



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



33
201

" DISEÑO DE FARMACOS, SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA "
REACCION DE DERIVADOS DE LA 3,3 - DIMETIL - 2,3,4,5,10,
11 - HEXAHIDRO - 11 - (orto y para - FENIL SUSTITUIDOS) - 1H-
DIBENZO (b, e) - 1,4 - DIAZEPIN - 1 - ONA CON ACIDO m -
CLOROPERBENZOICO .

FALLA DE ORIGEN

INFORME DE SERVICIO SOCIAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
FLAVIA MARTINEZ PEREZ

ASESORES: M. EN C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO
DR. ROBERTO MARTINEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



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

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Coballos
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 Informe de Servicio Social: Diseño de Fármacos, Síntesis...

Actividad Biológica. Reacción de Derivados de la 2,3-Dinitro-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-11-(orto y para-fenil sustituido)-1H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-ona con Acido m-Cloroparabenoico,
que presenta la pasante: Flavia Martínez Pérez
con número de cuenta: 6014726-2 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"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 25 de Septiembre de 1995

PRESIDENTE	<u>M.en C. Guillermo Penieres Carrillo</u>	
VOCAL	<u>G.F.B. Zi. Eurenia H. Poguda Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>M.en C. Enrique Angeles Anguiano</u>	
1er. SUPLENTE	<u>M.en C. Olivia García Mellado</u>	
2do. SUPLENTE	<u>G.F.B. Lidia Ruppel Trujano</u>	

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. ROBERTO MARTÍNEZ Y EL M. EN C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO, CON APOYO DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS DEL PERSONAL ACADEMICO PROYECTO IN-300293 Y CRAY RESEARCH INC.

PARTE DE ESTE TRABAJO HA SIDO ACEPTADO EN *HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS*, 1995.

SERVICIO SOCIAL TITULACIÓN

DISEÑO DE FÁRMACOS, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

**REACCIÓN DE DERIVADOS DE LA 3,3-DIMETIL-2,3,4,5,10,11-
HEXAHIDRO-11-(*orto* Y *para*-FENIL SUSTITUIDOS)-1H-DIBENZO[b,e]-1,4-
DIAZEPIN-1-ONA CON ÁCIDO *m*-CLOROPERBENZOICO.**

AGRADECIMIENTOS

Al maestro, porque es la persona que tiene en sus manos, la oportunidad de contribuir con sus conocimientos, experiencias, consejos para cada uno de nosotros, y de educarnos e instruirnos con infinita paciencia y amor, nos transmiten entusiasmo y nos anima a seguir adelante para tratar de ser mejores día a día.

con todo respeto y cariño para todos mis maestros y especialmente para el:

Dr. Roberto Martínez y el

M. en C. Enrique Angeles Anguiano.

A mis padres que me dieron todo su amor, comprensión, confianza, ánimo y apoyo para que terminara mis estudios.

A mis compañeros y amigos que me brindaron su confianza, su amistad y su ayuda por la cual no olvidaré.

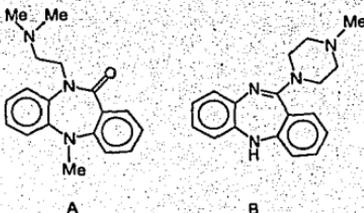
CONTENIDO

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. GENERALIDADES**
- III. PARTE EXPERIMENTAL**
- IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**
- V. CONCLUSIONES**
- VI. REFERENCIAS**
- VII. APÉNDICE**

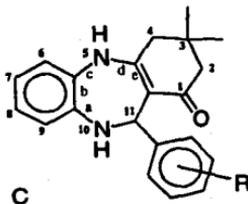
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Un gran número de compuestos químicos son de gran importancia para el ser humano, un ejemplo importante, específicamente en el área de la medicina humana, fue el descubrimiento de un compuesto farmacológicamente activo como el clordiazepóxido, principio activo del Librium, con actividad en el Sistema Nervioso Central. De esta manera, a fines de 1963 se introduce el diazepam con el nombre comercial de Valium, teniendo un gran éxito debido a sus propiedades farmacológicas, como tranquilizante utilizado ampliamente en estado de angustia y en trastornos emotivos¹. Las propiedades clínicas de este compuesto conduce a una nueva expansión en los programas de la química sintética y algunos grupos de investigación comenzaron a estudiar los derivados de las benzodiazepinas, modificando la estructura molecular como un recurso para el diseño de nuevos productos; asimismo, en 1924 fue reportada la primer síntesis de las dibenzo[b,e]-1,4-diazepinas y sus derivados² como la dibenzepina (A) y la clozapina (B)³, cuya actividad como antidepresivo y antiséptico fue descrita en 1962.



Por consiguiente, se busca derivados de la 1,4-dibenzodiazepinas, específicamente derivados de la estructura C, con el fin de obtener nuevos compuestos con actividad farmacológica, encaminándose de esta manera hacia el concepto de relación estructura química-actividad biológica.



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro 11-(*orto* y *para*-fenil sustituidos)-1H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin-1-ona

Siguiendo los pasos de los investigadores, George Roger y N. Rashed, el objetivo de este trabajo es determinar el comportamiento de los derivados del compuesto C frente a la acción del ácido *m*-cloroperbenzoico. Al hacer una revisión bibliográfica no se encontró ninguna información concerniente a la utilización del ácido *m*-cloro-perbenzoico en estos sistemas, sólo un indicio de la utilización de peróxido de hidrógeno para oxidar una benzodiazepina y formar una quinoxalina^{4,5}. Tal información es de suma importancia para apoyar este trabajo.

GENERALIDADES

GENERALIDADES.

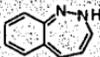
I. BENZODIAZEPINAS Y DIBENZODIAZEPINAS.

1a. Generalidades

Las benzodiazepinas son compuestos bicíclicos que contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo de 7 miembros con 2 átomos de nitrógeno. Las estructuras que puedan adoptar las benzodiazepinas es muy amplia y solo se muestran algunas de ellas:



1H-1,2-benzodiazepina



2H-1,2-benzodiazepina



3H-1,2-benzodiazepina



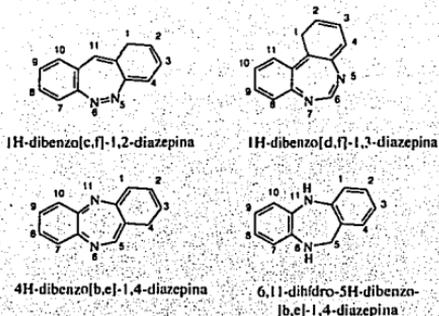
4H-1,2-benzodiazepina



5H-1,2-benzodiazepina

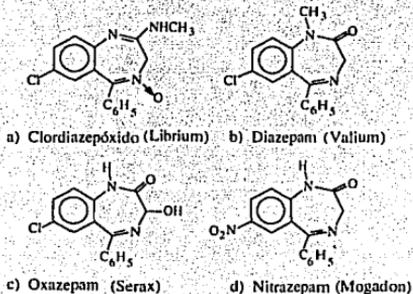
Cabe señalar que la diferencia entre ellas radica tanto en el grado de saturación o insaturación como en la posición relativa de los átomos de nitrógeno.

Asimismo, existen compuestos que contienen un anillo de benceno fusionado en alguna posición de la benzodiazepina; llamadas dibenzodiazepinas, en donde la fusión del anillo bencénico adicional es importante. A continuación se muestran algunos ejemplos en el esquema 1.



esquema 1

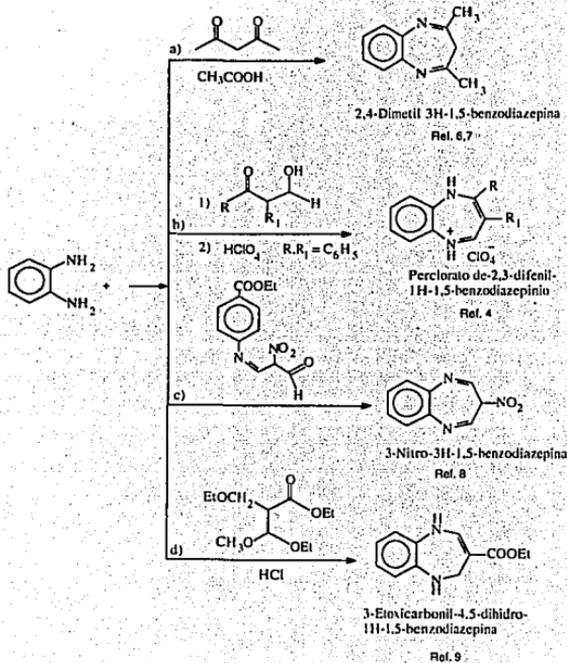
Debido a la interesante actividad biológica de las 1,4-benzodiazepinas, éstas han sido estudiadas ampliamente, por ejemplo: a) Clordiazepóxido (Librium), b) Diazepam (Valium), c) Oxazepam (Serax), d) Nitrazepam (Mogadon) (esquema 2), compuestos que fueron y son ampliamente estudiados por sus efectos en el Sistema Nervioso Central ya que actúan como sedantes y relajantes.



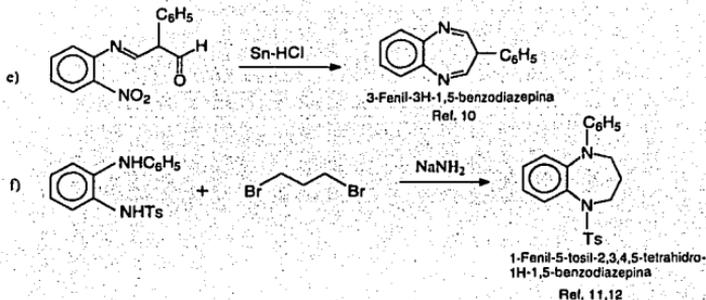
esquema 2

1b. Síntesis de 1,5-benzodiazepinas

Diferentes métodos han sido utilizados para la preparación de este tipo de compuestos; como se observa la mayoría parte de la *o*-fenilendiamina con diversos compuestos carbonílicos por medio de reacciones de condensación para formar las correspondientes benzodiazepinas; algunos ejemplos se muestran en el esquema 3 y 4



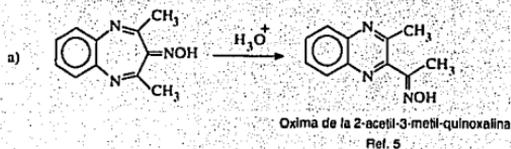
esquema 3



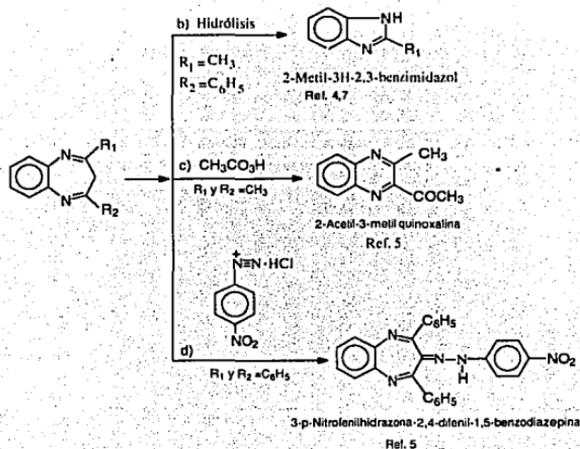
esquema 4

1c. Modificaciones estructurales de 1,5-benzodiazepinas.

Una de las formas en la búsqueda de nuevos fármacos, ha sido la modificación estructural de fármacos con actividad biológica conocida. De esta manera, la 1,5-benzodiazepina no escapa a esta metodología; a continuación se muestran algunos ejemplos de dichas transformaciones por medio de reacciones de hidrólisis, oxidación y acoplamiento con sales de diazonio, respectivamente (esquema 5 y 6).



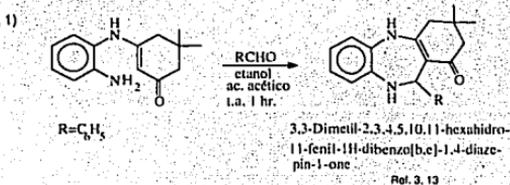
esquema 5



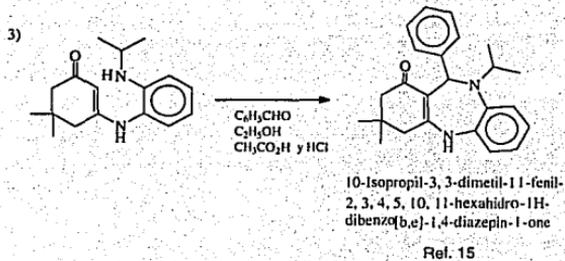
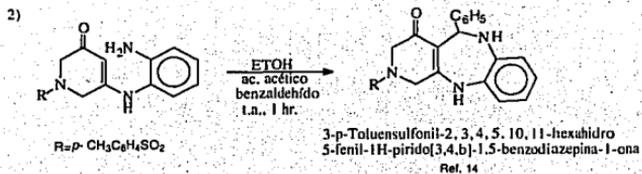
esquema 6

Id. Síntesis de 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepinas

Estos compuestos son importantes ya que son derivados de las benzodiazepinas que poseen una fuerte actividad narcótica y analgésica y por medio de la reacción de Mannich se obtienen los siguientes derivados, ver esquema 7, 8 y 9

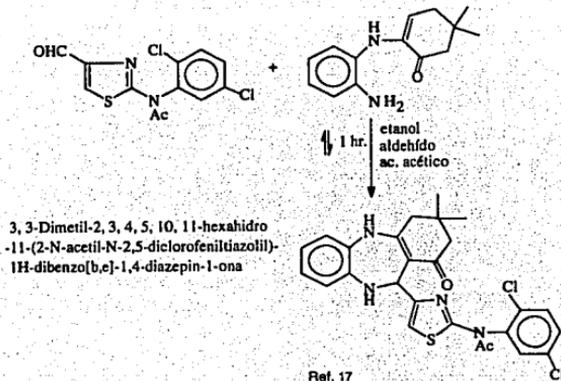


esquema 7

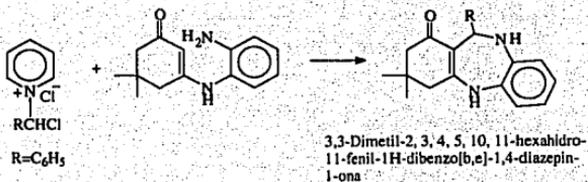


esquema 8

4



5

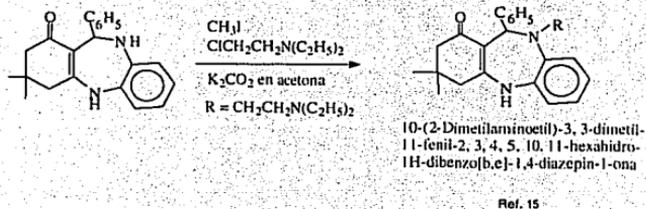
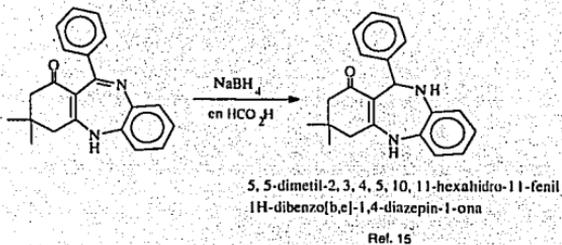


Ref. 17

esquema 9

1e. Modificaciones estructurales de la 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepina

Mediante la reacción de hidrogenación o de alquilación, en la posición 11, de las estructuras mostradas en el esquema 10

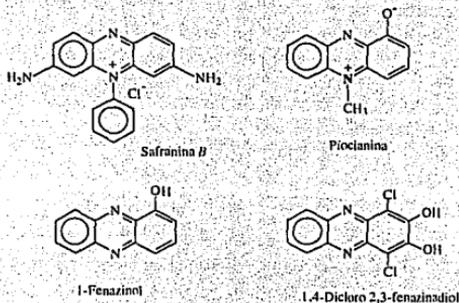


esquema 10

II. FENAZINAS

IIa. Generalidades

Otro de los compuestos de interés son las fenazinas, ya que poseen varias propiedades importantes, como la safranina representada en el esquema 10, que se utiliza para teñir organelos subcelulares, incluyendo mitocondrias¹⁸. La plocianina mostrada en el esquema 11, presenta efecto antibacterial inhibe el crecimiento de los siguientes microorganismos: *Vibrio comma*, *V. metchnikovii*, *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* (*staphylococcus aureus*), *M. hemoliticus*, *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *E. coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Brucella abortus*, *B. suis*, *Sarmina lutea*, así como amibas y paramecia¹⁹.

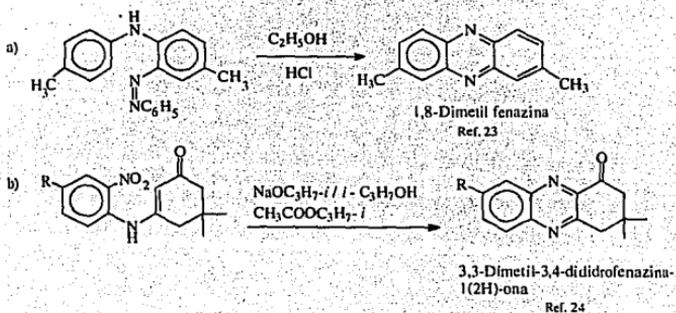


esquema 11

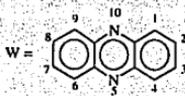
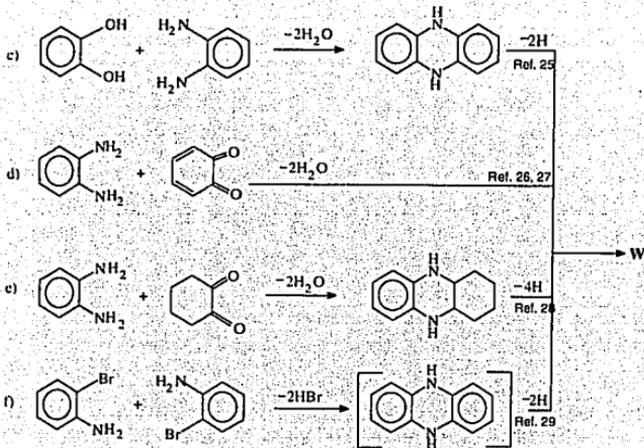
Otro ejemplo es el 1-fenazinol que muestra una acción bactericida hacia *Vibrio comma* y *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* e inhibe el aumento de muchas bacterias²⁰. Su actividad tuberlostática es incrementada en la presencia de iones cúpricos²¹. El 1,4-dicloro-2,3-fenazinediol presenta una alta actividad contra *M. pyogenes* var. *aureus*²², esquema 11.

IIb. Síntesis de fenazinas

A continuación se presentan algunos ejemplos de síntesis de fenazinas y sus derivados a partir de una reacción de reducción, y condensación ver esquema 12 y 13



esquema 12



FENAZINA

esquema 12

**PARTE
EXPERIMENTAL**

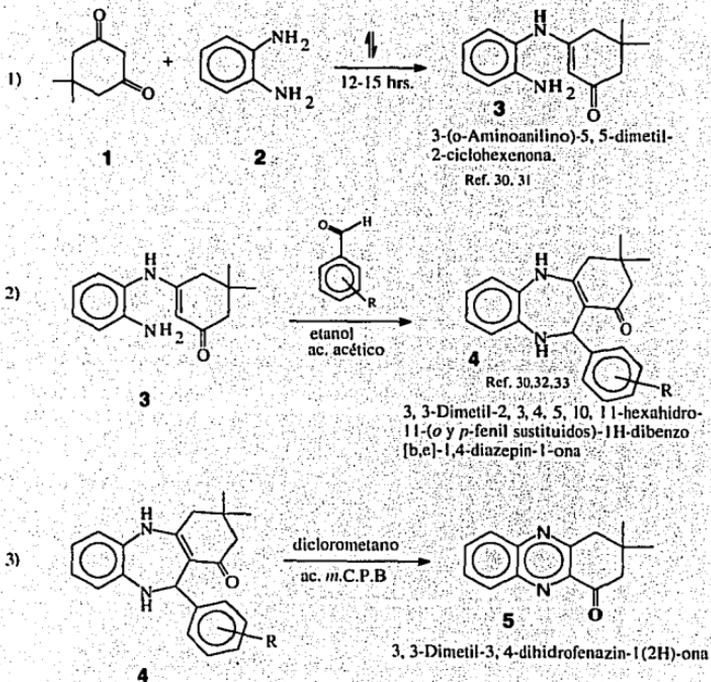
PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por medio de cromatoplasas de sílica gel (DC-Alufolien Kieselgel 60), utilizándose como reveladores sulfato cérico al 1% en H_2SO_4 1N, vapores de yodo y luz ultravioleta.

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice de tamaño de partícula de 0.2-0.5 milímetros (35-70 mallas), utilizando como eluyente diferentes proporciones de *n*-hexano/acetato de etilo.

Los productos de reacción fueron caracterizados por métodos espectroscópicos tradicionales. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro JEOL JSM-SX 102-A de doble haz, utilizando las técnicas de ionización por impacto electrónico (EM-IE) a 70 eV; los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- H^1) se registraron en un aparato Varian Gemini-200 a 200 MHz, los desplazamientos químicos están dados en (δ) ppm, los patrones de acoplamiento se indican como: s = señal simple y m = señal múltiple; los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 283-B de doble haz y Nicolet FT 55K. Los puntos de fusión fueron registrados en un equipo de Fischer-Johns, los cuales se dan en grados centígrados ($^{\circ}C$) y no están corregidos.

La síntesis de los compuestos obtenidos se muestran en el siguiente diagrama con la intención de determinar el comportamiento de los derivados del compuesto C (mostrado en la parte de introducción) frente a la acción del ácido *m*-cloroperbenzoico (esquema 14)



esquema 13

I. Obtención de la 3-(*o*-aminoanilino)-5, 5-dimetil-2-ciclohexenona.

Una solución de dimedona **1** 1.40 g (0.01 mol) con 1.08 g (0.01mol jde 2-fenilendiamina **2** en benceno seco (100 ml), fue refluída en un aparato de Dean-Stark de 12 a 15 hrs. con agitación magnética. Transcurrido ese tiempo el precipitado de color amarillo, se filtra y lava con hexano. El compuesto se obtiene puro con un pf de 169-173°C y el rendimiento es de 85 %. El producto se caracterizó por comparación con una muestra auténtica.

II. Método general para la obtención de las 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas.

A una solución que contiene 0.5 g (2.173×10^{-3} mol) de la 3-(*o*-aminoanilino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona **3** en 10 ml de etanol, se le añade 0.305 g (2.173×10^{-3} mol) del benzaldehído sustituido y 1-2 gotas de ácido acético glacial. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente de 2 a 4 hr; la reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al término de ésta se observa un precipitado sólido de color amarillo, que se filtra y lava con hexano; el producto es recristalizado de hexano/AcOEt. Las propiedades físicas y espectroscópicas para todos los derivados que se obtuvieron, se muestran en las tablas 1, 2, 3, 4, y diagrama 1 y 2.

III. Reacción general de 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas con ácido *m*-cloroperbenzoico.

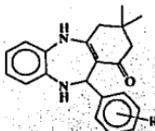
En un matraz bola con una solución de 0.2 g (5.673×10^{-4} mol) de 1H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin-1-ona **4** en 10 ml de diclorometano es colocado en un baño de hielo-sal (0-5°C) y se le agrega 0.391 g (2.269×10^{-3} mol) de ácido *m*-cloroperbenzoico en pequeñas porciones, durante 5 min. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al término de ésta, la fase orgánica se lava tres veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio y tres con agua, posteriormente se seca con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida, recristalizándose de hexano/acetona el sólido **5**. Sus propiedades físicas y espectroscópicas se muestran en la tabla 5 y diagrama 3 y 4.

**RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TABLA I

Propiedades físicas de los compuestos 4: 3, 3-dimetil-2, 3, 4, 5, 10, 11-hexahidro-11-(orto y para-fenil sustituidos)-11H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas.



compuesto 4

Compuesto 4	R	p.f. °C		rendimiento %		T _R (min.)
		Exp.	Ref. a	Exp.	Ref. b	
4a	<i>o</i> -NO ₂	120 d	115 d	49.4	68	4 hr.
4b	<i>o</i> -Cl	228 d	233 d	70.5	78 68.7	30 seg
4c	<i>o</i> -OMe	200 d	215 d	83.5	72.3	1 min
4d	H	253	250	62.2	32.5	5 min
4e	<i>p</i> -NO ₂	230 d	225 d	48.6	76 37.5	5.40 hr.
4f	<i>p</i> -Cl	235 d	233 d	76.6	84 60.2	50 min.
4g	<i>p</i> -OMe	190	192	51.0	69 57.0	10 min

d = descompone

a. Ref. 30

b. Ref. 3

El compuesto **3** se generó por la reacción entre la 2-fenilendiamina **1** con la 5, 5-dimetil-ciclohexano-1, 3-diona **2**, en benceno, obteniendo cristales amarillos con un pf de 169-173°C y un rendimiento de 85 %, este producto se caracterizó con una muestra auténtica.

Los compuestos **4a-g** se prepararon por medio de una ciclización tipo Mannich de la 3-(2-aminoanilina)-5, 5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona **3** con benzaldehído sustituido en presencia de ácido acético como catalizador, en particular cuando R = *o*-Cl, se obtuvo el compuesto **4b** con un rendimiento de 70.5 %. El compuesto **4b** se descompone a 228°C.

La estructura del compuesto **4b** fue verificada por espectroscopía de IR, RMN de ¹H y ¹³C y EM y comparandose con datos descritos en la bibliografía ^{3,17,30}

Su espectro de Infrarrojo (espectro 1) muestra una serie de bandas que caracterizan a los grupos funcionales sobresalientes de la estructura; en el intervalo de 3047 a 3412 cm⁻¹ presenta una banda ancha característica de un grupo amino, en 2962 cm⁻¹ la banda para aromáticos (C-H sp²); la banda intensa que se encuentra en 1619 cm⁻¹ corresponde al grupo carbonilo de la cetona α,β insaturada, mientras que otra que está en 1590 cm⁻¹ corresponde al doble enlace carbono-carbono, (tabla 2).

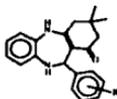
En el espectro de RMN de ^1H (espectro 2) de **4b** puede observarse a campo alto dos señales para grupos metilos con un desplazamiento químico de 1.13 y 1.17 ppm éstas señales se presentan como singuletes e integran para 3H cada una. Esta asignación se reafirma en el espectro acoplado DPT (espectro 3). Las señales cuarteto ubicadas en 2.27 ppm ($J = 21.9$ y 16.4 Hz) y 2.55 ppm ($J = 34.2$ y 16 Hz) que corresponden a metilenos de los carbonos 4 y 2 respectivamente³ mientras que en 5.0 ppm aparece una señal que corresponde al protón de la amina en posición 10, y el hidrógeno de la enamina de la posición 5 una señal en 7.26 ppm; los hidrógenos del sistema aromáticos tienen un desplazamiento químico entre 6.64 a 7.03 ppm ($J = 20.3$, 7.5 , 1.8 y 1.3 Hz) correlacionan con los datos de la literatura^{1,7} y se muestran en la tabla 3.

El espectro de RMN de ^{13}C (espectro 4) presenta en la región de carbonilos una señal en 193.7 ppm que corresponde al carbonilo de la cetona α,β insaturada. En la región de los aromáticos se observan 13 señales de 119.7 a 129.6 ppm indicando que corresponden a los carbonos de los anillos benzénicos; de éstas 5 señales, de 131.3 a 154.4 ppm, no aparecen en el espectro DPT (espectro 3) indicando que pertenecen a carbonos cuaternarios, al igual que la señal ubicada en 32.3 ppm que corresponde al C-3; mientras que ocho señales en 120-130 ppm para los carbonos en el sistema aromático aparecen en el DPT, así también la señal localizada en 56 ppm que corresponde al C-11. Los metilenos de C-2 y C-4 se observan en 46.3 y 28.6 ppm (tabla 4).

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/z 317 + R, (R = sustituyente en el sistema aromático) y los fragmentos importantes, que se pueden ver en el espectro 5, y en el patrón de fragmentación (diagramas 1 y 2).

TABLA 2

Datos del espectro del IR de las 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-11-(orto y para-fenil sustituidos)-1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas.



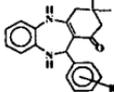
compuesto 4

compuesto 4 R	NH	Aromático	C=O	C=C
4a				
<i>o</i> -NO ₂ Ref.				
Experimental	3140-3368	3077	1605	1588
4b				
<i>o</i> -Cl Ref. (A)	3130-3377		1630	1584
Experimental	3313-3412	3046	1625	1585
4c				
<i>o</i> -OMe Ref.				
Experimental	3146-3373	3067	1637	1586
4d				
H Ref.				
Experimental	3238-3337	3059	1617	1580
4e				1594
<i>p</i> -NO ₂ Ref.(A)	3134-3354		1646	1581
Experimental	3181-3357	3088	1624	1590
4f				
<i>p</i> -CL Ref.(A)	3130-3302		1640	1589
Experimental	3133-3357	3089	1625	1591
4g				1605
<i>p</i> -OMe Ref. (A)	3100-3297		1646	1590
Experimental	3131-3330	3054	1662	1583

(A) Ref. 3

TABLA 3

Datos del espectro de RMN-¹H de las 3, 3-dimetil-2, 3, 4, 5, 10, 11-hexahidro-11-
(orto y para-fenil sustituidos)-1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas.



compuesto 4

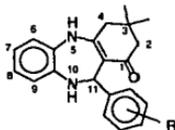
comp. 4 R	2Mc	CH ₂	CH	H aróm.	NH
<i>o</i> -NO ₂ Ref.					
Exp.	1.06 s 1.15 s	2.18 q 2.65 q	6.19 d	6.36-7.24	4.80 (d) 7.37 (s)
<i>o</i> -Cl Ref.(A)	1.11 s 1.13 s	1.96 q 2.44 q	5.99 d	6.40-7.20	5.48 (d) 8.91 (s)
Ref.(B)			5.8 d	6.5-7.4	
Exp.	1.13 s 1.17 s	2.27 q 2.55 q	6.25 d	6.41-7.03	5.35 (d) 6.77(s)
<i>o</i> -OMe Ref.(B)					
Exp.	1.13 s	2.22 q 2.49 q	6.20 d	6.35-7.06	5.04 (d) 7.07 (s)
benzalhdido Ref.(B)			5.8 d	7.2	
Exp.	1.08 s 1.13 s	2.19 q 2.57 q	5.83 d	6.48-7.13	5.67 (d) 7.07 (s)
<i>p</i> -NO ₂ Ref.(B)			5.8 d	8.0 7.3	
Exp.	1.08 s 1.14 s	2.20 q 2.58 q	5.90 d	6.54-7.95	6.04 (d) 6.98 (s)
<i>p</i> -Cl Ref.(B)	1.08 s 1.15 s	2.21 q 2.59 q	5.95 d	6.50-7.95	5.80 (d) 7.07 (s)
<i>p</i> -OMe Ref.(B)			5.6 d	6.8 6.5 3.6	
Exp.	1.07 s 1.13 s	2.23 q 2.53 q	5.86 d	6.42-7.01	4.76 (d) 8.07 (s)

(A) Ref. 3 (B) Ref. 17 (s=singulete, d=doblete, H=hidrógeno)

Nota: fue hecho en CDCl₃ y 25 °C.

TABLA 4

Datos del espectro de RMN C^{13} de las 3, 3-dimetil-2, 3, 4, 5, 10, 11-hexahidro 11-(orto y para fenil sustituidos)-1H dibenzo [b,e]-1,4-diazepin-1-onas.



compuesto 4

comp. 4 R	C=O	CH Arom.	CH no Arom.	C-3	CH ₂	CH ₃
4a		120.2			45.1	27.5
<i>o</i> -NO ₂	193.3	132.1	54.5	31.9	49.4	28.2
4b		119.7			46.3	28.0
<i>o</i> -Cl	193.7	129.6	56.0	32.3	49.7	28.6
4c		119.7			46.2	27.9
<i>o</i> -OMe	193.8	128.0	55.4	32.3	49.8	28.9
4d		119.5			44.4	27.3
H	192.3	127.3	56.3	31.5	49.5	28.4
4e		119.9			44.3	27.5
<i>p</i> -NO ₂	192.3	127.9	56.1	31.6	49.3	28.2
4f		120.0			44.3	27.3
<i>p</i> -Cl	192.4	128.6	56.2	28.2	49.3	27.4
4g		112.8			44.9	27.2
<i>p</i> -OMe	192.9	127.8	56.6	31.7	49.5	28.6

Nota: fue hecho en CDCl₃ y 25°C

Esquema de fragmentación de la 1H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin-1-ona.

Diagrama 1

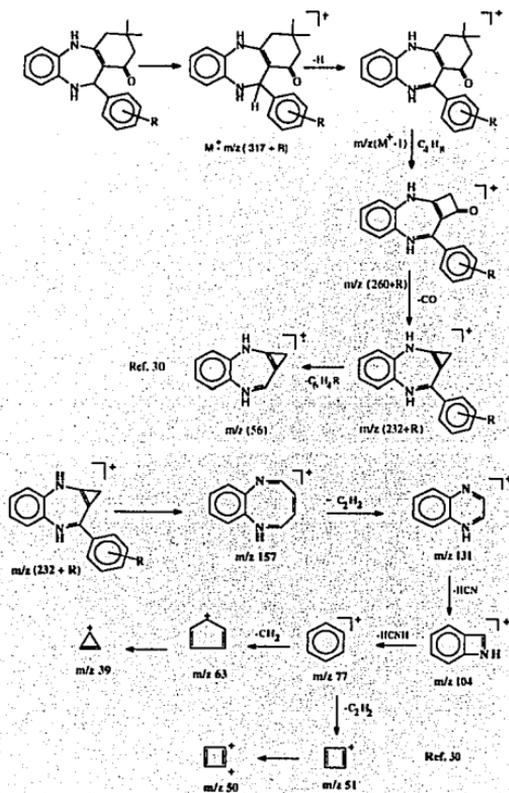


Diagrama 2

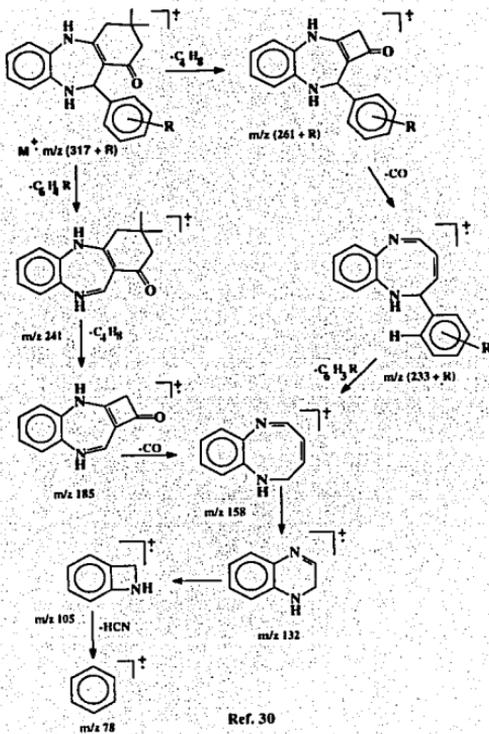
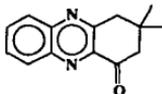


TABLA 5

Propiedades físicas del compuesto 5: 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazín-1(2H)-ona



compuesto 5

Sustrato 4	R	Compuesto 5 p.f. °C		Compuesto 5 Rendimiento %		Compuesto 5 T _R (min.)
		Exp.	Ref. c	Exp.	Ref. c	
4a	<i>o</i> -NO ₂	169-170		2.6	12	10
			c 173-175		59	
4b	<i>o</i> -Cl	169		4.6		15
4c	<i>o</i> -OMe	165		6.1		20
4d	H	168		10.5		20
4e	<i>p</i> -NO ₂	165		13.8		30
4f	<i>p</i> -Cl	170		4.1		20
4g	<i>p</i> -OMe	168		1.0		25

c Ref. 24

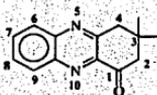
La reacción de las 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-ona **4** con el ácido *m*-cloroperbenzoico fue realizada a 0°C. Cuando la reacción se realizó con el compuesto **4b** (R= *o*-Cl) se obtuvo un compuesto cristalino **5** de color amarillo, con un rendimiento de 4.6 % y con un p.f. de 169 °C, corroborado con un trabajo realizado en 1980 por Seiji Miyano reportando un p.f. de 173-175°C²⁴

Su espectro de IR (espectro 6) muestra una banda de absorción a 3062 cm⁻¹ de vibración C-H aromático y otra a 1700 cm⁻¹ para carbonilo de cetona en anillo de 6 miembros. El espectro de RMN de ¹H muestra un singlete en 1.21 ppm, que integra para 6H, y se asigna a los metilos unidos a C-3; otras dos señales simples a 2.86 ppm (2H) y 3.31 ppm (2H) corresponden a los hidrógenos de los metilenos C-2 y C-4, respectivamente. En la región de hidrógenos del sistema aromático aparecen 4 señales que integran para un hidrógeno cada una: un doble de doble a 8.34 ppm (J = 5.5 y 1.0 Hz) que se asigna a H-9, otro doble de doble a 8.08 ppm (J = 5.6 y 1.0 Hz) que corresponde a H-6, un doble de doble de doble a 7.88 ppm (J = 5.1, 5.1 y 1.0 Hz) para H-7 y otro a 7.81 (J = 5.1, 5.1 y 1.0 Hz) para H-8.

El espectro de RMN de ¹³C de **5** mostró 13 señales y un experimento DPT indicó que uno de ellos corresponde a un carbono de metilos dos a carbonos metilénicos (CH₂), cuatro a dos metinos (CH) y seis a carbonos cuaternarios. El experimento de correlación heteronuclear ¹H-¹³C (HETCOR) permitió la asignación inequívoca de nueve señales: la de 28.3 ppm corresponde a los metilos unidos a C-3, la de 32.6 ppm para el C-3, la de 46.7 ppm para el C-2, la de 53.3 ppm para el C-4, las de 128.3, 131.1, 130.3 y 132.6 para los carbonos protonados aromáticos y la de 196.5 ppm para el carbonilo de cetona, C-1. Las otras señales corresponden a carbonos cuaternarios. Su espectro de masas (espectro 9) dió un ión a m/z 226 que corresponde al peso molecular de **5**. Finalmente todos los datos concuerdan con la estructura propuesta para **5**.

TABLA 6

Datos espectroscópicos de la 3, 3 dimetil 3, 4-dihidrofenzazina-1(2H)-ona:



compuesto 5

compuesto 5	I.R. banda cm^{-1}		R.M.N ^1H señales en ppm.		R.M.N. ^{13}C señales en ppm.
	Exp.	Ref. c	Exp.	Ref. c	Exp.
Me del C_3			1.21	1.18	28.3
Metileno del C_2 y C_4			2.86 3.31	2.87 3.31	46.6; 53.3
Metinos arom. del C_7 y C_8	3062		7.88 7.80	7.7	128.3-132.6
Metinos arom. del C_6 y C_9	3062		8.03 8.33	8.4	128.3-132.6
C_q .					32.5; 141.9-156.2
C_q de la cetona	1700.85	c 1702			196.5

c Ref. 31

Diagrama 3 de fragmentos importantes de espectrometría de masas de la 3, 3-dimetil-3, 4-dihidrofenzazin-1(2H)-ona:

Diagrama 3

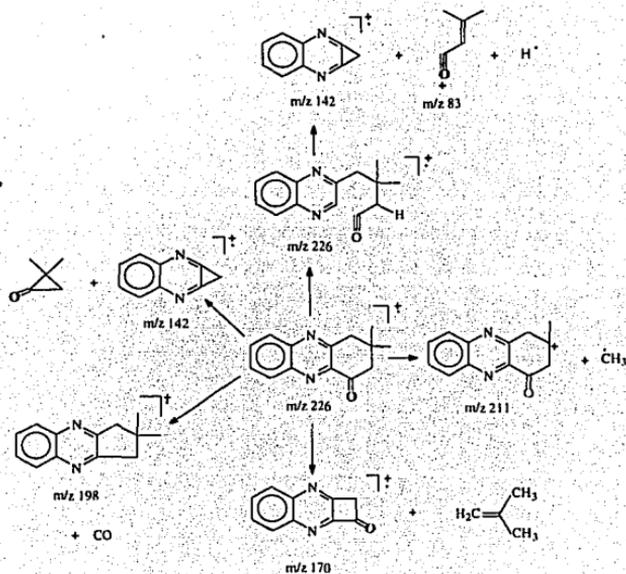


Diagrama 4

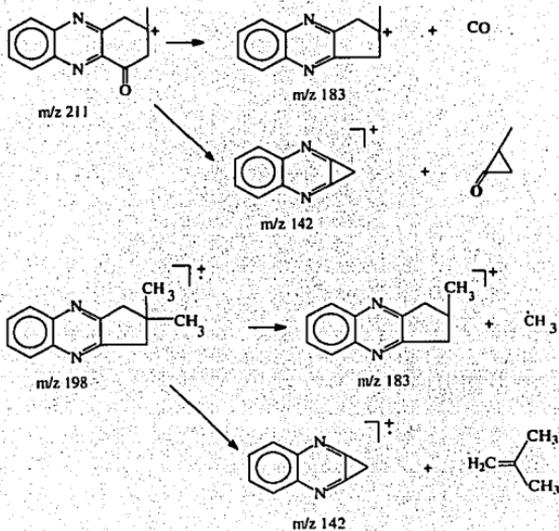
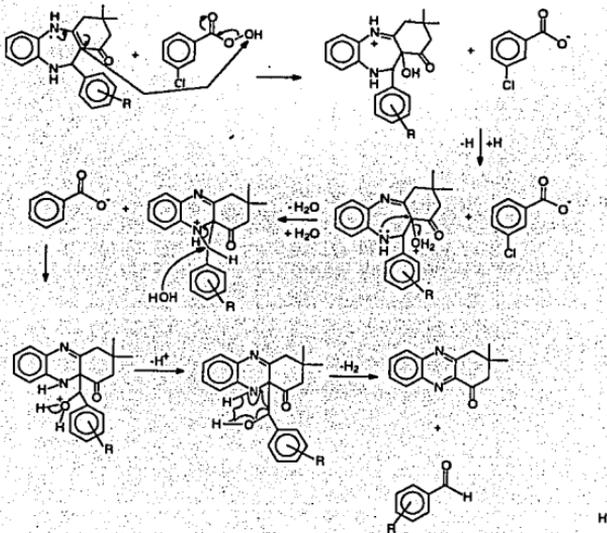


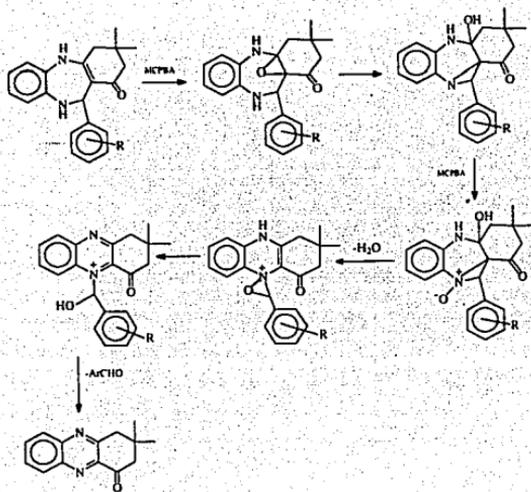
Diagrama 5

Mecanismos de reacción propuestos

A)



B)



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El objetivo inicialmente planteado en este trabajo fue la investigación de la reacción de las 1H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas frente al ácido *m*-cloroperbenzoico. El resultado fue una metodología novedosa, ya que mediante una amplia revisión bibliográfica no se describe una metodología similar, siendo éste un método sencillo y fácil de realizar.

El producto obtenido no es nuevo y ha sido sintetizado por otras rutas sintéticas y lo interesante de esta reacción es la extrucción del anillo de 7 miembros del sustrato para tener uno de 6 miembros, por un mecanismo aun no definido, proponiéndose dos posibles mecanismos.

Para evidenciar las estructuras de los compuestos preparados fue necesario utilizar técnicas espectroscópicas como IR, RMN de ¹H, RMN de ¹³C y EM, estas técnicas son de suma importancia porque a partir de ellas podemos determinar la estructura de compuestos desconocidos, o verificar estructuras ya determinadas.

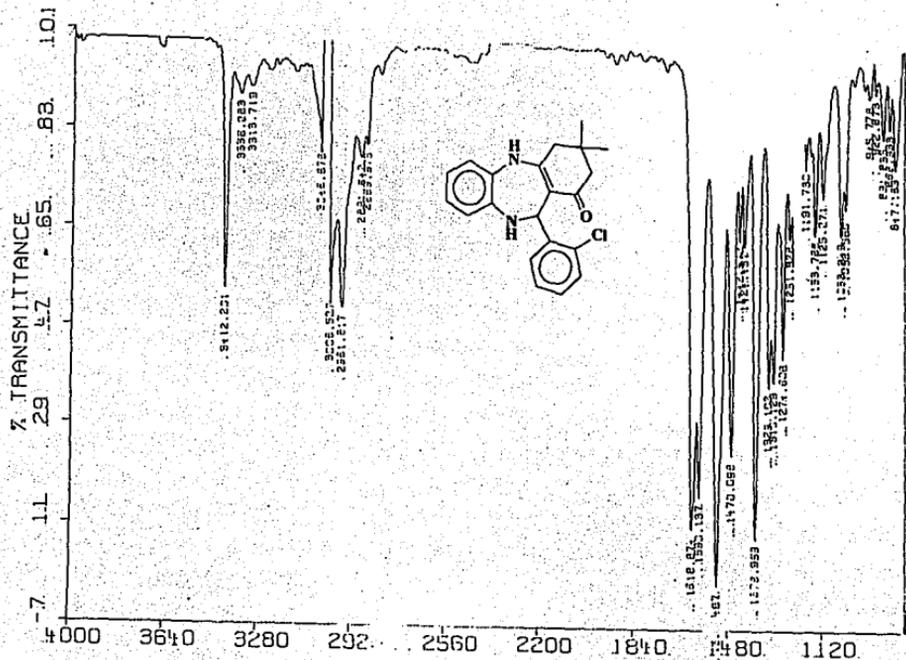
REFERENCIAS

REFERENCIAS

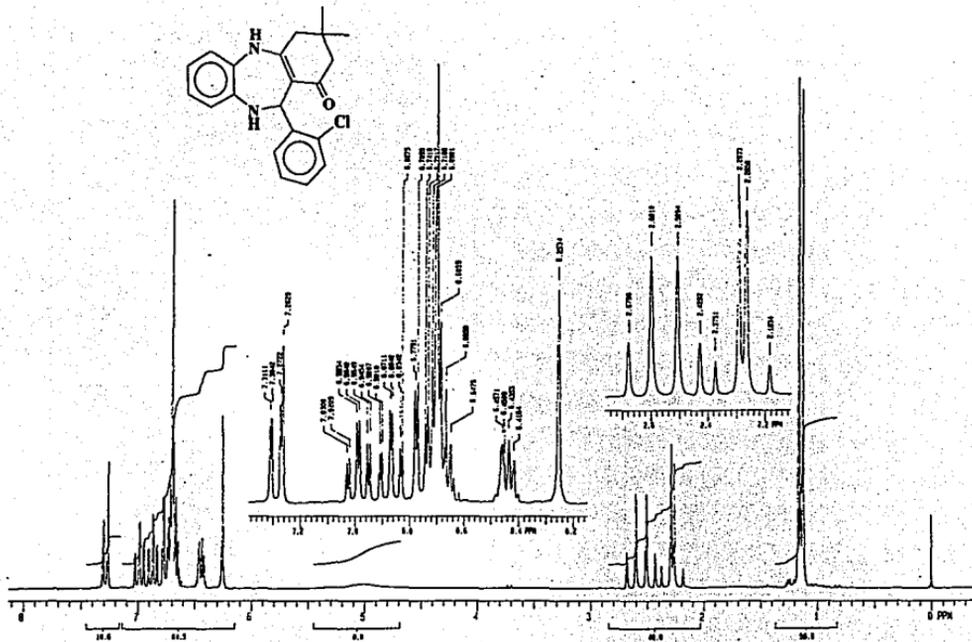
- 1.- L. H. Sternbach; *J Med Chem*; **22**, 1, (1979)
- 2.- G. R. Clemo; W. H. Perkin; R. Robnson; *J. Chem., Soc.* **125**, 1751, (1924).
- 3.- N. Rashed; M. Sayed; E.S.H.; *J Chin Soc*, **40**, 189, (1993)
- 4.- J.A. Baltrop; C.G. Richards; D.M. Russell; G. Ryback; *J. Chem. Soc.*, 1132, (1959).
- 5.- J.A. Bartrop; C.G. Richards; *Chem. Ind. (London)* 466, (1957).
- 6.- C.A.C. Haley; P. Maitland; *J. Chem. Soc.*, 3155, (1951)
- 7.- D. Lloyd; R.H. Mc Dougall; D.R. Marshall; *J. Chem. Soc.*, 3785, (1965).
- 8.- F.E. King; P.C. Spensley; *J. Chem. Soc.*, 2144, (1952).
- 9.- A. Takamizawa; K. Hirai; Japan, 18,950, (1966) (Cl. 16E55), Nov. 1, Appl. March 24, 3, (1964).
- 10.- H. Rupe; A. Huber; *Helv. Chim. Acta*, **10**, 846, (1927).
- 11.- T. Ichii; *J. Pharm. Soc. Japan*, **82**, 992, (1962).
- 12.- G. Sunagawa; T. Ichii; *Yakugaku Zasshi.*, **82**, 999, (1962)
- 13.- T. Kametani; M. Ihara; K. Takahashi; *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1588, (1972).
- 14.- Y. Tamura; L. C. Chen; M. Fujita, Y. Kita; *J. Heterocyclic. Chem.*, **17**, 1, (1980).
- 15.- K. Matsuo; M. Yoshida; M. Ohta; K. Tanaka; *Chem. Pharm. Bull*, **33**, 4057, (1985).
- 16.- M.A.Likhate; P.S.Fernández; *J. Indian Chem.. Soc.*, **67**, 609, (1990).

- 17.- J.J.V. Eynde; A. Mayence; A. Maquestiau; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **101**, 801, (1992).
- 18.- S. Brenner; *Biochim. et Biophys Acta*, **11**, 480, (1953).
- 19.- G.A. Swan; D.G.I. Felton; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. (Phenazines) a Series of Monographs. Interscience Publishers Inc., Netherlands*, pp.198, (1957).
- 20.- K. Kraft; *Pharmazie*; **5**, 257, (1950)
- 21.- H.O.Hetteche; *Immunitats*, **83**, 499, (1934)
- 22.- O. Schales; S. Schales; D.A. Friedman; *Arch. Biochem.*, **6**, 329, (1945).
- 23.- F. Krollpfeiffer; *Ber.*, **67B**, 908, (1934)
- 24.- S. Miyano; N. Abe; K. Takeda; F. Fujisaki; K. Sumoto; *Synthesis*, **10**, 852, (1982).
Ibid *Synthesis*, **60**, (1981).
- 25.- C. Ris; *Ber.*, **19**, 2206, (1886).
- 26.- O. Hinsberg; *Ber.*, **18**, 1228, (1885).
- 27.- O.N. Witt; *Ber.*, **19**, 914, (1886)
- 28.- G.R. Clemo; H. Mc. Ilwain; *J. Chem. Soc.*; 1991, (1934)
- 29.- H. Hillemann; *Ber.*, **71B**, 42, (1938).
- 30.- Tesis: Ma. del Rosario Arellano García: Síntesis y fragmentación por impacto electrónico de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-11-(orto y para-fenil sustituidos)-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-1-ona (1981)
- 31.- J.V. Greenhill.; *J. Chem. Soc.* 299, (1969).
- 32.- T. Kametani; M. Ihara; K. Takahashi; *Chem. Pharm. Bull*, **20**, 1588, (1972).
- 33.- K. Matsuo; M. Yoshida; M. Ohta; K. Tanaka; *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4057, (1985).

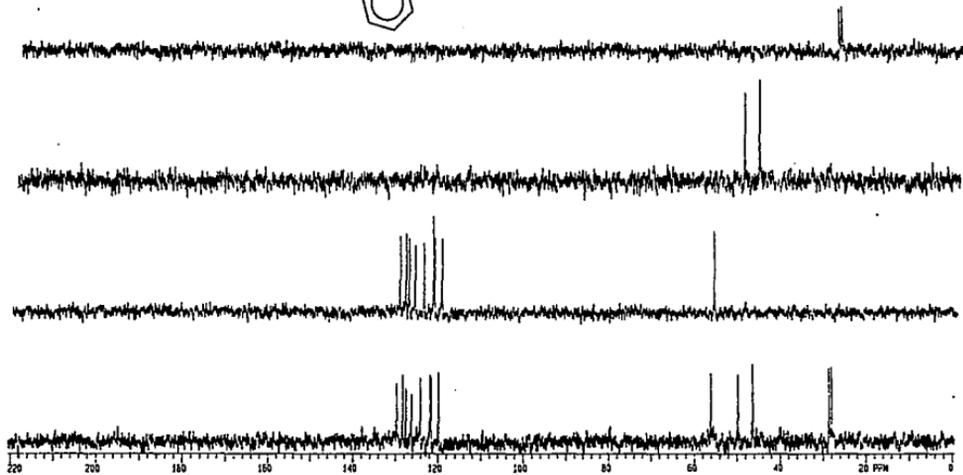
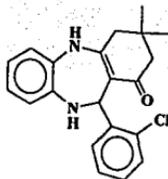
APÉNDICE



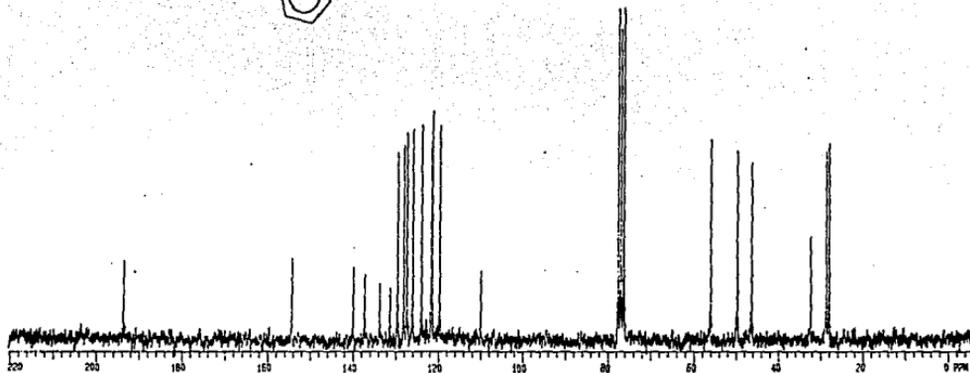
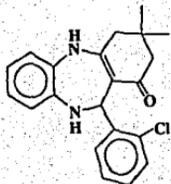
ESPECTRO 1



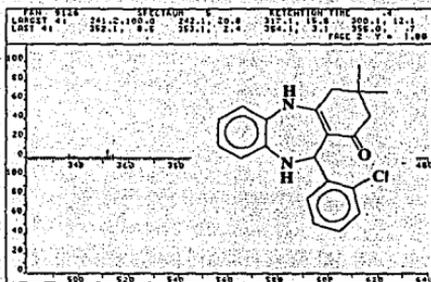
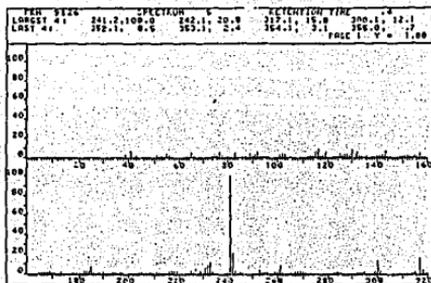
ESPECTRO 2



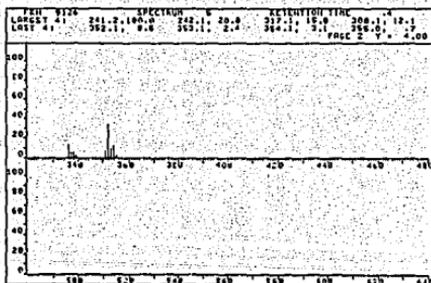
ESPECTRO 3

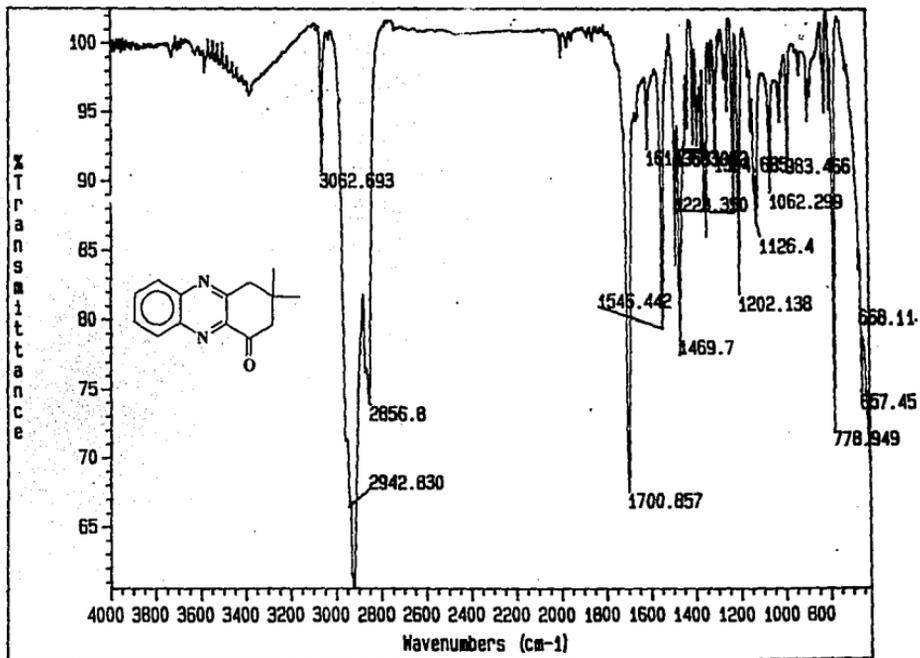


ESPECTRO 4

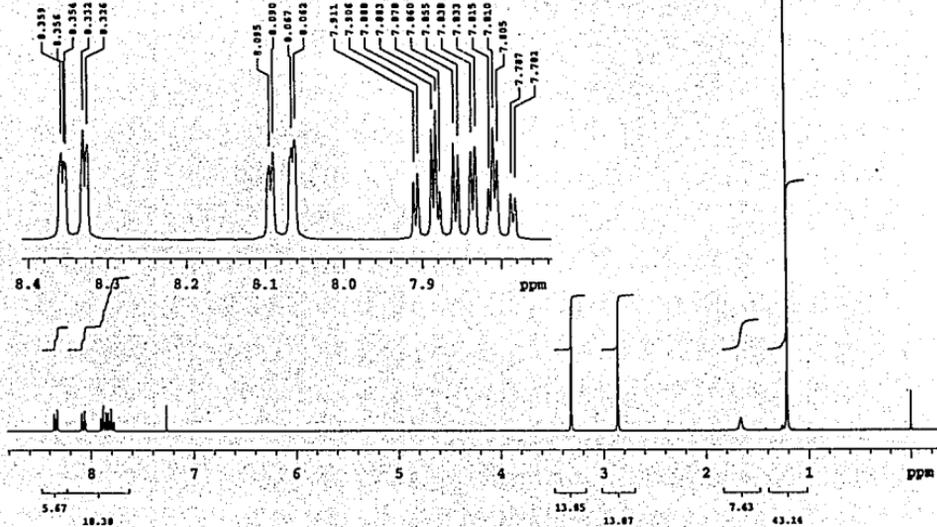
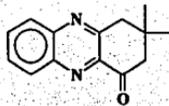


ESPECTRO 5

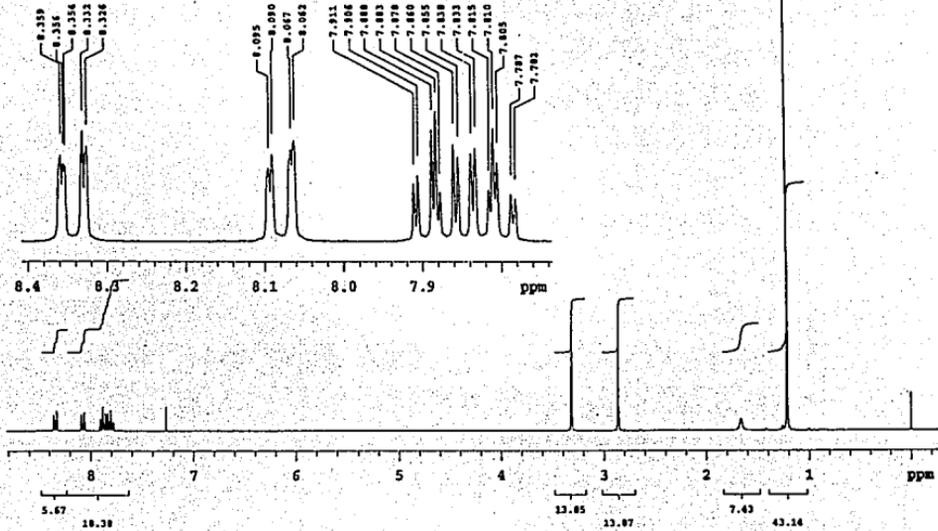
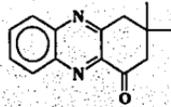




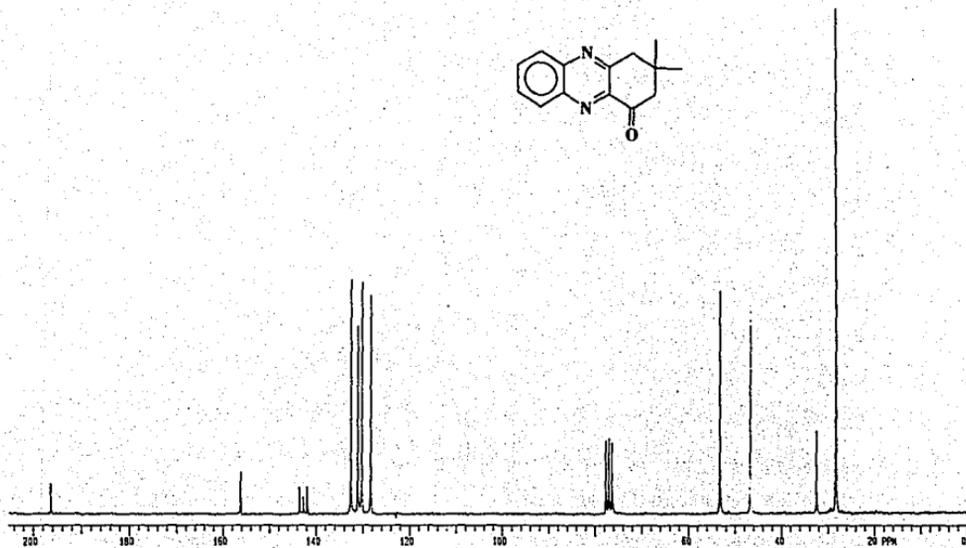
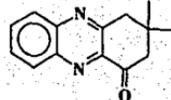
ESPECTRO 6



ESPECTRO 7

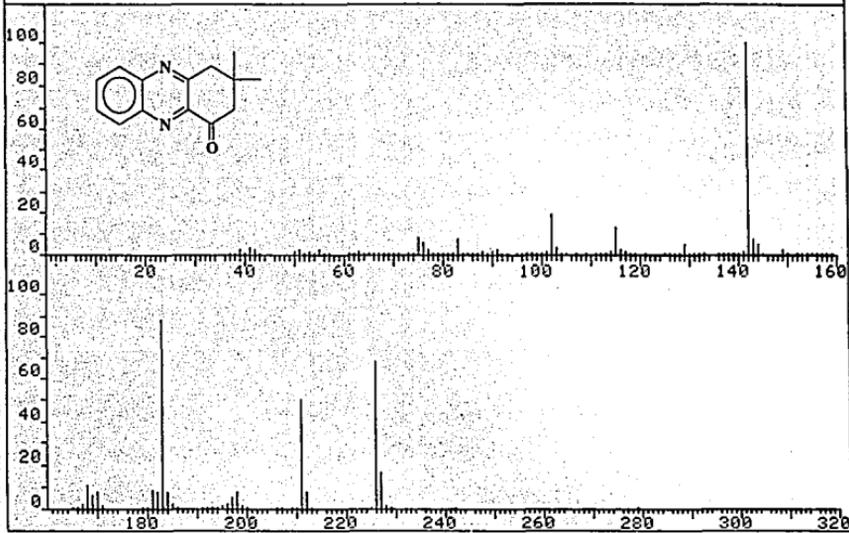


ESPECTRO 7



ESPECTRO 8

FRN 9493	SPECTRUM 26	RETENTION TIME 1.8
LARGST 4: 142.1, 100.0	183.1, 87.8	226.2, 67.7 211.1, 50.0
LAST 4: 228.2, 1.6	229.2, .1	242.2, .2 279.1, .2
		PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO 9