

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

"SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE LOS
DERIVADOS DE 2-((p-R₃)-AMINOFENILI-
3H-4-((p-R₂)-FENILI)-7-((p-R₁)-TIOFENOXI)-1,5-
BENZODIAZEPINA."

T E S I S

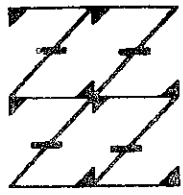
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA ISABEL BECERRA LOPEZ

U N A M
F E S
ZARAGOZA



LO HUMANO ETC
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.,

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

152257



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La presente tesis se realizó en el área de investigación en síntesis orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas en el INSTITUTO DE QUÍMICA de la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, bajo la dirección del Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés. Con el apoyo de la Dirección General de Asuntos de Personal Académico DGAPA en el proyecto No. IN205196 (1996-1997).

AGRADECIMIENTOS

A mi papá que me brindo la gran oportunidad de seguir adelante en mis metas y objetivos.

A mi mamá por su gran cariño amor, ternura, apoyo y comprensión en cada momento de mi vida.

A mis hermanas Lupe, Leti y Vero por brindarme su apoyo incondicional siempre, por toda la ayuda que he recibido de ellas, por todo el amor que nos une.

A Yazmín por todo lo que compartimos, por todos los momentos, difíciles y felices por la gran amistad que nos une.

A todas las personas que me ayudaron durante mi instancia en el Instituto de Química.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Quim.	Fernando Cantú Garza
Vocal	Dr.	Eduardo Cortés Cortés
Secretario	M.en C.	Evangelina López Nieto
Suplente	Quim.	Ma. Guadalupe Miranda Jimeno
Suplente	Q.F.B.	Ma. de los Angeles Torres Castellanos

Sitio donde se desarrolló el tema:
Lab. 1-2 del Instituto de Química, U.N.A.M.

Asesor del tema:


Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:


Ma. Isabel Becerra López.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	I
LISTA DE ESQUEMAS	III
LISTA DE ESPECTROS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS	VI

CONTENIDO

INTRODUCCION	<i>i</i>
I. FUNDAMENTACION TEORICA	1
1. Generalidades	1
1.1 Antecedentes históricos de las benzodiazepinas	1
1.2 Acción farmacológica	9
1.3 Mecanismo de acción	10
1.4 Relación estructura-actividad	10
2. Espectroscopia	12
2.1 Espectroscopia de Infrarrojo	12
2.2 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear	13
2.3 Espectrometría de Masas	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III. OBJETIVOS	21
IV. HIPÓTESIS	22
V. MATERIAL Y METODOS	23
5.1 Material	23
5.2 Metodología	26
5.2.1. Obtención de 5-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-2-nitroanilina I. (R ₁ =-H , OCH ₃)	26
5.2.2. Obtención de compuestos 5-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-2-fenilendiamina II	27

5.2.3. Obtención de los derivados 3,3-dimercapto-1-[(p-R ₂)-fenil]-2-propen-1-ona III. (R ₂ =-H, OCH ₃).	28
5.2.4. Obtención de compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona IV.	29
5.2.5. Obtención de compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.	30
5.2.6. Obtención de compuestos 2-[(p-R ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI. (R ₃ = -NO ₂ , -Cl, -OCH ₃) VI.	31
5.3 Ruta de síntesis propuesta	33
VI. RESULTADOS	35
VII.DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
7.1. Interpretación y análisis de los espectros de Infrarrojo	46
7.2. Interpretación y análisis de los espectros de Masas del 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.	47
7.3. Interpretación y análisis de los espectros de masas de los derivados 2-[(p-R ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI (R ₃ = -NO ₂ , -Cl, -OCH ₃) VI.	48
7.4. Interpretación y análisis de los espectros de R.M.N.del 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.	59
7.5. Interpretación y análisis de los espectros de R.M.N. de los derivados 2-[(p-R ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI (R ₃ = -NO ₂ , -Cl, -OCH ₃) VI.	60
VIII.CONCLUSIONES	63
IX. APÉNDICE	64a
X. BIBLIOGRAFÍA	85

LISTA DE TABLAS

	Página
TABLA No.1 Derivados de las 5[(p-R ₁)-tiofenoxi]-2-nitroanilina I	35
TABLA No.2 Derivados de las 5[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina II	35
TABLA No.3 Derivados de los 3,3-dimercapto-1-[(p-R ₂)-fenil]-2-propen-1-ona. III	35
TABLA No.4 Derivados de los compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona IV.	36
TABLA No.5 Derivados de los compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona V.	36
TABLA No.6 Derivados de 2-[(p-R ₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona VI.	37
TABLA No.7 Frecuencias de absorción en IR de los grupos funcionales más significativos de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona V.	38
TABLA No.8 Frecuencias de absorción en IR de los grupos funcionales más significativos de los derivados 2-[(p-R ₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona VI.	39
TABLA No.9 Desplazamientos químicos en RMN ¹ H de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona V.	40
TABLA No.10 Desplazamientos químicos en RMN ¹³ C de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona V.	41
TABLA No.11 Desplazamientos químicos en RMN ¹ H de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R ₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona VI.	42
TABLA No.12 Desplazamientos químicos en RMN ¹ H de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R ₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R ₂)-fenil]-7-[(p-R ₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona VI.	43

LISTA DE TABLAS (Continuación)

TABLA No. 13 Abundancia relativa de los fragmentos principales en EMIE 44 de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona V.

TABLA No. 14 Abundancia relativa de los fragmentos principales en EMI 45 de los derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepin-2-tiona VI.

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema No.1 Ion molecular	48
Esquema No.2 Formación del ion m/z $[M-15]^+$	49
Esquema No.3 Formación del ion de m/z $[315+R_1+R_3]^+$	50
Esquema No.4 Formación del ion de m/z $[308+R_2+R_3]^+$	51
Esquema No.5 Formación del ion de m/z $[300+R_1+R_2]^+$	52
Esquema No.6 Formación del ion de m/z $[M-30]^+$	53
Esquema No.7 Obtención del ion de m/z $[300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$	54
Esquema No.8 Formación del ion de m/z $[316+R_2]^+$	55
Esquema No.9 Obtención del ion de m/z $[301+R_2]^+$	56
Esquema No.10 Obtención del ion de m/z 315	57
Esquema No.11 Formación del ion de m/z 287	58
Esquema No.12 Patrón general de fragmentación I	61
Esquema No. 13 Patrón general de fragmentación II	62

LISTA DE ESPECTROS

	Página
Espectro No.1 Espectro de IR (Nujol) de la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil] OCH ₃ -tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).	64
Espectro No.2 Espectro de IR (Nujol) de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (VI).	65
Espectro No.3 Espectro de EMIE de la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-O tiofenoxi)-1,5-benzodiazepina (V).	66
Espectro No.4 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina. (VIa)	67
Espectro No.5 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIb).	68
Espectro No.6 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIc).	69
Espectro No. 7 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VI d).	70
Espectro No.8 Espectro de EMIE de la 2-[(p-NO ₂)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIe).	71
Espectro No.9 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIf).	72
Espectro No.10 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIg).	73
Espectro No.11 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH ₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIh).	74
Espectro No.12 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIi).	75
Espectro No.13 Espectro de EMIE de la 2-[(p-NO ₂)-fenilamino]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VIj).	76

LISTA DE ESPECTROS (Continuación)

Espectro No.14a Espectro de RMN ¹ H (300MHz, DMSO,TMS) la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).	77
Espectro No.14b Espectro de RMN ¹ H (300MHz, DMSO,TMS) la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).	78
Espectro No.15 Espectro de RMN ¹³ C (75MHz, DMSO, TMS) la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).	79
Espectro No. 16 Espectro de RMN-HETCOR (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).	80
Espectro No. 17 Espectro de RMN ¹ H (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VI).	81
Espectro No.18 Espectro de RMN ¹³ C (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VI).	82
Espectro No. 19. Espectro de RMN-HETCOR (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VI)	83
Espectro No.20. Espectro de RMN-HETCOR (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-fenilamino]-3H-4-[(p-CH ₃)-fenil]-7-[(p-OCH ₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.(VI)	84

LISTA DE ABREVIATURAS

cm	Centímetro
γ	Desplazamiento químico
J	Constante de acoplamiento
dd	Doble de doble
d	Doblete
s	Singulete
HETCOR	Correlación heteronuclear
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
°C	Grados centígrados
Hz	Hertz
h	Hora
IR	Infrarrojo
MHz	Megahertz
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
m/z	Relación masa/carga
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear protónica
TMS	Tetrametilsilano

INTRODUCCION

Entre los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la neurosis destacan los tranquilizantes menores al que pertenecen las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas tienen muchas acciones reproducibles relacionadas con la dosis, de las cuales casi todas son consecuencia de los efectos selectivos sobre el sistema nervioso central.^{1,2}

El efecto más importante de estos compuestos es la supresión de la ansiedad. Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de los transtornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas como hiperquinesia, alteraciones gastrointestinales y dermatopatías gástricas y asma, que se acompañan de un estado de ansiedad, agitación y también se utilizan en padecimientos que se acompañan de crisis convulsiva, además de que algunos son utilizados como antiepilépticos.^{2,3}

Tomando en cuenta la gran importancia que tienen este tipo de fármacos a nivel clínico, ya que son destinados a una parte de la población y que se encuentran informados en la literatura diversos tipos de compuestos con sistema 1,4-benzodiazepinas que han resultado ser activos farmacológicamente; resulta de gran relevancia el estudio sobre nuevas rutas de síntesis orgánicas para obtener nuevos compuestos con actividad farmacológica y que se presenten menos efectos secundarios.⁴⁻⁹

De tal manera en la presente tesis se desarrollo la síntesis de 6 pasos obteniendo 10 derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas, se realizo su caracterización de cada uno de los compuestos obtenidos, con posible actividad sobre el sistema nervioso central.

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. Generalidades sobre benzodiazepinas

1.1 Antecedentes históricos

Numerosos tranquilizantes con alta actividad como ansiolíticos, sedantes anticonvulsivos y propiedades de relajantes musculares presentan un sistema estructural de 5-aryl-1H-1,4-benzodiazepinas. (Fig.1)

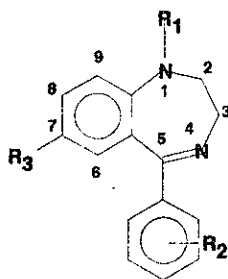


Figura 1. Estructura general de las 5-aryl-1H-1,4-benzodiazepinas.

R₁ = -H

R₂ = -H, -Cl

R₃ = -Cl

Los tranquilizantes con estructura 1,4-benzodiazepinas son distinguidos por esta indicación debido a su gran actividad (a dosis bajas) y con un espectro terapéutico alto.^{10,11}

El primer compuesto farmacológicamente activo de las benzodiazepinas fue el clorodiazepóxido, sintetizado en 1955 por L.H. Sternbach y colaboradores en Hoffman-La Roche en Nutley U.S.A., sin embargo este perfil farmacológico fue reconocido en 1957, cuando el Dr. Lowell Randal informo sobre los resultados de las propiedades sedantes y tranquilizantes de este compuesto.^{11,12}

Para 1960 dos años y medio después, de los primeros estudios farmacológicos se distribuyó en el mercado de U.S.A bajo el nombre de Librium.(Fig. 2)¹¹

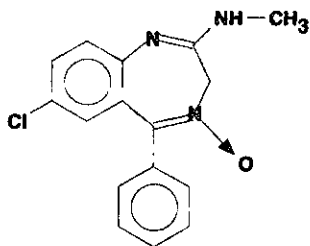


Figura 2. Estructura química del Librium

El compuesto mas importante en el campo de las 1,4-benzodiazepinas es el diazepam (*Fig. 3*) descubierto también por L.H. Sternbach. Este es conocido con el nombre de Valium (*Fig.3*) el cual resultado ser de 3 a 10 veces más potente que el clordiazepóxido, reconociéndosele una toxicidad extremadamente baja, además de poseer actividad terapéutica anticonvulsiva. Y fue introducido en el mercado a finales de 1963 en U.S.A..¹¹

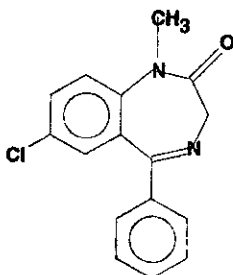


Figura 3. Estructura química del Diazepam (Valium)

Estudios posteriores, dieron como resultado una gran variedad de compuestos sintetizados, como es el caso del prazepam (*Fig. 4*) el cual pudo ser sintetizado por alquilación del desmetildiazepam (*Fig. 5*) usando hidruro de sodio y bromuro de ciclopropil metilo, el cual resultado ser activo como ansiolítico, relajante muscular y tranquilizante.¹⁰

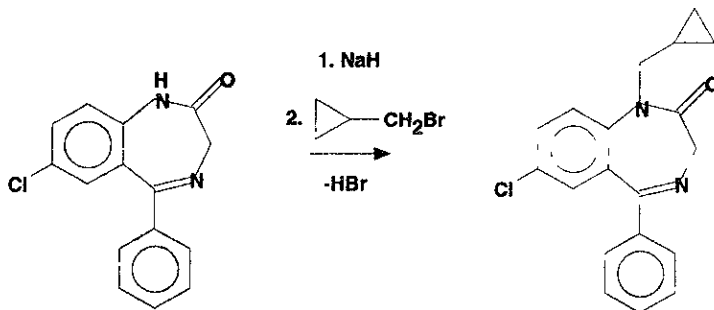


Figura 5

Figura 4

Obtención del prazepam 4 a partir de la alquilación del desmetildiazepam

La reducción del diazepam con hidruro de litio y aluminio dio el derivado medazepam (*Fig.6*) el cual resulta ser activo como ansiolítico.^{10,11}

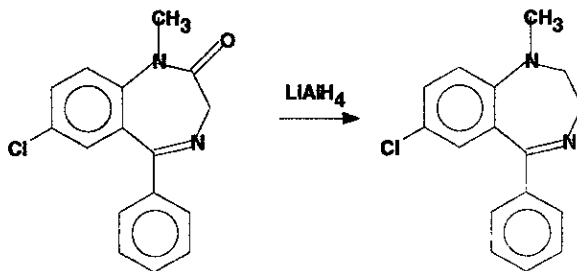


Figura 3

Figura 6

Obtención del medazepam 6 a partir del diazepam 3.

Los compuestos oxazepam (*Fig.7*) y lorazepam (*Fig.8*) que poseen un grupo hidroxilo en la posición 3 son distinguidos de las otras benzodiazepinas por una corta acción de duración, reduciendo así su actividad anticonvulsiva.¹⁰

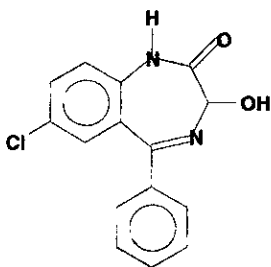


Figura 7
Estructuras químicas del oxazepam 7 y del lorazepam

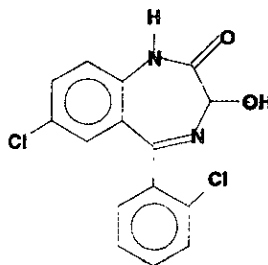


Figura 8

El clorazepato (*Fig.9*), el cual es usado como la sal dipotásica es decarboxilado en el estómago a el desmetildiazepam, activo farmacológicamente; este metabolito es común del clordiazepóxido y diazepam, y es utilizado como sedante y ansiolítico.¹⁰

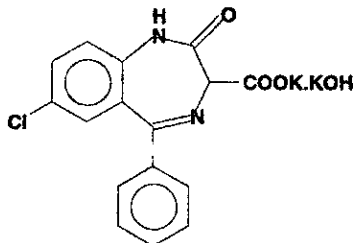


Figura 9
Estructura química del clorazepato

Compuestos con el grupo nitro en la posición 7 del anillo 1,4-benzodiazepínico fueron preparados por primera vez. Un ejemplo de esta síntesis es el flunitrazepam (*Fig.10*), el cual es usado como hipnótico.^{10,11}

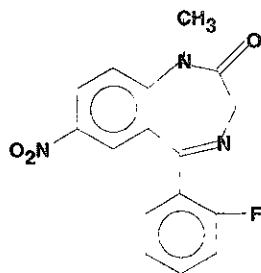


Figura 10
Estructura química del flunitrazepam

Posteriormente se orientaron a variar la serie de sustituyentes, en el anillo principal de las benzodiazepinas. Fryer a partir de la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (*Fig. 11*) en dimetilformamida con una amina primaria (metilamina) obtuvo la 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-1,4-benzodiazepina (*Fig. 12*).¹³

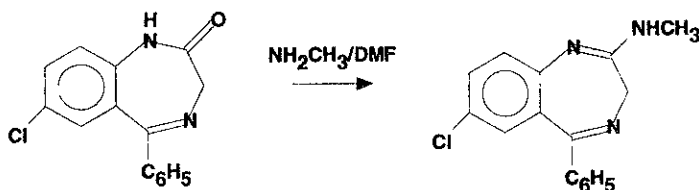
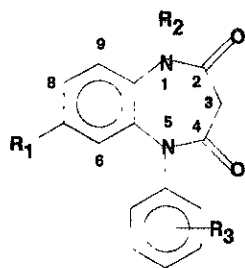


Figura 11 **Figura 12**
Obtención de la 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-1,4-benzodiazepina 12
apartir de la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 11 en
dimetilformamida

En adición de las 1,4-benzodiazepinas, las 5-aril-1,5-benzodiazepinas (*Fig. 13*) han sido recientemente sintetizadas y usadas presentando una actividad similar al de las 5-aril-1,4-benzodiazepinas.¹⁰



$R_1 = H, Cl$
 $R_2 = H$
 $R_3 = Cl$

Figura 13
Estructura general de las 5-aryl-1,4-benzodiazepinas.

Ellefson C. sintetizó compuestos análogos a la clozapina (*Fig.14*), presentando una gran actividad neuroléptica con menos efectos secundarios en humanos.¹⁴

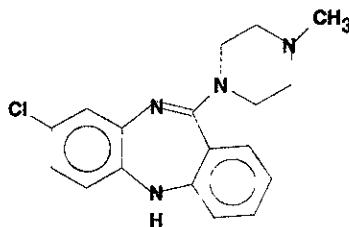
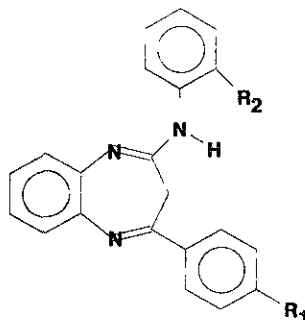


Figura 14
Estructura química de la clozapina

Recientemente han sido informados compuestos 2-(o- R_2 -anilina)-4-(p- R_1 -fenil)-3H-1,5-benzodiazepinas (*Fig.15*), los cuales resultan ser de gran interés farmacológico por ser compuestos con posible actividad farmacológica.¹⁵



$R_1=R_2= H, CH_3, Cl, Br, OCH_3$

Figura 15

Estructura química de los compuestos 2-(o- R_2 -anilina)-4-(p- R_1 -fenil)-3H-1,5-benzodiazepinas (Fig.15).

Algunos de los nuevos avances y estudios en derivados 1,4 y 1,5-benzodiazepinas son acerca de los sustituyentes en posición 1 y 2 del núcleo diazepínico. Además se han informado patrones de fragmentación. Para el compuesto (Fig.15) la fragmentación es marcadamente influenciada por los sustituyentes en posición orto del grupo anilina. ¹⁵

Los compuestos 2-(o-; p- R_2 -anilina)-4-(p- R_1 -fenil)-3H-1,5 benzodiazepinas mono-N-metilados (Fig.16) también han sido informados analizando su patrón de fragmentación. ¹⁶

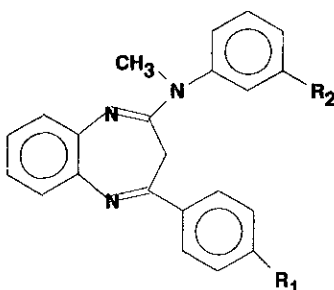
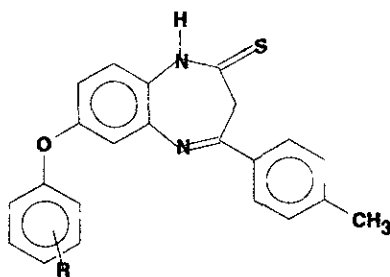


Figura 16

Estructura química de los compuestos 2-(o-; p- R_2 -anilina)-4-(p- R_1 -fenil)-3H-1,5 benzodiazepinas mono-N-metilados.

Tratando de buscar una mayor actividad, han sido sintetizados compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o;-m;-p)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (Fig.17). Se ha informado también su patrón de fragmentación. ¹⁷



R= H, OCH₃, Cl, Br.

Figura 17

Compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o;-m;-p)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona informados en la literatura.

1.2 Acción farmacológica

Las principales acciones de las benzodiazepinas (hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivo, relajante muscular y amnésico) confieren un gran valor terapéutico.

Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de los trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas como hiperquinesia, alteraciones gastrointestinales y dermatopatías; enfermedades orgánicas específicas como úlceras gástricas y asma que se acompañan de un estado de ansiedad, agitación y también se utilizan en padecimientos que se acompañan en crisis convulsivas.^{2,9,18}

Como hipnóticos, las benzodiazepinas son principalmente indicadas por términos transitorios cortos de insomnio, por lo cual es limitado su uso a pocos días no excediendo las 2 semanas. El temazepam, loprazolam y lormetazepam, los cuales tienen una duración media, son los recomendados en este caso.

El diazepam es también efectivo solo o dosificado por períodos no continuos. Las benzodiazepinas potentes de corta actividad como el triazolam parecen tener gran riesgo y presentar efectos adversos.

Las benzodiazepinas generalmente son usadas como ansiolíticos, también son indicadas para reacciones de stress agudo, ansiedad episódica, fluctuaciones en ansiedad generalizada y en el tratamiento inicial de pánico severo y agorafobia. El diazepam es usualmente el fármaco de elección, a dosis únicas en períodos muy cortos (1 a 7 días) o cortos (2 a 4 semanas) y pocas veces por períodos largos. El alprazolam ha sido muy usado particularmente en U.S.A.^{9,12}

Las benzodiazepinas también son usadas en el tratamiento de la epilepsia; como es el caso del diazepam y del clonazepam. También se usan en el período preoperatorio (en anestesia); con frecuencia se administran la noche anterior o poco antes de la inducción de la anestesia para aliviar la ansiedad, causar somnolencia y producir amnesia de los sucesos ocurridos el día de la cirugía. Puede esperarse que su administración también reduzca la cantidad del anestésico general o local necesaria para un procedimiento quirúrgico como ejemplo de estos fármacos se encuentran el midazolam y lorazepam.

En algunos desordenes motores, las benzodiazepinas actúan como relajantes musculares, como es el caso del diazepam y prazepam. También son utilizadas en el tratamiento de psicosis aguda con dosis únicas, como es el caso del clobazam.

La mayor ventaja clínica de las benzodiazepinas es su gran eficacia y su acción rápida. Como efectos adversos se incluyen el perjudicar el aspecto psicomotor especialmente en personas de edad avanzada. Con el uso por períodos largos causan tolerancia, dependencia y recientemente se ha encontrado que ocasionan daños teratológicos.¹⁹⁻²²

1.3 Mecanismo de acción

En el sistema nervioso central, las benzodiazepinas facilitan la acción del GABA (ácido γ -aminobutírico) a nivel de los sitios receptores postsinápticos, ya que incrementan la afinidad del H-GABA por sus sitios post sinápticos de reconocimiento al competir con el factor endógeno denominado GABA-modulina, el cual regula alostéricamente este proceso²⁰

El efecto se provoca por una reacción con los receptores específicos (receptores benzodiazepínicos), los cuales van ligados estrechamente con los receptores del GABA en el sistema nervioso central. La sustancia transmisora inhibitoria (GABA) origina una abertura de los canales de cloruro, la conductibilidad del cloruro en las membranas nerviosas aumenta, por lo que disminuye la reacción a los estímulos despolarizantes. Las benzodiazepinas aumentan la afinidad del GABA por a su receptor, resultando así con igual concentración de GABA una mayor unión con el receptor y un efecto más intenso. La excitabilidad de las células nerviosas disminuye.^{20,23,24}

1.4 Relación estructura-actividad

Después de realizar la síntesis de varios compuestos benzodiazepínicos, se estableció que existe una relación estructura-actividad de los mismos, concluyendo que la sustitución dentro del anillo principal de las benzodiazepinas juega un papel de suma importancia.(Fig. 18)¹¹

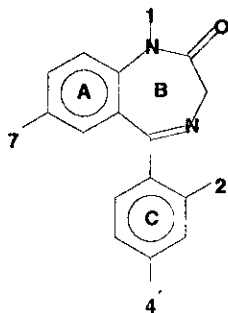


Figura 18
Estructura general de los compuestos 1,4-benzodiazepínicos.

De tal manera se establece lo siguiente:

Anillo A: La actividad farmacológica aumenta con sustituyentes electronegativos en la posición 7 (-halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$), conforme la electronegatividad del sustituyente decrece; un grupo nitro en la posición 7 aumenta la potencia anticonvulsiva. La actividad farmacológica decrece con sustituyentes voluminosos o electrodonadores ($-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$).

Anillo B: La actividad farmacológica aumenta con un grupo metilo en posición 1, decrece con sustituyentes grandes; el derivado con terbutilo es completamente inactivo. La actividad farmacológica disminuye cuando se sustituye el oxígeno de la posición 2 por azufre o por dos átomos de hidrógeno (medazepam). La sustitución de un hidrógeno en la posición 3 por un OH reduce la actividad, pero origina una relación de acción a efectos secundarios más favorables. Un grupo OH en posición 3 contribuye a la eliminación del fármaco. La introducción de un grupo carboxilato en la posición 3 (clorazepato) prolonga la acción, a través de su conversión metabólica a un metabolito activo. La presencia de un grupo fenilo en la posición 5 es óptima para la acción farmacológica.

Anillo C: La actividad farmacológica aumenta con halógenos en posición 2' (por ejemplo $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ y $-\text{F}$) decrece muy fuertemente con sustituyentes en posición 4'. La presencia de un heteroátomo en este grupo reduce la potencia.¹¹

2. ESPECTROSCOPIA

La espectroscopia, se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda. Es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.

Estas diferentes radiaciones al interactuar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares que son la representación gráfica o fotográfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación.^{25,33}

La espectroscopia se divide en dos clases:

- a) Emisión
- b) Absorción

Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o de frecuencia mediante un espectrógrafo o espectrómetro.

Los espectros de absorción se obtienen por irradiación de una muestra como una película, con radiación continua determinando la diferencia en las intensidades de los haces incidentes y transmitidos.

Dentro de la espectroscopia se estudian también diferentes tipos de partículas cuya separación se consigue por su distinta energía, masa u otras propiedades. Por ejemplo la espectrometría de masas, donde se obtienen espectros de iones atómicos, moleculares o fragmento de acuerdo con su relación masa a carga, mientras que en la espectroscopia de rayos β se determina el contenido de energía de los electrones emitidos por los núcleos activados.

Estos métodos espectroscópicos de análisis orgánico son de gran aplicación ya que tan solo se necesita de una mínima cantidad de muestra (-30 mg) para realizar el análisis y esto en tiempos muy cortos. Lo más importante de estas metodologías es la cantidad de la información estructural que proporcionan y que además se pueden derivar algunas técnicas de cuantificación directa en mezclas.^{25,26}

2.1 Infrarrojo

La absorción de radiación infrarroja consiste en la irradiación de la materia con una energía en el rango de frecuencia de 200 a 4000 cm^{-1} , lo que originará en las moléculas un cambio en el momento dipolar generando un campo magnético cambiante periódico dando lugar a vibraciones específicas dentro de la molécula, de acuerdo a los grupos funcionales presentes y la radiación de diferentes frecuencias incidentes.

Existen dos tipos de "vibraciones moleculares".²⁷

1. Alargamiento.

2. Flexión.

Una vibración de alargamiento o encogimiento es aquella vibración que se verifica a lo largo de la ligadura, es decir aquella distancia entre dos átomos que aumenta o disminuye.

Una vibración de flexión incluye un cambio en los ángulos de las ligaduras que une a los átomos pudiendo aumentar o disminuir el tamaño del ángulo. Solamente aquellas vibraciones de alargamiento y de flexión cuyo resultado es un cambio rítmico en el momento dipolar de las moléculas son observadas en el espectro de infrarrojo.

Los alargamientos o encogimientos pueden ser aislados o acoplados; estas últimas a su vez pueden ser simétricas o asimétricas requiriendo de una gran cantidad de energía radiante.

Las vibraciones de flexión pueden ocurrir en un plano o fuera de él, que se caracterizan por un cambio en los ángulos de enlace y pueden ser de fase, de balance, torsión o de tijera. Así mismo se necesita menor energía para producirse vibraciones de flexión que vibraciones de alargamiento para una misma ligadura, por lo tanto las vibraciones de flexión son encontradas a frecuencias más bajas.

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular. La detección diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo.^{27,28}

2.2 Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética nuclear se base en el cambio de orientación del momento magnética nuclear, lo que provoca el desdoblamiento de líneas de los espectros atómicos de muchos núcleos al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria aplicada a 90° con respecto al campo principal. Las transiciones del momento magnético nuclear se obtienen por efecto de una radiación de frecuencia adecuada, así como un valor para el campo magnético dependiendo del núcleo en examen.²⁷

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como un número de masas y ningún otro núcleo tendrá una frecuencia igual. El valor actual del número cuántico del espín del núcleo se relaciona con su masa y su número atómico; si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de espín será la mitad del valor, si el número de masa es par, entonces el quantum del espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero.

Cuando ésta metodología se aplica al análisis del núcleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=1/2$) permite la definición de dos estados energéticos

diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético. Las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, convenientemente detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Protónica (R.M.P).

La población de núcleos en cada nivel de energía (alineados y no alineados con el campo H_0), de acuerdo a la distribución de tipo Boltzmann, afortunadamente no es igual y existe un ligero exceso de núcleos alineados con el campo H_0 , lo que permite al sistema absorber energía, en forma cuantizada, igualar la población en ambos estados y, posteriormente, retornan a la condición inicial disipando la energía absorbida, a través de un mecanismo molecular conocido como relajación.

El modelo de una carga nuclear, de distribución uniforme, la cual se encuentra girando sobre su eje e induce un momento magnético dipolar; en ausencia de campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interaccionan con un campo H_0 , el resultado de la interacción de momentos magnéticos se traduce en un movimiento de precesión de cada núcleo a lo largo del eje de la inducción externa H_0 . La frecuencia angular de precesión ω_0 será proporcional a la intensidad del campo H_0 .^{29,30}

$$\omega_0 = \gamma H_0.$$

ω_0 = velocidad angular de precesión.

γ = constante giromagnética del núcleo.

H_0 = campo magnético.

La ecuación fundamental de resonancia magnética nuclear, que relaciona la frecuencia electromagnética con la fuerza de campo magnético aplicado es:

$$\nu = \gamma H_0 / 2\pi \quad \text{y} \quad \gamma = 2\pi\mu / hI$$

Por consiguiente:

$$\omega_0 = 2\pi\nu$$

Lo que significa que si introducimos la frecuencia correcta, podremos alcanzar el valor de velocidad angular (ω_0) que caracteriza a cada núcleo y se podrá observar el fenómeno de resonancia.

Para la interpretación de los espectros R.M.P. es importante señalar los siguientes conceptos .

1). **Desplazamiento químico.** La distancia en ppm δ , τ o cps que existe entre la posición de la señal de la muestra y la referencia cero (tetrametilsilano). De la misma forma que los núcleos atómicos inducen campos magnéticos dipolares, los electrones moleculares, por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético H_0 . Por consiguiente, podremos diferenciar cada tipo de protón en

función del ambiente electrónico que lo rodea, así los protones próximos a un ambiente rico en electrones requerirán una cantidad de energía diferente a aquellos que se encuentran en orbitales sp^3 covalentes.

La posición de cada señal en la escala ppm es un parámetro muy importante para la interpretación ya que indica el grado de desplazamiento químicos a que ha sido sometido cada protón por los diferentes efectos de protección (desplazamiento de las señales a "campo alto") o de desprotección diamagnética electrónica.

2) Multiplicidad. Resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos. Si la posición en la escala ppm es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de este con los espines de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como las de los vecinos. Este desdoblamiento se conoce como multiplicidad y resulta de la tendencia que tiene un electrón enlazante aparear su espín con el espín del protón más próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón se afectará el espín de otro electrón enlazante y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino. Este tipo de acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas sp^3 y en sistemas insaturados aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de 4 ligaduras.

El número de señales observadas como resultado de acoplamiento espín-espín esta dado por:

$$2nI+1$$

En donde n representa el número de protones vecinos al grupo de interés. Para el caso del hidrógeno ($I=1/2$), la relación se simplifica a: $n+1$.

3). Integración. La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra, es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula. Puesto que la cantidad de energía absorbida por un tipo de protones es cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del equipo será proporcional al número de esos protones presentes en la molécula, esta propiedad permite definir el número de grupos del mismo tipo presentes en una muestra si se reconoce a una señal como debida a un hidroxilo o aun metilo.^{29,30}

2.3. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas a diferencia de las otras metodologías espectroscópicas es un método de análisis destructivo. El principio sobre el cual opera es el establecido por J.J. Thomson en 1913 " un haz de iones es desviado de su trayectoria por la presencia de campos eléctricos y/o magnéticos y el grado de desviación del haz depende de su relación de masa a carga". Es entonces la espectrometría de masas una técnica que busca generar iones a partir de las moléculas de una muestra y posteriormente separar e identificar las distintas relaciones masa/carga (m/z) de los iones generados por la muestra.

El proceso de análisis involucra una fuente de generación de iones, un analizador o separador másico, un detector y por último alguna forma de registro que permita tener en forma permanente de las señales generadas.

El punto más importante de la espectrometría de masa la constituye la generación de iones a partir de las moléculas de una muestra, proceso de ionización. En la mayoría de los espectrómetros de masas comerciales esto se logra permitiendo o procurando la interacción de electrones con un alto contenido energético (70 eV) con las moléculas de la muestra. La energía que se aplica en el proceso de ionización es mucho mayor que la energía necesaria para provocar la ionización razón por la cual las moléculas se fragmentan produciendo iones de distinto tipo y obviamente con relaciones m/z distintas. En este proceso de ionización de las moléculas aparecen iones positivos y negativos además de fragmentos neutros.^{31,32}

Normalmente se tiene un poco más de 99% de iones positivos los cuales están en estado altamente excitado por lo cual se descomponen en una variedad de fragmentos neutros y cargados cuya naturaleza depende de la estructura de la molécula original.

Por lo tanto en un espectrómetro de masas se analizan los iones positivos llamados radicales iónicos (cuando se ha perdido un electrón en el fragmento) y cationes (cuando el fragmento ha perdido dos electrones).

Los fragmentos cargados positivamente son repelidos fuera de la cámara de ionización y acelerados por un voltaje de 1 a 10 KV y el haz de iones formado es alineado al pasar por una abertura selectiva a través de la cual entra al campo magnético. El resultado de esto es un abanico de rayos de iones, cada uno de los cuales está formado por iones que tienen la misma relación de masa a carga (m/z). Los rayos de iones son pasados uno a uno a través de una abertura y enfocados hacia la placa colectora que emite un electrón por cada ion que choca con ella formándose una corriente electrónica pequeñísima que se aumenta en un multiplicador electrónico, esta corriente recibida por el graficador que nos produce el espectro de masas en el cual el tamaño de cada pico es una medida relativa del número de iones (abundancia) de cada haz.²⁷

a). Métodos de producción de iones. La producción de iones se efectúa en una parte del aparato llamado "cámara de ionización", que trabaja según los siguientes métodos.

1. Impacto electrónico del vapor de un compuesto orgánico con electrones que emite un filamento incandescente de renio o tungstenio (generalmente usado para compuestos orgánicos y organometálicos).

2. Ionización térmica de un compuesto inorgánico depositado sobre un filamento.

3. Fotoionización de una sustancia orgánica con luz ultravioleta de longitud de onda suficientemente corta (utilizando principalmente para determinación de estereoquímica).

4. Desorción de campo de la sustancia de una superficie como iones por aplicación de un campo eléctrico fuerte.

5. Ionización química. Es el medio ionizante, es un ion de una sustancia orgánica tal como NH_3 , CH_4 , que ioniza al compuesto problema.

Los distintos tipos de iones que registran en los espectros de masas de moléculas orgánicas son:

1) Ion molecular. Corresponde al ion de máximo valor m/z en el espectro. Su intensidad se relaciona con la estabilidad de la estructura molecular de la muestra ante la carga y deficiencia electrónica inducida. Corresponde al peso molecular de la muestra.

2) Iones isotópicos. Todos los elementos que presentan formas isotópicas naturales proporcionan contribuciones a los pesos moleculares obteniéndose pequeños picos después del ion molecular en el espectro que se representa $(M+1)$, cuando la contribución es de una unidad de masa y $(M+2)$, $(M+4)$, etc. cuando la contribución isotópica corresponde a dos unidades de masa por cada halógeno o elementos como el azufre y el oxígeno. Relacionando las abundancias relativas del ion molecular con las obtenidas para las contribuciones isotópicas, se puede hacer el cálculo de la fórmula condensada del compuesto analizado.

3) Iones fragmento. Corresponden a todos aquellos iones de masa integral y valor inferior al correspondiente ion molecular que resultan de procesos de descomposición unimolecular, dentro de la cámara de ionización y contiene la información relativa a la estructura de la molécula original.

4) Iones metaestables. Se detectan como iones de baja abundancia, anchos y difusos cuyo centroide se localiza a valores m/z no integrales; que resultan de iones moleculares o fragmentos, que después de haber sido acelerados se encuentran en proceso de descomposición unimolecular durante su trayecto. De la determinación de estos iones se deriva la información mecanística de los procesos de fragmentación que caracterizan a la muestra analizada.

5) Iones múltiples cargados. Es común, para moléculas altamente conjugadas, que durante el proceso de ionización pierdan más de un electrón. Los iones resultantes cuando provienen de especies de masa impar, se detectan en la escala m/z a valores no integrales y con abundancias variables. La aparición de estos iones en los espectros de masa dan una idea de la aromaticidad y/o conjugación de la molécula original.

6) Iones de reagrupamiento. Estos iones resultan de reacciones de descomposición unimolecular a partir de iones moleculares o fragmentos, que se caracterizan por pérdidas de masa pares racionalizadas a través de reagrupamientos intramoleculares de radicales.^{31,32}

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las benzodiazepinas son fármacos que pertenecen al grupo de los tranquilizantes menores. Proviene del núcleo común 1,4-benzodiazepina que fue obtenido por síntesis orgánica. Son utilizados en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, acompañados de ansiedad, convulsiones e hipertonia muscular ya que tienen un efecto ansiolítico, sedante y anticonvulsivo.^{9,18}

Debido al tipo de uso que tienen este tipo de compuestos existe una parte considerable de la población mundial que los consume (0.5%). Además, estudios realizados por Wright señalan el uso de benzodiazepinas como ansiolíticos en un 0.3-1.9% de la población mundial y su uso como hipnóticos y ansiolíticos de 0.6 a 3.9% de la población.⁴⁻⁸

En algunos de los compuestos 1,4-benzodiazepínicos (nitrazepam, nimetazepam), se han encontrado evidencias de que presentan varios efectos adversos: alteraciones tisulares, retardo en la diferenciación celular y trastornos conductuales.²⁰

Resulta de gran importancia el sintetizar compuestos nuevos con sistemas 7-tiofenoxi-1,5-benzodiazepínicos, ya que una parte considerable de la población que consume este tipo de fármacos, deseando tener menores efectos secundarios que las 1,4-benzodiazepinas ya estudiadas. Además, tomando en cuenta que recientemente se han sintetizado sistemas 1,5-benzodiazepínicos, los cuales han resultado ser activos farmacológicamente, es de gran interés el sintetizar nuevos sistemas, realizando una variación en la posición 7 del sistema benzodiazepínico adicionando un grupo tiofenoxi.

Al no haber encontrado en la literatura este tipo de compuestos (*Fig. 19*) se propone llevar a cabo su síntesis esperando que sean activos farmacológicamente, y que no presenten efectos secundarios. Así como elucidar el patrón y mecanismo de fragmentación, también de gran interés en síntesis orgánica heterocíclica.

III. OBJETIVOS:

-Realizar la síntesis de los derivados de 2[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina. (R₁= -H; -OCH₃), (R₂= -Br; -CH₃), (R₃= -OCH₃, -Cl, -NO₂)

-Elucidar las estructuras de los nuevos derivados sintetizados, mediante el estudio de Espectroscopía de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear, protónica y de carbono 13 y Espectrometría de Masas.de alta resolución utilizando la técnica de colisión-induciendo ionización (CID).

-Llevar a cabo la caracterización de cada uno de los derivados de 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina mediante su estudio por Espectrometría de Masas de alta resolución, para proponer su mecanismo y patrón de fragmentación.

IV. HIPOTESIS

Se sabe que el grupo tiometil de las 1,5-benzodiazepinas (**Fig. 19**) reaccionan con las aminas primarias en tolueno utilizando la presencia de ácido acético glacial como catalizador. Por lo tanto se espera que la reacción de los compuestos de fórmula general (**Fig. 19**) con p-R₃-anilina en presencia de ácido acético glacial se formen los compuestos de fórmula general (**Fig. 20**)

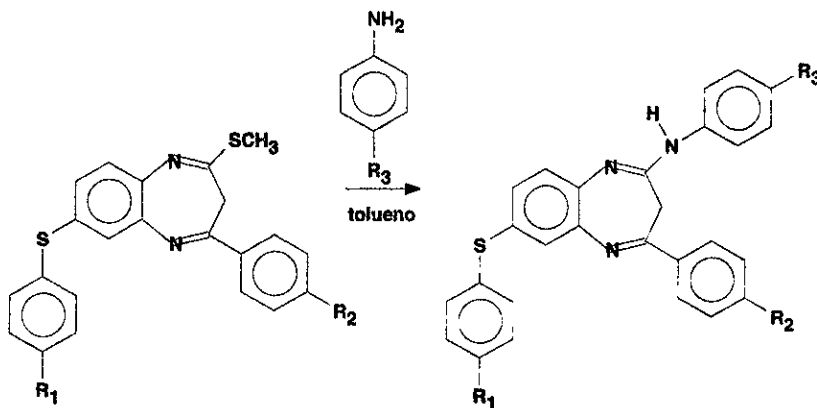


Figura 19

Figura 20

Reacción propuesta entre los compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepinas (R₁= H, OCH₃), (R₂= -Br, -CH₃) y p-R₃-anilinas en presencia de ácido acético glacial para formar los compuestos 2-[(p-R₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina. (R₃= -NO₂, -Cl, -OCH₃).

V. MATERIAL Y METODOS

5.1 Material

- Matraz bola de 25 ,50 ,100 ,250 ,500 1000 ml.
- Matraz bola de dos bocas de 50, 100, 250, 1000 ml.
- Matraz Erlenmeyer de 10, 25, 50, 125, 250 ml.
- Matraz Kitasato de 25, 50, 125, 250, 500 ml.
- Refrigerantes.
- Pipetas graduadas de 0.1, 1.0, 5.0 y 10 ml.
- Probetas de 25, 50 y 100 ml.
- Embudos de talle largo, Büchner, Hirsh, de adición y de separación.
- Cámaras de elución.
- Placas de cromatografía en capa fina de gel de sílice.
- Agitadores magnéticos.

Equipo

- Parrillas de agitación.
- Canastas de calentamiento.
- Recirculador de agua.
- Rotavapor.
- Bombas de vacío.
- Lámpara de luz ultravioleta.
- Espectrómetro de Masas.
- Espectrómetro de Infrarrojo.
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear.

Reactivos

- | | |
|---|----------------|
| -Sodio metálico | grado reactivo |
| -Disulfuro de carbono | grado reactivo |
| -Ácido sulfúrico | grado reactivo |
| -p-R ₃ -anilina (R ₃ =-OCH ₃ ; -Cl; -NO ₂) | grado reactivo |
| -O-xileno anhidro | |
| -p-R ₂ -acetofenona (R ₂ =-CH ₃ ; -Br) | grado reactivo |
| -5-Cl-2-nitroanilina | grado reactivo |
| -Dimetilformamida | grado reactivo |
| -p-R ₁ -tiofenol (R ₁ =-H; -OCH ₃) | grado reactivo |
| -Carbonato de potasio | grado reactivo |
| -Hexano | |
| -Acetato de etilo | |

- Acetona
- Diclorometano
- Alcohol teranflico
- Etanol absoluto
- Tolueno anhidro
- Ácido acético
- Paladio/Carbono al 10% grado reactivo
- Hidruro de sodio grado reactivo
- Yoduro de metilo grado reactivo
- Ácido clorhídrico grado reactivo

DATOS GENERALES

Los puntos de fusión registrados en un aparato Fischer-Johns, se dan en °C . El seguimiento de cada una de las reacciones se realizó con cromatografía de capa fina y la purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60 F-254 Merck.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en el espectrofotómetro Nicolet FT-5X ó en Perkin Elmer 283-B de doble haz, disolviendo las muestras cloroformo.

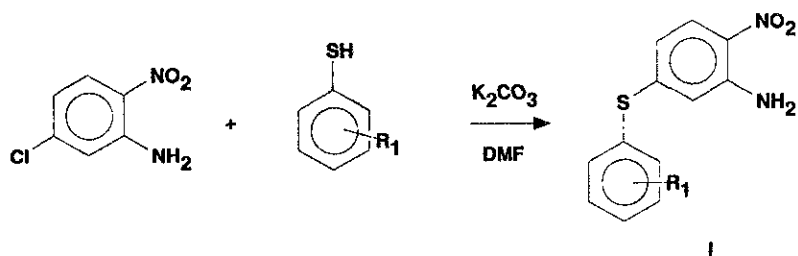
Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^1H) y carbono trece (^{13}C) se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini-200, utilizando dimetilsulfóxico (DMSO) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Se utilizaron las técnicas correlación heteronuclear (HETCOR) y del espectro mejorado sin distorsión con transferencia de polarización (DEPT). El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm).

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

5.2 METODOLOGIA

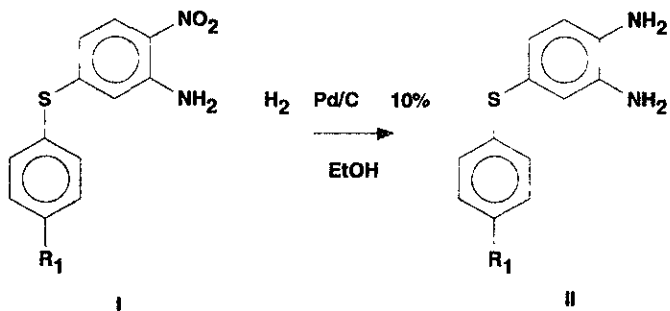
I. Obtención de intermediarios y productos finales, siguiendo la ruta de síntesis que consta de 6 pasos.

A). Obtención de 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-2-nitroanilina. (R₁=p -H, -OCH₃). (I)



PROCEDIMIENTO: En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento, se colocan 0.0058 moles de 5-cloro-2-nitroanilina y 0.0058 moles de K₂CO₃ anhidro disuelto en 20 ml de DMF se deja en reflujo durante una hora. Se deja enfriar y se agrega gota a gota 0.0058 moles del R₁-tiofenol (R₁=H -pOCH₃) respectivo disuelto en 5 ml de DMF se continúa el reflujo hasta transformación total del reactivo (5-8 hrs). Después de terminada la reacción se enfría exteriormente en baño de hielo y se agregan 10 ml de agua fría apareciendo un precipitado que se filtra a vacío, el cual corresponde al producto esperado. Se obtiene un polvo café oscuro con punto de fusión definido en un rendimiento del 90-99%.

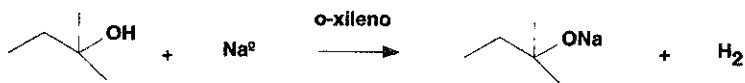
B). Obtención de compuestos 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina. (II)



PROCEDIMIENTO: En un equipo especial para hidrogenar a baja presión, se colocan 20 mg de Pd/C al 10% en 10 ml de etanol y se prehidrogenan por 20 minutos a 40 atm de presión, posteriormente se agregan 0.001 moles de 5-(R₁-tiofenoxi)-2-nitroanilina correspondiente (I) previamente disuelta en 5 ml de etanol, colocándola nuevamente a hidrogenar a una presión de 40 atm de presión para llevar a cabo la reducción del grupo nitro, 20 horas después, el catalizador se remueve por filtración al vacío sobre celita. El filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. Obteniéndose el producto II. Se obtiene un polvo negro con punto de fusión definido en un rendimiento del 86-92%.

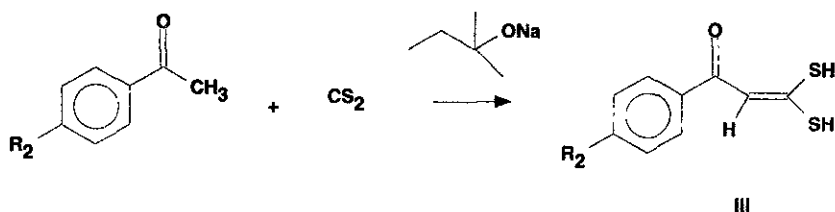
C) Obtención de los derivados 3,3-dimercapto-1-[(p-R₂)-fenil]-2-propen-1-ona (R₂= -H; -OCH₃) (III).

I. Obtención del teramilato de sodio



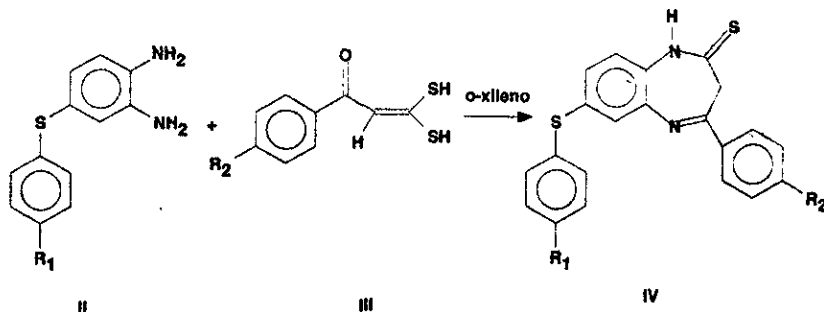
PROCEDIMIENTO: En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética, calentamiento y con un embudo de adición. Se colocan 150 ml de o-xileno anhidro con 0.1 mol de sodio metálico en pequeños trozos se deja en reflujo hasta la formación de perlas. Posteriormente se agregan lentamente 0.1 mol de alcohol teramílico por goteo. Se continua el reflujo durante 12 hrs., después se decanta el teramilato de sodio para quitar el sodio que no reacciono.

II. Obtención de 3,3-dimercapto-1-[(p-R₂)-fenil]-2-propen-1-ona (III).



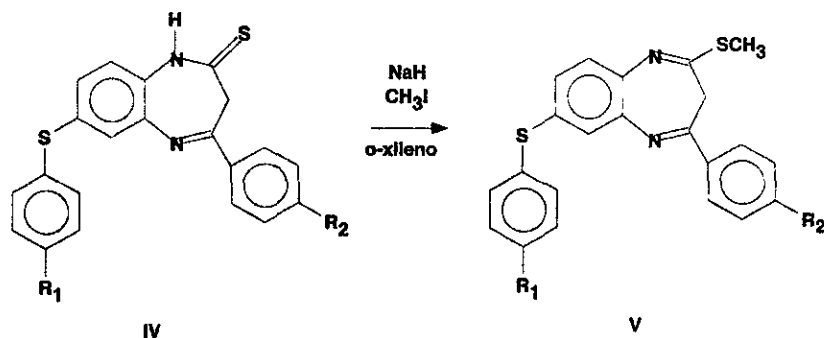
PROCEDIMIENTO: El termamilato recién obtenido en o-xileno, se coloca en un matraz de 2 bocas de 250 ml, en una de las cuales se coloca una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición. En el matraz de reacción se coloca en baño de hielo provisto de agitación magnética, a través del embudo de adición se agregan gota a gota 0.1 mol de p-R₂-acetofenona (R₂= -Br, -CH₃) y 100 ml de o-xileno. Después de agregar el o-xileno, se quita el enfriamiento y se deja en agitación toda la noche. Se realizan extracciones con 20 ml de agua destilada del producto de reacción hasta que la solución quede incolora. Se acidula las fracciones acuosas con H₂SO₄ (10%), hasta la precipitación del producto (pH=1). Se lava con agua destilada, el producto obtenido y filtrar a vacío. Se obtiene un polvo anaranjado con punto de fusión definido con un rendimiento del 60-80%.

D) Obtención de compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (IV).



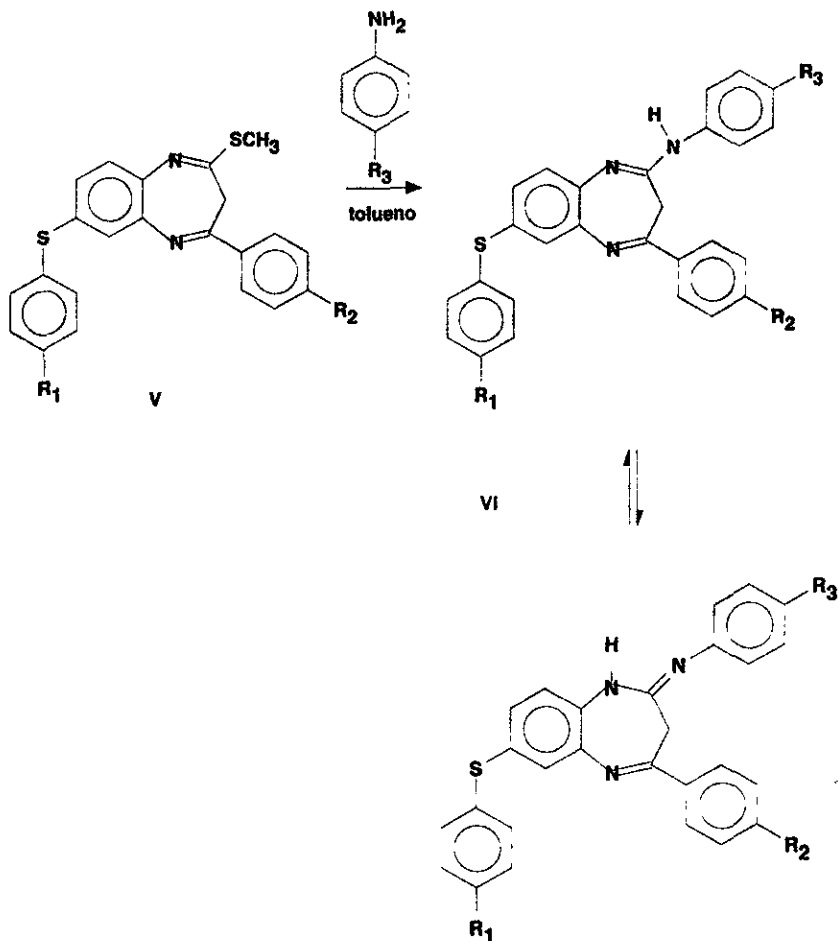
PROCEDIMIENTO: En un matraz de dos bocas de 150 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento, se colocan 0.024 moles de 3,3-dimercapto-[(p-R₂)-fenil]-2-propen-1-ona respectiva III y 0.024 moles de 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina II, disueltas en 150 ml de o-xileno. La mezcla de reacción se deja en reflujo y se agita magnéticamente durante 3 1/2 horas. Terminada la reacción se enfría exteriormente el matraz en baño de hielo, se obtienen un precipitado el cual se lava con una mezcla hexano-acetona 80:20 y se filtra. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 80:20; se obtiene el producto esperado un polvo amarillo con punto de fusión definido y se obtiene en un rendimiento del 34-53%.

E) Obtención de compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (V).



PROCEDIMIENTO: En un matraz de dos bocas de 250 ml provisto de un refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética y calentamiento, se colocan 0.05 moles de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona (IV) respectiva y 150 ml de o-xileno anhidro. Se deja en reflujo la mezcla de reacción, se agregan 0.015 moles de NaH (lavado previamente con hexano) en 5 ml de o-xileno anhidro se continúa el reflujo durante 1 hora. Posteriormente la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. Se adicionan 0.014 moles de CH₃I en 5 ml de o-xileno anhidro por goteo (colocando un embudo de adición en una de las bocas del matraz). Se continúa el reflujo durante 1-2 hrs. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra a vacío. El filtrado se concentra a presión reducida hasta sequedad. Se obtiene un aceite amarillo el cual se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un sistema de elución 80:20 hexano-acetato de etilo. Se obtiene un polvo amarillo con punto de fusión definido en un rendimiento del 59-90%.

F) Obtención de compuestos 2-[(p-R₃)-fenilamino]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina. (R₃= -NO₂, -Cl, -OCH₃) (VI).

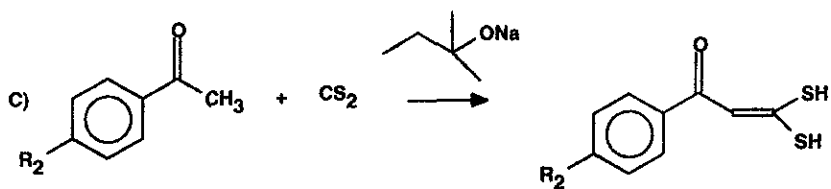
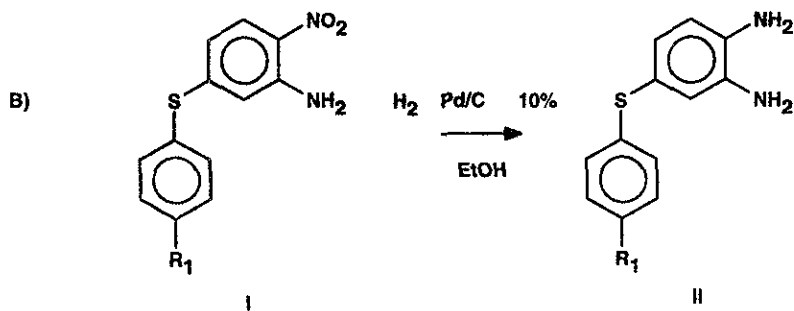
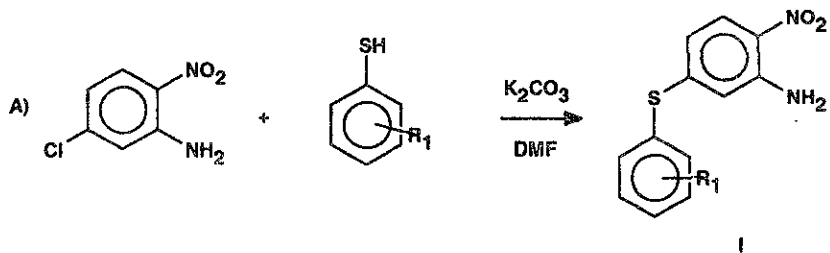


PROCEDIMIENTO: En un matraz de 2 bocas de 50 ml provisto con un refrigerante en posición de reflujo se colocan 0.037 moles de la 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (V), correspondiente y 0.047 moles de p-R₃-anilina (R₃= -OCH₃, -NO₃, -Cl) con 20 ml de tolueno anhidro y 0.4 ml de CH₃COOH. Se deja en reflujo durante 8-15 horas. Terminada la reacción, la mezcla

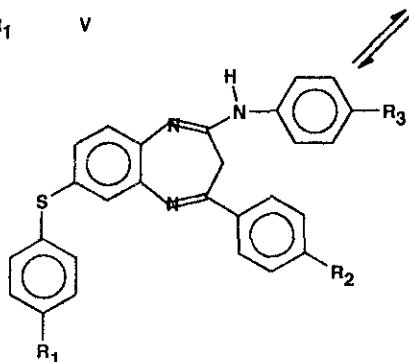
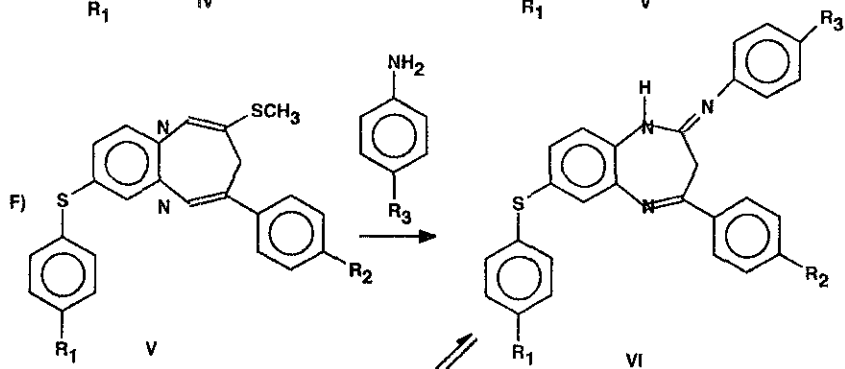
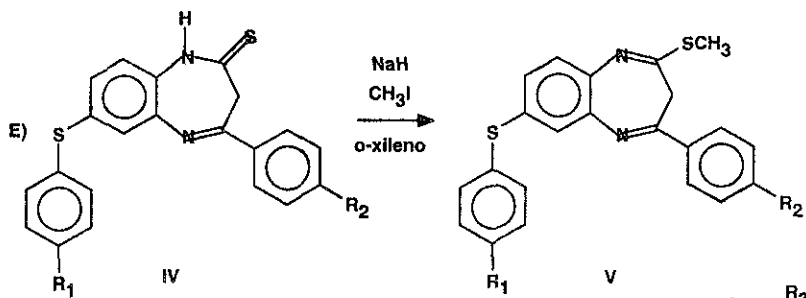
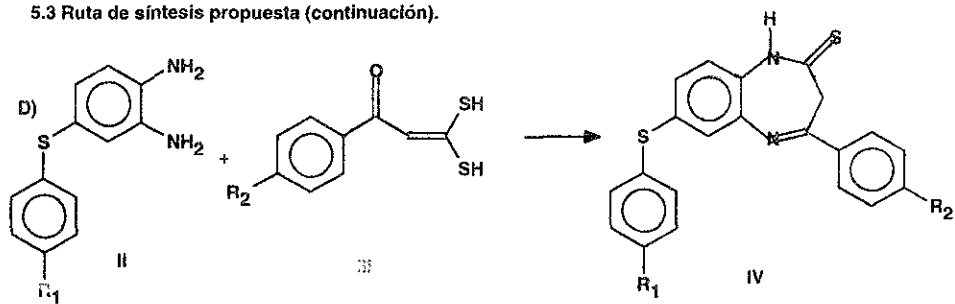
se lava con porciones de 10 ml de agua. la fase orgánica se trata con una solución acuosa de CH_3COOH al 10%.

La fase orgánica se trata con HCl al 10%. Después, la fase orgánica se concentra a sequedad a presión reducida. Se obtiene un polvo de rojizo a café oscuro con punto de fusión definido con un rendimiento del 70 al 90%.

5.3 Ruta de síntesis propuesta



5.3 Ruta de síntesis propuesta (continuación).



R₁ = H, OCH₃

R₂ = Br, CH₃

R₃ = OCH₃, NO₂, Cl

VI. RESULTADOS

TABLA No. 1

Derivados de las 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-2-nitroanilina I.

Sustituyentes R ₁	Punto de fusión °C	Rendimiento %
H	116-118	99.7
p-OCH ₃	130-132	91.8

Tabla No. 1 Rendimiento y punto de fusión de las 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-2-nitroanilina I.

TABLA No. 2

Derivados de las 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina II.

Sustituyentes R ₁	Punto de fusión °C	Rendimiento %
H	124-126	92.4
p-OCH ₃	120-122	86.5

Tabla No. 2 Rendimiento y puntos de fusión de las 5-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina II.

TABLA No.3

Derivados de las 3,3-dimercapto-1-[(p-R₂)-fenil]-2-propen-1-ona III.

Sustituyente R ₂	Punto de fusión °C	Rendimiento %
p-CH ₃	78-79	68.7
p-Br	98-100	88.2

Tabla No 3 Rendimiento y puntos de fusión de las 3,3-dimercapto-1-[(p-R₂)-fenil]-2-propen-1-ona III.

TABLA No.4

Derivados de los compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona IV.

R ₁	R ₂	Punto de fusión °C	Rendimiento %
H	p-CH ₃	208-210	35.5
H	p-Br	178-180	40.8
p-OCH ₃	p-CH ₃	190-192	34.7
p-OCH ₃	p-Br	184-186	53.9

Tabla No. 4 Rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona IV.

TABLA No.5

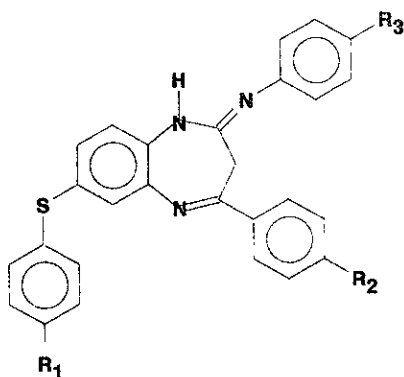
Derivados de los compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

R ₁	R ₂	Punto de fusión °C	Rendimiento %
H	p-CH ₃	132-134	59.3
H	p-Br	133-135	60.4
p-OCH ₃	p-CH ₃	112-114	56.6
p-OCH ₃	p-Br	126-128	90.4

Tabla No. 5 Rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

TABLA No. 6

Derivados de 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.



Sustituyentes

R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión (° C)	Rendimiento (%)
-H	p-CH ₃	p-OCH ₃	125-127	88.07
-H	p-CH ₃	p-Cl	132-134	93.3
-H	p-Br	p-OCH ₃	142-144	88.1
-H	p-Br	p-Cl	150-152	86.0
-H	p-Br	p-NO ₂	158-160	83.3
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-OCH ₃	110-112	73.8
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-Cl	130-132	80.2
p-OCH ₃	p-Br	p-OCH ₃	128-130	96.2
p-OCH ₃	p-Br	p-Cl	170-172	74.6
p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂	165-167	91.0

Tabla No.6 Derivados de 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.

TABLA No.7

Frecuencias de absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de las 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

cm⁻¹

R ₁	R ₂	C=N	C=C-H	C-N	C-O
p-OCH ₃	p-Br	1592.0	3062.4 2999.5 1567.2	1180 1289.6	1248.2 1030.7

Tabla No. 7 Frecuencia de absorción en IR de los grupos funcionales de los derivados de las 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

TABLA No. 8

Frecuencias de absorción en infrarrojo de los grupos funcionales mas significativos de los derivados de las 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI

cm⁻¹

R ₁	R ₂	R ₃	N-H	C=C-H	C=N-	C-N	C-O
H	p-CH ₃	p-OCH ₃	3216.8	3052.2 1563.4	1583.5	1172.2 1296.5	1248.8 1027.5
H	p-CH ₃	p-Cl	3205.8	3055.0 1560.0	1563.3	1170.0 1255.5	-
H	p-Br	p-OCH ₃	3197.7	3054.5 1558.0	1580.5	1176.5 1295.5	1248.8 1030.1
H	p-Br	p-Cl	3210.5	3059 1545.8	1585.3	1173.5 1290.3	-
p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂	3204.9	3056.9 1555.0	1588.5	1177.9 1257.7	-
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-OCH ₃	3208.4	3007.1 1570.2	1591.7	1178 1289.1	1247.9 1031
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-Cl	3216.8	2966.6 1489.1	1562.6	1179.5 1288.5	1246.5 1091.5
p-OCH ₃	p-Br	p-OCH ₃	3202.2	3062.7 1560.9	1587.4	1174 1290.8	1247.3 1030
p-OCH ₃	p-Br	p-Cl	3196.4	3053.3 1560.4	1587.4	1150 1291.4	1249.3 1090.6
p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂	3357.3	3085.3 1551.9	1591.9	1177.1 1280	1249 1020.4

Tabla No. 8 Frecuencias de absorción en IR de los grupos funcionales de los derivados de las 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

TABLA No.9

Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de 2-tiometil-3H-4-
[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

	ppm
R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-Br
C ₆ -H	7.09 J=2.1 (d,d)
C ₈ -H	7.07 J=2.1 8.3 (d,d)
C ₉ -H	7.34 J=8.7 (d)
C ₂ '-H	7.45 J=9.0 AA'BB'
C ₃ '-H	7.01 J=9.0 AA'BB'
C ₅ '-H	7.01 J=9.0 AA'BB'
C ₆ '-H	7.45 J=9.0 AA'BB'
C ₂ "-H; C ₆ "-H	7.98 J=8.7 AA'BB'
C ₃ "-H; C ₅ "-H	7.67 J=8.7 AA'BB'
CH ₂	3.52
R ₁	3.77 (s)
S-CH ₃	2.35 (s)

Tabla No. 9 Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

s=singulete d=doblete d,d=doble de doble J= constante de acoplamiento.

TABLA No. 10

Desplazamientos químicos en la espectroscopia de ^{13}C de los derivados de 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

	ppm
R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-Br
C-2	158.0
C-3	38.9
C-4	153.6
C-5a	140.5
C-6	126.6
C-7	133.9
C-8	125.2
C-9	129.4
C-9a	122.7
C-1'	139.9
C-2'	135.6
C-3'	115.5
C-4'	159.9
C-5'	115.5
C-6'	135.6
C-1''	135.3
C-2'';C-6''	130.1
C-3'';C-5''	131.8
C-4''	153.6
S-CH ₃	13.4
R ₁	55.4

Tabla No. 10 Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C de los derivados de las 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

TABLA No. 11
 Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados 2[(p-R₃)-aminofenil]-
 3H-4[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

	ppm
R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-CH ₃
R ₃	p-Cl
C ₆ -H	7.02 J=2.1 (d)
C ₈ -H	6.83 J=1.8 (d,d)
C ₉ -H	6.77 J=8.4 (d,d)
C ₂ '-H; C ₆ '-H	7.41 J=9.0 AA'BB'
C ₃ '-H; C ₅ '-H	7.01 J=9.0 AA'BB'
C ₂ ''-H; C ₆ ''-H	7.55 J=8.7 AA''BB''
C ₃ ''-H; C ₅ ''-H	7.31 J=7.8 AA'BB'
C ₂ '''-H; C ₆ '''-H	7.45 J=8.7 AA'BB'
C ₃ '''-H; C ₅ '''-H	7.48 J=8.7 AA'BB'
CH ₂	3.45 (b)
R ₁	3.77 (s)
R ₂	2.35 (s)
R ₃	-

Tabla No. 11 Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados 2[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

TABLA No. 12

Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C de los derivados 2[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

	ppm
R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-CH ₃
R ₃	p-Cl
C-2	164.2
C-3	38.9
C-4	162.0
C-5a	142.5
C-6	122.6
C-7	134.2
C-8	125.9
C-9	126.9
C-9a	136.5
C-1'	124.0
C2'-C6'	134.9
C3'-C5'	115.4
C-4'	159.7
C-1''	132.8
C-2'';C6''	129.6
C-3'';C5''	129.3
C-4''	140.0
C-1'''	131.6
C-2''' ;C-6'''	128.9
C-3''' ;C-5'''	127.7
C-4'''	136.1
R ₁	55.3
R ₂	20.9
R ₃	-

Tabla No. 12 Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C de los derivados 2[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

TABLA No.13

Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

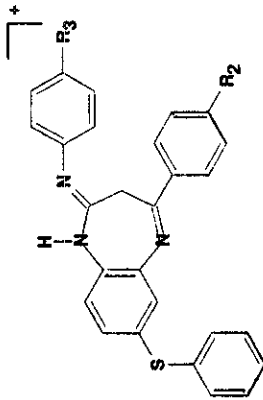
m/z	% (a.r.)
R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-Br
M+	100.0
[M-15]+	5.0
[M-33]+	5.0
[M-47]+	3.0
[M-72]+	15.0
[270 + R ₁]+	3.0
[238 + R ₁]+	7.5
[M-94]+	3.0
[M-112]+	6.0
[M-127]+	12.5
[217-R ₂]+	2.5

Tabla No. 13 Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

a.r. =abundancia relativa

TABLA No. 14

Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados de las 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas.



R₁ M⁺ m/z

R ₁	R ₂	R ₃	M+	(M-15)+	(M-30)+	(308+R ₁ +R ₃)	(300+R ₁ +R ₃)	(316+R ₂)	(301+R ₂)	(315+R ₁ +R ₃)	(288+R ₂)	315	300	287	198	171
p-H	p-CH ₃	p-OCH ₃	100	2.1	-	5.0	42.5	-	-	-	-	-	1.0	-	4.0	2.5
p-H	p-CH ₃	p-Cl	100	1.2	-	4.75	60	-	-	1.0	-	22.5	1.2	-	5.0	4.5
p-H	p-Br	p-OCH ₃	93	2.5	-	5.0	32.5	-	-	1.5	-	-	2.5	-	2.6	2.6
p-H	p-Br	p-Cl	77	2.5	-	7.5	62.5	-	-	2.3	-	-	7.5	-	8.0	10.0
p-H	p-Br	p-NO ₂	93	1.2	-	3.0	49	-	-	1.2	-	-	6.0	-	6.5	6.0
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-OCH ₃	100	1.5	-	27.5	27.5	7.0	1.3	-	3.7	1.3	-	-	-	1.0
p-OCH ₃	p-CH ₃	p-Cl	98	1.3	-	2.0	42.5	10.0	1.2	1.0	7.5	2.6	-	1.0	1.0	1.0
p-OCH ₃	p-Br	p-OCH ₃	96	1.3	-	6.0	36.0	7.5	2.5	2.5	6.5	2.0	-	2.0	2.0	7.5
p-OCH ₃	p-Br	p-Cl	73	1.0	-	1.5	32.5	1.0	2.5	2.5	2.5	1.2	-	1.0	1.0	1.2
p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂	94	1.0	-	7.5	32.5	6.0	3.0	1.0	4.0	7.5	-	2.5	1.2	2.5

Tabla No. 14 Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados de las 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Interpretación y análisis de los espectros de infrarrojo

7.1.1 Derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas V.

Se obtuvieron cuatro compuestos 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas, de los cuales se trazaron los espectros de infrarrojo. Cuando R₁= p-OCH₃, R₂=p-Br, se presenta en el Espectro No.1, y los datos espectroscópicos se presentan en la Tabla No.7

La señal obtenida en 1592.0 cm⁻¹ corresponde a vibraciones de tensión γ -C=N y es una banda aguda de alta intensidad.

La señal a 3062.4 cm⁻¹ es generada por vibraciones de tensión γ -C-H de carácter aromático, es una banda ancha y de baja intensidad.

La señal a 2999.5cm⁻¹ se debe a vibraciones de tensión γ -C-H de carácter alifático, es de baja intensidad.

La señal 1567.5 cm⁻¹ corresponde a las vibraciones de tensión γ -C=C del esqueleto aromático, esta banda es débil y ancha.

Las señales correspondientes a 1288.3 y 1180 cm⁻¹ son asignadas a vibraciones de tensión del enlace γ -C-N.

Las señales a 1248.2cm⁻¹ y 1030.7cm⁻¹ corresponden a vibraciones de C-O de flexión asimétrica y simétrica. Estas bandas son agudas de intensidad media y baja.

7.1.2. Derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

Para los 10 derivados de los 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas, las frecuencias de absorción de los grupos funcionales mas significativos se encuentran resumidas en la Tabla No. 8 .Espectro no.2

Las señales registradas entre 3196.4 y 3357.3 cm⁻¹ son generadas por vibraciones de tensión del enlace N-H , estas bandas son anchas y de baja intensidad.

El grupo de señales entre 3052.2 y 3085.3 cm⁻¹ son generadas por vibraciones de tensión γ -C-H de carácter aromático, estas bandas son anchas y de baja intensidad. Las señales registradas de 1551.9 a 1570 cm⁻¹ son generadas por vibraciones de tensión γ -C=C del esqueleto aromático son bandas agudas e intensas.

El grupo de señales de 1563.3 a 1591.9 cm⁻¹ son generadas por vibraciones de tensión γ -C=N, son agudas de mediana intensidad.

Las señales presentes entre 1170 y 1171.1 cm^{-1} en conjunto con las de 1255.5 a 1296.5 cm^{-1} son asignadas a vibraciones de tensión y deformación de enlaces $\gamma\text{-C-N}$, estas señales son agudas de baja y mediana intensidad respectivamente.

El grupo de señales registrada de 1246.5 a 1249 cm^{-1} corresponde a vibraciones de flexión asimétrica y de las bandas de 1029.4 a 1090.6 cm^{-1} corresponden a vibraciones de flexión simétrica. Estas bandas son agudas de intensidad media y baja respectivamente corresponden al enlace C-O.

7.2 Interpretación del espectro de masas del 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina V.

La fragmentación del derivado 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina V, se encuentra guiada por el grupo OCH₃, y presenta las pérdidas características de [M-15]⁺, [M-33]⁺, [M-47]⁺, [M-72]⁺, [270+R₁]⁺, [238+R₁]⁺, [M-94]⁺, [M-112]⁺, [M-127]⁺, [217+R₂]⁺.

El ion molecular M⁺ m/z 482 es el pico base del espectro y debido al porcentaje de abundancia relativa 99%, confirmando una gran estabilidad de la molécula. Se observa la contribución isotópica de [M+2]⁺, a m/z 484, debido a la presencia del bromo.

7.3 Interpretación y análisis de los espectros de masas 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas VI.

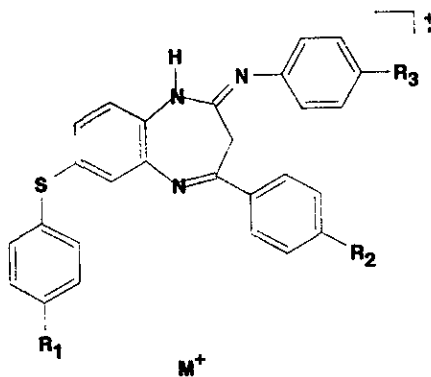
7.3.1 Mecanismos de fragmentación

La fragmentación de los derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas, se encuentra guiada cuando R₁=p-OCH₃ por el grupo metoxi. Cuando R₁=H la fragmentación es dirigida de forma diferente. De tal manera se establecen dos patrones generales de fragmentación para estos compuestos.

7.3.2 Patrón general de fragmentación I

7.3.2.1 Ion molecular

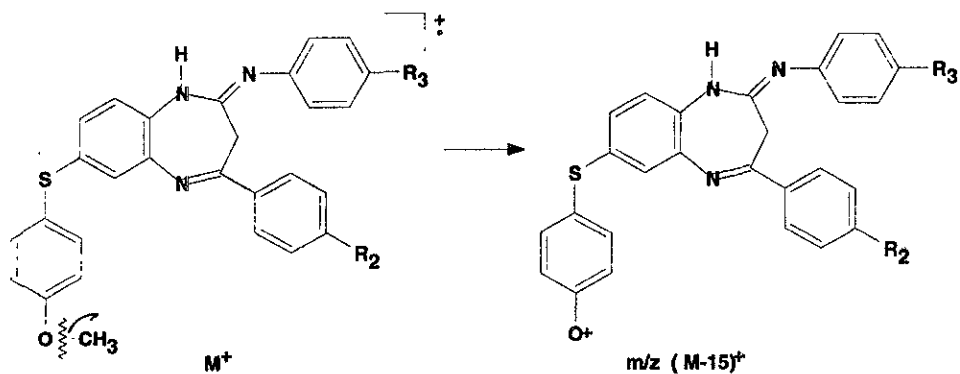
El ion molecular M⁺ es el pico base, en todos los derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas, con una abundancia relativa del 77 al 100%, lo que hace suponer una alta estabilidad para estas moléculas al ser ionizadas por impacto electrónico en el espectrómetro de masas, dando origen a un radical iónico. Se observa para cada caso la relación de abundancias correspondiente a la contribución isotópica respectiva cuando R₂=-Br y R₃=-Cl. (Esquema No. 1)



Esquema No. 1 Ion molecular

7.3.2.2 Formación del ion de m/z $[M-15]^+$.

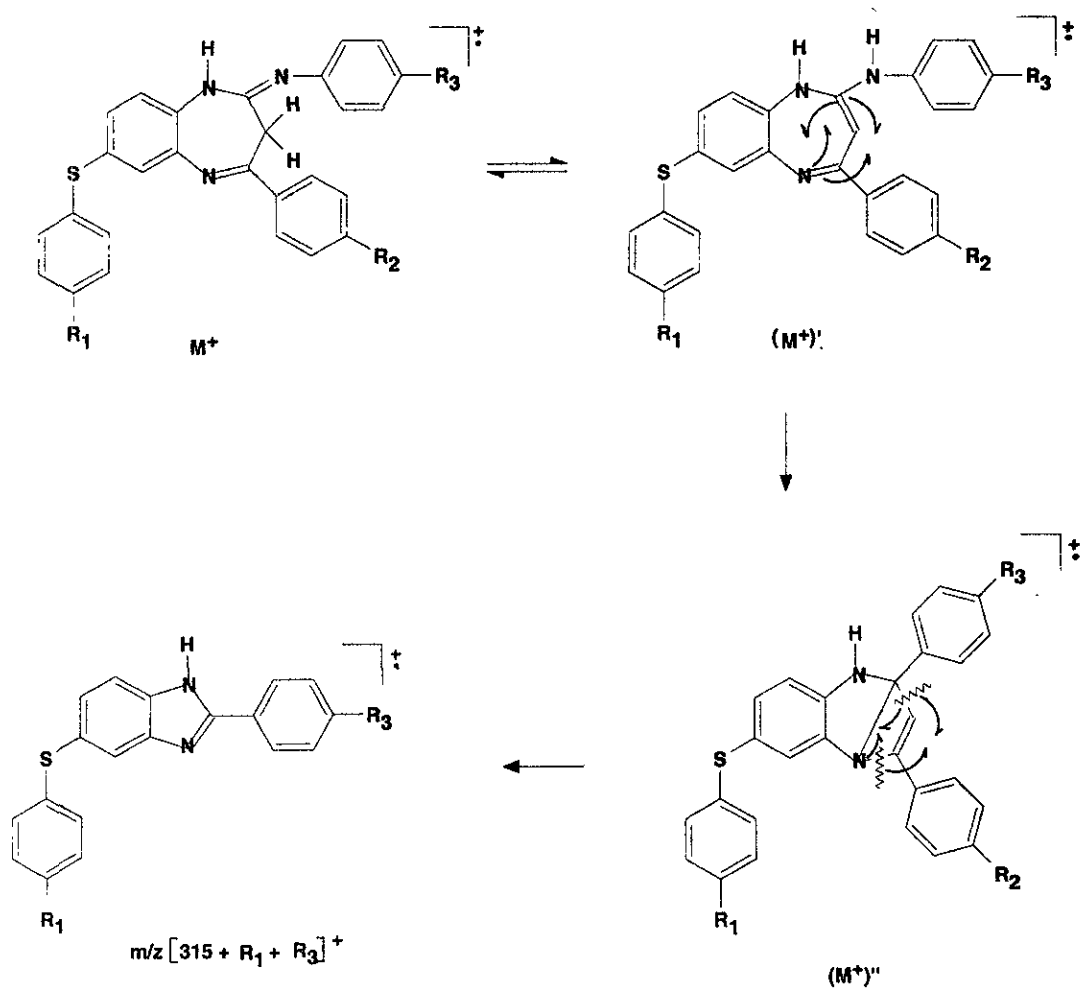
Apartir del ion molecular se verifica la ruptura α al oxígeno del grupo metoxilo unido al anillo aromático, presentándose la pérdida de $-CH_3$ (menos 15 unidades de masa), quedando el oxígeno cargado positivamente dando origen al ion de m/z $[M-15]^+$, como se propone en el Esquema No.2



Esquema No. 2 Formación del ion de m/z $[M-15]^+$

7.3.2.3. Formación del ion de $m/z (315+R_1+R_3)^+$.

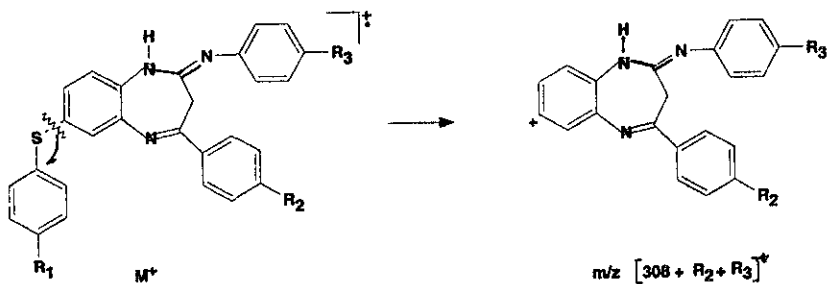
Apartir del ion molecular M^+ se verifica un rearrreglo para dar la forma isomérica del ion molecular $(M^+)'$, en el cual se lleva a cabo la formación de un enlace intramolecular $(M^+)''$ N-C; al existir interacción del electrón del nitrógeno con el del carbono N-C con rupturas α al nitrógeno 5 y β al nitrógeno 1; perdiéndose el fragmento $-R_2-\phi-C\equiv CH$, dando origen al ion de $m/z (315+R_1+R_3)^+$, el cual se propone en el Esquema No.3



Esquema No. 3 Formación del ion de $m/z (315+R_1+R_3)^+$.

7.3.2.4. Formación del ion de $m/z (308+R_2+R_3)^+$

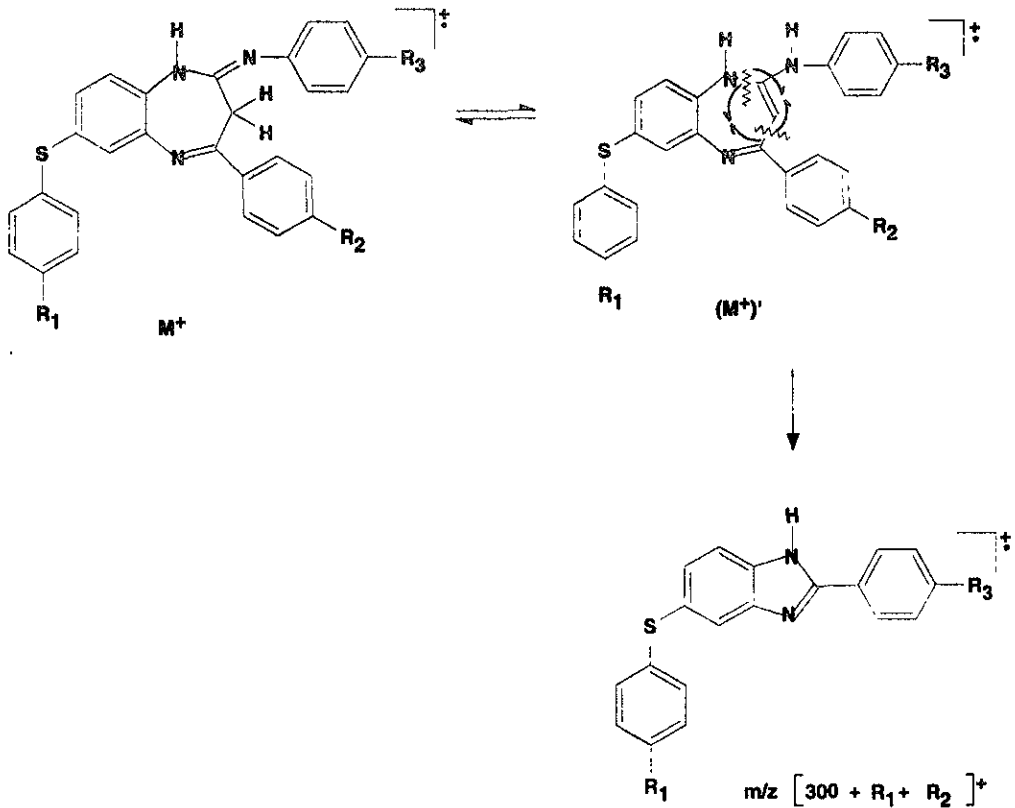
Partiendo del ion molecular M^+ se verifica la ruptura carbono-azufre, presentándose la pérdida de tioenóxi formándose el radical iónico de $m/z [308+R_2+R_3]^+$, quedando la carga positiva sobre el anillo aromático, como se propone en el Esquema No 4.



Esquema No. 4 Formación del ion de $m/z [308+R_2+R_3]^+$

7.3.2.5. Formación del ion de $m/z [300+R_1+R_2]^+$

Apartir del ion molecular se verifica un rearreglo para dar la forma isomérica (M^+); presentándose de manera simultánea la ruptura nitrógeno-carbono y la ruptura carbono-carbono. Existiendo interacción del electrón del nitrógeno con el del carbono para formar el anillo de 5 miembros con la pérdida de $-R_3-\phi-NH-C\equiv CH$ para dar origen al fragmento de $m/z [300+R_1+R_2]^+$, como se propone en el Esquema No.5

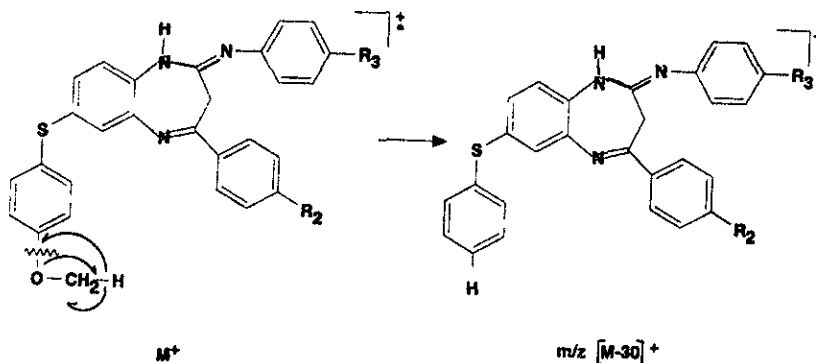


Esquema No.5 Formación del ion de $m/z [300+R_1+R_2]^+$

7.3.3. Patrón general de fragmentación II

7.3.3.1 Formación del ion de m/z $[M-30]^+$

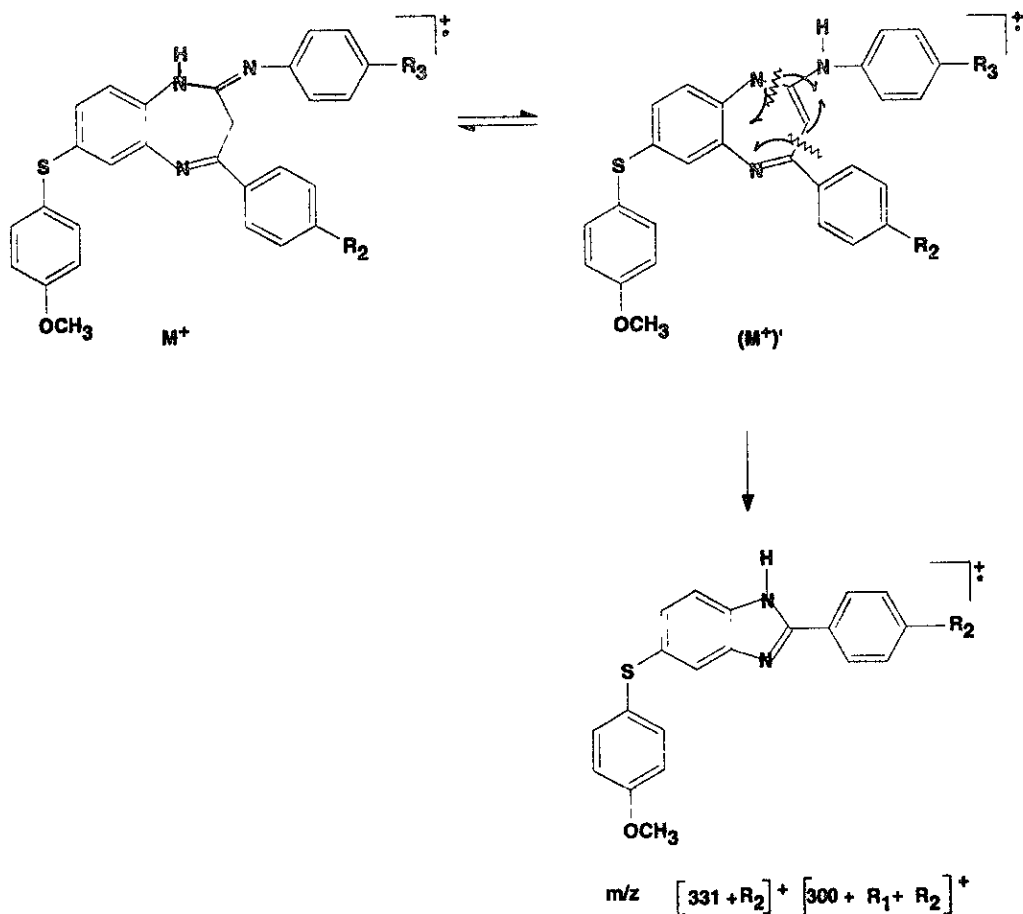
Partiendo del ion molecular M^+ se verifica la eliminación del $-CH_2=O$, ya que se lleva a cabo la ruptura α al carbono unido al oxígeno del grupo metoxilo, con una transposición de un hidrógeno del metilo hacia un carbono aromático, formándose el radical iónico de m/z $[M-30]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No 6.



Esquema No. 6 Formación del ion de m/z $[M-30]^+$

7.3.3.2. Obtención del ion de m/z $[300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$

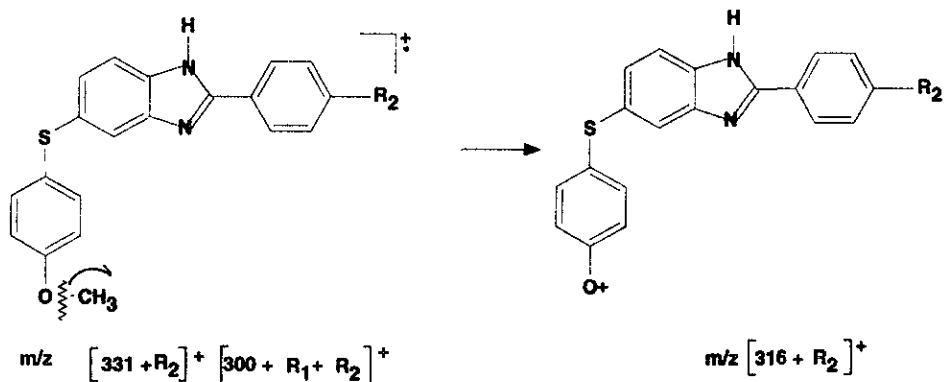
Apartir del ion molecular M^+ cuando $R_1=OCH_3$, se presenta un rearrreglo para dar la forma isomérica del ion (M^+) ; con la pérdida de $-R_3-\phi-NH-C\equiv CH$, al darse las rupturas simultáneas α al nitrógeno 1 y β al nitrógeno 5, para formar el radical iónico de m/z $[300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$ como se propone en el Esquema No 7.



Esquema No. 7 Obtención del ion de m/z $[300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$

7.3.3.3. Formación del ion de $m/z [316+R_2]^+$

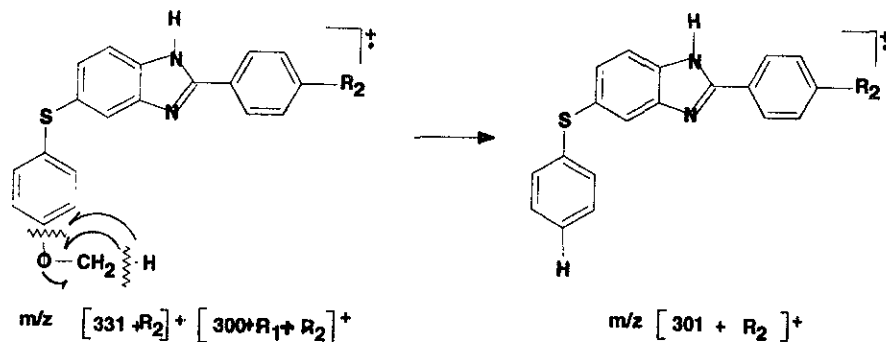
Partiendo del fragmento de $m/z [300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$, se verifica la ruptura α al oxígeno del grupo metoxilo, con la pérdida subsecuente del grupo metilo, formándose el radical iónico de $m/z [316+R_2]^+$, como se propone en el Esquema No 8.



Esquema No. 8 Formación del ion de $m/z [316+R_2]^+$

7.3.3.4. Obtención del ion de $m/z [301+R_2]^+$

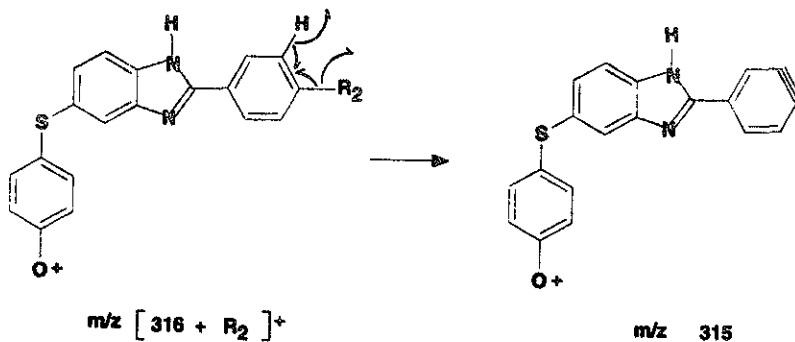
Apartir del ion de $m/z [300+R_1+R_2]^+$; $[331+R_2]^+$, se presenta la ruptura del enlace carbono-oxígeno del grupo metoxilo, unido al anillo aromático, verificándose la pérdida de $-(CH_2=O)$; y transposición de un hidrógeno α del metilo hacia el anillo aromático. Formándose el fragmento iónico de $m/z [301+R_2]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No 9.



Esquema No. 9 Obtención del ion de $m/z [301+R_2]^+$

7.3.3.5. Obtención del ion de m/z 315

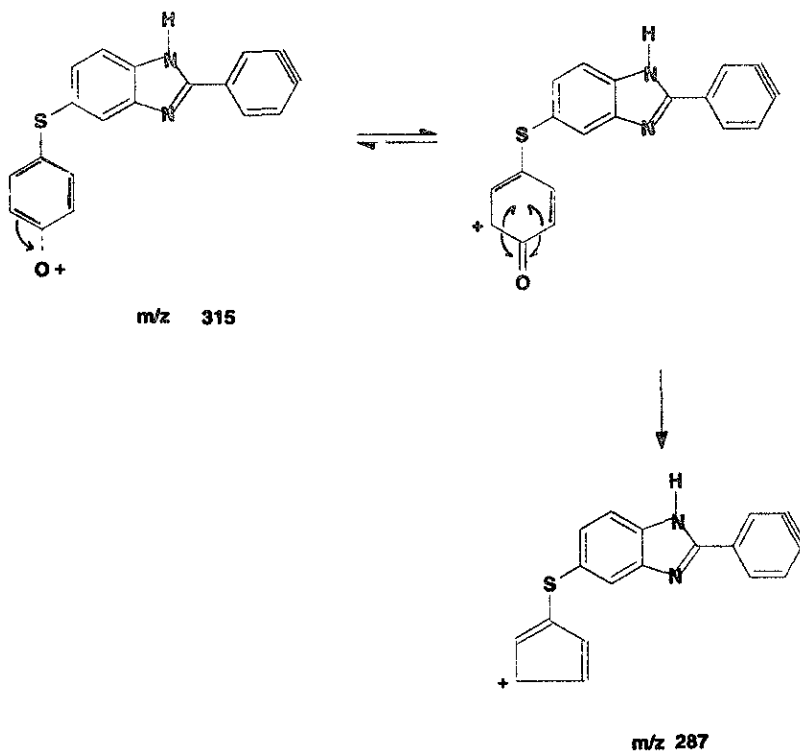
Partiendo del fragmento iónico de $m/z [316+R_2]^+$, se verifica la ruptura $C-R_2$ (α del anillo aromático con la pérdida de R_2), del anillo aromático, existiendo la ruptura carbono-hidrógeno del mismo anillo formando los electrones desapareados un triple enlace sobre el anillo aromático dando origen al fragmento de $m/z 315$ verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No 10.



Esquema No. 10 Obtención del ion de $m/z 315$

7.3.3.6. Formación del ion de m/z 287

Apartir del ion de m/z 315 se lleva a cabo un rearrreglo del grupo fenoxi cargado a un grupo carbonilo dejando la carga positiva en el anillo rearrreglado, posteriormente la eliminación del grupo carbonilo (C=O), da origen al ion de m/z 287, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No 11.



Esquema No. 11 Formación del ion de m/z 287

7.4 Interpretación y análisis del espectro de R.M.N.

En el espectro del derivado 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (Espectro No. 14a, 14b), se presenta una serie de señales múltiples y compleja entre 8.2 y 7.2 que integran para 8 protones aromáticos, presentan interacciones espín-espín de un sistema tipo AA'BB', con constantes de acoplamiento de 7.45 ppm (C_{2'}-H; C_{6'}-H), 7.01 ppm (C_{3'}-H; C_{5'}-H), 7.98 ppm (C_{2''}-H; C_{6''}-H), 7.67 ppm (C_{3''}-H; C_{5''}-H).

A campo bajo a 3.52 ppm se encuentra un singulete que corresponde a C₂-H.

A campo más bajo se encuentra un singulete que corresponde a S-CH₃ a 2.35 ppm, que integra para 3 protones.

En RMN ¹³C, (Espectro No. 15) se realizó la asignación de señales, en la región de 132-118 ppm para los carbonos aromáticos, a 55.4 ppm corresponde a O-CH₃, a 13.4 ppm corresponde a S-CH₃.

Para realizar la confirmación de cada una de estas señales se realizó el espectro RMN-FLOCK, en donde se realiza una correlación entre RMN¹H y RMN¹³C, a tres sigmas. Por medio de este tipo de análisis se realiza una correlación entre protón-carbono, teniendo la seguridad de que cada señal asignada a cada carbono y protón de la estructura es correcta.

7.5 Interpretación y análisis de los espectros de R.M.N. de los derivados 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina VIg

En el espectro de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina VIg (Espectro No. 17).

Se presenta una serie de señales múltiples y complejas entre 7.6 y 7.3 ppm que corresponden a los protones aromáticos.

En 7.41 ppm con una J de acoplamiento de 9.0 se encuentra la señal que corresponde a C^{2'}-H; C^{6'}-H, que presenta una interacción espín-espín de un sistema AA'BB' al igual que para C^{3'}-H; C^{5'}-H (7.01 ppm J=9.0), C^{2''}-H; C^{6''}-H (7.55 ppm J=8.7), C^{3''}-H; C^{5''}-H (7.31 ppm J=7.8); C^{2'''}-H; C^{6'''}-H (7.45 ppm J=8.7); C^{3'''}-H, C^{5'''}-H (7.48 ppm J=8.7).

A campo bajo se encuentran C²-H 3.45 ppm. En 3.77 ppm se encuentra un singlete que integra para 3 protones que corresponden a O-CH₃, a campo más bajo se encuentra otro singlete a 2.35 ppm que integra para 3 protones debidos a R₂=CH₃.

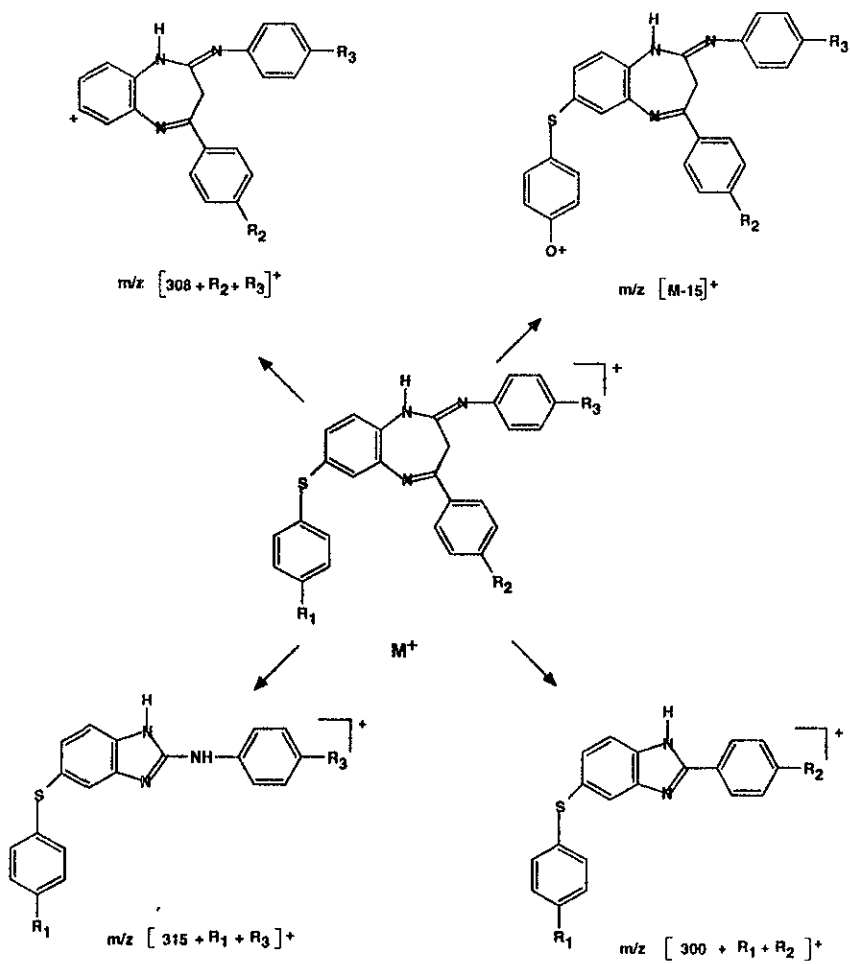
La señal a 7.02 ppm corresponde a C⁶-H con una J=2.1, el C⁸-H se encuentra a 6.83 ppm (doble de doble) con una J=1.8 y C⁹-H se presenta un doblete a 6.77 ppm con una J=8.4.

La asignación de señales en RMN ¹³C, (Espectro No.18) se realizó con ayuda de las señales en RMN¹H. Entre 134.9 ppm y 127.7 ppm, se encuentran los carbonos aromáticos.

En 55.3 ppm se encuentra R₁=OCH₃, en 20.9 ppm corresponde R₂=CH₃.

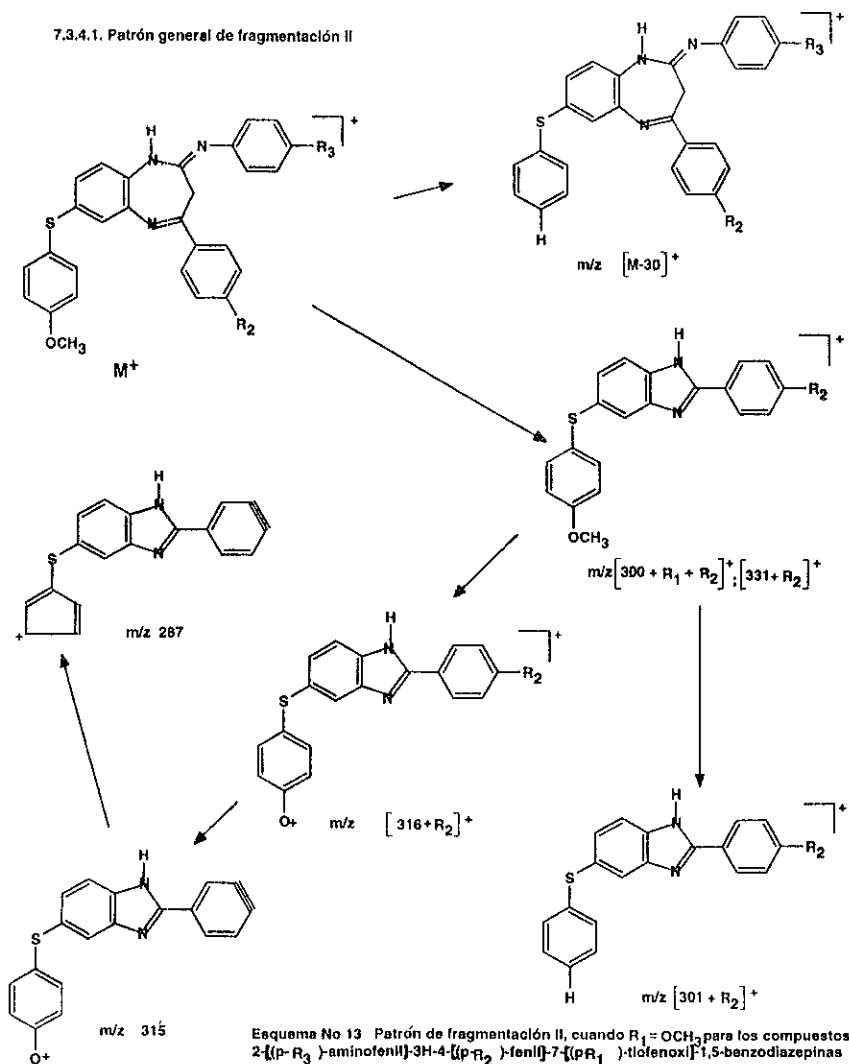
Para confirmar la asignación de cada una de estas señales se realizó el espectro RMN-HETCOR, en donde se realiza una correlación de RMN¹H y RMN¹³C, (Espectro No.19, 20) confirmando cada una de las señales ya establecidas.

7.3.4 Patrón general de fragmentación I



Esquema No. 12 Patrón general de fragmentación I, cuando para los compuestos 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tolenoxi]-1,5-benzodiazepinas

7.3.4.1. Patrón general de fragmentación II



Esquema No 13 Patrón de fragmentación II, cuando $R_1 = OCH_3$ para los compuestos 2-[(p-R₃)aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)fenil]-7-[(p-R₁)tiofenoxil]-1,5-benzodiazepinas

VIII. CONCLUSIONES

Se llevo a cabo una nueva ruta de síntesis de seis pasos para la obtención de derivados de las 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas usando como materias primas R-tiofenoles, 5-Cloro-2-nitroanilina y R-anilinas.

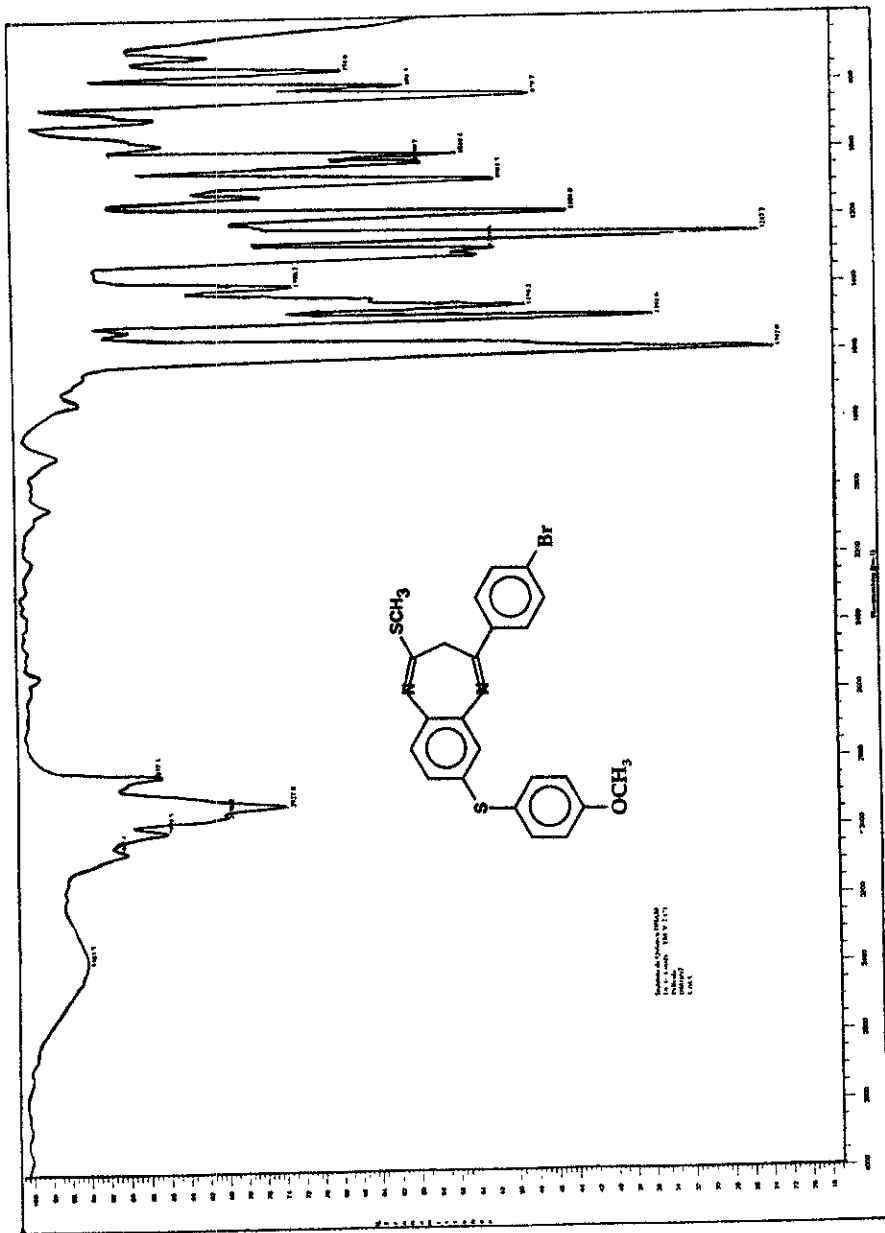
De la ruta de síntesis se obtuvieron 4 nuevos derivados de 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona IV, 4 nuevos derivados 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5 benzodiazepinas V y 10 derivados 2-[(p-R₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(p-R₁)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas. con posible actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central como hipnótico, sedante, anticonvulsivo relajante y ansiolítico.

Se caracterizaron las estructuras de los derivados obtenidos así como la de los precursores respectivos mediante el empleo de Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (¹H y ¹³C) y Espectrometría de Masas.

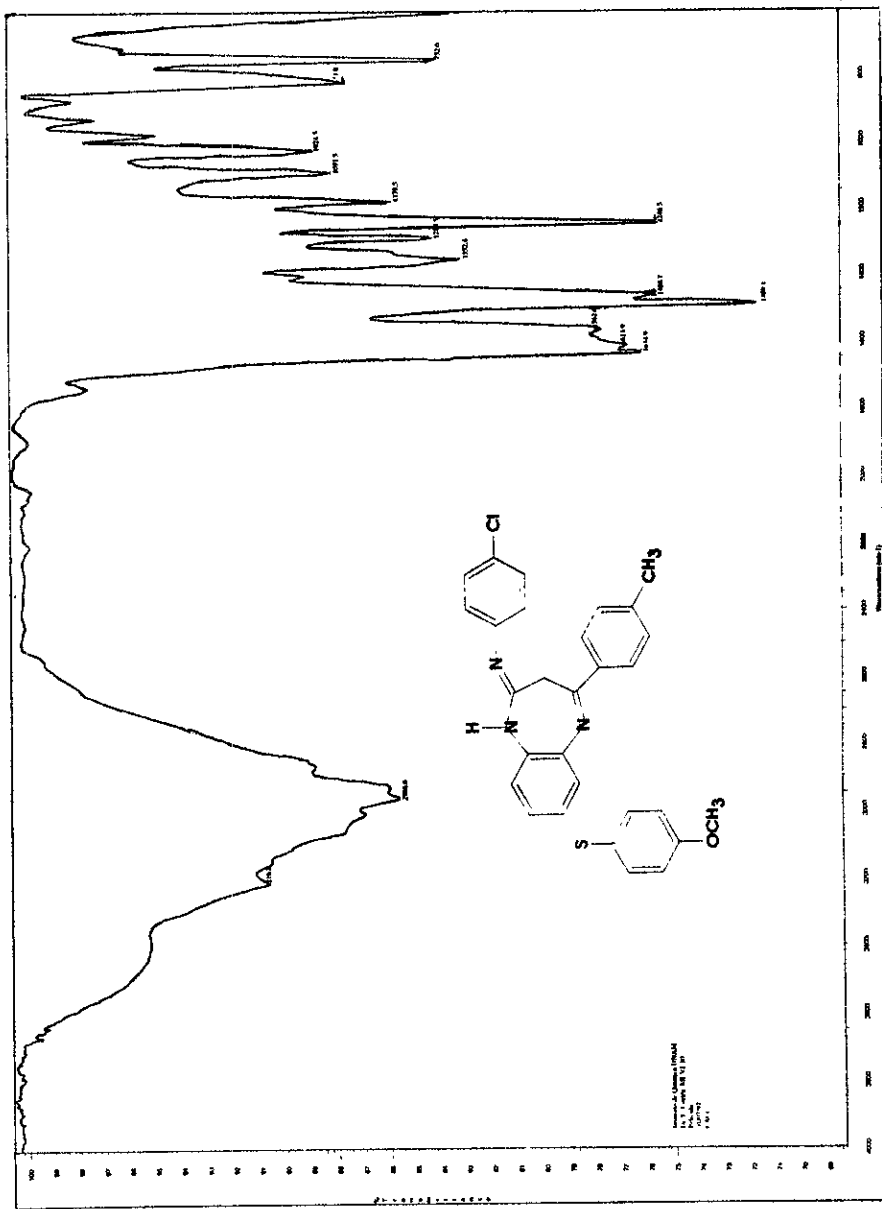
Se establecieron dos patrones generales de fragmentación, así como los mecanismos de fragmentación para los principales iones, utilizando espectrometría de masas de alta resolución para la medida exacta de los iones moleculares y principales iones. Los patrones de fragmentación fueron establecidos utilizando el experimento de colisión-induciendo fragmentación (CID), uno de ellos esta guiado por el grupo metoxi. De tal forma cuando R₁=H los derivados presentan un patrón general de fragmentación presentando los iones de m/z: [M-15]⁺, [315+R₁+R₃]⁺, [308+R₂+R₃]⁺, [300+R₁+R₂]⁺, 287.

Y cuando R₁=OCH₃ los derivados presentan los iones: [M-30]⁺, [300+R₁+R₂]⁺, [331+R₂]⁺, [316+R₂]⁺, [301+R₂]⁺, 315, 287.

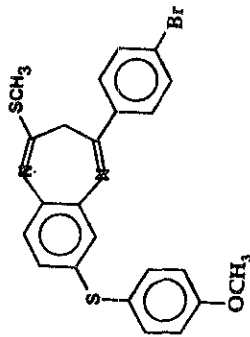
El ion molecular es el pico base en todos los compuestos, lo cual confirma la estabilidad de los compuestos al ser ionizados por impacto electrónico.



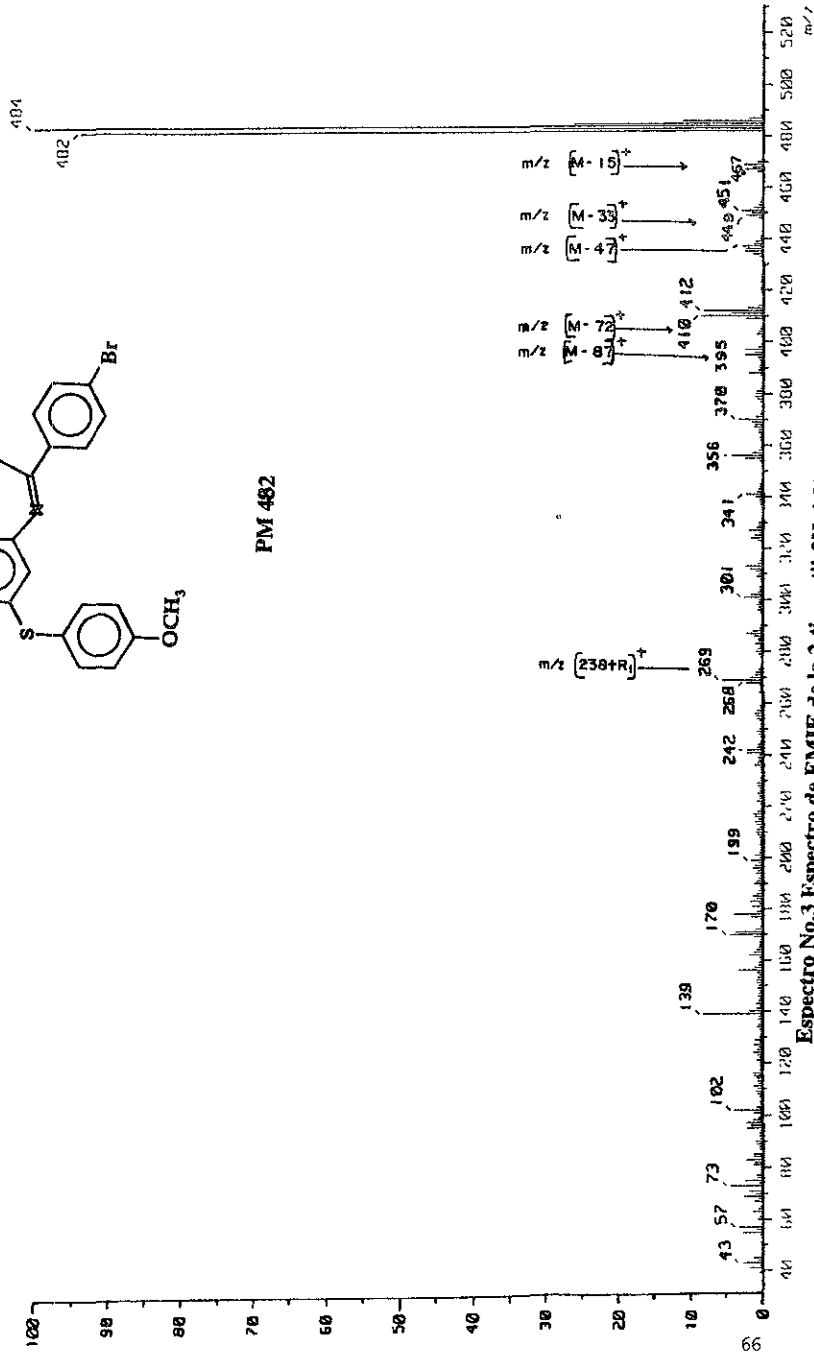
Espectro No.1 Espectro de IR (Nujol) de la 2-(4-metil-3H-4-(p-Br)-fenil]-7-(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina (V).



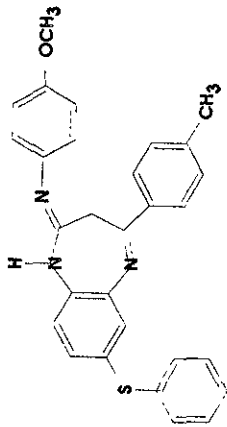
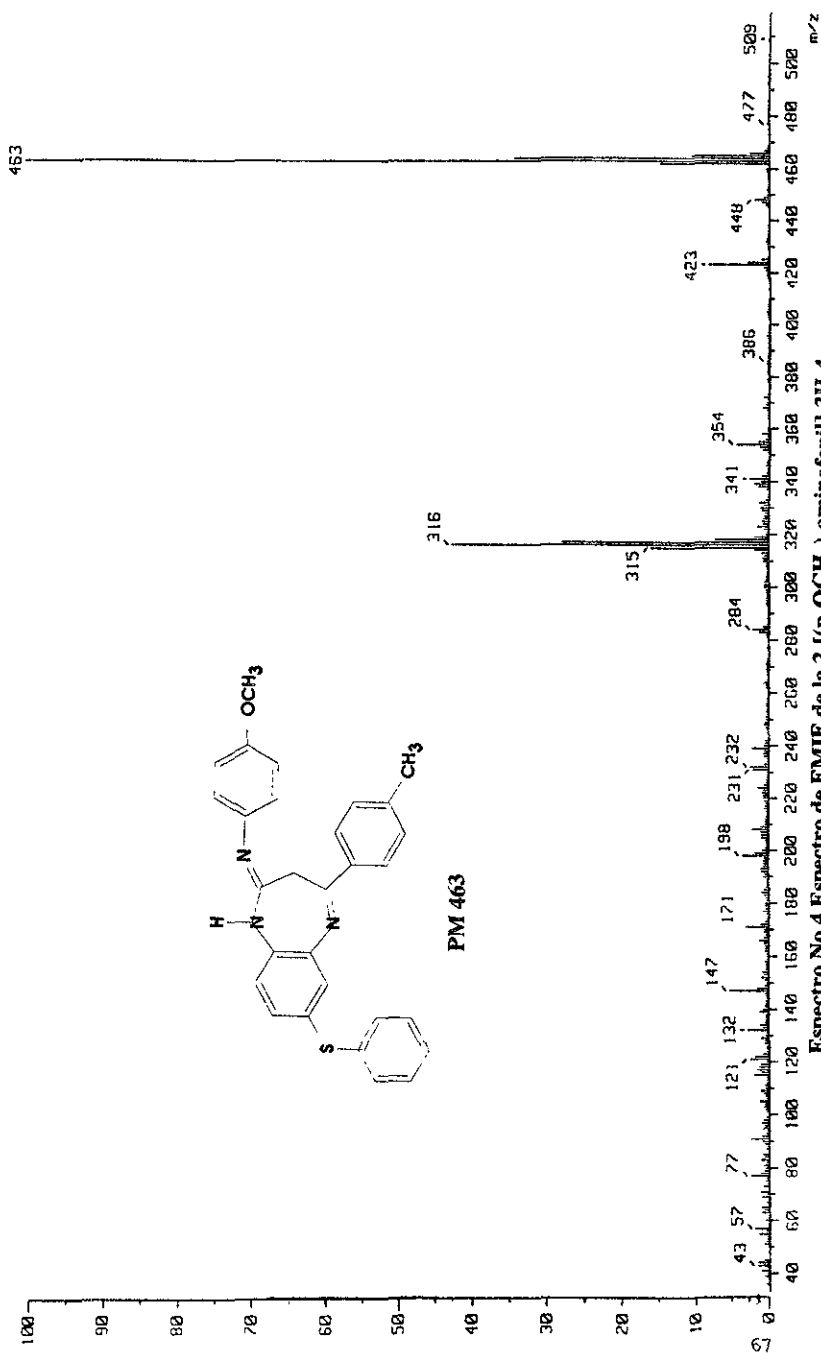
Espectro No.2 Espectro de IR (Nujol) de la 2-((p-Cl)-aminofenil)-3H-4-(p-CH₃)-fenil)-7-(p-OCH₃)-tiofenoxil-1,5-benzodiazepina (VI).



PM 482

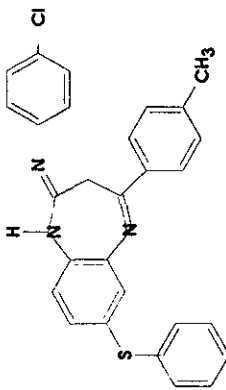
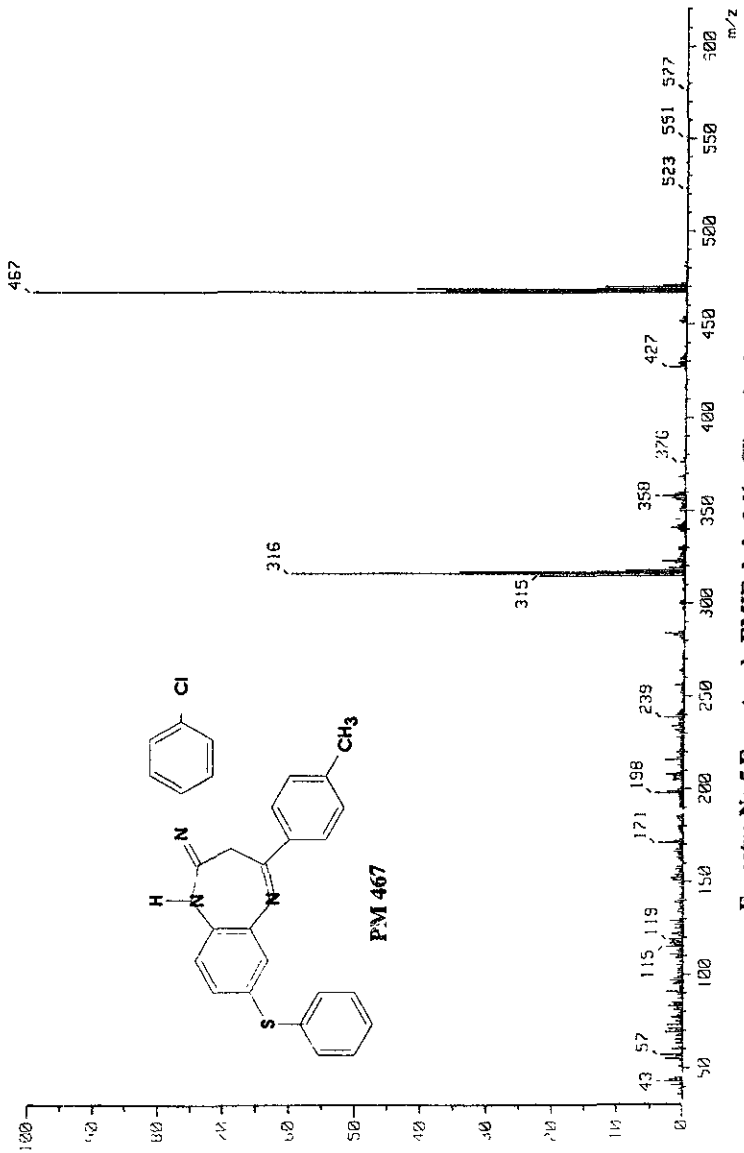


Espectro No.3 Espectro de EMIE de la 2-tiometil-3H-4-(p-Br)-fenil]-7-
[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina (V).



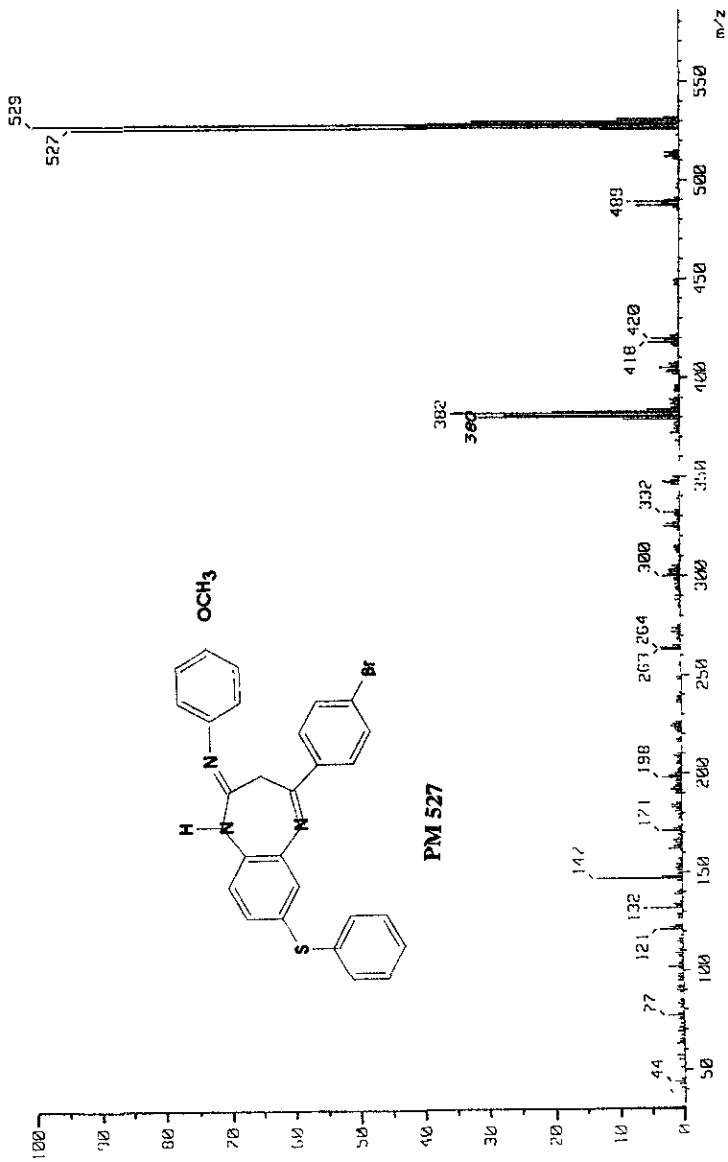
PM 463

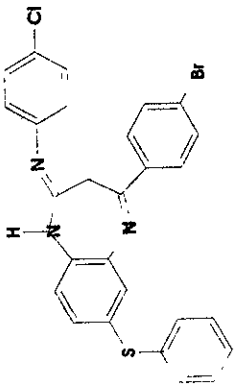
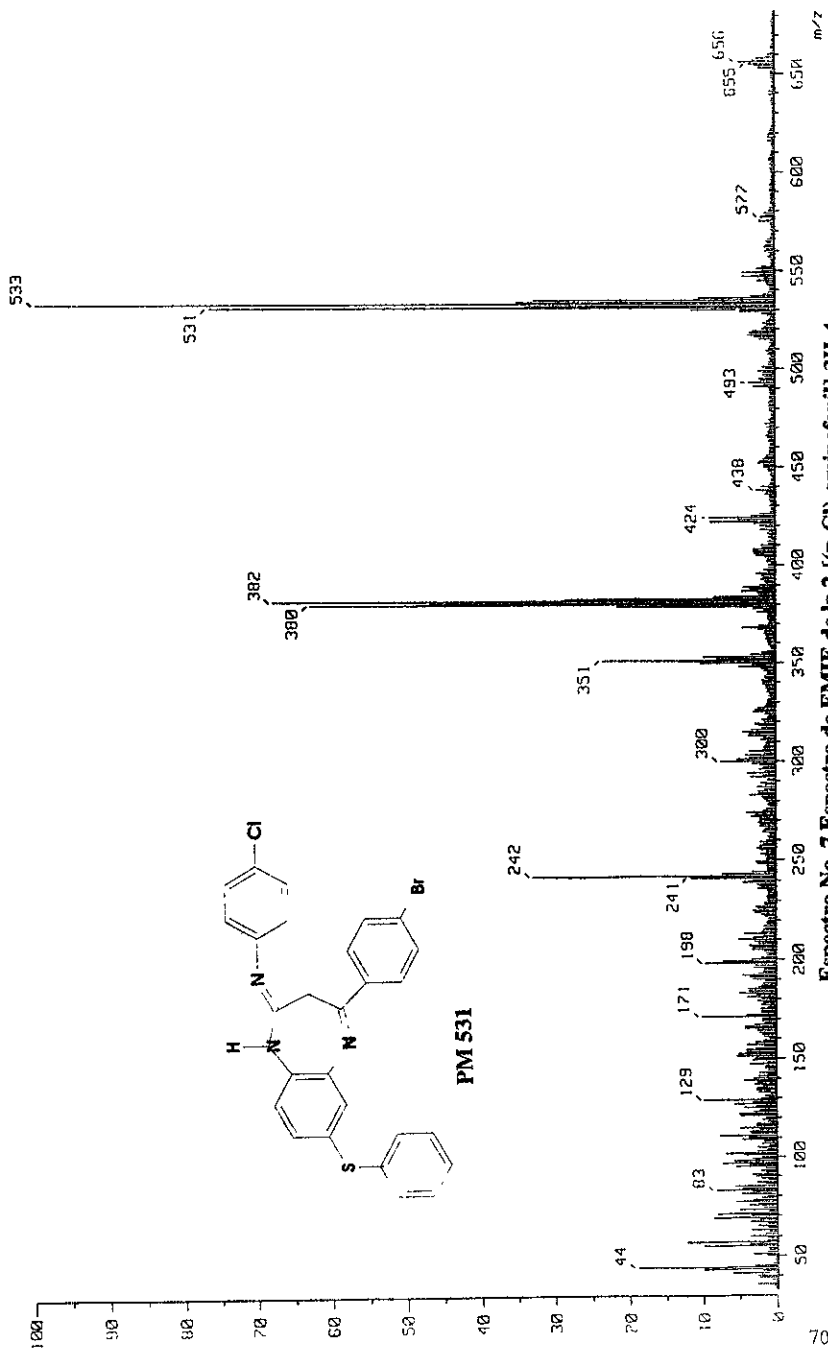
Espectro No.4 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[tifenoxil]-1,5-benzodiazepina. (VIa)



PM 467

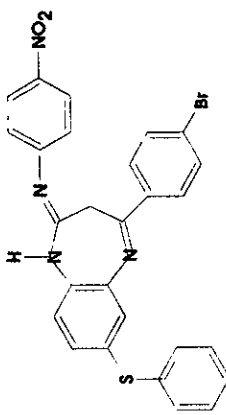
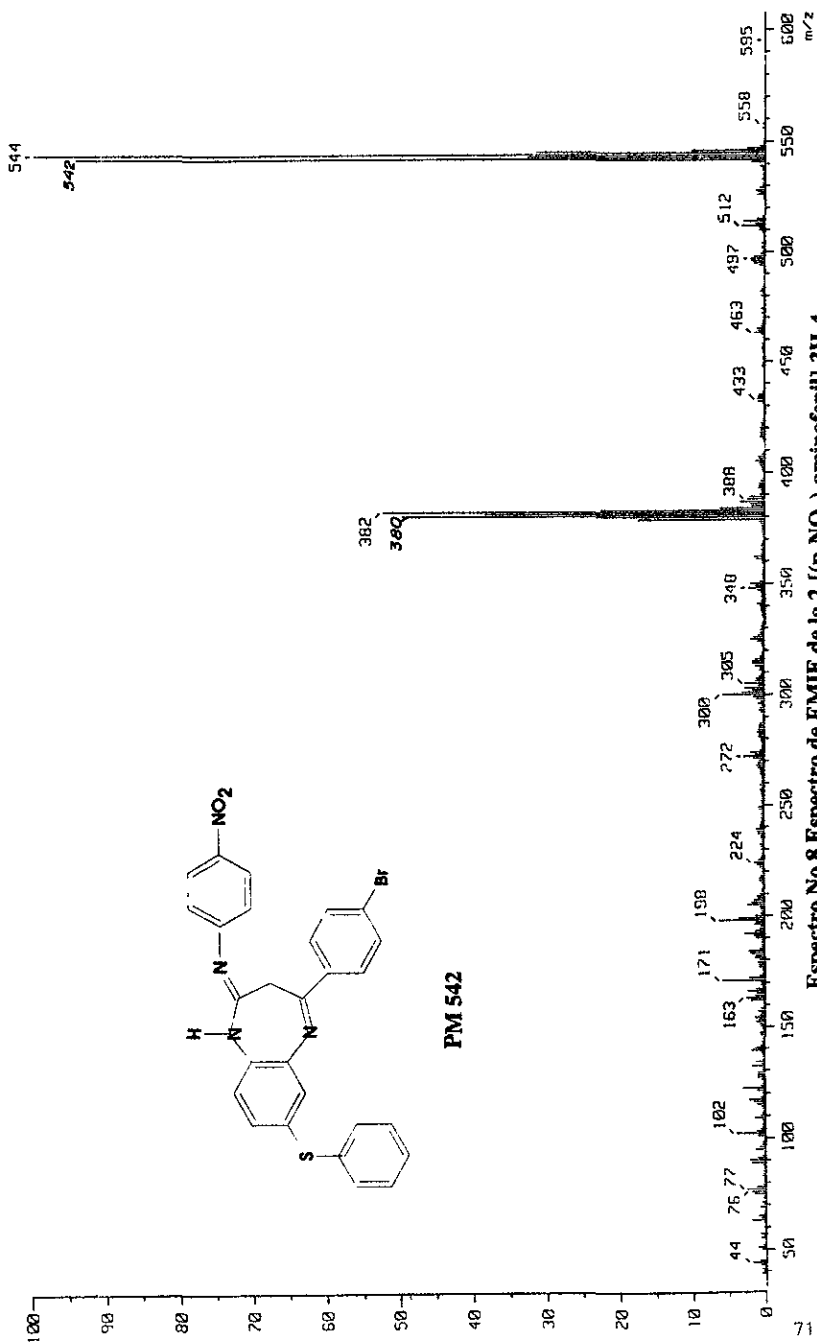
Espectro No.5 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VIb).





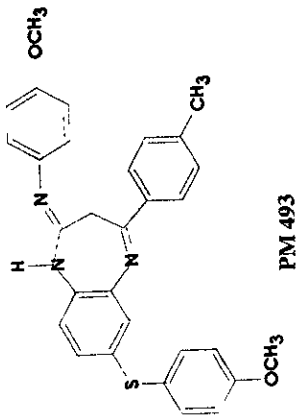
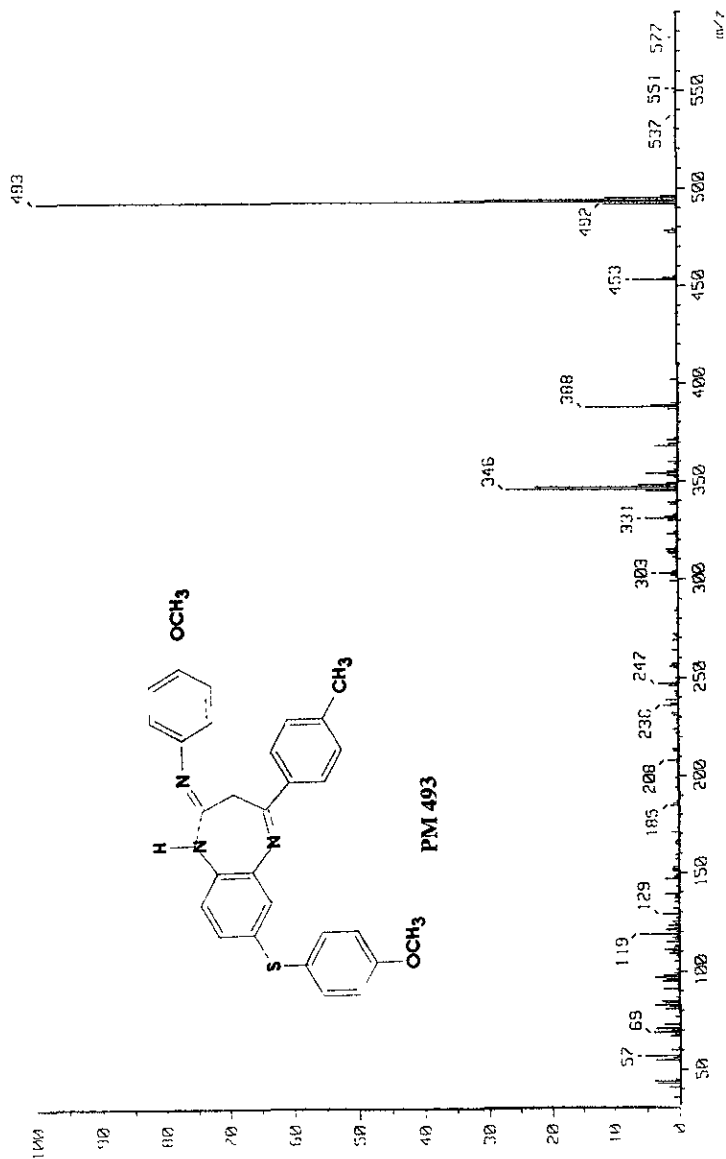
PM 531

Espectro No. 7 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VId).

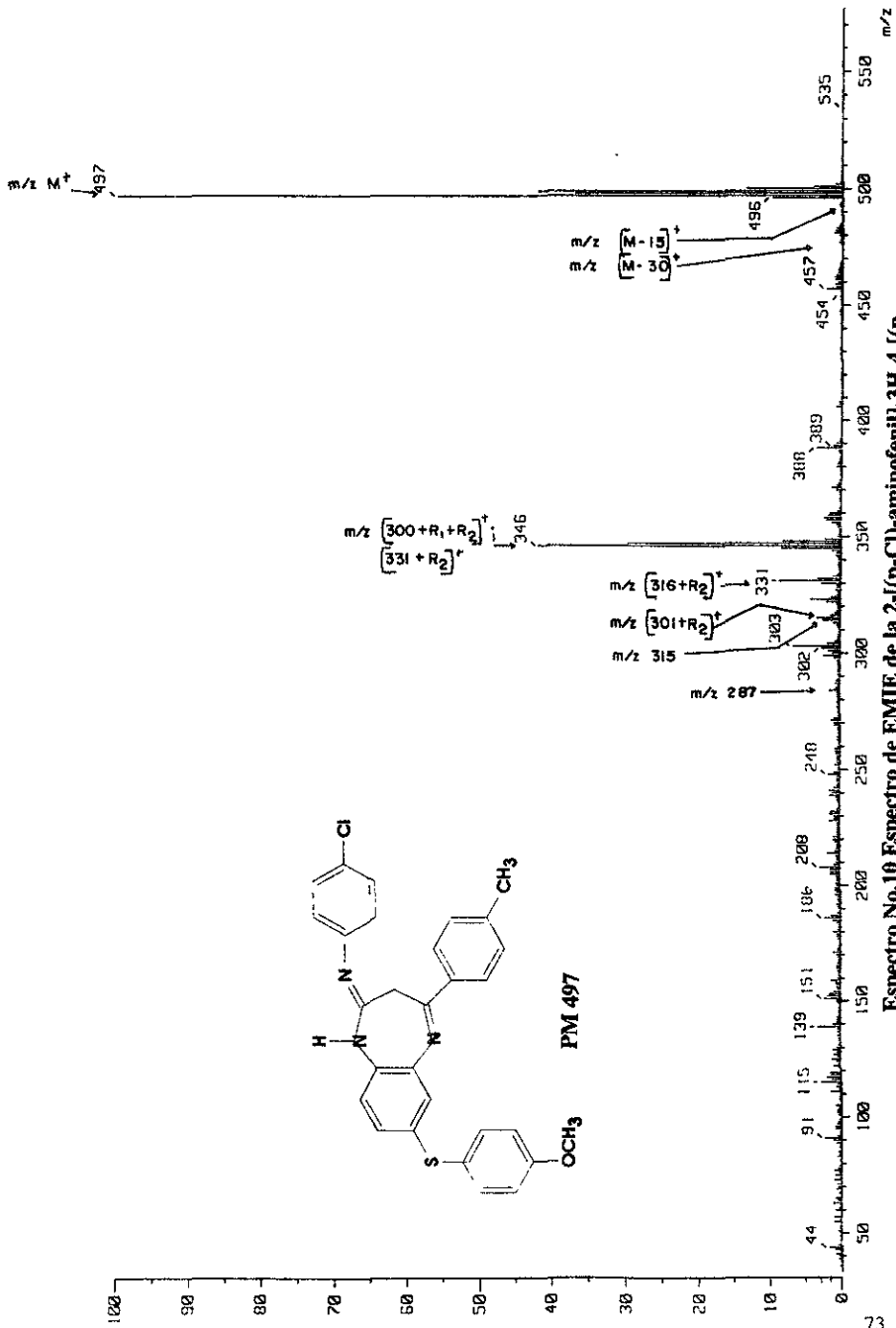


PM 542

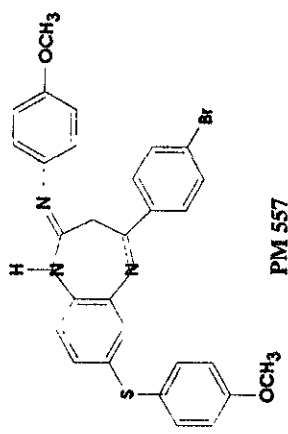
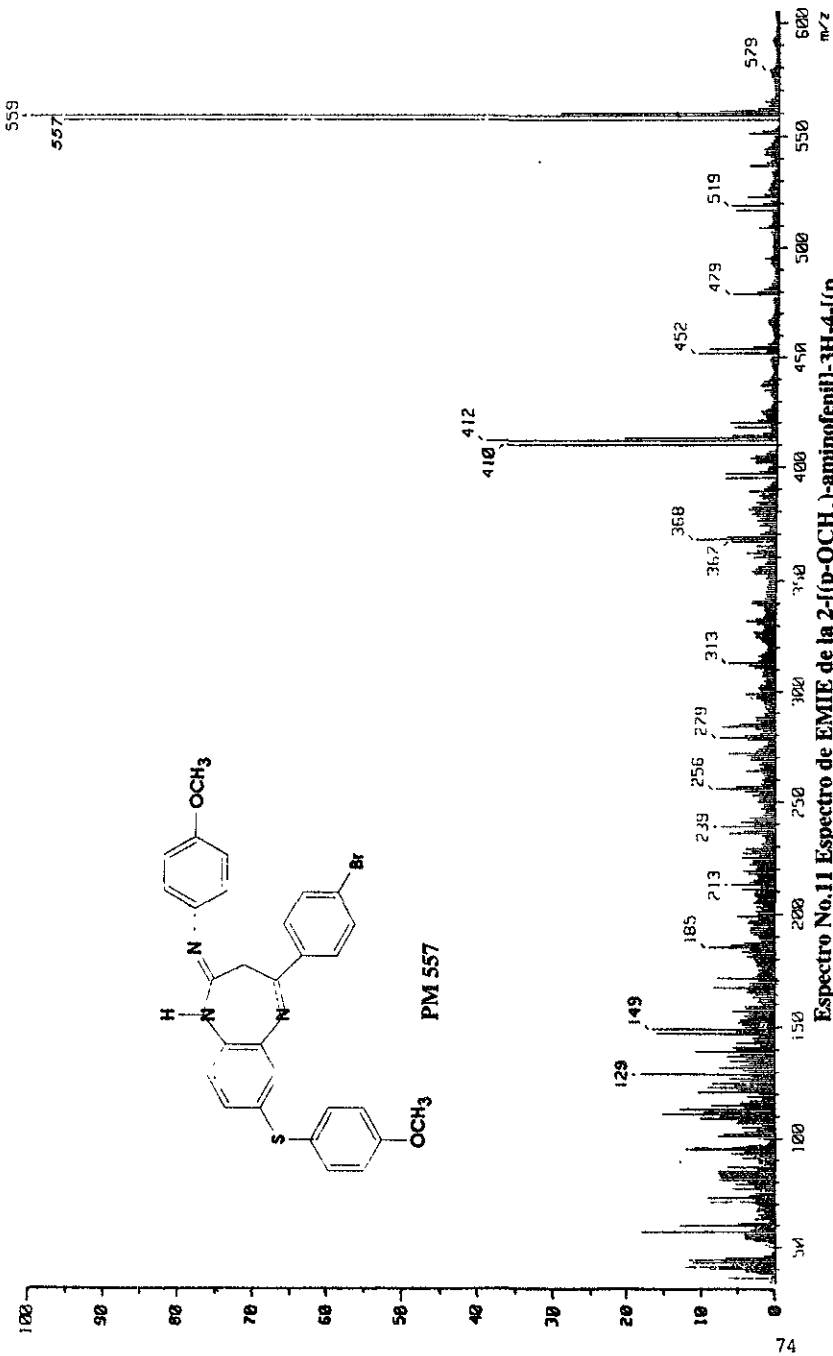
Espectro No.8 Espectro de EMIE de la 2-[(p-NO₂)-aminofenil]-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[tlofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(Vie).



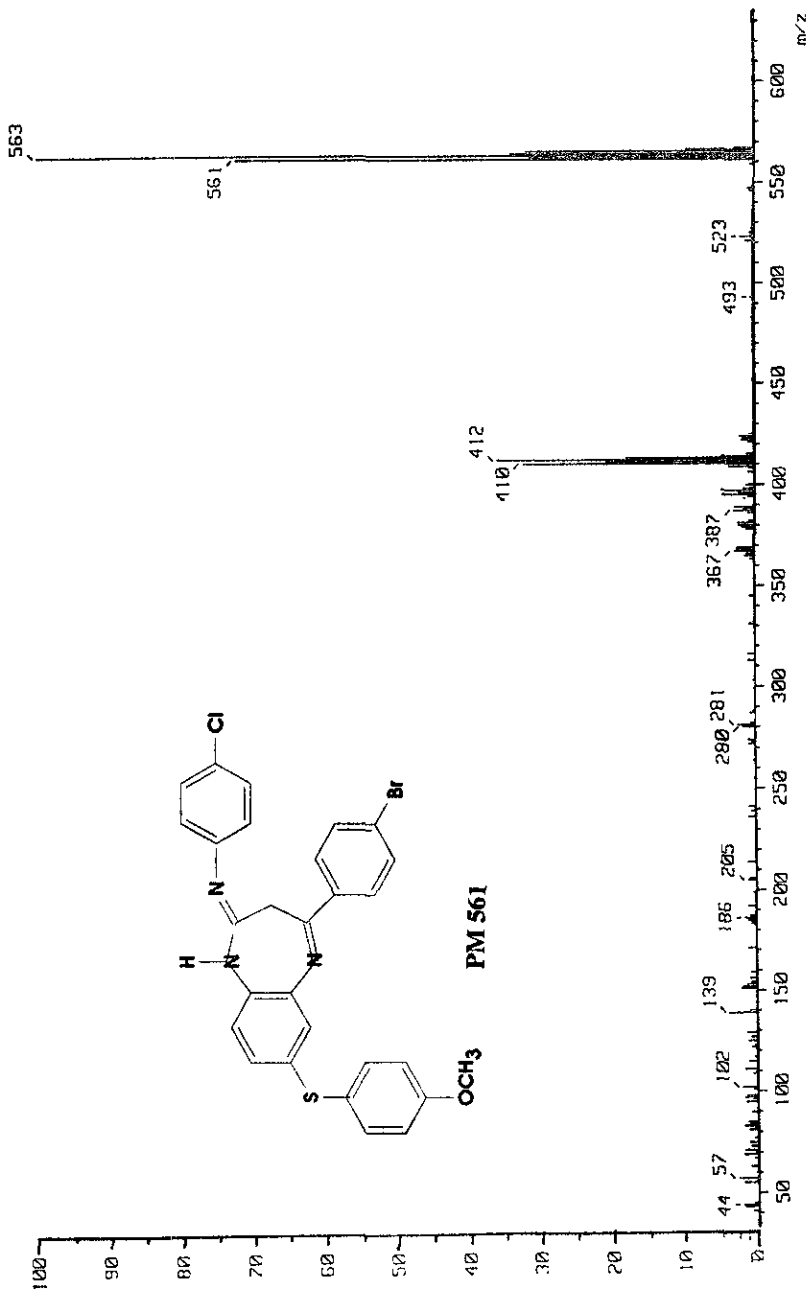
Espectro No.9 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH₃)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VII).



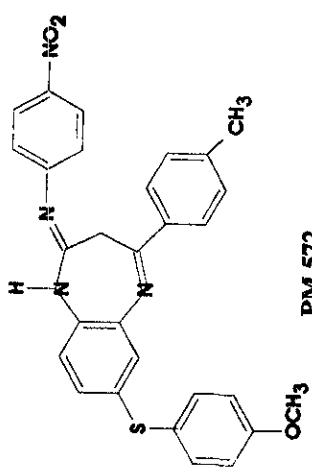
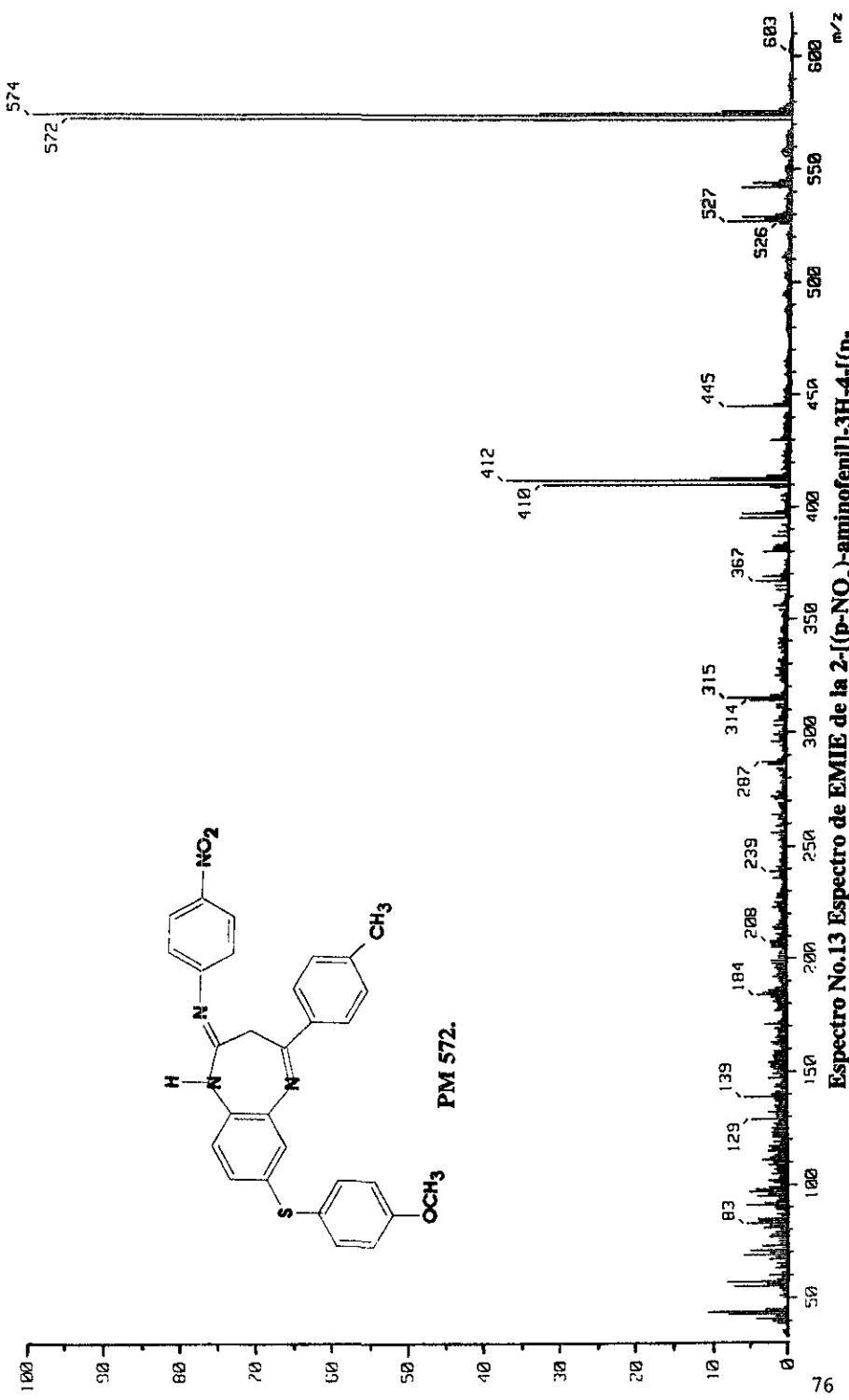
Espectro No.10 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-(p-CH₃)-fenil]-7-(p-OCH₃)-tifenoxil]-1,5-benzodiazepina. (Vig).



Espectro No.11 Espectro de EMIE de la 2-[(p-OCH₃)-aminofenil]-3H-4-(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tifenoxi]-1,5-benzodiazepina.(Vlt).

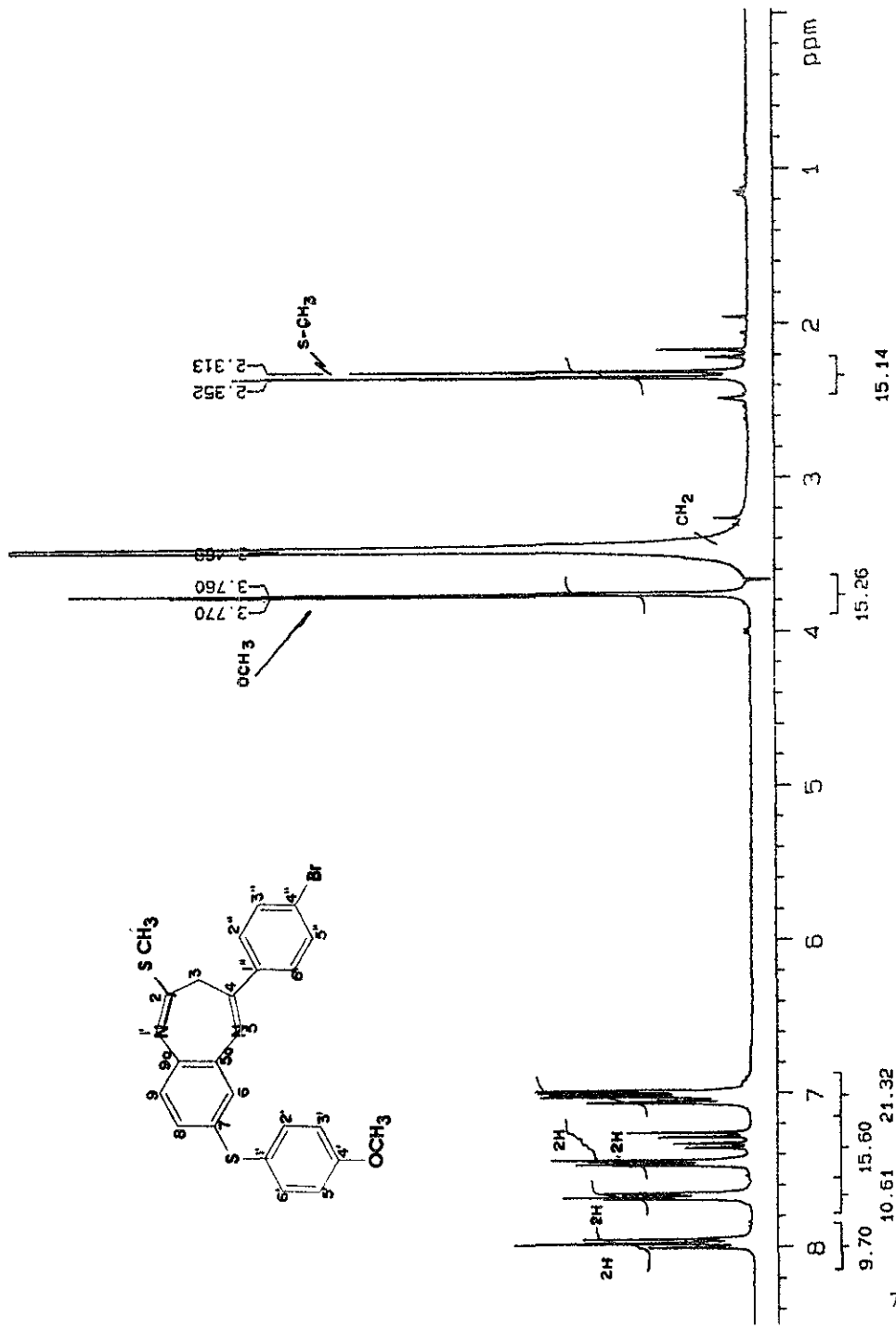


Espectro No.12 Espectro de EMIE de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-Br)fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VII).

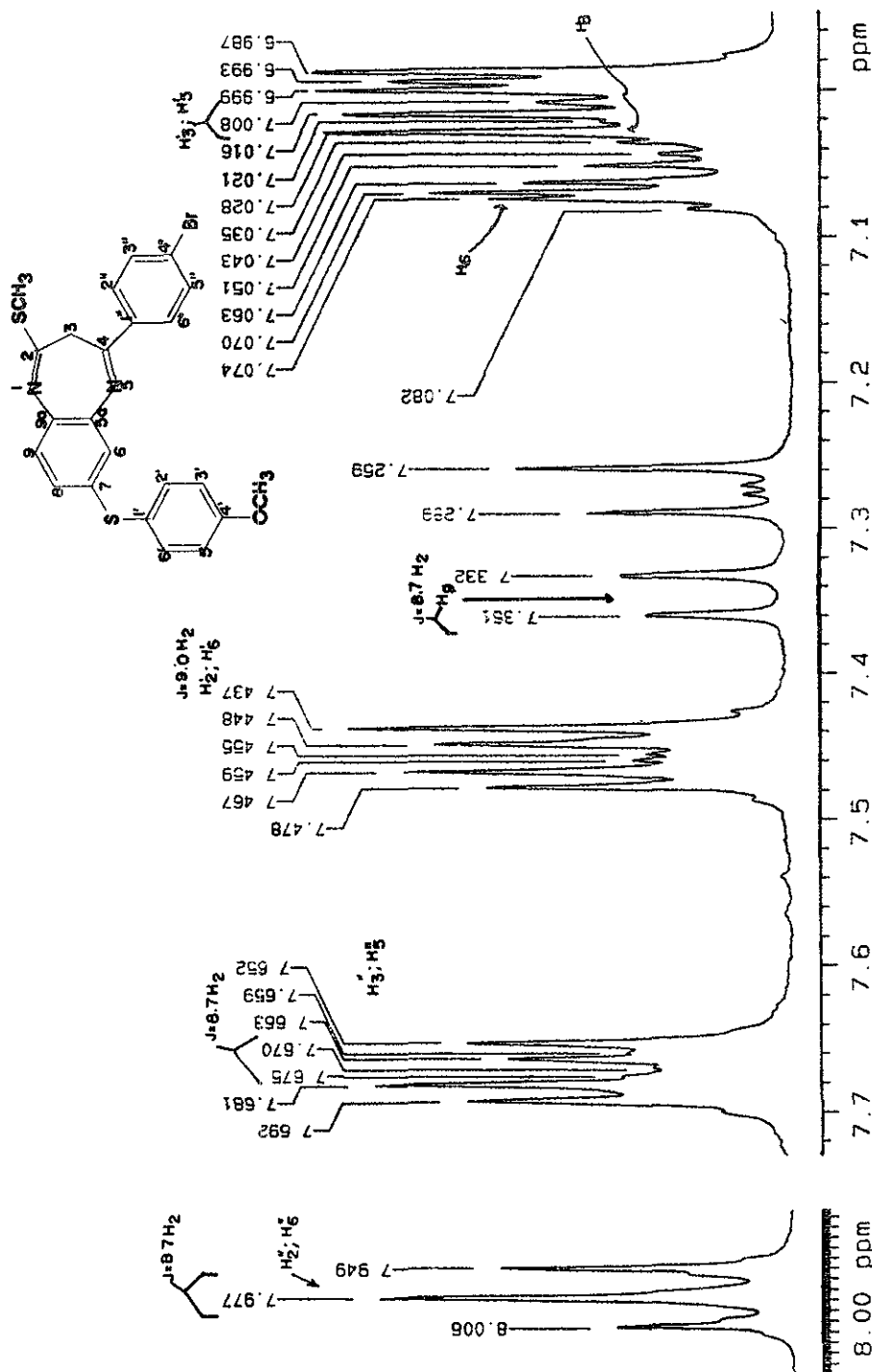


PM 572.

Espectro No.13 Espectro de EMIE de la 2-[(p-NO₂-aminofenil)-3H-4-(p-Br)-fenil]-7-(p-OCH₃-tiofenoxil)-1,5-benzodiazepina.(VIJ).

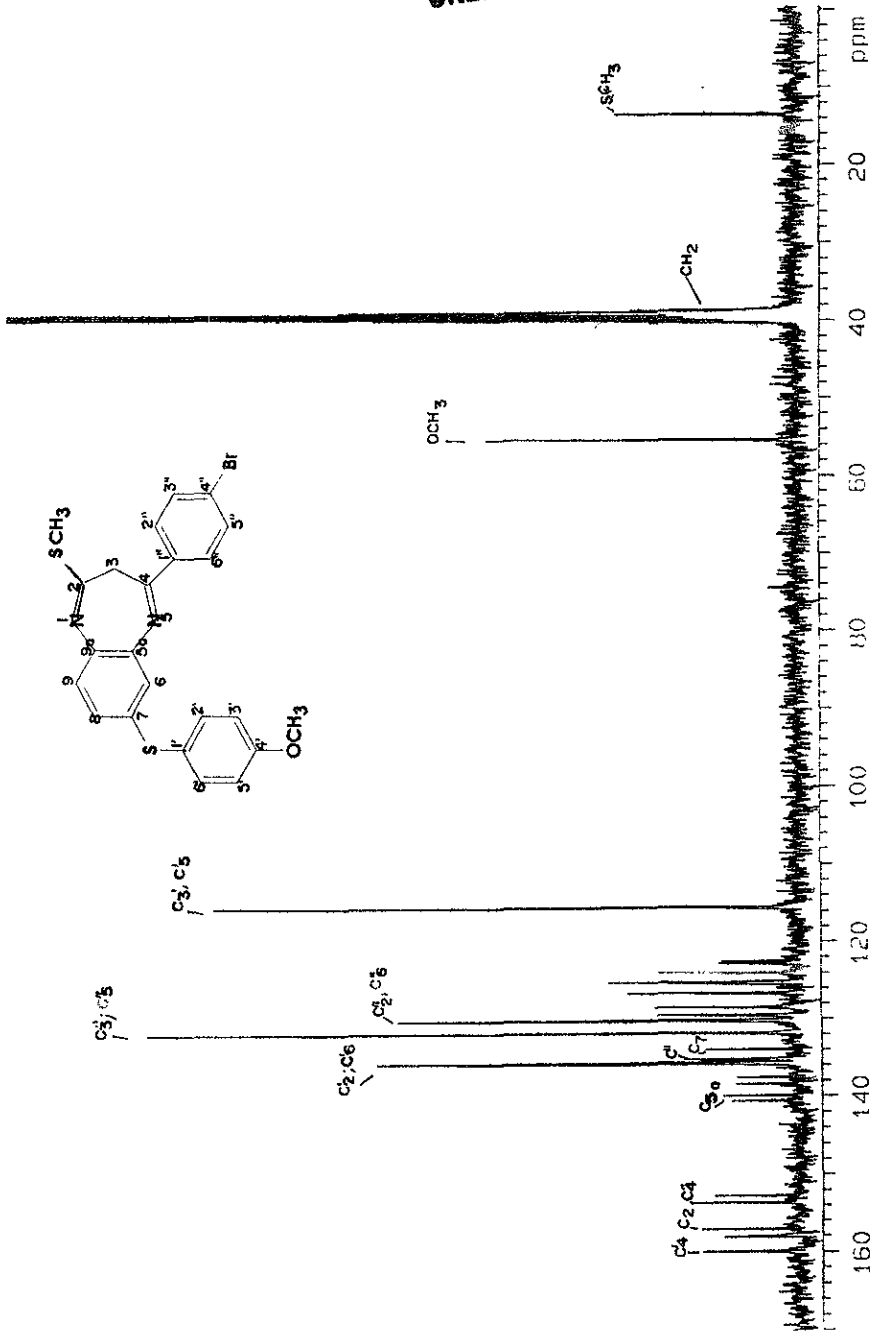


Espectro No.14a Espectro de RMN ¹H (300MHz, DMSO, TMS) la 2-tiometil 3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxij]-1,5-benzodiazepina (V).

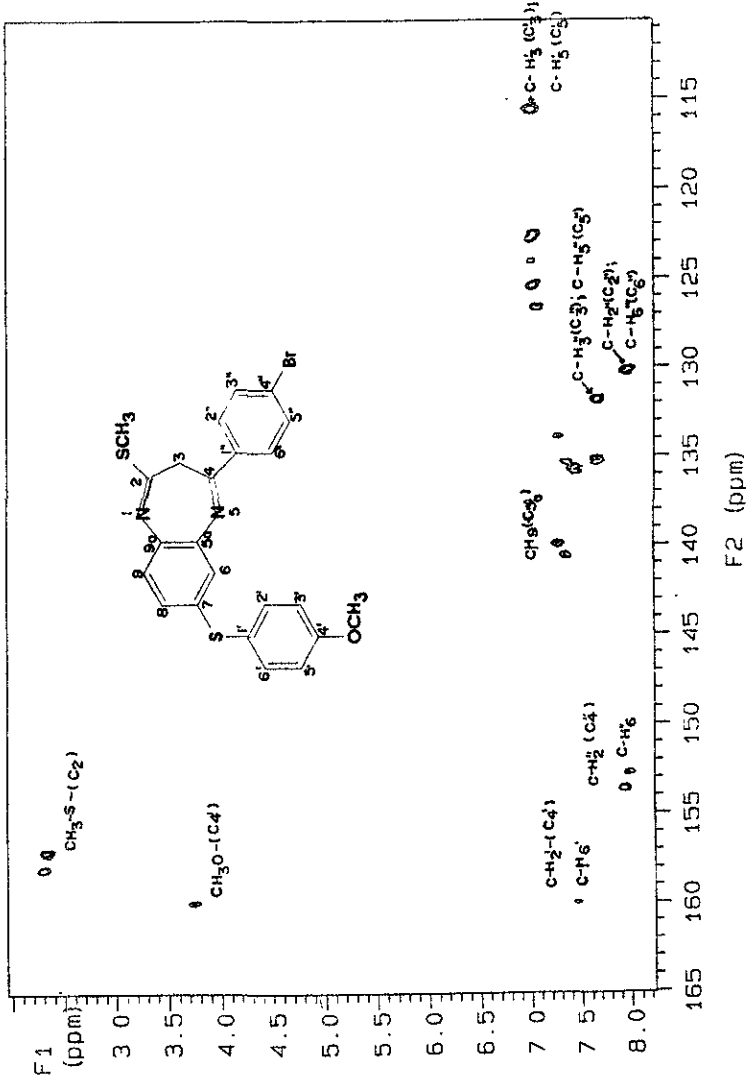
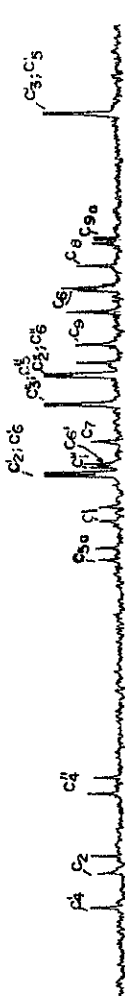


Espectro No.14b Espectro de RMN ¹H (300MHz, DMSO,TMS) la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina (V).

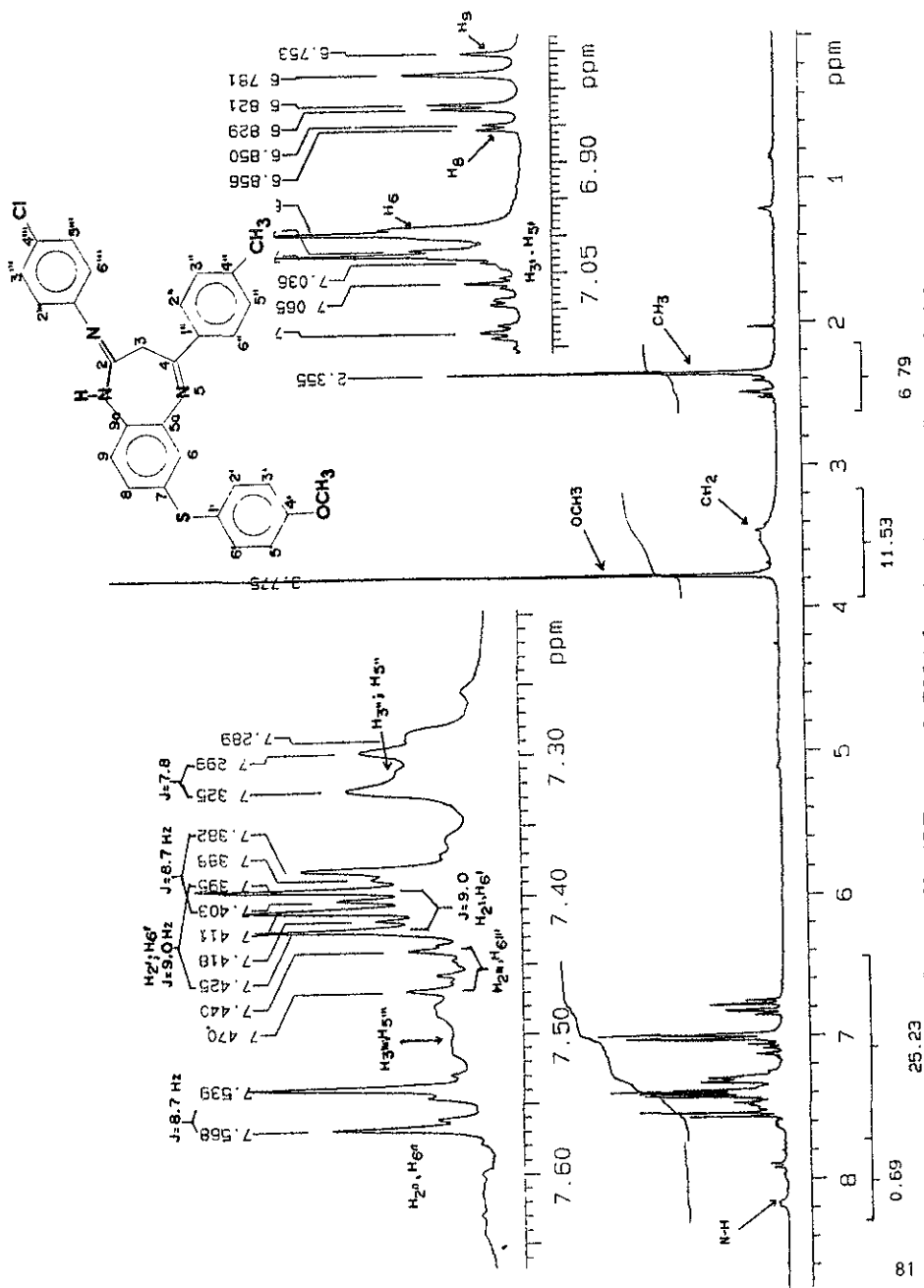
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



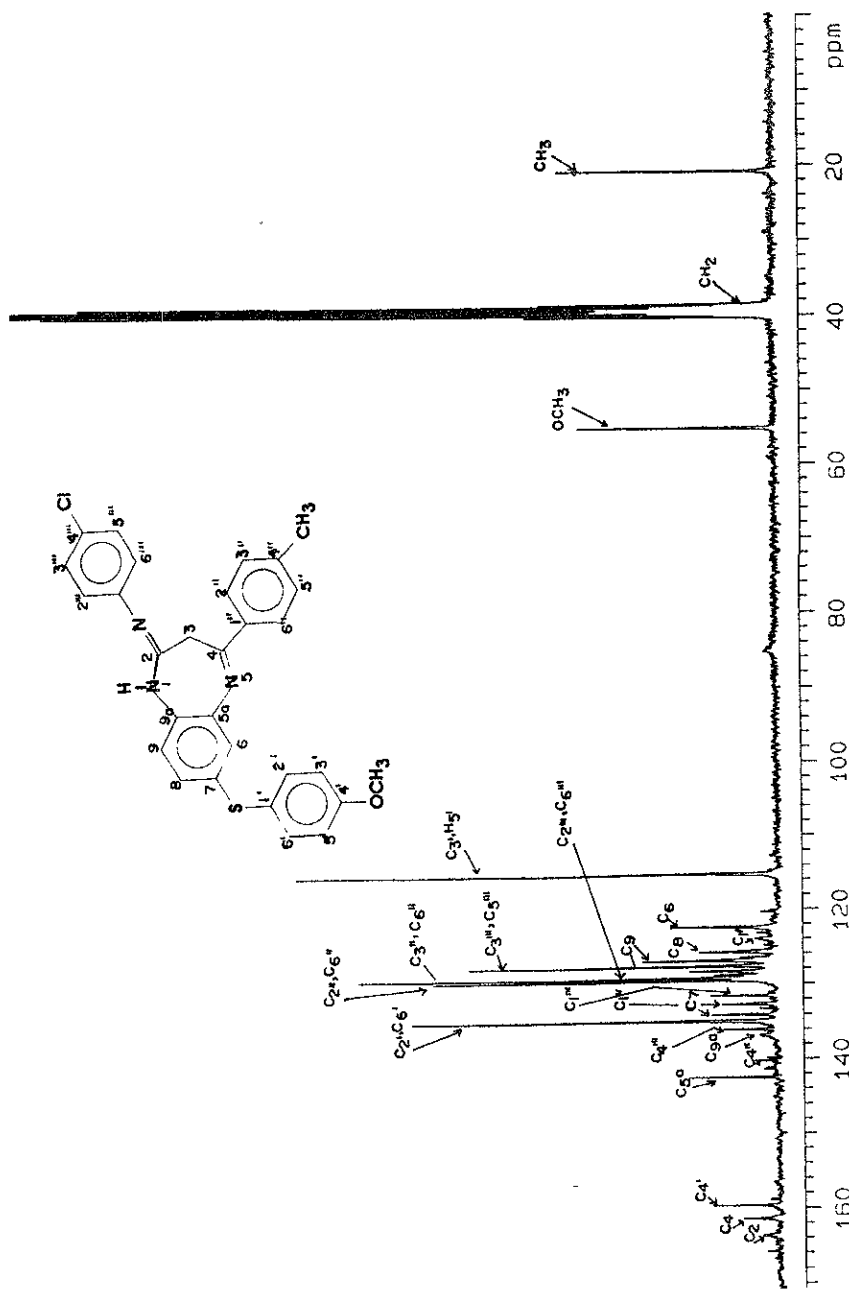
Espectro No.15 Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, DMSO, TMS) la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V).



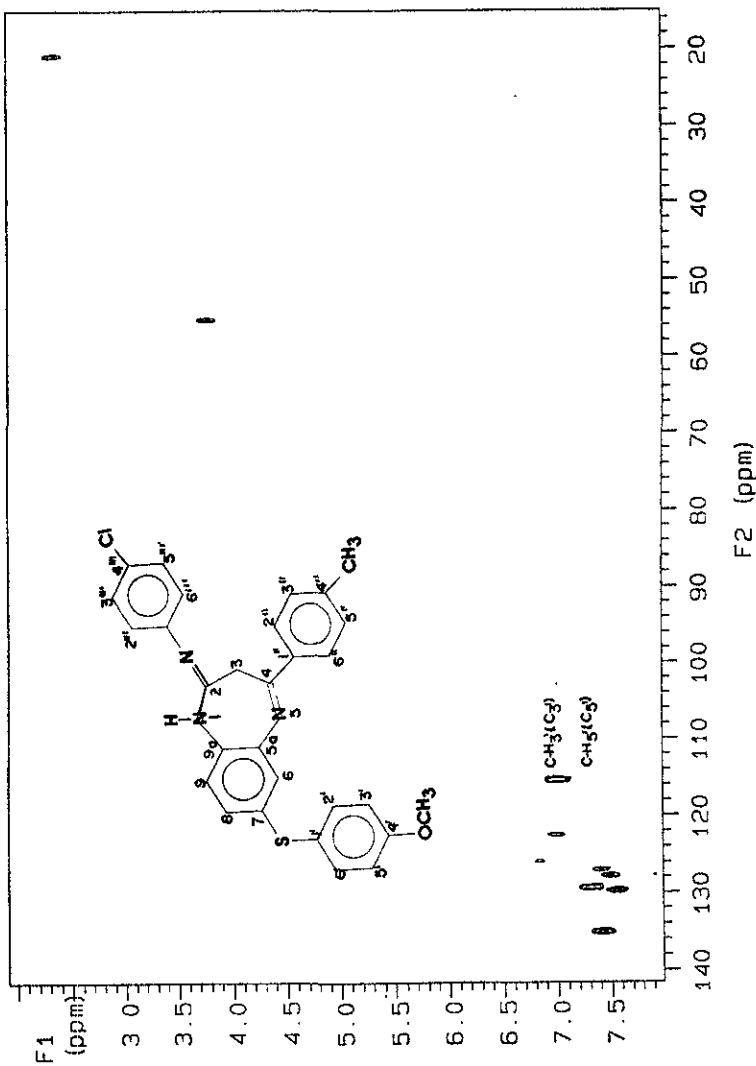
Espectro No. 16 Espectro de RMN-HETCOR (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-tiometil-3H-4-[(p-Br)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V)



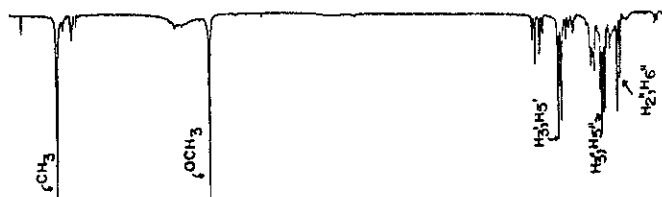
Espectro No. 17 Espectro de RMN ¹H (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina (VI).

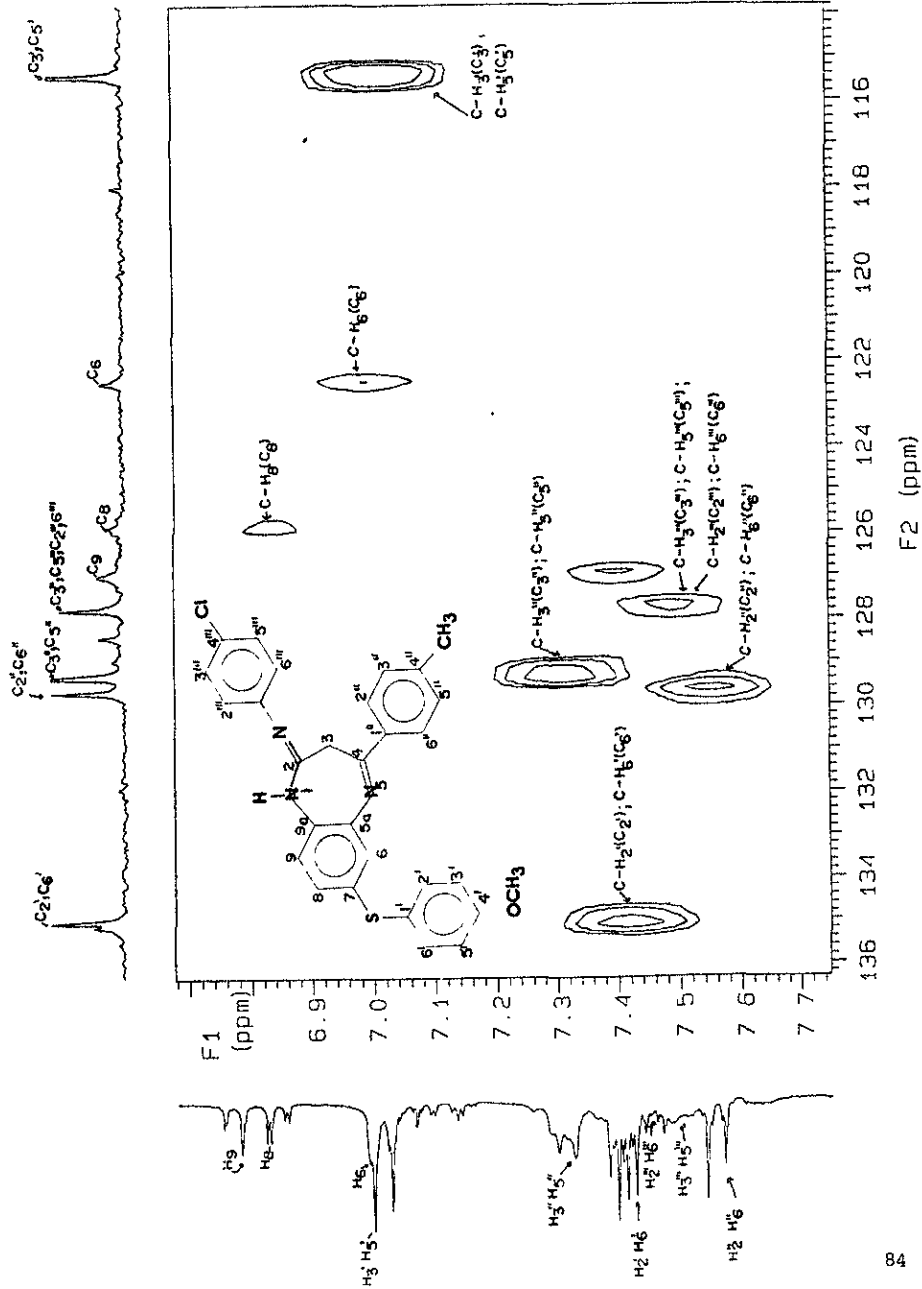


Espectro No.18 Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p- CH_3)-fenil]-7-[(p- OCH_3)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VI).



Espectro No. 19. Espectro de RMN-HEICOR (75MHz, DMSO, TMS) de la 2-[(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-dofenod]-1,5-benzodiazepina.(VI)





Espectro No.20. Espectro de RMN-HETCOR (75MHz, DMSO, TMS) de la [(p-Cl)-aminofenil]-3H-4-[(p-CH₃)-fenil]-7-[(p-OCH₃)-tiofenoxil]-1,5-benzodiazepina.(VI)

X. BIBLIOGRAFÍA

1. L.S. Goodman; A.Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a.ed. Ed. Panamericana, Argentina, 1982. p.348.
2. C. Smith; C. Reynord. Farmacología. 2a ed. Ed. Médica Panamericana, Argentina, 1993. p.275.
3. S. Cordova, Autismo y Epilepsia una revisión de actualidad. *Neurología Neurocirugía Psiquiatria*. **1992**, 23 (1), 5-9.
4. J.W.G. Tiller. Reducing the use of benzodiazepines in general practice. *Brit. Med. J.* **1994**, 309,34.
5. N.Wright, R. Caplan, S. Payne. Community survey of long term daytime use of benzodiazepines. *Brit. Med. J.* **1994**, 309, 27-8.
6. R.H.Baker. Use of benzodiazepines. *Brit. Med. J.* **1994**, 309, 412.
7. M.B. King, Night time user ignored. *Brit. Med. J.* **1994**, 309,743.
8. M.B. King, P.William. Health of long term benzodiazepine user. *Brit. Med. J.* **1988**, 296, 603-606.
9. H. Ashton. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs*. **1994**, 48 (1),25-40.
10. A. Kleeman, Pharmaceutical chemistry.drug synthesis. 2a. ed. Ed. John Wiley & Sons, Great Britain, 1987. p.312l.
11. L. H. Sternbach. The Benzodiazepine Story , *J. Med. Chem.* **1979**, 22 (1), 1-7.
12. A. Korolkovas. Essentials of Medicinal Chemistry. 2a.ed. Ed. John Wiley & Sons, U.S.A., 1988. p.284.
13. R.I. Fryer; J.V. Earley; G.F. Field; W. Zally, L.H. Sternbach. A Synthesis of Amidines from Cyclic Amides. *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (4),1143-1145.
14. C.R. Ellefson; C.M. Woo; A. Miller; J.R. Kehr. Synthesis and Biological Evaluation of some 2-amino-4-aryl-3H-1,5-benzodiazepine Analogues of Clozapine. *J. Med. Chem.* **1978**, 21 (9) ,952-957.
15. M.E. Maza; M. Galindez; R. Martínez; E. Cortés. Mass Spectral Fragmentation Patterns of 1,5-Benzodiazepines I. ortho Effects of R₂-substituent on 2-(ortho-R₂-Aniline)-4-(para-R₁-Phenyl)-3H-1,5-Benzodiazepines. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 107-110.
16. E. Cortés; R. Martínez; I. Ceballos. Heterocyclic Variants of the 1,5-Benzodiazepine System. V. Derivatives of 2-(ortho-R₁-Anilino)-4-(p-R₂-phenyl)-3H-1,5-benzodiazepines. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26 119-124.
17. E. Cortés; R. Martínez. Synthesis and Mass Spectral Fragmentation of 2-Methylthio-7-(p-R-phenyl)-8-phenoxy-4,5-benzo-3-aza-2-nonem. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 161-167.
18. H. Lüllman; K. Mohr. Atlas de farmacología 2a. ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.. Médica, Barcelona, 1992. p.208.
19. U. Busto; PharmD; L. Kaplan; L. Zawertailo; E.M. Sellers. Pharmacologic effects and abuse liability of bretazenil, diazepam, and alprazolam in humans. *Clin. Pharm. & Ther. Apr.* **1994**, 55 (4), 451-462 .

20. L.A. Hernández; M.C. Márquez, A. Márquez; J.J. Hicks. Efectos teratológicos de las benzodiazepinas. *Ginecol. y Obstet. de Mex.* **1991**, 59, 195-201.
21. A.B. Bunin; M.J. Plunkett; J.A. Ellman. The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of a 1,4-benzodiazepine library. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, 99, 4707-4712.
22. M. Gall; B.V. Kamdar; R.J. Collins. Pharmacology of Some Metabolites of Triazolam, Alprazolam and Diazepam Prepared by a Simple, One-Step Oxidation of Benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **1978**, 21 (12), 1290-1294.
23. B.E. Maryanoff; W. Ho; D.F. McComsey; A.B. Reitz; P.P. Grous; S. Nortey; R.P. Shank; B. Dubinsky; R.J. Taylor; J.F. Gardocki. Potential Anxiolytic Agents Pyrido [1,2- α]benzimidazoles: A New Structural Class of Ligands for the Benzodiazepine Binding Site on GABA-A Receptors. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 16-20.
24. M. Williams. Anxiolytic Anxiolytics *J. Med. Chem.* **1983**, 26, (5), 619-628.
25. W.S. Struve. Fundamentals of Molecular Spectroscopy. 2a. ed. Ed. John Wiley & Sons, U.S.A., 1989. p.33.
26. N. Levine. Espectroscopia Molecular. 2a. ed. Ed. A.C. España, 1980. p.117-120.
27. R.M. Silverstein; G. Clayton; E. Bassley; T.C. Morrill. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5a. ed. Ed. John Wiley & Sons Inc., U.S.A., 1991. p.159-169.
28. P.B. Coleman. Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis. 2a. ed. Ed. CRC Press, U.S.A., 1993. p.79-87.
29. H. Duddleck; W. Dietrich. Structure Elucidation by Modern NMR. 2a. ed. Ed. Steinkopff Verlag Darmstadt Springer-Verlang, U.S.A, 1989. p.7-21
30. E.D. Becker. High Resolution NMR Theory and Chemical Application 3a. ed. Ed. Academic Press, U.S.A., 1980. p.130-138.
31. J.F. Jauregui. Mass Spectrometry Techniques and Applications. Ed. John Wiley & Sons Inc., U.S.A, 1971. p.35-45
32. E. Cortés. Apuntes de Espectrometría de masas U.E.S. Facultad de Química. U.N.A.M. 1968. p.15-25.
33. S.H. Pine; J.B. Hendrickson; D.J. Cram; G.S. Hammond. Química Orgánica 4a ed. Ed. Mc. Graw Hill, México, 1988. p.94
34. L.H. Sternbach; R.I. Fryer; W. Metlesics; G. Sach; A. Stempel. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (11), 3781-3787.
35. L.H. Sternbach; R.I. Fryer; W. Metlesics; E. Reeder; G. Sach; G. Sauy. A. Stempel. Quinazolines and Benzodiazepines VI. Halo-Metil and Methoxy-substituted 1,3-Dihidro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (11), 3788-3796.
36. E. Cortés; R. Martínez; A. Zarza. Mass Spectral Fragmentation Patterns of 11-(o-and p-R-Anilino)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepines IV. *J. Heterocyclic. Chem.* **1993**, 20, 1615-1620.

37. E. Cortés; M. Martínez. Mass Spectral Fragmentation Patterns of 2,3-dihidro-4-(p-methyl)-phenyl-7-(o;m;p)-R-phenoxy-1H-1,5-Benzodiazepin-2-tiona. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 953-956.
38. I. Ceballos, Síntesis y espectrometría de masas del 2-(N-(Metil)-o-R1-fenilamina)-7-(p-R₂)-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem y sus derivados. Tesis de licenciatura. U.N.A.M. Toluca Edo. Mex. 1985.
39. M.A. Wilson; R. Biscardi; M. D. Smith; S.P. Wilson. Effects of Benzodiazepine Agonist Exposure on Corticotropin-Releasing Factor Content and Hormonal Stress Responses Divergent Responses in Male and Ovariectomized Female. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1996**, 278 (3), 1073-1080.
40. T. Shibuya; Y. Watanabe; H.F. Hill; B. Salafsky. Developmental alterations in maturing rats caused by chronic prenatal and postnatal diazepam treatments. *Pharmacol.* **1976**, 40, 21-29.
41. C.F. Flowers; A.J. Rudolph; M. Desmond. Diazepam (Valium) as an adjunct in obstetric analgesic. *Obstetrics Gynecol.* **1969**, 34 (1), 68-70.
42. I. Oswald, C. French, K. Adam. Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *Brit. Med. J.* **1982**, 2, 860-863.
43. M.J. Brodie. Status epilepticus in adults. *Brit. Med. J.* **1990**, 336, 551-552.