



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

29.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE LOS DERIVADOS 9-[(o-; p-)-R1-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R2)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4]oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina.

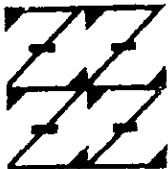
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

YAZMIN MINERVA OSORNIO PICHARDO

UNAM FES ZARAGOZA



LO HUMANO ES DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

260272



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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 QUIMICA de la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO con apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), como parte del proyecto IN205196, bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Q. Fernando Cantú Garza.
Vocal	Dr. Eduardo Cortés Cortés.
Secretario	Q.F.B. Evangelina Mercado Marín.
1er. Suplente	BIOL. Juana Ma. de la Paz López.
2do. Suplente	M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 1-2. Instituto de Química.
U.N.A.M.

Asesor:

Dr. Eduardo Cortés Cortés.



Sustentante:

Yazmin Minerva Osornio Pichardo.



DEDICATORIAS.

A mi madre, Virginia Pichardo de la Puente, quien siempre me ha motivado a seguir adelante, porque gran parte de lo que soy te lo debo a ti. Gracias por tu amor, cariño, paciencia, preocupación, apoyo, amistad, comprensión, compañía y confianza que siempre has depositado en mí.

A mi padre, Andrés Osornio Piña, tus sabios consejos, cariño, esfuerzo y tenacidad han estado siempre presentes en todos los momentos de mi vida, lo cual me ha ayudado en mi formación no solo como profesional, sino como persona también. Te agradezco tu apoyo incondicional, tu amor y confianza.

A mi mejor y única hermana, Frineé, por comprenderme, escucharme, ayudarme y por todo el cariño que siempre me has brindado. Gracias por estar a mi lado compartiendo alegrías y tristezas.

A mi hermano, Andrés, por brindarme tu cariño, compañía y compartir conmigo tus ilusiones y alegrías.

A mi tío, Ernesto Hernández, por contar siempre con tu apoyo y por la manera en que me has enseñado a ver la vida.

A la familia Ortiz Osornio y Mosqueda Pichardo, por saber que siempre puedo confiar en ustedes.

A mi amiga, Nancy Canales, por compartir brillantes momentos y por contar siempre con tu apoyo. Gracias por tu amistad.

A mi amiga, Isabel Becerra, por tu valiosa ayuda durante la realización de la parte experimental de esta tesis, ya que siempre me animaste a seguir adelante y por las alegrías y tristezas que hemos pasado juntas.

A mis amigos, Mónica C.V., Vicente H. A., Eduardo S. G y Marisela B.V. por permitirme compartir tantos hermosos momentos.

A Luis, por la gran ayuda que he recibido de tí, por tu cariño y confianza que has depositado en mí y por los brillantes momentos que hemos compartido.

A mis compañeros del laboratorio 1-2, Conchita, María Paz, Eleazar y Elíde, quienes con su alegría y sus experiencias ayudaron a que mi estancia en el Instituto fuera muy agradable.

AGRADECIMIENTOS.

A mi muy querida *Alma Mater*, la **Universidad Nacional Autónoma de México**. En ella, he aprendido a amar más a mi país. Sé que el ser Universitario es un honor y ese honor implica un compromiso con nuestra nación.

Al **Dr. Eduardo Cortés Cortés**, por todo el apoyo y excelente dirección en el transcurso de esta investigación.

Se agradece al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo, de forma especial al **M. en C. Javier Pérez** y al **I.Q. Luis Velasco** por la obtención de los espectros de masas, los cuales constituyen una parte fundamental de esta tesis y a la **M. en C. Beatriz Quiroz** por su paciencia, apoyo y ayuda en la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear.

A todos los maestros por compartir sus generosas, motivantes e inigualables enseñanzas, además de ser un gran ejemplo para mí. Especialmente al **I.Q. Rafael Sánchez**, **I.Q. Tomás Vargas**, **Dr. Adolfo Reyes**, **Q.F.B. Esperanza Jiménez**, **Q. Arturo Cano**, **M. en C. Gloria Velázquez** y **Dr. Andrés Navarrete**. Quienes dejan una huella imborrable y trascendental por la confianza y esperanza que siembran en cada uno de sus alumnos.

TABLA DE CONTENIDO.

	Página.
1. Introducción.....	1
2. Fundamentación teórica.....	3
2.1. Generalidades sobre Benzodiazepinas.....	3
2.1.1. Antecedentes Históricos.....	3
2.1.2. Acción Farmacológica.....	10
2.1.3. Mecanismo de Acción.....	11
2.1.4. Relación Estructura-Actividad.....	12
2.2. Espectroscopia.....	13
2.2.1. Infrarrojo.....	14
2.2.2. Resonancia Magnética Nuclear.....	15
2.2.3. Espectrometría de Masas.....	17
3. Planteamiento del Problema.....	20
4. Objetivos.....	22
5. Hipótesis de Trabajo.....	23
6. Parte Experimental.....	24
6.1. Datos Generales.....	24
6.2. Material y Equipo.....	24
6.3. Ruta de Síntesis.....	26
6.4. Metodología.....	28
7. Resultados Y Discusión de Resultados.....	37
7.1. Discusión de la información espectroscópica de los compuestos I, II.	37
7.2. Discusión de la información espectroscópica de los compuestos IV.	38
7.3. Discusión de la información espectroscópica de los compuestos V.	40
7.4. Discusión de la información espectroscópica de los compuestos VII.	47
7.4.1. Datos de EM de alta resolución de los compuestos VII.	50
7.4.2. Mecanismo de fragmentación de los compuestos VII.	51
7.4.3. Datos de RMN ¹ H y ¹³ C de los compuestos VII.	68
8. Conclusiones.....	73
9. Bibliografía.....	75
10. Anexos.	

Lista de Espectros.

- Espectro 1. EM (IE 70 eV) del 2,3-dihidro-4-p-bromofenil-7-p-metoxitiofenoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona. Compuesto **IVd**.
- Espectro 2. EM (IE 70 eV) del 2-tiometil-3H-4-p-bromofenil-7-p-metoxi tiofenoxi-1,5-benzodiazepina. Compuesto **Vd**.
- Espectro 3. EM (IE 70 eV) del 9-tiofenoxi-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-p-metilfenil-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina. Compuesto **VIIa**.
- Espectro 4a. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 4b. Aumento 10x del espectro 4a.
- Espectro 5. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIc**.
- Espectro 6. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIId**.
- Espectro 7. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIe**.
- Espectro 8. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIIf**.
- Espectro 9. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIg**.
- Espectro 10. EM (IE 70 eV) del compuesto **VIIh**.
- Espectro 11. Experimento CID del compuesto **VIIh**. (Ion m/z=571)
- Espectro 12. Experimento CID del compuesto **VIIh**. (Ion m/z=524)
- Espectro 13. Experimento CID del compuesto **VIIh**. (Ion m/z=434)
- Espectro 14. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) del compuesto **Vd**.
- Espectro 15. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) del compuesto **Vd**.
- Espectro 16. Experimento HETCOR (75 MHz, DMSO) del compuesto **Vd**.
- Espectro 17. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) 2-tiometil-3H-4-(p-metoxifenil)-7-(o-metoxitiofenoxi)-1,5-benzodiazepina. Compuesto **Vf**.
- Espectro 18. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) del compuesto **Vf**.
- Espectro 19. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 20. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 21. RMN experimento COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 22. RMN experimento COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 23. RMN experimento HMBC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 24. RMN experimento HMBC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 25. RMN experimento HMQC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 26. RMN experimento HMQC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **VIIb**.
- Espectro 27. Infrarrojo del compuesto **IVd**.
- Espectro 28. Infrarrojo del compuesto **Vd**.
- Espectro 29. Infrarrojo del compuesto **VIIId**.

Lista de Tablas.

Tabla I.	Lista de derivados benzodiazepínicos más empleados en México.	5
Tabla II.	Relación de derivados 5-[(o-; p-)-R ₁ -tiofenoxi]-2-nitroanilina.	37
Tabla III.	Relación de derivados 5-[(o-; p-)-R ₁ -tiofenoxi]-2-fenilendiamina.	38
Tabla IV.	Relación de derivados 3,3-dimercapto-1-(p-R ₂ -fenil)-2-propen-1-ona.	38
Tabla V.	Relación de derivados para los compuestos IVa-h.	39
Tabla VI.	Datos de espectroscopia de IR de los compuestos IVa-h.	40
Tabla VII.	Relación de derivados de los compuestos Va-h.	41
Tabla VIII.	Datos de espectroscopia de IR de los compuestos Va-h.	42
Tabla IX.	Datos de RMN- ¹ H de los compuestos Va-h.	44
Tabla X.	Datos de RMN ¹³ C para los compuestos Va-h.	46
Tabla XI.	Relación de derivados para los compuestos VIIa-h.	47
Tabla XII.	Datos de espectroscopia de IR de los compuestos VIIa-h.	49
Tabla XIII.	Datos de EM de alta resolución del compuesto VIId.	50
Tabla XIV.	Datos de EM (abundancia relativa) del compuesto VIIa-h.	51
Tabla XV.	Datos de RMN- ¹ H del compuesto VIIb.	70
Tabla XVI.	Datos de RMN ¹³ C para el compuesto VIIb.	71

Lista de Abreviaturas.

COSY	Correlación espectroscópica.
HETCOR	Correlación heteronuclear.
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation.
EM	Espectrometría de masas.
IR	Infrarrojo.
δ	Desplazamiento químico en ppm.
J	Constante de acoplamiento.
Hz	Hertz.
dd	Doble de dobles.
d	Doblete.
dt	Doblete tripleteado.
m	Multiplete.
ppm	Partes por millón.
m/z	Relación masa carga.
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear protónica.
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece.
NCS.	N-Clorosuccinimida.

1. INTRODUCCION

La modificación de la conducta, de los estados de ánimo y de la emoción por medio de fármacos es una tarea muy apreciada por el hombre del área farmacológica. Los fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden utilizarse para tratar la ansiedad, la manía, la depresión, la esquizofrenia y la epilepsia. En todo el mundo se recetan más fármacos con actividad sedante-hipnótica-ansiolítica que de ninguna otra clase.^{1a,2}

Una serie de compuestos de gran interés médico que ha dominado las áreas psicofarmacológicas de la terapéutica, son las benzodiazepinas, las cuales poseen propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, hipnótico-sedativas, mostrando especificidad en la actividad depresora sobre el SNC.^{1a,3}

Las benzodiazepinas incrementan el período total de sueño, en comparación con los barbitúricos, sus efectos en el período de latencia durante el sueño difieren y algunas muestran efectos colaterales indeseables (Busto *et al.*,⁹ 1994), tales como somnolencia, reacciones alérgicas, mareos, debilidad muscular, confusión, sobredación o ataxia.⁴⁻¹¹

El incremento en el número de prescripciones anuales de este tipo de fármacos y los efectos adversos que presentan algunas benzodiazepinas por su uso indiscriminado (Griffiths *et al.*,⁷ 1984, Woods *et al.*,⁸ 1987), genera la búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos que puedan producir efectos fisiológicos y psicológicos específicos, de ahí que la síntesis de fármacos por modificación estructural de compuestos ya conocidos que presenten especificidad sobre el SNC es muy empleada en síntesis orgánica. Los sistemas 1,4 y 1,5-benzodiazepinas unidos a un anillo heterocíclico adicional fusionado en las diferentes caras del ciclo heptoatómico del sistema benzodiazepínico muestran interesantes propiedades farmacológicas ya que presentan mayor especificidad y selectividad en los receptores benzodiazepínicos, incluyendo propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, sedativas y como relajantes musculares, así como la disminución de efectos colaterales.^{7,8,12.}

Si bien el costo actual para la obtención de nuevos fármacos que tengan un impacto en el mercado es del orden de miles de dólares y se requiere de aproximadamente 12 años para que estos puedan ser comercializados, el beneficio social es invaluable.

Considerando el renovado interés que existe en la búsqueda e investigación de nuevos compuestos ansiolíticos e hipnóticos, así como la gran importancia analítica que representa la Espectrometría de Masas, en la elucidación de estructuras de moléculas orgánicas, la presente tesis describe el desarrollo para la obtención de compuestos 1,5-benzodiazepínicos unidos a un anillo heterocíclico adicional por vía sintética, con posibilidad de presentar actividad farmacológica, utilizando como herramienta fundamental para su identificación y

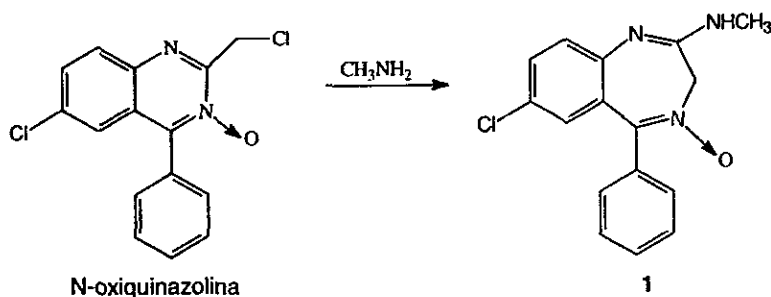
caracterización a la Espectrometría de Masas, mediante la elucidación de los mecanismos y patrones generales de fragmentación de los compuestos obtenidos, así como las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C .

2. FUNDAMENTACION TEORICA

2.1. Generalidades sobre benzodiazepinas.

2.1.1. Antecedentes Históricos.

Entre los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las neurosis destacan los tranquilizantes menores al que pertenecen las benzodiazepinas, de éstas el clordiazepóxido fue el primer tranquilizante 1,4-benzodiazepínico utilizado en la terapéutica.^{1a,2} El desarrollo de éste tipo de compuestos lo realizaron por primera vez Sternbach *et al.*,^{1b} en 1955 quienes después de sintetizar varios compuestos, lograron obtener un producto con actividad farmacológica, al tratar la N-oxiquinazolina con metilamina para obtener el clordiazepóxido [1], el cual se comercializó en 1960 bajo el nombre de "Librium" (Esquema 1).^{1a}



Esquema 1. Obtención del 7-cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-N-óxido [clordiazepóxido, 1] a partir de la N-oxiquinazolina.¹

La interesante propiedad sedativa-hipnótica se debe a su alta potencia (a dosis bajas) que presenta este compuesto, la cual fue evaluada por Randall *et al.*,^{2b} en 1960. Este comportamiento dio la pauta para la síntesis de un gran número de compuestos análogos relacionados al sistema 1,4-benzodiazepínico; tal es el caso del diazepam [2]³ que en 1963 se comercializó con el nombre de *valium*, cuyas propiedades farmacológicas y psicotrópicas resultaron ser de 3 a 10 veces más potentes que el clordiazepóxido; sin embargo presenta problemas de tolerancia y dependencia cuando es utilizado en tratamientos prolongados.⁷⁻¹¹

Ante este problema la búsqueda de fármacos útiles en el tratamiento de enfermedades que afectan a los procesos mentales (ansiedad, neurosis, esquizofrenia, etc), ha sido un objetivo primordial con la finalidad de desarrollar fármacos que sean más selectivos a los receptores benzodiazepínicos y menos tóxicos, una de las herramientas más empleadas para lograrlo es la modificación molecular de fármacos ya conocidos; tal es el caso del oxazepam [3], cuya síntesis se realizó en 1965 y es un producto metabólico N-desmetilado-3-hidroxilado del diazepam (Figura 1). La duración de acción y potencia del oxazepam es menor que

el diazepam, con este tipo de benzodiazepinonas se empezó a estudiar la relación estructura-actividad.^{3,5,6.}

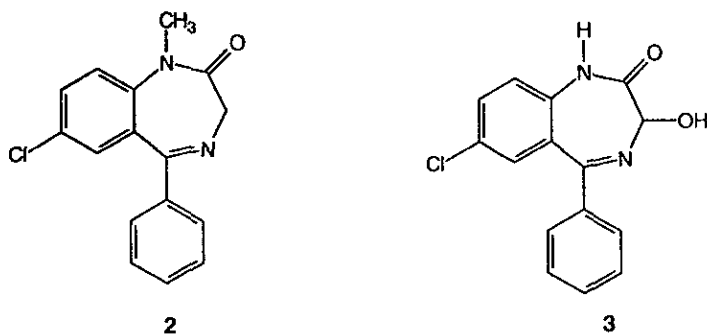


Figura 1. Estructuras del 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona [diazepam, 2] y del 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona [oxazepam, 3].¹

En los últimos años el clordiazepóxido y el diazepam son de los primeros agentes terapéuticos en término de prescripciones entre la gran mayoría de los fármacos usados en la práctica médica; entre otros se encuentran el medazepam [4] y lorazepam [5] que son usados como agentes ansiolíticos (Figura 2), así como el nitrazepam [6] y el triazolam [10] que son agentes hipnóticos. Estos fármacos representan alrededor de un 75% de unos 100 millones de prescripciones para todos los sedantes expedidos por año en los Estados Unidos con un costo total aproximado de 1600 millones de dólares.^{1,10,11} En México se encuentran disponibles para uso terapéutico 15 derivados benzodiazepínicos (Tabla I), algunos de ellos en varias presentaciones y con diversos nombres comerciales.^{13.}

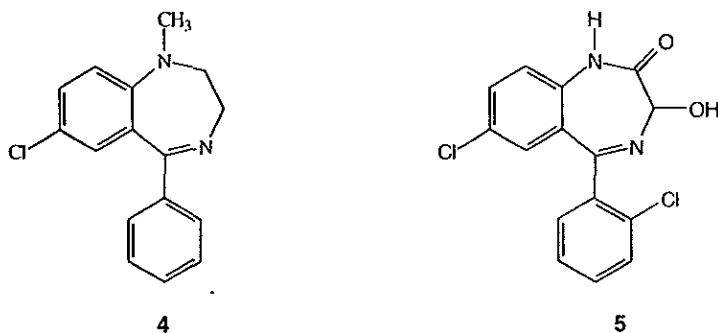
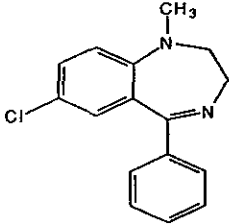
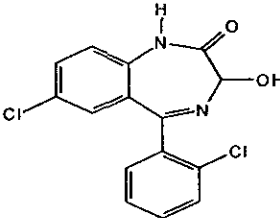
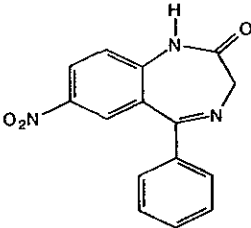
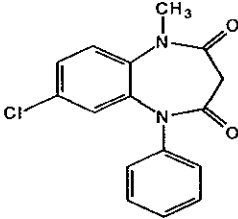


Figura 2. Estructura del 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina [medazepam, 4] y del 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona [lorazepam, 5].

Tabla I. Compuestos 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos disponibles para uso terapéutico en México.

Nombre Genérico	Estructura	Uso terapéutico ^b .
<p>MEDAZEPAM</p>	 <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Ansiolítico</p>
<p>LORAZEPAM</p>	 <p style="text-align: center;">5</p>	<p>Sedativo Ansiolítico</p>
<p>NITRAZEPAM</p>	 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>Anticonvulsivo Hipnótico</p>
<p>CLOBAZAM^a</p>	 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>Ansiolítico</p>

^a Compuesto 1,5-benzodiazepínico.

^b Referencias 2,3.

La síntesis de sistemas 1,5-benzodiazepínicos fueron informados por primera vez en 1978 con la introducción de la clozapina [7]. Los trabajos de investigación que llevo a cabo Ellefson *et al.*,¹⁵ mostraron que estos compuestos presentan gran actividad neuroléptica con menos efectos secundarios en humanos; así como el clobazam [8] el cual es un tranquilizante con una estructura 5-N-aryl-1,5-benzodiazepinona cuyo espectro de actividad es similar al de las 1,4-benzodiazepinas, su síntesis se realizó a partir del 2-nitro-5-clorofenilamina y un monoéster del cloruro de malonilo³ (Figura 3).

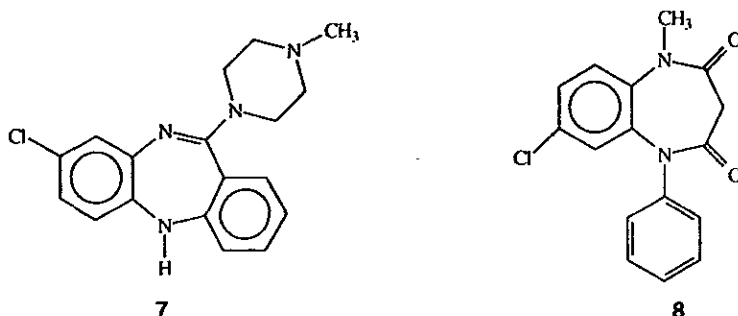
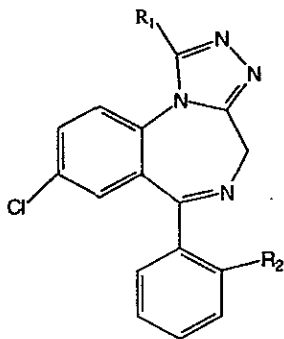


Figura 3. Estructura del 8-cloro-11-(4-metil-1-piperacil)-5H-dibenzo-[b,e]-1,5-benzodiazepina [clozapina, 7] y de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4 (3H, 5H) diona [clobazam, 8].

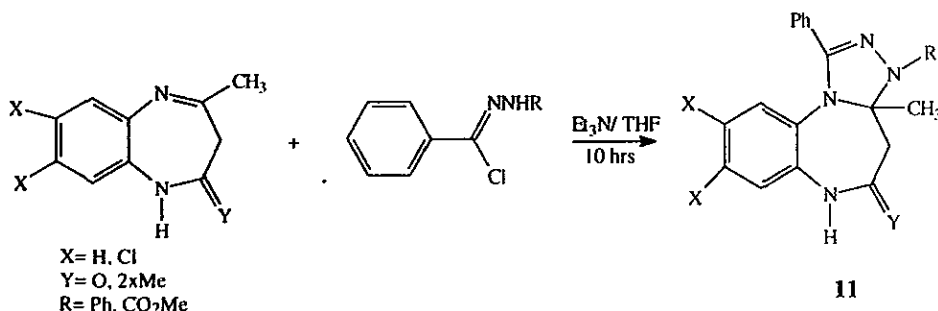
En los últimos años la línea de investigación para obtener nuevas rutas sintéticas, así como nuevos compuestos en la familia de las benzodiazepinas es amplia y muy intensa. Una gran cantidad de nuevos compuestos en sistemas 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos que contienen un anillo heterocíclico adicional (derivados con anillos de 3, 4, 5 y 6 miembros) fusionados en diferentes caras del ciclo heptoatómico "a", "c" o "d", muestran un incremento en la actividad depresora y específica sobre el SNC, incluyendo propiedades ansiolíticas, sedativas, hipnóticas y anticonvulsivas, tal es el caso de derivados triazolodiazepinas, cuyas propiedades farmacológicas de esta serie de compuestos presentan mayor actividad depresora sobre el SNC, excediendo a menudo la potencia de las correspondientes 1-metilbenzodiazepinonas, algunos de ellos con menos efectos colaterales en humanos.^{12,16-21} Existen algunos compuestos de este tipo disponibles comercialmente. Estos compuestos se usan como agentes ansiolíticos e hipnóticos tal es el caso del alprazolam [10a] y el triazolam [10b]; como agentes antidepresivos y ansiolíticos derivados estructurales del tipo [10c] y como hipnótico [10d]^{16,22,23} (Figura 4).



- 10a** R₁= -CH₃; R₂=H
10b R₁= -CH₃; R₂=Cl
10c R₁= (CH₃)₂NCH₂-; R₂=H
10d R₁= -CH₃; R₂=H

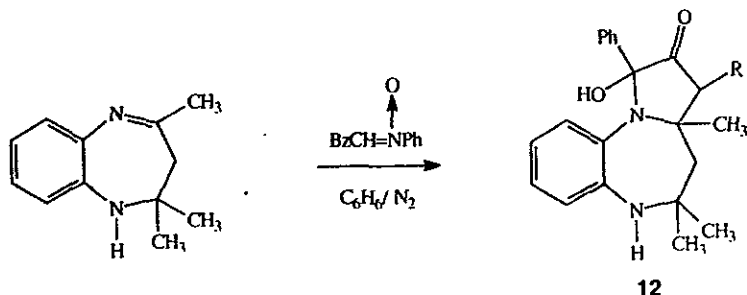
Figura 4. Relación estructura-actividad (ansiolítica, hipnótica y antidepresiva) de algunos derivados triazolobenzodiazepinas [10a-d].

Una gran variedad de reacciones de cicloadición con derivados benzodiazepínicos se han informado en los últimos años. Aversa *et al.*,¹⁹ en 1986 estudiaron la conducta del enlace C=N de los derivados 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos como dipolarófilo en cicloadiciones 1,3-dipolar con nitriloiminas, obteniendo nuevos compuestos como el tetrahidro-1H-s-triazolo [4,3-d][1,4] benzodiazepina. La reacción de 2,3-dihidro-1H-1,5-benzodiazepina con benzonitrilo-N-fenilamina en tetrahidrofurano produce el 3a,4,5,6-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,5] benzodiazepina [11], con rendimientos satisfactorios para obtener el cicloaducto en un 70-80%^{17,24} (Esquema 2).



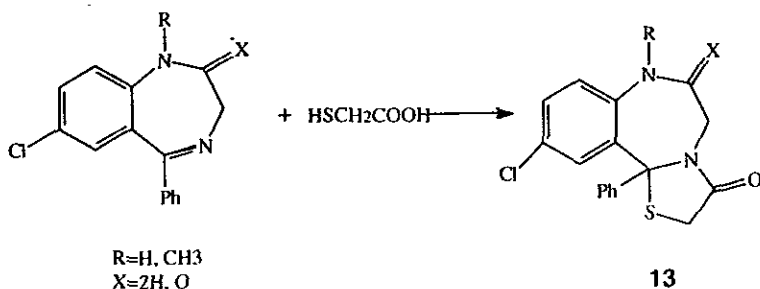
Esquema 2. Algunos derivados de la 3a,4,5,6-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepina [11].

La reacción entre derivados benzodiazepínicos y (2)-N-(benzoilmetileno)-anilina N-óxido en benceno anhidro a temperatura ambiente genera el cicloadducto 5,6-dihidropirroló-[1,5] benzodiazepín-2(4H)-ona [12], mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, la cual es informada por el autor mencionado anteriormente. Este tipo de compuestos presentan actividad farmacológica como agentes antiulcerosos.^{17,25} Las condiciones de reacción y la estructura de estos derivados se muestra en el esquema 3.



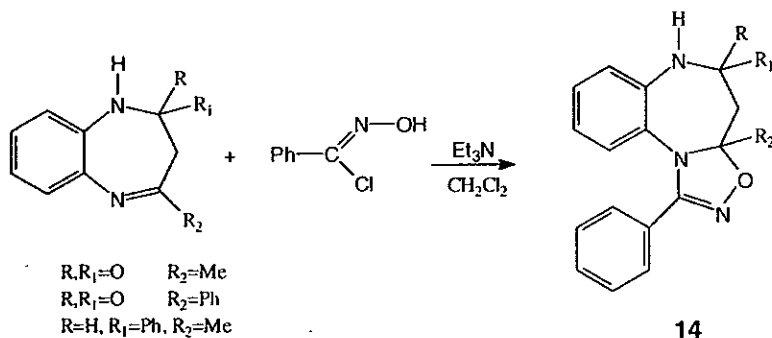
Esquema 3. Obtención del compuesto 5,6-dihidropirroló-[1,5]benzodiazepin-2-(4H)-ona [12].

Capozzi *et al.*,²⁶ en 1987 informaron una estrategia sintética para la ciclofuncionalización de los derivados 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos, por medio de la reacción de estos compuestos con ácido mercaptoacético en donde se mostró que con los derivados de las 1,4-benzodiazepinas se obtienen tetrahidrotiazolo [4,3-d][1,4] benzodiazepinas [13]; mientras que reacciones procedentes de los sistemas 1,5-benzodiazepínicos no reaccionan con el ácido para formar cicloadductos, probablemente por la conjugación del par de electrones libres del N con el sistema de electrones π procedente del anillo aromático, lo cual reduce la reactividad del grupo imino (dipolarófilo) en éste tipo de reacciones²⁶ (Esquema 4).



Esquema 4. Obtención de derivados de la tetrahidrotiazolo [4,3-d][1,4] benzodiazepina [13].

Posteriormente en 1990, Chimirri *et al.*,²⁷ informaron que a pesar del carácter débil como dipolarófilo del enlace $C=N$ de los derivados 1,5-benzodiazepínicos, se lleva a cabo una reacción de cicloadición dipolar 1,3 de benzonitróxido generado "in situ" a partir del cloruro de benzohidroximinoilo y trietanolamina generando el nuevo sistema de la 3a,4,5,6-tetrahidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5]benzodiazepina [14].²⁵⁻²⁹ La actividad farmacológica y la potencia de la oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina para varios derivados de 14, como inhibidores de los enlaces (³H)-flunitrazepam han sido evaluadas, encontrándose un mayor efecto como agente anticonvulsivo que el clobazam [8]. La unión de un anillo heterocíclico a un sistema heptoatómico se ha observado que incrementa la actividad depresora sobre el SNC (Esquema 5).



Esquema 5. Obtención de la 3a,4,5,6-tetrahidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5]benzodiazepina [14].

En 1991 Braccio *et al.*,³⁰ informaron de la condensación de varios derivados de la benzodiazepín-2-tiona con hidrazidas para dar compuestos 5-tioalquilderivados [15], los cuales mostraron mayor actividad farmacológica como agente anticonvulsivo, analgésico y antiinflamatorio³¹ (Figura 5).

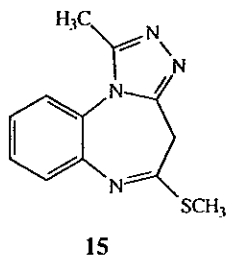


Figura 5. Estructura del [1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepina [15].

El mismo procedimiento fue empleado para obtener nuevos compuestos tioalquil derivados,^{32,33,34,35} con posible actividad farmacológica con propiedades anticonvulsivas similar al compuesto 14, a partir de una reacción regioespecífica de cicloadición 1,3-dípolar para generar el cicloadducto 5-tiometil-4H-1-(p-metilfenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro[1,2,4] oxadiazolo [4,5a] [1,5] benzodiazepina [16]. Se ha informado también su patrón de fragmentación.

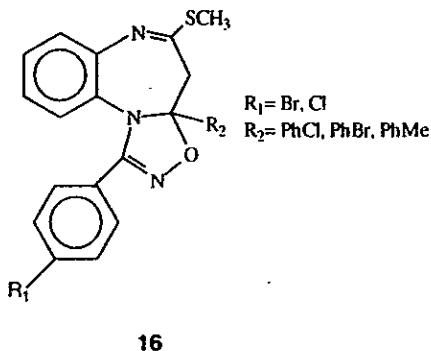


Figura 6. Estructura del 5-tiometil-4H-1-p-metilfenil-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5a][1,5] benzodiazepina [16].

2.1.2 Acción Farmacológica.

Las principales acciones de las benzodiazepinas (como agentes sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos y miorelajantes) le confieren un gran valor terapéutico.¹¹ Entre sus principales ventajas se encuentra su alta eficacia a dosis bajas y su amplio espectro terapéutico. Su uso requiere consideraciones en cuanto a la gran diferencia en potencia y velocidad de eliminación que existe entre los diferentes tipos de benzodiazepinas, así como los requerimientos individuales de cada paciente.¹⁰

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.^{2a}

Como hipnóticos, las benzodiazepinas son principalmente indicadas por transitorios o términos cortos de insomnio por lo cual es posible ser limitado su uso a pocos días no excediendo las 2 semanas. El temazepam, loprazolam y lometazepam los cuales tienen una duración media son los que son recomendados en este caso.⁵

El diazepam es también efectivo en dosis única o dosificado intermitentemente. Las benzodiazepinas potentes de corta actividad como el triazolam parecen tener gran riesgo y presentar efectos adversos.

Como ansiolíticos, las benzodiazepinas generalmente son usadas en conjunto con tratamientos psicológicos, antidepresivos u otros medicamentos. Las benzodiazepinas han sido 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 mayor elección administrando 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. pero no es muy recomendado por períodos largos de tratamiento.¹⁰

Las benzodiazepinas también son usadas en la epilepsia (diazepam, clonazepam y clobazam), anestesia (midazolam), en algunos desordenes motores y ocasionalmente en psicosis aguda.⁶

La mayor ventaja clínica de las benzodiazepinas es su gran eficacia ya que actúan rápidamente. 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.⁴

2.1.3 Mecanismo de Acción.

En el sistema nervioso central las benzodiazepinas facilitan la acción del GABA a nivel de los sitios receptores postsinápticos, ya que incrementan la afinidad del H-GABA por sus sitios postsinápticos de reconocimiento al competir con el factor endógeno denominado GABA-modulina el cual regula alostéricamente este proceso.^{3,10,11,36,37}

El efecto se provoca por una reacción con los receptores específicos (receptores benzodiazepínicos), los cuales van ligados estrechamente con los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA-A receptores) en el sistema nervioso central. La sustancia transmisora inhibitoria (GABA) origina una abertura de los

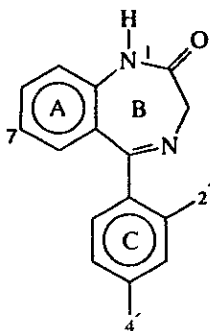
canales de cloruro, la conductibilidad del cloruro en las membranas nerviosas aumenta, por lo que disminuye la reacción a los estímulos despolarizantes. Las benzodiazepinas aumentan la afinidad de los GABA a su receptor, resultando así con igual concentración de GABA una mayor unión con el receptor y un efecto más intenso. La excitabilidad de las células nerviosas disminuye.^{3,5,6}

2.1.4 Relación estructura-actividad.

Después de realizar la síntesis de varios compuesto benzodiazepínicos se establecieron una serie de reglas en donde se observaron varios efectos en la actividad biológica de acuerdo al tipo de sustituyentes, en el anillo característico A, B y C [17].^{5,14}

a) Anillo A: (posición 7) generalmente incrementa con grupos electronegativos por ejemplo halógenos, NO₂ y CF₃ aumentando esta conforme la electronegatividad del sustituyente decrece, de igual manera la actividad farmacológica disminuye con sustituyentes voluminosos o electrodonadores como CH₃ y OCH₃.

b) Anillo B: Se incrementa con un grupo metilo en posición 1, disminuye conforme aumenta el tamaño del sustituyente; el derivado con *ter*butilo es completamente inactivo.



17

Figura 7. Estructura del derivado 1,4-benzodiazepínico con el cual se estudian relaciones de estructura-actividad para éste tipo de compuestos [17].

c) Anillo C: La actividad farmacológica se incrementa con halógenos en posición 2 (por ejemplo Cl y F) decrece muy fuertemente con sustituyentes halógenos u otros en posición 4.

De manera similar otros autores señalan que para tener mayor potencia contra la ansiedad las benzodiazepinas deben presentar las siguientes características estructurales:

- a) Un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno en posición 1.
- b) Un grupo electronegativo en posición 7 como Cl, NO₂ ó CF₃.
- c) Un grupo fenilo (o grupo fenilo con sustituyente electronegativo como F o Cl en posición orto) en la posición 5 del anillo bezodiazepínico.^{2,13-15}

2.2. ESPECTROSCOPIA.

La espectroscopia es la medida e interpretación de la radiación electromagnética absorbida o emitida por átomos, moléculas u otras especies químicas. La espectroscopia se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda. Por consiguiente, es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.³⁸

Estas diferentes radiaciones al interaccionar 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. De esta representación es posible obtener información detallada sobre la estructura de las moléculas, simetría molecular, distancias de enlace, ángulo de enlace, distribuciones electrónicas, fuerzas de enlace, procesos intra e intermoleculares.

La espectroscopia se divide en dos clases:

Emisión.

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 fragmentos 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 orgánicos son de gran aplicación ya que tan solo se necesita de una mínima cantidad de muestra ($\cong 30\text{mg}$) para realizar el análisis 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 directas en mezclas.³⁸⁻⁴³

2.2.1. INFRARROJO

La radiación del Infrarrojo (IR) se refiere en forma exclusiva al espectro electromagnético de longitud de onda más larga que la radiación visible y de longitud más corta que la radiación de microondas y comprende de 2.5 a 15μ ($4,000$ a 660 cm^{-1}) el espectro obtenido en este intervalo se le da el nombre de "Espectro Infrarrojo" y en su forma usual es un plano de dos intensidades contra longitudes de onda o frecuencias de absorción.

La radiación del Infrarrojo con longitudes de onda mayores que 100μ son absorbidas por la molécula orgánica y transformadas en energía de rotación molecular, esta absorción es cuantificada en el espectro apareciendo en la gráfica como líneas rectas.

La absorción de radiación Infrarroja consiste en la irradiación de la materia con una energía en el intervalo 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 a la radiación de diferente frecuencia incidente.^{38,39}

Las posiciones de las bandas en el espectro Infrarrojo se presentan como longitud de onda o frecuencia; las longitudes de onda (λ) en μ (10^{-3}mm) y las frecuencias son expresadas en números de onda cuya unidad es el cm^{-1} .

Existen dos tipos de vibraciones moleculares:

1. **Alargamiento.**
2. **Flexión.**

Una vibración de **Alargamiento** 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.

Así mismo los alargamientos pueden ser aislados o acoplados; éstos últimos a su vez pueden ser simétricos o asimétricos requiriendo todas ellas de una gran cantidad de energía radiante.

En tanto que las vibraciones de flexión pueden ocurrir en un plano ó 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 más bajas frecuencias.

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.³⁹

2.2.2. RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se basa en el cambio de orientación del momento magnético 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.⁴²

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa 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.³⁸

Cuando ésta metodología se aplica al análisis del número 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).⁴¹

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, retomar 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 (μ); en ausencia de campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interactúan 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 .^{38,41,42}

$$\omega_0 = \gamma H_0$$

ω_0 = velocidad angular de precesión.

γ = constante giromagnética del núcleo.

H_0 = campo magnético aplicado.

La ecuación fundamental de RMN que relaciona la frecuencia electromagnética con la fuerza de campo magnético aplicado es:

$$v = \gamma H_0 / 2\pi \quad \text{y} \quad \gamma = 2 \pi \mu / h I$$

Por consiguiente:

$$\omega_0 = 2\pi \mu$$

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 de RMP debe considerarse lo siguiente:

1. Desplazamiento Químico.- La distancia en ppm "δ" 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 químico 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.⁴⁰

2. Multiplicidad.- Es el 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 a aparearse 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 acoplamientos 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 OH, CH₃.

2.2.3. ESPECTROMETRIA DE MASAS

La Espectrometría de Masas (EM) a diferencia de las otras técnicas 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.⁴³

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 el registrar en forma permanente las señales generadas.

El punto más importante de la EM 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 (potencial de 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.^{43,44}

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 el 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/e). Los rayos de iones son pasados uno a uno a través de una abertura y enfocado 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 rayo.⁴⁴

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.- Bombardeo del vapor. Los compuestos se bombardean con electrones que son emitidos por un filamento incandescente de renio o tungstenio (generalmente usado para compuestos orgánicos y organometálicos).

2- Evaporación térmica. Se usa para compuestos inorgánicos depositados sobre un filamento.

3.- La irradiación. Se realiza en compuestos orgánicos usando luz ultravioleta de longitud de onda suficientemente corta.

4.- La ionización química.

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

El 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.

Los 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 y 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.

Los 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.

Los 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 mecánica de los procesos de fragmentación que caracterizan a la muestra analizada.

Los 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.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las benzodiazepinas son fármacos que pertenecen al grupo de los tranquilizantes menores. Proviene del núcleo común 1,4-benzodiazepina que tienen la estructura general 17a que contiene 3 anillos los cuales pueden tener sustituyentes en las posiciones 1, 2, 4, 5 y 7, muchos de ellos ya han sido sintetizados y son utilizados en una amplia variedad de trastornos, acompañados de ansiedad hiperexcitabilidad, convulsiones e hipertonia muscular ya que tienen un efecto ansiolítico, sedante y anticonvulsivo⁴ (Figura 8).

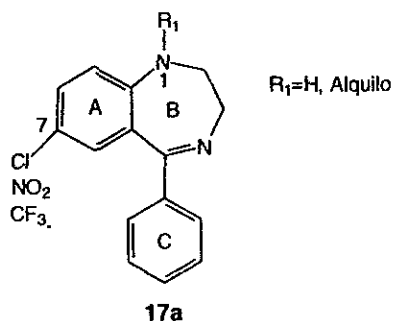


Figura 8. Estructura general de los derivados 1,4-benzodiazepínicos.

Debido al tipo de uso que tienen esta clase de compuestos existe una parte considerable de la población que los consume diariamente (0.5%). En los últimos años se ha prestado una gran atención a trastornos y enfermedades que afectan los procesos mentales como son: ansiedad, depresión, neurosis, manía y epilepsia entre otros. Estudios realizados por Wright et al.,¹¹ en 1994 señalan el uso diario de benzodiazepinas como ansiolíticos en un rango de 0.3-1.9% de la población y su uso como hipnóticos y ansiolíticos de 0.6 a 3.9% de la población mundial.^{10,11}

Los efectos adversos que presentan varios compuestos 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos como son tolerancia, dependencia (diazepam, lorazepam), alteraciones tisulares, retardo en la diferenciación celular, trastornos conductuales (nitrazepam, nimetazepam, clobazam) y efectos teratológicos (oxazepam) y debido a que la demanda de este tipo de fármacos en enfermedades del SNC se ha incrementado en un porcentaje considerable en los últimos años, resulta de interés realizar la síntesis de nuevos compuestos que puedan ser selectivos a los receptores benzodiazepínicos y que presenten menos efectos colaterales.^{4,5,6}

Los sistemas 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos unidos a un anillo heterocíclico adicional han generado interés considerable como agentes psicoterapéuticos y son compuestos que exhiben un amplio espectro actuando sobre el SNC, incluyendo

propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas, hipnótico-sedativas y como relajantes musculares, parte de su aumento en la actividad biológica se encuentra relacionada con la influencia de los grupos electronegativos en el C-7 de estos sistemas benzodiazepínicos y debido a que no se encuentran informados en la literatura el tipo de compuestos **18** (Figura 9) se propone llevar a cabo su síntesis esperando que sean activos farmacológicamente, disminuyendo considerablemente los efectos secundarios y que puedan ser preparados a bajo costo y con alto rendimiento, utilizando como herramientas fundamentales para la caracterización de los compuestos a sintetizar las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C), el Infrarrojo y la Espectrometría de Masas (alta resolución y colisión induciendo ionización).

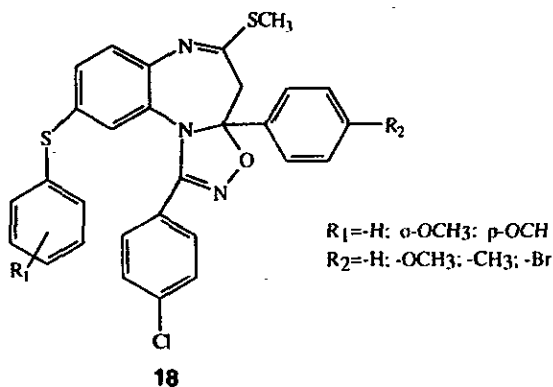


Figura 9. Estructura de los derivados de las 9-[(o- ; p-) -R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas [**18**].

4. OBJETIVOS

Objetivo General.

1. Desarrollar una ruta sintética para la obtención de 8 derivados de la 9-[(o;p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina, con posible actividad farmacológica. (R₁= H, o-OCH₃, p-OCH₃), (R₂= H, Br, CH₃, OCH₃).

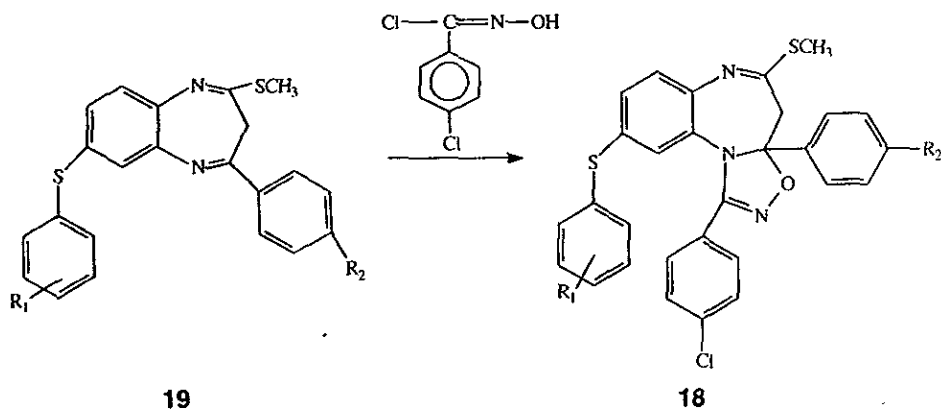
Objetivos Particulares.

1. Caracterizar los derivados sintetizados, mediante las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C) y Espectrometría de Masas.

2. Realizar el análisis de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y de Colisión Induciendo Ionización (CID) a uno de los derivados de la 9-[(o ; p-) -R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina, para determinar la composición elemental y el patrón de fragmentación que da origen a los principales iones de los espectros de masas.

5. HIPOTESIS

Es factible desarrollar compuestos 1,5-benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica de fórmula general **18** mediante una reacción de cicloadición regioespecífica 1,3-dipolar del cloruro de *p*-clorhidroximinoilo al enlace dipolarófilo C=N de los derivados 1,5-benzodiazepínicos del tipo **19**.



Esquema 6. Reacción propuesta para obtener derivados de la 9-[(*o*- ; *p*-)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-*p*-clorofenil-3a-[(*p*-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina [**18**], a partir de derivados de la 2-tiometil-3H-4-[(*p*-R₂)-fenil]-7-[(*o*- ; *p*-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina [**19**].

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Datos Generales.

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Fischer-Johns, los cuales se dan en °C y no están corregidos. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina y la purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice (SiO₂), marca Merck 60 F-254.

Los espectros de Infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet FT-55X ó en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, empleando la técnica de solución en cloroformo (CHCl₃) ó en suspensión de nujol. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y de ¹³C se determinaron en un espectrómetro Varian modelo Unity 300, operando a una frecuencia de 300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfóxido (DMSO) como disolventes conteniendo tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

La alta resolución de los espectros se determinaron en un espectrómetro Varian Unity 500, operando a 500.3 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C. Se hizo uso de las técnicas correlación heteronuclear (HETCOR) y del espectro mejorado sin distorsión con transferencia de polarización (DEPT). El desplazamiento químico (δ) esta expresado en ppm.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol JMS-AX505 y Jeol MS-SX 102-A de doble haz para los espectros de masa de alta resolución con alta precisión para determinar la masa del ion molecular y los principales fragmentos generados y en el espectrómetro de masas cuadrupolo Hewlett-Packard 5985-B utilizando las técnicas de ionización por impacto electrónico (EIMS), ionización química (CIMS) a 70 eV y una corriente de ionización de 100 µAmperes. La abundancia relativa se da entre paréntesis.

6.2. Material y Equipo.

Material.

Matraz bola de 25, 50, 100, 250, 500, 1000 ml.

Matraz bola de dos bocas de 250, 500 ml.

Matraz Erlenmeyer de 50, 125, 250 ml.

Matraz Kitasato de 50, 125, 500 ml.

Refrigerantes.

Pipetas graduadas de 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 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.

Equipo.

Parrillas de agitación.
 Canastas de calentamiento.
 Recirculador de agua.
 Rotavapor.
 Bombas de vacío.
 Lámpara de luz ultravioleta.
 Espectrómetro de Infrarrojo Nicolet FT-55X.
 Espectrómetro de Masas Jeol JMS-AX505.
 Espectrómetro de RMN Varian Unity 500.

Reactivos.

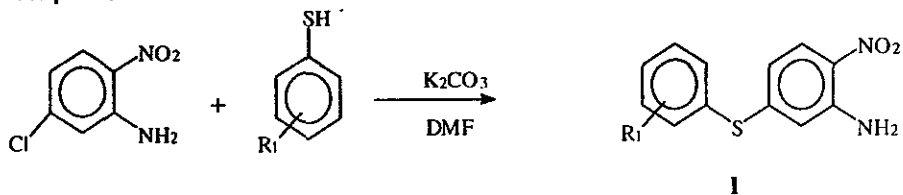
Sodio metálico	grado reactivo
p-R-acetofenona	grado reactivo
Alcohol ter-amílico	reactivo analítico
Disulfuro de carbono	reactivo analítico
p-R-tiofenol	grado reactivo
5-Cloro-2-nitroanilina	grado reactivo
p-Clorobenzaldehído	grado reactivo
Clorhidrato de hidroxilamina	grado reactivo
N-Clorosuccinimida	grado reactivo
Trietilamina	
o-Xileno anhidro	
Dimetilformamida.	

6.3. Ruta General de Síntesis.

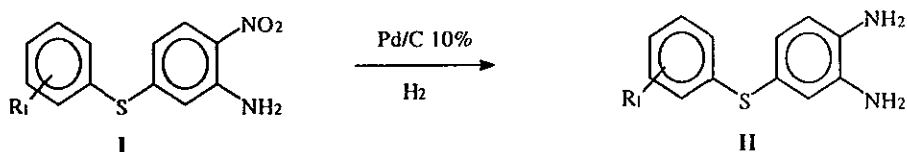
La obtención de intermediarios y productos finales se realizó mediante una síntesis de siete pasos, usando como materias primas el cloruro de p-cloro benzohidroximinoilo y de la 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o-; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina.

Ruta General de Síntesis.

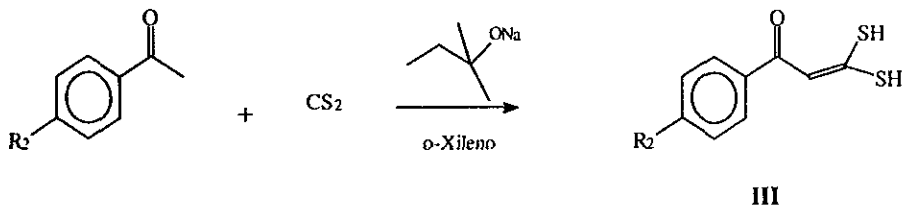
1er paso.



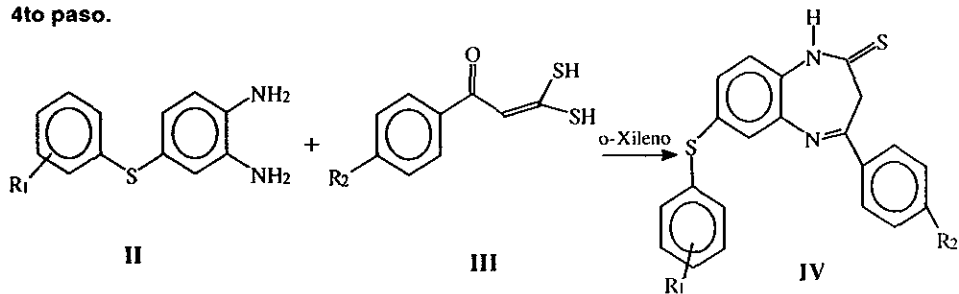
2do paso.



3er paso.

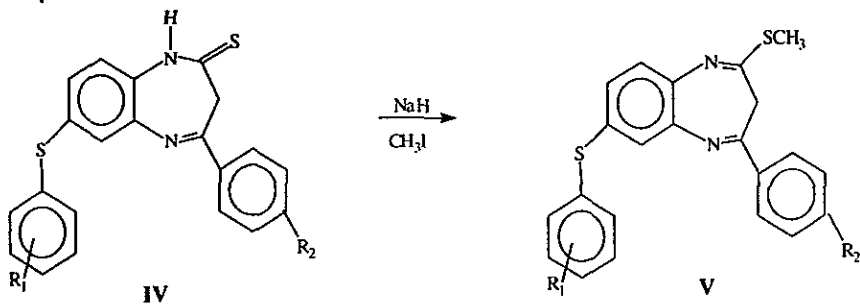


4to paso.

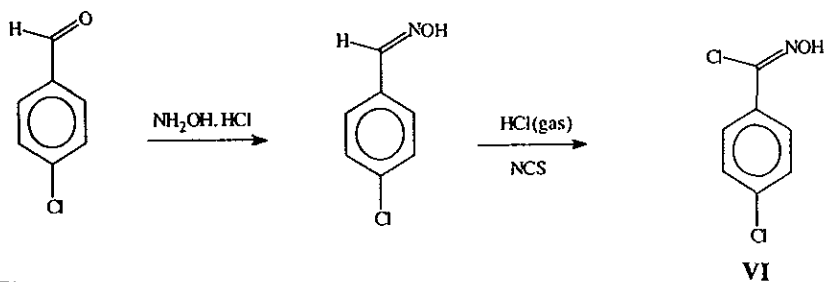


Ruta General de Síntesis.

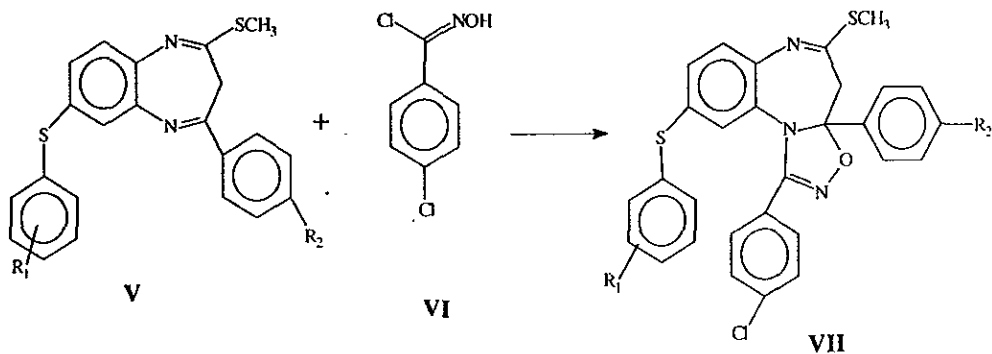
5to paso.



6to paso.

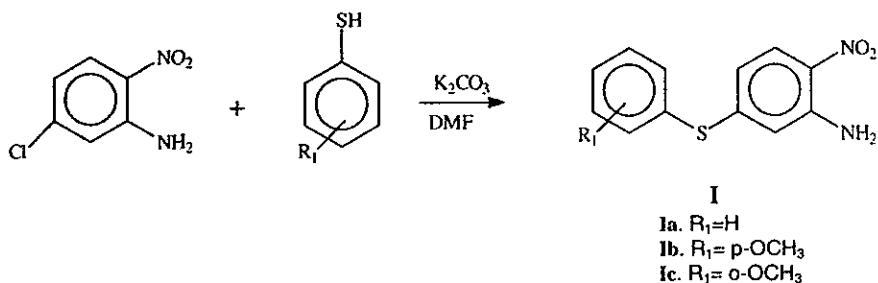


7to paso.



6.4. Método general para la síntesis de los derivados 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina.

6.4.1. Obtención de los derivados de la 5-[(o-;p)-R₁-tiofenoxi]-2-nitroanilina (I). [R₁= H, o-OCH₃, p-OCH₃].



Procedimiento.

En un matraz de dos bocas de 250 ml provisto de agitación magnética y reflujo, se colocan 4.4 g (25 mmol) de la 5-cloro-2-nitroanilina y 3.45 g (25 mmol) de K₂CO₃ anhidro disueltos en 10 ml de N,N-dimetilformamida (DMF), la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente se adicionan gota a gota 25 mmol del correspondiente tiofenol disuelto en 5 ml de DMF (en un intervalo de 10 minutos), se continua el reflujo por un período de 7-9 horas hasta transformación total del reactivo; el tiempo óptimo de reacción se controla por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, posteriormente se coloca en baño de hielo y se agregan 20 ml de agua fría, apareciendo un precipitado, el cual se filtra a vacío y se lava con agua. El precipitado obtenido se recrystaliza en una mezcla de EtOH/CHCl₃ (8:2), obteniendo sólidos de punto de fusión definidos. El rendimiento y punto de fusión de los compuestos Ia-c, se indican en la Tabla II (pág. 38).

Datos espectroscópicos de los compuestos Ia-c.

Ia. IR (Nujol) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3393, 1592, 1573, 1528, 1350, 1242, 1183.

EM (IE, 70ev): 246[M⁺] (100), 216(15), 171(14), 139(8), 91(7), 77(5), 57(3).

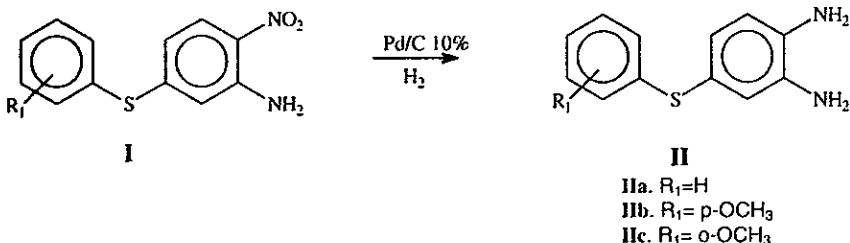
Ib. IR (Nujol) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3392, 1591, 1571, 1527, 1345, 1235, 1181.

EM (IE, 70ev): 276[M⁺] (100), 261(8), 246(7), 215(9), 186(7), 139(12), 107(5), 91(5).

Ic. IR (Nujol) v_{\max} [cm^{-1}]: 3388, 1588, 1570, 1527, 1353, 1241, 1182.

EM (IE, 70eV): 276[M^+] (100), 261(5), 246(7), 215(11), 186(10), 171(5), 139(8), 91(5), 77(3).

6.3.2. Obtención de los derivados de la 5-[(o;p)- R_1 -tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina (II). [$\text{R}_1 = \text{H}$, o- OCH_3 , p- OCH_3].



Procedimiento.

En un aparato para hidrogenación catalítica a baja presión, se colocan 150 mg de Pd/C al 10% suspendidos en 100 ml de etanol, se prehidrogenan durante 30 minutos a 60 lb/pulg² de presión, posteriormente se adicionan 5 mmol de la 5-[(o;p)- R_1 -tiofenoxi]-2-nitroanilina (I) previamente disueltos en 50 ml de etanol, posteriormente se hidrogena a una presión de 60 lb/pulg², para llevar a cabo la reducción del grupo nitro. Después de 25 horas el catalizador se remueve por filtración sobre Celita, se elimina el etanol a baja presión obteniendo los productos correspondientes IIa-c, con punto de fusión definido. Todos los compuestos fueron caracterizados por la técnica de espectrometría de masas. Los resultados se muestran en la Tabla III (pág. 39).

Datos espectroscópicos de los compuestos IIa-c.

IIa. IR (Nujol) v_{\max} [cm^{-1}]: 3384, 3153, 1597, 1563, 1242, 1183.

EM (IE, 70eV): 216[M^+] (100), 198(32), 184(28), 171(13), 139(15), 95(10).

IIb. IR (Nujol) v_{\max} [cm^{-1}]: 3388, 3153, 1597, 1241, 1183.

EM (IE, 70eV): 246[M^+] (100), 230(13), 214(16), 203(8), 186(7), 139(5).

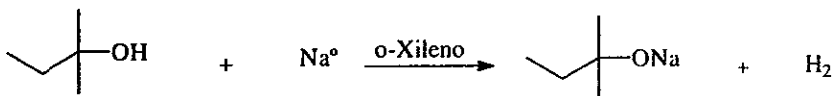
IIc. IR (Nujol) v_{\max} [cm^{-1}]: 3386, 3153, 1595, 1561, 1241, 1182.

EM (IE, 70eV): 246[M^+] (100), 230(5), 214(35), 198(22), 186(5), 139(5).

6.3.3. Obtención de la 3,3-dimercapto-1-(p-R₂-fenil)-2-propen-1-ona. (III)

(R₂= H, CH₃, OCH₃, Br)

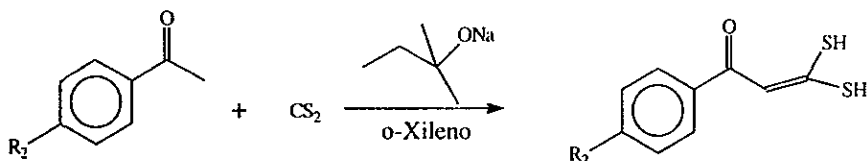
6.3.3.1. Obtención del ter-amilato de sodio.



Procedimiento.

En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con un refrigerante y un embudo de adición, se colocan 150 ml de o-Xileno anhidro el cual se calienta a reflujo; posteriormente antes de iniciar el reflujo (130-140°C) se adicionan 2.3 g (0.1 mol) de sodio metálico limpio en trozos pequeños y se continua el calentamiento hasta la formación de perlas. Con el embudo se adicionan gota a gota 11ml (0.1 mol) de alcohol ter-amílico (en un intervalo de 10-15 minutos), después de 18 horas de reflujo se enfría la mezcla de reacción y se decanta el residuo de sodio; obteniéndose el ter-amilato de sodio en la disolución.

6.3.3.2. Obtención de la 3,3-dimercapto-1-(p-R₂-fenil)-2-propen-1-ona. (III)



III

- IIIa. R₂=H
- IIIb. R₂=CH₃
- IIIc. R₂=OCH₃
- IIId. R₂=Br

Procedimiento.

El ter-amilato de sodio recién preparado, se coloca en un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética, en una de las bocas del matraz se coloca una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición. El matraz se coloca en un baño de hielo y con el embudo de adición se agregan gota a gota 5 mmol de p-R₂-acetofenona disuelta en 10 ml de o-Xileno (en un intervalo de 5 minutos).

Posteriormente se adicionan 6 ml de disulfuro de carbono y 50 ml de o-Xileno anhidro. Después de 8 horas de reacción a temperatura ambiente, se hacen extracciones con agua (3 x 60 ml), hasta que la disolución quede incolora. Las fracciones acuosas se juntan y se acidulan con ácido sulfúrico al 10% (pH≈2), formándose un precipitado el cual se filtra a vacío y se lava con hexano. Se obtiene un polvo amarillo con punto de fusión definido correspondiente a los compuestos **IIIa-d** con un rendimiento general del 54-88%. Los resultados se muestran en la Tabla IV (pág. 39).

Datos espectroscópicos de los compuestos IIIa-d .

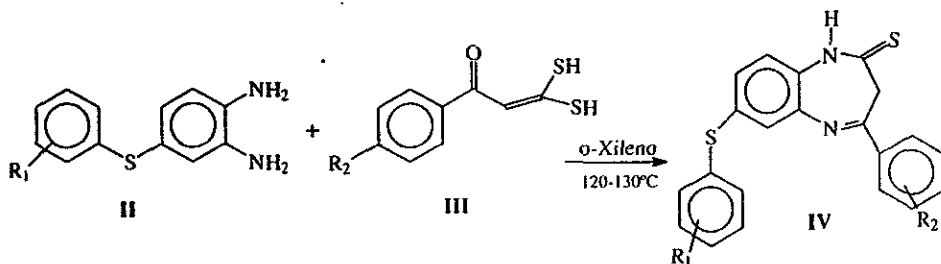
IIIa. IR (CHCl₃) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3433, 3060, 2508, 1590, 1550, 1468, 1453, 1404, 1245, 1068, 961, 762.
EM (IE, 70ev): 196[M⁺] (65), 163(100), 135(6), 120(12), 105(70), 85(40), 77(66), 57(11).

IIIb. IR (CHCl₃) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3403, 3071, 2547, 1672, 1604, 1579, 1552, 1482, 1457, 1230, 1040, 958, 766.
EM (IE, 70ev): 210[M⁺] (76), 195(11), 177(100), 148(6), 134(12), 119(50), 104(8), 91(43), 85(40).

IIIc. IR (CHCl₃) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3422, 3065, 2551, 1686, 1593, 1554, 1421, 1240, 1095, 964, 779.
EM (IE, 70ev): 226[M⁺] (77), 193(100), 185(6), 150(12), 135(63), 107(8), 77(18).

IIId. IR (CHCl₃) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3386, 3067, 3015, 2553, 1697, 1591, 1570, 1466, 1223, 1085, 1025, 965, 763.
EM (IE, 70ev): 274[M⁺] (54), 276[M+2](53), 241(100), 243(98), 213(6), 183(64), 185(61), 155(38), 85(15).

6.3.4. Obtención de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p)-R₁-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas (IV).



	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
IVa	p-H	p-CH ₃	IVe	o-OCH ₃	p-H
IVb	p-OCH ₃	p-H	IVf	o-OCH ₃	p-OCH ₃
IVc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	IVg	o-OCH ₃	p-Br
IVd	p-OCH ₃	p-Br	IVh	o-OCH ₃	p-CH ₃

Procedimiento.

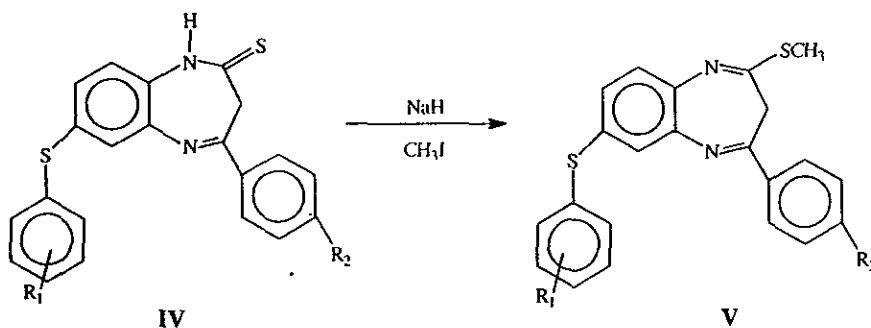
En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocan 28 mmol de la 3,3-dimercapto-1-(p-R₂-fenil)-2-propen-1-ona (III) y 24 mmol de la 5-[(o- ; p)-R₁-tiofenoxi]-1,2-fenilendiamina (II), disueltas en 150 ml de o-Xileno anhidro. La mezcla de reacción se refluje a una temperatura de 120-130°C durante 9 horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra, el filtrado se destila a vacío hasta la cuarta parte del volumen inicial, se enfría con un baño de hielo de agua y se obtiene un precipitado el cual se filtra y se lava con una mezcla de Hexano/Acetona (80:20). El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, se utiliza el sistema Hexano/AcOEt (85:15) como eluyente; se obtiene un sólido amarillo con punto de fusión definido correspondiente a los compuestos IVa-h y un rendimiento general del 30-60%. Los resultados espectroscópicos se muestran en la Tabla V y VI (pág. 40 y 41).

Datos espectroscópicos de los compuestos IVa-h..

IVa. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹): 3390, 3153, 3036, 1596, 1561, 1516, 1242, 1183, 944.
EM (IE, 70eV): 374 [M⁺] (100), 316(58), 257(8), 236(10), 185(8), 171(12), 129(18).
IVb. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹): 3386, 3064, 3007, 1595, 1573, 1494, 1293, 1249, 1181.
EM (IE, 70eV): 390 [M⁺] (100), 332(30), 289(5), 250(3), 218(6), 194(5), 105(24).
IVc. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹): 3167, 3016, 1596, 1567, 1491, 1249, 1176.
EM (IE, 70eV): 420 [M⁺] (100), 362(28), 330(5), 287(8), 210(9), 135(6).

IVd. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹]: 3167, 3054, 1588, 1562, 1517, 1248, 1180.
 EM (IE, 70eV): 468 [M⁺](100), 410(28), 368(20), 329(16), 297(15), 256(12), 183(7).
 IVe. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹]: 3241, 2931, 1603, 1567, 1514, 1237, 1182.
 EM (IE, 70eV): 390 [M⁺](100), 332(33), 301(8), 236(7), 207(7), 121(6).
 IVf. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹]: 3280, 2932, 1598, 1560, 1513, 1236, 1175.
 IVg. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹]: 3281, 2924, 1583, 1562, 1507, 1240, 1183.
 EM (IE, 70eV): 468 [M⁺](100), 410(52), 381(10), 287(15), 183(18).
 IVh. IR (Nujol) v_{max} [cm⁻¹]: 3170, 2932, 1602, 1563, 1511, 1241, 1184.
 EM (IE, 70eV): 404 [M⁺](100), 346(34), 315(8), 287(9), 264(7), 239(7), 221(8).

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



	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
Va	p-H	p-CH ₃	Ve	o-OCH ₃	p-H
Vb	p-OCH ₃	p-H	Vf	o-OCH ₃	p-OCH ₃
Vc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	Vg	o-OCH ₃	p-Br
Vd	p-OCH ₃	p-Br	Vh	o-OCH ₃	p-CH ₃

Procedimiento.

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocan 5 mmol del derivado de la 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tiona (IV), disueltos en 150 ml de o-Xileno anhidro, la mezcla se calienta a reflujo y después de una hora de reacción se adicionan 0.36g (0.015 mol, 0.015 eq.) de NaH (lavado previamente con hexano), se continua el reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente.

Posteriormente se adicionan lentamente 1.42 g (10 mmol) de yodometano (CH_3I) disueltos en 5 ml de *o*-Xileno. Se deja a reflujo por 4 horas más, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se destila a vacío hasta sequedad, se obtiene un aceite café que se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de etilo (95:5), se obtienen cristales amarillos con punto de fusión definido y un rendimiento general del 60-90%. Los datos espectroscópicos de IR y de RMN se muestran en las Tablas VII-X (págs. 42-47).

Datos espectroscópicos de masas de los compuestos Va-h.

Va. EM (IE, 70eV): 388 [M^+](10), 373(10), 355(13), 341(16), 315(12), 231(5), 171(5), 105(8).

Vb. EM (IE, 70eV): 404 [M^+](100), 389(8), 357(10), 332(15), 301(5), 269(4), 218(12), 139(15).

Vc. EM (IE, 70eV): 434 [M^+](100), 419(6), 387(5), 362(10), 302(5), 248(4), 217(6), 133(6).

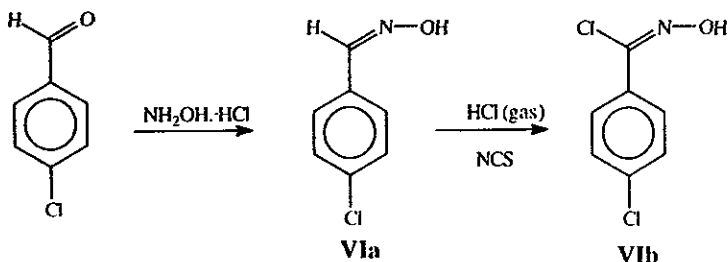
Vd. EM (IE, 70eV): 482 [M^+](100), 467(5), 410(10), 356(8), 301(5), 269(8), 139(10).

Vf. EM (IE, 70eV): 404 [M^+](100), 389(6), 357(5), 332(10), 301(8), 269(6), 236(12), 217(7), 152(5).

Vg. EM (IE, 70eV): 482 [M^+](100), 467(8), 449(5), 410(9), 356(8), 301(5), 269(12), 241(5), 156(6).

Vh. EM (IE, 70eV): 418 [M^+](100), 403(8), 355(10), 346(14), 315(5), 269(8), 209(7), 178(3), 117(3).

6. Obtención del cloruro de *p*-clorobenzohidroximinoilo (VI).



6.1. Obtención del p-clorobenzaldoxima (VIa).

Procedimiento.

En un matraz de 250 ml, provisto de un refrigerante, agitación magnética y una trampa de cloruro de calcio, se disuelven 7 g (0.05 mol) de p-clorobenzaldehído en 20 ml de etanol absoluto. En otro matraz se disuelven 8.7 g (0.125 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 70 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, esta disolución se adiciona al p-clorobenzaldehído. La mezcla se calienta a reflujo, se enfría a temperatura ambiente y se coloca en un baño de hielo. Posteriormente se adiciona una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10% hasta que el medio adquiera un pH de 6; se obtiene un precipitado blanco, el cual se filtra a vacío y el sólido obtenido se cristaliza en cloroformo, se obtienen cristales blancos con punto de fusión de 104-105°C y un rendimiento del 88%.

6.2. Obtención del cloruro de p-clorobenzohidroximinoilo (VIb).

Procedimiento.

En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocan 3.1 g (0.02 mol) de p-clorobenzaldoxima disueltos en 20 ml de N,N-dimetilformamida, después se agregan 2.75 g (0.02 mol) de N-clorosuccinimida, disueltos en 10 ml de DMF (sólo se adiciona una séptima parte de la N-clorosuccinimida). Se deja con agitación durante 1 hora, transcurrido este tiempo se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso en el matraz de reacción durante 30 segundos, verificando que la temperatura de reacción no ascienda a más de 35°C. Posteriormente se adiciona la cantidad restante de N-clorosuccinimida disuelta en 15 ml de DMF y se continua la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina. Una vez que termina la reacción se agregan 150 ml de agua fría al matraz de reacción, se hacen extracciones con éter (3x25 ml). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se destila a vacío, se obtiene un sólido blanco con un punto de fusión de 86-87°C y un rendimiento del 82%.

Datos espectroscópicos de los compuestos VIa-b.

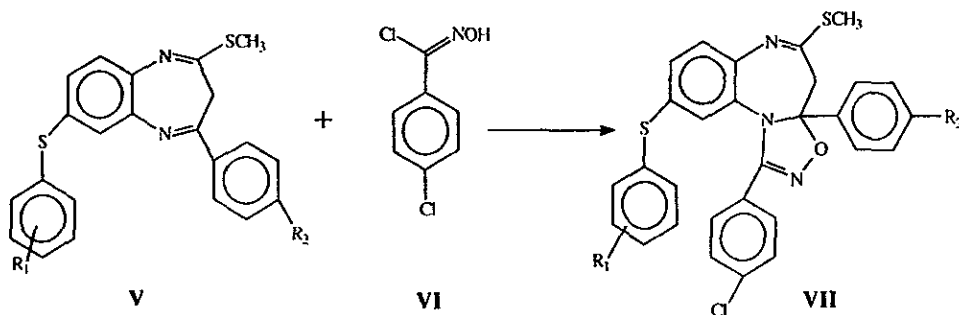
VIa. IR (CHCl₃)_{v_{max}} [cm⁻¹]: 3298.0, 3000.2, 2924.9, 1595.2, 1491.4, 1317.2, 1212.1, 1088.0, 971.4, 874.2.

EM (IE, 70ev): 155[M⁺] (100), 137(13), 128(20), 111(42), 112(18), 102(8).

VIb. IR (CHCl₃)_{v_{max}} [cm⁻¹]: 3264.6, 2904.8, 1592.0, 1486.7, 1395.8, 1244.8, 1093.5, 1003.2, 939.8, 825.5.

EM (IE, 70ev): 189[M⁺] (80), 153(72), 154(100), 137(67), 123(28), 111(53), 102(38), 90(38), 75(43).

7. Obtención de los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina (VII).



	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
VIIa	p-H	p-CH ₃	VIIe	o-OCH ₃	p-H
VIIb	p-OCH ₃	p-H	VIIf	o-OCH ₃	p-OCH ₃
VIIc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	VIIg	o-OCH ₃	p-Br
VIIId	p-OCH ₃	p-Br	VIIh	o-OCH ₃	p-CH ₃

Procedimiento.

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y un refrigerante se disuelven 5.5 mmol de la 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o-; p-)R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (V) correspondiente en 10 ml de cloroformo, posteriormente se adiciona gota a gota una disolución de trietilamina 2 ml (15 mmol) en el mismo disolvente por medio de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y después de una hora se agregan 2.8 g (15 mmol) del cloruro de p-clorobenzohidroximoilo (VI). La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se destila el disolvente a baja presión. Se agrega acetato de etilo al residuo obtenido y se filtra el clorhidrato de trietilamina. El filtrado se evapora a sequedad y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, utilizando como eluyente Hexano/Acetato de Etilo (98:2). Obteniéndose como productos finales sólidos de punto de fusión definido correspondientes a los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h). Los datos espectroscópicos para estos derivados se muestran en la Tablas XI-XVI (págs. 48-72).

7. RESULTADOS Y ANALISIS

7.1. Discusión de la información espectroscópica de los compuestos I, II y III.

La síntesis de los compuestos **Ia-c** se generó por una sustitución nucleofílica del derivado tiofenol al halogenuro de arilo en medio básico (Síntesis de Williamson), obteniendo sólidos de color café con altos rendimientos. El punto de fusión y rendimientos se muestran en la Tabla II. La estructura de estos compuestos fue corroborada con sus datos de Infrarrojo y Espectrometría de Masas, los cuales concuerdan con los descritos.⁴⁵

Los compuestos **Ia-c** analizados por IR (suspensión en nujol), presentan una banda de absorción en la región de 3469-3186 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de tensión $\nu\text{N-H}$ de carácter amina aromática primaria, encontrándose tanto vibraciones simétricas (3352 cm^{-1}) como asimétricas (3469 cm^{-1}). Las bandass que se presentan en la región de 1479-1436 cm^{-1} , son asignadas a vibraciones de tensión $\nu\text{C}=\text{C}$ del esqueleto aromático, en esa misma zona aparecen las bandas generadas por las vibraciones de tensión y deformación de enlaces $\nu\text{C-N}$ y $\delta\text{C-N}$.

En los espectros de masas el ion molecular M^+ , corresponde al pico base (PB), lo que hace presuponer una alta estabilidad para esta molécula.

Tabla II. Relación de derivados de la 5-[(o;p)-R₁-tiofenoxil]-2-nitroanilina (**Ia-c**).

Compuesto	R ₁	Rendimiento (%)	p.f. (°C) ^b
Ia	p-H	99.7	116-118 ^a
Ib	p-OCH ₃	91.8	130-132
Ic	o-OCH ₃	88.2	112-115

^a Los datos de este compuesto ya se han informado.⁴⁵

^b Los puntos de fusión no están corregidos.

Los compuestos **IIa-c** se obtuvieron como polvos de color café, por la reducción catalítica de los compuestos **Ia-c** con hidrógeno empleando como catalizador Pd/C al 10%, lo cual permite la obtención de los derivados fenilendiamina (**IIa-c**), la reducción del grupo nitro procede limpiamente y con altos rendimientos como se indica en la Tabla III. Los datos espectroscópicos de IR, RMN de ¹H y de ¹³C así como de EM concuerdan con los descritos.⁴⁵

La síntesis de los compuestos **IIIa-d** se generó por un ataque nucleofílico del carbanión de la p-R₂-acetofenona al disulfuro de carbono, obteniendo sólidos de color anaranjado. Los rendimientos y puntos de fusión se muestran en la Tabla IV.

Su estructura fue corroborada con sus datos de IR, RMN de ^1H y de ^{13}C así como de EM, los cuales concuerdan con los descritos.⁴⁶

Tabla III. Relación de derivados de la 5-[(o;p)- R_1 -tiefenoxi]-1,2-fenilendiamina (**IIa-c**).

Compuesto	R_1	Rendimiento (%)	p.f. ^a (°C)
IIa	p-H	97.7	124-126
IIb	p-OCH ₃	95.3	120-123
IIc	o-OCH ₃	86.5	115-117

^a Datos obtenidos en la presente investigación.

Tabla IV. Relación de derivados de la 3,3-dimercapto-1-(p- R_2 -fenil)-2-propen-1-ona (**IIIa-d**).

Compuesto	R_2	Rendimiento (%)	p.f. ^a (°C)
IIIa	p-H	53.89	73-75
IIIb	p-CH ₃	68.72	78-79
IIIc	p-OCH ₃	66.95	85-87
III d	p-Br	88.22	98-100

^a Datos obtenidos en la presente investigación.

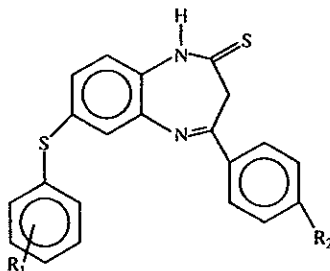
7.2. Discusión de la información espectroscópica de los derivados de la 2,3-dihidro-4-[(p- R_2)-fenil]-7-[(o ; p)- R_1 -tiefenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tiona (**IVa-h**).

Los compuestos **IVa-h** se obtuvieron como sólidos amarillos, por la reacción de condensación de los derivados dimercaptanos (**IIIa-d**) con los derivados o-fenilendiamina (**IIa-c**) para formar el anillo benzodiazepínico. A los sólidos obtenidos se les purificó por cromatografía en columna con rendimientos y puntos de fusión que se indican en la Tabla V. Su estructura fue corroborada por las técnicas de IR, RMN y EM.

Con la técnica de EM se confirmó el peso molecular de los derivados **IVa-h**. En el espectro de masas (espectro 1) el ion a m/z que presenta una abundancia relativa del 100% es asignable al ion molecular $[M]^+$ el cual corresponde al PB de la molécula con lo que se confirma la gran estabilidad que presenta éste tipo de derivados. Los principales iones que se generan es a partir del ion molecular por la pérdida de 15 unidades de masa $[M-15]^+$, 33 $[M-33]^+$, 48 $[M-48]^+$ y 58 $[M-58]^+$ unidades de masa.

Los espectros de Infrarrojo de estos compuestos (compuesto IVd, espectro 27) presentan una banda característica del enlace N-H en la región de $3386-3169\text{ cm}^{-1}$, la cual es generada por vibraciones de alargamiento del enlace $\nu\text{N-H}$ correspondiente a una amina secundaria, se encuentran señales simétricas $\nu_s\text{N-H}$ y asimétricas $\nu_{as}\text{N-H}$. La banda aguda y de baja intensidad que aparece de $3006-2924\text{ cm}^{-1}$ corresponde a vibraciones de tensión $\nu_{as}\text{CH}_2$ de carácter cíclico, la cual se encuentra sobrepuesta en la misma zona donde aparecen las bandas generadas por vibraciones de tensión del enlace $\nu\text{C-H}$ de carácter aromático. La banda que aparecen en la zona de 1595 cm^{-1} es generada por vibraciones de tensión $\nu\text{C=N}$. Las bandas que aparecen en la zona de 1575 cm^{-1} son generadas por vibraciones de tensión $\nu\text{C=C}$ del esqueleto aromático, por último la banda que aparece a 1182 cm^{-1} corresponde a vibraciones de deformación del enlace $\delta\text{ Ph-H}$ en el plano para los protones aromáticos. Las principales bandas que aparecen en el espectro de Infrarrojo son señaladas en la Tabla VI.

Tabla V. Relación de derivados de la 2,3-dihidro-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-) R₁-tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tiona (IVa-h).



Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	Datos espectroscópicos EM m/z (%) ^a
IVa	p-H	p-CH ₃	35.4	208-210	M+ a m/z 374(100)
IVb	p-OCH ₃	p-H	52.3	181-183	M+ a m/z 390(100)
IVc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	58.3	177-179	M+ a m/z 420(100)
IVd	p-OCH ₃	p-Br	53.8	184-185	M+ a m/z 468(100)
IVe	o-OCH ₃	p-H	31.6	171-174	M+ a m/z 390(100)
IVf	o-OCH ₃	p-OCH ₃	50.7	185-187	M+ a m/z 420(100)
IVg	o-OCH ₃	p-Br	41.7	206-207	M+ a m/z 468(100)
IVh	o-OCH ₃	p-CH ₃	54.8	180-181	M+ a m/z 404(100)

^a Se indica la m/z correspondiente al ion molecular y su abundancia relativa.

Tabla VI. Frecuencias de absorción [cm^{-1}] en Infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de la 2,3-dihidro-4-[(*p*- R_2)-fenil]-7-[(*o*- ; *p*-) R_1 -tiofenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tiona (IVa-h).

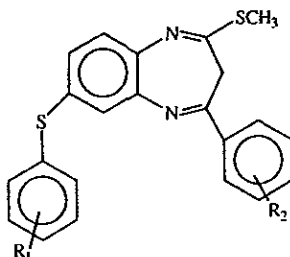
R_1	R_2	N-H	C=C	C=N	C=C-H
<i>p</i> -H	<i>p</i> -CH ₃	3154	1561	1596	3042 1242
<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -H	3064	1573	1595	3007 1249
<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	3167	1567	1596	3015 1249
<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -Br	3170	1562	1588	3045 1248
<i>o</i> -OCH ₃	<i>p</i> -H	3241	1567	1603	2931 1237
<i>o</i> -OCH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	3280	1560	1598	2932 1236
<i>o</i> -OCH ₃	<i>p</i> -Br	3281	1563	1583	2924 1240
<i>o</i> -OCH ₃	<i>p</i> -CH ₃	3170	1563	1602	2932 1242

^a IR (CHCl₃) ν_{max} [cm^{-1}]

7.3. Discusión de la información espectroscópica de los derivados de las 2-tiometil-3H-4-[(*p*- R_2)-fenil]-7-[(*o*- ; *p*-) R_1 -tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (Va-h).

Los compuestos Va-h se obtuvieron por una reacción de sustitución nucleofílica, esta se llevó a cabo al disolver los compuestos IVa-h en *o*-Xileno en donde el hidruro de sodio se utilizó como base para extraer el protón de la tioamida con posterior ataque nucleofílico del sulfuro al yodometano. Los aceites obtenidos se purificaron por cromatografía en columna. Los rendimientos y puntos de fusión de estos compuestos se indican en la Tabla VII.

En el espectro de masas (espectro 2) correspondiente a los derivados Va-h el ion a m/z que presenta una abundancia relativa del 100% es asignable al ion molecular $[M+]$ el cual corresponde al PB de la molécula con lo que se confirma la gran estabilidad que presenta éste tipo de derivados igual que en los derivados IVa-h. Los principales iones que se generan son m/z $[M-15]^+$; $[M-33]^+$; $[M-47]^+$; $[M-62]^+$; $[M-72]^+$; $[270+R_1]^+$; $[238+R_1]^+$; $[217+R_2]^+$ y 139. La composición elemental del ion molecular fue determinada por Espectrometría de Masas de Alta Resolución.

Tabla VII. Relación de derivados de la 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (Va-h).

Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	Datos espectroscópicos EM m/z (%) ^a
Va	p-H	p-CH ₃	59.3	132-134	M+ a m/z 388(100)
Vb	p-OCH ₃	p-H	78.1	105-108	M+ a m/z 404(100)
Vc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	61.7	118-120	M+ a m/z 434(100)
Vd	p-OCH ₃	p-Br	90.3	125-128	M+ a m/z 482(100)
Ve	o-OCH ₃	p-H	67.1	88-90	M+ a m/z 404(100)
Vf	o-OCH ₃	p-OCH ₃	67.5	92-95	M+ a m/z 434(100)
Vg	o-OCH ₃	p-Br	63.1	99-101	M+ a m/z 482(100)
Vh	o-OCH ₃	p-CH ₃	65.5	95-97	M+ a m/z 418(100)

^a Se indica la m/z correspondiente al ion molecular y su abundancia relativa.

Los espectros de Infrarrojo (espectro 28) de estos compuestos presentan una banda ancha y de baja intensidad en la región de 3000-3060 cm⁻¹ la cual es generada por vibraciones de tensión ν_{as}CH₂ de carácter cíclico. La banda aguda y de baja intensidad que aparece en la zona de 2924 cm⁻¹ corresponde a vibraciones de tensión νC-H de carácter alifático. La banda aguda y de baja intensidad que aparece de 1584-1597 cm⁻¹ es generada por vibraciones de tensión νC=N. Las principales frecuencias de absorción que aparecen en el espectro de Infrarrojo son señaladas en la Tabla VIII.

En el espectro de RMN de ¹H para los compuestos Va-h (espectros 14-16, Tabla IX) aparece una señal a δ 2.35-2.38 el cual es un singulete e integra para tres protones, esta señal fue asignada a los protones del grupo tiometil el cual se encuentra unido al C-2, la presencia de una señal ancha que aparece a δ 3.48-3.55 la cual integra para 2 protones se asignó al grupo metileno del C-3, esta señal apareció consistentemente en todos los espectros de éste tipo de derivados.

Tabla VIII. Frecuencias de absorción [cm^{-1}] en Infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los de derivados de la 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (Va-h).

R ₁	R ₂	C-N	C=C-H	C=N	C-O
p-H	p-CH ₃	1475.8 1311.4	3059.5 1568.4	1593.4	-----
p-OCH ₃	p-H	1476.5 1310.3	3062.7 1572.8	1595.7	1247.9 1030.4
p-OCH ₃	p-OCH ₃	1478.9 1316.7	3005.5 1571.4	1592.8	1250.2 1031.0
p-OCH ₃	p-Br	1477.6 1310.8	3003.6 1567.2	1593.4	1248.2 1030.7
o-OCH ₃	p-H	1478.8 1306.3	3063.6 1575.3	1597.4	1242.7 1024.9
o-OCH ₃	p-OCH ₃	1479.9 1318.0	3064.7 1571.4	1597.9	1248.6 1028.7
o-OCH ₃	p-Br	1477.3 1311.2	3065.1 1570.6	1584.3	1246.0 1015.4
o-OCH ₃	p-CH ₃	1474.9 1316.1	3061.2 1571.3	1595.5	1245.1 1023.4

^a IR (Nujol) ν_{max} [cm^{-1}]

La asignación de las señales para los hidrógenos 6, 8, 9 y los otros protones aromáticos aparecen como una señal múltiple localizada en la región de δ 6.93-8.10, se realizó a partir de la información obtenida por el experimento de correlación heteronuclear a 1 ligadura sigma ^1H - ^1H (espectro 16).

Comenzando el análisis con H-6 este presenta un acoplamiento meta con H-8 por lo cual presenta una señal doble la cual aparece en la región de δ 7.07-7.22 dependiendo de los sustituyentes R₁, R₂. La señal que aparece como doble de doble a δ 7.04-7.19 corresponde al H-8 debido a que presenta un acoplamiento orto con H-9 (J=8.3 Hz) y meta con H-6 (J=2.1 Hz); mientras que la señal de H-9 aparece como un doblete desplazado a campo más bajo δ 7.30-7.41.

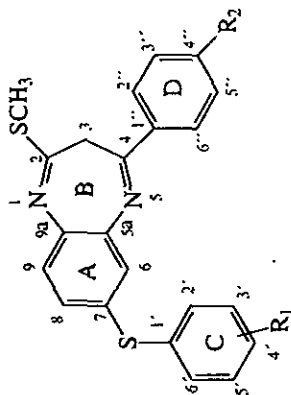
Las señales de los protones aromáticos de los anillos C y D aparece como una señal múltiple simétrico correspondiente a un sistema AA'BB' en donde interaccionan cuatro protones en la región de δ 6.93-8.10. En el caso para el derivado Vd (R₁=p-OCH₃ y R₂=p-Br, espectro 14) el cual presenta una sustitución para asimétrica origina un sistema AA'BB', en donde los protones H3"-H5" son protones equivalentes y aparecen desplazados a campo más alto δ 7.67 por la presencia de un grupo electronegativo en comparación con H2"-H6" que también son protones equivalentes que aparecen en la zona de δ 7.98, ambas presentan una señal simétrica y una J=8.7 Hz δ por la interacción orto de los protones H2"-H3 y H5"-H6".

Por último las señales que aparecen en δ 7.02 y 8.06 con una $J=8.7$ Hz y que integra para cuatro protones corresponde a un sistema AA'BB' la cual corresponde a los protones H3'-H5' que son protones equivalentes y que se encuentran adyacentes a un grupo donador de electrones por lo cual su señal se encuentra a campo más alto que la señal del benceno, mientras que la señal que aparece en la zona de δ 8.06 fue asignada a los protones H2'-H6'.

Continuando con el análisis de RMN- ^1H para el derivado **Vf** ($R_1=0\text{-OCH}_3$ y $R_2=p\text{-OCH}_3$, espectro 17) sigue el mismo comportamiento que para el derivado **Vd** a excepción del desplazamiento y multiplicidad que presentan los protones del anillo C, ya que los H4' y H5' presentan una señal doble de triple a δ 7.31 y 6.93 con una constante de acoplamiento $J=2.1$ Hz y $J=7.5$ Hz respectivamente esto es por la interacción orto y meta que presentan estos dos protones, mientras que las señales que aparecen a δ 7.09 y 7.11 como doble de doble corresponden a los protones H3'-H6'.

La asignación de ^{13}C se realizó a partir de la información obtenida del experimento HETCOR (espectro 16). La señal que aparece desplazada a campo más alto δ 13 ppm corresponde al metilo unido al azufre del C2 (espectro 15 y 18). El desplazamiento químico de los carbonos se muestran en la Tabla X.

TABLA IX. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN ¹H de los derivados de las 2-tioetil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (Va-h).



R ₁	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-CH ₃
R ₂	p-CH ₃	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Br	p-Br	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Br	p-Br	p-CH ₃
H6	7.22 (d) J=2.1	7.09 (d) J=1.8	7.07 (d) J=2.1	7.09 (d) J=2.1	7.09 (d) J=2.1	7.09 (d) J=2.1	7.14 (d) J=2.1	7.19 (d) J=2.1	7.19 (d) J=2.1	7.16 (d) J=2.2	7.16 (d) J=2.2	7.19 (d) J=2.1
H8	7.19 (d,d) J=2.1,8.3	7.07 (d,d) J=2.1,8.4	7.04 (d,d) J=2.1,8.4	7.04 (d,d) J=2.1,8.4	7.07 (d,d) J=2.1,8.3	7.07 (d,d) J=2.1,8.3	7.13 (d,d) J=2.1,8.6	7.12 (d,d) J=2.1,8.7	7.12 (d,d) J=2.1,8.7	7.14 (d,d) J=2.1,8.5	7.14 (d,d) J=2.1,8.5	7.12 (d,d) J=2.1,8.5
H9	7.30 (d) J=8.7	7.28 (d) J=8.4	7.34 (d) J=8.4	7.34 (d) J=8.4	7.34 (d) J=8.7	7.34 (d) J=8.7	7.41 (d) J=8.7	7.39 (d) J=8.4	7.39 (d) J=8.4	7.41 (d) J=8.4	7.41 (d) J=8.4	7.41 (d) J=8.4
H2'	7.43(m)	8.06 AA'BB'	7.46 AA'BB'	7.46 AA'BB'	7.45 AA'BB'	7.45 AA'BB'	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H3'	7.28 (m)	7.02 AA'BB'	7.03 AA'BB'	7.03 AA'BB'	7.01 AA'BB'	7.01 AA'BB'	7.10 (d,d)	7.09 (d,d)	7.09 (d,d)	7.11 (d,d)	7.11 (d,d)	7.09 (d,d)
		7.02 AA'BB'	7.03 AA'BB'	7.03 AA'BB'	7.01 AA'BB'	7.01 AA'BB'	J=2.2,7.5	J=1.2,7.5	J=1.2,7.5	J=2.1,7.6	J=2.1,7.6	J=2.1,7.5

^a Datos obtenidos en la presente investigación. RMN ¹H (DMSO, 300 MHz).

^b En la tabla se indican los parámetros en el siguiente orden: δ en ppm, (multiplicidad) y J en Hz.

Continuación.

Tabla IX. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN ¹H de los derivados de las 2-tioetil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (Va-h).

R ₁	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃
R ₂	p-CH ₃	p-H	p-OCH ₃	p-Br	p-H	p-Br	p-H	p-Br	p-Br	p-Br	p-CH ₃
H4'	7.31(m)	-----	-----	-----	7.32	7.31	7.32	7.31	7.34	7.34	7.31
					J=1.5	J=2.1	J=1.5	J=2.1	J=1.8	J=1.8	J=2.1
H5'		7.02	7.03	7.01	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)
		AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	6.73	6.93	6.73	6.93	6.95	6.95	6.93
		J=8.7	J=9.0	J=9.0	J=1.3	J=1.5	J=1.3	J=1.5	J=1.2	J=1.2	J=1.2
H6'	7.29(m)	8.06	7.46	7.45	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)	7.5(d,t)
		AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	7.17	7.11	7.17	7.11	7.12	7.12	7.15
		J=8.7	J=9.0	J=9.0	J=2.1	J=1.5	J=2.1	J=1.5	J=1.7	J=1.7	J=2.1
H2''	7.97	7.45(m)	8.05	7.98	7.5(d,d)	7.6(d,d)	7.5(d,d)	7.6(d,d)	7.5(d,d)	7.5(d,d)	7.4(d,d)
	AA'BB'	7.54(m)	8.05	7.98	8.10	8.06	8.10	8.06	8.04	8.04	8.00
H6''	J=8.4	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'	AA'BB'
	J=8.4	J=8.7	J=8.7	J=8.7	J=7.5	J=8.7	J=7.5	J=8.7	J=8.7	J=8.7	J=8.4
H3''	7.31	7.54(m)	7.02	7.67	7.52	7.05	7.52	7.05	7.72	7.72	7.31
	AA'BB'	7.54(m)	7.02	7.67	7.52	7.05	7.52	7.05	7.72	7.72	7.31
H5''	J=8.4	3.53(b)	3.48(b)	3.52(b)	3.55(b)	3.52(b)	3.55(b)	3.52(b)	3.53(b)	3.53(b)	3.52(b)
CH ₂	3.53 (b)	3.53(b)	3.48(b)	3.52(b)	3.55(b)	3.52(b)	3.55(b)	3.52(b)	3.53(b)	3.53(b)	3.52(b)
R ₁		3.77(s)	3.79(s)	3.77(s)	3.81(s)	3.81(s)	3.81(s)	3.81(s)	3.82(s)	3.82(s)	3.81(s)
R ₂	2.38(s)		3.81(s)								2.36(s)
SCH ₃	2.35(s)	2.37(s)	2.36(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)	2.35(s)

^a Datos obtenidos en la presente investigación. RMN ¹H (DMSO, 300 MHz).

^b En la tabla se indican los parámetros en el siguiente orden: δ en ppm, (multiplicidad) y J en Hz.

TABLA X. Desplazamientos químicos presentados en la espectroscopia de ¹³C de los derivados de las 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o- ; p-)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepinas (Va-h).

R ₁	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃	o-CH ₃	o-CH ₃
R ₂	p-CH ₃	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Br	p-Br	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-Br	p-CH ₃
C-2	157.6	157.0	157.9	157.9	158.0	158.0	157.3	158.1	158.1	158.0	157.5
C-3	39.0	39.0	39.0	39.0	38.9	38.9	38.1	38.8	38.8	38.9	39.0
C-4	154.7	154.4	153.8	153.8	153.6	153.6	154.0	153.4	153.4	152.9	153.9
C-5 a	141.2	140.0	140.2	140.2	140.5	140.5	140.5	140.3	140.3	140.4	141.2
C-6	127.5	128.1	128.5	128.5	126.6	126.6	128.7	128.9	128.9	128.3	127.5
C-7	131.0	131.0	133.4	133.4	133.9	133.9	130.9	130.0	130.0	130.0	130.0
C-8	127.3	124.9	126.5	126.5	125.2	125.2	126.5	126.7	126.7	126.3	126.6
C-9	127.6	126.5	129.2	129.2	129.4	129.4	129.5	129.3	129.3	129.4	129.4
C-9 a	139.2	138.2	138.1	138.1	139.9	139.9	138.6	138.9	138.9	138.2	138.7
C-1'	126.4	122.7	122.8	122.8	122.7	122.7	122.2	122.6	122.6	121.9	122.6
C-2'	130.9	135.4	135.4	135.4	135.6	135.6	158.2	161.6	161.6	157.4	158.1
C-3'	129.5	115.4	114.0	114.0	115.5	115.5	111.7	111.6	111.6	111.7	111.7
C-4'	128.5	159.7	159.7	159.7	159.9	159.9	129.2	129.0	129.0	129.0	129.4
C-5'	129.5	115.4	114.0	114.0	115.5	115.5	121.3	121.2	121.2	121.3	121.2
C-6'	130.9	135.4	135.4	135.4	135.6	135.6	131.8	131.4	131.4	122.9	131.6
C-1''	134.6	133.6	134.0	134.0	135.3	135.3	136.1	136.5	136.5	135.2	128.4
C-2''-C6''	128.2	128.1	130.0	130.0	130.1	130.1	130.9	130.0	130.0	129.4	128.1
C-3''-C5''	129.2	128.6	115.3	115.3	131.8	131.8	131.1	114.0	114.0	131.7	129.2
C-4''	139.1	128.0	153.8	153.8	124.0	124.0	128.6	153.8	153.8	125.7	138.6
S-CH ₃	13.3	13.2	13.2	13.2	13.4	13.4	13.3	13.2	13.2	13.2	13.2
R ₁	-	55.2	55.3	55.3	55.4	55.4	55.8	55.4	55.4	55.8	55.8
R ₂	20.9	-	55.2	55.2	-	-	-	55.8	55.8	-	20.9

^a Datos obtenidos en la presente investigación. RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz).

7.4. Discusión de la información espectroscópica de los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina (VIIa-h).

La obtención de los compuestos VIIa-h se realizó por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar en la que el enlace C=N se comporta como dipolarófilo y el cloruro de p-clorobenzohidrominoilo actúa como un dipolo 1,3.

La reacción de cicloadición procede regioespecíficamente para obtener un producto mayoritario, el cual fue elucidado por técnicas de RMN bidimensional como es el HMQC; la cual se discute más adelante. Los productos fueron obtenidos como sólidos; el rendimiento y punto de fusión se indican en la Tabla XI.

Tabla XI. Relación de derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina (VIIa-h).

Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	Espectro No.
VIIa	p-H	p-CH ₃	12.1	102-104	3
VIIb	p-OCH ₃	p-H	34.6	113-114	4
VIIc	p-OCH ₃	p-OCH ₃	14.7	89-91	5
VIIId	p-OCH ₃	p-Br	24.5	93-95	6
VIIe	o-OCH ₃	p-H	5.3	98-99	7
VIIIf	o-OCH ₃	p-OCH ₃	14.2	83-85	8
VIIg	o-OCH ₃	p-Br	28.8	77-79	9
VIIh	o-OCH ₃	p-CH ₃	11.5	105-106	10

El espectro de Infrarrojo para los derivados VIIa-h (compuesto VIIId, espectro 29, Tabla XII) presenta una banda en 3000 cm⁻¹, la cual es generada por vibraciones de tensión νC-H de carácter aromático, esta banda es ancha y de baja intensidad. En la zona de 1595 cm⁻¹ aparece la banda generada por vibraciones de tensión ν C=N y corresponde a una banda de intensidad alta y aguda.

1574, 1560 cm⁻¹, estas dos bandas son generadas por vibraciones de tensión ν C=C del esqueleto aromático, son bandas de intensidad media a baja y aguda.

1470, 1346 cm⁻¹, en esta región las bandas son asignables a vibraciones de tensión y deformación de enlaces νC-N y δ C-N.

1218, 1020 cm^{-1} , estas dos bandass de intensidad media a baja corresponden a vibraciones de tensión y deformación de enlaces $\nu\text{C-O}$ y $\delta\text{C-O}$.

815, 740 y 708 cm^{-1} , estas bandas agudas y de intensidad media a baja, corresponden a vibraciones de deformación $\delta\text{Ph-H}$ fuera del plano para los protones aromáticos. La banda correspondiente a las vibraciones de deformación $\delta\text{Ph-Cl}$ se encuentran en esta zona.

7.4.1. Discusión de Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los Compuestos VIIa-h.

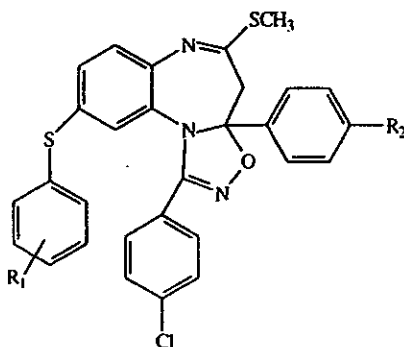
En base a los resultados obtenidos del espectro de masas de alta resolución del compuesto VIIa ($R_1=p\text{-OCH}_3$, $R_2=\text{Br}$) el cual se presenta en la Tabla XIII con una incertidumbre dentro del rango de miliunidades de masa entre los valores experimentales y calculados para las composiciones elementales indicadas, se determinó la posible ruta de fragmentación que siguen éste tipo de derivados, el cual se utilizó para sistematizar el estudio de los procesos de fragmentación de los demás compuestos benzodiazepínicos (VIIb-h). Con el objeto de definir mecanísticamente el patrón de fragmentación y correlacionar los resultados se obtuvieron los espectros de colisión de iones metaestables induciendo la ionización (CID).

Los espectros CID (espectros 11, 12 y 13) obtenidos para los principales iones del espectro de masas del compuesto VIIh ($R_1=o\text{-OCH}_3$, $R_2=\text{CH}_3$) indica que existen 3 procesos primarios por destacar. Del espectro CID obtenido para el ion molecular (espectro 11) se puede establecer que los iones hijos producidos unimolecularmente a partir de $m/z=571$ involucran las pérdidas de CH_3S [$M-47$] $^+$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{NCl}$ [$388+R_1+R_2$] $^+$, $\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}$ [$382+R_2+\text{Cl}$] $^+$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{NOCl}$ [$372+R_1+R_2$], [$386+R_1+\text{Cl}$] y [$104+R_2$] $^+$ principalmente.

El ion $m/z=524$ [$M-47$] $^+$ como se puede apreciar en el espectro CID (espectro 12) da origen a iones secundarios $m/z=387$ [$341+R_1+R_2$] $^+$ originado mayoritariamente a partir del ion molecular [M]=571, sin embargo se observa también que este ion da origen al pico base [$104+R_2$] $^+$, el cual también es generado a partir del ion molecular. De igual manera a partir del ion $m/z=434$ [$388+R_1+R_2$] $^+$ (espectro 13) se obtiene principalmente el ion $m/z=418$ [$372+R_1+R_2$] y $m/z=118$ [$104+R_2$] $^+$.

Las observaciones anteriores permiten definir con mayor objetividad la ruta de fragmentación que sigue éste compuesto, el cual se discute a continuación. En la Tabla XIV se indica la abundancia relativa de los principales fragmentos que presentan los derivados VII en espectrometría de masas.

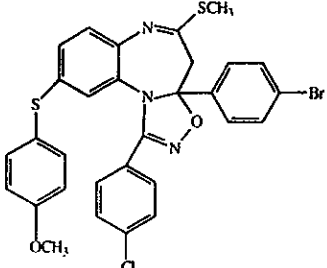
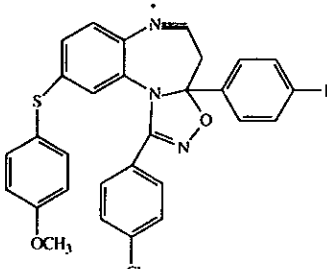
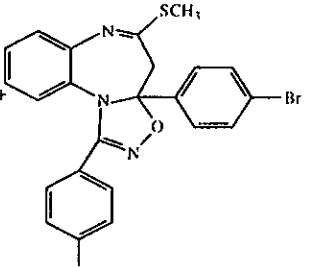
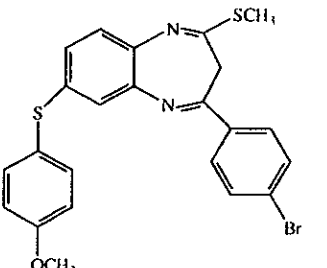
Tabla XII. Absorción en Infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h).



R ₁	R ₂	C=N	S-CH ₃	C=C	C-N	C-O
p-H	p-CH ₃	1598	1314	1577 1490	1478 1341	-----
p-OCH ₃	p-H	1592	1322	1572 1492	1470 1340	1247 1028
p-OCH ₃	p-OCH ₃	1592	1318	1571 1492	1479 1346	1251 1030
p-OCH ₃	p-Br	1591	1313	1572 1493	1477 1342	1248 1092
o-OCH ₃	p-H	1592	1314	1573 1473	1473 1342	1247 1074
o-OCH ₃	p-OCH ₃	1593	1316	1573 1474	1474 1349	1251 1019
o-OCH ₃	p-Br	1590	1320	1574 1474	1477 1341	1244 1020
o-OCH ₃	p-CH ₃	1593	1330	1572 1477	1474 1339	1247 1012

IR (CHCl₃) ν_{\max} [cm⁻¹].

Tabla XIII. Espectrometría de Masas de Alta Resolución del Compuesto VIII.

<p>m/z m/z observada m/z estimada Formula mínima Error estimado</p>	<p>635 635.0111 635.0104 C₂₀H₂₃N₃O₂S₂ClBr +1.2</p>	
<p>m/z m/z observada m/z estimada Formula mínima Error estimado</p>	<p>588 588.0099 588.0099 C₂₉H₂₀N₃O₂SClBr -0.5</p>	
<p>m/z m/z observada m/z estimada Formula mínima Error estimado</p>	<p>496 495.9867 495.9886 C₂₃H₁₆N₃OSClBr -3.8</p>	
<p>m/z m/z observada m/z estimada Formula mínima Error estimado</p>	<p>482 482.0005 482.0015 C₂₃H₁₉N₂OS₂Br -2.0</p>	

^a Principales iones generados en EM.

Tabla XIV. Abundancia relativa (%) de los fragmentos principales en EM de los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h).

R ₁	p-H	p-OCH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃	o-OCH ₃
R ₂	p-CH ₃	p-H	p-OCH ₃	p-Br	p-H	p-OCH ₃	p-Br	p-CH ₃
M+	8.5	37.0	25.0	24.0	25.0	17.0	25.0	54.0
[104+R ₂] ⁺	100	100	100	100	100	100	100	100
[M-47] ⁺	14.0	28.0	26.0	19.0	17.5	13.5	17.0	39.0
[386+R ₁ +Cl]	12.0	2.7	1.0	7.5	1.2	1.6	7.5	3.4
[388+R ₁ +R ₂] ⁺	7.0	3.4	2.4	6.5	7.5	3.7	7.2	7.5
[382+R ₂ +Cl] ⁺	5.5	0.9	1.2	3.0	3.6	1.5	2.2	3.0
[372+R ₁ +R ₂]	14.2	5.0	5.0	6.0	10.7	3.9	4.1	10.0
[342+R ₁ +R ₂]	7.0	3.8	2.1	7.5	4.9	2.8	7.5	4.8
[341+R ₁ +R ₂] ⁺	4.9	2.7	0.8	3.4	5.7	2.6	3.5	5.0
[325+R ₁ +R ₂]	11.1	1.6	0.9	1.4	1.5	0.5	0.5	3.7
[314+R ₁ +R ₂]	2.1	1.8	1.6	1.8	1.3	0.9	1.6	2.2
[238+R ₁]	4.3	1.9	0.8	6.2	2.7	1.4	7.3	2.5
[183+R ₁]	4.2	5.7	0.5	1.5	7.2	1.3	2.0	1.0
[108+R ₁]	4.2	12.9	6.5	70.0	6.2	2.1	71.0	5.5
[102+Cl]	10.0	3.8	4.0	16.0	6.8	3.8	15.2	5.3
[76+R ₂]	27.0	15.0	4.0	18.0	14.8	3.7	16.9	28.0
[76+Cl]	3.7	1.2	3.8	6.0	7.6	3.5	5.5	3.0

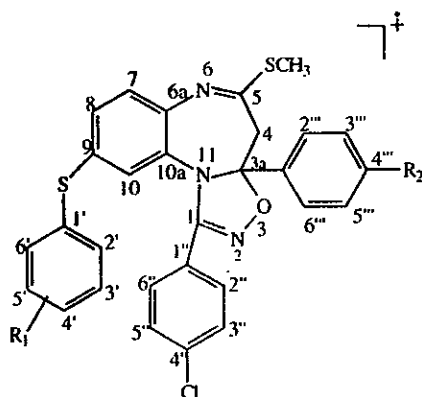
^a Datos de EM (IE 70 ev).

7.4.2. Discusión del mecanismo de fragmentación de los compuestos VIIa-h.

Con el análisis de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Colisión Induciendo Ionización se logró determinar sobre los mecanismos involucrados en el patrón de fragmentación que dan origen a los principales iones generados de los espectros de masas de los derivados 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4]oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VII).

1. El ion molecular.

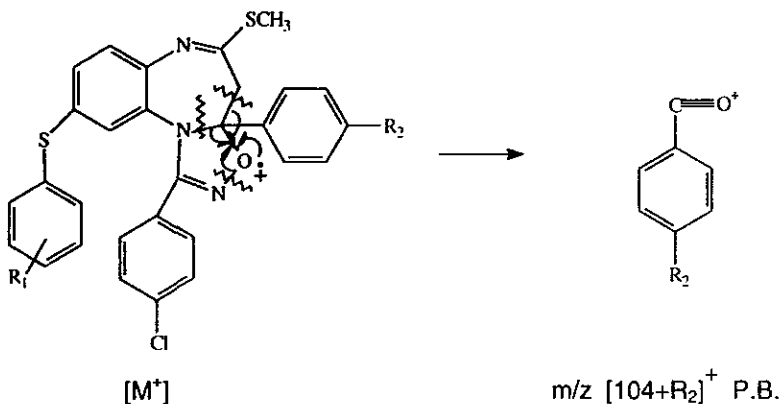
El ion molecular [M⁺] presenta una abundancia relativa que va de un 20 hasta un 60%, con lo cual se confirma su estabilidad como radical iónico, existiendo una relación de abundancias de [M⁺ + 2] con respecto al ion molecular que corresponden a la esperada para una contribución isotópica por la presencia de átomos de Cl y Br en la molécula de origen (esquema 7).



Esquema 7. Estructura del ion molecular $[M^+]$.

2. Formación del ion de $m/z [104+R_2]^+$ (Pico Base).

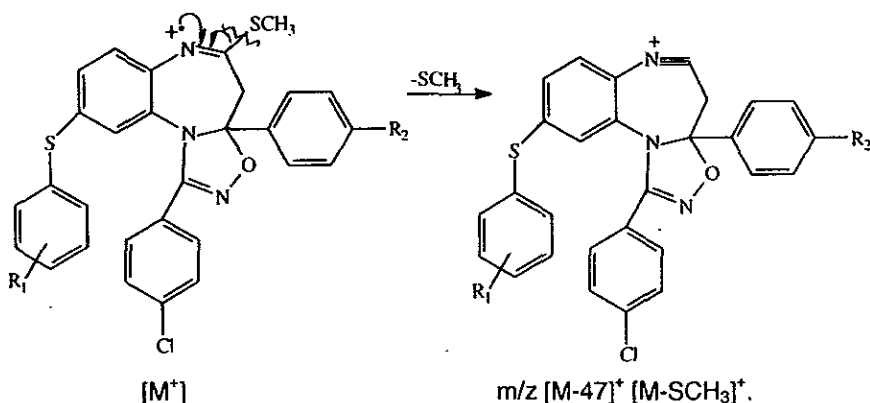
El fragmento de $m/z [104+R_2]^+$ corresponde al pico base (PB) de la molécula, el cual presenta la mayor relación de m/z (100%). Este fragmento se origina a partir del ion molecular por una ruptura "α" y "β" con respecto a los heteroátomos de N y O del anillo del oxadiazolo y ruptura homolítica del enlace $C_{3a}-C_4$ con pérdida del ion R_2 -fenilcarbonilo que corresponde al PB (esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de fragmentación propuesto para la formación del P.B.

3. Formación del ion de m/z $[M-47]^+$ $[M-SCH_3]^+$.

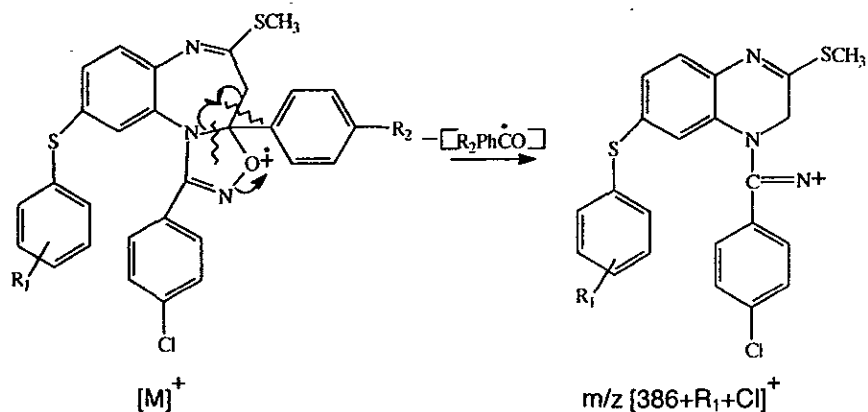
El fragmento de m/z $[M-47]^+$ el cual presenta una abundancia relativa del 20-40%, el cual se origina a partir del ion molecular por una ruptura homolítica "β" con respecto al N6 del anillo benzodiazepínico con pérdida del grupo tiometil y formación de una triple ligadura entre el N6-C5 en donde el N queda cargado positivamente (esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo de fragmentación propuesto para la formación de m/z $[M-47]^+$ $[M-SCH_3]^+$.

4. Obtención del ion de m/z $[386+R_1+Cl]^+$.

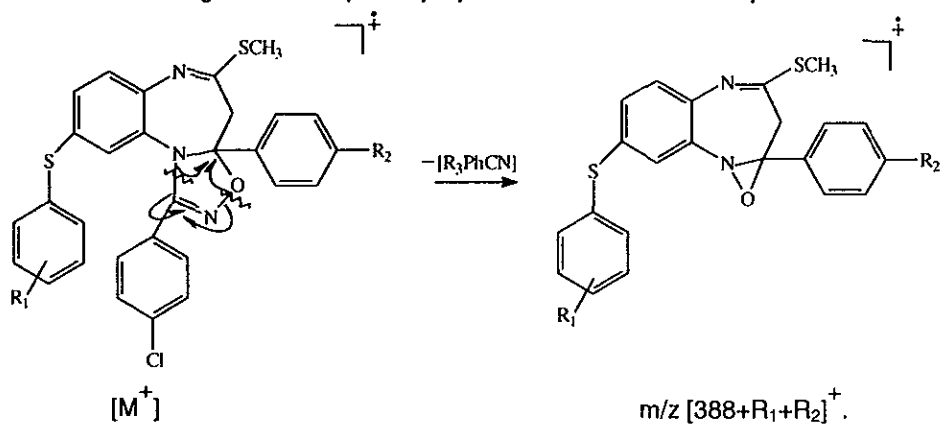
El ion de m/z $[386+R_1+R_2]^+$ con abundancia relativa del 3-12%, se origina a partir del ion molecular por una ruptura homolítica entre los enlaces del C3a-C4 y el enlace "α" al heteroátomo de N11 unido al anillo del oxadiazolo para generar un anillo de 6 miembros con pérdida del radical $R_2-Ph-CO\bullet$, se verifica así el mecanismo de fragmentación propuesto en el esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo de fragmentación propuesto para la formación del ion $m/z [386+R_1+Cl]^+$.

5. Obtención del ion de $m/z [388+R_1+R_2]^+$.

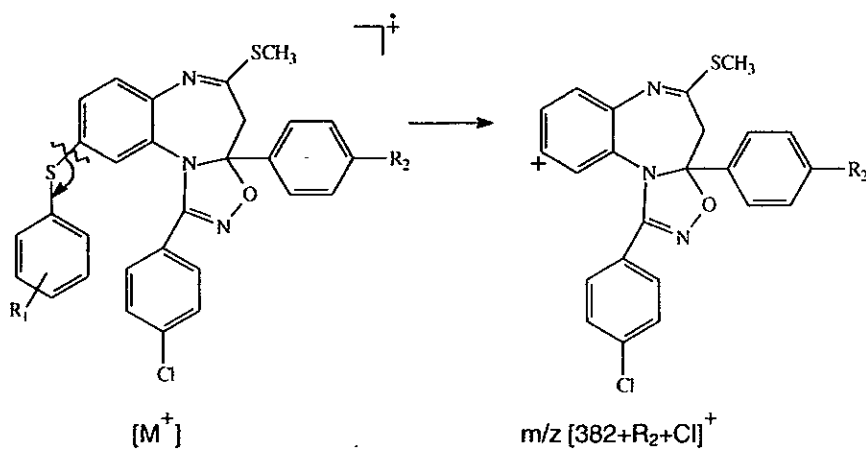
El ion de $m/z [388+R_1+R_2]^+$ con abundancia relativa del 3-8% se genera a partir del ion molecular $[M]^+$ por una ruptura homolítica simultánea de los enlaces C1-N11 y el enlace N2-O3 que forman parte del anillo oxadiazolo, con pérdida de la especie p-clorobenzonitrilo, formándose el radical iónico del oxazireno; el mecanismo de fragmentación que se propone se muestra en el esquema 11.



Esquema 11. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [388+R_1+R_2]^+$.

6. Formación del ion de $m/z [382+R_2+Cl]^+$.

El ion de $m/z [382+R_2+Cl]^+$ que presenta una abundancia relativa del 3-5% se origina a partir del ion molecular $[M^+]$, mediante una ruptura heterolítica "α" al heteroátomo del azufre, lo cual origina la pérdida del grupo tiofenol y formación de un ion cargado positivamente, el mecanismo de fragmentación que se propone se ilustra en el esquema 12.



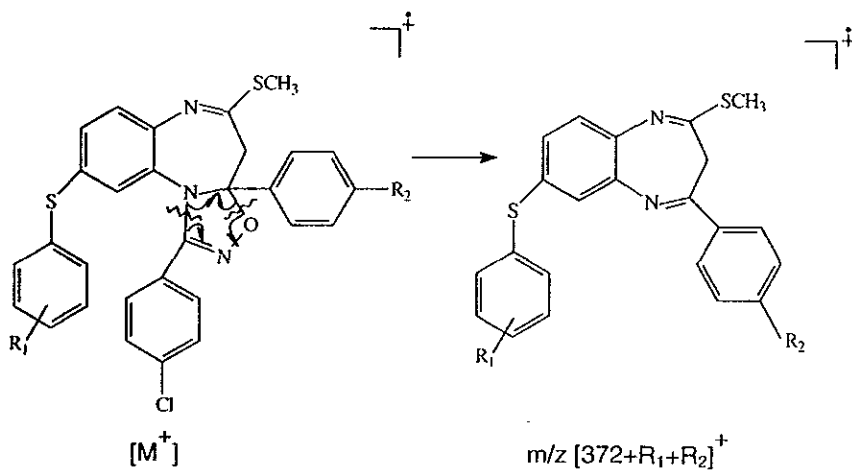
Esquema 12. Mecanismo de fragmentación propuesto para la formación del ion de $m/z [382+R_2+Cl]^+$

7. Formación del ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$.

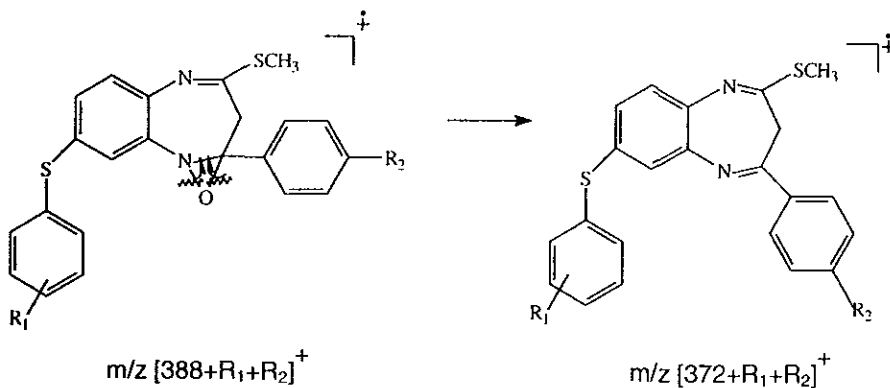
El origen de este fragmento se propone por 2 mecanismos de fragmentación:

Ruta a). La primera ruta que se propone es que el ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa del 5-14%, se genera a partir del ion molecular $[M^+]$ a través del proceso en el que ocurre una ruptura homolítica de los enlaces del C1-N11 y el enlace C3a-O con pérdida de 153 unidades de masa correspondiente al grupo Cl-Ø-C=NO y generación de la materia prima de partida, esto ocurre para todos los derivados(VII). El mecanismo propuesto se muestra en el esquema 13.

Ruta b). El segundo mecanismo que explica la formación del ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$ es a partir del radical iónico del oxazireno $m/z [388+R_1+R_2]^+$, por una ruptura homolítica "α" de los enlaces N11-O y C3a-O para formar un doble enlace entre el N11-C3a (esquema 14).



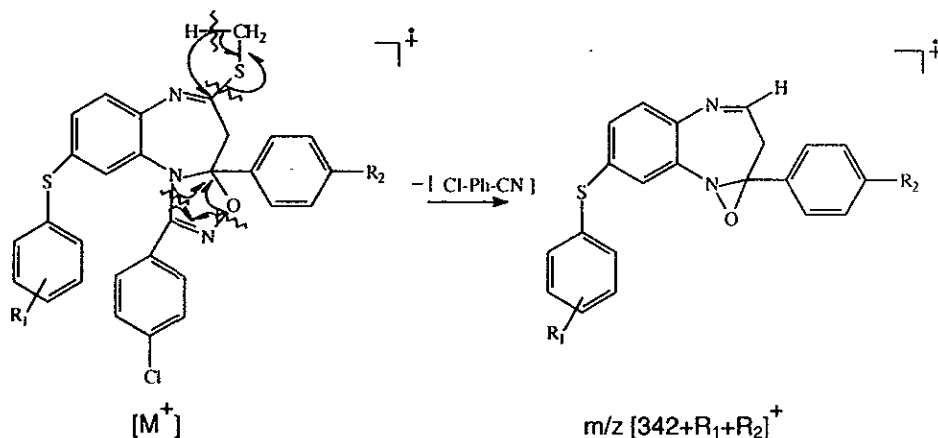
Esquema 13. Primera ruta propuesta para explicar el mecanismo de fragmentación que da origen al ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$.



Esquema 14. Segunda ruta propuesta para explicar el mecanismo de fragmentación que da origen al ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$.

8. Formación del ion de $m/z [342+R_1+R_2]^+$.

El ion de $m/z [372+R_1+R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 3-7%, se origina a partir del ion molecular $[M^+]$ mediante el proceso en el cual ocurre una ruptura homolítica simultánea del enlace del C5-S y del enlace C-H del grupo metilo unido al heteroátomo de S con migración del H para formar el enlace C5-H y pérdida de los elementos $S=CH_2$ y $Cl-Ph-CN$, por otro lado se genera la formación de un anillo de oxazireno por ruptura "α" homolítica entre el enlace C1-N11 y N3-O. En el esquema 15 se muestra el mecanismo de fragmentación para la generación de este ion.

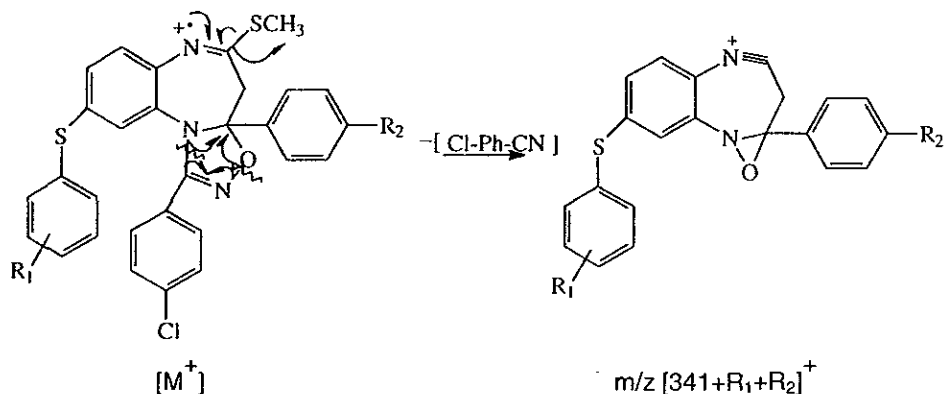


Esquema 15. Mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [342+R_1+R_2]^+$.

9. Obtención del ion de $m/z [341+R_1+R_2]^+$.

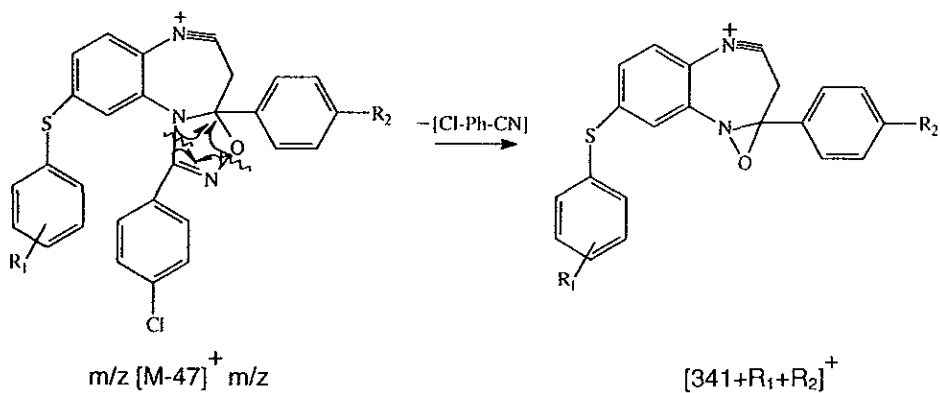
Para la obtención del ion de $m/z [342+R_1+R_2]^+$ se proponen dos mecanismos de fragmentación.

Ruta a). El fragmento de $m/z [342+R_1+R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 2-6%, se puede originar a partir del ion molecular $[M^+]$ por una ruptura homolítica "α" al heteroátomo de azufre del grupo tiometil y formación de un triple enlace entre el C5-N6, generando un ion positivo (esquema 16); en forma simultánea ocurre la formación del anillo del oxazireno el mecanismo por el cual se genera este radical iónico se mencionó anteriormente (esquema 11).



Esquema 16. Mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [341+R_1+R_2]^+$.

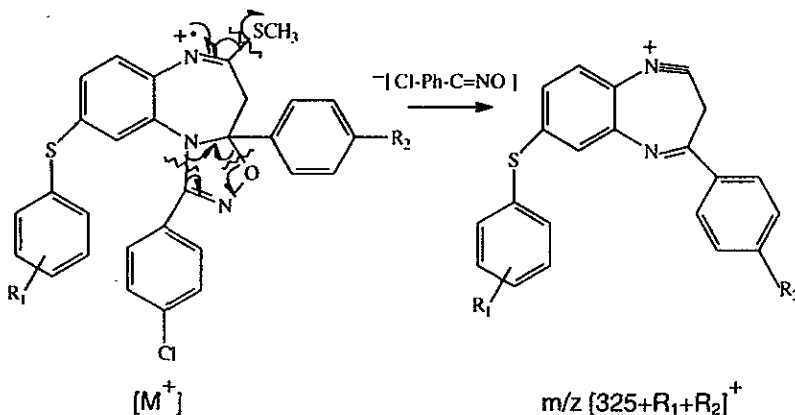
Ruta b). El segundo mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [341+R_1+R_2]^+$ (esquema 17) es a partir del ion de $m/z [M-47]^+$ a través de un proceso en el cual ocurre la formación del anillo del oxazireno explicado anteriormente (esquema 11).



Esquema 17. Segundo mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [341+R_1+R_2]^+$.

10. Obtención del ion de $m/z [325+R_1+R_2]^+$.

El ion de $m/z [325+R_1+R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 3-11%, se origina a partir del ion molecular $[M^+]$ mediante una ruptura homolítica del enlace C5-S y formación de un triple enlace entre el N6-C5 en donde el N queda cargado positivamente, simultáneamente ocurre la formación de un doble enlace entre el C3a-N11 el cual se genera por una ruptura homolítica de los enlaces C1-N11 y C3a-O. El mecanismo de fragmentación propuesto para generar este fragmento se muestra en el esquema 18.



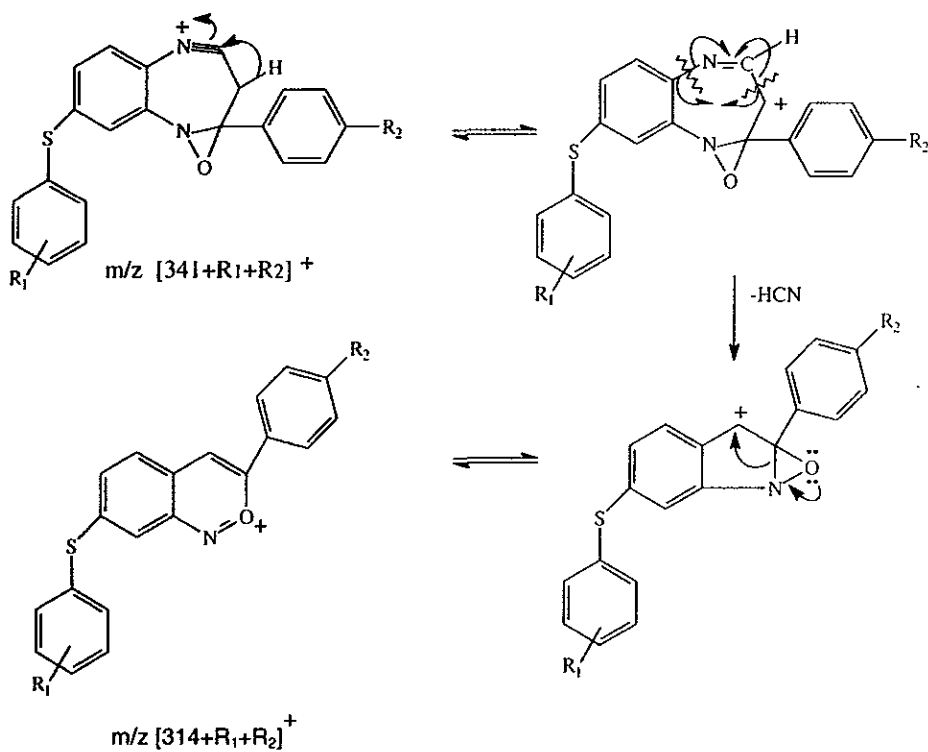
Esquema 18. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [325+R_1+R_2]^+$.

11. Obtención del ion de $m/z [314+R_1+R_2]^+$.

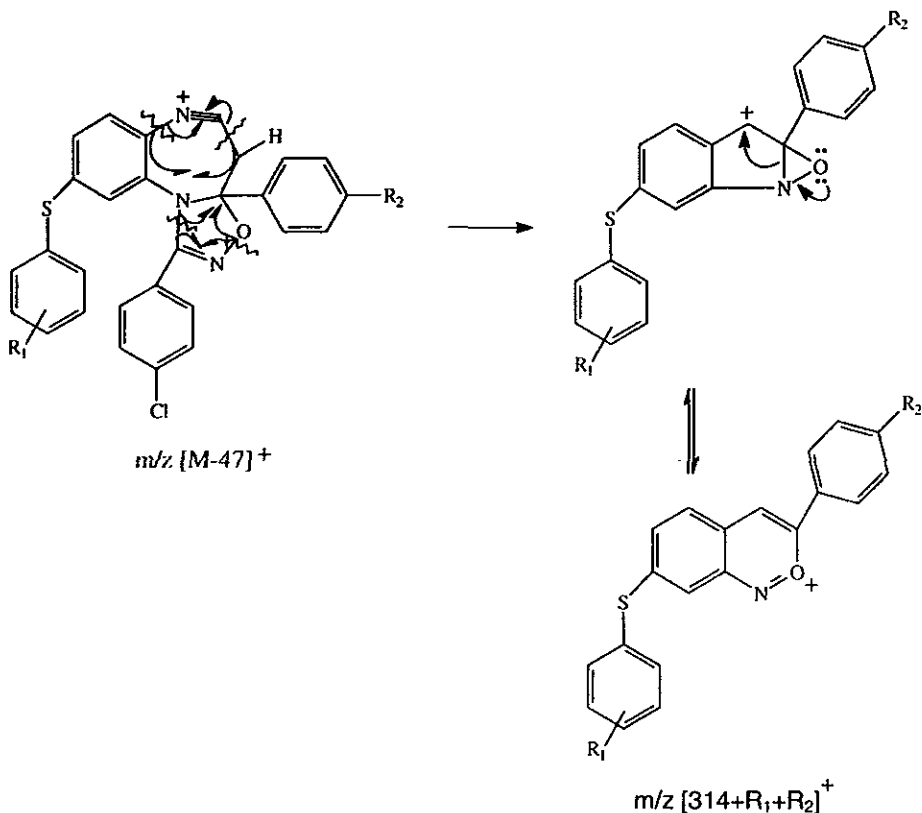
Por los resultados mecanísticos y de alta resolución el ion de $m/z [314+R_1+R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa del 1-6%, se puede originar a partir de dos diferentes mecanismos de fragmentación, los cuales se discuten a continuación:

Ruta a). El ion de $m/z [314+R_1+R_2]^+$ se origina a partir del fragmento de $m/z [341+R_1+R_2]^+$ con pérdida de HCN después de un reordenamiento del ion de partida. Es posible que este reordenamiento ocurra como una alternativa de estabilización del fragmento de $m/z [341+R_1+R_2]^+$, mediante la migración de un hidrógeno del C4 hacia un carbono vecino C5, en esta forma un átomo de carbono queda cargado positivamente, un nuevo reordenamiento hacia una entidad más estable da origen al ion de $m/z [314+R_1+R_2]^+$ en la que la carga positiva la soporta el átomo de oxígeno y esto ocurre por una ruptura homolítica del enlace C6a-N6 y el enlace C4-C5 y una posterior ruptura heterolítica del enlace C4-N11. El mecanismo propuesto se ilustra en el esquema 19.

Ruta b) El segundo mecanismo propuesto es que a partir del ion $m/z [M-47]^+$ ocurra la pérdida del clorobencilnitrilo y de HCN simultáneamente por ruptura homolítica de 4 enlaces correspondientes a C6a-N6, C4-C5, C1-N11 y N3-O; para generar un ion intermediario similar al que se muestra en el esquema 19. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 20.



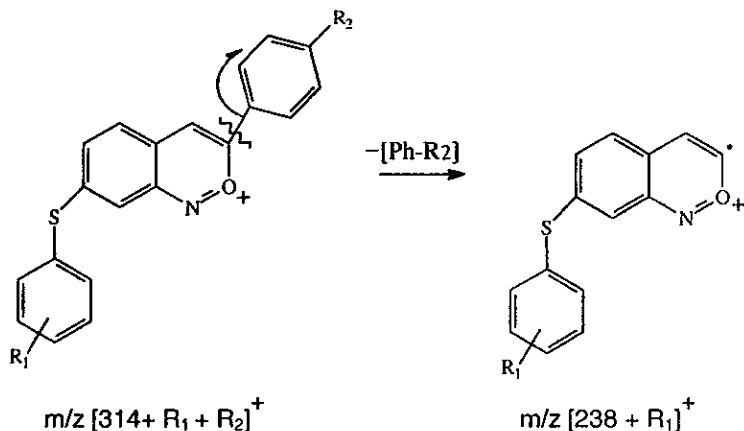
Esquema 19. Mecanismo propuesto para la formación de $m/z [314+R_1+R_2]^+$.



Esquema 20. Segundo mecanismo propuesto para la formación de $m/z [314+R_1+R_2]^+$.

12. Formación del ion de $m/z [238 + R_1]^+$.

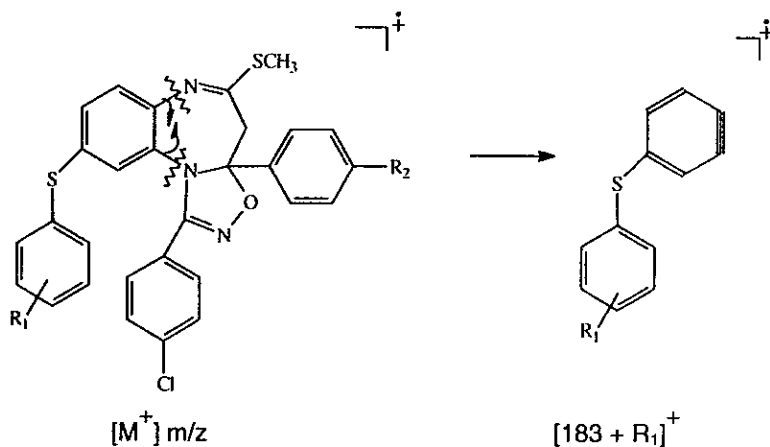
El ion de $m/z [238 + R_1]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 2-6%, se origina a partir del fragmento de $m/z [314+ R_1 + R_2]^+$ por una ruptura "α" homolítica del enlace entre el C1'-C5, con eliminación del radical $\bullet Ph-R_2$ y formación del radical iónico de $m/z [238 + R_1]^+$. El mecanismo que se propone se ilustra en el esquema 21.



Esquema 21. Mecanismo propuesto para la formación de $m/z [238 + R_1]^+$.

13. Formación del ion de $m/z [183 + R_1]^+$.

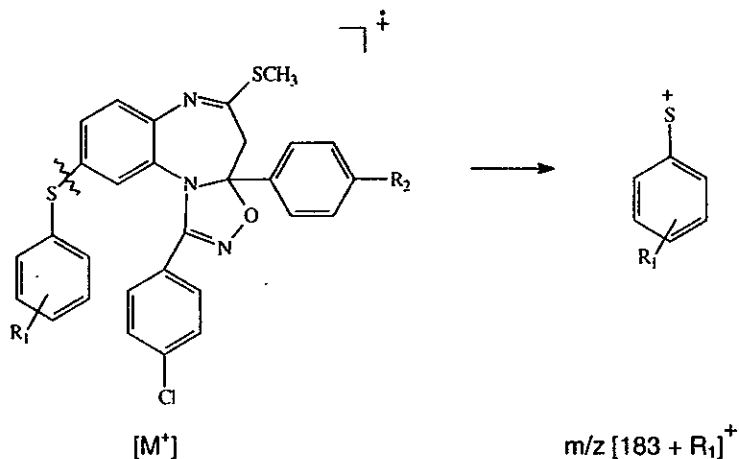
El ion de $m/z [183 + R_1]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 1-7%, se origina a partir del ion molecular por una ruptura "α" homolítica simultánea de los dos heteroátomos de N que conforman el anillo benzodiazepínico C6a-N6 y C10a-N11 y formación de una triple ligadura en el anillo del benceno entre el C6a-C10a. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 22.



Esquema 22. Mecanismo de fragmentación propuesto para el ion de $m/z [183 + R_1]^+$.

14. Obtención del ion de $m/z [108 + R_1]^+$.

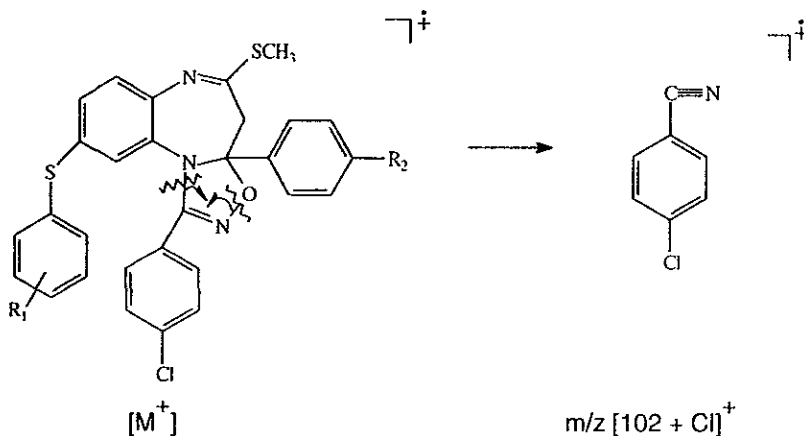
El fragmento de $m/z [183 + R_1]^+$ con abundancia relativa del 5-70%, se origina a partir del ion molecular $[M^+]$ por una ruptura "α" heterolítica al heteroátomo de azufre entre el C1-S, generando un ion positivo en donde el átomo de azufre soporta la carga positiva (esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo propuesto para la obtención del $m/z [183 + R_1]^+$.

15. Obtención del ion de $m/z [102 + Cl]^+$.

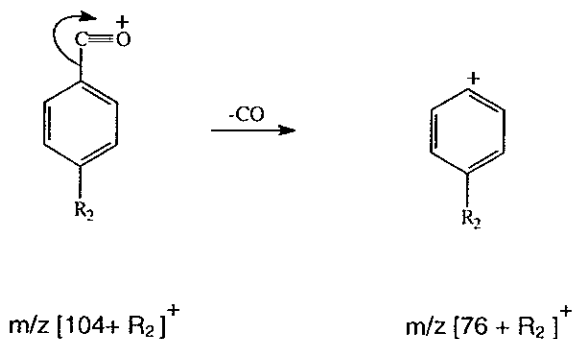
El fragmento de $m/z [102 + Cl]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 4-16%, se genera a partir del ion molecular $[M^+]$, por un proceso en el cual ocurre una ruptura "α" homolítica entre el enlace C1-N11 y el enlace N3-O con formación del radical iónico clorobencilnitrilo, se verifica así el mecanismo propuesto en el esquema 24.



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [102 + Cl]^+$.

16. Obtención del ion de $m/z [76 + R_2]^+$.

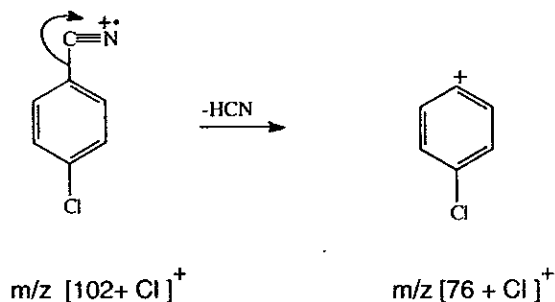
El ion de $m/z [76 + R_2]^+$ el cual presenta una abundancia relativa que va del 4-28%, se origina a partir del pico base de la molécula $m/z [104 + R_2]^+$ por una ruptura heterolítica entre el enlace C-C, generando un ion positivo y pérdida de CO. El mecanismo que se propone se muestra en el esquema 25.



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la obtención del ion de $m/z [76 + R_2]^+$.

17. Formación del ion de $m/z [76 + Cl]^+$.

El ion de $m/z [76 + Cl]^+$ con abundancia relativa del 5-30% es generado a partir del ion de $m/z [102 + Cl]^+$ a través del proceso en el cual ocurre una ruptura heterolítica del enlace C-C y pérdida del grupo nitrilo generando el ion aromático positivo de $m/z [76 + Cl]^+$, como se muestra en el esquema 26.

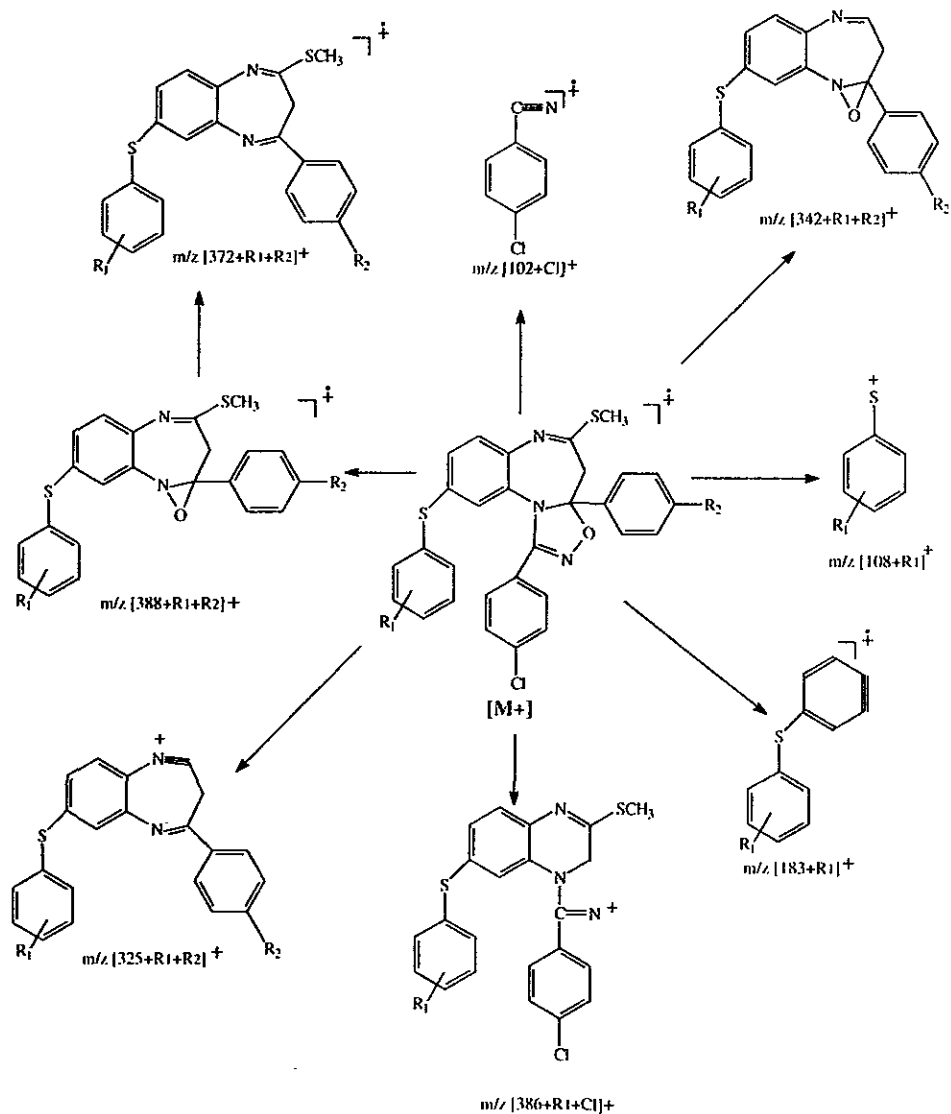


Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación del ion de $m/z [76 + Cl]^+$.

18. Patrón general de fragmentación.

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos para los iones más abundantes en los espectros de masas de los compuestos analizados, se propone un patrón general de fragmentación para los derivados de la 9-[(o-; p-)R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina. El mecanismo propuesto se presenta en el esquema 27.

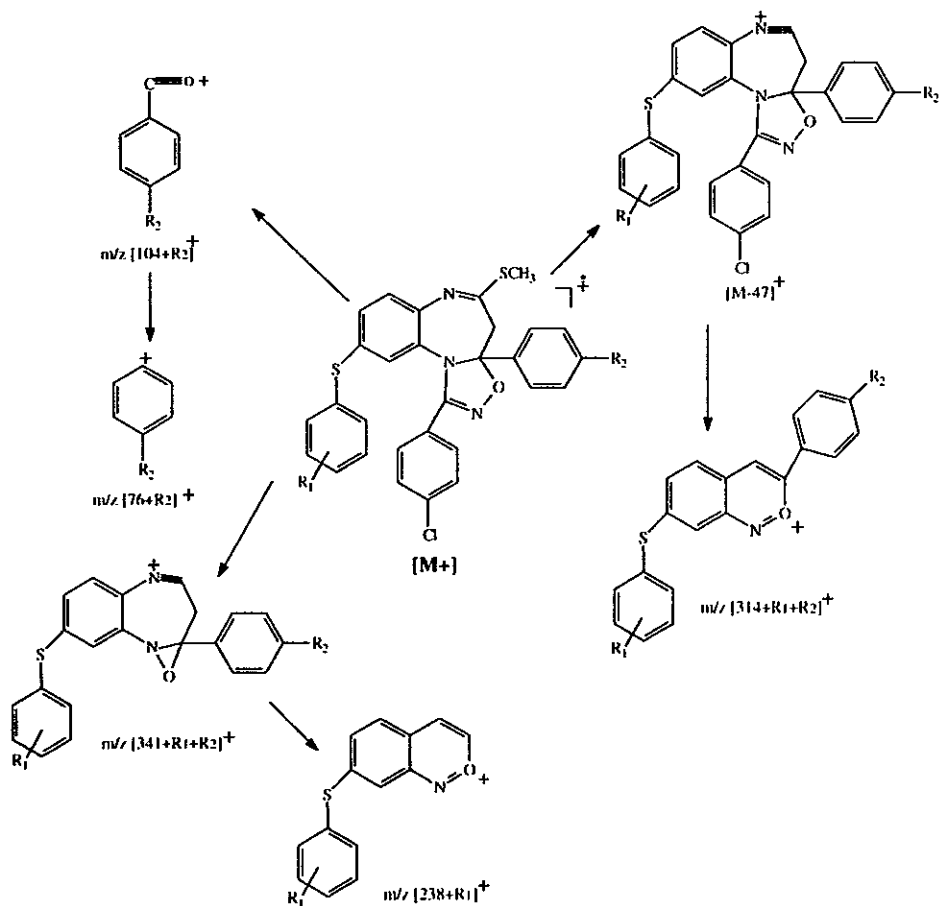
Patrón general de fragmentación.



Esquema 27. Patrón general de fragmentación de los derivados de la 9-[(o-; p)- R_1 -tiofenoxi]-5-tioetil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p- R_2)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepina (VIIa-h).

Continuación.

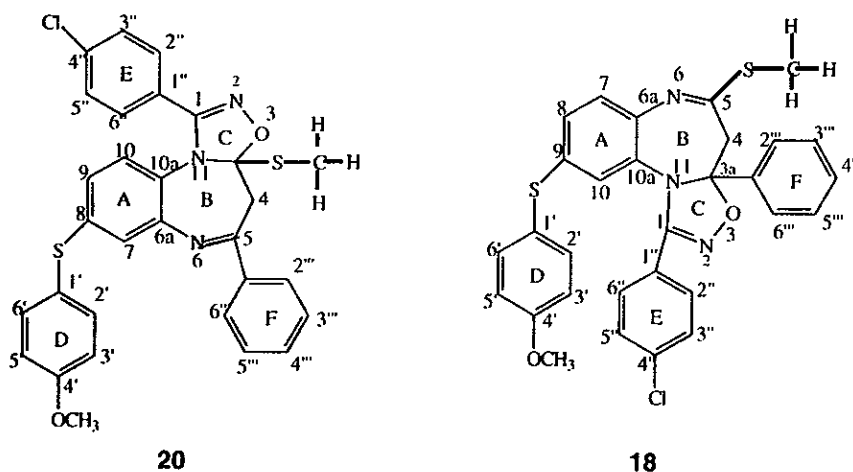
Patrón general de fragmentación.



Esquema 28. Continuación del patrón general de fragmentación de los derivados de la 9-[(o-; p-)- R_1 -tiofenoxi]-5-tioetil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p- R_2)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h).

7.4.3. Discusión acerca de la asignación de señales de RMN de ^1H y de ^{13}C de los compuesto VIIa-h.

La asignación de las señales para el compuesto **VIIb** ($\text{R}_1=\text{p-OCH}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$) de RMN ^1H (espectro 19) se realizó por técnicas de RMN bidimensional COSY y NOESY. Los resultados se muestran en la Tabla XV. En dicha tabla se puede observar que hay dos hidrógenos que aunque pertenecen al mismo carbono (C_4), no son equivalentes ya que presentan desplazamientos químicos distintos formando un sistema AB, esto es ocasionado por la diferencia en el ambiente químico para cada protón. Con base en este tipo de técnicas bidimensionales se logró elucidar la estructura del compuesto **VIIb**, ya que por las condiciones de síntesis empleadas se pueden obtener dos compuestos diferentes, debido a que la reacción de cicloadición entre el cloruro de p-clorobenzohidroximinoilo y el enlace $\text{C}=\text{N}$ puede realizarse entre el $\text{N}1\text{-C}2$ del derivado tiometil con la formación del cicloaducto **20** o entre el $\text{N}5\text{-C}4$ para obtener el cicloaducto **18**, siendo este último el compuesto de interés.



Con los resultados obtenidos en los experimentos HMBC (espectro 23, 24) y HMQC (espectro 25, 26) los cuales indican la correlación heteronuclear de $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ a larga y corta distancia respectivamente, se muestran las interacciones entre el hidrógeno que soporta el metilo que aparece a 14.0 ppm que corresponde al carbono unido al azufre, con el $\text{C}5$ cuya señal aparece desplazada a campo más bajo 170.6 ppm; la interacción que presenta es de tres ligaduras sigma.

Esta observación y además los datos de las interacciones a dos ligaduras sigma que existen entre los hidrógenos del C4 (δ 2.98 y 3.22 ppm) y el C5 (espectro 23) correlacionan con la estructura **18** de ahí que se descarte la posibilidad de la formación del cicloadducto **20**, por lo que la reacción procede regioespecíficamente. La asignación de las señales de RMN de ^1H y de ^{13}C para la estructura **18** se discute a continuación.

La asignación de las señales para los hidrógenos 7 y 8, se realizó a partir de la información obtenida del experimento COSY (espectro 21, 22). Comenzando el análisis con H7, este tendría un acoplamiento sólo con H8, y este a su vez presentaría acoplamiento con H10 (acoplamiento meta en el espectro de RMN de ^1H). En el espectro se observa una señal en δ 6.95 que correlaciona con una señal en δ 7.12 y esta señal presenta otra correlación. De lo anterior se puede deducir que la señal a campo alto δ 6.95 se trata de H7 que esta acoplado con H8 a δ 7.12. El segundo acoplamiento que presenta esta señal se ubica en δ 6.87, por lo que esta señal corresponde al hidrógeno de la posición 10.

Por otra parte los hidrógenos del C4 fueron asignados por el experimento HMQC (espectro 25), ya que el grupo metileno es fácilmente reconocible. Estos protones presentan un sistema AB en donde existe la interacción entre estos dos hidrógenos. Además en el experimento HMQC se puede observar que estos dos hidrógenos no son equivalentes. Por lo tanto se asignaron las señales de δ 3.22 y δ 2.98 como H4b y H4a, respectivamente.

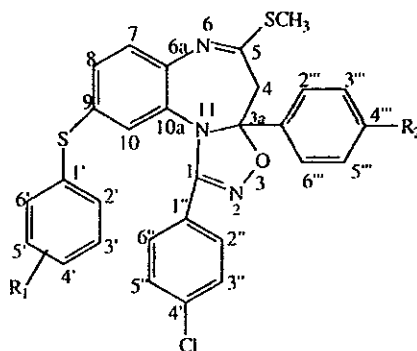
La zona de los protones aromáticos de los anillos D, E y F aparece como una señal múltiple. Sin embargo el sistema para sustituido de los anillos D y E se resolvieron completamente (la parte AA' para el sistema AA'BB' y para el sistema AA'XX' en los anillos D y E respectivamente). Existe una señal múltiple dobleteada a δ 6.83 y 7.21 las cuales son asignadas a los protones H3'-H5' y H2'-H6', respectivamente. También existe una señal múltiple simétrica a δ 7.57 y δ 7.36 que corresponde a los protones H2''-H6'' y H3''-H5'', respectivamente del anillo E. El espectro COSY (espectro 22) muestra que estos dos sistemas se encuentran acoplados con la parte BB' y XX' para ambos anillos aromáticos.

Finalmente las señales que aparecen en δ 7.26 y δ 7.19, las cuales integran para cuatro protones presentan un acoplamiento el cual se observa en el experimento COSY, estas señales fueron asignadas a los protones H3'''-H5''' y H2'''-H6''', respectivamente.

Con la información obtenida de la RMN de ^1H y de COSY se asignaron las señales para ^{13}C , empleando además las técnicas de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a corta distancia (HMQC, 1 ligadura σ) y a larga distancia (HMBC, 3 ligaduras σ). De todas estas señales las del C5 y C4' son las que se encuentran

desplazadas a campo más bajo (170.6 y 159.8 ppm), esto es debido a que se encuentran unidas a un grupo electrodonador.

Tabla XV. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^1H de los derivados de la 9-[(*o*;-*p*-)- R_1]-tiofenoxil-5-tiometil-4H-1-*p*-clorofenil-3a-[(*p*- R_2)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-*a*][1,5] benzodiazepina (**VIIa-h**).

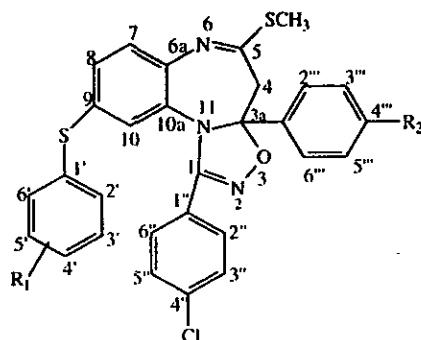


R_1	p-OCH_3
R_2	p-H
H4a	2.98(d,d) J=14.1
H4b	3.22(d,d) J=14.1
H7	6.95(d) J=8.4
H8	7.12(d,d) J=2.1, 8.4
H10	6.87(d) J=2.1
H2'-H6	7.21(AA'BB') J=9.0
H3'-H5'	6.83(AA'BB') J=9.0
H2''-H6''	7.57(AA'XX') J=9.3
H3''-H5''	7.36(AA'XX') J=9.3
H2'''-H6'''	7.19 (m) J=8.4
H3'''-H5'''	7.26 (m) J=8.4
H4'''	7.37 (m)
SCH ₃	2.44 (s)
OCH ₃	3.82 (s)

^a Datos obtenidos en la presente investigación. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz).

^b En la tabla se indican los parámetros en siguiente orden: δ en ppm, (multiplicidad) y J en Hz.

Tabla XVI. Desplazamientos químicos (ppm) en ^{13}C de los derivados de la 9-[(o-; p-)R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4]oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h).



R ₁	p-OCH ₃
R ₂	p-H
C1	155.9
C3a.	111.5
C4	44.3
C5	170.6
C6a.	140.6
C7	126.6
C8	128.8
C9	131.2
C10	130.0
C10a.	140.1
C1'	124.0
C2'-C6'	134.7
C3'-C5'	115.0
C4'	159.8
C1''	123.6
C2''-C6''	125.5
C3''-C5''	128.4
C4''	136.5
C1'''	135.6
C2'''-C6'''	128.7
C3'''-C5'''	129.0
C4'''	128.9
SCH ₃	14.0
OCH ₃	55.3

^a RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz)

El espectro HMQC (espectro 26) muestra los carbonos a los cuales se encuentra directamente unido a los protones; por lo cual es fácil asignar la señal del C3a a 111.5 ppm el cual se encuentra a dos ligaduras sigma del H4a y H4b. Con el espectro de RMN ^1H interpretado se pueden asignar directamente los carbonos protonados. Así la señal del H7 el cual absorbe a δ 6.95, H8 a δ 7.12 y H10 a δ 6.87 se encuentran acopladas a la señal de carbono a 126.6, 128.8 y 130 ppm, por lo cual dichas señales corresponden a C7, C8 y C10 respectivamente.

El espectro HMBC (espectro 23 y 24) muestra la correlación que existe entre ^1H - ^{13}C separados a 3 ligaduras sigma. La señal que se encuentra desplazada a campo más alto 14.1 ppm fue asignada al grupo tiometil el cual se encuentra acoplado con el C5 (170.6 ppm). Este carbono también se encuentra acoplado con el sistema AB del metileno del C4 cual absorbe entre 44.3 ppm. También se observa que el H8 (δ 7.12) y H10 (δ 6.87) se encuentran acoplados al C6a con la señal que aparece a 140.6 ppm. Mientras que el H7 (δ 6.95) se encuentra acoplado con el C10a a 140.1 ppm.

De manera similar los H2'-H6' (δ 7.21) y H3'-H5' (δ 6.83) correlacionan con las señales que aparecen en 134.7 y 115.0 ppm, las cuales fueron asignadas a los C2'-C6' y C3'-C5', respectivamente. Estos cuatro protones correlacionan con la señal de C4' a 159.8 ppm a 3 y 2 ligaduras sigma. La asignación de los C2''-C6''; C3''-C5''; C2'''-C6''' y C3'''-C5''' se realizó siguiendo el mismo procedimiento. Los resultados se muestran en la Tabla XVI.

8. CONCLUSIONES

La integración de los resultados obtenidos, la experiencia y conocimientos acumulados durante la realización del presente proyecto permitieron la obtención de las siguientes conclusiones:

1. Se desarrolló una estrategia y metodología para la obtención de los derivados de las 9-[(o;p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepinas (VIIa-h), la cual integra una ruta de síntesis que comprende 7 pasos, considerando como paso crítico la reacción de cicloadición dipolar 1,3 entre el cloruro de p-clorobenzohidroximinoilo y las 2-tiometil-3H-4-[(p-R₂)-fenil]-7-[(o;p)-R₁-tiofenoxi]-1,5-benzodiazepina (Va-h), que se emplean como materias primas para la obtención de los derivados de interés.

2. Con la ruta de síntesis planteada se obtuvieron 8 derivados nuevos VIIa-h no descritos en la literatura, con posible actividad farmacológica como anticonvulsivos, ansiolíticos, sedantes, relajantes musculares y antidepresivos.

3. La reacción de cicloadición dipolar 1,3 entre las materias primas señaladas procedió regioespecíficamente, de aquí se pueden resaltar algunos aspectos importantes:

3.1. La doble ligadura del enlace C4-N5 de los derivados tiometil mostró ser la más reactiva con respecto a la ligadura C2-N1 en la reacción de cicloadición dipolar 1,3 en la que el derivado tiometil se comporta como dipolarófilo y el cloruro de p-clorobenzohidroximinoilo como dipolo 1,3.

3.2. Bajo las condiciones de reacción empleadas no se obtuvo mezcla de isómeros en la reacción de cicloadición, si bien los rendimientos son bajos, es posible la realización de experimentación adicional para determinar las condiciones óptimas para incrementar los rendimientos del cicloaducto de interés.

4. El aislamiento de los derivados de la 9-[(o;p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h), permitió determinar su análisis estructural por técnicas espectroscópicas de IR, EM y RMN ¹H y de ¹³C incluyendo su análisis bidimensional (COSY, HMBC y HMQC).

4.1. Mediante el análisis de EM de alta resolución se determinó el patrón general de fragmentación que siguen estos compuestos, generando principalmente los iones de m/z=[M-47]⁺, [386+R₁+Cl]⁺, [372+R₁+R₂]⁺, [341+R₁+R₂]⁺, [183+R₁]⁺, [104+R₂]⁺ y [76+R₂]⁺; sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos es variable en cada derivado. De igual manera se comprobaron las rutas que dan origen a los iones característicos.

4.2. La relación estructural de los derivados de la 9-[(o-; p)-R₁-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R₂)-fenil]-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina (VIIa-h), se determinó por técnicas de RMN bidimensional, con lo cual se concluyó que sólo se obtiene un cicloadducto en la reacción de cicloadición.

5. Se propone la realización de pruebas de actividad farmacológica para los compuestos 1,5-benzodiazepínicos sintetizados con el fin de determinar la relación estructura-actividad y con base en los resultados obtenidos efectuar modificaciones estructurales al compuesto que presentará actividad bajo las condiciones evaluadas.

9. BIBLIOGRAFIA

1. (a) Stembach, L. The Benzodiazepine Story. *J. Med. Chem.* **1979**, *22* (1), 1-7.
(b) Stembach, L.; Kaiser, S.; Reeder, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 475.
2. (a) Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*. Ed John Wiley & Sons. New York, **1988**. pp 284-289. (b) Randall, L.; Schalleck, G.; Keith, E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1960**, *129*, 163.
3. Kleemann, A. *Pharmaceutical Chemistry*. Drug Synthesis. Ed. John Wiley & Sons. London, **1982**. pp 312-323.
4. Hernández, A.; Márquez, O.; Hicks, G. Efectos teratológicos de las benzodiazepinas. *Ginec. Obst. Mex.* **1991**, *59*, 284-289.
5. Goodman, L.; Gilman, A. *“Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica”*. 8a ed. Editorial Interamericana. México, **1991**. pp 159-165.
6. Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S. *Benzodiazepines: Current Concepts*. London. **1990**. pp 141-152.
7. Griffiths, R.; McLeod, D. Relative abuse liability of diazepam and oxazepam; behavioural and subjective dose effects. *Psychopharm.* **1984**, *84*, 147-154.
8. Woods, J.; Katz, J.; Winger, G. Abuse liability of benzodiazepine. *Pharmacol. Rev.* **1987**, *39*(4), 215-419.
9. Busto, U.; Kaplan, L.; Zawertailo, L. Pharmacologic effects and abuse liability of bretazenil, diazepam and alprazolam in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1994**, *55*, 451-63.
10. Ashton, H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs.* **1994**, *48*(1), 25.
11. Wright, N.; Caplan, R.; Payne, A. Community survey of long term daytime use of benzodiazepines. *British Medical Journal.* **1994**, *309*, 412.
12. Moffett, B.; Kamdar, V.; Voigtlander, V. Central Nervous System Depressants. s-Triazolo-1,5-benzodiazepin-5-ones. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*(1), 192.
13. Rosenstein, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 43a ed. Ediciones P.L.M. México, **1995**. pp 43-67.
14. Foye, W. *Principios de Química Farmacéutica*. Ed. Reverté, S.A. Barcelona, **1984**. pp 195-210.

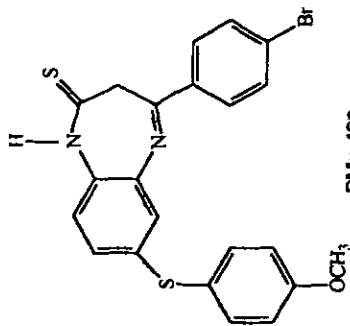
15. Ellefson, C.; Woo, M.; Miller, A. Synthesis and Biological Evaluation of Some 2-Amino-4-Aryl-3H-1,5-Benzodiazepine. Analogues of Clozapine. *J. Med. Chem.* **1976**, *21*, 952.
16. Gall, M.; Hester, J.; Rudzik, A. Synthesis and Pharmacology of Novel Anxiolytic Agents Derived from 2-[(Dialkylamino) methyl-4H-triazolo-4-yl] benzophenone. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*(8), 1057.
17. Hester, B.; Voigtlander, V. 6-Aryl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*(11), 1390.
18. Capozzi, G.; Chimirri, A.; Grasso, S. Novel Fused-Ring Derivatives of 1,4-Benzodiazepine System: Synthesis of tetrahydro-1H-s-triazolo [4,3-d][1,4] benzodiazepine. *Heterocycles.* **1985**, *23*(8), 2051.
19. Aversa, M.; Ferlazzo, A.; Giannetto, P. A Convenient Synthesis of Novel [1,2,4] Triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepine Derivatives. *Synthesis.* **1986**, 230.
20. Hester, J.; Rudzik, A. 1-Aminoalkyl-6-aryl-4H-s-triazolo [1,4] benzodiazepine with Antianxiety and Antidepressant Activity. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 392.
21. Cortés, C.; Martínez, R.; Ugalde, M. Heterocyclic variants of the 1,5-benzodiazepine system. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 365.
22. Itill, I.; Polvan, N.; Egilmes, S. *Curr. Ther. Resp. Clin. Exp.* **1973**, *15*, 603.
23. Wang, R.; Stockdale, S. *J. Int. Med. Resp.* **1973**, *1*, 600.
24. Aversa, M.; Giannetto, P.; Ferlazzo, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2.* **1986**, 1533.
25. Chimirri, A.; Gitto, R.; Grasso, S. Annelated 1,5-benzodiazepines. Part I. Three, four, and five membered rings. *Heterocycles.* **1993**, *36*(3), 601.
26. Chimirri, A.; Grasso, S.; Ottana, R. An unexpected reaction between 2,3-dihydro-2,2,4-trimethyl-1H-1,5-benzodiazepine and mercaptoacetic acid. *Heterocycles.* **1987**, *26*, 2469.
27. Chimirri, A.; Grasso, S.; Ottana, R.; Romeo, G. Synthesis and Stereochemistry of Novel [1,2,4] Oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepine Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 371.

28. De Sarro, G.; Zappala, M.; Grasso, S.; Chimirri, A. Molecular requirement for anticonvulsant activity in a series of 1,5-benzodiazepines. *Mol Neuropharmacol.* **1992**, *1*(4),195. **Chem. Abstr.** 92:103572b.
29. Liu, K.; Shelton, R.; Howe, K. A Particular Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.
30. Braccio, D.; Roma, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *28*, 489.
31. Viti, G.; Giannotti, D. Synthesis of Tetracyclic Aryl pyridodiazepines. *Heterocycles.***1995**, *41*(4), 753.
32. Cortés, C.; Mendoza, A. Synthesis and Spectral Properties of Substituted [1,2,4] Oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepine. *J. Heterocyclic. Chem.* **1996**, *33*,1.
33. Mendoza, A. Síntesis y Espectrometría de masas de 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a-4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5a][1,5] benzodiazepinas. Tesis de Licenciatura. Químico. Facultad de Química. UNAM, **1996**.
34. Cortés, C.; Mendoza, M. Assignment of the ¹H and ¹³C of 5-methylthio-4H-1-p-R₁-phenyl-3a-p-R₂-phenyl-3a,4-dihidro[1,2,4]oxadiazolo[4,5-a][1,5] benzodiazepine using 2D NMR Spectroscopy. *Spectroscopy Letters.* **1996**, *29*(7), 1427.
35. Cappozzi, G.; Ottana, R.; Romeo, G.; Uccella, N. Dihydroisoxazolo [2,3-d][1,4] benzodiazepine ring system: Stereochemistry and Conformation. *Heterocycles.* **1986**, *24*(11), 3087.
36. Maryanoff, B.; Winston, H.; Reitz, A. Potential Anxiolytic Agents. Pyrido [1,2-a] benzimidazoles. A New Structural Class of Ligands for the Benzodiazepine Binding Site on GABA-A Receptors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 16.
37. Roma, G.; Grossi, M.; Mereto, E. *Eur. Med. Chem.* **1990**, *25*, 681.
38. Silverstein, R.; Morill, T.; Clayton, G. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5a ed. John Wiley and Sons. New York. **1991**.
39. Coleman, B. Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis. 2a ed. CRC Press. New York. **1993**.
40. Duddeck, H.; Dietrich, W. Structure Elucidation by Modern NMR. Ed. Steinkopff Verlag. New York. **1989**.
41. Becker, D. High Resolution NMR. Theory and Chemical Applications. 2a ed. Academic Press, New York. **1980**.

42. Bovey, A. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2a ed. Ed. Academic Press. New York, 1988.
43. Jáuregui, Z. *Mass Spectrometry. Techniques and Applications*. 2a ed. Ed John Wiley & Sons, Inc. New York, 1971.
44. Cortés, C. *Apuntes de Espectrometría de Masas*. U.E.S. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México, 1978.
45. Araluce, L. *Síntesis y Espectrometría de Masas de los derivados 5-[(o-; m-; p-) R-fenoxi]-1H-Benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico*. Tesis de Licenciatura. Químico. Facultad de Química, UNAM. 1997.
46. Thuiller, A.; Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1959, 1398.
47. Martínez, M. *Síntesis y Espectrometría de masas de los derivados de la 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o-;m-;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepín-2-tiona*. Tesis de Licenciatura . Químico Farmacéutico Biólogo. FES Zaragoza. UNAM. 1997.

10. ANEXOS

[+M]



PM= 468

Espectro 1. EM (IE 70 eV) del 2,3-dihidro-4-p-bromofenil-7-p-metoxitiofenoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2-iona.

Compuesto IVd.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

(+W)

484

482

100

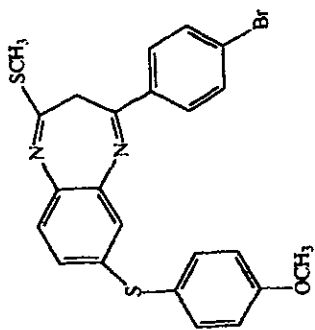
80

60

40

20

0



PM= 482

139

73

170

269

370

410 412

451

523

520

500

480

460

440

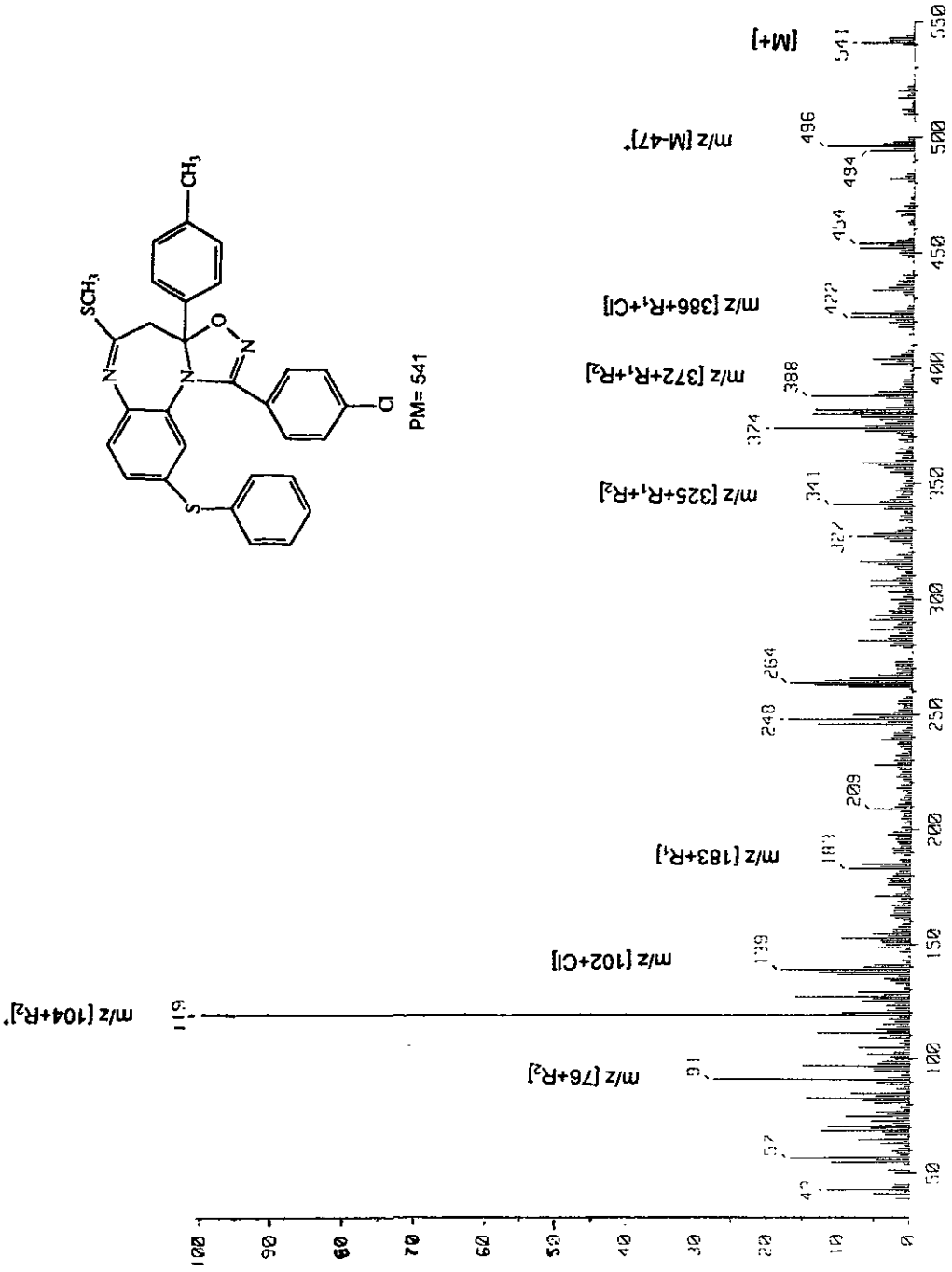
420

400

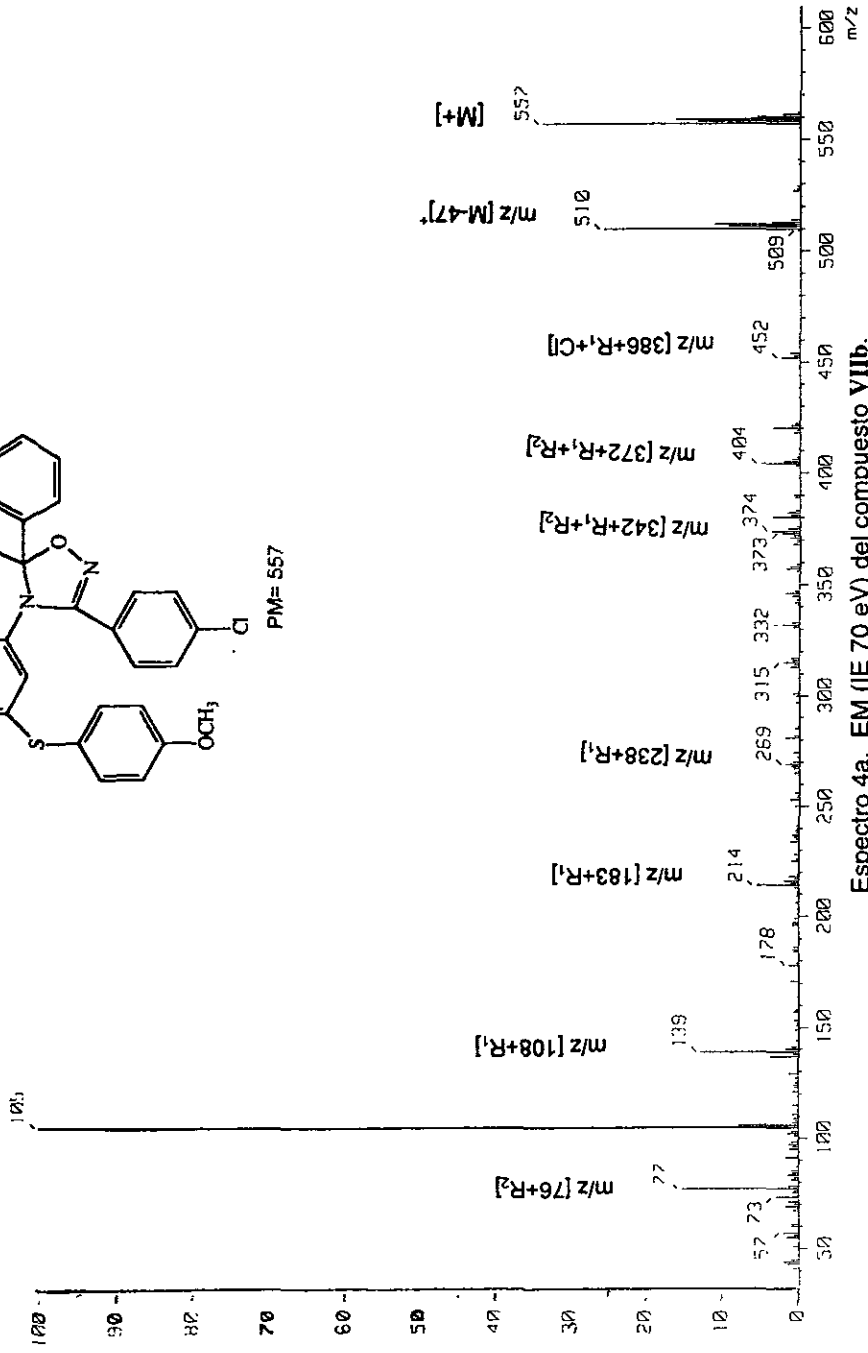
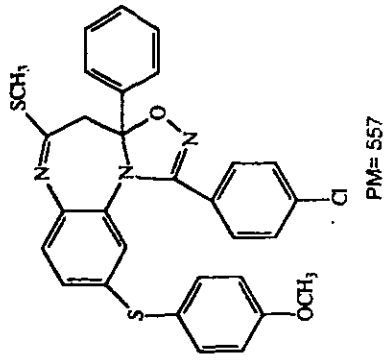
m/z

Espectro 2. EM (IE 70 eV) del 2-tiometil-3H-4-p-bromofenil-7-p-metoxitiofenoxi-1,5-benzodiazepina.

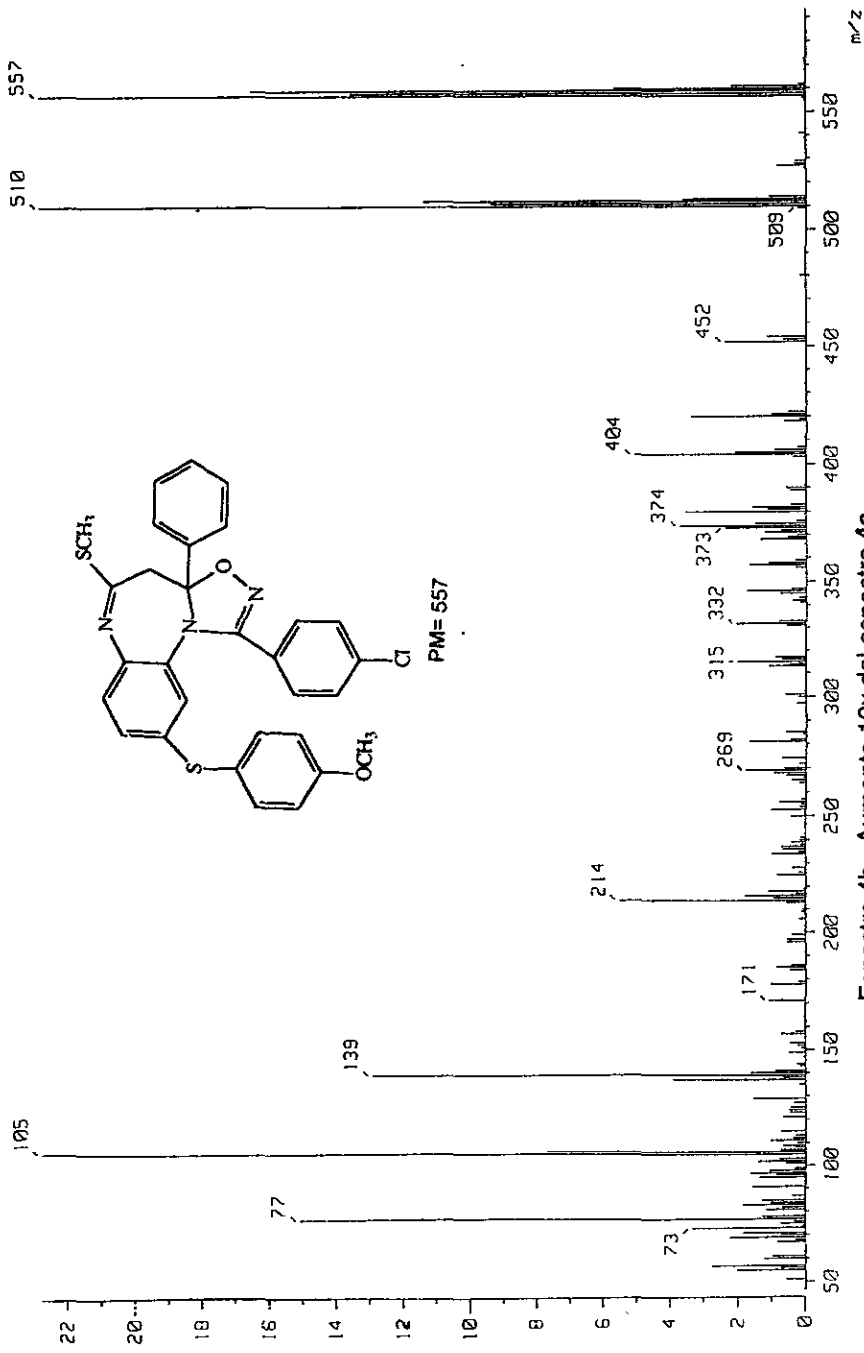
Compuesto Vd.



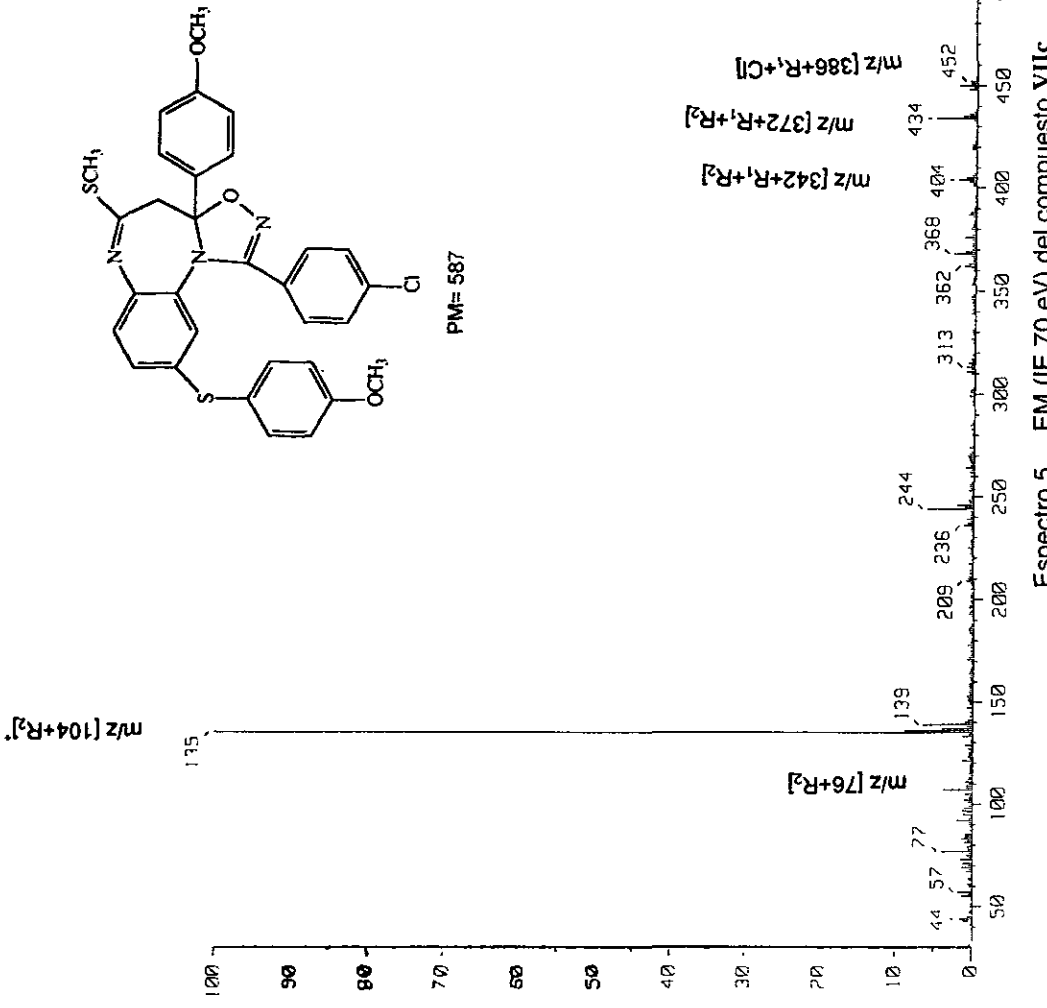
Espectro 3 EM (IE 70 eV) del 9-tiofenoxi-5-tometil-4H-1-p-clorofenil-3a-p-metilfenil-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina. Compuesto VIIa.



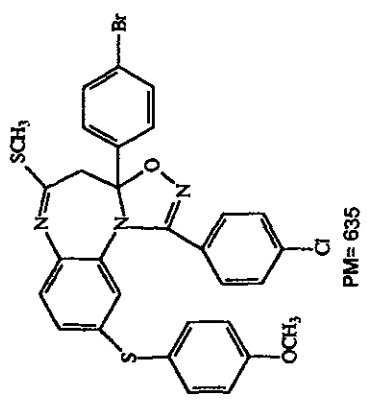
Espectro 4a. EM (IE 70 eV) del compuesto VIIIb.



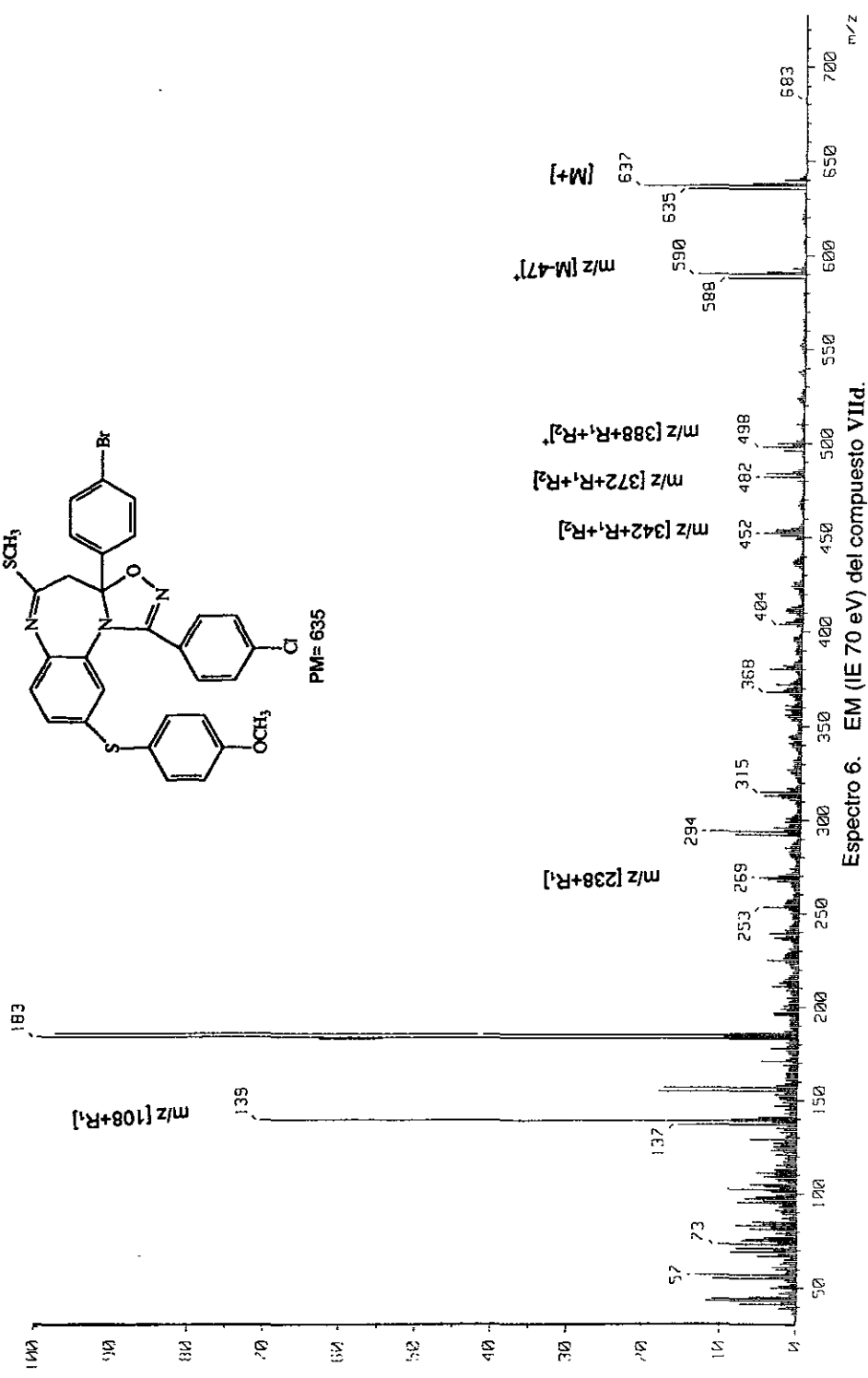
Espectro 4b. Aumento 10x del espectro 4a.



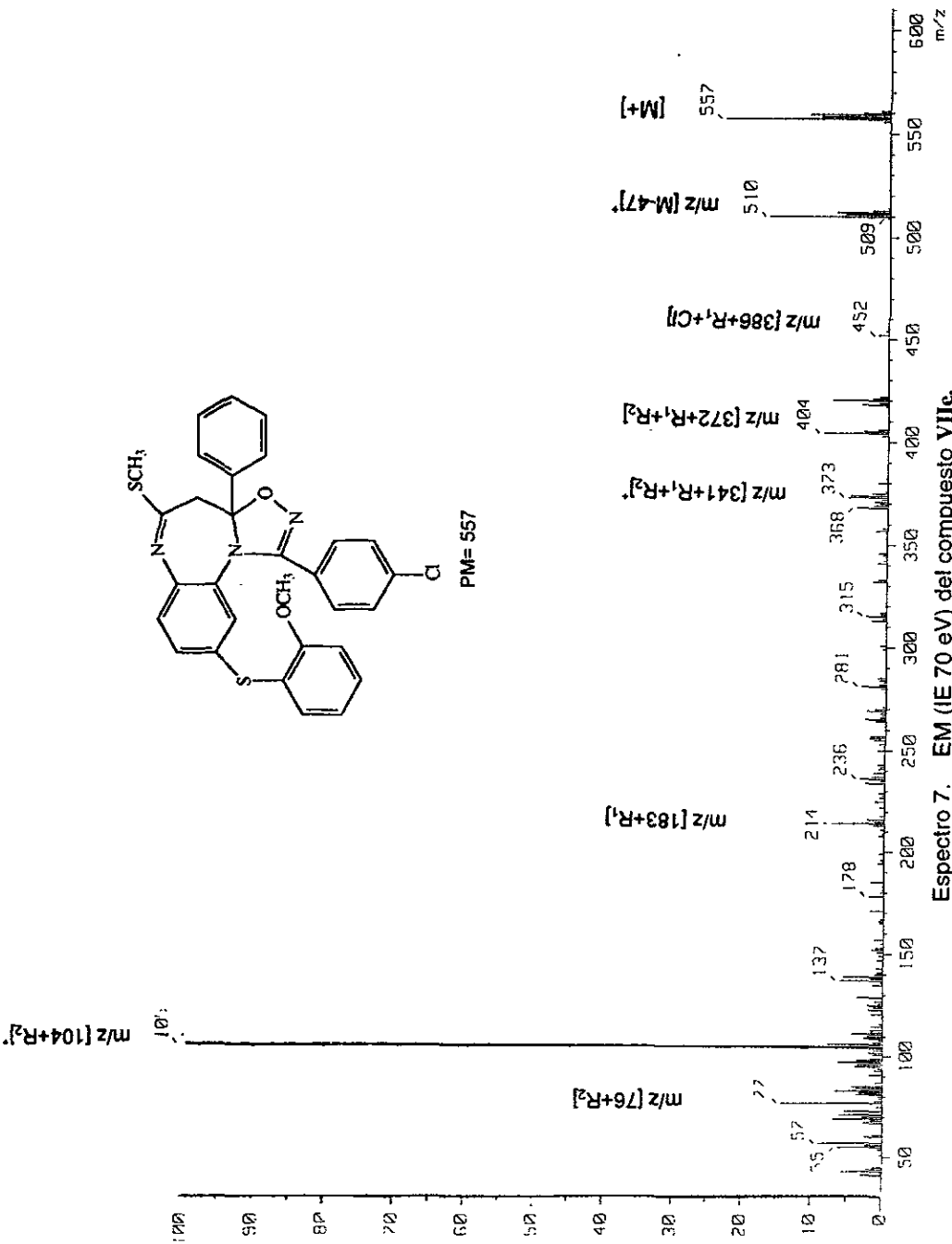
Espectro 5. EM (IE 70 eV) del compuesto VIIIc.



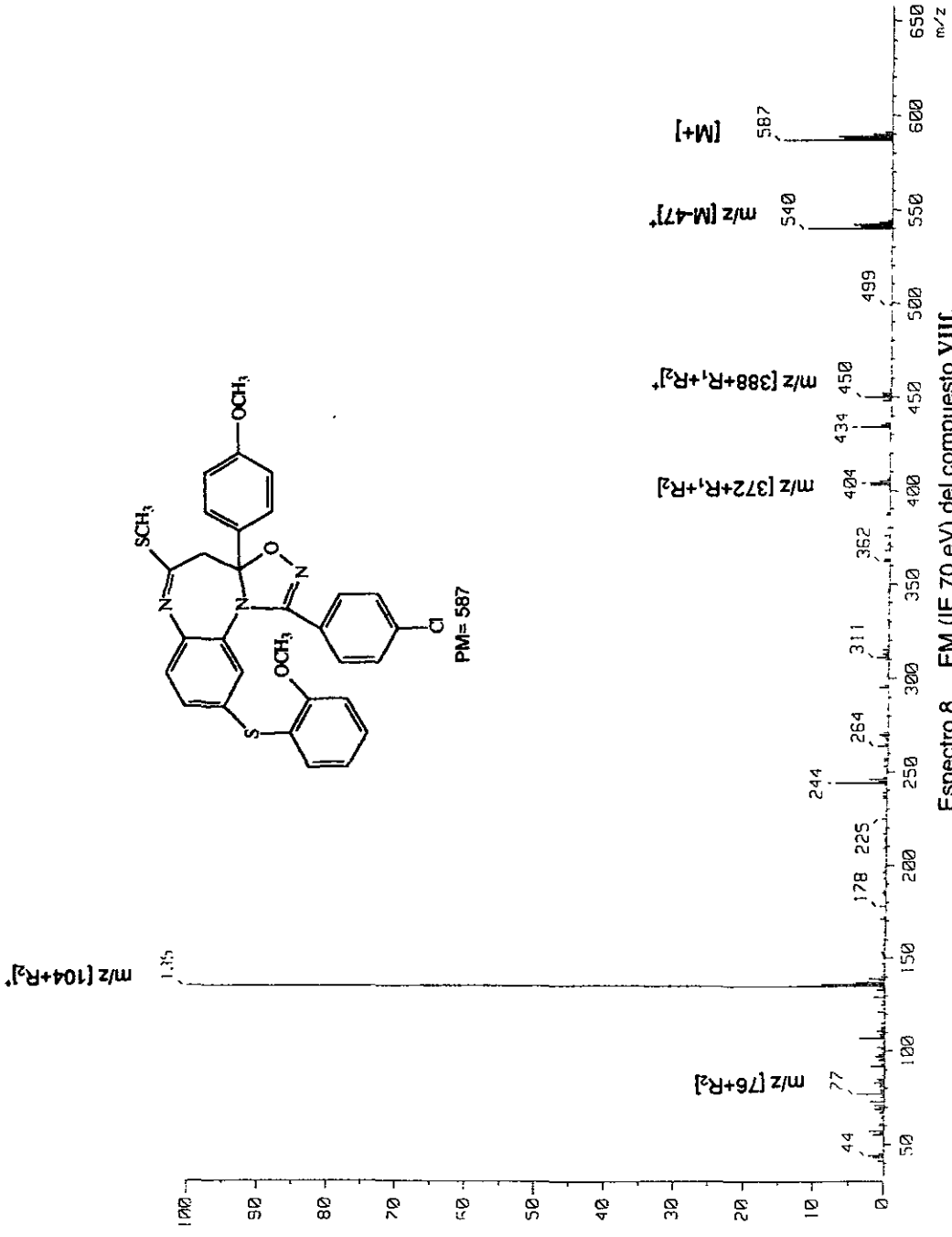
PM= 635



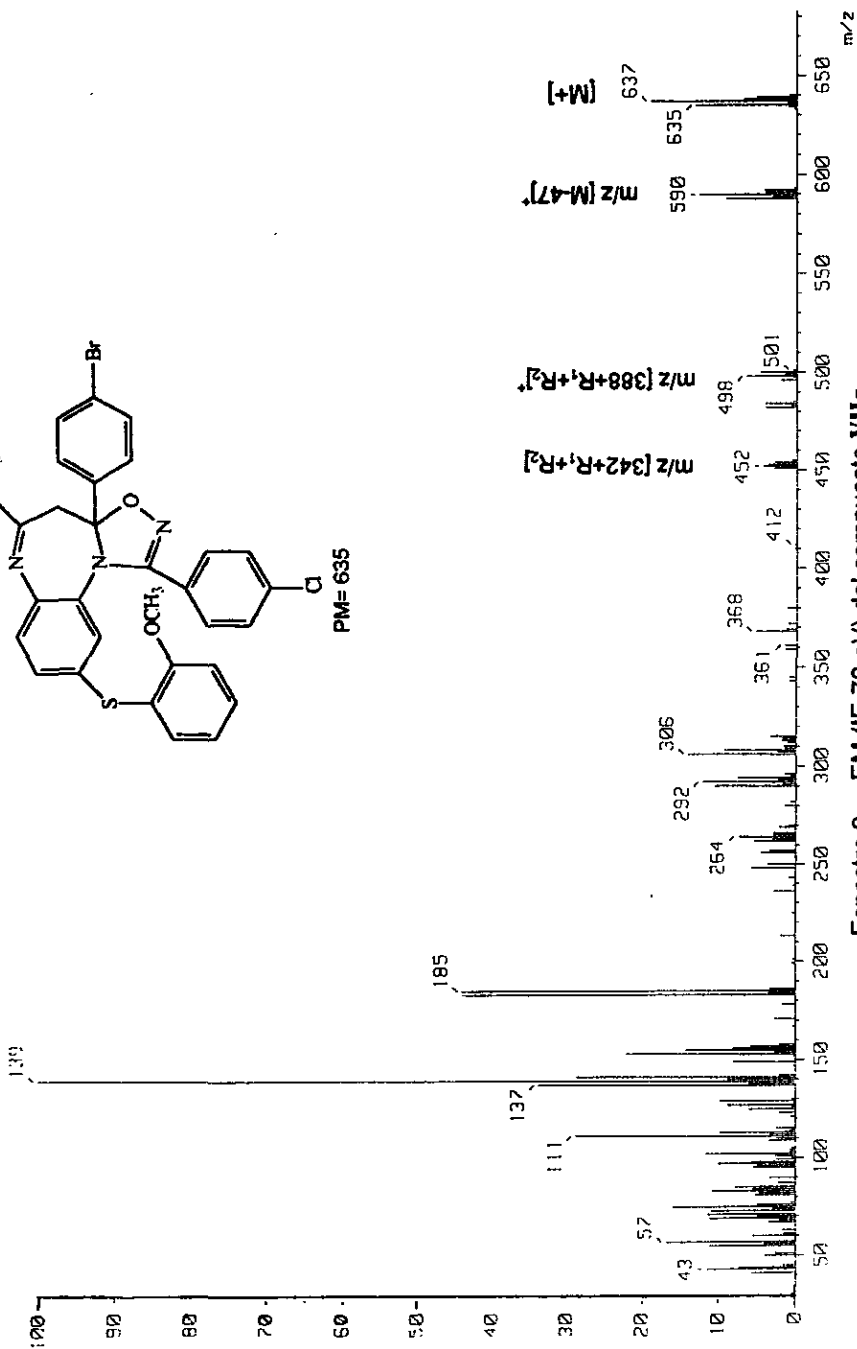
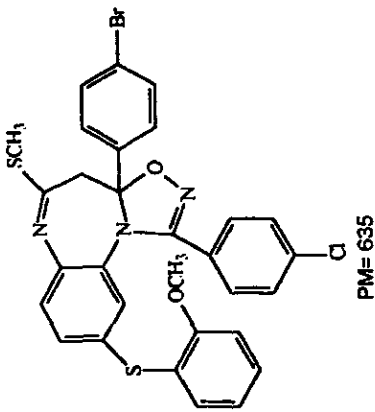
Espectro 6. EM (IE 70 eV) del compuesto VIII d.



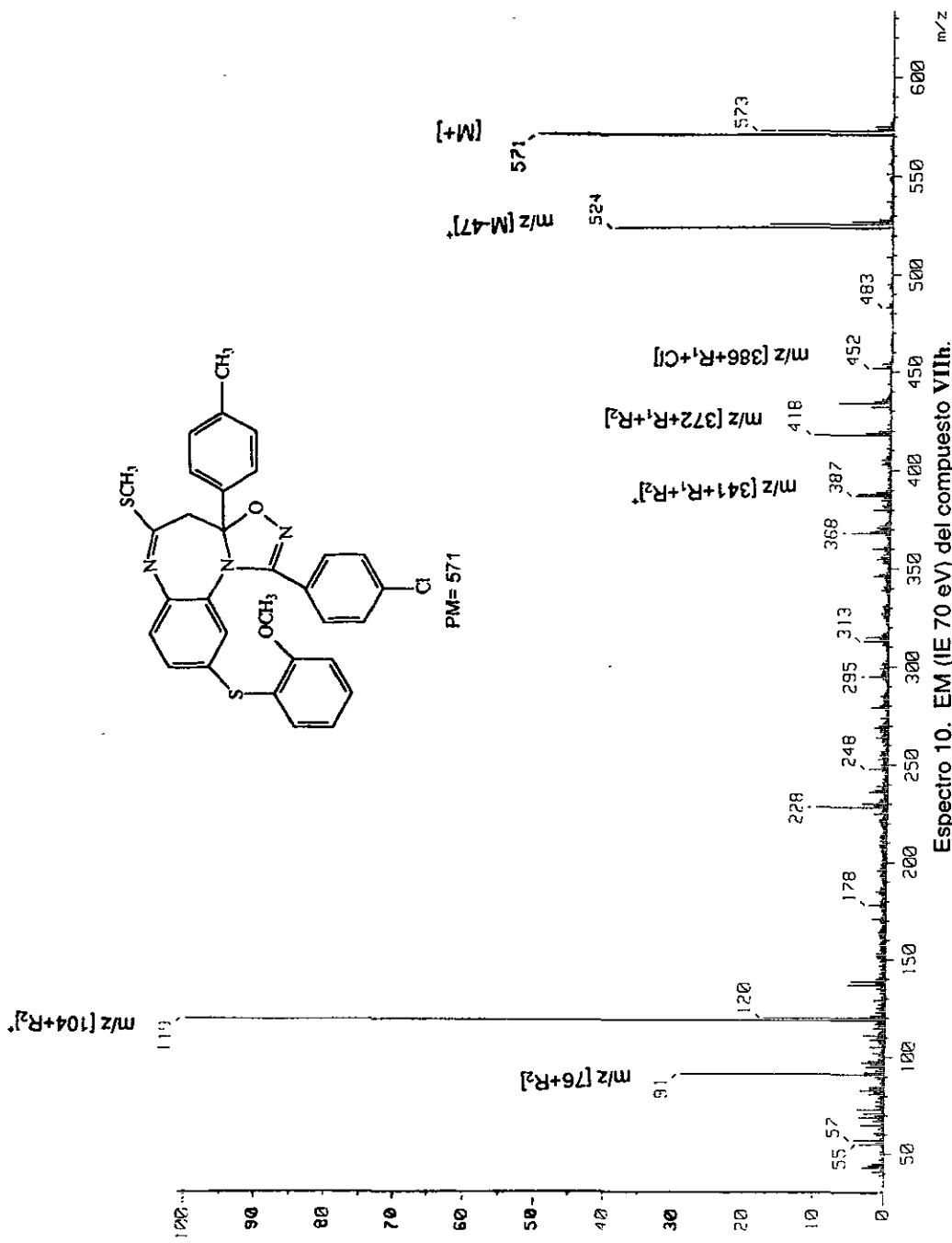
Espectro 7. EM (IE 70 eV) del compuesto VIII.



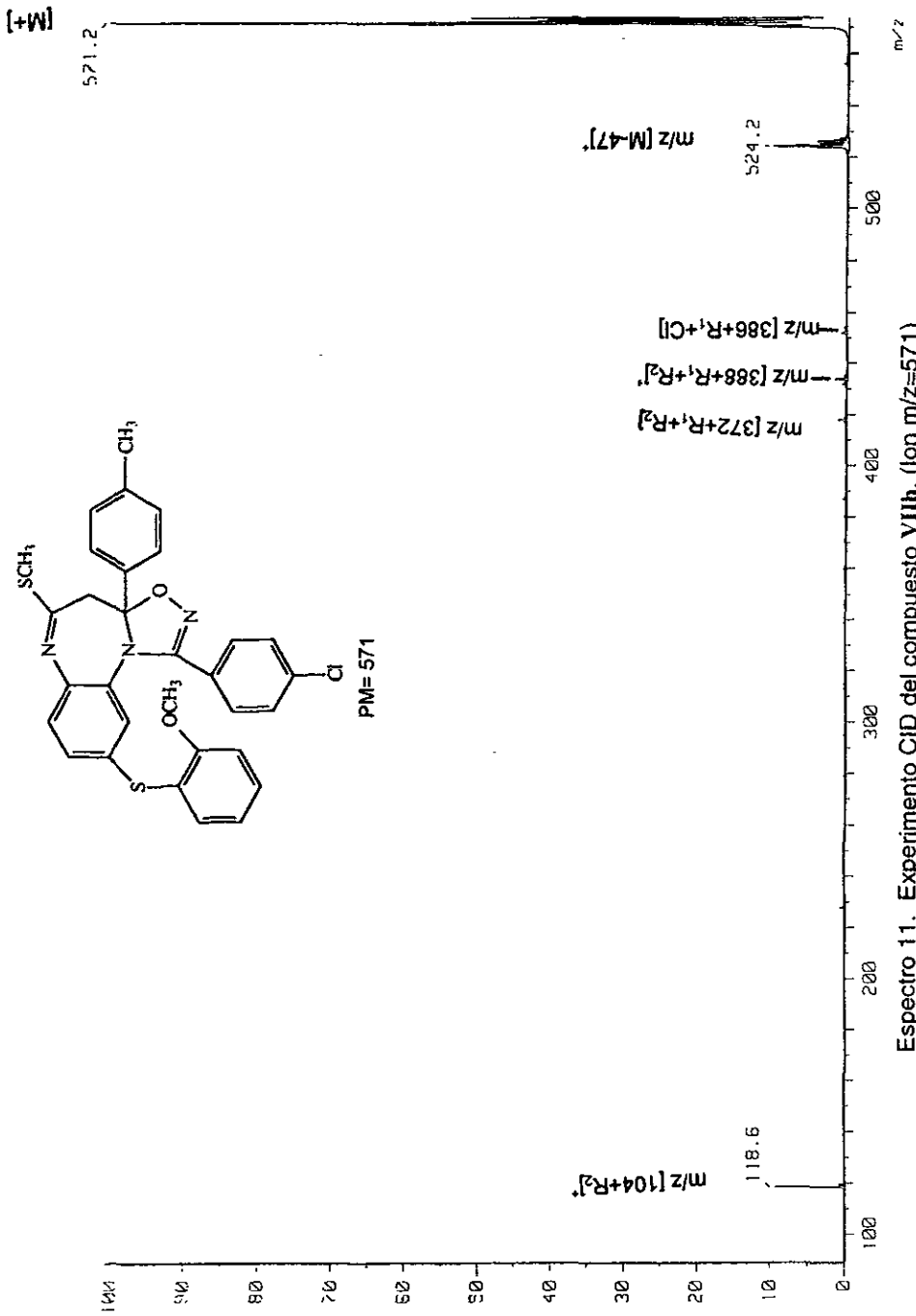
Espectro 8. EM (IE 70 eV) del compuesto VIII.



Espectro 9. EM (IE 70 eV) del compuesto VIIIg.

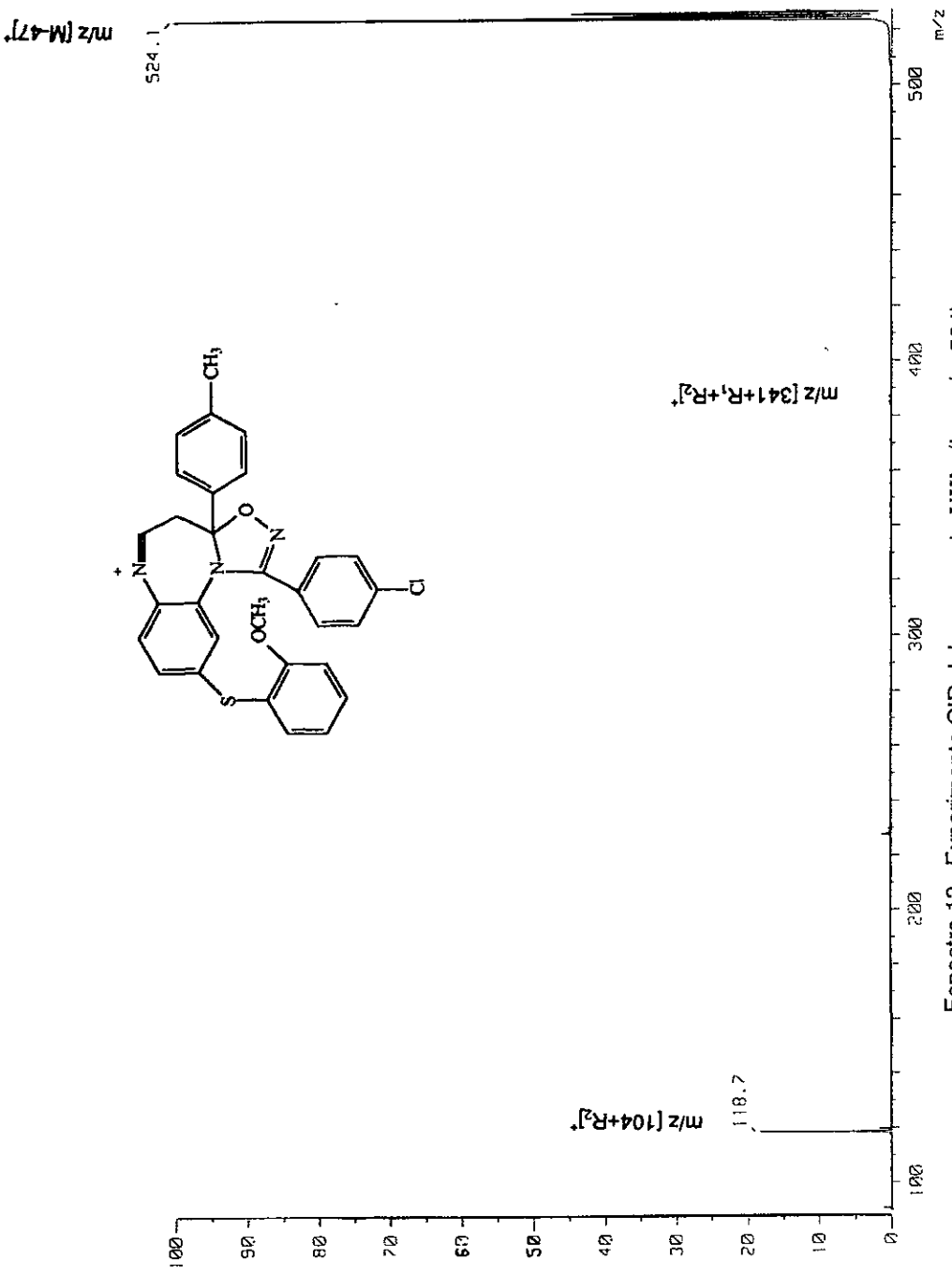


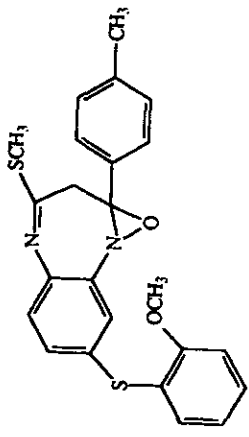
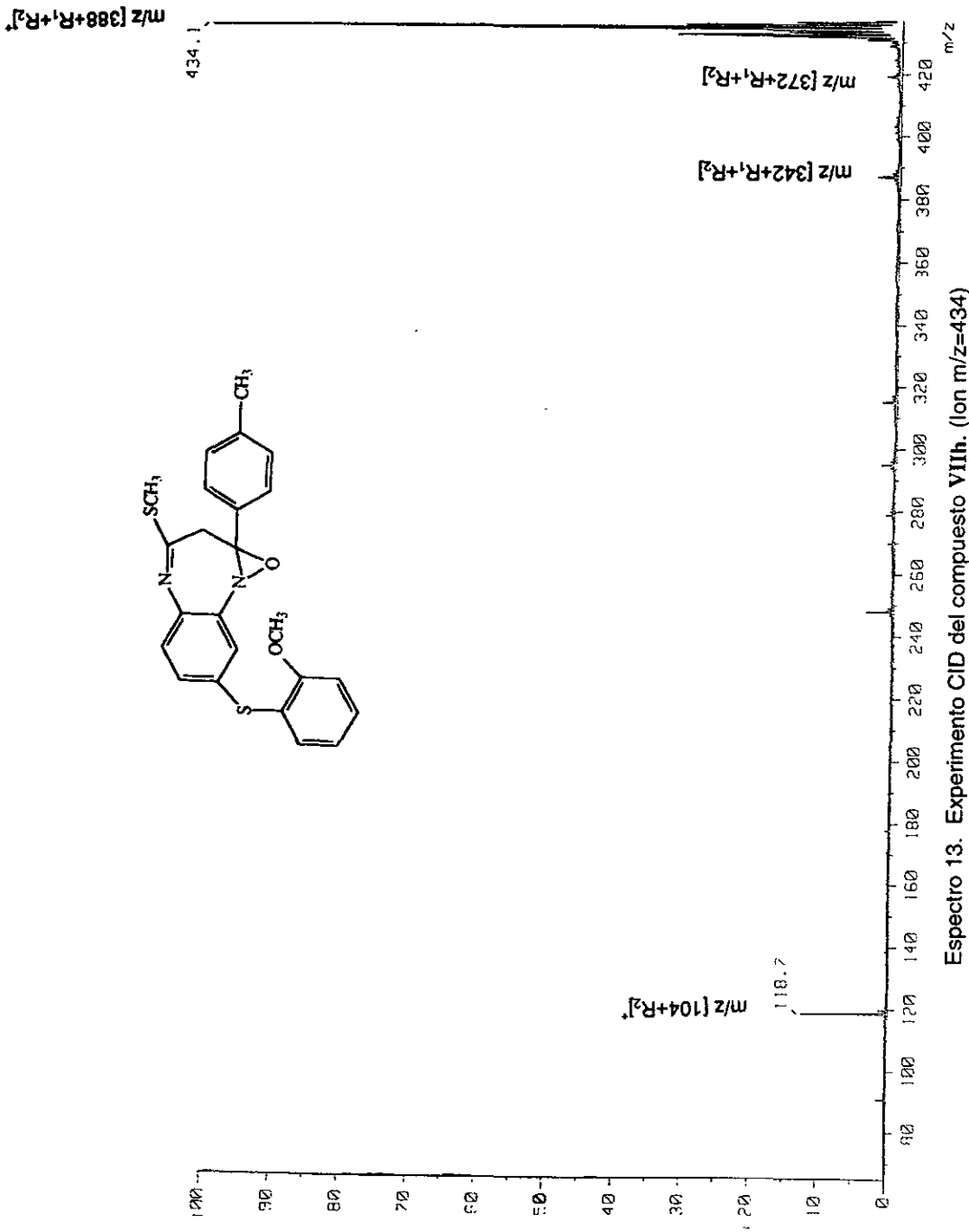
Espectro 10. EM (IE 70 eV) del compuesto VIIIh.



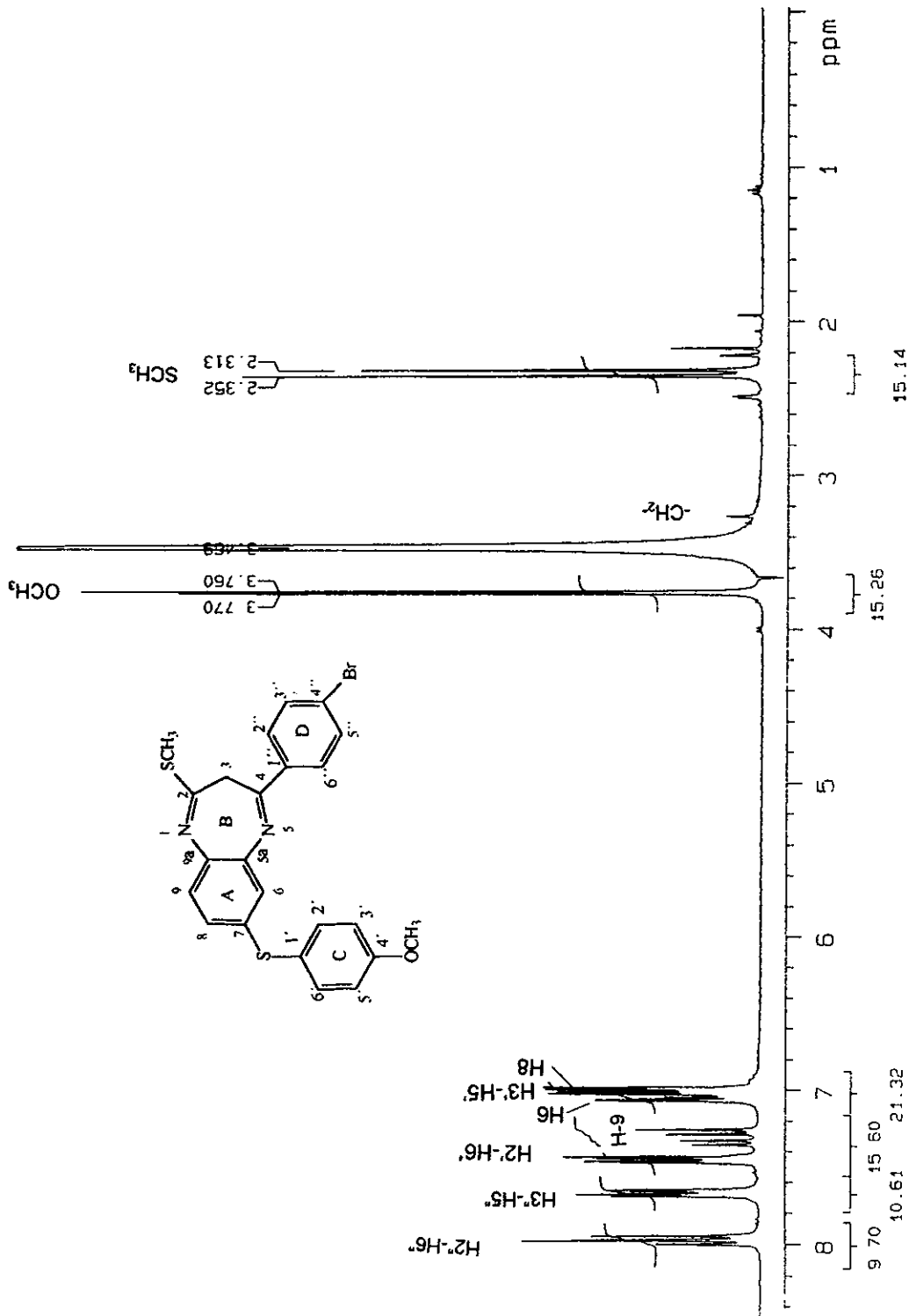
Espectro 11. Experimento CID del compuesto VIIh. (Ion m/z=571)

Espectro 12. Experimento CID del compuesto VIIIh. (Ion $m/z=524$)

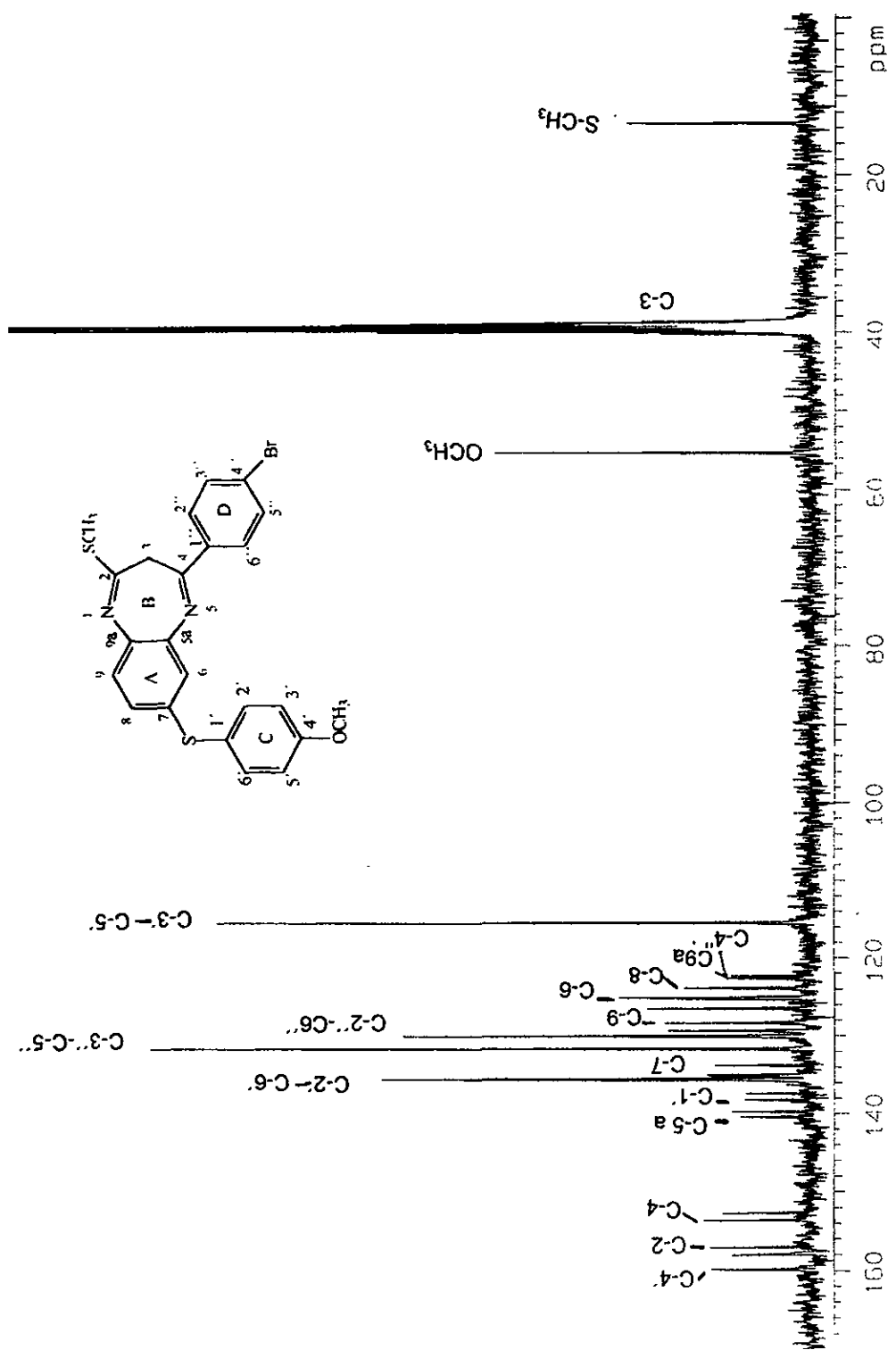




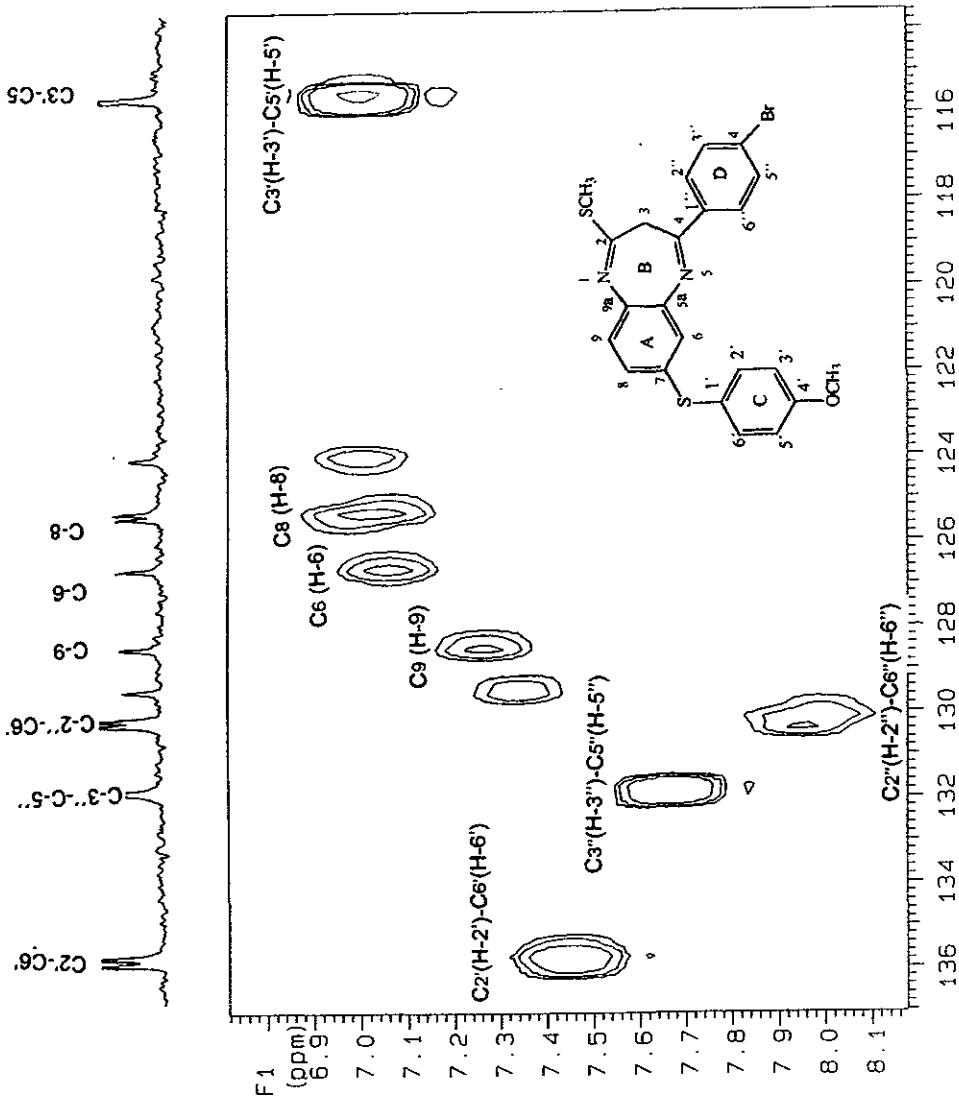
Espectro 13. Experimento CID del compuesto VIIIh. (Ion m/z=434)



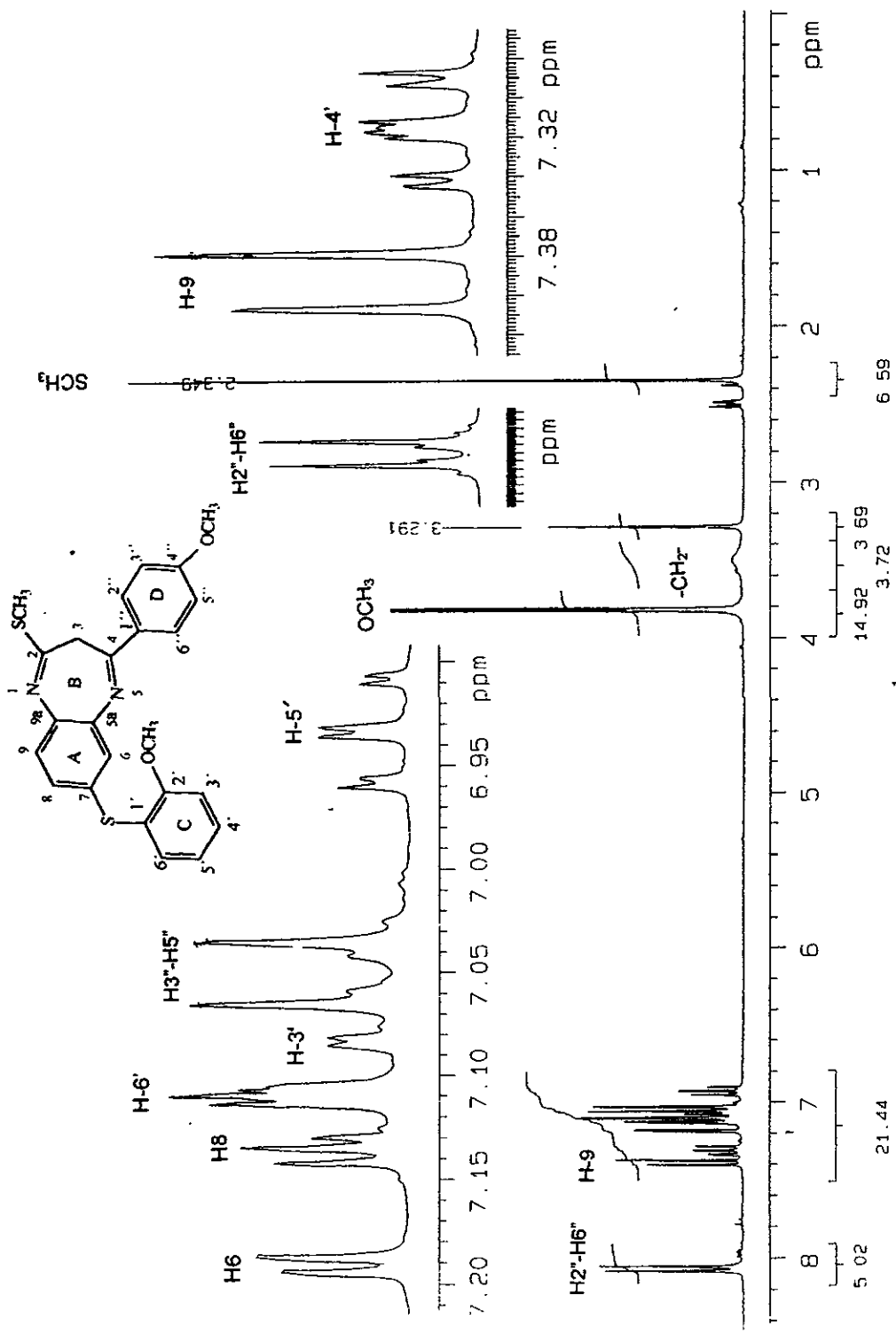
Espectro 14. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) del compuesto **Vd**.



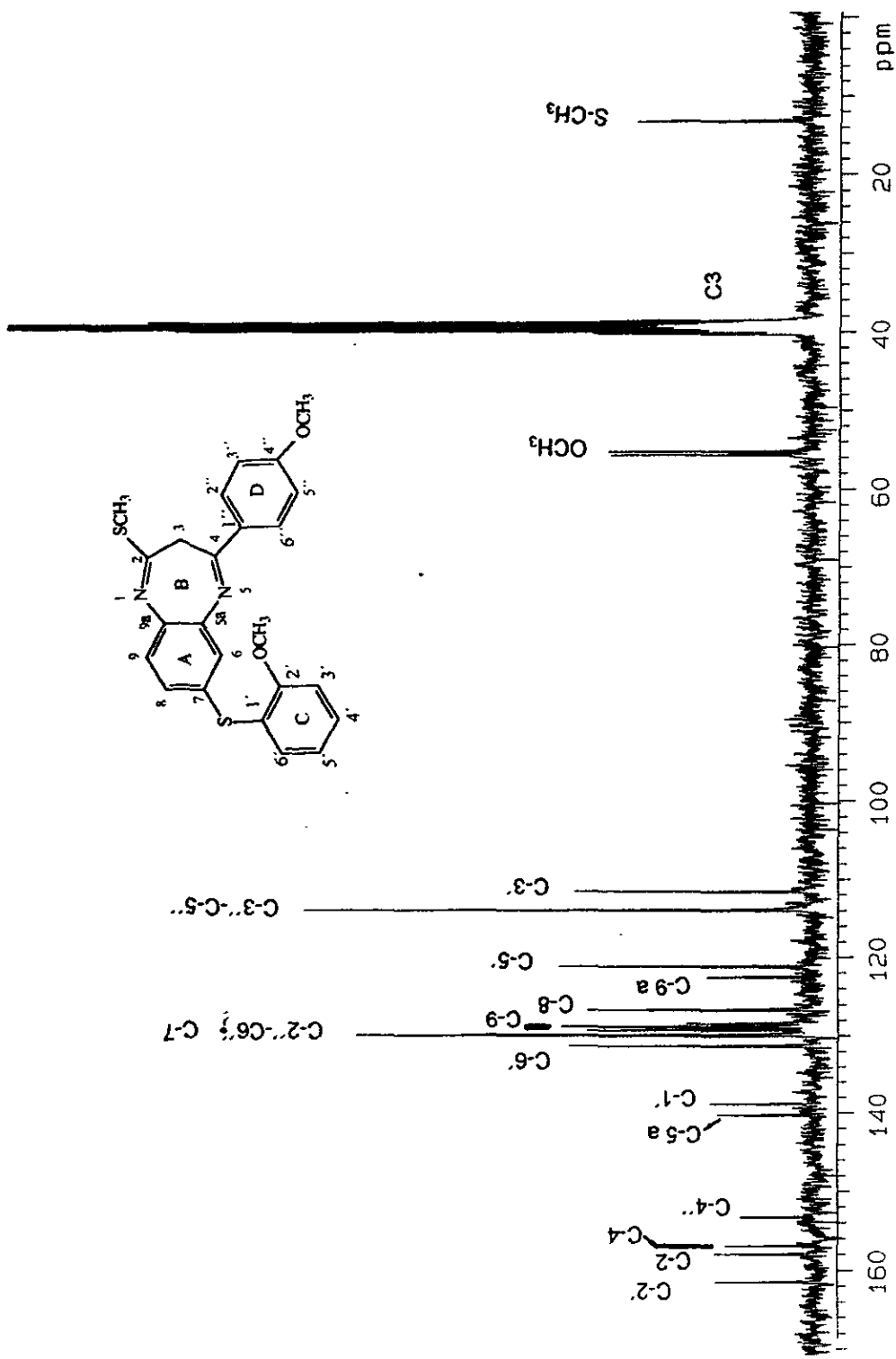
Espectro 15 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) del compuesto Vd.



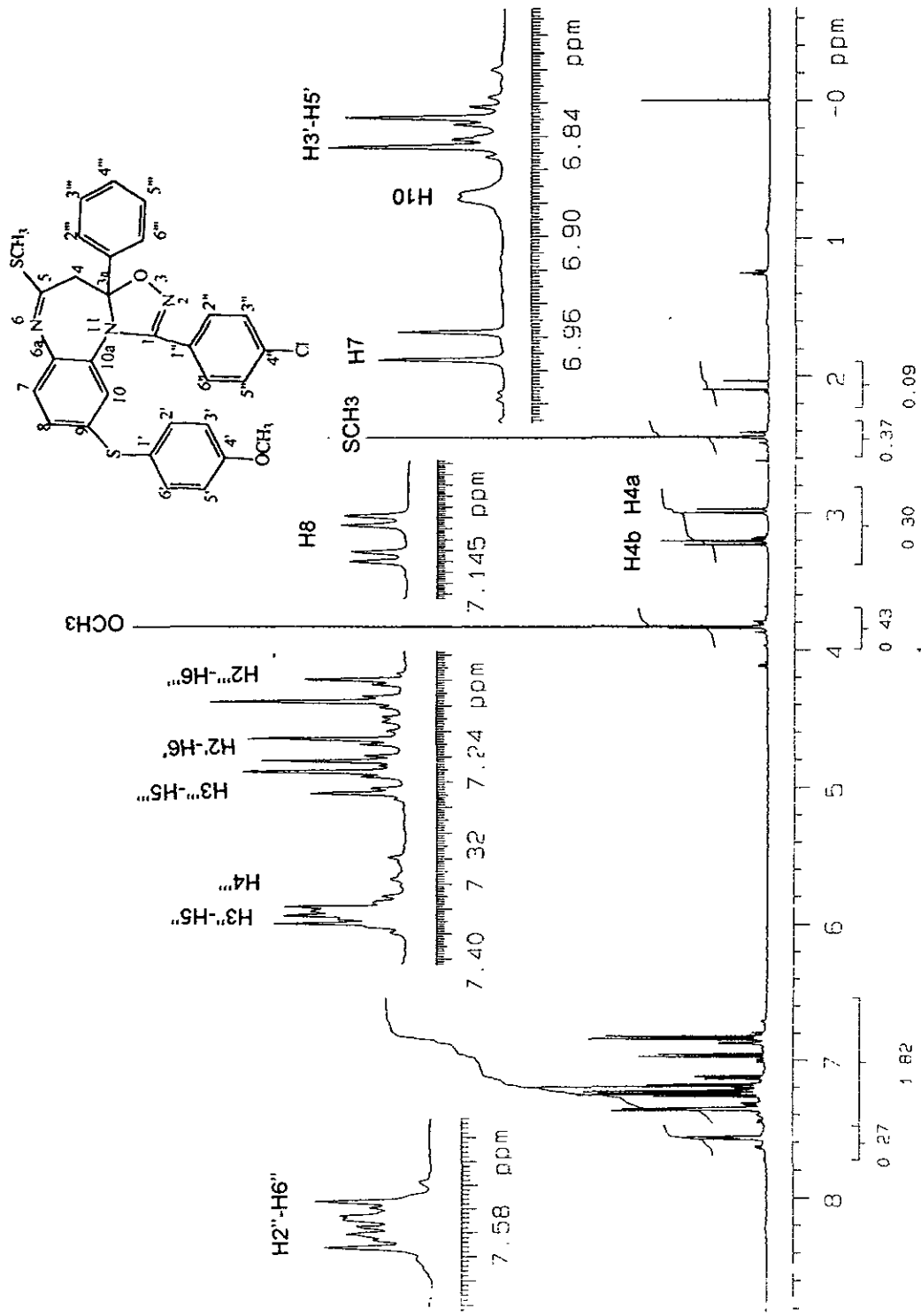
Espectro 16. Experimento HETCOR (75MHz, DMSO) del compuesto Vd.



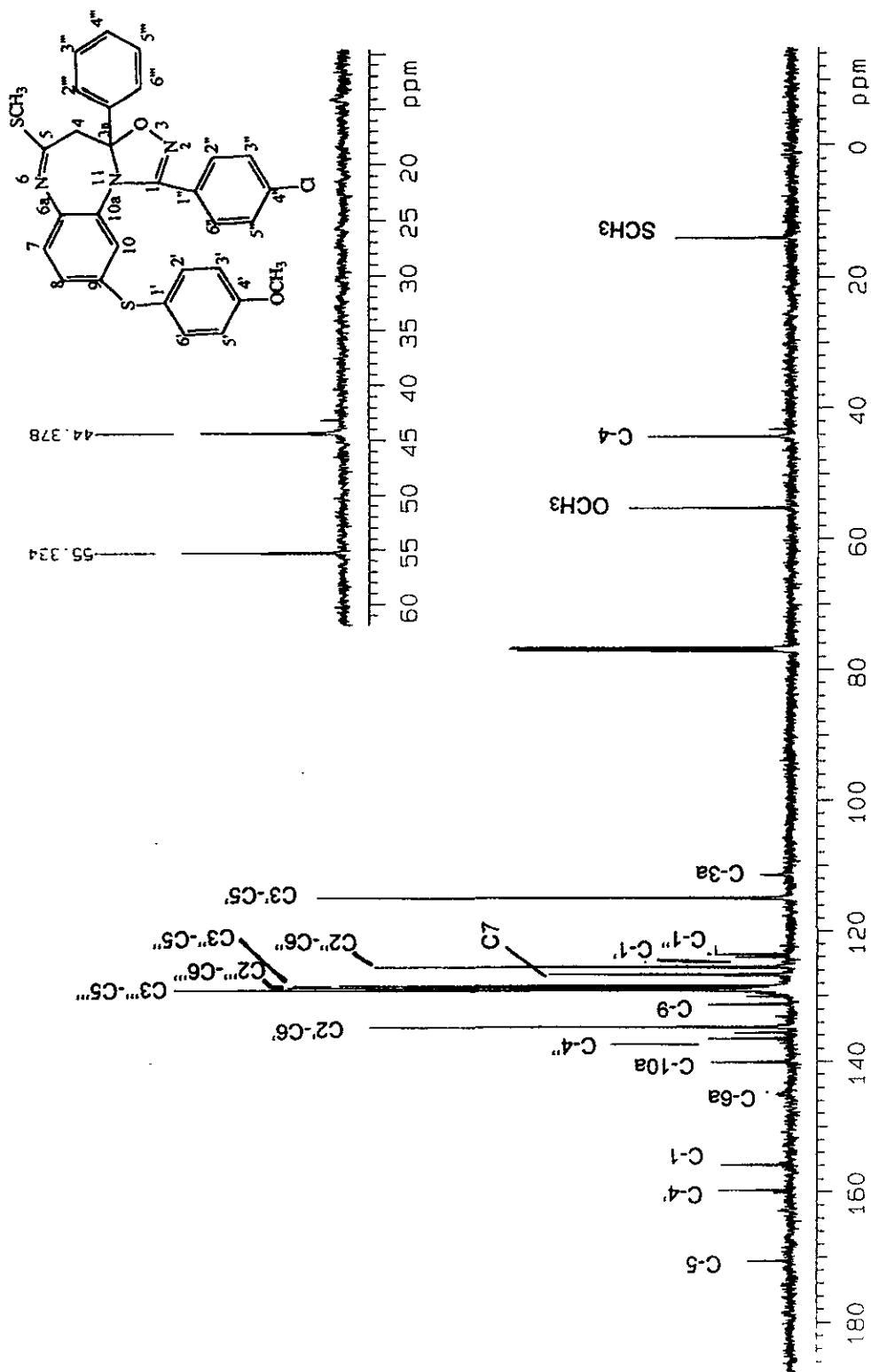
Espectro 17. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) del compuesto Vr



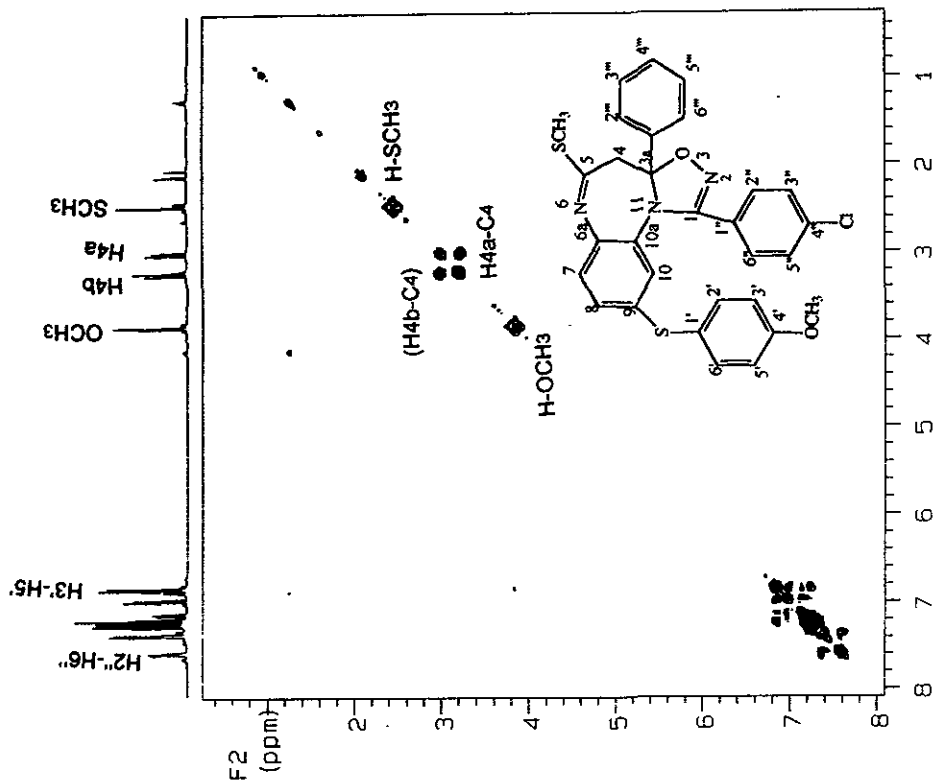
Espectro 18. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) del compuesto VI.



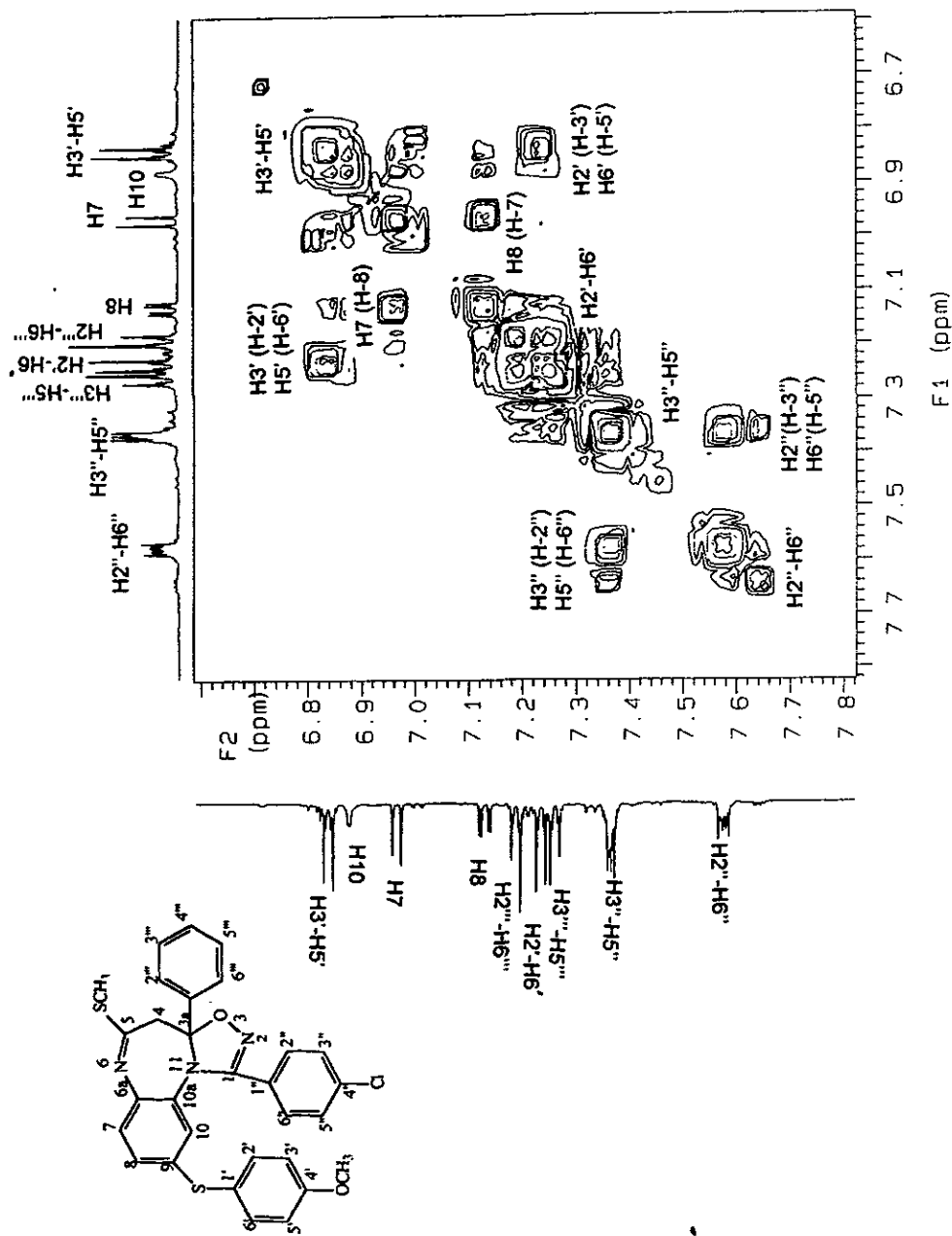
Espectro 19. RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) del compuesto VIIIb.



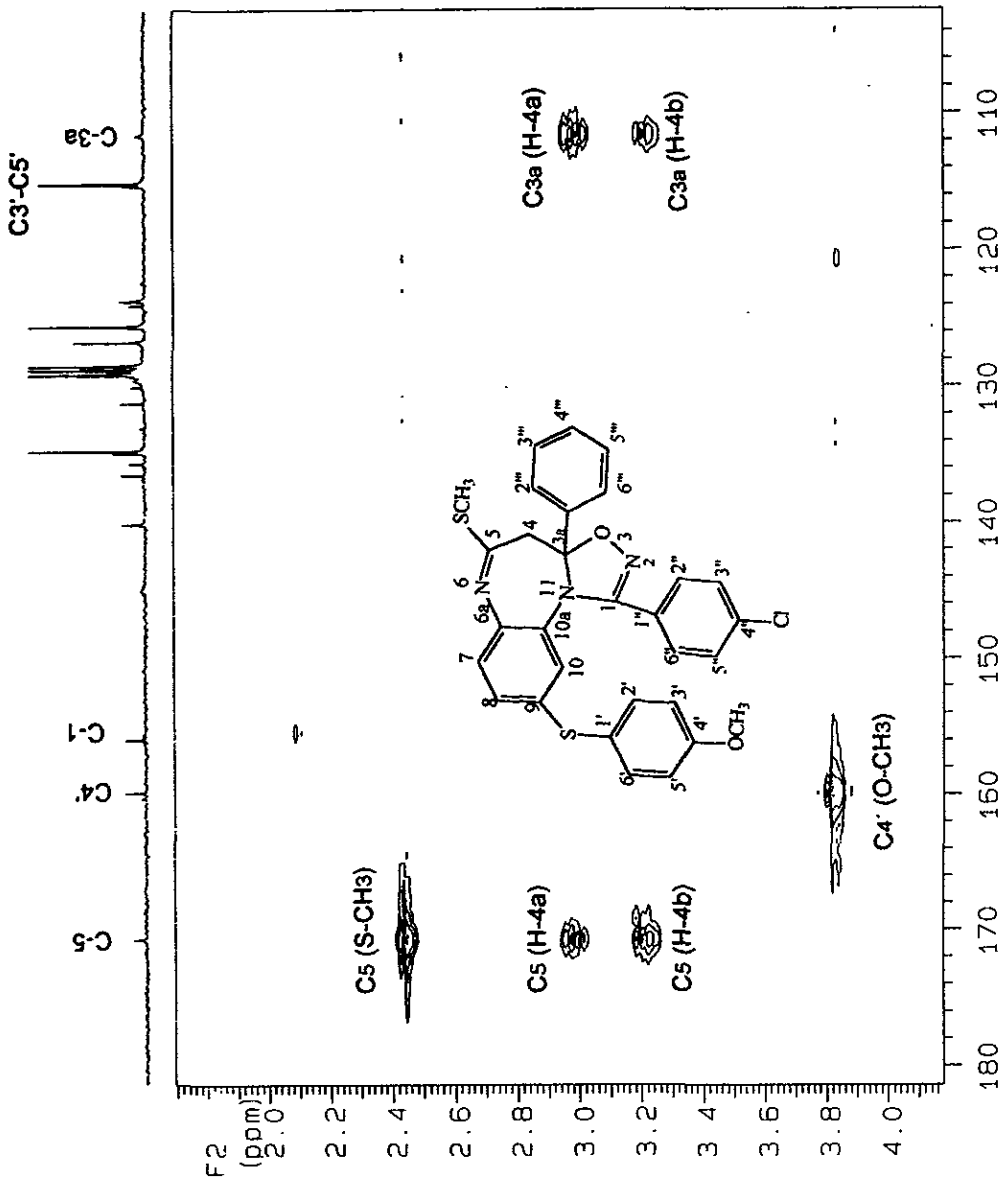
Espectro 20. RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



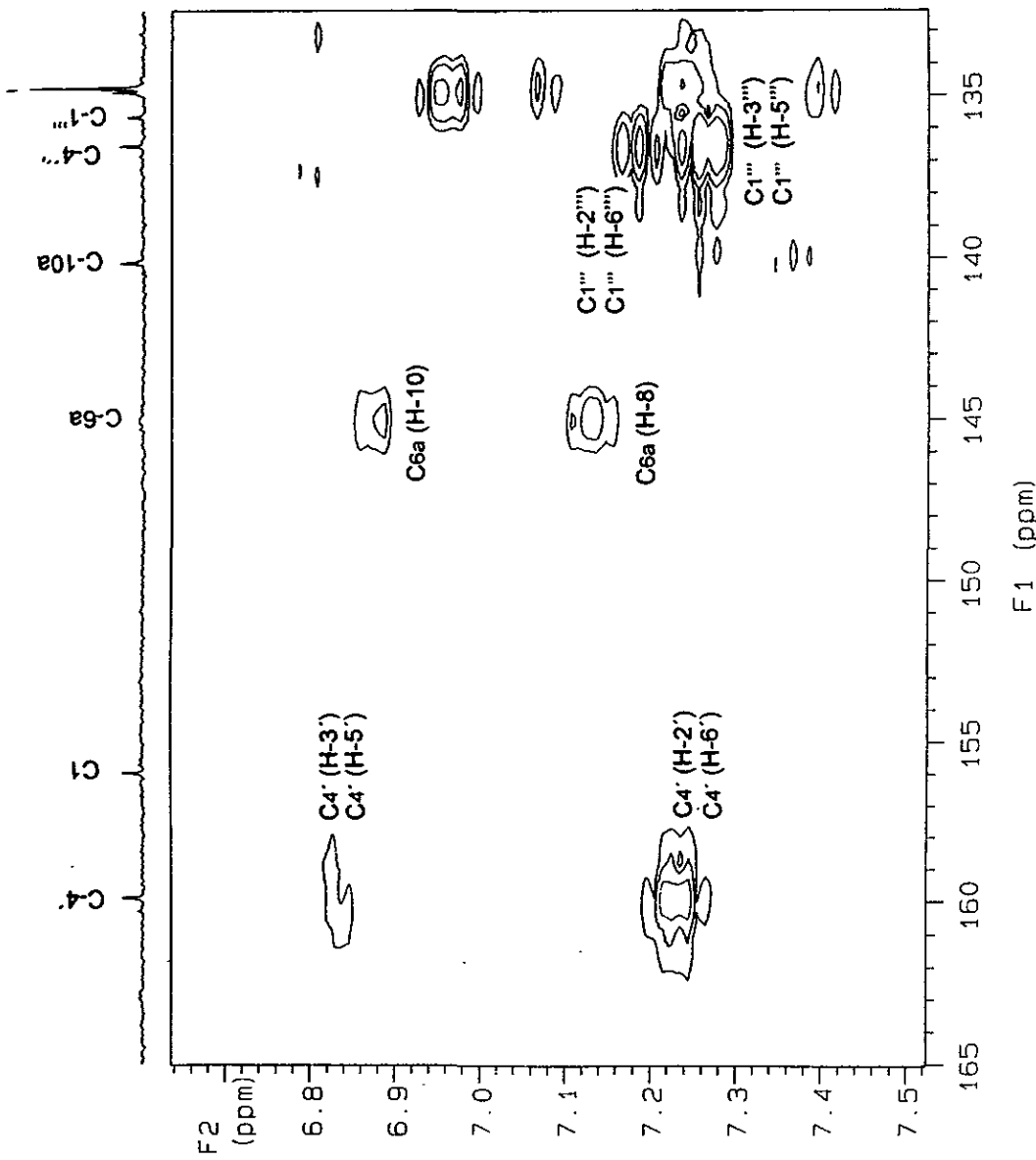
Espectro 21. RMN experimento COSY (500MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



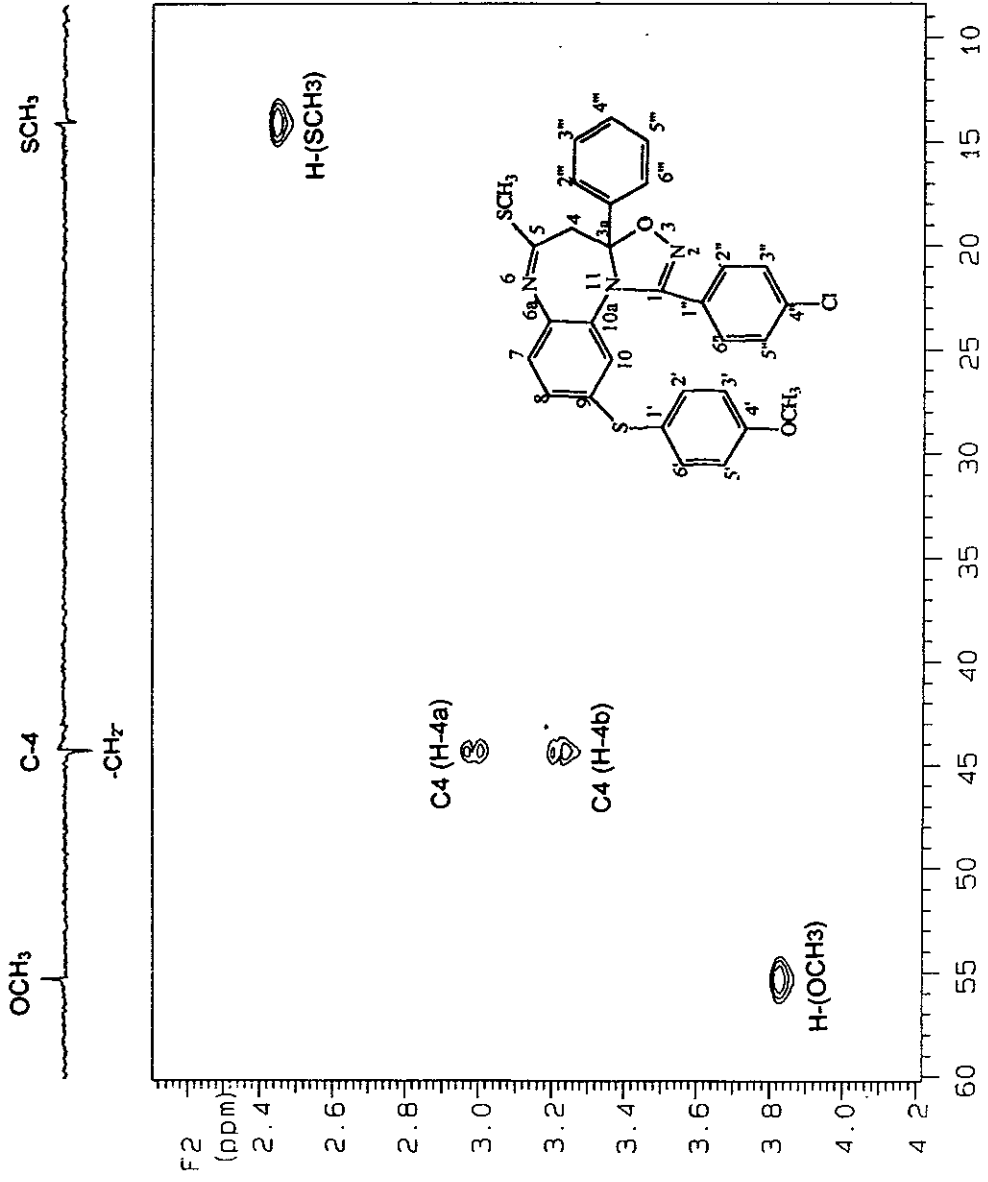
Espectro 22. RMN experimento COSY (500MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



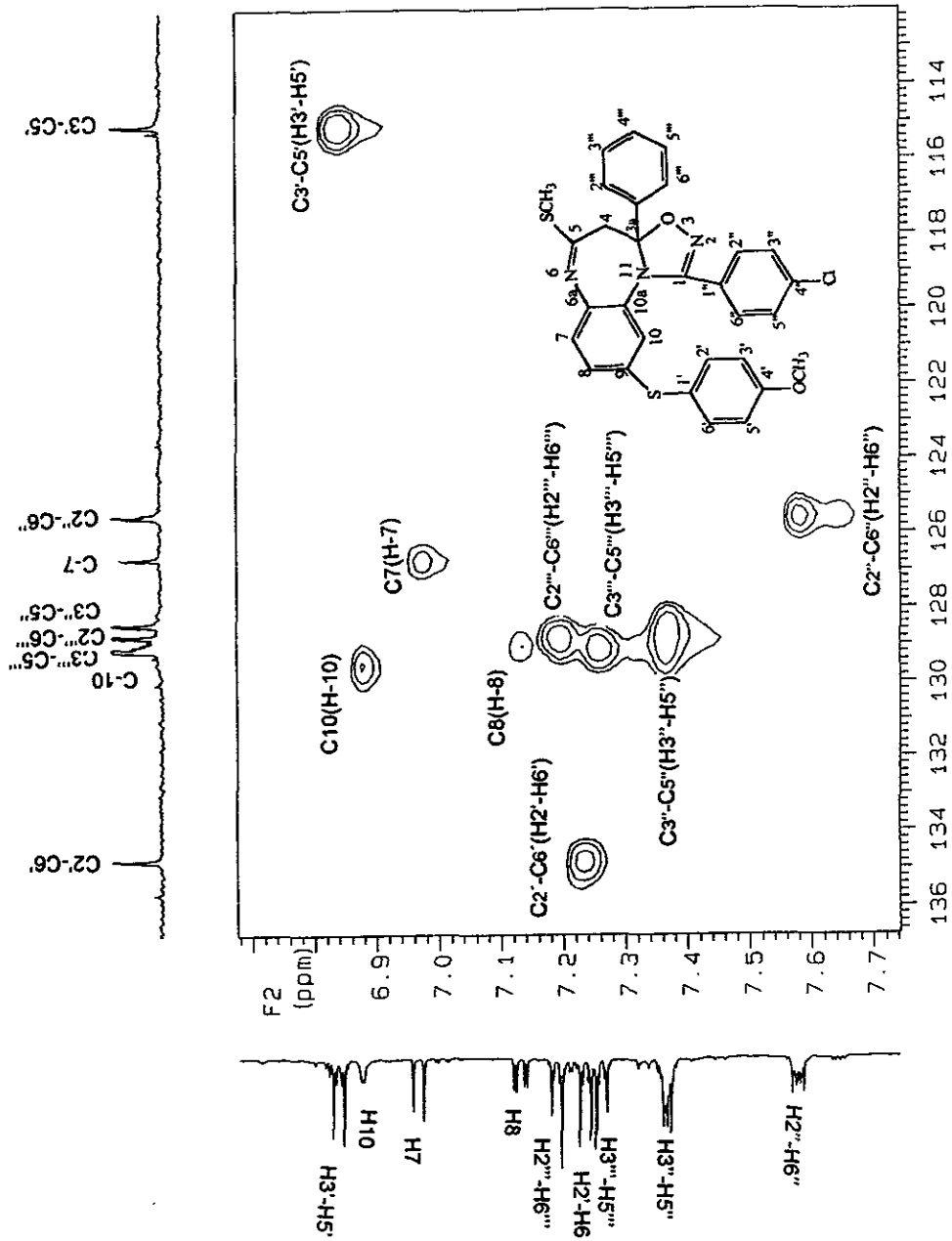
Espectro 23. RMN experimento HMBC (500MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



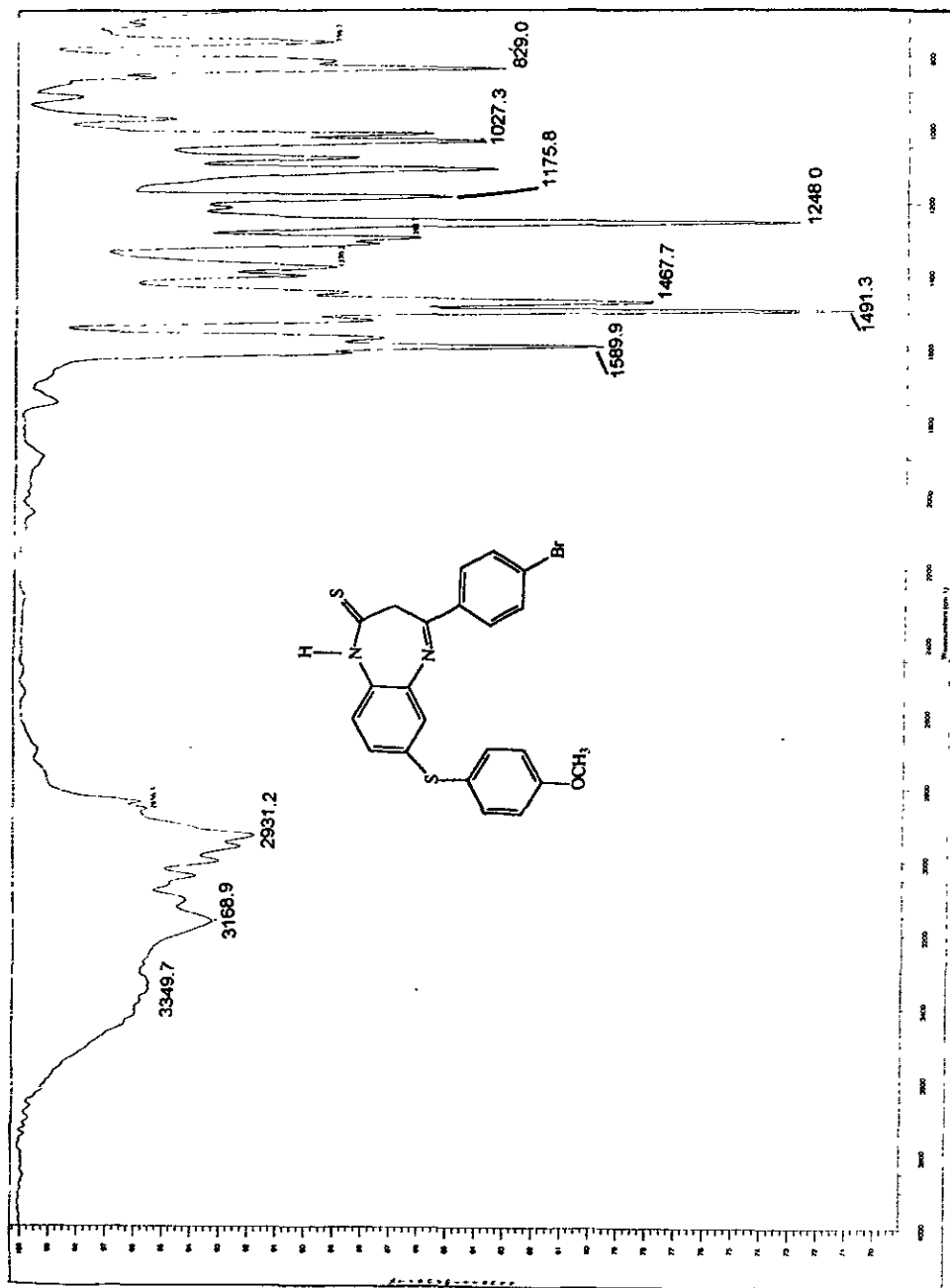
Espectro 24. RMN experimento HMBC (500MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



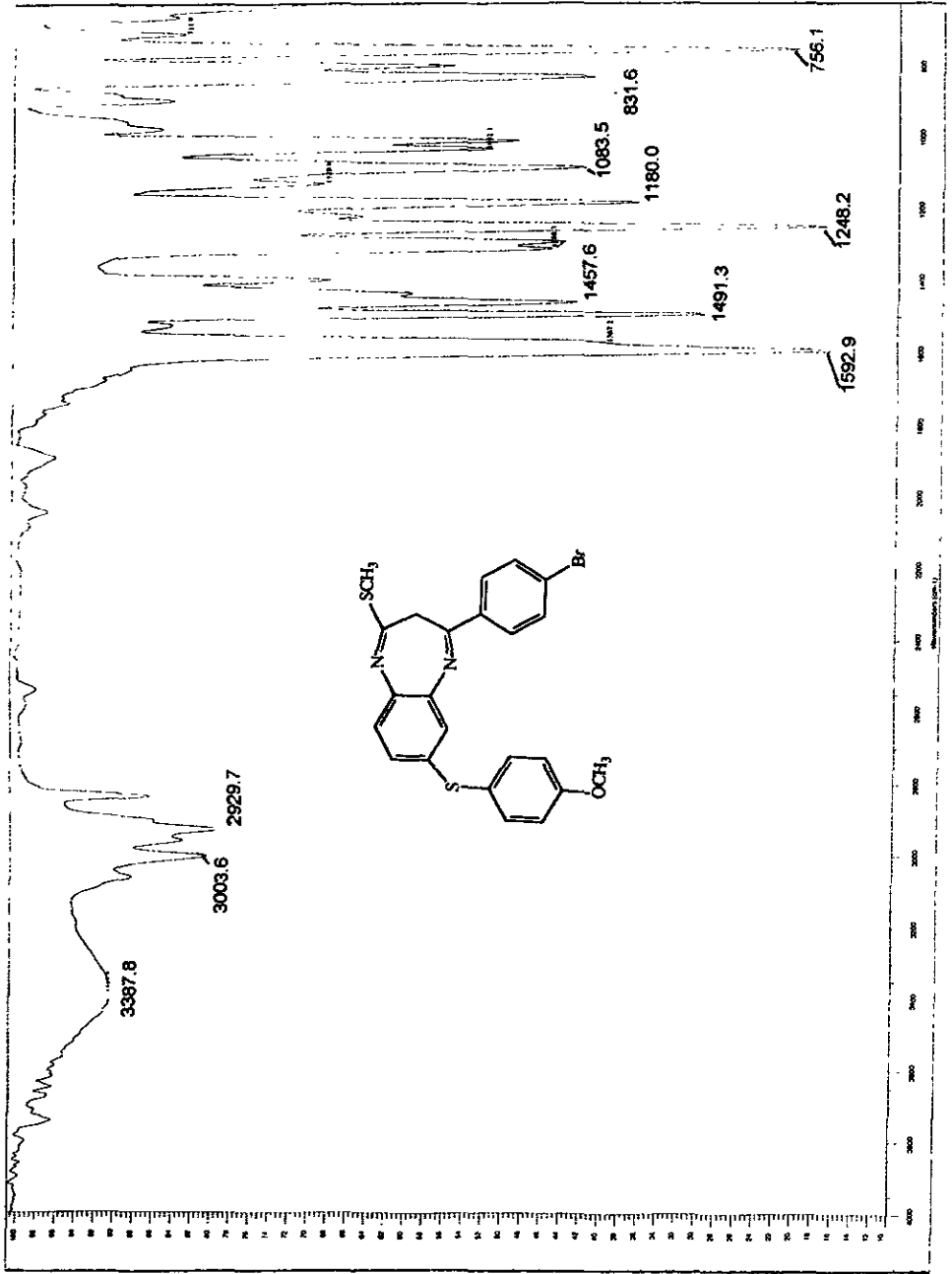
Espectro 25. RMN experimento HMQC (500MHz, CDCl_3) del compuesto VIIIb.



Espectro 26. RMN experimento HMQC (500MHz, CDCl₃) del compuesto VIIIb.



Espectro 27. Infrarrojo del compuesto IVd.



Espectro 28. Infrarrojo del compuesto Vd.