

REACCIONES DE CICLIZACIÓN REDUCTIVA PARA LA SÍNTESIS DE NUEVAS BENZODIAZEPINONAS Y BENZOTIAZEPINAS S,S-DIÓXIDO

Ivan A. Barri,^a Paula S. Mateos,^a Leandro D. Sasiambarrena,^a Agustín Ponzinibbio,^a Alicia S. Cánepa,^a Rodolfo D. Bravo^a

En este trabajo se describe la síntesis y ciclización de *N*-(2-nitrobencil)-2-cloroacetamidas así como de *N*-(2-aminobencil)-1-bromometansulfonamidas. La anelación de las amidas se produjo por ciclización reductiva con Fe proporcionando 1,2,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepin-3-onas con muy buenos rendimientos. Para el caso de las *N*-(2-aminobencil)-1-bromometansulfonamidas, éstas fueron sometidas a ciclización intramolecular en distintos solventes (DMF, sulfolano) a distintas temperaturas no pudiéndose obtener el producto ciclado (3,1,4-benzotiazepinas 3,3-dióxido). En su defecto se obtuvo el producto de la reducción del grupo bromometansulfonylo a metansulfonylo con rendimientos aceptables. Todos los productos formados fueron caracterizados por espectroscopia ¹H-RMN y ¹³C-RMN mono y bidimensional.

Antecedentes

El estudio de la síntesis de los compuestos heterocíclicos posee una extensa trayectoria a través de los años dada por su amplia aplicación en numerosas ramas de la industria. Dentro de la industria farmacéutica deben su interés al hecho de que la gran mayoría de los compuestos empleados en los medicamentos contienen en su estructura algún sistema heterocíclico nitrogenado, oxigenado o azufrado, o bien combinaciones de estos en ciclos aromáticos y no aromáticos, demostrando que su presencia es una característica importante en la generación de la actividad biológica. Por otra parte se emplean en otras áreas de la industria, por ejemplo en la preparación de agroquímicos, en la industria textil y fotográfica entre otras.

En nuestro grupo de trabajo hemos estudiado, en los últimos años, la síntesis de varias familias de compuestos heterocíclicos a través de métodos que involucran en su última etapa la ciclización intramolecular de los sustratos en medio ácido fuerte. Se usaron para este fin distintos catalizadores, empleando inicialmente los del tipo homogéneo tales como ácido sulfúrico, trifluoroacético, metansulfónico y trifluorometansulfónico, entre otros.¹⁻⁴ Posteriormente estos fueron reemplazados por catalizadores heterogéneos, entre los que pueden mencionarse resinas de intercambio iónico macroporosas Amberlyst 15 y Amberlyst XN 1010, heteropolíácidos de wolframio y molibdeno soportados sobre SiO₂ y zirconia sulfatada.^{3,5-9}

El uso de estos dos tipos de catalizadores ha permitido obtener los productos finales con rendimientos que variaron desde buenos a excelentes de acuerdo al catalizador empleado. Se han sintetizado de esta forma, 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido por ciclización intramolecular de bencilsulfonamidas,^{1,5,6,8,9} 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido por ciclización de 2-fenetilsulfonamidas,^{2,7-9} 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido y 1,2,4,5-tetrahidronafto[2,1-*d*]3,4-tiazepinas 3,3-dióxido por ciclización de 2-(2-naftil) y 2-(1-naftil)metansulfonamidas respectivamente¹⁰ y 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido por ciclización de 2-naftilmetansulfonamidas.¹¹

Dentro de los compuestos sintetizados, los derivados cíclicos de arilalquilsulfonamidas, entre ellos las 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido y 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido merecen su atención dado que análogos estructurales de estos poseen importante actividad biológica. Dentro de las dihidrobenzotiazinas S,S-dióxido las 1,2- y 1,4- han sido

^a CEDECOR (CIC-UNLP), Facultad de Ciencias Exactas UNLP, 47 Y 115 (1900) La Plata, Argentina (054)-2214243104, iabarri@hotmail.com, sasiamba@quimica.unlp.edu.ar

ampliamente estudiadas, pudiendo mencionarse las 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido y su actividad como antiinflamatorios no esteroides (AINEs) debido a la inhibición de enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2. Entre ellas, el piroxicam y meloxicam merecen una mención especial como analgésicos, antiinflamatorios y antirreumáticos de liberación controlada.¹¹ Son por otra parte inhibidoras de otras enzimas, como por ejemplo las calpaínas, cuya activación produce daños en estructuras celulares como las que componen el citoesqueleto, la membrana y el ADN originando distintos desórdenes en el organismo.¹² Las 1,4-benzotiazinas, por otra parte presentan actividad como antimaláricos¹³ y antifúngicos¹⁴ entre otras. En lo que respecta a las benzotiazepinas pueden mencionarse las 1,2-, 1,4- y 1,5-benzotiazepinas, con estudiada actividad biológica como diuréticos, anticonvulsivantes, sedativos e hipnóticos.¹⁵⁻¹⁷ El núcleo de benzodiazepina ha sido muy estudiado en las últimas décadas ya que ha surgido como un fragmento estructural básico de diversos medicamentos con acción miorelajante, ansiolítica y anticonvulsiva¹⁸⁻²² como es el caso del diazepam, lorazepam, clonazepam o bromazepam, drogas que poseen como núcleo principal un anillo de 1,4-benzodiazepin-2-ona. Las benzodiazepinas tricíclicas también han sido foco de estudio en el campo de la química medicinal; el midazolam y el alprazolam poseen demostrada actividad como agentes psicotrópicos²³⁻²⁴ (Figura 1).

Las 1,4-benzodiazepin-3-onas están estructuralmente relacionadas y han sido escasamente estudiados, pudiendo encontrarse en la literatura aisladas referencias de métodos de síntesis y de estudios biológicos como antitrombóticos y peptidomiméticos.²⁵⁻²⁶ Es de suponer que estas moléculas puedan presentar marcada actividad ansiolítica y psicotrópica debido a la similitud estructural con las 1,4-benzodiazepin-2-onas.

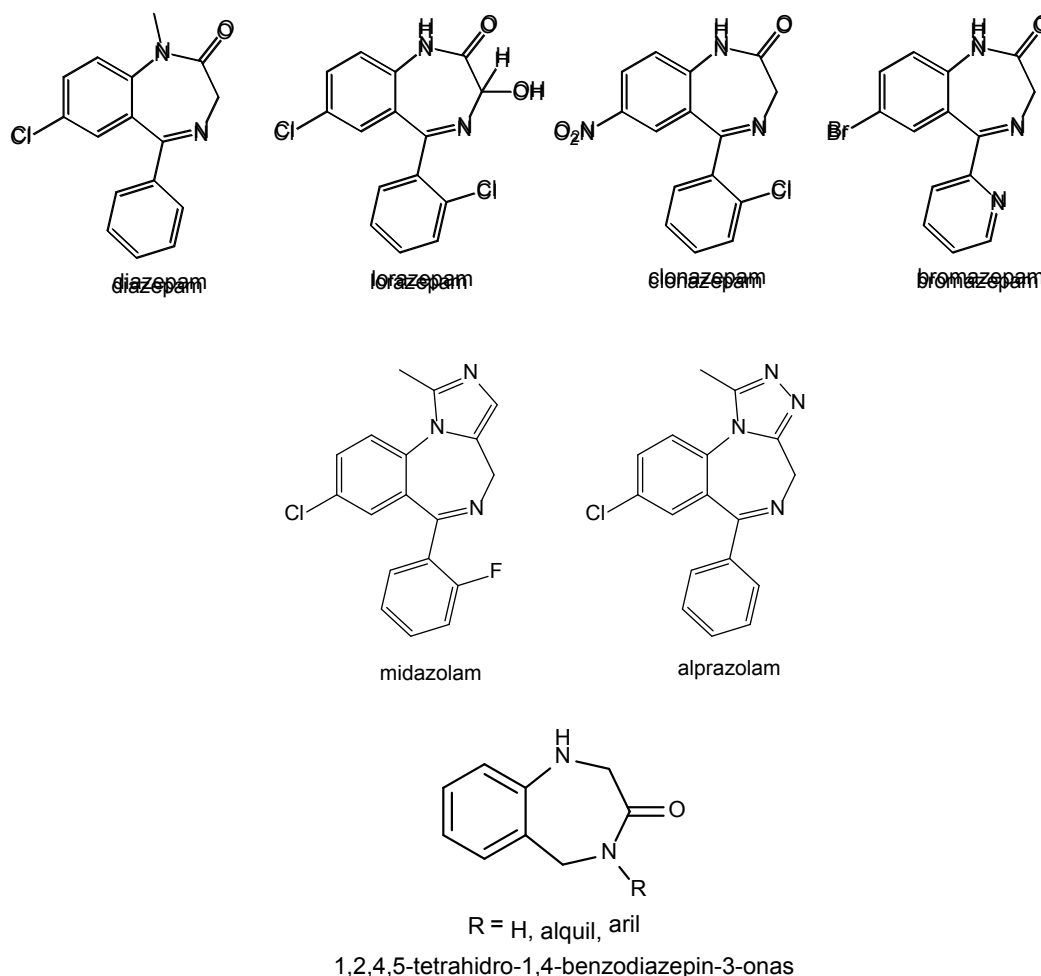


Figura 1

Las 3,1,4-benzotiadiazepinas 3,3-dióxido (Figura 2) son compuestos relacionados con los anteriores y no han sido estudiados hasta el presente, pudiendo encontrarse en la literatura aisladas referencias de métodos de síntesis para análogos estructurales como las 1,2,5-benzotiadiazepinas 1,1-dióxido que han mostrado actividad anti HIV-1²⁷⁻²⁸ y como inhibidoras de la enzima transcriptasa inversa.²⁹⁻³¹ Asimismo las pirrolo[1,2-*b*][1,2,5] benzotiadiazepinas han sido de gran interés debido a su actividad antibiótica y antitumoral³² así como por su actividad apoptótica en células con leucemia K562.³³

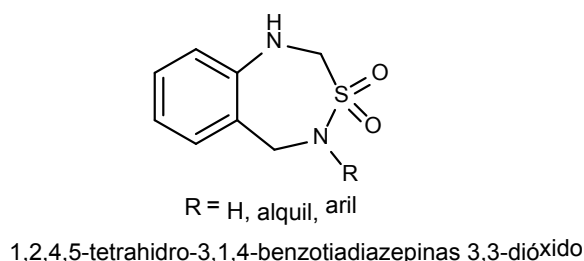


Figura 2

N-(2-nitrobenzil)-2-cloroacetamidas y 1,4-benzodiazepin-3-onas

El sustrato de partida para la síntesis de estos compuestos fue el *o*-nitrobenzaldehído (1) que por reacción con aminas primarias y posterior reducción con NaBH₄ (aminación reductiva) proporcionó 2-nitrobenzilaminas *N*-sustituidas (2).³⁴ Posteriormente se hicieron reaccionar estas aminas con cloruro de cloroacetilo para obtener las correspondientes *N*-(2-nitrobenzil)-2-cloroacetamidas (3). Por reducción del grupo nitro con hierro seguido de una ciclización vía SN2 intramolecular en un proceso *one-pot* se obtuvieron las distintas benzodiazepinonas 4 (Figura 3).³⁵⁻³⁶

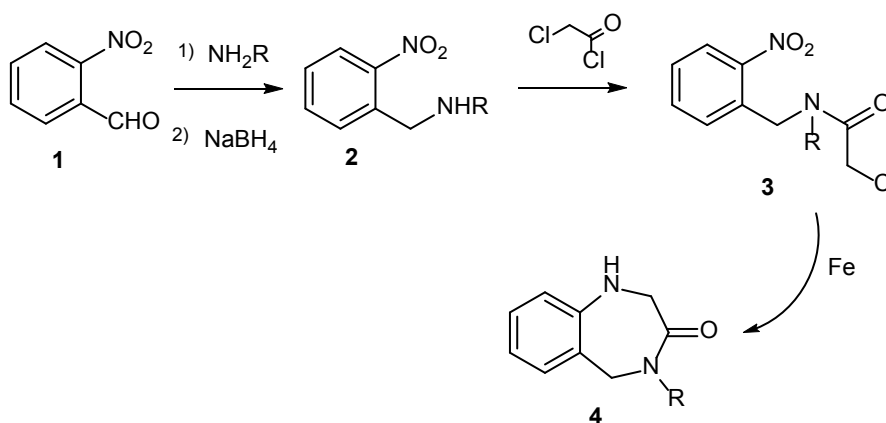


Figura 3

N-(2-aminobencil)-1-bromometansulfonamidas (6)

Estas sulfonamidas fueron sintetizadas a partir de una ruta sintética que involucró la reacción de 2-nitrobenzilaminas *N*-sustituidas (2) con cloruro de bromometansulfonilo y trietilamina en tolueno a reflujo proporcionando *N*-(2-nitrobenzil)-1-bromometansulfonamidas (5). Estas sulfonamidas fueron reducidas posteriormente con Fe y NH₄Cl en etanol/agua para obtener (6). El intento de ciclización posterior por calentamiento de (6) produjo resultados negativos ya que en todos los ensayos realizados se obtuvo el producto (7). Estas reacciones fueron llevadas a cabo en solventes de distinta polaridad (DMF o sulfolano, solventes apróticos que favorecen reacciones

SN2, así como EtOH o EtOH/H₂O de tipo práticos) a reflujo pero el producto obtenido en todos los casos fue el producto de reducción del grupo bromometansulfonilo (Figura 4).

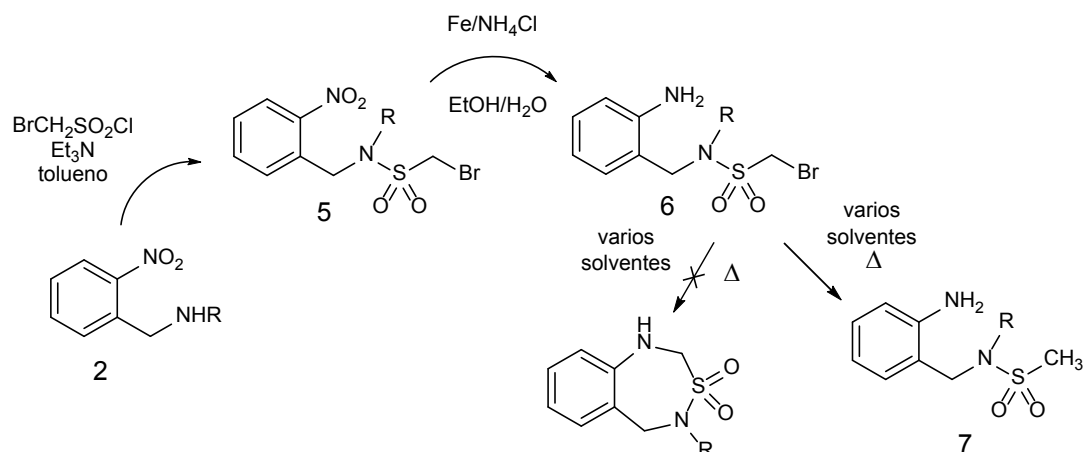
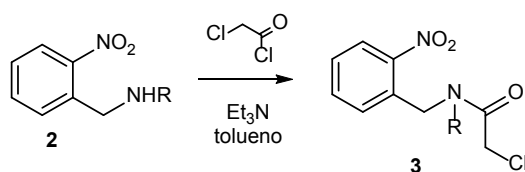


Figura 4

Parte experimental

Síntesis de N-(2-nitrobenzil)-2-cloroacetamidas (3)

En un balón de 100 ml se disolvieron 10 mmoles de 2-nitrobenzilamina N-sustituida (2) y 10 mmoles de trietilamina en 40 ml de tolueno y se añadió lentamente una solución de 10 mmoles de cloruro de cloroacetilo disuelto en 20 ml de tolueno. Se agitó con agitación magnética a reflujo por 12 h, se filtró la fase orgánica, se lavó con HCl 10 % y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano-AcOEt como solvente de elución y posterior recrystalización de alcohol. Los resultados de estas síntesis se presentan en la tabla 1.

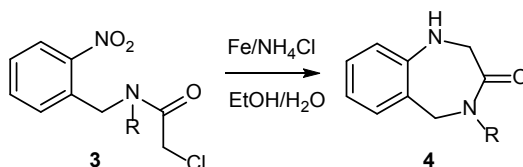


R	Rto 3 (%)
Me	65
Bu	76
i-Pr	73
CH₂-Ph	83
CH₂CH₂-Ph	85

Tabla 1

Ciclización reductiva de 3: síntesis de 1,2,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepin-3-onas (4)

En un balón de 2 bocas provisto de ampolla de compensación y refrigerante, se disolvieron 3 mmol de la amida (3) en 50 ml de etanol y se agregaron 15 mmol de hierro en polvo. Se agitó enérgicamente y se agregó lentamente una solución de 30 mmol de NH_4Cl disuelta en 15 ml de agua. Se calentó a reflujo hasta desaparición de reactivo controlando por TLC (hexano/ AcOEt 8-2). La mezcla se filtró al vacío sobre celite, se lavó el sólido con etanol y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. El sólido resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvente obteniéndose un sólido que se purificó por recristalización de alcohol. Los resultados de esta ciclización se muestran en tabla 2.

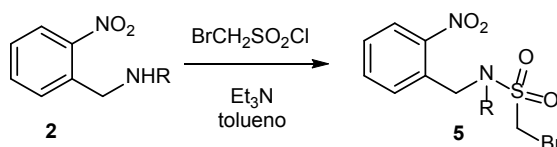


R	Rto 4 (%)
Me	68
Bu	70
<i>i</i>-Pr	77
$\text{CH}_2\text{-Ph}$	72
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ph}$	69

Tabla 2

Síntesis de *N*-(2-nitrobenzyl)-1-bromometansulfonamidas (5)

Estos productos fueron sintetizados de manera análoga a (3) utilizando cloruro de bromometansulfonilo en lugar de cloruro de cloroacetilo. Los resultados se muestran en tabla 3.

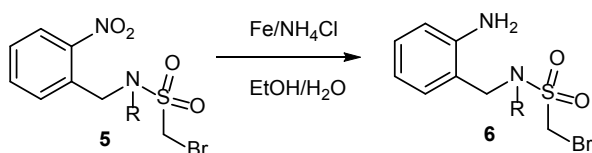


R	Rto 5 (%)
Bu	79
<i>i</i>-Pr	55
$\text{CH}_2\text{-Ph}$	80

Tabla 3

Síntesis de *N*-(2-aminobenzil)-1-bromometansulfonamidas (6)

Los productos (6) fueron preparados por reducción con hierro utilizando la misma metodología que para la reducción de (3) utilizando una cantidad equivalente de Fe y calentando por 1 h. Los rendimientos se muestran en tabla 4.

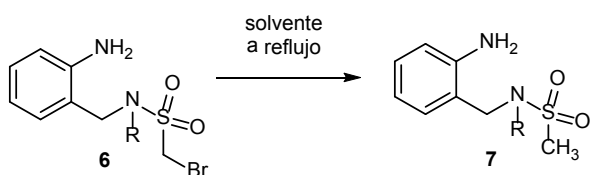


R	Rto 6 (%)
Bu	33
<i>i</i> -Pr	72
CH ₂ -Ph	83

Tabla 4

Intento de ciclización de 6:

En un balón de 10 ml se disolvió 1 mmol de la sulfonamida (6) en 4 ml de solvente y se calentó a reflujo hasta desaparición del reactivo. El solvente se evaporó en evaporador rotativo y el sólido resultante se purificó por recristalización de etanol. En todos los casos se obtuvo la correspondiente *N*-(2-aminobencil)-2-bromometansulfonamida (7) con moderados rendimientos que se muestran en tabla 5.



R	Rto 7 (%) Sv DMF	Rto 7 (%) Sv sulfolano
Bu	90	56
<i>i</i> -Pr	86	67
CH ₂ -Ph	80	60

Tabla 5

Conclusiones

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de nuevas *N*-(2-nitrobenzil)-2-cloroacetamidas (3), *N*-(2-nitrobenzil)-1-bromometansulfonamidas (5) y *N*-(2-aminobencil)-1-bromometansulfonamidas (6) con buenos rendimientos. El objetivo de la preparación de las mismas fue utilizarlas como reactivos en reacciones de ciclización reductiva para la obtención de nuevos anillos heterocíclicos del tipo de las benzodiazepinonas y benzotiadiazepinas *S,S*-dióxido.

Las cloroacetamidas (3) reaccionaron con hierro en una solución de cloruro de amonio en una mezcla etanol-agua produciendo en todos los casos una ciclización reductiva obteniéndose las correspondientes 1,2,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepin-3-onas con muy buenos rendimientos. Esta ciclización puede interpretarse como una reducción inicial del grupo -NO₂ a -NH₂ con posterior ataque nucleofílico de tipo SN₂ del grupo amino al grupo -CH₂Cl en un proceso *one-pot*.

Las *N*-(2-nitrobenzil)-1-bromometansulfonamidas (5) reaccionaron con hierro en las mismas condiciones que las cloroacetamidas proporcionando las *N*-(2-aminobencil)-1-bromometansulfonamidas (6) al cabo de 1 hora de reacción con rendimientos aceptables. Cuando se dejaron reaccionar por más tiempo se obtuvieron los productos 7 debido a la reducción del grupo $-\text{CH}_2\text{Br}$ a $-\text{CH}_3$. Al aislar las sulfonamidas 6 y someterlas a calentamiento en solventes apróticos también se aislaron los productos 7 por lo que se concluye que la velocidad de reacción de reducción del grupo $-\text{CH}_2\text{Br}$ es mucho mayor que su competitiva de ciclización. Esta baja reactividad para el ataque nucleofílico del grupo amino sobre el C α al grupo SO_2 está en concordancia con el trabajo de revisión publicado por Paquette en el año 2001³⁷ donde se presentan distintos ejemplos acerca de reacciones de $\text{S}_{\text{N}}2$ sobre sistemas α -halosulfonilo, en particular sulfonas, sulfonatos y sulfonamidas. La baja reactividad está asociada a factores estéricos y electrónicos del grupo α -halosulfonilo. El tamaño y orientación espacial del grupo α -halosulfonilo es similar al del grupo neopentilo lo que dificulta el ataque nucleofílico pero el efecto más importante es el electrónico ya que la vía más probable de ataque de un nucleófilo sobre un sistema $\text{RSO}_2\text{CH}_2\text{X}$ implica el acercamiento a al menos un oxígeno del grupo sulfonilo con alta densidad electrónica (Figura 5). Ese comportamiento no se observó en sistemas RCOCH_2X .

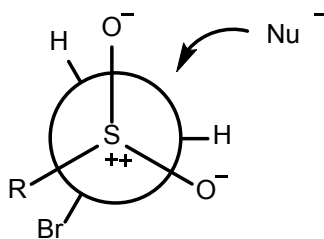


Figura 5

Referencias

- Orazi, O.; Corral, R.; Bravo, R. D. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *243*, 1701.
- Zinczuk, J.; Sorokin, I.; Orazi, O.; Corral, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 859.
- Cánepa, A. S.; Bravo, R. D. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 979.
- Cánepa, A. S.; Bravo, R. D. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 235.
- Cánepa, A. S.; Bravo, R. D. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3675.
- Cánepa, A. S.; Sasiambarrena, L. D.; Bravo, R. D. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2655.
- Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 205.
- Sasiambarrena, L. D.; Méndez, L. J.; Cánepa, A. S.; Quincoces, C.; González, M. G.; Bravo, R. D. Trabajo extendido, XXI Simposio Iberoamericano de Catálisis, Málaga, España, **2008**.
- Sasiambarrena, L. D.; Méndez, L. J.; Ocsachoque, M.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D.; González, M. G. *Catal. Lett.* **2010**, *138*, 180.
- Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Luna, C. N.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2054.
- Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7184.
- (a) Churchill, L.; Graham, A. G.; Shih, C-K.; Pauletti, D.; Farina, P. R.; Grob, P. M. *Inflammopharmacology* **1996**, *4*, 125. (b) Engelhardt, G.; Homma, D.; Schlegel, K.; Ullmann, R.; Schnitzler, C. *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 423. (c) Engelhardt, G.; Homma, D.; Schnitzler, C. *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 548.
- Bihovsky, R.; Tao, M.; Mallamo, J.P.; Wells, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (4), 1035.
- Barazarte, A.; Lobo, G.; Gamboa, N.; Rodríguez, J.; Capparelli, M.; Álvarez-Larena, A.; Simón, P.; López, J.; Charris, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1303.
- Macchiarulo, A.; Costantino, G.; Fringuelli, D.; Vecchiarelli, A.; Schiaffella, F.; Fringuelli, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (11), 3423.
- Tollefson, M.; Kolodziej, S.; Fletcher, T.; Vernier, W.; Beaudry, J.; Keller, B.; Reitz, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3727.
- Root, C.; Smith, C.; Sundseth, S.; Pink, H.; Wilson, J.; Lewis, M. *J. Lipid Research* **2000**, *43*, 1320.

18. Mohler, H.; Okada, T. *Science* **1977**, *198*, 849.
19. Mombereau, C.; Kaupmann, K.; van der Putten, H.; Cryan, J. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *497*, 119.
20. Basile, A.S.; Lippa, A.S.; Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 441.
21. Berezhnoy, D.; Nyfeler, Y.; Gonthier, A.; Schwob, H.; Goeldner, M.; Sigel, E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 3160.
22. Brandão, M. L.; de Aguiar, J. C.; Graeff, F. G. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, *16*, 397.
23. Thomas, A. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1881.
24. Gu, Z.Q.; Wong, G.; Dominguez, C.; de Costa, B.R.; Rice, K.C.; Skolnick, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1001.
25. U. Rosenström, C. Sköld, G. Lindeberg, M. Botros, F. Nyberg, A. Karlen and A. Hallberg, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 859.
26. Samanen, J. M.; Ali, F. E.; Barton, L. S.; Bondinell, W. E.; Burgess, J. L.; Callahan, J. F.; Calvo, R. R.; Chen, W.; Chen, L.; Erhard, K.; Feuerstein, G.; Heys, R.; Hwang, S. M.; Jakas, D. R.; Keenan, R. M.; Ku, T. W.; Kwon, C.; Lee, C. –P.; Miller, W. H.; Newlander, K. A.; Nichols, A.; Parker, M.; Peishoff, C. E.; Rhodes, G.; Ross, S.; Shu, A.; Simpson, R.; Takata, D.; Yellin, T. O.; Uzsinckas, I.; Venslavsky, J. W.; Yuan, C. K.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4867.
27. Costi, R.; Di Santo, R.; Artico, M.; Massa, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 81.
28. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S.; Marongiu, M. E.; Loi, A. G.; De Montis, A.; La Colla, P. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 127.
29. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, P.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M. G.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 837.
30. Silvestri, R.; Artico, M.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; La Colla, P.; Loi, A. G.; Spiga, M. G.; Corrias, S.; Lichino, D. *Farmaco* **1996**, *51*, 425.
31. Langlois, N.; Andriamialisoa, R. Z. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1529.
32. Hemming, K.; Patel, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7553.
33. Silvestri, R.; Marfe, G.; Artico, M.; La Regina, G.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Morgante, E.; Di Stefano, C.; Catalano, G.; Filomeni, G.; Abruzzese, E.; Ciriolo, M. R.; Russo, M. A.; Amadori, S.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Sinibaldi Salimei, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5840.
34. Mills, A. D.; Nazer, M. Z.; Haddadin, M. J.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2687.
35. Jiang, T.; Zhou, Y.; Chen, Z.; Sun, P.; Zhu, J.; Zhang, Q.; Wang, Z.; Shao, Q.; Jiang, X.; Li, B.; Chen, K.; Jiang, H.; Wang, H.; Zhu, W.; Shen, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 602.
36. Mishra, J. K.; Garg, P.; Dohare, P.; Kumar, A.; Siddiqui, M. I.; Ray, M.; Panda, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1326.
37. Paquette, L. A. *Synlett*, **2001**, *1*, 1.