



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE BENZOAZEPINTIONAS Y LA EVALUACIÓN DE SU
ACTIVIDAD CONTRA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. SILVIA JULIANA BECERRA ANAYA

DR. ROBERTO MARTÍNEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, CDMX, JULIO DE 2018



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

**SÍNTESIS DE BENZOAZEPINTIONAS Y LA EVALUACIÓN DE SU
ACTIVIDAD CONTRA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. SILVIA JULIANA BECERRA ANAYA



Ciudad de México, Julio 2018.

JURADO ASIGNADO

Dr. Rafael Castillo Bocanegra	<i>Presidente</i>
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	<i>Vocal</i>
Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	<i>Vocal</i>
Dr. Alejandro Cordero Vargas	<i>Vocal</i>
Dr. Fernando León Cedeño	<i>Secretario</i>

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Roberto Martínez y mediante el apoyo económico de la beca de maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Conacyt, Número de becario **604024**.

Los resultados de la presente investigación fueron presentados en:

- **La XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2018**, modalidad cartel. Marzo 19-23 de 2018, Mérida, Yucatán.
- **Simposio Interno del Instituto de Química 2018**, modalidad cartel. Junio 13-15 de 2018, UNAM, Ciudad de México.

La humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivamente que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio.

Marie Curie

Dedicado a:

Mi mami: Nelly Cecilia Anaya Anaya y en memoria de:

Goofyto, mi papi: Félix María Anaya Hernández.

Mi abuelita: Ernestina Anaya de Anaya y

Mi padrastro: Antonio Reategui Ayala.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincera gratitud a:

Este hermoso país por cautivar-me día tras día con su fascinante cultura, idiosincrasia, gastronomía y majestuosos paisajes.

La Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme durante mis estudios de Maestría. Gracias infinitas por todos y cada uno de los privilegios que recibí por ser parte de esta grandiosa alma máter. Asimismo, *al Posgrado en Ciencias Químicas* por la colaboración y ayuda incondicional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Conacyt, por la beca de maestría otorgada (*No. becario 604024*) y sin la cual, no hubiese sido posible cristalizar este sueño. Asimismo al proyecto *PAPIIT IN208015* y al Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas (*NUATEI-IIB-UNAM*), por el financiamiento otorgado a la presente investigación.

Al jurado: Dr. Rafael Castillo, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. Fernando León Cedeño, Dr. Rubén Sánchez y Dr. Alejandro Cordero; por sus invaluable aportaciones al presente manuscrito.

Al Dr. Roberto Martínez por permitirme hacer parte de su grupo de trabajo y a todos los integrantes del mismo, especialmente a mis grandes amigos: *Gustavo Pretelín, Fátima López, Edith Martínez, Aldahir Ramos* y Fernando López; por su incondicional apoyo.

Al personal técnico y académico del *Instituto de Química de la UNAM*, Elizabeth Huerta y Ángeles Peña (RMN), Ma. de la Paz Orta (IR), Javier Pérez, Luis Velasco y Carmen García (E. Masas), por el apoyo en los experimentos realizados, así como por las facilidades brindadas para el uso de los equipos. Asimismo a las Dras. Mayra Silva Miranda y Clara I. Espitia Pinzón del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, por los bioensayos realizados.

Mi familia, especialmente a mi mami *Nelly Anaya*, por su infinito amor, apoyo y confianza. Gracias por ser viento para mis alas.

TABLA DE CONTENIDO

Abreviaturas y fórmulas	I
Resumen	III
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Tuberculosis	3
2.2. Diseño racional de fármacos.....	6
2.3. Compuestos β -lactámicos.....	10
2.3. Benzoazepintionas	11
2.4. Benzoazepinonas	13
3. Planteamiento del problema	17
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	18
5.1. Objetivo general.....	18
5.2. Objetivos específicos.....	18
6. Resultados y discusión.....	19
6.1. Reemplazo del grupo 7-metoxilo por el grupo 7-cloroetoxilo en la azetobenzoazepintiona	21
.....	19
6.2. Búsqueda del farmacóforo responsable de la actividad contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en la cepa H37Rv.....	30
6.3. Sustitución del átomo de cloro por bromo en la cadena lateral.....	33
6.4. Alargamiento de la cadena lateral sobre el núcleo benzoazepínico.....	36
6.5. Síntesis de la oxima 6-(4-clorobutoxi)-3,4,dihidronaftalen-1(2H)-ona.....	40

7. Conclusiones	41
8. Sección experimental	42
8.1. Procedimiento general para la formación de oximas.....	43
8.2. Procedimiento general para la transposición de Beckmann.....	46
8.3. Procedimiento general para la reacción de tionación.....	50
8.4. Procedimiento general para la reacción de S-metilación.....	53
8.5. Procedimiento general para la reacción de cicloadición de Staudinger.....	56
8.6. Procedimiento general para el alargamiento de cadena empleando dihalogenuros de alquilo.....	57
8.7. Procedimiento general para el alargamiento de cadena empleando el carbamato N-(3-bromopropil) de <i>ter</i> -butilo.....	60
8.8. Procedimiento general para la reacción de desmetilación.....	62
8.9. Intento de desmetilación de la azetobenzozepinona 21 : obtención del tioéster bicíclico	63
8.10. Procedimiento general de la reacción de intercambio de halógeno	64
8.11. Determinación de la actividad antituberculosis.....	65
9. Bibliografía	67
10. Anexos	72

ABREVIATURAS Y FÓRMULAS

δ :	Desplazamiento químico
°C:	Grados centígrados
μL	Microlitros
AcOEt:	Acetato de etilo
AcONa:	Acetato de sodio
AlCl_3 :	Tricloruro de aluminio
APF	Ácido polifosfórico
CDCl_3 :	Cloroformo deuterado
CH_3I :	Yoduro de metilo
d:	Doblete
$\text{DMSO-}d_6$:	Dimetilsulfóxido deuterado
EM AR:	Espectrometría de Masas de alta resolución
EM DART:	Espectrometría de masas por análisis en directo en tiempo real
EM FAB+:	Espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos
EM IE:	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EM:	Espectrometría de Masas
g:	Gramos
h:	Hora(s)
Hz:	Hertz
IC_{50} :	Concentración Inhibitoria máxima media
INH:	Isoniacida
IR:	Infrarrojo
IS:	Índice de Selectividad
J:	Constante de acoplamiento

K ₂ CO ₃ :	Carbonato de potasio
m/z:	Relación masa carga
m:	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MIC:	Concentración Mínima Inhibitoria
mL:	Mililitro
mmol:	Milimoles
<i>Mtb</i> :	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
N ₂ :	Nitrógeno
NH ₂ OH·HCl:	Clorhidrato de hidroxilamina
P ₂ O ₅ :	Pentóxido de fósforo
P ₄ S ₁₀ :	Pentasulfuro de fósforo
ppm:	Partes por millón
PZA:	Pirazinamida
RIF:	Rifampicina
RL:	Reactivo de Lawesson
RMN ¹³ C:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H:	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN HSQC:	Resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear
Rto:	Rendimiento de reacción
s:	Singulete
S ₈ :	Azufre elemental
S _N 2:	Sustitución nucleofílica bimolecular
T.a:	Temperatura ambiente
TB:	Tuberculosis
TEA:	Trietilamina

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Actualmente, pese a que la industria farmacéutica ha mejorado significativamente los tratamientos clínicos para combatirla, sigue cobrando la vida de millones de personas alrededor del mundo.

La rápida aparición de las cepas farmacorresistentes, junto con la habilidad del microorganismo para mantenerse latente, la poca selectividad de los medicamentos y los efectos colaterales de éstos en los pacientes, convierten esta patología en una problemática de salud pública.

Existe, por lo tanto, la inminente necesidad de enfocar la investigación en el diseño y síntesis de nuevas estructuras químicas con promisoria actividad anti-TB, con propiedades mejoradas a los fármacos existentes y que ayuden a contrarrestar los grandes desafíos que han impedido la completa abolición de la enfermedad.

Es así como la presente investigación pretende contribuir al desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de la tuberculosis, los cuales se han obtenido mediante estrategias propias del diseño racional de fármacos; entre las que se encuentran: alargamiento de cadenas, incorporación de sustituyentes haloalquilo y simplificación de la estructura. Las moléculas sintetizadas corresponden a: azetobenzoazepinonas, benzoazepintionas y benzoazepinonas, obtenidas en rendimientos buenos y excelentes, para posteriormente evaluar su actividad en la cepa H37Rv del *Mtb*.

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más comunes y desafiantes en todo el mundo, siendo actualmente una de las principales causas de mortalidad. Es provocada por el bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* y se propaga fácilmente de persona a persona por vía aérea, afectando principalmente a los pulmones. La terapia clínica para combatir esta patología comprende fármacos tanto de primera como de segunda y tercera línea, por un período de al menos seis meses.

Son innegables los grandes aportes de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la TB. Sin embargo, la aparición de cepas multirresistentes a los fármacos actuales, la carente selectividad y los efectos secundarios de estos sobre el paciente, la latencia del microorganismo y la poca eficiencia en los tratamientos clínicos; constituyen la principal barrera para la completa erradicación de la tuberculosis, prevaleciendo hoy en día como un problema de salud pública.

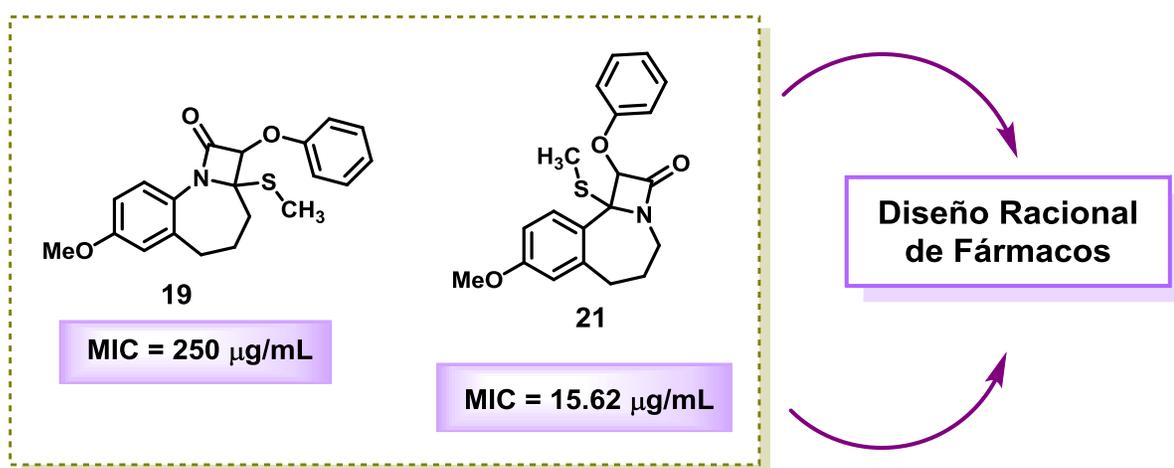
Es inminente la necesidad de descubrir y crear nuevos compuestos contra el *Mycobacterium tuberculosis* que sean capaces de superar las problemáticas ya enunciadas. En este sentido, la síntesis orgánica, ayudada por los descubrimientos en química medicinal, biología, técnicas computacionales, entre otras áreas del saber, ha hecho enormes contribuciones en la obtención de nuevas estructuras químicas con promisoría actividad antituberculosa.

En la actualidad, los esfuerzos invertidos en la investigación para el desarrollo de un nuevo fármaco son considerables. Tradicionalmente, el descubrimiento se basaba en pruebas de ensayo y error de sustancias químicas en células o animales. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de los compuestos sintetizados llegaban a convertirse en un nuevo medicamento. Esto conllevó a implementar novedosas metodologías, como

es el caso del diseño racional de fármacos, que redujeran considerablemente el número de compuestos en las primeras etapas de desarrollo e identificaran aquellos con una alta probabilidad de éxito durante las fases clínicas.

El diseño racional de fármacos es un proceso inventivo, cuyo propósito es la creación de nuevos compuestos, basados en el conocimiento previo de un blanco biológico y la identificación de un compuesto líder; el cual posteriormente será objeto de modificaciones estructurales mediante estrategias que incluyen: incorporación de sustituyentes alquilo, extensión / contracción de la cadena, fusión de anillos, isómeros y bioisómeros, simplificación de la estructura, entre otros.

En estudios previos, nuestro grupo de investigación identificó que los compuestos β -lactámicos **19** y **21** exhibían actividad antituberculosis y podrían considerarse desde el punto de vista de la química medicinal como promisorios para el desarrollo de nuevos agentes contra la TB. Es así como la presente investigación se enfocó en aplicar estrategias propias del diseño racional de fármacos sobre **19** y **21** en la obtención de estructuras con actividad mejorada.



2. ANTECEDENTES

2.1. Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Afecta principalmente los pulmones, pero puede propagarse a otros órganos.¹ Constituye una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. En el 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de TB y 1,7 millones murieron por esta enfermedad (Figura 1).²



Figura 1. Pulmón infectado con TB. Mortalidad a causa de TB 2016.

La estreptomina fue el primer agente contra la tuberculosis que se descubrió, realizándose su primer ensayo clínico a gran escala en 1948. Pese a ser empleada con éxito, la farmacoresistencia desarrollada por el *Mtb*, llevó al diseño, descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos antituberculosis.^{3,4} Entre éstos se incluyen: isoniacida (INH), descubierta en 1951, pirazinamida (PZA, 1952), etionamida (1956), rifampicina (RIF, 1957), y etambutol (1962) (Figura 2).⁵

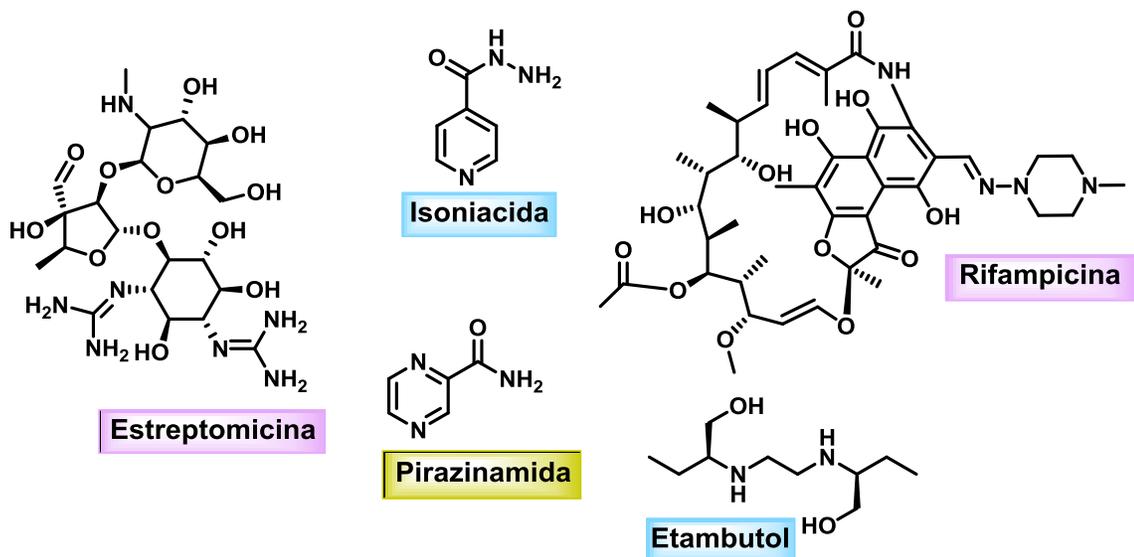


Figura 2. Fármacos antituberculosis empleados en terapia clínica.

En la actualidad los protocolos terapéuticos anti-TB comprenden fármacos de primera línea como la INH, la PZA y el etambutol, así como de segunda y tercera línea, entre los que se encuentran ofloxacina, kanamicina, etionamida, linezolid, amikacina, entre otros (Figura 3).⁵

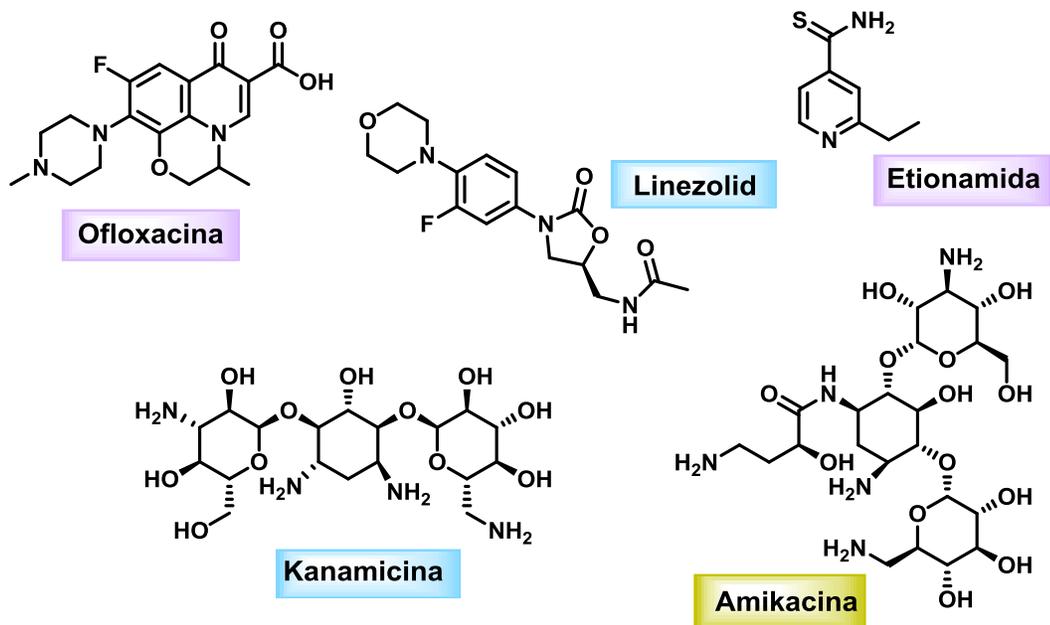


Figura 3. Fármacos antituberculosis de segunda y tercera línea.

En los últimos años se han realizado esfuerzos considerables en la creación de nuevos fármacos contra la tuberculosis. Actualmente existen varios compuestos que se encuentran en las diferentes fases del descubrimiento, desarrollo preclínico y clínico (Figura 4).

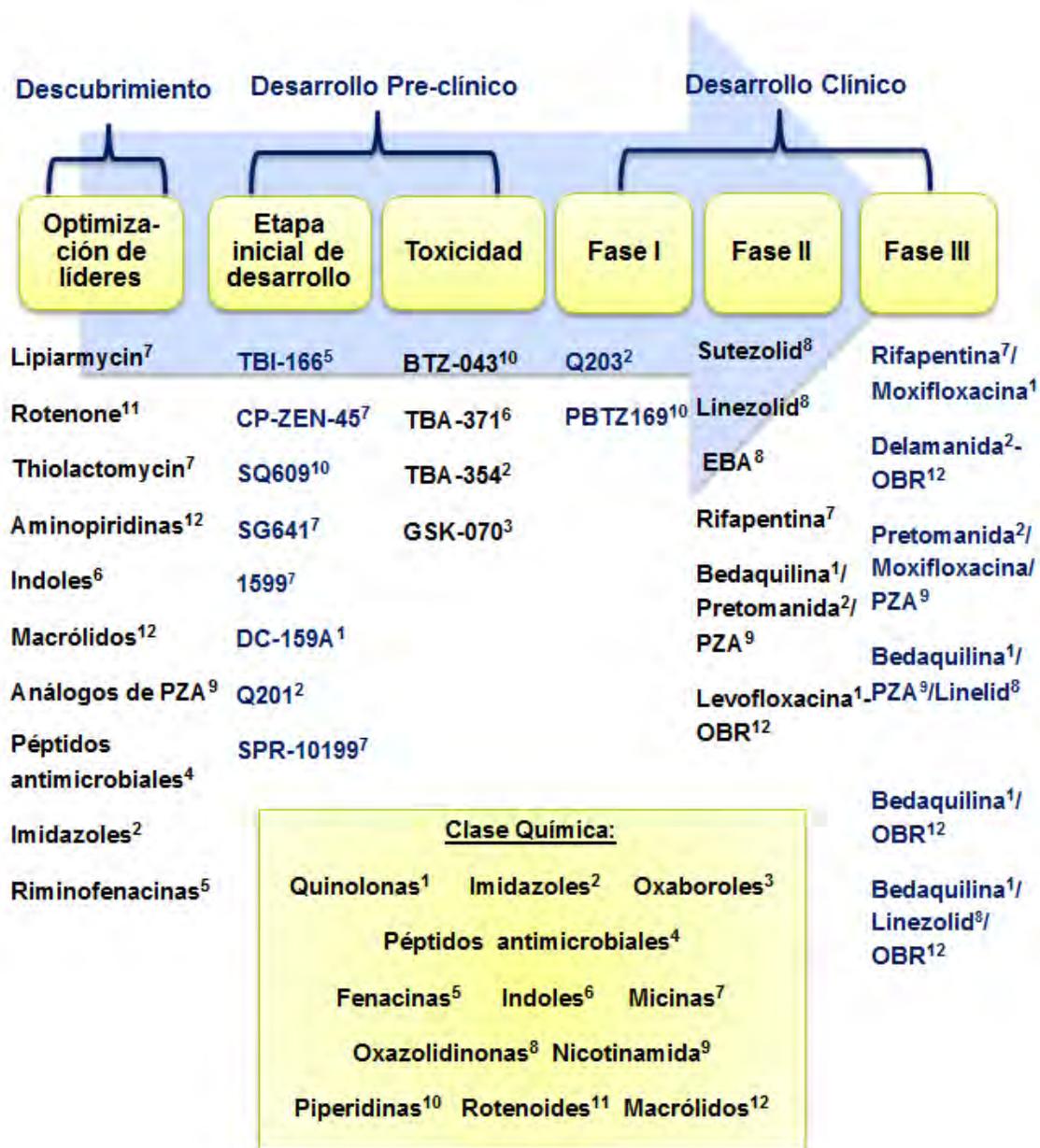


Figura 4. Diferentes etapas del desarrollo de medicamentos contra la tuberculosis y compuestos líderes actualmente en estudio. Información adaptada de *Tricas y col.*⁶

2.2. Diseño racional de fármacos

A diferencia de los métodos tradicionales del descubrimiento de medicamentos, que se basan en pruebas de ensayo y error de sustancias químicas en células o animales; el diseño racional de fármacos se define como el proceso inventivo, cuyo propósito es la creación de nuevos compuestos, basados en el conocimiento previo de un objetivo o blanco biológico. Una comprensión de la estructura y la función de este, así como del mecanismo por el cual interactúa con los potenciales fármacos, es crucial para este enfoque.⁷

La siguiente etapa es encontrar un compuesto líder, un compuesto que muestre la actividad farmacológica deseada. Una vez identificado, es importante determinar su farmacóforo, es decir, la unidad responsable de dicha actividad. Pese a que el nivel de actividad del líder no sea muy grande, este compuesto proporciona un comienzo para el proceso de diseño y desarrollo del medicamento.⁷

Una vez que se han identificado los grupos de unión importantes en el blanco y el farmacóforo del compuesto líder, es posible sintetizar análogos, los cuales pueden, o no, presentar actividad mejorada con respecto al líder, mayor selectividad, baja toxicidad y pocos o nulos efectos secundarios. Para facilitar la obtención de estos nuevos compuestos, es importante aplicar algunas de las estrategias propias del diseño racional de fármacos, entre las que se encuentran:

- ✍ Incorporación de sustituyentes alquilo
- ✍ Extensión / contracción de la cadena
- ✍ Fusión de anillos
- ✍ Isósteros y bioisósteros
- ✍ Simplificación de la estructura

2.2.1. Incorporación de sustituyentes alquilo

Los sustituyentes alquilo y el esqueleto de carbono del compuesto principal pueden interactuar con las regiones hidrofóbicas de los sitios de unión por medio de interacciones del tipo de van der Waals (Figura 5).⁷

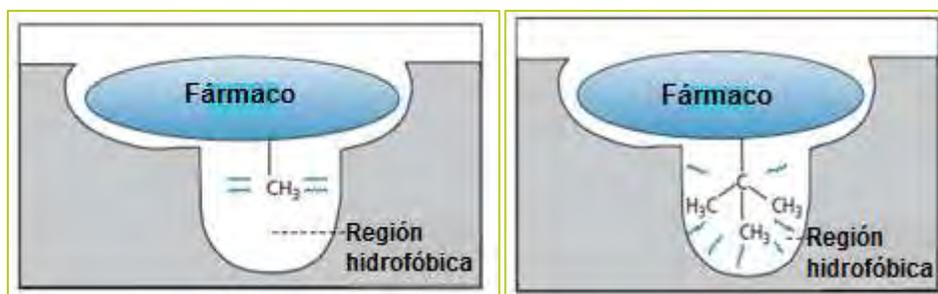


Figura 5. Variación de la cadena de alquilo para llenar una región hidrofóbica.

— Interacciones de van der Waals.⁷

2.2.2. Extensión / contracción de la cadena

Algunos fármacos tienen dos grupos de unión importantes unidos por una cadena, en cuyo caso es posible que la longitud de la cadena no sea ideal para la mejor interacción. Por lo tanto, acortar o alargar la longitud de la cadena es una táctica útil para mejorar la interacción con el blanco (Figura 6).⁷



Figura 6. Contracción y extensión de cadena.⁷

2.2.3. Fusión de anillos

La extensión de un compuesto por fusión de anillos a veces puede dar como resultado un aumento de las interacciones o una mayor selectividad. Uno de los principales

avances en el desarrollo de los β -bloqueadores selectivos fue la sustitución del anillo aromático en la Adrenalina por un naftaleno (Pronetalol) (Figura 7).



Figura 7. Estructura de la Adrenalina y el Pronetalol.

2.2.4. Isósteros y bioisósteros

Los isósteros son átomos o grupos de átomos que comparten la misma valencia y que tienen similitudes químicas o físicas. Por ejemplo, los grupos SH, NH₂ y CH₃ son isósteros del OH, mientras que los grupos S, NH y CH₂ son isósteros del O. Por su parte, un bioisótero es un grupo que puede usarse para reemplazar a otro grupo mientras se conserva la actividad biológica deseada. Por lo general, se utilizan para reemplazar un grupo funcional que es importante para la unión al blanco, pero es problemático de una forma u otra. Por ejemplo, un anillo de pirrol se ha usado con frecuencia como un bioisótero para una amida; tal es el caso del reemplazo en el antagonista de la dopamina Sultoprida que condujo a una actividad y selectividad incrementadas hacia el receptor de dopamina D₃ sobre el receptor de dopamina D₂ (Figura 8).⁷⁹

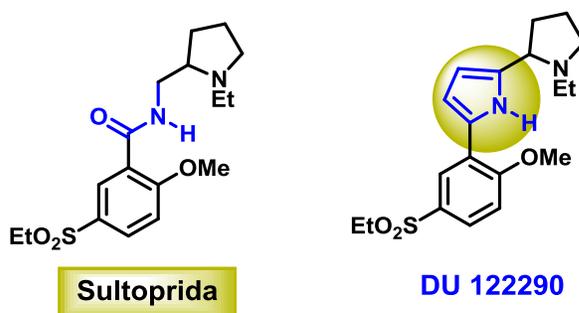


Figura 8. Anillo de pirrol como bioisótero de un grupo amida.

2.2.5. Simplificación de la estructura

La simplificación es una táctica que es de uso común en los compuestos con estructuras complejas. Una vez que los grupos esenciales para la actividad biológica del fármaco han sido identificados, es posible descartar las partes no esenciales sin perder dicha actividad. Se tiene en cuenta la eliminación de grupos funcionales que no son parte del farmacóforo, la simplificación del esqueleto de carbono (por ejemplo, eliminación de anillos) y la eliminación de centros asimétricos. Un claro ejemplo de esta estrategia se observa en el desarrollo de la Devazepida, obtenida del metabolito microbiano Asperlicina. Se ha determinado que los esqueletos de benzodiazepina e indol presentes en la estructura de la Asperlicina son importantes para la actividad y por lo tanto se deben mantener (Figura 9).⁷

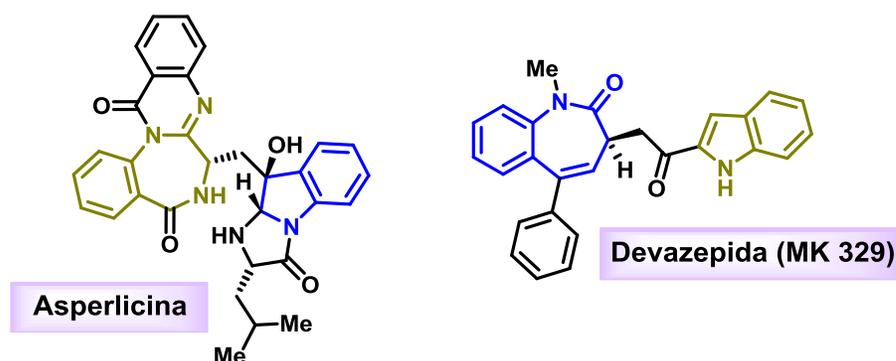


Figura 9. Simplificación de la Asperlicina.

Tal como se mencionó anteriormente, el diseño racional de fármacos constituye una importante herramienta de la química medicinal. En este sentido, nuestro grupo de investigación tiene como objetivo la implementación de estas estrategias; encaminadas al desarrollo de nuevas estructuras químicas con potencial actividad contra *Mbt*. Asimismo, buscamos el mejoramiento de las propiedades farmacológicas de los compuestos líderes sintetizados hasta el momento. Específicamente, se ha explorado el núcleo β -lactámico fusionado a un sistema benzoazepínico, encontrando que esta clase de tricíclicos exhibe no solo actividad antituberculosa sino citotóxica en algunas líneas cancerígenas.^{8,9}

2.3. Compuestos β -lactámicos

El esqueleto β -lactámico forma parte de la estructura de varias familias de antibióticos. Consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno. Se encuentra presente en fármacos como penicilinas, cefalosporinas, penemas, carbapenemas, entre otros (Figura 10).¹⁰

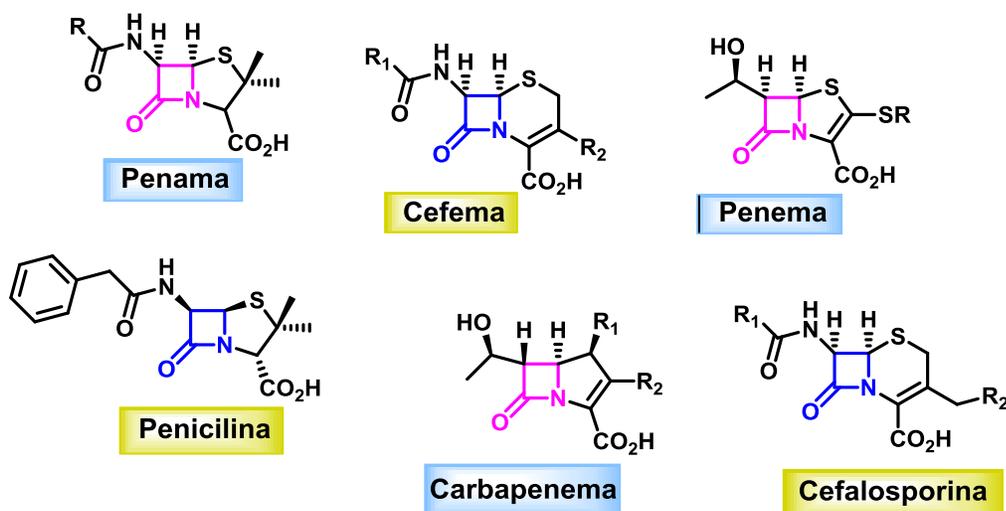


Figura 10. Algunas estructuras representativas de antibióticos β -lactámicos.

Debido a su importancia farmacéutica existen diferentes métodos químicos encaminados a la síntesis de estas estructuras. Entre estos, la ciclación de hidroxamatos,¹¹ la condensación entre enolatos e iminas,¹² la reacción entre carbenos de cromo e iminas,¹³ la cicloadición de isocianatos y alquenos,¹⁴ y entre cetenas e iminas.¹⁵ Esta última, también conocida como la reacción de Staudinger, constituye una de las estrategias sintéticas más útiles e importantes para acceder al núcleo β -lactámico, debido a la disponibilidad y variedad de sus precursores.

2.3.1. Reacción de cicloadición de Staudinger

Esta reacción fue descrita por primera vez en 1907 por el químico alemán Hermann Staudinger, premio Nobel de Química en 1953.¹⁵ Es uno de los métodos más simples y más convenientes para la preparación de β -lactamas y consiste en la cicloadición [2+2] de cetenas e iminas. A lo largo de los años se han implementado diferentes

metodologías encaminadas a mejorar las condiciones de reacción y el rendimiento de los productos.¹⁶⁻¹⁸

Martínez y *col.* también han explorado esta reacción, obteniendo diferentes compuestos con el núcleo β -lactámico, entre los que se encuentran la azeto-pirroloazepinona **A**, azeto-furanoazepinona **B**, azeto-tiofenazepinona **C** y la azetobenzoazepinona **D**.⁸ Esta última, obtenida mediante la metilación de un intermediario clave, la benzoazepintiona **E** (Figura 11).

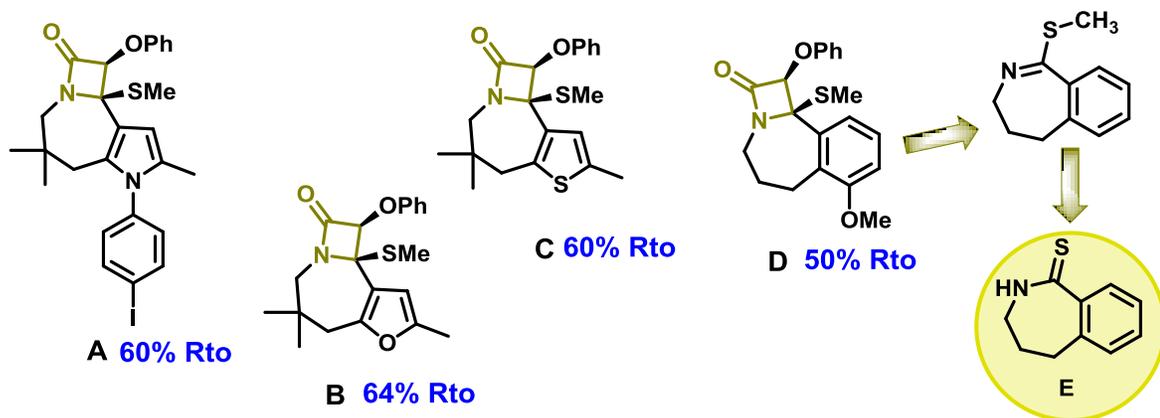


Figura 11. Compuestos β -lactámicos sintetizados por Martínez y *col.*

2.4. Benzoazepintionas

Las benzoazepintionas son un tipo de biciclo que poseen en su estructura el anillo de benceno fusionado a una tiolactama de siete miembros. Pese a que sus propiedades farmacológicas han sido poco exploradas, serán objeto de estudio en la presente investigación.

2.4.1. Actividad Biológica

Debido a que esta clase de heterociclos se han empleado como bloques de construcción de moléculas más complejas, existen pocos estudios acerca de sus perspectivas terapéuticas. Sin embargo, se ha descrito que las benzoazepintionas **1-4** presentan actividad inhibitoria del sistema de transporte de poliaminas.¹⁹ Por otra parte,

también se conocen compuestos que tienen en su estructura dicho fragmento y que exhiben propiedades inhibitorias de la quinasa tipo polo MLN0905 (**5-7**)²⁰ y de la tubulina (**11-12**)²¹ y antitumorales (**8-10**)²² (Figura 12).

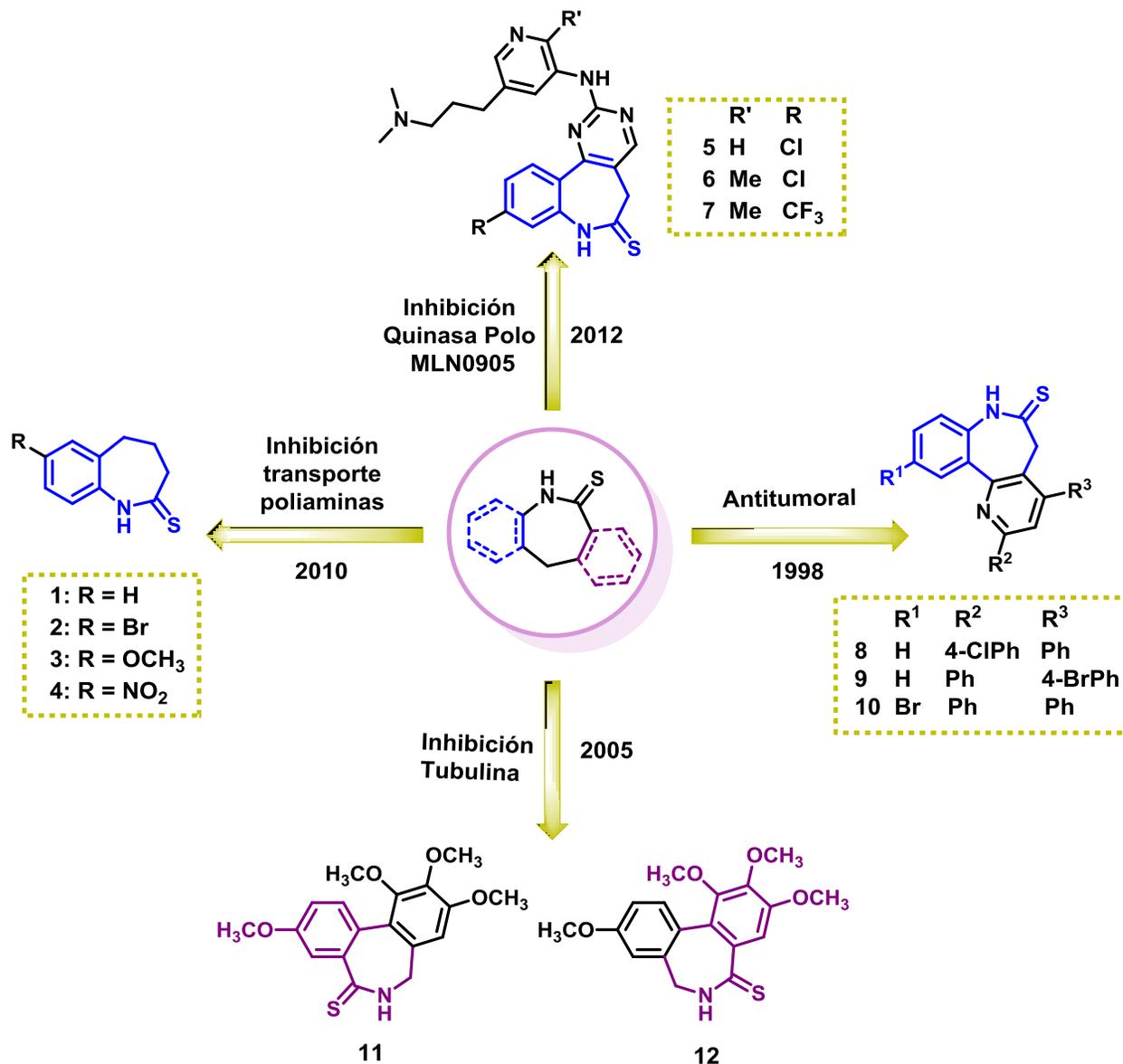
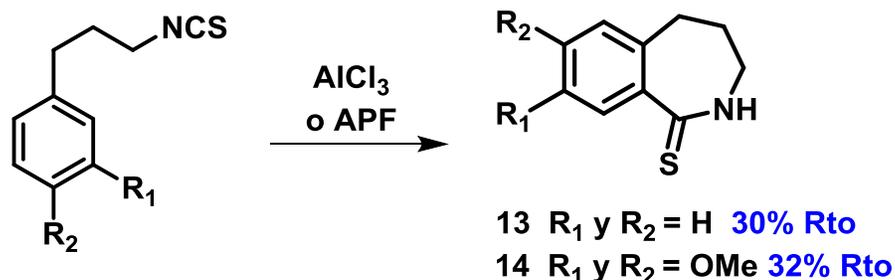


Figura 12. Actividades biológicas reportadas para las benzoazepintionas.

2.4.2. Síntesis de benzoazepintionas

El método de obtención más común de las benzoazepintionas es la tiónación de benzoazepinonas. Sin embargo, Gallagher y *col.* reportaron en 1977 la obtención de las

tiolactamas **13** y **14** en bajo rendimiento, a partir de la ciclación intramolecular de 3-fenilpropilisotiocianato y su 3,4-dimetoxi derivado, respectivamente; empleando AlCl_3 o ácido polifosfórico (APF) (Esquema 1).²³



Esquema 1. Obtención de benzoazepintionas por medio de una ciclación intramolecular.

2.4.2.1. Tionación de benzoazepinonas

Los tiocarbonilos son intermediarios importantes, tanto desde el punto de vista industrial como del sintético. Tienen varias aplicaciones en campos como la industria farmacéutica, de polímeros y plaguicidas.²⁴ Debido a su repercusión, se han desarrollado diferentes metodologías para llevar a cabo reacciones de tionación en gran variedad de compuestos carbonílicos. Dentro de los reactivos más usuales y que pueden emplearse eficientemente se encuentran: el pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}),²⁵ azufre elemental (S_8),²⁶ el reactivo de Curphey (P_4S_{10} / HMDO:Hexametildisiloxano)²⁷ y el reactivo de Lawesson (RL).²⁸

2.5. Benzoazepinonas

2.5.1. Actividad biológica

Las benzoazepinonas son compuestos de gran importancia en química medicinal debido a su notable espectro farmacológico. Dentro de las estructuras más representativas en terapia clínica se encuentra el Benzazepiril que inhibe la hormona angiotensina, responsable de la hipertensión arterial.²⁹ Por su parte, el compuesto L-

692,429 regula la secreción de la hormona de crecimiento³⁰ y el compuesto CVS-1778 tiene propiedades antitrombóticas³¹ (Figura 13). Asimismo, las benzoazepinonas han sido empleadas como analgésicos³² y bloqueadores de los canales de sodio,³³ y de calcio.³⁴

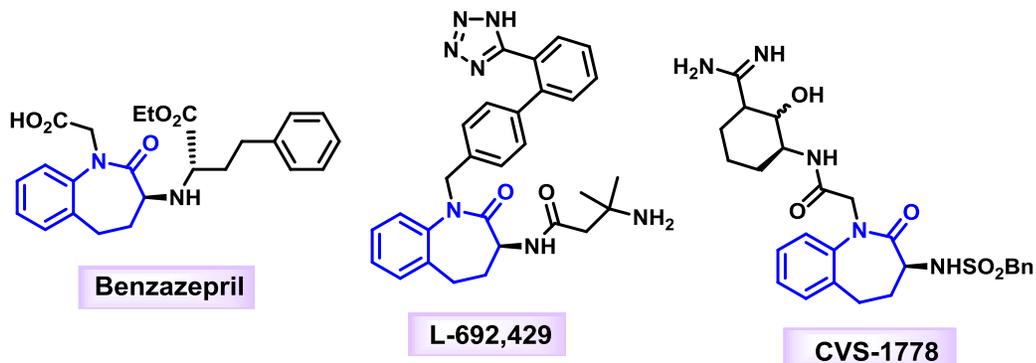


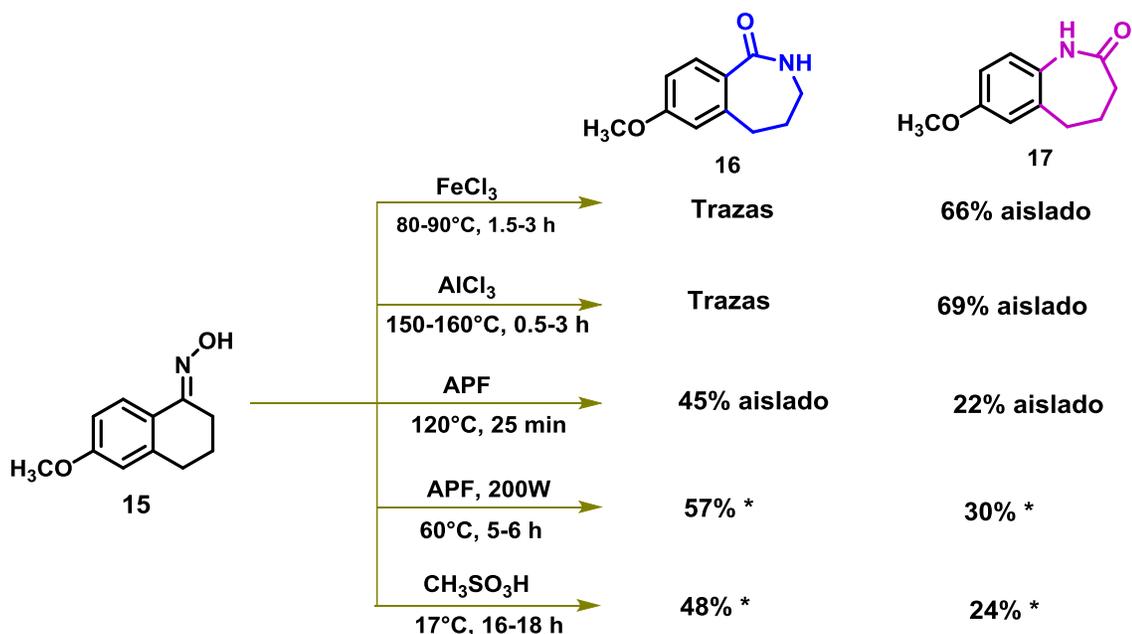
Figura 13. Benzoazepinonas usadas como agentes clínicos.

2.5.2. Síntesis de Benzoazepinonas

Existen diferentes métodos para su preparación, entre las que se destacan: la ciclación radicalaria,³⁵ la condensación aldólica intramolecular,³⁶ la amidación de halogenuros de arilo catalizada por Pd,³⁷ la ciclación oxidativa de amino alcoholes catalizada por Rh,³⁸ la metátesis de olefinas con cierre de anillo³⁹ y la expansión de anillos de seis miembros con inserción simultánea de un átomo de nitrógeno. En esta categoría se encuentran las transposiciones de Schmidt⁴⁰ y Beckmann,⁴¹ siendo este último, el más empleado debido a su versatilidad.

2.5.2.1. Transposición de Beckmann

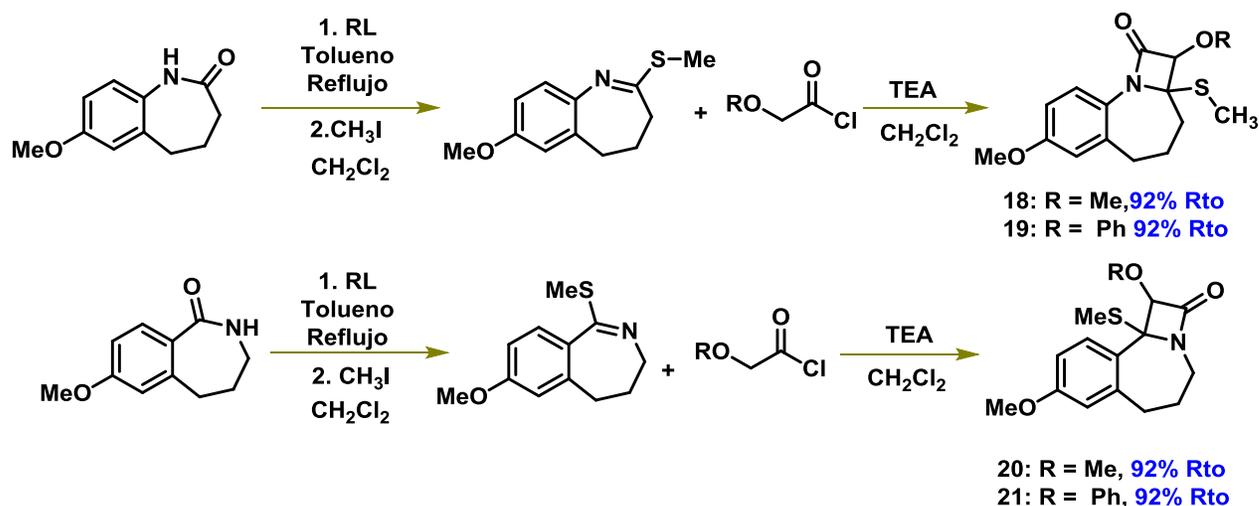
Es una transposición catalizada por ácido de una oxima a amidas y de oximas cíclicas para producir lactamas.⁴¹ Su versatilidad radica en los diferentes ácidos y disolventes que pueden ser empleados.⁴² En este sentido, Piao y *col.* reportan un estudio en donde se realizan variaciones a las condiciones de reacción. Partiendo de la *E*-cetoxima **15** y empleando tanto ácidos de Lewis como de Brønsted, se obtienen los regioisómeros **16** y **17** en diferentes rendimientos (Esquema 2).⁴³



Esquema 2. Reordenamiento de Beckmann catalizado por diferentes ácidos. *Determinado por cromatografía de gases.

Las benzoazepinonas no solamente son compuestos que exhiben actividad biológica sino además son precursores estratégicos para la síntesis de moléculas más complejas.

Es así como Martínez y *col.* hacen uso de sus características estructurales y las emplean como bloque de construcción de azetobenzoazepinonas.⁸ Un protocolo establecido por nuestro grupo de investigación consiste en llevar a cabo la tionación sobre el respectivo grupo carbonílico, realizando posteriormente una reacción de S-alquilación, seguida de una cicloadición de Staudinger, utilizando diferentes cloruros de ácidos y trietilamina (TEA) como catalizador, para finalmente obtener triciclos β -lactámicos (Esquema 3).⁹



Esquema 3. Metodología establecida por Martínez y *col.* para obtener los sistemas tricíclicos de interés.⁹

La exploración de la actividad antituberculosis de los compuestos **19** y **21** sobre la cepa H37Rv del *Mtb* dio como resultado una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 250 $\mu\text{g/mL}$ y 15.62 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; siendo desde el punto de vista de la Química Medicinal estructuras promisorias para el desarrollo de nuevos agentes contra la TB (Figura 14).⁹

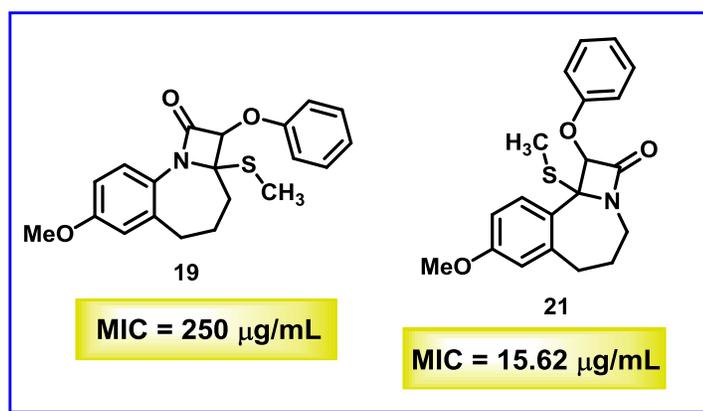


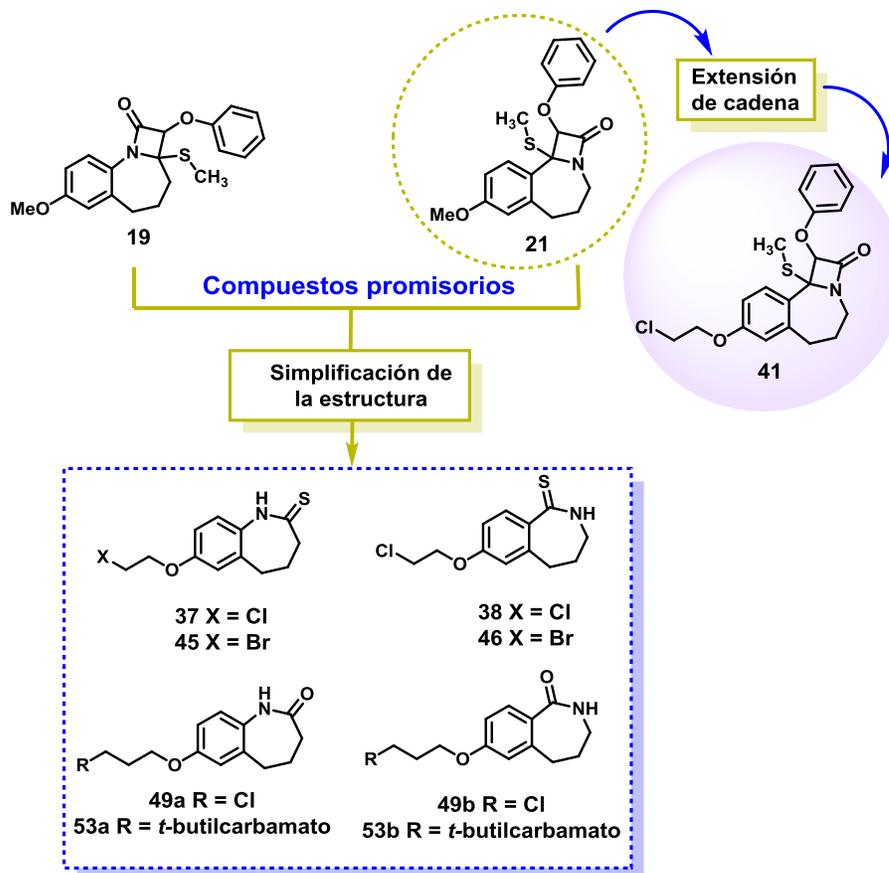
Figura 14. Azetobenzazepinonas sintetizadas por Martínez y *col.* con actividad antituberculosa.⁹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis sigue considerándose un problema de salud pública debido a la aparición de cepas multirresistentes a los medicamentos actuales, la habilidad del microorganismo para permanecer latente, el extenso tratamiento clínico y los efectos secundarios causados sobre el paciente. Es por esto que existe la inminente necesidad de descubrir y desarrollar nuevos agentes antituberculosis, más potentes, eficaces, selectivos y con mejores propiedades.

4. HIPÓTESIS

La aplicación de diferentes estrategias, propias del diseño de fármacos, sobre los compuestos **19** y **21**, conllevará al desarrollo de nuevas estructuras con mejor actividad antituberculosis.



5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Utilizar el principio del diseño racional de fármacos en las estructuras **19** y **21** para generar nuevos compuestos con actividad antituberculosis mejorada.

5.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar el compuesto **41** y evaluar la actividad antituberculosis.
- Obtener las benzoazepintionas **37**, **38**, **45** y **46** y determinar la influencia del cambio del halógeno en la actividad.
- Llevar a cabo la síntesis de las benzoazepinonas **49a**, **49b**, **53a** y **53b**.
- Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Infrarrojo (IR) y Espectrometría de Masas (EM).
- Evaluar la actividad antituberculosis de las moléculas obtenidas sobre la cepa H37Rv del *Mycobacterium tuberculosis*.

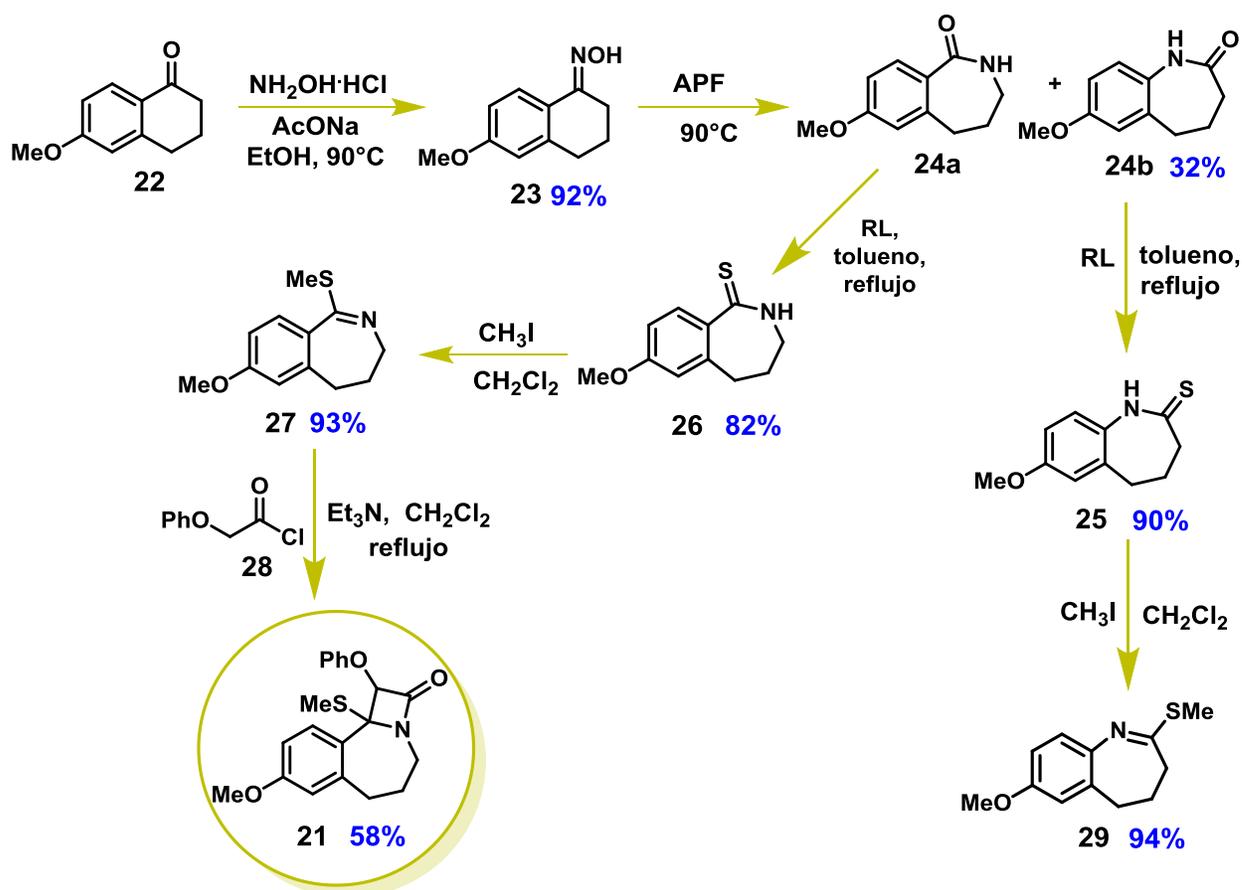
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El primer cambio consistió en sustituir el grupo metoxilo por el grupo cloroetoxilo en el compuesto **21**, con lo cual se esperaba lograr una mejor interacción con las regiones hidrofóbicas del sitio de unión.

6.1. Reemplazo del grupo 7-metoxilo por el grupo 7-cloroetoxilo en la azetobenzoazepintiona **21**

Para llevar a cabo el reemplazo se planeó preparar primero el compuesto **21**, para posteriormente someterlo a una reacción de O-desmetilación. Una vez obtenida la función hidroxilo, se realizaría la extensión de la cadena, mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), empleando el 1-bromo-2-cloroetano.

El primer paso fue hacer reaccionar a la 6-metoxitetralona **22** con el clorhidrato de hidroxilamina para obtener la oxima **23**, que fue sometida a la expansión de Beckmann para generar las benzoazepinonas **24a** y **24b**. A continuación, se elaboraron las benzoazepintionas **25** y **26**, haciendo uso del reactivo de Lawesson (RL). Posteriormente, mediante una S-metilación de las tiolactamas se accedió a los tioiminoésteres **27** y **29**. Debido a que el compuesto con mayor actividad antituberculosis es el regioisómero **21**, solamente se empleó la imina **27** para llevar a cabo la reacción de cicloadición con el cloruro de fenoxiacetilo **28**, generando la azetobenzoazepinona de interés (Esquema 4).⁹

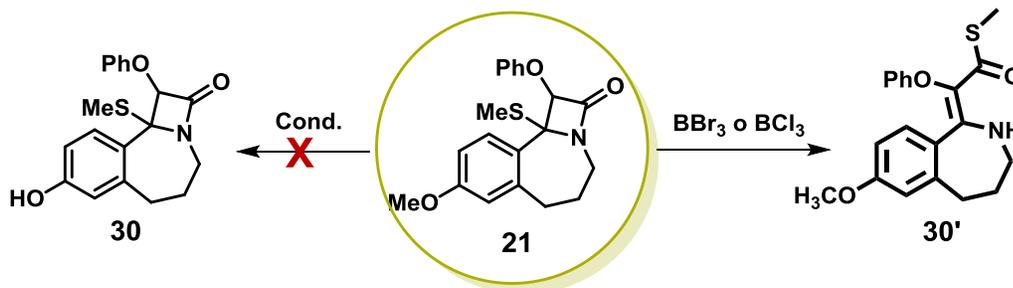


Esquema 4. Síntesis del compuesto **21** usando la metodología descrita por Martínez y *col.*⁹

Tal como se observa en el esquema anterior todos los compuestos se obtuvieron en rendimientos de buenos a excelentes. Sus puntos de fusión corresponden a los informados y el análisis de sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C permitió corroborar sus estructuras.⁹

Una vez sintetizada la azetobenzoazepinona **21**, se procedió a llevar a cabo la reacción de O-desmetilación (Esquema 5). Para tal fin, se probaron diferentes ácidos de Lewis (BCl_3 , BBr_3 y AlCl_3) y un ácido de Brønsted (HBr) (Tabla 1). Al emplear el AlCl_3 se observó la rápida descomposición del triciclo, generando una gran variedad de compuestos, los cuales fueron imposibles de aislar. Por otra parte, el uso de HBr dio un resultado similar al descrito anteriormente. Debido a estos inconvenientes, se decidió

utilizar condiciones de reacción más suaves y que no requirieran calentamiento; para lo cual se emplearon BBr_3 y BCl_3 como agentes desmetilantes. Cuando la reacción se llevó a cabo bajo estas condiciones, se obtuvo un solo producto. Sin embargo, una vez realizada la caracterización mediante RMN, se determinó que la estructura no correspondía a la esperada. Asimismo, su punto de fusión concordaba con el del tioester bicíclico **30'** descrito (Sección experimental).⁹

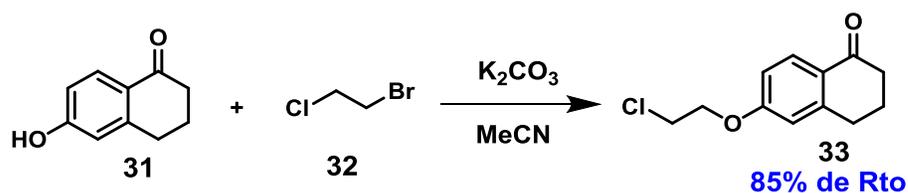


Esquema 5. Reacción de O-desmetilación del compuesto **21**.

Tabla 1. Metodologías empleadas en la reacción de O-desmetilación de **21**

Agente Desmetilante	Condiciones de reacción	Producto y Rendimiento
AlCl_3	Tolueno, reflujo, 30 min	0
HBr	Ácido acético, 80°C , 30 min	0
BBr_3	CH_2Cl_2 $-78^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a., 18 h	30' , 92%
BCl_3	CH_2Cl_2 $-78^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a., 24 h	30' , 86%

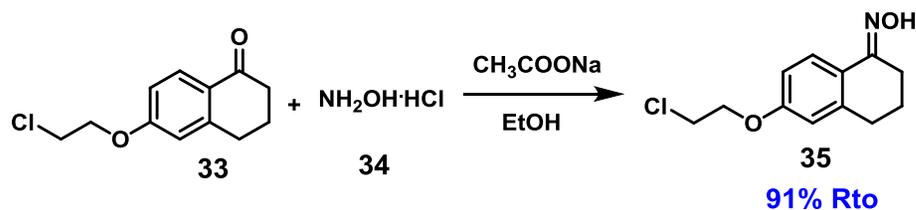
Analizando los resultados obtenidos hasta el momento, y debido a la inviabilidad de esta metodología para llevar a cabo el alargamiento de la cadena, se decidió realizar éste en la primera etapa de la reacción. Así, la 6-hidroxitetralona **31** se alquiló con 1-cloro-2-bromoetano **32** para obtener el compuesto **33** (Esquema 6). Una vez corroborada la estructura de la tetralona **33** mediante el análisis de sus espectros RMN de ^1H y ^{13}C , se procedió a llevar a cabo la ruta de síntesis ya establecida (formación de la oxima, reordenamiento de Beckmann, tionación, S-metilación y cicloadición de Staudinger).



Esquema 6. Incorporación del fragmento cloroetoxilo en la tetralona **31**.

6.1.1. Formación de la oxima **35**

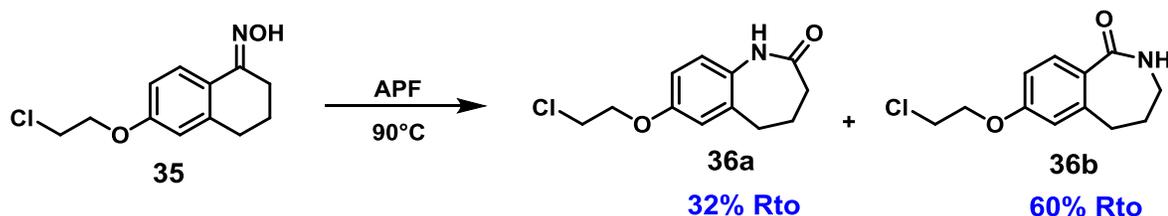
La tetralona **33** se hizo reaccionar con el clorhidrato de hidroxilamina **34**, para generar la cetoxima **35** con un rendimiento del 91% (Esquema 7). El análisis de los espectros de Infrarrojo, espectrometría de masas y RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **35** confirmó su estructura. (Sección Experimental).



Esquema 7. Síntesis de la cetoxima **35**.

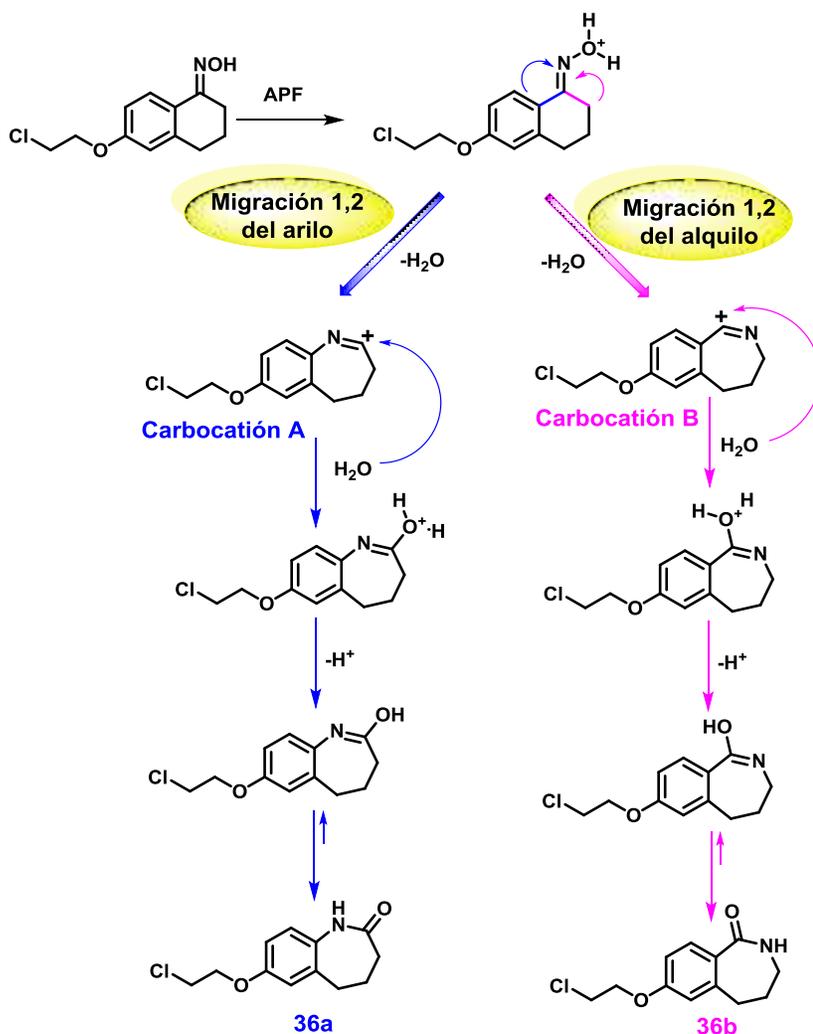
6.1.2. Transposición de Beckmann de la cetoxima **35**

El tratamiento del compuesto **35** con ácido polifosfórico (APF), generado *in situ*, dio los productos de expansión **36a** y **36b** (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de transposición de Beckmann del compuesto **35**.

Tal como se observa en el esquema anterior, el producto mayoritario corresponde a la benzoazepin-1-ona **36b** con un 60% de rendimiento y el minoritario al regioisómero **36a** con un 32% de rendimiento. Estos resultados concuerdan con el mecanismo de la reacción de Beckmann que se explica a continuación.



Esquema 9. Mecanismo de la transposición de Beckmann.

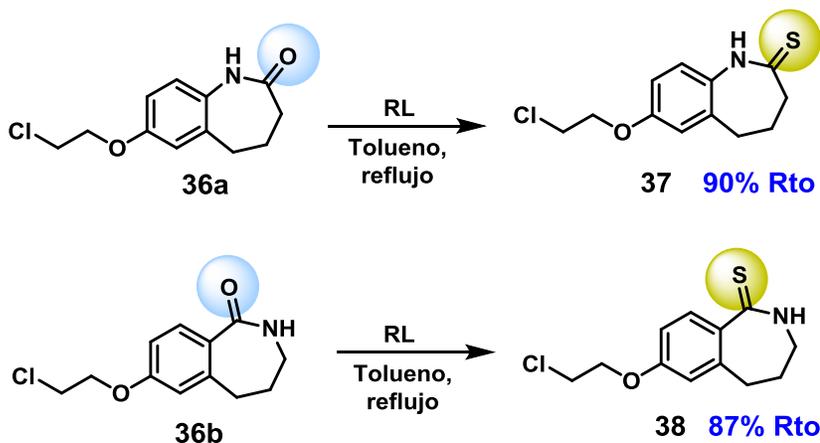
La transposición de Beckmann inicia con la protonación del hidroxilo en la cetoxima **35**, seguido de la migración del grupo unido al enlace C=N, provocando la eliminación de agua. Cuando existen dos grupos en la estructura con aptitudes migratorias cercanas (arilo y alquilo), se obtiene la mezcla de los regioisómeros (**36a** y **36b**). Pese a que inicialmente los estudios sobre el mecanismo clasificaban este rearrreglo como una

reacción estereoespecífica, en donde el grupo en posición *anti* al hidroxilo migraría selectivamente. Posteriores investigaciones comprueban que existen otros factores de gran importancia que explican la formación de los dos productos, entre estos la isomerización de la oxima, estabilidad de los intermediarios y la influencia de los efectos electrónicos sobre los estéricos.⁴³⁻⁴⁵

En base a las observaciones descritas por Piao y *col.* la relación 1:2 entre los compuestos **36a** y **36b** se debe a la estabilidad de los carbocationes formados **A** y **B**, respectivamente. Siendo el **B** mucho más estable, debido a la conjugación directa con el anillo de benceno.⁴⁴ Adicionalmente, pese a que el grupo arilo y alquilo tienen capacidades migratorias comparables, la presencia de un sustituyente electrodonador favorece la migración de este último, siendo más relevante el efecto electrónico sobre el estérico (Esquema 9).⁴⁵

6.1.3. Tionación de las benzoazepinonas **36a** y **36b**

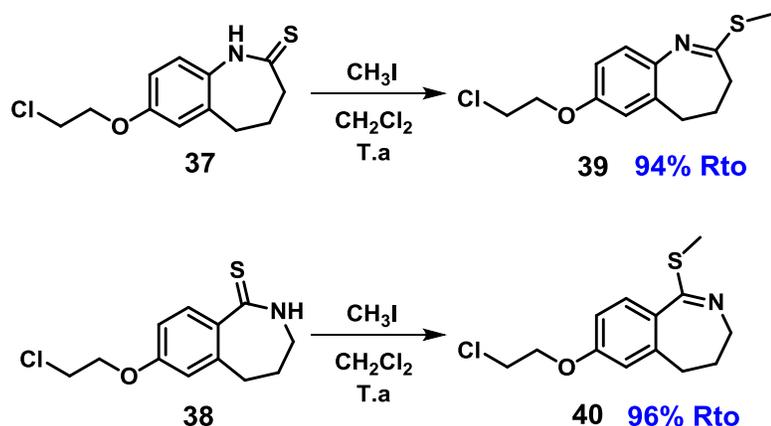
La conversión del grupo carbonilo de las benzoazepinonas en el respectivo tiocarbonilo se llevó a cabo mediante el reactivo de Lawesson (RL). Las benzoazepintionas **37** y **38** se obtuvieron en excelentes rendimientos (Esquema 10) y se caracterizaron mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, espectrometría de masas y RMN de ¹H y ¹³C (Sección experimental, Anexos).



Esquema 10. Reacción de tionación empleando el reactivo de Lawesson (RL).

6.1.4. S-metilación de las benzoazepintionas **37** y **38**

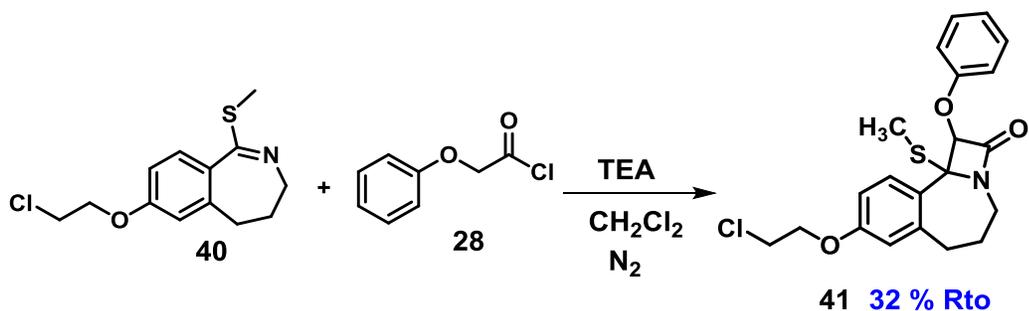
Una vez obtenidas las benzoazepintionas se llevó a cabo una S-metilación, empleando yoduro de metilo. Los metiltioimidatos **39** y **40** se obtuvieron en rendimientos del 94 y 96%, respetivamente (Esquema 11).



Esquema 11. S-metilación de las benzoazepintionas **35** y **36**.

6.1.5. Obtención de la azetobenzoazepinona **41** a través de la cicloadición de Staudinger

El metiltioimidato **40** se sometió a una reacción de Staudinger empleando el cloruro de fenoxiacetilo **28**, trietilamina (TEA) como base y diclorometano como disolvente, obteniéndose el triciclo β -lactámico **41** en un rendimiento del 32% (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de la azetobenzoazepinona **41** mediante reacción de Staudinger.

Con el fin de obtener el compuesto **41** con el mejor rendimiento posible, se varió la estequiometría de la reacción. Al emplear 2 equivalentes de TEA, 1 eq. de **28** y dejar la mezcla de reacción en agitación durante 24 h a temperatura ambiente, no se observó ninguna transformación de la materia prima (Ensayo 1, Tabla 2). Por otra parte, al calentar la reacción a reflujo durante una hora, tampoco se obtuvo la β -lactama (Ensayo 2 y 3, Tabla 2). Debido a estos resultados, se decidió aumentar tanto los equivalentes de TEA como los del cloruro de fenoxiacetilo (Ensayo 4-8, Tabla 2). En todos los casos se formaron una gran cantidad de compuestos; sin embargo, se logró aislar y caracterizar el producto **41**. Las mejores condiciones de reacción corresponden a 6 eq. de TEA y 4 eq. de **28**; las cuales permitieron obtener la azetobenzozepinona **41** en un 32 % de rendimiento (Entrada 7, Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones de reacción empleadas en la síntesis del triciclo **41**

Ensayo	Condiciones de reacción	% Rendimiento
1	TEA (2 eq.), 28 (1 eq.) CH ₂ Cl ₂ , t.a. 24h	sin reaccionar
2	TEA (2 eq.), 28 (1 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	0
3	TEA (2 eq.), 28 (2 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	0
4	TEA (3 eq.), 28 (2 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	8
5	TEA (4 eq.), 28 (3 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	12
6	TEA (5 eq.), 28 (4 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	16
7	TEA (6 eq.), 28 (4 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	32
8	TEA (7eq.), 28 (5 eq.) CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 1h	25

La estructura del compuesto **41** fue debidamente corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ¹H y ¹³C y espectrometría de masas. Su espectro de infrarrojo muestra la banda característica de la vibración del enlace C=O en 1763 cm⁻¹.⁴⁶ Por otra parte, el espectro RMN ¹H de **41** presenta todas las señales correspondientes a los 19 protones presentes en la estructura. Iniciando a campo bajo,

se corrobora la presencia de los dos anillos bencénicos, entre 7.22 y 7.02 ppm están tres tripletes correspondientes al grupo fenoxiacetilo (5H), el protón 9 se desdobra como un doblete a 6.92 ppm (1H, 8.41 Hz), seguido de los protones 6 y 8 percibidos como un multiplete a 6.58 ppm (2H). A continuación, se contempla el protón 10 como un singulete a 5.42 ppm (1H), lo que indicaría la formación de la β -lactama. A 4.10 ppm se presenta el triplete del metileno unido a oxígeno (2H, t, 5.72 Hz). Posteriormente resuena uno de los protones del metileno 3 a 4.04 ppm (1H, m), seguido de un triplete a 3.69 ppm correspondiente al metileno unido al cloro (2H, t, 5.82 Hz). En el multiplete centrado a 3.23 ppm están dos protones, uno del metileno 3 y otro del metileno 5 (2H, m), seguidos de un doble de dobles a 2.79 ppm del otro protón 5 (1H, dd, 7.66 y 15.14Hz). Asimismo, la señal de metilo unido al azufre se presenta a 2.13 ppm como un singulete (3H, s). Finalmente, los multipletes a 1.99 y 1.69 ppm se asignan al metileno 4 (2H, m) (Figura 15). La asignación descrita anteriormente se llevó a cabo empleando el experimento HSQC. (Figura 17).

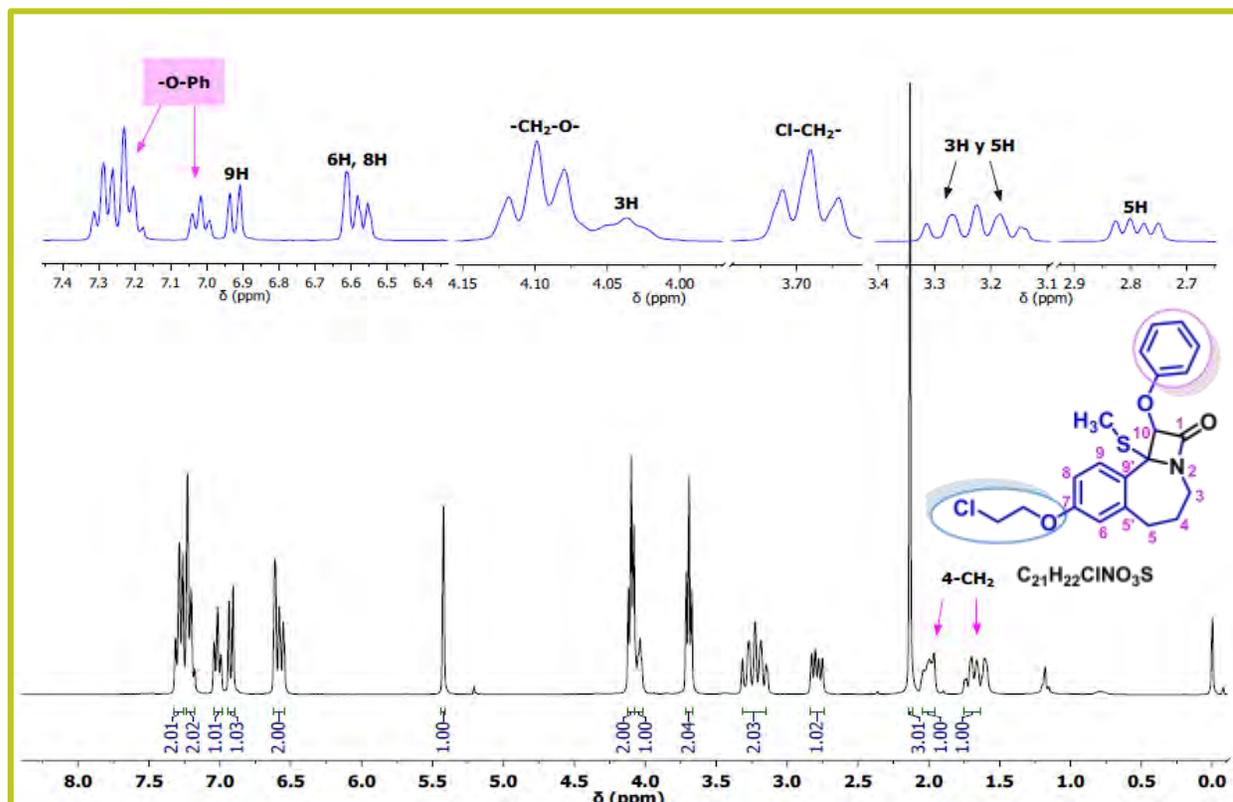


Figura 15. Espectro de RMN ^1H de la azetobenzoazepinona **41** (300 MHz, CDCl_3).

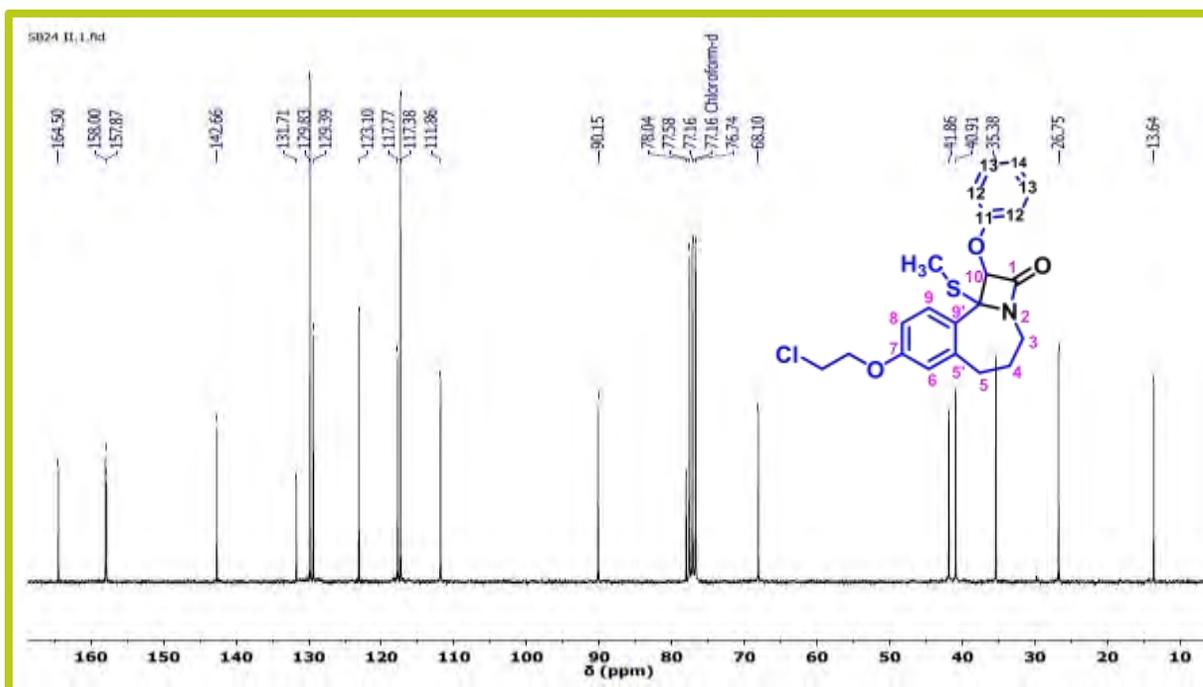


Figura 16. Espectro RMN ^{13}C de la azetobenzazepinona **41** (300 MHz, CDCl_3).

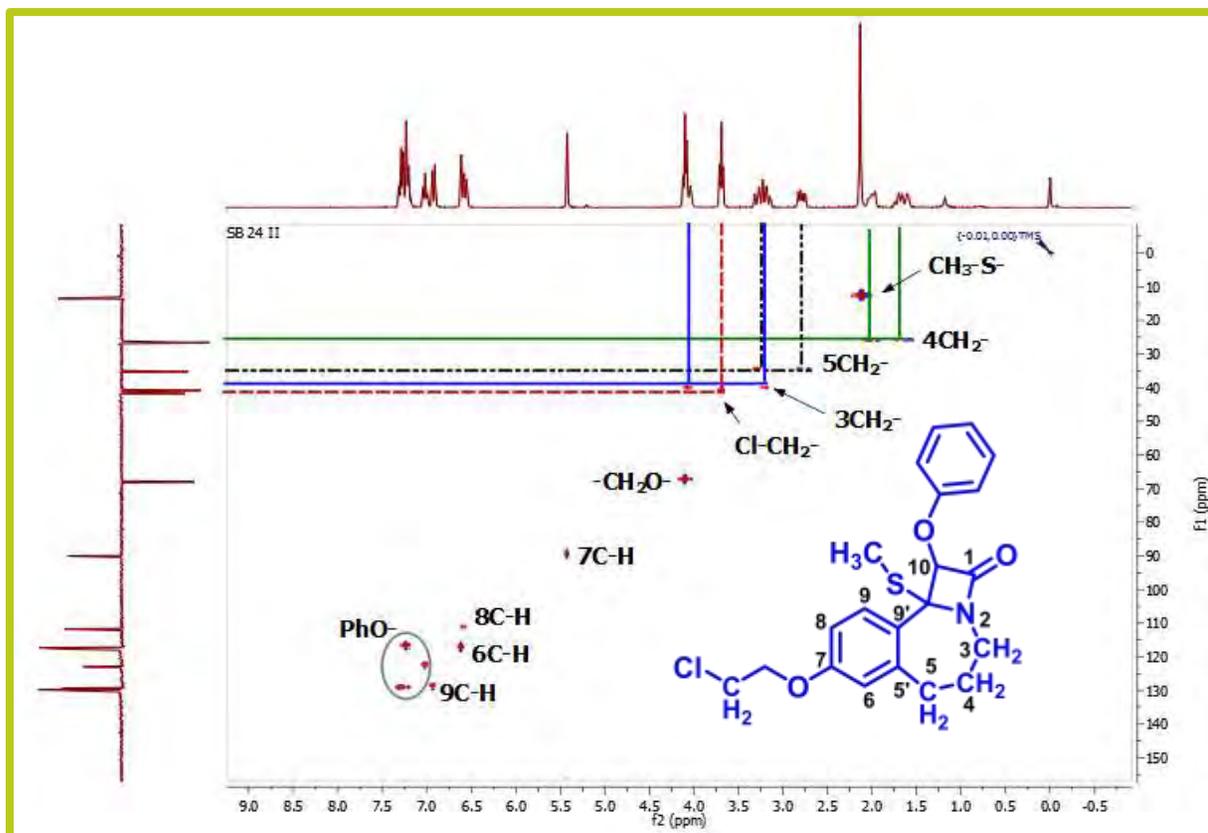


Figura 17. Experimento RMN HSQC de la azetobenzazepinona **41** (300 MHz, CDCl_3).

Asimismo, en su espectro de carbono ^{13}C se aprecian las señales correspondientes del compuesto **41**, corroborando su estructura (Figura 16). La asignación de las señales se realizó en base al entorno químico y con ayuda del experimento de acoplamiento heteronuclear HSQC, el cual da información de la conectividad de los protones con el carbono al cual están unidos directamente (Tabla 3, Figura 17).⁴⁶

Tabla 3. Desplazamientos químicos del espectro RMN ^{13}C del compuesto **41** y su asignación

δ ppm	Asignación No. de C	δ ppm	Asignación No. de C
164.50	C=O	111.86	8-C
158.00	11-C	90.15	10-C
157.87	7-C	78.04	-S-C-N
142.66	5'-C	68.10	-CH ₂ -O-
131.71	9'-C	41.86	Cl-CH ₂ -
129.83	13-C (x2)	40.91	3-CH ₂ -
129.39	9-C	35.38	5-CH ₂ -
123.10	14-C	26.75	4-CH ₂ -
117.77	6-C	13.64	CH ₃ -S-
117.38	12-C (x2)		

El espectro de masas de **41** mostró un ion molecular a m/z 404 que concordó con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a m/z 404.10797 indicó que corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3\text{S}$, corroborándose la identidad de **41**.

Una vez corroborada la estructura del compuesto **41**, y con el fin de dar cumplimiento al primer objetivo planteado en la presente investigación, se procedió a evaluar su actividad antituberculosis sobre la cepa H37Rv (Figura 18).

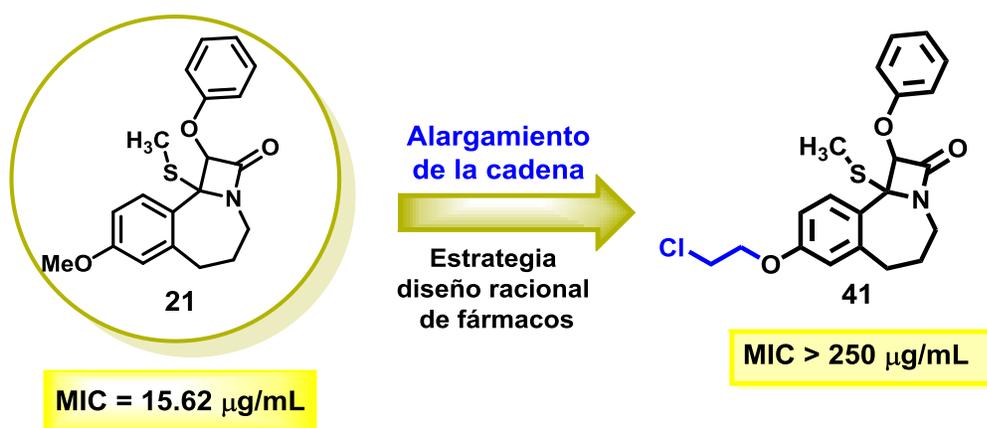


Figura 18. Resultado de actividad anti-TB luego de la modificación estructural realizada sobre el compuesto **21**.

Como se aprecia en la figura anterior, la concentración mínima inhibitoria (MIC) para la azetobenzoazepinona **41** fue mayor a 250 $\mu\text{g/mL}$, indicando la completa pérdida de la actividad antituberculosis que presentaba el compuesto **21**. Pese a que se buscaba una estructura mucho más activa; este resultado permite concluir que la estrategia de extender la cadena, aplicada en esta primera etapa de la investigación, no llevó a un mejoramiento en la actividad contra *Mtb* y por lo tanto, su incorporación en el triciclo β -lactámico **21** no beneficia su perfil terapéutico.

6.2. Búsqueda del farmacóforo responsable de la actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* en la cepa H37Rv.

6.2.1. Simplificación de la estructura del compuesto **41**, mediante la supresión del ciclo β -lactámico

Como se discutió en los antecedentes, otra de las estrategias importantes del diseño racional de fármacos es la simplificación de la estructura de un compuesto ya conocido. Esto se hace, por ejemplo, reduciendo el número de ciclos o de sustituyentes. En base a esto, se decidió evaluar la imina **40**, antecesora de la cicloadición, lo cual permitiría además conocer la influencia del anillo β -lactámico en la actividad antituberculosis.

El resultado obtenido fue bastante sorprendente, ya que el compuesto **40** presenta una MIC de 62.5 $\mu\text{g/mL}$, que pese a ser un valor alto es un indicio de que la función β -lactámica no influye en la actividad (Figura 19).

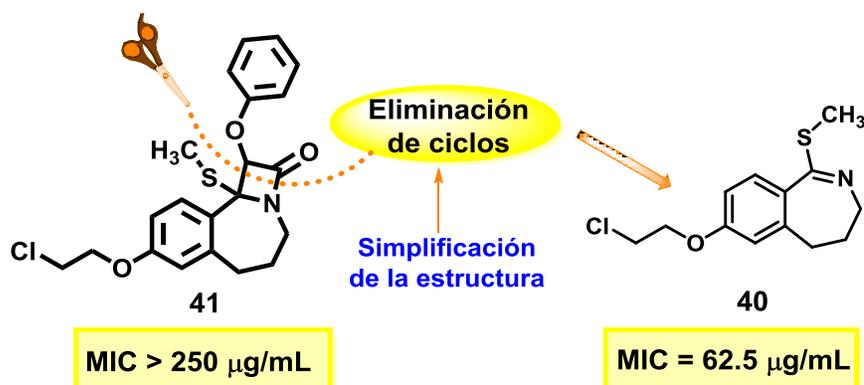


Figura 19. Simplificación de la estructura del compuesto **41**, mediante la supresión del ciclo β -lactámico y el resultado de su actividad anti-TB.

En base a los resultados obtenidos, se sometió la imina **39** a la evaluación de su actividad contra *Mtb*. Asimismo, implementando nuevamente esta estrategia, se evaluaron las benzoazepintionas **37** y **38**, precursores de los S-metilthioimidatos **39** y **40**, respectivamente.

La benzoazepintiona **38** exhibe una MIC mayor a 500 $\mu\text{g/mL}$, alrededor de ocho veces superior a la imina **40**, lo que la hace totalmente inactiva contra la tuberculosis. Por otra parte, el S-metilthioimidato **39** presenta una concentración mínima inhibitoria de 125 $\mu\text{g/mL}$. Sin embargo, la tiolactama **37** tiene un valor de **7.8 $\mu\text{g/mL}$** , cifra que la convierte en la estructura con mayor actividad contra el *Mycobacterium tuberculosis*, superando inclusive al compuesto **21** (MIC = 15.62 $\mu\text{g/mL}$). Con este importante resultado, se procedió a evaluar los compuestos **36a** y **36b**, antecesores de las respectivas benzoazepintionas **37** y **38** (Figura 20).

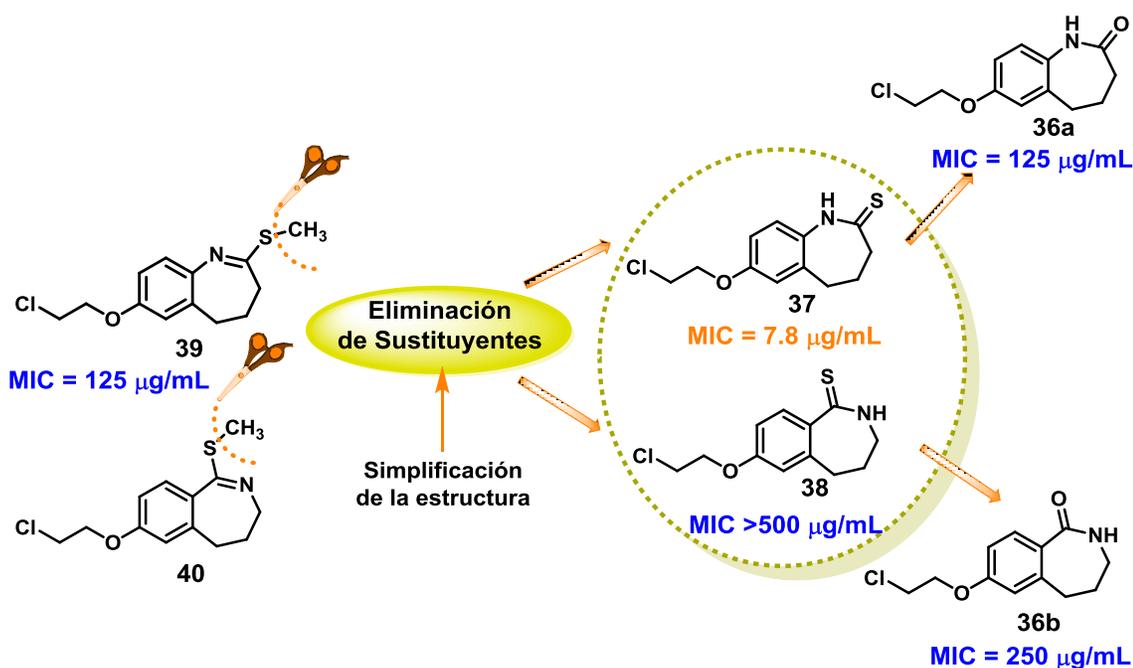


Figura 20. Simplificación de la estructura de los compuesto **38** y **39**, mediante la supresión del sustituyente metilo y el resultado de su actividad anti-TB.

Las benzoazepinonas **36a** y **36b** tienen una MIC de 125 y 250 µg/mL, respectivamente; concluyéndose que no presentan actividad importante contra tuberculosis (Tabla 4). Una vez identificada la benzoazepintiona **37** como una importante estructura con actividad antituberculosis, el siguiente paso fue investigar la importancia del cloro presente en su cadena lateral.

A continuación, se presenta el resumen de los datos obtenidos en los ensayos de actividad antituberculosis sobre la cepa H37Rv para todos los compuestos anteriormente mencionados, incluyéndose los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC, µg/mL), concentración inhibitoria máxima media (IC₅₀, mg/mL) e índice de selectividad (IS) (Tabla 4).

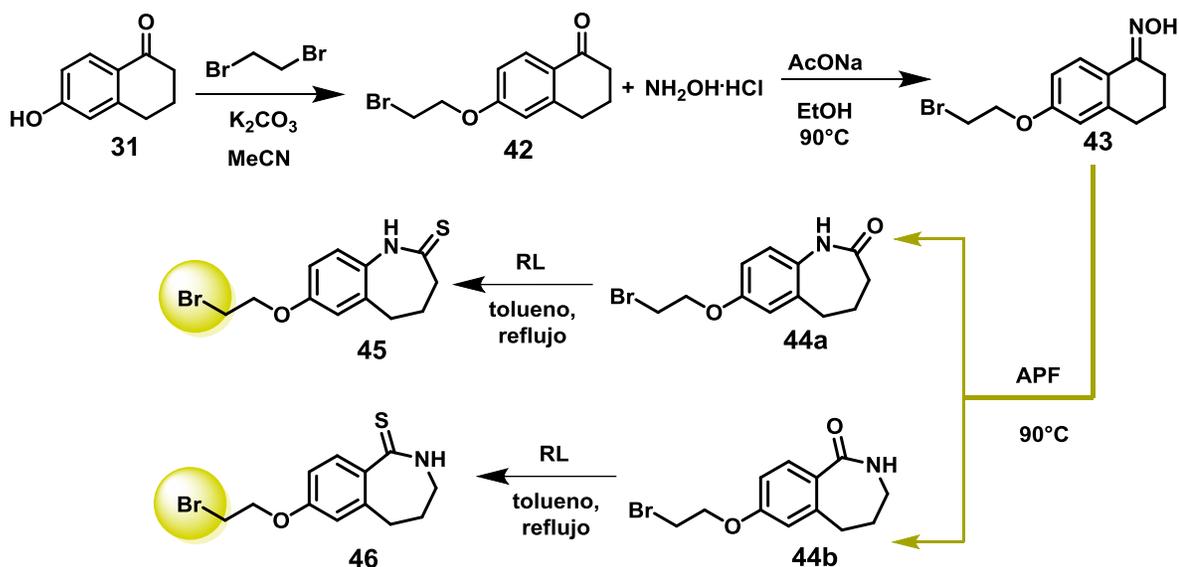
Tabla 4. Resultados de actividad de los compuestos **36a**, **36b**, **37-40** contra la cepa H37Rv del *Mtb*

Compuesto	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IS
36^a	125	312	2.496
36b	250	245	0.98
37	7.8	138	17.692
38	>500	263	0.263
39	125	147	1.176
40	62.5	50	0.8
RIF	0.06	>200	>3333

6.3. Sustitución del átomo de cloro por bromo en la cadena lateral

Para llevar a cabo el segundo objetivo planteado, se realizó la síntesis de las benzoazepintionas **45** y **46**, siguiendo la metodología descrita para la obtención de sus análogos **37** y **38**. La 6-hidroxitetralona **31** se hizo reaccionar con el 1,2-dibromoetano, seguido de la formación de la oxima **43**. Posteriormente, esta se sometió al reordenamiento de Beckmann para formar los regioisómeros **44a** y **44b**, los cuales fueron tionados para dar formar las tiolactamas deseadas **45** y **46** (Esquema 13).

La estructura de todos los compuestos fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ¹H y ¹³C y espectrometría de masas (Sección experimental). Cabe resaltar que corresponden a sólidos obtenidos en rendimientos buenos y excelentes (Tabla 5).



Esquema 13. Metodología empleada en la síntesis de las benzoazepintionas **45** y **46**.

Tabla 5. Características de los compuestos sintetizados

Compuesto	Punto de fusión °C	% de Rendimiento
42	60-62	84
43	118-120	93
44a	144-146	25
44b	150-152	72
45	160-162*	82
46	168-170*	91

*Se descompone a la temperatura indicada

Los resultados de actividad anti-TB revelaron que el cambio de halógeno en el compuesto **37** dio lugar a una significativa pérdida de la actividad, pasando de 7.8 µg/mol a 62.5 µg/mol, lo que revelaría que la presencia del cloro en la cadena es fundamental en la estructura de esta benzoazepintiona. En contraste a este resultado, el análogo bromado de **38**, presenta una MIC de 62.5 µg/mol y aunque sigue siendo

poco activo, corresponde a una cifra mucho menor a la del compuesto clorado (>500 $\mu\text{g/mol}$) (Figura 21).

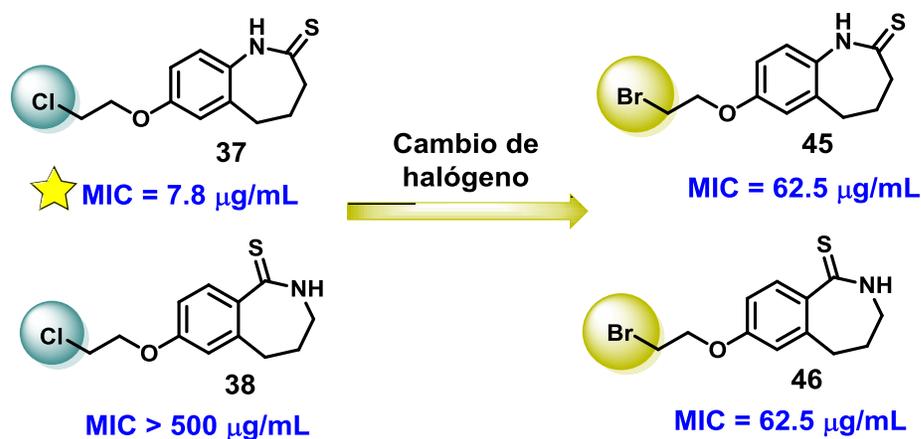


Figura 21. Resultados de actividad antituberculosis de las benzoazepintionas **45** y **46**.

A continuación, se presentan los respectivos datos obtenidos para las benzoazepintionas **45** y **46** en el ensayo de actividad sobre la cepa H37Rv del *Mtb*.

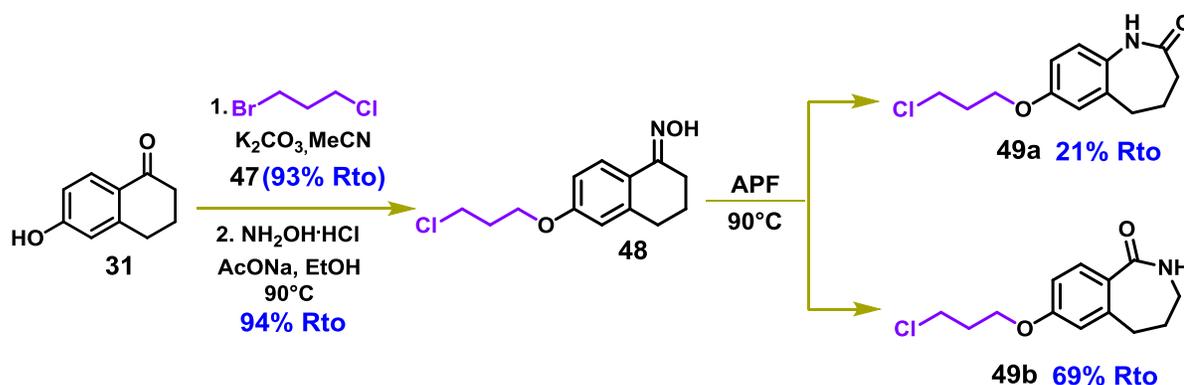
Tabla 6. Resultados de actividad contra la cepa H37Rv del *Mtb*

Compuesto	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IS
45	62.5	369	5.904
46	62.5	227	3.632
RIF	0.06	>200	>3333

Por otra parte, otro de los objetivos de la presente investigación fue realizar modificaciones sobre el núcleo benzoazepínico en busca de estructuras con actividad antituberculosis. En la siguiente sección se describen las estrategias implementadas.

6.4. Alargamiento de la cadena lateral sobre el núcleo benzoazepínico

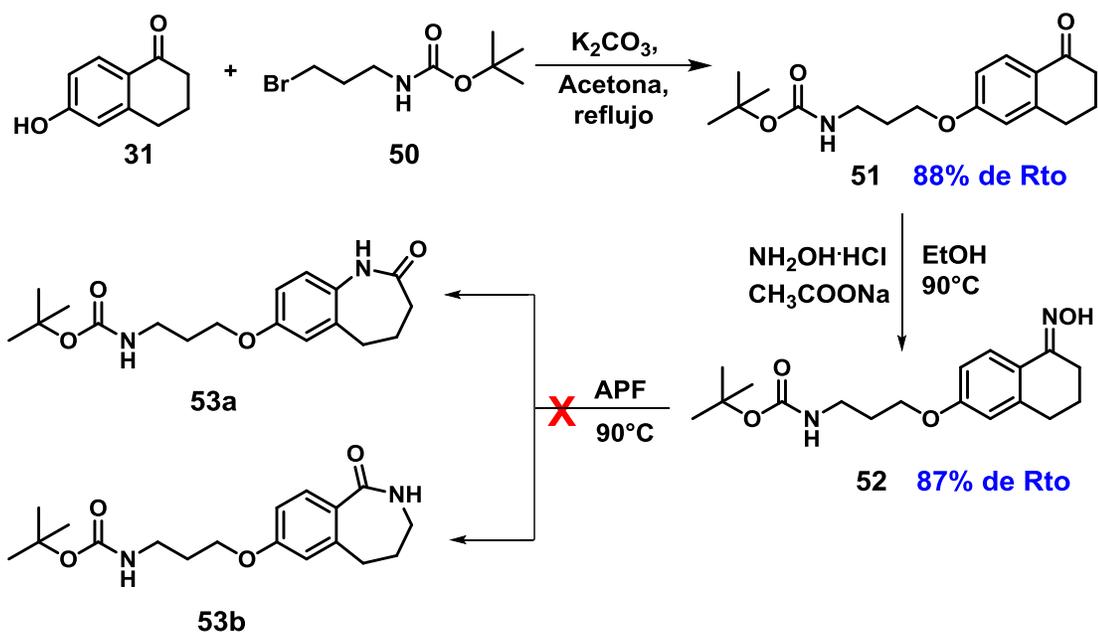
Siguiendo la metodología ya mencionada se obtuvieron dos nuevas benzoazepinonas; partiendo de la 6-hidroxitetralona **31** se llevó a cabo el alargamiento de la cadena, empleando el 1-bromo-3-cloropropano. Posteriormente se formó la cetoxima **48**, la cual se sometió a un reordenamiento de Beckmann para obtener finalmente las benzoazepinonas **49a** y **49b** (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de la benzoazepinonas **49a** y **49b**.

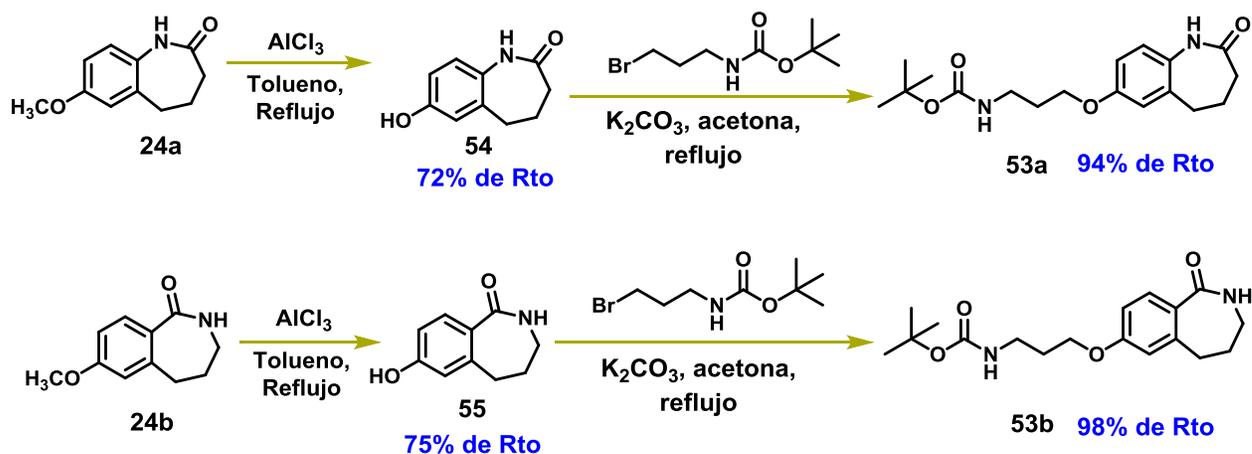
6.4.1. Cambio de la cadena lateral con cloro por una cadena que contiene el grupo *ter*-butilcarbamato

Teniendo en cuenta que el grupo carbamato es un fragmento clave en muchos medicamentos y profármacos aprobados,⁴⁷ se decidió llevar a cabo su incorporación en el núcleo benzoazepínico. Inicialmente, empleando el *ter*-butil (3-bromopropil) carbamato **50** y la 6-hidroxitetralona **31**, se obtuvo el compuesto **51**, para posteriormente formar la respectiva oxima **52**; la cual al someterla a las drásticas condiciones de expansión fue imposible obtener los productos deseados. En contraste, sólo se observó la descomposición del precursor (Esquema 15).



Esquema 15. Incorporación del fragmento *tert*-butilcarbamato.

Para solventar este problema, se decidió realizar la incorporación del fragmento tipo carbamato luego de llevar a cabo la reacción de expansión. Por tanto, se emplearon las benzoazepinonas **24a** y **24b**, obtenidas al inicio de la investigación (Esquema 4), las cuales a través de una reacción de O-desmetilación generaron las respectivas 7-hidroxibenzoazepinonas **54** y **55**. Finalmente, mediante una sustitución nucleofílica bimolecular se obtienen los compuestos de **53a** y **53b** (Esquema 16).



Esquema 16. Metodología empleada en la obtención de **53a** y **53b**.

6.4.2. Actividad antituberculosis de las benzoazepinonas **49a**, **49b**, **53a** y **53b**

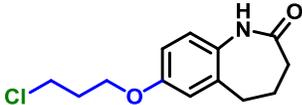
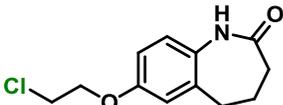
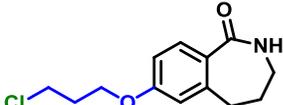
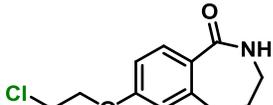
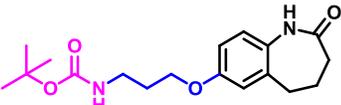
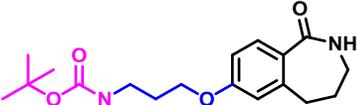
Los resultados de actividad antituberculosis, empleando RIF como control positivo (MIC= 0.06 $\mu\text{g/mL}$, IC₅₀ >200 $\mu\text{g/mL}$, IS >3333), se presentan en la tabla 7.

Tal como se observa a continuación, las benzoazepinonas **49a** y **49b**, las cuales presentan el grupo 7-(3-cloropropoxi), mostraron una concentración mínima inhibitoria de 62.5 y 125 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Asimismo, las benzoazepinonas con el fragmento *ter*-butilcarbamato **53a** y **53b** tienen valores de MIC de 62.5 y 500 $\mu\text{g/mL}$. Cabe resaltar que los compuestos **49a** y **53a** tienen la misma actividad antituberculosis, pese a que sus sustituyentes en posición 7 son de naturaleza diferente. Sin embargo, este comportamiento no se replica en **49b** y **53b**, observándose en este último una completa inactividad frente a la cepa H37Rv del *Mtb* (Tabla 7).

Por otra parte, al comparar los valores de MIC de los compuestos **49a** y **49b** con sus respectivos análogos **36a** y **36b**, los cuales tienen un átomo de carbono menos en la cadena lateral; se infiere que la actividad anti-TB está íntimamente relacionada con la extensión de dicha cadena. De acuerdo a los resultados obtenidos, las

benzoazepinonas con el fragmento 7-(3-cloropropoxi) son el doble de potentes que las que poseen el sustituyente 7-(2-cloroetoxi) (Tabla 7).

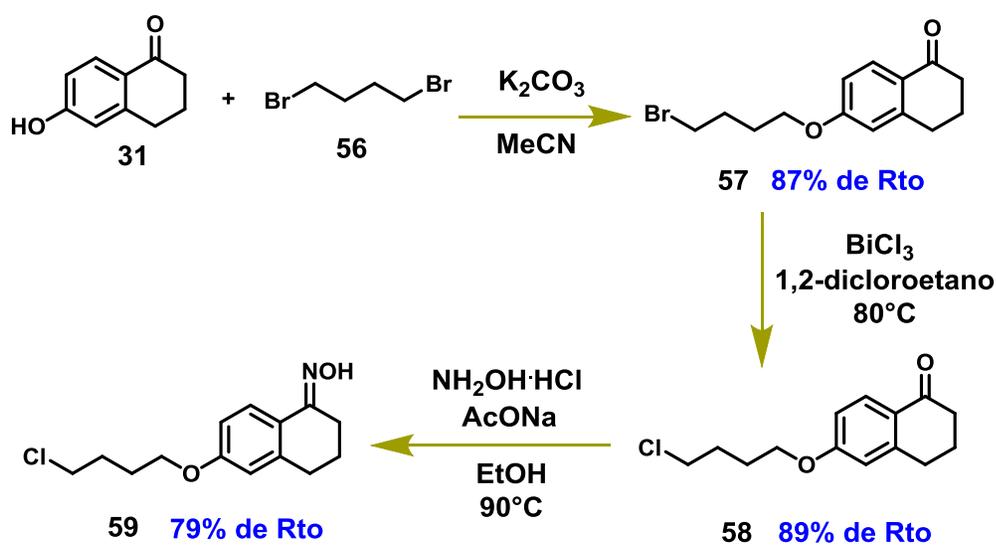
Tabla 7. Resultados de actividad contra la cepa H37Rv del *Mtb*

Compuesto	Estructura	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IS
50a		62.5	101	1.616
36a		125	312	2.496
50b		125	125	1
36b		250	245	0.98
54a		62.5	129	2.064
54b		500	-	-
RIF	-	0.06	>200	>3333

Teniendo en cuenta estos importantes resultados, se procedió a obtener la materia prima para acceder a las benzoazepinonas con un átomo de carbono adicional en la cadena lateral.

6.5. Síntesis de la oxima 6-(4-clorobutoxi)-3,4,dihidronaftalen-1(2H)-ona

Debido a que no se contaba con el 1-bromo-4-clorobutano, se empleó su análogo dibromado **56** para llevar a cabo el alargamiento de la cadena sobre la 6-hidroxitetralona **31**. Una vez obtenido el compuesto **57**, se procedió a realizar una reacción de intercambio de halógeno para obtener el compuesto de interés **58**, a partir del cual se obtuvo la oxima **59** (Esquema 17). Todos los compuestos se sintetizaron en excelentes rendimientos y fueron debidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas (Sección experimental).



Esquema 17. Metodología empleada en la obtención de la oxima **59**.

7. CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos planteados en la presente investigación, se concluye que:

- La modificación estructural del compuesto **21** (**MIC = 15.62 µg/mL**), basada en la incorporación del sustituyente cloroetoxilo, dio como resultado una dramática disminución de la actividad antituberculosis, al obtener una **MIC > 250 µg/mL** para el compuesto **41**.
- Se identificó una nueva estructura química con promisorio actividad antituberculosis, la benzoazepintiona **37** con un valor de **MIC = 7.8 µg/mL**. Por otra parte, su análogo bromado **45** con una **MIC = 62.5 µg/mL**, permitió intuir que la presencia del cloro en la estructura es fundamental para la actividad anti-TB.
- Se obtuvieron benzoazepinonas con un alargamiento de cadena de tres átomos de carbono con diferente grupo terminal: cloro y *tert*-butilcarbamato, **49a**, **49b** y **53a**, **53b**, respectivamente. Al evaluarse la actividad contra *Mtb*, se encontró que los regioisómeros **49a** y **53a** presentan el mismo valor de MIC = 62.5 µg/mL, pese a la diferente naturaleza de sus sustituyentes en la cadena. Sin embargo, para los compuestos **49b** y **53b**, solo el primero de ellos presenta actividad (MIC = 125 µg/mL).
- Los alargamientos de cadena con presencia de cloro en las benzoazepinonas mejoró notoriamente su actividad antituberculosis (**36a** y **36b** en comparación con **49a** y **49b**). Razón por la cual, se sintetizó la oxima **59** con el fragmento clorobutoxi, para posteriormente someterla a un rearrreglo de Beckmann y verificar hasta qué punto éstos cambios en sus estructura pueden mejorar su actividad.
- Las estrategias del diseño racional de fármacos aplicadas en la presente investigación, fueron una valiosa herramienta para la obtención nuevas estructuras químicas.

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

■ Reactivos y disolventes

Los reactivos fueron empleados directamente y sin purificación adicional, adquiriéndose de las compañías comerciales Merck y Sigma Aldrich. Los disolventes fueron debidamente destilados bajo atmósfera de nitrógeno, empleando los desecantes apropiados: hidruro de calcio (diclorometano, dicloroetano) y benzofenona-sodio (tolueno).

■ Seguimiento y purificación de las reacciones

El monitoreo de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas Alugram UV₂₅₄ (gel de sílice 60 Mesh con indicador fluorescente) de 0.25 mm de espesor, observadas en yodo o en una cámara de luz UV (SPECTROLINE MODEL ENF-260C) a longitudes de onda de 254 y 365 nm.

La purificación de los productos sintetizados se efectuó mediante cromatografía en columna (CC), utilizando como fase estacionaria (soporte sólido) gel de sílice 60 Mesh (230-400 mallas ASTM) y como fase móvil mezclas pertinentes de hexano/acetato de etilo, mediante el aumento gradual de la polaridad.

■ Caracterización de los compuestos

Los puntos de fusión no corregidos fueron determinados empleando capilares abiertos en un fusiómetro Mel-Temp II. La caracterización estructural se realizó mediante las técnicas espectroscópicas Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

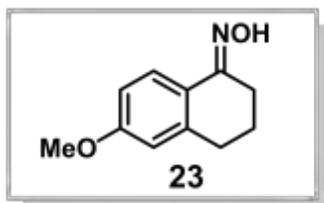
Los espectros de infrarrojo fueron tomados en un espectrofotómetro Bruker modelo tensor 27, empleando pastilla de KBr o película. Por su parte, los espectros de masas se obtuvieron en los equipos JEOL SX 102 A Y JEOL-T100LC, utilizando como técnicas de ionización impacto de electrones (70 eV, modo positivo) y análisis directo en tiempo real (DART).

La toma de los espectros de RMN unidimensional (^1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensional (HSQC) se realizó en los espectrómetros Bruker Avance-400MHz, Bruker Fourier-300MHz y Jeol Eclipse-300MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3 , estándar interno TMS 0.03 % v/v) o dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como disolventes.

8.1. Procedimiento general para la formación de oximas

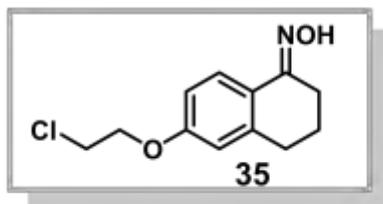
En un matríz de fondo redondo, provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento, se depositó la tetralona disuelta en etanol. Posteriormente, se adicionó lentamente una disolución acuosa 3.5 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) y 5.5 equivalentes de acetato de sodio (AcONa). La mezcla resultante se sometió a calentamiento a $90\text{ }^\circ\text{C}$ hasta observarse por CCF el consumo de la materia prima. Culminada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se aisló por filtración al vacío, se lavó cuidadosamente con abundante agua y se secó para ser posteriormente caracterizado.

8.1.1. Oxima-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**23**)



A partir de 3.00 g de 6-metoxitetralona **22** (17.03 mmol), 4.14 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (59.59 mmol) y 7.77 g de AcONa (93.64 mmol) se obtuvieron 3 g de la oxima **23** (10.46 mmol), lo que corresponde al 92% de rendimiento. El producto, un sólido, cuyo punto de fusión concuerda con el reportado: $124\text{-}126\text{ }^\circ\text{C}$.⁷ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,23 g/mol). **EM** (DART, m/z): 192 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76 – 2.71 (m, 2H), 1.88 (dq, J = 9.1, 6.6 Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.61, 155.48, 141.90, 126.02, 122.95, 113.14, 113.08, 55.34, 30.21, 24.02, 21.41.

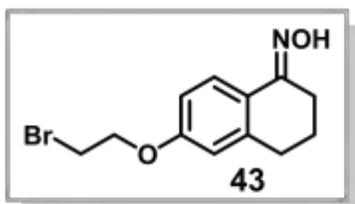
8.1.2. Oxima de 6-(2-cloroetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (35)



A partir de 2.00 g de la tetralona **33** (8.90 mmol), 2.47 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (35.61 mmol) y 4.43 g de AcONa (53.41 mmol) se obtuvieron 1.94 g de la oxima **35** (8.09 mmol, 91% de rendimiento). Punto de fusión 114-116 °C, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (239.70 g/mol).

IR (película, cm^{-1}): 3286 (NOH), 3061 ($_{\text{ar}}\text{C-H}$), 2936-2868 (CH_2), 1601 (C=N), 1572 ($_{\text{ar}}\text{C-C}$). **EM** (DART, m/z): 240 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **EM AR** (DART): calculada para $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 + \text{H}]$: 240.07913, encontrada 240.07896. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.87 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.02, 155.21, 141.79, 125.95, 124.16, 114.01, 113.61, 68.05, 41.92, 30.22, 23.79, 21.48.

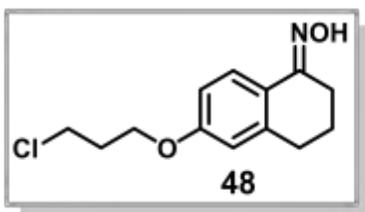
8.1.3. Oxima de 6-(2-bromoetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (43)



A partir de 1.50 g de la tetralona **42** (5.30 mmol), 1.47 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (21.15 mmol) y 2.64 g de AcONa (31.80 mmol) se obtuvieron 1.94 g de la oxima **43** (6.83 mmol, 93% de rendimiento). Punto de fusión 118-120 °C, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (284.15 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3299

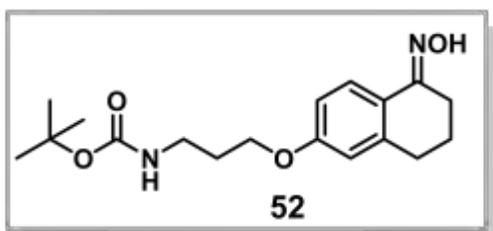
(NOH), 3072 ($_{\text{ar}}\text{C-H}$), 2936-2866 (CH_2), 1601 (C=N), 1571 ($_{\text{ar}}\text{C-C}$). **EM** (IE, m/z): 284 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **EM AR** (IE): calculada para $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2]$: 284.02862, encontrada 284.02880. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.87 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.26, 155.71, 142.20, 126.38, 123.47, 114.12, 113.67, 67.90, 30.19, 29.04, 24.07, 21.36.

8.1.4. Oxima de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**48**)



A partir de 1.00 g de la respectiva tetralona (4.19 mmol), 1.16 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (16.69 mmol) y 2.01 g de AcONa (24.21 mmol) se obtuvo 1.00 g de la oxima **48** (3.94 mmol, 94% de rendimiento). Punto de fusión 110-112 °C, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (253.73 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3288 (NOH), 3063 ($_{\text{ar}}\text{C-H}$), 2929-2885 (CH_2), 1604 (C=N), 1502 ($_{\text{ar}}\text{C-C}$). **EM** (IE, m/z): 253 (100%). **EM AR** (FAB+): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2+\text{H}]^+$: 254.0948, encontrada 254.0941. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.24 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.87 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.04, 155.96, 142.28, 126.43, 122.70, 113.78, 113.69, 64.40, 41.56, 32.30, 30.21, 24.19, 21.36.

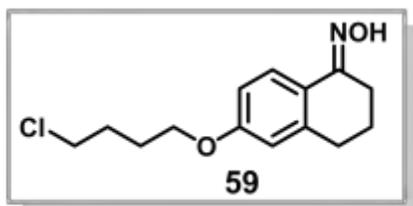
8.1.5. Carbamato de *ter*-butil-(3-((5-hidroximino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)propil) (**52**)



A partir de 0.40 g de la tetralona **51** (1.25 mmol), 0.35 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5.04 mmol) y 0.62 g de AcONa (7.47 mmol) se obtuvieron 0.35 g de la oxima **52** (1.05 mmol, 83% de rendimiento). Punto de fusión 134-136 °C, $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (334.42 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3349 (NOH), 3063 ($_{\text{ar}}\text{C-H}$), 2974 (CH_3), 2935 (CH_2), 1688 (C=O), 1601 (C=N), 1501 ($_{\text{ar}}\text{C-C}$). **EM** (IE, m/z): 334 (5%). **EM AR** (FAB+): calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}]^+$: 335.1971, encontrada 335.1977. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45 (s,

9H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.60, 156.19, 155.17, 141.60, 125.76, 123.63, 113.58(x2), 79.49, 65.86, 38.12, 30.24, 29.68, 28.55(x3), 23.79, 21.54.

8.1.6. Oxima de 6-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**59**)



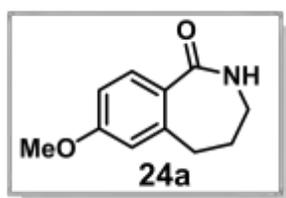
A partir de 0.22 g de la tetralona **58** (0.87 mmol), 0.21 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.02 mmol) y 0.40 g de AcONa (4.82 mmol) se obtuvieron 184 mg de la oxima **59** (0.69 mmol, 79% de rendimiento). Punto de fusión 102-104 °C, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (267.75 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3224 (NOH), 3066 (arC-H), 2873 (CH_2), 1602 (C=N), 1499 (arC-C). **EM** (IE, m/z): 267 (70%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4+\text{H}]^+$: 268.11043, encontrada 268.11041. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.86 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.08, 155.74, 142.09 (x2), 122.74, 113.73, 113.58, 67.09, 44.83, 30.21, 29.38, 26.71, 24.12, 21.40.

8.2. Procedimiento general para la transposición de Beckmann

En un matraz de fondo redondo, provisto de un refrigerante, un agitador magnético, un termómetro y una canasta de calentamiento, se llevó a cabo la preparación del ácido polifosfórico (APF), el cual se emplearía como catalizador de la reacción. Una mezcla de 27 g de pentóxido de fósforo (P_2O_5) y 50 mL de ácido fosfórico (H_3PO_4) se sometió a calentamiento hasta lograr una consistencia homogénea. Posteriormente, el APF se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se adicionaron 2 g de la respectiva oxima. La mezcla resultante se calentó a 90 °C hasta consumirse totalmente la materia prima. Una vez culminado este período se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con una disolución sobresaturada de bicarbonato de potasio. Posteriormente, se realizó una extracción líquido-líquido con diclorometano. La fase orgánica se secó

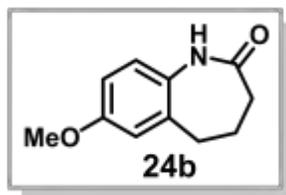
sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel como soporte y mezclas pertinentes de acetato de etilo-hexano como eluyentes.

8.2.1. 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*c*]azepin-1-ona (**24a**)



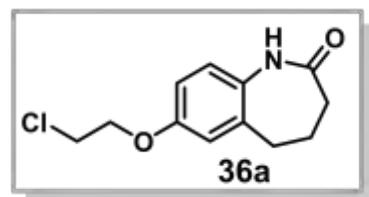
A partir de 2 g de la oxima **23** (10.46 mmol) se obtuvieron 1.28 g de la benzoazepinona **24a** (6.69 mmol, 64% de rendimiento). Punto de fusión 158-160 °C (reportado 159-160 °C)⁹, C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol). **EM** (DART, m/z): 192 (100%) [M+H]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (p, J = 6.8 Hz, 2H).

8.2.2. 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[*b*]azepin-2-ona (**24b**)



A partir de 2 g de la oxima **23** (10.46 mmol) se obtuvieron 0.64 g de la benzoazepinona **24b** (3.35 mmol, 32% de rendimiento). Punto de fusión 144-146 °C (reportado 142-143 °C)⁹, C₁₁H₁₃NO₂ (191.23 g/mol). **EM** (DART, m/z): 192 (100%) [M+H]⁺.

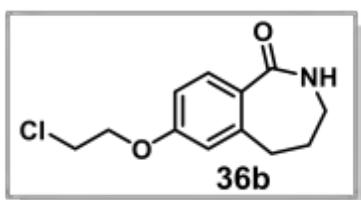
8.2.3. 7-(2-Cloroetoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[*b*]azepin-2-ona (**36a**)



A partir de 2 g de la oxima **35** (8.34 mmol) se obtuvieron 0.64 g de la benzoazepinona **36a** (2.67 mmol, 32% de rendimiento). Punto de fusión 152-154 °C, C₁₂H₁₄ClNO₂ (239.70 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3182 (NH), 3090 (arC-H), 2939 (CH₂), 1669 (C=O), 1500 (arC-C). **EM** (DART, m/z): 240 (100%) [M+H]⁺. **EM**

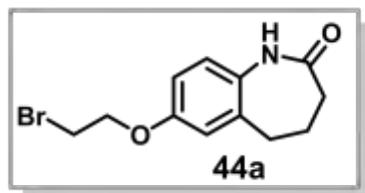
AR (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{14}ClNO_2+H]^+$: 240.07913, encontrada 240.07904. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.26, 156.14, 136.25, 131.62, 123.26, 116.37, 113.19, 68.47, 42.02, 32.64, 30.64, 28.30.

8.2.4. 7-(2-Cloroetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (36b)



A partir de 2 g de la oxima **35** (8.34 mmol) se obtuvieron 1.20 g de la benzoazepinona **36b** (5.01 mmol, 60% de rendimiento). Punto de fusión 142-144 °C, $C_{12}H_{14}ClNO_2$ (239.70 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3194 (NH), 3060 ($arC-H$), 2944 (CH_2), 1670 (C=O), 1571 ($arC-C$). **EM** (DART, m/z): 240 (100%) $[M+H]^+$. **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{14}ClNO_2+H]^+$: 240.07913, encontrada 240.07913. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.27 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.13 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.01 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 173.98, 160.49, 140.90, 131.01, 128.33, 115.19, 112.46, 68.06, 41.87, 39.81, 30.83, 30.51.

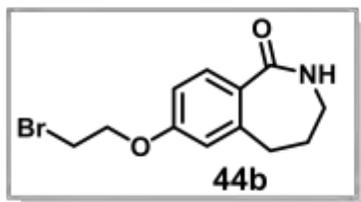
8.2.5. 7-(2-Bromoetoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (44a)



A partir de 1 g de la oxima **43** (3.52 mmol) se obtuvieron 0.25 g de la benzoazepinona **44a** (0.88 mmol, 25% de rendimiento). Punto de fusión 144-146 °C, $C_{12}H_{14}BrNO_2$ (284.15 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3190 (NH), 3056 ($arC-H$), 2939 (CH_2), 1668 (C=O), 1584 ($arC-C$). **EM** (IE, m/z): 283 (100%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{14}BrNO_2]$: 284.02862, encontrada 284.02838. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 6.2$

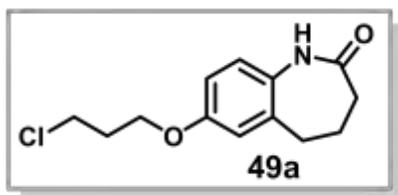
Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.34, 156.04, 136.23, 131.60, 123.29, 116.39, 113.25, 113.19, 68.31, 30.62, 29.19, 28.33.

8.2.6. 7-(2-Bromoetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (44b)



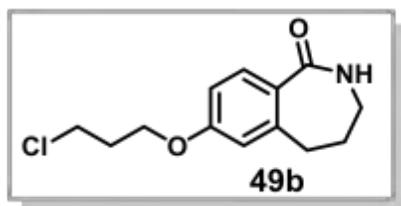
A partir de 1 g de la oxima **43** (3.52 mmol) se obtuvieron 0.729 g de la benzoazepinona **44b** (2.53 mmol, 72% de rendimiento). Punto de fusión 150-152°C, C₁₂H₁₄BrNO₂ (284.15 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3280 (NH), 3059 (arC-H), 2939 (CH₂), 1649 (C=O), 1570 (arC-C). **EM** (IE, m/z): 283 (100%). **EM AR** (ESI⁺): calculada para [C₁₂H₁₄BrNO₂]: 284.02862, encontrada 284.02831. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03 (p, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.06, 160.66, 141.16, 131.21, 127.58, 115.33, 112.57, 67.91, 40.08, 30.82, 30.60, 28.95.

8.2.7. 7-(3-Cloropropoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (49a)



A partir de 0.90 g de la oxima **48** (3.55 mmol) se obtuvieron 0.185 g de la benzoazepinona **49a** (0.73 mmol, 21% de rendimiento). Punto de fusión 120-122 °C, C₁₃H₁₆ClNO₂ (253.73 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3196 (NH), 3060 (arC-H), 2943 (CH₂), 1669 (C=O), 1585 (arC-C). **EM** (IE, m/z): 253 (100%). **EM AR** (FAB⁺): calculada para [C₁₃H₁₆ClNO₂+H]⁺: 254.0948, encontrada 254.0955. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.22 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.63, 156.61, 136.01, 131.14, 123.23, 115.91, 112.95, 64.61, 41.58, 32.64, 32.33, 30.60, 28.38.

8.2.8. 7-(3-Cloropropoxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (49b)



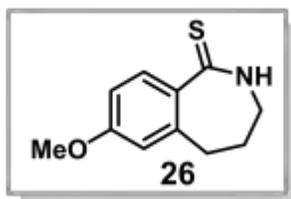
A partir de 0.90 g de la oxima **48** (3.55 mmol) se obtuvieron 0.516 g de la benzoazepinona **49b** (2.03 mmol, 69% de rendimiento). Punto de fusión 132-134 °C, C₁₃H₁₆ClNO₂ (253.73 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3189 (NH), 3058 (arC-H), 2942 (CH₂), 1668 (C=O), 1570 (arC-C). **EM** (IE, m/z): 253 (100%). **EM AR** (FAB+): calculada para [C₁₃H₁₆ClNO₂+H]⁺: 254.0948, encontrada 254.0945. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 6.7 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.20 (s), 161.26 (s), 140.99 (s), 131.09 (s), 127.32 (s), 114.98 (s), 112.56 (s), 64.45 (s), 41.50 (s), 40.02 (s), 32.28 (s), 30.88 (s), 30.62 (s).

8.3. Procedimiento general para la reacción de tionación

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento se depositó la respectiva benzoazepinona y 2 equivalentes de reactivo de Lawesson (RL). Una vez que el sistema se colocó bajo atmósfera inerte, se adicionó el tolueno anhidro y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo. Finalizada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyentes mezclas pertinentes de hexano-acetato de etilo.

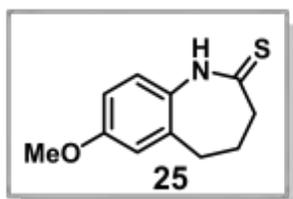
8.3.1. 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-H-benzo[c]azepin-1-tiona (26)

A partir de 1.00 g de la benzoazepinona **24a** (5.23 mmol) y 4.23 g de RL (10.46 mmol) se obtuvieron 0.89 g de la benzoazepintiona **26** (4.29 mmol, 82% de rendimiento). Punto de fusión 114-116 °C (114-115 °C reportado⁹), C₁₁H₁₃NOS (207.29 g/mol). **EM**



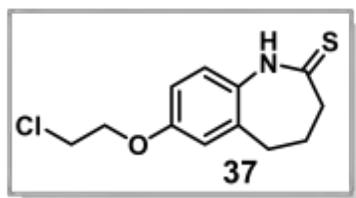
(DART, m/z): 208 (100%) $[M+H]^+$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.41 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.13 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 202.44, 162.17, 138.45, 133.22, 132.23, 113.91, 112.15, 55.50, 44.28, 32.18, 30.84.

8.3.2. 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-tiona (25)



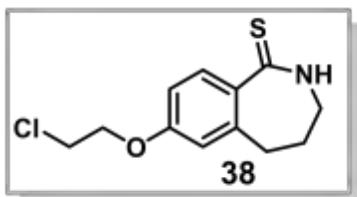
A partir de 0.15 g de la benzoazepinona **24b** (0.78 mmol) y 0.635 g de RL (1.57 mmol) se obtuvieron 0.15 g de la benzoazepintiona **25** (0.72 mmol, 90% de rendimiento). Punto de fusión 186-188 °C (187-188 °C reportado⁹), $C_{11}H_{13}NOS$ (207.29 g/mol).

8.3.3. 7-(2-Cloroetoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-tiona (37)



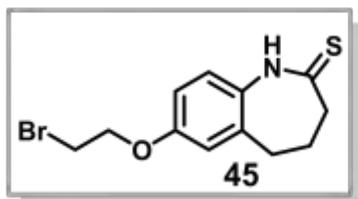
A partir de 0.50 g de la benzoazepinona **36a** (2.09 mmol) y 1.69 g de RL (4.17 mmol) se obtuvieron 0.48 g de la benzoazepintiona **37** (1.88 mmol, 90% de rendimiento). Punto de fusión 160-162 °C, $C_{12}H_{14}ClNOS$ (255.76 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3159 (NH), 3098 ($arC-H$), 2936 (CH_2), 1587 ($arC-C$), 1252 (C=S). **EM** (DART, m/z): 256 (100%) $[M+H]^+$. **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{14}ClNOS+H]^+$: 256.05629, encontrada 256.05656. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.31 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 206.94, 157.01, 136.83, 131.98, 122.78, 116.29, 113.03, 68.32, 41.76, 41.20, 31.37, 30.06.

8.3.4. 7-(2-Cloroetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1-*H*-benzo[*c*]azepin-1-tiona (38)



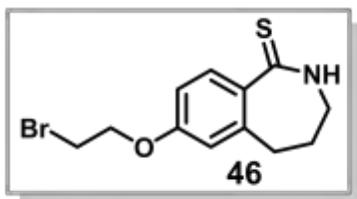
A partir de 1.00 g de la benzoazepinona **36b** (4.17 mmol) y 3.37 g de RL (8.33 mmol) se obtuvieron 0.93 g de la benzoazepintiona **38** (3.64 mmol, 87% de rendimiento). Punto de fusión 158-160 °C, C₁₂H₁₄CINOS (255.76 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3170 (NH), 3007 (arC-H), 2947 (CH₂), 1569 (arC-C), 1230 (C=S). **EM** (DART, m/z): 256 (100%) [M+H]⁺. **EM AR** (ESI⁺): calculada para [C₁₂H₁₄CINOS+H]⁺: 256.05629, encontrada 256.05665. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (p, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.29, 160.66, 138.37, 133.41, 133.33, 114.73, 112.68, 68.17, 44.28, 41.82, 32.04, 30.86.

8.3.5. 7-(2-Bromoetoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2-*H*-benzo[*b*]azepin-2-tiona (45)



A partir de 0.08 g de la benzoazepinona **44a** (0.28 mmol) y 0.23 g de RL (0.57 mmol) se obtuvieron 85 mg de la benzoazepintiona **45** (0.28 mmol, 82% de rendimiento). Punto de fusión 160-162 °C (descomposición), C₁₂H₁₄BrNOS (300.21 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3157 (NH), 3105 (arC-H), 2931 (CH₂), 1586 (arC-C), 1255 (C=S). **EM** (IE, m/z): 301 (100%) [M+H]⁺. **EM AR** (ESI⁺): calculada para [C₁₂H₁₄BrNOS]: 300.00577, encontrada 300.00609. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (p, J = 7.2 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206.48, 157.10, 136.93, 132.04, 123.05, 116.44, 113.21, 68.26, 41.16, 31.59, 30.18, 29.03.

8.3.6. 7-(2-Bromoetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1-*H*-benzo[*c*]azepin-1-tiona (**46**)

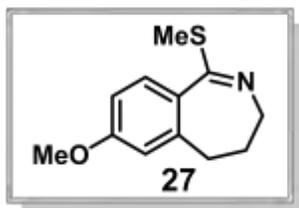


A partir de 0.10 g de la benzoazepinona **44b** (0.35 mmol) y 0.28 g de RL (0.69 mmol) se obtuvieron 96 mg de la benzoazepintiona **46** (0.32 mmol, 91% de rendimiento). Punto de fusión 168-170 °C (descomposición), $C_{12}H_{14}BrNOS$ (300.21 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3164 (NH), 3010 ($arC-H$), 2949 (CH_2), 1600 ($arC-C$), 1253 ($C=S$). **EM** (IE, m/z): 301 (100%) $[M+H]^+$. **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{14}BrNOS]$: 300.00577, encontrada 300.00691. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.13 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 202.92, 160.58, 138.46, 133.38, 133.12, 114.73, 112.68, 67.94, 44.33, 32.05, 30.83, 28.94.

8.4. Procedimiento general para la reacción de *S*-metilación

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se depositó la respectiva benzoazepintiona. El sistema se colocó en baño de hielo y bajo atmósfera inerte, se adicionó el volumen apropiado de diclorometano anhidro para disolver la tiolactama. A continuación, 3 moles de yoduro de metilo (CH_3I) se adicionaron gota a gota en dos porciones, dejando 10 minutos de intervalo entre éstas. Una vez culminada la adición, el baño de hielo se retiró y el matraz se cubrió con papel aluminio para protegerlo de la luz. El sistema se dejó en agitación vigorosa hasta consumirse la materia prima. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución saturada de carbonato de potasio (K_2CO_3), seguida de extracción líquido-líquido con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

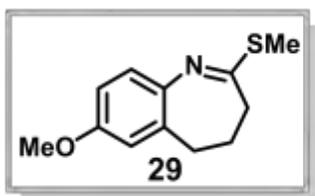
8.4.1. 7-Metoxi-1-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-benzo[c]azepina (27)



A partir de 0.50 g de la benzoazepintiona **26** (2.41 mmol) y 0.45 mL de CH₃I (7.24 mmol) se obtuvieron 0.49 g de **27** (2.21 mmol, 93% de rendimiento, aceite amarillo), C₁₂H₁₅NOS (221.32 g/mol.). **IR** (película, cm⁻¹): 2922 (CH₃), 1589 (C=N), 1490 (C=C). **EM** (DART, m/z): 222 (100%)

[M+H]⁺. **EM AR** (DART): calculada para [C₁₂H₁₅NOS+H]⁺: 222.09526, encontrada 222.09529. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.17, 161.15, 141.29, 128.87, 128.85, 114.43, 111.33, 55.42, 49.82, 33.60, 30.99, 13.53.

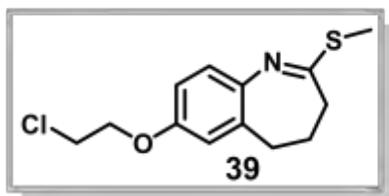
8.4.2. 7-Metoxi-2-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina (29)



A partir de 0.10 g de la benzoazepintiona **25** (0.48 mmol) y 0.10 mL de CH₃I (1.61 mmol) se obtuvieron 0.10 g de **29** (0.45 mmol, 94% de rendimiento, aceite amarillo), C₁₂H₁₅NOS (221.32 g/mol.). **IR** (película, cm⁻¹): 2925 (CH₃), 1583 (C=N), 1464 (C=C). **EM** (DART, m/z): 222 (100%)

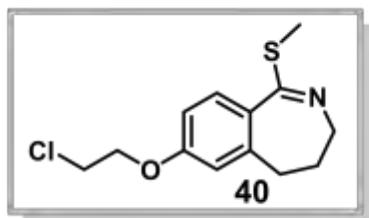
[M+H]⁺. **EM AR** (DART): calculada para [C₁₂H₁₅NOS+H]⁺: 222.09526, encontrada 222.09529. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.05, 156.05, 142.68, 132.56, 124.51, 114.47, 112.0, 55.31, 33.81, 32.67, 30.45, 13.06.

8.4.3. 7-(2-Cloroetoxi)-2-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-benzo[*b*]azepina (39)



A partir de 74 mg de la benzoazepintiona **37** (0.29 mmol) y 54 μ L de CH_3I (0.87 mmol) se obtuvieron 73 mg de **39** (0.271 mmol, 94% de rendimiento), punto de fusión 130-134 $^\circ\text{C}$ (descomposición). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ (269.79 g/mol.). **IR** (película, cm^{-1}): 2925 (CH_3), 2864 (CH_2), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1499 ($\text{C}=\text{C}$). **EM** (DART, m/z): 270 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **EM AR** (ESI+): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNOS}+\text{H}]^+$: 270.07194, encontrada 270.07108. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 2.45 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.79, 135.94, 129.88, 127.24, 116.40, 113.50, 113.36, 68.49, 42.37, 41.92, 34.55, 33.58, 29.65.

8.4.4. 7-(2-Cloroetoxi)-1-(metiltio)-4,5-dihidro-3H-benzo[*c*]azepina (40)

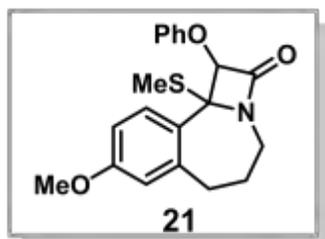


A partir de 0.70 g de la benzoazepintiona **38** (2.74 mmol) y 0.51 mL de CH_3I (8.21 mmol) se obtuvieron 0.71 g de **40** (2.63 mmol, 96% de rendimiento), punto de fusión 160-162 $^\circ\text{C}$ (descomposición). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ (269.79 g/mol.). **IR** (película, cm^{-1}): 3065 (CH_3), 2861 (CH_2), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1494 ($\text{C}=\text{C}$). **EM** (DART, m/z): 270 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **EM AR** (ESI+): calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNOS}+\text{H}]^+$: 270.07194, encontrada 270.07066. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.82, 143.01, 143.00, 132.69, 122.68, 116.85, 113.56, 68.58, 46.36, 41.56, 41.46, 34.22, 30.52.

8.5. Procedimiento general para la reacción de cicloadición de Staudinger

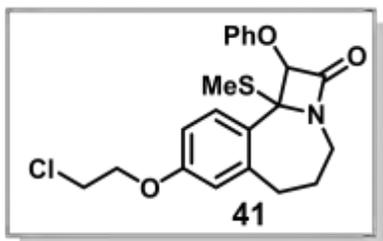
En un matraz de fondo redondo de dos bocas, provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento, se depositó el respectivo metiltioimidato. El sistema se purgó y se colocó bajo atmósfera inerte. A continuación se adicionó el diclorometano anhidro y 6 equivalentes de trietilamina (TEA) recién destilada. Se inició el calentamiento y una vez alcanzado el reflujo fueron añadidos, con ayuda de una bomba de adición (velocidad = 3,4 mL/h), 4 equivalentes de cloruro de fenoxiacetilo **28** disueltos en CH₂Cl₂ anhidro. El calentamiento y la agitación se mantuvieron hasta consumirse la materia prima. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador) y se purificó mediante cromatografía en columna y en placa preparativa.

8.5.1. 8-Metoxi-10b-(metiltio)-1-fenoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[c]azepin-2(1H)-ona (**21**)



A partir de 0.50 g del metiltioimidato **27** (2.26 mmol), 1.89 mL de TEA (13.56 mmol) y 1.25 mL de **28** (9.04 mmol) se obtuvieron 0.47 g de la azetobenzazepinona **21** (1.32 mmol, 58% de rendimiento). Punto de fusión 96-98 °C (95-96 °C reportado⁹), C₂₀H₂₁NO₃S (355.11 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 2928 (CH₃), 1750 (C=O), 1490 (C-C), 1456 (C=C), 1237 (C-N). **EM** (DART, m/z): 356 (100%) [M+H]⁺. **EM AR** (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₃S+H]⁺: 356.13204, encontrada 356.13252. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.06 (ddd, J = 13.5, 4.1, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (qd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.56, 159.40, 157.88, 142.46, 130.89, 129.83 (x2), 129.31, 123.06, 117.38 (x2), 116.95, 111.19, 90.11, 78.07, 55.36, 40.92, 35.42, 26.78, 13.66.

8.5.2. 8-(2-Cloroetoxi)-10b-(metiltio)-1-fenoxi-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-a]benzo[c]azepin-2(1H)-ona (**41**)



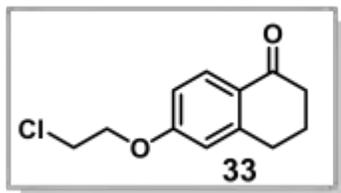
A partir de 0.40 g del metiltioimidato **40** (1.48 mmol), 1.24 mL de TEA (8.90 mmol) y 0.82 mL de **28** (5.93 mmol) se obtuvieron 0.19 g de la azetobenzoazepinona **41** (0.47 mmol, 32% de rendimiento). Punto de fusión 98-100 °C, C₂₁H₂₂ClNO₃S (403,92 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3013 (CH₃), 2925 (CH₂), 1763 (C=O), 1494 (C-C), 1397 (C=C), 1240 (C-N). **EM** (DART, m/z): 404 (25%) [M+H]⁺. **EM AR** (ESI⁺): calculada para [C₂₁H₂₂ClNO₃S+H]⁺: 404.10872, encontrada 404.10797. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (dq, J = 15.5, 7.9 Hz, 4H), 7.02 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.69 (td, J = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.50, 158.00, 157.87, 142.66, 131.71, 129.83 (x2), 129.39, 123.10, 117.77, 117.38 (x2), 111.86, 90.15, 78.04, 68.10, 41.86, 40.91, 35.38, 26.75, 13.64.

8.6. Procedimiento general para el alargamiento de cadena empleando dihalogenuros de alquilo.

En un matraz de fondo redondo, provisto de un agitador magnético, un condensador y una canasta de calentamiento, se depositó 1 equivalente de la 6-hidroxitetralona, 2.5 equivalentes de carbonado de potasio y acetonitrilo. A continuación, se adicionaron, gota a gota, 3 equivalentes del dihalogenuro de alquilo. La mezcla resultante se calentó a 82°C bajo atmósfera de N₂ y cuando la reacción terminó, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua destilada y luego extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida

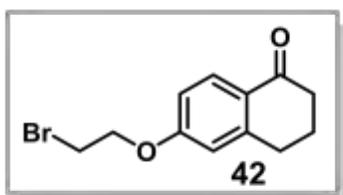
(rotoevaporador). A continuación, se realizó la respectiva purificación por cromatografía en columna.

8.6.1. 6-(2-Cloroetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (33)



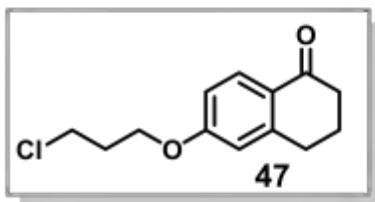
A partir de 3 g de la 6-hidroxitetralona (18.45 mmol), 6.39 g de K_2CO_3 (46.24 mmol) y 4.58 mL de 1-bromo-2-cloroetano **32** (55.49 mmol) se obtuvieron 3.53 g de **33** (15.71 mmol, 85% de rendimiento). Punto de fusión 64-66 °C, $C_{12}H_{13}ClO_2$ (224.68 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3061 ($arC-H$), 2942 (CH_2), 1674 ($C=O$), 1600 ($arC-C$). **EM** (DART, m/z): 225 (100%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{13}ClO_2+H]^+$: 225.06823, encontrada 225.06834. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.12 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.21, 161.59, 146.73, 129.88, 127.00, 113.55, 113.47, 68.08, 41.73, 39.01, 30.23, 23.45.

8.6.2. 6-(2-Bromoetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (42)



A partir de 1 g de la 6-hidroxitetralona **31** (6.17 mmol), 2.13 g de K_2CO_3 (15.41 mmol) y 1.59 mL de 1,2-dibromoetano (18.50 mmol) se obtuvieron 1.40 g de **42** (5.46 mmol, 84% de rendimiento). Punto de fusión 60-62 °C, $C_{12}H_{13}BrO_2$ (269.14 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3054 ($arC-H$), 2938 (CH_2), 1664 ($C=O$), 1597 ($arC-C$). **EM** (IE, m/z): 268 (100%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{12}H_{13}BrO_2+H]^+$: 269.01772, encontrada 269.01693. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.16, 162.04, 147.12, 129.85, 126.97, 113.53, 113.47, 67.87, 38.98, 30.21, 28.77, 23.42.

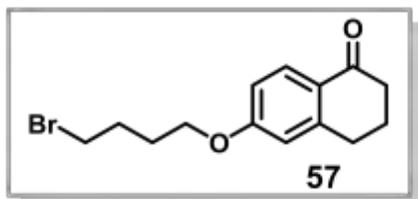
8.6.3. 6-(3-Cloropropoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (47)



A partir de 1 g de la 6-hidroxitetralona **31** (6.17 mmol), 2.13 g de K_2CO_3 (15.41 mmol) y 1.67 mL de 1-bromo-3-cloropropano (18.50 mmol) se obtuvieron 1.36 g de **47** (5.46 mmol, 93% de rendimiento). Punto de fusión 80-82 °C, $C_{13}H_{15}ClO_2$ (238.71 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}):

3057 ($arC-H$), 2936 (CH_2), 1662 ($C=O$), 1594 ($arC-C$). **EM** (IE, m/z): 238 (80%). **EM AR** (FAB+): calculada para $[C_{13}H_{15}ClO_2+H]^+$: 239.0839, encontrada 239.0837. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.25 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.10 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.29, 162.77, 147.12, 129.80, 126.62, 113.59, 113.24, 64.50, 41.40, 39.02, 32.17, 30.28, 23.48.

8.6.4. 6-(4-Bromobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (57)



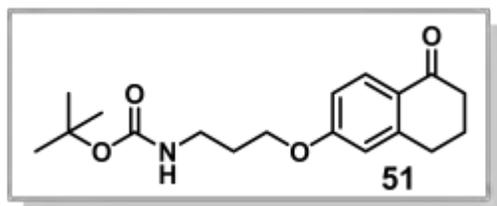
A partir de 0.30 g de la 6-hidroxitetralona **31** (1.85 mmol), 0.64 g de K_2CO_3 (4.63 mmol) y 0.66 mL de 1,4-dibromobutano **56** (5.55 mmol) se obtuvieron 0.48 g de **57** (1.62 mmol, 87% de rendimiento). Punto de fusión 40-46 °C, $C_{14}H_{17}BrO_2$ (297.19

g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3062 ($arC-H$), 2943 (CH_2), 1674 ($C=O$), 1599 ($arC-C$). **EM** (IE, m/z): 296 (20%). **EM AR** (FAB+): calculada para $[C_{14}H_{17}BrO_2+H]^+$: 297.04902, encontrada 297.04949. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 7.2, 5.8$ Hz, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.96 (dddd, $J = 9.0, 5.4, 3.9, 1.2$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.32, 162.94, 147.09, 129.78, 126.46, 113.48, 113.22, 67.12, 39.02, 33.42, 30.27, 29.44, 27.84, 23.49.

8.7. Procedimiento general para el alargamiento de cadena empleando el carbamato N-(3-bromopropil) de *ter*-butilo

En un matraz de fondo redondo provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento, se disolvió 1 equivalente del compuesto hidroxilado en acetona. A continuación, se adicionaron el K₂CO₃ (2 equivalentes) y el carbamato N-(3-bromopropil) de *ter*-butilo (1 equivalente). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas y una vez culminado dicho tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente para posteriormente eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua destilada y se realizó extracción líquido-líquido con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador); obteniéndose un solo producto que no requirió purificación adicional.

8.7.1. Carbamato de *ter*-butil-(3-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)propil) (51)

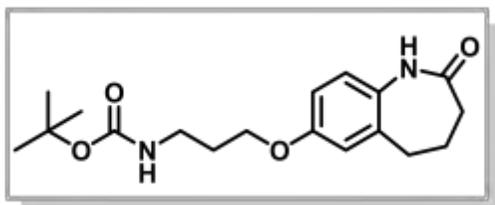


A partir de 0.50 g de la 6-hidroxitetralona **31** (3.08 mmol), 0.85 g de K₂CO₃ (6.15 mmol) y 0.74g del carbamato N-(3-bromopropil) de *ter*-butilo **50** (3.11 mmol) se obtuvieron 0.87 g de **51** (2.72 mmol, 88% de rendimiento). Punto de

fusión 96-98 °C, C₁₈H₂₅NO₄ (319.40 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3351 (NH), 2974 (CH₃), 2938 (arC-H), 2879 (CH₂), 1710 (C=O, carbamato), 1675 (C=O), 1600 (arC-C). **EM** (IE, m/z): 319 (<5%). **EM AR** (FAB+): calculada para [C₁₈H₂₅NO₄+H]⁺: 320.1862, encontrada 320.1859. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.33, 162.89,

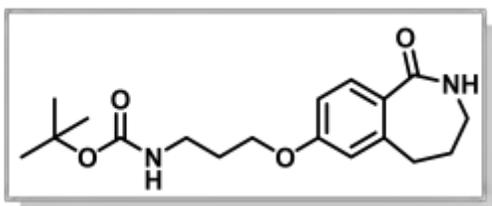
156.15, 147.08, 129.76, 126.48, 113.55, 113.23, 79.43, 65.96, 38.99, 37.91, 30.25, 29.63, 28.51 (x3), 23.47.

8.7.2. Carbamato de *ter*-butil-(3-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)oxi)propil) (53a)



A partir de 0.10 g de la benzoazepinona **54** (0.56 mmol), 0.16 g de K_2CO_3 (1.16 mmol) y 0.13 g del carbamato *N*-(3-bromopropil) de *ter*-butilo **50** (0.55 mmol) se obtuvieron 0.18 g de **53a** (0.54 mmol, 94% de rendimiento). Punto de fusión 130-132 °C, $C_{18}H_{26}N_2O_4$ (334.42 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3351 (NH), 2971 (CH_3), 2934 ($arC-H$), 2872 (CH_2), 1691 (C=O, carbamato), 1655 (C=O). **EM** (IE, m/z): 334 (10%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{18}H_{26}N_2O_4+H]^+$: 335.19708, encontrada 335.19748. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.97 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175.49, 156.87, 156.13l, 136.04, 130.63, 123.24, 115.93, 112.93, 79.46, 66.07, 38.20, 32.52, 30.52, 29.72, 28.49 (x3), 28.33.

8.7.3. Carbamato de *ter*-butil-(3-((1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-7-il)oxi)propil) (53b)



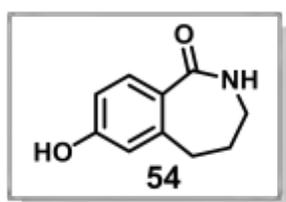
A partir de 0.10 g de la benzoazepinona **55** (0.56 mmol), 0.16 g de K_2CO_3 (1.16 mmol) y 0.13 g del *tert*-butil *N*-(3-bromopropil) carbamato **50** (0.55 mmol) se obtuvieron 0.185 g de **53b** (0.55 mmol, 98% de rendimiento). Punto de fusión 116-118 °C, $C_{18}H_{26}N_2O_4$ (334.42 g/mol). **IR** (película, cm^{-1}): 3315 (NH), 2975 (CH_3),

2936 ($_{ar}C-H$), 2870 (CH_2), 1695 ($C=O$, carbamato), 1648 ($C=O$). **EM** (IE, m/z): 334 (<5%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{18}H_{26}N_2O_4+H]^+$: 335.19708, encontrada 335.19755. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.22, 161.21, 156.15, 140.82, 130.92, 127.40, 114.88, 112.42, 79.37, 65.84, 39.87, 37.96, 30.83, 30.56, 29.66, 28.49 (x3).

8.8. Procedimiento general para la reacción de desmetilación

En un matraz de fondo redondo provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento, se disolvió la respectiva 7-metoxibenzoazepinona en tolueno. A continuación se adicionaron 2.5 equivalentes de tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) y se sometió a reflujo durante 15 minutos. Una vez culminada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente para después agregar cuidadosamente 5 mL de agua; seguido de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador), obteniéndose un sólido que no requirió purificación adicional.

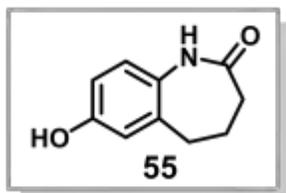
8.8.1. 7-Hidroxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[*b*]azepin-2-ona (**54**)



A partir de 0.20 g de la 7-metoxibenzoazepinona **24a** (1.05 mmol) y 0.35 g de $AlCl_3$ (2.63 mmol) se obtuvieron 0.133 g del compuesto desmetilado **54** (0.75 mmol, 72% de rendimiento). Punto de fusión 244-246 °C, $C_{10}H_{11}NO_2$ (177.20 g/mol). **IR** (pastilla KBr, cm^{-1}): 3190 (OH), 2984 ($_{ar}C-H$), 2864 (CH_2), 1640 ($C=O$). **EM** (IE, m/z): 177 (70%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[C_{10}H_{11}NO_2+H]^+$: 178.08680, encontrada 178.08708. **RMN 1H** (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.3, 2.7$

Hz, 1H), 2.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm): 173.11, 154.41, 135.05, 130.18, 122.86, 115.97, 113.45, 32.55, 29.87, 27.70.

8.8.2. 7-Hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ona (**55**)



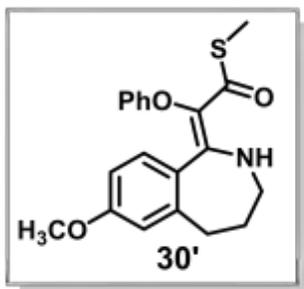
A partir de 0.30 g de la 7-metoxibenzoazepinona **24b** (1.57 mmol) y 0.52 g de AlCl_3 (3.90 mmol) se obtuvieron 0.21 g del compuesto desmetilado **55** (1.18 mmol, 75% de rendimiento). Punto de fusión 250-252 °C, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.20 g/mol). **IR** (pastilla KBr, cm^{-1}): 3338 (NH), 3094 (OH), 2944 (arC-H), 2859 (CH_2), 1633 (C=O). **EM** (IE, m/z): 177 (90%). **EM AR** (ESI+): calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2+\text{H}]^+$: 178.08680, encontrada 178.08641. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.44 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.17, 159.52, 140.00, 130.09, 126.65, 115.08, 113.31, 38.61, 30.11, 29.94.

8.9. Intento de desmetilación de la azetobenzoazepinona **27**: Obtención del tioéster bicíclico:

En un matraz de fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se agregaron 0.10 g de la azetobenzoazepinona **21** (0.28 mmol) disueltos en 5 mL de diclorometano anhidro. El sistema se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y en baño de hielo seco-acetona. Una vez alcanzada la temperatura de -78°C , se procedió a adicionar 50 μL de BBr_3 (0.52 mmol). A continuación, se retiró el enfriamiento y se dejó en agitación durante 2 horas; concluido este tiempo, la reacción se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 , seguido de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión

reducida (rotoevaporador). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna usando mezclas pertinentes de hexano:AcOEt.

8.9.1. S-Metil-(E)-2-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ilideno)-2-fenoxietanoato (30')

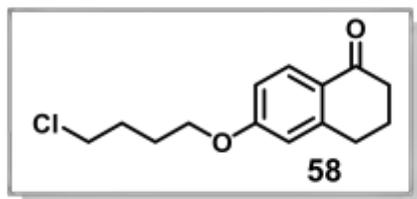


Se obtuvieron 92 mg de **30'** (0.26 mmol, 92% de rendimiento), cuyo punto de fusión es 154-156 °C (155-156°C reportado⁹), C₂₀H₂₁NO₃S (355.45 g/mol). **IR** (película, cm⁻¹): 3265 (NH), 2925 (CH₃), 2944 (arC-H), 1594 (C=O), 1485 (C-C), 1453 (C=C), 1209 (C-N). **EM** (DART, m/z): 356 (100%). **EM AR** (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₃S+H]⁺: 356.13204, encontrada 356.13220. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8,6, 2.6, 1H), 6.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.93, 160.98, 159.34, 155.58, 141.39, 131.94, 129.18 (x2), 122.55, 122.51, 121.41, 114.61 (x2), 114.21, 111.27, 55.25, 40.42, 32.26, 30.38, 10.75.

8.10. Procedimiento general de la reacción de intercambio de halógeno

En un matraz de fondo redondo, provisto de un refrigerante, un agitador magnético y una canasta de calentamiento, se colocó una suspensión de 1.5 equivalentes de BiCl₃ en dicloroetano recién destilado, bajo atmósfera de N₂. Una vez alcanzada la temperatura de reflujo, se adicionó la tetralona bromada **57** y se mantuvo el calentamiento durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a vacío. A continuación, el disolvente del filtrado se eliminó por evaporación a presión reducida (rotoevaporador) y se obtuvo el producto de interés sin purificación adicional.

8.10.1. Síntesis de 6-(4-Clorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (58)



A partir de 0.50 g de la tetralona **57** (1.68 mmol) y 0.80 g de BiCl_3 (2.34 mmol) se obtuvieron 0.38 g del compuesto **58** (1.50 mmol, 89% de rendimiento). Aceite, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (252.74 g/mol). IR (película, cm^{-1}): 2945 (arC-H), 2875 (CH_2), 1675 (C=O), 1600 (C=C)

EM (IE, m/z): 252 (75%). EM AR (ESI+): calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2+\text{H}]^+$: 253.09953, encontrada 253.09996. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.98 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 3.1 Hz, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.32, 162.96, 147.09, 129.78, 126.46, 113.50, 113.24, 67.27, 44.73, 39.02, 30.27, 29.31, 26.63, 23.49.

8.11. Determinación de la actividad antituberculosa

Los ensayos de actividad antituberculosa estuvieron a cargo de las doctoras Mayra Silva Miranda y Clara I. Espitia Pinzón del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Se llevaron a cabo en la cepa H37Rv del *Mycobacterium Tuberculosis*, empleando el método de Resazurina, REMA (Resazurin Microtiter Assay) en placa.

8.11.1. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC)

La MIC se define como la mínima concentración de compuesto a la cual no ocurre un cambio de color de azul a violeta o rosa.⁴⁸ La validación de la interpretación visual es descrita por Collins y Franzblau.⁴⁹

8.11.2. Concentración Inhibitoria máxima media (IC_{50})

La citotoxicidad de los compuestos se determinó en células Vero, empleando el ensayo colorimétrico MTT (Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio).⁵⁰

8.11.3. Índice de selectividad (IS)

El índice de selectividad se determina mediante la siguiente relación:

$$\mathbf{IS = IC_{50}/MIC}$$

Se considera un compuesto como selectivo si presenta un $IS > 10$.⁵¹

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zumla, A.; Nahid, P.; Cole S. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 388-404.
2. Datos y Cifras de la Organización Mundial de la Salud. [On line]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> <Febrero 14 de 2018>.
3. Zumla, A.; Raviglione, M.; Hafner, R. Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 745-755.
4. Keshavjee, S.; Farmer, P. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 931-936.
5. Chetty, S.; Ramesh, M.; Singh-Pillay, A.; Soliman, M. Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 370-386.
6. Quana, D.; Nagalingam, G.; Payne, R.; Triccas, J. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds. *Int. J. Infect. Dis.* **2017**, *56*, 212-220.
7. Patrick, G. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5a Ed. Oxford. Oxford University Press: **2013**. pp. 215-244.
8. Martínez, R.; Ávila, J.; Durán, M.; Ramírez, M.; Cañas, R. Synthesis of novel furo, thieno, and benzazetoazepines and evaluation of their cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675-1677.
9. Jurado, J.; Martínez, R. Tesis Maestría. Búsqueda de los fragmentos necesarios para que las azetobenzoazepinonas muestren actividad antiproliferativa y antituberculosa. UNAM, México, **2016**.
10. Palomo, C.; Aizpurua, J.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3235.
11. Miller, J. Hydroxamate approach to the synthesis of β -lactam antibiotics. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49-56.
12. A) Hart, D.; Chan, D. The ester enolate-imine condensation route to β -lactams. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447-1465. B) Brown, M. Literature review of the ester enolate imine condensation. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 2225-2244.

13. Hegedus, L. Synthesis of amino acids and peptides using chromium carbene complex photochemistry. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299-305.
14. Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. Stereocontrolled synthesis of 1-oxabicyclic β -lactam antibiotics via [2+2] cycloaddition of isocyanates to sugar vinyl ethers. *Chem. Commun.* **1996**, 2689-2696.
15. Staudinger, H. Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketen. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51.
16. Linder, M.; Podlech, J. Synthesis of β -Lactams from diazoketones and imines: the use of microwave irradiation. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1849-1851.
17. Taggi, A. M.; Hafez, H.; Wack, B. Young, D.; Lectka, F. The development of the first catalyzed reaction of ketenes and imines: catalytic, asymmetric synthesis of β -lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626-6635.
18. Lall, M.; Tao, Y.; Arcari, J.; Boyles, D.; Brown, M.; Damon, D.; Lilley, S.; Mitton-Fry, M.; Starr, J.; Stewart, A.; Sun, J. Process development for the synthesis of monocyclic β -lactam core 17. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 212-218.
19. Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; Le Roch, M.; Uriac, P.; Delcros, J. Targeting the polyamine transport system with benzazepine- and azepine-polyamine conjugates. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7647-7663.
20. Duffey, M.; Vos, T.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C. and *et al.* Discovery of a potent and orally bioavailable benzolactam-derived inhibitor of polo-like kinase 1 (MLN0905). *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 197-208.
21. Buttner, F.; Bergemann, S.; Guénard, D.; Gust, R.; Seitz, G.; Thoret, S. Two novel series of allocolchicinoids with modified seven membered B-rings: design, synthesis, inhibition of tubulin assembly and cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497-3511.
22. Link, L.; Kunick, C. d-Fused [1]benzazepines with selective *in vitro* antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1299-1305.
23. Davis, R.; Iddon, B.; Pickering, M.; Suschitzky, H. Intramolecular cyclization of arylalkyl isothiocyanates. Part 3. Synthesis of 4,5-dihydro-3*H*-2-benzazepines and

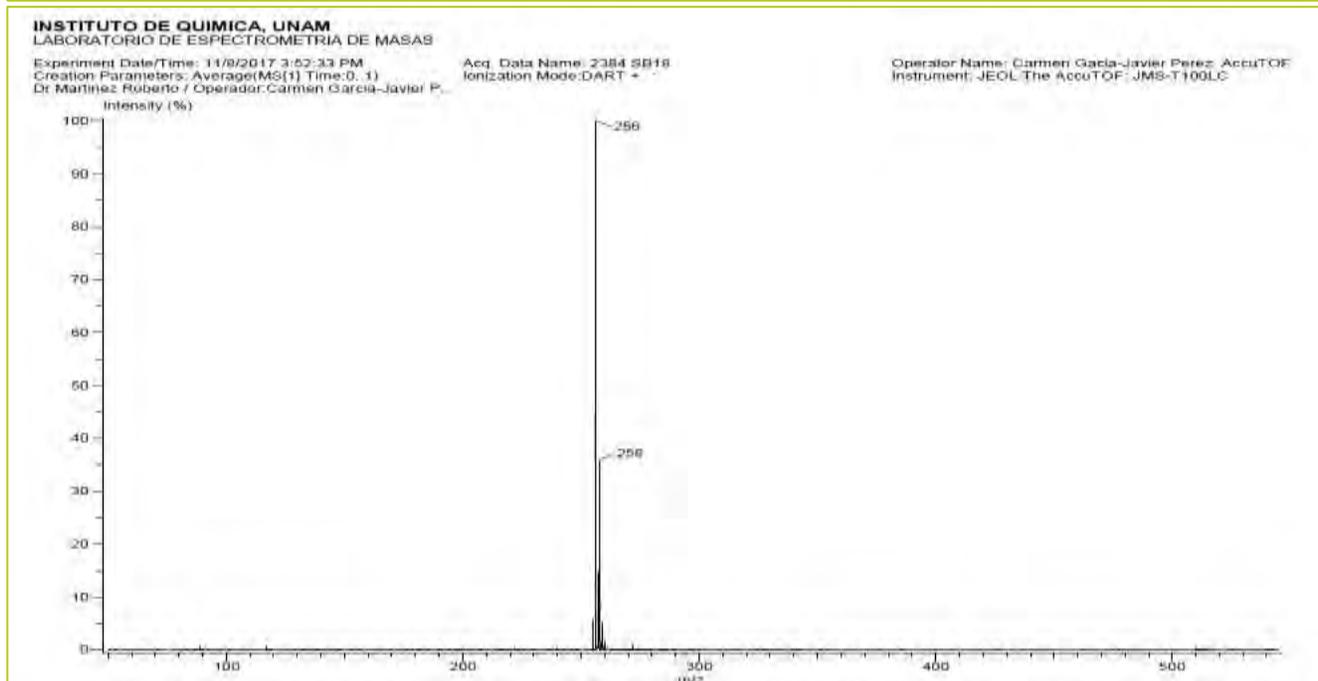
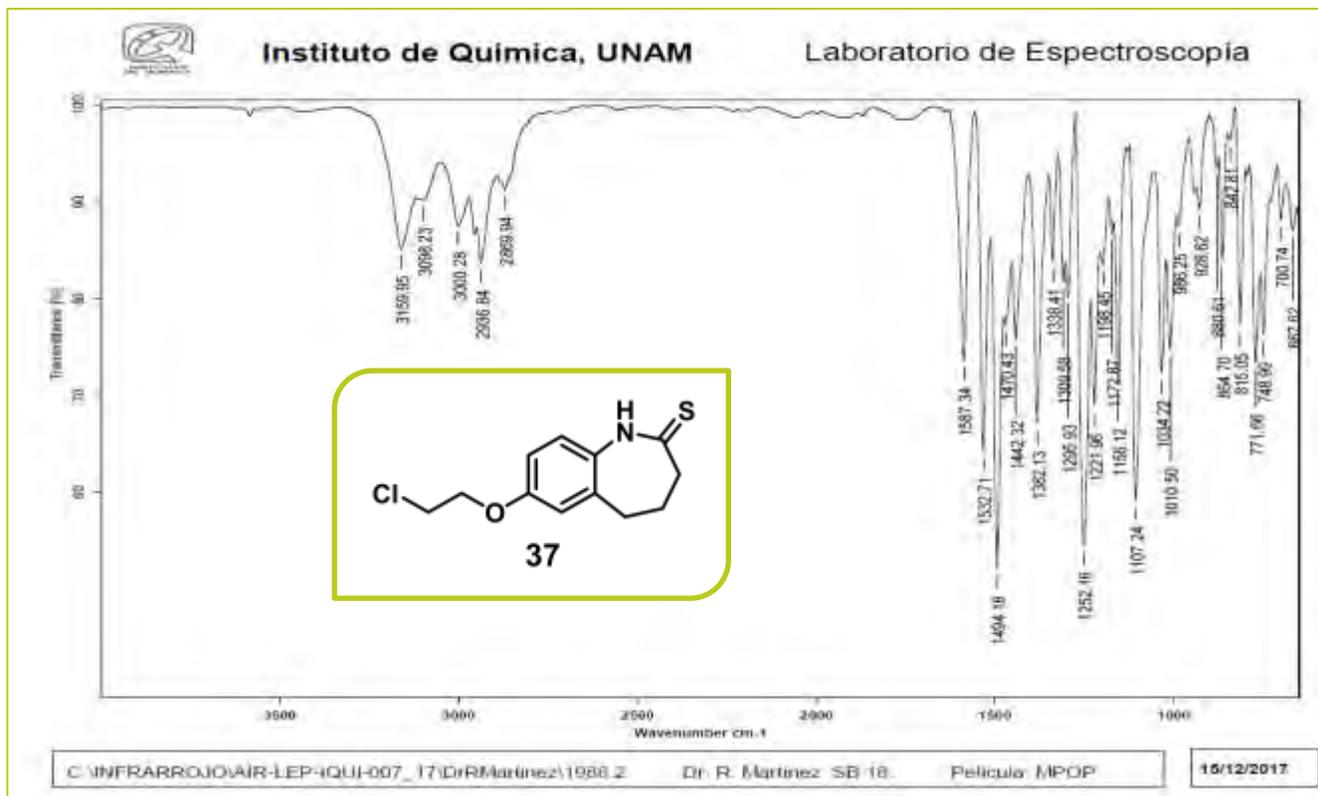
- 7,8- dihydro-6*H*-thieno[3,2-*c*]-azepines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1977**, 2357-2364.
24. Polshettiwar, V.; Kaushik, M. Recent advances in thionating reagents for the synthesis of organosulfur compounds. *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27*(4), 353-386.
25. Polshettiwar, V. Phosphorus Pentasulfide (P₄S₁₀). *Synlett.* **2004**, *12*, 2245-2246.
26. Janosik, T.; Bergman, J.; Stensland, B.; and Stalhandske, C. Thionation of bisindole derivatives with P₄S₁₀ or elemental sulfur. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 330-334.
27. Curphey, T. Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461-6473.
28. Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210-5278.
29. Watthew, J.; Stanton, J.; Desai, M.; Babiarz, J.; Finn, B. Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1511-1516.
30. Schoen, W.; Pisano, J.; Prendergrast, K.; Wyratt, M.; Fisher, M.; Cheng, K.; Chan, W.; Butler, B.; Smith, R.; Ball, R. A Novel 3-substituted benzazepinone growth hormone secretagogue (L-692,429). *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 897-906.
31. Tamura, S.; Goldman, E.; Bergum, P.; Semple, J. Novel benzo-fused lactam scaffolds as factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2573-2578.
32. Sattlegger, M.; Buschmann, H.; Przewosny, M.; Engelberger, W.; Koegel, B.; Schick, H. Composes benzo[b]azepine-2-one substitues utilisees comme analgesiques. *WO Patent 2003037873*, **2003**.
33. Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. Discovery of a novel class of benzazepinone Nav1.7 blockers: Potential treatments for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4630-4634.

34. Floyd, D. M.; Kimball, S. D.; Krapcho, J.; Jagabandhu, D.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E.; Ridgewell, R. E.; Moreland, S.; Brittain, R. J.; Normandin, D. E.; Hedberg, S. A.; Cucinotta, G. G. Benzazepinone calcium channel blockers. 2. Structure activity and drug metabolism studies leading to potent antihypertensive agents. Comparison with benzothiazepinones. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 756-772.
35. Lang, S.; Corr, M.; Muir, N.; Khan, T. A.; Schonebeck, F.; Murphy, J. A.; Payne, A. H.; Williams, A. C. First organophosphorus radical-mediated cyclizations to afford medium-sized rings: eight-membered lactones and seven- and eight-membered lactams. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4027-4030.
36. Cossy, J.; Poitevin, C.; Pardo, G. Synthesis of spiro[benzazepine-2,4'-piperidine]. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (13), 4554-4557.
37. Yang, B.; Buchwald, S. The development of efficient protocols for the palladium-catalyzed cyclization reactions of secondary amides and carbamates. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-38.
38. Fujita, K.; 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.
39. Hoyt, S.; London, C.; Park, M. Synthesis of substituted 1-benzazepin-2-ones via ring-closing olefin metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* 1911-1913.
40. Nicholls, A.; Alewood, P.; Brinkworth, R.; Morrison, S.; Andrews, P. 2-Substituted 1,3-benzodiazocines: design, synthesis and evaluation as potential central nervous system active agents. *J. Chem. Res.* **1993**, *10*, 408-409.
41. Kenwright, J.; Galloway, W.; Wortmann, L.; Spring, D. 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.
42. Crosby, I.; Shin, J.; 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.

43. Piao, F.; Xie, F.; Zhang, W.; Zhang, Han, R. High-yield method for the preparation of 1,3,4,5-tetrahydro-7-methoxy-2H-1- benzazepin-2-one with excellent region and stereoselectivity. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1920-1930.
44. Stradling, S.; Hornick, D.; Lee, Riley, J. A Study of stereospecificity: the Beckmann rearrangement. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60* (6), 502-503.
45. Shtacher, G.; Erez, M.; Cohen, S. Selectivity in new β -adrenergic blocking agents. (3-Amino-2-hydroxypropoxy)benzamides. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (5), 516-519.
46. Pretsch, E.; Buhlmann.; Affolter, C. Structure determination of organic compounds: tables of spectral data. Berlin, 3a Ed. Springer: **2002**, pp. 245-303.
47. Ghosh, A.; Brindisi, M. Organic carbamates in drug design and Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895-2940.
48. Franzblau, S.; Witzig, R.; McLaughlin, J.; Torres, P.; Madico, G.; Hernandez, A.; Gilman, R. H. Rapid, low-technology MIC determination with clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using the microplate Alamar blue assay. *J Clin Microbiol.* **1998**, *36*(2), 362-366.
49. Collins, L.; Franzblau, S. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1004-1009.
50. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* **1983**, *65*, 55-63.
51. Orme I.; Secrist J.; Anathan S.; Kwong C.; Maddry J.; Reynolds R.; Poffenberger A.; Michael M.; Miller L.; Krahenbuh J. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. Tuberculosis drug screening program. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1943-1946.

10. ANEXOS

Espectros de IR, EM y RMN ^1H y ^{13}C de la benzoazepintiona (37)



Data:2384 SB18

Sample Name:Dr Martinez Roberto / Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:11/8/2017 3:52:33 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal Peg 600

Created:11/21/2017 12:38:43 PM

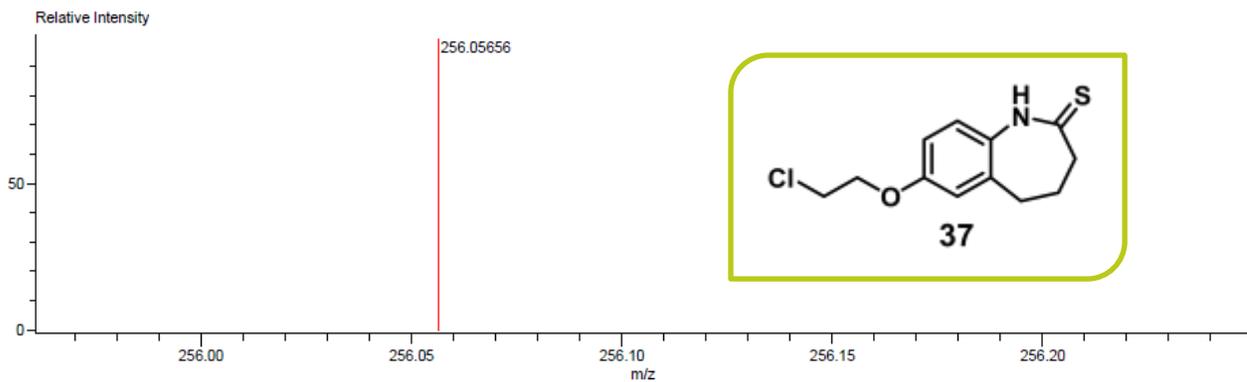
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:12 .. 12, ¹H:0 .. 40, ³⁵Cl:0 .. 1, ³⁷Cl:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 4, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:1 .. 1



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
256.05656	12039.41	256.05629	0.27	1.05	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₅ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₁ ³² S ₁	5.5

