

- El sólido obtenido, que corresponde a una mezcla de las benzazepinonas **44** y **45** se purifica por cromatografía en columna con hexano:AcOEt (1:1) como eluyente para separar los isómeros.

c. *Preparación de la 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-tiona **46** y la 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-tiona **47** (46)*

- En un balón de dos bocas de 25 mL provisto de un refrigerante, un sistema de agitación magnética y una manta de calentamiento, colocar 0.39 g (0.96 mmol) del Reactivo de Lawesson.
- Inmediatamente agregar 5 mL de tolueno anhidro, 0.31 g (1.92 mmol) de la benzazepinona **44** y cerrar el sistema.
- Drenar el sistema con nitrógeno y bajo atmósfera de nitrógeno iniciar la agitación y el calentamiento.
- Poner la mezcla de reacción en reflujo hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 5 horas).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplasmas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (7:3).
- Concentrar a sequedad a presión reducida y con calentamiento leve.
- Purificar el sólido obtenido por cromatografía en columna con sílica gel y utilizar hexano:AcOEt (7:3) como eluyente.

Para preparar la benzazepintiona **47** seguir el mismo procedimiento, utilizando la benzazepinona **45** y cambiando el eluyente de la columna cromatográfica por hexano:AcOEt (6:4).

DL  
06  
↑(2335)

## Junta Directiva

### Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Decano	M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Secretaria	Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona
Vocal I	Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo
Vocal II	Licda. Liliana Vides de Urizar
Vocal III	Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez
Vocal IV	Br. Juan Francisco Carrascoza Mayén
Vocal V	Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro

## Dedicatoria

- A DIOS
- A MARIA
- A MIS PADRES      Jorge Vidal Girón Zamora  
                                 Rosa Josefina Cordón Velarde
- A MIS HERMANOS      Silvia Carolina, Manuel Alberto, Julia Lucrecia
- A MIS ABUELOS      Abel Girón  
                                 Luz Zamora†  
                                 Víctor Manuel Cordón†  
                                 Julia Velarde
- A MIS AMIGOS      Luis Fernando Andrade, Christian Bode, Franz Bode,  
                                 Mario Ortiz y Carlos Palma
- A      Dra. Gilda Gomar y Dra. Carola Cruz
- A      Los oncólogos, enfermeros y enfermeras de la sección  
                                 de Medicina de Hombres 3 y 4 del hospital del IGSS de  
                                 la zona 9.

## Agradecimientos

Al Dr. Alfredo Gálvez y al Dr. Raymundo Cea Olivares por promover el intercambio estudiantil entre la Escuela de Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Dr. Roberto Martínez por haberme abierto las puertas de su laboratorio y haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su asesoría para la realización de esta investigación.

A la M.A. Idolly Carranza por su asesoría en la estructuración del presente trabajo.

A todos mis compañeros del Laboratorio 2-11 del Instituto de Química (UNAM) por sus consejos, ayuda y amistad; especialmente a Yazmin, Paul, Roberto Carlos, Griselda, Ángeles, Martha, Norma, Amilcar y Arturo.

Al Dr. Toscano por todo el apoyo brindado para la obtención de los espectros de difracción de rayos X.

A todos aquellos que me ayudaron con la obtención de los análisis espectroscópicos: Erendira García (IR); Javier Pérez y L. Velasco (EM); Ángeles Peñá, Beatriz Quiroz, Héctor Ríos, Elizabeth Huerta y Nieves Zabala (RMN).

## Índice del Contenido

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>ix</b>
<b>I. Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>III. Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>A. Química Medicinal.....</b>	<b>5</b>
1. Drogas anticancerígenas y su mecanismo de acción.....	6
a. Agentes alquilantes.....	7
b. Antimetabolitos .....	8
c. Inhibidores de las topoisomerasas .....	8
d. Inhibidores mitóticos .....	10
2. Azetobenzazepinas y su actividad citotóxica.....	11
<b>B. Reacciones involucradas en la Ruta Sintética propuesta.....</b>	<b>12</b>
1. Oximas .....	12
a. Generalidades.....	12
b. Síntesis de oximas.....	13
2. Benzazepinas.....	15
a. Generalidades.....	15
b. Reordenamiento de Beckmann .....	15
3. Síntesis de tioamidas .....	19
4. Alquilación de tioamidas .....	22
5. Síntesis de $\beta$ -lactamas a partir de iminas .....	24
<b>IV. Justificación.....</b>	<b>29</b>
<b>V. Objetivos.....</b>	<b>31</b>
<b>VI. Hipótesis.....</b>	<b>33</b>
<b>VII. Materiales y Métodos.....</b>	<b>35</b>
<b>A. Universo y muestra.....</b>	<b>35</b>
<b>B. Materiales .....</b>	<b>35</b>
<b>C. Método .....</b>	<b>37</b>
1. Diseño de Investigación .....	37
a. Muestra (materia prima) .....	37
b. Variables de interés .....	37
c. Análisis de resultados .....	37
2. Procedimientos de síntesis .....	38
a. Preparación de la oxima de la $\alpha$ -Tetralona.....	38
b. Preparación de la 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona y la 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona .....	39
c. Preparación de la 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-tiona y la 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-tiona .....	40
d. Preparación de la 4,5-Dihidro-2-(metilsulfanil)-3H-1-benzazepina y la 4,5-Dihidro-1-(metilsulfanil)-3H-2-benzazepina .....	41

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b> Tasas de incidencia de cáncer (x 100 000 habitantes) en Guatemala para el período 1995-1997.....	<b>29</b>
<b>Tabla 2</b> Métodos utilizados para confirmar la estructura de los compuestos intermediarios .....	<b>44</b>
<b>Tabla 3</b> Métodos utilizados para confirmar la estructura de los compuestos finales .....	<b>45</b>
<b>Tabla 4</b> Características físicas para la oxima <b>43</b> .....	<b>46</b>
<b>Tabla 5</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la oxima <b>43</b> .....	<b>47</b>
<b>Tabla 6</b> Características físicas para las benzazepinonas <b>44</b> y <b>45</b> .....	<b>48</b>
<b>Tabla 7</b> Características distintivas para las benzazepinonas <b>44</b> y <b>45</b> .....	<b>49</b>
<b>Tabla 8</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la benzazepinona <b>44</b> .....	<b>50</b>
<b>Tabla 9</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la benzazepinona <b>45</b> .....	<b>51</b>
<b>Tabla 10</b> Características físicas para la benzazepintiona <b>46</b> .....	<b>52</b>
<b>Tabla 11</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la benzazepintiona <b>46</b> .....	<b>53</b>
<b>Tabla 12</b> Características físicas para la imina <b>48</b> .....	<b>54</b>
<b>Tabla 13</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la imina <b>48</b> .....	<b>55</b>
<b>Tabla 14</b> Características físicas para la azetobenzazepina <b>2</b> .....	<b>56</b>
<b>Tabla 15</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina <b>2</b> .....	<b>57</b>
<b>Tabla 16</b> RMN- <sup>13</sup> C — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina <b>2</b> .....	<b>58</b>
<b>Tabla 17</b> Características físicas para la benzazepintiona <b>47</b> .....	<b>59</b>
<b>Tabla 18</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la benzazepintiona <b>47</b> .....	<b>60</b>
<b>Tabla 19</b> Características físicas para la imina <b>49</b> .....	<b>61</b>
<b>Tabla 20</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la imina <b>49</b> .....	<b>62</b>
<b>Tabla 21</b> Características físicas para la azetobenzazepina <b>3</b> .....	<b>63</b>
<b>Tabla 22</b> RMN- <sup>1</sup> H — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina <b>3</b> .....	<b>64</b>
<b>Tabla 23</b> RMN- <sup>13</sup> C — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina <b>3</b> .....	<b>65</b>

## Abreviaturas

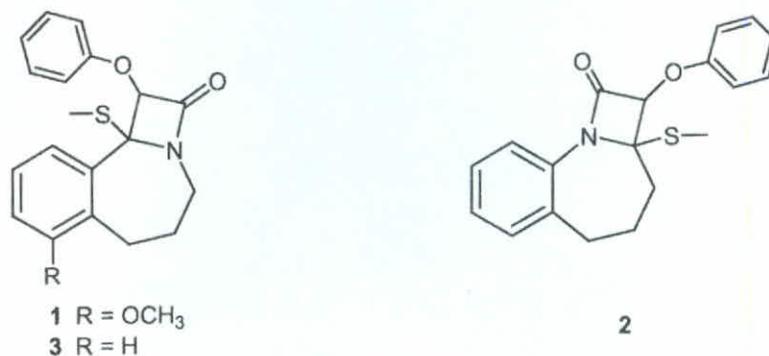
ACS	American Chemical Society
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
° C	Grados Celcius
DF	Distrito Federal
DME	1,2-Dimetoxietano
EM	Espectrometría de Masas
(Et) <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOH	Etanol
HCT-15	Código usado por el National Cancer Institute para identificar la línea de células correspondientes al cáncer de colon
HMPA	Hexametilfosforamida
IR	Infrarrojo
K562	Código usado por el National Cancer Institute para identificar la línea de células correspondientes a la leucemia
MCF7	Código usado por el National Cancer Institute para identificar una línea de células correspondientes al cáncer de mama
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC-3	Código usado por el National Cancer Institute para identificar la línea de células correspondientes al cáncer de próstata
QSAR	Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad, por sus siglas en inglés (Quantitative Structure-Activity Relationship)
RL	Reactivo de Lawesson
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13

RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
T-47D	Código usado por el National Cancer Institute para identificar una línea de células correspondientes al cáncer de mama
U251	Código usado por el National Cancer Institute para identificar la línea de células correspondientes al glioblastoma del sistema nervioso central (un tipo de tumor cerebral)
UV	Ultravioleta

## I. Resumen

Las  $\beta$ -lactamas han venido adquiriendo cada vez mayor importancia desde el descubrimiento de la penicilina y que se estableció que ésta contenía un anillo  $\beta$ -lactámico como única estructura relevante.

Recientemente, un estudio con compuestos heterocíclicos de tres anillos fusionados, donde uno de ellos era un anillo  $\beta$ -lactámico, mostró que presentaban actividad citotóxica en varias líneas celulares cancerosas, siendo el compuesto **1** el más activo en la mayoría de líneas celulares evaluadas (1). Como consecuencia de ello se presenta aquí la síntesis de dos azetobenzazepinas relacionadas estructuralmente con el compuesto **1**.



Las azetobenzazepinas **2** y **3** fueron sintetizadas a partir de la  $\alpha$ -Tetralona por una ruta sintética en cinco pasos, llevando a cabo los siguientes tipos de reacción:

- Oximación
- Reordenamiento de Beckmann
- Tionación con el reactivo de Lawesson
- S-alquilación y
- Cicloadición [2+2]

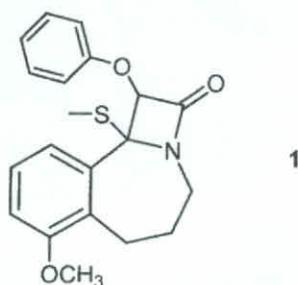
Los rendimientos para cada reacción fueron mayores al 70% con excepción de la última reacción en la cual se obtuvo un rendimiento de 33% para la azetobenzazepina **2** y 56% para la **3**.

La estructura de cada uno de los compuestos intermediarios y finales se confirmó por diversos métodos como espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y difracción de rayos X.

## II. Introducción

El cáncer en la actualidad es un grave problema de salud y una de las principales causas de muerte. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 10 millones de personas son diagnosticadas de cáncer cada año y se estima que esa cifra aumente a 15 millones para el año 2020. Es por ello que diversos grupos de investigación alrededor del mundo, dirigen sus esfuerzos hacia la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos, que no sólo representen una cura para este mal, sino que a la vez actúen en menores dosis, sean selectivos y presenten una disminución en los efectos secundarios.

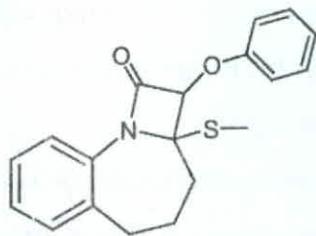
En el desarrollo de nuevos fármacos los sistemas heterocíclicos han venido adquiriendo cada vez mayor importancia y entre otros, las  $\beta$ -lactamas han tomado especial relevancia en el tratamiento no sólo de enfermedades bacteriales sino también neoplásicas. Recientemente se informó de cuatro compuestos tricíclicos con un anillo  $\beta$ -lactámico que mostraron actividad citotóxica en varias líneas celulares neoplásicas, donde en la mayoría de casos la azetobenzazepina **1** fue la que mostró la mayor actividad.



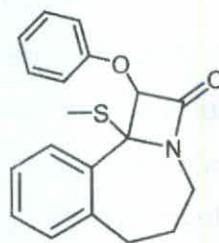
El presente trabajo plantea una ruta sintética en cinco pasos para la preparación de cada uno de los compuestos heterocíclicos **2** y **3** que corresponden a azetobenzazepinas relacionadas estructuralmente con el compuesto **1**. En ambos casos se partió de la  $\alpha$ -Tetralona y se emplearon reacciones sencillas y reactivos comercialmente disponibles. Para elucidar la

estructura de cada uno de los productos finales y los compuestos intermediarios en la ruta sintética, se recurrió a métodos como espectroscopía IR, RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , EM y difracción de rayos X.

Todo esto permitirá que en estudios posteriores se evalúe la citotoxicidad de estos compuestos y se compare con la mostrada por el compuesto **1** como parte del estudio que el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México realiza en torno a este tipo de compuestos.



2



3

### III. Antecedentes

#### A. Química Medicinal

Tradicionalmente el químico medicinal ha sido entrenado como un químico orgánico sintético y su trabajo ha sido sintetizar moléculas que eventualmente puedan convertirse en nuevas drogas, pero esto ha comenzado a cambiar para ser más interdisciplinario (2). El éxito en encontrar mejores drogas para cualquier enfermedad depende de qué tanto seamos capaces de racionalizar el diseño de las mismas (3). Así, el desarrollo de drogas requiere no sólo del conocimiento de síntesis orgánica, de la estructura y reactividad de pequeñas moléculas y macromoléculas y de la forma en que éstas interactúan con el objetivo biológico, sino debe ser complementada y apoyada por otras áreas como farmacología, aspectos del metabolismo de drogas, modelado molecular y estudios que relacionen la actividad citotóxica y la estructura molecular (QSAR, siglas en inglés para Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad) (2,4).

Hoy en día los escrutinios de productos naturales y/o sintéticos encuentran dificultades para justificarse y son los diseños con base en la estructura los considerados más productivos para generar nuevas drogas (4); sin embargo, no es un proceso fácil. La molécula de la droga al ser administrada a un paciente se encuentra con un sistema bioquímico extremadamente complejo; por ello, no es sorprendente que los factores que afectan las interacciones de la droga y que contribuyen a su efecto final también sean muchos. Algunos aspectos generales que deben considerarse se mencionan a continuación.

Las propiedades fisicoquímicas tienen mucha relación con el transporte de la droga a su sitio de acción, pues el paso de ésta a través de las membranas es frecuentemente un proceso pasivo y su velocidad está determinada por el coeficiente de partición; es decir, la solubilidad de la droga en solventes polares como el agua y no polares como los lípidos. En adición, otros aspectos que afectan la solubilidad directamente son el grado de la naturaleza electrofílica de la

droga y el pH, que tienen que ver con la ionización del compuesto y debe tenerse presente que son los compuestos liposolubles y no ionizados los que pasan a través de las membranas fácilmente. Las especies ionizadas normalmente no pueden pasar a menos que intervenga un proceso de transporte.

Otros aspectos a considerar son los efectos inductivos y de resonancia y los potenciales de óxido-reducción. Los primeros tienen efectos sobre la actividad de una droga al aumentar o disminuir la acidez o estabilizar un sistema. Los potenciales de óxido-reducción, que representan la tendencia de un compuesto a perder electrones (oxidación) o ganar electrones (reducción) no pueden ignorarse, pues las drogas pueden afectar los sistemas enzimáticos que involucran la transferencia de electrones (5).

Las consideraciones espaciales también son importantes para entender la actividad de la droga y en el diseño racional de nuevos agentes. Esto porque la droga deberá unirse o interactuar con sitios receptores y con sitios reactivos que tienen una topografía muy característica y específica.

Finalmente y no menos importante, son las consideraciones del destino metabólico de la droga en el organismo. El conocimiento de las transformaciones bioquímicas nos ayudan a entender la toxicidad de la droga. El investigador está frecuentemente interesado en cuáles son los productos en que se descompone, dónde se pueden acumular, si son o no bioactivos y cuáles son las rutas y velocidades de excreción.

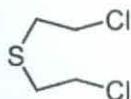
## **1. Drogas anticancerígenas y su mecanismo de acción**

El cáncer es una proliferación incontrolada de células, la cual puede ser rápida o lenta dependiendo del cáncer en particular. Su malignidad está en la habilidad de invadir tejidos, destruyéndolos al final y no sólo invade tejidos alrededor del tumor primario sino también es capaz de hacerlo en sitios distantes de éste (5).

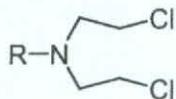
Los compuestos citotóxicos que se emplean para combatir el cáncer, pueden ser agrupados en clases de acuerdo con su mecanismo de acción.

*a. Agentes alquilantes*

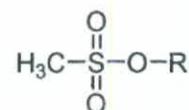
Los primeros compuestos utilizados contra el cáncer fueron los análogos nitrogenados del gas mostaza y una vez se descubrió que eran agentes alquilantes se desarrollaron otros tipos de compuestos como los ésteres del ácido metilsulfónico (5).



gas mostaza



análogos nitrogenados  
del gas mostaza

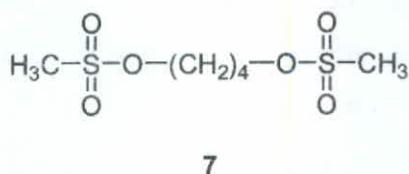
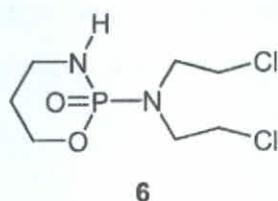
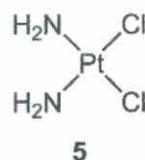
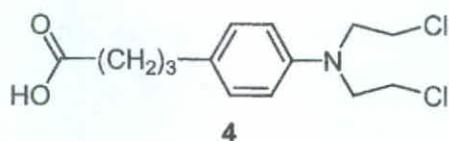


ésteres del ácido  
metilsulfónico

El proceso de alquilación se lleva a cabo a través de un carbocatión intermediario, el cual puede reaccionar con grupos como carboxilo (COOH), tiol (SH), amino (NH<sub>2</sub>), fosfato (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) e hidroxilo (OH).

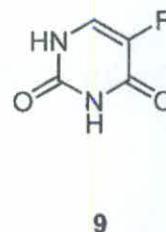
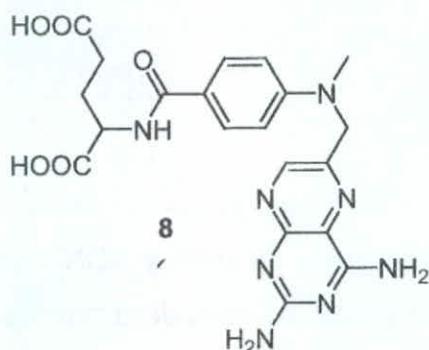


Así los compuestos nitrogenados derivados del gas mostaza alquilan sitios nucleofílicos en enzimas, otras proteínas y moléculas de ARN y ADN, aunque la alquilación responsable del daño letal para la célula se considera que es la que involucra al ADN. Un agente alquilante bifuncional puede generar un entrecruzamiento entre las dos cadenas del ADN de tal manera que no puedan separarse, con lo cual no es posible iniciar la síntesis de un nuevo ADN (5). Ejemplos de algunos agentes alquilantes son: clorambucil **4**, cisplatino **5**, ciclofosfamida **6** y busulfan **7**.



### b. Antimetabolitos

La razón para utilizar compuestos orgánicos con una estructura similar a los metabolitos normales de la célula como agentes anticancerígenos es para interferir con la biosíntesis de sustancias dentro de la célula e inhibir por lo tanto la proliferación celular (5,6). Algunos ejemplos de antimetabolitos son: methotrexato **8** y fluorouracil **9**.

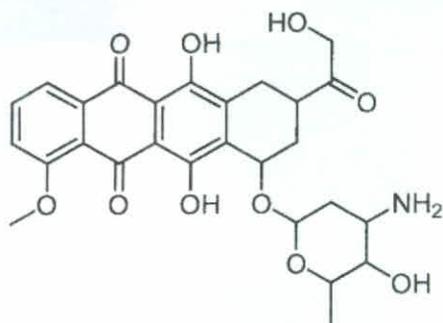


### c. Inhibidores de las topoisomerasas

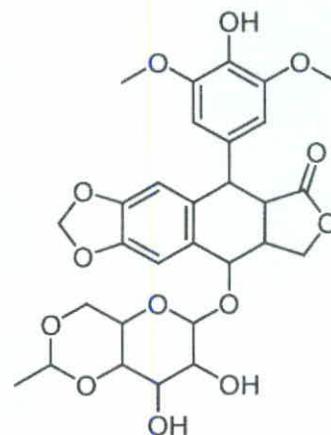
Un importante grupo de drogas anticancerígenas son los compuestos citotóxicos que inhiben la síntesis de ADN acomplejándose con éste por

intercalación. El proceso consiste en que la porción cíclica planar se intercala dentro de la estructura de doble hélice del ADN e interacciona con las bases de purina y pirimidina principalmente por fuerzas de van der Waals, aunque también pueden intervenir fuerzas de puentes de hidrógeno e interacciones iónicas (5,7). La citotoxicidad sin embargo, no depende únicamente de la habilidad de interactuar con al ADN, pues hay muchos intercaladores que no son agentes citotóxicos.

El arreglo espacial del ADN antes, durante y después de la replicación es esencial en el proceso de división celular y en este aspecto, la topología del ADN es gobernada por las topoisomerasas. El intercalador tiene actividad citotóxica en la medida que se forme un complejo ternario estable, ADN-intercalador-topoisomerasa, el cual es detectado por la célula como una porción dañada y promueve una serie de eventos que inducen una apoptosis celular (destrucción celular programada) (7). Ejemplos de inhibidores de las topoisomerasas son: doxorubicina **10** y etoposido **11**.



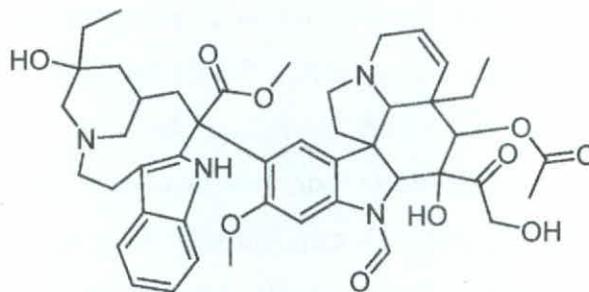
10



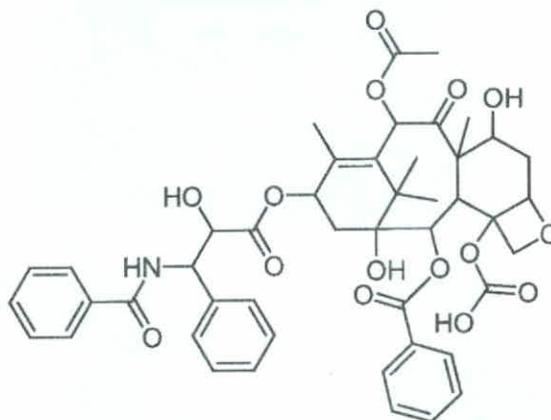
11

d. *Inhibidores mitóticos*

Los compuestos que inhiben la fase mitótica del ciclo celular son drogas potenciales para el tratamiento del cáncer. Este tipo de drogas interfiere principalmente con el ensamble de los microtúbulos, lo cual es necesario para el proceso de división celular. Ejemplos de drogas que caen en esta categoría son: vincristina **12** y taxol **13**.



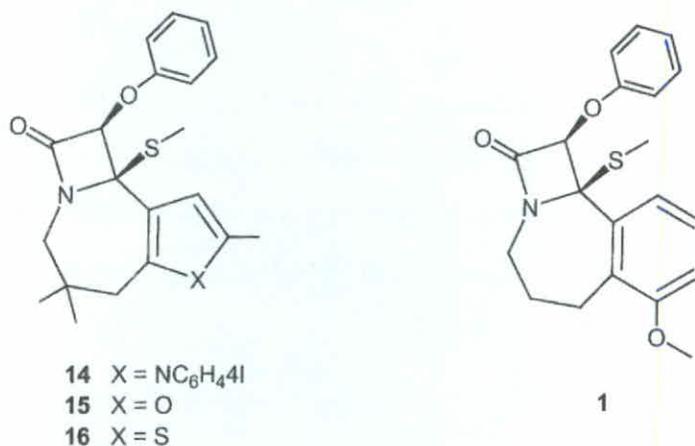
**12**



**13**

## 2. Azetobenzazepinas y su actividad citotóxica

En el año 2000 se publicó la síntesis de la azetopirroloazepinona **14** (8), la cual según estudios del National Cancer Institute de Estados Unidos de América mostró actividad citotóxica *in vitro* contra dos diferentes líneas celulares cancerosas de mama, la MCF7 y la T-47D (1,9). Ese resultado motivó la búsqueda y evaluación de nuevos compuestos estructuralmente relacionados, lo cual llevó a la síntesis de las moléculas **15**, **16** y **1**.



La actividad citotóxica de cada uno de ellos fue evaluada contra cinco líneas celulares cancerosas: PC-3 (próstata), U251 (sistema nervioso central), K562 (leucemia), HCT-15 (colon) y MCF-7 (mama). El compuesto **14** mostró sólo una actividad moderada contra las líneas celulares PC-3 y U251, mientras que los compuestos **15**, **16** y **1** mostraron ser activos contra cada una de las cinco líneas neoplásicas evaluadas, siendo la azetobenzazepina **1** la que probó ser la más activa contra cada una de dichas líneas, con excepción de la línea PC-3 para la cual el derivado tiofeno **16** fue el más activo (1).

## B. Reacciones involucradas en la Ruta Sintética propuesta

Para sintetizar las azetobenzazepinas **2** y **3** se plantea una ruta sintética en cinco pasos, que involucra reacciones sobre diversos grupos funcionales. A continuación se presenta entonces una descripción de los tipos de reacción a utilizar y, cuando se consideró necesario, se incluyeron también algunas generalidades sobre los grupos funcionales en cuestión.

### 1. Oximas

#### a. Generalidades

Se conocen como oximas a los compuestos orgánicos que presentan, directamente unido a un átomo de carbono, el grupo =N-OH. Debido a la relativa rigidez del doble enlace carbono-nitrógeno y a la no-linealidad de la estructura, las oximas pueden presentar isomerismo geométrico, donde los isómeros son designados con los prefijos *syn* y *anti*.



Por otra parte, también en el caso de que sea posible la existencia de isómeros geométricos, la proporción relativa de cada uno depende principalmente de factores estéricos aunque no siempre es posible aislar los isómeros. En el caso de oximas alifáticas saturadas donde el factor estérico es el único de importancia, la interconversión de los isómeros comúnmente es demasiado rápida para permitir su separación (10).

El medio también influye en la estabilidad de los isómeros. Para las oximas provenientes de los aldehídos, donde el isómero *anti* es el más estable, en

presencia de un ácido mineral se convierten en sales y tienden a adoptar la configuración *syn* (10).



### b. Síntesis de oximas

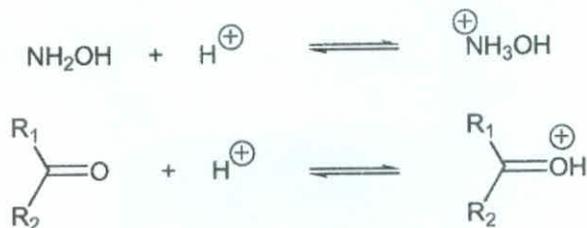
Las oximas pueden prepararse por varios métodos, siendo el más común la reacción de un aldehído o cetona con hidroxilamina, la cual ha reportado ser una reacción de equilibrio a valores bajos de pH y volverse irreversible a pH 7 (11). La reacción se lleva a cabo en dos etapas, siendo la primera una adición que da como resultado un intermediario tetraédrico y la segunda una eliminación para así dar origen a la oxima.



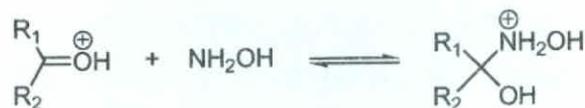
La velocidad de esta reacción es dependiente del pH y el máximo se alcanza a un pH que depende del sustrato. El hecho que la curva de velocidad de reacción muestre un máximo es debido a un cambio en el paso que determina la velocidad. A valores bajos de pH la etapa 2 es rápida por ser ácido-catalizada mientras que la etapa 1 es lenta y determina la velocidad porque en estas condiciones la mayor parte de las moléculas de  $\text{NH}_2\text{OH}$  se convierten en su ácido conjugado  $\text{NH}_3\text{OH}^+$ , en donde al no tener el nitrógeno el par de electrones libres no puede atacar al sustrato.

A medida que el pH se va incrementando, la fracción de moléculas de  $\text{NH}_2\text{OH}$  libres va aumentando y por consiguiente también lo hace la velocidad de

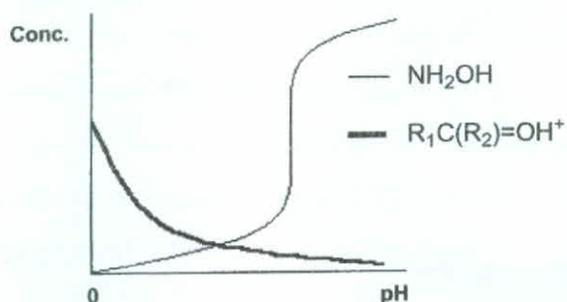
reacción, hasta que se alcanza la velocidad máxima a un pH aproximadamente de 4. Este máximo puede ser entendido considerando el equilibrio que involucra al grupo carbonilo y la hidroxilamina.



Si la hidroxilamina se encuentra protonada no puede atacar al grupo carbonilo y por el otro lado, la protonación del grupo carbonilo aumenta su reactividad frente a los nucleófilos. La combinación más favorable de reactantes es la siguiente:



por ello la velocidad máxima se alcanzará cuando el producto de las concentraciones  $[\text{R}_1\text{C}(\text{R}_2)=\text{OH}^{\oplus}]$   $[\text{NH}_2\text{OH}]$  sea máximo y como se muestra en la Gráfica 1, la concentración de estas especies se ve afectada por el pH de forma opuesta.



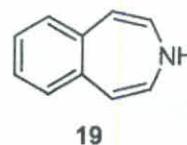
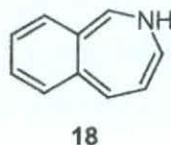
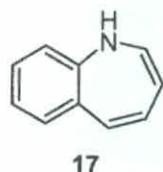
**Gráfica 1.** Esquema de la variación de la concentración con el pH para las especies  $\text{NH}_2\text{OH}$  y  $\text{R}_1\text{C}(\text{R}_2)=\text{OH}^{\oplus}$

Así, a la vez que el incremento en el pH aumenta la velocidad de la etapa 1 al aumentar la fracción de moléculas  $\text{NH}_2\text{OH}$  libres, también provoca una disminución en la velocidad de la etapa 2 al ser ésta ácido-catalizada. De esta forma, al aumentar el pH por encima de aproximadamente 4, la etapa 2 pasa a ser la determinante en la velocidad de reacción, a pesar que la velocidad de la etapa 1 aún está en aumento (hasta que prácticamente toda la  $\text{NH}_2\text{OH}$  esté desprotonada). Esto es debido a que la disminución en la concentración de ácido reduce la velocidad de la etapa 2 (12,13,14).

## 2. Benzazepinas

### a. Generalidades

La fusión del anillo de benceno a las caras *b*, *c* ó *d* de la azepina da origen a las 3 benzazepinas isoméricas siguientes

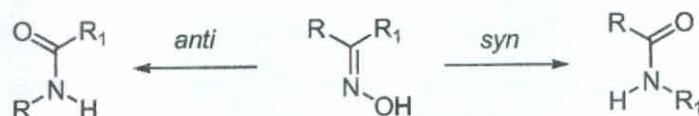


En la literatura se encuentra una variedad de nombres para identificar a los derivados de estos compuestos. *Chemical Abstracts* en "The Ring Index" (1960) designó los nombres siguientes para las estructuras **17**, **18** y **19** respectivamente, *1H-1-benzazepina*, *2H-2-benzazepina* y *3H-3-benzazepina*, usando el método de "indicación de hidrógeno" para fijar la posición del doble enlace en el anillo heterocíclico de estos compuestos. Actualmente se utilizan estos nombres comúnmente (15).

### b. Reordenamiento de Beckmann

La isomerización de una oxima en la amida correspondiente fue descubierta por E. Beckmann en 1886 y se le conoce como Reordenamiento de Beckmann.

Teóricamente, la reacción puede generar dos estereoisómeros, dependiendo de si ocurre una migración *anti* o *syn*.

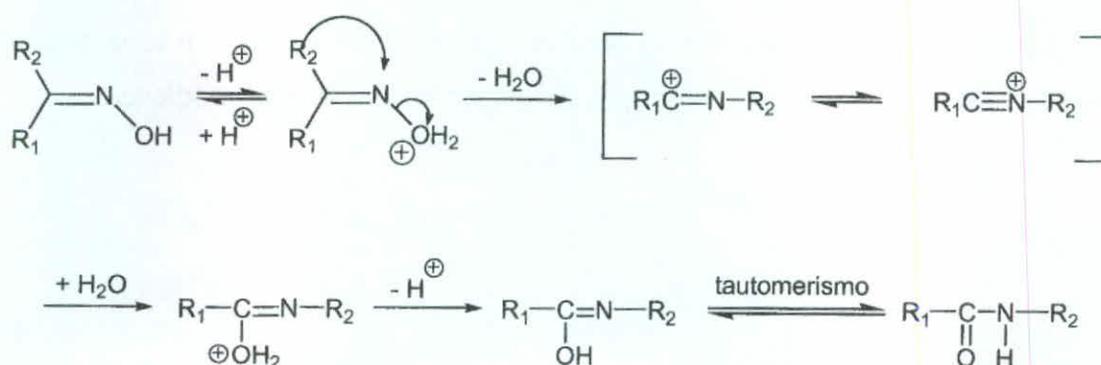


Beckmann asumió que el reordenamiento ocurría estereoespecíficamente con migración *syn*; sin embargo, en 1921 Meisenheimer concluyó en su estudio que el rearreglo procedía con migración *anti* (11).

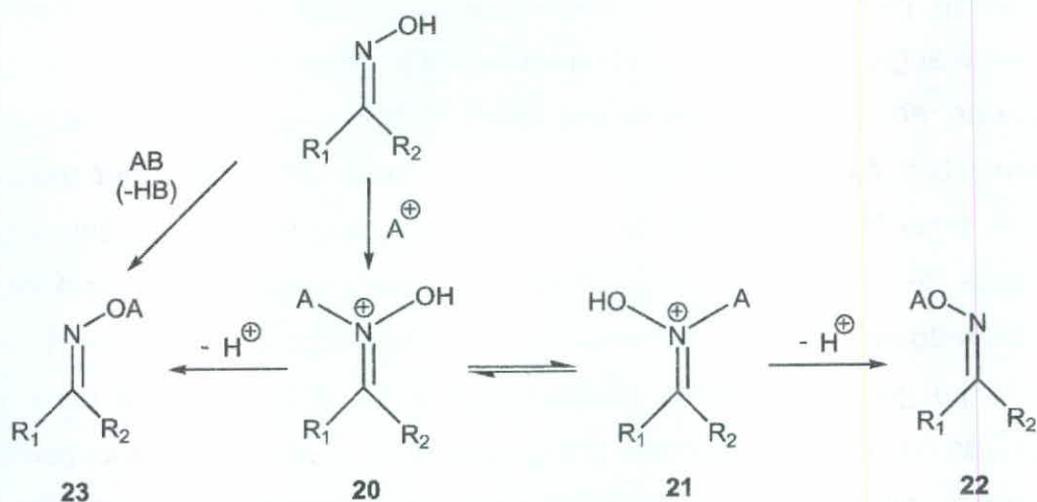
La reacción es inducida por ácidos incluyendo ácidos de Lewis, siendo los reactivos más comúnmente usados el ácido sulfúrico concentrado, el pentacloruro de fósforo en éter, el ácido polifosfórico y la mezcla de Beckmann (cloruro de hidrógeno en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético). En el caso de oximas asimétricas se ha encontrado que éstos y otros reactivos generan diferencias en cual de los grupos es el que migra al llevar a cabo el rearreglo de Beckmann. Normalmente el estereoisómero puro de una oxima produce una sola amida pura cuando se utiliza pentacloruro de fósforo, pero los ácidos fuertes, particularmente el ácido sulfúrico, ocasionalmente dan mezclas de los isómeros de la amida. Esto es debido al establecimiento de un equilibrio ácido-catalizado entre las formas *syn* y *anti*, lo cual ocurre antes del rearreglo. Si esta interconversión es muy rápida comparada con el rearreglo, la proporción de las amidas isoméricas en el producto estará determinada por la velocidad relativa intrínseca de la migración de los dos grupos involucrados (10). Si se desea un alto rendimiento es recomendable el uso de ácido polifosfórico o ácido sulfúrico fumante como catalítico; con estos reactivos la hidrólisis de la oxima a la cetona y de la amida al ácido y la amina es casi nulo (11).

El mecanismo del reordenamiento de Beckmann consiste primeramente en la formación de un átomo de nitrógeno deficiente en electrones por medio de la

ionización parcial del enlace oxígeno-nitrógeno de la oxima al momento de convertir al grupo  $-OH$  de la oxima en un mejor grupo saliente. El protón ácido lo convierte en  $-OH_2^+$ , mientras que otros reactivos lo convierten en un grupo saliente tipo éster. Después de esto, la ruptura del enlace nitrógeno-oxígeno ocurre simultáneamente con la migración del grupo en posición *anti* al oxígeno. Estudios tempranos del mecanismo del reordenamiento de Beckmann han demostrado que el grupo migrante se mueve con su par de electrones de enlace (por lo que grupos donadores de electrones en el punto de partida incrementan la velocidad del rearreglo mientras que grupos electrón-atractores producen el efecto contrario), migra intramolecularmente y como se mencionó anteriormente, lo hace estereoespecíficamente (migra el grupo *anti* al hidroxilo) (16).



Como ya se mencionó antes, en ocasiones se obtienen mezclas de los isómeros de la amida debido a que se establece un equilibrio entre las formas *syn* y *anti* previo al rearreglo. La clave de la estereoespecificidad de la reacción está en el sitio del ataque del ácido  $A^+$ , según se muestra en el Esquema 1. El ataque sobre el nitrógeno produce **20**, el cual puede isomerizarse a **21** y reorganizarse a **22**. La interconversión de **20** y **21** es responsable de la obtención de una mezcla de amidas. Algunos reactivos esterifican la oxima y forman la especie **23** directamente evitando la posibilidad de la isomerización (17).

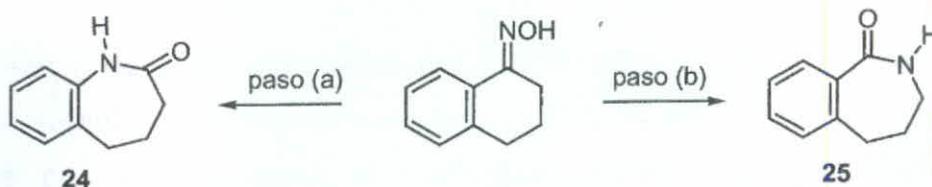


Esquema 1

El reordenamiento de Beckmann de oximas de cetonas cíclicas produce una expansión en el anillo, a la vez que da origen a un anillo heterocíclico.

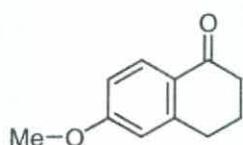
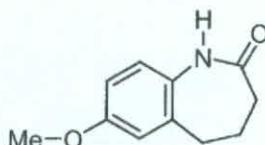
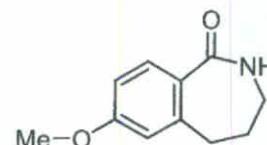


Por otra parte, el rearrreglo de oximas de derivados de la  $\alpha$ -Tetralona es bien conocida y plantea un problema interesante, ya que es posible que se dé una migración arílica (paso a) o alquílica (paso b) con la formación del derivado de la 1-benzazepin-2-ona **24** o de la 2-benzazepin-1-ona **25** respectivamente (18).



El reordenamiento es muy sensible a cambios en las condiciones de reacción y a la sustitución en el anillo aromático y en el oxígeno de la oxima. Regularmente, la migración arílica se da preferentemente sobre la migración alquílica (19), aunque no siempre es así. Por ejemplo, la 6-metoxi-1-tetralona **26** da una muy

pequeña cantidad del derivado 1-benzazepin-2-ona **27** pero da un 90% de rendimiento del derivado isomérico 2-benzazepin-1-ona **28** (11).

**26****27****28**

### 3. Síntesis de tioamidas

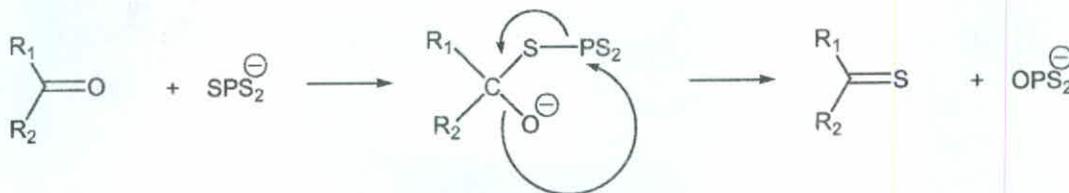
La conversión de compuestos carbonílicos a tiocarbonílicos ha sido un área de interés para los químicos orgánicos sintéticos por más de un siglo, siendo la preparación complicada por presentarse muchas reacciones secundarias. Mientras que esto puede interpretarse como evidencia del alto grado de reactividad del grupo tiona en estos compuestos, también significa que en muchas síntesis se obtienen, como productos principales, otras sustancias que no corresponden a la deseada tiona.

Entre los reactivos que se han utilizados para preparar tiones están el  $\text{H}_2\text{S}$ , el  $\text{P}_2\text{S}_5$  y el  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ . El uso del  $\text{P}_2\text{S}_5$  ha sido sujeto a continuas investigaciones después de que el método fue reportado por A. W. Hofmann en 1878. La reacción general para la conversión de amidas en tioamidas se representa de la siguiente forma:

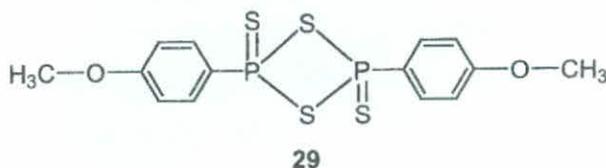


El procedimiento usual, que involucra tolueno, xileno o piridina como solventes, normalmente requiere grandes excesos de reactivo, largos períodos de reacción y se obtienen rendimientos variables (20); además la reacción no puede utilizarse exitosamente con amidas o tioamidas sensibles a la temperatura (21). Algunos autores han reportado que con el  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  la conversión es mucho más rápida si se

lleva a cabo en solventes polares en lugar de tolueno y que la adición de dos equivalentes molares de sulfuro, carbonato o bicarbonato de sodio acelera aún más la reacción. Ellos también han reportado que la especie reactiva es el  $\text{SPS}_2^-$  (22).



En la búsqueda de nuevos reactivos generales para la tionación, reactivos como sulfuro de boro, disulfuro de silicón y azufre elemental en hexametilfosforamida (HMPA) han encontrado aplicación como alternativas al  $\text{P}_2\text{S}_5$ . Más recientemente, investigaciones en la química del 2,4-bis(p-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiadifosfoetano-2,4-disulfuro **29** indican que es un reactivo superior para la conversión de una gran variedad de compuestos carbonílicos en los correspondientes tiocarbonílicos.

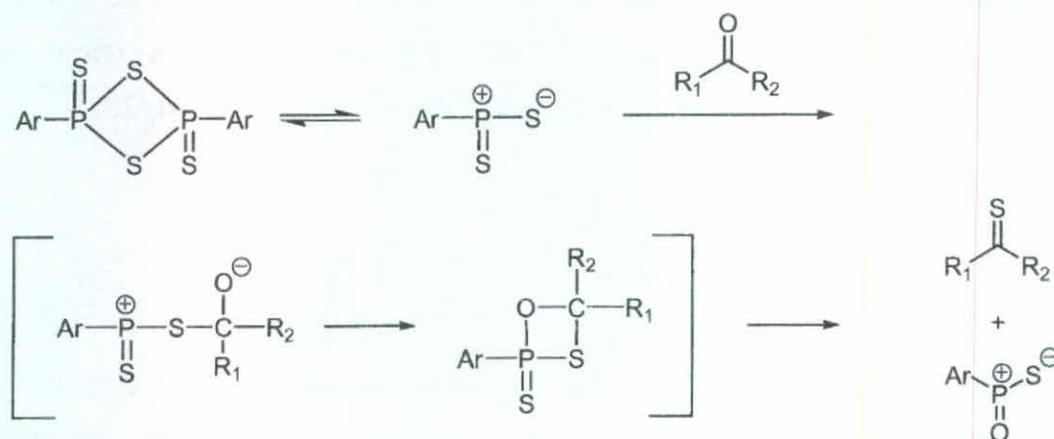


El uso de este reactivo fue reportado en 1967; sin embargo, el potencial del mismo no fue explotado sino hasta 1978 cuando Lawesson y su equipo de trabajo iniciaron un estudio sistemático del uso de este compuesto, popularmente conocido hoy como Reactivo de Lawesson (20).

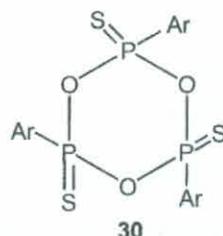
El atractivo del reactivo está asociado primero a su fácil disponibilidad (puede prepararse por reacción de  $\text{P}_2\text{S}_5$  con anisol en reflujo o adquirirse comercialmente), segundo que reacciona en proporciones casi equimolares con una gran variedad de compuestos carbonílicos dando en la mayoría de casos altos rendimientos y tercero que comparativamente el aislamiento del producto en la

mezcla de reacción es más fácil (20,23). El procedimiento depende de las condiciones de reacción a aplicar, en particular del solvente y el producto formado. Si se utiliza 1,2-dimetoxietano (DME) la mezcla de reacción puede verterse en agua y extraer el producto. Los hidrocarburos, como el tolueno, se prefieren evaporarlos y someter el residuo a cromatografía en columna (24).

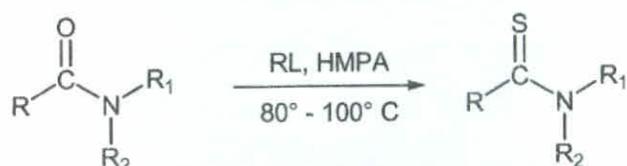
El mecanismo de reacción propuesto conlleva un ataque del oxígeno carbonílico al fósforo para formar un intermediario cíclico. Al parecer, esta reacción no se da directamente sobre el reactivo de Lawesson sino sobre una especie ditiofosfina altamente reactiva.



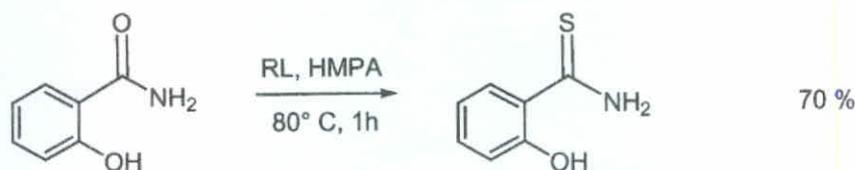
La investigación de Lawesson sobre la estequiometría de la reacción ha revelado que en reacciones sencillas que proceden a baja temperatura (con muy poca pérdida del reactivo por descomposición) una relación 0.5:1 de reactivo:sustrato produce una tiónación casi cuantitativa, lo cual apoya el mecanismo anterior. A la vez, Lawesson reporta también haber aislado el trímero **30** como subproducto (20,25).



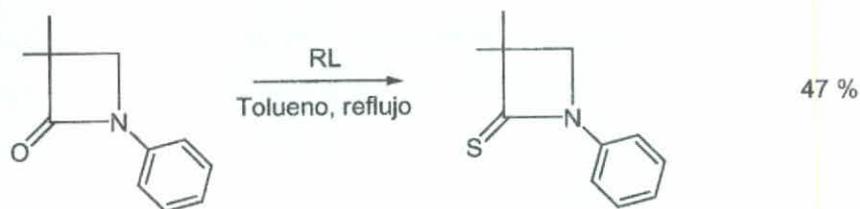
Las tioamidas son los compuestos tiocarbonílicos más estables y se han venido preparando desde mucho tiempo atrás. Sin embargo, incluso para este propósito el reactivo de Lawesson (RL) ha resultado ser un reactivo superior. Generalmente se obtienen altos rendimientos para diversos tipos de amidas primarias, secundarias y terciarias y reaccionan con mayor facilidad que los ésteres.



Una amplia variedad de sustituyentes en el átomo de nitrógeno no alteran el curso de la reacción. Grupos funcionales altamente reactivos como nitro, halógeno, hidroxilo y amino tampoco alteran el proceso de tionación (23).

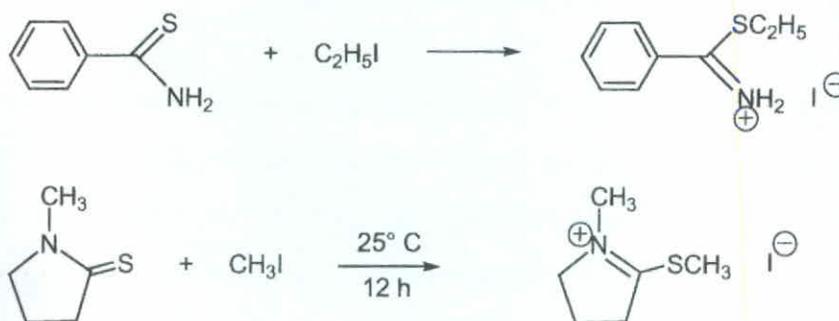


También se ha podido transformar compuestos  $\beta$ -lactámicos, lo cual ha sido importante en la preparación de los análogos azufrados de antibióticos  $\beta$ -lactámicos.



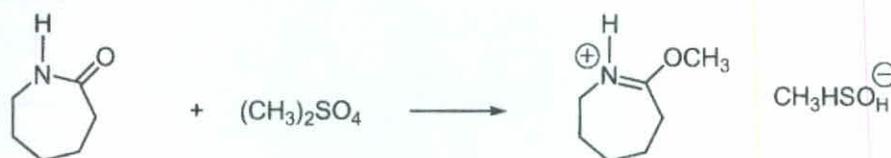
#### 4. Alquilación de tioamidas

La reacción de tioamidas con haluros de alquilo generalmente ocurre en el átomo de azufre y se lleva a cabo fácilmente, tanto con tioamidas primarias como secundarias y terciarias (26,27) obteniéndose sales (28,29,30).

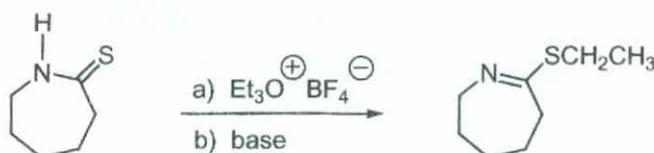


Las amidas en cambio generalmente no sufren un ataque similar en el átomo de oxígeno (29).

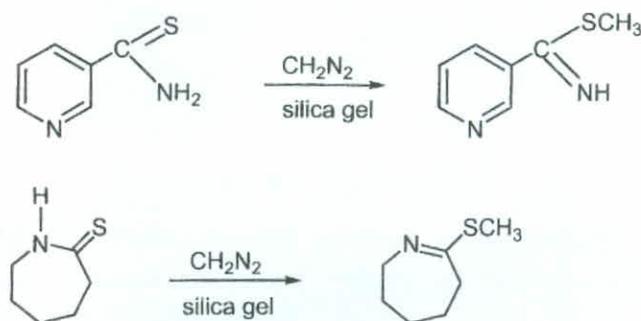
Otro reactivo también utilizado para alquilar tioamidas e incluso amidas es el sulfato de dialquilo (28).



Un reactivo que parece estar desplazando a los sulfatos de dialquilo y ha sido utilizado también tanto en amidas como tioamidas es el fluoroborato de trietiloxonio.

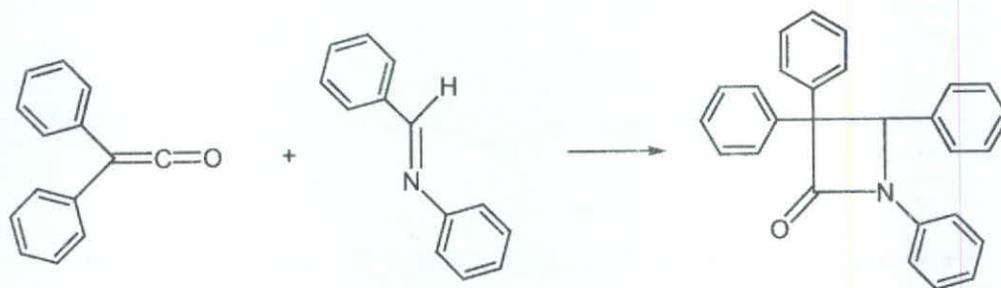


Finalmente otro reactivo más que se ha utilizado para la alquilación de amidas y tioamidas es el diazometano en presencia de sílica gel (30,31).

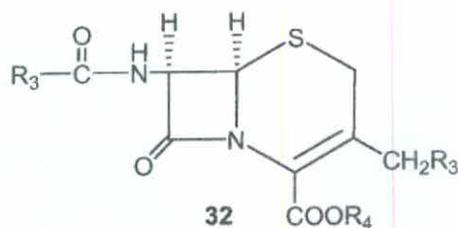
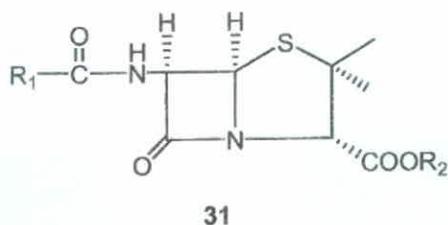


## 5. Síntesis de $\beta$ -lactamas a partir de iminas

Las  $\beta$ -lactamas son amidas cíclicas de cuatro miembros, derivadas del ácido 3-aminopropanoico, comúnmente referidas en la literatura como azetidín-2-onas o 2-oxoazetidinas, especialmente en el caso de  $\beta$ -lactamas monocíclicas (32,33). A pesar que el primer compuesto de este tipo fue sintetizado en 1907 por Staudinger, las  $\beta$ -lactamas no adquirieron importancia sino hasta el descubrimiento de la penicilina y que se estableció que ésta contenía un anillo  $\beta$ -lactámico como única estructura relevante (32,33,34,35,36). La reacción llevada a cabo por Staudinger fue la formación de la 1,3,3,4-tetrafenil-2-azetidínona (37).

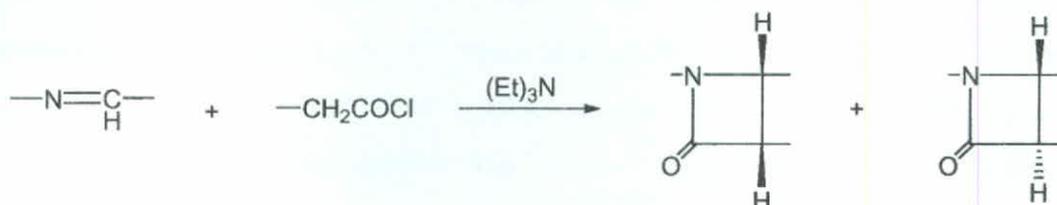


Al descubrimiento de la penicilina **31** lo siguió el de la cefalosporina C **32**, la cual se asemeja a la primera en la disposición estereoespecífica del biciclo en la molécula (33,36), como se observa en las siguientes figuras del anillo  $\beta$ -lactámico de ambas especies.



Se han descubierto muchos otros compuestos  $\beta$ -lactámicos de origen natural, por lo que al parecer su ocurrencia en la naturaleza no es tan inusual.

La ruta sintética más empleada para la preparación de  $\beta$ -lactamas involucra la reacción de un haluro de ácido con una imina en presencia de una base (38), obteniéndose las especies isoméricas cis y/o trans (33,36).

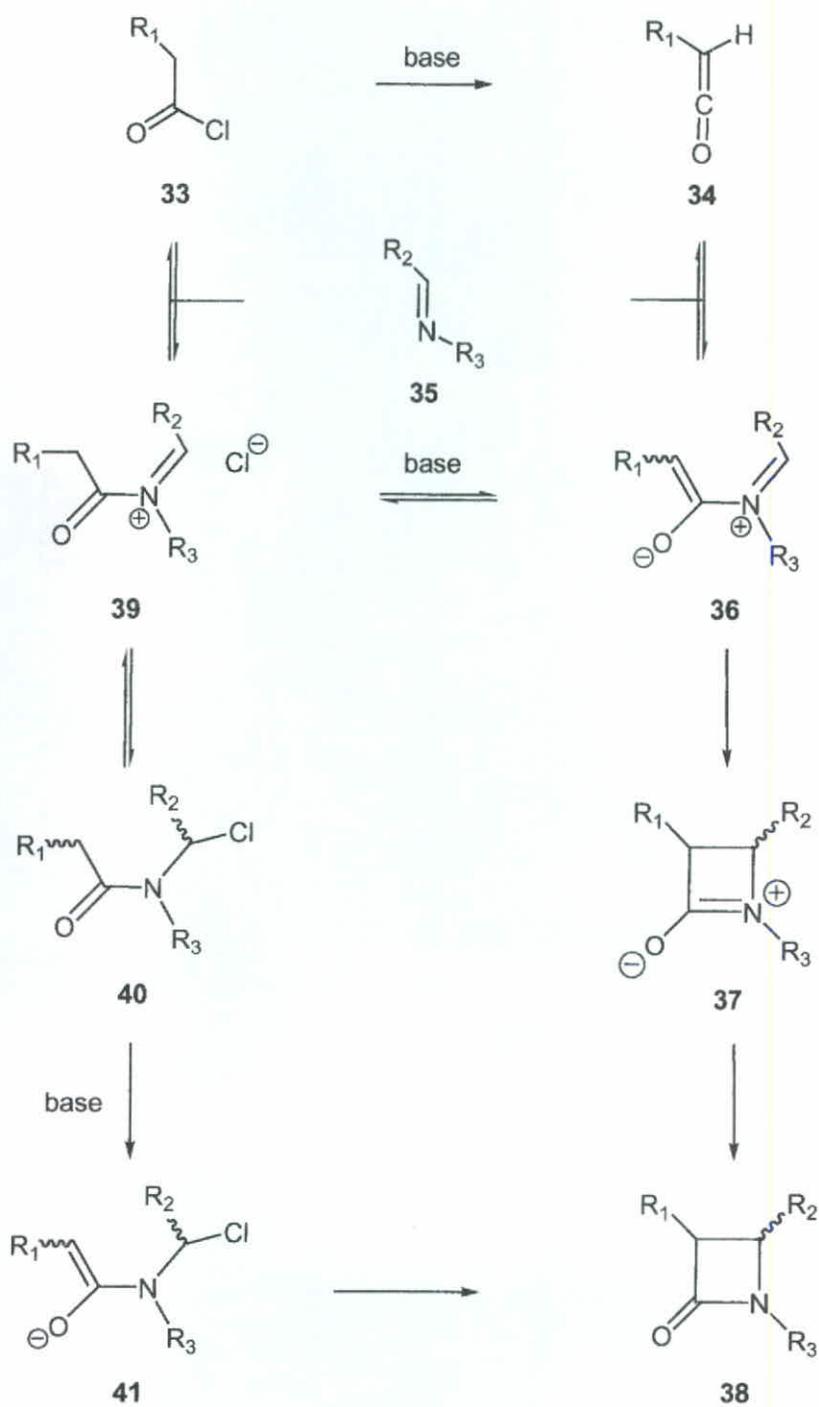


De hecho, uno de los aspectos más intrigantes de la reacción de Staudinger es la diferente estereoquímica que se obtiene dependiendo del método que se emplee en la generación de las especies reactivas. Al respecto se ha encontrado que el orden de la adición de los reactivos tiene un profundo efecto en la estereoquímica que resulta de la reacción. En general, se encuentra que cuando el cloruro de acilo se agrega por gotas (preferentemente a baja temperatura) sobre una solución de la imina y la amina terciaria, el aducto cíclico cis es el estereoisómero formado de manera mayoritaria o exclusiva. En contraste, cuando una base terciaria (usualmente trietilamina) se agrega sobre una mezcla de la imina y el cloruro de acilo, se obtienen mezclas variables de los productos cíclicos cis y trans, en los cuales el producto trans es el estereoisómero mayoritario (39,40). Así, puede tenerse un cierto nivel de control estérico en el curso de la reacción cambiando la secuencia de adición de los reactivos; sin embargo, esto no es absoluto ya que también es influenciada por los sustituyentes en los reactivos (32,35,41).

Por otra parte, diversos experimentos han mostrado que bajo las condiciones de reacción no se presenta isomerización entre las  $\beta$ -lactamas cis y trans, probando con ello que la distribución de los isómeros no se debe a la conversión del producto cis en el isómero termodinámicamente más estable trans (36,39,40).

Lo anterior ha llevado a considerar que la reacción debe proceder a través de dos rutas y que es posible que ambas estén involucradas al mismo tiempo pero que ocurran a diferente velocidad (36). La primera ruta se presenta cuando el cloruro de ácido **33** se agrega a una solución que contiene una base terciaria y la imina. En estas condiciones, se ha comprobado que la formación de la correspondiente cetena **34** se desarrolla previo a los pasos de la cicloadición (33,39,40). Bajo estas condiciones la cetena se adiciona a la imina **35** para generar la especie **36** que se puede estabilizar por ciclación formando **37** y que da origen a **38**.

La otra ruta que puede tomar la reacción indica que en ausencia de una base, la imina **35** puede reaccionar directamente con el cloruro de ácido **33**, formando el aducto **39**, lo cual se ha comprobado que es un proceso reversible. La adición nucleofílica del cloruro puede llevar a la amida **40**, la cual ha sido aislada en diversos casos. La abstracción de un protón por la amina terciaria lleva al enolato **41** que puede formar el compuesto cíclico **38** por medio de una reacción intramolecular. La amina terciaria también puede provocar la deshidrohalogenación de **39** para formar el enolato **36** que se estabiliza al ciclarse y formar **37** que se convierte en **38**. En el Esquema 2 se muestran las dos rutas que dan origen al anillo  $\beta$ -lactámico: la reacción directa de un cloruro de ácido con una imina y la reacción por medio de una cetena.



Esquema 2

#### IV. Justificación

En la actualidad el cáncer continúa siendo un grave problema de salud y una de las principales causas de muerte. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 10 millones de personas son diagnosticadas de cáncer cada año y se estima que esa cifra aumente a 15 millones para el año 2020. Asimismo, según los datos de la OMS anualmente mueren 6 millones de personas por causa del cáncer, lo cual representa un 12% de las muertes a nivel mundial (42).

En Guatemala, los tipos de cáncer que se reportan con mayor frecuencia son de estómago y de próstata en personas de sexo masculino y de cuello uterino y de mama en personas de sexo femenino, siendo las tasas de incidencia (x 100 000 habitantes) para los casos de cáncer de próstata y de cuello uterino superiores a los valores a nivel mundial (43), como se muestra en la tabla siguiente.

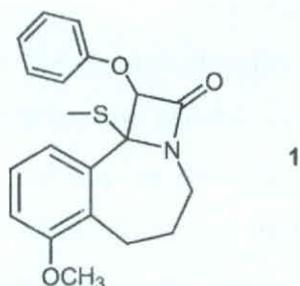
**Tabla 1** Tasas de incidencia de cáncer (x 100 000 habitantes) en Guatemala para el período 1995-1997

	Hombres		Mujeres	
	Estómago	Próstata	Cuello uterino	Mama
Guatemala	18.38	24.73	43.95	25.73
Mundial	24.49	19.78	15.38	32.97

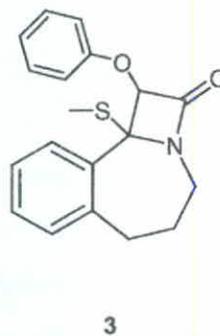
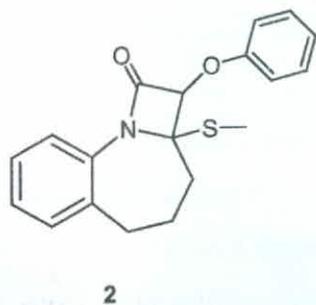
Fuente: Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Valle S., Guatemala (43)

Así, tomando en cuenta que Guatemala no es ajena al problema del cáncer, es necesario unir esfuerzos con los grupos de investigación en Química Medicinal alrededor del mundo, quienes dirigen sus esfuerzos hacia la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos, que no sólo representen una cura para este mal sino que a la vez actúen en menores dosis, sean selectivos y presenten una disminución en los efectos secundarios.

Con el desarrollo de este trabajo se unieron esfuerzos con investigadores del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), quienes han venido trabajando en el desarrollo de compuestos citotóxicos y han establecido que la azetobenzazepina **1** presenta actividad citotóxica *in vitro* en varias líneas celulares neoplásicas, entre ellas los cánceres de próstata y de mama (1).



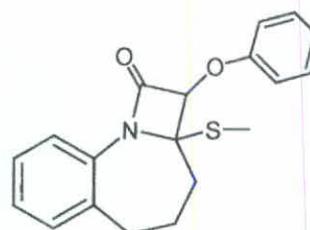
Es así que, en colaboración con el Instituto de Química y como parte del estudio que dicha institución dirige, se sintetizaron las azetobenzazepinas **2** y **3** que están relacionadas estructuralmente con el compuesto **1**, utilizando para ello reactivos de bajo costo y de uso común, empleando a la vez procedimientos sintéticos sencillos que no requieren condiciones extremas. Esto permite que en un estudio futuro dichos compuestos sean evaluados para establecer su actividad citotóxica *in vitro* y compararla con la descrita para el compuesto **1** para conocer el efecto del sustituyente metoxilo y de la posición del nitrógeno en la actividad citotóxica de este tipo de compuestos.



## V. Objetivos

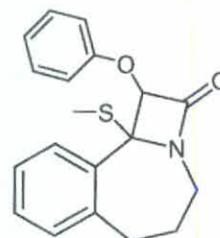
### A. Objetivos Generales

1. Sintetizar la 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1] benzazepin-1(2H)-ona



2

2. Sintetizar la 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[2,1-a][2] benzazepin-2(1H)-ona



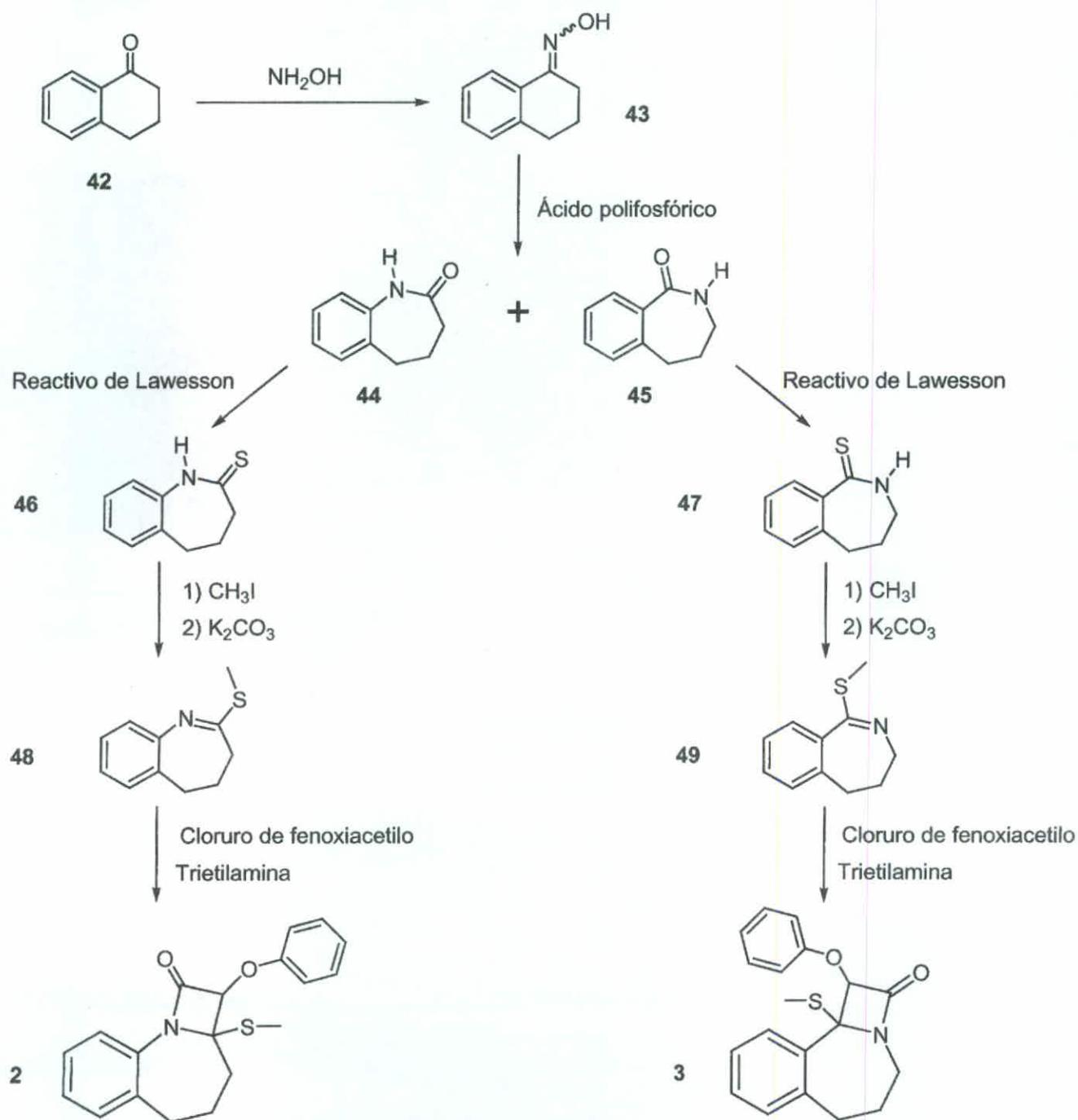
3

### B. Objetivos Específicos

1. Llevar a cabo la síntesis de cada una de las azetobenzazepinas por una ruta sintética en cinco pasos, partiendo de la  $\alpha$ -Tetralona como sustrato.
2. Confirmar la identidad de cada uno de los compuestos intermediarios de la ruta sintética y de los productos finales por métodos espectroscópicos como IR, RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y/o difracción de rayos X.

## VI. Hipótesis

Las azetobenzazepinas 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1]benzazepin-1(2*H*)-ona, **2**, y 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[2,1-a][2]benzazepin-2(1*H*)-ona, **3**, pueden ser sintetizadas siguiendo la ruta sintética en cinco pasos planteada a continuación.



## VII. Materiales y Métodos

### A. Universo y muestra

El universo y la muestra no se definen tomando en cuenta que esto no aplica por la naturaleza del estudio.

### B. Materiales

#### Reactivos

$\alpha$ -Tetralona 98%	Carbonato de potasio 99% ACS
Clorhidrato de hidroxilamina 98% ACS	Trietilamina 99.5%
Acetato de sodio 99% ACS	Cloruro de fenoxiacetilo 98%
Pentóxido de fósforo 98% ACS	Etanol 95%
Ácido fosfórico 85% ACS	Diclorometano 99.8%
Carbonato de sodio 99.5% ACS	Hexano 98.5%
Sulfato de sodio 99% ACS	Acetato de etilo 99.8%
Reactivo de Lawesson 97%	Tolueno 99.8%
Yoduro de metilo 99%	Sílica Gel

#### Cristalería

Agitador de vidrio  
Boquilla para pipetas  
Matraces erlenmeyer 25, 50, 250 y 500 mL  
Pipetas graduadas 1, 5 y 10 mL  
Probetas de vidrio y/o plásticas 5, 10, 50 y 100 mL  
Vasos de precipitado 50, 100 y 250 mL  
Balones 24/40 50, 100 y 250 mL

Refrigerantes 24/40

Columnas de vidrio para cromatografía

### **Otros**

Cromatoplasmas de sílica gel 60 ALUGRAM SIL G marca Macherey-Nagel

Sílica gel MN Kieselgel 60 marca Macherey-Nagel

### **Equipo menor**

Rotavapor

Balanza electrónica (0.001 g)

Barra magnética de teflón

Agitador magnético

Reóstato

Manta para calentamiento

Cámara de vidrio para cromatografía en capa fina

Lámpara UV (longitud de onda 360 nm)

Equipo para determinar puntos de fusión *Mel-Temp II*

### **Equipo instrumental**

Espectrofotómetro infrarrojo *Bruker Tensor 27*

Espectrómetros de resonancia magnética nuclear:

Varian Gemini de 200 MHz

Varian Unity de 300 MHz

Jeol Eclipse de 300 MHz

Espectrómetro de masas Jeol JMS-AX505HA

Difractómetro de rayos X Bruker Smart Apex CCD

## **C. Método**

### **1. Diseño de Investigación**

#### *a. Muestra (materia prima)*

Se definió como muestra la materia prima de partida en la ruta sintética propuesta y que corresponde a la  $\alpha$ -Tetralona **42**. Ésta era marca Aldrich calidad reactivo con una pureza mayor o igual a 98%.

#### *b. Variables de interés*

Para el desarrollo de la ruta de síntesis planteada para la preparación de las azetobenzazepinas **2** y **3**, para cada tipo de reacción se realizaron ensayos con 100 mg para explorar las condiciones del procedimiento propuesto y luego entonces una vez definidas las condiciones en que la reacción procedía, se realizó una síntesis en mayor escala. Las reacciones se dejaron proceder hasta que ya no se detectó presencia del compuesto de partida y el seguimiento de las mismas se realizó por cromatografía de capa fina.

Las variables de las condiciones de reacción que estaban sujetas a ser modificadas en el caso en que la reacción no procediera siguiendo los procedimientos propuestos inicialmente fueron: temperatura, solvente, tiempo de reacción y la reacción misma.

#### *c. Análisis de resultados*

Una vez concluida una reacción, la pureza del producto crudo obtenido se evaluó por cromatografía en capa fina y cuando se consideró necesario los compuestos se purificaron por cromatografía en columna con sílica gel y mezclas de disolventes como eluyentes y/o recristalización.

La identidad de cada uno de los compuestos intermediarios en la ruta sintética se comprobó por métodos espectroscópicos y espectrométricos, entre

ellos IR, RMN-<sup>1</sup>H y EM. Para el caso de los productos finales, se recurrió adicionalmente a RMN-<sup>13</sup>C y difracción de rayos X para confirmar inequívocamente la identidad de las azetobenzazepinas **2** y **3**.

## 2. Procedimientos de síntesis

Para la obtención de las azetobenzazepinas **2** y **3** se partió de la  $\alpha$ -Tetralona **42** que es un compuesto comercialmente disponible y se siguió para ello la ruta sintética planteada en la hipótesis.

### a. Preparación de la oxima de la $\alpha$ -Tetralona **43** (44)

- En un balón de dos bocas de 50 mL pesar 0.50 g (3.42 mmol) de la  $\alpha$ -Tetralona **42**, adicionar 5 mL de etanol y colocar varios núcleos de ebullición.
- Agregar una solución de 0.83 g (11.90 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 1.54 g (18.78 mmol) de acetato de sodio disueltos en 5 mL de agua.
- Calentar el balón con la mezcla de reacción y provisto de un refrigerante a una temperatura de 80°-85° C en baño de maría hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 90 minutos).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplasas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (9:1).
- Dejar enfriar a temperatura ambiente y agregar hielo.
- En un embudo de Büchner filtrar el sólido blanco formado y secar a presión reducida.
- La oxima **43** así obtenida se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

b. *Preparación de la 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona 44 y la 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona 45 (45)*

- En un balón de una boca de 50 mL pesar 8.10 g (57.07 mmol) de pentóxido de fósforo.
- Colocar el balón en baño de hielo y dejar enfriar
- Una vez frío, agregar lentamente por goteo 4.5 mL de ácido fosfórico al 85%, agitando el balón con frecuencia sin sacarlo del baño de hielo; procurar que el ácido vaya humectando todo el pentóxido de fósforo.
- Retirar la mezcla de reacción del baño de hielo y dejar que alcance la temperatura ambiente.
- Calentar a 80° C con una manta de calentamiento por un período de 45 minutos, agitando manualmente con una varilla de vidrio para disolver el pentóxido de fósforo.
- Elevar la temperatura a 95° - 100° C e iniciar la agitación magnética.
- Adicionar 0.45 g (2.79 mmol) de la oxima 43 en un solo lote y calentar a 95°-105° C hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 4 horas).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplacas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (8:2).
- Dejar enfriar a temperatura ambiente, agregar hielo y agitar manualmente con una varilla de vidrio. Agregar suficiente hielo para que la mezcla de reacción tenga una consistencia fluida.
- Trasvasar a un matraz erlenmeyer de 500 mL haciendo lavados con agua.
- Neutralizar con solución de carbonato de sodio al 10% y extraer con diclorometano (25 mL x 3).
- Secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a sequedad en un rotavapor.

- El sólido obtenido, que corresponde a una mezcla de las benzazepinonas **44** y **45** se purifica por cromatografía en columna con hexano:AcOEt (1:1) como eluyente para separar los isómeros.

c. *Preparación de la 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-tiona **46** y la 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-tiona **47** (46)*

- En un balón de dos bocas de 25 mL provisto de un refrigerante, un sistema de agitación magnética y una manta de calentamiento, colocar 0.39 g (0.96 mmol) del Reactivo de Lawesson.
- Inmediatamente agregar 5 mL de tolueno anhidro, 0.31 g (1.92 mmol) de la benzazepinona **44** y cerrar el sistema.
- Drenar el sistema con nitrógeno y bajo atmósfera de nitrógeno iniciar la agitación y el calentamiento.
- Poner la mezcla de reacción en reflujo hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 5 horas).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplasas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (7:3).
- Concentrar a sequedad a presión reducida y con calentamiento leve.
- Purificar el sólido obtenido por cromatografía en columna con sílica gel y utilizar hexano:AcOEt (7:3) como eluyente.

Para preparar la benzazepintiona **47** seguir el mismo procedimiento, utilizando la benzazepinona **45** y cambiando el eluyente de la columna cromatográfica por hexano:AcOEt (6:4).

d. *Preparación de la 4,5-Dihidro-2-(metilsulfanil)-3H-1-benzazepina 48 y la 4,5-Dihidro-1-(metilsulfanil)-3H-2-benzazepina 49 (47)*

- En un balón de dos bocas de 25 mL, provisto con un sistema de agitación magnética y un refrigerante, colocar 0.42 g (2.37 mmol) de la benzazepintiona **46** y drenar el sistema con nitrógeno.
- Bajo atmósfera de nitrógeno agregar 5 mL de diclorometano anhidro e iniciar la agitación.
- Una vez disuelta la benzazepintiona adicionar 1.1 g (7.73 mmol) de yodometano (recién destilado) y continuar la agitación a temperatura ambiente hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 3.5 horas).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplasas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (8:2).
- Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla de reacción se lleva a sequedad, se disuelve en diclorometano y se lava con solución de carbonato de potasio al 25% guardando la fase orgánica.
- La fase acuosa se extrae con diclorometano.
- Juntar las fases orgánicas incluyendo la guardada anteriormente, secarlas con sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a sequedad en un rotavapor.
- La benzazepina **48** se obtiene como un líquido viscoso oscuro que puede emplearse en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Para preparar el compuesto **49** seguir el mismo procedimiento empleando al benzazepintiona **47**.

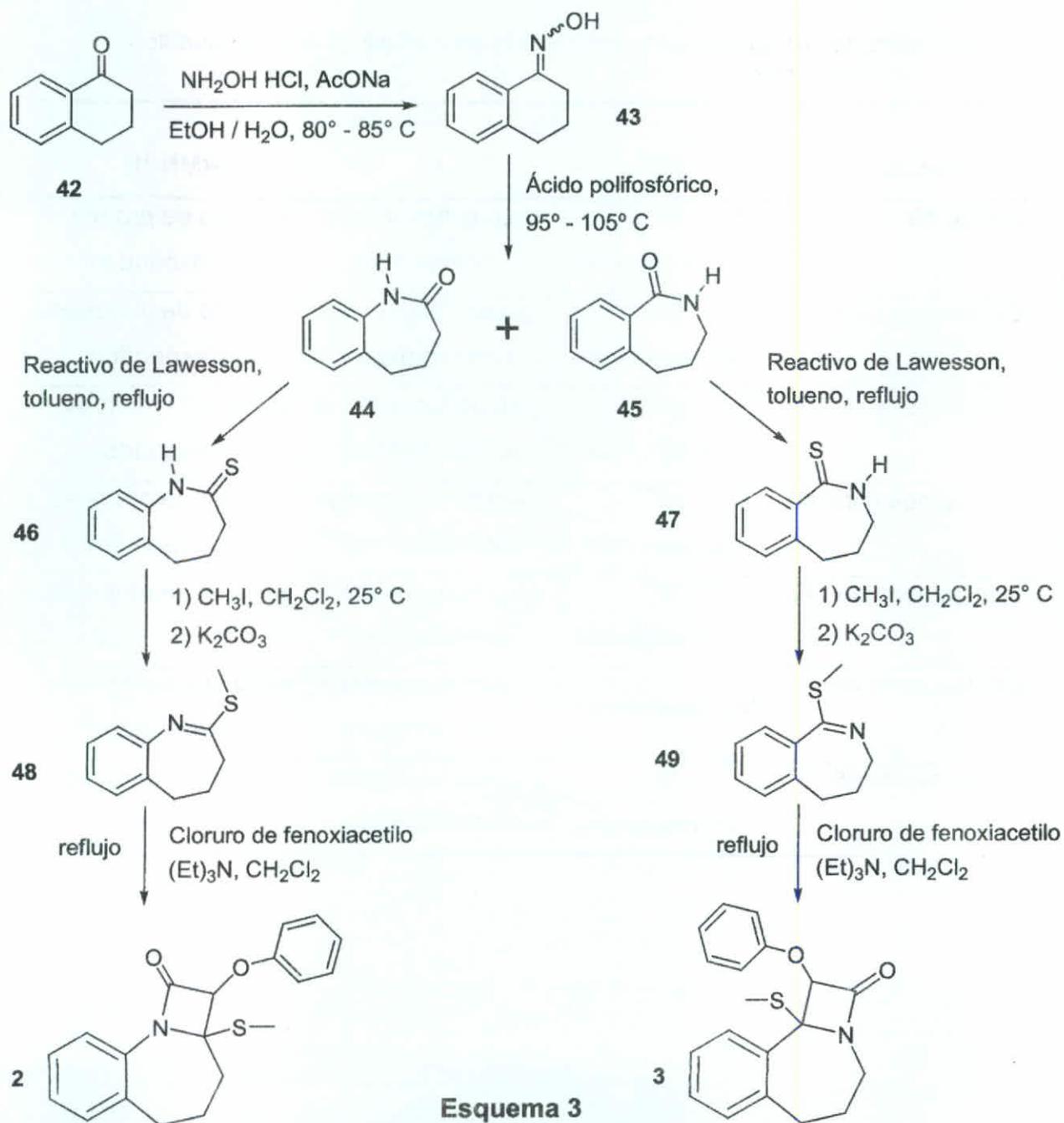
e. *Preparación de la 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1]benzazepin-1(2H)-ona 2 y la 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-,4,5,6,10b-tetrahidroazeto[2,1-a][2]benzazepin-2(1H)-ona 3 (48)*

- En un balón de tres bocas de 50 mL provisto de un sistema de agitación magnética, un refrigerante y un embudo de adición colocar 0.61 g (3.18 mmol) de la benzazepina **48** y 10 mL de diclorometano seco.
- Cerrar el sistema, drenarlo con nitrógeno y colocarlo en baño de hielo.
- Bajo atmósfera de nitrógeno iniciar la agitación y agregar 1.0 mL (7.82 mmol) de trietilamina directamente en el balón de reacción.
- En el embudo de adición colocar 5 mL de diclorometano seco y 0.8 mL (6.28 mmol) de cloruro de fenoxiacetilo.
- Sin sacar el balón de reacción del baño de hielo agregar la solución del embudo de adición muy lentamente por goteo pausado.
- Sacar el balón de reacción del baño de hielo, permitir que alcance la temperatura ambiente y calentar a reflujo hasta que no se detecte presencia de la materia prima (aprox. 20 horas).
- Para el seguimiento de la reacción utilizar cromatoplasmas de sílica gel y desarrollarlas con hexano:AcOEt (9:1).
- Dejar que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y lavar con agua destilada (15 mL x 3), carbonato de sodio al 10% (15 mL x 3) y nuevamente con agua destilada (15 mL x 3).
- La fase orgánica se guarda y la fase acuosa se extrae con diclorometano (10 mL x 3).
- Juntar las fases orgánicas, incluyendo la que se guardó anteriormente, secarlas con sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a sequedad en un rotavapor.
- Se obtiene un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (9:1) como eluyente y luego se cristaliza en diclorometano:hexano (1:3) obteniéndose cristales blancos.

Para preparar la azetobenzazepina **3** se sigue el mismo procedimiento empleando la benzazepina **49**.

## VIII. Resultados y Discusión

La ruta sintética empleada para la obtención de cada una de las azetobenzazepinas **2** y **3** se llevó a cabo en cinco pasos como se muestra en el esquema siguiente.



El rendimiento global de la secuencia de reacciones para la obtención de las azetobenzazepinas **2** y **3** fue de 18% y 3% respectivamente. Por otra parte, la identidad de cada uno de los compuestos intermediarios y finales se comprobó por diversos métodos, los cuales se indican en las tablas 2 y 3 siguientes y se explican más adelante.

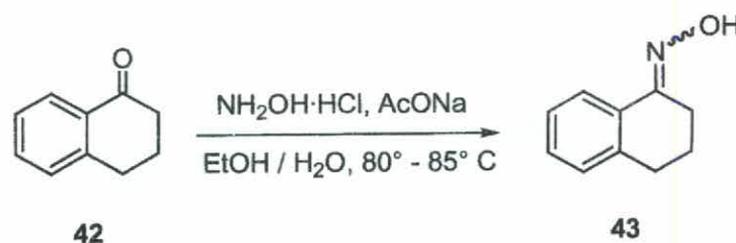
**Tabla 2** Métodos utilizados para confirmar la estructura de los compuestos intermediarios

Compuesto	Método		
	EM	IR	RMN- <sup>1</sup> H
Oxima <b>43</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepinona <b>44</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepinona <b>45</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepintiona <b>46</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepintiona <b>47</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepina <b>48</b>	No determinado	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden
Benzazepina <b>49</b>	M <sup>+</sup> corresponde	grupos funcionales corresponden	señales de protones corresponden

**Tabla 3** Métodos utilizados para confirmar la estructura de los compuestos finales

Método	Compuesto	
	Azetobenzazepina 2	Azetobenzazepina 3
EM	M <sup>+</sup> corresponde	M <sup>+</sup> corresponde
IR	grupos funcionales corresponden	grupos funcionales corresponden
RMN- <sup>1</sup> H	señales de protones corresponden	señales de protones corresponden
RMN- <sup>13</sup> C	señales de carbonos corresponden	señales de carbonos corresponden
Difracción de rayos X	estructura corresponde	estructura corresponde

La síntesis se inició, como se muestra en el Esquema 3 (página 43), con la preparación de la oxima de la  $\alpha$ -Tetralona. Para ello se empleó el procedimiento más comúnmente utilizado en la preparación de oximas y que consiste en la reacción de una cetona con una sal de la hidroxilamina, de acuerdo con lo indicado en la página 38.



El producto se obtuvo con un rendimiento del 90% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 4** Características físicas para la oxima **43**

	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	sólido	sólido
Color	blanco	blanco
Punto de fusión (° C)	101 – 102	101 – 102 (49,50), 102.5 – 103.5 (51)

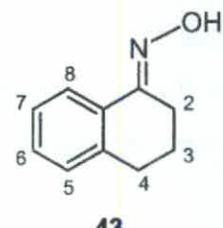
Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencias citadas

Aunque potencialmente la reacción podría generar los dos isómeros *syn* y *anti*, de acuerdo con la evaluación por cromatografía de capa fina que se hizo del producto obtenido, sólo se obtuvo uno de los isómeros. Esto es apoyado también por el hecho de que los dos isómeros de la oxima poseen diferentes puntos de fusión (88°-89° C y 102°-103° C (52)).

La identidad del compuesto **43** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

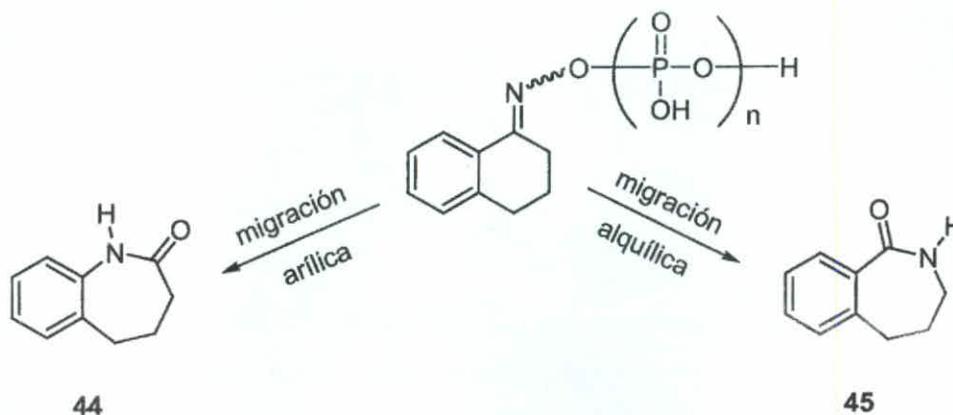
1. Espectrometría de masas (anexo 1a): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  161 es congruente con la fórmula molecular  $C_{10}H_{11}NO$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 1b):
  - a. La ausencia de la banda de absorción a  $1683\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace  $C=O$  de la  $\alpha$ -tetralona indica que no se trata de la materia prima.
  - b. La banda ancha de absorción a  $3285\text{-}3135\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia del grupo hidroxilo en la oxima formada.

3. RMN-<sup>1</sup>H (anexo 1c):**Tabla 5** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la oxima **43**

$\delta$ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	 <p style="text-align: center;"><b>43</b></p>
1.82 – 1.96 (q)	2H, H-3	
2.74 – 2.89 (m)	4H, H-2 y H-4	
7.15 – 7.32 (m)	4H, H-5, H-6 H-7 y OH (int)	
7.89 – 7.97 (d)	1H, H-8	$\delta$ : desplazamiento químico d: doblete m: multiplete q: quinteto sa: señal ancha int: se refiere a que el hidrógeno es intercambiable con D <sub>2</sub> O

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 1c)

El segundo paso en la secuencia de síntesis consistió en la reacción de la oxima **43** con ácido polifosfórico para lograr la expansión del anillo por medio de la reacción conocida como Reordenamiento de Beckmann, para lo cual se siguió el procedimiento indicado en la página 39. El mecanismo de reacción implica la conversión del grupo -OH de la oxima en un mejor grupo saliente, seguido de la migración del sustituyente en posición *anti* al hidroxilo. La reacción planteaba la posibilidad de obtener dos productos, derivados de la migración arílica o alquímica (14).



La evaluación del producto de reacción por cromatografía de capa fina reveló que estaban presentes los dos isómeros, lo cual debió ser provocado por la isomerización de la oxima previo a la etapa del rearrreglo, pues como se indicó anteriormente sólo se obtuvo uno de los isómeros de la oxima.

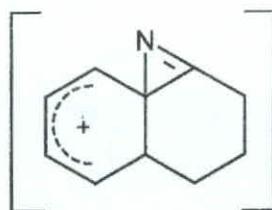
El producto, consistente en la mezcla de las benzazepinonas **44** y **45**, se obtuvo con un rendimiento de 90% y las siguientes características.

**Tabla 6** Características físicas para las benzazepinonas **44** y **45**

	1-benzazepin-2-ona <b>44</b>		2-benzazepin-1-ona <b>45</b>	
	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	sólido	sólido (53)	sólido	sólido (53)
Color	café claro	incolore (53)	café claro	incolore (53)
p. fusión (° C)	141-143.5	140-141 (53) 142.5-143 (54)	100-101.5	98-100 (53) 101 (55)
Proporción relativa	9.8 (323 mg)		1 (33 mg)	

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencias citadas

El isómero mayoritario fue el resultante de la migración arílica, lo cual es debido a la estabilización por resonancia del catión intermediario **50** formado en la reacción (12,14).



**50**

Los isómeros se separaron por cromatografía en columna como se indica en el procedimiento de la página 39 y la identidad de cada uno se estableció por medio de los siguientes datos espectroscópicos:

1. Espectrometría de masas (anexos 2a y 2b): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  161 en el espectro de cada uno de los compuestos **44** y **45** es congruente con la fórmula molecular  $C_{10}H_{11}NO$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexos 2c y 3a):
  - a. la ausencia de la absorción ancha a  $3285-3135\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $-OH$  del sustrato (oxima **43**) indica que no se trata de éste.
  - b. la presencia de los grupos  $N-H$  y  $C=O$  se confirma por las bandas a  $3396\text{ cm}^{-1}$  ( $N-H$ ) y  $1669\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ ) para un isómero (**44**, anexo 2c) y a  $3421\text{ cm}^{-1}$  ( $N-H$ ) y  $1653\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ ) para el otro (**45**, anexo 3a).
3. Los isómeros se distinguieron por sus diferencias en los espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear de protón como se indica a continuación y se muestra en la tabla 7.
  - a. En el espectro infrarrojo, la banda de absorción del carbonilo permite distinguir los dos isómeros al comparar el espectro de ambos, dado que el isómero derivado de la migración arílica **44** absorbe a una frecuencia mayor (12,45,53,56,57,58).
  - b. En el espectro de resonancia magnética nuclear la absorción de los protones metilénicos en posición 3 permite distinguir los dos isómeros, pues los protones metilénicos adyacentes al carbonilo de la amida, siempre absorben a campos más altos que los protones metilénicos adyacentes al nitrógeno de la amida (56,57).

**Tabla 7** Características distintivas para las benzazepinonas **44** y **45**

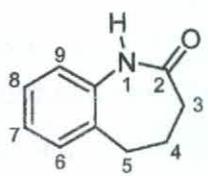
		1-Benzazepin-2- ona 44	2-Benzazepin-1- ona 45
Migración		Arílica	Alquílica
IR	absorción $C=O$	$1669\text{ cm}^{-1}$	$1653\text{ cm}^{-1}$
RMN- $^1H$	Absorción $CH_2$ en posición 3	2.38 ppm	3.14 ppm

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexos 2c, 3a, 3b, 3c)

4. RMN-<sup>1</sup>H (anexos 3b y 3c): el espectro de resonancia magnética nuclear de cada isómero revela que éstos no se encuentra totalmente puros; sin embargo, las señales concuerdan con las reportadas (53,59) con diferencias únicamente para el desplazamiento del hidrógeno N-H, confirmando así la presencia de las benzazepinonas **44** y **45**. Las señales fueron asignadas como se indica en las tablas 8 y 9:

**Tabla 8** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la benzazepinona **44**

Experimental <sup>1</sup>		Reportado <sup>2</sup>	
δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal
2.17–2.41 (m)	4H, H-4 y H-3	2.18–2.38 (m)	4H, H-4 y H-5
2.78–2.84 (t)	2H, H-5	2.70–2.82 (m)	2H, H-3
6.98–7.28 (m)	4H, ar	7.01–7.26 (m)	4H, ar
8.14 (sa)	1H, NH (int.)	8.83 (sa)	1H, NH



**44**

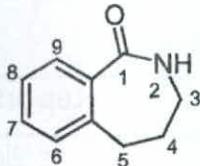
δ: desplazamiento químico  
m: multiplete  
t: triplete  
ar: aromático  
sa: señal ancha  
int: se refiere a que el hidrógeno es intercambiable con D<sub>2</sub>O

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente (anexo 3b), <sup>2</sup>Referencia 53

**Tabla 9** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la benzazepinona **45**

Experimental <sup>1</sup>		Reportado <sup>2</sup>	
δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal
1.96–2.12 (q)	2H, H-4	2.00 (q)	2H, H-4
2.82–2.92 (t)	2H, H-5	2.85 (t)	2H, H-5
3.07–3.21 (ca)	2H, H-3	3.11 (c)	2H, H-3
7.18–7.75 (m)	4H, ar	7.18 (d)	1H, H-6
		7.27 (m)	2H, H-7 y H-8
		7.71 (d)	1H, H-9
6.87 (sa)	1H, NH (int.)	8.25 (sa)	1H, NH



**45**

δ: desplazamiento químico  
ar: aromático  
c: cuarteto  
ca: cuarteto ancho  
d: doblete  
m: multiplete  
q: quinteto  
sa: señal ancha  
t: triplete  
int: se refiere a que el hidrógeno es intercambiable con D<sub>2</sub>O

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente (anexo 3c), <sup>2</sup>Referencias 53 y 59

Una vez separados e identificados los isómeros de las benzazepinonas la secuencia de síntesis se continuó separadamente con cada uno de los isómeros. Se trabajó primero con la 1,3,4,5-tetrahidro-1(2*H*)-benzazepin-2-ona **44** hasta obtener la 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-*a*][1]benzazepin-1(2*H*)-ona **2** y luego con el otro isómero, la 2,3,4,5-tetrahidro-2(1*H*)-benzazepin-1-ona **45** para obtener la 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[1,2-*a*][2]benzazepin-2(1*H*)-ona **3**, según se muestra en el Esquema 3 (página 43).

Así entonces, la benzazepinona **44** se convirtió en el derivado tiocarbonílico por reacción con el Reactivo de Lawesson (RL), siguiendo el procedimiento indicado en la página 40.



El producto se obtuvo con un rendimiento de 77% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 10** Características físicas para la benzazepintiona **46**

	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	sólido	sólido
Color	amarillo pálido	
Punto de fusión (° C)	132 – 133.5	132 – 133 (60)

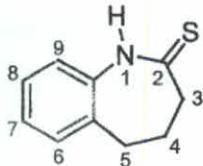
Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia citada

La identidad de la benzazepintiona **46** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

1. Espectrometría de masas (anexo 4a): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  177 es congruente con la fórmula molecular  $C_{10}H_{11}NS$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 4b):
  - a. la ausencia de la absorción a  $1669\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace  $C=O$  de la amida **44** indica que no se trata de ésta

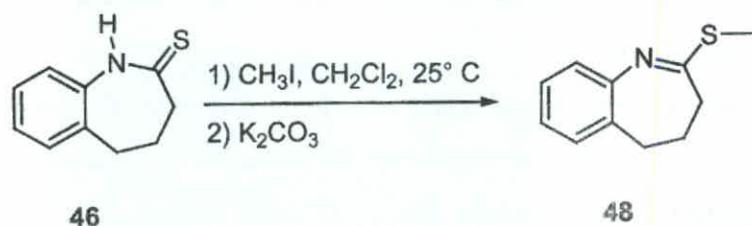
- b. la absorción a  $3161\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia del enlace N-H; la absorción del enlace C=S es difícil de precisar por caer en la región de las huellas digitales
3. RMN- $^1\text{H}$  (anexo 4c): el espectro de resonancia magnética nuclear revela que el compuesto no se encuentra totalmente puro; sin embargo, las señales de los protones confirman la presencia de la benzazepintiona **46** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 11** RMN- $^1\text{H}$  — Desplazamientos químicos para la benzazepintiona **46**

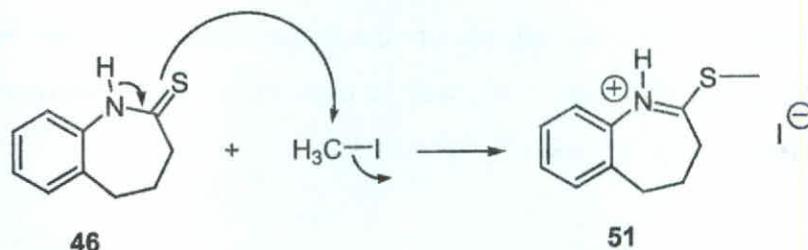
Experimental		 <p style="text-align: center;"><b>46</b></p>
$\delta$ en ppm (multiplicidad) [200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ]	Integración, asignación de señal	
2.26–2.42 (q)	2H, H-4	$\delta$ : desplazamiento químico m: multiplete q: quinteto t: triplete ar: aromático sa: señal ancha int: se refiere a que el hidrógeno es intercambiable con $\text{D}_2\text{O}$
2.73–2.80 (t)	4H, H-3 y H-5	
2.81–2.87 (t)		
7.03–7.34 (m)	4H, ar	
10.04 (sa)	1H, NH (int)	

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 4c)

La benzazepintiona **46** se metiló sobre el átomo de azufre con yoduro de metilo y el producto de reacción se lavó con solución de carbonato de potasio para obtener la imina **48**, según el procedimiento indicado en la página 41.



La reacción inicial, produce la sal correspondiente de hidroyoduro **51** y es por ello que se realizan los lavados con solución de carbonato de potasio para obtener la imina **48**.



El producto se obtuvo con un rendimiento de 98% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 12** Características físicas para la imina **48**

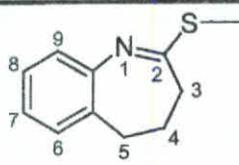
	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	líquido	líquido (60)
Color	café oscuro	

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia citada

La identidad de la imina **48** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

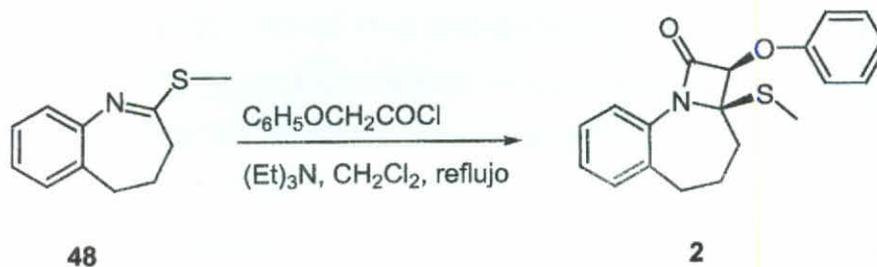
1. Espectroscopía infrarroja (anexo 5a):
  - a. la ausencia de la absorción a  $3161\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace N-H de la benzazepintione **46** indica que no se trata de ésta
  - b. la absorción a  $1588\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo indica la presencia del enlace C=N.
2. RMN-<sup>1</sup>H (anexo 5b): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los protones confirman la presencia de la imina **48** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 13** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la imina **48**

Experimental		 <b>48</b>
δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	
2.18–2.36 (m)	4H, H-3 y H-4	δ: desplazamiento químico m: multiplete s: singlete t: triplete Me: metilo ar: aromático
2.48 (s)	5H Me	
2.49–2.55 (t)	5H H-5	
6.96–7.27 (m)	4H, ar	

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 5b)

En la última etapa de la ruta de síntesis para obtener la primera de las azetobenzazepinas, la 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1]benzazepin-1(2*H*)-ona **2**, la imina **48** se hizo reaccionar con cloruro de fenoxiacetilo en presencia de trietilamina, de acuerdo con lo indicado en la página 41.



Como ya se mencionó anteriormente, la secuencia de adición de los reactivos juega un papel importante al proporcionar un cierto nivel de control en la estereoespecificidad del producto obtenido. En este caso, el cloruro de fenoxiacetilo fue agregado lentamente a la mezcla de la imina y trietilamina que se encontraban en baño de hielo, con lo cual se esperaba el isómero *cis* como producto exclusivo o mayoritario.

El producto se obtuvo con un rendimiento de 33% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 14** Características físicas para la azetobenzazepina **2**

	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	sólido	sólido
Color	blanco	blanco
Punto de fusión (° C)	108 – 109.5	104 – 105 (48)

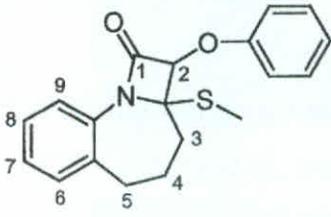
Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia citada

La identidad de la azetobenzazepina **2** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

1. Espectrometría de masas (anexo 5c): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  325 es congruente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}NO_2S$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 6a):
  - a. la ausencia de la absorción a  $1588\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=N de la materia prima **48** indica que no se trata de ésta
  - b. la absorción a  $1764\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo indica la presencia del enlace C=O
3. RMN-<sup>1</sup>H (anexo 6b): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los protones confirman la presencia de la azetobenzazepina **2** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 15** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina **2**

Experimental <sup>1</sup>		Reportado <sup>2</sup>	
δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	δ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal
1.91–2.24 (m)	3H, H de metileno	1.93 – 2.12 (m) 2.14 – 2.24 (m)	2H, H de metileno 1H, H de metileno
2.14 (s)	3H, SCH <sub>3</sub>	2.15 (s)	3H, SCH <sub>3</sub>
2.44–2.53 (m)	1H, H de metileno	2.44 – 2.54 (m)	1H, H de metileno
2.68–2.80 (m)	1H, H de metileno	2.69 – 2.79 (m)	1H, H de metileno
2.92–3.02 (m)	1H, H de metileno	2.94 – 3.03 (m)	1H, H de metileno
5.22 (s)	1H, H-2	5.22 (s)	1H, H-2
7.02 – 7.37 (m)	8H, ar	7.03 – 7.37 (m)	8H, ar
7.72 – 7.76 (m)	1H, ar	7.73 – 7.76 (m)	1H, H-9



**2**

δ: desplazamiento químico  
m: multiplete  
s: singulete  
t: triplete  
Me: metilo  
ar: aromático

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente (anexo 6b), <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia 48

4. RMN-<sup>13</sup>C (anexos 6c y 7a): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los carbonos confirman la presencia de la azetobenzazepina **2** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 16** RMN-<sup>13</sup>C — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina **2**

Experimental <sup>1</sup>		Reportado <sup>2</sup>	
δ (ppm) (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	Asignación de señal	δ (ppm) (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	Asignación de señal
11.67	SCH <sub>3</sub>	11.6	SCH <sub>3</sub>
22.01	C-4	22.1	C-4
35.93	C-5	36.0	C-5
39.88	C-3	39.9	C-3
76.21	C cuaternario	76.3	C-2a
89.43	CH	89.8	C-2
115.47 – 130.7	CH aromat.	115.8 – 130.7	9, CH aromat
133.8	C cuaternario	134.0	C cuaternario
136.12	C cuaternario	136.0	C cuaternario
157.21	C cuaternario	157.5	C cuaternario
162.82	C cuaternario	162.8	C=O

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente (anexos 6c y 7a),<sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia 48

5. El análisis por difracción de rayos X corresponde con la estructura de **2** e indica además que los sustituyentes —OAr y —SCH<sub>3</sub> en el anillo β-lactámico están en posición cis (anexo 7b).

Se continuará ahora con la presentación de resultados y discusión correspondiente de la parte sintética que involucra la preparación de los compuestos **47**, **49**, y **3** del Esquema 3 (página 43). Ésta inicia con el segundo compuesto que se obtuvo en el Reordenamiento de Beckmann y que como ya se explicó anteriormente corresponde a la 2,3,4,5-Tetrahidro-2(1*H*)-benzazepin-1-ona **45**.

Así, el compuesto **45** se transformó en el derivado tiocarbonílico por reacción con el reactivo de Lawesson (RL), siguiendo el procedimiento indicado en la página 40.



El producto se obtuvo con un rendimiento de 73% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 17** Características físicas para la benzazepintiona **47**

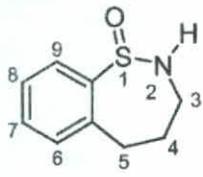
	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	sólido	sólido
Color	amarillo pálido	
Punto de fusión (° C)	122 – 124	127 – 128 (61)

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia citada

La identidad del compuesto **47** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

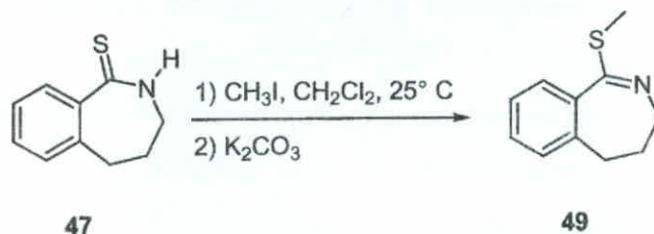
1. Espectrometría de masas (anexo 7c): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  177 es congruente con la fórmula  $C_{10}H_{11}NS$
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 8a):
  - a. La ausencia de la absorción a  $1653\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace  $C=O$  de la amida **45** indica que no se trata de ésta
  - b. la absorción a  $3176\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia del enlace  $N-H$ ; la absorción del enlace  $C=S$  es difícil de precisar por caer en la región de las huellas digitales
3. RMN-<sup>1</sup>H (anexo 8b): el espectro de resonancia magnética nuclear revela que el compuesto no se encuentra totalmente puro; sin embargo, las señales de los protones confirman la presencia de la benzazepintiona **47** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 18** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la benzazepintiona **47**

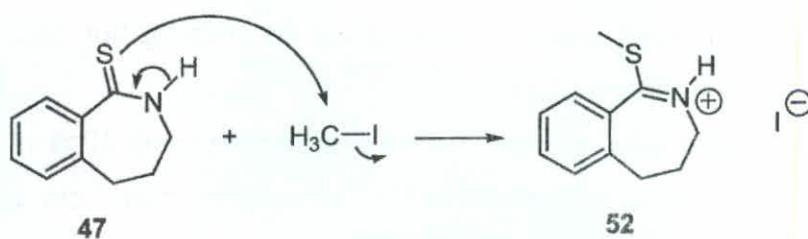
Experimental		 <b>47</b>
$\delta$ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	
2.09–2.20 (q)	2H, H-4	$\delta$ : desplazamiento químico q: quinteto t: triplete c: cuarteto m: multiplete ar: aromático sa: señal ancha int: se refiere a que el hidrógeno es intercambiable con D <sub>2</sub> O
2.77–2.83 (t)	2H, H-5	
3.19–3.27 (c)	2H, H-3	
7.12–7.17 (m)	1H, ar	
7.29–7.41 (m)	2H, ar	
7.89–7.94 (m)	1H, ar	
9.34 (sa)	1H, NH (int)	

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 8b)

La benzazepintiona **47** se metiló sobre el átomo de azufre con yoduro de metilo y el producto de reacción se lavó con solución de carbonato de potasio para obtener la imina **49**, siguiendo lo indicado en el procedimiento de la página 41.



Los lavados con solución de carbonato de potasio son requeridos para obtener la imina libre, que inicialmente se obtiene como una sal de hidroyoduro **52**.



El producto se obtuvo con un rendimiento de 92% y las siguientes características, que se comparan con las descritas en la literatura.

**Tabla 19** Características físicas para la imina **49**

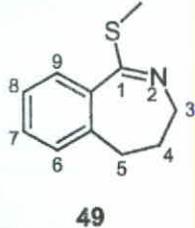
	Experimental <sup>1</sup>	Reportado <sup>2</sup>
Estado físico	líquido	líquido (61)
Color	café oscuro	

Fuente: <sup>1</sup>Datos obtenidos experimentalmente, <sup>2</sup>Datos obtenidos en referencia citada

La identidad de la imina **49** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

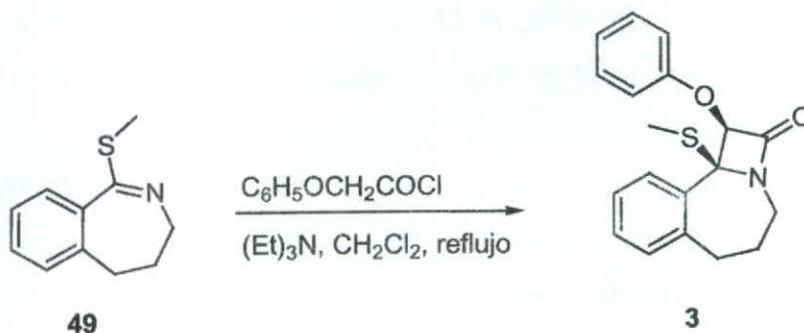
1. Espectrometría de masas (anexo 8c): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  191 es congruente con la fórmula molecular  $C_{11}H_{13}NS$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 9a):
  - a. la ausencia de la absorción a  $3176\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace N-H de la benzazepintiona **47** indica que no se trata de ésta
  - b. la absorción a  $1588\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo indica la presencia del enlace C=N
3. RMN-<sup>1</sup>H (anexo 9b): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los protones confirman la presencia de la imina **49** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 20** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la imina **49**

Experimental		 <b>49</b>
$\delta$ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	
2.18–2.29 (q)	2H, H-4	$\delta$ : desplazamiento químico q: quinteto s: singulete t: triplete m: multiplete ar: aromático
2.50 (s)	3H, SCH <sub>3</sub>	
2.56–2.62 (t)	4H, H-3 y H-5	
3.35–3.41 (t)		
7.18–7.39 (m)	3H, ar	
7.50–7.54 (m)	1H, ar	

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 9b)

Para obtener la azetobenzazepina **3**, la imina **49** se hizo reaccionar con cloruro de fenoxiacetilo en presencia de trietilamina, de acuerdo con lo indicado en el procedimiento de la página 41.



Al igual que con la preparación de la azetobenzazepina anterior, en este caso el cloruro de fenoxiacetilo también fue agregado lentamente a la mezcla de la imina **49** y trietilamina que se encontraban en baño de hielo, con lo cual se esperaba el isómero cis como producto exclusivo o mayoritario.

El producto se obtuvo con un rendimiento de 56% y las siguientes características:

**Tabla 21** Características físicas para la azetobenzazepina **3**

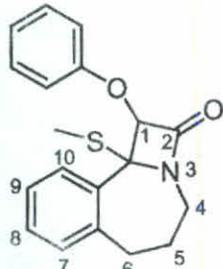
	Experimental
Estado físico	sólido
Color	blanco
Punto de fusión (° C)	132 – 133

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente;  
compuesto no reportado en el Chemical Abstracts

La identidad del compuesto **3** se estableció con base en los siguientes datos espectroscópicos:

1. Espectrometría de masas (anexo 9c): la presencia de un ion molecular a  $m/z$  325 es congruente con la fórmula molecular  $C_{19}H_{19}NO_2S$ .
2. Espectroscopía infrarroja (anexo 10a):
  - a. La ausencia de la absorción a  $1588\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=N de la materia prima **49** indica que no se trata de ésta
  - b. la absorción a  $1759\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia del enlace C=O.
3. RMN- $^1\text{H}$  (anexo 10b): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los protones confirman la presencia de la azetobenzazepina **3** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 22** RMN-<sup>1</sup>H — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina **3**

Experimental		 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>
$\delta$ en ppm (multiplicidad) [300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ]	Integración, asignación de señal	
1.70–1.86 (m)	1H, H de metileno	
2.04–2.16 (m)	1H, H de metileno	
2.23 (s)	3H, SCH <sub>3</sub>	
2.89–2.99 (c)	1H, H de metileno	
3.23–3.42 (m)	2H, H de metileno	
4.11–4.20 (m)	1H, H de metileno	
5.54 (s)	1H, H-1	
7.06 – 7.22 (m)	5H, ar	
7.25 – 7.40 (m)	4H, ar	

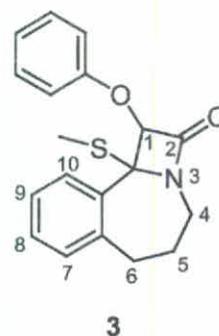
$\delta$ : desplazamiento químico  
 m: multiplete  
 s: singulete  
 c: cuarteto  
 ar: aromático

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexo 10b);  
 compuesto no reportado en el Chemical Abstracts

4. RMN-<sup>13</sup>C (anexo 10c y 11a): en el espectro de resonancia magnética nuclear las señales de los carbonos confirman la presencia de la azetobenzazepina **3** y fueron asignadas de la siguiente manera:

**Tabla 23** RMN-<sup>13</sup>C — Desplazamientos químicos para la azetobenzazepina **3**

Experimental	
$\delta$ (ppm) (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	Asignación de señal
13.44	SCH <sub>3</sub>
26.63	CH <sub>2</sub>
35.09	CH <sub>2</sub>
40.87	CH <sub>2</sub>
78.25	C cuaternario
89.93	CH
117.20–131.18	CH arom.
138.52	C cuaternario
140.57	C cuaternario
157.71	C cuaternario
164.51	C cuaternario

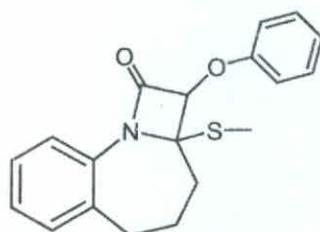
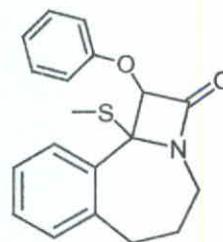


Fuente: Datos obtenidos experimentalmente (anexos 10c y 11a);  
compuesto no reportado en el Chemical Abstracts

5. El análisis por difracción de rayos X corresponde con la estructura del compuesto **3** e indica que los sustituyentes —OAr y —SCH<sub>3</sub> en el anillo  $\beta$ -lactámico están en posición cis (anexo 10b).

## IX. Conclusiones

- A. Siguiendo la ruta sintética en cinco pasos propuesta, partiendo de la  $\alpha$ -Tetralona como sustrato, fue posible la síntesis de cada una de las azetobenzazepinas 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1] benzazepin-1(2*H*)-ona **2** y 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[2,1-a][2]benzazepin-2(1*H*)-ona **3**.

**2****3**

- B. La identidad de cada uno de los compuestos intermediarios **43**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48** y **49** se confirmó por al menos dos de los siguientes métodos: espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN-<sup>1</sup>H) y espectrometría de masas.
- C. La identidad de los productos finales **2** y **3**, se confirmó por espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN-<sup>1</sup>H), resonancia magnética nuclear de carbono (RMN-<sup>13</sup>C), espectrometría de masas y difracción de rayos X.

## X. Recomendaciones

- A.** Ensayar si es posible omitir los lavados con carbonato de potasio en la preparación de las benzazepinas **48** y **49** dejando éstas como sales de hidroyoduro y substituirlos por el uso de una mayor cantidad de trietilamina, a razón de 3 moles de trietilamina por cada mol de la imina, en el procedimiento final para la preparación de las azetobenzazepinas **2** y **3**. De resultar posible esto permitirá acortar la síntesis al eliminar una actividad del procedimiento.
- B.** Evaluar la citotoxicidad de las azetobenzazepinas 2-fenoxi-2a-(metilsulfanil)-2a,3,4,5-tetrahidroazeto[1,2-a][1]benzazepin-1(2*H*)-ona **2** y 1-fenoxi-10b-(metilsulfanil)-4,5,6,10b-tetrahidroazeto[2,1-a][2]benzazepin-2(1*H*)-ona **3** para establecer si presentan o no actividad anticancerígena.

## XI. Referencias

1. Martínez, R., et.al. 2002. Synthesis of novel furo, thieno and benzazetoazepines and evaluation of their citotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (Inglaterra) 12:1675-1677
2. Russo, Eugene. 2003. Life beyond synthesis. *Nature* (Londres) 424:594-596
3. Gupta, S.P. 1994. Quantitative structure-activity relationship on anticancer drugs. *Chem. Rev.* (Washington) 94:1507-1551
4. Neidle, S. y Thurston, D.E. 2005. Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies. *Nature Reviews Cancer* (Londres) 5:285-296
5. Gringauz, A. 1997. Introduction to medicinal chemistry; how drugs act and why. Nueva York, Wiley-VCH, Inc. 721 p.
6. Carmichael, J. 1994. Current issues in cancer: Cancer chemotherapy: indentifying novel anticancer drugs. *BMJ* (Londres) 308:1288-1290
7. Martínez, R. y Chacón-García, L. 2005. The search of DNA-Intercalators as antitumoral drugs: What it worked and what did not work. *Current Medicinal Chemistry* 12:127-151
8. Martínez, R., et.al. 2000. Synthesis of the new triheterocyclic system C<sub>3</sub>N-C<sub>4</sub>N-C<sub>6</sub>N; 3-aryl-2,5,5-trimethyl-9a-methylsulfanyl-9-phenoxy-4,5,6,8,9,9a-hexahydro-3H-azeto[1,2-a]pyrrolo[3,2-c]azepin-8-ones. *Heterocycles* 53(3):557-570
9. National Cancer Institute. 2000. Data by NSC number 700497 consultado el 30 de marzo de 2005. Disponible en [http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/cancer\\_open\\_compounds.html](http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/cancer_open_compounds.html)
10. Smith, P.A.S. 1966. The chemistry of open-chain organic nitrogen compounds. Nueva York, W. A. Benjamin, Inc. Vol. 2. 531 p.

11. Donaruma, L.G. y Heldt, W.Z. 1960. The Beckmann Rearrangements. *In* Cope, A.C. Organic Reactions. Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. Vol. 11. pp. 1-156
12. Roberts, J.D. y Caseiro, M.C. 1964. Basic principles of organic chemistry. Nueva York, W. A. Benjamin, Inc. 1315 p.
13. March, J. y Smith, M.B. 2001. Advanced organic chemistry; reactions, mechanisms and structure. 5ed. Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 2083 p.
14. Carey, F.A. y Sundberg, R.J. 2000. Advanced organic chemistry; part A, structure and mechanisms. 4ed. Nueva York, Plenum Publishers. 823 p.
15. Katritzky, A.R. y Boulton, A.J. 1974. Advances in heterocyclic chemistry. Nueva York, Academic Press. Vol. 17. 360 p.
16. Barton, D. y Ollis, W.D. 1979. Comprehensive organic chemistry; the synthesis and reactions of organic compounds. Oxford, Pergamon Press, Vol. 2. 1329 p.
17. Gawley, R. E. 1988. The Beckmann reactions; rearrangements, elimination-additions, fragmentations and rearrangement-cyclizations. *In* Kende, A.S. 1988. Organic reactions. Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. Vol. 35 1-420 pp.
18. Lwowsky, W. 1984. Small and Large Rings. Oxford, Pergamon Press. 867 p. (Katritzky, A.R. y Rees, C.W. 1984. Comprehensive heterocyclic chemistry – the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds. Vol. 7)
19. Rosowsky, A. 1984. Azepines; part 1. Nueva York, John Wiley & sons. 822 p. (Weissberger, A. y E.C. Taylor. 1984. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 43)
20. Cava, M.P. y Levinson, M.I. 1985. Thionation reactions of Lawesson's reagents. *Tetrahedron* (Inglaterra) 41(22):5061-5087
21. Hurd, R.N. y DeLaMater, G. 1961. The preparation and chemical properties on thionamides. *Chem. Rev.* (Washington) 61:45-86

22. Schreeren, J.W., Ooms, P. H. J. y Nivard, R. J. F. 1973. A general procedure for the conversion of a carbonyl group into a thione group with tetraphosphorus decasulfide. *Synth. Commun.* (Stuttgart) pp. 149-151.
23. Cherkasov, R.A., Kutyrey, G. A. y Pudovik, A. N. 1985. Organothiophosphorus reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* (Inglaterra) 41(13):2567-2624
24. Paquett, L.A. 1995. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Chichester, John Wiley & Sons Vol. 1. 799 p.
25. Rauchfuss, T.B. y Zank, G.A. 1986. Mechanistic studies on the thiation of carbonyls by Lawesson's reagents: the role of a 3-coordinate phosphorus (V) species. *Tetrahedron Lett.* (Inglaterra) 27(30):3445-3448.
26. Walter, W. y Voss, J. 1970. The chemistry of thioamides. In Zabicky, J. 1970. The Chemistry of Amides. Londres, Interscience Publishers. pp. 383-475.
27. Carey, F.A. y Sundberg, R.J. 1997. Advances organic chemistry; part B: reactions and synthesis. 3 ed. Nueva York, Plenum Press. 800 p.
28. Roger, R. y Neilson, D.G. 1961. The chemistry of imidates. *Chem. Rev.* (EEUU) 61:179-211
29. Neilson, D. G. 1975. Imidates including cyclic imidates. In Patai, S. 1975. The Chemistry of Amidines and Imidates. Londres, John Wiley & Sons pp. 385-489
30. Neilson, D. G. 1991. Imidates including cyclic imidates. Patai, S. y Pappoport, Z. 1991. The Chemistry of Amidines and Imidates. Chichester, John Wiley & Sons. pp. 425-483
31. Nishiyama, H., Nagase, H. y Ohno, K. 1979. Reaction of some amides and thioamides with diazomethane catalized by silica gel. *Tetrahedron Lett.* (Inglaterra) 48:4671-4674
32. Mukerjee, A.K. y Srivastava, R. C. 1973. Syntheses of  $\beta$ -lactams. *Synthesis* (Alemania) pp. 327-346

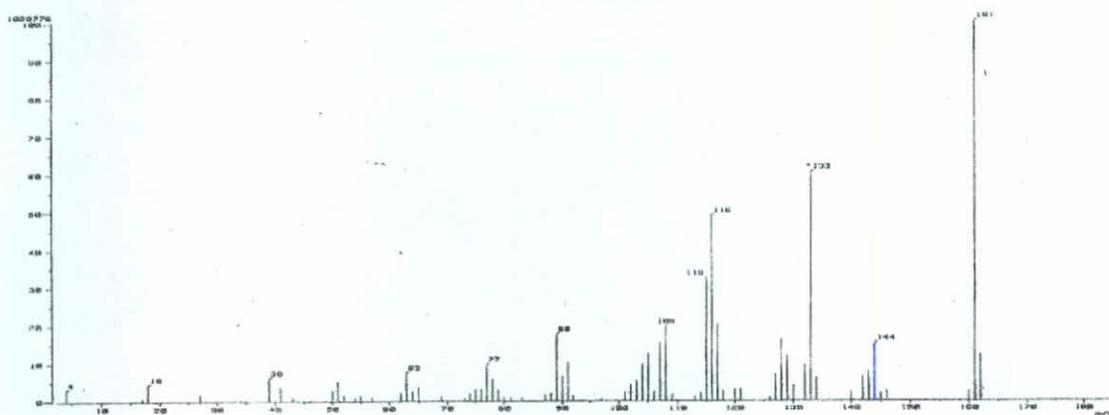
33. Mukerjee, A.K. 1978.  $\beta$ -lactams: retrospect and prospect. *Tetrahedron* (Inglaterra) 34:1731-1767.
34. Sandhu, J.S. y Sain, B. 1987. Some recent advances in the chemistry of imines, in particular cycloaddition reactions. *Heterocycles* (Japón) 26(3):777-818
35. Govindachari, T.R., et.al. 1984. Some recent work on schiff bases, imines and iminium salts in synthetic heterocyclic chemistry; a review. *Heterocycles* (Japón) 22(3):585-655
36. Bose, A.K., et.al. 1967. Studies on lactams – V; 3-azido-2-azetidiones. *Tetrahedron* (Inglaterra) 23:4769-4776
37. Harada, K. 1970. Additions to azometine group. In Patai, S. 1970. The chemistry of the carbon-nitrogen double bond. Londres, Interscience Publishers. pp. 255-298
38. Moore, H.W., Hernandez, L. y Chambers, R. 1978. Cyanoketens; mechanism of cycloaddition of chlorocyanoketen to imidates. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 100:2245-2247
39. Arrieta, A., Lecea, B y Cossío, F. P. 1998. Origins of the stereodivergent outcome in the staudinger reaction between acyl chlorides and imines. *J. Org. Chem.* (EEUU) 63(17):5869-5876
40. Bose, A.K., Spiegelman, G. y Manhas, M. S. 1971. Studies on lactams; part XVI: stereochemistry of  $\beta$ -lactam formation. *Tetrahedron Lett.* (Inglaterra) 34:3167-3170
41. Bose, A.K., Chiang, H. y Manhas, M. S. 1972. Studies on the mechanism of  $\beta$ -lactam formation. *Tetrahedron Lett.* (Inglaterra) 40:4091-4094
42. World Health Organization. 2005. WHO cancer control programme. Consultado el 28 de marzo de 2005. Disponible en <http://www.who.int/cancer/en/>
43. Villeda E., Mynor R. 2005. Registro de cáncer en Guatemala. [disco compacto] Guatemala. Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Valle S. 1 disco

44. Kipping, F. y A. Hill. 1899.  $\alpha$ -Ketotetrahydronaphtalene. *J. Chem. Soc.* (Inglaterra) 75:144-153
45. Sawa, Y., T. Kato, T. Masuda, M. Hori y H. Fujimura. 1975. Studies on the synthesis of analgesics. IV Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzazepin derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* (Japón) 23(9): 1917-1927.
46. Cañas, R. C. 2002. Síntesis y evaluación citotóxica de la 1,2,3,4,5,6,11-hexahidro-7-metoxi-10b-metilsulfanil-1-fenoxi-2-oxo-azeto[2,1-a] benzazepina. México. 47 p. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica Biológica. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química.
47. Pippich, S. y H. Bartsh. 1996. Synthesis of new pyridazino anellated heterocyclic via inverse-electron-demand Diels-Alder reactions on cyclic keten-S,N-acetals. *Heterocycles* (Japón) 43(9): 1967-1974.
48. Pippich, S., Bartsh, H y Erker, T. T. 1997. Studies on the Chemistry on O,N- and S,N,- containing heterocycles. Investigations on the synthesis of new tricyclic  $\beta$ -lactams via [2+2] cycloaddition reaction. *J. Heterocyclic Chem.* (EEUU) 34:823-828
49. Gilmore, R. C. 1951. Cyclization of aryl-aliphatic esters with Phosphorus pentoxide in phosphorus acid. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 73(12): 5879-5880.
50. Smith, P. A. 1948. The Schmidt Reaction: experimental conditions and mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 70(1): 320-323.
51. Kipping, F. S. y Hill, A. 1899.  $\alpha$ -Ketotetrahydronaphtalene. *J. Chem. Soc. Transactions Part I* (Inglaterra) 75: 144-153.
52. Pollock, J. R. A. y Stevens, R. 1965. Dictionary of organic Compounds. 4a. ed. Londres. Eyre & Spottiswoode Ltd. v. 2 pp. 1040-1041.
53. Grunewald, G. L. y Dahanukar, V. H. 1994. Synthesis of 3-alkyl-8-substituted- and 4-hidroxy-8-sustituted-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-banzazepines. *J. Heterocyclic Chem.* (EEUU) 31:1609-1617.

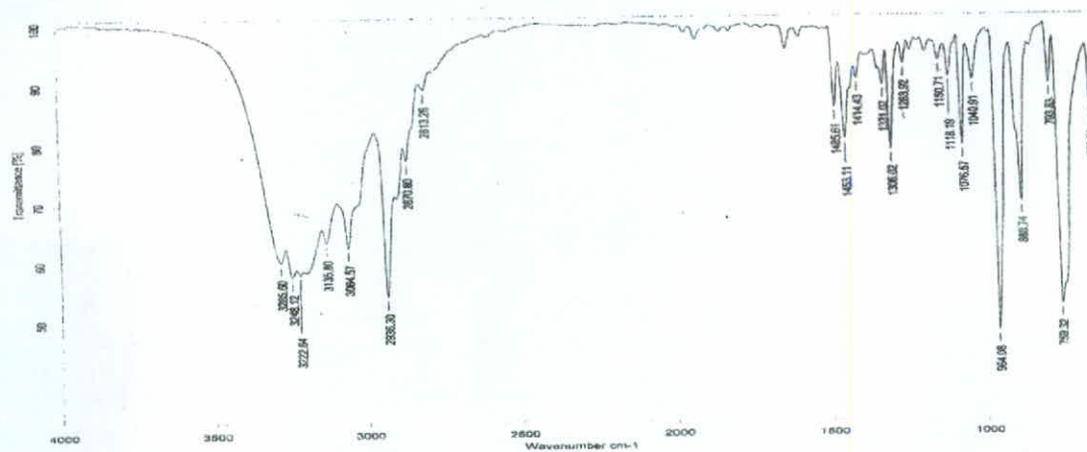
54. Horning, E.C.; Stromberg, V.L. y Lloyd, H.A. 1952. Beckmann rearrangements – an investigation of special cases. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 74: 5153-5155.
55. Meyers, A.I. y Hutchings, R.H. 1993. The asymmetric synthesis of  $\alpha$ -alkyl-2,3,4,5-Tetrahydro-benzazepines and benzo[ $\beta$ ]-1-azabicyclo[5,3,1]decanes. *Tetrahedron* (Gran Bretania) 49:1807-1820
56. Lansbury, P. T. ; Colson, J. G. y Mancuso, N. R. 1964. Electrophilic bond insertion by cationic nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 86(23): 5225-5230.
57. Lansbury, P. T. y Mancuso, N. R. 1966. Further studies of bond insertion and nonstereospecific Beckmann Rearrangements in 7-alkyl- $\alpha$ -indanono oximes. *J. Am. Chem. Soc.* (EEUU) 88(6): 1205-1212.
58. Sudan, S.; Gupta, R. y Kachroo, P. L. 1992. A Schmidt Reaction of indanones and tetralones with  $\text{HN}_3\text{-BF}_3$  (etherate). *Indian J. of Chem.* (India) 31B(9): 610-612.
59. Mori, M.; Chiba, K y Ban, Y. 1978. Reactions and Syntheses with Organometallic compounds. 7. Synthesis of Benzolactams by palladium-catalyzed amidation. *J. Org. Chem.* (EEUU) 43(9): 1684-1687.
60. Barsky, L.I. y Bencze, W.L. 1971. Hypoglycemic cyclic amides. *J. Med. Chem.* 14(1): 40-44
61. Davies, R. V. et. al. 1977. Intramolecular cyclization of arylalkyl isothiocyanates. Part 3. Synthesis of 4,5-dihidro-3H-2-benzazepines and 7,8-dihidro-6H-thieno[3,2-c]azepines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (Inglaterra) 2357-2364.

**XII. Anexos**

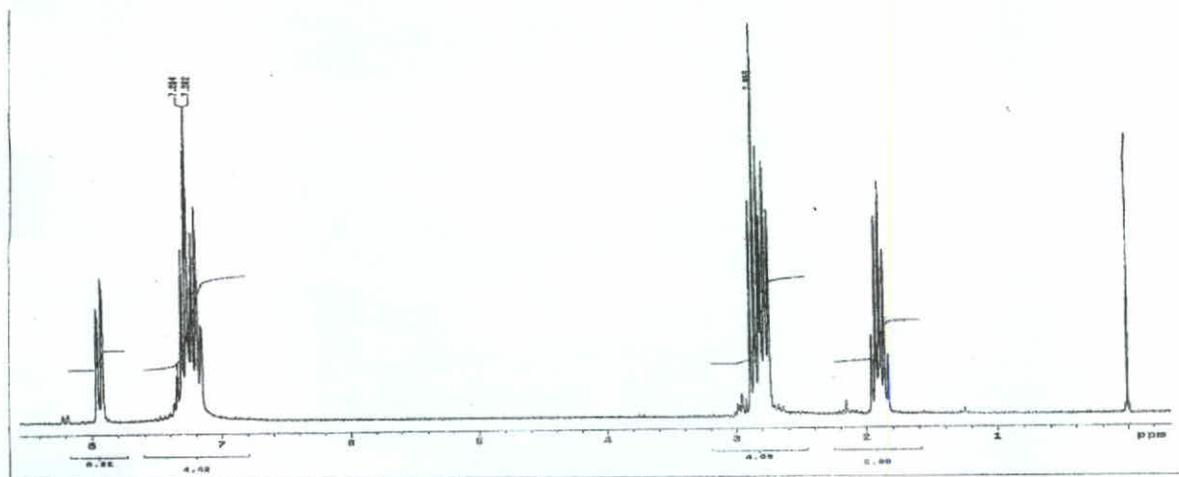
## Anexo No. 1



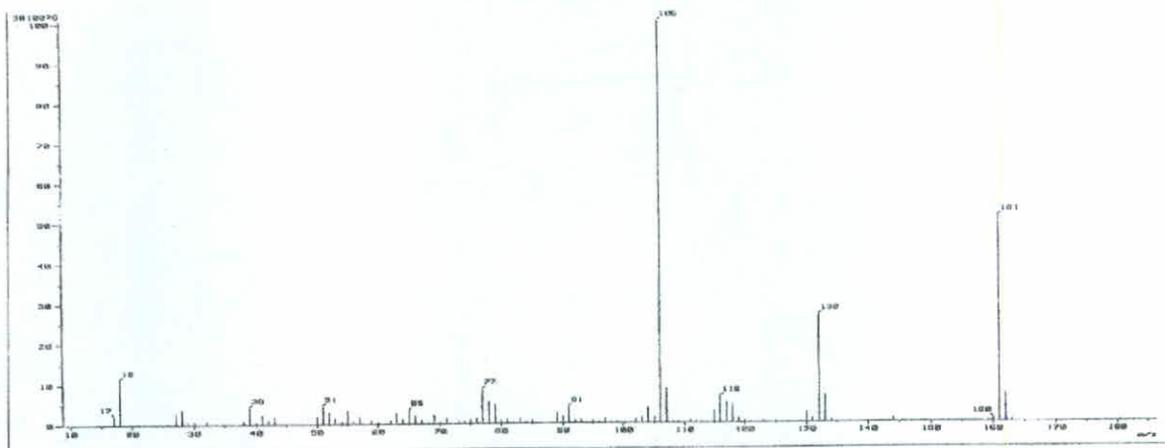
(a) espectro de masas para oxima 43



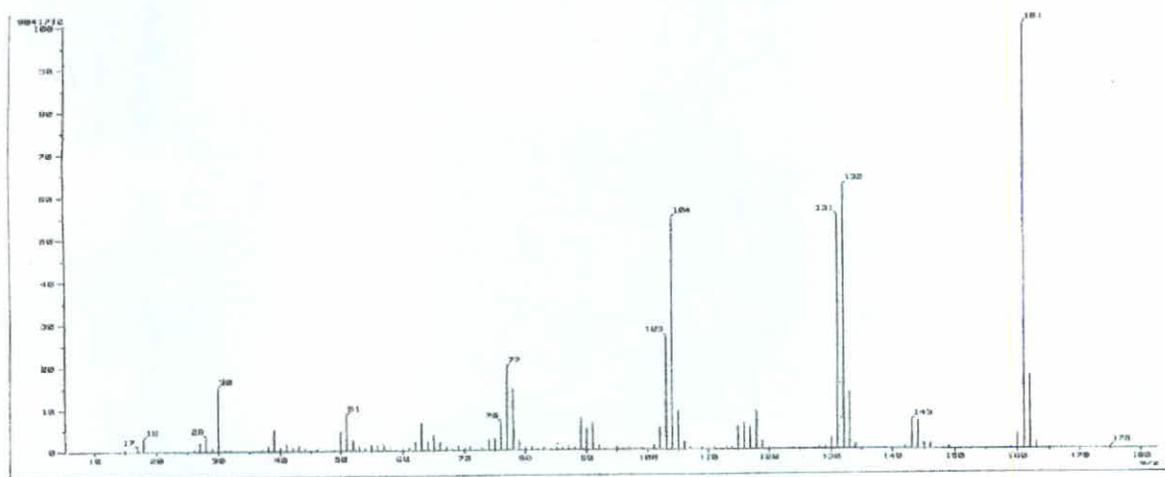
(b) espectro infrarrojo para oxima 43

(c) RMN- $^1\text{H}$  para oxima 43

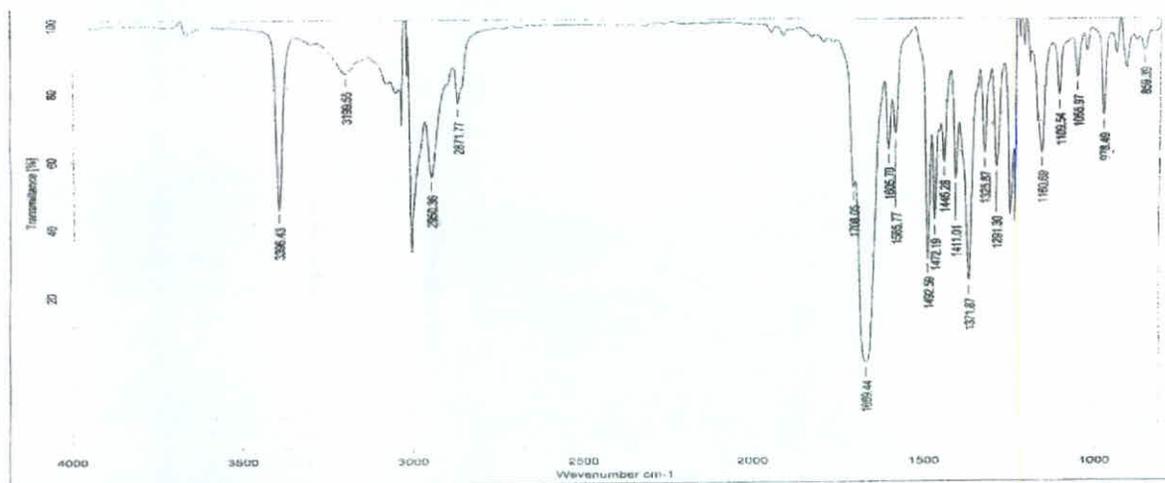
Anexo No. 2



(a) espectro de masas para benzazepinona 44

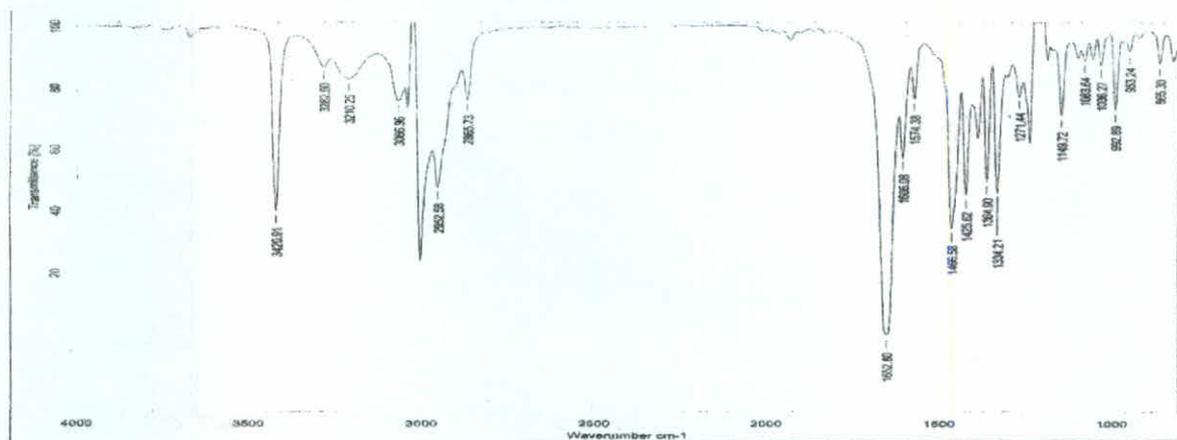


(b) espectro de masas para benzazepinona 45

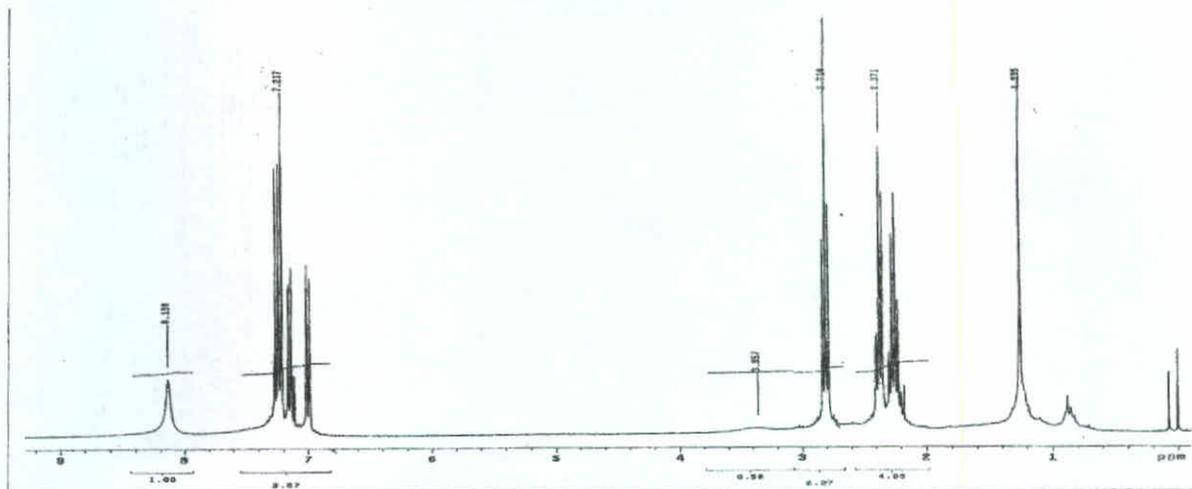
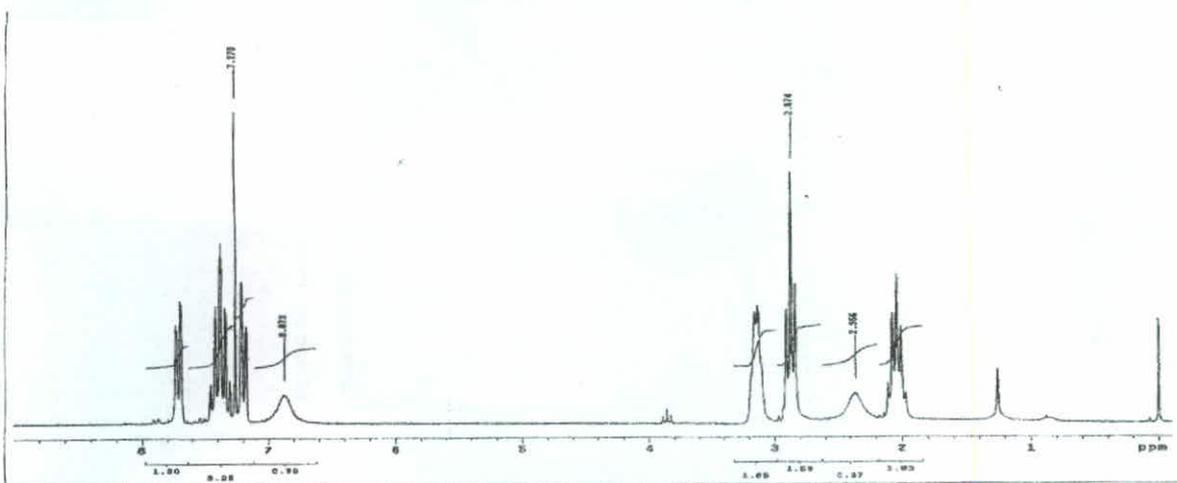


(c) espectro infrarrojo para benzazepinona 44

## Anexo No. 3

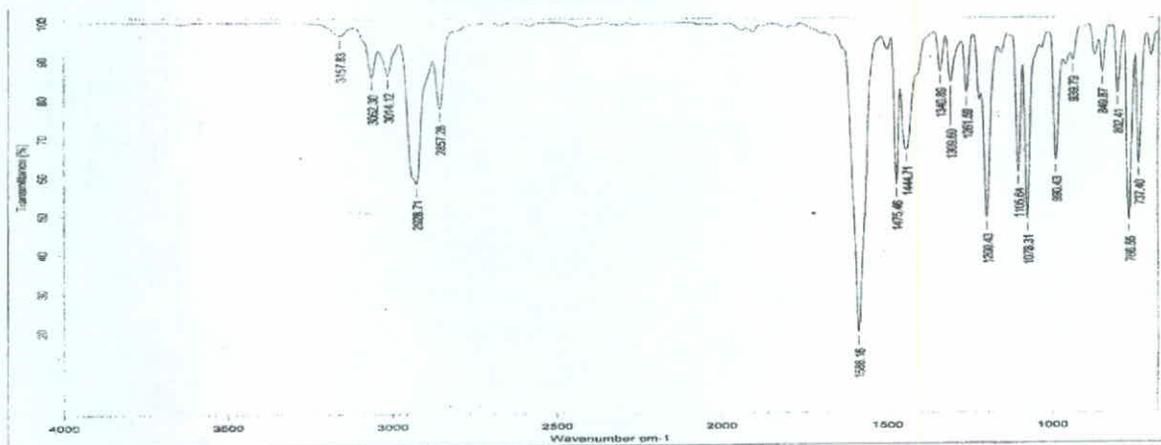


(a) espectro infrarrojo para benzazepinona 45

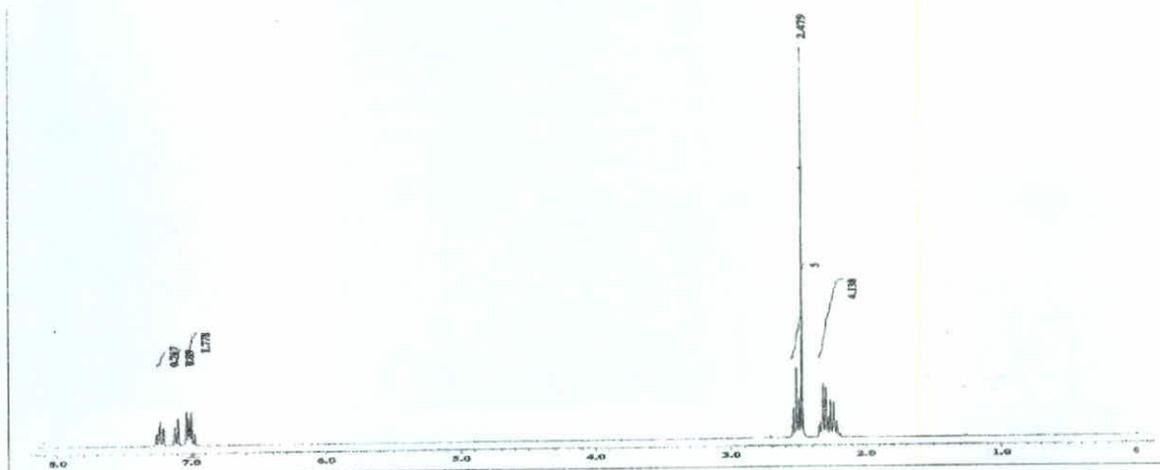
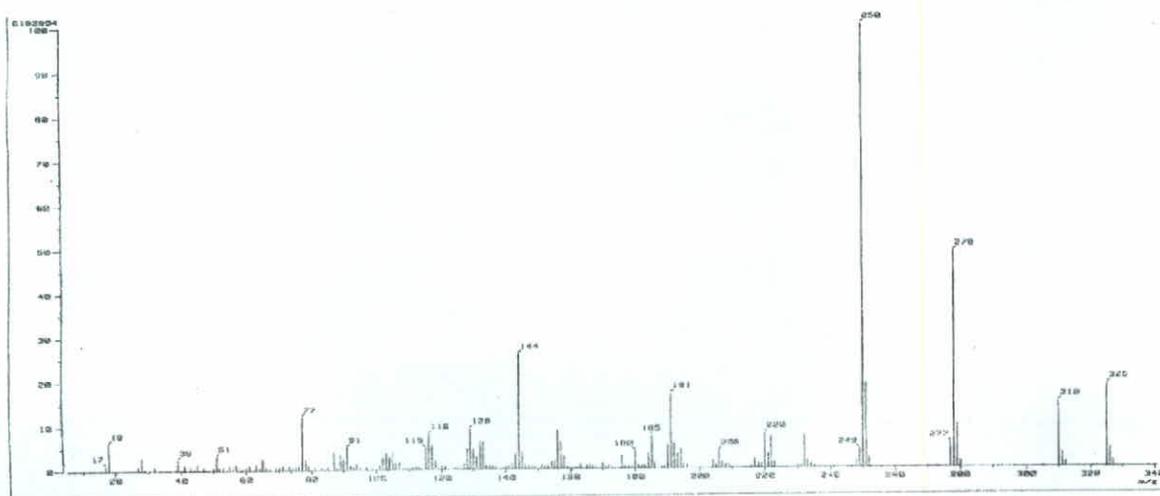
(b) RMN-<sup>1</sup>H para benzazepinona 44(c) RMN-<sup>1</sup>H para benzazepinona 45



## Anexo No. 5

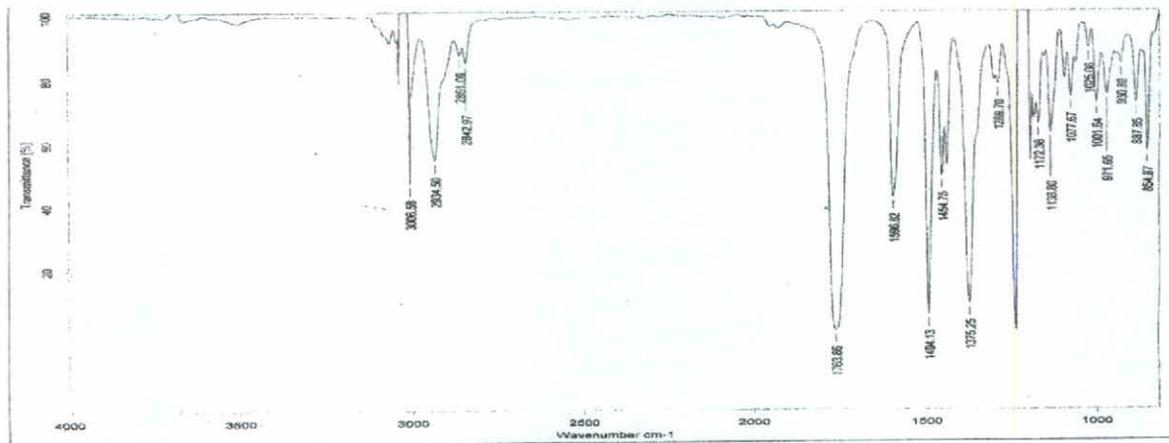


(a) espectro infrarrojo para benzazepina 48

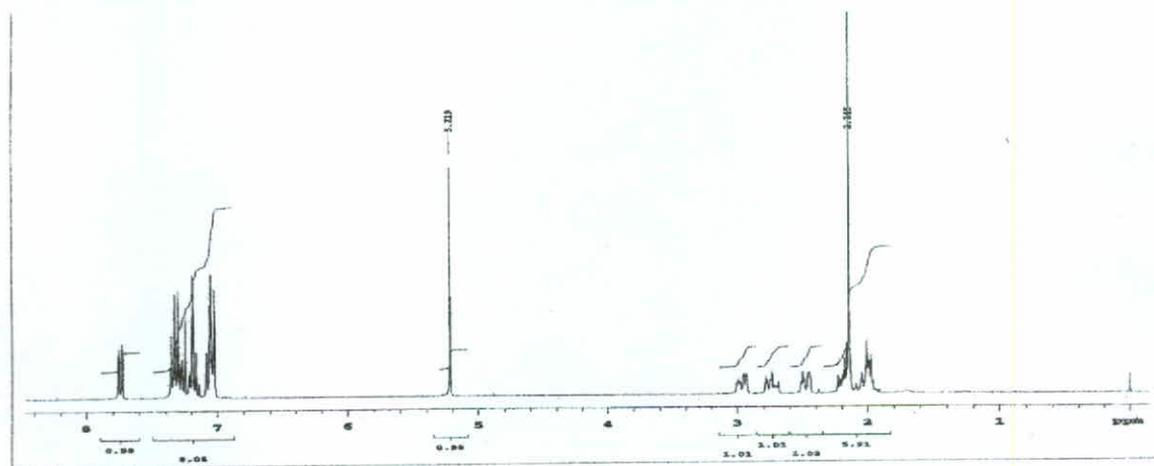
(b) RMN-<sup>1</sup>H para benzazepina 48

(c) espectro de masas para azetobenzazepina 2

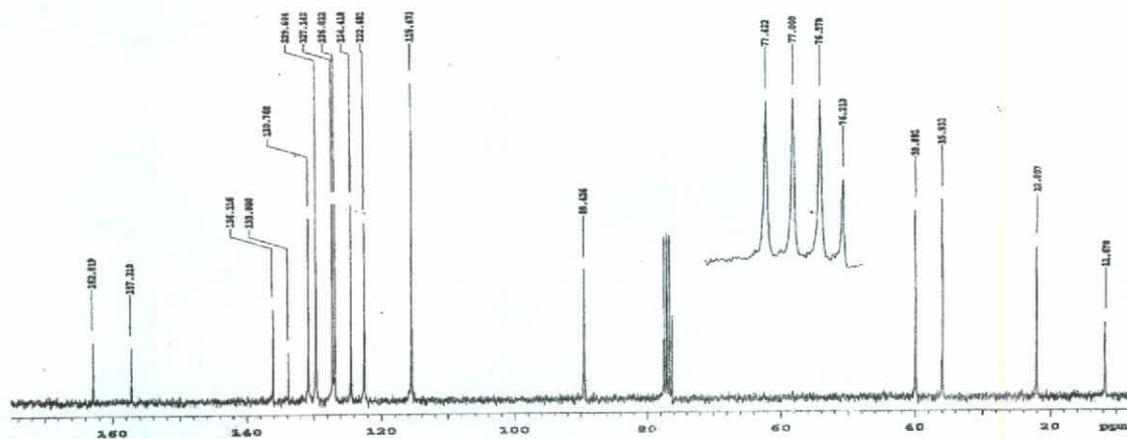
Anexo No. 6



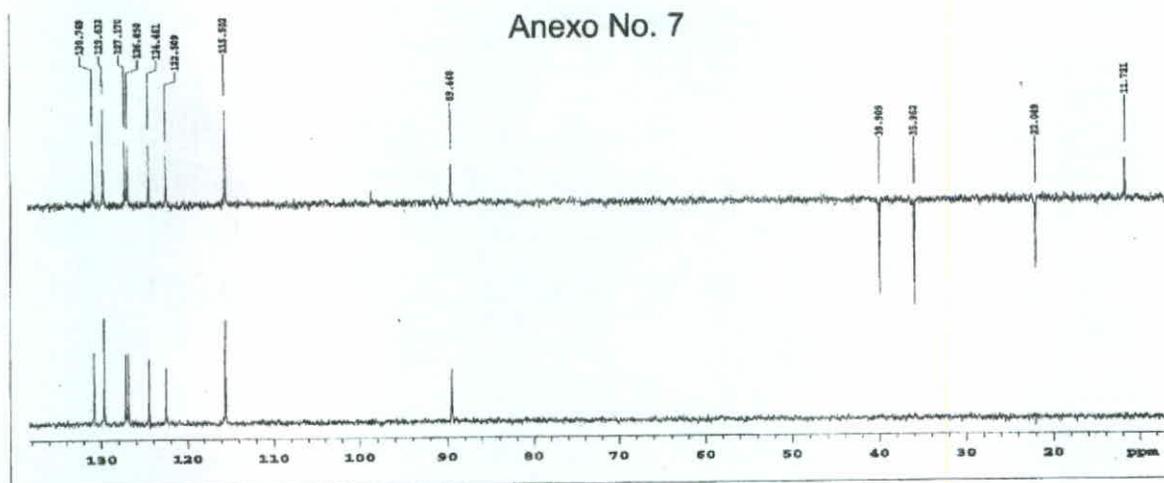
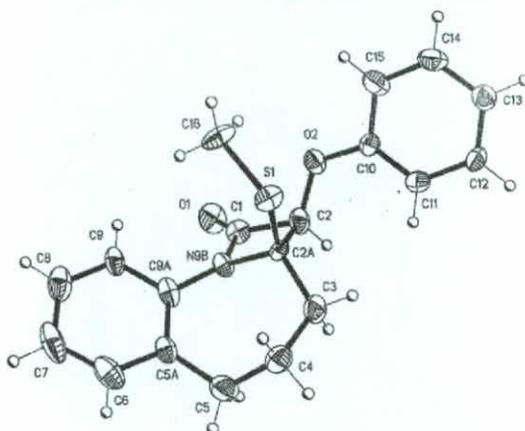
(a) espectro infrarrojo para azetobenzazepina 2



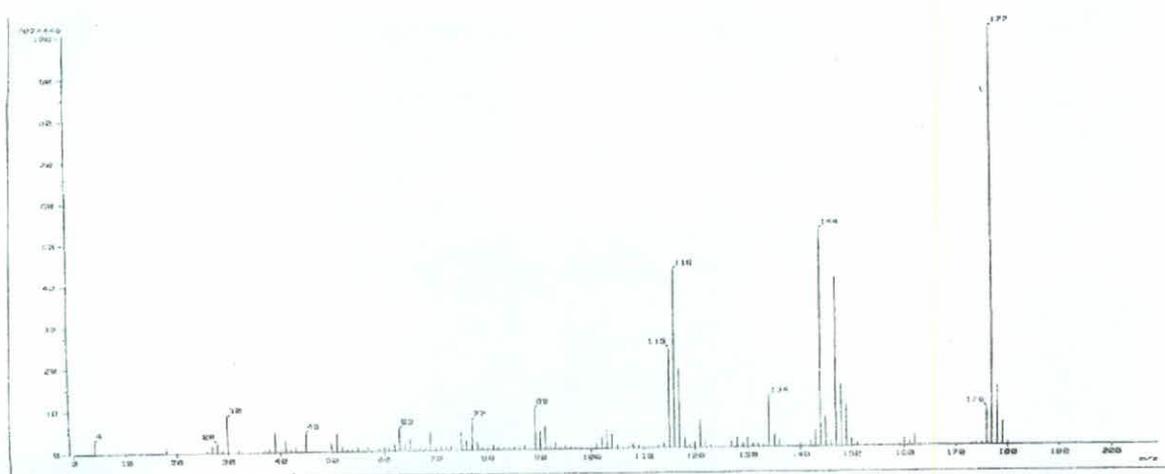
(b) RMN-<sup>1</sup>H para azetobenzazepina 2



(c) RMN-<sup>13</sup>C para azetobenzazepina 2

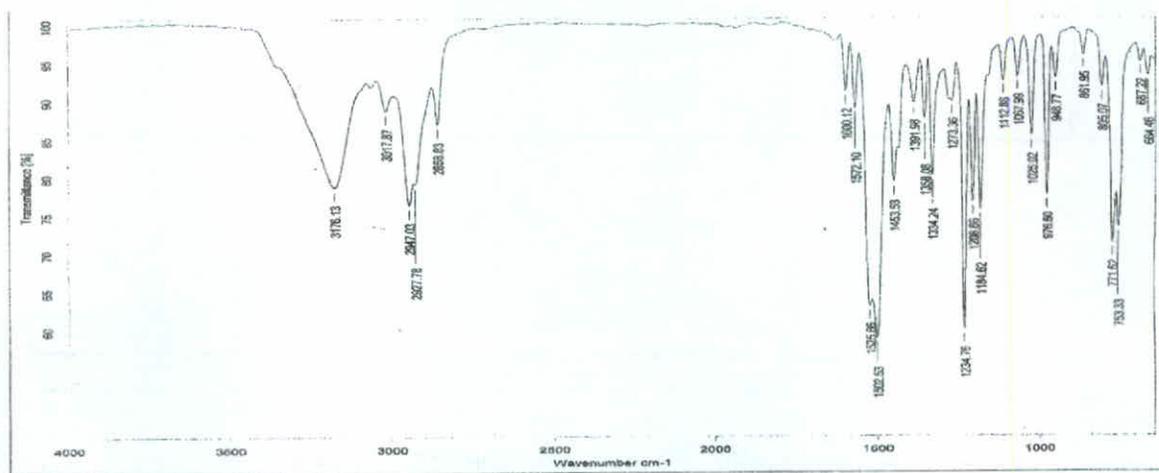
(a) dept RMN- $^{13}\text{C}$  para acetobenzazepina 2

(b) difracción de rayos X para acetobenzazepina 2

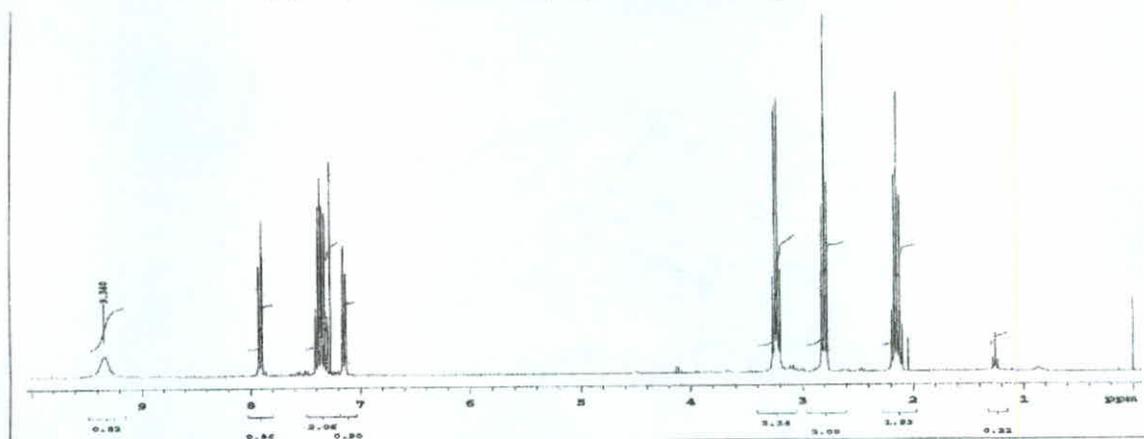
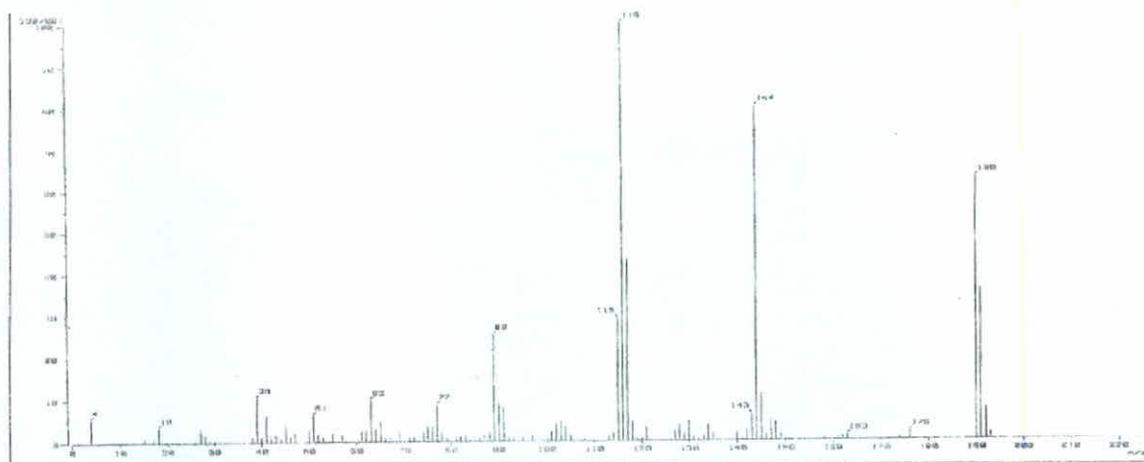


(c) espectro de masas para benzazepintion 47

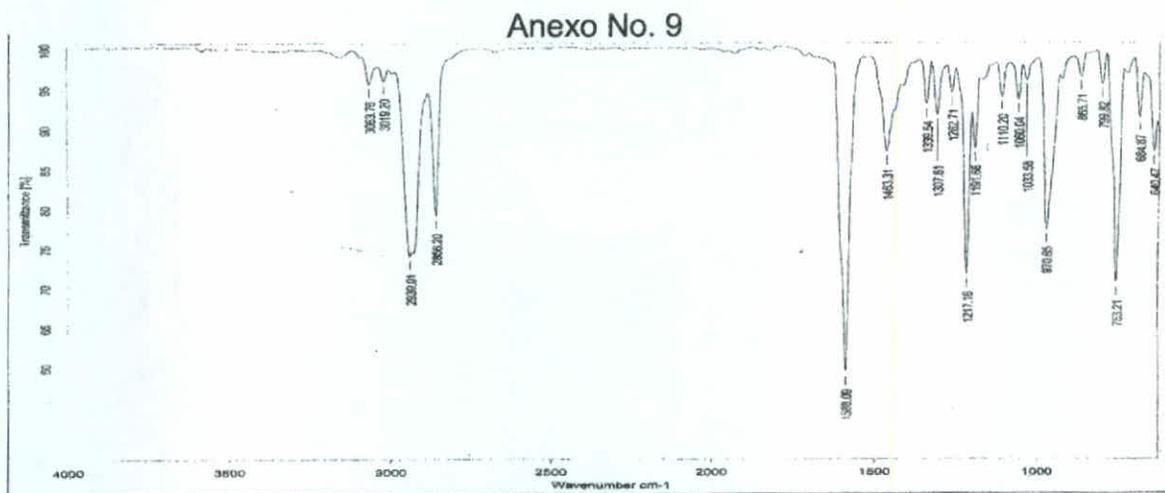
## Anexo No. 8



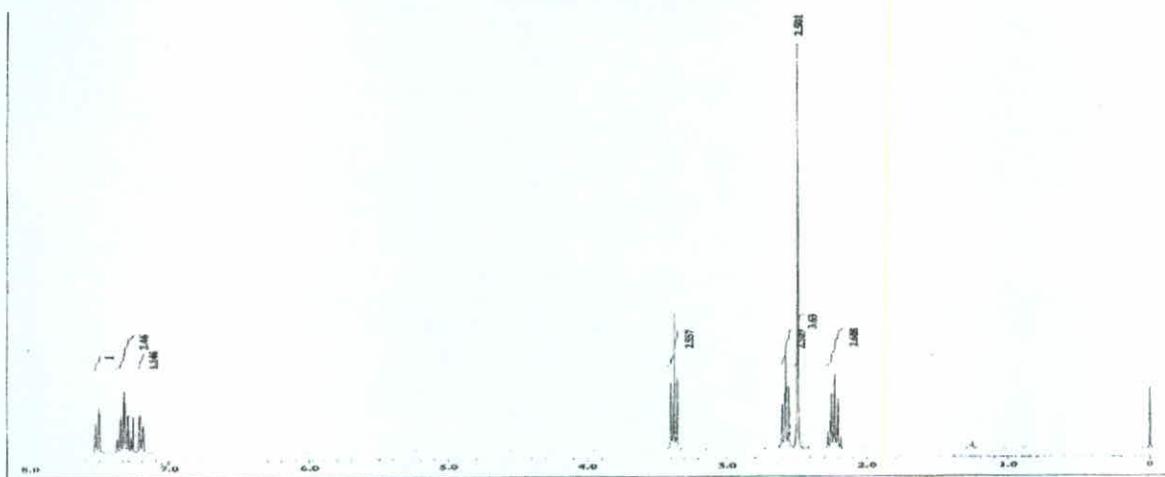
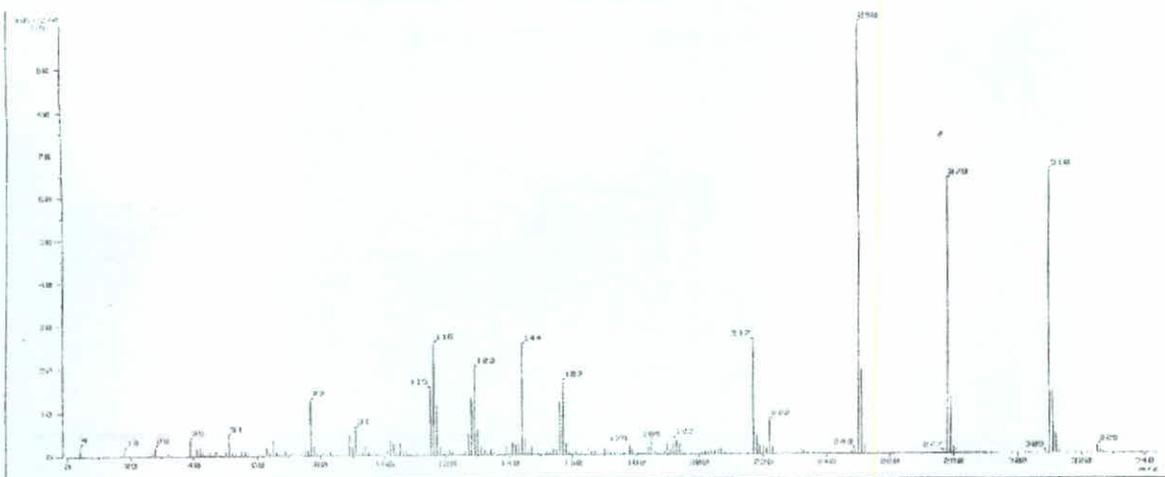
(a) espectro infrarrojo para benzazepintiona 47

(b) RMN-<sup>1</sup>H para benzazepintiona 47

(c) espectro de masas para benzazepintiona 49

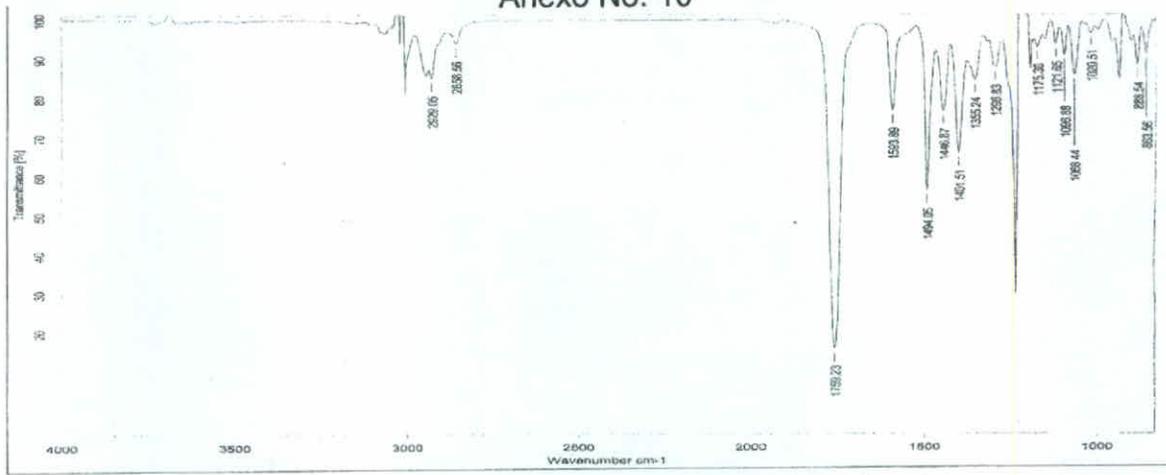


(a) espectro infrarrojo para benzazepina 49

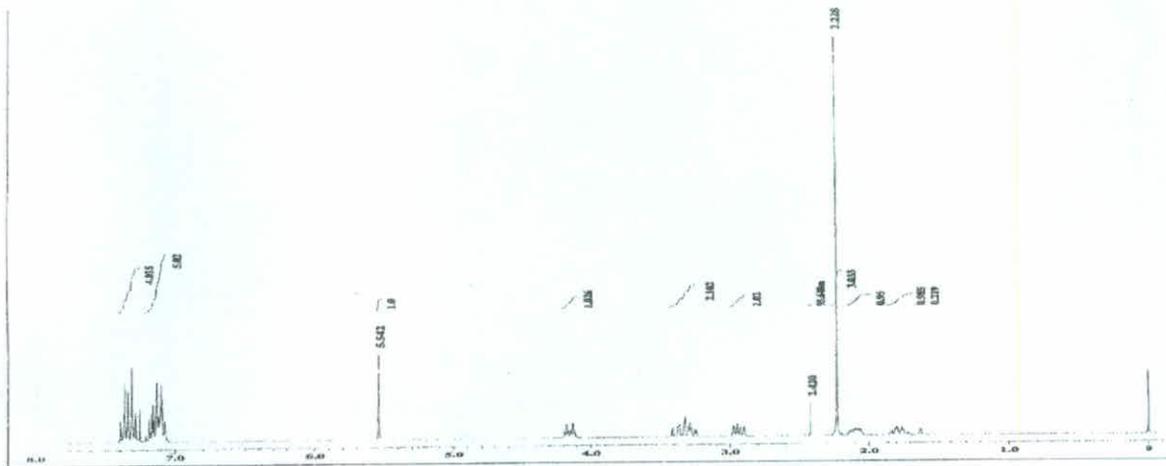
(b) RMN-<sup>1</sup>H para benzazepina 49

(c) espectro de masas para acetobenzazepina 3

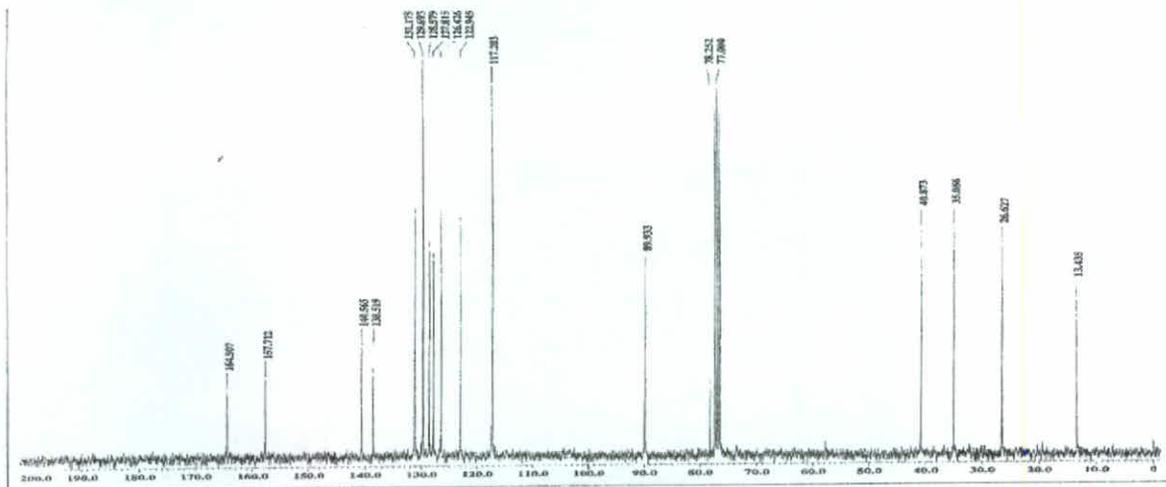
Anexo No. 10



(a) espectro infrarrojo para azetobenzazepina 3

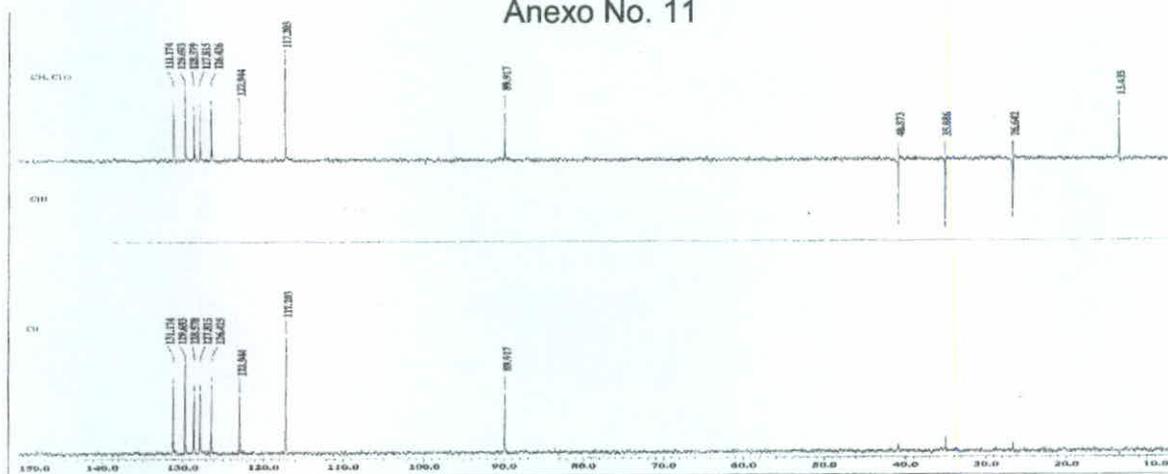
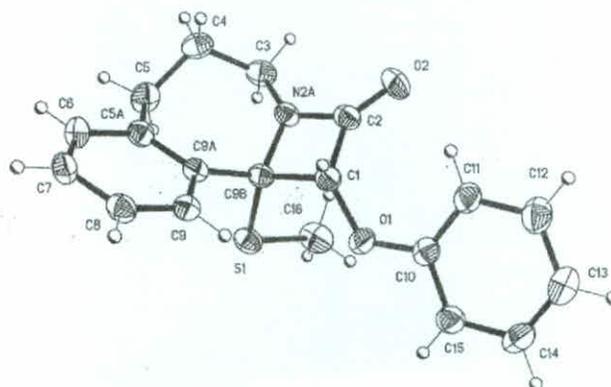


(b) RMN-<sup>1</sup>H para azetobenzazepina 3

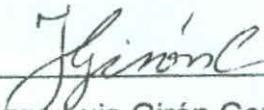


(c) RMN-<sup>13</sup>C para azetobenzazepina 3

## Anexo No. 11

(a) dept RMN- $^{13}\text{C}$  para acetobenzazepina 3

(b) difracción de rayos X para acetobenzazepina 3



Br. Jorge Luis Girón Cordón

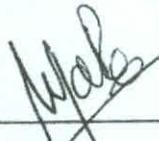
Tesista



M.A. Idolly Carranza

Asesora

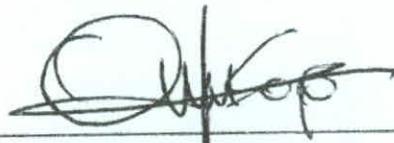
Universidad de San Carlos de Guatemala



PhD. Roberto Martínez

Asesor

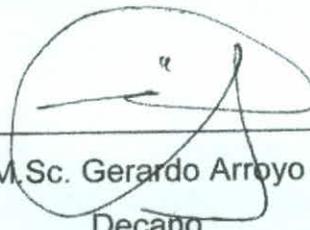
Universidad Nacional Autónoma de México



Lic. Pablo Oliva

Director

Escuela de Química



M.Sc. Gerardo Arroyo

Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Universidad de San Carlos de Guatemala