



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

BÚSQUEDA DE LOS FRAGMENTOS NECESARIOS PARA QUE LAS
AZETOBENZOAZEPINONAS MUESTREN ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA Y
ANTITUBERCULOSA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
Q. JORGE ENRIQUE JURADO TASCO

Dr. ROBERTO MARTÍNEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, CDMX. JUNIO DE 2016



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**BÚSQUEDA DE LOS FRAGMENTOS NECESARIOS PARA QUE LAS
AZETOBENZOAZEPINONAS MUESTREN ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA
Y ANTITUBERCULOSA**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA
Q. JORGE ENRIQUE JURADO TASCO**



Ciudad de México. Junio 2016

JURADO ASIGNADO

Presidente:	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Vocal:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal:	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón
Vocal:	Dr. Eduardo González Zamora
Secretario:	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

El presente trabajo fue desarrollado en:

Instituto de Química, Departamento de Química Orgánica, laboratorio 2-11
UNAM

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en el siguiente evento científico:

XII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, 2016. Poster “Síntesis y actividad antituberculosa de galactopiranosidos de azetobenzazepinonas”, UPIIG-IPN ciudad de Silao, Guanajuato, México.

A Dios, por ser mi guía e inspiración para ser cada día una mejor persona.

A mi padre Benjamín y mi madre María por demostrarme con el paso de los años que los superhéroes si existen y que gracias a Dios yo tengo los mejores del mundo.

A mis hermanos Cristian, Diana y Juan, por su amor y apoyo en cada una de las etapas de mi vida, sin ellos este proyecto de venir a estudiar a México no hubiera sido posible, fueron los pilares de esta aventura.

A Julieth Suesca por enseñarme que uno en la vida tiene muchas opciones para elegir, tal vez la más difícil aunque no lo parezca sea escoger ser feliz. Pero sin duda alguna, es la mejor de todas. Te amo mucho bruja.

A mi familia, ellos son la esencia de mi vida.

Lo más importante

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A la Universidad Nacional Autónoma de México que me acogió como estudiante brindándome la posibilidad de pertenecer a esta maravillosa universidad y poder cumplir un sueño, asimismo por ayudarme a crecer académicamente y personalmente. ¡GRACIAS UNAM!

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por todo el apoyo brindado tanto económico como administrativo que ha realizado a mi nombre desde el inicio de mis estudios de maestría hasta la su culminación.

El Dr. Roberto Martínez, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por transmitirme parte de sus conocimientos en química orgánica y contribuir en mi formación como profesional, ¡simplemente gracias Doctor!

Al Dr. Rubén Omar Torres Ochoa, por acompañarme en la mayor parte de mi estancia en el LSO 2-11 compartiéndome su amplio conocimiento como doctor y consejero del presente trabajo, por aguantar tantas locuras y principalmente por ser un excelente compañero de trabajo enseñándome que ante todo hay que ser humilde para llegar lejos en la vida.

Al PAPIIT por el apoyo económico brindado del proyecto de investigación IN208015.

Al Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamientos para Enfermedades Infecciosas (NUATEI-IIB-UNAM).

Al CONACyT por brindarme una beca para realizar mis estudios de posgrado en México (Número de becario 338086), haciendo posible la realización de esta investigación, también por apoyar a cada una de las personas que como yo tienen el deseo de descubrir el encantador mundo del saber dejando en alto el prestigio académico que posee México.

Al comité sinodal: Dr. Rafael Castillo Bocanegra, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón, Dr. Eduardo González Zamora y Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por sus recomendaciones y comentarios sobre la tesis.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y al Maestro José Manuel Méndez Stivalet por brindarme parte de su gran conocimiento tanto en la tesis como en las asignaturas que pude cursar con ellos. ¡GRACIAS!

Reconocer y agradecer al Instituto de Química de la UNAM, por acogerme en sus instalaciones y en especial al personal técnico-académico por todas las asesorías y facilidades brindadas: Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya (IR), M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. María de los Ángeles Peña González y Dra. Beatriz Quiroz García (RMN), Dr. Francisco Javier Pérez Flores y Dra. María del Carmen García González (Masas), M. en C. Simón Hernández Ortega (Rayos X) y M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan (Pruebas de actividad citotóxica), gracias por la colaboración brindada.

A mis compañeros de laboratorio por hacer esta aventura más amena y agradable, siempre los recordaré y de todo corazón gracias a: Fátima López, Daniel Maldonado, Gustavo Pretelin, Rosa Chávez, Martha Mayorquín, David León, William García, y muchos más.

Un agradecimiento muy especial a Jeferson Mateus y Adriana Luque por abrirme las puertas de su corazón, por tenerme paciencia, y antes todo ser cómplices de la mayoría de mis ocurrencias, se ganaron una parte de mi corazón y siempre serán más que unos amigos, unos hermanos. ¡Los Quiero Mucho!

La mente es igual que un paracaídas, solo funciona si se abre porque en los momentos de crisis, sólo la imaginación es más importante que el conocimiento, ya que si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo.

Albert Einstein

ABREVIATURAS Y FÓRMULAS

°C	Grados centígrados
ATR	Reflectancia Total Atenuada
ccf	Cromatografía en Capa Fina
COSY ^1H - ^1H	Espectroscopia de correlación
g	Gramos
g/mol	gramos por mol
h	Horas
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiples enlaces
HSQC	Correlación heteronuclear cuántica sencilla
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m/z	Relación masa carga
M^+	Ión molecular
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmoles	Milimoles
min	Minutos
P.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón

RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
ν	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico
AcOEt	Acetato de etilo
atm	Atmósfera
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución
EM DART	Espectrometría de masas por análisis directo en tiempo real
eq	Equivalente
NEt ₃	Trietilamina
BBr ₃	Tribromuro de boro
NBP.	<i>N</i> -bromofthalimida
N. R.	No hubo reacción
Ni/Raney	Níquel Raney
NOESY	Espectroscopia del Efecto Nuclear Overhauser
s. a.	Sin actividad
t. a.	Temperatura ambiente

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	1
1 ANTECEDENTES	3
1.1 TUBERCULOSIS	3
1.2 CÁNCER	5
1.3 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DE SISTEMAS BICÍCLICOS β -LACTÁMICOS FUSIONADOS CON <i>N</i> -CABEZA DE PUENTE	6
1.4 CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA BICÍCLICO BENZOAZEPINONA	9
1.5 CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO AZETOBENZOAZEPINA	12
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3 HIPÓTESIS	14
4 OBJETIVOS	14
4.1 OBJETIVO GENERAL	14
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
5 PARTE EXPERIMENTAL	15
5.1 METODOLOGÍA IMPLEMENTADA	16
5.2 OBTENCIÓN DE LA (<i>E/Z</i>)-OXIMA-6-METOXI-3,4-DIHIDRONAFTALEN-1-(2 <i>H</i>)-ONA <u>1</u>	18
5.3 REORDENAMIENTO DE BECKMANN: OBTENCIÓN DE LAS LACTAMAS <u>2</u> Y <u>3</u>	19
5.4 TIONACIÓN DE LAS LACTAMAS <u>2</u> Y <u>3</u> : OBTENCIÓN DE LAS TIOAMIDAS <u>4</u> Y <u>8</u>	20
5.5 OBTENCIÓN DE LOS METILTIOIMIDATOS <u>5</u> Y <u>9</u>	21

5.6	REACCIÓN DE CICLOADICIÓN DE STAUDINGER CETENA- IMINA: OBTENCIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS <u>6</u> , <u>7</u> , <u>10</u> Y <u>11</u>	23
5.7	DESULFURACIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS <u>6</u> , <u>7</u> , <u>10</u> Y <u>11</u>	27
5.8	<i>O</i> -DESMETILACIÓN: OBTENCIÓN DE LAS 7- HIDROXIAZETOBENZO-AZEPINAS <u>16</u> Y <u>17</u>	30
5.9	INTENTO DE <i>O</i> -DESMETILACIÓN: OBTENCIÓN DE LOS TIOÉSTERES BICÍCLICOS <u>18</u> Y <u>19</u>	32
5.10	OBTENCIÓN DE LA ACETOBROMO- α -D-GALACTOSA <u>20</u>	34
5.11	ENSAYO DE <i>O</i> -ALQUILACIÓN: OBTENCIÓN DE LA 7- CLOROETOXI AZETOBENZOAZEPINA <u>21</u>	35
6	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
6.1	OBTENCIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS <u>6</u> , <u>7</u> , <u>10</u> y <u>11</u>	37
6.1.1	Síntesis de la cetoxima <u>1</u>	37
6.1.2	Reordenamiento de Beckmann	37
6.1.3	Tionación de las lactamas <u>2</u> y <u>3</u>	41
6.1.4	<i>S</i> -metilación de las tioamidas <u>4</u> y <u>8</u>	41
6.1.5	Reacción de cicloadición de Staudinger cetena-imina	42
6.2	MODIFICACIONES ESTRUCTURALES A LOS SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS	46
6.2.1	Desulfuración con Nickel- Raney	46
6.2.2	<i>O</i> -Desmetilación	47
6.3	OBTENCIÓN DE LOS SISTEMAS TIOÉSTERES BICÍCLICOS <u>18</u> Y <u>19</u>	49
6.4	INTENTO DE <i>O</i> -GLICOSIDACIÓN	54
6.5	EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS	55

6.5.1	Actividad citotóxica	55
7	CONCLUSIONES	61
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	ANEXOS	69

RESUMEN

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados como la 2-azetidionona y la benzo[*b*]azepina han demostrado tener un amplio espectro de actividades biológicas. En especial el anillo de la 2-azetidionona también llamada β -lactámico, es considerada un compuesto con actividad antibacterial y se ha convertido en blanco de interés en los campos de la química sintética y farmacéutica. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (2-11) se implementó una ruta de síntesis para estos heterociclos, basada en dos reacciones; un reordenamiento de Beckmann y una reacción de cicloadición de Staudinger.

Con el propósito de crear nuevas moléculas de estos dos sistemas heterocíclicos, en el presente trabajo se describe la síntesis de 4-azetobenzoazepinas, así como su modificación estructural y su evaluación de actividad citotóxica en 9 líneas celulares cancerosas, evidenciando para algunos compuestos una interesante citotoxicidad, dando valores de inhibición del crecimiento celular altos y moderados por lo que se determinó su CI_{50} .

Por otra parte, durante el estudio e implementación de la ruta de síntesis se encontró que al tratar dos de las azetobenzoazepinas con dos ácidos de Lewis o un ácido de Brønsted Lowry, dan productos de reordenamientos que involucran diversos enlaces del núcleo de la azetidionona, determinando su configuración relativa a través del experimento de NOESY y corroborándola para un producto, por difracción de rayos X.

INTRODUCCIÓN

El papel que desempeñan los compuestos heterocíclicos en el desarrollo de la química orgánica y de sectores estratégicos de la sociedad, es ampliamente reconocido y su impacto es cada día más evidente. Son los andamios estructurales básicos de muchas moléculas prodigiosas producidas por la naturaleza y por el hombre, las cuales presentan un amplio rango de actividad biológica, y son, por tanto, utilizadas en el diseño y desarrollo de nuevos y más eficientes medicamentos para el tratamiento y la prevención de numerosas enfermedades y trastornos que afectan a los seres humanos. Entre estas enfermedades se encuentran la Tuberculosis, una enfermedad infecciosa causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis* que hoy en día sigue siendo una de las enfermedades contagiosas más mortales del mundo. En el 2014, 1,5 millones de personas murieron por esta enfermedad.¹ También se encuentra el Cáncer, una enfermedad que se caracteriza por la proliferación incontrolada de células, la cual puede ser rápida o lenta dependiendo del tipo de cáncer. El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2012.²

Es por ello que diversos centros de investigación a nivel mundial, centran sus esfuerzos en la búsqueda y desarrollo de nuevos heterosistemas, que puedan proporcionar una posible cura a estas enfermedades, que a la vez actúen a menor dosis, sean más selectivos y presenten una disminución de los efectos secundarios.

Los β -lactámicos que son uno de los tres principios activos más importantes de los antibióticos³ y los derivados heterocíclicos que lo contienen son fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas⁴ y algunos otros han mostrado actividad anticancerígena.⁵ Es por ello, que la búsqueda de nuevos tipos de compuestos β -lactámicos bioactivos se ha convertido en uno de los grandes retos de la química farmacéutica.

Dada la importancia biológica que exhibe dicho heterociclo, en nuestro grupo de trabajo se planteó la síntesis de los compuestos **6** y **10**, un sistema tricíclico con un anillo β -lactámico

fusionado a un sistema benzazepínico, y una vez obtenidos, se evaluó la actividad antituberculosa para **6** y la actividad citotóxica para **10** obteniéndose los siguientes resultados:

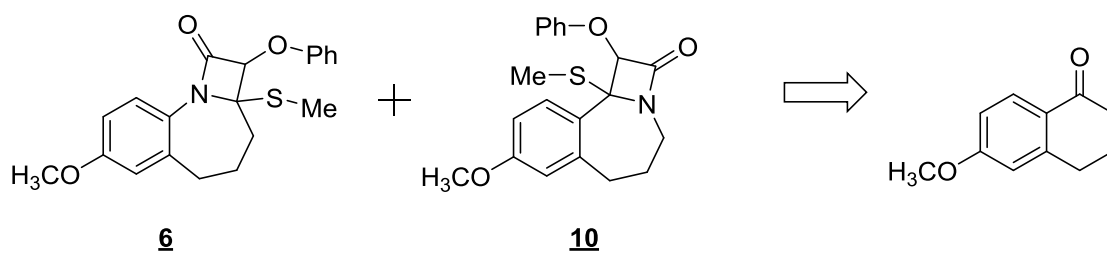
Actividad Antituberculosa valores de CI ₅₀ (μM)	
Comp.	Cepa H37Rv
6	1.89
RIF	0.55

RIF : Rifampicina

Actividad citotóxica valores de CI ₅₀ (μM)						
Comp.	U-251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
10	2.02±0.3	1.15±0.1	0.15±0.05	0.27±0.02	2.7±1.6	0.51±0.07
CPT	0.024±0.005	0.12±0.01	0.59±0.02	0.13±0.005	0.16±0.01	0.15±0.009

CPT: Camptotecina

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente y con ánimo de contribuir en la búsqueda de nuevas moléculas con destacada actividad citotóxica y antituberculosa, en el presente trabajo de investigación se describe la síntesis de **6** y **10** partiendo de la 6-metoxitetralona e incluye como reacciones claves el reordenamiento de Beckmann y la reacción de cicloadición de Staudinger.



Asimismo se explora el papel que desempeña en la actividad citotóxica y antituberculosa:

- 1) la posición del N;
- 2) el cambio de fenóxido por metóxido;
- 3) la eliminación del grupo tiometilo y
- 4) la eliminación del grupo metoxilo aromático para formar un OH fenólico.

1 ANTECEDENTES

1.1 TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es una enfermedad crónica, que afecta principalmente al sistema respiratorio.⁶ Es causada por el complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), y se adquiere principalmente por vía aérea. Aunque se trata principalmente de una enfermedad pulmonar (85%), afecta también a otros órganos y tejidos. Puede ser mortal si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Actualmente se considera un severo problema de salud pública la presencia de cepas farmacorresistentes.

De acuerdo con información del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiNaVE), México registra cada año unos 15 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar y alrededor de 2 mil defunciones, principalmente en el occidente y Golfo de México y con menor incidencia en los estados del centro de la República.⁷ Uno de los principales factores que la convierte en una emergencia sanitaria mundial, es la resistencia desarrollada por la cepa *Mtb* hacia fármacos ampliamente utilizados, los cuales fueron desarrollados hace décadas. Debido a esto, se ha recurrido a quimioterapias combinadas de antibióticos de primera y segunda línea, implicando el uso de estos antibióticos durante periodos de 6 hasta 24 meses, lo que resulta en una falta significativa de la adherencia del paciente a la terapia a largo plazo.⁸

Históricamente, una de las clases terapéuticas más eficaces de antibacterianos han sido los antibióticos β -lactámicos. Esta clase de compuestos inhibe la enzima bacteriana D,D-transpeptidasa, la cual cataliza la etapa final del entrecruzamiento de las cadenas que constituyen al peptidoglicano.⁹

La resistencia a múltiples fármacos, en especial a los antibióticos β -lactámicos en la *M. tuberculosis*, surge de una β -lactamasa clase A cromosómicamente codificada (clasificación Ambler) que cataliza la hidrólisis del anillo β -lactámico, impidiendo así su acción antibacteriana.^{9,10}

La administración de antibióticos β -lactámicos con inhibidores de las β -lactamasas mostraron buenos resultados contra la *M. tuberculosis*; tal es el caso de la mezcla amoxicilina con ácido clavulánico (Figura 1), el cual inactiva irreversiblemente a dichas enzimas.¹¹

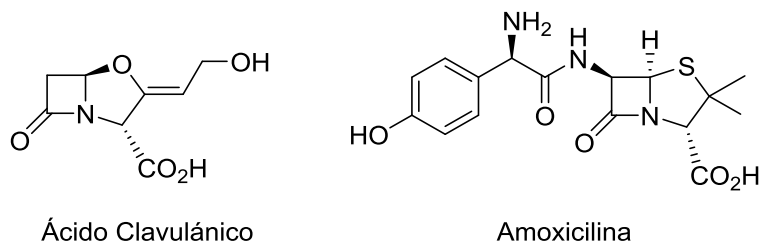


Figura 1. Estructuras del Ácido Clavulánico y la Amoxicilina.

Dentro de este contexto, la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la bedaquilina (Figura 2) para el tratamiento de la TB, resistente a múltiples fármacos, en adultos cuando no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. Este fármaco anti-TB con un nuevo mecanismo de acción, es el primer fármaco nuevo en los últimos 40 años.¹²

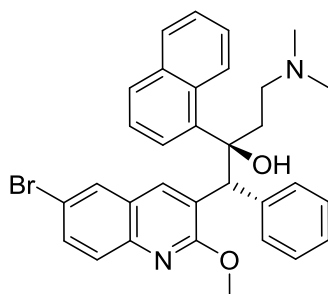


Figura 2. Bedaquilina nuevo fármaco Anti-TB.

Sin embargo, con el surgimiento de cepas multirresistentes, hay una necesidad imperiosa para desarrollar nuevas farmacoterapias que contrarresten la infección. Teniendo en cuenta lo anterior, el grupo de investigación del Dr. Roberto Martínez, en trabajos previos, sintetizó la 2-fenoxi-2a-(metiltio)-7-metoxi-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*f*]azepin-1(2*H*)-ona **6** la cual inhibe el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* con un valor de $IC_{50} = 1.89 \mu M$, motivando la exploración de este sistema tricíclico con el fin de determinar

si las modificaciones estructurales sobre dicho heterosistema son favorables o no para la actividad antituberculosa.

1.2 CÁNCER

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y la propagación no controlada de células anormales. Si la propagación no se controla puede producir la muerte. El cáncer es causado tanto por factores externos (el tabaco, los organismos infecciosos, una dieta poco saludable, químicos, y radiación), como factores internos (mutaciones genéticas heredadas, hormonas, y condiciones inmunes). Estos factores pueden actuar juntos o en secuencia para iniciar o promover la carcinogénesis. Sin embargo, diez años o más deben pasar entre la exposición a los factores externos y la detección del cáncer. Los tratamientos incluyen la cirugía, la radiación, la quimioterapia, la terapia hormonal, la terapia inmune y la terapia dirigida (medicamentos que específicamente puedan interfieran con el crecimiento de células de cancerosas).¹³

Cada año, “*La Sociedad Americana del Cáncer*” estima el número de nuevos casos de cáncer y las muertes relacionadas con este padecimiento en los Estados Unidos de América y compila los datos más recientes sobre la incidencia, mortalidad y supervivencia. En 2015 se pronosticó un total de 1,658,370 nuevos casos y 589,430 muertes.¹⁴ El cáncer es la segunda causa más común de muerte en los EE.UU, sólo superada por las enfermedades del corazón, y es la responsable de casi una de cada 4 muertes.¹³ El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte entre los hombres en los países menos desarrollados y el cáncer de mama entre las mujeres. Otras causas de muerte por cáncer en los países más desarrollados son el cáncer colorrectal en hombres y mujeres, y el cáncer de próstata en los varones. En los países menos desarrollados, el cáncer de estómago y de hígado en hombres y cáncer de cuello uterino entre las mujeres, también son las principales causas de muerte.¹⁵

Existen muchos tipos de tratamientos para el cáncer y la elección de la terapia depende del tipo de cáncer y la extensión del mismo, aunque los tipos más comunes de tratamiento contra el cáncer son cirugía, quimioterapia y radioterapia. La **cirugía** es a menudo la

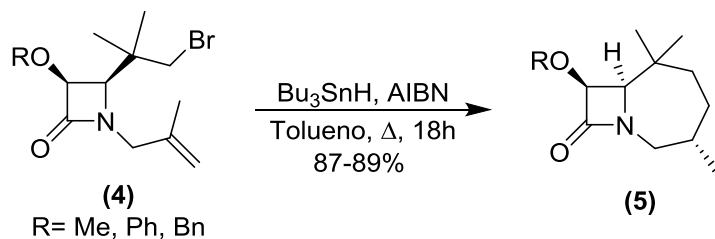
primera opción de tratamiento si se puede extirpar el tumor del cuerpo. A veces sólo se puede eliminar parte del tumor. Antes o después de la cirugía, se puede usar radiación, quimioterapia o ambas para reducir el tumor. El término **quimioterapia** se refiere al uso de medicamentos para destruir las células cancerosas. Por lo general, los medicamentos se administran vía intravenosa o se toman vía oral. Luego, los medicamentos de quimioterapia viajan a través del torrente sanguíneo, logrando alcanzar las células cancerosas que pueden haberse propagado del tumor a otros lugares del cuerpo (metástasis). Y por otro lado, la radioterapia utiliza rayos de alta energía (como rayos X) para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de tumores. La radiación puede provenir desde el exterior del cuerpo (radiación externa) o mediante materiales radiactivos colocados directamente en el tumor (radiación interna o implantes radiactivos). El tratamiento con radiación externa es similar a someterse a una radiografía. La radiación en sí no causa dolor, aunque el daño a los tejidos puede causar efectos secundarios.¹⁶

Recientemente la 1-fenoxi-10b-(metiltio)-8-metoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*c*]azepin-2(1*H*)-ona **10**, sintetizada por el grupo de investigación del Dr. Roberto Martínez, mostró actividad citotóxica en varias líneas celulares neoplásicas motivando al igual que su regioisómero **6** a la exploración de sus sustituyentes con el fin de comprobar si las modificaciones de estos grupos son favorables o no para la actividad antiproliferativa.

1.3 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DE SISTEMAS BICÍCLICOS β-LACTÁMICOS FUSIONADOS CON N-CABEZA DE PUENTE

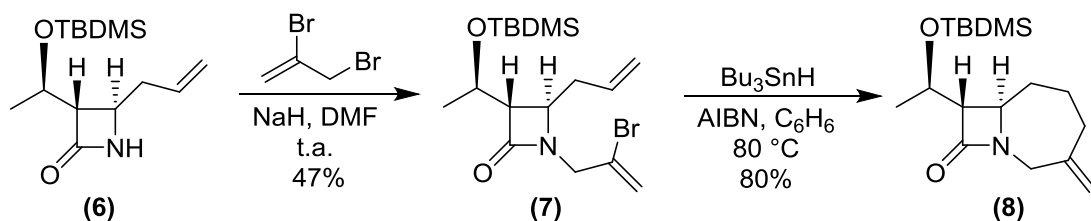
El amplio espectro biológico que presentan los derivados de los compuestos β-lactámicos ha impulsado la implementación de protocolos de síntesis, que han permitido acceder a estos compuestos de una forma sencilla, destacando que la mayoría de los compuestos β-lactámicos biológicamente activos contienen en su estructura un esqueleto bicíclico con un átomo de nitrógeno en la cabeza de puente. Un ejemplo son las 3,6,6-trimetil-1-azabicyclo[5.2.0]nonan-9-onas (**5**), sintetizadas por Leemans y colaboradores mediante

ciclación radicalaria de las alquenil-azetidionas (**4**), utilizando Bu_3SnH y AIBN como iniciador (Esquema 1).¹⁷



Esquema 1. Metodología desarrollada por Leemans y colaboradores para la obtención de la azabiciclo[5.2.0]nonan-9-ona (**5**).

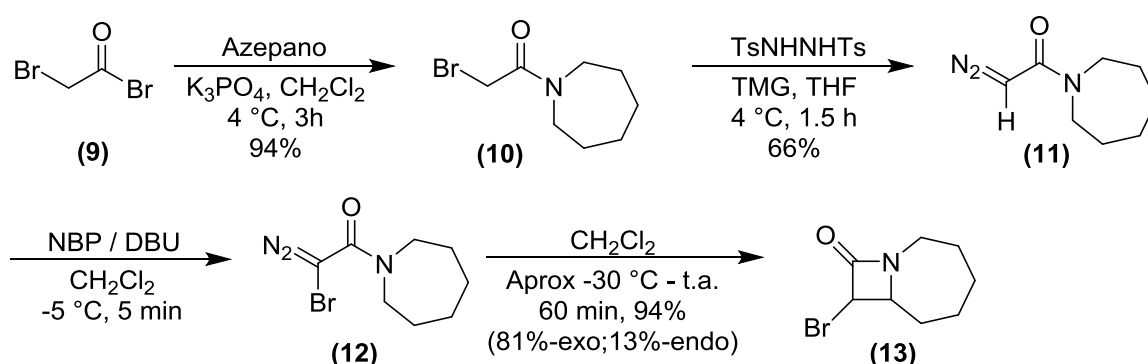
El compuesto (7R,8S)-8-[(1R)-(ter-butil-dimetil-siloxi)-etil]-3-metilen-1-azabiciclo[5.2.0]nonan-9-ona (**8**) fue preparado por Magdalena W. y colaboradores, de acuerdo al Esquema 2. La primera etapa consistió en la alquilación de la 4-alil-2-azetidionona (**6**) con el 2,3-dibromopropeno, dando el 4-alil-1-(2-bromoalil)-2-azetidionona (**7**), el cual fue convertido en el producto **8** mediante una ciclación intramolecular del radical vinilo con el doble enlace del alilo, promovida por el Bu_3SnH en presencia de cantidades catalíticas de AIBN.¹⁸



Esquema 2. Síntesis de la 1-azabiciclo[5.2.0]nonan-9-ona (**8**) a través de la ciclación radicalaria intramolecular de (**7**).

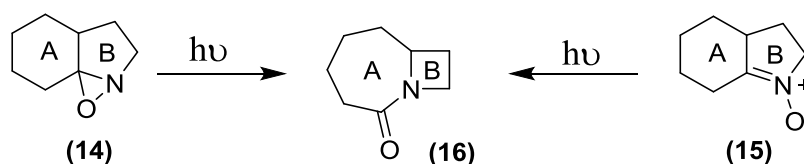
Åsmund y Tore en el 2013 desarrollaron una ruta sintética para obtener el compuesto **13** a partir del bromuro de bromoacetilo (**9**). La metodología empleada constó de las 4 etapas que se presentan en el Esquema 3. La primera etapa consistió en una sustitución

nucleofílica acílica del bromuro de acilo **9** con azepano en presencia de fosfato tripotásico, para obtener la α -bromoacetamida **10**, compuesto que a continuación fue transformado en la diazoacetamida **11** bajo una modificación de las condiciones de Toma y colaboradores.¹⁹ Una vez obtenido el compuesto **11**, se realizó una bromación con *N*-bromofalimida (NBP) en presencia de DBU para obtener la α -bromodiazoacetamida (**12**), la cual finalmente fue sometida a una reacción intramolecular de inserción C–H para formar el compuesto α -bromo- β -lactámico (**13**).²⁰



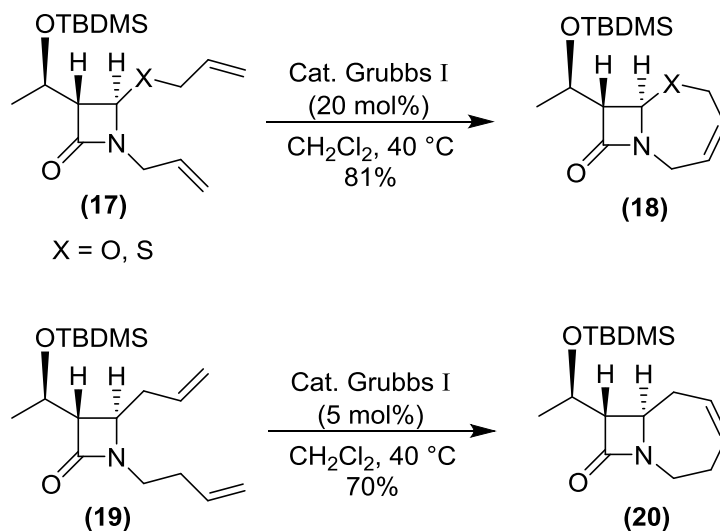
Esquema 3. Metodología desarrollada por Åsmund y Tore para la obtención de la 8-bromoazabicyclo [5.2.0]nonan-9-ona (**13**).

El fotoreordenamiento intracíclico de oxaziridinas es otra variante sintética empleada para la obtención del sistema azabicyclo[5.2.0]nonan-2-ona. Así por ejemplo, la síntesis de **16** se realizó mediante un reordenamiento fotoquímico de la oxaziridina **14** o la nitrona **15** como se muestra en el Esquema 4.²¹



Esquema 4. Expansión del anillo A y contracción del B mediante la fotólisis de la oxaziridina (**14**) y la nitrona (**15**).

La metátesis con cierre de anillo de los sistemas 1,8-nonadienos **17** y **19** promovida por catalizadores de Grubbs, para obtener los 6-oxa-, y 6-tio-1-azabicyclo[5.2.0]non-3-en-9-onas (**18**) y el azabicyclo[5.2.0]non-4-en-9-ona (**20**) (Esquema 5), es un ejemplo de construcción del sistema β -lactámicos bicíclico, vía un acoplamiento C–C (sp^2-sp^2).¹⁸



Esquema 5. Metátesis de los sistemas dienos (**17**) y (**19**).

1.4 CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA BICÍCLICO BENZOAZEPINONA

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, se constata que la construcción del anillo de la benzoazepinona se puede lograr mediante la implementación de metodologías apropiadas, que se basan en la generación de un enlace C–C mediante una condensación de Dieckmann,²² una condensación aldólica en su versión intramolecular,²³ una condensación tipo Claisen,²⁴ y por metátesis,^{25,26} o bien, a través de la formación de un nuevo enlace C–N.^{27–30} Así mismo, los rearrreglos de expansión de carbociclos de seis miembros con inserción anular simultánea de un átomo de nitrógeno, como los reordenamientos de Beckmann^{31,32} y de Schmidt,^{33–35} forman parte de las metodologías que frecuentemente se utilizan para preparar derivados de la benzoazepinona.

Todos estos métodos de construcción del sistema de la benzoazepinona están ampliamente descritos y en esta breve reseña sólo se hará referencia a los sistemas de interés de la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-ona (**21**) y la 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona (**22**). (Figura 3)

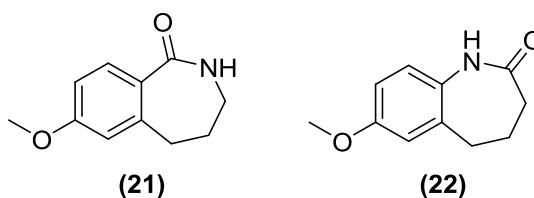
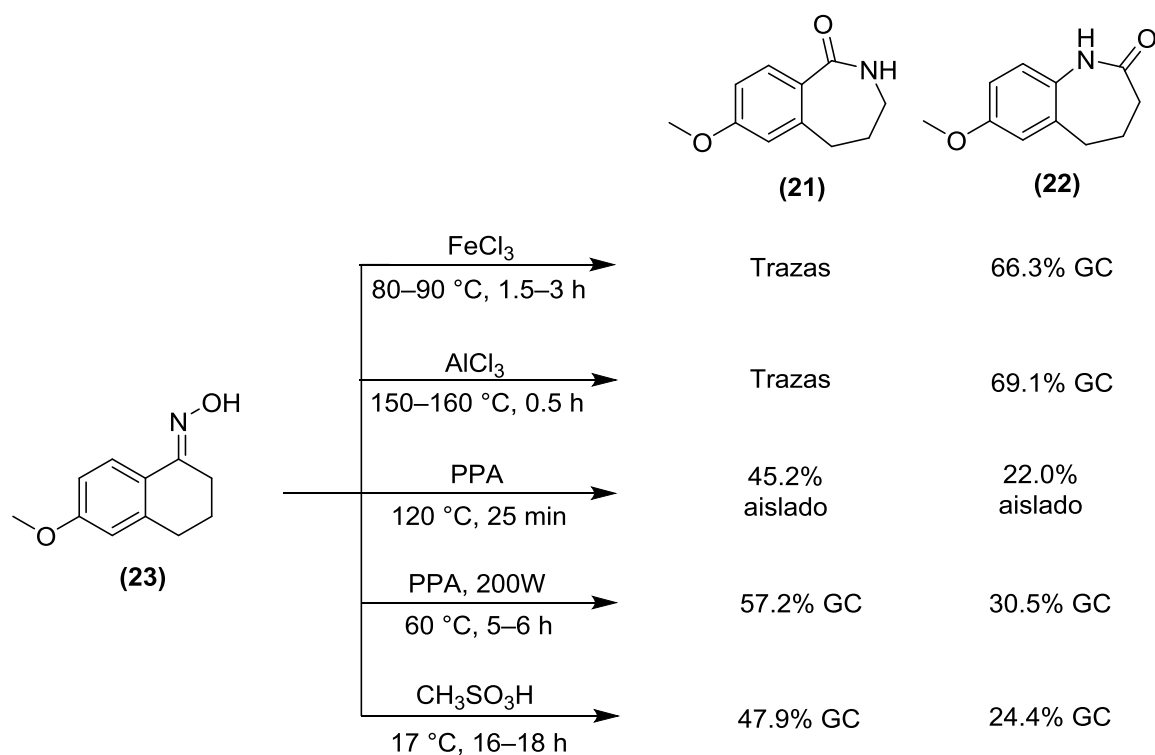


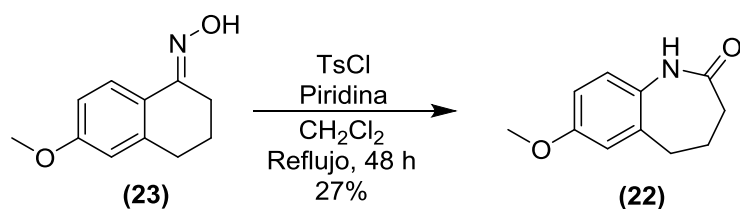
Figura 3. Estructura química de las benzoazepinonas (**21**) y (**22**).

Un ejemplo que ilustra la construcción del núcleo de la benzoazepinona como resultado de la inserción de un nitrógeno en la etapa clave de la síntesis, es el reportado por Feng-Yu Piao y colaboradores quienes describieron la síntesis de estos sistemas utilizando una oxima cíclica como el producto de partida. Tal como se aprecia en el Esquema 6, usando el reordenamiento de Beckmann de la *E*-cetooxima (**23**) catalizada por diferentes ácidos; se logra la conversión de éstas a sus regioisómeros **21** y **22**.³⁶ Estos precursores estratégicos poseen las características estructurales apropiadas para ser sometidas a una tiónación del carbonilo y subsecuente *S*-alquilación, para finalmente ser sometidas a una reacción de cicloadición de Staudinger que permite construir el sistema tricíclico de interés.



Esquema 6. Reordenamiento de Beckmann catalizada por diferentes ácidos.

Por una metodología análoga a la anterior, la lactama **22** fue preparada regioselectivamente por Jayne L. Kenwright y colaboradores, quienes bajo condiciones suaves del reordenamiento de Beckmann de la *E*-cetooxima **23** obtuvieron el producto deseado como se muestra en el Esquema 7.³⁷

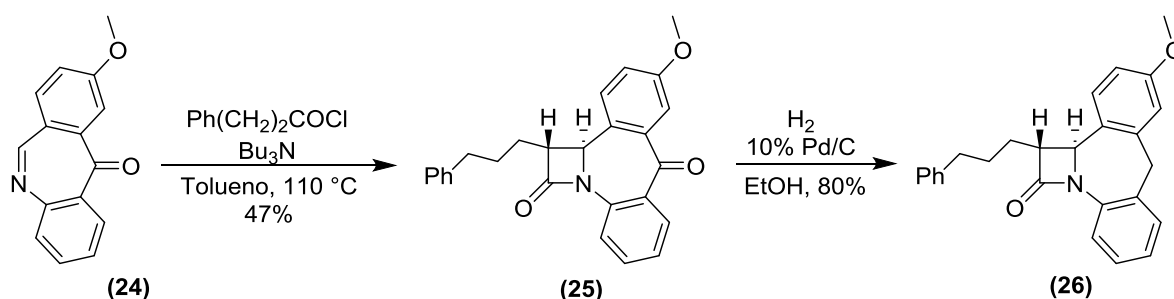


Esquema 7. Síntesis regioselectiva de la lactama (**22**).

1.5 CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO AZETOBENZOAZEPINA

La amplia gama de propiedades fármaco-biológicas que presentan los derivados de los β -lactámicos en especial como agentes antimicrobianos, ha motivado el desarrollo de nuevas y más versátiles rutas sintéticas para obtener esta clase de compuestos. Como consecuencia de ello, un gran número de metodologías para la construcción de sistemas que incluyen el núcleo β -lactámicos se han desarrollado y el tema ha sido ampliamente documentado. La cicloadición de cetena-imina, también conocido como la reacción de Staudinger es uno de los métodos más frecuentemente empleados para la construcción del anillo β -lactámico.^{38,39} A continuación se describen algunos ejemplos de esta metodología.

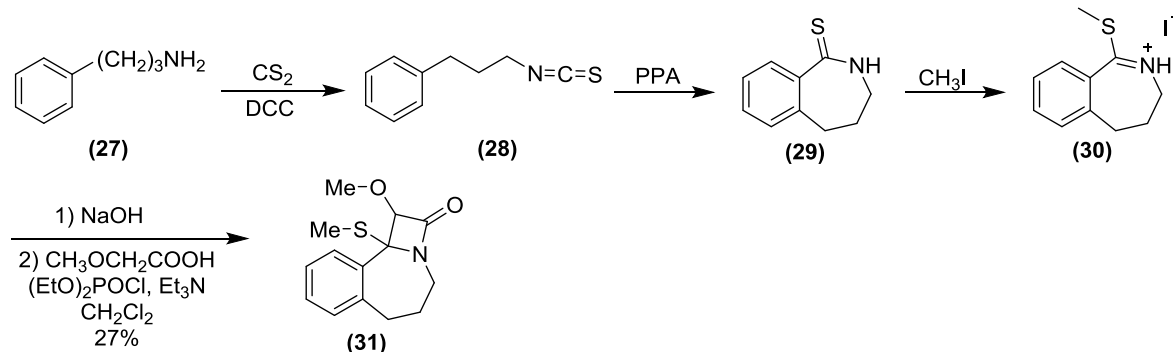
Una metodología que ejemplifica el uso de esta reacción es la reportada por Adriano Afonso y colaboradores,⁴⁰ quienes a partir de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-ona (**24**) con cloruro de fenilvalerilo en presencia de tributilamina en tolueno, lograron la síntesis del compuesto tetracíclico **25**. La reducción catalítica del grupo carbonilo de **25** proporcionó el sistema β -lactámico final (**26**) Esquema 8.



Esquema 8. Ruta sintética empleada para la obtención del sistema β -lactámico tetracíclico fusionado (**26**).

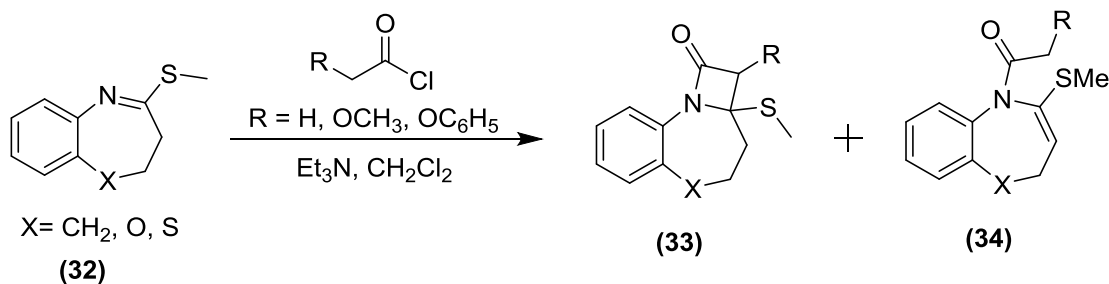
Con un enfoque similar, en 1994, Bansi Lal y colaboradores reportaron la síntesis de la azetobenzazepina **31** (Esquema 9), a partir de la 3-fenilpropilamina (**27**), la cual fue convertida en el isotiocianato **28**, que fue ciclado con PPA, para generar la tiolactama (**29**). El tratamiento de **29** con yoduro de metilo condujo al *S*-metiltioimidato protonado (**30**), el

cual fue sometido a la formación del anillo β -lactámico, utilizando ácido metoxiacético, clorofosfato de dietilo y trietilamina en diclorometano para dar el compuesto **31**.⁴¹



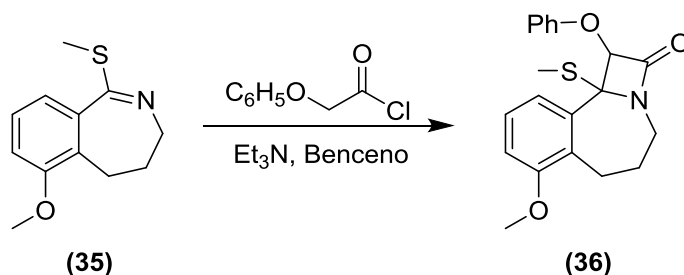
Esquema 9. Síntesis empleada por Bansil Lal y colaboradores para la obtención de la azetobenzoazepina (**31**).

Esta metodología también fue empleada por Susanne Pippich y colaboradores en la síntesis de la azetobenzooxa/tioazepina **33**, a partir de los metiltioimidatos **32** a través de una reacción de Staudinger con cetenas generadas *in situ* a partir de los cloruros de acetyl α -sustituidos bajo condiciones básicas (Esquema 10).⁴²



Esquema 10. Reacción de los metiltioimidatos (**32**) con cloruros de acetyl α -sustituidos.

Un protocolo más reciente es el reportado por Roberto Martínez y colaboradores,⁴³ quienes mediante la implementación de la cicloadición de cetena-imina (reacción de Staudinger) como etapa clave, a partir del derivado **35** obtuvieron la azetobenzoazepina **36**, empleando el cloruro de fenoxi acetilo y trietilamina en benceno.



Esquema 11. Metodología empleada por Roberto Martínez y colaboradores para la obtención de la azetobenzoazepina (36).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Queda en evidencia que el cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial lo mismo que la tuberculosis, y que tanto las células cancerosas como *M. tuberculosis* presentan, entre otros efectos no deseados, resistencia a múltiples fármacos que se administran para su tratamiento, por lo cual existe la necesidad imperiosa para desarrollar nuevas farmacoterapias que contrarresten dicha resistencia.

3 HIPÓTESIS

Las transformaciones estructurales sobre los sistemas tricíclicos **10** y **6** modificarán su actividad antiproliferativa y antituberculosa.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar las azetobenzoazepinas **6**, **7**, **10**, y **11**, así como realizar una serie de cambios estructurales con el fin de probar si los cambios propuestos podrían mejorar o no su actividad antiproliferativa y antituberculosa.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

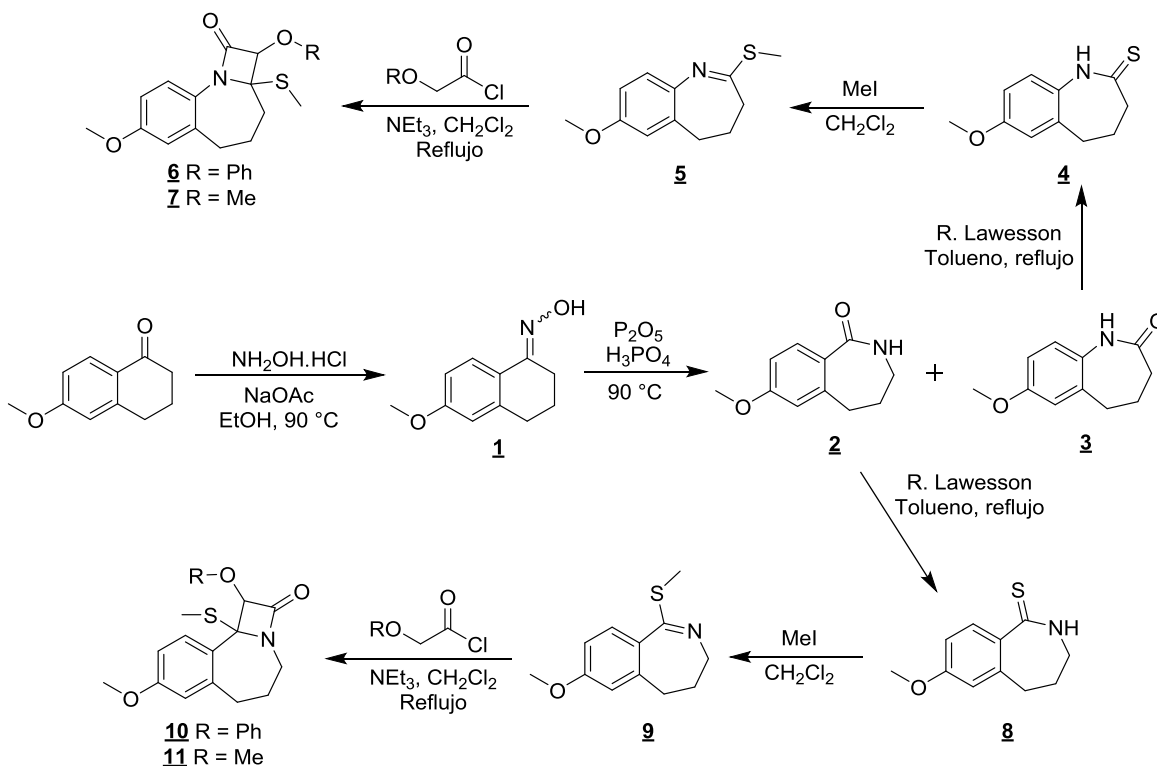
- 4.2.1 Determinar las condiciones necesarias para obtener los mejores rendimientos de reacción.
- 4.2.2 Sintetizar los intermediarios especificados en el Esquema 12: la oxima 1, las lactamas 2 y 3, las tioamidas 4 y 8, así como los metiltioimidatos 5 y 9.
- 4.2.3 Caracterizar los compuestos intermediarios y finales mediante técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y por espectrometría de masas.
- 4.2.4 Evaluar la actividad antiproliferativa y antituberculosa de los compuestos finales.

5 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos empleando un aparato Mel-Temp II. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) fueron adquiridos con los espectrómetros Eclipse 300 MHz JEOL y Unity Inova 500 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ($\delta = 0$ ppm), dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) o bien acetona hexadeuterada (CD_3COCD_3). En tanto que los espectros de RMN ^{13}C se adquirieron a 75 y 125 MHz en los mismos aparatos. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron generados en un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker, en tanto que para los espectros de masas se empleó el espectrómetro JEOL JMS-T100LC que utiliza el análisis directo en tiempo real (DART). La estructura de rayos X así como los datos cristalográficos fueron adquiridos con ayuda de un difractor Bruker Smart Apex CCD. Por otra parte, todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (ccf) y para su visualización se usó luz UV o *p*-anisaldehído o bien solución acuosa básica de permanganato de potasio (KMnO_4). Las cromatografías en columna tipo flash se realizaron con sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) del proveedor Macherey-Nagel GmbH & Co. Cada uno de los reactivos utilizados proviene de Aldrich. Los disolventes se destilaron de la siguiente manera: diclorometano, en presencia de hidruro de calcio (CaH_2); tolueno con benzofenona y sodio metálico. Todos los disolventes fueron destilados bajo atmósfera de nitrógeno.

5.1 METODOLOGÍA IMPLEMENTADA

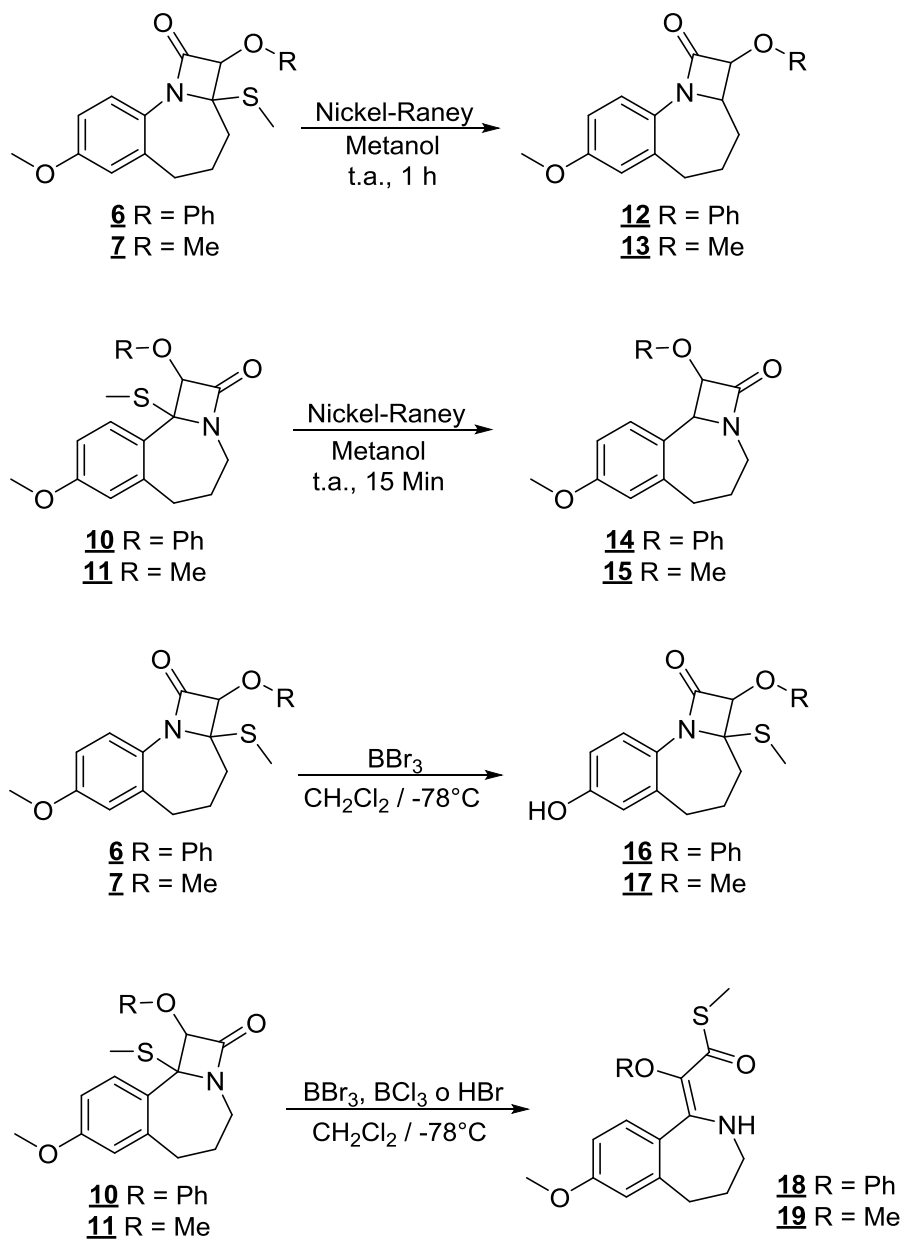
La síntesis de las moléculas fue realizada siguiendo la secuencia expresada en el Esquema 12, la cual involucra cinco pasos de reacción e inició con la formación de la oxima **1**, mediante la reacción de la 6-metoxitetralona con el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de acetato de sodio. A continuación se procedió a sintetizar las lactamas **2** y **3** mediante un reordenamiento de Beckmann de la cetoxima **1**, haciendo uso de ácido polifosfórico (APF) preparado *in situ* a partir de P_2O_5 y H_3PO_4 . El siguiente paso consistió en la tionación de las lactamas preparadas en el paso anterior con el reactivo de Lawesson, a reflujo de tolueno, generando las tioamidas **4** y **8**. Posteriormente se llevó a cabo la metilación de las tioamidas, con MeI en diclorometano, con lo cual se obtuvieron los metiltioimidatos **5** y **9**, los cuales finalmente se hicieron reaccionar con un cloruro de α -alcoxiacetilo en condiciones básicas obteniendo así las azetobenzazepinas **6**, **7**, **10**, y **11**.



Esquema 12. Ruta de síntesis empleada para la obtención de las azetobenzazepinas **6**, **7**,

10, y **11**.

Una vez obtenidas las azetobenzoazepinas **6**, **7**, **10**, y **11** se realizó la serie de modificaciones que se muestran en el Esquema 13.



Esquema 13. Modificaciones estructurales de las azetobenzoazepinas **6**, **7**, **10**, y **11**.

5.2 OBTENCIÓN DE LA (E/Z)-OXIMA-6-METOXI-3,4-DIHDIRONAFTALEN-1-(2H)-ONA 1

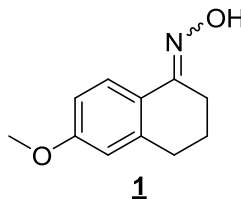


Figura 4. Estructura de la (E/Z)-oxima-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona 1.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 125 mL, provisto de un refrigerante, un agitador magnético, y una canasta de calentamiento, se disolvió 1 mmol de la 6-metoxitetralona en etanol. Una vez disuelta se le adicionó gota a gota una solución formada por 3.5 mmol de clorhidrato de hidroxilamina y 5.5 mmol de acetato de sodio disueltos en agua. Terminada la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 horas. Finalizado este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío, se lavó con abundante agua y se secó durante 2 horas.

5.2.1. (E/Z)-Oxima-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona 1. De 6.00 g (34.05 mmol) de 6-Metoxitetralona en 20 mL de etanol, 8.28 g (119.15 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 15.36 g (187.23 mmol) de acetato de sodio disueltos en 20 mL de agua; se obtuvieron 6.24 g (32.63 mmol, 96%) de 1, C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 124–125 °C (Lit.:⁴⁴ 124–125 °C).

5.3 REORDENAMIENTO DE BECKMANN: OBTENCIÓN DE LAS LACTAMAS

2 Y 3

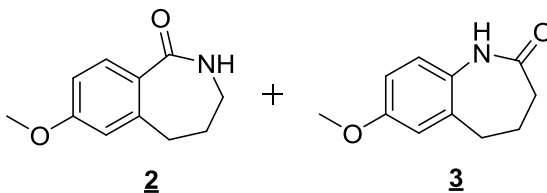


Figura 5. Estructuras de la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-ona 2 y la 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona 3.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de 2 bocas, provisto de un refrigerante, un agitador magnético, una canasta de calentamiento y un termómetro, se preparó el ácido polifosfórico (APF), para lo cual se disolvieron 27 g (190.22 mmol) de pentóxido de fósforo (P₂O₅) en 30 mL (56.40 g, 0.58 mol) de ácido fosfórico (H₃PO₄). A continuación se depositaron en una sola porción 2.0 g (10.46 mmol) de la cetoxima 1 y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, ésta se vertió muy lentamente sobre hielo finamente picado; se procedió a neutralizar con una solución de bicarbonato de sodio (10% p/v), se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de hexano–acetato de etilo (9:4). Los productos aislados fueron la lactama 2 y su regioisómero 3, respectivamente.

5.3.1 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-ona 2. Rendimiento: 1.36 g (7.11 mmol, 68%), C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 158–159 °C (Lit.:^{44,45} 159–160 °C).

5.3.2 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-ona 3. Rendimiento: 0.56 g (2.93 mmol, 28%), C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 142–143 °C (Lit.:^{44,45} 143–144 °C).

5.4 TIONACIÓN DE LAS LACTAMAS 2 Y 3: OBTENCIÓN DE LAS TIOAMIDAS 4 Y 8

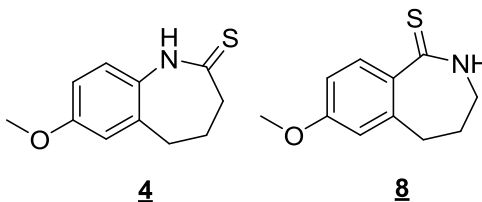


Figura 6. Estructuras de la 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-tiona 4, y la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-tiona 8.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 100 mL de 2 bocas, provisto de un refrigerante, un agitador magnético, una canasta de calentamiento y bajo atmósfera inerte, se depositó 1 mmol de la lactama 2 ó 3 y 0.45 mmol del Reactivo de Lawesson. Seguidamente se agregó cierto volumen de tolueno anhidro para que la concentración de la azepinona fuera de 0.14 M. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 2 horas; finalizado este lapso se dejó llegar a temperatura ambiente, el crudo de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de hexano–acetato de etilo (15:1).

5.4.1 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*b*]azepin-2-tiona 4. De 1.15 g (6.01 mmol) de la lactama 3 y 1.09 g (2.69 mmol) del Reactivo de Lawesson disueltos en 43 mL de tolueno anhidro, se obtuvieron 1.09 g (5.26 mmol, 87%) de 4, C₁₁H₁₃NOS (207.29 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 187–188 °C (Lit.:⁴⁶ 186–187 °C).

5.4.2 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-tiona 8. De 1.30 g (6.80 mmol) de la lactama 2 y 1.24 g (3.06 mmol) del Reactivo de Lawesson disueltos en 48.6

mL de tolueno anhidro, se obtuvieron 1.26 g (6.08 mmol, 89%) de **8**, C₁₁H₁₃NOS (207.29 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 114–115 °C (Lit.⁴⁷ 114–116 °C).

5.5 OBTENCIÓN DE LOS METILTIOIMIDATOS **5** Y **9**

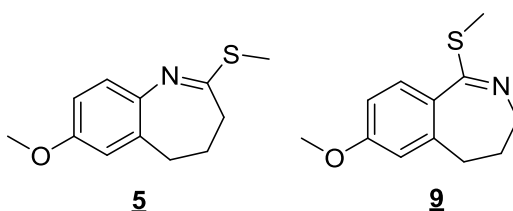


Figura 7. Estructuras de las 7-metoxi-2-(metiltio)-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*]azepina **5** y la 7-metoxi-1-(metiltio)-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*c*]azepina **9**.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 125 mL, equipado con un agitador magnético, se depositaron 1 mmol de la tioamida **4** ó **8** y se disolvieron en la cantidad apropiada de CH₂Cl₂ anhidro recién destilado de forma que la concentración fuera 0.12 M. El sistema se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, agitación vigorosa y baño de hielo, para agregar posteriormente, gota a gota, 2.86 mmol de yoduro de metilo (MeI). Sin retirar el baño de hielo, se dejó agitar de 10 a 15 min y luego se añadieron gota a gota 2.86 mmol más de MeI. Terminada la adición se retiró el baño de hielo, el matraz se protegió de la luz cubriéndolo con papel aluminio y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Concluido este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de K₂CO₃, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se llevó a sequedad.

5.5.1 7-Metoxi-2-(metiltio)-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*]azepina **5.** De 1.09 g (5.26 mmol) de la tioamida **4** y 1.87 mL (4.27 g, 30.08 mmol) de yoduro de metilo, disueltos en

43.8 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 1.07 g (4.83 mmol, 92%) de **5**, C₁₂H₁₅NOS (221.32 g/mol), como un líquido amarillo de baja viscosidad.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 4-CH₂-), 2.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 4 H, 3 y 5-CH₂-), 3.38 (s, 3 H, -SCH₃), 3.84 (s, 3 H, -OCH₃), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.06 (-SCH₃), 30.45 (4-CH₂-), 32.67 (3-CH₂-), 33.81 (5-CH₂-), 55.31 (-OCH₃), 112.0 (C-8), 114.47 (C-6), 124.51 (C-9), 132.56 (C-9a), 142.68 (C-5a), 156.05 (C-7), 172.05 (C-2).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2925 (-CH₃)_{alif}, 1583 (C=N), 1464 (C=C)_{arom} cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 222 (100) [M + H]⁺.

EM AR (DART): calculada para [C₁₂H₁₅NOS + H] 222.09526; encontrada 222.09529.

5.5.2 7-Metoxi-1-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-benzo[c]azepina 9. De 1.26 g (6.08 mmol) de la tioamida **8** y 2.16 mL (4.93 g, 34.76 mmol) de yoduro de metilo, disueltos en 50.6 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 1.34 g (6.08 mmol, 100%) de **9**, C₁₂H₁₅NOS (221.32 g/mol), como un líquido amarillo de baja viscosidad.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4-CH₂-), 2.46 (s, 3 H, -SCH₃), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 3-CH₂-), 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 5-CH₂-), 3.82 (s, 3 H, -OCH₃), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.53 (-SCH₃), 30.99 (4-CH₂-), 33.60 (5-CH₂-), 49.82 (3-CH₂-), 55.42 (-OCH₃), 111.33 (C-8), 114.43 (C-6), 128.85 (C-9), 128.87 (C-9a), 141.29 (C-5a), 161.15 (C-7), 161.17 (C-1).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2922 (-CH₃)_{alif}, 1589 (C=N), 1490 (C=C)_{arom} cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 222 (100) [M + H]⁺.

EM AR (DART): calculada para [C₁₂H₁₅NOS + H] 222.09526; encontrada 222.09529.

5.6 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN DE STAUDINGER CETENA-IMINA: OBTENCIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS 6, 7, 10 Y 11

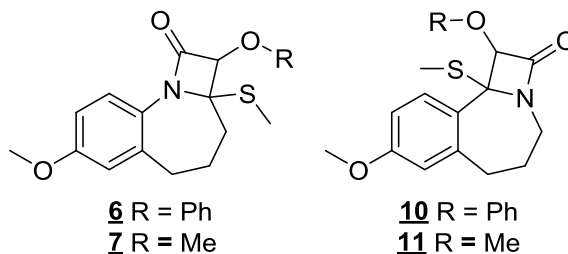


Figura 8. Estructura de los sistemas tricíclicos de las azetobenzoazepinas 6, 7, 10 y 11.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 125 mL, provisto de un refrigerante, un agitador magnético, una canasta de calentamiento y bajo atmósfera de nitrógeno, se depositó 1 mmol de los metiltioimidatos 5 o 9 y se disolvieron en la cantidad apropiada de diclorometano anhidro de forma que la concentración fuera 0.15 M, posteriormente se adicionaron 3.5 mmol de TEA recién destilada. La mezcla se colocó en agitación vigorosa y se inició el calentamiento a reflujo. Por otra parte, 3 mmol del cloruro de α -alcoxiacetilo se disolvieron en la cantidad apropiada de diclorometano, de forma que su concentración fuera 0.82 M; esta mezcla fue adicionada a la primera con ayuda de una bomba de adición a una velocidad de 3.4 mL/h, comenzando la adición una vez iniciado el reflujo. Terminada la adición, se continuó con el calentamiento por 2 h más para 10 y 11, y, 24 horas para 6 y 7. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de NaHCO₃; la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando como fase móvil mezclas de hexano–acetato de etilo (10:1).

5.6.1. 2-Fenoxi-2a-(metiltio)-7-metoxi--2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*f*]azepin-1 (2*H*)-ona 6. De 400 mg (1.81 mmol) del metiltioimidato 5, 0.88 mL (0.64 g, 6.33 mmol) de trietilamina NEt₃, disueltos en 12.0 mL de diclorometano anhidro y 0.75

mL (0.92 g, 5.42 mmol) de cloruro de fenoxiacetilo disueltos en 6.6 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 591 mg (1.66 mmol, 92%) de **6**, C₂₀H₂₁NO₃S (355.45 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 145–146 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.02–1.95 (m, 2 H, 4-CH₂-), 2.14 (s, 3 H, -SCH₃), 2.21–2.15 (m, 1 H, 3-CH_{ax}H_{eq}-), 2.50–2.43 (m, 1 H, 3-CH_{ax}H_{eq}-), 2.78–2.69 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.93–2.86 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 3.80 (s, 3 H, -OCH₃), 5.19 (s, 1 H, 2-CH), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.08–7.01 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H y 6'-H), 7.36–7.30 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 11.80 (-SCH₃), 22.29 (4-CH₂-), 36.24 (5-CH₂-), 40.20 (3-CH₂-), 55.54 (-OCH₃), 76.07 (C-2a), 89.61 (C-2), 112.05 (C-8), 115.63 (C-2'/C-6'), 116.31 (C-6), 122.59 (C-4'), 125.89 (C-9), 126.84 (C-9a), 129.74 (C-3'/C-5'), 138.18 (C-5a), 157.41 (C-1'), 158.10 (C-7), 162.84 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2923 (-CH₃), 1751 (C=O), 1508 (C-C)_{alif}, 1470 (C=C)_{arom} 1235 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 356 (100) [M + H]⁺, 308 (36) 280 (34).

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₃S + H] 356.13204; encontrada 356.13194.

5.6.2. 2,7-Dimetoxi-2a-(metiltio)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[f]azepin-1(2H)-ona 7. De 450 mg (2.03 mmol) del metiltioimidato **5**, 1.00 mL (0.72 g, 7.12 mmol) de trietilamina NEt₃, disueltos en 13.6 mL de diclorometano anhidro y 0.56 mL (0.66 g, 6.10 mmol) de cloruro de metoxiacetilo disueltos en 7.4 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 549 mg (1.87 mmol, 92%) de **7**, C₁₅H₁₉NO₃S (293.38 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 203–204 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.01–1.87 (m, 3 H, 4-CH₂-/3-CH_{ax}H_{eq}-), 2.11 (s, 3 H, -SCH₃), 2.33–2.24 (m, 1 H, 3-CH_{ax}H_{eq}-), 2.66 (ddd, *J* = 14.7, 8.5, 2.9 Hz, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.85 (ddd, *J* = 14.7, 5.7, 2.8 Hz, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 3.66 (s, 3 H, 2-

OCH₃), 3.78 (s, 3 H, 7-OCH₃), 4.39 (s, 1 H, 2-CH), 6.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.76 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 11.65 (-SCH₃), 22.43 (4-CH₂-), 36.39 (5-CH₂-), 40.46 (3-CH₂-), 55.52 (7-OCH₃), 59.49 (2-OCH₃), 75.68 (C-2a), 93.23 (C-2), 111.96 (C-8), 116.30 (C-6), 125.70 (C-9), 127.06 (C-9a), 138.03 (C-5a), 157.91 (C-7), 164.06 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2928 (-CH₃), 1753 (C=O), 1510 (C-C)_{alif}, 1466 (C=C)_{arom}, 1255 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 294 (85) [M + H]⁺, 246 (70), 218 (100).

EM AR (DART): calculada para [C₁₅H₁₉NO₃S + H] 294.11639; encontrada 294.11659.

5.6.3. 1-Fenoxi-10b-(metiltio)-8-metoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*c*]

azepin-2(1H)-ona 10. De 444 mg (2.00 mmol) del metiltioimidato **9**, 0.98 mL (0.71 g, 7.02 mmol) de trietilamina NEt₃, disueltos en 13.4 mL de diclorometano anhidro y 0.80 mL (0.93 g, 6.02 mmol) de cloruro de fenoxiacetilo disueltos en 7.3 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 656 mg (1.85 mmol, 92%) de **10**, C₂₀H₂₁NO₃S (355.45 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 95–96 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.85–1.69 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.13–2.04 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.21 (s, 3 H, -SCH₃), 2.88 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1 H, 6-CH_{ax}H_{eq}-), 3.27 (dddd, *J* = 13.4, 11.2, 3.4, 1.0 Hz, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 3.36 (dd, *J* = 15.0, 11.7 Hz, 1 H, 6-CH_{ax}H_{eq}-), 3.76 (s, 3 H, -OCH₃), 4.15 (dtd, *J* = 13.4, 4.0, 1.0 Hz, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 5.51 (s, 1 H, 1-CH), 6.64 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1 H, 9-H), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.10 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1 H, 4'-H), 7.32–7.28 (m, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.40–7.34 (m, 2 H, 3'-H/5'-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.68 (-SCH₃), 26.79 (5-CH₂-), 35.44 (6-CH₂-), 40.94 (4-CH₂-), 55.38 (-OCH₃), 78.07 (C-10b), 90.11 (C-1), 111.19 (C-9), 116.96 (C-7), 117.38 (C-2'/ C-6'), 123.07 (C-4'), 129.33 (C-10), 129.84 (C-3'/ C-5'), 130.90 (C-10a), 142.48 (C-6a), 157.89 (C-1'), 159.41 (C-8), 164.58 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2928 (–CH₃), 1750 (C=O), 1490 (C–C)_{alif}, 1456 (C=C)_{arom}, 1237 (C–N) cm^{–1}.

EM (DART): m/z (%) 356 (54) [M + H]⁺, 308 (100)

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₃S + H] 356.13204; encontrada 356.13252.

5.6.4. 1,8-Dimetoxi-10b-(metiltio)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*c*]azepin-2

(1*H*)-ona **11**. De 400 mg (1.81 mmol) del metiltioimidato **9**, 0.88 mL (0.64 g, 6.33 mmol) de trietilamina NEt₃, disueltos en 12.0 mL de diclorometano anhidro y 0.50 mL (0.59 g, 5.42 mmol) de cloruro de metoxiacetilo disueltos en 6.6 mL de diclorometano anhidro, se obtuvieron 487 mg (1.66 mmol, 92%) de **11**, C₁₅H₁₉NO₃S (293.38 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 76–77 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.78–1.62 (m, 1 H, 5–CH_{ax}H_{eq}–), 2.09–1.97 (m, 1 H, 5–CH_{ax}H_{eq}–), 2.14 (s, 3 H, –SCH₃), 2.84 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1 H, 6–CH_{ax}H_{eq}–), 3.18 (dddd, $J = 13.5, 11.3, 3.4, 1.1$ Hz, 1 H, 4–CH_{ax}H_{eq}–), 3.33 (dd, $J = 15.0, 11.8$ Hz, 1 H, 6–CH_{ax}H_{eq}–), 3.78 (s, 3 H, 8–OCH₃), 3.81 (s, 3 H, 1–OCH₃), 4.09 (dtd, $J = 13.5, 4.0, 1.2$ Hz, 1 H, 4–CH_{ax}H_{eq}–), 4.77 (s, 1 H, 1–CH), 6.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 7–H), 6.73 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H, 9–H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 10–H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.50 (–SCH₃), 26.66 (5–CH₂–), 35.48 (6–CH₂–), 40.83 (4–CH₂–), 55.38 (8–OCH₃), 59.54 (1–OCH₃), 78.17 (C–10b), 92.95 (C–1), 111.17 (C–9), 117.03 (C–7), 129.28 (C–10), 130.97 (C–10a), 142.91 (C–6a), 159.34 (C–8), 164.97 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2927 (–CH₃), 1759 (C=O), 1500 (C–C)_{alif}, 1443 (C=C)_{arom}, 1249 (C–N) cm^{–1}.

EM (DART): m/z (%) 294 (20) [M + H]⁺, 246 (100), 218 (19).

EM AR (DART): calculada para [C₁₅H₁₉NO₃S + H] 294.11639; encontrada 294.11655.

5.7 DESULFURACIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS 6, 7, 10 Y 11

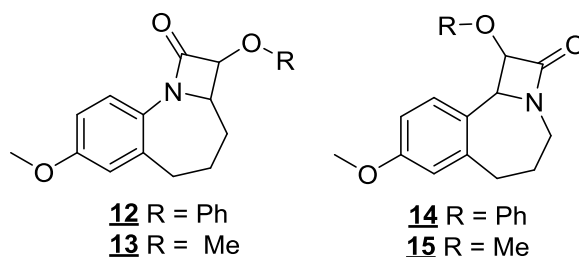


Figura 9. Estructura de las azetobenzoazepinas desulfuradas 12, 13, 14 y 15.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético, se depositaron las azetobenzoazepinas 6, 7, 10 ó 11 disueltas en metanol, posteriormente se adicionó el Nickel-Raney. El matraz con la mezcla de reacción se dejó en agitación por un periodo de 15 minutos para 10 y 11, y 1 hora para 6 y 7; finalizado este periodo, se filtró sobre celita y se lavó con metanol (5x10mL). La fase orgánica se concentró a sequedad.

5.7.1. 2-Fenoxi-7-metoxi-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo[*f*]azepin-1(2*H*)-ona 12.

De 80 mg (0.225 mmol) de la azetobenzoazepina 6, 800 mg de Nickel-Raney, en 5 mL de metanol grado HPLC, se obtuvieron 69 mg (0.225 mmol, 100%) de 12, C₁₉H₁₉NO₃ (309.36 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 129–130 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.52–1.39 (m, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 1.95–1.80 (m, 1 H, 3-CH₂-), 2.09–2.01 (m, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 2.73–2.63 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.84–2.74 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 3.72 (s, 3 H, -OCH₃), 3.89 (ddd, $J = 11.4, 4.7, 3.7$ Hz, 1 H, 2a-CH), 5.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 2-CH), 6.65 (t, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.01–6.92 (m, 3 H, 6-H, 2'-H y 6'-H), 7.30–7.20 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 24.79 (4-CH₂-), 29.87 (3-CH₂-), 36.37 (5-CH₂-), 55.60 (-OCH₃), 61.56 (C-2a), 80.90 (C-2), 111.85 (C-8), 115.45 (C-2'/ C-6'),

116.48 (C-6), 122.22 (C-4'), 124.82 (C-9), 129.44 (C-9a), 129.76 (C-3'/ C-5'), 138.28 (C-5a), 157.45 (C-1'), 157.73 (C-7), 162.76 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2917 (-CH₃), 1754 (C=O), 1508 (C-C)_{alif}, 1489 (C=C)_{arom}, 1229 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 310 (100) [M + H]⁺

EM AR (DART): calculada para [C₁₉H₁₉NO₃ + H] 310.14432; encontrada 310.14459.

5.7.2. 2,7-Dimetoxi-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[f]azepin-1(2H)-ona 13. De 88 mg (0.29 mmol) de la azetobenzoazepina 7, 880 mg de Nickel-Raney, en 5 mL de metanol grado HPLC, se obtuvieron 74 mg (0.29 mmol, 100%) de 13, C₁₄H₁₇NO₃ (247.29 g/mol), como un sólido blanco.

P.f. 82–83 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.56–1.44 (m, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 1.90–1.81 (m, 1 H, 3-CH_{ax}H_{eq}-), 1.99–1.89 (m, 1 H, 3-CH_{ax}H_{eq}-), 2.16–2.11 (m, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 2.78–2.65 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 2.88–2.78 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq}-), 3.57 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.73 (ddd, $J = 11.5, 4.8, 3.7$ Hz, 1 H, 2a-CH), 3.77 (s, 3 H, 7-OCH₃), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 2-CH), 6.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.75 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 9-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 24.82 (4-CH₂-), 29.52 (3-CH₂-), 36.38 (5-CH₂-), 55.54 (7-OCH₃), 59.25 (2-OCH₃), 61.20 (C-2a), 84.53 (C-2), 111.72 (C-8), 116.37 (C-6), 124.62 (C-9), 129.59 (C-9a), 138.15 (C-5a), 157.54 (C-7), 164.48 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2935 (-CH₃), 1756 (C=O), 1506 (C-C)_{alif}, 1463 (C=C)_{arom}, 1219 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 248 (100) [M + H]⁺

EM AR (DART): calculada para [C₁₄H₁₇NO₃ + H] 248.12867; encontrada 248.12882.

5.7.3. 1-Fenoxi-8-metoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[c]azepin-2(1H)-ona

14. De 66 mg (0.185 mmol) de la azetobenzoazepina **10**, 660 mg de Nickel-Raney, en 5 mL de metanol grado HPLC, se obtuvieron 57 mg (0.185 mmol, 100%) de **14**, C₁₉H₁₉NO₃ (309.36 g/mol), como un sólido amarillo.

P.f. 106–107 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.95 (dddd, *J* = 14.5, 11.0, 9.1, 6.4, 1.5 Hz, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq-}), 2.12 (dddd, *J* = 14.5, 8.1, 6.4, 4.5, 1.5 Hz, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq-}), 2.72 (ddd, *J* = 15.7, 8.1, 1.5 Hz, 1 H, 6-CH_{ax}H_{eq-}), 3.11 (ddd, *J* = 15.7, 11.0, 1.5 Hz, 1H, 6-CH_{ax}H_{eq-}), 3.23 (dddd, *J* = 13.6, 6.4, 4.5, 1.5 Hz, 1H, 4-CH_{ax}H_{eq-}), 3.78 (s, 3 H, -OCH₃), 4.01 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 6.4 Hz, 1H, 4-CH_{ax}H_{eq-}), 5.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 10b-CH), 5.50 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 1-CH), 6.69–6.65 (m, 2 H, 7-H/9-H), 6.99 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.05–7.00 (m, 3 H, 10-H, 2'-H y 6'-H), 7.31–7.21 (m, 2 H, 3'-H/5'-H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 26.72 (5-CH₂₋), 33.43 (6-CH₂₋), 41.21 (4-CH₂₋), 55.31 (-OCH₃), 61.04 (C-10b), 83.02 (C-1), 111.27 (C-9), 116.29 (C-2'/ C-6'), 116.43 (C-7), 122.12 (C-4'), 125.54 (C-10a), 129.54 (C-3'/ C-5'), 129.77 (C-10), 142.77 (C-6a), 157.93 (C-1'), 158.66 (C-8), 166.59 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2925 (-CH₃), 1680 (C=O), 1494 (C-C)_{alif}, 1453 (C=C)_{arom}, 1250 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 310 (100) [M + H]⁺

EM AR (DART): calculada para [C₁₉H₁₉NO₃ + H] 310.14432; encontrada 310.14427.

5.7.4. 1,8-Dimetoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[c]azepin-2(1H)-ona **15.**

De 66 mg (0.225 mmol) de la azetobenzoazepina **11**, 660 mg de Nickel-Raney, en 5 mL de metanol grado HPLC, se obtuvieron 55 mg (0.225 mmol, 100%) de **15**, C₁₄H₁₇NO₃ (247.29 g/mol), como un líquido amarillo de baja viscosidad.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.00–1.87 (m, 1 H, 5-CH_{ax}H_{eq-}), 2.14–2.02 (m, 1H, 5-CH_{ax}H_{eq-}), 2.70 (dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 1 H, 6-CH_{ax}H_{eq-}), 3.05 (dd, *J* = 15.1, 10.3 Hz, 1 H, 6-CH_{ax}H_{eq-}), 3.21–3.11 (m, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq-}), 3.37 (s, 3 H, 1-

OCH₃), 3.78 (s, 3 H, 8-OCH₃), 3.95 (ddd, $J = 13.5, 9.0, 6.6$ Hz, 1 H, 4-CH_{ax}H_{eq}-), 4.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 1-CH), 4.92 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 10b-CH), 6.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.75 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 10-H).
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 26.70 (5-CH₂-), 33.55 (6-CH₂-), 41.09 (4-CH₂-), 55.30 (8-OCH₃), 58.23 (1-OCH₃), 60.79 (C-10a), 86.12 (C-1), 111.42 (C-9), 116.49 (C-7), 126.16 (C-10a), 129.23 (C-10), 142.51 (C-6a), 158.60 (C-8), 167.53 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 2932 (-CH₃), 1744 (C=O), 1504 (C-C)_{alif}, 1456 (C=C)_{arom}, 1227 (C-N) cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 248 (19) [M + H]⁺, 220 (20), 192 (100).

EM AR (DART): calculada para [C₁₄H₁₇NO₃ + H] 248.12867; encontrada 248.12822.

5.8 O-DESMETILACIÓN: OBTENCIÓN DE LAS 7-HIDROXIAZETOBENZO-AZEPINAS 16 Y 17

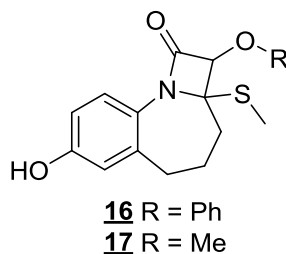


Figura 10. Estructuras de las 7-hidroxiacetobenzazepinas 16 y 17.

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético, un baño de hielo seco/2-propanol para alcanzar una temperatura de -78 °C y bajo atmósfera inerte, se depositó 1 mmol la acetobenzazepina 6 ó 7, y se disolvió en diclorometano anhidro. Posteriormente se adicionaron 1.1 a 4 mmol de tribromuro de boro BBr₃ dependiendo del sustituyente presente en la molécula. El baño de hielo fue removido y se dejó en agitación por un periodo de 30 minutos para el derivado con sustituyente metoxi y 24 horas para el

fenoxi derivado. Concluido este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 ; la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando como fase móvil mezclas de hexano–acetato de etilo (4:1).

5.8.1. 2-Fenoxi-7-hidroxi-2a-(metiltio)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[f]azepin-1 (2H)-ona 16. De 150 mg (0.422 mmol) de la azetobenzoazepina 6, disueltos en 8.0 mL de diclorometano anhidro y 1.69 mL (0.42 g, 1.69 mmol) de una solución de BBr_3 (1M en diclorometano), se obtuvieron 130 mg (0.422 mmol, 90%) de 16, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (341.42 g/mol), como un sólido amarillo.

P.f. 177–178 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.02–1.94 (m, 2 H, 4- CH_2 -), 2.14 (s, 3 H, - SCH_3), 2.19–2.15 (m, 1 H, 3- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq}$ -), 2.48–2.43 (m, 1 H, 3- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq}$ -), 2.73–2.66 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq}$ -), 2.86–2.81 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq}$ -), 5.19 (s, 1 H, 2- CH), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.04–7.01 (m, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.06 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.35–7.31 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 10.55 (s, 1 H, -OH).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.82 (- SCH_3), 22.26 (4- CH_2 -), 36.03 (5- CH_2 -), 40.23 (3- CH_2 -), 76.19 (C-2a), 89.62 (C-2), 114.03 (C-8), 115.68 (C-2'/C-6'), 117.56 (C-6), 122.67 (C-4'), 126.13 (C-9), 126.68 (C-9a), 129.78 (C-3'/C-5'), 138.52 (C-5a), 154.50 (C-7), 157.42 (C-1'), 163.10 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 3274 (O-H), 2920 (- CH_3), 1724 (C=O), 1511 (C-C)_{alif}, 1489 (C=C)_{arom}, 1229 (C-N) cm^{-1} .

EM (DART): m/z (%) 342 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 294 (44), 266 (25).

EM AR (DART): calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$ 342.11639; encontrada 342.11646.

5.8.2. 7-Hidroxi-2a-(metiltio)-2-metoxi-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[f]azepin-1(2H)-ona 17. De 150 mg (0.511 mmol) de la azetobenzoazepina 7, disueltos en

8.0 mL de diclorometano anhidro y 0.56 mL (0.14 g, 0.562 mmol) de una solución de BBr_3 (1M en diclorometano), se obtuvieron 75 mg (0.268 mmol, 53%) de **17**, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (279.35 g/mol), como un sólido amarillo.

P.f. 224–225 °C.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.77–1.65 (m, 1 H, 4- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq-}$), 1.89–1.79 (m, 1 H, 4- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq-}$), 2.00 (s, 3 H, - SCH_3), 2.15–2.11 (m, 2 H, 3- CH_2-), 2.62–2.53 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq-}$), 2.79–2.71 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_{ax}\text{H}_{eq-}$), 3.53 (s, 3 H, 2- OCH_3), 4.58 (s, 1 H, 2- CH), 6.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 9-H), 9.50 (s, 1 H, - OH).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.85 (- SCH_3), 21.93 (4- CH_2-), 35.20 (5- CH_2-), 39.09 (3- CH_2-), 58.64 (2- OCH_3), 75.10 (C-2a), 92.13 (C-2), 113.19 (C-8), 116.92 (C-6), 125.29 (C-9), 125.19 (C-9a), 137.98 (C-5a), 155.49 (C-7), 163.13 (C=O).

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 3263 (O-H), 2925 (- CH_3), 1723 (C=O), 1508 (C-C)_{alif}, 1440 (C=C)_{arom}, 1222 (C-N) cm^{-1} .

EM (DART): m/z (%) 280 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 232 (66), 204 (36).

EM AR (DART): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$ 280.10074; encontrada 280.10091.

5.9 INTENTO DE O-DESMETILACIÓN: OBTENCIÓN DE LOS TIOÉSTERES BICÍCLICOS **18** Y **19**

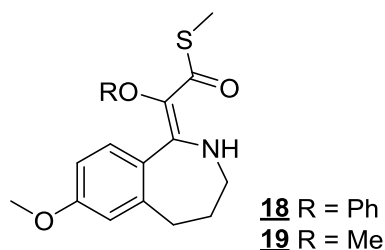


Figura 11. Estructura de los tioésteres bicíclicos **18** y **19**

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético, a -78°C y bajo atmósfera inerte, se depositó 1 mmol la azetobenzazepina **10** ó **11**, y se disolvió en diclorometano anhidro. Posteriormente se adicionaron de 1.1 a 1.5 mmol del respectivo ácido de Lewis (BBr_3 o BCl_3) o bien de un ácido de Brønsted-Lowry (HBr 33% (p/p) en CH_3COOH). La mezcla de reacción se dejó en agitación por un periodo de 30 minutos, concluido este tiempo, la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 ; la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando como fase móvil mezclas de hexano–acetato de etilo (15:1).

5.9.1. S-Metil (E)-2-(7-metoxi-2,3,4,5-tetra-1H-benzo[c]azepin-1-iliden)-2-fenoxietano tioato **18.** De 150 mg (0.422 mmol) de la azetobenzazepina **10**, disueltos en 6.0 mL de diclorometano anhidro y 0.42 mL (0.12 g, 0.464 mmol) de una solución de BBr_3 (1M en diclorometano), se obtuvieron 150 mg (0.422 mmol, 100%) de **18**, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (355.45 g/mol), como un sólido amarillo.

P.f. 155–156 $^{\circ}\text{C}$.

IR (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3265 (N–H), 2925 ($-\text{CH}_3$), 1594 (C=O), 1485 (C–C)_{alif}, 1453 (C=C)_{arom}, 1209 (C–N) cm^{-1} .

EM (DART): m/z (%) 356 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 308 (27).

EM AR (DART): calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$ 356.13204; encontrada 356.13220.

5.9.2. S-Metil (E)-2-metoxi-2-(7-metoxi-2,3,4,5-tetra-1H-benzo[c]azepin-1-iliden) etanotioato **19.** De 150 mg (0.511 mmol) de la azetobenzazepina **11**, disueltos en 6.0 mL de diclorometano anhidro y 0.56 mL (0.19 g, 0.562 mmol) de una solución de BBr_3 (1M en diclorometano), se obtuvieron 150 mg (0.511 mmol, 100%) de **19**, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (293.38 g/mol), como un sólido amarillo.

P.f. 126–127 $^{\circ}\text{C}$.

IR (película) $\tilde{\nu}_{max}$: 3259 (N–H), 2927 (–CH₃), 1612 (C=O), 1494 (C–C)_{alif}, 1452 (C=C)_{arom}, 1216 (C–N) cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 294 (100) [M + H]⁺, 246 (32).

EM AR (DART): calculada para [C₁₅H₁₉NO₃S + H] 294.11639; encontrada 294.11612.

5.10 OBTENCIÓN DE ACETOBROMO- α -D-GALACTOSA 20

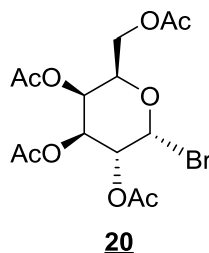


Figura 12. Estructura de la acetobromogalactosa 20

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético, se disolvieron 1 mmol de una mezcla anomérica de la galactosa pentaacetilada, en ácido acético, se puso en agitación y seguidamente se adicionó cuidadosamente una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético. El matraz con la mezcla de reacción se dejó en agitación por 17 horas a temperatura ambiente. Terminado este periodo, se adicionó agua con hielo y el precipitado formado se disolvió en diclorometano, seguidamente se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, agua destilada, y por último con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando como fase móvil mezclas de hexano–acetato de etilo (15:1).

5.10.1. Bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosil 20. De 200 mg (0.512 mmol) de la galactosa pentaacetilada, disueltos en 1.0 mL (1.05 g, 17.48 mmol) de ácido acético, y 1.0 mL (3.31 g, 40.91 mmol) de una solución de HBr (33% (p/p) en

CH₃COOH), se obtuvieron 143 mg (0.348 mmol, 68%) de **20**, C₁₄H₁₉BrO₉ (411.20 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 82–83 °C (Lit.^{48,49} 84–85 °C).

5.11 ENSAYO DE *O*-ALQUILACIÓN: OBTENCIÓN DE 7-CLOROETOXI AZETOBENZOAZEPINA **21**

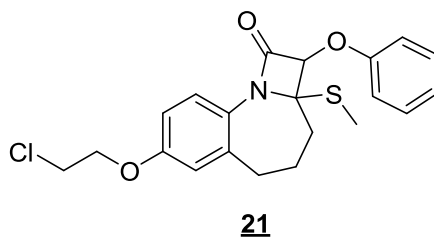


Figura 13. Estructura de la 7-cloroetoxiazetobenzazepina **21**

Metodología

En un matraz de fondo redondo de 125 mL, provisto de refrigerante, agitador magnético, canasta de calentamiento y bajo atmósfera de nitrógeno, se depositó 1 mmol de la 7-hidroxiazetobenzazepina **16** y se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (DMF), posteriormente se adicionaron 1.6 mmol de carbonato de potasio (K₂CO₃). La mezcla se sometió a agitación vigorosa y se inició el calentamiento a 60°C. Seguidamente, 1.3 mmol de 1-bromo-2-cloroetano fueron adicionados a la primera mezcla. Terminada la adición, se continuó con el calentamiento por 1 h más. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo-agua y la fase acuosa se extrajo en tres ocasiones con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó 5 veces con abundante agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando como fase móvil mezclas de hexano–acetato de etilo (15:1).

5.11.1. 7-(2-cloroetoxi)-2a-(metiltio)-2-fenoxi-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-*a*]benzo [*f*] azepin-1(2*H*)-ona **21.** De 40 mg (0.117 mmol) de la 7-hidroxiazetobenzazepina

16, 26 mg (0.188 mmol) de carbonato de potasio K_2CO_3 , disueltos en 3.0 mL de DMF y 13.0 μ L (29 mg, 0.152 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano, se obtuvieron 10 mg (0.025 mmol, 21%) de **21**, $C_{21}H_{22}ClNO_3S$ (403.92 g/mol), como un líquido amarillo de baja viscosidad.* Sólo observado por RMN 1H .

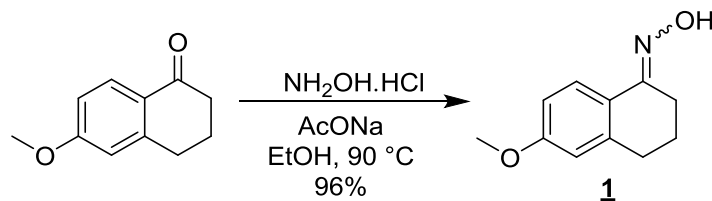
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.03–1.95 (m, 2 H, 4- CH_2 -), 2.14 (s, 3 H, - SCH_3), 2.20–2.16 (m, 1 H, 3- $CH_{ax}H_{eq}$ -), 2.47–2.43 (m, 1 H, 3- $CH_{ax}H_{eq}$ -), 2.79–2.70 (m, 1 H, 5- $CH_{ax}H_{eq}$ -), 2.93–2.84 (m, 1 H, 5- $CH_{ax}H_{eq}$ -), 3.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, Cl- CH_2 -), 4.23 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, - CH_2-O -), 5.20 (s, 1 H, 2- CH), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.81 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H, 8-H), 7.07–7.01 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H y 6'-H), 7.37–7.30 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 9-H).

6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal como se mencionó en la introducción, el objetivo principal del presente trabajo de investigación consistió en realizar modificaciones estructurales a los compuestos líderes **6** y **10** para determinar la influencia de estas transformaciones en la actividad biológica. Las alteraciones efectuadas se dividen en 4 grupos: **1**) la posición del nitrógeno en el anillo azepínico; **2**) el cambio del sustituyente fenoxilo por metoxilo; **3**) la eliminación del grupo tiometilo y **4**) la desmetilación del metoxilo aromático y posterior alquilación del fenol resultante con varios agentes alquilantes. A continuación se presentan los resultados obtenidos, así como su discusión.

6.1 OBTENCIÓN DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS 6, 7, 10 y 11

6.1.1 Síntesis de la cetoxima 1



Esquema 14. Obtención de la Oxima 1.

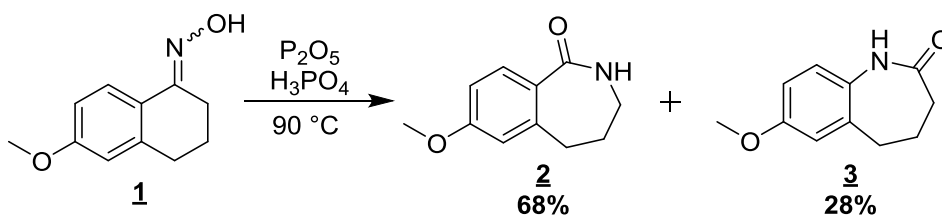
Como se planeó en el Esquema 12 la ruta de síntesis se inició con la conversión de la 6-metoxi- α -tetralona a la cetoxima 1. Esto se logró sometiendo a reflujo durante 2 h la tetralona con clorhidrato de hidroxilamina y acetato sódico, empleando una mezcla etanol/agua como disolvente, obteniendo un sólido fino con un rendimiento del 96%.

La formación de 1 inició con la adición nucleófila del nitrógeno de la hidroxilamina sobre el carbonilo electrofílico de la tetralona, formándose un hemiaminal como intermedio, el cual a continuación pierde una molécula de agua para conducir a la oxima correspondiente.

La función que desempeña el acetato de sodio es liberar la hidroxilamina, y el ácido conjugado del acetato, cataliza la condensación para favorecer la obtención de la oxima.

Adicionalmente, la caracterización descrita en la literatura de 1 no es específica respecto a la geometría (*syn* o *anti*) del grupo hidroxilo, por lo que se considera como producto el estéricamente más favorecido (*anti*).⁴⁴ En nuestro caso se reporta como una mezcla de (*E/Z*)-cetoxima ya que no se posee información que compruebe lo contrario.

6.1.2 Reordenamiento de Beckmann



Esquema 15. Reordenamiento de Beckmann de la Cetoxima 1.

Una vez logrado la obtención de la cetoxima **1**, el segundo paso en la estrategia de síntesis consistió en la reacción de la cetoxima con ácido polifosfórico, para lograr la expansión del anillo de seis miembros con inserción simultánea del átomo de nitrógeno, por medio de un proceso conocido como el reordenamiento de Beckmann (Esquema 15). De acuerdo a la teoría, el reordenamiento de Beckmann es una reacción estereoespecífica si se utiliza una oxima geoméricamente definida y en general el grupo *anti* al hidroxilo en la cetoxima migrará selectivamente. Sin embargo, si las aptitudes migratorias de los grupos en los dos extremos del doble enlace C=N son cercanas se obtiene una mezcla de dos isómeros.⁵⁰

Por otro lado, la isomerización de la cetoxima de partida puede ocurrir bajo las condiciones de reacción, lo cual conduce también a una mezcla de productos.⁵¹

Para explicar los resultados experimentales obtenidos al hacer reaccionar la mezcla de la cetoxima **1** con ácido polifosfórico y obtener un mejor entendimiento de los porcentajes de rendimiento obtenidos en los productos **2** y **3**, se examinó el reordenamiento de Beckmann y las características de la cetoxima de partida.

En presencia del ácido polifosfórico, el grupo hidroxilo de la oxima se protona, convirtiéndolo en un mejor grupo saliente. A continuación, de forma concertada el grupo *anti* al hidroxilo protonado migra al átomo de nitrógeno electro deficiente para completar una migración 1,2 formando un carbocatión, que reacciona con agua para producir un iminol el cual por tautomería termina convirtiéndose en la amida. Esquema 17

Como se mencionó anteriormente, si los grupos en los dos extremos del doble enlace C=N son cercanos en aptitud migratoria como en la cetoxima **1** una mezcla de dos isómeros es obtenida, resultado que concuerda con lo experimental, pero surge una pregunta: ¿por qué se obtiene como producto mayoritario la benzoazepinona **2** si ésta es el resultado del reordenamiento de la cetoxima **Z** que es el isómero de mayor impedimento estérico y menos estable?

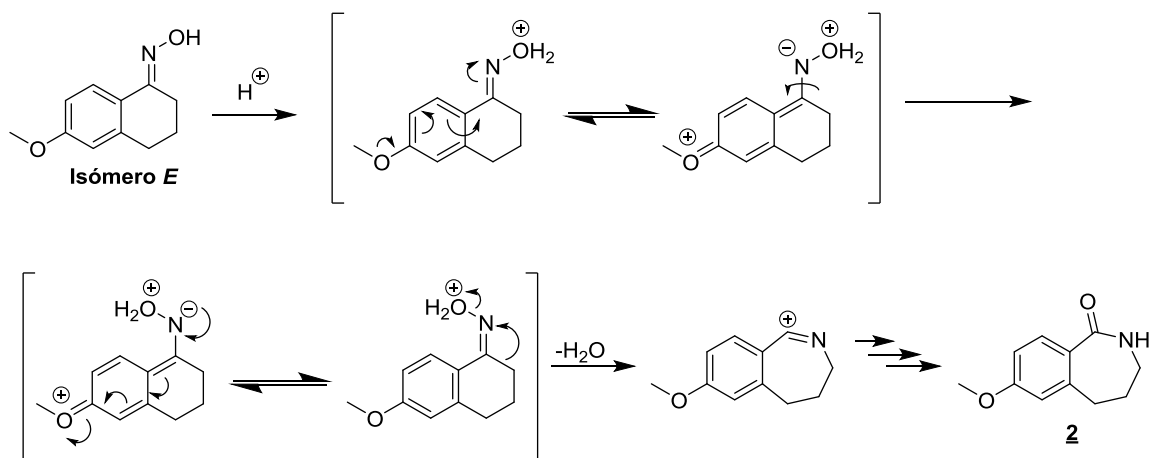
La respuesta a esta pregunta se fundamenta en varios aspectos:

- 1) Aunque en la mezcla de oximas se puede intuir que existe mayor porcentaje del isómero más estable (*E*), su isomerización requiere una cierta cantidad de energía y si ésta es suministrada desde el exterior, se producirá un cambio en su configuración

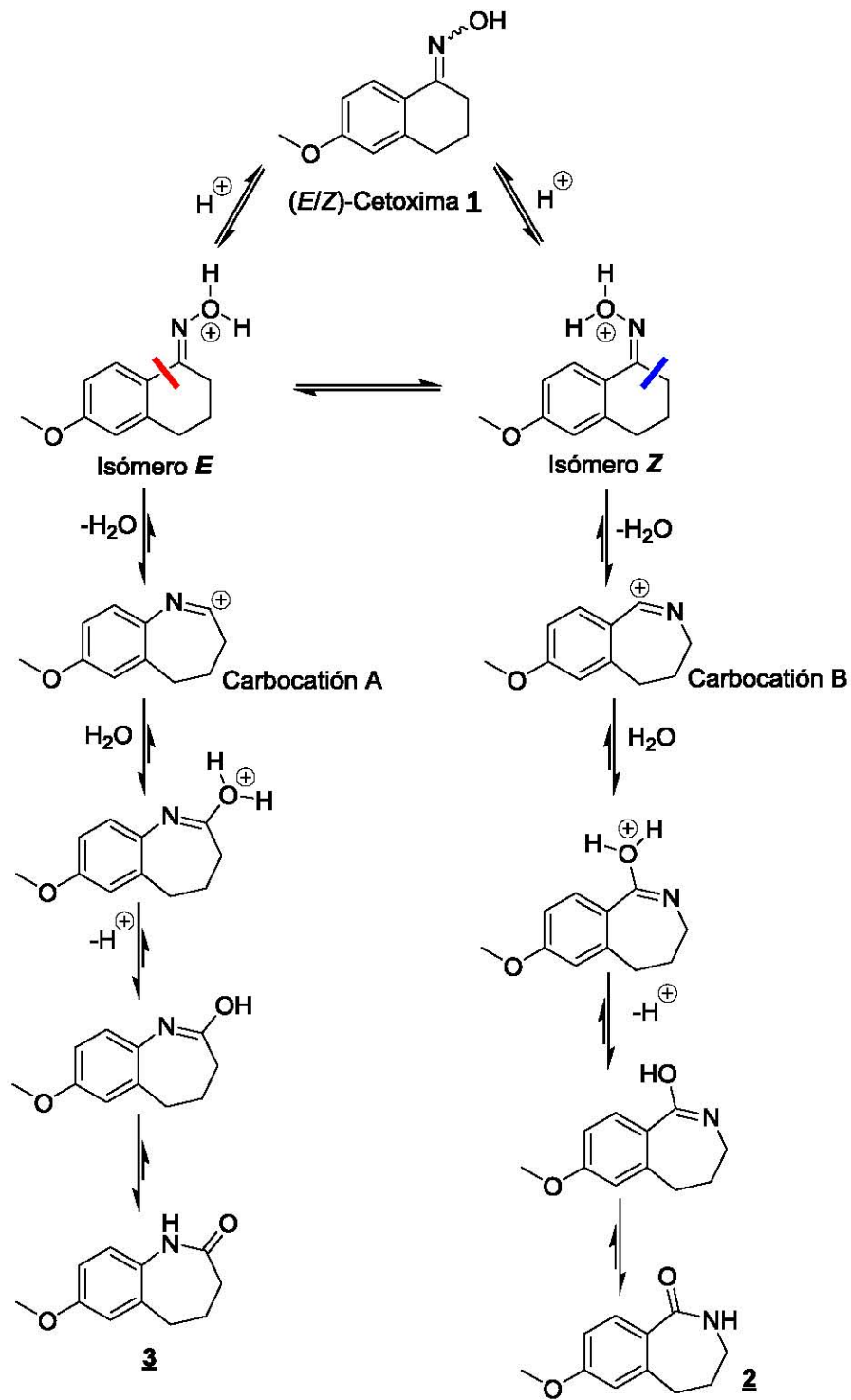
del isómero *E* al *Z*. Por tanto, a menores temperaturas no existe isomerización y el producto principal sería la benzoazepinona **3** involucrando un proceso cinético, mientras que a mayor temperatura se presenta isomerización incrementando la formación de **2**.

- 2) La dirección de la migración 1,2 depende de la estabilidad del carbocatión resultante y como se puede apreciar en el Esquema 17 el carbocatión B es más estable que el A debido a la conjugación entre el sistema π - π del C=N y los orbitales π del C=C.
- 3) La presencia del grupo electrodonador metoxilo en la posición 6 de la cetoxima **1** favorece la migración alquilo. Esquema 16
- 4) La isomerización de la oxima a la configuración *Z* reduce la energía de activación requerida para la formación de **2**, el cual tiene menor energía y es más estable.

Por tanto, al aumentar la temperatura de reacción y extender el tiempo de reacción va a ir incrementando la relación de **2** con respecto a **3**, resultados consistentes con la parte experimental. Estos resultados anteriormente descritos están fundamentados en un estudio detallado de la (*E*)-oxima-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-(2*H*)-ona **1** realizado por Feng-Yu Piao y colaboradores.³⁶

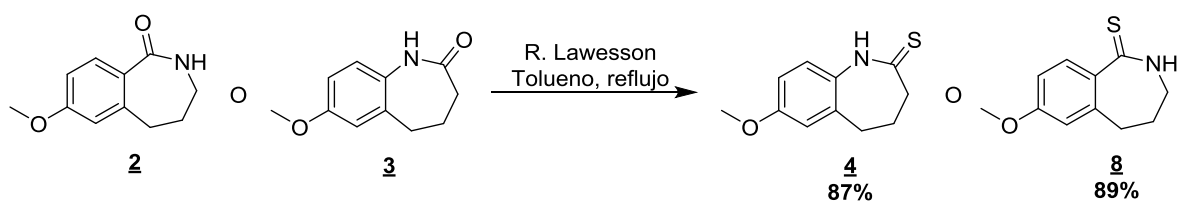


Esquema 16. Mecanismo propuesto de la influencia del grupo metoxilo en la migración alquilo para la formación de la benzoazepinona **2**.



Esquema 17. Posible mecanismo de reacción del reordenamiento de Beckmann.

6.1.3 Tionación de las lactamas 2 y 3

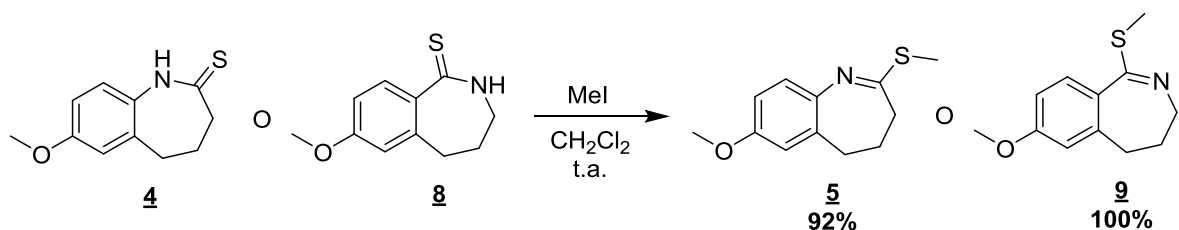


La formación de las tioamidas 4 y 8 se llevó a cabo con el reactivo de Lawesson a reflujo con tolueno anhidro como disolvente, obteniendo un sólido amarillo con un rendimiento del 87% para el isómero 4 y 89% para 8.

La transformación de un grupo funcional carbonilo en tiocarbonilo, puede realizarse principalmente haciendo uso del pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}) o del reactivo de Lawesson (RL). Siendo este último el más utilizado debido a que es un agente de tionación suave comparado con el P_4S_{10} , además de que el RL es soluble en disolventes orgánicos. Las reacciones que utilizan el pentasulfuro de fósforo normalmente necesitan temperaturas más elevadas y un gran exceso del agente de tionante.

La tionación se llevó a cabo en tolueno, en el cual el RL está en equilibrio de disociación, dicho equilibrio genera la especie reactiva que es el iluro de ditiofosfina. Este producto de disociación reacciona con el grupo funcional carbonilo de la lactama 2 ó 3 para formar un anillo de cuatro miembros, que se descompone a la correspondiente tioamida 4 ó 8.

6.1.4 S-metilación de las tioamidas 4 y 8



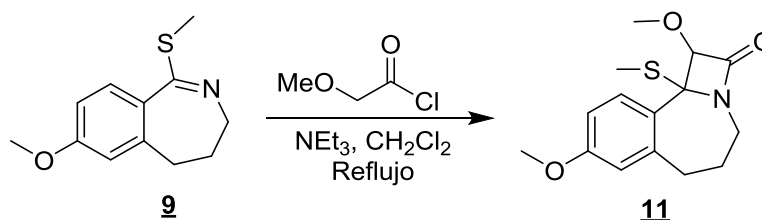
Esquema 18. Obtención de los metiltioimidatos 5 y 9.

Una vez obtenidas las tioamidas **4** y **8**, éstas individualmente fueron sometidas a una *S*-metilación en condiciones suaves con yoduro de metilo y diclorometano como disolvente. La reacción implica el ataque nucleofílico del átomo de azufre sobre el metilo del agente alquilante, dando como resultado la formación de una sal de iminio, que se neutraliza con K_2CO_3 para formar los correspondientes metiltioimidatos con excelentes rendimientos, 92% para **5** y 100% para **9**. Estos compuestos fueron obtenidos como líquidos amarillos de baja viscosidad y de un olor penetrante, los cuales fueron sometidos, en el menor tiempo posible, a la siguiente reacción para evitar su descomposición.

6.1.5 Reacción de cicloadición de Staudinger cetena-imina

Una vez sintetizados y caracterizados los precursores **5** y **9** éstos fueron sometidos a un proceso de cicloadición de Staudinger. Con el fin de establecer las condiciones óptimas para la reacción de ciclación, se seleccionó la imina **9** como compuesto modelo, y con ésta se realizaron varios ensayos preliminares bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).

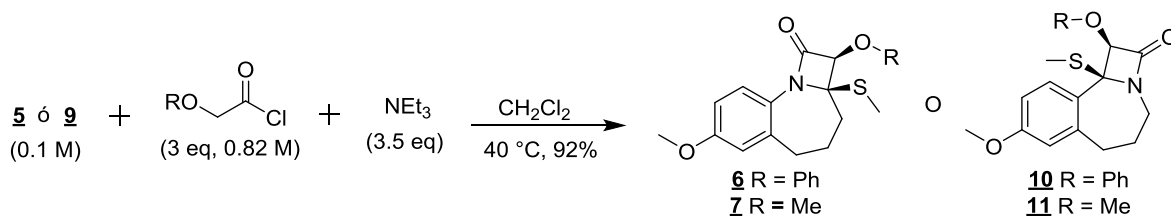
Tabla 1. Ensayos realizados para la preparación de las azetobenzoazepinas



Ensayo	Condiciones	Tiempo	Producto* (%)
1	9 (0.15 M), CH_3OCH_2COCl (2 eq, 0.82M), NEt_3 (1.5 eq), tolueno, 110 °C	1.5 h	11 (20)
2	9 (0.15 M), CH_3OCH_2COCl (2 eq, 0.82M), NEt_3 (1.5 eq), diclorometano, 40 °C	2 h	11 (29)
3	9 (0.1 M), CH_3OCH_2COCl (2 eq, 0.82M), NEt_3 (1.5 eq), diclorometano, 40 °C	24 h	11 (30)
4	9 (0.1 M), CH_3OCH_2COCl (3 eq, 0.82M), NEt_3 (3.5 eq), diclorometano, 40 °C	2 h	11 (92)

*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de su purificación por cromatografía en columna.

En el primer ensayo realizado se optó por implementar las mismas condiciones de reacción utilizadas en trabajos previos llevados a cabo en nuestro laboratorio. El resultado de la reacción fue similar a los otros obtenidos anteriormente, dado que el producto deseado se generó con un rendimiento del 20% y además la materia prima no se consumió completamente. Dado que de los compuestos tricíclicos se procedería a preparar algunos derivados, fue necesario optimizar la reacción. El primer cambio hecho fue el reemplazo del disolvente debido al punto de ebullición del tolueno de 110 °C y de la trietilamina de 89.5 °C. Cuando se realizaba la adición del cloruro de α -alcoxiacetilo por medio de bomba (3.4 mL/h), gran parte de la trietilamina estaba en fase gas y reaccionaba con el cloruro de la jeringa para formar la sal correspondiente, proveniente del ataque nucleófilo del átomo de la trietilamina sobre grupo carbonilo del cloruro de acetilo utilizado. Esta sal se formaba en la punta de la aguja de adicción. En lugar de tolueno, fue seleccionado el CH₂Cl₂ porque además de ser un disolvente ampliamente utilizado en reacciones de Staudinger, su punto de ebullición es mucho menor que el de la NEt₃. Un mejor resultado fue alcanzado con el cambio de disolvente en el experimento dos, con el cual se demostró el papel crucial de la temperatura durante la reacción, sin embargo, el rendimiento siguió siendo bajo. Tomando como base el ensayo 2 y pensando que se podrían obtener mejores resultados en la reacción, se modificó el tiempo de reacción y la concentración de la materia prima, obteniendo el mismo rendimiento que en el ensayo 2. Por último, basados en el trabajo de Stéphanie Coantic y colaboradores,³⁸ se consiguió obtener el producto deseado con un rendimiento del 92%. Esto se logró al disminuir la concentración de la materia prima y aumentar los equivalentes tanto del cloruro de α -alcoxiacetilo como los de la trietilamina. Los resultados de dichos ensayos indicaron que en el ensayo 4 se obtenían los mejores rendimientos, razón por la cual se seleccionó éste para promover la cicloadición de las imidas **5** y **9** (Esquema 19). En estas condiciones de reacción, se formaron los productos de cicloadición **6**, **7**, **10** y **11** con rendimientos en todos los casos del 92%.



Esquema 19. Cicloadición de Staudinger de los precursores **5** y **9**.

Los productos de cicloadición **6**, **7**, **10** y **11** fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas por análisis directo en tiempo real (DART) y resonancia magnética nuclear, y fue seleccionada la azetobenzazepina **11** como modelo para su elucidación estructural. El espectro de infrarrojo (anexo 1.1) de este compuesto aportó la primera evidencia de su identidad, al revelar la aparición de una banda aguda característica en 1759 cm^{-1} , resultado de la banda de vibración de tensión del grupo carbonilo, y la desaparición de la banda de tensión del enlace C=N, que aparecía en 1589 cm^{-1} en el espectro de su precursor **9**.

El análisis por espectrometría de masas de baja y alta resolución (anexo 1.2), proporcionó la masa exacta y la fórmula condensada del ion molecular del derivado **11** de esta serie (ver Parte Experimental).

Las estructuras de la azetobenzazepina **11**, así como la de **6**, **7** y **10** fueron plenamente confirmadas con el análisis minucioso de los espectros de RMN ^1H (Figura 14) y RMN ^{13}C (anexo 1.3). En el espectro de RMN ^1H del producto **11**, en la región alifática, se encuentran dos multipletes centrados en 1.70 y 2.03 ppm. El primero asignado al protón 5- H_{ax} , y el segundo al protón 5- H_{eq} ; el singulete que se encuentra en 2.14 ppm fue asignado a los protones del metilo conectado al átomo de azufre; el protón 6- H_{eq} se registra en 2.84 ppm como un doble de doble con una constante de acoplamiento geminal ($^2J_{6-H_{eq}, 6-H_{ax}}$) de 15.0 Hz y otra constante de acoplamiento vecinal de 7.9 Hz; el protón 4- H_{ax} resuena como un doble de doble de doble de doble (dddd) centrado en 3.18 ppm y presenta constantes de acoplamiento de 13.5 Hz (acoplamiento geminal $^2J_{4-H_{ax}, 4-H_{eq}}$), 11.3 Hz (acoplamiento vecinal axial-axial $^3J_{4-H_{ax}, 5-H_{ax}}$), 3.4 Hz (acoplamiento vecinal axial-ecuatorial $^3J_{4-H_{ax}, 5-H_{eq}}$) y 1.0 Hz (acoplamiento tipo W con 6- H_{ax}). En 3.33 ppm se registra la señal generada

por el protón 6- H_{ax} , la cual aparece como un doble de doble con una constante de acoplamiento geminal ($^2J_{6-H_{ax}, 6-H_{eq}}$) de 15.0 Hz y otra constante de acoplamiento vecinal de 11.8 Hz. Además de las señales anteriores, en 3.78 y 3.81 ppm se observan dos singuletes que son generados por los protones del grupo metoxilo de la función éter en C-8 y C-1. La señal del protón 4- H_{eq} corresponde al doble de triple de doble en 4.09 ppm, y esta es generada por el acoplamiento con su protón geminal (13.5 Hz, $^2J_{4-H_{eq}, 4-H_{ax}}$), con los protones vecinales (4.0 Hz, $^3J_{4-H_{eq}, 5-CH_2}$), y con el protón 6- H_{eq} mediante un acoplamiento tipo W (1.3 Hz). El protón 1-H aparece como un singulete en 4.77 ppm. En la región aromática del espectro se registran en 6.66 ppm una señal doble con constante de acoplamiento de 2.7 Hz ($^4J_{7-H, 9-H}$) que corresponde al protón aromático en la posición 7. El protón 9-H aparece en 6.73 ppm y resuena como un doble de doble (dd) con constantes de acoplamiento de 8.5 Hz ($^3J_{9-H, 10-H}$) y 2.7 Hz ($^4J_{9-H, 7-H}$) y en 7.13 ppm el protón 10-H, se registra como un doble con una constante de acoplamiento ($^3J_{10-H, 9-H}$) de 8.5 Hz. En la Figura 14 se reproduce el espectro de RMN 1H de la azetobenzoazepina **11**, con las asignaciones de todos los protones.

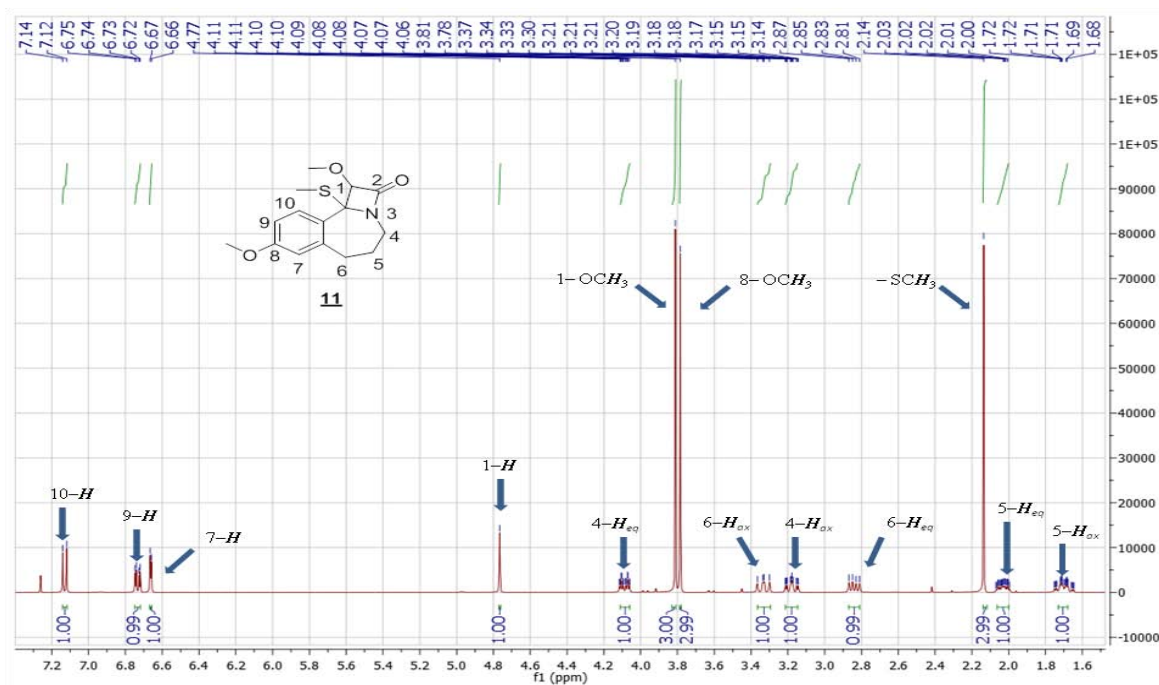
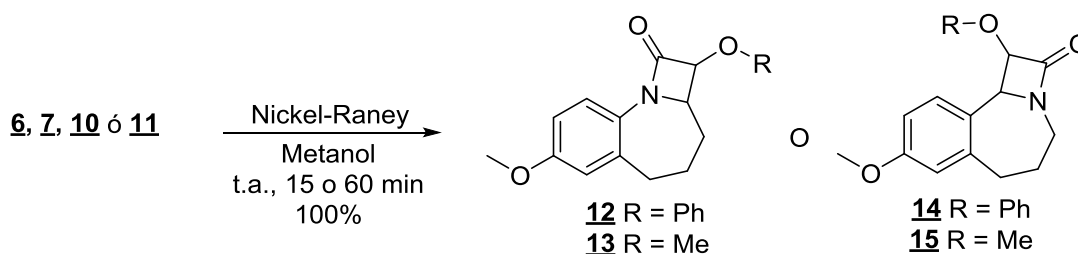


Figura 14. Espectro de RMN 1H de la 1,8-dimetoxi-10b-(metiltio)-4,5,6,10b-tetrahydroazeto[1,2-a]benzo[c]azepin-2(1H)-ona **11**.

Las bandas de vibración características en el infrarrojo, las masas exactas, así como los desplazamientos químicos de los protones, junto con sus multiplicidades y constantes de acoplamiento y, adicionalmente, los desplazamientos químicos de todos los carbonos de los productos **6**, **7**, **10** y **11** se reportan en la parte experimental (Sección 4.6).

6.2 MODIFICACIONES ESTRUCTURALES A LOS SISTEMAS TRICÍCLICOS DE LAS AZETOBENZOAZEPINAS

6.2.1 Desulfuración con Nickel- Raney



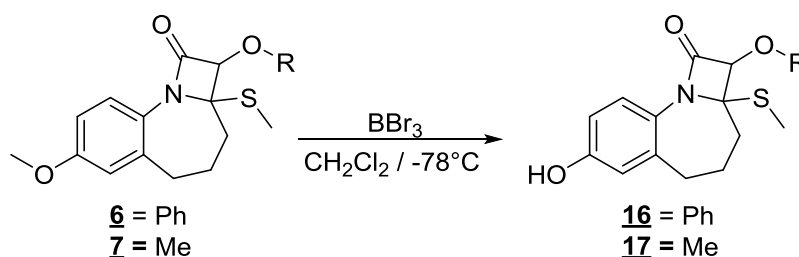
Esquema 20. Obtención de las azetobenzazepinas **12**, **13**, **14** y **15** desulfuradas

Una vez concluida la preparación de las azetobenzazepinas **6**, **7**, **10** y **11**, y en búsqueda de cumplir con el objetivo del presente trabajo de investigación, los sistemas tricíclicos, anteriormente mencionados, fueron sometidos a una reacción de hidrogenólisis en presencia de Nickel-Raney, con metanol grado HPLC como disolvente, obteniendo los correspondientes productos de desulfuración con un rendimiento del 100% en todos los casos. Estos compuestos **12**, **13**, **14** y **15**, fueron obtenidos como sólidos, a excepción del derivado **15** que fue líquido y generó productos de descomposición con el paso del tiempo. El análisis del producto **15** por resonancia magnética nuclear monodimensional proporcionó información sobre la configuración relativa del producto; al determinar la constante de acoplamiento (3J) entre los protones C(1) y C(10b) se evidenció que los dos hidrógenos se encuentran en el mismo plano (*cis*), con una constante de acoplamiento de 4.5 Hz, característica para un acoplamiento entre átomos de hidrógenos vecinos de configuración *cis*.

6.2.2 O-Desmetilación

Otras de las modificaciones estructurales realizadas fue la desmetilación del aril metil éter presente en las moléculas, para lo cual se utilizó tribromuro de boro (BBr_3), un agente desmetilante ampliamente utilizado. Buscando que ocurriera la reacción en las mejores condiciones se realizaron diversos ensayos presentados en la siguiente Tabla:

Tabla 2. Búsqueda de las mejores condiciones para la reacción de desmetilación de las azetobenzoazepinas **6** y **7**

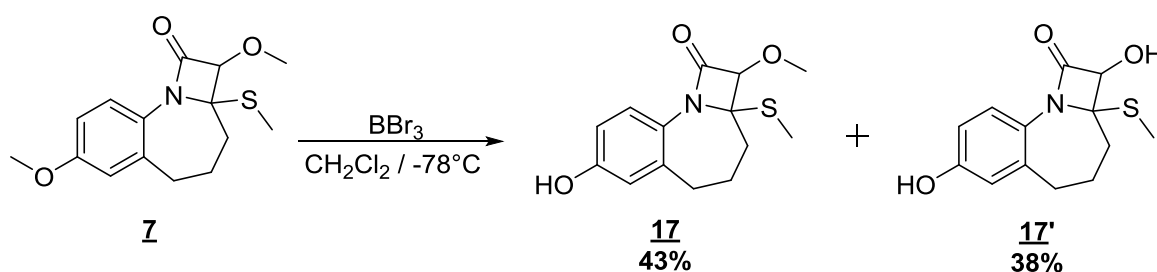


Ensayo	Condiciones	Tiempo	Producto* (%)
1	7 (1 eq), BBr_3 (2 eq), diclorometano, 0°C	0.5 h	17 (10)
2	7 (1 eq), BBr_3 (1.5 eq), diclorometano, 0°C	0.5 h	17 (15)
3	7 (1 eq), BBr_3 (1.5 eq), diclorometano, -78°C	0.5 h	17 (30)
4	7 (1 eq), BBr_3 (1.3 eq), diclorometano, -78°C	0.5 h	17 (37.5)
5	7 (1 eq), BBr_3 (1.1 eq), diclorometano, -78°C	0.5 h	17 (43)
6	6 (1 eq), BBr_3 (1.1 eq), diclorometano, -78°C	24 h	16 (59)
7	6 (1 eq), BBr_3 (2 eq), diclorometano, -78°C	24 h	16 (72)
8	6 (1 eq), BBr_3 (4 eq), diclorometano, -78°C	24 h	16 (90)

*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de su purificación por cromatografía en columna.

En el primer ensayo se utilizó la azetobenzoazepina **7** como materia prima y se empleó una relación estequiométrica de 2 equivalentes para el BBr_3 , generando el producto de interés con muy bajo rendimiento, el cual pudiese explicarse por dos condiciones: la temperatura o los equivalentes del BBr_3 . Para demostrar que estos factores podrían ser la causa del bajo rendimiento, en los ensayos 2 y 3, la reacción se realizó disminuyendo los equivalentes del tribromuro de boro, adicionalmente en el ensayo 3 se bajó la temperatura a -78°C ,

mostrando un aumento progresivo en el producto de interés, razón por la cual se estableció como base una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se procedió a seguir disminuyendo los equivalentes del agente desmetilante (ensayos 4 y 5). El estudio exploratorio se quedó hasta ese punto con **7** y el resultado de estas condiciones fue la formación de dos nuevos productos, en diferentes proporciones. Estos dos productos resultaron ser la 7-hidroxiacetobenzazepina **17** (esperado) y el 2,7-dihidroxi **17'** (producto de doble desmetilación). El producto **17'** sólo fue observado en los ensayos 4 y 5.



Esquema 21. Productos obtenidos en la exploración de condiciones para optimizar la desmetilación de la acetobenzazepina **7**.

Este resultado no es del todo inesperado, pues al observar la estructura de la acetobenzazepina **7** (Figura 15) se evidencia la presencia de dos átomos de oxígeno con diferente basicidad, un oxígeno con hibridación sp^2 conectado a un anillo de benceno, que por la deslocalización de su par de electrones libres con el sistema aromático, la basicidad de este oxígeno es menor en comparación al oxígeno del éter alifático con hibridación sp^3 .⁵² Lo cual explica un poco el moderado rendimiento obtenido para la 7-hidroxiacetobenzazepina **17**.

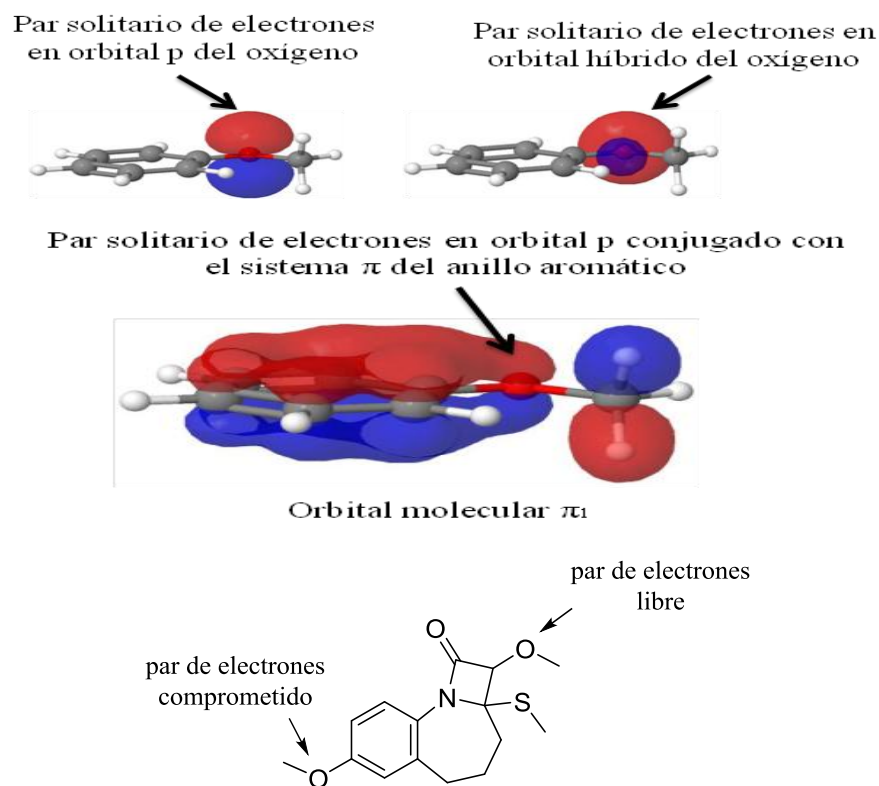


Figura 15. Representación orbital del fragmento metoxibenceno presente en la azetobenzazepina 7

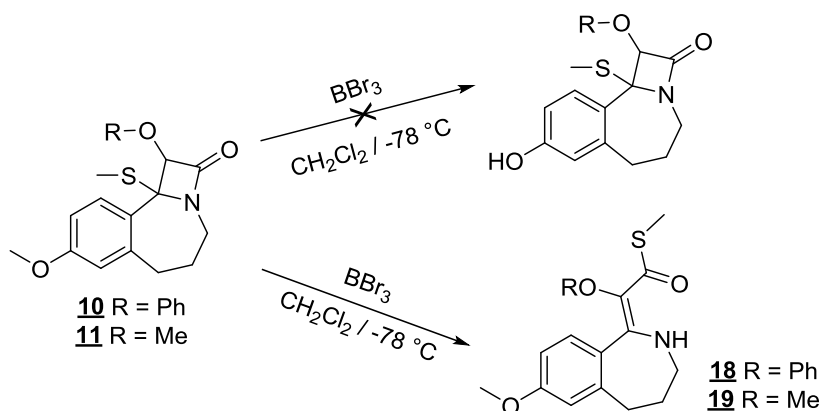
Cuando la reacción se efectuó con la azetobenzazepina 6 bajo las condiciones establecidas para 7, se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 59%, recuperando la materia prima después de 24 horas de reacción (ensayo 6). Debido a ello se incrementó el número de equivalentes de BBr_3 lo que permitió una mejoría en el rendimiento; sin embargo, aún quedaba materia prima sin reaccionar (ensayo 7). Por último, un segundo aumento de los equivalentes del BBr_3 , manteniendo el tiempo de reacción en 24 horas, dio como resultado la obtención del producto de interés con un rendimiento del 90% (ensayo 8).

6.3 OBTENCIÓN DE LOS SISTEMAS TIOÉSTERES BICÍCLICOS 18 Y 19

En búsqueda de obtener el mismo resultado que sus isómeros, las azetobenzazepinas 10 y 11 se hicieron reaccionar bajo las condiciones establecidas anteriormente para 7. El

resultado de esta reacción fue la formación de un nuevo producto de forma cuantitativa, el cual no correspondía al producto de interés (Esquema 22).

El análisis detallado del producto obtenido por resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional, evidenció la formación del tioéster bicíclico y su configuración relativa fue determinada a través del experimento NOESY e inequívocamente por medio de la obtención de su estructura de rayos X para el compuesto **19** (Figura 16).



Esquema 22. Intento de *O*-desmetilación: Obtención de los tioésteres bicíclicos **18** y **19**.

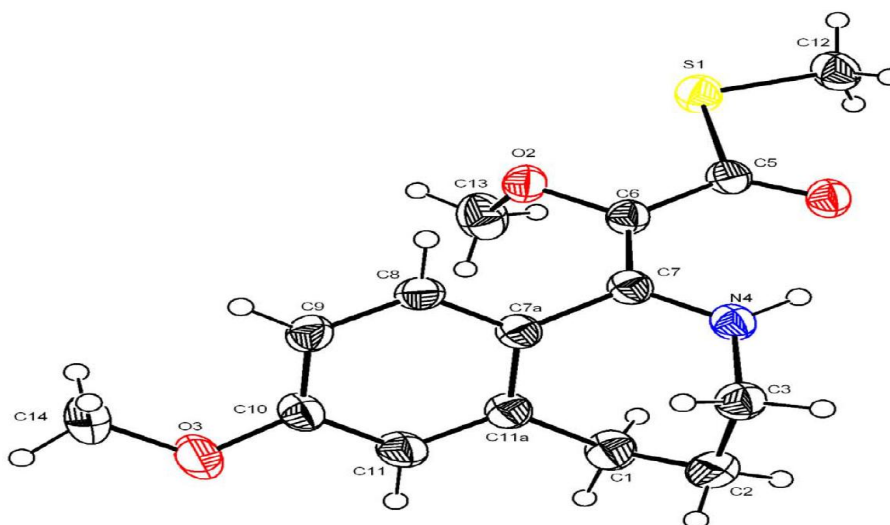


Figura 16. Diagrama ORTEP del tioéster bicíclico **19**.

Los desplazamientos químicos de los protones, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento en el espectro, se presentan la Figura 17 para el tioéster bicíclico **18** y en la

Figura 19 para **19**, mientras que los desplazamientos químicos de los carbonos se muestran en la Figura 18 para el sistema **18** y en la Figura 20 para **19**.

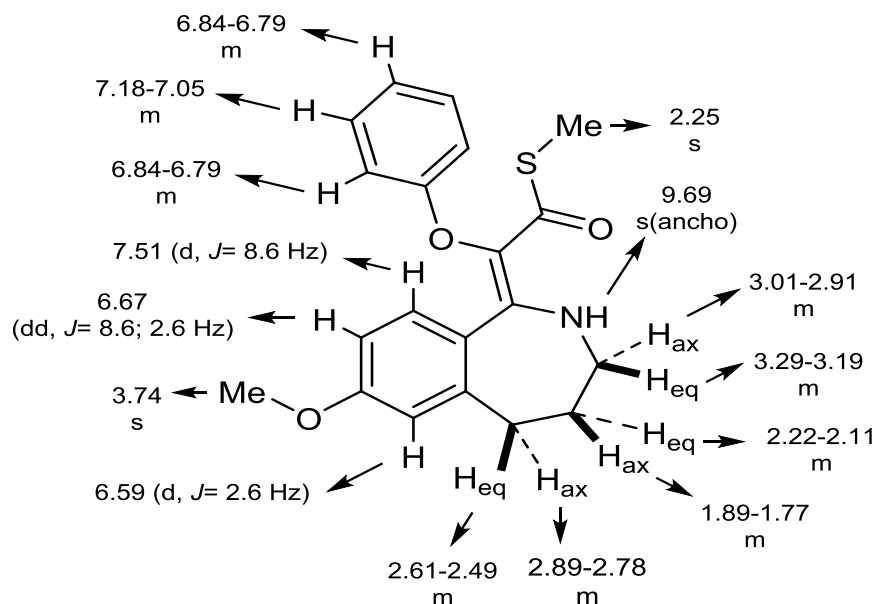


Figura 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones del sistema tioéster bicíclico **18**.

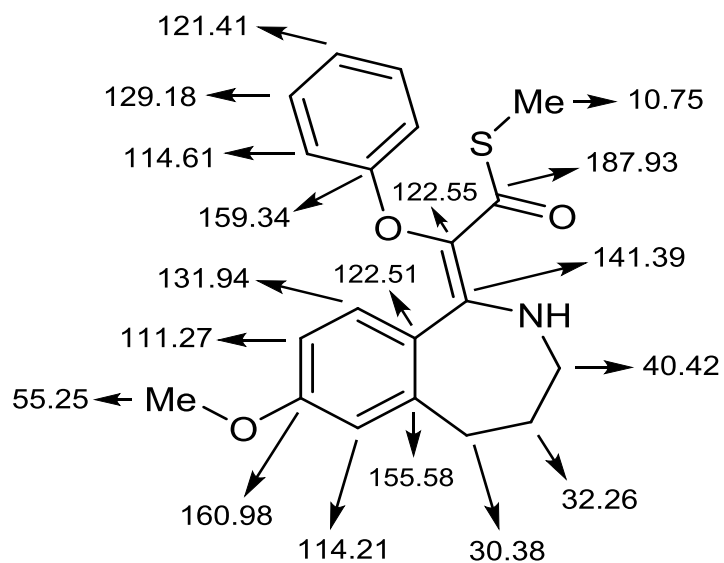


Figura 18. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del sistema tioéster bicíclico **18**.

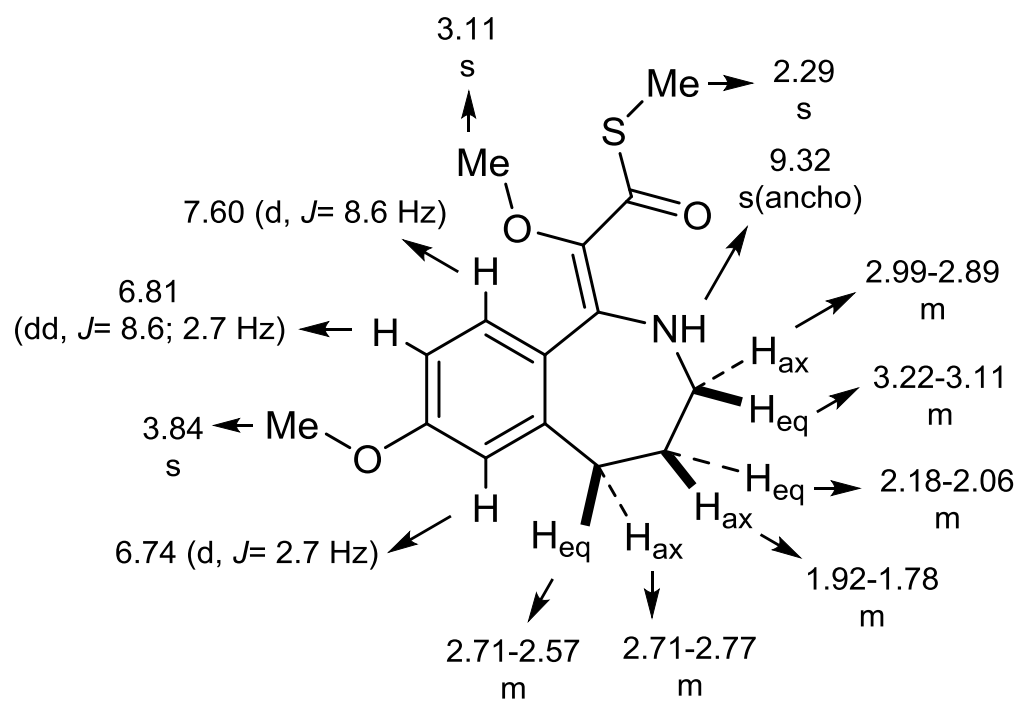


Figura 19. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones del sistema tioéster bicíclico **19**.

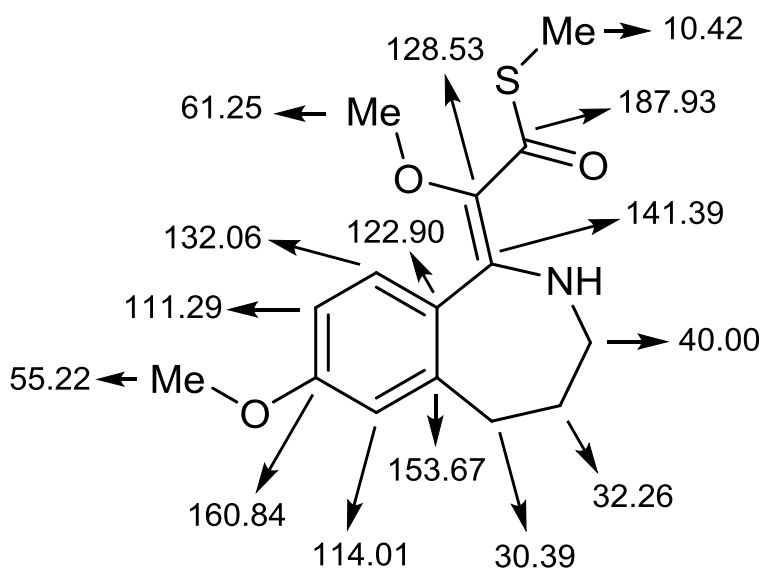


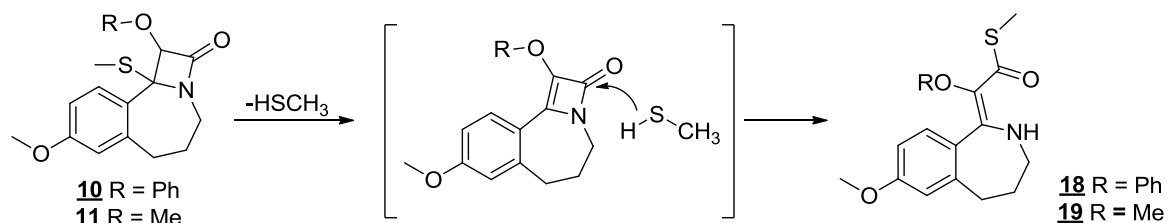
Figura 20. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del sistema tioéster bicíclico **19**.

Buscando condiciones para que la reacción de *O*-desmetilación procediera se probaron otros dos ácidos, pero desafortunadamente también, bajo las nuevas condiciones, se obtuvieron los tioésteres **18** y **19** en alto rendimiento (Tabla 3).

Tabla 3. Exploración para intentar realizar la reacción de *O*-desmetilación en las azetobenzoazepinas **10** y **11**

Ensayo	Condiciones	Tiempo	Producto* (%)
1	10 o 11 (1 eq), BBr ₃ (1.1 eq), diclorometano, -78 °C	0.5 h	18/19 (100)
2	10 o 11 (1 eq), BCl ₃ (1.1 eq), diclorometano, -78 °C	0.5 h	18/19 (100)
3	10 o 11 (1 eq), HBr sln al 33% (p/p) en CH ₃ COOH (1.1 eq), diclorometano, -78 °C	0.5 h	18/19 (100)

Se postula el siguiente mecanismo para la formación de los tioésteres **18** y **19**: por catálisis ácida el grupo metanotiol es eliminado para formar la azetinona intermedia, la cual por una adición nucleofílica del agente eliminado es convertida en los correspondientes tioésteres bicíclicos (Esquema 23).

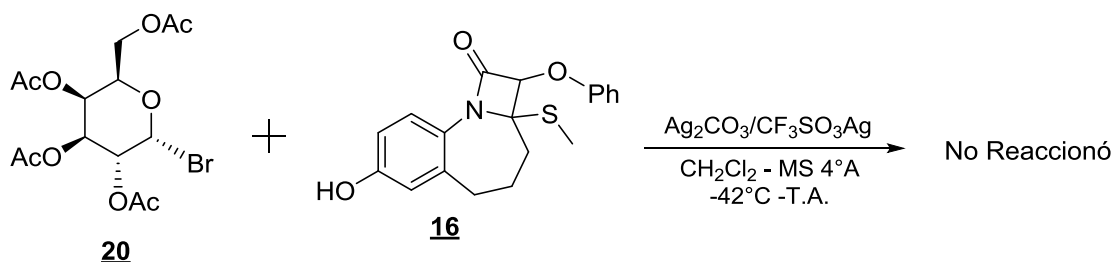


Esquema 23. Propuesta mecanística que explica la formación de los tioésteres bicíclicos **18** y **19** a partir de las azetobenzoazepinas **10** y **11**.

Durante la reacción se obtuvo únicamente el isómero *E*. Producto termodinámicamente más favorable, debido a la estabilidad que le generan los puentes de hidrógeno intramoleculares formados, entre el protón del nitrógeno de la amina y el átomo de oxígeno carbonílico.

6.4 INTENTO DE *O*-GLICOSIDACIÓN

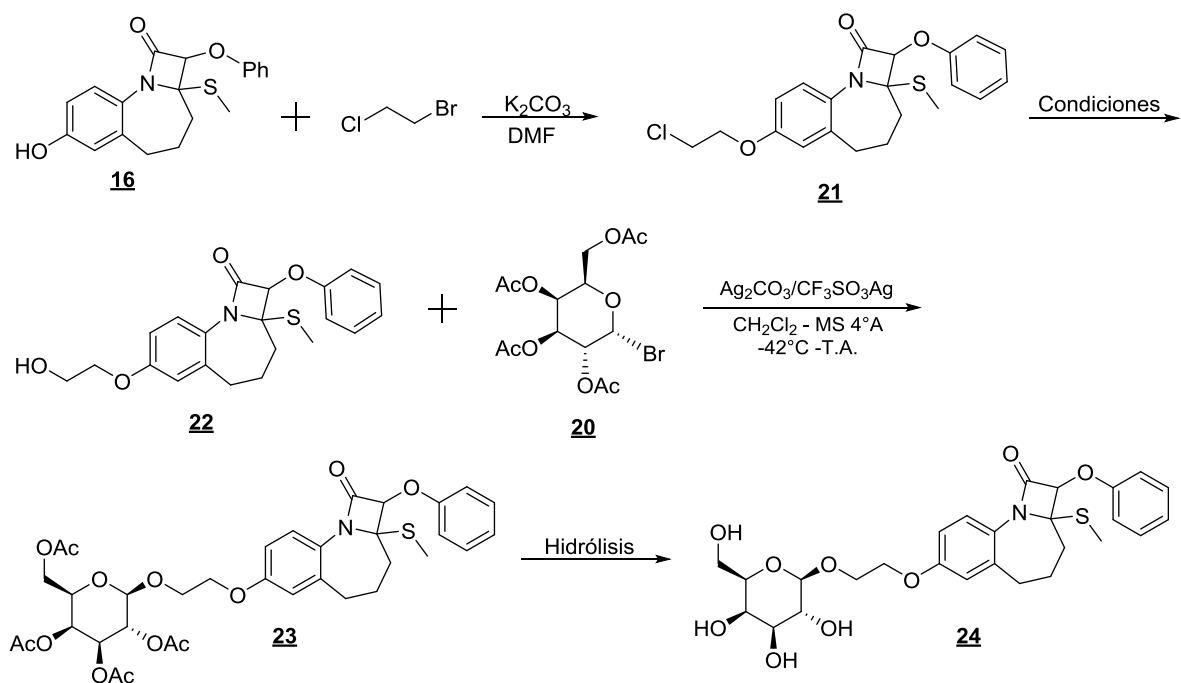
Actualmente se sabe que los glúcidos juegan un papel clave en la interacción de los fármacos con sus receptores, afectan significativamente la farmacocinética, como la absorción, distribución, metabolismo y excreción.⁵³ Algunos compuestos que presentan un glúcido en su estructura, están involucrados en funciones importantes, como el reconocimiento célula-célula y la comunicación.⁵⁴ Basados en estos antecedentes se realizó un ensayo para intentar incorporar una galactopiranososa en la molécula **16** mediante una reacción de *O*-glicosidación de Koenigs-Knorr.



Esquema 24. Intento de *O*-glicosidación entre la acetobromogalactosa **20** y la 7-hidroxiacetobenzazepina **16**.

Bajo las condiciones utilizadas, se esperaba que las sales de plata fueran promotoras de una disminución de la densidad electrónica en el centro anomérico, haciéndolo más susceptible al ataque nucleófilo del hidroxilo presente en **16**, para generar el correspondiente β -*O*-glicósido. Desafortunadamente, la reacción no procedió después de un periodo de 46 horas. La explicación atribuida a este resultado podría involucrar factores estéricos, debido al tamaño de **16**.

Obtenido este resultado, la duda se centró en determinar si realmente el impedimento estérico evitaba el transcurso de la reacción. Para dar respuesta a este interrogante, se propuso la incorporación de un fragmento alifático en **16**, el cual incluiría un grupo hidroxilo y sería el encargado ahora de efectuar el ataque nucleófilo en el carbono anomérico del azúcar. Desafortunadamente, por falta de tiempo y materia prima sólo se llegó al intermediario **21** de la nueva ruta propuesta para la reacción de *O*-glicosidación (Esquema 25).



Esquema 25. Nueva ruta propuesta para la reacción de *O*-glicosidación de Koenigs-Knorr

6.5 EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

Una vez preparados los compuestos finales, a éstos se les determinó su actividad antituberculosa y antiproliferativa.

6.5.1 Actividad citotóxica

Las pruebas de actividad citotóxica se efectuaron en el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM, y se basan en el método de tinción de proteínas con sulforodamina B (SBR) con lo cual es posible determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento celular. Las líneas celulares evaluadas fueron las siguientes: U-251: Sistema nervioso central (SNC), PC-3: Carcinoma prostático humano, K562: Leucemia mieloblástica crónica (CML), HCT-15: Cáncer de colon, MCF-7: Cáncer de mama, SKLU-1: Cáncer de pulmón. Como fármaco de referencia se utilizó la camptotecina (CPT). La primera evaluación se realizó a una concentración de 50 μ M, con el objetivo de hacer una primera clasificación de los compuestos entre activos o inactivos, en función del porcentaje de inhibición del crecimiento, considerándose activos todos aquellos compuestos que a la

concentración utilizada presentan más del 50 % de inhibición del crecimiento celular, en tanto que aquéllos que presenten un porcentaje menor al especificado anteriormente se consideran inactivos. Para una mejor comprensión de los resultados obtenidos, éstos fueron organizados de acuerdo a los objetivos planteados.

Efecto en la actividad antiproliferativa cuando se modifica la posición del nitrógeno, se reemplaza el grupo fenóxido por metóxido y cuando se realizan las dos modificaciones (Posición del nitrógeno y reemplazo de grupo fenóxido por metóxido)

Así, la primera discusión está centrada en el efecto que tuvo la modificación de la posición del nitrógeno y el reemplazo del grupo fenóxido por metóxido sobre la actividad mostrada (Figura 21), mediante el análisis de los valores encontrados para cada una de las nuevas estructuras (Tabla 4).

El cambio en la posición del átomo de nitrógeno del compuesto líder, provocó la pérdida de actividad antiproliferativa de los compuestos generados **6** y **7** [Tabla 4, renglones 2 y 3], lo que hace evidente que la posición del nitrógeno juega un papel importante en la actividad mostrada para el compuesto líder **10**, ya que dicha actividad se perdió completamente al realizar el cambio de posición (compuestos **6** y **7**). Para averiguar si el fenóxido de la molécula líder **10** influía en la actividad mostrada se concibió el compuesto **11**, el cual sólo presentó actividad moderada en la línea celular de leucemia [Tabla 4, renglón 4]. Esto indica que el mencionado grupo, es necesario para que **10** tenga la actividad mostrada. Se puede suponer que el anillo aromático del grupo fenóxido establece una atracción intermolecular única con otra molécula aromática presente en el receptor, generando una interacción tipo π - π obteniendo la actividad mostrada en el compuesto líder y evidenciando la pérdida de actividad en los compuestos **7** y **11**, en los cuales fue sustituido el grupo fenóxido por un grupo metóxido. Por otro lado, debe destacarse en este estudio, que si bien la actividad de **11** fue moderada en la línea celular de leucemia, la molécula mostró una mejor selectividad en comparación con el compuesto líder **10**.

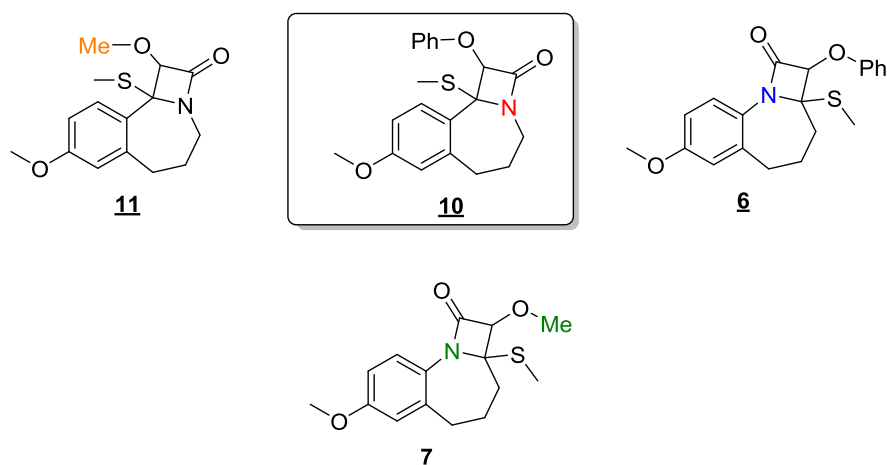


Figura 21. Compuestos generados para evaluar el efecto en la actividad antiproliferativa de la modificación en la posición del nitrógeno y el cambio de grupo fenóxido por metóxido

Tabla 4. Valores de CI_{50} (μM) para los compuestos **6**, **7** y **11** en las 6 líneas celulares utilizadas

Comp.	U-251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
10	2.02±0.3	1.15±0.1	0.15±0.05	0.27±0.02	2.7±1.6	0.51±0.07
6	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
7	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
11	s/a	s/a	25.25±2.0	s/a	s/a	s/a
CPT	0.024±0.005	0.12±0.01	0.59±0.02	0.13±0.005	0.16±0.01	0.15±0.009

s/a: inactivo para obtener la IC_{50} .

Efecto en la actividad antiproliferativa cuando se elimina el grupo tiometilo, se modifica la posición del nitrógeno y se reemplaza el grupo fenóxido por metóxido.

Con los compuestos de este bloque (**12**, **13**, **14** y **15**) se buscó determinar la importancia del grupo tiometilo en la actividad biológica, y para ello se procedió a eliminar dicho sustituyente tanto en los compuestos líderes como en los análogos dimetoxilados previamente sintetizados en este trabajo (Tabla 5 y Figura 22).

Como puede observarse, la remoción del tioéter genera una respuesta negativa para la molécula líder en todas las líneas celulares, indicando con ello que este fragmento es

indispensable para preservar la actividad. Con respecto al compuesto **15** éste también perdió la única respuesta favorable que presentaba contra la leucemia. Los demás compuestos sintetizados siguieron siendo inactivos. La respuesta negativa en la actividad antiproliferativa del compuesto líder **10** al eliminar el grupo tiometilo, puede ser atribuida a la pérdida de las débiles interacciones no enlazantes que puede presentar el átomo de azufre divalente con otro átomo de un oxígeno carbonílico presente en el receptor.^{55,56}

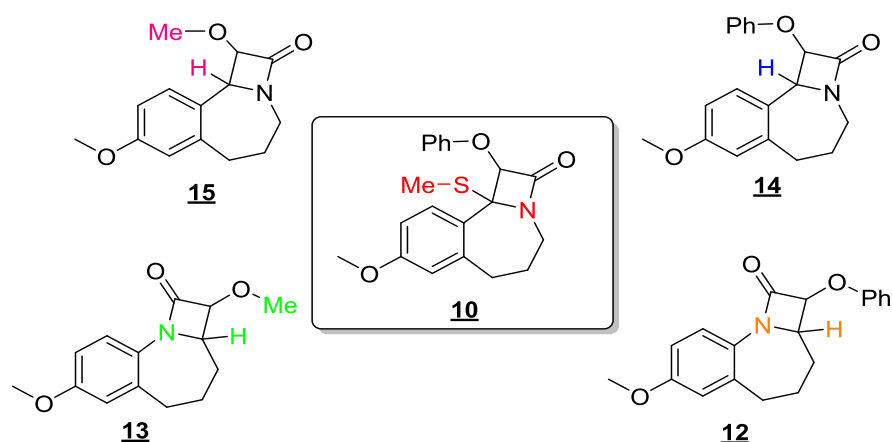


Figura 22. Compuestos generados para evaluar el efecto en la actividad antiproliferativa cuando se elimina el grupo tiometilo, se modifica la posición del nitrógeno y se reemplaza el grupo fenóxido por metóxido.

Tabla 5. Valores de CI_{50} (μM) para los compuestos **12**, **13**, **14** y **15** en las 6 líneas celulares utilizadas

Comp.	U-251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
10	2.02±0.3	1.15±0.1	0.15±0.05	0.27±0.02	2.7±1.6	0.51±0.07
12	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
13	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
14	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
15	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
CPT	0.024±0.005	0.12±0.01	0.59±0.02	0.13±0.005	0.16±0.01	0.15±0.009

s/a: inactivo para obtener la IC_{50} .

Efecto en la actividad antiproliferativa cuando se elimina el grupo metoxilo aromático, se modifica la posición del nitrógeno y se reemplaza el grupo fenóxido por metóxido.

Por último, en esta sección se hablará de la actividad (Tabla 6) de los compuestos **16**, **17**, **18** y **19** (Figura 23); como anteriormente se describió no fue posible realizar la desmetilación de **10** y su análogo metoxilado **11**, ya que se presentó un reordenamiento del núcleo β -lactámico para obtenerse los correspondientes tioésteres bicíclicos **18** y **19**; para sus regioisómeros **6** y **7** la remoción del grupo metoxilo aromático fue posible en rendimientos moderados para **7** y excelentes para **6**.

El compuesto **16**, producto desmetilado en el cual se realizó un cambio en la posición del átomo de nitrógeno con respecto al compuesto líder **10**, mejoró notablemente la actividad en 5 líneas celulares, con respecto a su predecesor **6**, el cual fue completamente inactivo en las 6 líneas celulares [Tabla 4, renglón 2]. Evidentemente, cabe la posibilidad de que el grupo OH presente en **16** establezca interacciones moleculares tipo puentes de hidrógeno con el receptor, mejorando su actividad con respecto a su precursor **6**. Su análogo metoxilado **17** a pesar de que tiene un grupo OH en su estructura, fue inactivo debido a la ausencia del correspondiente grupo fenilo presente en **16**.

Por otro lado, los compuestos **18** y **19** resultados del intento fallido de desmetilación, obteniéndose en ambos casos los tioésteres correspondientes, que aunque no son análogos de sus correspondientes precursores, se decidió evaluar su actividad por la semejanza que guardan, mostrando para **18** una inactividad en todas las líneas celulares, e indicando que la presencia del anillo β -lactámico en el compuesto **10** también juega un papel crucial en su actividad. El análisis finalizó con la evaluación de la actividad antiproliferativa del tioéster **19**, misma que mostró los mejores valores de inhibición en 4 de las líneas celulares con respecto a los compuestos propuestos en esta serie.

Cabe mencionar que de todos los compuestos evaluados sólo 3 presentaron actividad con valores muy por debajo con respecto al compuesto líder **10**. El compuesto **11** que fue selectivo para leucemia, el compuesto **16** presentó actividad en todas las líneas celulares a

excepción para mama y por último el compuesto **19** que mostró los mejores valores de actividad pero sólo en 4 líneas celulares.

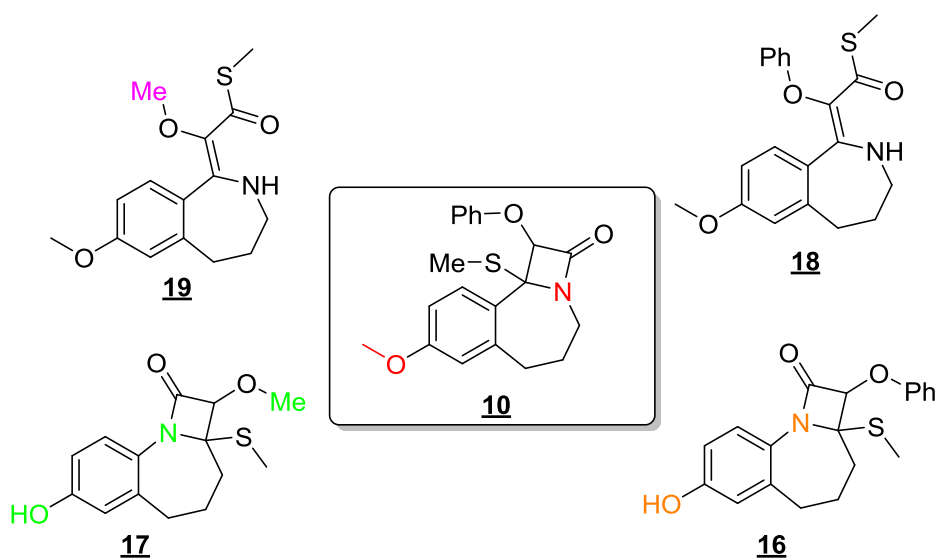


Figura 23. Compuestos generados para evaluar el efecto en la actividad antiproliferativa cuando se elimina el grupo metoxilo aromático, se modifica la posición del nitrógeno y se reemplaza el grupo fenóxido por metóxido.

Tabla 6. Valores de CI_{50} (μM) para los compuestos **16**, **17**, **18** y **19** en las 6 líneas celulares Utilizadas

Comp.	U-251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
10	2.02±0.3	1.15±0.1	0.15±0.05	0.27±0.02	2.7±1.6	0.51±0.07
16	35.05±2.5	41.23±2.9	18.97±1.2	33.86±1.5	s/a	36.17±3.4
17	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
18	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a	s/a
19	16.19±0.7	s/a	10.82±0.9	19.24±1.2	s/a	21.12±1.6
CPT	0.024±0.005	0.12±0.01	0.59±0.02	0.13±0.005	0.16±0.01	0.15±0.009

s/a: inactivo para obtener la IC_{50} .

7 CONCLUSIONES

Se sintetizaron 19 compuestos, 7 como intermediarios y 12 como productos finales, así mismo se estandarizaron en su mayoría las metodologías implementadas en la ruta de síntesis empleada.

Durante la implementación de la ruta de síntesis se encontró que 2 azetobenzozepinas **10** y **11** al ser tratadas con dos ácidos de Lewis (BBr_3 o BCl_3) o un ácido de Brønsted Lowry (HBr sln al 33% (p/p) en CH_3COOH), presentaron reordenamientos que involucran diversos enlaces del núcleo β -lactámico, determinando su configuración relativa a través del experimento de NOESY y corroborándola para sólo un producto (**19**) por difracción de rayos X.

La evaluación de la actividad antiproliferativa de los productos finales indica que ninguna de las modificaciones implementadas mejoró la actividad del compuesto líder **10**.

Se estableció que la actividad antiproliferativa de **10** depende de la presencia del núcleo β -lactámico, del grupo tiometilo y del grupo fenóxido, ya que al modificar o eliminar alguno de los anteriormente mencionados su actividad se pierde.

Se pudo comprobar que la posición del átomo de nitrógeno, como la presencia del grupo tiometilo tienen gran influencia en la actividad antiproliferativa en las azetobenzozepinas sintetizadas.

La presencia del grupo OH en el compuesto **16** resultado de la reacción de *O*-desmetilación de **6**, hace que este compuesto sea más activo en cinco de las seis líneas cancerosas, en comparación con su precursor **6**, lo que permite proponer que la formación de interacciones moleculares tipo puentes de hidrógeno con el sitio receptor, mejora la actividad antiproliferativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Tuberculosis, disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/tuberculosis-Mortality/es/> (Acceso Marzo 3, 2016).
- (2) Cancer, disponible en <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso Marzo 3, 2016).
- (3) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. Bacterial Resistance to β -Lactam Antibiotics : Compelling Opportunism, Compelling Opportunity. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395–424.
- (4) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Vicente, A.; Ruiz, M. P. Free Radical Synthesis of Benzofused Tricyclic β -Lactams by Intramolecular Cyclization of 2-Azetidinone-Tethered Haloarenes. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2767–2778.
- (5) Banik, B. K.; Becker, F. F.; Banik, I. Synthesis of Anticancer β -Lactams: Mechanism of Action. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523–2528.
- (6) Müller, B.; Dürr, S.; Alonso, S.; Hattendorf, J.; Laisse, C. J. M.; Parsons, S. D. C.; Helden, P. D. Van; Zinsstag, J. Zoonotic *Mycobacterium Bovis*-Induced Tuberculosis in humans. *Emerg. Infect. Dis.* **2013**, *19*, 899–908.
- (7) Tuberculosis, disponible en <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tuberculosis.html> (Acceso Marzo 3, 2016).
- (8) Naik, M.; Ghorpade, S.; Jena, L. K.; Gorai, G.; Narayan, A.; Guptha, S.; Sharma, S.; Dinesh, N.; Kaur, P.; Nandishaiah, R.; et al. 2-Phenylindole and Arylsulphonamide: Novel Scaffolds Bactericidal against *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1005–1009.
- (9) Tremblay, L. W.; Hugonnet, J.; Blanchard, J. S. Structure of the Covalent Adduct Formed between *Mycobacterium tuberculosis* β -Lactamase and Clavulanate. *Biochemistry* **2008**, *47*, 5312–5316.

- (10) Flores, A. R.; Parsons, L. M.; Pavelka, M. S. Genetic Analysis of the β -Lactamases of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium Smegmatis* and Susceptibility to β -Lactam Antibiotics. *Microbiology* **2005**, *151*, 521–532.
- (11) Mainardi, J. L.; Hugonnet, J. E.; Gutmann, L.; Arthur, M. Fighting Resistant Tuberculosis with Old Compounds : The Carbapenem Paradigm. *Clin. Microbiol. Infec.* **2011**, *17*, 1755–1756.
- (12) Palomino, J. C.; Martin, A. TMC207 Becomes Bedaquiline, a New Anti-TB Drug. *Futur. Microbiol.* **2013**, *8*, 1071–1080.
- (13) Cancer Facts & Figures 2015, American Cancer Society, 1–52.
- (14) Siegel, R.; Miller, K.; Jemal, A. Cancer Statistics , 2015 . *CA Cancer J Clin* **2015**, *65*, 5–29.
- (15) Torre, L. A.; Bray, F.; Siegel, R. L.; Ferlay, J.; Lortet-tieulent, J.; Jemal, A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **2015**, *65*, 87–108.
- (16) Cuando alguien en su trabajo tiene cáncer, disponible en <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002946-Pdf.pdf> (Acceso Marzo 7, 2016).
- (17) Leemans, E.; D'hooghe, M.; Dejaegher, Y.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. Novel diastereoselective synthesis of bicyclic β -Lactams through radical cyclization and their reduction toward 2-(1-alkoxy-2-hydroxyethyl)piperidines and 2-(1-alkoxy-2-hydroxyethyl)azepanes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1422–1428.
- (18) Woźnica, M.; Butkiewicz, A.; Grzywacz, A.; Kowalska, P.; Masnyk, M.; Michalak, K.; Luboradzki, R.; Furche, F.; Kruse, H.; Grimme, S.; et al. Ring-Expanded Bicyclic β -Lactams: A structure-chiroptical properties relationship investigation by experiment and calculations. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3306–3319.
- (19) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *N,N'*-Ditosylhydrazine : A convenient reagent for facile synthesis of diazoacetates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195–3197.

- (20) Kaupang, Å.; Bonge-Hansen, T. α -Bromodiazoacetamides - a New Class of Diazo Compounds for Catalyst-Free, Ambient Temperature Intramolecular C-H Insertion Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1407–1413.
- (21) Bourguet, E.; Baneres, J. L.; Girard, J. P.; Parello, J.; Vidai, J. P.; Lusinchi, X.; Declercq, J. P. Photochemical Rearrangement of oxaziridines and nitrones in the hexahydroindole series: A convenient synthetic route to 1-azabicyclo[5.2.0]nonan-2-ones as novel RGD mimetics. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3067–3070.
- (22) Astill, B. D.; Boekelheide, V. The synthesis of 1-benzazepine derivatives as model compounds related to Apo- β -Erythroidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4079–4084.
- (23) Cossy, J.; Poitevin, C.; Pardo, D. G. Synthesis of Spiro[benzazepine-2,4'-piperidine]. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4554–4557.
- (24) Nishiguchi, A.; Ikemoto, T.; Ito, T.; Miura, S.; Tomimatsu, K. Preparation of a 1-unsubstituted-2,3-dihydro-1-benzazepine Derivative. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1183–1192.
- (25) Kotha, S.; Shah, V. R. Design and synthesis of 1-benzazepine derivatives by strategic utilization of Suzuki-Miyaura Cross-Coupling, aza-Claisen Rearrangement and Ring-Closing Metathesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1054–1064.
- (26) Hoyt, S. B.; London, C.; Park, M. Synthesis of Substituted 1-benzazepin-2-ones via ring-closing olefin metathesis. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1911–1913.
- (27) Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Otani, Y.; Ohwada, T. Activation of Electrophilicity of Stable Y-Delocalized Carbamate Cations in Intramolecular Aromatic Substitution Reaction: Evidence for Formation of Diprotonated Carbamates Leading to Generation of Isocyanates. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9313–9328.
- (28) Witte, J.; Boekelheide, V. Stereoselective Syntheses of Isoquinuclidones. II. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2849–2853.

- (29) Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds. 7. Synthesis of Benzolactams by Palladium-Catalyzed Amidation. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684–1687.
- (30) Fujita, K. I.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered Ring Lactams by Cp*Rh Complex-Catalyzed Oxidative N-Heterocyclization of Amino Alcohols. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2785–2788.
- (31) Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. A Flexible Approach for the Preparation of Substituted Benzazepines: Application to the Synthesis of Tolvaptan. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6165–6173.
- (32) Lowe, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; Mclean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J.; Bordner, J. 5-Phenyl-3-Ureidobenzazepin-2-ones as Cholecystokinin-B Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3789–3811.
- (33) Pessoa-Mahana, H.; Valderrama, J. A. Synthesis Of 1-Benzazepines as Precursors of 1-Benzazepinediones. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3481–3490.
- (34) Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. The Asymmetric Synthesis of 1-Alkyl-2,3,4,5-Tetrahydrobenzazepines and Benzo[β]-1-azabicyclo[5,3,1]decanes. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1807–1820.
- (35) Shonberg, J.; Draper-Joyce, C.; Mistry, S. N.; Christopoulos, A.; Scammells, P. J.; Lane, J. R.; Capuano, B. Structure-Activity Study of *N*-((*trans*)-4-(2-(7-Cyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)ethyl)cyclohexyl)-1*H*-Indole-2-Carboxamide (SB269652), a Bitopic Ligand That Acts as a Negative Allosteric Modulator of the Dopamine D2 Receptor. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5287–5307.
- (36) Piao, F.-Y.; Xie, Y.-Z.; Zhang, W.-B.; Zhang, W.; Han, R.-B. High-Yield Method for the Preparation of 1,3,4,5-Tetrahydro-7-Methoxy-2*H*-1-Benzazepin-2-one with Excellent Regio- and Stereoselectivity. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1920–1930.
- (37) Kenwright, J. L.; Galloway, W. R. J. D.; Wortmann, L.; Spring, D. R. Mild and

- Efficient Synthesis of Benzo-Fused Seven- and Eight-Membered Ring Lactams: A Convenient Approach to Biologically Interesting Chemotypes. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1508–1516.
- (38) Coantic, S.; Mouysset, D.; Mignani, S.; Tabart, M.; Stella, L. The Use of *N*-Sulfonylimines in the β -Lactam Synthon Method: Staudinger Reaction, Oxidation of the Cycloadducts and Ring Opening of β -Lactams. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3205–3216.
- (39) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3223–3235.
- (40) Afonso, A.; Rosenblum, S. B.; Puar, M. S.; McPhail, A. T. Beta-Lactams Derived from the Reaction of Phenanthridines and 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-one with Phenylvaleryl Chloride. Synthesis of Fused Analogs of the Cholesterol Absorption Inhibitor Sch 48461. *Tetrahedron Lett* **1998**, *39*, 7431–7434.
- (41) Lal, B.; Bhedi, D. N.; Gidwani, R. M.; Sankar, C. A Novel Entry into 1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzazocine-4,6-dione and 2-Substituted-2,5,6,7-tetrahydro-4-benzazocine-1,3-(4*H*)-dione. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9167–9174.
- (42) Pippich, S.; Bartsch, H.; Erker, T. Studies on the Chemistry of *O,N*- and *S,N*-Containing Heterocycles. 16 [1]. Investigations on the Synthesis of New Tricyclic β -Lactams via [2+2]cycloaddition Reaction. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 823–828.
- (43) Martínez, L. R.; Zarraga Avila, J. G.; Duran, M. E.; Apam Ramírez, M. T.; Cañas, R. Synthesis of Novel Furo, Thieno, and Benzazetoazepines and Evaluation of Their Cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675–1677.
- (44) Crosby, I. T.; Shin, J. K.; Capuano, B. The Application of the Schmidt Reaction and Beckmann Rearrangement to the Synthesis of Bicyclic Lactams: Some Mechanistic Considerations. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 211–226.

- (45) Sawa, Y.; Kato, T.; Masuda, T.; Hori, M.; Fujimura, H. Studies on the Syntheses of Analgesics. IV) Syntheses of 1,2,3,4-Tetrahydro-5H-Benzazepine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1917–1927.
- (46) Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P.; Delcros, J. G. Targeting the Polyamine Transport System with Benzazepine- and Azepine-Polyamine Conjugates. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7647–7663.
- (47) Piao, F.-Y.; Peng, B.; Zhang, W.-B.; Zhang, W.; Han, R.-B. Synthesis and Biological Evaluation of 9-Alkoxy-6,7-dihydro-5H-Benzo[*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepines Potential Anticonvulsant Agents. *Arzneimittelforschung* **2012**, *62*, 202–207.
- (48) Berthold, H. J.; Franke, S.; Thiem, J.; Schotten, T. Ex Post Glycoconjugation of Phthalocyanines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3859–3862.
- (49) Devalapally, H.; Navath, R. S.; Yenamandra, V.; Akkinepally, R. R.; Devarakonda, R. K. β -Galactoside Prodrugs of Doxorubicin for Application in Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy/prodrug Monotherapy. *Arch. Pharmacol Res.* **2007**, *30*, 723–732.
- (50) Yan, P.; Batamack, P.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Gallium (III) Triflate Catalyzed Beckmann Rearrangement. *Catal. Lett.* **2005**, *103*, 165–168.
- (51) Stradling, S. S.; Hornick, D.; Lee, J.; Riley, J. A Study of Stereospecificity: The Beckmann Rearrangement. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 502–503.
- (52) Node, M.; Ohta, K.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Fujita, E.; Fuji, K. Selective Demethylation of Aliphatic Methyl Ether in the Presence of Aromatic Methyl Ether with the Aluminum Chloride-Sodium Iodide-Acetonitrile System. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4178–4180.
- (53) Pellissier, H. The Glycosylation of Steroids. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5123–5162.
- (54) Karthik Kumar, K.; Prabu Seenivasan, S.; Kumar, V.; Mohan Das, T. Synthesis of

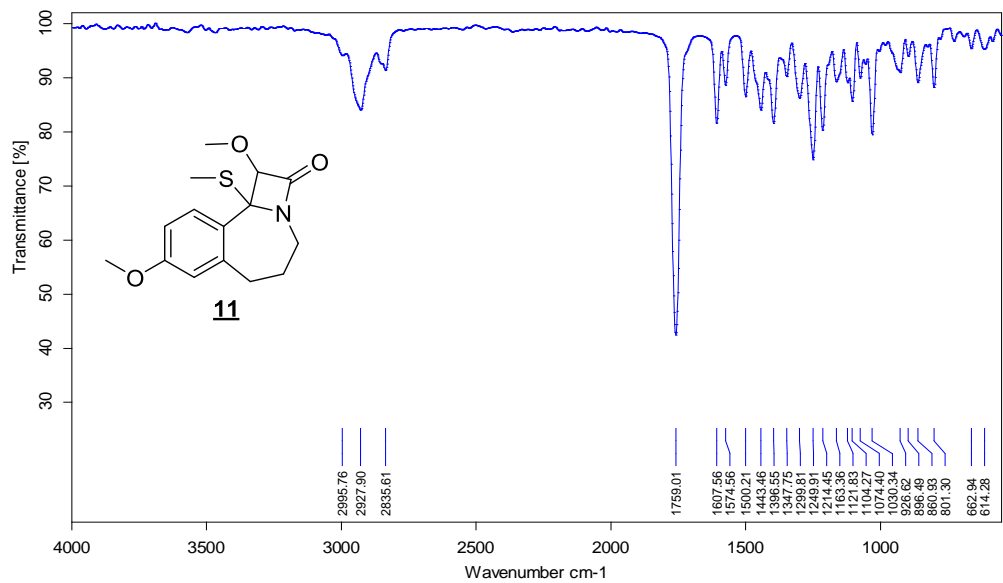
Quinoline Coupled [1,2,3]-Triazoles as a Promising Class of Anti-Tuberculosis Agents. *Carbohydr Res* **2011**, *346*, 2084–2090.

- (55) Iwaoka, M.; Takemoto, S.; Tomoda, S. Statistical and Theoretical Investigations on the Directionality of Nonbonded S \cdots O Interactions . Implications for Molecular Design and Protein Engineering. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10613–10620.
- (56) Lu, J.; Lu, Y.; Yang, S.; Zhu, W. Theoretical and Crystallographic Data Investigations of Noncovalent S \cdots O Interactions. *Struct Chem* **2011**, *22*, 757–763.

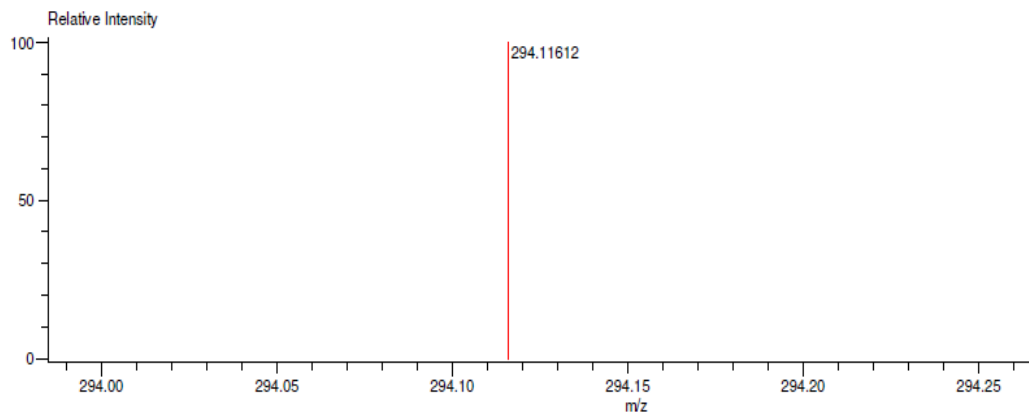
ANEXOS
(ESPECTRO DE IR, MS, RMN ¹³C, Y HSQC)

ANEXO 1. ESPECTROS IR, EM AR (DART), RMN ¹³C Y HSQC DE LA AZETOBENZOAZEPINA **11**

Anexo 1.1 Espectro IR

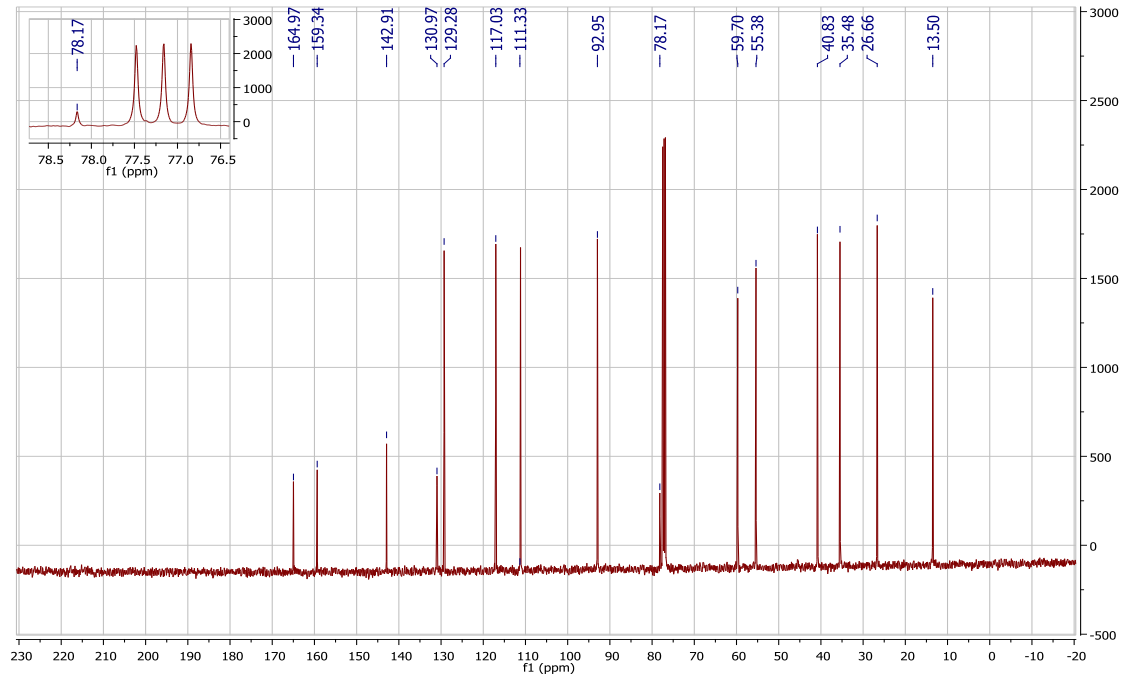


Anexo 1.2 Espectro de EM AR (DART)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
294.11612	589481.75	294.11639	-0.27	-0.92	¹² C ₁₅ ¹ H ₂₀ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₃ ³² S ₁	7.5

Anexo 1.3 Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



Anexo 1.4 Espectro de correlación heteronuclear HSQC

