

44



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE
DERIVADOS DE 2-TIOMETIL-3H-4-[(m;p-R)-FENIL]-
7-CLORO-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 :

ABRAHAM FAUSTINO VEGA



MEXICO, D. F.



2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Jurado asignado:

Presidente: Dr. Eduardo Cortés Cortés

Vocal: Q. Ernestina Cervera Flores

Secretario: Q.F.B. Rosa Luz Cornejo Rojas

1er suplente: Q.F.B. Ana María Vázquez Álvarez

2do suplente: Q. José Alfredo Vázquez Martínez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor:



Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:



Abraham Faustino Vega.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por brindarme la oportunidad de seguir adelante

A mi hermano Gaspar por brindarme su apoyo incondicional, y nunca perder la fe en mí y alentarme a seguir adelante.

A mi segunda familia (Ma. Luz, José y Xóchitl Donají) por permitirme ser parte de ellos, brindarme un segundo hogar y compartir sus vivencias conmigo.

A esa tierna niña, que me da todo su cariño, y proporcionarme una inmensa felicidad a lo largo de este tiempo, por lograr que siga siendo tan infantil, gracias mil.

Al Dr. Eduardo Cortés por todo el apoyo y las facilidades prestadas durante el desarrollo de la presente tesis.

A todas aquellas personas que directa o indirectamente contribuyeron para alcanzar esta meta.

EL ÉXITO ES EL RESULTADO DEL ESFUERZO

ÍNDICE

ÍNDICE

Contenido:

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. ANTECEDENTES.....	11
III. OBJETIVOS.....	31
IV. PARTE EXPERIMENTAL.....	33
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	40
VI. CONCLUSIONES.....	60
VII. ÍNDICE DE ESPECTROS.....	62
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	97

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Entre los medicamentos utilizados para el tratamiento de la neurosis, destacan los tranquilizantes menores a los que pertenecen las benzodiazepinas, éstas son el componente activo de una serie de fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Introducidas como ansiolíticos en terapéutica, son también sedantes y anticonvulsivas, y las acciones están relacionadas con la dosis, de las cuales casi todas son consecuencia de los efectos selectivos sobre el Sistema Nervioso Central.

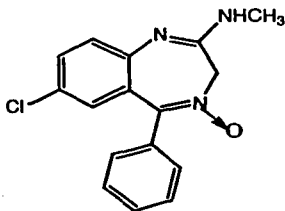
Estos compuestos heterocíclicos tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina (anillo de siete miembros que contiene dos átomos de nitrógenos). El efecto más importante de éstos compuestos es la supresión de la ansiedad, actualmente son los fármacos con más prescripciones médicas para el tratamiento de la ansiedad, los estados epilépticos o convulsivos, y los desórdenes emocionales. Éstos fármacos se utilizan en el tratamiento de los trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas como hiperquinesia, alteraciones gastrointestinales, dermatopatías gástricas y asma, que se acompañan de un estado de ansiedad, agitación. También se utilizan en padecimientos que se acompañan de crisis convulsiva, además de que algunos son utilizados como antiepilépticos.

Para la síntesis de nuevos fármacos se utilizan diversas estrategias, siendo una de las más seguras en cuanto a resultados, la modificación molecular, pues existe una gran probabilidad de que una molécula, obtenida por modificación de otra de actividad conocida presente propiedades útiles, el método de variación estructural es más racional y productivo que el ensayo de compuestos naturales o de síntesis seleccionados al azar. Además, presenta también ventajas de tipo económico, ya que tanto los métodos de síntesis como los de ensayo farmacológico de los análogos serán similares a los del compuesto de referencia.

Además de permitir conseguir fármacos con mejores propiedades que los utilizados como prototipo, el desarrollo de un programa sistemático de

modificación molecular, puede conducir a la obtención de datos sobre relaciones estructura-actividad cualitativas y cuantitativas en el grupo al que pertenecen los compuestos considerados. La modificación estructural puede llevarse a cabo de diversas formas como son: la simplificación de la molécula del prototipo, la sustitución de algunos de sus grupos funcionales, la sustitución de fragmentos de reconocido interés por su actividad.

Es el año de 1960 cuando una de las benzodiazepinas es introducida al mercado como tranquilizante con el nombre de " Librium"(1). Desde ese momento la investigación sobre las benzodiazepinas ha sido muy activa y continúa en muchos laboratorios, llevándose a cabo varias modificaciones en su estructura básica.

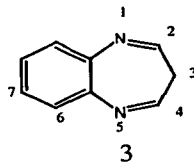
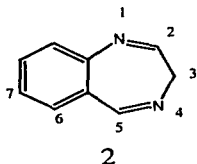


1

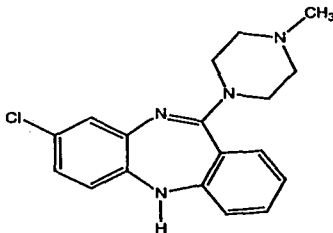
A partir de entonces se han venido sintetizando cientos de benzodiazepinas mediante algunas modificaciones estructurales, alrededor de cien han presentado actividad farmacológica. Lo cual nos dice del gran potencial presente en estos compuestos y de la importancia de su estudio químico y farmacológico. Los compuestos benzodiazepínicos poseen un espectro de actividad farmacológico similar, difiriendo solamente en la intensidad cuantitativa, originando diversos efectos: ansiolítico, sedante, hipnótico, anticonvulsivo y además como relajante muscular.

De los compuestos benzodiazepínicos, la serie más conocida es la de las 1,4-benzodiazepinas, es decir, las posiciones de los átomos de nitrógeno están en

1 y 4 (2). Esta serie es la que ha dominado el mercado, pero tienen la desventaja de provocar diversos efectos colaterales o secundarios en el hombre. Por lo cual las de la serie 1,5-benzodiazepinas (3) cobraron interés cuando se encontró que una de ellas, la "Clorzapina" (4) producía menores efectos colaterales.



Hasta la fecha se siguen sintetizando y estudiando farmacológicamente diversos análogos de la "Clorzapina", con buenos resultados, pero ninguno de ellos ha logrado superar las propiedades de ésta, por lo cual la búsqueda de nuevos análogos que sean más específicos en el tratamiento de las distintas enfermedades y que presenten menores efectos colaterales sigue siendo un tema de gran interés.



El estudio que se plantea, forma parte de un programa, cuya finalidad es la síntesis y determinación de propiedades espectroscópicas de nuevos compuestos 1,5-benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica.

Por su gran importancia analítica que presenta la Espectrometría de Masas en la identificación de los compuestos orgánicos, durante la presente investigación, ésta fue utilizada para la caracterización de los nuevos derivados

mediante la elucidación del patrón general de fragmentación, así como sus mecanismos. Este estudio también incluye experimentos de alta resolución y disociación inducida por colisión (CID).

Por otra parte se utilizaron técnicas complementarias en la identificación de dichos compuestos sintetizados, se determinaron los espectros infrarrojos, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como algunos experimentos bidimensionales: COSY, NOESY, HMQC y HMBC.

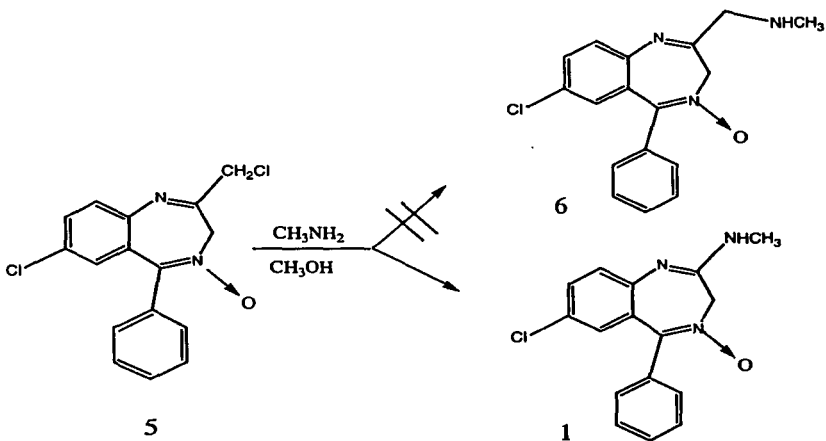
ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

A mediados de los años 50, un grupo de investigadores liderados por Leo H. Sternbach, iniciaron un proyecto, cuya finalidad era la síntesis de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas superiores a famosos agentes terapéuticos (los tranquilizantes), que empezaban a tener un creciente valor clínico.

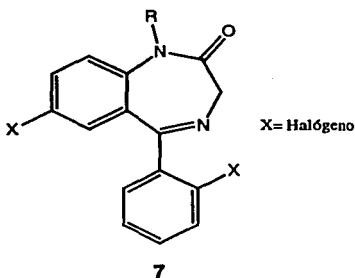
La perseverancia, aunado a un poco de suerte, los llevaron a descubrir una nueva estructura con actividad sobre el Sistema Nervioso Central, recibiendo el nombre genérico de clordiazepóxido (1), ingrediente activo del " Librium". Este fármaco con propiedades tranquilizantes (ansiolítico) salió al mercado en 1960 y miles de pacientes lo empezaron a utilizar.

La síntesis de este primer compuesto activo⁽¹⁾, se llevó a cabo por casualidad, transformando un quinazolín-3-óxido (5) en un benzodiazepin-4-óxido (1), siendo que lo que se esperaba era el compuesto quinazolín-3-óxido (6).



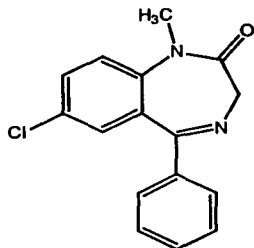
Sternbach no sólo encontró un fármaco más efectivo que muchos de los tranquilizantes existentes en el mercado, sino también abrió una amplia e intensa línea de investigación basada en la modificación molecular del sistema benzodiazepínico. La nueva clase de compuestos es fácil de sintetizar, además permitía una multitud de variaciones y transformaciones en su estructura básica, tenía perspectivas farmacológicas, y además en esos tiempos era un área relativamente poco estudiada.

Las investigaciones continuaron, trayendo como consecuencia la síntesis y evaluación farmacológica de cientos de 1,4 benzodiazepinas. La gran cantidad de compuestos sintetizados permitió conocer que estructuras semejantes a (7), presentaban un alto grado de actividad farmacológica.

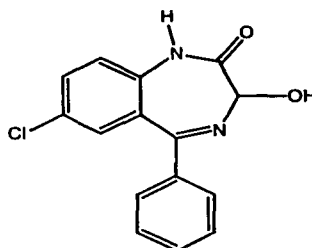


El compuesto más importante dentro de las 1,4-benzodiazepinas es el Diazepam; descubierto también por L.H. Sternbach. Éste es conocido con el nombre de "Valium", el cual resultó ser de 3 a 10 veces más potente que el cordiazepóxido, y se introdujo en el mercado en 1963. Estudios posteriores, dieron como resultado una gran variedad de compuestos sintetizados, como en el caso del Prazepam, el cual se sintetizó por alquilación del Desmetildiazepam, usando hidruro de sodio y bromuro de ciclopropil metilo, éste resultó ser activo como ansiolítico, relajante muscular y tranquilizante. La reducción del Diazepam con hidruro de litio y aluminio dio el derivado Medazepam, que resultó ser un ansiolítico.

Algunas benzodiazepinas que son utilizadas en la actualidad (EU y México)^[3y4], y que presentan estas estructuras son:

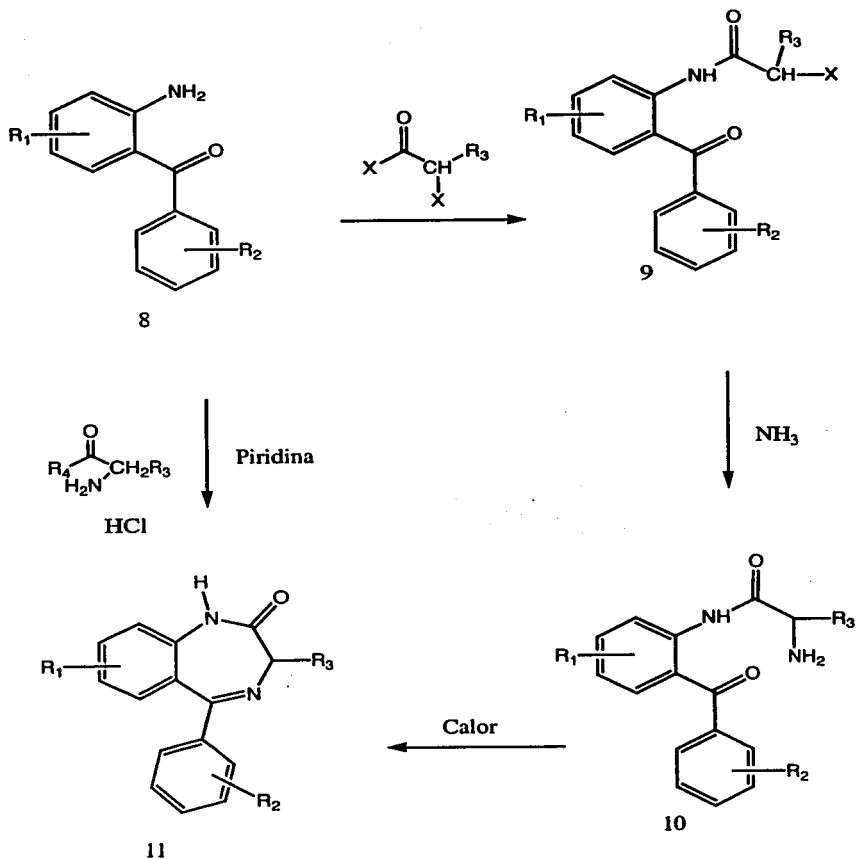


Diazepam 1963
Ansiolítico, hipnótico, relajante
muscular, sedante.



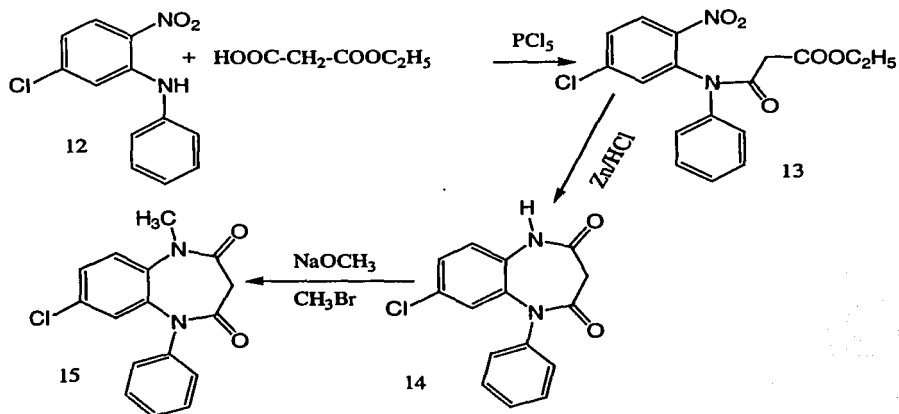
Oxazepam 1965
Ansiolítico y sedante

Estas 1,4-benzodiazepin-2-onas fueron sintetizadas por dos métodos^[5], utilizando en ambos casos orto-aminobenzofenonas (**8**) como reactivos. Al tratar a éstos con un halogenuro de α -haloacilo, originó el compuesto (**9**), que al reaccionar con amoniaco produjo la benzodiazepina (**11**) vía el aminoderivado (**10**). El método alternativo involucró tratar la aminobenzofenona (**8**) con el clorhidrato del éster de un α -aminoácido en piridina, para formar directamente el derivado (**11**). El primer método dio mejores rendimientos, pero el segundo fue ideal para preparar benzodiazepinas con sustituyentes en la posición 3, dado que estaban comercialmente disponibles muchos α -aminoácidos con gran variedad de sustituyentes en el carbono α .



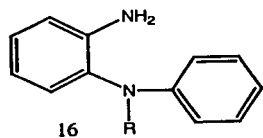
Una de las variaciones estructurales realizadas sobre las 1,4-benzodiazepinas, fue el cambio de posición de uno de los nitrógenos del anillo diazepínico a un carbono adyacente al anillo benzénico, para dar origen a las 1,5-benzodiazepinas.

El Clobazam^[6] (15) es un ejemplo de las 1,5-benzodiazepinas, fue sintetizada en 1970 por K.H. Weber. Esta benzodiazepina es el ingrediente activo del "Frisium", que en la actualidad se utiliza como tranquilizante menor. Su síntesis se lleva a cabo a partir de las N-(2-nitro-5-clorofenil)-fenilamina (12) y el monoéster etílico del cloruro de malonilo preparado "in situ". Después de esto, la reducción del grupo nitro del compuesto (13), lleva a una condensación intramolecular con cierre de anillo para dar el compuesto (14), por último se lleva a cabo la metilación de la posición 1.



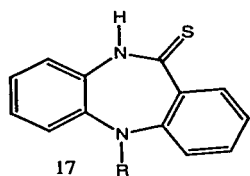
En la búsqueda de nuevos derivados, se logró la síntesis de la "Clozapina"^[7] (4). Ésta es una 1,5-benzodiazepina, que presenta actividad neuroepiléptica (sedante y ansiolítico), teniendo como ventajas, el poseer menores efectos secundarios que las 1,4-benzodiazepinas^[8].

Lo anterior trajo como consecuencia, que se iniciara una nueva línea de investigación basada en la síntesis de análogos de la "Clozapina", como el compuesto **19**. J. Schmutz inició una serie de estudios^[9] de diversos compuestos que mantienen en su estructura básica el tricyclo 1,5-dibenzodiazepínico, lamentablemente ninguno de ellos igualó las propiedades farmacológicas de la "Clozapina". Para obtener el derivado **19** se utilizó la siguiente ruta de síntesis:

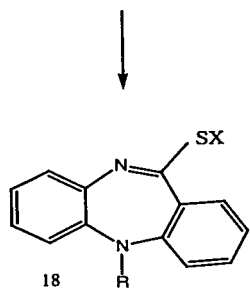
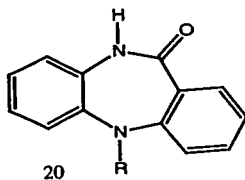


1) $\text{COCl}_2/\text{CS}_2/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$

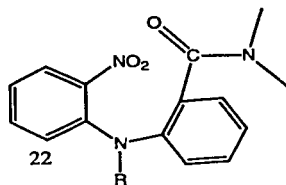
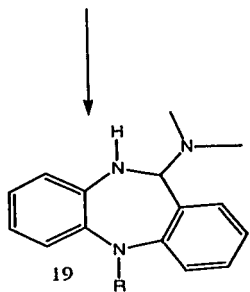
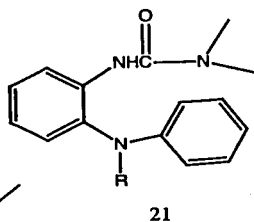
2) AlCl_3



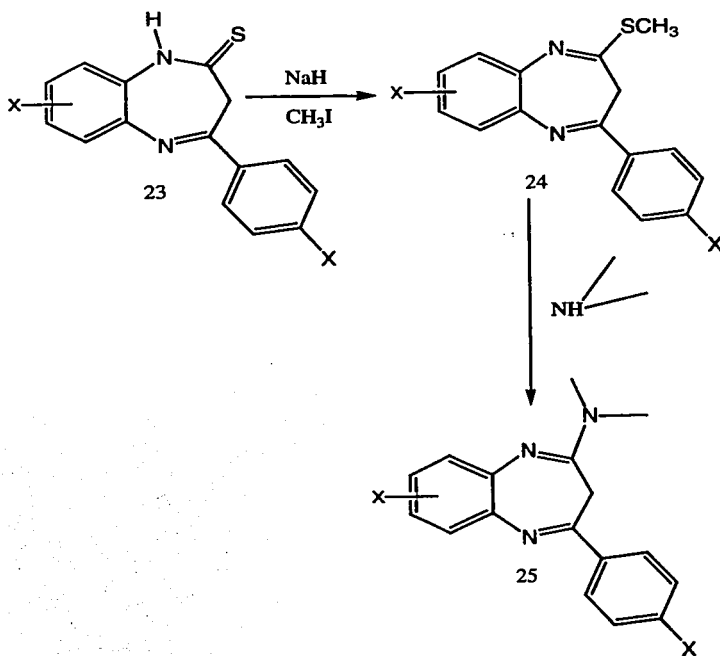
P_2S_5



POCl_3



En fechas posteriores, Ellefson propuso la síntesis de una serie de derivados (25) que contienen en su estructura básica una combinación estructural de la "Clozapina" (4) y de las 1,4-benzodiazepinas activas^[10] (7). Dicha síntesis se llevó a cabo a partir de una 1,5-benzodiazepin-2-tiona (23).



Los resultados al final indican que la actividad farmacológica sufrió un ligero decremento respecto a la "clozapina", no obstante la búsqueda de nuevos análogos igual o más efectivos que ella no se ha abandonado. Tan es así, que en el Instituto de Química de la UNAM, el Dr. Eduardo Cortés C. y colaboradores^[11-18], continúan en la búsqueda de nuevos compuestos con actividades neurológicas mejoradas. Las variaciones incluyen, fusión de anillos a algunas de las caras de la 1,5-benzodiazepina, uso de diferentes sustituyentes y la combinación de estructuras con diferentes actividades farmacológicas.

Según varios reportes concernientes a la actividad farmacológica es alta en las benzodiazepinas con un sustituyente cloro en la posición C-7 del anillo bencénico del derivado benzodiazepínico^[2,19-21]. Por tanto en los compuestos sintetizados durante la presente tesis, se conservó dicho sustituyente, ya que éste le confiere propiedades farmacológicas muy altas. La variante que se llevó a cabo, fue la sustitución del grupo carbonilo del C-2 por un grupo tiocarbonilo, ya que De Sarro reportó haber encontrado efectos anticonvulsivos en derivados 4-aril-1,benzodiazepin-2-onas²².

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

Como hipnóticos, las benzodiazepinas están indicadas principalmente por términos transitorios cortos de insomnio, por lo cual es limitado su uso a pocos días, no excediendo las 2 semanas. Los recomendados en este caso son: el temazepam, loprazolam y lormetazepam, el diazepam también es efectivo solo o dosificado por periodos no continuos.^{23,24,25}

En general las benzodiazepinas son usadas como ansiolíticos, reacciones de stress agudo, ansiedad episódica, fluctuaciones en ansiedad generalizada y en el tratamiento inicial de pánico severo. Para este fin, el diazepam es el fármaco de elección.

Las benzodiazepinas además son utilizadas en el tratamiento de la epilepsia. También se usan en el periodo preoperatorio (en anestesia); con frecuencia se administran la noche anterior o poco antes de la inducción de la anestesia, para aliviar la ansiedad, causar somnolencia y producir amnesia de los sucesos ocurridos el día de la cirugía.

Por otro lado en el caso de desórdenes motores, las benzodiazepinas actúan como relajantes musculares, como es el caso del diazepam y prazepam. También son utilizadas en el tratamiento de la psicosis aguda con dosis únicas.

La ventaja clínica de las benzodiazepinas es su gran eficacia y su acción rápida; entre sus desventajas están: causan tolerancia, dependencia y recientemente se ha reportado que causan daños teratológicos.^[26-29]

Mecanismo de acción:

En el Sistema Nervioso Central (S.N.C), las benzodiazepinas facilitan la acción del GABA (ácido γ -aminobutírico) a nivel de los sitios receptores postsinápticos, ya que el GABA tiene una acción inhibitoria sobre el sistema nervioso central, como consecuencia de una hiperpolarización de la membrana neuronal que hace a la neurona incapaz de excitarse, reduciéndose la actividad nerviosa en el cerebro.²⁷

Los receptores GABA-A están acoplados al canal iónico de cloruros y su activación da lugar a un incremento en la entrada de dichos iones. Las benzodiazepinas se unen fuertemente a una parte específica del receptor GABA-A, aumentando con esto la afinidad del GABA por su receptor, resultando así con igual concentración de GABA una mayor unión con el receptor y un efecto más intenso, de esa manera la actividad cerebral disminuye, explicándose así la acción tranquilizante.^{27,20,31} (Ver figuras 1a, 1b y 2; página 97 y 98)

ESPECTROSCOPIA

La espectroscopía es la medición e interpretación de la radiación electromagnética absorbida o emitida cuando las moléculas, átomos o iones de una muestra se desplazan de un estado energético permisible a otro.

Estas interacciones producen espectros atómicos y moleculares que son la representación gráfica 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.^{32, 40}

La espectroscopía se divide en dos clases:

- a) **Emisión**
- b) **Absorción**

Los espectros de emisión se obtienen excitando 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. Por su parte, los 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

Estos métodos espectroscópicos de análisis orgánico son de gran aplicación, pues sólo requiere de pequeñas cantidades de muestra para llevar a cabo el estudio, en tiempos muy cortos. Lo más importante de estas técnicas es la cantidad de información estructural que proporcionan, y que además se pueden derivar hacia algunas técnicas de cuantificación directa de mezclas.^{32, 33}

Infrarrojo

Esta consiste en irradiar la materia con una energía en el rango de frecuencia de 200 a 4000 cm^{-1} , lo que originará en las moléculas un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación. Sólo en estas circunstancias, el campo eléctrico alternante de la radiación puede

interaccionar con la molécula, y causar así cambios en la amplitud de alguno de sus movimientos, de a cuerdo a los grupos funcionales presentes, y la radiación de diferentes frecuencias incidentes.

Existen dos tipos de " vibraciones moleculares"³⁴

- 1. Alargamiento**
- 2. Flexión**

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

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

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

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

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular. La detección diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo.^{34, 35}

Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética nuclear se fundamenta en el cambio de orientación del momento magnético nuclear al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria aplicada a 90° con respecto al campo principal, lo que provoca el desdoblamiento de líneas de los espectros atómicos de muchos núcleos. 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.³⁴

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 número del espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero.

Cuando esta metodología se aplica al análisis del núcleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=1/2$) permite la definición de dos estados energéticos diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético. Las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, convenientemente detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Protónica (R.M.P).

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

El modelo de una carga nuclear, de distribución uniforme, la cual se encuentra girando sobre su eje e induce un momento magnético dipolar; en ausencia de campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interactúen 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 .^{36,37}

$$\omega_0 = \gamma H_0.$$

ω_0 = Velocidad angular de precesión.

γ = Constante giromagnética del núcleo

H_0 = Campo magnético.

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

$$\nu_0 = \gamma H_0 / 2\pi \quad \text{y} \quad \gamma = 2\pi\mu / h$$

Por consiguiente:

$$\omega_0 = 2\pi\nu_0$$

Lo que significa que si introducimos la frecuencia correcta, se puede alcanzar el valor de la velocidad angular (ω_0) que caracteriza a cada núcleo, observándose así el fenómeno de resonancia.

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

1). Desplazamiento químico. Es la distancia en ppm, δ , τ o cps que existe entre la posición de la señal de la muestra y la referencia cero (tetrametilsilano). De la misma forma que los núcleos atómicos inducen campos magnéticos dipolares, los electrones moleculares por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético H_0 . Por consiguiente, podremos diferenciar cada tipo de protón en función del ambiente electrónico que lo rodea, así los protones próximos a un ambiente rico en electrones requerirán una cantidad de energía diferente a aquellos que se encuentran en orbitales sp^3 covalentes.

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

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 éste 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 de aparear su espín con el espín del protón más próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón se afectará el espín de otro electrón enlazante, y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino. Este tipo de acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas sp^3 y en sistemas insaturados aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de 4 ligaduras.

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

$$\text{No. de señales} = 2nI + 1$$

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

3). Integración. La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra, es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula. Puesto que la cantidad de energía absorbida por un tipo de protones es cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del equipo, será proporcional al número de esos protones presentes en la molécula, esta propiedad permite definir el número de grupos del mismo tipo presentes en una muestra si se reconoce a una señal como debida a un hidroxilo o a un metilo.^[36;37]

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas a diferencia de las otras metodologías espectroscópicas, es un método de análisis destructivo. El principio sobre el cual opera, fue 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 carga ". Entonces la espectrometría de masas es una técnica que busca generar iones a partir de las moléculas de una muestra y posteriormente separar e identificar las distintas relaciones masa/carga (m/z) de los iones generados por la muestra.

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

El punto más importante de la espectrometría de masas, la constituye la generación de iones a partir de las moléculas de una muestra, proceso de ionización. En la mayoría de los espectrómetros de masas comerciales, esto se

logra permitiendo o procurando la interacción de electrones con un alto contenido energético (70 eV) con las moléculas de la muestra. La energía que se aplica en el proceso de ionización es mucho mayor que la energía necesaria para provocar la ionización, razón por la cual, las moléculas se fragmentan produciendo iones de distinto tipo, y por supuesto con relaciones m/z muy distintas. En este proceso de ionización de las moléculas aparecen iones positivos y negativos, además de fragmentos neutros.^{38, 39}

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 iones radicales iónicos (cuando se ha perdido un electrón en el fragmento) y cationes (cuando el fragmento ha perdido dos electrones).

Los fragmentos cargados positivamente son repelidos fuera de la cámara de ionización, y acelerados por un voltaje de 1 a 10 KV, y el haz de iones formado, es alineado al pasar por una abertura selectiva a través de la cual entra al campo magnético. El resultado de esto es un abanico de rayos de iones, cada uno de los cuales está formado por iones que tienen la misma relación de masa a carga (m/z). Los rayos de iones son pasados uno a uno a través de una abertura, y enfocados hacia la placa colectora que emite un electrón por cada ion que choca con ella, formándose una corriente electrónica pequeñísima que se aumenta en un multiplicador electrónico; esta corriente recibida por el graficador nos produce el espectro de masas, en el cual el tamaño de cada pico es una medida relativa del número de iones (abundancia) de cada haz.³⁴

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

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

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

3. Fotoionización de una sustancia orgánica con luz ultravioleta de longitud de onda suficientemente corta.

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

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

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

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

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

3) Iones fragmento. Corresponden a todos aquellos iones de masa integral y valor inferior al correspondiente ion molecular que resultan de procesos de

descomposición unimolecular, dentro de la cámara de ionización y contiene la información relativa a la estructura de la molécula original.

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

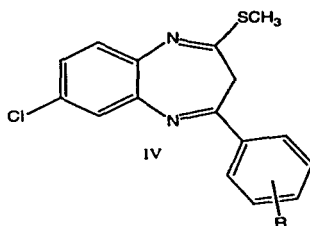
5) Iones múltiples cargados. Es común, para moléculas altamente conjugadas, que durante el proceso de ionización pierdan más de un electrón. Los iones resultantes cuando provienen de especies de masa impar, se detectan en la escala m/z a valores muy pequeños, y con abundancias variables. La aparición de estos iones en los espectros de masa dan una idea de la aromaticidad y/o conjugación de la molécula original.

6) Iones de reagrupamiento. Estos iones resultan de reacciones de descomposición unimolecular a partir de iones moleculares o fragmentos, que se caracterizan por pérdidas de masa pares racionalizadas a través de reagrupamientos intramoleculares de radicales.^{38,39}

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1.- Realizar la síntesis de los derivados de 2-tiometil-3H-4-[(m;p-R)-fenil] - 7-cloro-1,5-benzodiazepina.



COMPUESTO #	R
1	p-CH ₃
2	p-Cl
3	p-OCH ₃
4	p-Br
5	H
6	p-F
7	m-CH ₃
8	m-Br

2.- Elucidar las estructuras de dichos compuestos, utilizando técnicas analíticas como: Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear Protónica y de Carbono 13, así como la Espectrometría de Masas de alta resolución utilizando la técnica de colisión-induciendo ionización (CID).

3.- Finalmente proponer el Patrón General de Fragmentación, y los mecanismos que dan origen a los principales iones en los espectros de masas de los compuestos antes citados.

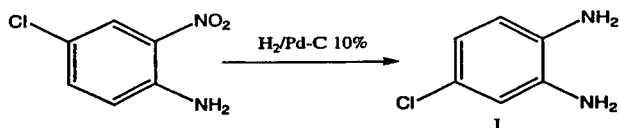
PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

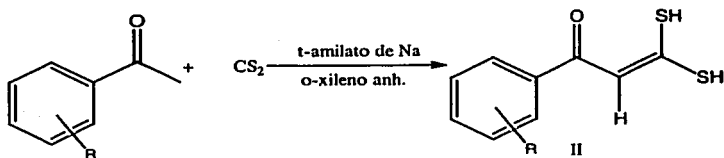
RUTA DE SÍNTESIS

La síntesis de los derivados de 2-tiometil-3H-4-[(m;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina, se llevó a cabo a través de 4 pasos, que a continuación se describe.

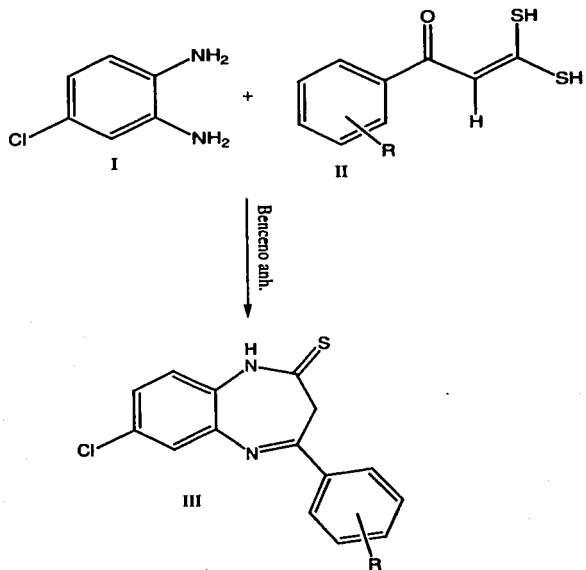
1.-



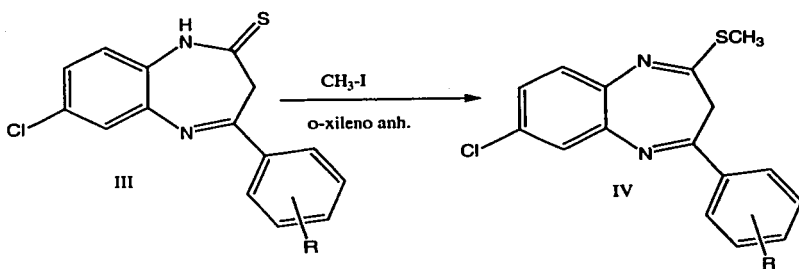
2.-



3.-

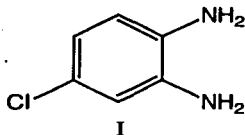


4.-



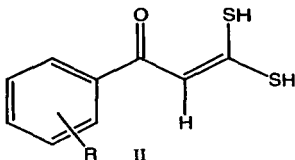
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

1.- Obtención de 4-cloro-1,2-fenilendiamina:



En un dispositivo especial para hidrogenación se coloca 58.14 mg de Pd/C-10% suspendidos en etanol, se prehidrogenan durante 60 minutos a 60 lb/plg² de presión, después de transcurrido dicho periodo, se adiciona 500 mg de 4-cloro-2-nitroanilina (0.0029 mol) previamente disuelta en etanol, de nueva cuenta se pone a hidrogenar a la misma presión por 24 horas. Al término de este tiempo se detiene la reacción, y se filtra a vacío sobre celita, la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto deseado. Los rendimientos van de un 90 a un 95%, el compuesto obtenido es un semisólido.

2.- Obtención de los derivados de la 3,3-dimercapto-1-[(m-;p-R)-fenil]-2-propen-1-ona.

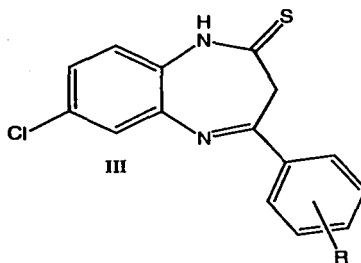


En un matraz de dos bocas, provisto de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento, agitación magnética y un embudo de adición, se coloca 75 ml de o-xileno anhidro, además de 0.05 mol de Na metálico en trozos pequeños, se pone a reflujo hasta la formación de perlas de sodio, inmediatamente se añade 0.05 mol de alcohol ter-amílico. La reacción se continúa durante 8 horas.

Posteriormente se decanta el residuo de sodio y en la solución se tiene el ter-amilato de sodio. El matraz que contiene el ter-amilato recién obtenido se coloca en un baño de hielo exterior, con agitación magnética, y por medio de un embudo de adición se agrega gota a gota 0.025 mol de (m;p-R)- acetofenona, disuelta previamente en o-xileno anhidro, 6 ml de CS₂ y 75 ml más de o-xileno anhidro, al término de todo esto, se retira el baño de hielo, y se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.

Transcurrido este tiempo, se hacen extracciones a la mezcla de reacción, con 20 ml de agua destilada, hasta que la solución quede incolora. Se juntan las fracciones acuosas y se llevan a un pH de 2 con H₂SO₄ al 10%, obteniéndose un precipitado de color naranja, el cual se filtra a vacío y los cristales obtenidos se lavan con hexano, obteniéndose el intermediario II deseado, los rendimientos son del 40 al 80%, obteniéndose el menor porcentaje con los sustituyentes halógenos.

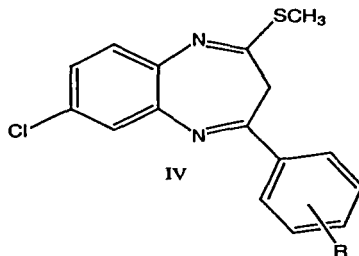
3.- Obtención de los derivados de la 2,3-dihidro-4-(m;p-R-fenil)-7-cloro-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (III).



En un matraz de dos bocas de 250 mL, equipado de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se coloca 0.024 mol del compuesto 3,3-dimercapto-1-(m;p-R-fenil)-2-propen-1-ona disueltos en benceno anhidro, se pone a reflujo con agitación magnética durante 1 hora, después se agrega gota a gota 0.024 mol del compuesto 4-cloro-1,2-fenilendiamina disueltos en benceno anhidro.

El reflujo se continúa durante 5 horas a una temperatura de 130-135 °C. Al concluir el tiempo de reacción se deja enfriar y se obtiene un precipitado grisáceo, el cual se filtra a vacío y se lava con hexano, obteniéndose el compuesto III, correspondiente. Los rendimientos obtenidos son de 50 a 75%.

4.- Obtención de los derivados de la 2-tiometil-3H-4-[(m;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina.



En un matraz bola de dos bocas de 250 ml, equipado de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se coloca 0.005 mol del compuesto 2,3-dihidro-4-(p-R₁-fenil)-7-cloro-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona disuelto en 150 mL de o-xileno anhidro; se pone a reflujo por una hora, transcurrido este tiempo, se adiciona lentamente 0.021 mol de hidruro de sodio previamente lavado con hexano. Se deja a reflujo por otra hora más y se deja enfriar, enseguida se le adiciona 0.014 mol de yoduro de metilo disueltos en 3 ml de o-xileno anhidro. La reacción se continúa a reflujo por otra hora más y se para. Al enfriarse ésta, se filtra a vacío, y finalmente la solución obtenida se concentra a presión reducida, obteniéndose un semisólido de color café rojizo, el cual corresponde a nuestro producto final. Los rendimientos fueron de 90 al 98%.

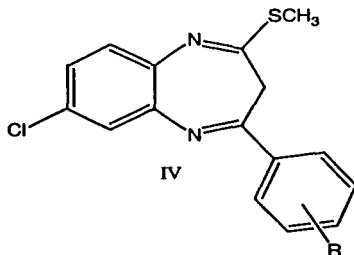
RESULTADOS

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

A. Rendimientos y características de los compuestos finales

Los 8 compuestos finales obtenidos, derivados de 2-tiometil-3H-4-[(m;-p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina, son semisólidos de color café oscuro, por lo tanto no fue posible determinar sus puntos de fusión. En la tabla 1 se reportan algunas características de cada uno de los nuevos compuestos.

Tabla 1. Rendimientos y aspectos físicos de los compuestos finales



R	PESO MOLECULAR	RENDIMIENTO	ASPECTO FÍSICO
p-CH ₃	314	90.0%	Semisólido
p-Cl	334	99.0%	Semisólido
p-OCH ₃	330	90.3%	Semisólido
p-Br	378	95.6%	Semisólido
H	300	90.0%	Semisólido
p-F	318	98.4%	Semisólido
m-CH ₃	314	98.3%	Semisólido
m-Br	378	94.0%	Semisólido

B. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)

Los espectros de IR se determinaron en película o en disolución con cloroformo (CHCl_3). Los espectros de los nuevos compuestos presentan una banda en $1304\text{-}1316\text{ cm}^{-1}$ generada por las vibraciones de tensión S-CH_3 ; una banda aguda a $1587\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ de tensión debida a C=N , dos bandas agudas en $1183\text{-}1186$ y $1192\text{-}1296\text{ cm}^{-1}$ de tensión de C-N , dos bandas agudas en $1452\text{-}1460$ y $1564\text{-}1585$ de tensión de -C=C- y las correspondientes absorciones para los sistemas aromáticos presentes. En la tabla 2 se detallan las absorciones características en cm^{-1} de cada uno de los nuevos compuestos y en la sección de Espectros se anexa un espectro representativo de IR.

Tabla 2.- Bandas de absorción de IR de los compuestos finales (IV)

$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$						
R	CHAROM	C-H	C=N	-C=C-	C-N	$\text{CH}_3\text{-S}$
p- CH_3	3040	2933	1596	1568 1460	1256 1176	1316
p-Cl	3000	2929	1592	1564 1454	1230 1183	1310
p- OCH_3	3060	2928	1595	1568 1456	1246 1185	1316
p-Br	3065	2929	1587	1564	1232 1183	1310
H	3064	2931	1597	1574 1452	1226 1184	1304
p-F	3080	2929	1600	1585 1457	1193 1186	1310
m- CH_3	3040	2928	1595	1568 1457	1192 1185	1316
m-Br	3066	2960	1597	1566 1457	1296	1311

C. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H Y ^{13}C

Los disolventes utilizados para efectuar los espectros de RMN, fueron CDCl_3 junto con Dimetilsulfoxido. En la tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos de ^1H y en la tabla 4 los desplazamientos químicos de ^{13}C en ppm de cada uno de los nuevos compuestos, la asignación de dichas señales se realizó con ayuda de las técnicas bidimensionales como son: COSY y NOESY (para ^1H) y para ^{13}C se utilizaron las técnicas de HMQC y HMBC.

En los espectros de RMN de ^1H de los nuevos compuestos presentan las siguientes características:

- Una señal entre 2.41-2.45 ppm originada por los hidrógenos del $-\text{SCH}_3$ presente en la molécula.
- Señales entre 2.25-2.40 ppm originadas por los hidrógenos cuando el sustituyente es un metilo.
- Señales entre 6.99-8.08 originadas por los protones aromáticos.

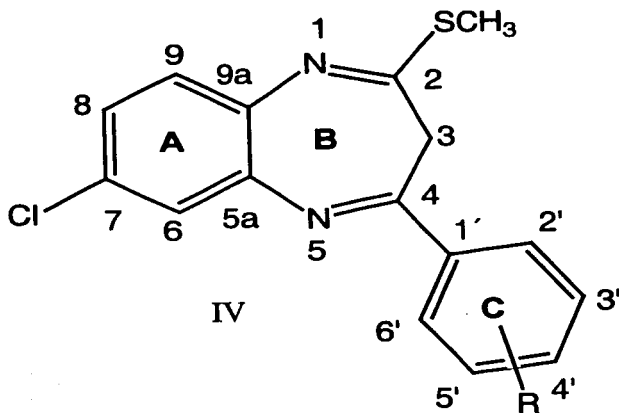
NOTA: En la tabla 3, se indica entre paréntesis la multiplicidad de las señales con la siguiente nomenclatura:

(s)= singulete (d)= doblete (dd)= doble de doble

Con lo que respecta a la RMN ^{13}C , presenta las siguientes características:

- Una señal entre 13.25-13.95 ppm que corresponde al carbono del grupo tiometil (SCH_3) unido al anillo diazepínico en la posición 2.
- Una señal entre 39.26-39.63 ppm que corresponde al carbono del metileno del anillo diazepínico.
- Las señales de los carbonos aromáticos, aparecen entre 124.95-161.50 ppm.

Estructura numerada para las tablas 3 y 4
2-tiometil-3H-4-[(m-;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina (IV).



(R= p-Cl, p-CH₃, p-OCH₃, p-Br, H, p-F, m-CH₃, m-Br)

Tabla 3. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹H de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(m;-p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina (IV).

δ (PPM)								
R	p-CH ₃	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	H	p-F	m-CH ₃	m-Br
-CH ₃ (s)	2.42	-----	-----	-----	-----	-----	2.42	-----
S-CH ₃ (s)	2.45	2.44	2.46	2.46	2.41	2.46	2.45	2.47
O-CH ₃ (s)	-----	-----	3.87	-----	-----	-----	-----	-----
H ₆ (d)	7.48 J=2.5 Hz	7.42 J=2.7 Hz	7.46 J= 2.4 Hz	7.49 J= 2.4 Hz	7.48 J= 2.1 Hz	7.48 J= 2.4 Hz	7.50 J= 2.4 Hz	7.50 J= 3.0 Hz
H ₈ (dd)	7.18 J= 2.5 Hz J= 8.5 Hz	7.22 J= 2.7 Hz J= 8.7 Hz	7.18 J= 2.4 Hz J= 8.7 Hz	7.23 J= 2.3 Hz J= 8.6 Hz	7.30 J= 2.4 Hz J= 8.4 Hz	7.14 J= 2.1 Hz J= 8.7 Hz	7.20 J= 2.4 Hz J= 8.7 Hz	7.22 J= 2.4 Hz J= 8.7 Hz
H ₉ (d)	7.33 J= 9.0 Hz	7.34 J= 8.7 Hz	7.32 J= 8.7 Hz	7.35 J= 8.6 Hz	7.33 J= 8.7 Hz	7.33 J= 8.7 Hz	7.33 J= 9.0 Hz	7.34 J= 9.3 Hz
H _{2'} H _{6'} (dd) AA'BB	7.97 J= 8.5 Hz	8.08 J= 8.7 Hz	8.05 J= 9.0 Hz	7.61 J= 8.8 Hz	8.13 J= 8.1 Hz	8.09 J= 9.0 Hz	8.00 J= 8.1 Hz	8.00 J= 8.5 Hz
H _{3'} H _{5'} (dd) AA'BB'	7.97 J= 8.5 Hz	8.08 J= 8.7 Hz	8.05 J= 9.0 Hz	7.61 J= 8.6 Hz	8.13 J= 8.5 Hz	8.09 J= 8.4 Hz	8.00 J= 8.4 Hz	8.00 J= 8.7 Hz

Tabla 4. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹³C de los derivados 2-tiometil-3H-4-[(m-;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina (IV).

δ (PPM)								
R	p-CH ₃	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	H	p-F	m-CH ₃	m-Br
S-CH ₃	13.64	13.25	13.27	13.95	13.33	13.92	13.89	13.95
C ₃ (CH ₂)	39.26	39.51	38.74	39.45	39.50	39.63	39.51	39.57
C ₂	157.01	156.94	156.66	156.73	156.10	156.78	157.95	156.69
C ₄	154.61	153.28	153.75	153.50	154.60	153.52	154.75	153.03
C _{5a}	140.61	138.63	140.23	140.39	140.51	140.54	140.76	140.27
C ₆	127.66	127.12	127.10	127.96	127.25	127.20	127.93	128.03
C ₇	129.72	131.00	130.51	135.70	130.14	130.36	129.90	131.13
C ₈	125.17	125.11	124.95	125.02	125.31	124.98	125.47	126.43
C ₉	128.77	128.68	128.45	129.02	128.67	129.96	128.95	129.66
C _{9a}	138.98	136.37	138.52	138.21	138.85	139.13	139.16	139.19
C _{1'}	133.72	134.51	161.50	135.60	135.83	133.04	133.93	133.87
C _{2'}	127.91	128.31	129.37	129.51	128.20	127.96	128.15	129.01
C _{3'}	129.23	128.25	113.45	131.90	129.13	130.27	129.44	130.12
C _{4'}	141.38	139.93	161.50	130.74	140.60	141.40	141.59	141.28
C _{5'}	129.23	128.25	113.45	131.90	129.13	130.27	129.44	130.12
C _{6'}	127.91	128.31	129.37	129.51	128.20	127.96	128.15	129.01

Espectrometría de Masas

El análisis por Espectrometría de Masas de los nuevos compuestos reveló un comportamiento similar en su fragmentación. En la tabla 5 se reportan las abundancias relativas (%) de los fragmentos más importantes de cada uno de los nuevos compuestos. En sección de Espectros se anexan los Espectros de Masas de estos nuevos derivados.

Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los Espectros de Masas de los compuestos finales (IV).

m/z %								
R	p-CH ₃	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	H	p-F	m-CH ₃	m-Br
M ⁺	100	100	100	20	100	100	100	75
[M-1] ⁺	11.9	1.3	1.8	0.4	16.9	8.1	10	6.3
[M-15] ⁺	16.9	1.8	2.7	1.86	18.8	14.4	20	6.9
[M-33] ⁺	18.9	2.5	2.1	1.86	26.9	16.2	18.8	6.9
[M-47] ⁺	31.2	1.9	3.9	1.2	46.9	2.5	37.5	5
[M-61] ⁺	8.1	1.2	2.5	-----	1.8	1.8	8.1	1.2
[M-72] ⁺	21.2	3.9	2.7	6.2	36.3	3.1	23.8	17.5
[217+R] ⁺	6.2	4.6	0.2	-----	23.1	17.5	8.1	-----
[104+R] ⁺	13.8	5.6	0.3	10.5	1.25	8.1	7.5	9.4
[76+R] ⁺	20.6	2.6	-----	6.8	10.6	6.9	10.6	6.3

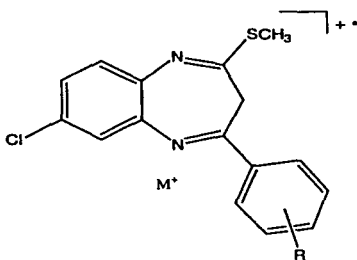
Discusión del Patrón de Fragmentación en Espectrometría de Masas

Para proponer el patrón y los mecanismos de fragmentación de los derivados de 2-tiometil-3H-4-[(m-;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina, se utilizaron las técnicas de alta resolución (la cual nos da la masa exacta e información sobre los elementos que con forman cada fragmento, indicándonos las proporciones en las que se encuentran) y la de Disociación Inducida por Colisión (CID); esta técnica nos permite conocer los iones que dan origen a cada uno de los fragmentos de m/z más importantes.

Para mayor detalle, se anexa en la sección de Espectros uno de estos estudios que se llevaron a cabo.

1. Ion Molecular

En 6 de los compuestos obtenidos el Ion Molecular presenta el 100% de abundancia, en los dos compuestos en los cuales el Ion Molecular no representa el 100%, son en donde el sustituyente $R=Br$, aún con esto, se puede afirmar que la estructura heterocíclica le da cierta estabilidad a dichos compuestos. En el Esquema 1 se muestra el ión molecular:



Esquema 1

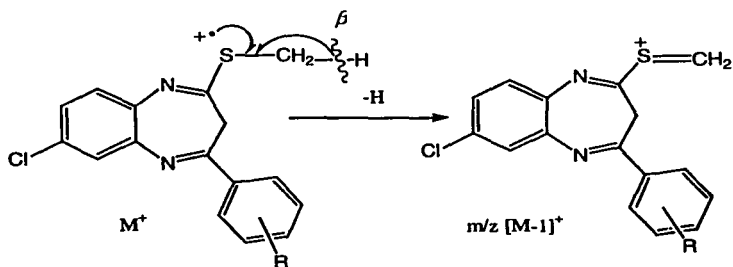
2. Formación del ion de m/z $[M-1]^+$

El ion de m/z $[M-1]^+$ puede originarse vía dos rutas (se ilustran ambos mecanismos de fragmentación en el Esquema 2):

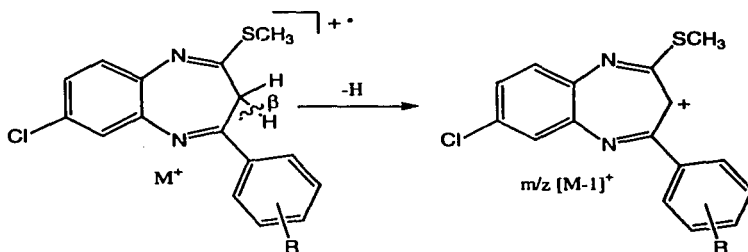
Ruta 1.- A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno debido a una ruptura "β" con respecto al heteroátomo azufre, en la unión C-H del grupo S-CH₃.

Ruta 2.- A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno "ácido" debido a una ruptura "β" con respecto a la doble ligadura del anillo benzodiazepínico, en la unión C₃-H del -CH₂ del anillo benzodiazepínico.

Ruta 1:



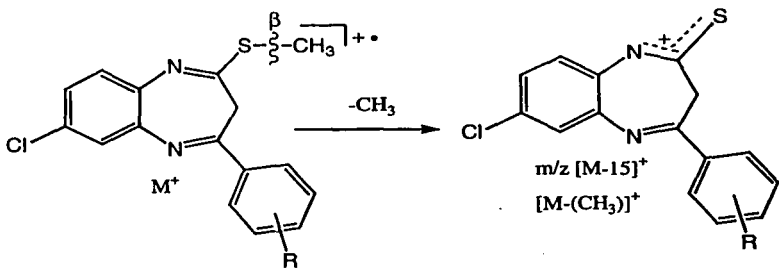
Ruta 2:



Esquema 2

3. Origen del ion de m/z $[M-15]^+$

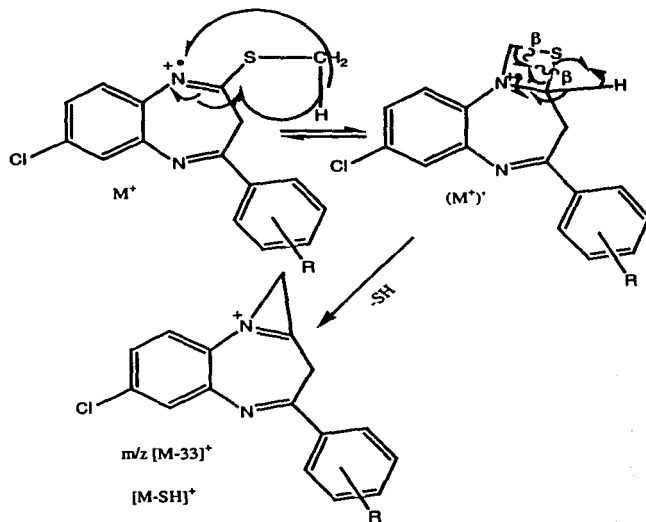
El ion de m/z $[M-15]^+$ se origina a partir del Ion Molecular (M^+), al perder éste un grupo metilo, debido a una ruptura "β" con respecto a la doble ligadura del anillo diazepínico, en la unión S-C del grupo S-CH₃. En el Esquema 3 se muestra el mecanismo de fragmentación propuesto para la formación de dicho fragmento.



Esquema 3

4. Formación del ion de m/z $[M-33]^+$

Este mecanismo de fragmentación se propone que sea debido a un rearrreglo que sufre el grupo S-CH₃ del Ion Molecular (M^+), para dar una forma isomérica del ión molecular (M^+); para posteriormente verificarse una ruptura "β" al heteroátomo de N₁, eliminándose -SH, para dar origen al ion de m/z $[M-33]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

5. Origen del ion de $m/z [M-47]^+$

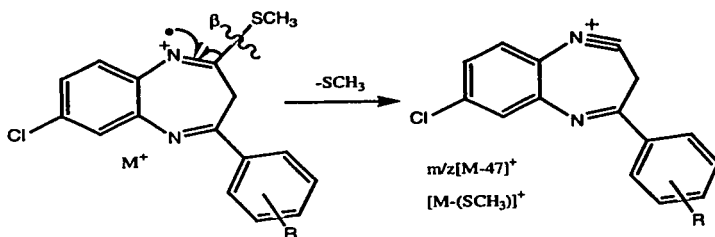
El ion de $m/z [M-47]^+$ puede originarse a través de tres rutas, estas posibles rutas se ilustran en los Esquemas 5 y 5.1:

Ruta 1. A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo la pérdida del grupo $S-CH_3$, debido a una ruptura "β" al heteroátomo N_1 , en el enlace C_2-SCH_3 (Esquema 5).

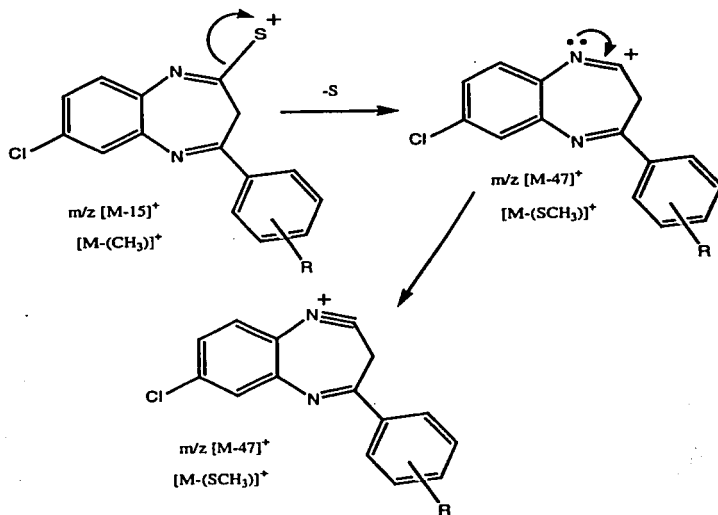
Ruta 2. A partir del ion de $m/z [M-15]^+$ mediante la pérdida del azufre cargado positivamente, pasando a través de un intermediario (Esquema 5).

Ruta 3. A partir del ion de $m/z [M-33]^+$, mediante la pérdida de un metileno, pasando a través de una estructura en equilibrio (se muestra en el Esquema 5.1)

Ruta 1:

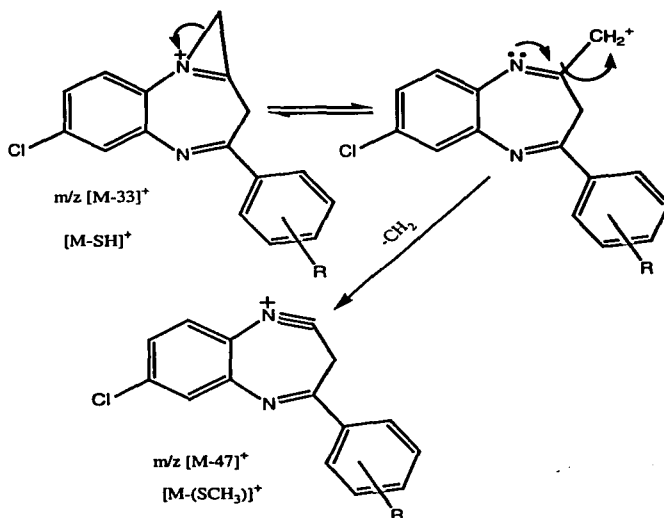


Ruta 2:



Esquema 5

Ruta 3:



Esquema 5.1

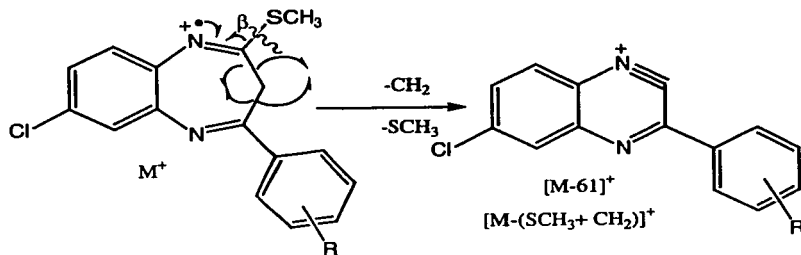
6. Formación del ion de $m/z [M-61]^+$

El ion de $m/z [M-61]^+$ se puede originar mediante dos mecanismos (ambos mecanismos de fragmentación se muestran en el Esquema 6):

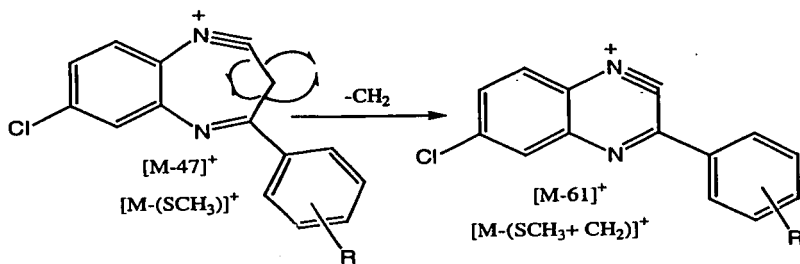
Ruta 1. A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo una ruptura "β" al heteroátomo N_1 , en el enlace C_2-SCH_3 , dando como resultado la pérdida de un grupo tiometil, así como la eliminación del metileno del C_3 ; para dar lugar a la formación del ion de $m/z [M-61]^+$.

Ruta 2. En este caso se origina a partir del ion de $m/z [M-47]^+$, mediante la pérdida del metileno del C_3 .

Ruta 1:



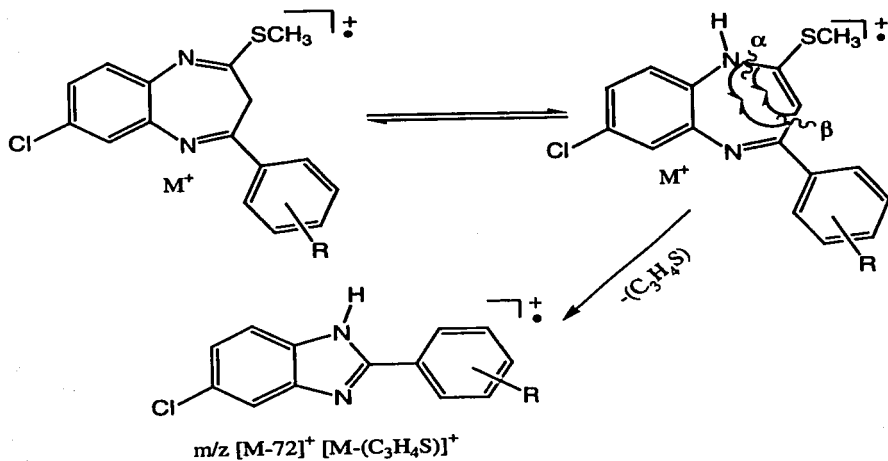
Ruta 2:



Esquema 6

7. Origen del ion de m/z $[M-72]^+$

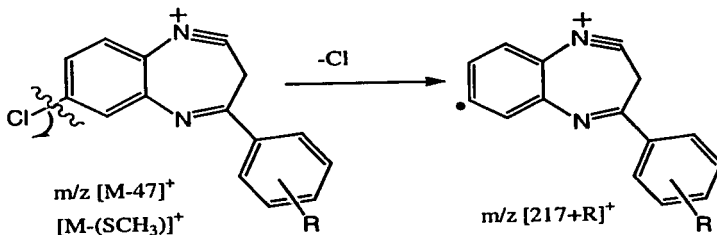
A partir del Ion Molecular (M^+) se tiene un equilibrio en el cual se llevan cabo dos rupturas, una ruptura "α" al heteroátomo N_1 y después una ruptura "β" al heteroátomo N_5 , eliminando C_3H_4S para originar el ion m/z $[M-72]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 7.



Esquema 7

8. Origen del ion de $m/z [217+R]^+$

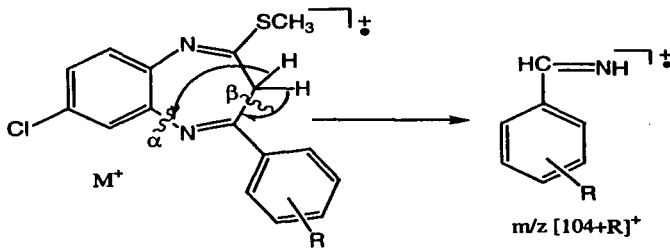
Este ion se origina a partir del ion de $m/z [M-47]^+$ mediante la pérdida del cloro, debido a una ruptura homolítica en el enlace C-Cl. Dicho mecanismo de fragmentación se ilustra en el Esquema 8.



Esquema 8

9. Formación del ion de m/z $[104+R]^+$

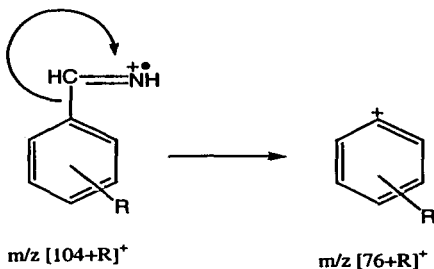
A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo una ruptura "α" al heteroátomo de N_5 , en el enlace $C_{5a}-N_5$, así como una ruptura "β" a este heteroátomo, en el enlace C_3-C_4 ; dando lugar al fragmento de m/z $[104+R]^+$. Este mecanismo de fragmentación se ilustra en el Esquema 9.



Esquema 9

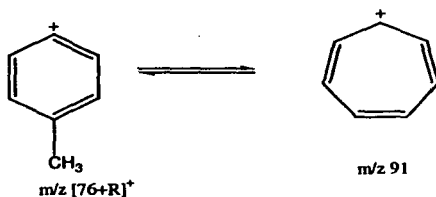
10. Formación del ion de m/z $[76+R]^+$

La formación del ion de m/z $[76+R]^+$ se da debido a la eliminación del grupo ($-CH-NH$) del ion de m/z $[104+R]^+$, quedando cargado positivamente el anillo bencénico. Dicho mecanismo de fragmentación se ilustra en el Esquema 10.



Esquema 10

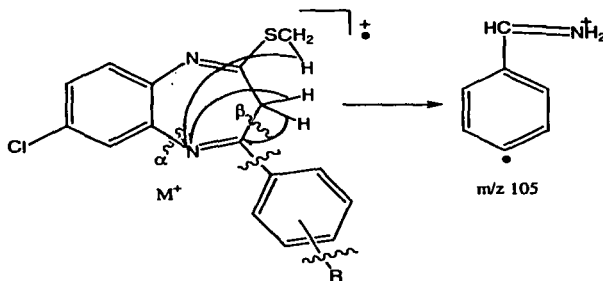
En el caso en que $R = CH_3$, tenemos la formación del ion tropylium, Esquema



Esquema 10a

11. Formación del ion de m/z 105

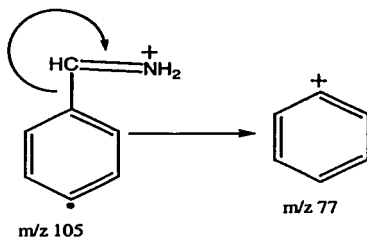
La formación del ion de m/z 105, se da a través del Ion Molecular (M^+), una ruptura "α" al heteroátomo de N_5 , en el enlace $C_{5a}-N_5$, así como una ruptura "β" a dicho heteroátomo, en el enlace C_3-C_4 ; por otro lado se llevan a cabo tres transposiciones de hidrógenos, los 2 hidrógenos del C_3 , uno se une a C_4 y el otro al N_5 , y el otro hidrógeno proviene del grupo $S-CH_3$, y se une al N_5 . Finalmente se lleva a cabo la eliminación del sustituyente R. Dicho mecanismo se ilustra en el Esquema 11.



Esquema 11

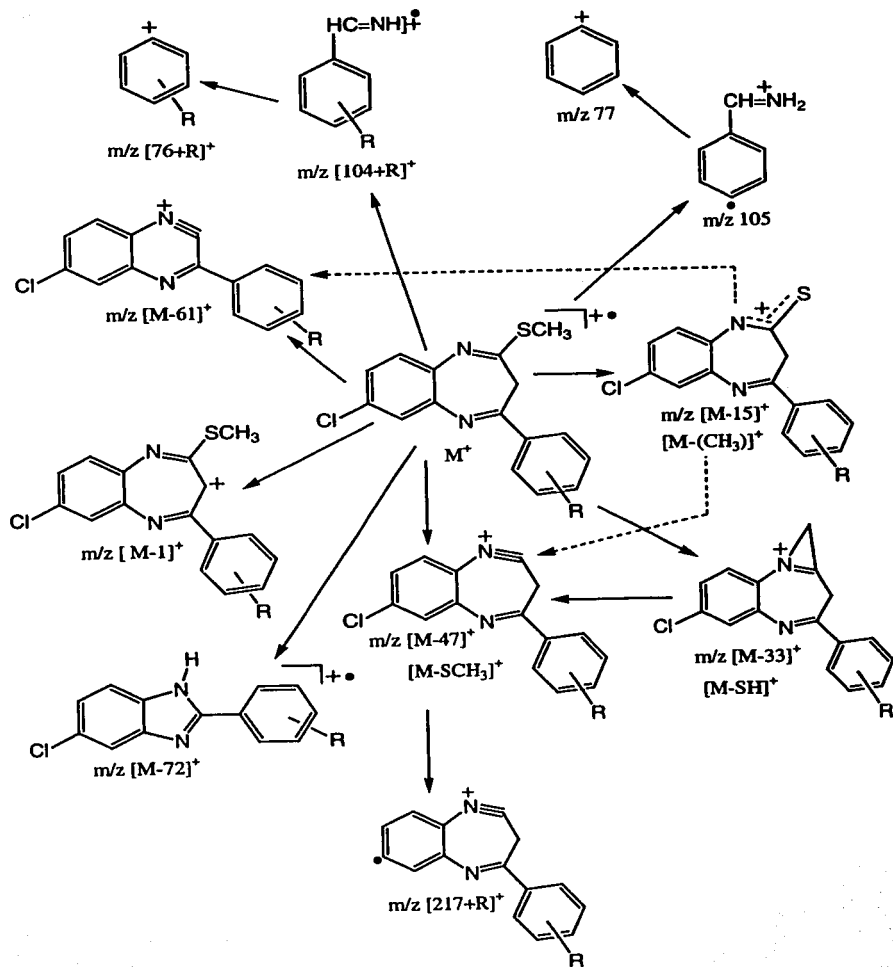
12. Formación del ion de m/z 77

Éste ion se origina a partir del fragmento de m/z 105, al perder el grupo $\text{CH}=\text{NH}_2$, este mecanismo se ilustra en el Esquema 12.



Esquema 12

Patrón General de Fragmentación



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se logró obtener mediante una ruta sintética de 4 pasos, 8 nuevos derivados de la 2-tiometil-3H-4-[(m;p-R)-fenil]-7-cloro-1,5-benzodiazepina
2. Se determinaron los mecanismos de fragmentación y además se estableció un Patrón General de Fragmentación de los nuevos derivados, realizando un estudio completo por espectrometría de Masas (utilizando las técnicas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID).
3. De acuerdo al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente:
 - a. Todos los compuestos finales obtenidos, presentan el mismo Patrón de Fragmentación.
 - b. En seis de los ocho compuestos analizados el Ion Molecular presentó el 100% de abundancia; es decir era el Pico Base.
 - c. Los iones más importantes en los espectros de masa de los nuevos derivados son: M^+ , $[M-15]^+$, $[M-33]^+$, $[M-47]^+$, $[M-61]^+$, $[M-72]^+$, $[217+R]^+$, $[104+R]^+$, $[76+R]^+$.
 - d. Finalmente se realizó el estudio completo mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1H y ^{13}C , lo cual ayudó a confirmar que efectivamente fueran las estructuras propuestas, para los nuevos compuestos 1,5-benzodiazepínicos.
4. Los productos finales obtenidos, son potencialmente activos biológicamente y/o farmacológicamente; por lo tanto posteriormente se les harán pruebas de actividad sobre el Sistema Nervioso Central, como: ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, hipnóticos, tratamiento de esquizofrenia; mal de Parkinson, etc.

ÍNDICE DE ESPECTROS

INDICE DE ESPECTROS

IR

2-tiometil-3H-4-(p-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	64
---	----

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

2-tiometil-3H-4-(p-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	65
2-tiometil-3H-4-(p-cloro-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	66
2-tiometil-3H-4-(p-metoxi-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	67
2-tiometil-3H-4-(p-bromo-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	68
2-tiometil-3H-4-fenil-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	69
2-tiometil-3H-4-(p-fluor-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	70
2-tiometil-3H-4-(m-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	71
2-tiometil-3H-4-(m-bromo-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	72

ESPECTROMETRIA DE MASAS DE ALTA RESOLUCION

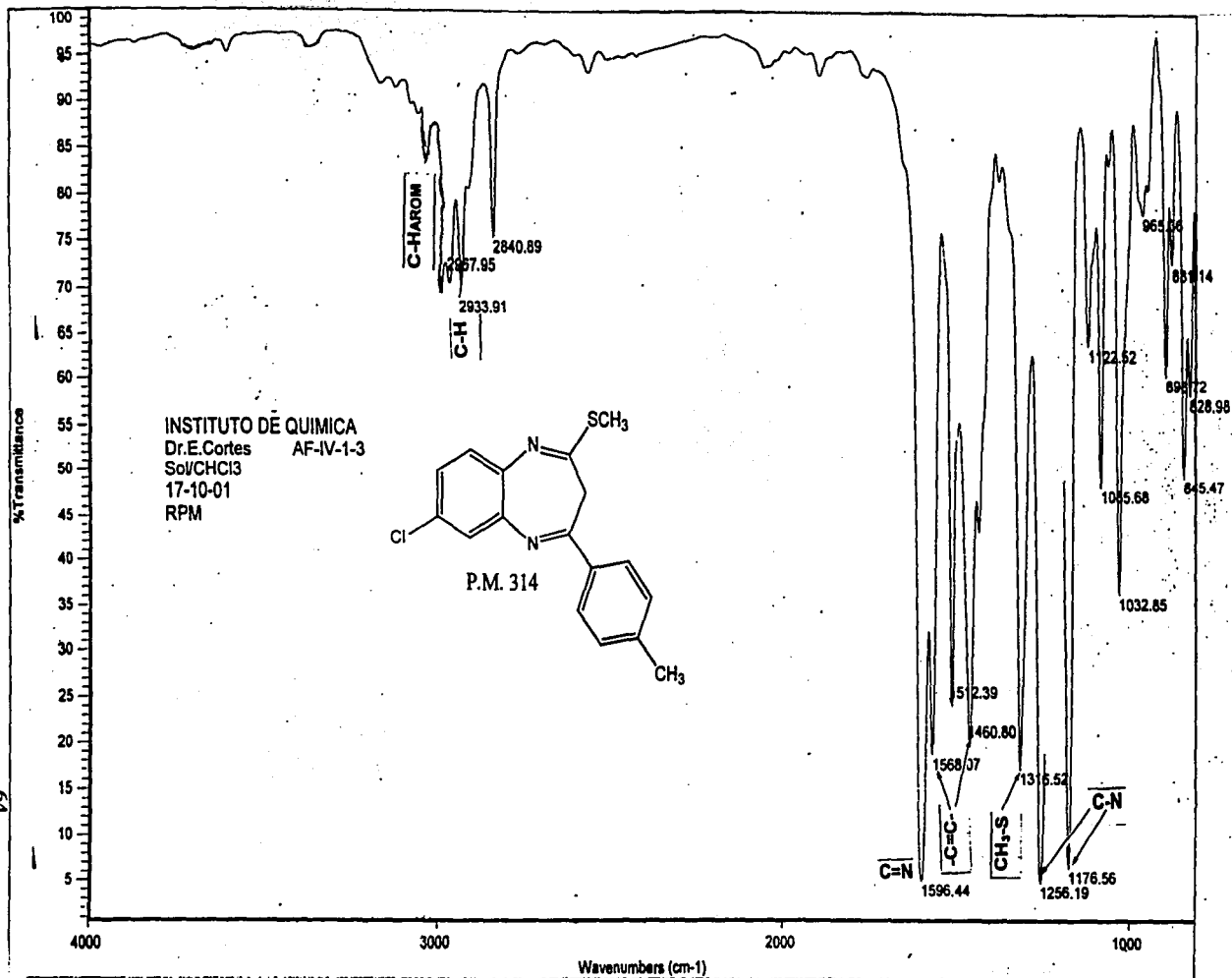
2-tiometil-3H-4-(p-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	73
---	----

CID

2-tiometil-3H-4-(p-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	79
---	----

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

2-tiometil-3H-4-(p-metil-fenil)-7-cloro-1,5-benzodiazepina.....	87
¹ H.....	87
COSY.....	89
NOESY.....	90
¹³ C.....	91
HMQC.....	94
HMBC.....	96
Fig. 1.....	97
Fig. 2.....	98



[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-052

Date : 25-Jun-00 07:04

Sample: PF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.36 min. Scan# : (35,57)-(30,44)

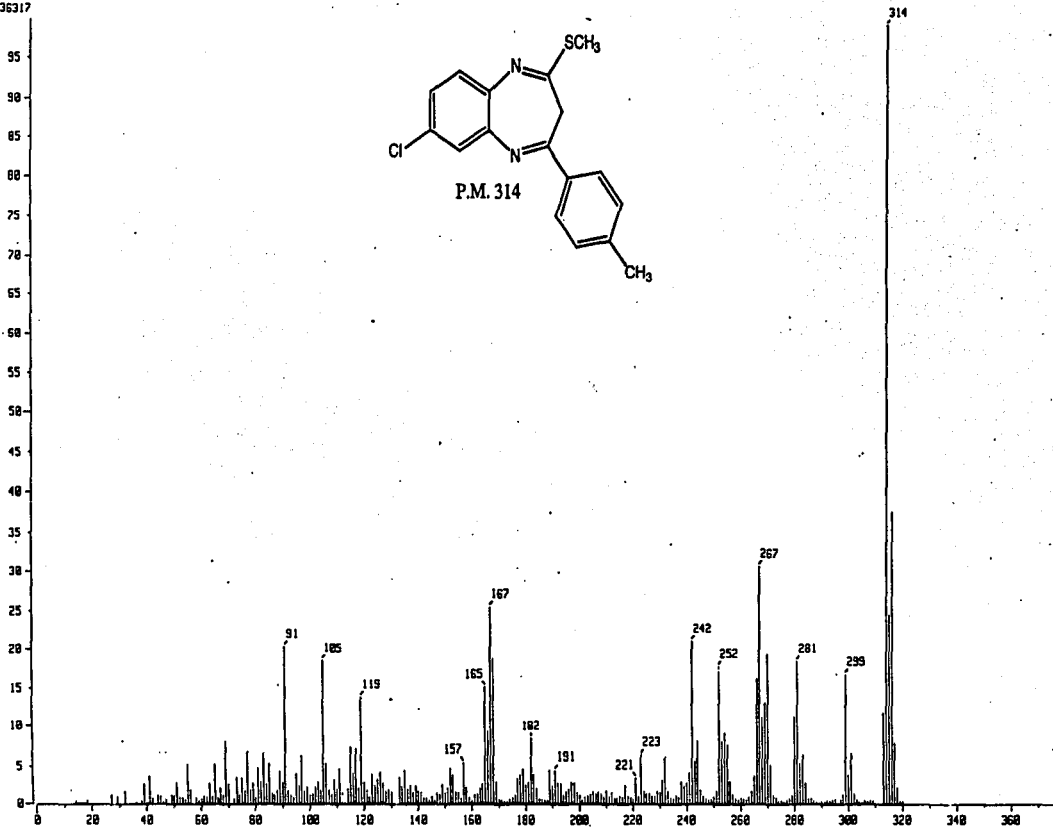
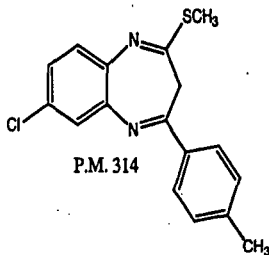
Temp : 159.5 deg.C

BP : m/z 314.0000 Int. : 347.79

Output m/z range : 0.0000 to 377.4481

Cut Level : 0.00 %

3635317



[Mass Spectrum]

Date : D-Cortes-Eduardo-053

Date : 25-Jun-100 07:10

Sample: FF-JV-2-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 0.54 min Scan# : (8,37)-(5,14)

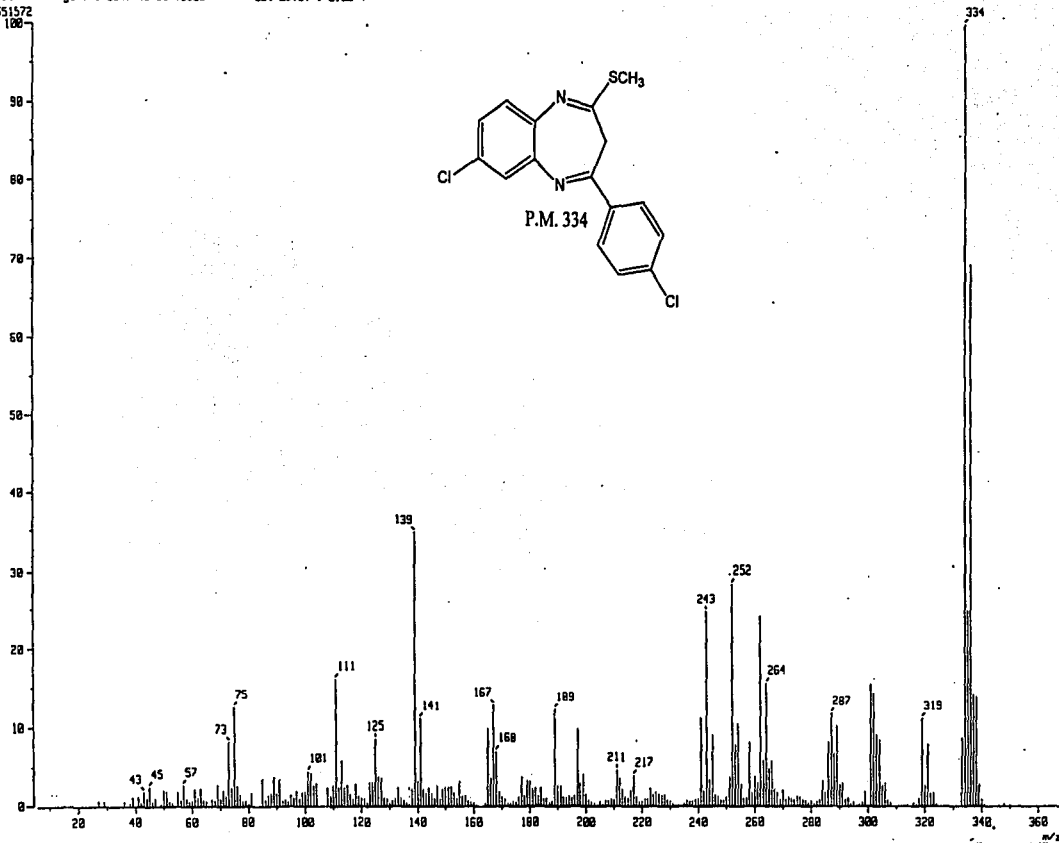
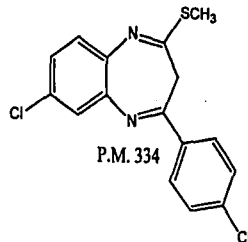
Temp : 97.9 deg.C

BP : m/z 334.0000 Int. : 443.61

Output m/z range : 5.9347 to 367.9525

Cut Level : 0.00 %

4651572



[Mass Spectrum]

Date : D-Cortes-Eduardo-892

Date : 21-Jun-88 06:12

Sample: PF-IV-3-1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : E[+]

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.09 min

Scan# : (20,54)-(7,28)

Temp : 92.6 deg.C

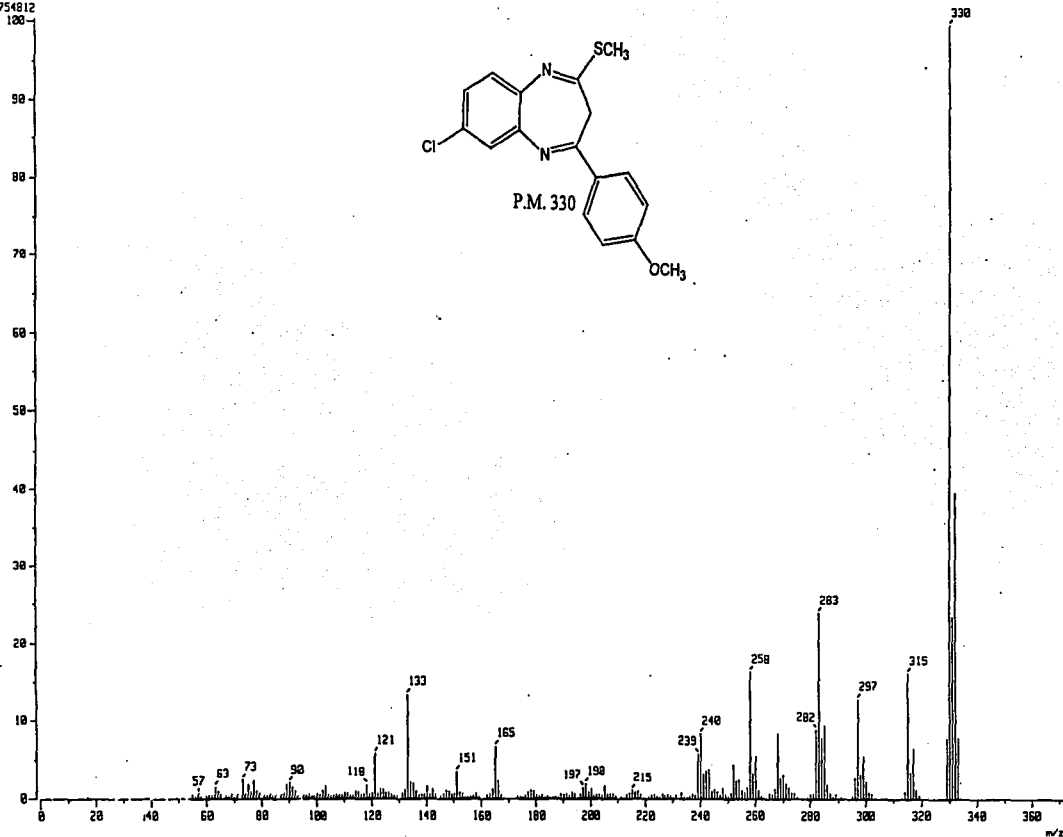
BP : m/z 330.0000

Int. : 642.33

Output m/z range : 0.0000 to 371.5134

Cut Level : 0.00 x

6754812



Mass Spectrum

Date : Dr-Cortez-Eduardo-064

Date : 30-Sep-10 12:51

Sample: PF-IV-4-1

Note : -Rosa-Maria

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.42 min Scan# : (20,77)

Temp : 99.3 deg.C

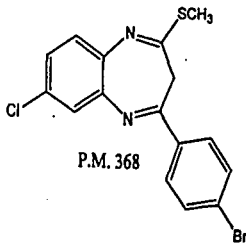
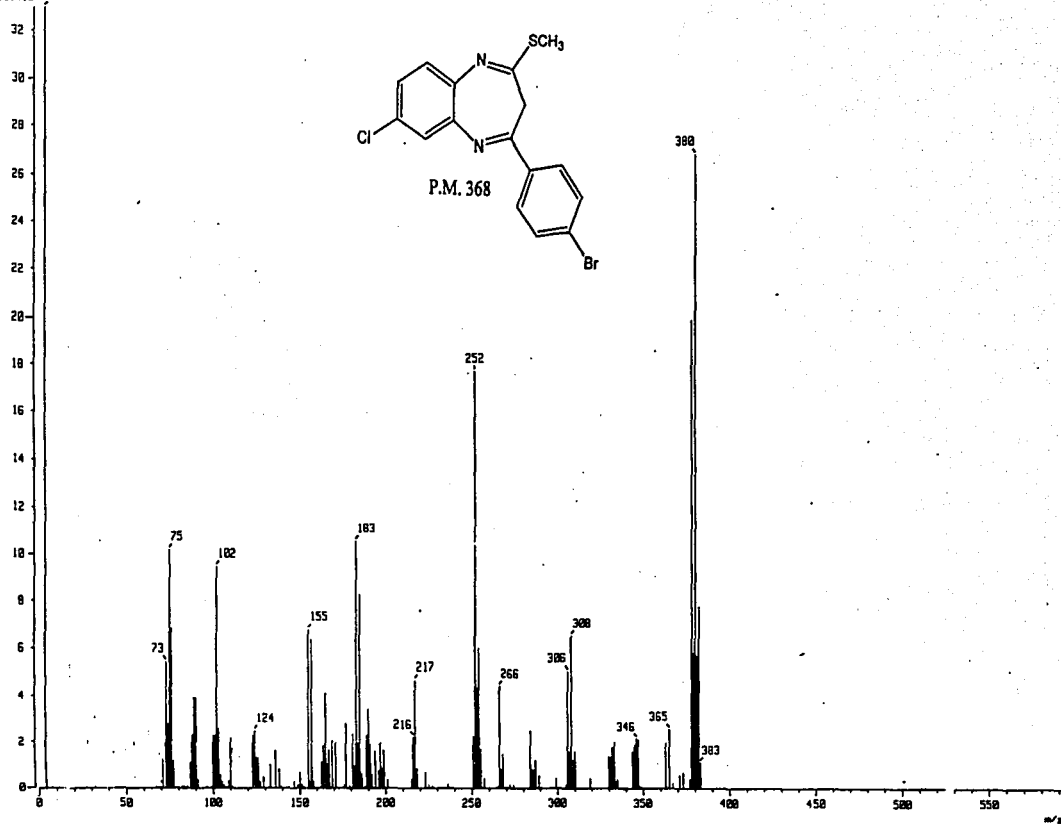
BP : m/z 4.0200

Int. : 153.24

Output m/z range : 0.0000 to 592.2049

Cut Level : 0.00 %

529418 4



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-065

Date : 30-Sep-10 13:02

Sample: RF-IV-5-1

Note : -Rosa-Maria

Inlet : Direct

Ion Mode : E[+]

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 0.67 min

Scan# : (14,33)-(12,20)

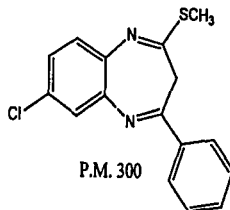
Temp : 81.3 deg.C

BP : m/z 300.0000

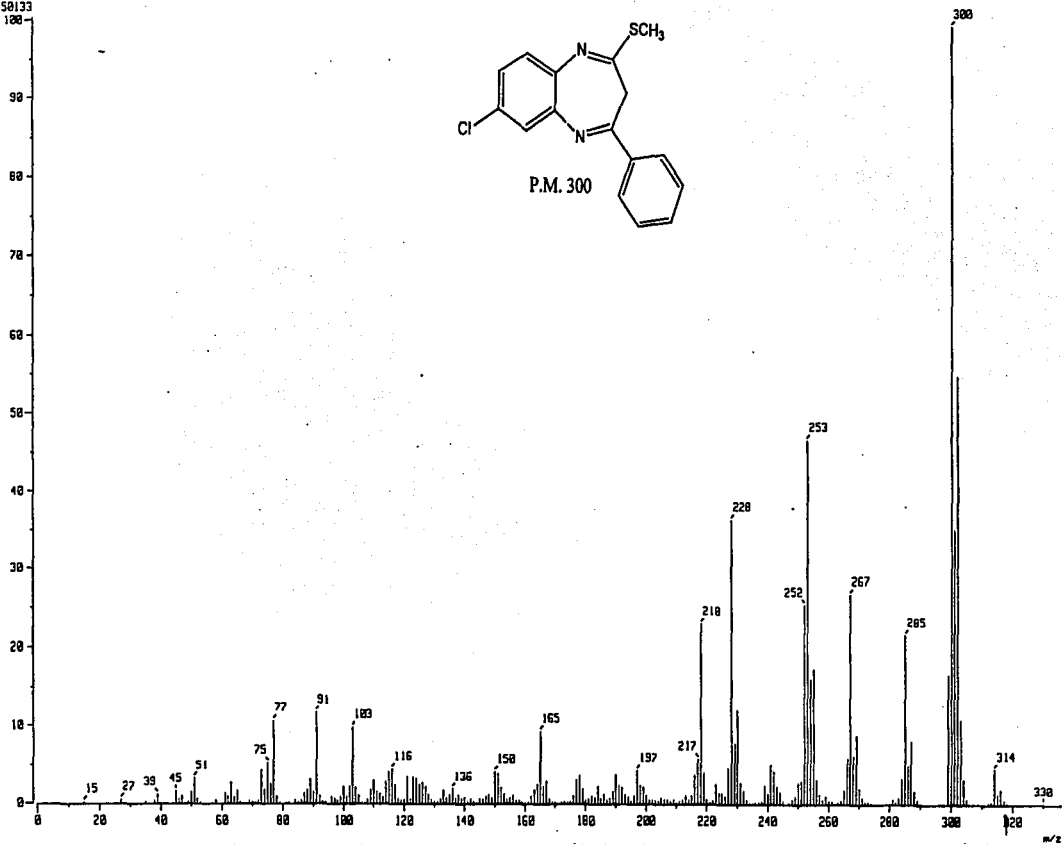
Int. : 803.55

Cut Level : 0.00 %

8450133



69



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-103

Date : 27-Oct-10 21:19

Sample: PF-IV-6-1

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

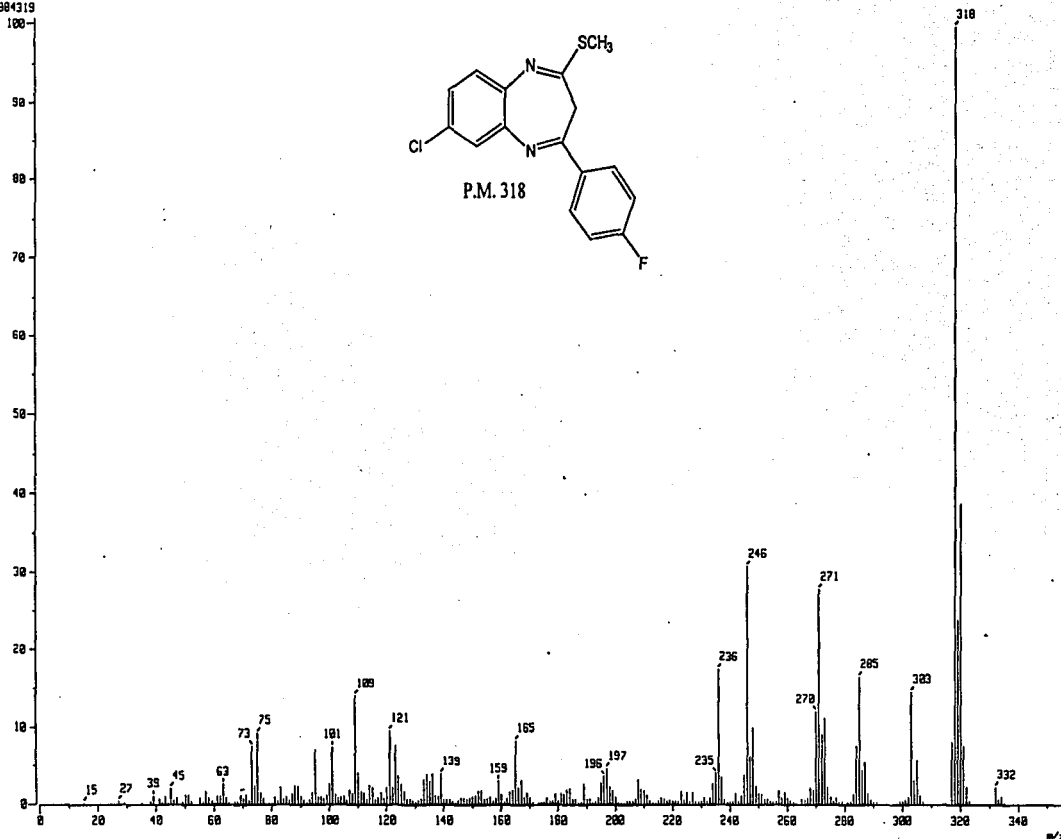
RT : 0.43 min Scan# : (7,24)-(10,23)

Temp : 132.4 deg.C

BP : m/z 318.0000 Int. : 662.25

Output m/z range : 0.0000 to 356.0031 Cut Level : 0.00 %

6904319



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-102

Date : 27-Oct-181 21:16

Sample: PF-IV-7-1

Note : -

Inlet : Direct,

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [HF-Linear]

RT : 0.18 min

Scan# : (3,12)-(2,5)

Temp : 85.5 deg.C

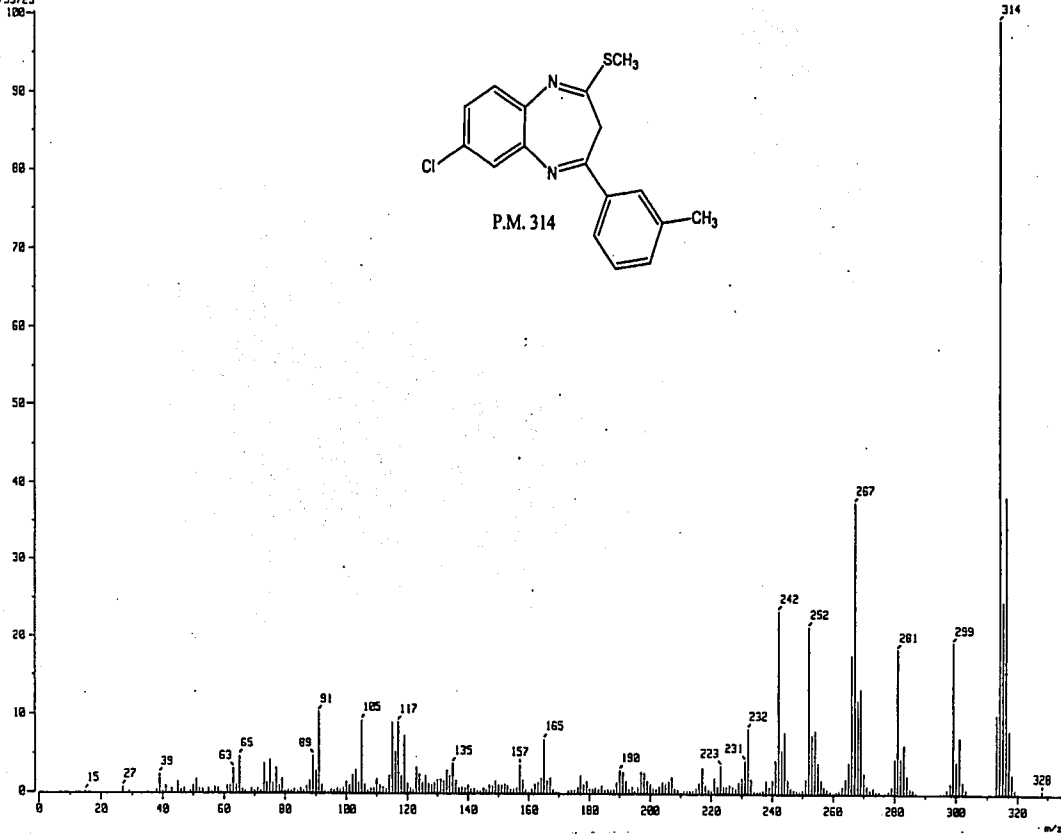
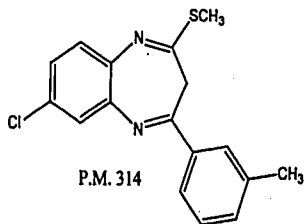
BP : m/z 314.9000

Int. : 646.60

Output m/z range : 0.0000 to 314.7181

Cut Level : 0.00 %

6793725



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-181

Date : 27-Oct-10 21:13

Sample: PF-IV-B-1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)

RT : 8.78 min

Scan# : (11,37)-(8,16)

Temp : 185.6 deg.C

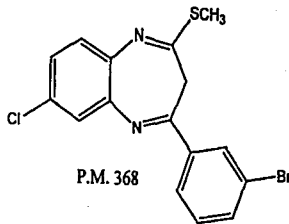
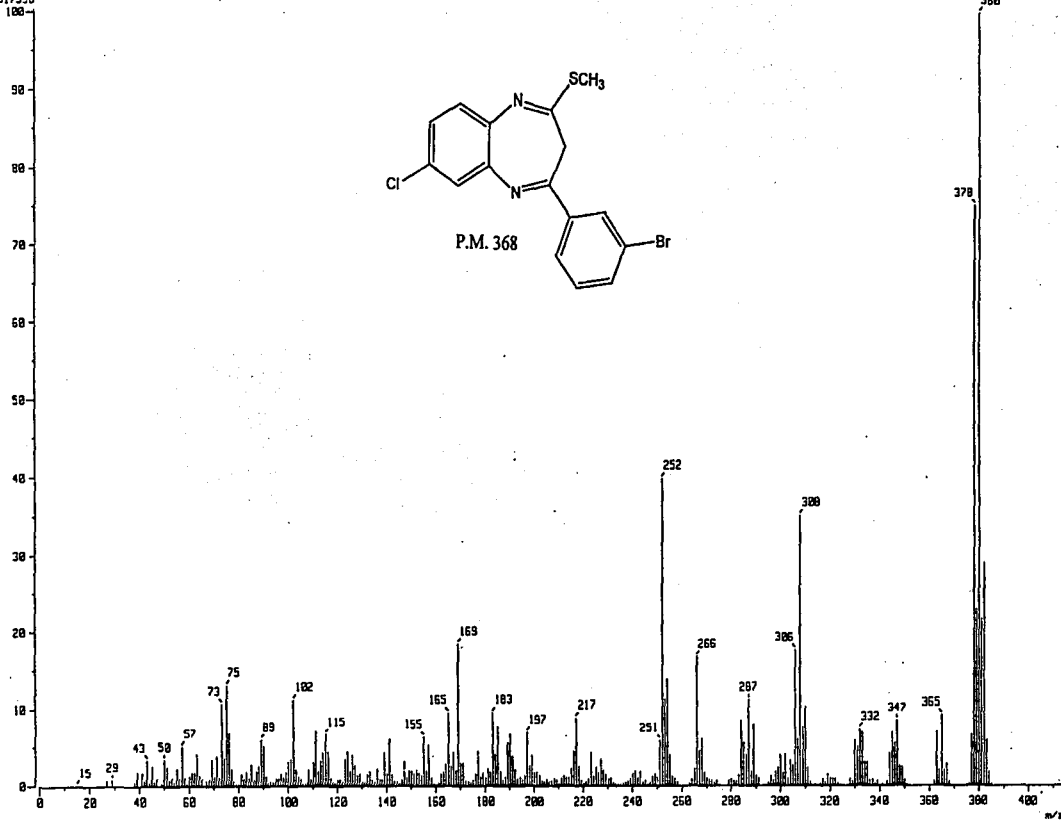
BP : m/z 380.0000

Int. : 315.46

Output m/z range : 0.0000 to 414.2433

Cut Level : 0.00 %

3317398



[Elemental Composition]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-161

Date : 14-Sep-101 04:13

Sample: AF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

RT : 2.45 min

Elements : C 19/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

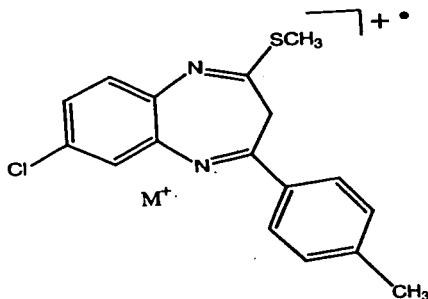
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Ion Mode : EI+

Scan#: (5,19)

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	N	Cl	S
314.0653	100.0	12.0	17	15	2	1	1
Estimated m/z	Error [ppm]						
314.0644	+2.6						

ION MOLECULAR [M]⁺



Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ Cl ₁ S ₁
m/z estimada	314.0644
m/z observada	314.0653
Error estimado	+ 2.6

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-161

Date : 14-Sep-101 04:13

Sample: AF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.45 min

Scan#: (5,19)

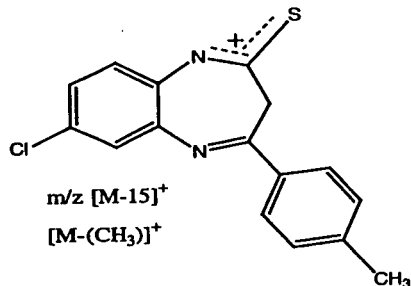
Elements : C 18/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	N	Cl	S
299.0414	22.9	12.5	16	12	2	1	1
Estimated m/z	Error [ppm]						
299.0410	+1.6						

ION MOLECULAR [M-15]⁺[M-CH₃]⁺



Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ Cl ₁ S ₁
m/z estimada	299.0410
m/z observada	299.0414
Error estimado	+ 1.6

[Elemental Composition]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-161
Sample: AF-IV-1-3

Date : 14-Sep-101 04:13

Note : -

Inlet : Direct

RT : 0.89 min

Elements : C 18/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

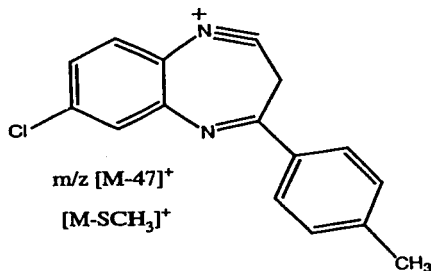
Ion Mode : EI+

Scan#: 5

Observed m/z	Int%
267.0665	45.5
Estimated m/z	Error [ppm]
267.0689	-9.1

U.S.	C	H	N	Cl	S
11.5	16	12	2	1	-

ION MOLECULAR [M-47]⁺[M-SCH₃]⁺



Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ Cl ₁
m/z estimada	267.0689
m/z observada	267.0665
Error estimado	-9.1

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-161

Date : 14-Sep-101 04:13

Sample: AF-IV-1-3

Note : -

Ion Mode : EI+

Inlet : Direct

Scan#: 5

RT : 0.89 min

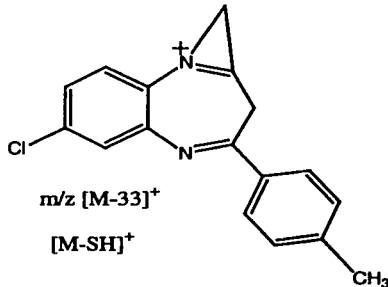
Elements : C 18/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	N	Cl	S
281.0860	32.1						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	N	Cl	S
281.0846	+5.1	11.5	17	14	2	1	-
281.0879	-6.8	7.5	14	18	2	1	1

ION MOLECULAR [M-33]⁺[M-SH]⁺



Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ Cl ₁
m/z estimada	281.0846
m/z observada	281.0860
Error estimado	+ 5.1

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-161

Date : 14-Sep-101 04:13

Sample: AF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 0.89 min

Scan#: 5

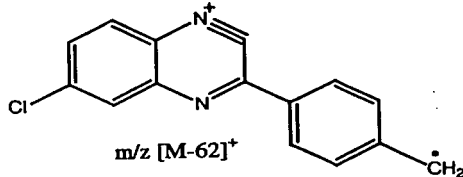
Elements : C 18/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	N	Cl	S
252.0466	24.1						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	N	Cl	S
252.0454	+4.8	12.0	15	9	2	1	-
252.0488	-8.5	8.0	12	13	2	1	1

ION MOLECULAR [M-62]⁺[M-(SCH₃+CH₃)⁺



Fórmula molecular	C ₁₅ H ₉ N ₂ Cl ₁
m/z estimada	252.0454
m/z observada	252.0466
Error estimado	+ 4.8

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-161

Date : 14-Sep-101 04:13

Sample: AF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 0.89 min

Scan#: 5

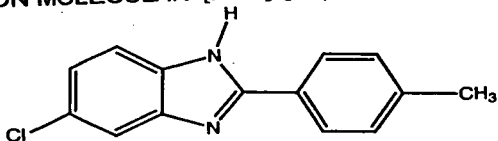
Elements : C 18/0, H 20/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

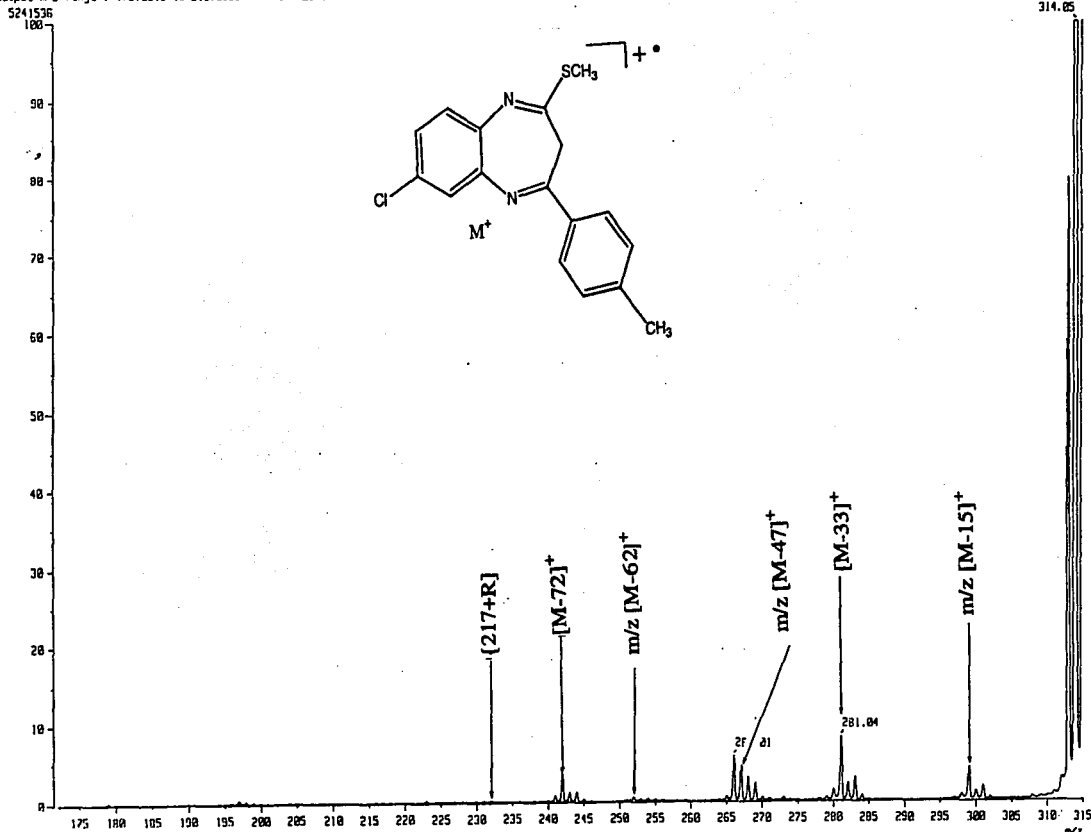
Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	N	Cl	S
242.0595	27.6						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	N	Cl	S
242.0611	-6.6	10.0	14	11	2	1	-
242.0644	-20.5	6.0	11	15	2	1	1

ION MOLECULAR [M-72]⁺[M-(C3H4S)]⁺



	m/z [M-72] ⁺
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ Cl
m/z estimada	252.0611
m/z observada	252.0595
Error estimado	- 6.6

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Cortez-Eduardo-120 Date : 26-Oct-181 15:25
 Sample: RF-IV-1-3
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Product (m/z 314.05, 1st FFR, FC: 0.00kV)
 RT : 0.35 min Scan# : (2,6) Temp : 33.4 deg.C
 BP : m/z 314.0535 Int. : 99.97
 Output m/z range : 172.0618 to 315.0559 Cut Level : 0.00 %



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-120

Date : 26-Oct-18 15:25

Sample: PF-IV-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 299.00, 1st FFR, FC: 0.00eV)

RT : 1.17 min

Scan# : (9,13)

Temp : 39.6 deg.C

BP : m/z 299.0465

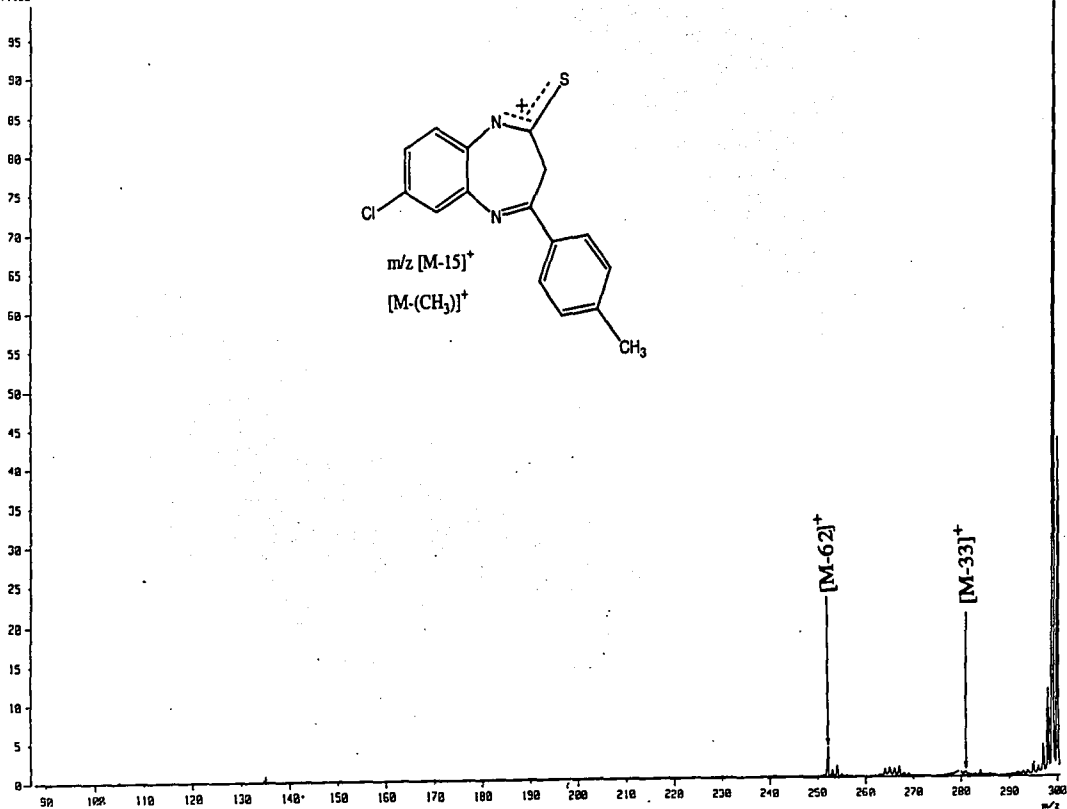
Int. : 99.97

Output m/z range : 67.8395 to 300.5761

Cut Level : 0.00 %

5211192

299.05



[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-120

Date : 25-Oct-10 15:25

Sample: FF-IV-1-3

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 281.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 2.04 min Scan# : (16,21)

Temp : 41.3 deg.C

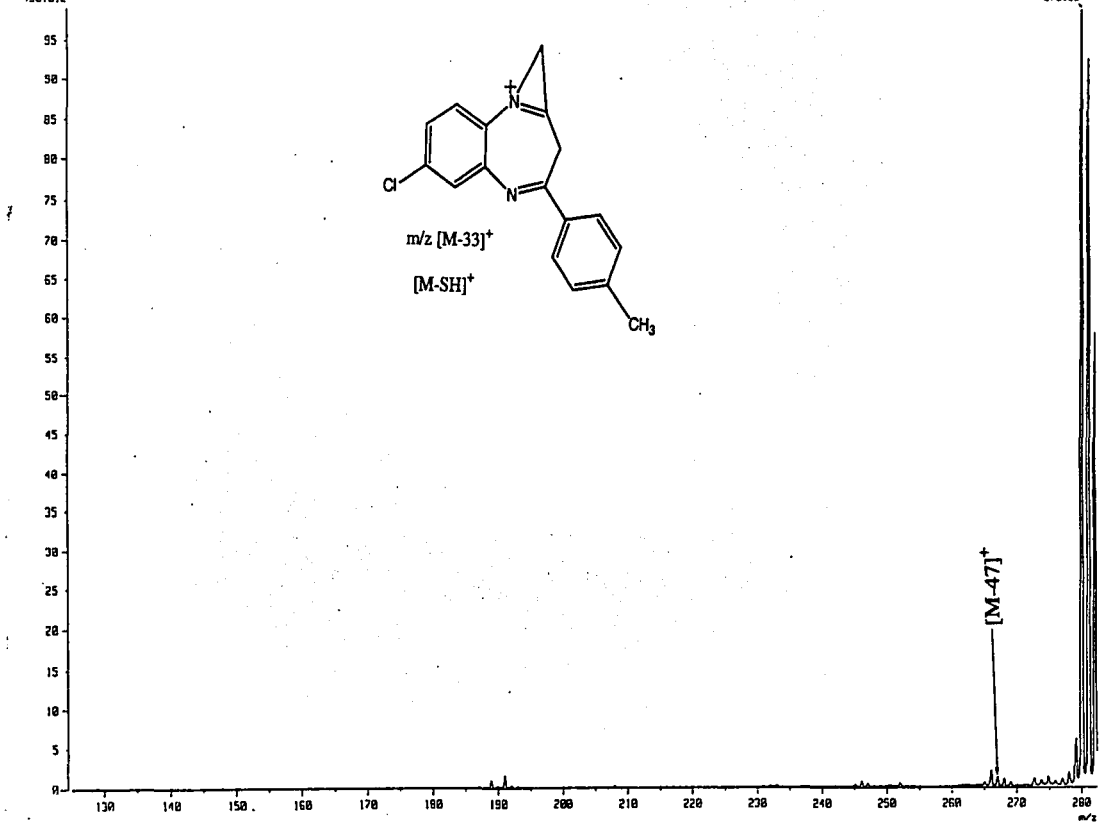
BP : m/z 279.9822 Int. : 69.16

Output m/z range : 125.1993 to 282.3550

Cut Level : 0.00 %

4301012

279.98



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-121

Date : 26-Oct-18 15:33

Sample: FF-IV-1-3

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 267.02, 1st FFR, FC: 0.02kV)

RT : 0.39 min

Scan# : (2,7)

Temp : 104.6 deg.C

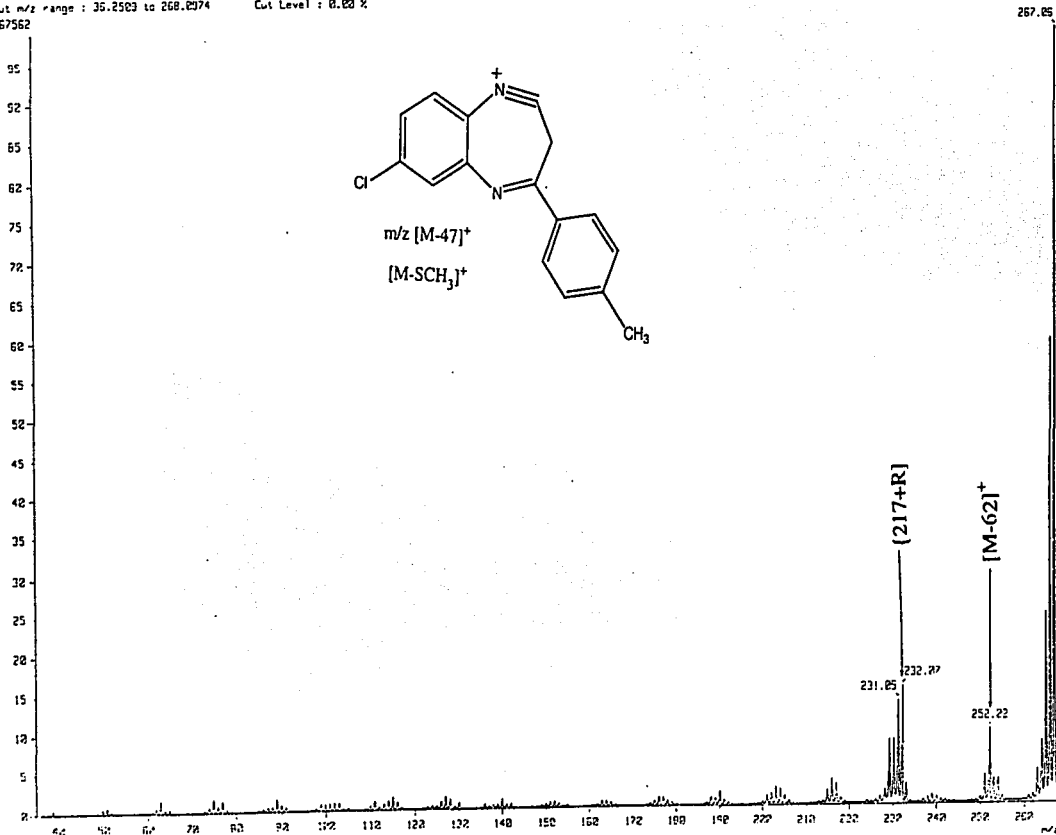
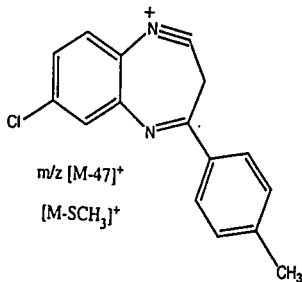
BP : m/z 267.0514

Int. : 50.79

Output m/z range : 35.2503 to 268.2374

Cut Level : 0.00 %

3167562



[Mass Spectrum]

Data : D-Cortes-Eduardo-121

Date : 26-Oct-10 15:33

Sample: RF-1V-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 252.02, 1st PFR, FC: 0.02kV)

RT : 1.21 min

Scan# : (9,15)

Temp : 94.4 deg.C

BP : m/z 252.0430

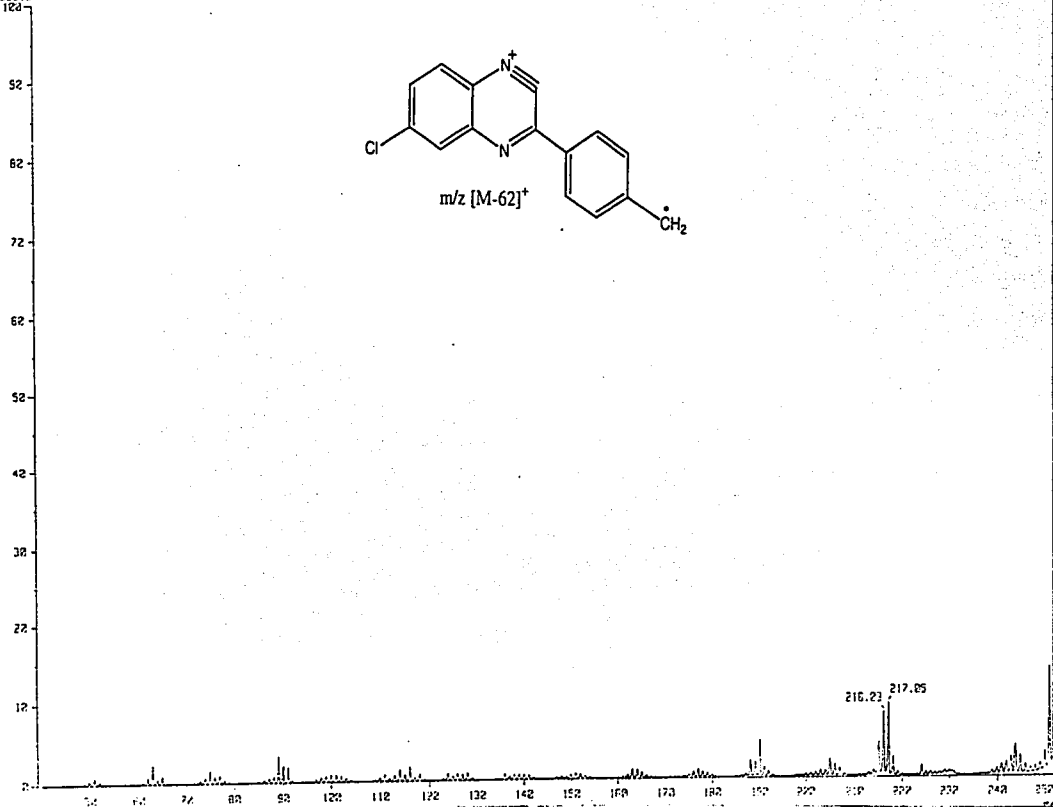
Int. : 42.77

Output m/z range : 42.2488 to 253.4915

Cut Level : 0.00 %

252.04

100



Mass Spectrum

Date : Dr-Cortes-Eduardo-121

Date : 26-Oct-10 15:33

Sample: AF-1V-1-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 242.02, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 2.23 min Scan# : (17,22)

Temp : 101.7 deg.C

BP : m/z 242.0515

Int. : 12.27

Output m/z range : 31.2512 to 242.7859

Cut Level : 0.00 %

774222

242.05

120

52

28

20

10

52

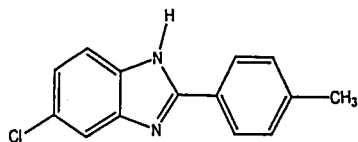
40

32

20

10

0

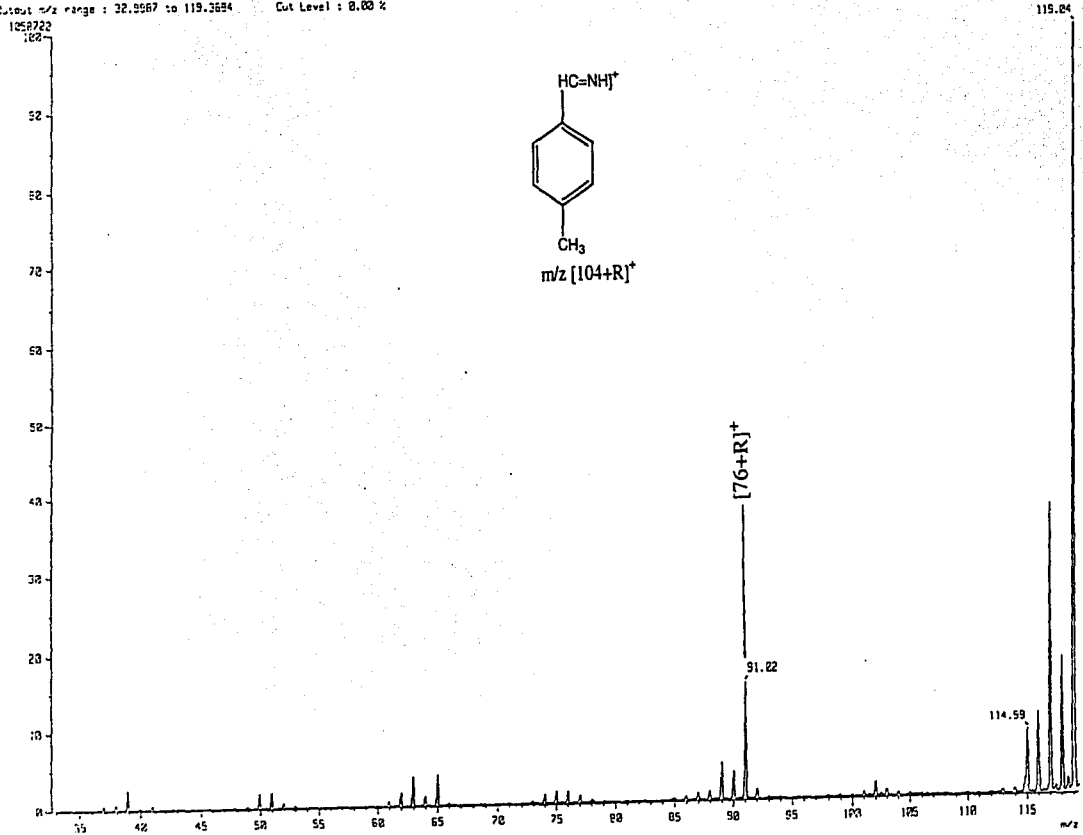


m/z [M-72]⁺

205.04

m/z

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-Enuando-122 Date : 26-Oct-10 15:41
Sample: FF-IV-1-3
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Product (m/z 119.03, 1st FTR, FC: 0.02kV)
RT : 1.15 min Scan : (10,17)
EP : m/z 115.2499 Int. : 12.62 Temp : 127.1 deg.C
Output m/z range : 32.3587 to 119.3584 Cut Level : 0.00 %



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-122

Date : 26-Oct-18: 15:41

Sample: AF-1V-I-3

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 105.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 2.12 min Scan# : (20,29)

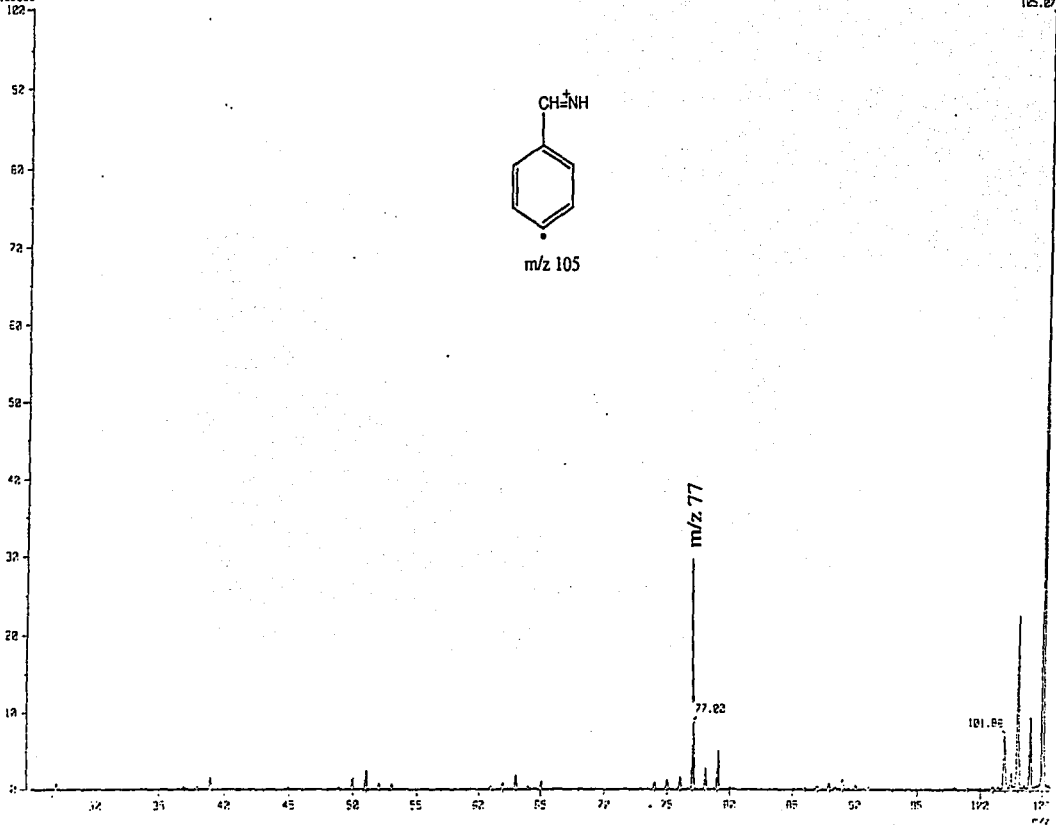
Temp : 111.0 deg.C

BP : m/z 105.0554 Int. : 22.85

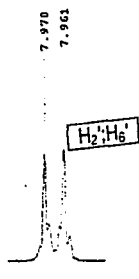
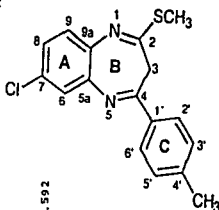
Output m/z range : 25.0271 to 125.6639

Cut Level : 0.00 %

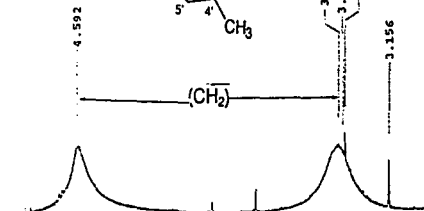
2162539



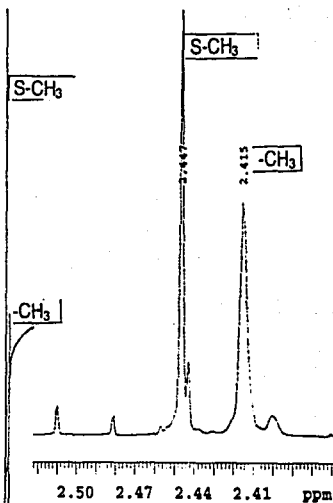
U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortés AF-IV-1-3
 500 MHz
 disolvente: CDCl₃ + DMSO
 Pulse Sequence: s2pul



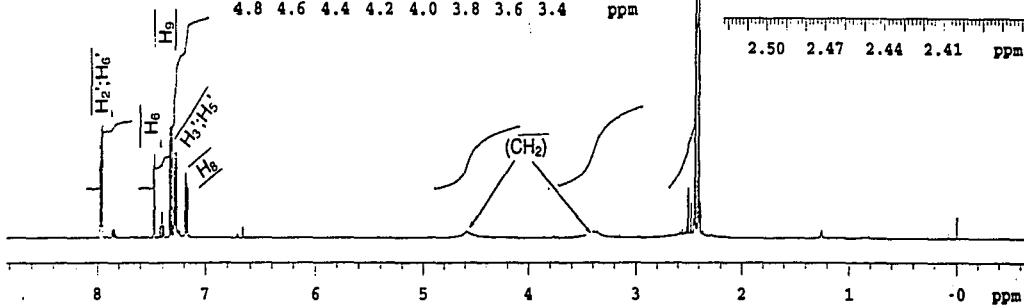
7.99 ppm



4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 ppm



2.50 2.47 2.44 2.41 ppm



1.76

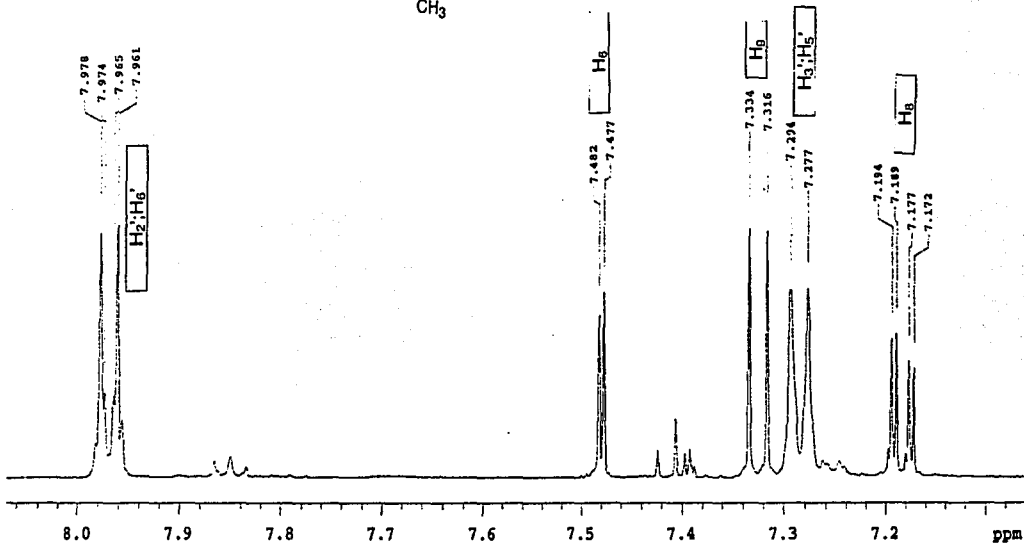
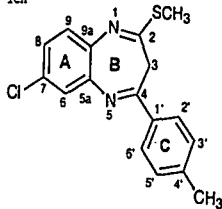
4.44

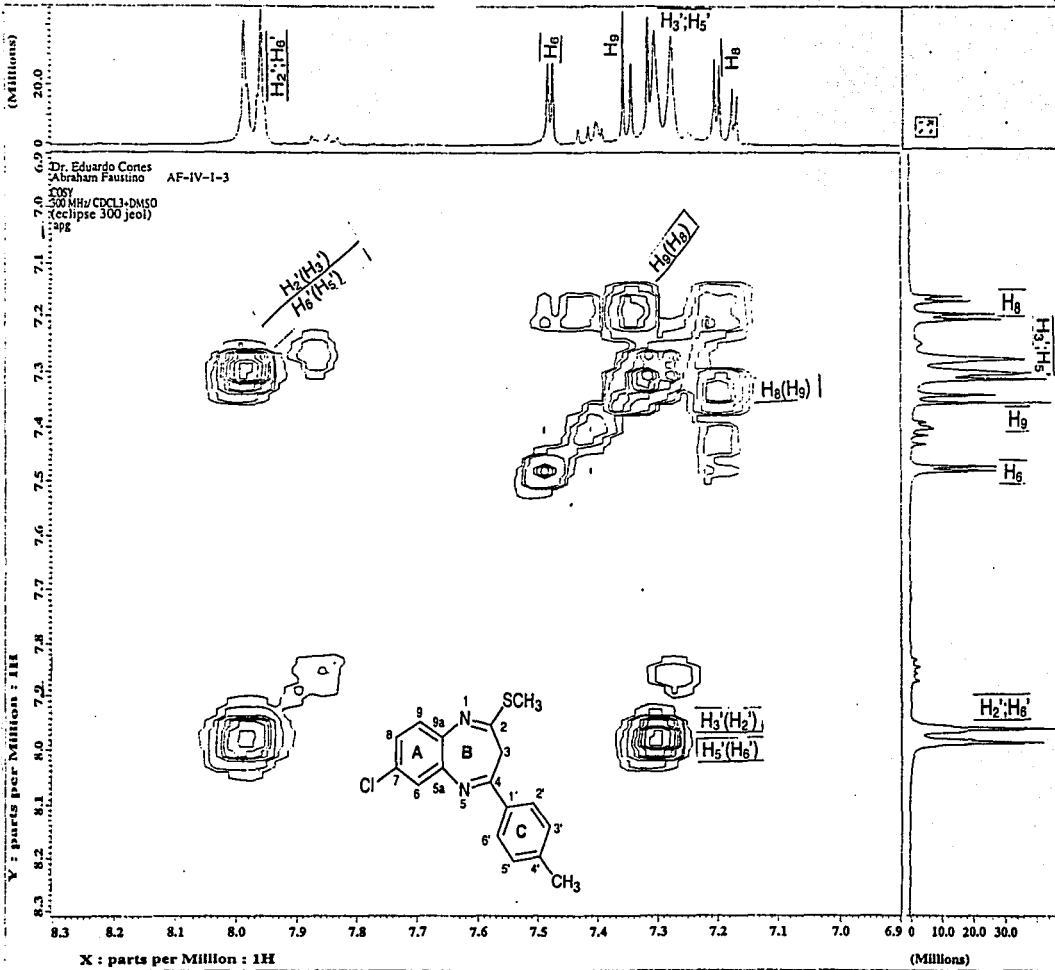
1.64

2.16

7.98

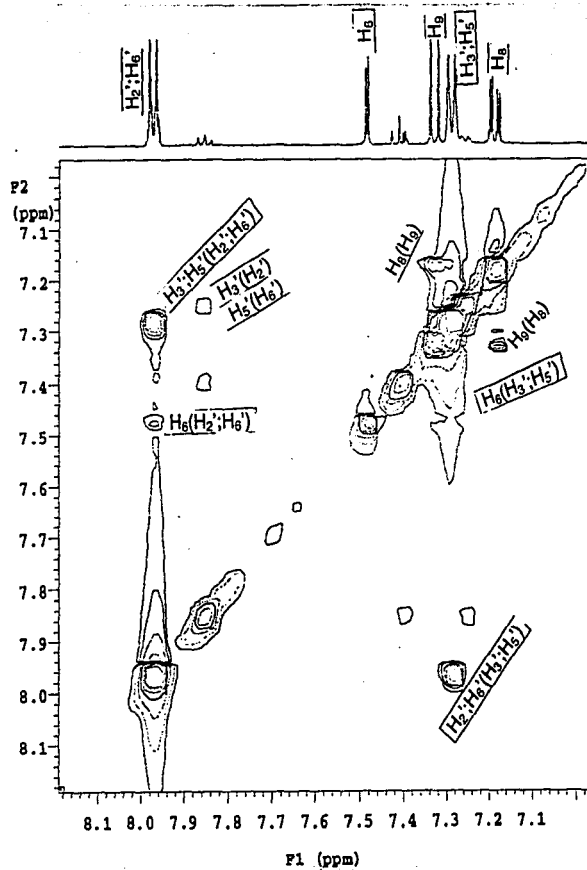
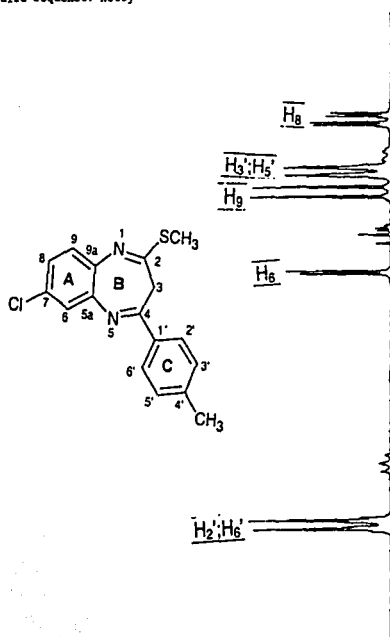
U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortés AP-IV-1-3
 500 MHz
 disolvente: CDCl₃+b*458
 Pulse Sequence: s2pul



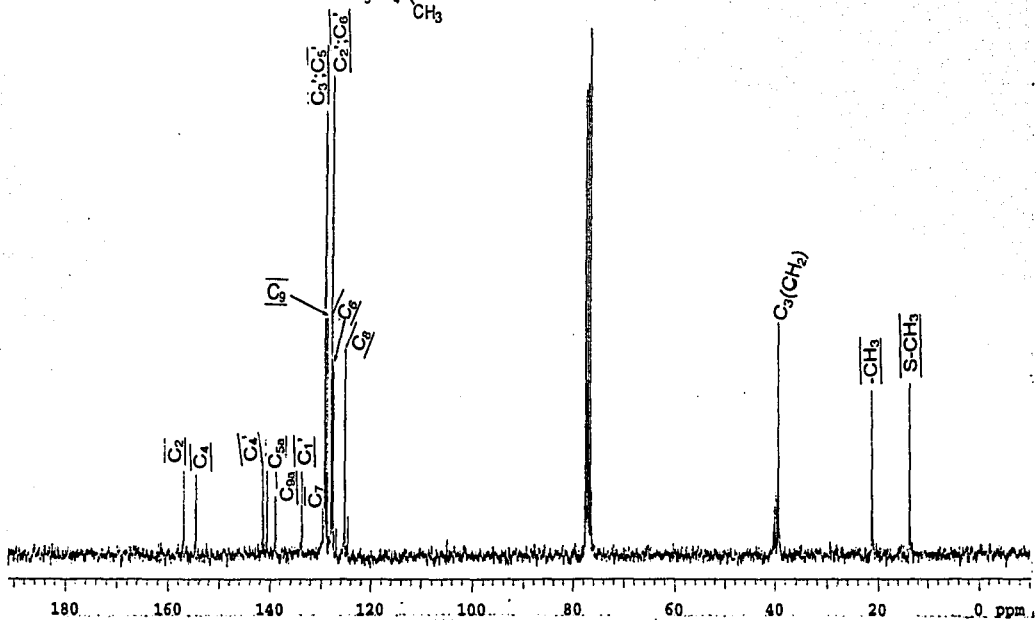
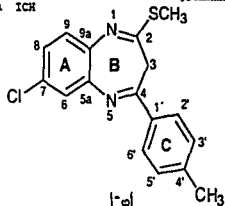


U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortés AP-IV-1-3
 500 MHz
 disolvente: CDCl₃ + TMS

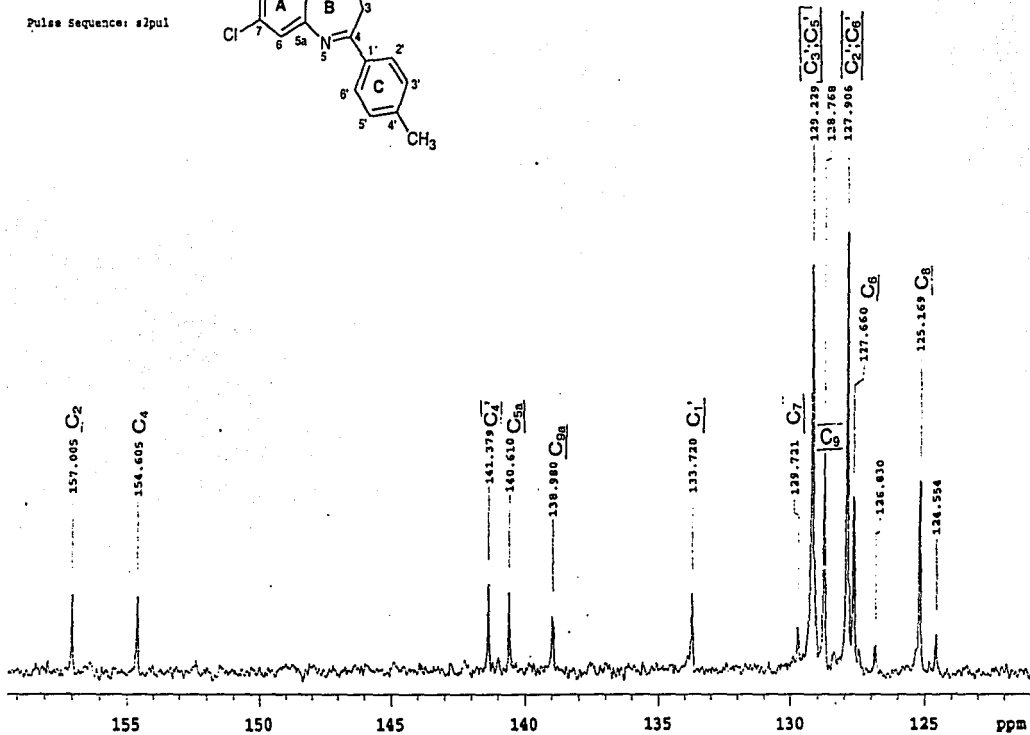
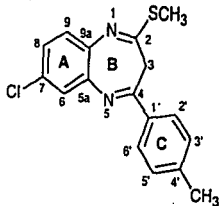
Pulse Sequence: noesy



U.N.A.M. Instituto de Química ICh
 Dr. E. Cortés AF-IV-3
 75 MHz
 disolvente: $\text{CDCl}_3 + \text{MS}$
 Pulse Sequence: s2pul



U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortés AF-IV-3
 75 MHz
 disolvente: CDCl₃+BMS
 Pulse Sequence: s2pul



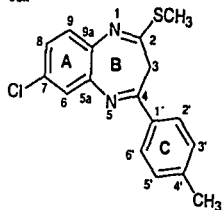
U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH

Dr. E. Cortes AF-IV-3

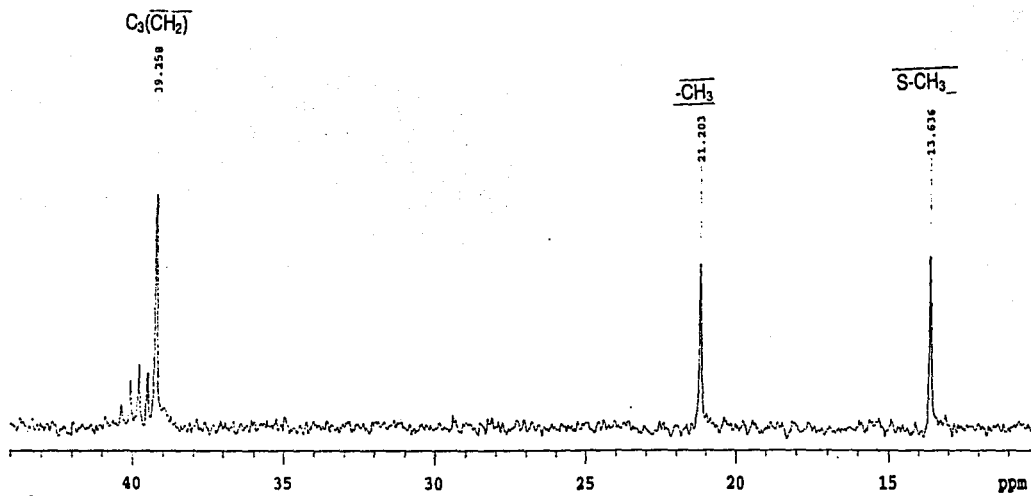
75 MHz

Disolvente: CDCl₃ + TMS

Pulse Sequence: s1pul

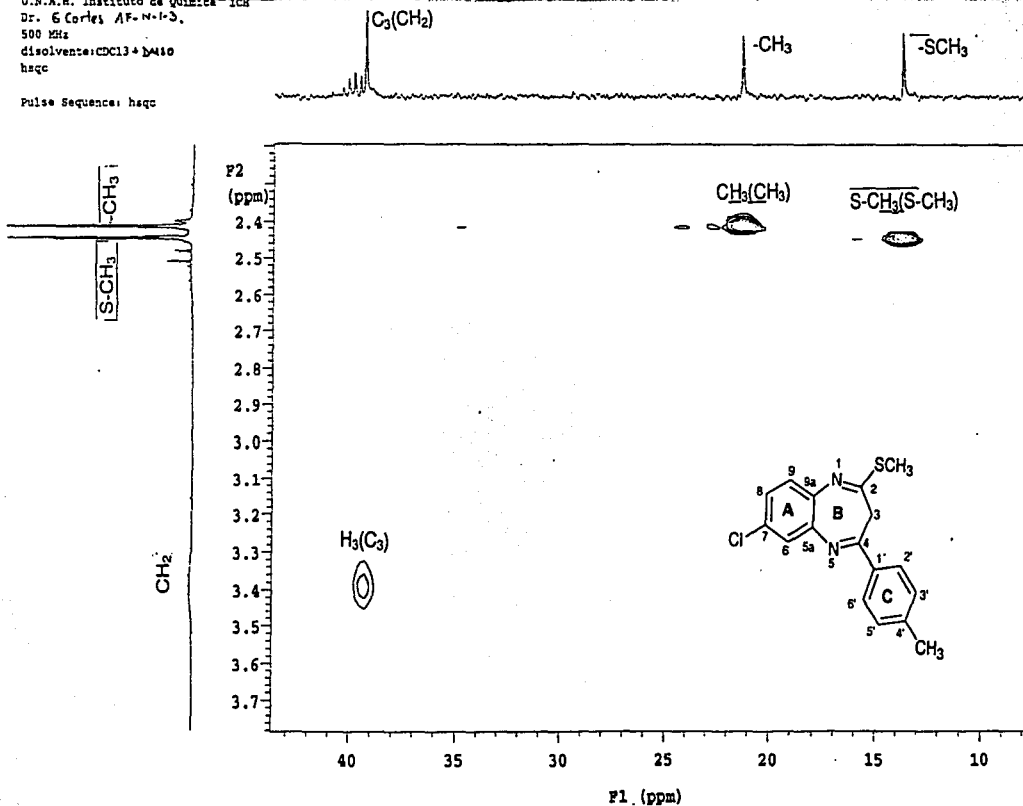


93



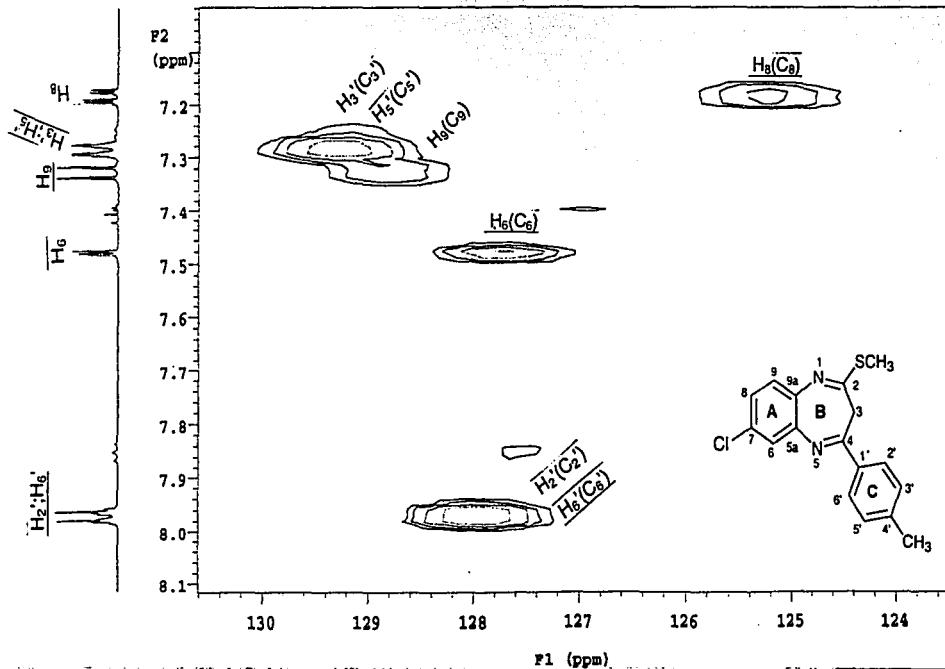
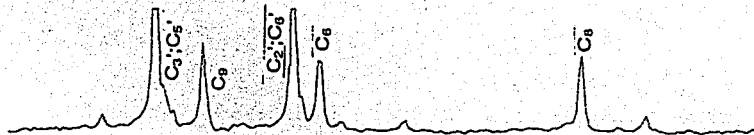
U.N.A.M. Instituto de Química - IQu
 Dr. G. Corles AF-N-1-3,
 500 MHz
 disolvente: CDCl₃ + DMSO
 hsqc

Pulse Sequence: hsqc



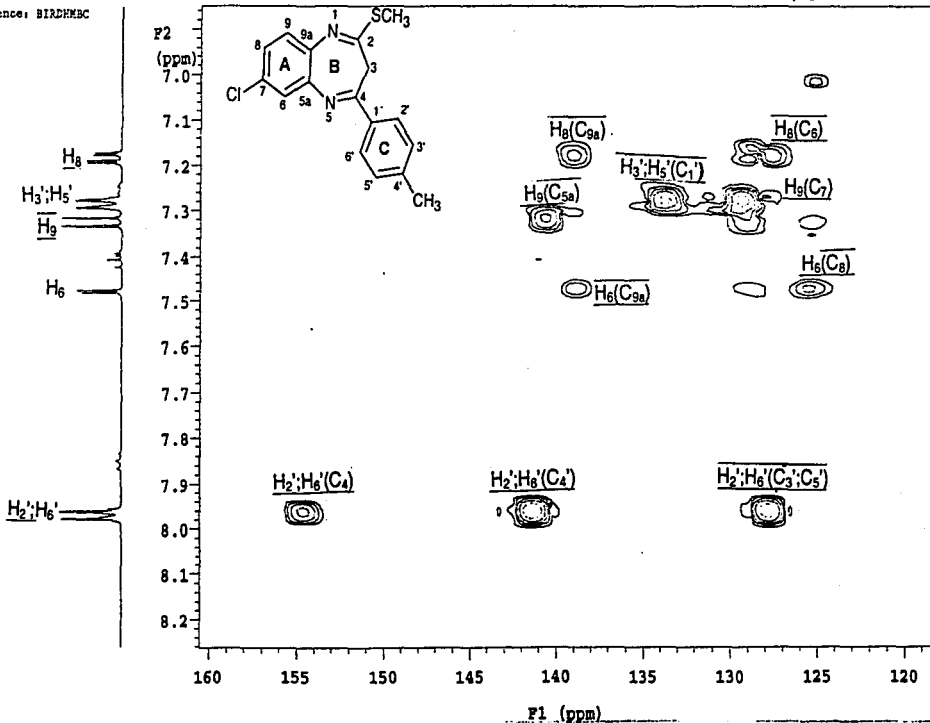
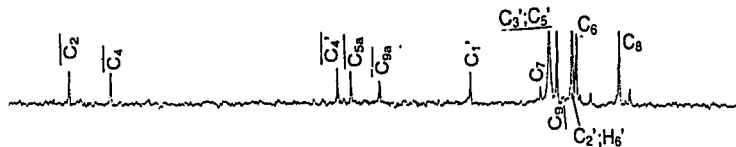
U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. .
 500 MHz
 disolvente: CDCl₃
 hsqc

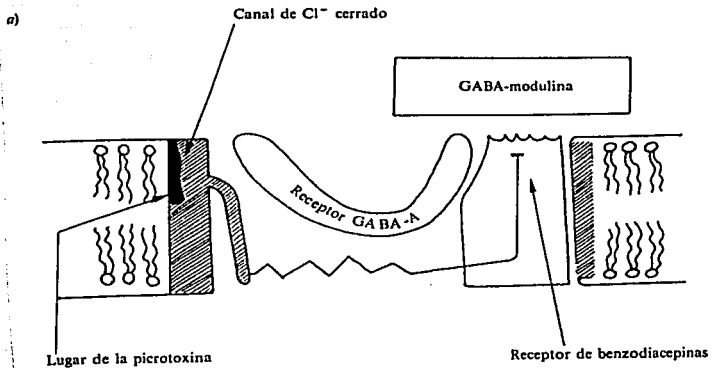
Pulse Sequence: hsqc



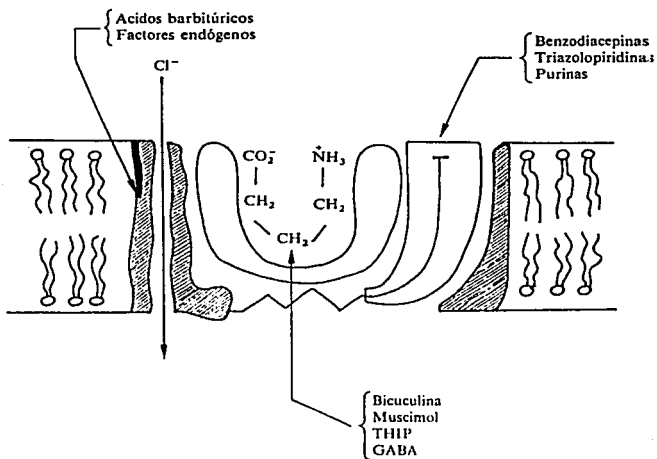
U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortes AF-IV-1-3
 300 MHz
 Disolvente: CDCl₃
 BIRDHMC

Pulse Sequence: BIRDHMC





b) Canal de Cl^- abierto



Figuras 1a y1b. Modelos del receptor supramolecular GABA-A.

Diversos lugares de acción de distintos fármacos en el «receptor GABA-A»

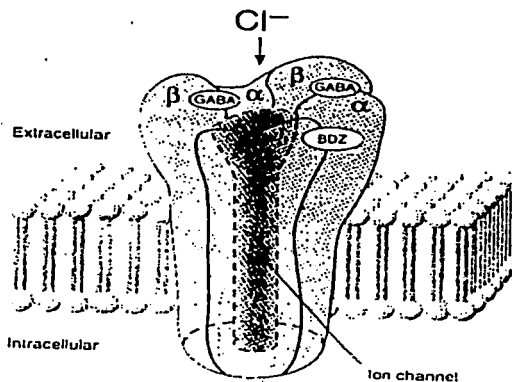
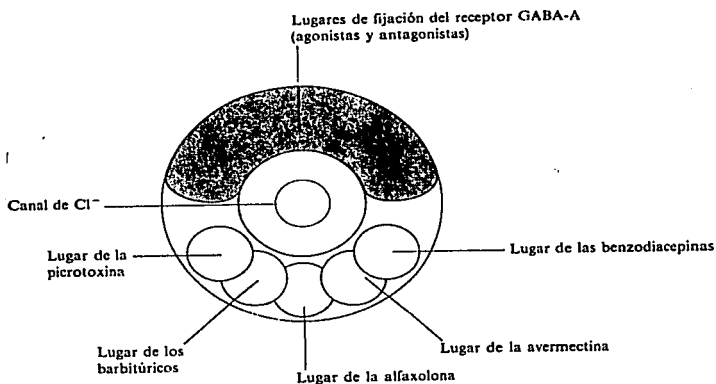


Fig. No. 2.- Modelo representativo del complejo macromolecular de la proteína heterooligomérica que conforma al receptor GABAérgico, así como la unión a las BZP y como es que rodea al canal iónico de Cl^- con el que está íntimamente relacionado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sternbach, L.H; Reeder E.; Séller O.; Metlesics W.; *J. Org. Chem.* ;1961, 26, 4488.
- 2.- Sternbach, L.H; *J. Med. Chem.* ;1979, 22, 1.
3. Rosenstein E.; *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 43^a ed., Ediciones P.L.M., México, D.F., 1995, pp.43-67.
4. *Consumer Reports Books Complete Drug Reference*; Edition United States Pharmacopoeia, 1995.
5. Sternbach, L.H.; Fryer, R.I; Metlesics, W.;Reeder,E.; Sach, G.; Saucy, G.; Stempel, A. *J.Org. Chem.*; 1962, 27, 3788.
6. Hansch C.; Sammes P.G.; Taylor J.B., *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Vol. 6. Pergamon Press., Londres, 1990, p.394.
7. Schmutz J.; *Arzneim-Forsch.*, 1965, 25, 712.
8. Angst, J.; Bente, D.; Berner, P.; Heimann, H.; Helmchen, H.; Hippus, H. *Pharmakopsychiatr./Neuro-Psychopharmakol.*, 1971, 4, 201.
9. Hunziker, F.; Fisher, E.; Schmutz, J. *Hel. Chim. Acta*, 1967, 50, 1588.
10. Ellefson, C.; Woo, M.; Miller, A.; Kehr, J.R. *J. Med. Chem.*; 1978, 21, 952.
11. Maza, M. E.; Galíndez, M.; Martínez, R.; Cortés, E. *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 107.
12. Cortés, E.; Martínez, R.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1983, 20, 161.
13. Cortés, E.; Martínez, R.; Zarza A.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1983, 20, 1615.
14. Cortés, E.; Martínez, R.; Ceballos I.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, 26, 119.
15. Cortés, E.; Martínez, R.; Ugalde M.; *J.Heterocyclic Chem.*, 1991, 28, 365.
16. Cortés, E.; Mendoza A.M.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 33, 1159.
17. Cortés, E.; Muñoz, P.; Martínez, M.; Zepeda, O. *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 33, 1723..
18. Cortés, E.; Martínez, M. J. *Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 953.
19. Cohen, M. *Ann. Rep. Ind. Med. Chem.*, 1973, 10, 30.
20. Gall, M.; Hester, J. B., Rudzik, A.D.; lathi, A. *J.Med. Chem.*, 1976, 19,1057.

21. Chimirri, A., Giotto, R.; Grasso, S.; Romeo, G.; Zappala, M.; *Heterocycles*, **1993**, *36*, 601.
22. De sarro, G. B.; Zappala, M.; Grasso, s.; Chimirri, A., Spagnolo, C., .; De Sarro, A. *Mol. Neuropharmacol.*, **1992**, *1*, 195.
23. C. Smith; C. Reynord. *Farmacología* 5a ed. Ed. Médica Panamericana, Argentina, **2000**. p.275.
24. H. Ashton. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs*. **1994**, *48* (1), 25-40.
25. H. Lüllman; K. Mohr. Atlas de farmacología 2a ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., Médica, Barcelona, **1992**. p.208.
26. U. Busto; PharmD; I. Kaplan; L. zawertailo; E. M. Sellers. Pharmacologic effects and abuse liability of bretazenil, diazepam, and alprazolam in humans. *Clin. Pharm. & Ther. Apr.* **1994**, *55* (4), 451-462.
27. L. A. Hernández; M. C. Márquez, A. Marquez; J.J. Hicks. Efectos teratológicos de las benzodiazepinas. *Ginecol. y Obstet. de Méx.* **1991**, *59*, 195-201.
28. A. B. Bunin; M. J. Plunkett; J. A. Ellman. The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of a 1,4-benzodiazepine. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *99*, 4707-4712.
29. M. Gall; B.V. Kamdar; R.J. Collins. Pharmacology of some Metabolites of Triazolam, Alprazolam and Diazepam Prepared by a simple, One Step Oxidation of Benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **1978**, *21* (12), 1290-1294.
30. B. E. Maryanoff; W. Ho; D.F. McComsey; A.B. Reitz; P.P. Grous; S. Nortey; R.P. Shank; B. Dubinsky; R.J. Taylor; J.F. Gardocki. Potencial Anxiolytic Agents Pyrido [1,2- α] benzimidazoles: A New structural Class of Ligands for the Benzodiazepine Binding Site on GABA-A Receptors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 16-20.
31. M. Williams. Anxiolytic Agents. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, (5), 619-628.
32. W. S. Struve. Fundamentals of Molecular Spectroscopy. 2a. ed. Ed. John Wiley & Sons, U.S.A., **1989**. p.33.

33. N. Levine. Espectroscopía Molecular. 2ª ed. Ed. A.C. España, 1980. p.117-120.
34. R.M Silverstein; G. Clayton; E. bassley; T.C. Morrill. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5a ed. Ed John Wiley & Sons Inc., U.S.A, 1991. p.159-169.
35. P.B. Coleman. Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis. 2a ed. Ed CRC Press, U.S.A, 1993. p.79-87.
36. H. Dudderk, H.; Structure Elucidation by Modern NMR; Ed. Stein Kopff Verlaf. New York, 1989.p. 7-21
37. E. D. Becker. High Resolution NMR theory and Chemical Application 3a ed. Ed. Academic Press, U.S.A, 1980. p.130-138.
38. J. F. Jauregui. Mass Spectrometry Techniques and Applications. Ed. John Wiley & Sons Inc., U.S.A. 1971. p.35-45.
39. E. Cortés. Apuntes de Espectrometría de Masas U.E.S. Facultad de química. UNAM. 1968.p.15-25.
40. S.H. Pine; J.B. Hendrickson, D.J. Cram; G.S. Hammond. Química Orgánica 9a ed. Ed Mc Graw-Hill, México 1999, p.112.