

**SINTESIS Y CARACTERIZACION ESPECTROSCOPICA DE NUEVOS  
DERIVADOS DIAZEPINOTIÓNICOS A PARTIR DE  
4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS Y  
3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS (ACIDOS DITIOICOS)**

ADRIANA CONSUELO MERA BENAVIDES

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
POPAYÁN  
2002

**SINTESIS Y CARACTERIZACION ESPECTROSCOPICA DE NUEVOS  
DERIVADOS DIAZEPINOTIÓNICOS A PARTIR DE  
4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS Y  
3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS (ACIDOS DITIOICOS)**

ADRIANA CONSUELO MERA BENAVIDES

Trabajo presentado como requisito parcial para optar  
al título de Químico.

Director: **Juan Carlos Argoti, M.Sc.**

Asesor: **Braulio Insuasty O, Ph.D.**

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

POPAYÁN

2002

## DEDICATORIA

*Este nuevo logro en mi existencia se lo dedico con todo mi cariño a mis padres CONSUELO y JOSÉ, seres que siempre me han brindado fortaleza en los momentos difíciles, comprensión, amor y ante todo sabios consejos para culminar las metas por complicadas que sean.*

*A mi hermano †ALEX, aunque ahora ya no te encuentres junto a mí para compartir está inmensa alegría, se que desde el cielo estarás dichoso, gracias flaquito por tú gran ayuda desde arriba.*

*A mi hermanito DAVINCHIN, porque a pesar de no comprender demasiado de química me motivaste día a día a seguir adelante.*

*A mis tíos CARLOS y CARMEN BENAVIDES, igualmente a don JAVIER DELGADO; por la colaboración incondicional ofrecida durante el transcurso de mi carrera.*

*A JUANKA mi gran amor, por su dedicación, ayuda y gran apoyo brindados en los dos últimos años de mi carrera, los cuales fueron cruciales para alcanzar mí meta.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco ante todo a DIOS y a la VIRGENCITA MILAGROSA, por ayudarme a culminar este trabajo y mi carrera.

El desarrollo de este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo brindado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca que financió el proyecto. De igual manera a la Universidad del Valle, a personas como mi asesor el doctor Braulio Insuasty , el cual no sólo me brindó consejos y aclaraciones sino que además nos colaboró para que el trabajo jamás se detuviera.

Al doctor Jairo Quiroga por su ayuda y gran interés en nuestro trabajo.

A mi director de tesis Juan Carlos Argoti Burbano por la paciencia, confianza y la gran colaboración para terminar un trabajo que cada día parecía complicarse más. Gracias mi profe preferido de todo el universo.

A la familia Argoti Burbano, gracias doña Esperanza y Jorge Luis por la ayuda aportada para terminar este logro.

A mi amigo Henry Insuasty y su novia Sol por la hospitalidad y apoyo brindados hasta el final.

Al profesor Ricaurte Rodríguez por sus consejos y sugerencias, los cuales fueron claves para desarrollar este trabajo.

A Lucho jefe de departamento de Química de la Universidad del Cauca, al igual que algunos profesores como el doctor Jaime Martín, profesora Cruz Marina Torres, por la ayuda y los consejos brindados.

Al personal administrativo y de servicios tanto de la Universidad del Cauca como de la Universidad del Valle, especialmente a don Alfonso, don Orlando, Luis Eduardo y Claudia Martínez .

Además quiero agradecer también a algunos de mis compañeros y amigos que de alguna manera colaboraron y estuvieron muy pendientes de mi trabajo: Milena Delgado, Myriam Guerrero, Humar Avila, Edna Rocio Cabrera, Patricia Zuluaga, Lina María Ahumada, Andrea Albornoz, Paola Cerón, Nimer Muñoz.

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

Mg. Juan Carlos Argoti Burbano  
DIRECTOR

---

Doctor. Fabio Antonio Cabezas Fajardo  
JURADO

---

Mg. Alfonso Enrique Ramírez Sanabria  
JURADO

Popayán, Marzo 15 de 2002

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>OBJETIVOS</b>	
<b>RESUMEN</b>	
<b>1. ANTECEDENTES</b>	1
<b>1.1. 4,5-DIAMINO-1,6-DIHIDROPIRIMIDIN-6-ONAS</b>	1
<b>1.2. 3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-6-ONAS</b>	10
<b>1.3. GENERALIDADES SOBRE EL ANILLO 1,5-DIHIDRODIAZEPÍNICO</b>	17
<b>1.4 PROPIEDADES FÁRMACO-BIOLÓGICAS DE ALGUNOS SISTEMAS DIAZEPÍNICOS</b>	25
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	29
<b>3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	31
<b>3.1. ENSAYOS PRELIMINARES Y SÍNTESIS DE 3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS (ÁCIDOS DITIOICOS) Y TIOESTERES DEL ÁCIDO</b>	32
<b>3.1.1. Sales de los ácidos ditioicos</b>	32
<b>3.1.2. Tioesteres</b>	36

<b>3.1.3. Reacción control</b>	38
<b>3.1.4. Acidos ditioicos</b>	40
<b>3.2. REACCIÓN DE 4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS Y 3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS (ÁCIDOS DITIOICOS)</b>	47
<b>3.3. REACCIÓN DE 4-AMINOPIRIMIDIN-6-ONAS Y ÁCIDOS DITIOICOS</b>	68
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	79
<b>4.1. REACTIVOS</b>	79
<b>4.2. SOLVENTES</b>	80
<b>4.3. INSTRUMENTACIÓN Y METODOLOGÍAS SINTÉTICAS</b>	81
<b>4.3.1. Instrumentación</b>	81
<b>4.3.2. Metodología</b>	82
<b>5. PERSPECTIVAS</b>	85
<b>6. SUGERENCIAS</b>	87
<b>7. CONCLUSIONES</b>	88
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	90



## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b>	Fórmula estructural y nombre sistemático de las <i>o</i> -diaminoprimidin-6-onas precursoras 7
<b>Tabla 2</b>	Estructura y nombres sistemáticos de los ácidos ditioicos precursores 13
<b>Tabla 3.</b>	Reacciones realizadas con las sales del ácido ditioico 33
<b>Tabla 4.</b>	Metodología utilizada, porcentajes de rendimiento y grado de pureza obtenidos de los ácidos ditioicos. 34
<b>Tabla 5.</b>	Rendimientos y puntos de fusión de los ácidos ditioicos sintetizados 36
<b>Tabla 6.</b>	Reacciones realizadas con los esteres de los ácidos ditioicos 37
<b>Tabla 7</b>	Reacciones realizadas con los ácidos ditioicos 41
<b>Tabla 8.</b>	Compuestos obtenidos de la reacción de 4,5-diaminopirimidin-6-onas 13 a-b con. 3,3-dimercapto-1-fenil-2-propen-1-onas (ácidos ditioicos) 32 a-d 48
<b>Tabla 9.</b>	Datos fisicoquímicos y analíticos de los productos <b>I-IV</b> 50
<b>Tabla 10.</b>	Datos de IR de los compuestos <b>I-IV</b> , tomados en pastilla de KBr 51
<b>Tabla 11.</b>	Datos de RMN <sup>1</sup> H de los compuestos <b>I-IV</b> , tomados en DMSO- D <sub>6</sub> 54
<b>Tabla 12.</b>	Datos de RMN <sup>13</sup> C de los compuestos <b>I-IV</b> 58
<b>Tabla 13.</b>	Datos fisicoquímicos y analíticos de los productos <b>IX-XII</b> 70
<b>Tabla 14.</b>	Datos de IR de los compuestos <b>IX-XIII</b> , tomados en pastilla de KBr 71
<b>Tabla 15.</b>	Datos de RMN <sup>1</sup> H de los compuestos <b>IX-XIII</b> , tomados en DMSO-D <sub>6</sub> 74

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Espectro de IR de la diazepina obtenida a partir de <i>o</i> -fenilendiamina y ácidos ditioicos <i>p</i> -Br	39
<b>Figura 2</b> Espectro de IR del ácido ditioico	42
<b>Figura 3</b> Espectro de IR del producto obtenido de la reacción entre los ácidos ditioicos y pirimidonas utilizando como solvente etanol	43
<b>Figura 4</b> Espectro IR de los productos obtenidos en xileno utilizando tioéster <i>p</i> -Bromo	45
<b>Figura 5</b> Espectro IR de los productos obtenidos en xileno utilizando ácido ditioico <i>p</i> -Bromo	46
<b>Figura 6</b> Espectro Ultravioleta –Visible del compuesto <b>I</b>	51
<b>Figura 7</b> Espectro de IR del compuesto <b>I</b>	53
<b>Figura 8</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H del compuesto <b>I</b>	56
<b>Figura 9</b> Espectro de expansión de RMN <sup>1</sup> H del compuesto <b>I</b>	57
<b>Figura 10</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C y DEPT del compuesto <b>I</b>	59
<b>Figura 11</b> Espectro COSY del compuesto <b>I</b>	62
<b>Figura 12</b> Espectro HSQC del compuesto <b>I</b>	63
<b>Figura 13</b> Espectro HMBC del compuesto <b>I</b>	65
<b>Figura 14</b> Espectro de masas del compuesto <b>I</b>	67
<b>Figura 15</b> Espectro Ultravioleta-Visible del compuesto <b>XI</b>	71
<b>Figura 16</b> Espectro de IR del compuesto <b>XI</b> .	73
<b>Figura 17</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H del compuesto <b>XI</b> .	75
<b>Figura 18</b> Espectro de masas del compuesto <b>XI</b> .	77

## LISTA DE ABREVIATURAS.

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
°C	Grados centígrados
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-D <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Herz
IR	Infrarrojo
Me	Metilo
pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
R	Grupo sustituyente
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear protónica
TEA	Trietilamina
Uv-Vis	Ultravioleta-Visible

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los productos naturales y los fármacos contienen anillos heterocíclicos, estos sistemas son de interés teórico y muchos de ellos desempeñan un papel fundamental en procesos vitales; en áreas como la química orgánica son utilizados frecuentemente como intermediarios en síntesis<sup>1</sup>.

Los compuestos heterocíclicos son aquellos en los que uno ó más heteroátomos reemplazan al átomo de carbono en algún anillo, los heteroátomos son átomos diferentes al carbono, los cuales pueden estar presentes en los compuestos orgánicos, siendo los más comunes oxígeno, nitrógeno y azufre<sup>1</sup>.

Los sistemas heterocíclicos de siete miembros con 2 átomos de nitrógeno son conocidos como siete mas diazepínicos, los cuales han mostrado interesantes propiedades farmacobiológicas, sistemas relacionados están distribuidos en la actualidad como drogas comerciales entre las cuales se puede citar: Diazepam<sup>®</sup>, Lorazepan<sup>®</sup>, Valium<sup>®</sup> y otras. Siendo el Diazepam<sup>®</sup> y el Lorazepan<sup>®</sup> útiles como coadyuvantes de otros tratamientos, especialmente en quimioterapia<sup>2</sup>.

El interés por los compuestos heterocíclicos de siete o más átomos se encuentra relacionado en primer lugar al descubrimiento en esta serie de numerosos compuestos heterocíclicos con actividad biológica<sup>3</sup> y en segundo lugar a establecer uno de los problemas teóricos fundamentales de la química orgánica, de conocer cual es el carácter aromático ó antiaromático de muchos compuestos.

El desarrollo de nuevas rutas sintéticas o el mejoramiento de procesos que permitan la obtención de nuevos heterocíclicos o mejoren procesos, se constituyen en alternativas de gran potencialidad, para los campos sintéticos y de estudio fármaco-biológico.

Para comprender como se desarrolló el presente trabajo de investigación, la presentación de los resultados en el documento será clasificada en tres partes, en la primera se discutirá los ensayos preliminares y la síntesis de los 3,3-dimercapto-2-propen-1-onas (ácidos ditioicos) y sus tioesteres, en la parte dos y tres se describirán la obtención de los compuestos heterocíclicos, la cual se clasificó teniendo en cuenta las diferencias estructurales de los productos sintetizados.

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES**

1. Desarrollar rutas sintéticas de nuevos compuestos heterocíclicos, buscando estandarizar las mejores condiciones de reacción para cada uno de los procesos.
2. Utilizar técnicas espectroscópicas que permitan definir claramente la estructura química de los nuevos heterociclos sintetizados.

### **ESPECIFICOS**

1. Optimizar procesos de síntesis que conduzcan a la formación de nuevos derivados diazepínicos a partir de 4,5-diaminopirimidin-6-onas y 3,3-dimercapto-1-aril-2-propenonas.
2. Aplicar diversas técnicas tales como: cristalización, recristalización, cromatografía, entre otras, en la separación y purificación de los productos sintetizados tanto precursores, como de los nuevos heterociclos sintetizados.

3. Elucidar la estructura de los nuevos productos sintetizados a través de la información espectroscópica obtenida de IR, UV-Vis, y especialmente de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.
  
4. Determinar mediante información espectroscópica la orientación de la reacción, debido a que se pueden generar posiblemente varios productos según las condiciones bajo las cuales se trabaje.
  
5. Mediante ensayos de laboratorio, establecer las condiciones más adecuadas de reacción con las cuales se obtengan los mejores resultados de rendimiento y pureza para los productos.

## RESUMEN

En este documento se presentan los resultados del trabajo experimental de la reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas y 4-aminopirimidin-6-onas con 3,3-dimercapto-1-aril-2-propenonas (ácidos ditioicos), analizando aspectos particulares de las condiciones de reacción, caracterización de los productos por espectroscopia IR, UV-Vis, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y datos fisicoquímicos.

Para la discusión de los resultados se ha seleccionado un compuesto representativo de cada serie, del cual se realizará un análisis detallado de la información espectroscópica obtenida. Para los restantes compuestos de cada serie, la información se ha tabulado con el fin de facilitar su interpretación.



## **1. ANTECEDENTES**

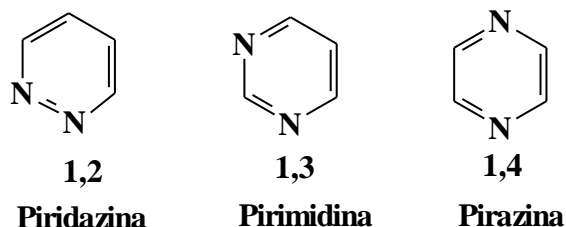
### **GENERALIDADES**

En esta sección se tratan los antecedentes de los precursores y de los sistemas relacionados con los nuevos compuestos heterocíclicos que se espera obtener. Se presenta de manera breve algunos métodos de síntesis, reactividad y algunos estudios realizados a cerca de las sustancias empleadas; se discutirán algunas generalidades sobre el anillo 1,5-dihidrodiazepínico, particularmente reacciones que involucran la formación de anillos, especialmente el diazepínico, debido a que este tipo de sistemas presentan potenciales propiedades fármaco-biológicas.

#### **1. 1. 4,5-DIAMINO-1,6-DIHIDROPIRIMIDIN-6-ONAS**

Las diazinas son compuestos heterocíclicos derivados formalmente del benceno que se obtienen al sustituir por nitrógeno dos átomos de carbono de un anillo de seis miembros, de las cuales existen tres tipos de diazinas monocíclicas de importancia<sup>1</sup>: las estructuras de las diazinas se muestran en el Esquema 1.

### Esquema 1.



Las diazinas son de carácter básico, aunque su grado de basicidad es débil<sup>4</sup>, debido a la deficiencia electrónica adicional que el segundo átomo de nitrógeno ocasiona en el sistema heterocíclico, en este caso el sistema pirimidínico.

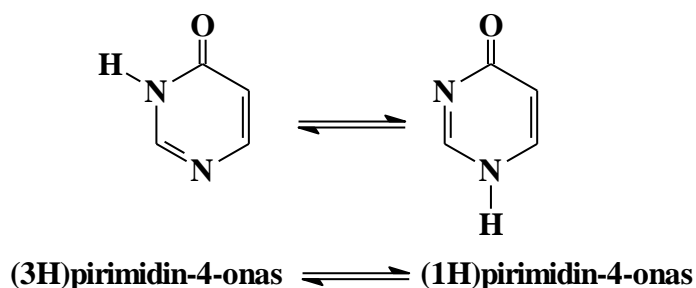
En general, en las diazinas monocíclicas la presencia de dos átomos de nitrógeno en el anillo, hace que exista una deficiencia significativamente mayor de electrones en comparación con la piridina, por esta razón estas especies resultan ser muy resistentes a ataques electrofílicos. La sustitución electrofílica en el anillo se ha observado cuando la molécula tiene la presencia de sustituyentes donadores de electrones fuertes (grupos activantes), tales como hidroxilo y amino<sup>5</sup>.

Las pirimidonas son diazinas muy importantes, dado que muchas de ellas desempeñan funciones indispensables en diversos procesos biológicos, siendo algunos derivados la citosina, timina, y uracilo, bases fundamentales en los ácidos nucleicos (ADN y ARN)<sup>1</sup>.

Las 4,5-diamino-1,6-dihidropirimidin-6-onas (que se usarán como uno de los precursores) contiene los átomos de nitrógeno en posiciones 1 y 3, además de un grupo carbonilo en la posición en la posición 4, por esta razón los compuestos pertenecen a las pirimidonas.

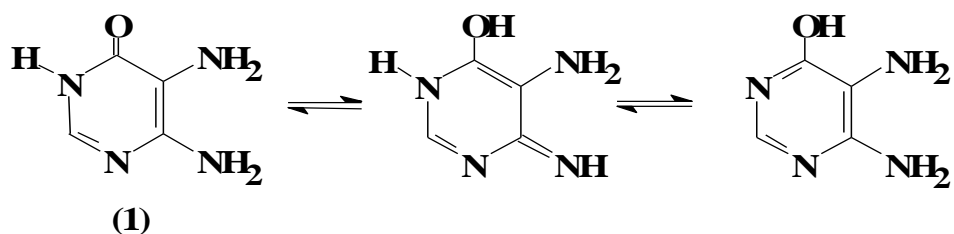
Las pirimidonas sufren ataque nucleofílico<sup>5</sup>, de manera similar sobre posiciones análogas a las de la piridina, quinolina e isoquinolina. Las 4-pirimidonas pueden existir en dos formas tautoméricas (Esquema 2), (3*H*) pirimidin-4-onas y (1*H*) pirimidin-4-onas.

**Esquema 2.**



Las diaminopirimidonas, pirimidinas mono-oxigenadas (1), se ubican dentro de las oxidiazinas o hidroxidiazinas, las que existen predominantemente en la forma tautomérica cetónica<sup>4</sup>. En el esquema 3 se presenta el tautomerismo ceto-imínico de las 4,5-diamino pirimidin-1,6-dihidropirimidin-6-onas

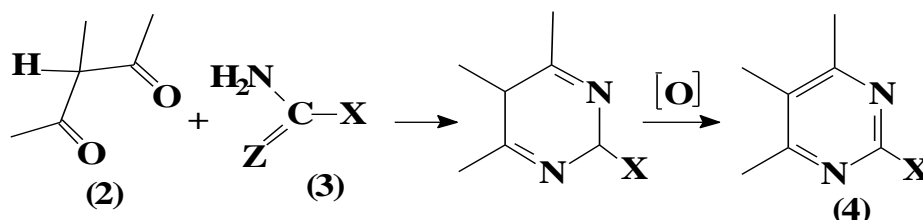
**Esquema 3.**



Existen diferentes métodos para la obtención de un sistema pirimidínico (4). El método más general consiste en la condensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos (2) tal como un  $\beta$ -cetoéster,  $\beta$ -cetonitrilo,  $\beta$ -cetoaldehído o éster malónico con una especie que contenga la

unidad N-C-N (3), como una diamina, úrea, tioúrea, guanidina, amidina, etc. Por este método el ciclo se forma mediante una cicloadición del tipo [3+3] (Esquema 4). Aunque no se conoce el orden preciso en que se dan las dos adiciones nucleofílicas y eliminaciones de agua o alcohol<sup>3</sup>.

#### Esquema 4.

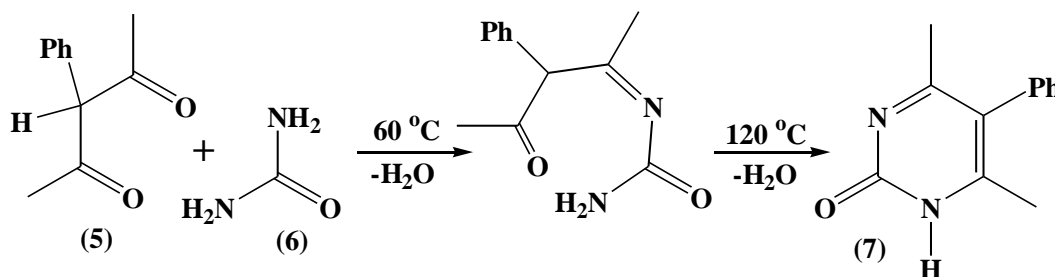


X= NH<sub>2</sub>, R.

Z= NH, S, O.

Otro de los métodos para la obtención de los sistemas pirimidínicos, es la síntesis de 2-pirimidin-2-onas (7), la cual se puede realizar mediante la siguiente reacción que se muestra en el Esquema 5.

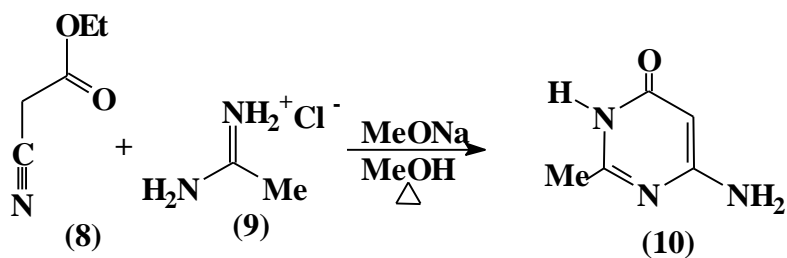
#### Esquema 5.



La tioúrea, los imino-ésteres, las amidinas y las guanidinas pueden ser usadas en lugar de la úrea. La efectividad de este procedimiento sintético está relacionada con el carácter

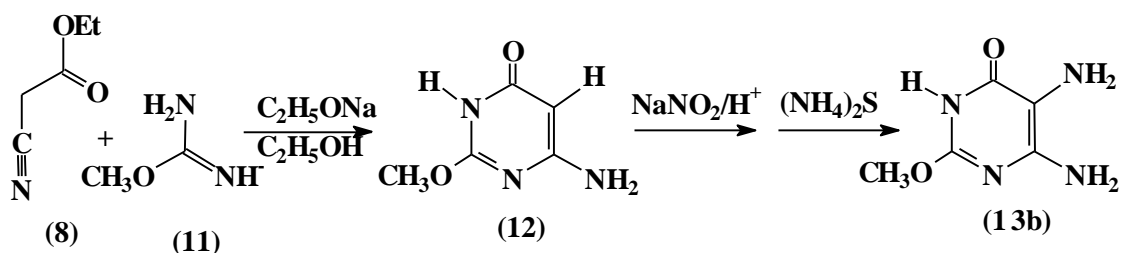
nucleofílico de los grupos amino, como es el caso de la síntesis de las de 4-aminopirimidin-6-onas (Esquema 6).

Esquema 6.



La 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metoxipirimidin-6-ona (**13a**), por ejemplo, se prepara por reacción entre la metilisourea (**11**) y el cianoacetato de etilo (**8**) y etóxido de Sodio, seguido de una nitrosación (Esquema 7) utilizando nitrito de sodio en medio ácido, el producto nitroso derivado se reduce con sulfuro de amonio, obteniéndose así la respectiva diaminopirimidona.

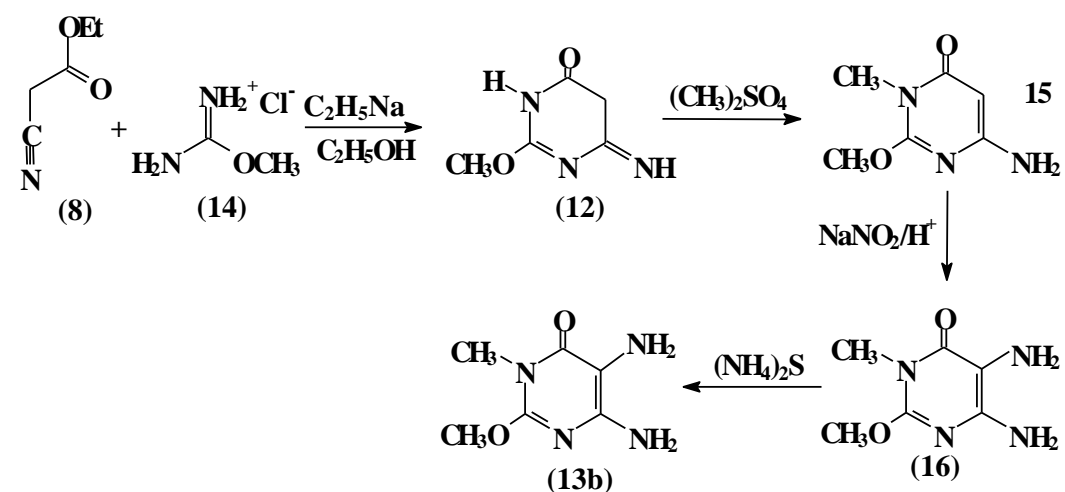
Esquema 7.



La ruta sintética para la formación de la 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxipirimidin-6-ona (**13b**) (uno de los precursores) se lleva a cabo mediante la reacción mostrada en el Esquema 8, donde el hidrocloreuro de isocarbamil metil éter (**14**), etóxido de

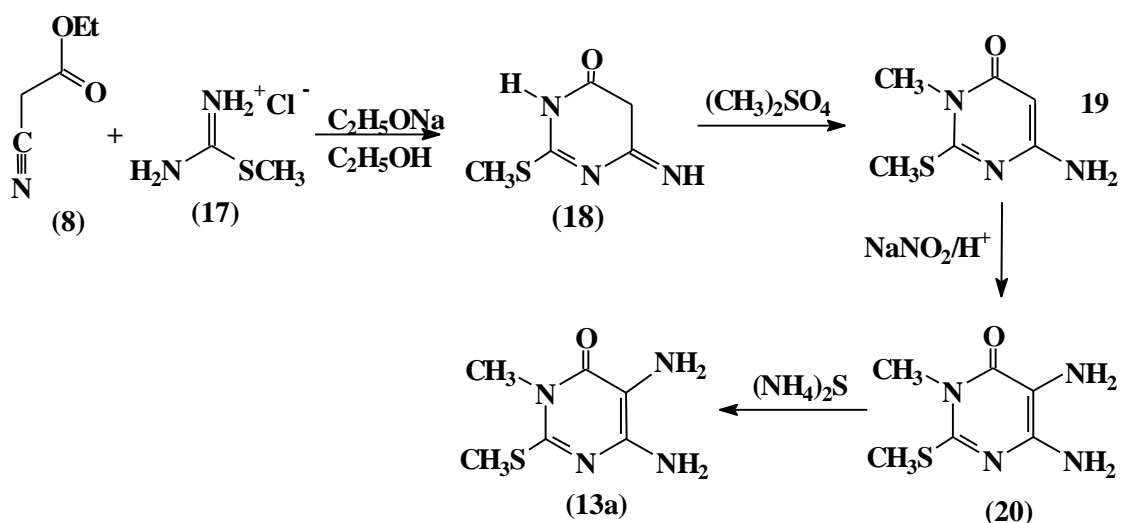
sodio y cianoacetato de etilo (**8**), el producto de esta reacción se metila con sulfato de dimetilo, luego en presencia de nitrito de sodio y medio ácido se nitrosa y finalmente el derivado 5-nitroso (**16**) se reduce con sulfuro de amonio<sup>6</sup>.

**Esquema 8.**



De la misma manera como se muestra en el Esquema 9 se obtiene la 4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metilpirimidin-6-ona (**13c**)<sup>7</sup>.

**Esquema 9.**



En la Tabla 1, se reportan las fórmulas estructurales y nombres de las *o*-diaminopirimidin-6-onas que serán empleadas como precursores para la síntesis de nuevos sistemas diazepínicos.

**Tabla 1.** Fórmula estructural y nombre sistemático de las *o*-diaminoprimidin-6-onas precursoras.

FORMULA ESTRUCTURAL		NOMBRE
	<b>13a</b>	4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metiltiopirimidin-6-ona.
	<b>13b</b>	4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metil-2-metoxipirimidin-6-ona.

En general la química de las *o*-diaminopirimidin-6-onas es muy amplia, reacciona con grupos carbonílicos para formar diferentes sistemas heterocíclicos, entre los cuales se pueden destacar:

Anillos de 5 miembros: pirimidoimidazoles, triazolopirimidinas.

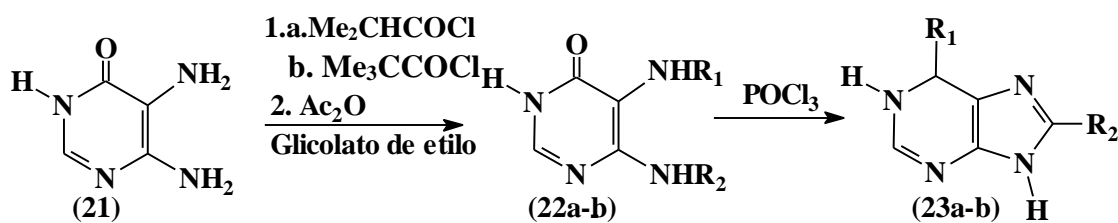
Anillos de 6 miembros: pirimidopirazinas.

Anillos de 7 miembros: 1,4,-diazepinopirimidinas y 1,5-diazepinopirimidinas.

Anillos de 8 miembros: 1,4-diazocianopirimidinas.

Sistemas purínicos pueden ser obtenidos a partir de la 4,5-diaminopirimidin-6-ona<sup>10</sup>, por ejemplo se ha descrito que una 1,4-diaminopirimidin-6-ona la cual reaccionó en medio básico con cloruro de acetilo, anhídrido acético y glicolato de etilo para obtener sistemas purínicos, estos intermediarios al reaccionar con POCl<sub>3</sub> generan las purinas, estas reacciones se muestran en el Esquema 10<sup>7</sup>.

**Esquema 10.**



**22** a. R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

b. R<sub>1</sub> =H,R<sub>2</sub>=COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

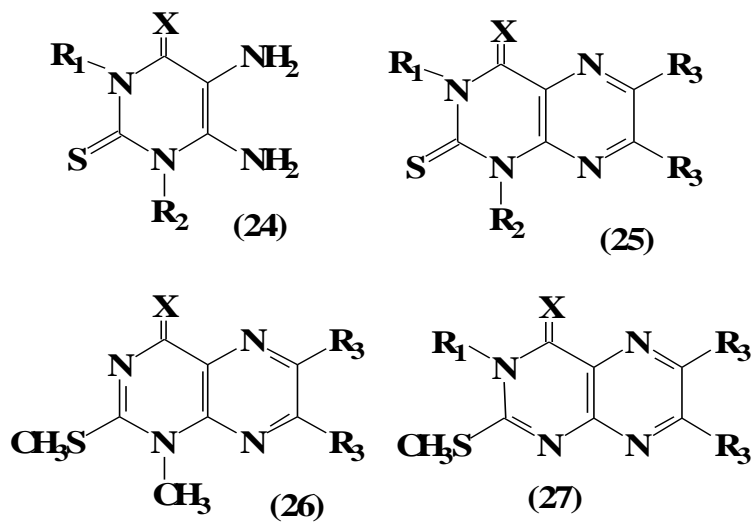
**23** a. R= Cl, R<sub>2</sub>= COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

b. R<sub>1</sub>= Cl, R<sub>2</sub>=COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

En el Esquema 11, se presentan algunos sistemas pteridínicos (**24-27**) que se pueden obtener al hacer reaccionar 1,4-diaminopirimidinas tipo **24** y 1,4-diaminopirimidintionas con  $\alpha$ -dicetonas RCOCOR, por una doble condensación con los grupos aminos<sup>8</sup>:



Esquema 11.

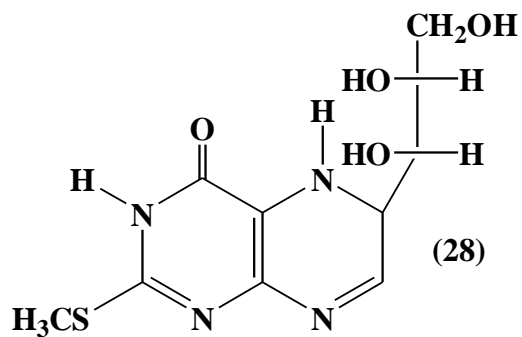


X= O,S.

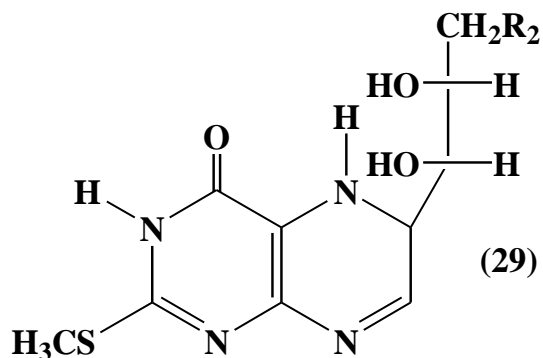
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>= H, CH<sub>3</sub>.

R<sub>3</sub>= H, CH<sub>3</sub>, Ph

De manera similar se ha reportado la reacción entre la 4,5-diamino-1,6-dihidro-2-metilpirimidin-6-ona (**13c**) con la fenilhidrazona de la L-arabinosa en presencia de HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y ácido clorhídrico, para dar L-eritrohidropteridina (**28**).



La L-eritrodihidropteridina, se parece estructuralmente a las pteridinas (29), las cuales son muy utilizadas como drogas en el tratamiento del mal de Parkinson<sup>9</sup>.

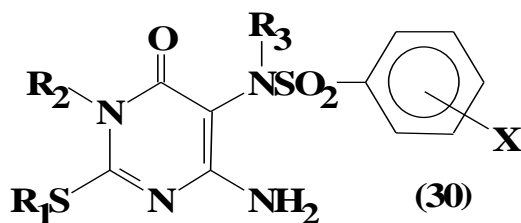


R<sub>1</sub>= NH<sub>2</sub>, OH

R<sub>2</sub>= OH, H.

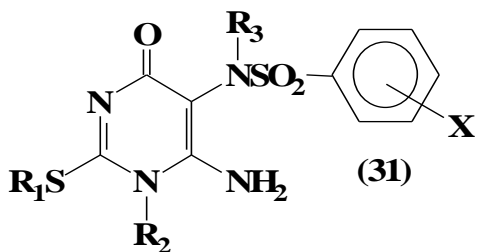
R<sub>3</sub>= NH<sub>2</sub>, OH, SCH<sub>3</sub>

Derivados alquílicos de la 5-(bencensulfonamino)-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-4-pirimidona como los compuestos 30 y 31, se pueden obtener en la reacción de una 4,5-diaminopirimidona y cloruro de bencensulfonilo.



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>= H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

X= H, NO<sub>2</sub>



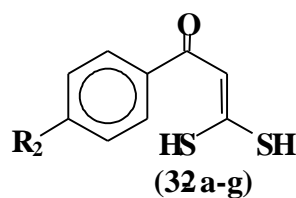
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>= H, CH<sub>3</sub>

X= H, NO<sub>2</sub>

Algunos de estos compuestos presentaron actividad inhibitoria a la proliferación de especies *Cándida* ( Hongo de tipo levadura que ataca generalmente a las mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal y genital<sup>10</sup>). La actividad de los compuestos resultó ser independiente de la posición del grupo nitro y la longitud de la cadena alquílica<sup>11</sup>.

## 1.2. 3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS

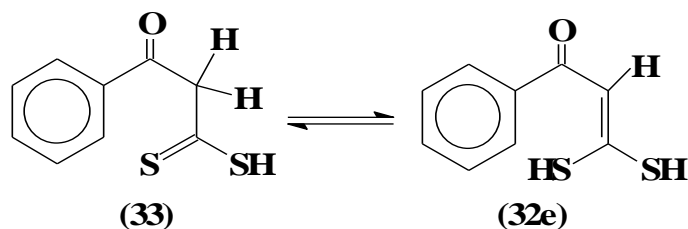
Los compuestos 3,3-dimercapto-1-aryl-2-propen-1-onas (**32a-g**) también reciben el nombre de ácidos ditioicos, los cuales poseen la siguiente estructura:



R<sub>1</sub>= a=Br, b=Cl, c=CH<sub>3</sub>, d= OCH<sub>3</sub>, e= H, f = NO<sub>2</sub>, g=Ph.

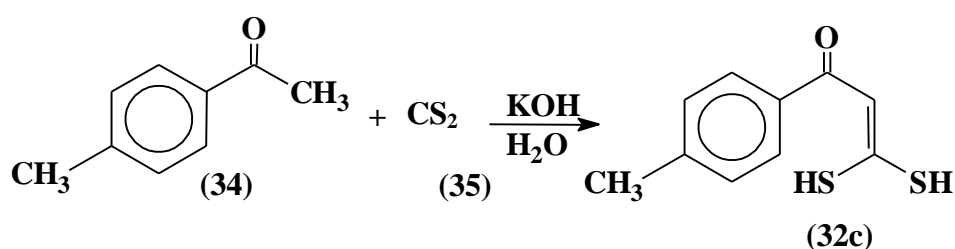
Estos compuestos presentan un tautomerismo tioceto-tioenólico mostrado en el Esquema 12.

### Esquema 12.



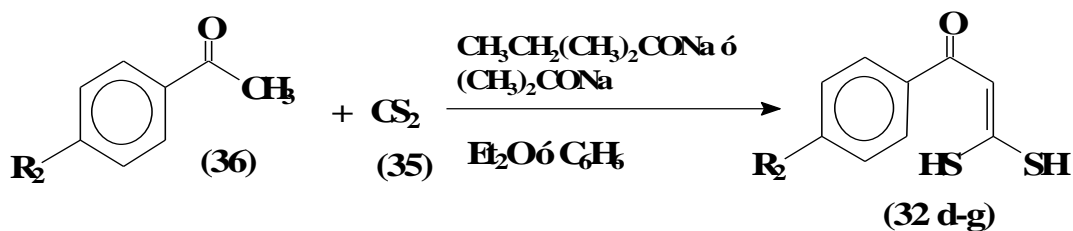
En el Esquema 13, se presenta una de las rutas sintéticas para la obtención de ácidos ditioicos (**32c**) es la citada por KELBER y SCHAWARZ en donde la *p*-tolil metil cetona (**34**) con disulfuro de carbono (**35**), hidróxido de potasio y agua originan el compuesto; obteniendo un rendimiento experimental del producto de un 16%<sup>12</sup>.

**Esquema 13.**



Otro de los métodos reportados en la literatura para la síntesis de ácidos ditioicos es el de THUILLIER y VIALLE (Esquema 14), en este procedimiento utiliza *terc*-amilato de sodio en dietil éter o benceno, el cual reaccionará con *p*-R<sub>2</sub>-fenil cetona (**36**) y disulfuro de carbono (**35**) en un baño de hielo, produciendo 3,3-dimercapto-1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-2-propen-1-ona. El anterior proceso de síntesis proporciona experimentalmente rendimientos entre un 76 a 92%, dependiendo de los grupos que se encuentran sustituyendo al grupo aril. Con la utilización de *terc*-butóxido de Sodio o de Potasio en reemplazo de *terc*-amilato de Sodio, los rendimientos obtenidos son del 77%<sup>13</sup>.

#### Esquema 14.

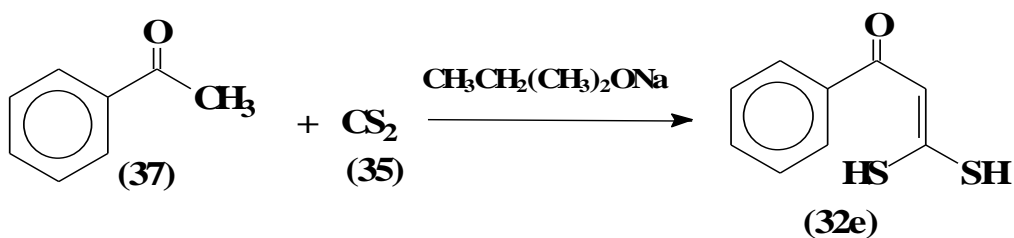


a.  $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$ .

b.  $\text{R}_1 = \text{Ph}$ .

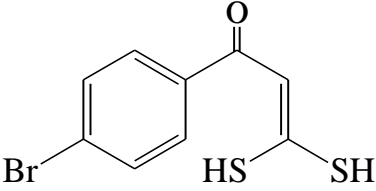
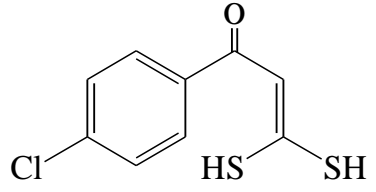
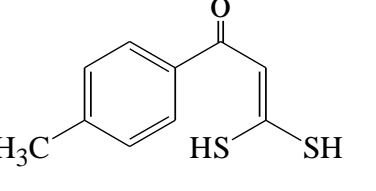
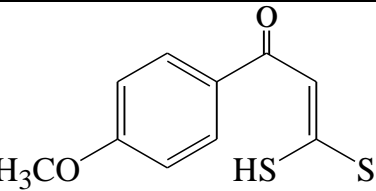
El Esquema 15 muestra otra ruta sintética citada por TAJANA, NARDI y CAPPELLITI para la obtención de 3,3-dimercapto-1-aryl-2-propen-1-onas, la cual consiste en el tratamiento de fenil metil cetona con disulfuro de carbono (35) en presencia de *tert*-amilato de Sodio<sup>14</sup>.

#### Esquema 15.

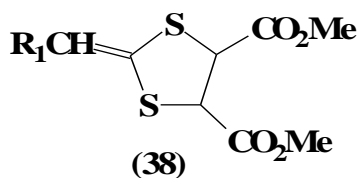


La Tabla 2 muestra las fórmulas estructurales y los nombres sistemáticos de los ácidos ditióicos que se van a utilizar como precursores para la obtención de los nuevos compuestos heterocíclicos.

**Tabla 2.** Estructura y nombres sistemáticos de los ácidos ditióicos precursores.

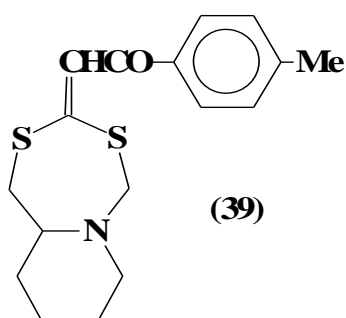
ESTRUCTURA.		NOMBRE SISTEMÁTICO.
	32a	3,3-dimercapto-1-( <i>p</i> -bromofenil)-2-propen-1-ona.
	32b	3,3-dimercapto-1-( <i>p</i> -clorofenil)-2-propen-1-ona.
	32c	3,3-dimercapto-1-( <i>p</i> -metilfenil)-2-propen-1-ona.
	32d	3,3-dimercapto-1-( <i>p</i> -metoxifenil)-2-propen-1-ona.

Los ácidos ditióicos pueden reaccionar con malonato de metilo en metanol y acetato de sodio para dar 1,3-ditioanos (38)<sup>15</sup>.



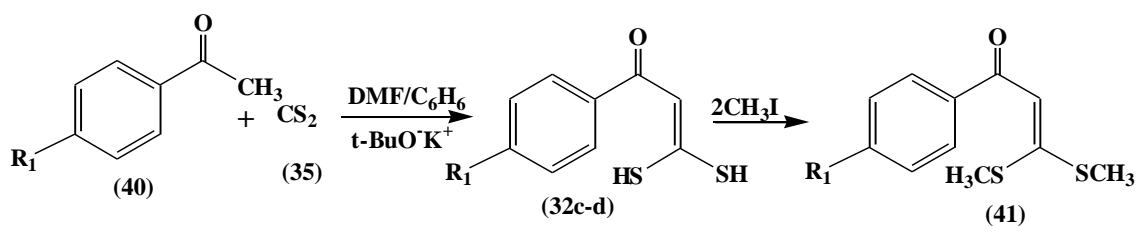
R<sub>1</sub>= PhCO, NO<sub>2</sub>.

La reacción de 3,3-dimercapto-1-(*p*-metilfenil)-2-propen-1-ona con piperidina y acetaldehído en etanol dieron como producto el compuesto heterocíclico (39), el cual presentó actividad bactericida y fungicida<sup>16</sup>.



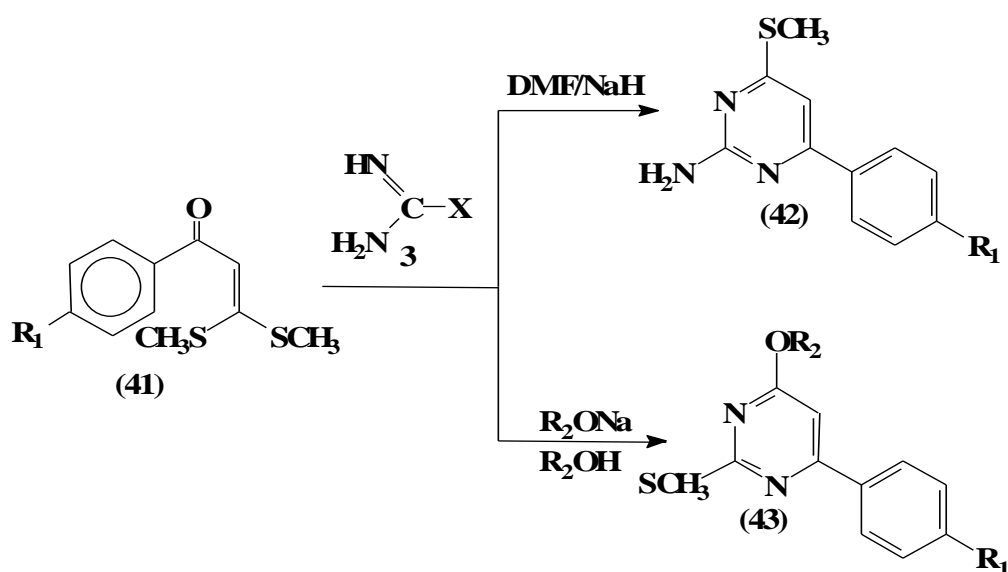
Los ácidos ditioicos pueden sufrir reacciones de alquilación con yoduro de metilo<sup>17</sup>, empleando la metodología reportada por CHAUHAN y JUNJAPPA<sup>18</sup>, se obtiene el compuesto (41), para está síntesis se utiliza una mezcla de arilcetona (40) y disulfuro de carbono (35); la cual reacciona con una suspensión de *terc*-butóxido de potasio en benceno y dimetilformamida (DMF), se realiza posteriormente la alquilación con yoduro de metilo y finalmente se extraen los productos con agua para ser purificados (Esquema 16).

**Esquema 16.**



Los ácidos ditióicos alquilados al reaccionar con la guanidina o tiourea (**3**) en presencia de alcóxidos de sodio en alcohol originan 2-amino y 2-mercapto-4-alcoxi-5-aryl-6-metil-6-piridinas (**43**). La reacción de guanidina, ácidos ditióicos alquilados (**41**) y dimetilformamida (DMF) en presencia de hidruro de sodio da como productos 2-amino-4-metiltio-6-aryl-pirimidinas (**42**)<sup>18</sup> como se muestra en el esquema 17.

Esquema 17.



X=NH<sub>2</sub>, SH.

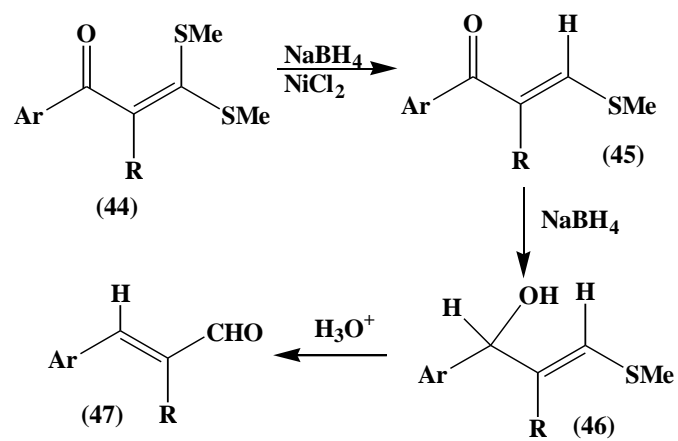
R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>.

R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

En estudios reportados por THUILLER (Esquema 18) la reducción de ácidos ditióicos metilados utilizando borohidruro de sodio, da como resultado los correspondientes S-metil tioesteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (**45**), con excelentes rendimientos, estos compuestos son aprovechados para la síntesis de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**47**)<sup>19</sup>.



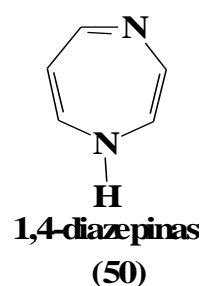
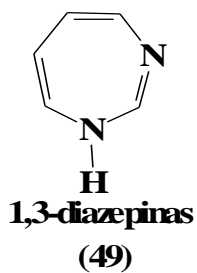
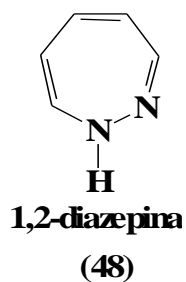
Esquema 18



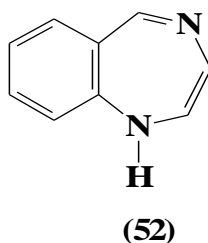
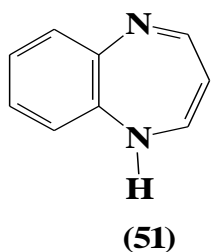
Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$   
 R = H ó Me

### 1.3. GENERALIDADES SOBRE EL ANILLO 1,5 –DIHIDRODIAZEPINICO

Las diazepinas son compuestos heterocíclicos de siete miembros, las cuales pueden clasificarse según la disposición de los 2 átomos de nitrógeno, las diazepinas se nombran como 1,2-diazepinas (**48**), 1,3-diazepinas (**49**), o 1,4-diazepinas (**50**). De estos isómeros las 1,2-diazepinas son el sistema monocíclico mejor estudiado.



La fusión de los ciclos 1,4-diazepínicos y bencénico se realiza de 2 maneras diferentes, con lo cual se logran las estructuras de benzo-1,5-diazepina (**51**) y de benzo-1,4-diazepina (**52**)<sup>3</sup>.

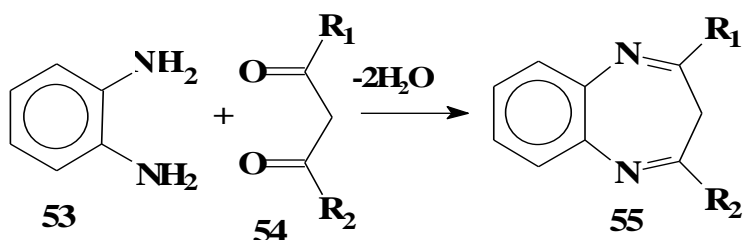


De las diazinas en general las más conocidas y estudiadas, y de mayor aplicación a nivel farmacológico son las 1,4-diazepinas, de estos compuestos se tienen extensas revisiones

bibliográficas que se han enfocado en su síntesis<sup>20-23</sup> y el estudio de su actividad biológica<sup>24-30</sup>.

Las 1,5-benzodiazepinas se pueden sintetizar mediante la condensación de ortofenilendiamina (**53**) con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (**54**) para obtener la 2,4-dimetil-3*H*-1,5-benzodiazepina (**55**)<sup>31</sup>(Esquema 19).

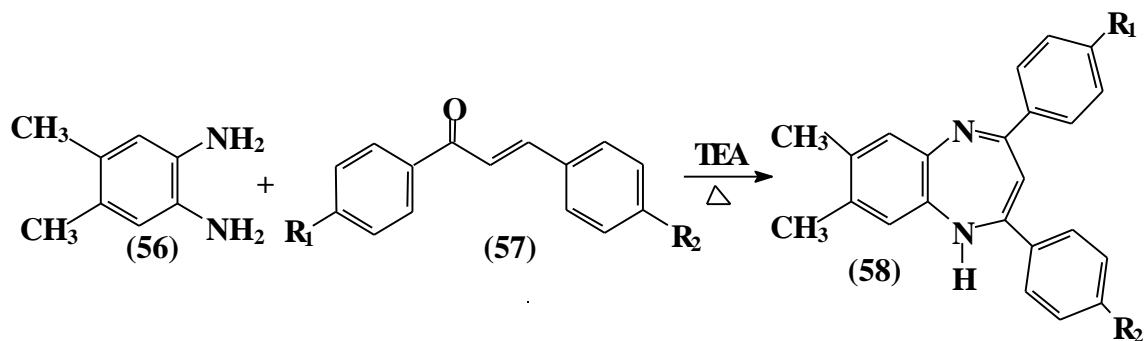
**Esquema 19.**



$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{H}$ .

Otras *o*-diaminas como la 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina (**56**) igualmente, reaccionaron con chalconas (**57**) en medio básico para producir 2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepinas (**58**) como se muestra en el Esquema 20<sup>31</sup>.

**Esquema 20.**

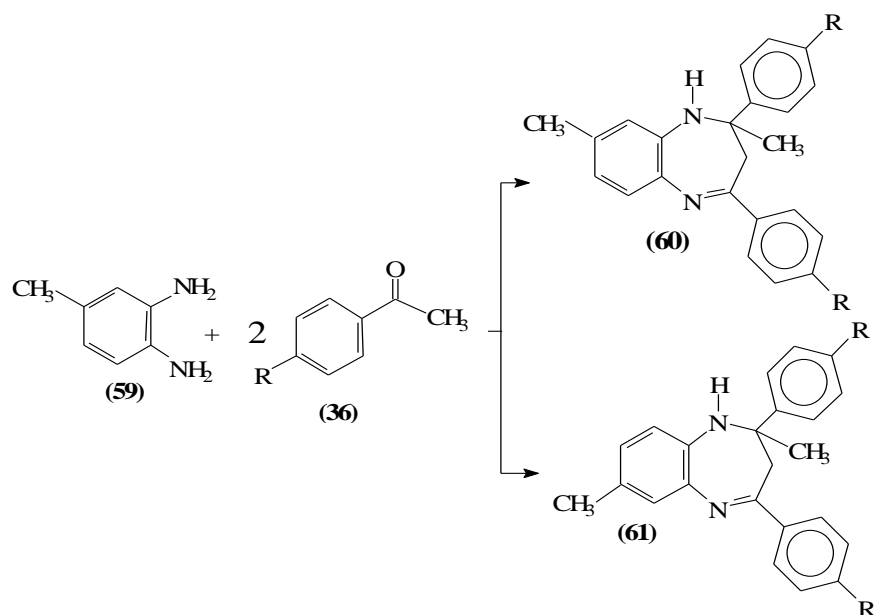


R<sub>1</sub> = H, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>.

R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

Otros trabajos (Esquema 21) con diversas *o*-diaminas aromáticas para la obtención de sistemas diazepínicos se han llevado a cabo con la 1,2-diamino-4-metilbenceno (**59**) y acetofenonas 4-sustituidas (**36**), en una relación estequiométrica de 1:2 y en medio ácido (ácido sulfúrico), lo cual conlleva a la formación del respectivo derivado 2,4-diaril-2,3-dihidro-2,8-dimetil-1*H*-1,5-benzodiazepina (**60**) y 2,4-diaril-2,3-dihidro-2,7-dimetil-1*H*-1,5-benzodiazepina (**61**)<sup>33</sup>.

### Esquema 21.

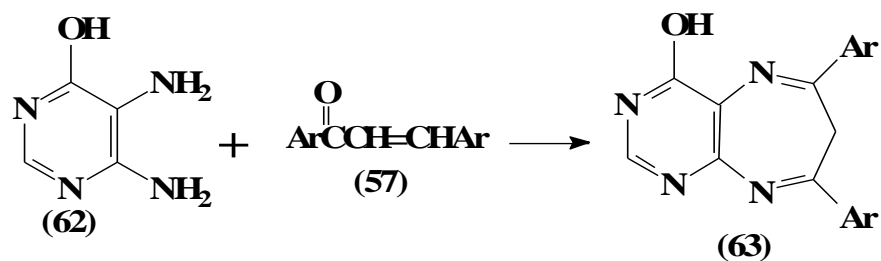


R = NO<sub>2</sub>, Cl, Br

En la reacción se producen los dos isómeros posibles, debido a la no equivalencia de los grupos aminos, los cuales fueron separados y cuantificados mediante técnicas de cromatografía de alta eficiencia (HPLC)<sup>34</sup>.

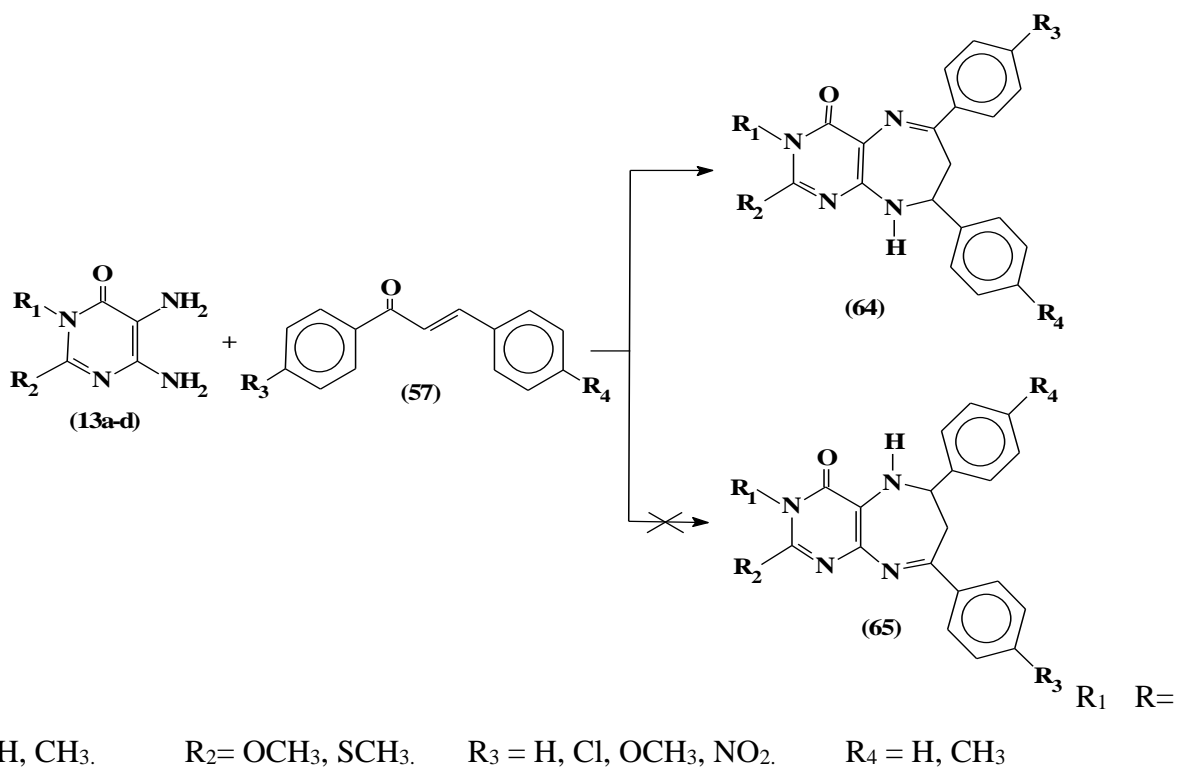
En el caso de las 1,5-diazepinas, diversas investigaciones han sido desarrolladas por ORLOV y colaboradores<sup>35</sup>, quienes han reportado la ciclocondensación de hidroxipirimidina (**62**) con chalconas (**57**), para generar 2,4-diaril-2,3-dihidro-1*H*-pirimido[5,6-*b*]-1,5-diazepinas (**63**) como se presenta en el Esquema 22.

Esquema 22.



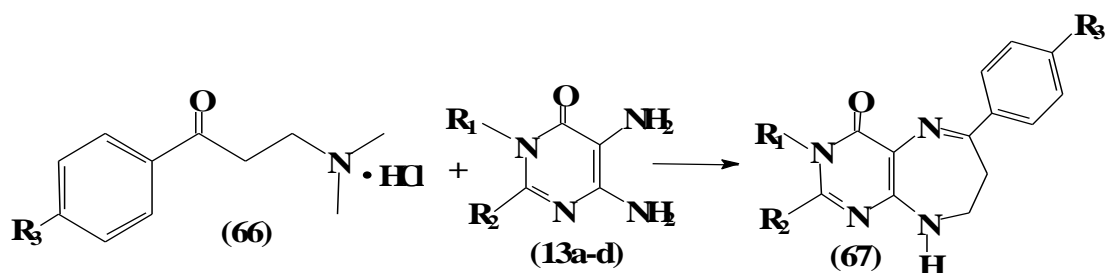
En el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle, numerosos trabajos de síntesis de 1,5-diazepinas fusionadas al anillo pirimidínico se han llevado a cabo, un ejemplo es la reacción mostrada en el Esquema 23 donde las chalconas (57) en una relación 1:1 con 4,5-diamino-1,6-dihidropirimidin-6-onas (13a-d) en medio ácido (ácido acético) llevan a la formación de 12,4-diaril-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepin-6-onas (64)<sup>36</sup>.

Esquema 23.



En el Esquema 24, la reacción de 4,5-diamino-1*H*-pirimidin-6-onas (**13a-d**) con 1-aryl-3-(dimetilamino)-1-propanonas (**66**) generada a partir de los hidroccloruros de 3,3-dimetilaminopropiofenonas en medio ácido, lleva a la formación de 4-aryl-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-pirimido [4,5-*b*]-[1,4]diazepin-6-onas<sup>37</sup>.

#### Esquema 24.

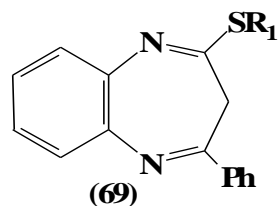
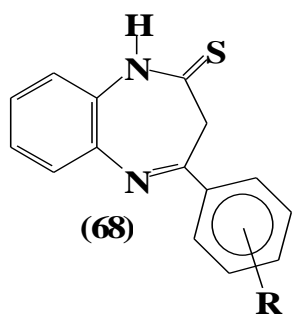


R<sub>1</sub>= H, CH<sub>3</sub>.

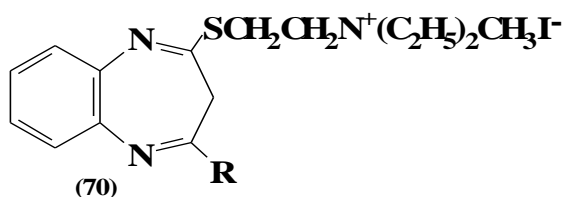
R<sub>2</sub>= SCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>.

R<sub>3</sub>= Br, Cl, NO<sub>2</sub>.

Reacciones con ácidos ditioicos, se han desarrollado para obtener diazepinotionas. La reacción de condensación entre 3,3-dimercaptoacrilofenonas con *o*-fenilendiamina produce 4-aryl-1,3-dihidro-2*H*-1,5-benzodiazepinas (**68**)<sup>38</sup> y 2-(alquiltio)-4-aryl-3*H*-1,5-benzodiazepinas (**69**) tras alquilación de la respectiva 1,5-diazepin-2-tiona.



Nardi<sup>39</sup> ha reportado la síntesis de yoduro de 2-metildietilamonioetil-tio-4-aril-3*H*-1,5-benzodiazepina (70); estos compuestos presentaron actividad biológica.

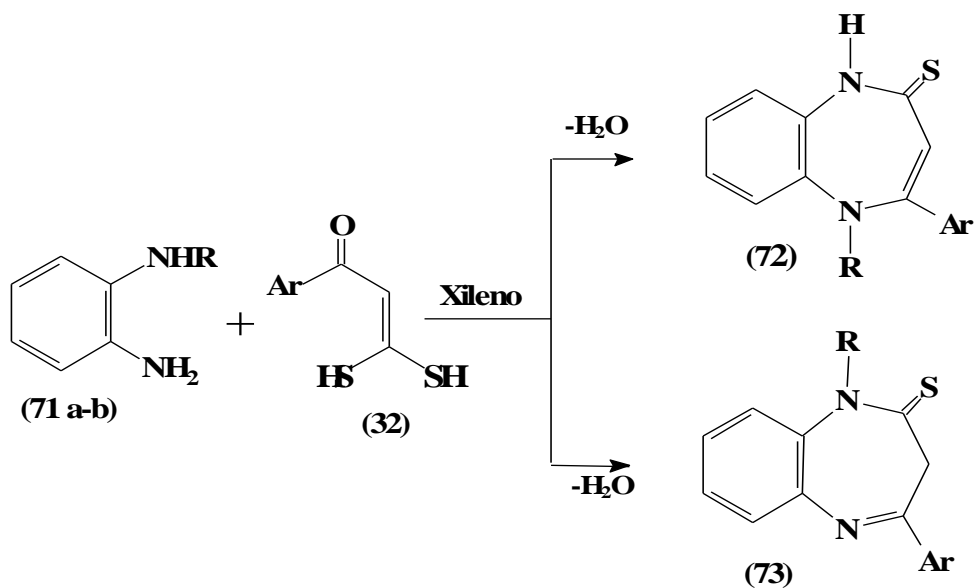


**R=2-fenil, 2-tienil, 3,4-C<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-R<sub>1</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S**

En el Esquema 25 se muestra que en trabajos similares se ha realizado la condensación de los ácidos ditioicos con *N*-metil-*o*-fenilendiamina (71a) y *N*-bencil-*o*-fenilendiamina (71b) para producir 4-fenil-5-alquil-1,5-dihidro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-tionas (72-73)<sup>40</sup>.

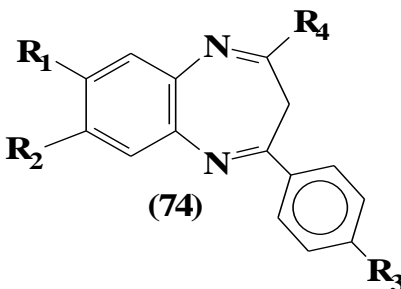
**Esquema 25.**





- a. R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 b. R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

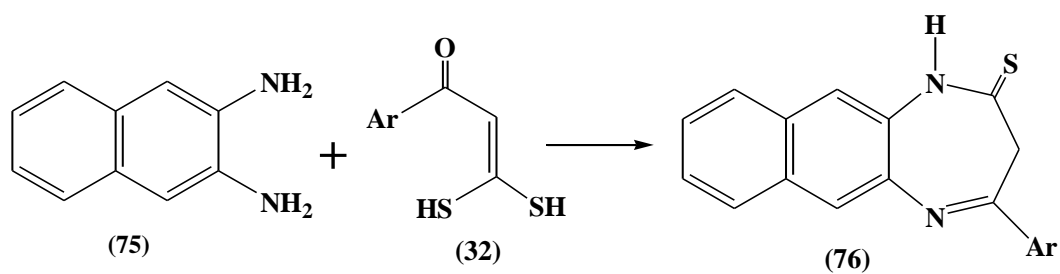
En el trabajo de ELLEFSON<sup>41</sup>, se obtuvieron productos de ciclación entre los ácidos ditióicos *p*-sustituídos y *o*-fenilendiamina-4,5-disustituída; metilando la benzodiazepinotona, se obtienen algunos derivados como el compuesto (74).



- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>= H  
 R<sub>4</sub> = SCH<sub>3</sub>

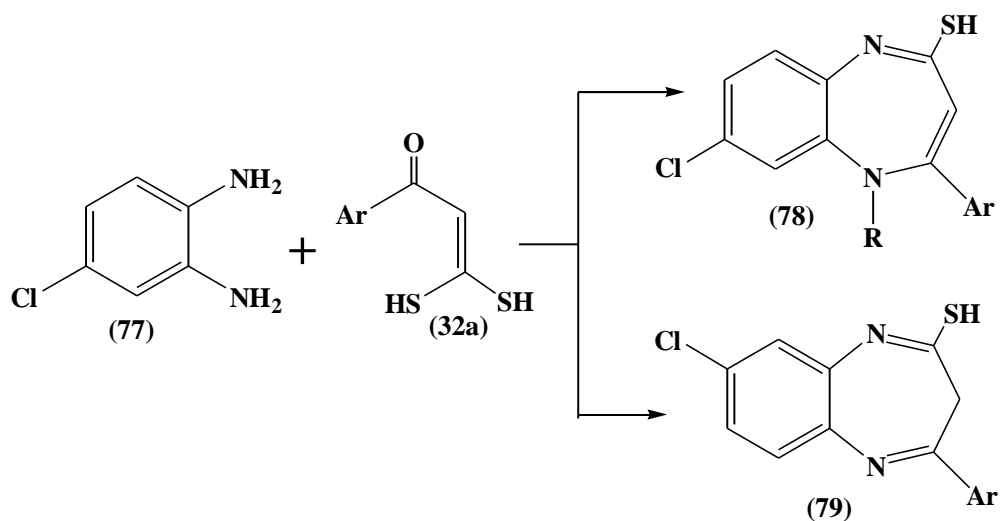
CAPASSO<sup>42</sup> también reporta trabajos con *o*-diaminas (75) y ácidos ditióicos (32), como se muestra en el Esquema 26.

**Esquema 26.**



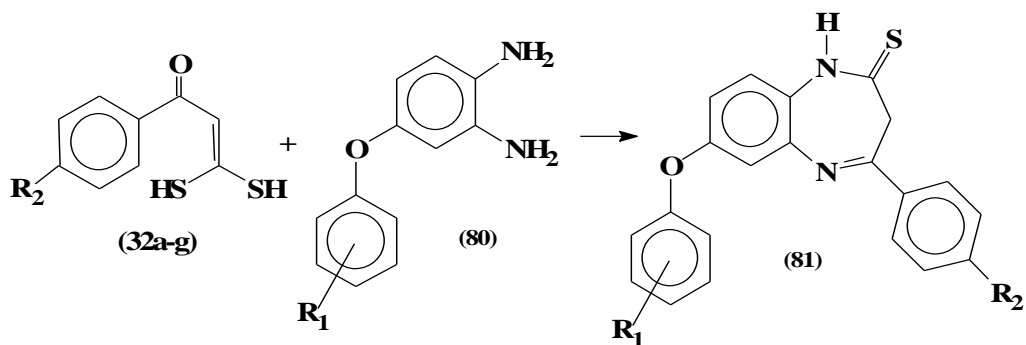
En trabajos similares<sup>43</sup> se ha publicado la síntesis de derivados isoméricos de la 1,5-benzodiazepinotona (**78-79**) a partir de la 4-cloro-1,2-diaminobenceno (**77**) con 3,3-dimercapto-1-fenil-2-propen-1-ona (**32a**) como puede verse en el Esquema 27.

Esquema 27.



Nuevos compuestos 2,3-dihidro-4-(*p*-fenil-sustituidos)-7-[(*o*, *m* y *p* sustituidos)fenoxi]-1*H*-1,5-benzodiazepino-2-tionas (**81**) con altas propiedades farmacológicas, los cuales se han sintetizado como se muestra en el Esquema 28 por condensación de 3,3-dimercapto-1-(*p*-fenil sustituido)-2-propen-1-ona (**32c, d y f**) con 3,4-diaminofenil-*R*-fenil éteres (**80**)<sup>44</sup>.

Esquema 28.



R<sub>1</sub> = H, *o*, *m*, *p*-CH<sub>3</sub>.

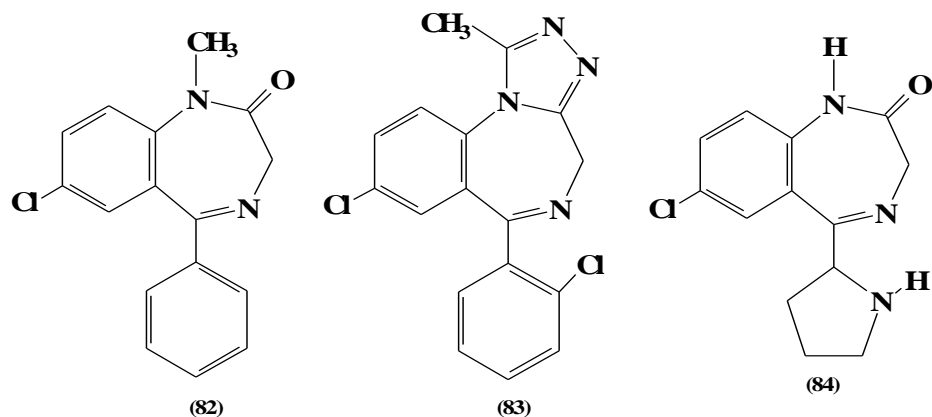
R<sub>2</sub> = Cl, Br, OCH<sub>3</sub>.

#### 1.4. PROPIEDADES FARMACOBIOLOGICAS DE ALGUNOS SISTEMAS DIAZEPINICOS

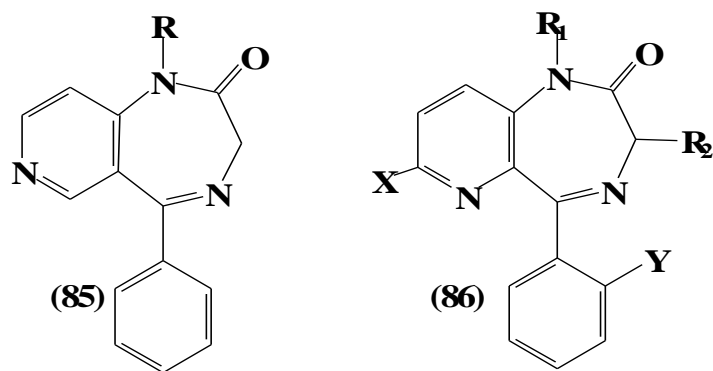
Los sistemas diazepínicos más estudiados y de mejor potencial fármaco-biológico son las 1,4-diazepinas, de este tipo de compuestos el grupo que ha presentado mayor actividad farmacológica son las benzodiazepinas que clínicamente en la actualidad se emplean como drogas.

Los efectos de las diazepinas se manifiestan especialmente sobre el sistema nervioso central produciendo dependiendo de la dosis, desde sedación, pasando por la hipnosis, y llegando al estupor, también se las utiliza como anticonvulsionantes, relajantes musculares y como medicación preanestésica<sup>2</sup>.

Por lo anterior, clínicamente se utilizan para tratar cuadros de pánico, contracturas musculares, síntomas de nerviosismo, insomnio, ansiedad y convulsiones<sup>44</sup>. Entre las más conocidas se encuentran: Valium®, Mogadon®, Flurazepam®, entre otros. Siendo el miembro más conocido de esta familia el tranquilizante Valium (**82**), la estructura básica de las benzodiazepinas se encuentra en compuestos que poseen muy distintas actividades biológicas, que van desde la inhibición de la agregación plaquetaria (proceso vinculado a la coagulación de la sangre y cuyo control es importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares) un ejemplo el compuesto **83**; hasta el bloqueo de la acción de proteínas que participan en la replicación del virus VIH como el caso de la estructura **84**<sup>45</sup>.



Las 7-azabenzodiazepinas (**85**) son compuestos que tienen un anillo piridínico fusionado al anillo 1,4-diazepínico las cuales muestran débil actividad, sin embargo, los isómeros derivados (**86**) de este tipo de compuestos presentan mayor actividad, siendo útiles por sus propiedades hipnóticas y ansiolíticas.



R=H,CH<sub>3</sub>.

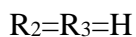
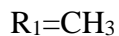
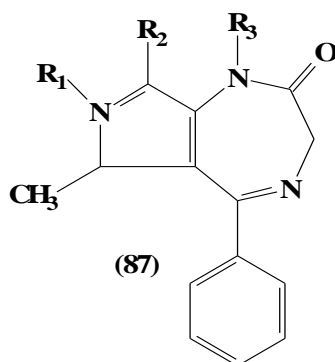
R<sub>1</sub>=H

R<sub>2</sub>=OH

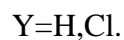
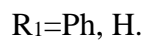
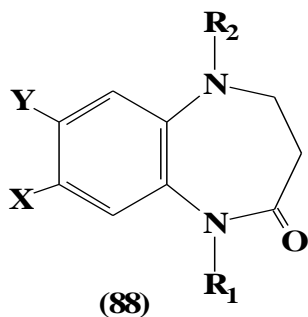
X=Y=Cl

Las pirrolodiazepinas son conocidas como compuestos que poseen actividades psicotrópicas y antidepresivas, es así como el compuesto **87** posee actividad

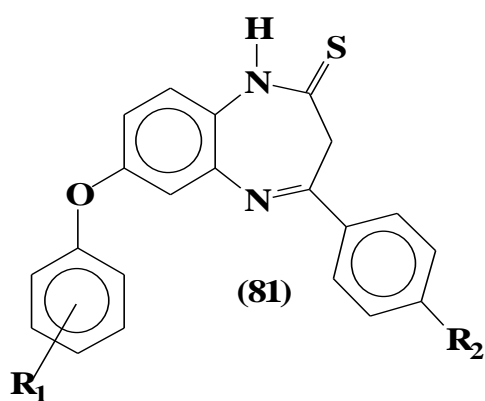
anticonvulsante<sup>47-49</sup>. Otras pirrolodiazepinas como las 6-alkil y 6-arylcarbamoiloximino pirazolo-[3,4-b][1,4]-diazepinas se reportan como agentes potenciales para ser utilizados como fungicidas, herbicidas e insecticidas<sup>50</sup>.



Las 1,5-benzodiazepinas tienen un considerable interés, debido a que un largo número de 1,5-benzodiazepinas (**88**) tienen una gran actividad como sedantes, relajantes musculares y anticonvulsiantes<sup>45</sup>.



Las 1,5-benzodiazepinas-2-tionas se conocen por su actividad anticonvulsionante, algunos estudios han demostrado que los derivados 2,3-dihidro-4-(*p*- fenil-sustituidos)-7-[(*o*, *m* y *p* sustituidos)fenoxi]-1*H*-1,5-benzodiazepino-2-tionas (**81**) son más potentes que el Clobazam y algunos de sus derivados<sup>51-52</sup>.



R<sub>1</sub> = H, *o*, *m* y *p*-CH<sub>3</sub>.

R<sub>2</sub> = Cl, Br, OCH<sub>3</sub>.

### **3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

El análisis de los resultados se presentará en el siguiente orden:

**3.1. ENSAYOS PRELIMINARES Y SÍNTESIS DE 3,3-DIMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONAS (ÁCIDOS DITIOICOS) Y TIOESTERES DEL ÁCIDO.**

**3.2. REACCIÓN DE 4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS Y 3,3-DIMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONAS(ÁCIDOS DITIOICOS).**

**3.3. REACCIÓN DE 4-AMINOPIRIMIDIN-6-ONAS (MONOAMINAS) Y 3,3-DIMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONAS (ÁCIDOS DITIOICOS).**



### **3.1. ENSAYOS PRELIMINARES Y SÍNTESIS DE 3,3-DIMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONAS (ÁCIDOS DITIOICOS) Y TIOESTERES DEL ÁCIDO.**

Con el fin de estandarizar las condiciones más adecuadas para desarrollar la síntesis de las diazepinotinas, las cuales eran los productos objetivo, se desarrollaron una serie de reacciones con las diaminopirimidonas y los ácidos ditioicos, igualmente que con sus derivados (sales y tioesteres). A continuación se presentan los resultados de los ensayos preliminares realizados.

#### **3.1.1. Sales de los ácidos ditioicos.**

Las sales utilizadas en algunos de los ensayos preliminares fueron enviadas por el Instituto de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de México (UNAM), sin embargo, al presentar altos grados de impureza, en el transcurso del tiempo se decidió no utilizarlas y sintetizar los tioesteres de los ácidos ditioicos. En la Tabla 3 se reportan las reacciones y condiciones utilizadas con las sales de ácidos ditioicos.

**Tabla 3.** Reacciones realizadas con las sales de ácido ditioico.

<b>Reacción</b>	<b>Diaminopirimidona</b>	<b>Sal del ácido ditioico.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temperatura °C</b>	<b>Catalizador</b>	<b>Número de horas de reacción</b>	<b>Resultados</b>
1	metil-metiltio	3-Br	Etanol	Reflujo	ácido fórmico	5	<b>X</b>
2	metil-metiltio	4-Cl	Acetato de etilo	Reflujo	ácido acético	3	<b>X</b>

**X=** No se presentó formación de productos.

### 3.1.2. Síntesis de 3,3-dimercapto-2-propen-1-onas (ácidos ditioicos) y tioesteres del ácido.

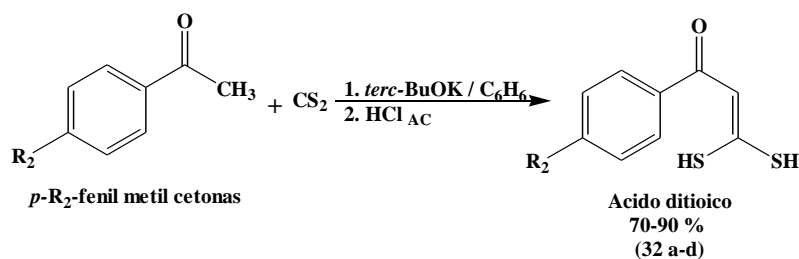
Para la síntesis de los ácidos ditioicos y tioesteres se probaron varias metodologías reportadas en la literatura, los porcentajes y los grados de pureza obtenidos en los productos se reportan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Metodologías utilizadas, porcentajes de rendimientos y grado de pureza obtenidos de los ácidos ditioicos sintetizados.

Metodología	Porcentaje de Rendimiento experimental (%).	Grado de pureza Cualitativo.
KELBER Y SCHAWARZ <sup>12</sup>	10	Bueno
CHAUHAN Y JUNJAPPA <sup>18</sup>	50 - 70	Malo
THUILLIER Y VIALLE <sup>13</sup>	70 - 90	Muy bueno
THUILLIER Y VIALLE <sup>13</sup> modificada	50 - 70	Regular

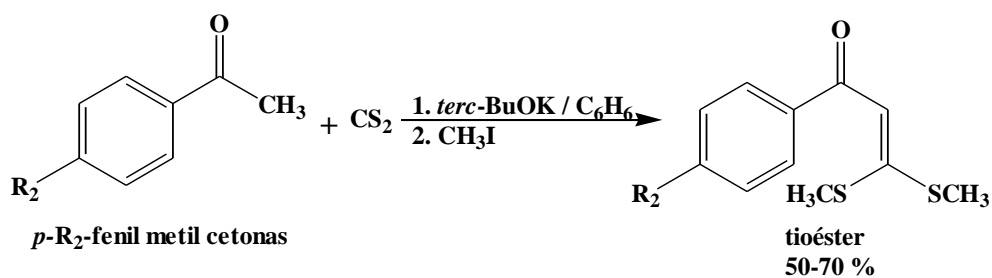
Después de analizar las respectivas pruebas de pureza cualitativas realizadas mediante comparación de placas cromatograficas, y porcentaje de rendimiento de los productos que se obtuvieron al probar las metodologías mencionadas en la Tabla 4, finalmente se escogió la de THULLIER y VIALLE<sup>13</sup> ilustrada en el esquema esquema 31. La síntesis de los tioesteres se presenta en el Esquema 32.

#### Esquema 31



$\text{R}_2 = \text{Br}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}.$

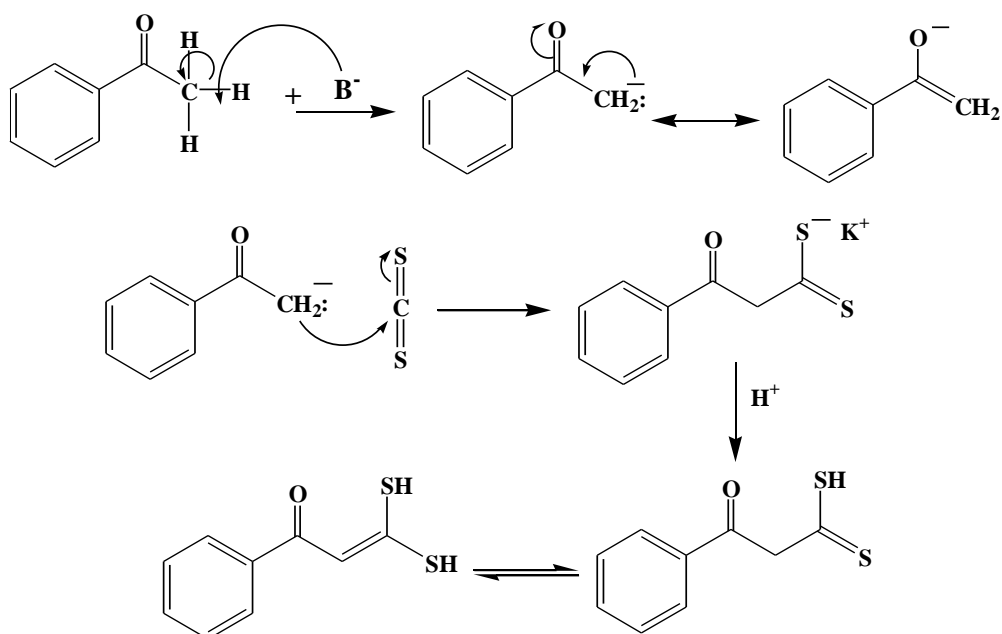
## Esquema 32.



R<sub>2</sub>= Br, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O.

La síntesis de los compuestos **32 a-d** se generan debido a que la base utilizada en este caso *tert*-butóxido de potasio extrae uno de los protones del grupo metílico α al grupo carbonilo de la R<sub>2</sub>-fenilcetona generando con ello el respectivo carbanión, el cual ataca nucleofílicamente al disulfuro de carbono para generar la sal, que al tratarla con un ácido mineral, por una reacción de hidrólisis (Esquema 33) se obtienen finalmente sólidos de color amarillo, naranja y rojo con rendimientos y puntos de fusión mostrados en la Tabla 5, su estructura fue corroborada con espectroscopia de infrarrojo y RMN protónica.

## ESQUEMA 33



**Tabla 5.** Rendimientos y puntos de fusión de los ácidos ditioicos sintetizados.

Ácido ditioico	R <sub>2</sub>	PORCENTAJE DE RENDIMIENTO (%)	p.f. (°C)
<b>32a</b>	-Br	69.4	106
<b>32b</b>	-Cl	77.5	112
<b>32c</b>	-CH <sub>3</sub>	89.0	83
<b>32d</b>	-OCH <sub>3</sub>	73.6	95

### 3.1.3. TIOESTERES

Los ensayos preliminares se iniciaron con los tioesteres por conocer a partir de la literatura que estos compuestos son más reactivos, debido a que el grupo CH<sub>3</sub>S- es mejor grupo saliente que el SH<sub>2</sub><sup>52</sup>, sin embargo, el grado de pureza obtenido experimentalmente fue bajo en comparación con la pureza de los ácidos ditioicos, lo cual conllevó además a la formación de productos colaterales en las reacciones realizadas con estos derivados.

En la Tabla 6 se reportan todas las reacciones realizadas con los tioesteres del ácido ditioico *p*-bromo con sus respectivas condiciones.

**Tabla 6.** Reacciones realizadas con los ésteres del ácido ditioico.

Reacción	Diaminopirimidona	Ester del ácido ditioico.	Solvente	Temperatura °C	Catalizador	Número de horas de reacción	Resultados
1	metil-metoxi	<i>p-Br</i>	Xileno	Reflujo	Sin catalizador	3	Sólidos negros amorfos
2	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol	Reflujo	acetato de etilo	1 y 30	sólidos amarillos
3	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol	Reflujo	Sin catalizador	2	Sólidos amarillos
4	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol	Reflujo	ácido acético glacial	2	Sólidos amarillos
5	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Xileno	Reflujo	Sin catalizador	2	Sólido marrón oscuro
6	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol	Reflujo	Sin catalizador	3	Sólidos amarillos
7	metil-metilmetoxi	<i>p-Br</i>	Etanol-acetato	Reflujo	Sin catalizador	2	Sólido amarillo y naranja.
8	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol-Acetato	< a 10 °C	Sin catalizador	1	<b>X</b>

**X**= no se presentó formación de producto.

### 3.1.4. Reacción Control.

Después de la obtención del ácido ditioico *p*-Br y su respectivo tioester, se realizó una reacción control para determinar la reactividad de los ácidos ditioicos y su derivado, para ello se escogió de la literatura la reacción para la síntesis de una benzodiazepina, reportada por NARDI; TAJANA Y ROSSI<sup>38</sup>, donde se utilizó ortofenilendiamina y ácidos ditioico *p*-Br para la obtención de 4-aryl-1,3-dihidro-2*H*-1,5-benzodiazepinas, al final de la reacción se obtuvo cristales con punto de fusión de 227 °C, el cual se comparó con el punto de fusión reportado (229 °C). El espectro infrarrojo del compuesto obtenido, muestra bandas típicas como una sola banda correspondiente a la frecuencia de vibración NH en 3446 cm<sup>-1</sup>, la frecuencia de vibración C=N entre 1526 y 1580 cm<sup>-1</sup>, y se presenta absorción en la región de 1069 cm<sup>-1</sup> correspondiente a C=S del anillo benzodiazepínico Figura 1.

Con lo anterior se concluyó que el producto obtenido correspondía al reportado por NARDI, TAJANA y ROSSI<sup>37</sup>.

Aunque la anterior reacción se realizó tanto con el ácido ditioico *p*-Bromo como con el respectivo tioester, se decidió seguir trabajando con los ácidos ditioicos por presentar estos mayor grado de pureza y por no formarse ningún producto colateral.

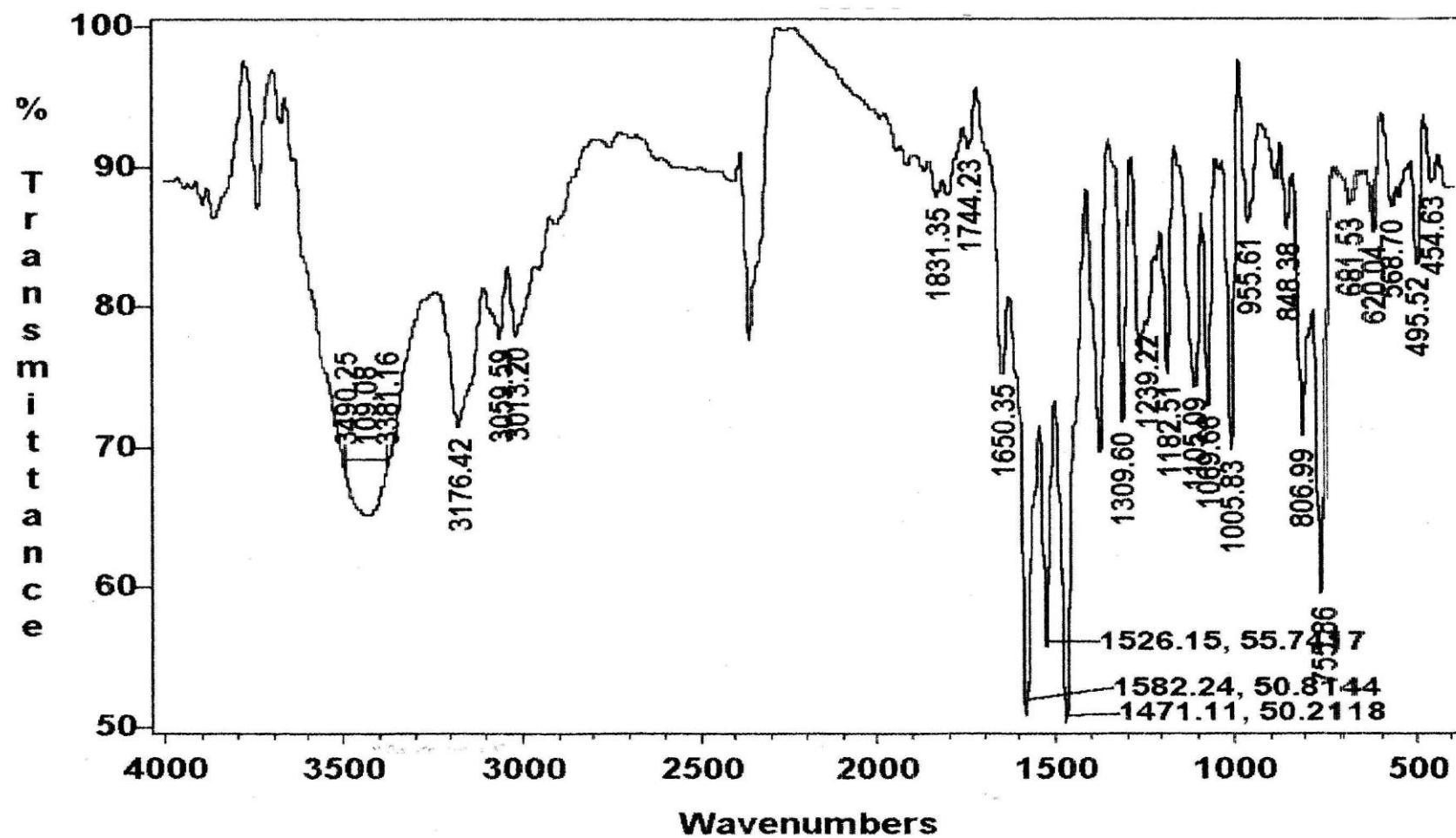


Figura 1. Espectro IR de la diazepina obtenida a partir de *o*-fenilendiamina y ácido ditioico *p*-Br.



### 3.1.5. Ácidos Ditioicos

Una vez se decidió trabajar con los ácidos ditioicos, se procedió a probar las condiciones de reacción mas adecuadas para la obtención de los nuevos compuestos heterocíclicos, en la Tabla 7 se muestran las condiciones y reacciones trabajadas con estos precursores.

El espectro de IR del producto obtenido (Figura 2) empleando como solvente etanol y una mezcla de etanol-acetato de etilo, presentan bandas y regiones similares a las del ácido ditioico *p*-Br sintetizado (Figura 3), después de realizar el análisis de varios de los espectros de IR tanto de productos como de ácidos ditioicos, se llegó a la conclusión de que los productos obtenidos en etanol y en la mezcla etanol-acetato, corresponden al ácido ditioico *p*-Br.

**Tabla 7.** Reacciones realizadas con los ácidos ditióicos.

Reacción	Diaminopirimidona	Ácido ditióico.	Solvente	Temperatura (°C)	Catalizador	Número horas de reacción
1	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	xileno	reflujo	Sin catalizador	3
2	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol-Acetato de etilo	Ambiente	Ácido fórmico	48
3	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Etanol	Ambiente	Ácido fórmico	3 y medio
4	Metil-metilmetoxi	<i>p-Br</i>	Etanol	Ambiente	Ácido fórmico	16
5	Metil-metilmetoxi	<i>p-Br</i>	Xileno	Reflujo	Sin catalizador	3
6	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Benceno	< a 100 °C	Ácido acético	5
7	metil-metiltio	<i>p-Br</i>	Dimetil formamida.	< a 100 °C	Carbonato de Potasio	6

**X** = No se presento formación de sólido.

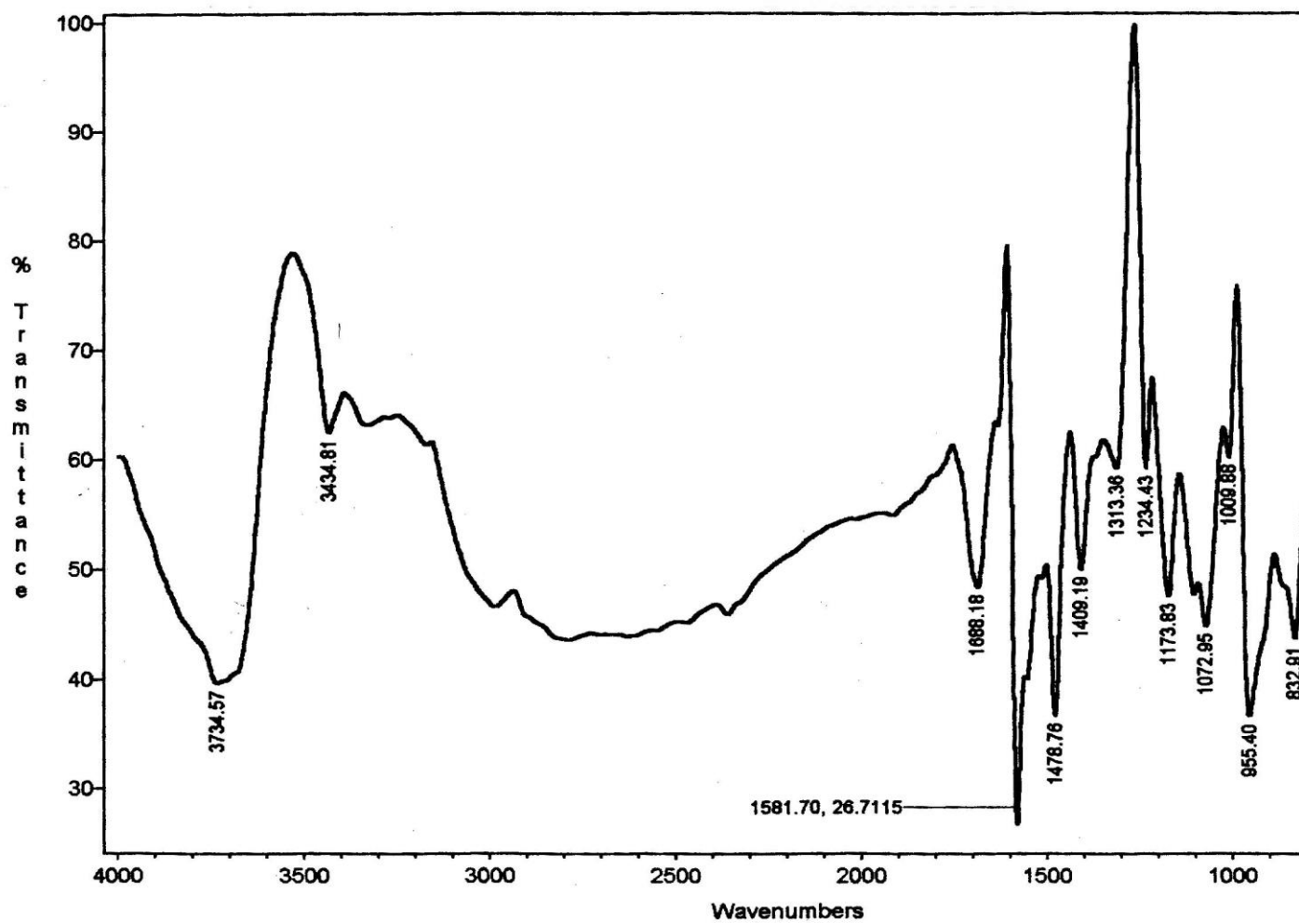


Figura 2. Espectro IR del ácido ditioico *p*-Br.





En los espectros de IR de los productos sólidos obtenidos de las reacciones donde se empleó como solvente xileno (ácidos ditioicos y tioésteres con 4,5-diaminopirimidin-6-onas), se puede observar diferencias claras en las bandas al compararlos (Figura 4 y 5) con el IR de uno de los precursores (Figura 2). Se puede concluir preliminarmente que hay la formación de un nuevo producto por la aparición de algunas bandas principalmente alrededor de 3300 y 1200 a 1000  $\text{cm}^{-1}$ ; sin embargo, no se pudo definir con certeza su estructura debido a que no fue posible purificarlo, porque al ser poco soluble en solventes que permitieran la separación de sus componentes por cromatografía de columna, se decidió lavar con varios solventes, pero el producto se seguía presentando impuro evitándose con ello tomar espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$  y masas.

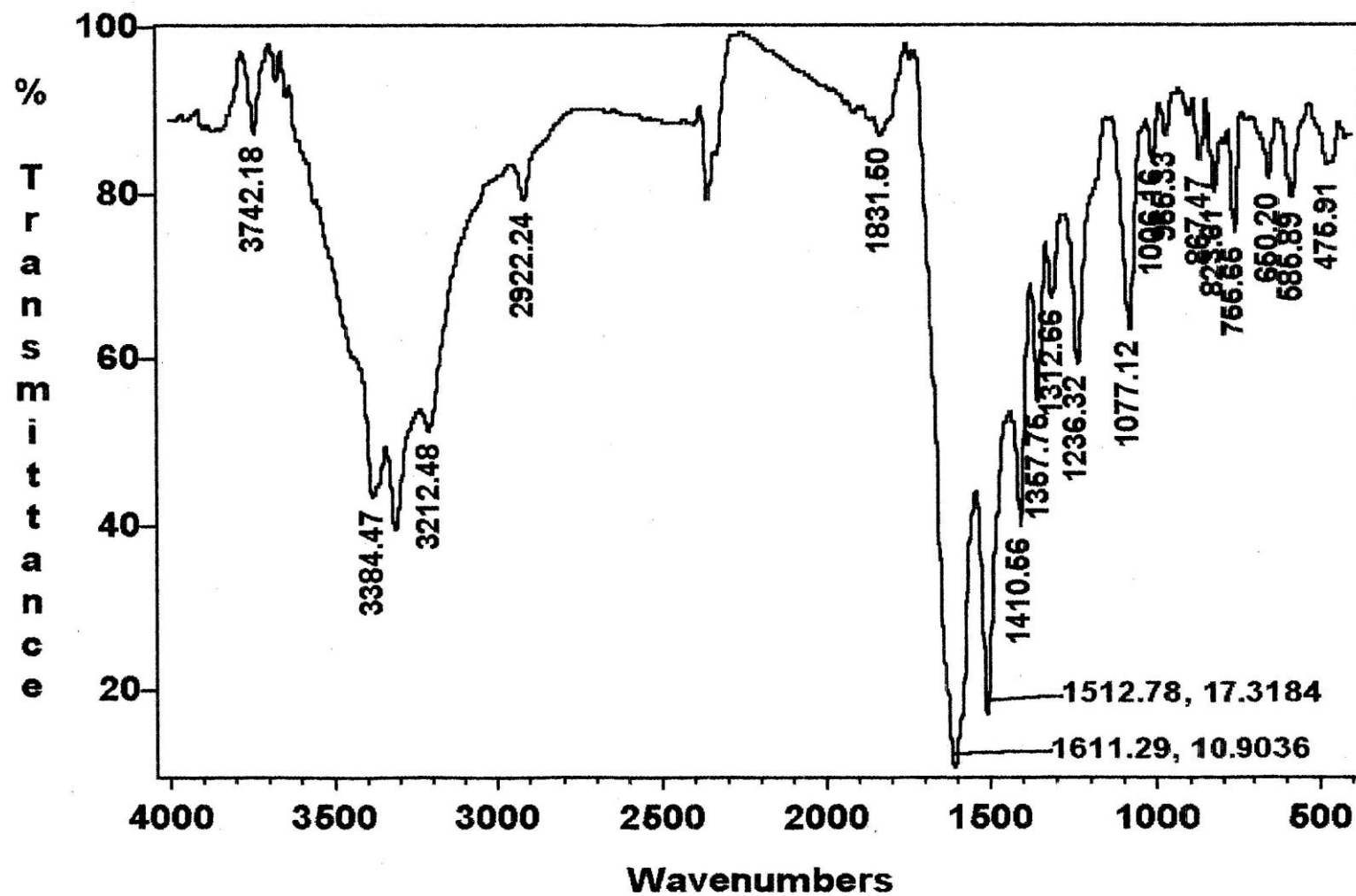


Figura 4. Espectro IR de los productos obtenidos en xileno utilizando ácido ditioico *p*-Bromo.

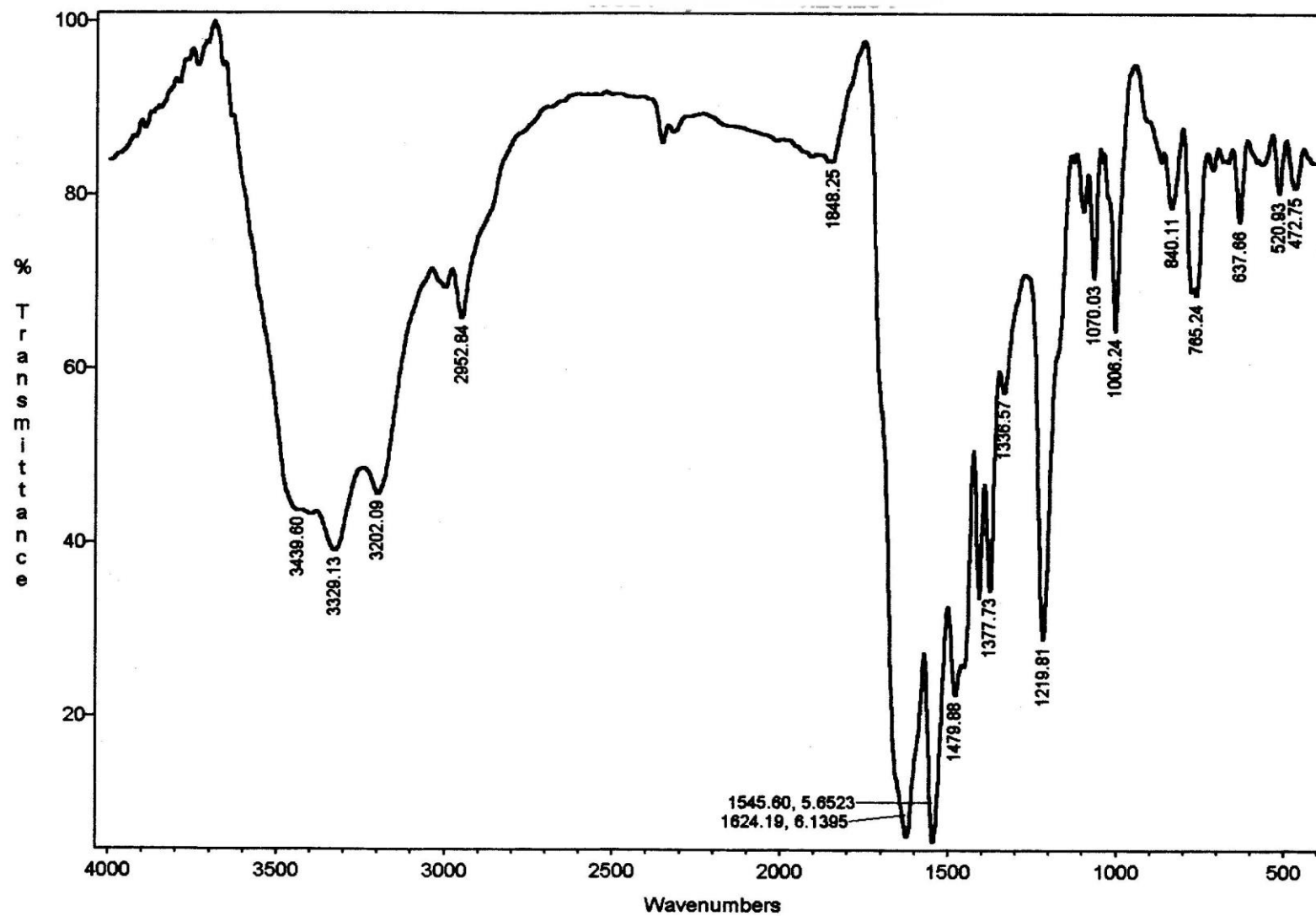


Figura 5. Espectro IR de los productos obtenidos en xileno utilizando tioéster *p*-Bromo

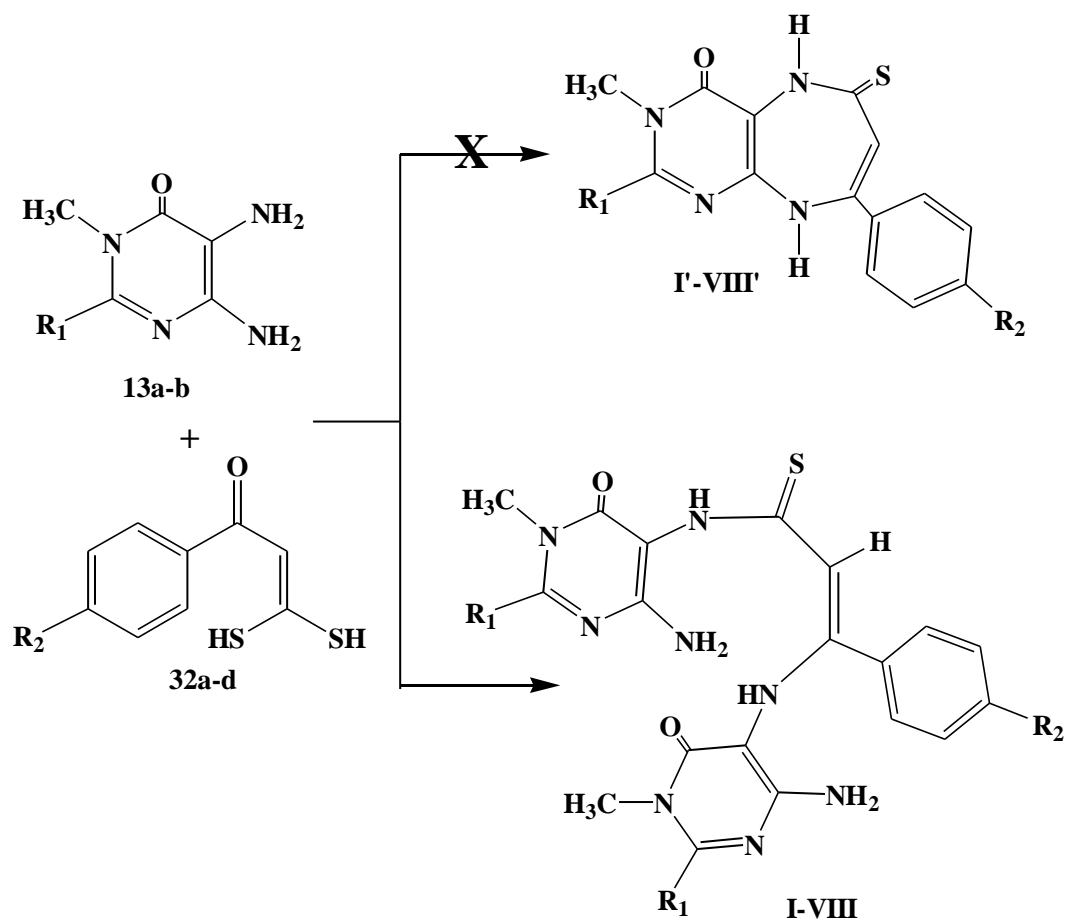




### 3.2. REACCIÓN DE 4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS CON ÁCIDOS DITIOICO (3,3-DIMERCAPTO-1-ARIL-2-PROPEN-1-ONAS).

En el Esquema 34 se presentan los productos obtenidos (compuestos **I-VIII**) y los esperados (compuestos **I'-VIII'**) de la reacción realizada en benceno entre las 4,5-diaminopirimidin-6-onas **13a-b** con ácidos ditioicos empleando una proporción 1:1.

Esquema 34.



Al mirar las estructuras tautoméricas de los ácidos ditioicos, pueden considerarse como compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados, por lo tanto se debe esperar un comportamiento químico similar al de una chalcona al reaccionar con una *o*-diaminopirimidona para obtener compuestos diazepínicos. Por lo anterior, los productos de ciclación **I'-VII'** eran esperados, sin embargo, se obtuvieron los productos **I-VIII** resultado de la reacción de

dos moléculas de 4,5-diaminopirimidin-6-onas (**13a-b**) con una molécula de ácido ditioico (**32 a-d**).

En la Tabla 8 se presentan los resultados obtenidos de la reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos, donde se observa que al utilizar los ácidos ditioico **32 a-b** con las respectivas 4,5-diaminopirimidin-6-onas **13 a-b** hay formación de productos, sin embargo, al llevar la reacción a cabo con los ácidos ditioicos **32 c-d** no hay formación de producto.

Lo anterior se puede explicar probablemente a que los *p*-sustituyentes del ácido ditioico metil (**32c**) y metoxi (**32d**), son grupos donadores de electrones<sup>56</sup>, los cuales por resonancia desactivan al grupo carbonilo frente a reacciones de adición nucleofílica.

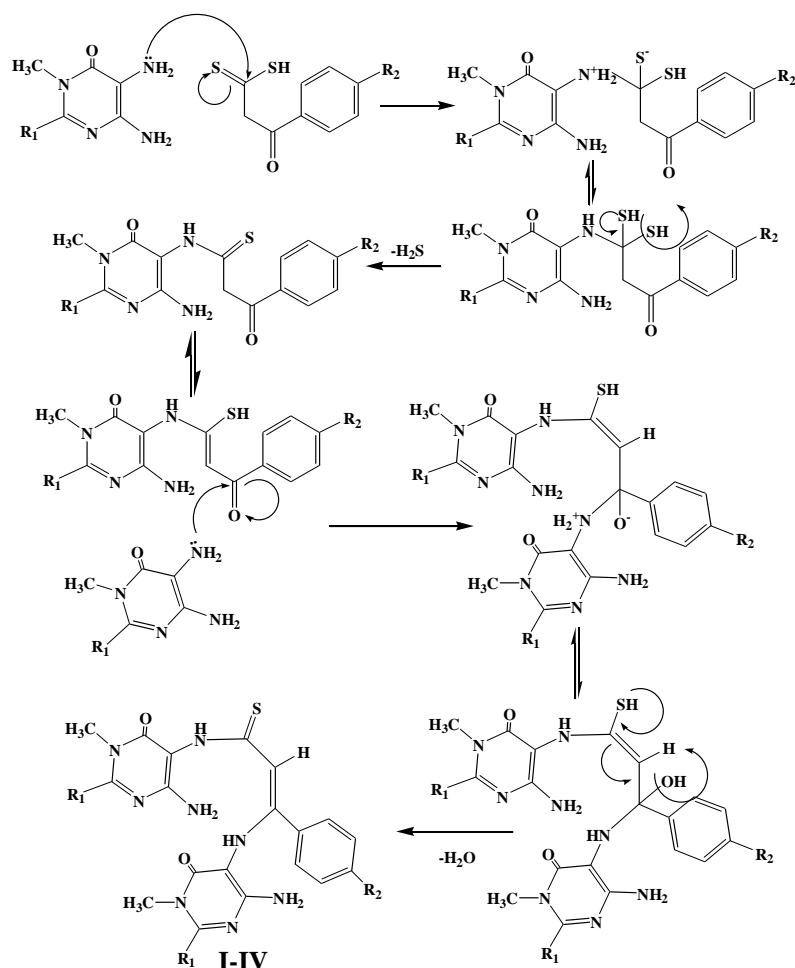
**Tabla 8.** Compuestos obtenidos de la reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos.

Reacción	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tiempo de reacción. Horas	Resultado	Compuesto
1	-CH <sub>3</sub> S	-Br	1	Sólido Amarillo claro	<b>I</b>
2	-CH <sub>3</sub> S	-Cl	1.3	Sólido Amarillo claro	<b>II</b>
3	-CH <sub>3</sub> O	-Br	1	Sólido Amarillo claro	<b>III</b>
4	-CH <sub>3</sub> O	-Cl	1.3	Sólido Amarillo claro	<b>IV</b>
5	-CH <sub>3</sub> S	-CH <sub>3</sub>	2	<b>X</b>	-
6	CH <sub>3</sub> O	-CH <sub>3</sub>	2	<b>X</b>	-
7	CH <sub>3</sub> S	-OCH <sub>3</sub>	3	<b>X</b>	-
8	CH <sub>3</sub> O	-OCH <sub>3</sub>	3	<b>X</b>	-

**X**= No se presentó formación de producto

El mecanismo más probable para esta reacción se presenta en el Esquema 35, donde primero ocurre un ataque nucleofílico sobre el grupo tioacilo del ácido ditioico por parte del grupo amino más básico de la 4,5-diaminopirimidin-6-ona<sup>54-55</sup> (amino en el C5) con la eliminación de una molécula de ácido sulfhídrico, posteriormente se realiza una reacción de condensación entre el grupo amino en posición 5 de otra molécula de 4,5-diaminopirimidin-6-ona con el grupo carbonilo del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado (ácido ditioico). Finalmente la molécula realiza un rearrreglo por el equilibrio tautomérico del ácido ditioico.

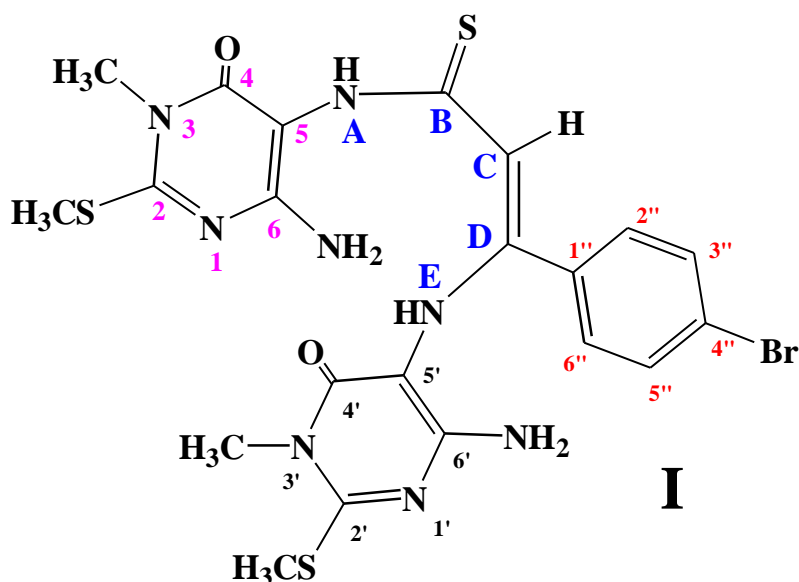
**Esquema 35.**



El análisis espectroscópico permitió concluir que la reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos lleva a la formación de los productos I-IV, en el Esquema 36 se presenta la estructura y la respectiva numeración del

compuesto **I** que fue sintetizado para facilitar la ubicación de las señales en lo respectivos espectros del compuesto.

**Esquema 36.**

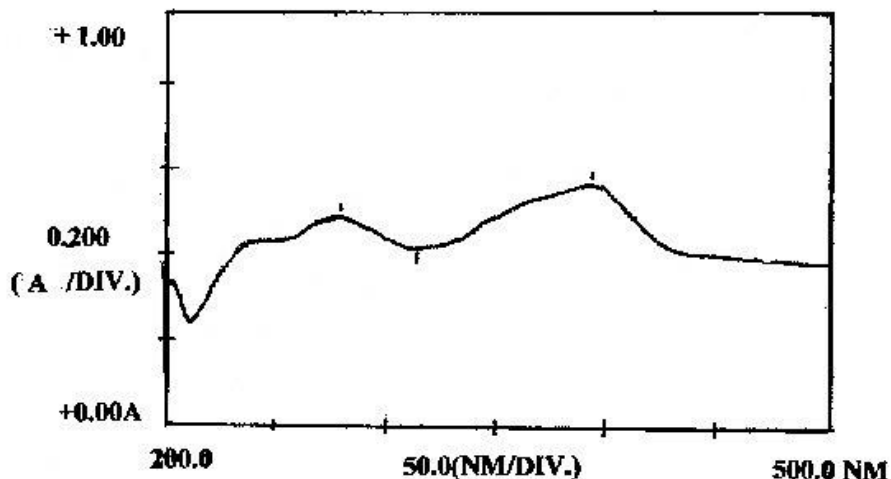


En la Tabla 9, se presentan algunos de los datos fisicoquímicos y analíticos para los productos **I-IV**

**Tabla 9.** Datos fisicoquímicos de los productos I-IV.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f. (°C)	UV-Vis (Etanol) λ <sub>max</sub> nm	Porcentaje de rendimiento (%)
<b>I</b>	CH <sub>3</sub> S	-Br	286.4-287.5	390, 309	93.8
<b>II</b>	CH <sub>3</sub> S	-Cl	269-270	392, 310	66.7
<b>III</b>	CH <sub>3</sub> O	Br	278-280	345, 258, 214.	60.6
<b>IV</b>	CH <sub>3</sub> O	Cl	256-258	345, 256, 214.	53.3

Los espectros UV-Vis de los compuestos **I-IV** se tomaron en etanol grado espectroscópico y presentan 2 ó 3 bandas, el cromóforo responsable de estas absorciones corresponde muy probablemente a la porción  $C_6H_4-C=C-C=S$  de la molécula. En la Figura 6 se presenta el espectro del compuesto **I**.



**Figura 6.** Espectro Ultravioleta-Visible del compuesto **I**.

En la Tabla 10, se presentan los datos de Infrarrojo en  $cm^{-1}$  de los compuestos **I-IV**.

**Tabla 10.** Datos de IR de los productos **I-IV**, tomados en pastilla de KBr.

Grupo Funcional	Frecuencia en $cm^{-1}$ de los Compuestos			
	I	II	III	IV
<b>-NH<sub>2</sub> y -NH</b>	3499 y 3314	3466 y 3312	3468 y 3315	3491 y 3312
<b>-C=O</b>	1617	1593	1589	1590
<b>-C=N</b>	1471	1467	1467	1467
<b>-C=S</b>	1096	1096	1085	1073

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **I-IV** muestran bandas características a 3499 y 3312  $\text{cm}^{-1}$  (débiles) correspondiente a la frecuencia de vibración NH y  $\text{NH}_2$ , entre 1617 y 1589  $\text{cm}^{-1}$  se observa la banda fuerte que corresponde a la frecuencia de vibración C=O de las pirimidonas. La frecuencia de vibración C=N se observa como una banda fuerte localizada en 1461-1467  $\text{cm}^{-1}$  y finalmente se observa una banda moderada entre 1073 y 1096  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la elongación C=S. El espectro de IR del compuesto **I** se puede observar en la Figura 7.

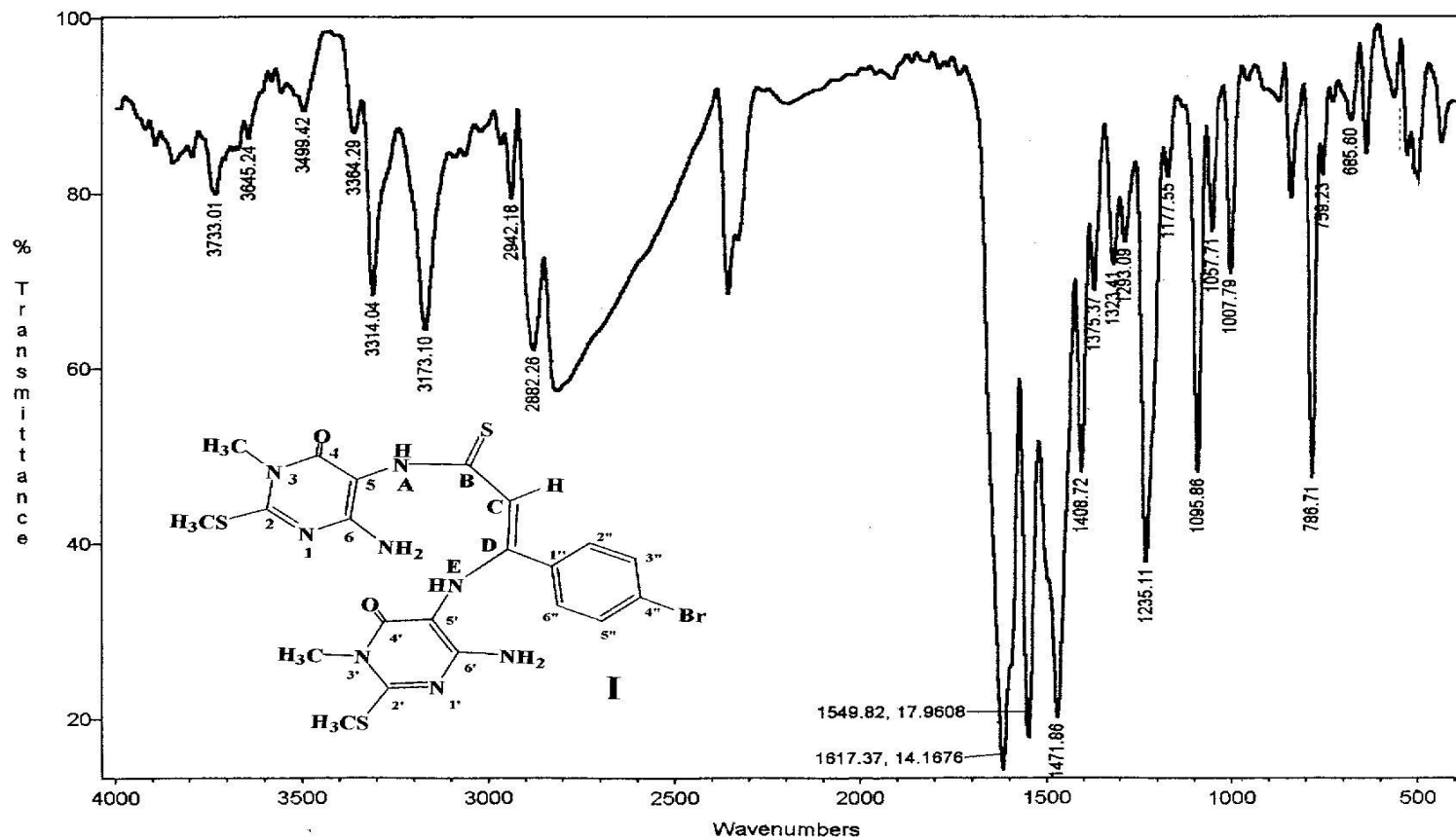


Figura 7. Espectro de IR del compuesto I.



Los datos de RMN  $^1\text{H}$  de los productos **I-IV** se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Datos de RMN  $^1\text{H}$  de los productos I-IV, tomados en DMSO- $\text{D}_6$ .

Tipo de Hidrógeno	Compuestos (Escala en ppm)			
	I	II	III	IV
<b>NH<sub>E</sub></b>	11.57	11.50	10.84	10.81
<b>NH<sub>A</sub></b>	9.64	9.58	10.31	10.30
<b>Aromático</b>	7.31-7.52	7.30-7.60	7.60-7.80	7.60-7.80
<b>NH<sub>2</sub></b>	6.53	6.50	6.56	6.54
<b>NH<sub>2</sub></b>	6.14	6.10	6.43	6.44
<b>CH</b>	5.63	5.60	4.56	4.57
<b>CH<sub>3a</sub></b>	3.16	3.20	3.20	3.20
<b>CH<sub>3b</sub></b>	3.00	3.05	3.21	3.322
<b>CH<sub>3Sa</sub></b>	2.51	2.52	-	-
<b>CH<sub>3Oa</sub></b>	-	-	3.94	3.95
<b>CH<sub>3Sb</sub></b>	2.49	2.50	-	-
<b>CH<sub>3Ob</sub></b>	-	-	3.93	3.94

En la Figura 8, el espectro protónico del compuesto **I** se observan las señales de los grupos metilto y metil, los grupos metilto aparecen como singuletes en la región alifática e integran para tres hidrógenos cada uno y se ubican a 2.49 y 2.51 ppm respectivamente. De manera similar los singuletes a 3.00 y 3.16 ppm que integran para 3 protones aproximadamente se asignan a los grupos metilo de las posiciones 3 y 3' de los anillos de las pirimidonas, el desplazamiento diferente entre los grupos metilo y metilto se debe al heteroátomo azufre. Las señales de los grupos amino secundario (NH) que integran para un protón se encuentran en la posición 11.57 ppm para NH (E) y 9.64 ppm para NH(A), ubicado en esta posición debido a que el azufre del grupo tiocarbonilo no es tan electronegativo y no desprotege mucho al protón amídico; igualmente los singuletes que integran para dos de los grupos amino primario (NH<sub>2</sub>) están ubicados entre 6.14 a 6.53 ppm, su forma no tan definida como singulete se puede explicar

debido a que son hidrógenos intercambiables, el grupo metínico de la posición C se encuentra como singlete integrando para un protón a 5.63 ppm en la región típica de los alquenos y el doble doblete de los protones del anillo *p*-sustituido se localizan entre 7.52-7.31 ppm, estas señales presentan una constante de acoplamiento de 8.47 Hz, valor característico de los acoplamientos *orto*.

La Figura 9 muestra algunas de las expansiones realizadas al espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **I**.

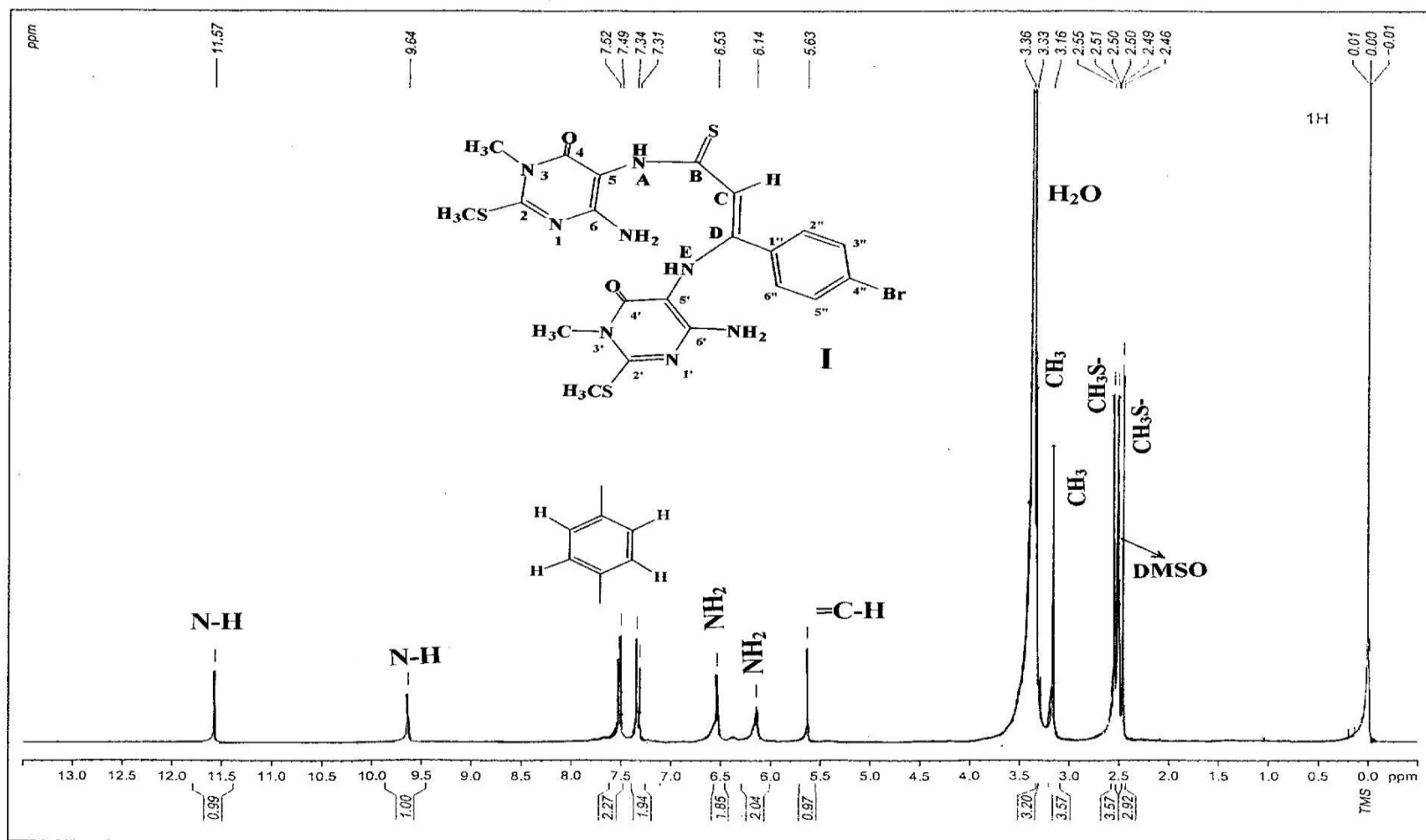


Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto I.

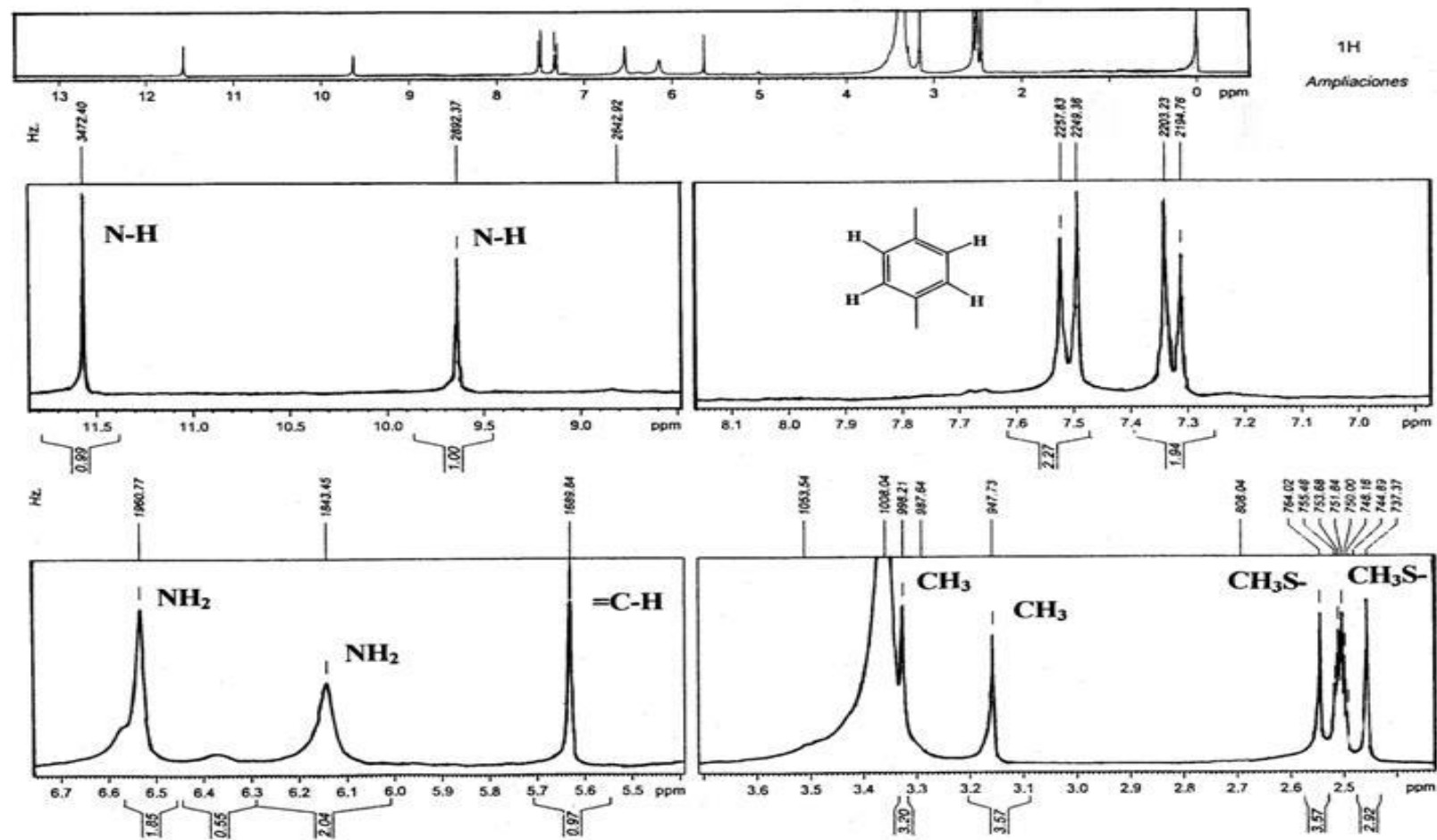


Figura 9. Expansiones del espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto I.

En la Tabla 12, se reportan los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para los mismos compuestos.

**Tabla 12.** Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de los productos **I-IV**, tomados en DMSO- $d_6$ .

Tipo de carbono	Compuestos (Escala en ppm)			
	I	II	III	IV
<b>C=S</b>	190.9	192.9	190.4	192.6
<b>C=O</b>	160.5	162.6	160.8	164.7
<b>CD</b>	159.4	159.6	158.4	158.6
<b>C-2 y C-2'</b>	158.9 y 158.8	158.1 y 158.2	156.3 y 156.4	155.8 y 154.9
<b>C-6 y C-6'</b>	157.2 y 156.7	159.2 y 158.3	155.8 y 154.6	154.8 y 155.3
<b>Ci</b>	137.4	139.2	136.8	138.5
<b>C aromático</b>	130.6	132.3	130.4	130.2
<b>C aromático</b>	128.8	128.8	128.8	128.8
<b>C-R2</b>	122.1	122.3	126.3	126.9
<b>C-H</b>	100.2	100.2	98.4	98.6
<b>C-5 y C-5'</b>	96.4y 96.2	98.5 y 95.3	94.5 y 94.2	94.3 y 96.6
<b>CH<sub>3</sub></b>	29.4	29.6	27.0	27.0
<b>CH<sub>3</sub></b>	29.4	29.6	27.1	27.0
<b>CH<sub>3</sub>Sa</b>	14.18	14.2	-	-
<b>CH<sub>3</sub>Oa</b>	-	-	55.4	55.3
<b>CH<sub>3</sub>Sb</b>	14.07	14.0	-	-
<b>CH<sub>3</sub>Ob</b>	-	-	55.5	55.2

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **I** en la Figura 10, presenta 18 señales. Donde el C=S aparece desplazado a campo bajo (190.99 ppm), igualmente que los 2 grupos C=O a 160.52 ppm, el resto de señales se asignó de la siguiente manera: entre 156-159 ppm los carbonos C2, C2', C6 y C6', 137 ppm (Ci), 122,1 ppm C4'', entre 96.24 – 96.41 C5 y C5' respectivamente, 100.2 ppm (C-H) y en la región alifática se observa las señales correspondiente a los grupos metilos ubicadas en 29.4 ppm, la cual se presenta como una sola señal porque estos grupos tienen el mismo ambiente químico. Los grupos

metilito aparecen como una señal que corresponde a dos carbonos en las posiciones 14.07 y 14.18 ppm.

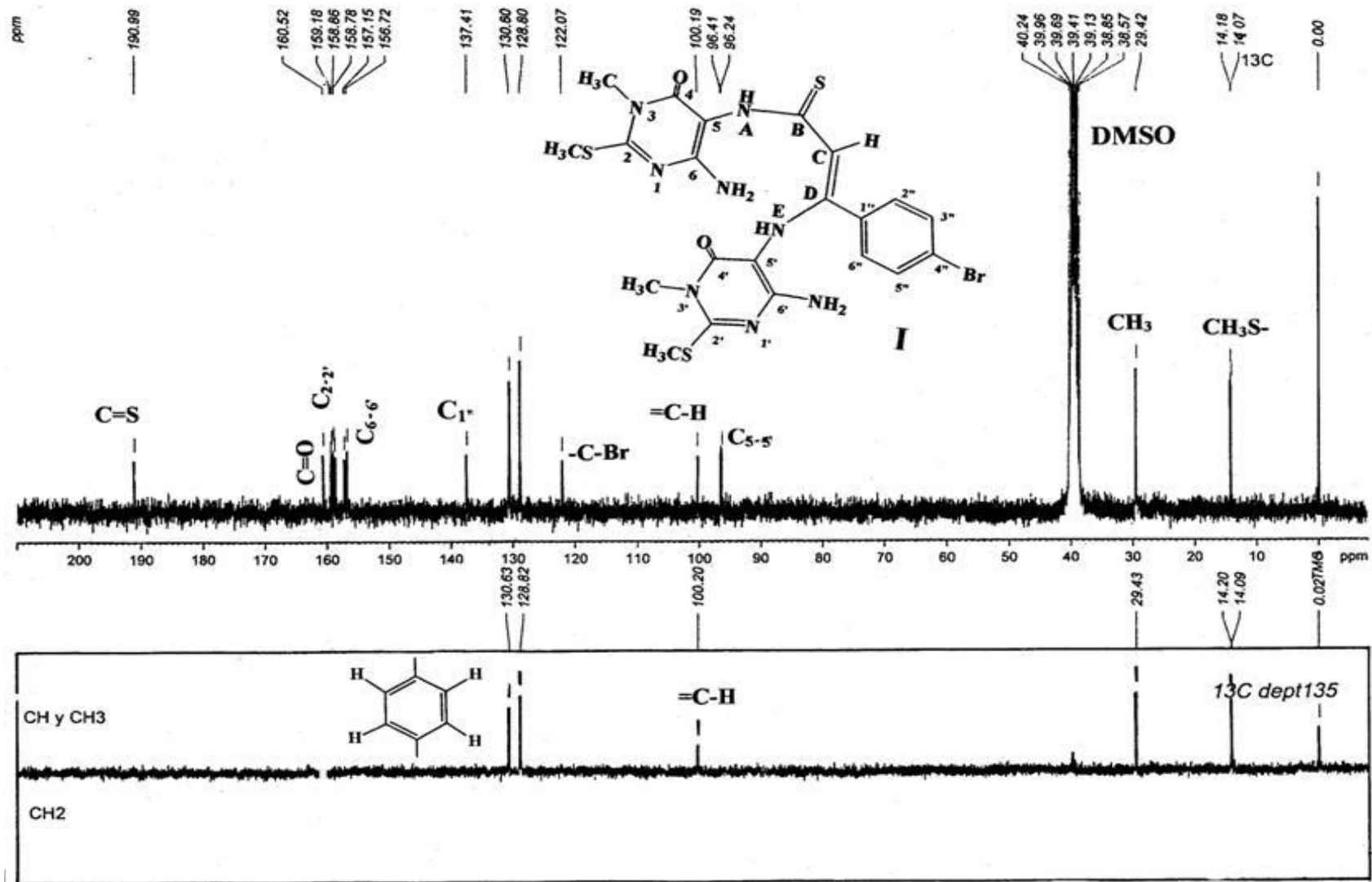


Figura 10. Espectro de RMN <sup>13</sup>C y DEPT del compuesto I.

Con el fin de corroborar la estructura propuesta se presentan a continuación los resultados de las técnicas: DEPT, COSY, HMBC y HSQC.

En el espectro DEPT 135 se puede apreciar (Figura 10) en la fase positiva los grupos metil y metiltio en la región alifática 29.42 y 14.18 ppm respectivamente, el carbono metínico (CD) a 100.2 ppm y los carbonos metínicos aromáticos a 128.8 y 130.6ppm. En la fase invertida no se observan señales lo cual corrobora que la molécula no existen grupos CH<sub>2</sub>.

La técnica COSY presenta las interacciones 1H-H. Dentro de la molécula sintetizada las correlaciones más importantes se observan en la región aromática en la cual claramente se puede observar a través del cuadro formado sobre la diagonal, en este caso las correlaciones corresponden a los hidrógenos vecinos (2'' y 3'') del anillo *p*-disustituido (Figura 11).

HSQC es una técnica que permite observar la correlación C-H a un enlace, en el espectro del compuesto **I** (Figura 12) se observan 2 señales en la región 2.5 ppm sobre el espectro protónico que correlaciona con una señal del espectro <sup>13</sup>C ubicado a 14.2 ppm lo que indica que esta señal presenta dos grupos metiltio. Las señales ubicadas entre 3.1 y 3.4 correlacionan con una señal en el espectro de carbono 13, lo que indica la presencia de grupos metilos sobre la posición 3 y 3' en la pirimidona. Otra correlación importante es la que se observa entre la señal ubicada a 5.6 y el carbono 100.2, lo que ratifica la asignación realizada al carbono metínico que participa en el doble enlace (CD) del producto **I**.

Las señales ubicadas a 6.53 ppm y 6.14 ppm no presentan correlación con carbonos, además integran para dos protones respectivamente por lo que se asignan a los grupos amino de las posiciones 6 y 6' sobre el anillo de la pirimidona. A pesar de la similitud presentan desplazamientos químicos diferentes debido a la diferencia de los ambientes químicos de cada uno.



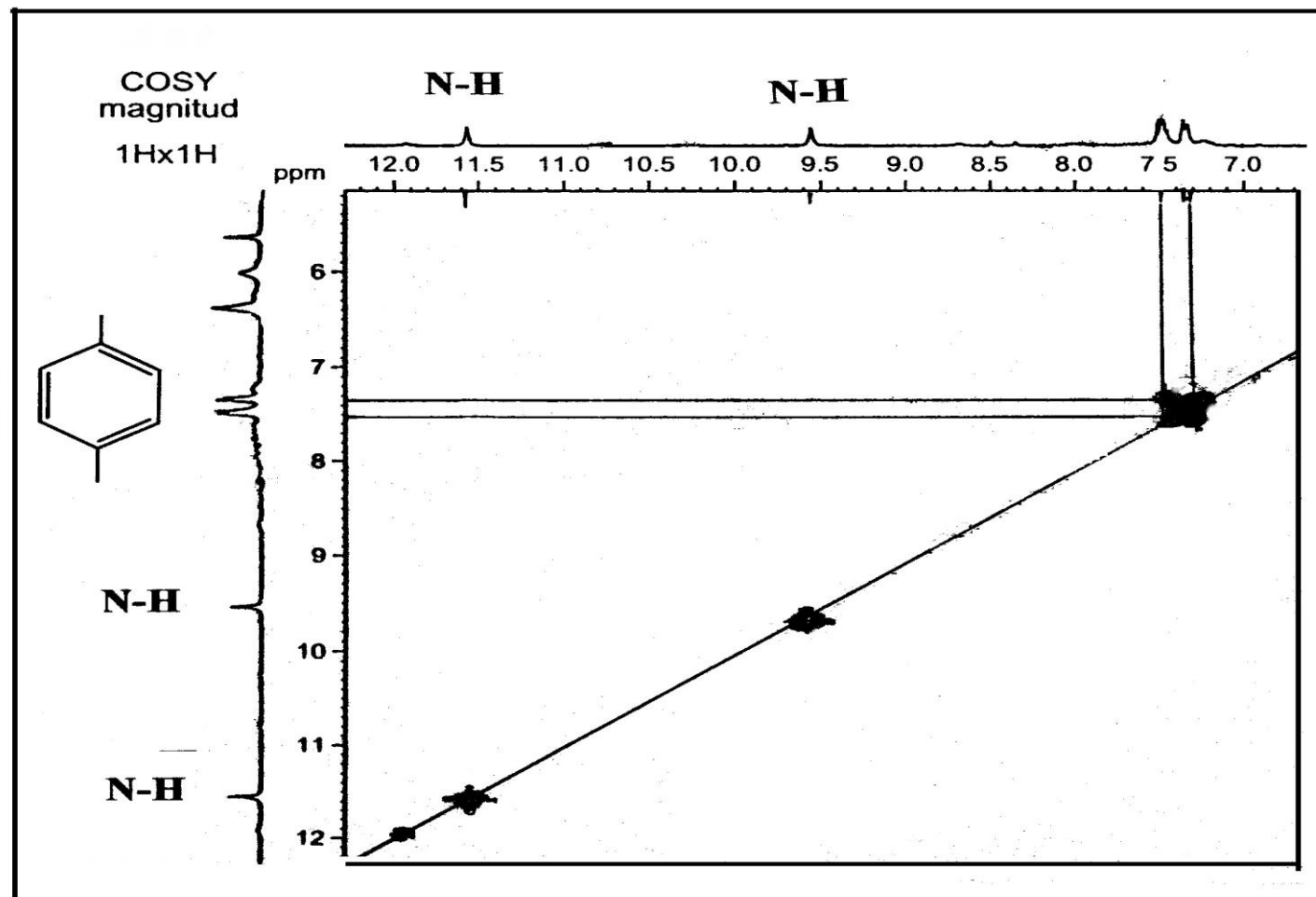


Figura 11. Espectro COSY del compuesto I.

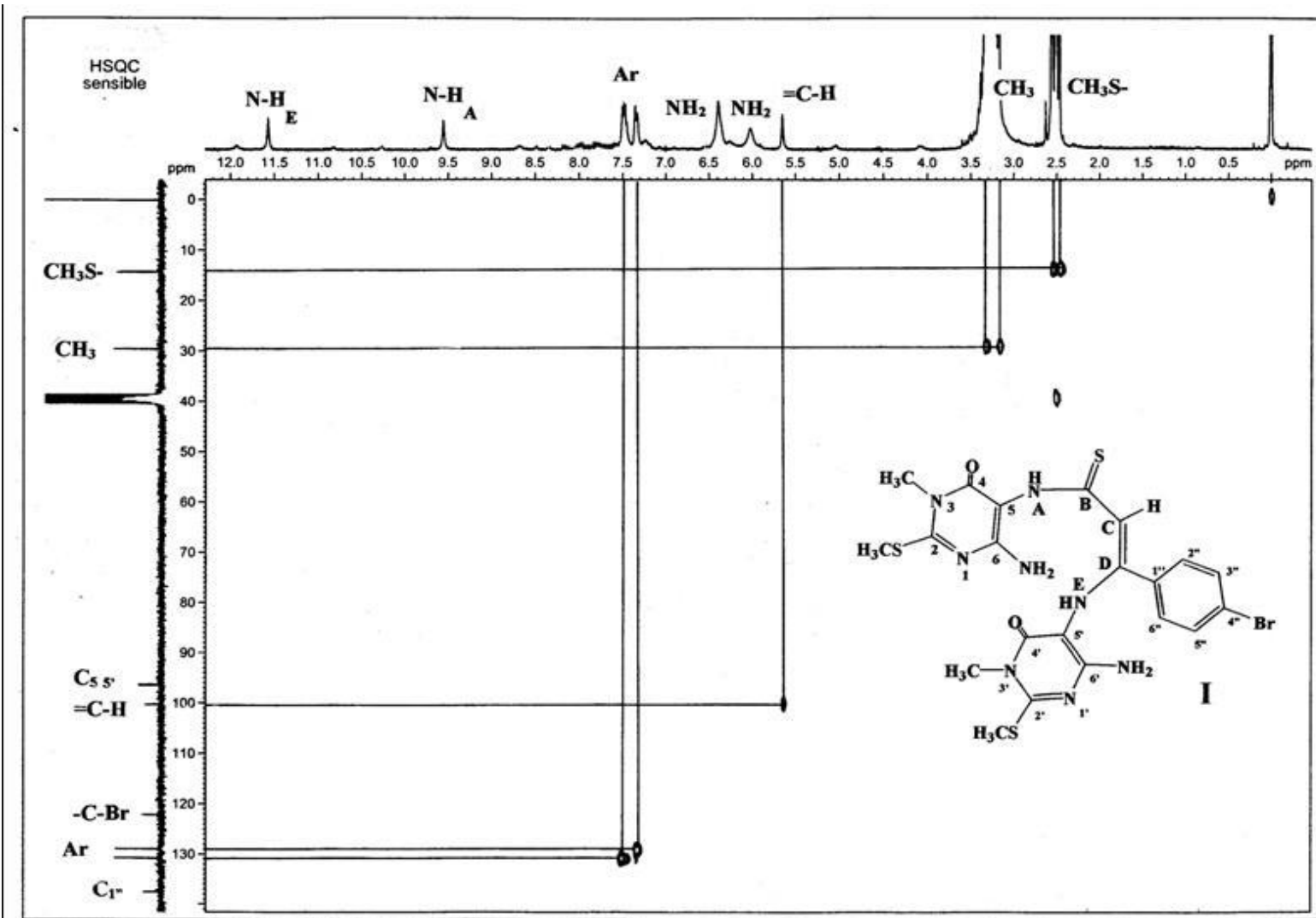


Figura 12. Espectro HSQC del compuesto I.

La técnica HMBC permite correlaciones a través de varios enlaces, la información analizada a partir de estos espectros permite corroborar algunas de las asignaciones anteriormente realizadas (Figura 13), entre ellos tenemos:

El carbono ipso presenta tres correlaciones importantes, la primera con la señal NH del grupo amino sobre la posición aproximadamente de 11.6 (correlación a tres enlaces). Otra correlación a tres enlaces la presenta el hidrógeno metínico =C-H a 5.63 ppm. De igual manera la correlación con los hidrógenos aromáticos localizados a 7.52 ppm se presentan a tres enlaces. Otras correlaciones importantes corresponden a las señales del grupo carbonilo de las pirimidonas con los respectivos grupos metilo (a 3 enlaces) y metiltio (a 5 enlaces) de la región alifática.

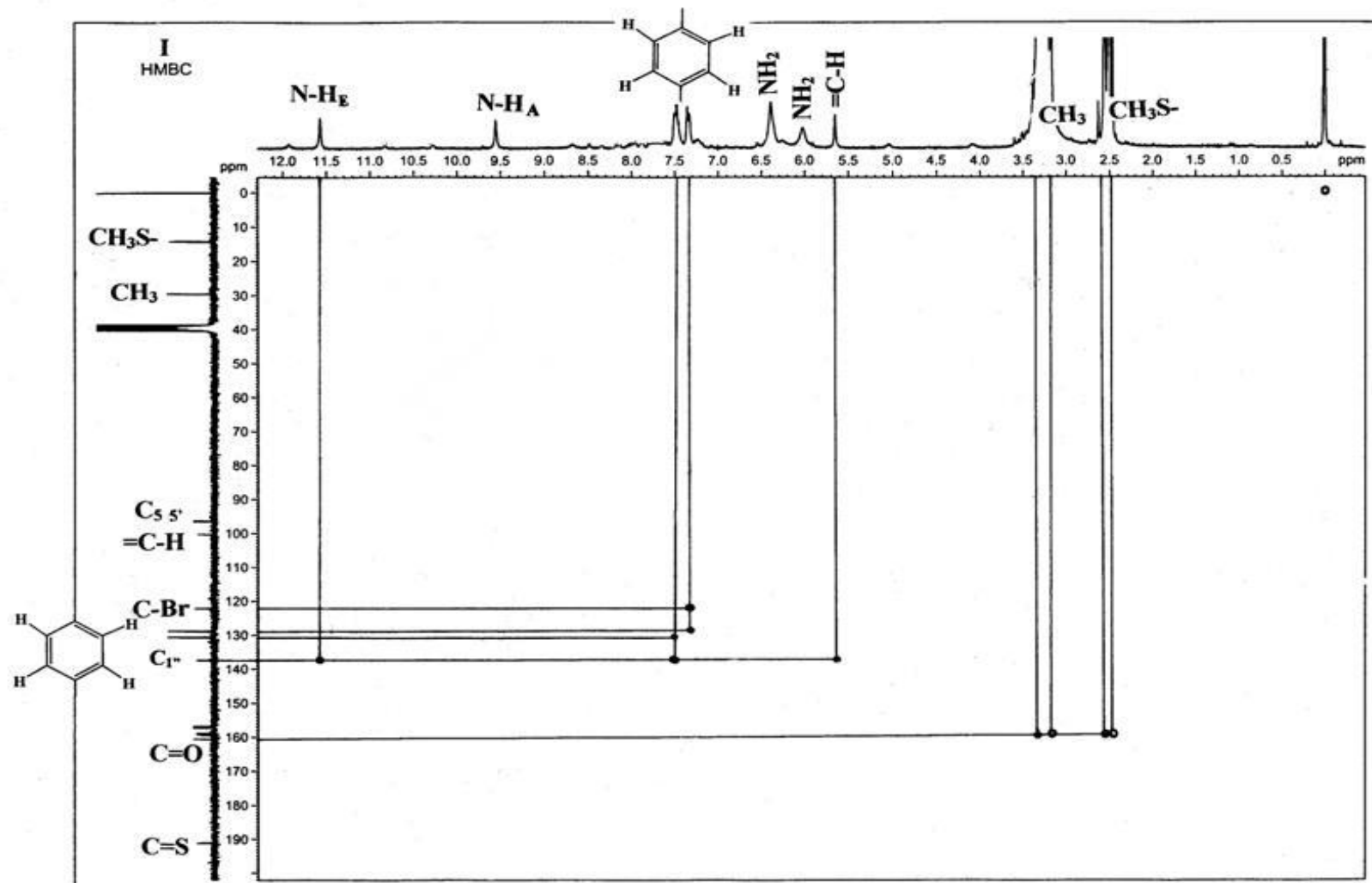
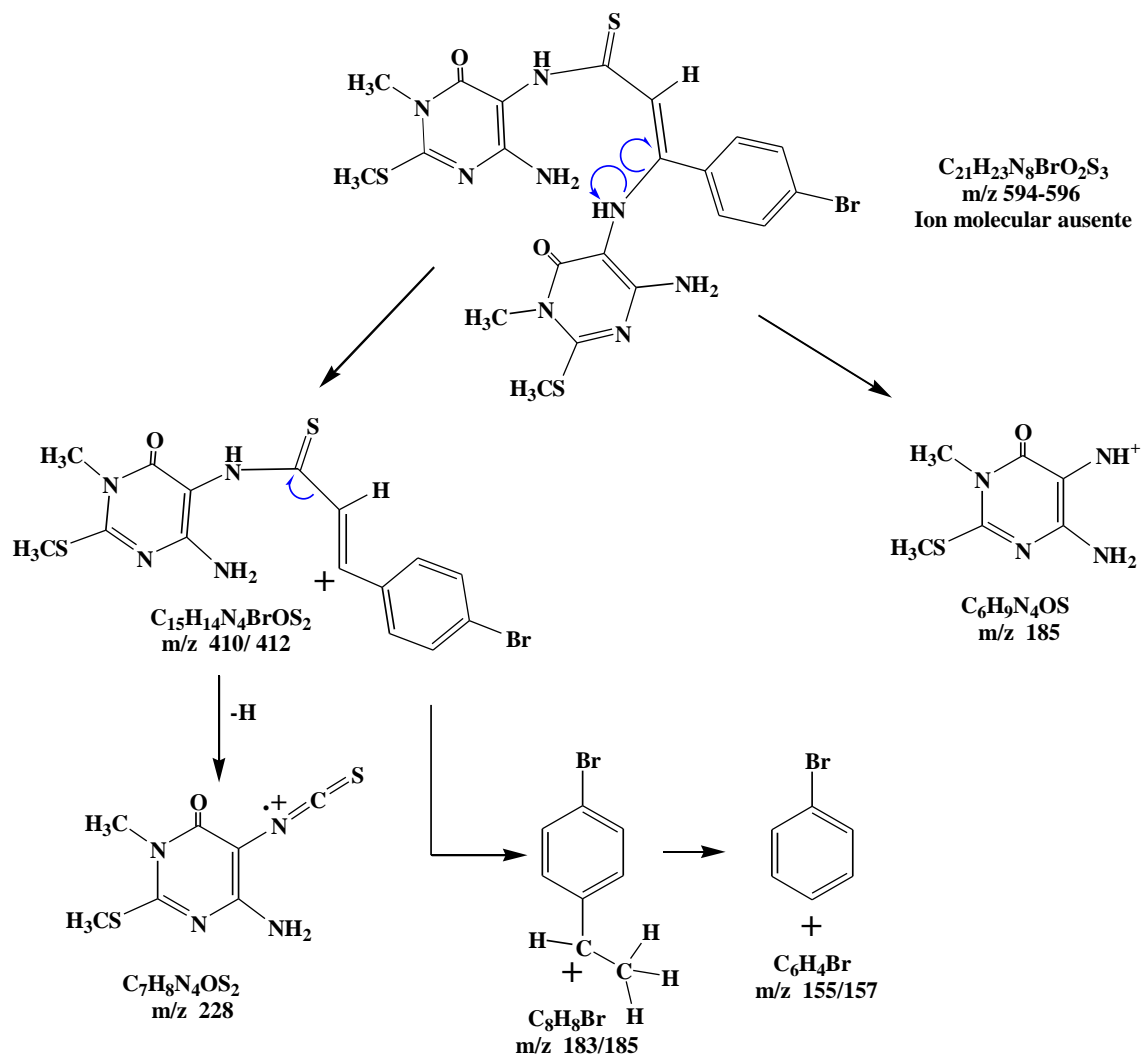


Figura 13. Espectro HMBC del compuesto I.

La técnica empleada para registrar los espectros de masas es el impacto electrónico, el espectro del compuesto **I** se muestra en la Figura 14. No se presenta el ion molecular a  $m/z$  594/596, debido a que la técnica utilizada es muy fuerte; lo que hace que el ion molecular se fraccione en un espacio de tiempo bastante rápido por lo cual no es detectado. Las fragmentaciones más importantes se presentan a continuación:



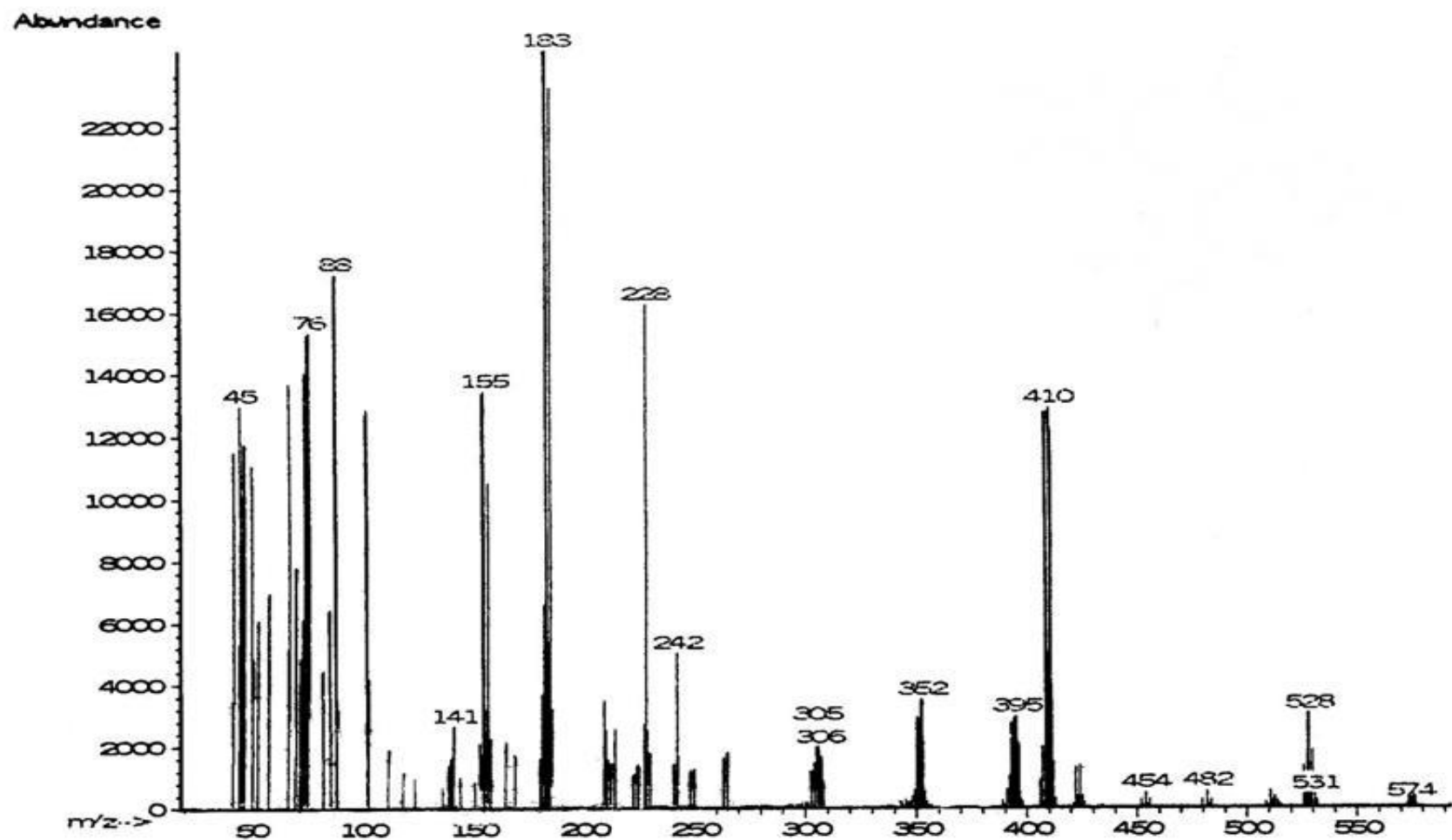


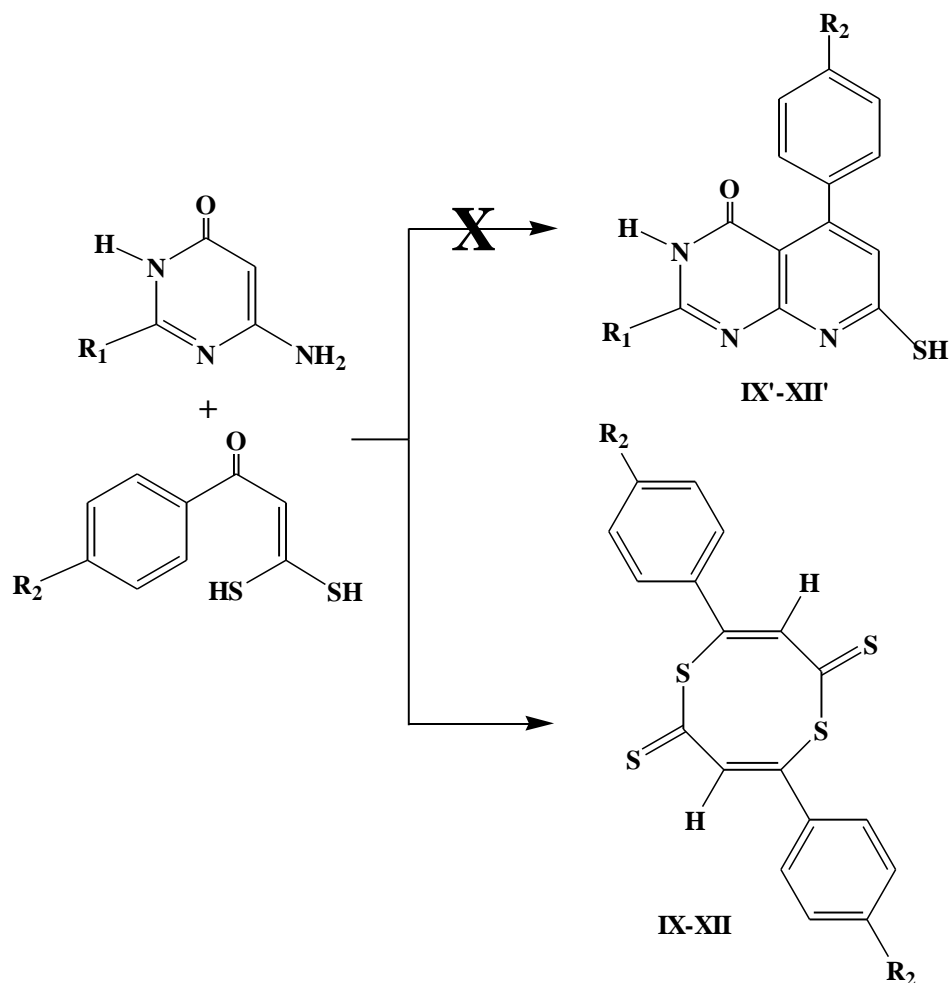
Figura 14. Espectro de masas del compuesto I



### 3.4 REACCIÓN DE 4-AMINOPYRIMIDIN-6-ONAS CON ÁCIDOS DITIOICOS.

Conociendo que el grupo amino de las monoaminas (4-aminopirimidin-6-onas) presenta alto grado de nucleofilicidad, se esperaba entonces que se genere de la reacción de las monoaminas con los ácidos ditioicos los productos cíclicos de seis miembros denominado pteridinas (**IX'-XII'**), sin embargo, los compuestos obtenidos son el resultado de la auto-condensación de dos moléculas de ácido ditioico para generar los productos **IX-XII** un anillo de 8 miembros no reportado en la literatura hasta el momento (Esquema 37), los cuales podrían presentar potenciales propiedades farmacobiológicas.

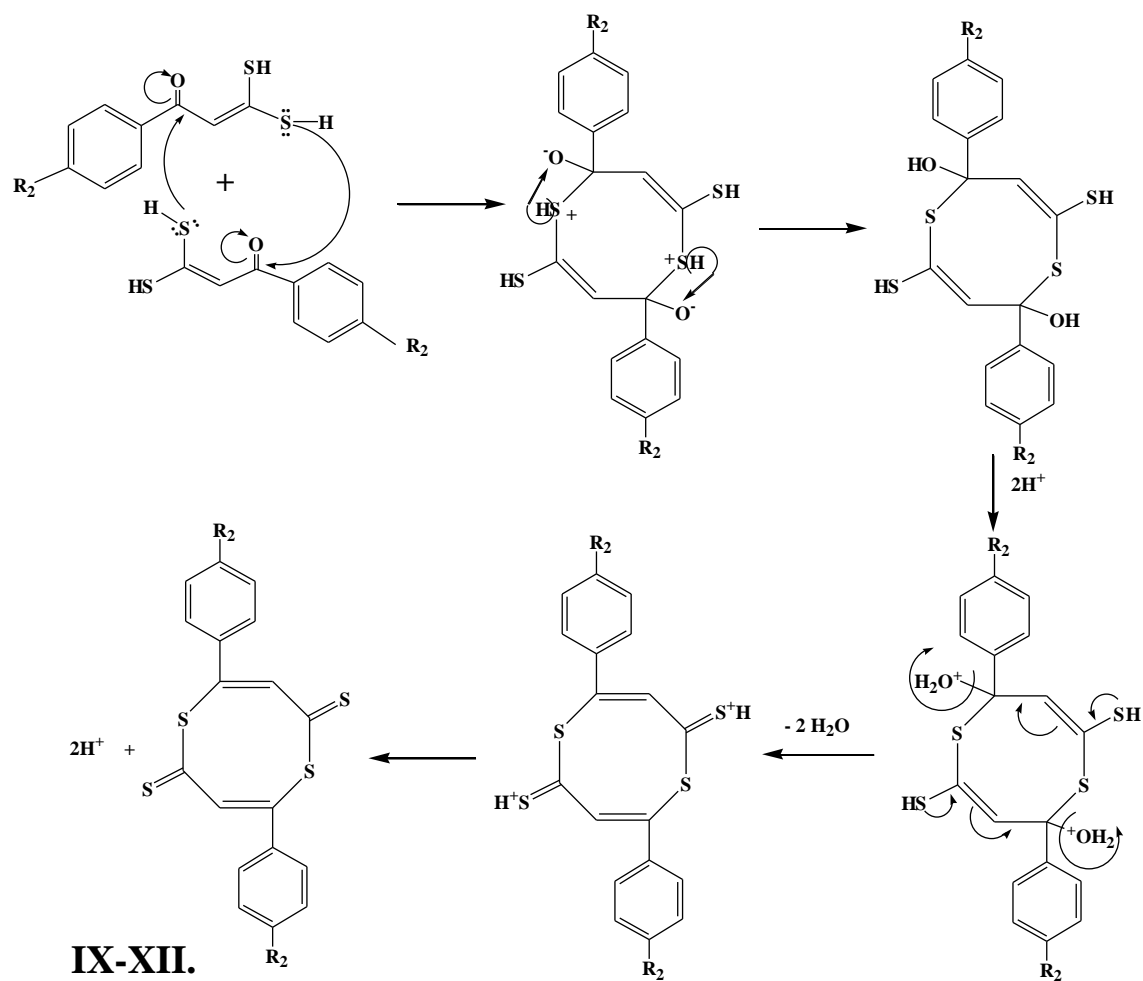
ESQUEMA 37.





El mecanismo planteado para este proceso contemplan dos etapas. La primera corresponde a una condensación de uno de los grupos tiol y el carbono del grupo carbonilo de una segunda molécula. Luego por medio de la deslocalización de uno de los pares de electrones del otro átomo de azufre ayuda a la salida de una molécula de agua como se observa en el Esquema 38.

**Esquema 38.**



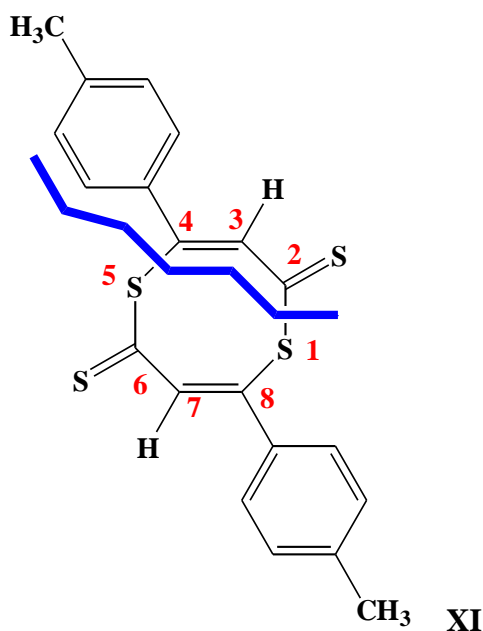
En la Tabla 13, se presentan algunos de los datos fisicoquímicos y analíticos de los compuestos IX- XII.

**Tabla 13.** Datos fisicoquímicos y analíticos de los compuestos IX-XII.

Compuesto	R <sub>2</sub>	Pf. (°C)	UV-Vis (Etanol) λ <sub>max</sub> nm	Porcentaje de rendimiento (%)
IX	-Br	288	380, 276, 226	80.8
X	-Cl	274.2	381, 277, 225	70.6
XI	-CH <sub>3</sub>	235	387, 279, 233.	60.9
XII	-OCH <sub>3</sub>	224	392, 295, 223	56.7

En el Esquema 39 se presenta la estructura numerada del producto **XII** denominado 4,8-di-*p*-tolil-[1,5]ditiocina-2,6-ditiona, con el propósito de facilitar la ubicación de los grupos funcionales en los respectivos espectros que se van analizar del compuesto.

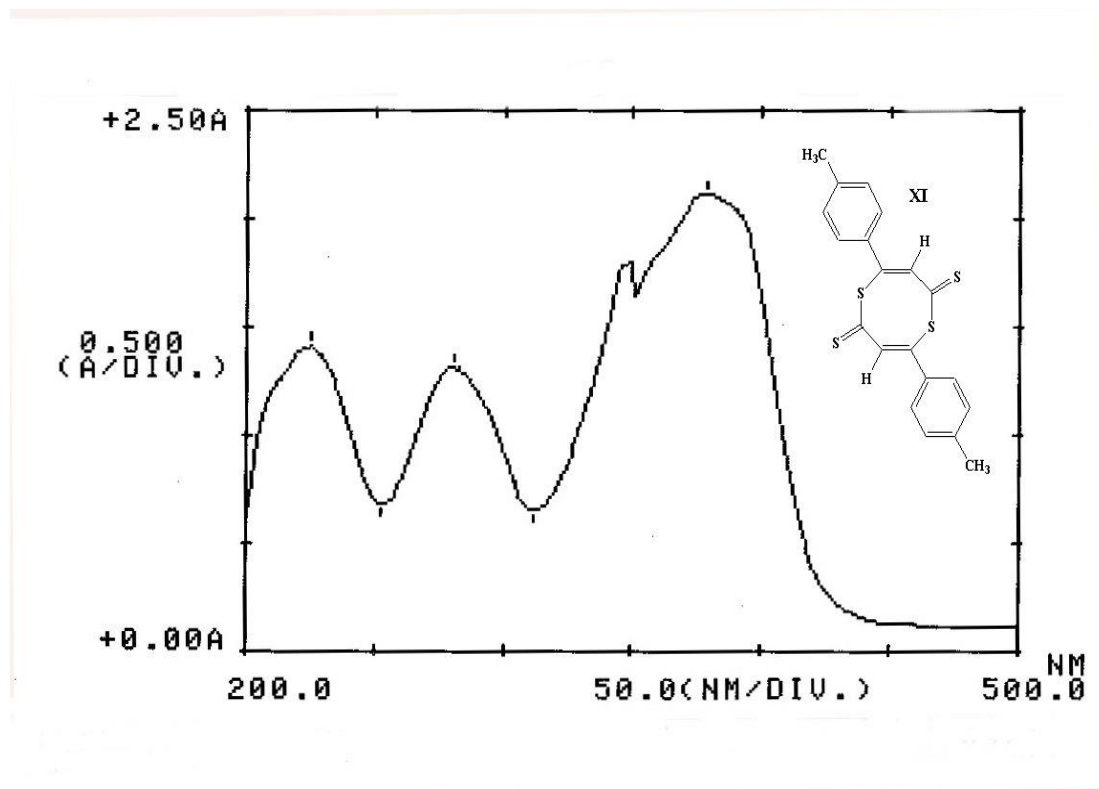
**ESQUEMA 39.**



Los espectros de ultravioleta-visible de las sustancias **IX-XII** presentan 3 bandas, las más características con λ<sub>max</sub> entre 225 nm y 233 nm, la segunda entre 276 y 295 nm y la

tercera entre 380 y 392 nm. El cromóforo más probable responsable de las bandas sería  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{S}$  (como puede observarse en el Esquema 39).

El espectro de ultravioleta-visible del compuesto **XI** se presenta en la Figura 15.



**Figura 15.** Espectro de UV-Vis del compuesto **XI**.

La Tabla 14 resume algunos de los datos obtenidos.

**Tabla 14.** Datos de IR de los compuestos **IX-XII**, tomados en pastilla de KBr.

Compuesto	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	IX	X	XI	XII
<b>C-H alifático</b>	3061.6 y 288.8	3064 y 2889	3025 y 2890	3062
<b>C-H aromático</b>	1584 y 1466	1591 y 1470	1597 y 1462	1592 y 1471
<b>C=S</b>	1234	1237	1237	1235

En los espectros IR se observa una banda débil característica en la región comprendida entre 3064 y 2888  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a la frecuencia de vibración C-H, de la parte alifática y aromática de los productos **IX-XII**; entre 1595 y 1466  $\text{cm}^{-1}$  se observan 3 bandas fuertes correspondientes a las vibraciones esqueléticas del anillo aromático. De igual manera la banda de vibración de elongación del grupo C=S puede estar incluida dentro de estas señales debido a que es menos polar que el grupo C=O y cae a frecuencias más bajas y débiles donde es susceptible a efectos de acoplamiento, por lo cual su identificación es difícil e incierta. Las bandas moderadas localizadas a 1235  $\text{cm}^{-1}$  y a 1096  $\text{cm}^{-1}$  es típica de los compuestos que contienen C=S. La banda moderada localizada a 786  $\text{cm}^{-1}$  puede ser asignada a la vibración de deformación del anillo aromático *p*-disustituido. El espectro de infrarrojo del compuesto **XI** se presenta en la Figura 16.

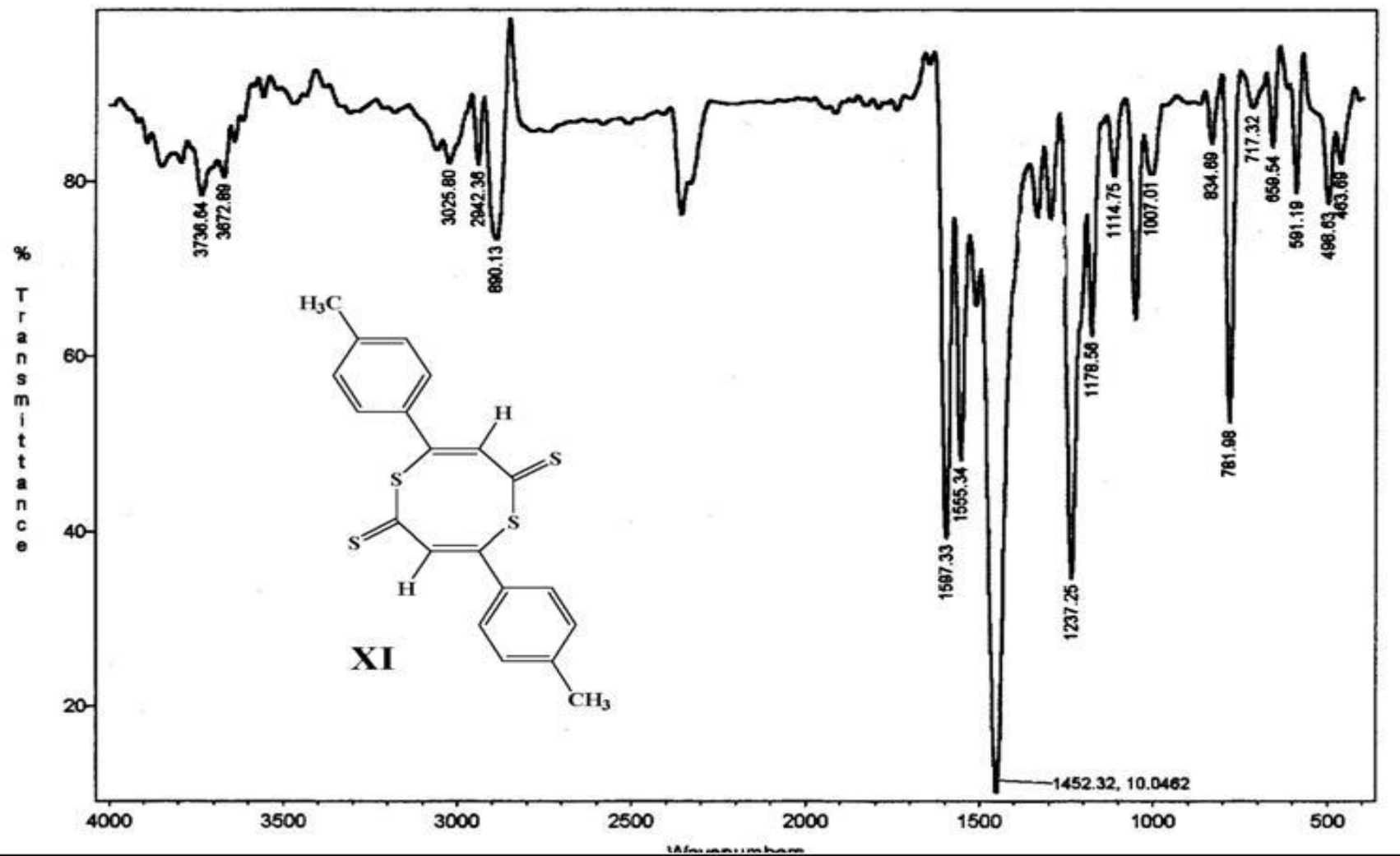


FIGURA 16. El espectro de infrarrojo del compuesto XI.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos sintetizados se tomaron en DMSO, las señales obtenidas se encuentran registradas en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Datos de RMN  $^1\text{H}$  en ppm de los compuestos **IX- XII**.

Compuesto	$\text{R}_2$	Desplazamiento		
		$\text{R}_2$	C=C-H	Aromáticos
<b>IX</b>	-Br	–	8.21	7.20 –8.05
<b>X</b>	-Cl	–	8.15	7.30-8.05
<b>XI</b>	-CH <sub>3</sub>	2.4	8.07	7.36-7.38 , 7.98-8.00
<b>XII</b>	-CH <sub>3</sub> O	3.9	8.12	7.41-7.43., 8.01-8.03

El espectro protónico de compuesto **XI** (*p*-CH<sub>3</sub>), muestra en la región alifática un singlete localizado a 2.4 ppm, que integra para tres protones correspondiente al grupo CH<sub>3</sub>, unido al anillo aromático. En la región aromática se observa un doble doblete entre 7.38-7.36 ppm y 8.0–7.97 ppm correspondiente a los hidrógenos del anillo *p*-disustituido. A 8.08 ppm se localiza un singlete correspondiente al hidrógeno vinílico que posee el anillo heterocíclico sintetizado, desplazado posiblemente a campo bajo debido a la cercanía del grupo tiocarbonilo. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **XI** se presenta en la Figura 17.

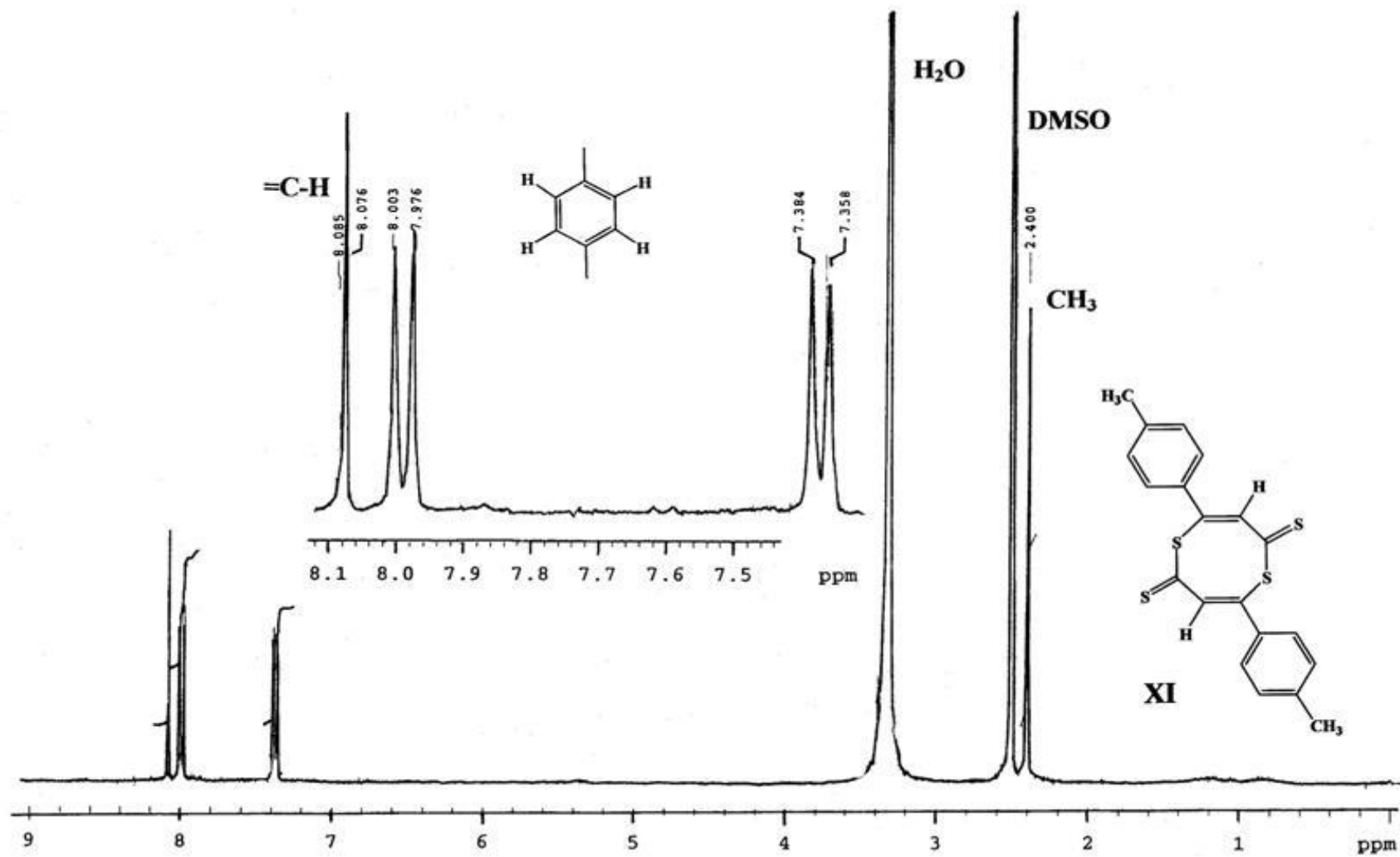
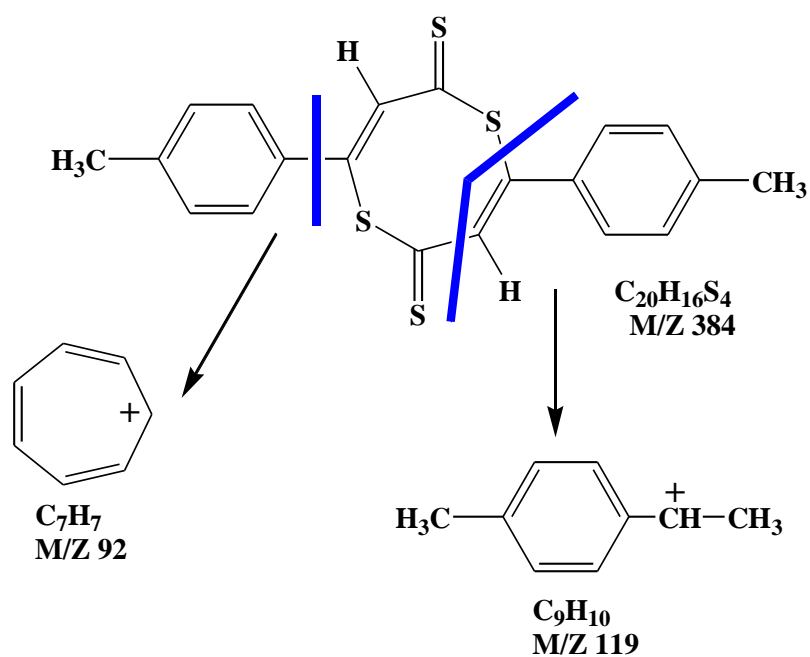


Figura 17. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto XI.

Los espectros de masas de los compuesto **IX-XII**, fueron tomados por medio de impacto electrónico y para el compuesto **IX** (Figura 18) el espectro presenta el pico ion molecular M/Z a 384, el pico base corresponde al ión ubicado a M/Z 119 que corresponde al ion  $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}^+\text{-CH}_3$  El pico ubicado a M/Z 91 se puede asignar al ión tropilio generado por el grupo  $p$ -tolil. El espectro de masas del compuesto IX se presenta en el Esquema 40.

**Esquema 40.**





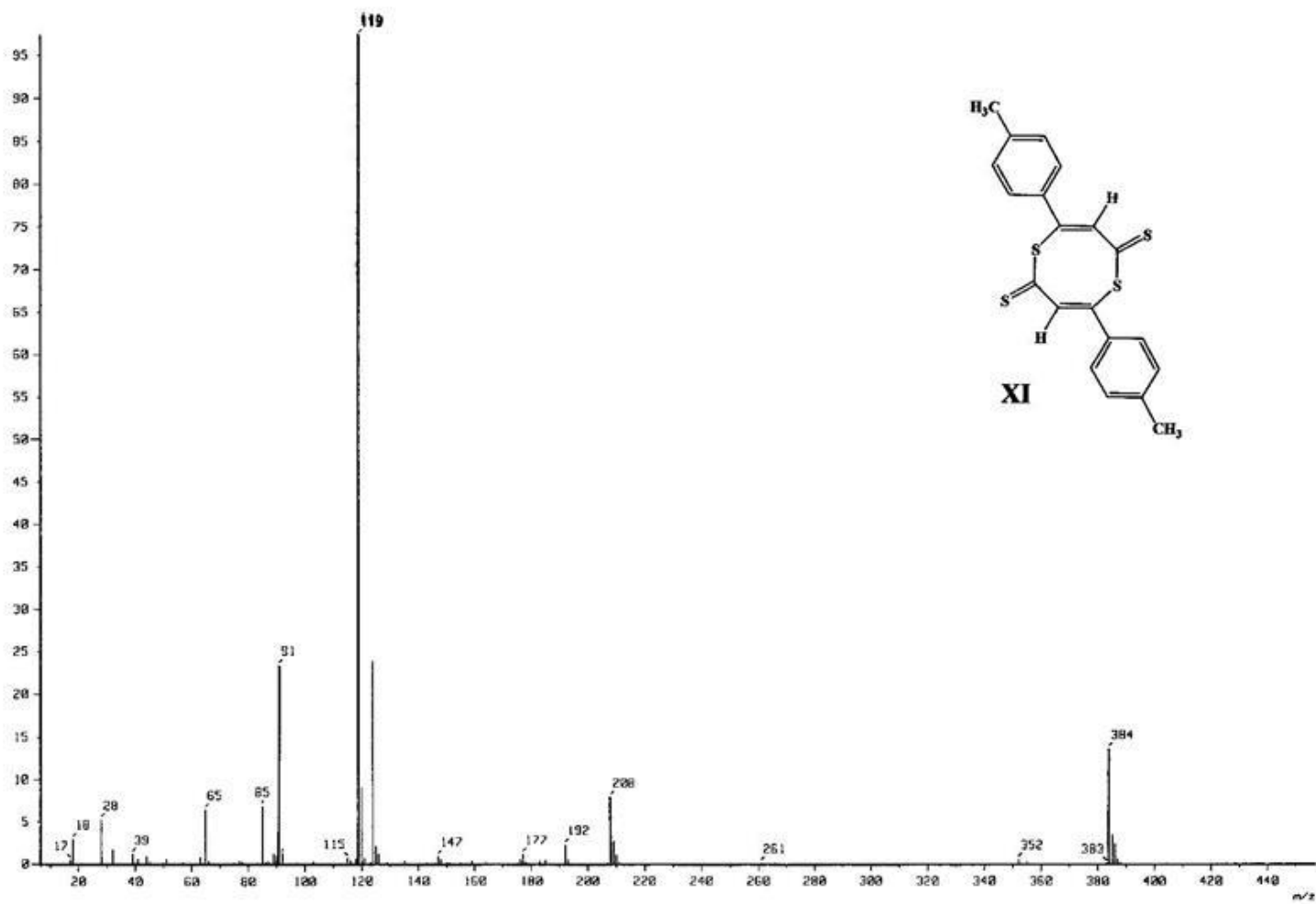


Figura 18. Espectro de masas del compuesto IX.

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensionales, de los compuestos **IX-XII** sintetizados no pudieron ser tomados debido a la muy baja solubilidad de las sustancias tanto a temperatura ambiente como en caliente en varios de los solventes y en las mezclas utilizadas como DMSO- $\text{D}_6$ , acetato de etilo, hexano, entre otros; lo cual limita la obtención de los espectros porque estas técnicas requieren de gran cantidad de soluto disuelto en el solvente.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 REACTIVOS

<b>Reactivo</b>	<b>Pureza (%)</b>	<b>Marca</b>
4-R-acetofenonas (R=Br, Cl, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> O, H)	98	Across
4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metilmetoxipirimidin-6-ona	100	Sintetizadas en Jaen España.
4,5-diamino-1,6-dihidro-1-metilmetiltiopirimidin-6-ona.	100	Sintetizadas en Jaen España.
4-amino-1-hidro-2-metiltiopirimidin-6-ona	100	Sintetizadas en Jaen España.
4-amino-1-hidro-2-metilpirimidin-6-ona	100	Sintetizadas en Jaen España.
<i>Terc</i> -butóxido de potasio	99.9	Mallinckrodt
Ácido clorhídrico	37	Merck
Yoduro de metilo	90	Merck
Disulfuro de carbono	99.9	Mallinckrodt

## SOLVENTES

<b>Solvente</b>	<b>Pureza</b>	<b>Marca</b>
Etanol absoluto	99.8	Merck
Etanol	98.9	Mallinckrodt
Diclorometano	99	Fisher
Cloroformo	99	Mallinckrodt
Acetato de etilo	98	Aldrich
Benceno	99.7	Aldrich
Hexano	96	Merck
Xileno	99	J.T Baker
Ácido acético	99.5	Mallinckrodt
Dimetil sulfóxido	99.8	Carlo Erba

### 4.3 INSTRUMENTACION Y METODOLOGÍAS SINTÉTICAS.

En ésta sección se describe detalladamente: Los instrumentos, las condiciones de las mediciones fisicoquímicas empleadas para la caracterización de los nuevos compuestos obtenidos, así como las metodologías sintéticas utilizadas para la preparación de precursores y compuestos finales.

#### 4.3.1 Instrumentación

Los espectros IR se tomaron en un espectrofotómetro con transformada de Fourier modelo ATI-MATTSON, Génesis. Resolución  $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ , sobre pastillas de KBr. Los espectros de masas fueron tomados en un equipo Jeol SX-100 y en un Finnigan M95. Los espectros Ultravioleta –visible fueron corridos en un espectrofotómetro SHIMADZU UV-160<sup>a</sup> empleando Etanol grado espectroscopico como solvente para las muestras. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y los experimentos bidimensionales fueron tomados en los siguientes equipos: Varian FT- 200, Varian FT-300 y Bruker AM400. Los puntos de fusión reportados están sin corregir. Para el revelado de cromatografía de capa delgada se empleo una lámpara manual UV-Spectroline Serie E con dos longitudes de onda: 356 y 254 nm, y un agente cromógeno ( el cromógeno se realizó mediante una mezcla de 10 mL de Cloruro Férrico 0.1M y 10 mL de Ferrocianuro de Potasio 0.1M<sup>59</sup>) para revelar las placas cromatográficas de los compuestos **I-IV** y así poder realizar el proceso de purificación adecuado.

### 4.3.2 Metodología.

Los pasos seguidos en todos los procesos de síntesis fueron los siguientes:

1. Estandarización de las condiciones óptimas de reacción y tioesteres.
2. Separación y purificación de los productos
3. Caracterización de los productos obtenidos

Las metodologías de síntesis serán presentadas en el siguiente orden:

- a. Metodología para la obtención de los ácidos ditioicos y tioesteres.
- b. Metodología para la obtención de 4-aril-1,3-dihidro-2-*H*-1,5-benzodiazepina.
- c. Metodología para la obtención de los productos de reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos.
- d. Metodología para la obtención de los productos de reacción entre 4-aminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos.

#### **a. Metodología para la obtención de los ácidos ditioicos (3,3-dimercapto-2-propen-1-onas) y tioesteres.**

Una mezcla de 25 mmoles de R<sub>2</sub>-arilacetofenona y 13 mmoles de disulfuro de carbono se adicionó lentamente a una solución de *terc*-butóxido de potasio (27.8mmoles) en 50 mL de benceno seco, manteniendo la temperatura entre 5-10°C y luego se llevó a temperatura ambiente; se continuó agitando magnéticamente por 4 horas. La suspensión resultante se

extrajo con agua destilada (50 mL), la capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico al 10% hasta pH aproximadamente de 2, precipitándose un sólido el cual se filtró y se lavó varias veces con agua destilada levemente acidificada; se dejó secar a temperatura ambiente durante 48 horas, obteniéndose rendimientos entre 50 y 95%. La síntesis de los tioesteres se realizó utilizando la misma metodología, sin embargo, se llevó a cabo una metilación *in situ* con un pequeño exceso de yoduro de metilo antes de la extracción con agua, los rendimientos estuvieron entre 50 y 70%. A los productos obtenidos se les determinaron los puntos de fusión y se tomaron los espectros de IR, RMN <sup>1</sup>H.

#### **b. Metodología para la obtención de 4-aril-1,3-dihidro-2-H-1,5-benzodiazepina.**

En un balón de 100 mL se colocan  $1.6 \times 10^{-3}$  moles de *orto*-fenilendiamina y se disuelven en 25 mL de xileno seco, dejándose en agitación constante y calentamiento suave (70°C) por espacio de veinte minutos, posteriormente se le adiciona  $1.6 \times 10^{-4}$  moles del ácido ditioico *p*-bromo solubilizado en 30 mL de xileno seco. La mezcla de reacción se sometió a reflujo tres horas, controlando el desarrollo de la reacción mediante cromatografía de capa delgada. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la mezcla de reacción, los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con xileno caliente y con una mezcla de etanol-acetona en proporciones 2:1. Igual procedimiento se realizó con el tioester *p*-bromo. A los productos obtenidos se les determinó el punto de fusión y se les tomó los respectivos espectros de IR.

#### **c. Metodología para la obtención de los productos de reacción entre 4,5-diaminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos.**

En un balón de 50 mL se colocan  $5.8 \times 10^{-4}$  moles de 4,5-diaminopirimidin-6-onas y se disuelven en 10 mL de benceno seco, dejándose en agitación constante y calentamiento

suave (50°C) por espacio de diez minutos, posteriormente se adiciona una mezcla de ácido ditioico ( $5.8 \times 10^{-4}$  moles) solubilizado en 15 mL de benceno seco. La mezcla de reacción se sometió a reflujo entre una a dos horas, controlando el desarrollo de la reacción mediante cromatografía de capa delgada. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la mezcla de reacción, se filtró posteriormente el precipitado formado y se sometió el producto a sucesivos lavados con etanol caliente, benceno caliente, hexano, diclorometano y cloroformo. Se determinaron los puntos de fusión y se tomaron los espectros de IR, Ultravioleta-visible, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y masas a todos los compuestos sintetizados.

**d. Metodología para la obtención de los productos de reacción entre 4-aminopirimidin-6-onas con ácidos ditioicos.**

En un balón de 50 mL se colocan  $5.8 \times 10^{-4}$  moles de 4-aminopirimidin-6-onas y se disuelven en 15 mL de etanol absoluto, dejándose en agitación constante y calentamiento suave hasta solubilidad total del precursor, posteriormente se adiciona una mezcla de ácido ditioico ( $5.8 \times 10^{-4}$  moles) solubilizado en 10 mL de benceno seco. La mezcla de reacción se sometió a reflujo una hora, controlando el desarrollo de la reacción mediante cromatografía de capa delgada. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la mezcla de reacción, se filtró posteriormente el precipitado formado y se sometió el producto a sucesivos lavados con etanol caliente, benceno caliente y cloroformo. Determinándose además los puntos de fusión y los espectros de IR, Ultravioleta-visible, RMN  $^1\text{H}$  y espectroscopia de masas a todos los productos obtenidos.



## 6. SUGERENCIAS

En esta sección se mencionan aspectos que se deben tener en cuenta para realizar una investigación en mejores condiciones:

Adecuar el espacio de investigación apropiadamente, con mesones, instalaciones de agua y gas, gavetas para guardar reactivos y material de laboratorio, con el fin de realizar la síntesis de compuestos heterocíclicos, evitando con ello inconvenientes en la realización de la parte experimental,

A corto plazo, adquirir equipos de UV-Vis, RMN y espectroscopia de masas para conocer en un tiempo prudente los resultados de una reacción determinada., porque la carencia de estos equipos en nuestra institución hacen que los resultados de una reacción se conozca en un lapso aproximado de dos meses debido a que productos son enviados a otro país o ciudad para su respectivo análisis.

Apoyar más económicamente los proyectos de investigación pura ya que esta hace parte importante en la formación académica de un químico, además cabe destacar que todo no puede ser aplicado a corto plazo. Esta sugerencia se realiza porque la Universidad del Cauca apoya e incentiva más fácilmente los proyectos que conllevan a aplicaciones inmediatas.

## 7. CONCLUSIONES

De las metodologías empleadas para obtener los ácidos ditioicos, la reportada por THUILLER y VIALLE<sup>13</sup> fue la mejor; aunque hubo la necesidad de estandarizar el pH para lograr altos grados de pureza y excelentes porcentajes de rendimientos.

Los porcentajes de rendimiento en las diferentes series varían de acuerdo al grupo sustituyente en posición *para* sobre el anillo aromático del ácido ditioico, los cuales activan ó desactivan al grupo carbonilo frente a reacciones de adición nucleofílica, afectando la velocidad de reacción y por tanto la formación de los productos.

La reacción de 4,5-diaminopirimidin-6-onas con 3,3-dimercapto-1-aril-2-propen-1-onas lleva a la formación de otros productos y no a los productos de ciclación esperado a pesar de experimentar diferentes condiciones de reacción.

La reacción de 4-aminopirimidin-6-onas con 3,3-dimercapto-1-aril-2-propen-1-onas (ácidos ditioicos) lleva a obtención de nuevos compuestos heterocíclicos de 8 miembros. ([1,5]-ditiocina-2,6-ditionas (4,8-di-*p*-R-[1,5]-ditiocina-2,6-ditiona) y no a los productos esperados.

Cuatro nuevos compuestos [1,5]-ditiocina-2,6-ditionas (4,8-di-*p*-tolil-[1,5]-ditiocina-2,6-ditiona, 4,8-di-*p*-bromol-[1,5]-ditiocina-2,6-ditiona, 4,8-di-*p*-cloro-[1,5]-ditiocina-2,6-

ditiona, 4,8-di-*p*-metoxi-[1,5]-ditiocina-2,6-ditiona) fueron sintetizados y caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas: UV-Vis, IR, RMN <sup>1</sup>H y masas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hart, H; Hart, J. D; Craine, L. E. Química Orgánica. McGraw-Hill. Interamericana de México, S. A. México. 1995. Pp390
2. Archer, G.A; Sternbach L:H. The Chemistry of Benzodiazepines Chemical Research Department. New Jersey.1968. Pp 749.
3. Kouznetsov, V; Rodriguez, A. Química Básica de Heterocíclicos y su importancia práctica. Escuela de Química. Universidad industrial de Santander. 1990. Pp 62 .
4. Joule, J; Smith, G. Heterocyclic Chemistry. The Garden City Press Limited. 1972. Pp 123,133.
5. Paquete, L. Fundamentos de Química Heterocíclica. Ed. Limusa. México. 1990. Pp 311, 320.
6. Engelman, M. *Ber.* 42,1909, 177-182.
7. Johs, C; Hendrix, B. *J. Biol.Chem.*20,1915.153-160.
8. Smith, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1979, 1, 1855.
9. Kanegafuchi, C. JP61,293, 982. *Chem. Abstr.* 1987, 107, 7009w.
10. Odds, F.C. *Infect.Immun.*1990.2613-2620.

11. Pecorari, M; Albasini, A; Rinaldi, M; Costi M; Provisionato, A. *Vet. Hum. Toxicol.* 1987, 29 (5), 373-380.
12. Kelber, C; Schwarz, A. *Ber.* 44, 1693-700.
13. Thuiller, A ; Vialle, A. *Bull. Soc. Chim. France.* 1959, 1398-1401.
14. Tajana, A; Nardi, D; Cappelliti;R. *Ann. Chim. Rome.* 1974. 64(5-6), 305-16.
15. Drezd, V.N; Komarova, E.N; Dmitrier, L.B. *Zh. Org. Khim.* 1989, 25(10), 2171-6.
16. Zayed, S.E; Harb, A; Metwaally, S. A. *Egypt. J. Chem.* 1990, 31(1),29-40.
17. Kendall, J; Eduwards, H; Ilford. *Brit.* 1948, 597, 446.
18. Chauhan, S ; Juanjappa, H. *Tetrahedron.* 1976, 2, 1779-1787.
19. Myrboh, B; Hiriyyakkanavar, I; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5327-5332.
20. Archer, G, Sternbach, L.H. *Chem. Rev.* 1968, 60.
21. Lloyd, D; Cleghorn, H. P, Marshall, D. R. *Chem. Abstr.* 1975, 82, 331283s
22. Solomonko, Z.F; Kost, A. N. *Chem. Abstr.* 1976, 84, 74132a.
23. Hideg, K; Menes, G; Vargas, F. *Chem. Abstr.* 1968, 69, 36127k.
24. Werner, W; Zsychiesche, W; Guettner, J. V; Hweinecke, H. *Chem. Abstr.* 1976, 85, 72035t.
25. Sterbach, L. *Chemtech.* 1979, 686.

- 26 Bogatkii, A.V; Yakubouskaya, L.N; Popkov, Y. *Chem. Abstr.*. 1981, 94. 15693t.
27. Glamkowski, E; Chiang, Y. *Chem Abstr.* 1988, 109, 14949n.
28. Langlois, N; Andriamialosoa, R. *Heterocycles.* 1989, 29, 9.
29. AbbeI Hamid, A; Hassannen, H; Shawali, A. S; Parkany, A. *Chem. Abstr.* 1983, 99, 31139901g.
- 30 Koup, R. *J. of Infections Diseases.* 1991, 163, 996.
31. Archer, G; Sternbach, L.H. *Chem. Rev.* 1968, 68.
32. Insuasty, B; Abonia, R; Quiroga. *J. An. Quim.* 1992, 887-8.
33. Insuasty, B; Abonia, R; Quiroga, J; Meier, H. *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30, 229g.
34. Rodriguez, S; Vianna, M; Quiroga, J.; Abonia, R; Baumann, W. *J. Heterocyclic Chem.* 1994, 31, 813.
35. Orlov, V; Kolos, N; Zhidkova, E. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1991, 2, 250.
36. Insuasty, B; Ramos, M; Quiroga, J; Sánchez, A.; Noguerras, M; Hanold, M; Meier, H. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 31, 61.
37. Insuasty, B; Argoti, J; Gómez, S; Quiroga, J; Martinez, R; Ángeles, E; Gabiño, R; Noguerras, M; Sánchez, A. *J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35, 1397.
38. Nardi, D; Tajana, A; Rossi, S. *Chem. Abstr.* 1974, 8, 33476x

39. Nardi, D; Massarani, E; Tajana, A; Cappelletti, R; Veronese, M. *Chem. Abstr.* 1990, 113, 206200.
40. Nardi, D; Tajana, A; Pennini, R. *J.Heterocyclic Chem.*,1975, 12(5), 825.
41. Ellefson, C; Woo, C; Miller, A ; Arni, P; Kehr, J. *J.Med.Chem.* 1978, 21(9). 952.
42. Cappaso, F; Morrica, P; Ramundo, E; Sahtagrado, V; Vinciguerra, C. *Rend. Accad. Sci. Fis. mat.* 1983, 50(2), 247.
43. Pennini, R; Cerri, A; Tajana, A; Nardi; D; Giordano,F. *J.Heterocyclic Chem.* 1988, 25(1), 305.
44. Cortes, E; Alcocer, C. *J.Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 1809-1812.
45. Hamor, T. A; Martin, I. L. *Progress in Medicinal Chemistry.* Elsevier Science Publishers, B. V. Vol 20. 1983. Pp 158-178.
46. Dewitt, P. D. *Ciencia Hoy.*7, 40, 1997.
47. .Sternbach, L. M. *Prog. Drug. Res.* 22, 22,1978.
48. Chimini, A; Gitto, R; Grasso, A. M; Monforte, G; Romero, M; Zappala, M. *Heterocycles.* 1993, 36, 601.
49. Tsuchiya,T. *Chem.abstr.*1983,99,212426n.
50. Vicenti, C. B; Guarneri, M; Scatturin A, Giori,P;Heilman, W. *Farmaco.* 1996. 51(8-9), 609-12.
51. Cortés, E. C; Martinez, T. *J.Heterocyclic.Chem.*1997,934-953.

52. Sarro, G. B; Zappala, M; Grasso, S; Chimirri, A; Spagnolo, C. *Mol. Neuropharmacol.* 1992, 1, 195.
53. Pine, S; Hendrickson, J; Cram, D; Dhammond, S. *Química Orgánica*. Editorial McGrawHill hispanamerica. Madrid.1999.Pp 343.
54. Yanavsakaya, L.A; Cristal,G;Kulganekt, V. *Chem. Abstr.* .1984,101,190667x.
55. Bosch, E; Guiteras, J; Izquierdo, A; Pret, M. *Chem. Abstr.* 1988, 109, 177671q.
56. Pine, S; Hendrickson, J; Cram, D; Dhammond, S. *Química Orgánica*. Editorial McGrawHill hispanamerica. Madrid.1999.Pp 218-224.
57. Quiroga,J; Hormaza,A;Insuasty, B;Nogueras, M;Sánchez,A;Hanold;N;Meier, H. *J.Heterocyclic.Chem.* 1997,34,521-524.
58. Quiroga, J; Viveros, G; Insuasty, B; Nogueras, M; Sánchez, A; Hanold; N; Meier, H. *J. Heterocyclic.Chem.* 1999, 501-504.
59. Domínguez, X. *Cromatografía en papel y en capa delgada*. Segunda edición. editorial de Estados Americanos. Washington 1975. Pp 59.