

29  
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

DISEÑO DE FARMACOS, SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

"Síntesis y caracterización de las 2a- (m- y p-R-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a,3-tetrahidroazeto [1,2,4,5] benzodiazepin-1onas"

SECRETARÍA DE ESTADOS  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

INFORME DE SERVICIO SOCIAL QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA: PAULINA EDITH HERNANDEZ NAVA

ASESORES:  
Dr. ROBERTO MARTINEZ  
M. en C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO

EXALA DE ORIGEN





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo Informe de Servicio Social: Diseño de Fármacos, Síntesis y Actividad Biológica. Síntesis y Caracterización de las 2a-(m y p-R-fenil) -4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidro azeto[1, 2][1, 5] benzodiazepin-1-onas.

que presenta la pasante: Paulina Edith Hernández Nava  
con número de cuenta: 8606685-3 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga .

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 29 de Agosto de 199 5

PRESIDENTE

M. en C. Guadalupe Pérez Caballero

VOCAL

Dr. Roberto Martínez

SECRETARIO

Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

1er. SUPLENTE

M. en C. José Luis Arias Téllez

2do. SUPLENTE

Q.F.B. Brigida del Carmen Camacho E. *Brigida del Carmen Camacho E.*

**ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNAM, BAJO LA DIRECCION DEL DR. ROBERTO MARTINEZ Y EL M. EN C. ENRIQUE ANGELES, CON APOYO ECONOMICO DE LA DGAPA DENTRO DEL PROYECTO ( PAPIIT ) IN-300293.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**MI FORMACION HA SIDO EN TORNO DE DOS PERSONAS A LAS CUALES LES BRINDO ESTE TRABAJO, QUE ES EL RESULTADO DEL CUIDADO QUE, A SU MODO, HAN TRATADO DE DARME.**

**GRACIAS MAMA**

**GRACIAS PAPA**

**A MIS HERMANOS ENRIQUE, CESAR, GUSTAVO, TERESA, PILAR Y PORFIRIO, TRATARE DE NO DEFRAUDAR LA CONFIANZA Y CARIÑO QUE ME HAN DADO CADA UNO A SU MOMENTO.**

**LAS AMIGAS Y AMIGOS DE LOS CUALES ME RODEO, SON PERSONAS EXITOSAS QUE SIEMPRE VAN MAS ALLA DE SU HORIZONTE, SIN QUE PERMITAN QUE UNO SE QUEDE REZAGADO.**

**AL DR. MARCO BRITO, M. EN C. RUBEN A. TOSCANO Y M. EN C. ENRIQUE ANGELES POR EL APOYO RECIBIDO.**

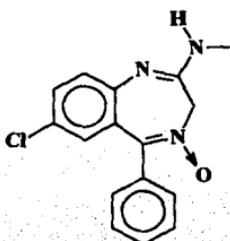
**UN ESPECIAL AGRADECIMIENTO AL DR. ROBERTO MATINEZ POR SU ASESORIA, CONFIANZA, PACIENCIA Y APOYO QUE ME DEDICO EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.**

## **CONTENIDO**

|                                  | <b>PAG</b> |
|----------------------------------|------------|
| <b>I. INTRODUCCION</b>           | <b>1</b>   |
| <b>II. OBJETIVOS</b>             | <b>2</b>   |
| <b>III. GENERALIDADES</b>        | <b>3</b>   |
| <b>IV. PARTE EXPERIMENTAL</b>    | <b>12</b>  |
| <b>V. RESULTADOS Y DISCUSION</b> | <b>17</b>  |
| <b>VI. CONCLUSIONES</b>          | <b>32</b>  |
| <b>VII. ESPECTROS</b>            | <b>33</b>  |
| <b>VIII. BIBLIOGRAFIA</b>        | <b>45</b>  |

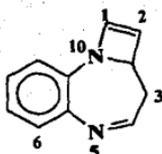
## **INTRODUCCION**

Desde la introducción del Librium (Figura 1) en 1960<sup>1</sup> y la posterior detección del mecanismo de acción vía del receptor del ácido  $\gamma$ -amino butírico,<sup>2</sup> las benzodiazepinas han estimulado la explotación de la química de estos compuestos. Algunos de los desarrollos más interesantes son las benzodiazepinas que contienen un anillo heterocíclico adicional fusionado a las diferentes caras del anillo diazepínico<sup>3</sup>, (Figura 2) Como parte de nuestra continua investigación en busca de compuestos con posible actividad sobre el sistema nervioso central, algunas  $\beta$ -lactamas han sido integradas al sistema benzodiazepínico por una ciclo adición regioespecífica de cloruros de metóxiacetilo sustituidos,<sup>4-8</sup> para formar las 2a-fenil-4-metilio-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas sustituidas

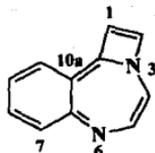


Librium

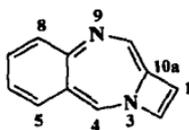
Fig. 1



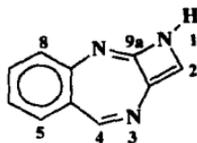
Azeto [1,2-a][1,5]benzodiazepina



Azeto[1,2-d][1,4]benzodiazepina



Azeto[2,1-c][1,4]benzodiazepina



1H-Azeto[2,3-b][1,4]benzodiazepina

Fig 2

## **OBJETIVOS**

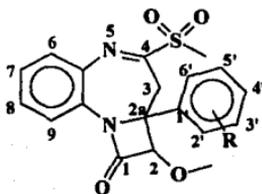
## OBJETIVO DEL PROGRAMA

Debido a que el costo actual para la obtención de nuevos fármacos que tengan un impacto en el mercado es del orden de miles de dólares y se requiere de aproximadamente 12 años para que estos puedan ser comercializados, además de que estos productos son del esfuerzo mancomunado de grupos de investigación multi e interdisciplinario, uno de los problemas en los países en desarrollo, como el nuestro, es el alto costo que tienen que pagar por los medicamentos de importación, así como la poca o nula atención que se presenta a las enfermedades, propias de estos países.

Por lo tanto una de las tareas fundamentales de los grupos de investigación mexicanos en el área química biológicas debería ser la investigación e integración en dicha área para producir nuevos y mejores medicamentos, tanto para reemplazar algunos ya existentes de origen transnacional, como para resolver las necesidades de fármacos específicos de las enfermedades características de nuestro país.

## OBJETIVO ACADEMICO

El objetivo del presente trabajo es la síntesis y caracterización de las 2a-(*m* y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas.<sup>9</sup>

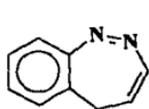


R = *p*-H, *p*-F, *p*-Cl,  
*p*-Br, *p*-CH<sub>3</sub>, *p*-OCH<sub>3</sub>,  
*p*-Ph, *m*-Br

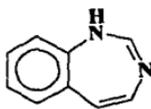
## **GENERALIDADES**

## BENZODIAZEPINAS

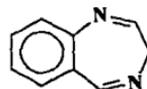
Las benzodiazepinas son compuestos que tienen un núcleo bencénico fusionado a un anillo de 7 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno en diversas posiciones. Las siguientes fórmulas representan la estructura base de las benzodiazepinas.<sup>10</sup>



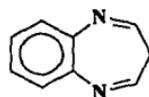
5H-1,2-benzodiazepina



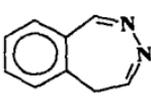
1H-1,3-benzodiazepina



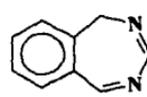
3H-1,4-benzodiazepina



3H-1,5-benzodiazepina



5H-2,3-benzodiazepina

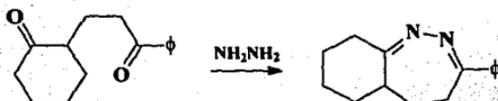


1H-2,4-benzodiazepina

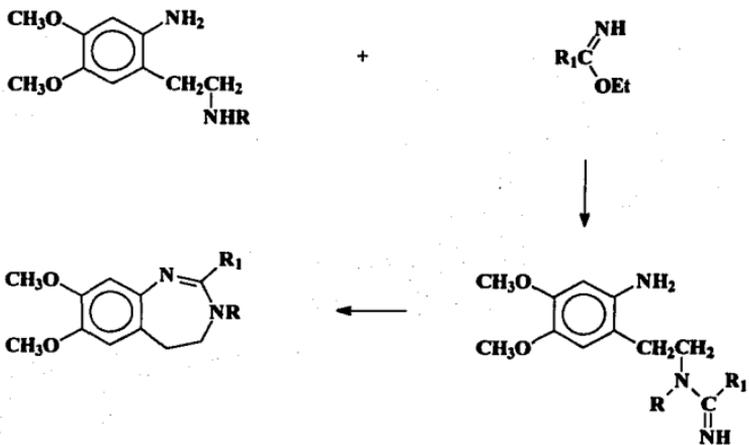
Las benzodiazepinas se numeran iniciando en la posición adyacente al anillo aromático, en el sentido de las manecillas de un reloj, sin considerar la posición de los átomos de nitrógeno. El término benzodiazepina implica un máximo grado de insaturación por lo cual la adición de un átomo de hidrógeno sobre el anillo de 7 miembros se indica por el término 1H, 2H, etc.

## SINTESIS DE BENZODIAZEPINAS

1.- *1,2-Benzodiazepinas*: El método general de síntesis consiste en tratar una 1,5-dicetona con hidrazina.

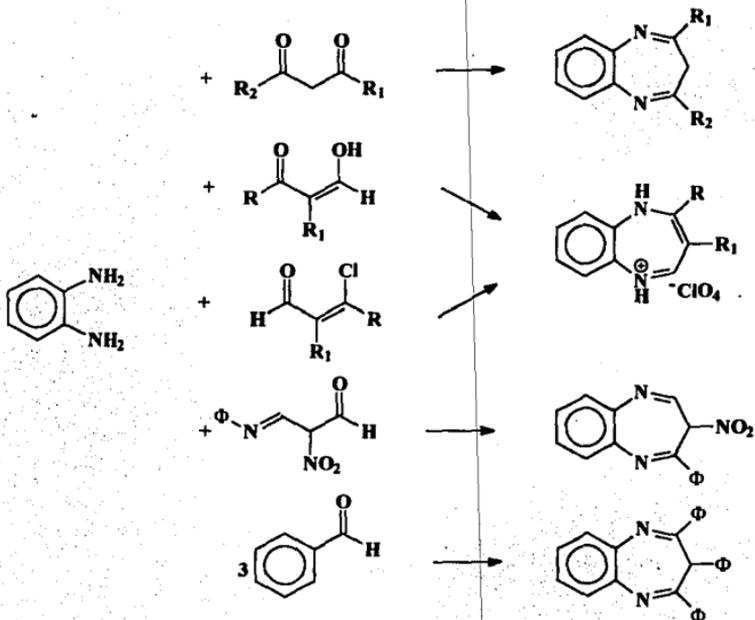


2.- *1,3-Benzodiazepinas*. La forma usual de prepararlas consiste en la condensación de *o*-fenilendiaminas con imidatos.



3.- *1,4-Benzodiazepinas*. El método más general es la expansión del anillo de la N-óxido-quinazolína con amoniaco, aminas primarias alifáticas o bien con hidrazina. La reducción directa de 1,4-benzodiazepinonas es un método alterno.

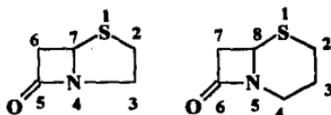
4.- *1,5-Benzodiazepinas*: La condensación de *o*-fenilendiamina con compuestos β-dicarbónicos<sup>11, 12</sup> para formar las 3H-benzodiazepinas,<sup>13</sup> con catálisis ácida (ácido acético o ácido clorhídrico) es uno de los métodos más comunes. El siguiente esquema muestra algunos ejemplos de esta reacción.<sup>14</sup>



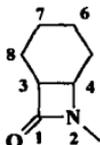
### $\beta$ -LACTAMAS

Las  $\beta$ -lactamas son heterociclos de 4 miembros derivados del ácido 3-aminopropiónico.<sup>15</sup> En la bibliografía se les menciona como azetidín-2-onas ó 2-oxazetidina con base en la nomenclatura de la azetidina original. Sin embargo, también se usan nombres triviales como fenam ( 1-tioheptanam ) y cefam ( 1-tioctanam ), cuya única diferencia es la presencia de un anillo de 5 o de 6 miembros, respectivamente para las  $\beta$ -lactamas fusionadas.

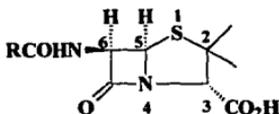
La numeración de las  $\beta$ -lactamas de acuerdo a esta nomenclatura es la siguiente:



Sin embargo dicha numeración en ocasiones resulta ambigua, por lo que se prefiere seguir la numeración base de la azetidina-2-ona.



Al igual que en los ciclohexanos los términos  $\alpha$  y  $\beta$  denotan la configuración de los sustituyentes, que se pueden encontrar por debajo o por arriba del plano del anillo  $\beta$ -lactámico. La actividad de las mismas va a depender de ello y en el caso de la penicilina la configuración  $6R$  es esencial para su actividad.<sup>16</sup>

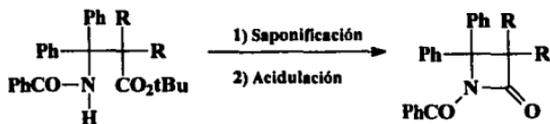


## SINTESIS DE ANILLOS $\beta$ -LACTAMICOS.

### I Ciclación de compuestos acíclicos apropiados

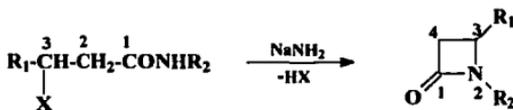
1.- Ciclación de derivados del ácido 3-amino propiónico (formación del enlace N-C<sub>2</sub>).

La obtención de  $\beta$ -lactamas por la ciclación directa del ácido aminopropiónico por un simple calentamiento es fácil. Generalmente, esta ciclación es facilitada por catalizadores como el anhídrido acético. La ciclación es iniciada por la remoción del protón amídico seguida por una reacción tipo Dieckmann.

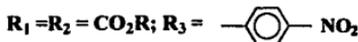
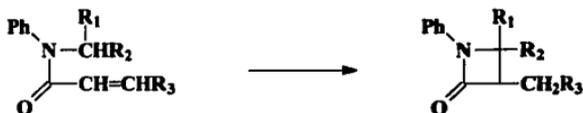


La penicilina y sus análogos fueron sintetizados por este método, usando carbodiimida como agente ciclante. Por otra parte los  $\beta$ -aminoácidos son ciclados al convertir el grupo carboxilo en el halogenuro correspondiente, seguido por tratamiento con una base (trietilamina, N,N-dietilamina, amoníaco o bien una amida insaturada).<sup>17</sup>

2.- *Ciclación de haloácidos de amidas por dehidrohalogenación (formación de los enlaces C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y N-C<sub>4</sub> por cierre del anillo).* El malonato de  $\alpha$ -haloacetanilida en presencia de una base suave se cicla a la  $\beta$ -lactama por dehidrohalogenación. Sin embargo, basta un grupo fuertemente electroattractor para dar la ciclación; con este método se pueden obtener  $\beta$ -lactamas sustituidas en la posición 3. Una modificación de esta reacción es la ciclación de amidas con amiduro de sodio.

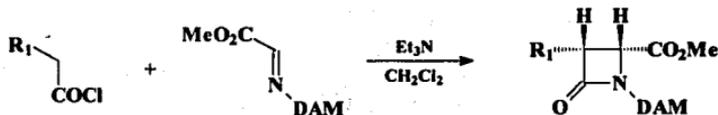


3.- *Ciclación intramolecular por una adición de Michael.* Las acrilamidas dan una adición intramolecular, tipo *Michael*, bajo condiciones alcalinas. Para dar la ciclación es esencial la presencia de un grupo electroattractor en la posición  $\beta$  del ácido acrílico, al igual que 2 grupos electronegativos en la posición  $\alpha$  al nitrógeno.



## II Reacciones de cicloadición

1.- Adición sobre iminas (formación simultánea de los enlaces N-C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). La primera β-lactama fue preparada por una inserción ceto-imina. Este método aun se sigue utilizando, muestra de ello es la reacción [2+2] de un cloruro de ácido, una imina y una base.<sup>18, 19</sup>



En este caso el intermediario es una cetena que se genera *in-situ* por dehidrohalogenación, descomposición térmica o fotólisis.<sup>20</sup> Una variación es la adición de derivados sustituidos del ácido acético a iminas en la presencia de una base terciaria. La adición de una imina con diversos cloruros de ácido, anhídridos o mezclas de anhídridos permiten obtener β-lactamas.<sup>21, 22</sup> Los isómeros dependen de la naturaleza de los sustituyentes del éster y la naturaleza del disolvente ya que al aumentar la polaridad se favorece la formación del isomero *cis*<sup>20</sup> o bien por cambio de la secuencia de adición de reactivos.

## SINTESIS DE SULFONAS

Las sulfonas se preparan principalmente a través de 3 métodos<sup>23, 24</sup>

I Método de un componente: Aquí se observan diversas isomerizaciones: reordenamientos bajo degradación e hidrólisis del oxígeno de los diarilsulfuranos.

II Método de dos componentes: es el método mas empleado, incluye especies con carácter nucleofílico, electrofílico o radicales, también se dan reacciones quelotrópicas de dióxido de azufre.

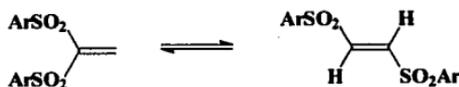
III Método de tres componentes: uso del SO<sub>2</sub> uniendo 2 carbonos por una reacción polar de radicales, o por uso del trióxido de azufre, en condensaciones electrofílicas.

### I Método de un componente.

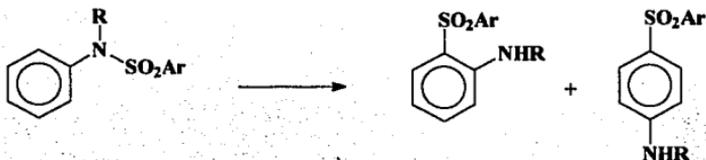
La isomerización es el método mas importante en este tipo. La ruptura del enlace (homolítico, heterolítico o concertado) no puede ser generalizado, ya que va a depender del sustituyente y/o de las condiciones de reacción.

1.- *Reordenamiento sulfinato-sulfona.* Se requieren medios altamente polares, catalizadores como aminas terciarias ó ácidos, observándose la estabilización mesomérica del ión carbenio para dar la transposición inter o intramolecular.

2.- *Reordenamiento sulfona-sulfona.* Se observan transformaciones uniformes [1.n] con cambios del grupo sulfonilo hacia un carbono. Las disulfonas arílicas sufren este tipo de reordenamiento.



3.- *Reordenamiento de sulfonanilidas-anilinsulfona.* Las sulfonanilidas sufren cambios 1,3 y 1,5 del grupo sulfonilo bajo diversas condiciones, las cuales pueden ser oxidativas, fotoquímicas, térmicas o por catálisis ácida o básica.

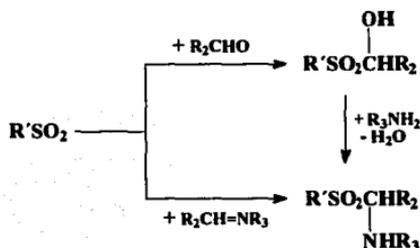


## II Método de dos componentes.

### 1.- S-Substitución de sulfinatos con C-electrofilicos.

a) Adición de ácido sulfinico (o sales) a dobles enlaces inactivados. Generalmente los dobles enlaces aislados no reaccionan para formar la sulfona, en tanto que los polienos si reaccionan en medios ácidos o por catálisis con complejos de paladio.

b) Adición de ácidos sulfinicos a dobles enlaces polares,  $C = Y$ , ( $Y = NR, O, S$ ). El ácido sulfinico se adiciona al carbono de la doble ligadura para formar la sulfona correspondiente.



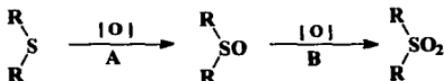
2.- Adición de ácido sulfinico a dobles enlaces polares. Dobles enlaces con sistemas aceptores de electrones son sensibles a los ácidos sulfinicos, generando compuestos que reaccionan con heteronucleófilos para funcionalizar a la sulfona.<sup>25</sup>

3.- Halo-substitución en halogenuros de sulfonilo. Se da la transferencia de un halógeno de un grupo sulfonilo, tal es el caso de la reacción de Friedel-Crafts describiendo la sulfonación de compuestos aromáticos en medios superácidos<sup>26</sup> o por catálisis de transferencia de fase.<sup>27</sup>

4.- Formación de sulfonas por oxidación. El método más amplio para preparar sulfonas es la oxidación de tioéteres.<sup>28</sup> En el curso de la oxidación los sulfóxidos pueden intervenir como intermediarios de reacción, sin embargo los mecanismos de oxidación a través de tioéteres o sulfóxidos son parcialmente diferentes.<sup>29</sup>

El reactivo de oxidación más común transfiere oxígeno (o halógeno y especies relacionadas con una subsecuente hidrólisis) paso a paso al azufre del tioéter. La

velocidad del paso **A** comparada con la velocidad del paso **B** es más rápida con agentes de oxidación electrofílicos (perácidos), inversamente, la velocidad del paso **B** comparada con el paso **A** es más rápida con agentes de oxidación nucleofílicos (peróxidos).



### III. Método de tres componentes.

1.- *Adición de dióxido de azufre.* Tanto el  $\text{SO}_2$  como  $^3\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2^-$  y  $\text{SO}_2^{2-}$  pueden usarse como agentes ligantes para la síntesis de sulfonas de tres componentes. Tiene gran aplicación para ácidos sulfinicos aromáticos ya que a partir de la solución de la sal de diazonio y dióxido de azufre, con catálisis de cobre, se forma el ácido. Mecánicamente se forma el radical arilo que reacciona con el  $\text{SO}_2$  generando un radical arenilsulfonilo, para formar el ácido sulfinico o adicionarse a una doble ligadura.

**PARTE  
EXPERIMENTAL**

## DATOS GENERALES

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Fischer-Johns, los cuales se dan en °C y no están corregidos. El seguimiento se hizo con cromatografía de capa fina y la purificación de los productos se realizó por cromatografía en una columna empleando gel de sílice Merck 60 F-254 y florisil Merck.

Los espectros de infrarrojo ( IR ) se realizaron en el espectrofotómetro NicoletFT-5X ó en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, empleando la técnica de solución en cloroformo (  $\text{CHCl}_3$  ) ó suspensión de nujol. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (  $^1\text{H}$  ) y carbono trece (  $^{13}\text{C}$  ) se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini-200, utilizando cloroformo deuterado (  $\text{CDCl}_3$  ) y dimetil sulfóxido (  $\text{DMSO}$  ) como disolventes y tetrametilsilano (  $\text{TMS}$  ) como referencia interna. Se hizo uso de las técnicas correlación heteronuclear ( HETCOR ) y del espectro mejorado sin distorsión con transferencia de polarización ( DEPT ). El desplazamiento químico está expresado en partes por millón ( ppm ) (  $\delta$  ).

Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro de masas JOEL JSM-SX 102-A de doble haz y en el espectrómetro de masas cuadrupolo Hewlett-Packard 5985-B utilizando las técnicas de ionización por impacto electrónico ( EIMS ), ionización química ( CIMS ) y bombardeo por átomos rápidos ( FABMS ).

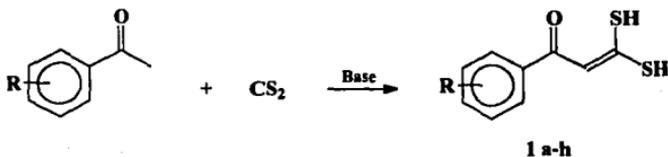
El compuesto **5a**,  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , PM 370.4, cristaliza en un sistema triclinico, grupo espacial  $P_1$ ,  $a = 10.868(3)$ ,  $b = 11.029(3)$ ,  $c = 16.719(5)$  Å,  $\alpha = 100.61(2)$ ,  $\beta = 90.54(2)$ ,  $\gamma = 115.16(2)$ ;  $V = 1774(1)$  Å<sup>3</sup>,  $D_x = 1.387$  Mg/m<sup>3</sup>  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 18.60$  cm<sup>-1</sup>,  $F(1000) = 776$  electrones. Los datos de intensidad se colectaron con un cristal incoloro de dimensiones aproximadas 0.50 X 0.40 X 0.30 mm montado en la punta de una fibra de vidrio en un difractómetro automático Nicolet P3/F equipado con radiación de cobre monocromatizada con filtro de Niquel ( $\lambda = 1.54178$  Å ), utilizando un modo de barrido  $\omega$  con un intervalo de barrido de 1.2 ° y velocidad variables de 4.0 a 29.3 °/min. La colección de datos correspondientes a media esfera de reflexión comprendida en el intervalo de  $3 \leq 2\theta \leq 105^\circ$  ( $0 \leq h \leq 11$ ,  $-11 \leq k \leq 10$ ,  $-17 \leq l \leq 17$ ) produjo 4312 datos de intensidad, los cuales fueron corregidos por factores de Lorentz y polarización. De 4040 reflexiones únicas [  $F > 4\sigma(F)$  ] y utilizadas en la solución y refinamiento de la estructura. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó mediante el procedimiento de cuadrados mínimos. Todos los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente, mientras que los hidrógenos fueron incluidos en sus posiciones idealizadas. En el último ciclo de refinamiento los índices de confiabilidad fueron  $R = 5.94\%$  y  $wR = 9.90\%$ .

### Obtención del teramilato de sodio



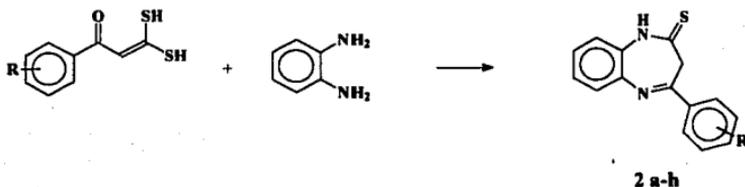
En un matraz bola de 200 ml, de dos bocas, con un refrigerante en una de ellas y en la otra un embudo de adición, se agregan 70 ml de *o*-xileno anhidro y 0.05 moles (1.15 g) de sodio metálico en alambre. La mezcla se agita magnéticamente y se calienta hasta una temperatura de 140 °C, en ese momento se adicionan 0.1 moles (5.4 ml) de alcohol teramilico, gota a gota. El reflujo se continuó por aproximadamente 4 horas hasta que dejó de desprenderse hidrógeno. La reacción se deja enfriar y el sodio metálico que no reaccionó se retira.

### Obtención de los ácidos (*m*- y *p*-R-Benzoil) ditionacéticos, 1 a-h



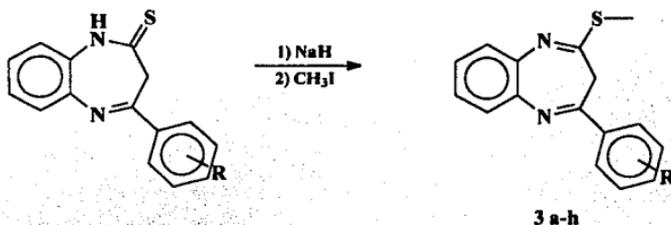
El matraz bola de 2 bocas, con el teramilato de sodio recién formado, se coloca en baño de hielo y se agita magnéticamente. En una de las bocas se conecta una válvula de alivio y en la otra un embudo, conteniendo este, una solución de 0.025 moles de la *p*-R-acetofenona disuelta en *o*-xileno anhidro que después se agrega, gota a gota, al matraz de reacción. En el mismo embudo se colocan 0.05 moles (3 ml) de disulfuro de carbono el cual también se adiciona gota a gota. Terminada la adición, el sistema de reacción se retira del baño y se deja a temperatura ambiente por espacio de 12 horas. La mezcla de reacción se extrae con agua destilada en proporción 1:3. La fase acuosa se acidula con una solución al 10% de ácido sulfúrico hasta un pH de 2, observando la precipitación del producto el cual se filtra y se seca a vacío. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 1 a-h se muestran en la tabla I.

**Obtención de las 1H-2,3-dihidro-4-(*m* y *p*-R-fenil)-1,5-benzodiazepin-2-tionas, 2 a-h.**



En un matraz bola de 100 ml se adicionan 0.01 moles del ácido *m*- ó *p*-R-benzoilditioacético y 50 ml de *o*-xileno anhidro. A continuación se adicionan 0.01 moles ( 1.08 g ) de *o*-fenilendiamina y se calienta la mezcla a reflujo ( 130-140 °C ) durante 3 horas. Al término de la reacción se filtra el precipitado formado y se lava con una mezcla hexano-acetona 8:2. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 2 a-h se muestran en la tabla II.

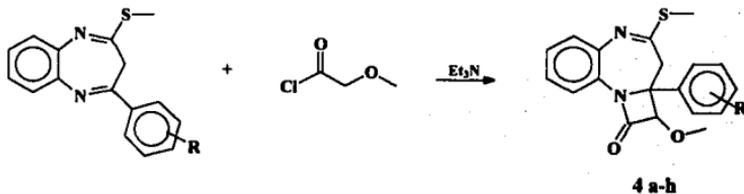
**Obtención de las 3H-2-metiltilio-4-(*m* y *p*-R-fenil)-1,5-benzodiazepinas, 3 a-h.**



En un matraz bola de 200 ml, de dos bocas, se conecta 100 ml de *o*-xileno anhidro y 0.004 moles de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona, en una de las bocas se conecta un refrigerante en posición de reflujo y en la otra un embudo de adición. El sistema se calienta a 125 °C y se agita magnéticamente. Posteriormente se adicionan poco a poco 0.012 moles ( 0.288 g ) de NaH, dejando la mezcla de reacción por una hora a reflujo, después se adicionan lentamente 0.012 moles ( 0.75 ml ) de MeI en *o*-xileno y se continua la reacción por 12 horas. El producto de la reacción se filtra sobre celita y concentra a vacío, purificándose por cromatografía en columna de sílica con un sistema 97:3 hexano-

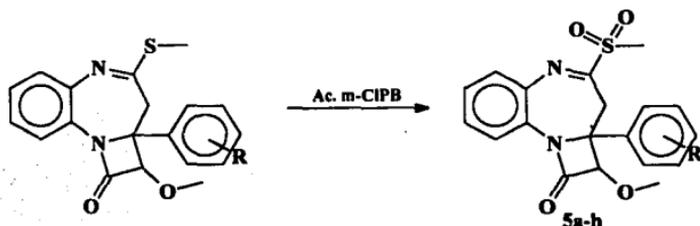
acetato de etilo. Los compuestos obtenidos son cristales amarillos. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **3 a-h** se muestran en la tabla III.

**Obtención de las 2a-( *m*- y *p*-R-fenil )-4-metiltio-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, 4a-h.**



En un matraz bola de 2 bocas de 50 ml se colocan 0.002 moles de la tiona metilada, disuelta en el mínimo volumen de cloruro de metileno. El matraz se pone en un baño de hielo y se le adicionan 0.006 moles ( 0.53 ml) de cloruro de metoxiacetilo con una pipeta. Después de 10 minutos se adicionan, gota a gota, 0.006 moles ( 0.85 ml ) de trietilamina en 2 ml de cloruro de metileno. Al término de la adición, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se refluxa por 12 horas. La mezcla de reacción se lava con agua destilada ( 2x 50 ml ) en proporción 1:1 y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. El producto obtenido se percola sobre florisil con cloruro de metileno, se concentra y seca a vacío obteniendo cristales blancos. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **4 a-h** se muestran en la tabla IV.

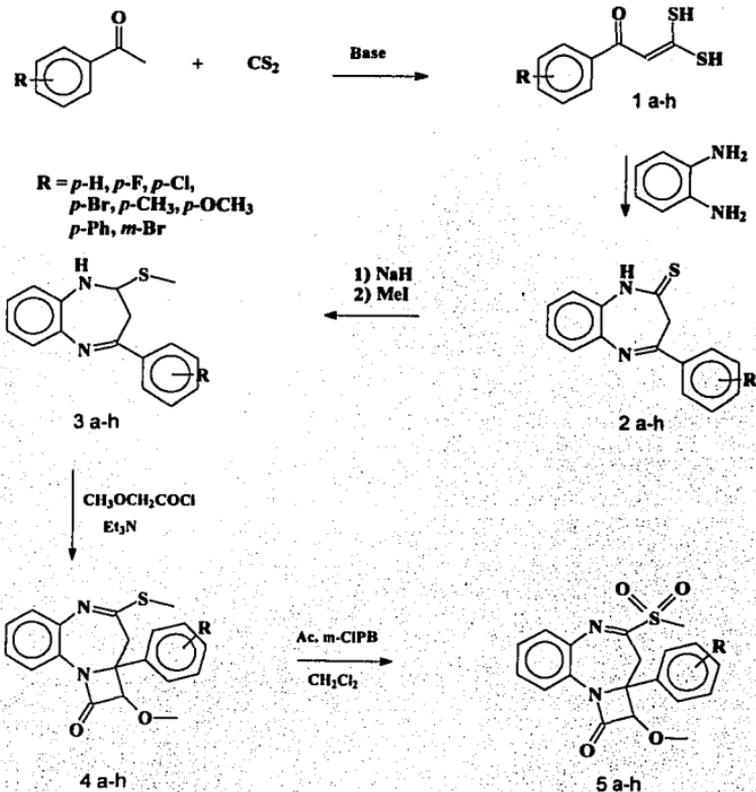
**Obtención de las 2a-( m- y p-R-fenil )-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, 5a-h.**



En un matraz de 25 ml se colocan 0.001 mol de la  $\beta$ -lactama disuelta en 10 ml de cloruro de metileno; el matraz se coloca en un baño de hielo con agitación magnética y se le adicionan 0.0022 moles ( 0.759 g ) de ácido m-cloroperóxibenzóico. La oxidación se para a los 10 minutos. La mezcla de reacción se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en proporción 1:1 y con agua destilada. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purifica por cromatografía en columna con florisil con un sistema 7:3 hexano-acetato de etilo. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 5 a-h se muestran en la tabla IX.

**RESULTADOS  
Y  
DISCUSIÓN**

La síntesis de las 2a-(*m*- y *p*-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidro azeto [1, 2a][1, 5] benzodiazepin-1-onas **5a-h**<sup>30</sup> se realizó de acuerdo a las reacciones que se muestran en el esquema 1.



ESQUEMA 1

La síntesis de los compuestos **1a-h** se generó por un ataque nucleofílico del carbanión de la *p*-cloro-acetofenona al disulfuro de carbono, obteniendo sólidos de color anaranjado con rendimientos y puntos de fusión mostrados en la tabla I. Su estructura fué corroborada con sus datos de infrarrojo, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  así como por espectrometría de masas, los cuales concuerdan con los descritos.<sup>31</sup>

Los compuestos **2a-h** se obtuvieron, como sólidos amarillos, por la condensación de los compuestos **1a-h** con *o*-fenilendiamina, sus rendimientos y puntos de fusión se muestran en la tabla II. Los datos espectroscópicos de IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  así como de espectrometría de masas concuerdan con los descritos.<sup>32</sup>

Los compuestos **3a-h** se formaron al disolver los compuestos **2a-h** en *o*-xileno, adicionar NaH para extraer el protón de la tioamida y atacar nucleofílicamente al  $\text{CH}_3\text{I}$ . Los aceites obtenidos se les purificó por cromatografía en columna con rendimientos y puntos de fusión que se muestran en la tabla III. Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  así como de espectrometría de masas concuerdan con los descritos.<sup>4</sup>

Tabla I

Rendimientos y puntos de fusión de los ácidos (*m*- y *p*-R-Benzoil) ditiocéticos, **1 a-h**

| Compuesto No. | R                                       | Rendimiento (%) | pf (°C) |
|---------------|---|-----------------|---------|
| <b>1a</b>     | <i>p</i> -H                             | 77.5            | 123     |
| <b>1b *</b>   | <i>p</i> -F                             | --              | --      |
| <b>1c</b>     | <i>p</i> -Cl                            | 89.6            | 120     |
| <b>1d</b>     | <i>p</i> -Br                            | 69.7            | 105     |
| <b>1e</b>     | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 86.0            | 84-85   |
| <b>1f</b>     | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 84.0            | 98      |
| <b>1g</b>     | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 69.7            | 111     |
| <b>1h *</b>   | <i>m</i> -Br                            | --              | --      |

\* Ya se contaba con ellos

Tabla II

Rendimientos y puntos de fusión de las 1H-2,3-dihidro-4-(*m*- y *p*-R-fenil)-  
1,5-benzodiazepin-2-onas, **2 a-h**

| Compuesto No. | R                                       | Rendimiento (%) | pf (°C) |
|---------------|---|-----------------|---------|
| <b>2a</b>     | <i>p</i> -H                             | 79.0            | 222     |
| <b>2b *</b>   | <i>p</i> -F                             | --              | --      |
| <b>2c</b>     | <i>p</i> -Cl                            | 76.3            | 244     |
| <b>2d</b>     | <i>p</i> -Br                            | 56.2            | 229     |
| <b>2e</b>     | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 69.0            | 215     |
| <b>2f</b>     | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 83.0            | 227     |
| <b>2g</b>     | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 54.1            | 218     |
| <b>2h *</b>   | <i>m</i> -Br                            | --              | --      |

\* Ya se contaba con ellos

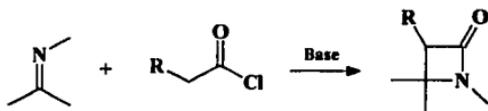
Tabla III

Rendimientos y puntos de fusión de las 3H-2-metilto-4-(*m*- y *p*-R-fenil)-  
1,5-benzodiazepinas, **3a-h**

| Compuesto No. | R                                       | Rendimiento (%) | pf (°C) |
|---------------|---|-----------------|---------|
| <b>3a</b>     | <i>p</i> -H                             | 80.0            | 86-87   |
| <b>3b</b>     | <i>p</i> -F                             | 76.0            | *       |
| <b>3c</b>     | <i>p</i> -Cl                            | 97.0            | 79-81   |
| <b>3d</b>     | <i>p</i> -Br                            | 77.0            | 97-99   |
| <b>3e</b>     | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 87.0            | 110-112 |
| <b>3f</b>     | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 85.0            | *       |
| <b>3g</b>     | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 89.0            | 88-89   |
| <b>3h</b>     | <i>m</i> -Br                            | 88.0            | *       |

\* Aceite.

Por otra parte, se conoce que la reacción de compuestos imino con cloruros de acilo, en presencia de bases suaves, genera  $\beta$ -lactamas.<sup>33</sup>



Así que la reacción de los compuestos tiometilados, **3a-h** con el cloruro de metoxiacetilo y utilizando la trietilamina como catalizador dió las correspondientes lactamas, **4a-h**. Sus rendimientos y puntos de fusión se muestran en la tabla IV.

Tabla IV

Rendimientos y puntos de fusión de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metiltio-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a] [1, 5]-benzodiazepin-1-ona, **4a-h**

| Comp. No. | R                                       | Rendimiento (%) | pf (°C) | Fórmula Molecular   |
|-----------|---|-----------------|---------|---|
| <b>4a</b> | <i>p</i> -H                             | 57.0            | 149-151 | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S   |
| <b>4b</b> | <i>p</i> -F                             | 51.0            | 136-138 | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S  |
| <b>4c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 56.0            | 148     | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>4d</b> | <i>p</i> -Br                            | 61.0            | 165-167 | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>4e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 44.0            | 144     | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S   |
| <b>4f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 50.0            | 113-115 | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S   |
| <b>4g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 60.0            | 178     | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S   |
| <b>4h</b> | <i>m</i> -Br                            | 65.0            | 167     | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S |

La elucidación estructural de los compuestos **4a-h** se basa en evidencias espectroscópicas de IR, RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C así como espectrometría de masas. A continuación se discutirán los datos espectroscópicos de **4f**; su espectro de IR muestra bandas en: 1630 cm<sup>-1</sup> para el -S-C=N, 1315 cm<sup>-1</sup> del C-N, 1594 cm<sup>-1</sup> del -N-C=O y 1759 cm<sup>-1</sup> del grupo carbonilo que aparece como una banda fina e intensa. En la tabla V se muestra las frecuencias de las bandas características de los compuestos **4a-h**. Espectro I.

Tabla V

Frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ) características de IR de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilatio-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **4a-h**

| Comp. No.    | R                                       | -S-C=N | C-N  | -N-C=O | C=O  |
|--------------|---|--------|------|--------|------|
| <b>4a</b> *  | <i>p</i> -H                             | 1622   | 1333 | 1590   | 1748 |
| <b>4b</b> ** | <i>p</i> -F                             | 1628   | 1322 | 1513   | 1760 |
| <b>4c</b> *  | <i>p</i> -Cl                            | 1628   | 1314 | 1589   | 1766 |
| <b>4d</b> ** | <i>p</i> -Br                            | 1627   | 1320 | 1592   | 1757 |
| <b>4e</b> *  | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 1626   | 1338 | 1589   | 1747 |
| <b>4f</b> ** | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 1630   | 1315 | 1594   | 1759 |
| <b>4g</b> *  | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 1624   | 1309 | 1590   | 1760 |
| <b>4h</b> *  | <i>m</i> -Br                            | 1626   | 1328 | 1595   | 1755 |

\* Suspensión (Nujol).

\*\* Película (CHCl<sub>3</sub>)

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **4f** muestra un sistema AB con una señal doble de doble a  $\delta$  2.98 ppm ( $J = 13$  Hz) y  $\delta$  3.73 ppm ( $J = 13$  Hz) que corresponde a los hidrógenos unidos al C-3; tres singuletes que integran para 3 hidrógenos, cada uno, a  $\delta$  3.7 ppm a  $\delta$  3.28 ppm y  $\delta$  2.25 ppm, que se asignan al metoxilo unido al C-4, el metoxilo del C-2 y el tiometilo enlazado al C-4, respectivamente; un singulete a  $\delta$  4.47 ppm (1H) corresponde al del C-2; otro a  $\delta$  8.29 ppm, que se asigna al hidrógeno enlazado a C-9. Finalmente, las señales entre  $\delta$  6.76 y  $\delta$  7.38 ppm corresponden a los protones aromáticos restantes. Los desplazamiento químicos de RMN de <sup>1</sup>H de los compuestos **4a-h** se presentan en la tabla VI. Espectro II.

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **4f** mostró señales a campos bajos a 164.9 ppm y 163.1 ppm que corresponden al C-1 (C=O) y al C-4, respectivamente; a  $\delta$  121.7 ppm para el C-9, a  $\delta$  58.45 ppm para el metoxilo unido al C-2; a  $\delta$  48.3 ppm para el C-3 y a  $\delta$  14.2 ppm para el tiometilo enlazado al C-4. Los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C para las lactamas, **4a-h** se muestran en la tabla VII. Espectro III

Tabla VI

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^1\text{H}$  de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **4a-h**

| Comp. No. | R                                       | H-3A | H-3B | H-2  | -OCH <sub>3</sub> | -SCH <sub>3</sub> | H-9  |
|-----------|---|------|------|------|-------------------|-------------------|------|
| <b>4a</b> | <i>p</i> -H                             | 3.75 | 3.03 | 4.57 | 3.28              | 2.24              | 8.32 |
| <b>4b</b> | <i>p</i> -F                             | 3.72 | 3.32 | 4.54 | 3.31              | 2.27              | 8.31 |
| <b>4c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 3.73 | 3.04 | 4.55 | 3.32              | 2.27              | 8.31 |
| <b>4d</b> | <i>p</i> -Br                            | 3.72 | 3.03 | 4.54 | 3.33              | 2.27              | 8.30 |
| <b>4e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 3.76 | 3.02 | 4.52 | 3.30              | 2.28              | 8.31 |
| <b>4f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 3.73 | 2.98 | 4.47 | 3.28              | 2.25              | 8.29 |
| <b>4g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3.75 | 3.01 | 4.50 | 3.29              | 2.26              | 8.34 |
| <b>4h</b> | <i>m</i> -Br                            | 3.68 | 3.02 | 4.54 | 3.31              | 2.27              | 8.27 |

Tabla VII

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN de  $^{13}\text{C}$  para las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **4a-h**

| Comp. No. | R                                       | C-1   | C-4   | C-9   | C-2  | C-2a | -OCH <sub>3</sub> | C-3  | -SCH <sub>3</sub> |
|-----------|---|-------|-------|-------|------|------|-------------------|------|-------------------|
| <b>4a</b> | <i>p</i> -H                             | 164.9 | 163.0 | 121.5 | 91.0 | 67.2 | 58.5              | 48.1 | 14.2              |
| <b>4b</b> | <i>p</i> -F                             | 164.8 | 162.8 | 121.4 | 90.9 | 67.1 | 58.6              | 48.1 | 14.2              |
| <b>4c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 164.7 | 162.7 | 121.4 | 91.0 | 67.2 | 58.8              | 47.9 | 14.2              |
| <b>4d</b> | <i>p</i> -Br                            | 164.7 | 162.6 | 121.4 | 91.0 | 67.2 | 58.8              | 47.9 | 14.2              |
| <b>4e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 164.9 | 163.0 | 121.5 | 91.1 | 67.5 | 58.6              | 48.0 | 14.2              |
| <b>4f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 164.9 | 163.1 | 121.7 | 91.3 | 67.3 | 58.5              | 48.3 | 14.2              |
| <b>4g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 164.9 | 163.0 | 121.6 | 91.2 | 67.6 | 58.7              | 48.0 | 14.2              |
| <b>4h</b> | <i>m</i> -Br                            | 164.8 | 162.8 | 121.7 | 91.0 | 67.6 | 58.8              | 47.7 | 14.3              |

El espectro de masas de **4f** muestra un ion molecular a  $m/z$  368 que corresponde a su masa molecular y el fragmento a  $m/z$  296 como pico base. La abundancia relativa de los fragmentos característicos de los compuestos **4a-h** se muestran en la tabla VIII y en el Esquema 2 el patrón de fragmentación. Espectro IV.

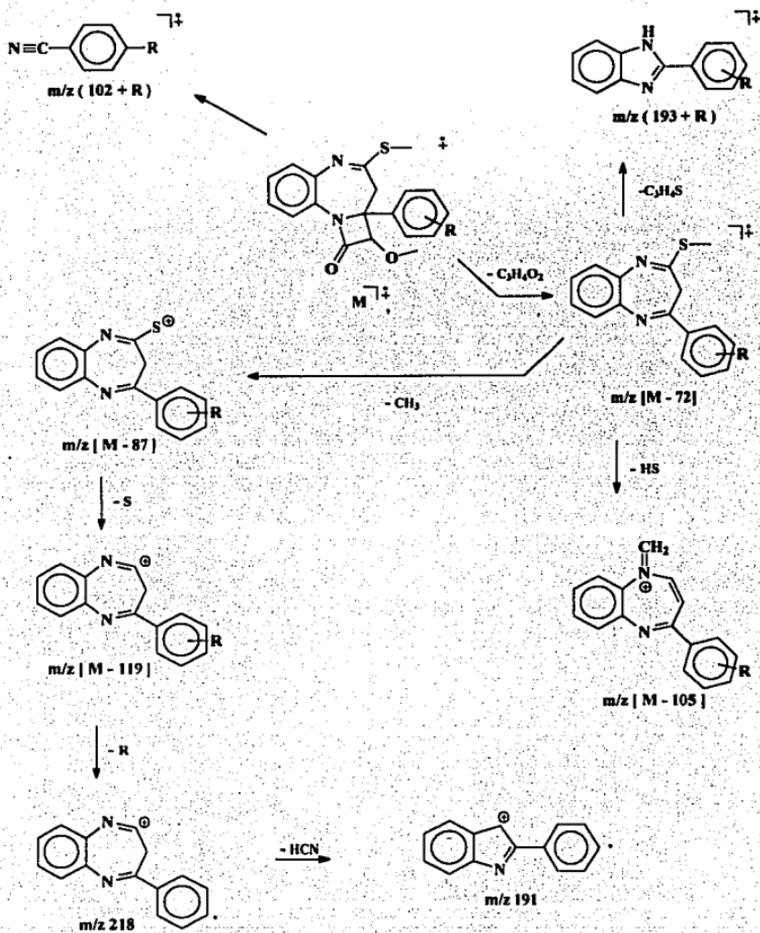
Tabla VIII

Abundancia relativa (%) de las 2a- (*m*- y *p*-R-fenil)-4-metiltio-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **4a-h**

| Com. No. | $m/z$       |             |              |              |                           |                            |   |              |
|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------|----------------------------|---|--------------|
|          | 4a          | 4b          | 4c           | 4d           | 4e                        | 4f                         | 4g                                      | 4h           |
| R        | <i>p</i> -H | <i>p</i> -F | <i>p</i> -Cl | <i>p</i> -Br | <i>p</i> -CH <sub>3</sub> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | <i>m</i> -Br |
| M        | 74.0        | 41.7        | 18.7         | 37.8         | 37.7                      | 36.8                       | 40.1                                    | 26.3         |
| 102+R    | 1.6         | 6.8         | 34.5         | 5.9          | --                        | 24.4                       | 26.1                                    | 11.9         |
| M-72     | 100.0       | 100.0       | 100.0        | 100.0        | 100.0                     | 100.0                      | 100.0                                   | 84.8         |
| 193+R    | 7.4         | 11.1        | 29.3         | 10.1         | 9.8                       | 11.0                       | 13.4                                    | 17.8         |
| M-87     | 13.2        | 8.7         | 17.1         | 6.7          | 17.1                      | 22.0                       | 12.7                                    | 10.2         |
| M-119    | 18.0        | 17.9        | 22.0         | 5.9          | --                        | 23.8                       | 46.8                                    | 11.0         |
| 218      | --          | --          | 64.2         | 38.7         | 19.5                      | 6.1                        | 4.2                                     | 100.0        |
| 191      | 10.3        | 7.5         | 26.9         | 16.0         | 7.3                       | 7.3                        | 9.9                                     | 31.7         |
| M-103    | 14.8        | 10.0        | 14.6         | 6.7          | 20.7                      | 17.1                       | 16.9                                    | 12.3         |

De la oxidación de los compuestos **4a-h** con ac. *m*-cloroperoxisulfónico se obtuvieron las sulfonas correspondientes, con tiempos de reacción cortos y condiciones de reacción suaves. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **5a-h** se muestran en la tabla IX.

Esquema 2  
 Fragmentos característicos de los compuestos 4a-h



Esquema 2  
 Fragmentos característicos de los compuestos 4a-h

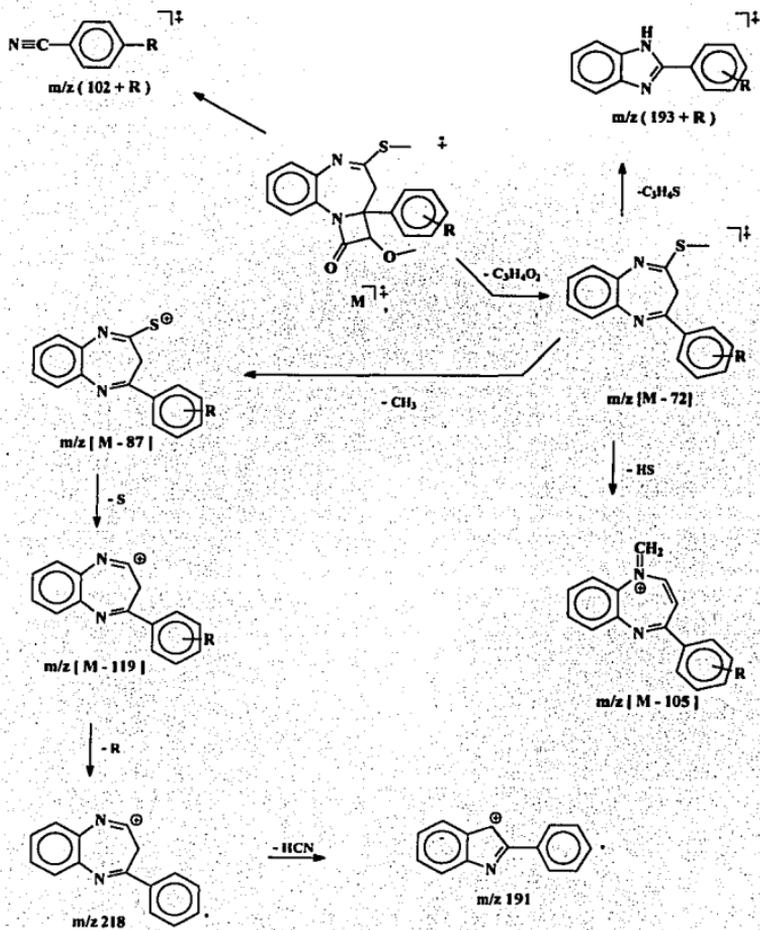


Tabla IX

Rendimientos y puntos de fusión de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonyl-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidro azeto [1, 2a] [1, 5]-benzodiazepin-1-onas, 5a-h

| Comp. No. | R                                       | Rendimiento (%) | pf (°C) | Fórmula Molecular   |
|-----------|---|-----------------|---------|---|
| 5a        | <i>p</i> -H                             | 73.6            | 170     | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S   |
| 5b        | <i>p</i> -F                             | 81.0            | 204-206 | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S  |
| 5c        | <i>p</i> -Cl                            | 54.0            | 188-189 | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S |
| 5d        | <i>p</i> -Br                            | 69.6            | *       | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S |
| 5e        | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 61.4            | *       | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S   |
| 5f        | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 77.7            | 217-219 | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S   |
| 5g        | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 85.5            | *       | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S   |
| 5h        | <i>m</i> -Br                            | 72.4            | *       | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S |

\* Descompone

Su elucidación estructural se basa en evidencias espectroscópicas de IR, RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, difracción de rayos-X y espectrometría de masas.

El espectro de IR del compuesto 5f mostró bandas a 1656 cm<sup>-1</sup> para la imina, 1764 cm<sup>-1</sup> para el grupo carbonilo y 1377 cm<sup>-1</sup> para la sulfona. En la tabla X se muestran las frecuencias características de IR para los compuestos 5a-h. Espectro V.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 5f muestra un sistema AB con una señal doble de doble para los hidrógenos unidos a C-3 desplazado a campos más bajos que en la lactama 4f (δ 4.69 ppm y δ 3.46 ppm vs δ 2.98 ppm y δ 3.73 ppm respectivamente) lo cual se puede atribuir a la presencia de la sulfona; tres singuletes desplazados a δ 3.69 ppm, δ 3.21 ppm y δ 3.06 ppm los cuales integran para 3 hidrógenos cada una que se asignan al metoxilo unido al C-4', al metoxilo unido al C-2 y el metilo de la sulfona; el protón del C-9 también se desplaza a campos más bajos que la correspondiente lactama a δ 8.46 ppm. Finalmente, las señales entre δ 6.83 ppm y δ 7.27 ppm corresponden a los protones aromáticos restantes. Los desplazamientos de resonancia protónica de los compuestos 5 a-h se muestran en la tabla XI. Espectro VI.

Tabla X

Frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ) características de IR de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonyl-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto[1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **5a-h**

| Comp. No. | R                                       | -C=N- | -C=O | -SO <sub>2</sub> - |
|-----------|---|-------|------|--------------------|
| <b>5a</b> | <i>p</i> -H                             | 1655  | 1753 | 1314               |
| <b>5b</b> | <i>p</i> -F                             | 1657  | 1769 | 1379               |
| <b>5c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 1656  | 1770 | 1379               |
| <b>5d</b> | <i>p</i> -Br                            | 1668  | 1751 | 1376               |
| <b>5e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 1659  | 1766 | 1378               |
| <b>5f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 1656  | 1764 | 1377               |
| <b>5g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 1659  | 1768 | 1379               |
| <b>5h</b> | <i>m</i> -Br                            | 1662  | 1770 | 1378               |

Tabla XI

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN de <sup>1</sup>H de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonyl-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidro azeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **5 a-h**

| Comp. No. | R                                       | H-3A | H-3B | H-2   | -OCH <sub>3</sub> | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H-9  |
|-----------|---|------|------|-------|-------------------|----------------------------------|------|
| <b>5a</b> | <i>p</i> -H                             | 4.79 | 2.90 | 4.64  | 3.33              | 2.88                             | 8.49 |
| <b>5b</b> | <i>p</i> -F                             | 4.72 | 2.93 | 4.62  | 3.33              | 2.98                             | 8.45 |
| <b>5c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 4.72 | 2.93 | 4.62  | 3.34              | 3.00                             | 8.45 |
| <b>5d</b> | <i>p</i> -Br                            | 4.80 | 2.92 | 4.63  | 3.33              | 2.91                             | 8.48 |
| <b>5e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 4.73 | 2.95 | 4.64  | 3.33              | 2.98                             | 8.58 |
| <b>5f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 4.69 | 3.45 | 4.84  | 3.21              | 3.06                             | 8.35 |
| <b>5g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4.55 | 2.84 | 4.51  | 3.16              | 2.81                             | 8.28 |
| <b>5h</b> | <i>m</i> -Br                            | 4.47 | 2.80 | 4.477 | 3.10              | 2.73                             | 8.22 |

El espectro de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  de **5f** mostró las señales para cada uno de los 20 átomos de carbono que corresponden a su fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Espectro **VII**. La asignación de la mayoría de los desplazamientos químicos se hicieron con base en experimentos tales como el DEPT. Cabe mencionar que mediante éste pueden asignarse las señales de los carbonos de metilo, metileno, metino y cuaternario, ya que dichas señales pueden cambiar de fase  $180^\circ$ , apareciendo las de carbono con uno y tres hidrógenos en la misma fase y las de metileno y carbono cuaternario con fase opuesta. Por lo tanto la señal a  $\delta$  37.0 ppm se asigna al metilo de la sulfona; la de  $\delta$  55.0 ppm al metilo del p-metoxilo; la de  $\delta$  58.5 ppm al metilo del metoxilo unido al C-2 mientras la única señal que corresponde a un metileno aparece a  $\delta$  37.9 ppm y se asigna al C-3. Cuatro de las siete señales para metinos a  $\delta$  91.4, 113.9, 120.6, y 127.8, ppm se adjudican a C-2, C-3' y C-5', C-9, C-2' y C-6', respectivamente. Las otras tres a 125.2, 131.6 y 134.8 ppm deben corresponder a los carbonos C-6, C-7 y C-8; sin embargo, no se pueden asignar inequívocamente. Finalmente, de las siete señales para carbonos cuaternarios únicamente se pudieron asignar cuatro de ellas: la de 65.0 ppm al C-2a, la de 159.1 ppm al C-4', la de 163.5 ppm al C-4 y la de 164.9 ppm al C-1 ( C=O ). Las anteriores asignaciones se corroboraron con los espectros COSY y HETCOR del compuesto **5f**. Espectros **VIII** y Espectro **IX** y **X** respectivamente. Los desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **5a-h** se muestran en la tabla **XII**.

Tabla XII

Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto[1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **5a-h**

| Comp. No. | R                                       | C-1   | C-4   | C-9   | C-2  | C-2a | -OCH <sub>3</sub> | C-3  | -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|-----------|---|-------|-------|-------|------|------|-------------------|------|----------------------------------|
| <b>5a</b> | <i>p</i> -H                             | 164.5 | 161.5 | 121.2 | 92.0 | 65.8 | 59.0              | 38.8 | 37.1                             |
| <b>5b</b> | <i>p</i> -F                             | 165.2 | 164.3 | 121.2 | 92.0 | 65.0 | 59.0              | 38.5 | 36.9                             |
| <b>5c</b> | <i>p</i> -Cl                            | 164.2 | 161.1 | 121.6 | 92.1 | 65.2 | 58.2              | 38.3 | 36.9                             |
| <b>5d</b> | <i>p</i> -Br                            | 164.4 | 161.5 | 121.3 | 92.3 | 65.6 | 59.2              | 38.6 | 37.1                             |
| <b>5e</b> | <i>p</i> -CH <sub>3</sub>               | 164.9 | 163.4 | 120.9 | 91.1 | 65.2 | 58.8              | 37.8 | 37.1                             |
| <b>5f</b> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>              | 164.9 | 163.5 | 120.6 | 91.4 | 65.1 | 58.5              | 37.9 | 37.0                             |
| <b>5g</b> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 165.1 | 164.3 | 121.1 | 91.9 | 65.2 | 59.0              | 39.0 | 37.0                             |
| <b>5h</b> | <i>m</i> -Br                            | 168.9 | 163.9 | 121.0 | 91.5 | 65.0 | 58.7              | 37.7 | 36.6                             |

El espectro de masas de **5f** mostró un ión molecular a  $m/z$  400 que corresponde a su masa molecular y el fragmento a  $m/z$  249 como pico base. La abundancia relativa de los fragmentos característicos de los compuestos **5a-h** se muestran en la tabla **XIII** y en el Esquema **3** su patrón de fragmentación. Espectro **XI**.

Tabla XIII

Abundancias relativa (%) de las 2a-(*m*- y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto[1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas, **5a-h**

| Com. No. | $m/z$       |             |              |              |                           |                            |   |              |
|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------|----------------------------|---|--------------|
|          | <b>5a</b>   | <b>5b</b>   | <b>5c</b>    | <b>5d</b>    | <b>5e*</b>                | <b>5f**</b>                | <b>5*</b>                               | <b>5h</b>    |
| R        | <i>p</i> -H | <i>p</i> -F | <i>p</i> -Cl | <i>p</i> -Br | <i>p</i> -CH <sub>3</sub> | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> | <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | <i>m</i> -Br |
| M        | 54.0        | 4.1         | 10.6         | 28.2         | 40.0                      | 1.8                        | 27.7                                    | 14.4         |
| 102+R    | --          | 12.2        | 20.7         | --           | --                        | 21.9                       | 12.1                                    | 9.7          |
| M - 71   | 21.4        | 30.0        | 40.5         | 57.2         | 59.8                      | 22.4                       | 14.5                                    | 48.1         |
| M - 72   | 72.2        | 19.5        | 29.3         | 34.3         | 82.0                      | 70.7                       | 28.1                                    | 74.7         |
| M-151    | 100.0       | 100.0       | 47.2         | 100.0        | --                        | 100.0                      | 34.54                                   | 54.0         |
| 218      | 16.7        | 24.4        | 100.0        | 23.4         | --                        | 12.2                       | --                                      | 100.0        |
| M-32     | 23.8        | 2.4         | 6.6          | 5.7          | 6.2                       | 4.9                        | 4.0                                     | 7.2          |
| M-79     | 38.1        | 3.7         | 3.7          | 4.9          | --                        | --                         | 19.3                                    | --           |

\* P. B:  $m/z$  270

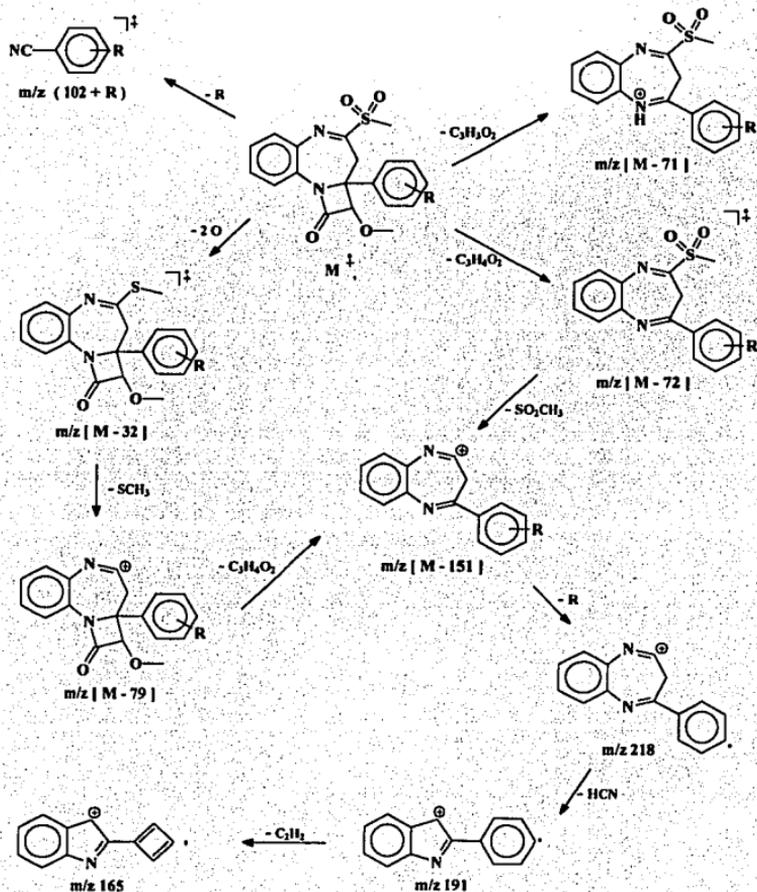
\*\* P. B:  $m/z$  153

La 2a-fenil-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidroazeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-ona cristaliza con dos moléculas independientes por unidad asimétrica, adoptando una conformación global similar a una letra " T " con el esqueleto tricíclico aproximadamente planar y el sustituyente fenilo en C4 perpendicular a este plano. Individualmente, los anillos aromáticos y la  $\beta$ -lactama son esencialmente planares, mientras que el anillo de la 1,5-diazepina, presenta una conformación tipo sofá con el átomo C4 fuera del plano ( molécula A: 0.734; molécula B: 0.721Å ) determinado por el resto de los átomos del anillo.

Los sustituyentes fenilo en C4 y metoxilo en C12 presentan una relación *sin* periplanar, mientras que la orientación del grupo metilsulfonilo puede ser descrita por el ángulo de torsión N1-C2-S1-C20, molécula A: -10.2; molécula B: 1.2°.

En el cristal las moléculas se mantienen unidas esencialmente por fuerzas de Van der Waals.

Esquema 3  
Fragmentos característicos de los compuestos 5a-h



## **CONCLUSIONES**

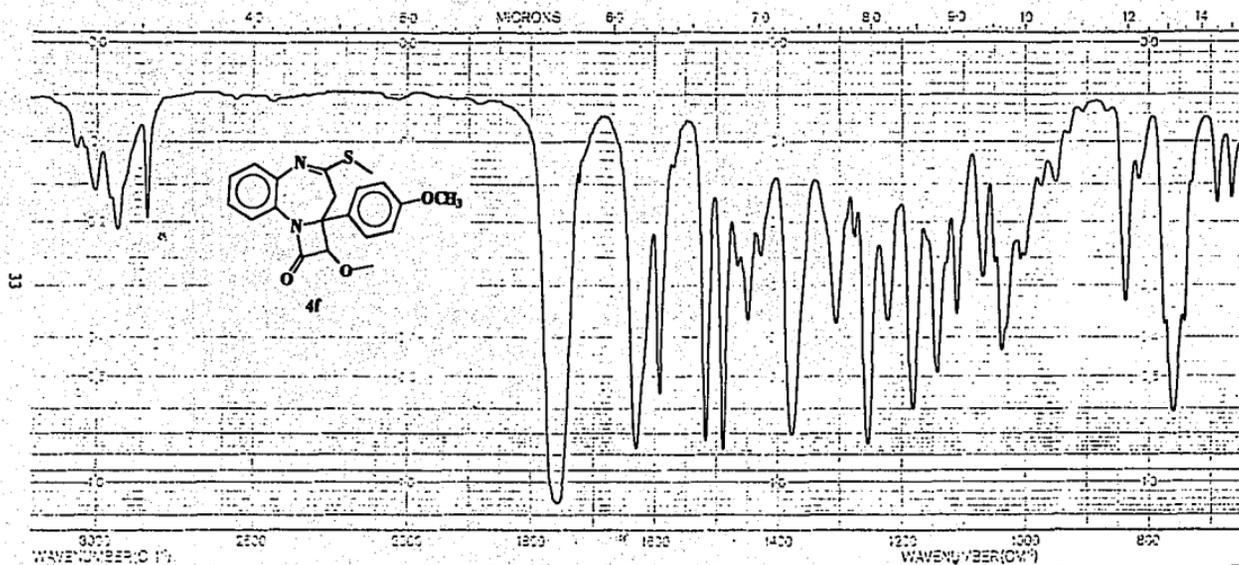
## CONCLUSIONES

1.- Se logró la síntesis de las 2a-(*m* y *p*-R-fenil)-4-metilsulfonil-2-metoxi-1, 2, 2a, 3-tetrahidro azeto [1, 2a][1, 5]-benzodiazepin-1-onas. En base a la investigación bibliográfica se deduce que estos compuestos no han sido sintetizados con anterioridad.

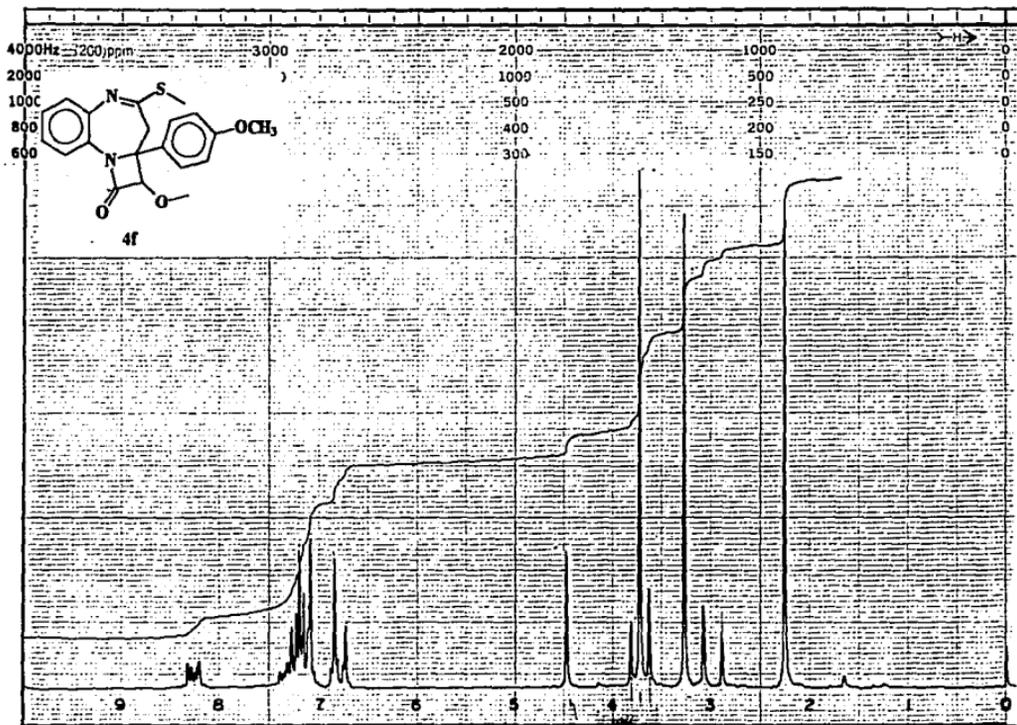
2.- La reacción de adición sobre la imina de los compuestos 3 a-h así como la oxidación de los productos, es un método sencillo que proporcionó, con rendimientos moderados, la síntesis de sulfonas.

3.- La síntesis de estas 4-metilsulfonil-1,5-Benzodiazepinas, abre la posibilidad de utilizarlas como carbaniones del grupo metilo unido a la sulfona.

**ESPECTROS**

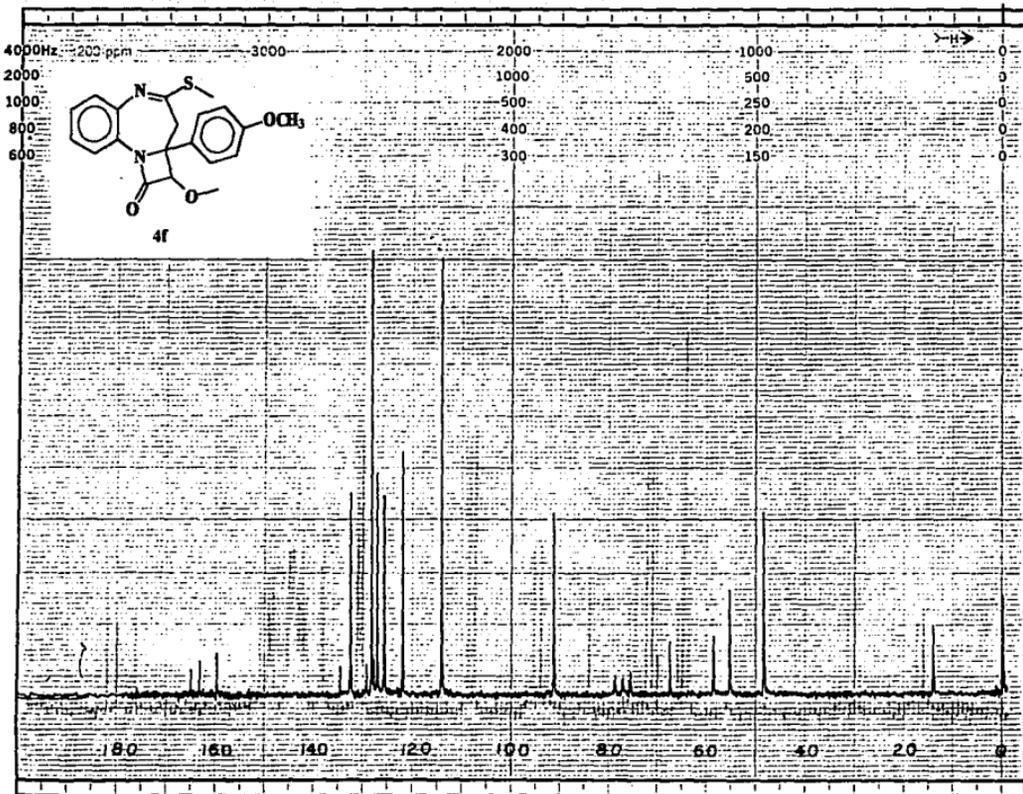


ESPECTRO I



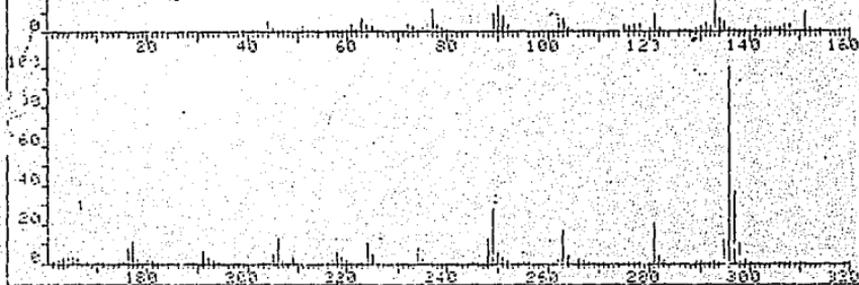
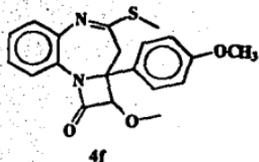
34

ESPECTRO II

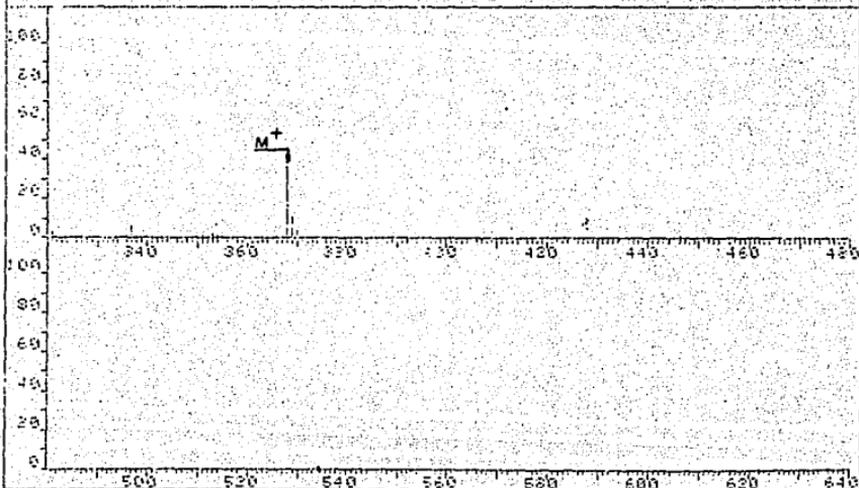


ESPECTRO III

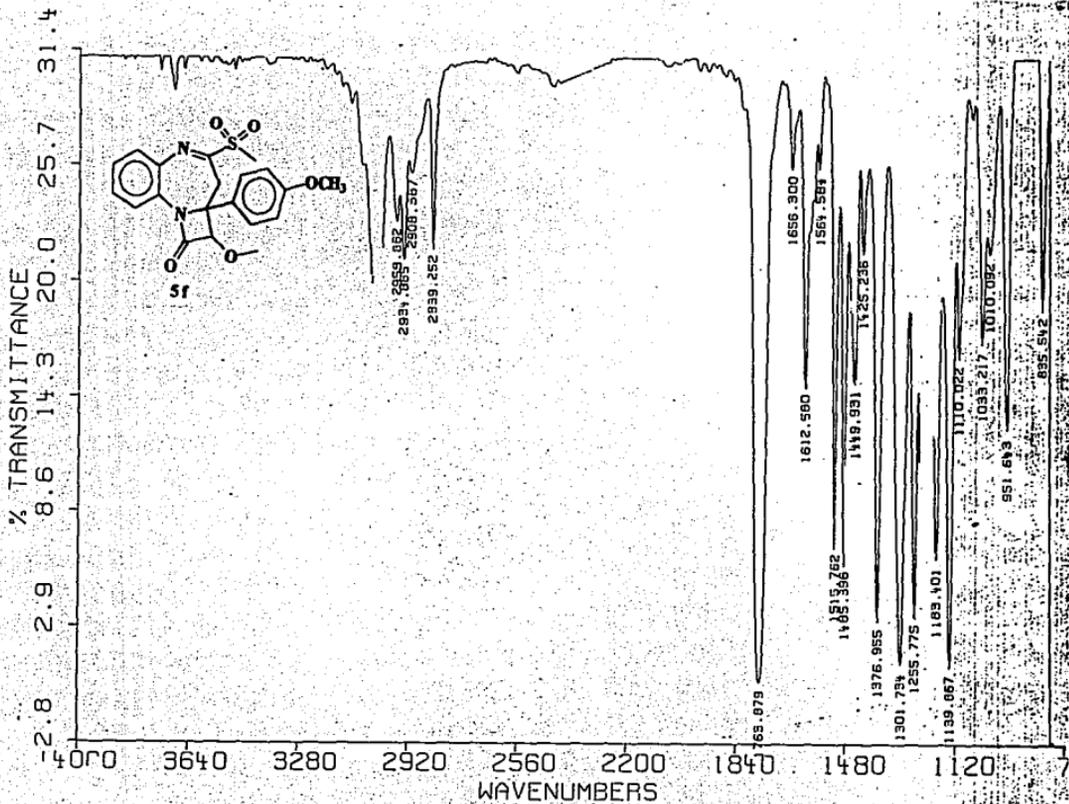
LAST 4: 371.2, .7 372.3, .1 446.2, .3 447.2, .2  
 + 51 -32



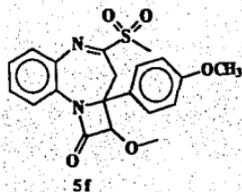
MASS SPECTRUM PER 5320 PAGE 2 - Y = 1.80  
 LIST 4: 296.2, 100.0 297.2, 37.0 368.2, 36.8 249.2, 38.3  
 LAST 4: 371.2, .7 372.3, .1 446.2, .3 447.2, .2  
 + 51 -32



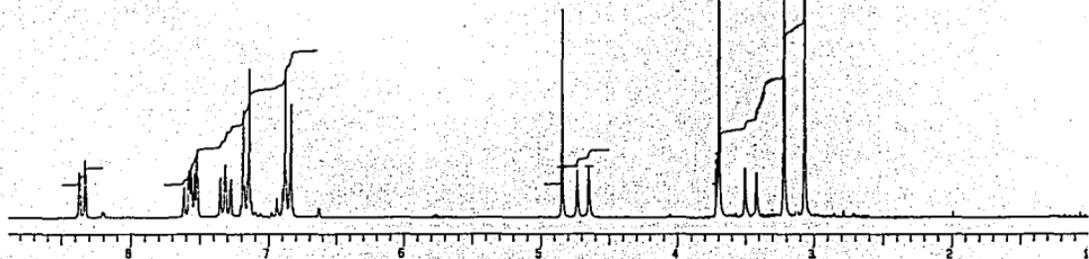
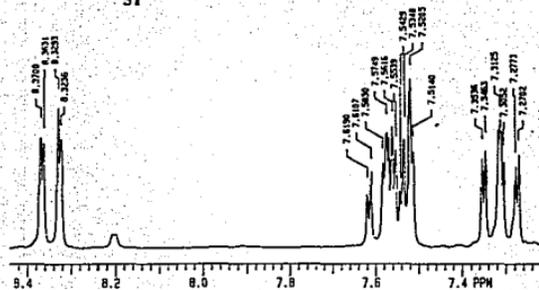
ESPECTRO IV



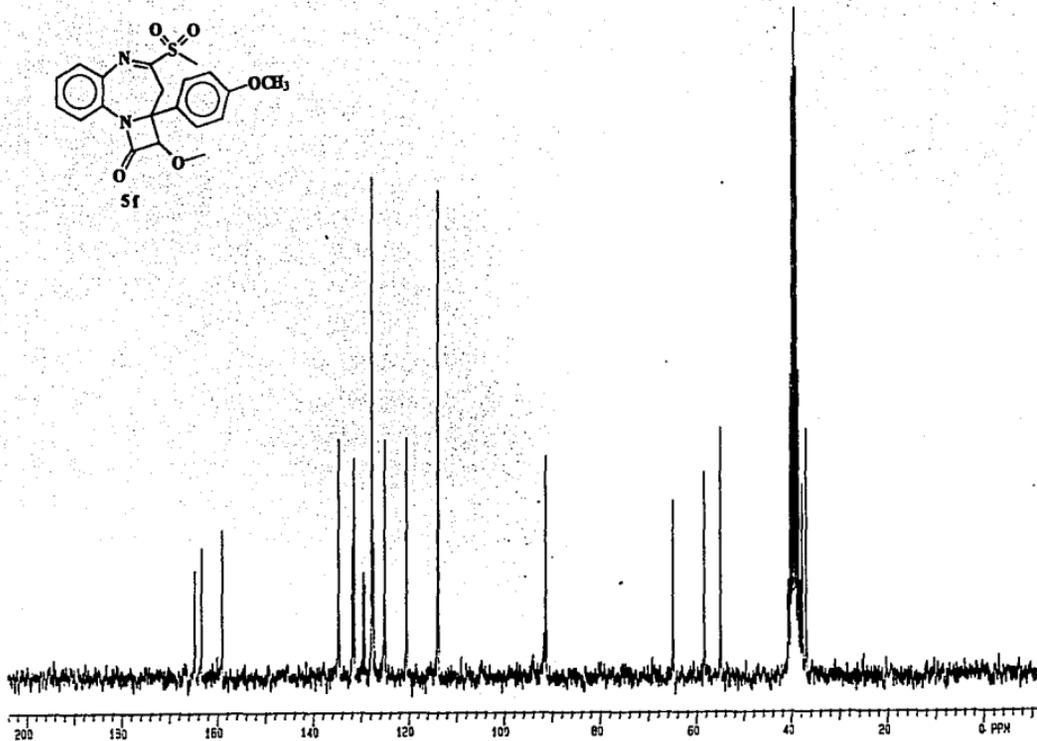
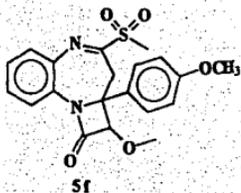
ESPECTRO V



38

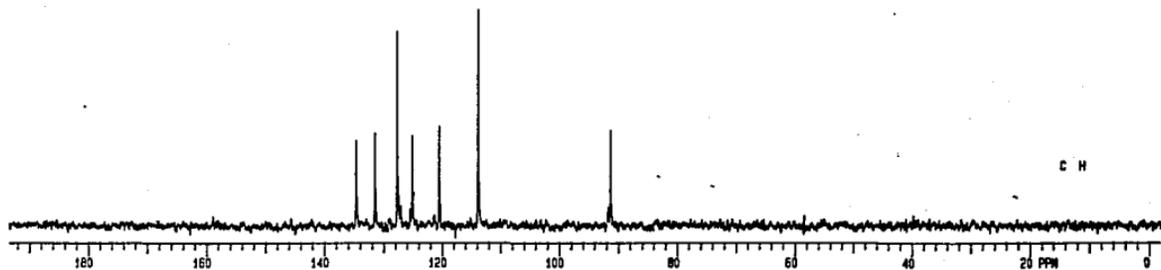
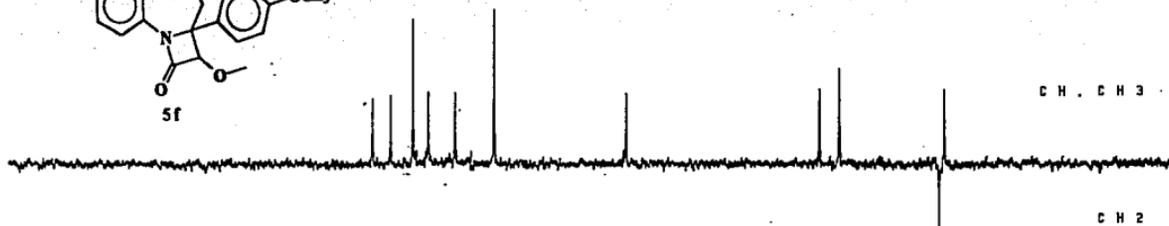
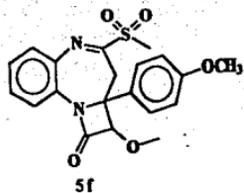


ESPECTRO VI



ESPECTRO VII

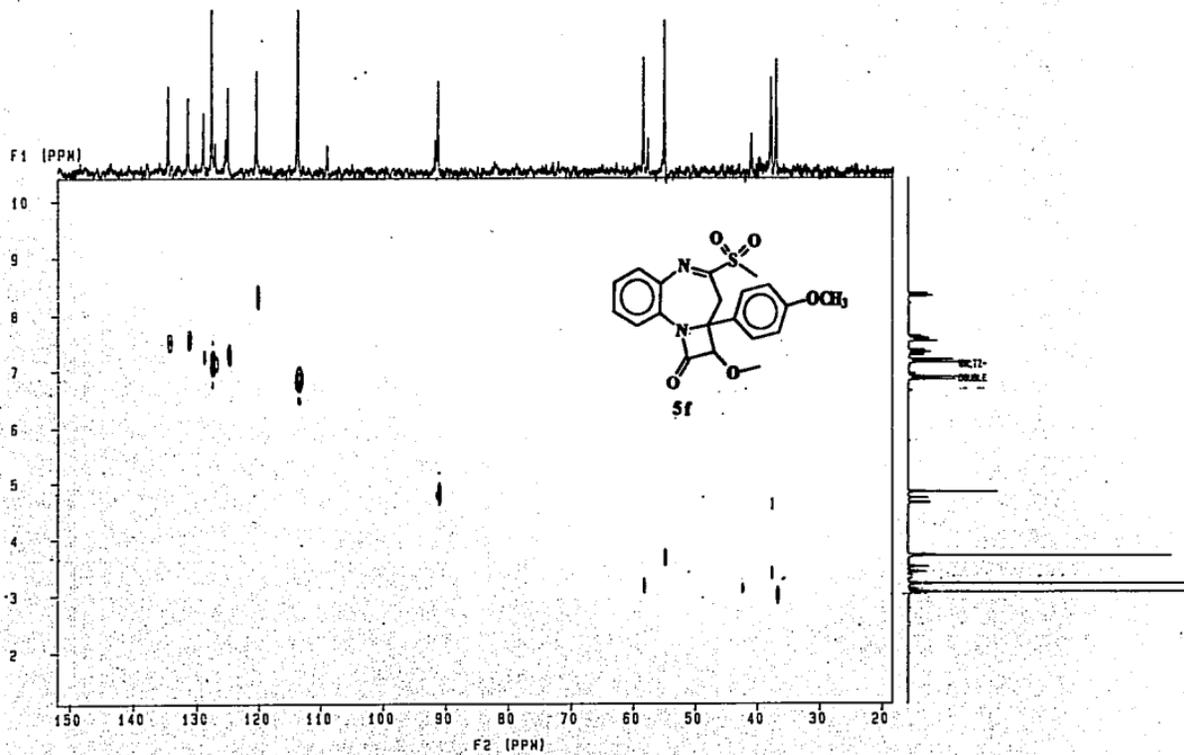
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



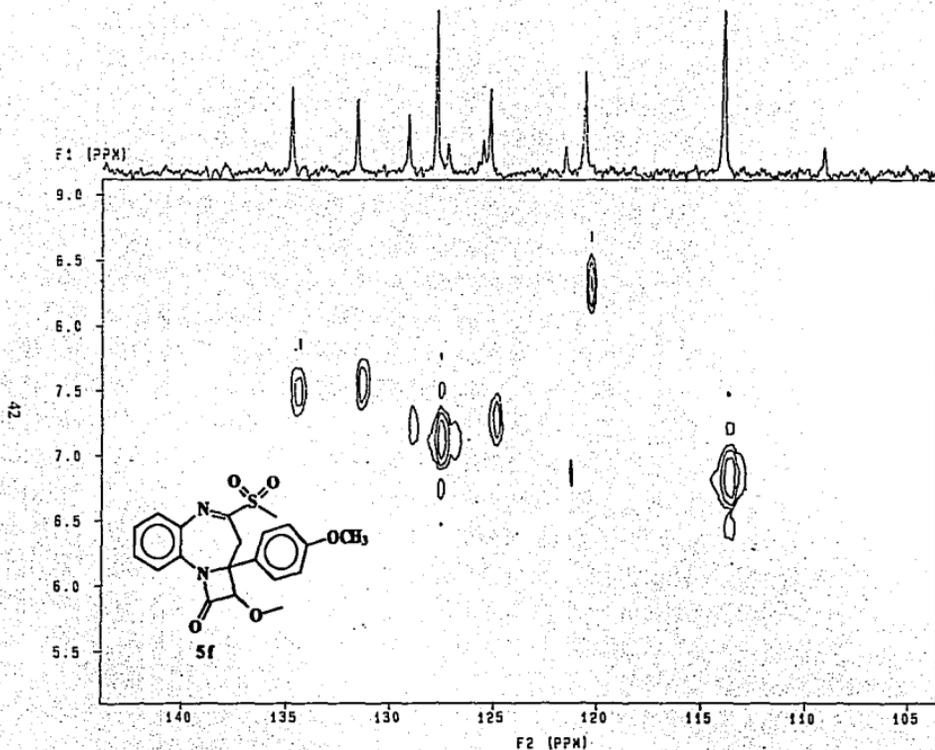
40

ESPECTRO VIII

41



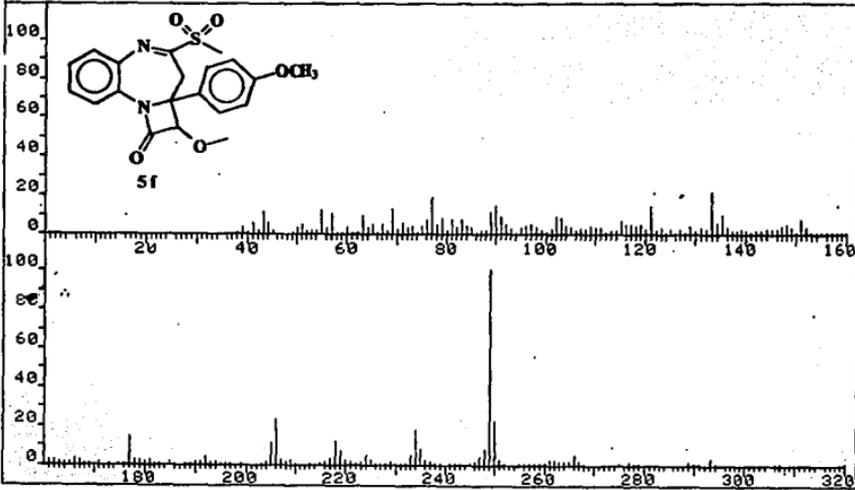
ESPECTRO IX



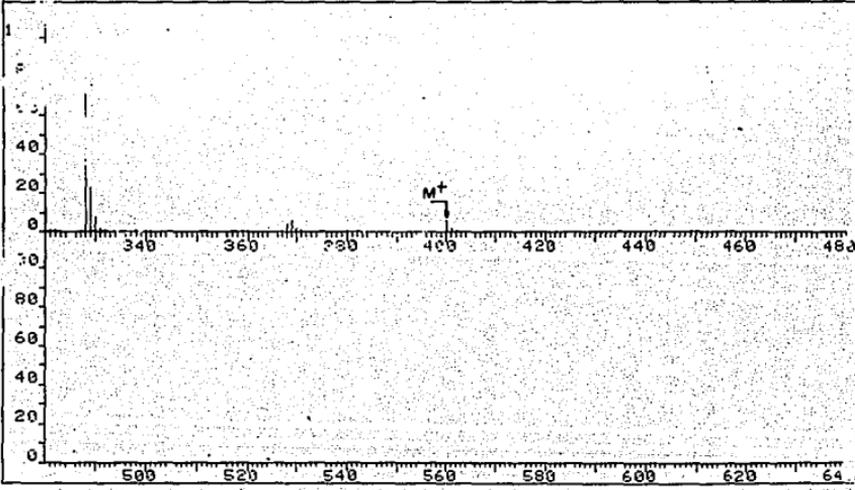
METEOR PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE CHANNEL  
 FREQUENCY 50.753 MHz  
 1D SPECTRAL WIDTH F1H 11855.0 KC  
 2D SPECTRAL WIDTH F2H 3300.3 KC  
 ACQ. TIME 97.8 HSEC  
 RELAXATION DELAY 1.0 SEC  
 DELTA 90 DEGREES  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPEATITIONS 64  
 NO. SCANS/PTS 129  
 DECOUPLE PITCH  
 LOW POWER 20 DB  
 HALT-16 MODULATED  
 PRECISION ACQUISITION  
 DATA PROCESSING  
 F1 CHANNEL 50.753 MHz  
 F2 CHANNEL 125.761 MHz  
 34.3 MINUTES

ESPECTRO X

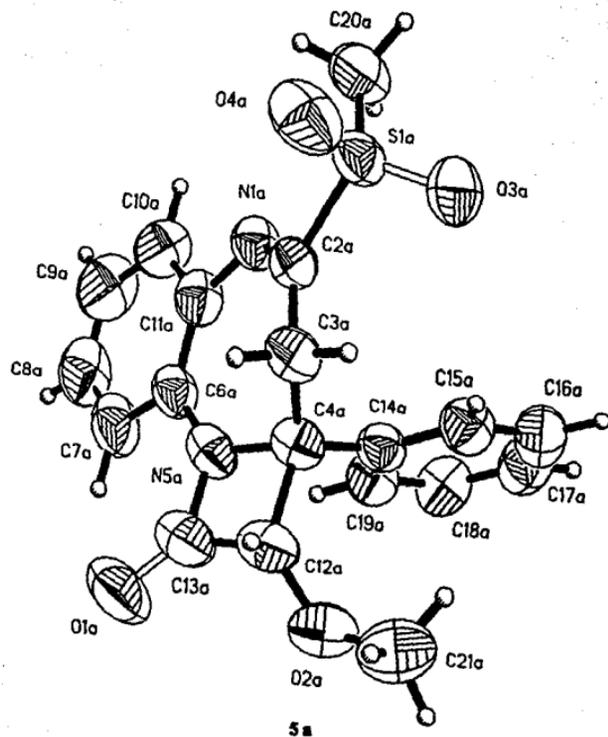
|                        |             |             |                    |
|------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| FRN 9487               | SPECTRUM 36 |             | RETENTION TIME 2.5 |
| LARGST 4: 248.9, 100.0 | 327.7, 70.7 | 328.7, 22.4 |                    |
| LAST 4: 370.8, .4      | 399.7, 5.8  | 401.7, .5   | PAGE 1 Y = 1.00    |



|                        |             |             |                    |
|------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| FRN 9487               | SPECTRUM 36 |             | RETENTION TIME 2.5 |
| LARGST 4: 248.9, 100.0 | 327.7, 70.7 | 328.7, 22.4 |                    |
| LAST 4: 370.8, .4      | 399.7, 5.8  | 401.7, .5   | PAGE 2 Y = 1.00    |



E SPECTRO XI



ESPECTRO XII

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- *Heterocyclic Compounds Bicyclic Diazepines*. 50 R. I. Fryer. Ed. John Wiley & Sons. Inc.
- 2.- W. E. Haefely. *Int. Anesth. Clin.*, **26**, 262, ( 1988).
- 3.- A. Chimirri, R. Gitto, S. Grosso, A. Montorte, G. Romero and M. Zappalá. *Heterocycles*, **36**, 3, ( 1993 ).
- 4.- E. Cortés and R. Martínez. *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 161-167, ( 1983 ).
- 5.- M. Soriano-García, R. A. Toscano, E. Cortés, and R. Martínez. *Acta Crystallgr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **C40**, 1460, ( 1984 ).
- 6.- E. Cortés, R. Martínez and I. Ceballos. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 119, ( 1989 ).
- 7.- E. Cortés, R. Martínez and R. Hernández. *Org. Mass Spectrom.*, **24**, 276, ( 1989 ).
- 8.- M. Soriano-García, R. A. Toscano, E. Cortés, M. C. Romero and I. Ceballos. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **C43**, 269, ( 1987 ).
- 9.- *Chemical Abstracts. Service. Society. Ring Systems Handbook* Ed. American Chemical . Ring Systems File I: RF1-RF 27595, pag. 884RSF, ( 1988 ).
- 10.- A. Archer and H. Sternbach. *Chem. Rev.*, **68**, 747-784, ( 1968 ).
- 11.- Y. Ito, Ch. Ito and I. Maeba. *Heterocycles*, **32**, 10, 1955-1960, ( 1991 ).
- 12.- F. Giordano, R. Pennini, A. Cerri, A. Tajana and D. Nardi. *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 305-310, ( 1988 ).
- 13.- M. Israel, L. C. Jones and E. J. Modest. *Tetrahedron Letters*, **46**, 4811-4814, ( 1968).
- 14.- P. S. Rao and R. V. Venkatarotnom. *Indian Journal of Chemistry*, **31B**, 733-735, (1992 )
- 15.- A. Murkerjee and A. Singh. *Tetrahedron*, **34**, 1731-1767, ( 1978 ).
- 16.- A. Bose, M. Monhas, J. vander Been, S. Bari and D. Wagle. *Tetrahedron*, **48**, 23, 4831-4844, ( 1992 ).
- 17.- D. Prajapati and J. Singh. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 11 2419-2422, ( 1993 ).
- 18.- C. Palomo, J. Aizpurua, J. Ontonic and M. Iturburu. *Tetrahedron Letters*, **33**, 33, 4823-4826, ( 1992 ).
- 19.- K. Cinquini, F. Cozzi, P. Giorgio and E. Consolandi. *Tetrahedron*, **45**, 41, 8767-8774, ( 1991 ).
- 20.- J. Streith, C. Craig, M. Muller and T. Tachamber. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 11, 2375-2378, ( 1993 ).
- 21.- J. Jastrzebski and G. van Koten. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 11, 2351-2356, ( 1993 ).
- 22.- P. Andreoli, L. Billi, G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli and G. Spunta. *Tetrahedron*, **47**, 43, 9061-9070, ( 1991 ).

- 23.- K. Schank. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*. Ed. S. Patai, Z. Roppoport and M. Stiling. John Wiley and Sons Ltd. pp 165-222, ( 1988 ).
- 24.- N. Simpkins. *Tetrahedron*, **46**, 20, 6951-6984, ( 1990 ).
- 25.- C.Nájera and J. Sonsano. *Tetrahedron*, **48**, 24, 5179-5190, ( 1992 ).
- 26.- M. Tanaka and Y. Souma. *J. Org. Chem.*, **57**, 3738-3740, ( 1992 ).
- 27.- K. Srinivaasan, S. Modan and N. Ayyangar. *Synthesis*, **9**, 825-826, ( 1992 ).
- 28.- P. Bulman, A. Graham, D. Bethell and B. Park. *Synthetic Communications*, **23** 11, 1507-1514, ( 1993 ).
- 29.- R. Greenhalgh. *Synlett*, **3**, 235-236, ( 1992 ).
- 30.- A. K. Bose. *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 93, ( 1976 ).
- 31.- A. Thuillier et J. Vialle. *Bull Soc. Chim. Fr.*, 1398-1401, ( 1959 ).
- 32.- D. Nardi, A. Tajana and S. Rossi. *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 815-819, ( 1973 ).
- 33.- Grodner, J. Urbánsky, R. Belzecki, C. Chumielewski, M. Polosh. *J. Chem.*, **66**, 813, ( 1992 ).