

00573

9

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

20/0
L. BRAVO



Sintesis y Espectrometria de Masas de derivados de la 2,3-dihidro-2-[(o;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)- 7-[(o;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A
Q. A. MARIA PAZ SANCHEZ BRAVO

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2657 94

1



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.

Jurado asignado:

Presidente: Dra. MARTHA E. ALBORES VELASCO
Primer Vocal: Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL
Secretario: Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA
Primer Suplente: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
Segundo Suplente: Q.I. JOSÉ FERNANDO JAUREGUI ZAVALA

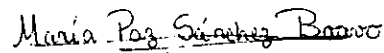
Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor:


Dr. EDUARDO CORTÉS CORTÉS

Sustentante:


Q.A. MARIA PAZ SANCHEZ BRAVO

La presente tesis se realizó en el área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, DGAPA, en el proyecto No. IN206798 (1998-2000).

Este trabajo se presentó en el V Congreso Químico América del Norte celebrado en Cancún, Q. Roo, del 11 al 15 de noviembre de 1997.

Dedicatoria:

A mis padres

A mis hermanos

A Gustavo

A mis amigos

Agradecimientos:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante mis estudios de Maestría.

Al Dr. Eduardo Cortés Cortés por la dirección y apoyo en la realización de este trabajo de tesis.

Al M.C. Javier Pérez y al Q. Luis Velasco del Laboratorio de Espectrometría de Masas.

A la M.C. Claudia Contreras y a la Q.F.B. Rocío Patiño del Laboratorio de Espectroscopia de Infrarrojo.

A las M.C. Beatriz Quiroz, Isabel Chávez y al M.C. Héctor Ríos del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear.

Al Dr. Luis A. Maldonado, Dra. Martha Albores y Dr. Raymundo Cruz por la revisión de este trabajo.

A los Profesores Dr. Angel Guzmán, Dr. Gabriel Cuevas, M.C. José M. Méndez Stivalet, Dr. Noé Zúñiga, Dra. Ericka Martín, Dr. Jorge Cardenas y Dr. Guillermo Delgado.

A la Dra. Rocío Pozas y Dr. Francisco Lara por su importante y gran apoyo.

Al Dr. Raymundo Cea por su confianza, consejos y optimismo.

A los M. en C. Ernesto Rivera, Alfonso Escudero y Gustavo Avila cuyos conocimientos siempre quisieron compartir conmigo.

A mis compañeros del Laboratorio 1-2 de Síntesis Orgánica: Conchita, Eleazar, Yazmín, Elide, Gema, Luis Antonio, L. Chacón, Luis Angel, Paulina, Víctor, Hugo, Alicia, Loreta, Isidro y Raul.

A la Güerita y a Catita de la Biblioteca "Jesús Romo Armería" del Instituto de Química.

Contenido:

	Página
I. RESUMEN.....	7
II. INTRODUCCION.....	9
III. ANTECEDENTES.....	13
IV. OBJETIVOS.....	21
V. DISEÑO DE SINTESIS.....	23
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
VII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	38
VIII. CONCLUSIONES.....	63
IX. BIBLIOGRAFIA.....	66
X. ESPECTROS.....	69

R E S U M E N

En trabajos recientes se han buscado fármacos que sean más específicos en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el Sistema Nervioso Central y que tengan menos efectos colaterales en los humanos. Entre estos fármacos, los compuestos 1,5-benzodiazepínicos han despertado gran interés, debido a que tienen acción tranquilizante y propiedades anticonvulsivas, además tienen un amplio margen de seguridad y en general son poco tóxicos. El incentivo para continuar la labor de investigación en materia de modificación molecular de fármacos conocidos, es el de crear compuestos con actividad selectiva cada vez mayor y con efectos secundarios cada vez menores.

En este trabajo se desarrolló una ruta sintética, por métodos convencionales, para la obtención de nuevos derivados 1,5-benzodiazepínicos con sustituyentes en las posiciones 2, 4 y 7, con posible actividad farmacológica. Parece ser que los sustituyentes en estas posiciones juegan un papel de suprema importancia en la actividad de los mismos.

Los compuestos preparados fueron derivados de la 2,3-dihidro-2-[(o-;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina. Como herramienta fundamental para la identificación estructural de los nuevos derivados, se determinó el patrón general de fragmentación que da origen a los principales iones de los espectros de masa de los nuevos compuestos, por medio de estudios de alta resolución y disociación inducida por colisión (CID). La estructura molecular de todos los productos fue corroborada por infrarrojo, ^1H -rmn, ^{13}C -rmn y rmn bidimensional.

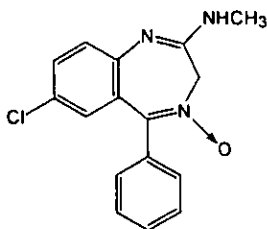
Los intermediarios de la ruta sintética propuesta, que presentan el sistema 1,5-benzodiazepínico, así como los productos finales fueron caracterizados y posteriormente enviados para averiguar su posible actividad farmacológica. Este trabajo de tesis solamente abarca el desarrollo de una ruta sintética y la caracterización de los compuestos con el sistema 1,5-benzodiazepínico.

INTRODUCCION

Las benzodiazepinas son el componente activo de una serie de fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Estos compuestos heterocíclicos tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina (anillo de siete miembros que contiene dos nitrógenos). Actualmente son los fármacos con más prescripciones médicas para el tratamiento de la ansiedad, los estados epilépticos o convulsivos, y los desórdenes emocionales.

Para la síntesis de nuevos fármacos se utilizan diversas estrategias siendo una de las más seguras en cuanto a resultados (y en consecuencia de las más populares) la modificación estructural de fármacos conocidos. El principal objetivo de todas estas estrategias es la obtención de compuestos más activos, más selectivos, menos tóxicos y que tengan un menor costo de producción. La modificación estructural se puede llevar 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 anillos por otros y la reunión en una misma molécula de diversos fragmentos de reconocido interés por su actividad.

La historia de las benzodiazepinas como importantes agentes farmacológicos comienza en 1960 cuando una de ellas es introducida al mercado como tranquilizante con el nombre de "Librium" (1). Desde entonces la investigación de las benzodiazepinas ha sido muy activa y continua en muchos laboratorios, llevándose a cabo varias modificaciones en su estructura básica.

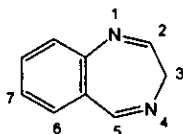


1

Se han sido sintetizado cientos de benzodiazepinas mediante algunas modificaciones estructurales, y alrededor de cien han presentado actividad farmacológica. Esto nos habla 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 y solamente difieren en la intensidad cuantitativa con la cual producen los diversos efectos: el ansiolítico, el sedante, el hipnótico, el anticonvulsivo y el relajante muscular.

Dentro de los compuestos benzodiazepínicos la serie más conocida es la de las 1,4-benzodiazepinas, es decir, con los átomos de nitrógeno en posiciones 1 y 4 (2). Estos derivados son los que han dominado el mercado debido a su gran eficacia; sin embargo tienen el inconveniente de provocar diversos efectos colaterales o secundarios en el hombre. Es por esto que las 1,5-benzodiazepinas (3) cobraron interés cuando se encontró que una de ellas, la "clozapina" (4), era particularmente significativa por sus menores efectos colaterales.

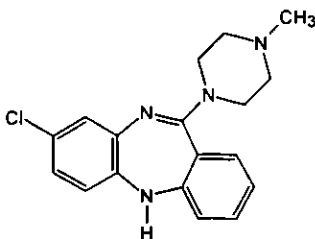


2



3

Se han sintetizado y estudiado farmacológicamente diversos análogos de la "clozapina" con buenos resultados, y aunque hasta ahora ninguno de ellos ha logrado superar las propiedades terapéuticas de la "clozapina" misma, la búsqueda de nuevos análogos que sean más específicos en el tratamiento de las distintas enfermedades y que presenten pocos efectos colaterales en el hombre sigue siendo un tema de gran interés.



4

El presente estudio forma parte de un programa dirigido hacia la síntesis y determinación de propiedades espectroscópicas de nuevos compuestos 1,5-benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica.

Dada la gran importancia analítica que representa la Espectrometría de Masas en la identificación de los compuestos orgánicos, en esta investigación la utilizamos como herramienta fundamental para la caracterización de los nuevos derivados mediante la elucidación del patrón general de fragmentación y sus mecanismos. El estudio de E. de M. de los nuevos derivados incluye experimentos de alta resolución y disociación inducida por colisión.

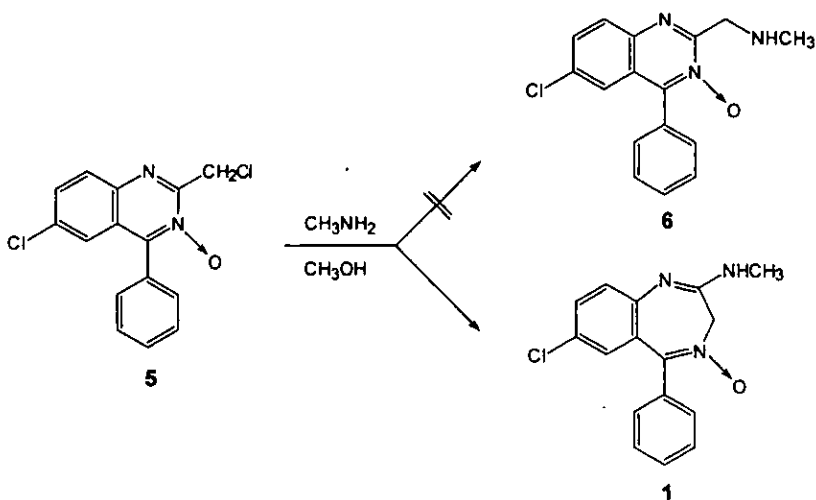
Además, como técnicas complementarias en la identificación de los compuestos sintetizados, se determinaron los espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como algunos experimentos bidimensionales: COSY, HETCOR y FLOCK.

ANTECEDENTES

Es a mediados de 1950 cuando un entusiasta grupo de investigadores guiados por Leo H. Sternbach, se aventura en un importante proyecto que tiene como objetivo la síntesis de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas superiores a famosos agentes terapéuticos, los tranquilizantes, que empezaban a ser de un considerable valor clínico.

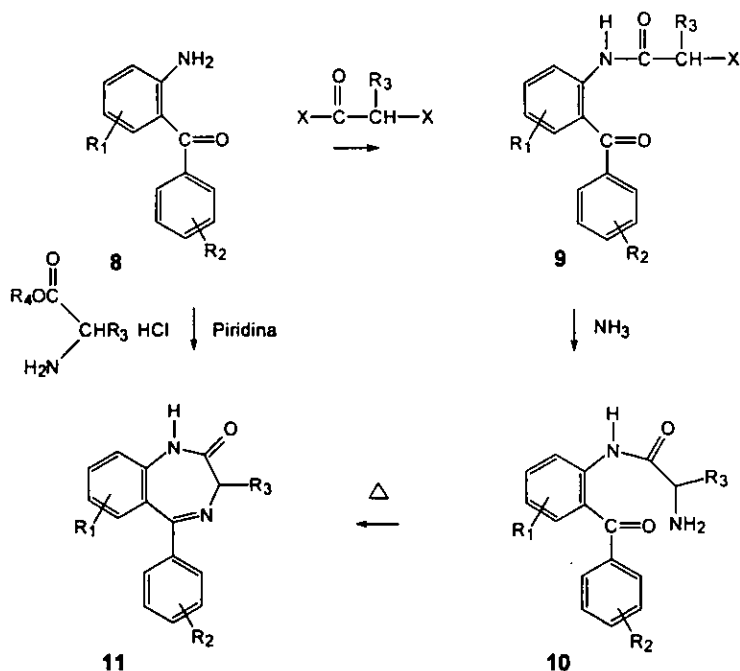
La audacia, la persistencia y la casualidad son algunos de los factores que los llevaron al descubrimiento de una nueva estructura con actividad sobre el Sistema Nervioso Central, que recibe el nombre genérico de clordiazepóxido (1) y es el ingrediente activo del "Librium". Este fármaco con propiedades tranquilizantes (ansiolítico) sale al mercado en 1960 y es utilizado por miles de pacientes.

La síntesis de este primer compuesto activo¹ se llevó a cabo por casualidad a través de la transformación de un quinazolin-3-óxido (5) en un benzodiazepin-4-óxido (1), siendo que el compuesto esperado era el quinazolin-3-óxido (6).



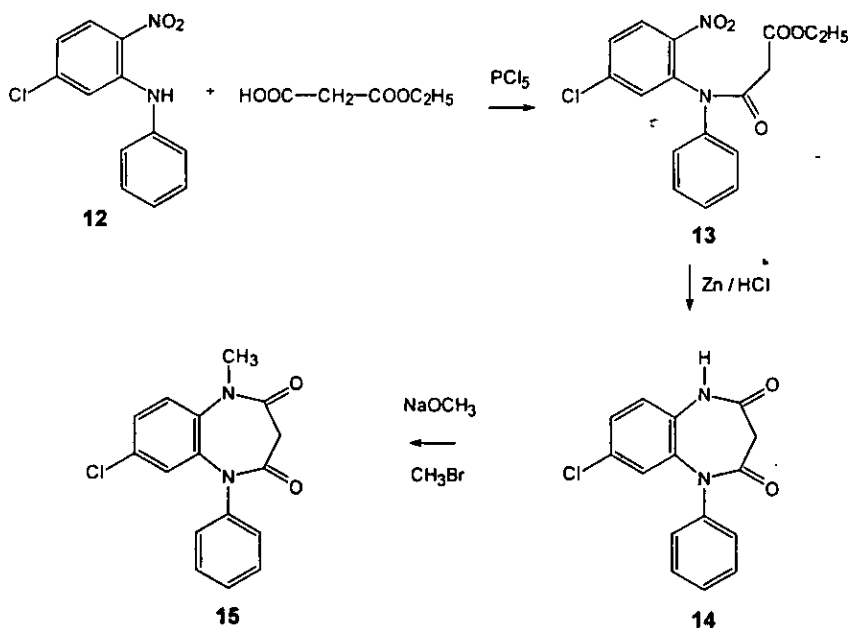
Sternbach no solo encontró un fármaco más efectivo que muchos de los tranquilizantes existentes en el mercado, sino que abrió una amplia e intensa línea de investigación basada en la modificación molecular del sistema benzodiazepínico. La nueva clase de compuestos

Estas 1,4-benzodiazepin-2-onas fueron sintetizadas principalmente por dos métodos⁵, usando en ambos casos orto-aminobenzofenonas como materias de partida. El tratamiento de una aminobenzofenona sustituida (8) con un halogenuro de α -haloacilo formó el compuesto 9 que al reaccionar con amoníaco produjo la benzodiazepina 11 vía el aminoderivado 10. El otro método involucró el tratamiento de una aminobenzofenona (8) con el clorhidrato del ester de un α -aminoácido en piridina para formar directamente el derivado 11. El método de multietapas generalmente dió mejores rendimientos, pero el segundo método 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 muchas variaciones estructurales llevadas a cabo sobre las 1,4-benzodiazepinas fue el cambio de posición de uno de los nitrógenos del anillo diazepínico a un carbono adyacente al anillo bencénico para formar las 1,5-benzodiazepinas.

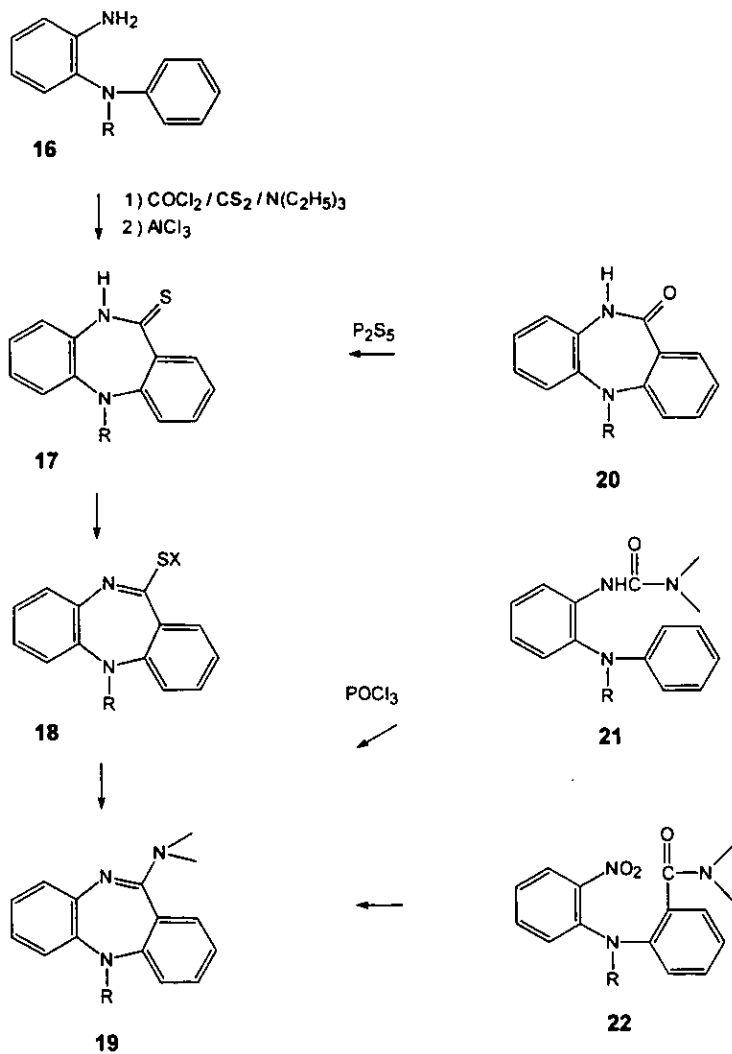
Un ejemplo de una 1,5-benzodiazepina farmacológicamente activa es el clobazam⁶ (**15**) que fué sintetizada en 1970 por K.H. Weber. Esta benzodiazepina es el ingrediente activo del "Frisium" que actualmente es utilizado como un tranquilizante menor. La síntesis de este compuesto se lleva a cabo a partir de la 2-nitro-5-clorodifenilamina (**12**) y el monoéster etílico del cloruro de malonilo preparado en situ. Posteriormente la reducción del grupo nitro de **13**, lleva a una condensación intramolecular con cierre de anillo para dar **14** y por último se lleva a cabo la metilación de la posición 1.



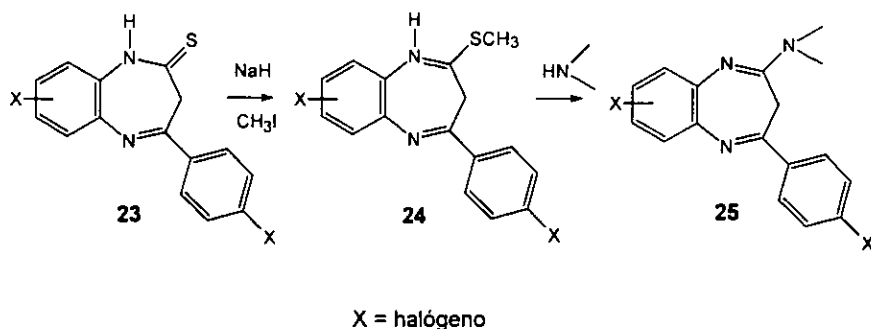
Un par de años después, se logró un gran acierto en la búsqueda de nuevos derivados, con la preparación de la clozapina⁷ (**4**). Esta es una dibenzodiazepina 1-5 que presenta actividad neuroléptica (sedante y ansiolítico), pero lo más relevante es que los efectos secundarios o colaterales son mucho menores que los de la mayoría de las 1,4-benzodiazepinas⁸.

Con el interés de encontrar mejores fármacos se abrió una nueva línea de investigación basada en la síntesis de análogos a la "clozapina" como **19**. J. Schmutz inició una serie de

estudios⁹ de diversos compuestos que mantienen en su estructura básica el triciclo 1,5-dibenzodiazepínico, pero ninguno de ellos logró igualar las cualidades farmacológicas de la "clozapina". Para obtener los derivados **19**, este grupo de investigación utilizó una ruta con amplia flexibilidad sintética que incluye diversos tipos de cierre de anillo:



Años más tarde, Ellefson propuso la síntesis de una serie de derivados (25) que contienen en su esqueleto básico una combinación estructural de la "clozapina" (4) y de las 1,4-benzodiazepinas activas¹⁰ (7). La síntesis de estos derivados se llevó a cabo a partir de una 1,5-benzodiazepin-2-tiona (23).



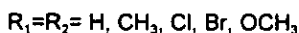
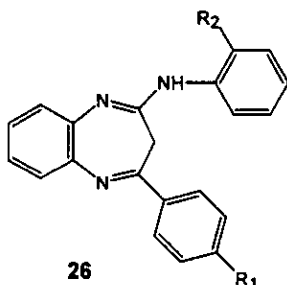
Aunque los resultados farmacológicos indicaron un ligero decremento de la actividad neurológica respecto a la "clozapina", la posibilidad de encontrar análogos igual o más efectivos que ella no se ha abandonado. A este respecto, en el Instituto de Química E. Cortés junto con R. Martínez han continuado la búsqueda de nuevos compuestos con actividades neurológicas mejoradas.¹¹⁻¹⁸ Dentro de las variaciones estructurales llevadas a cabo por este grupo de investigación se encuentran la fusión de anillos a algunas de las caras de la 1,5-benzodiazepina, el uso de diferentes tipos de sustituyentes (entre los que están incluidos anillos aromáticos sustituidos) y la combinación de estructuras con diferentes actividades farmacológicas.

Tomando en cuenta varios reportes concernientes a la actividad farmacológica de benzodiazepinas con un sustituyente cloro en la posición C-7 del anillo bencénico del derivado benzodiazepínico^{2,19-21}, en nuestra serie de compuestos se sustituyó el grupo cloro por un grupo fenoxilo.

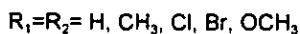
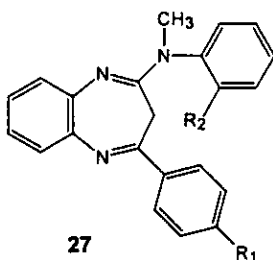
Por otro lado, De Sarro llevó a cabo una investigación en donde encontró efectos anticonvulsivos en derivados 4-aril-1,5-benzodiazepin-2-onas²², por lo tanto en nuestra serie

de benzodiazepinas intermediarias se sustituyó el grupo carbonilo del C-2 por un grupo tio-carbonilo. Dado que es conocido que grupos básicos con frecuencia imparten actividad biológica², en nuestra serie de benzodiazepinas finales se sustituyó el grupo tio-carbonilo del C-2 por un grupo anilidenilo.

Recientemente se informó la síntesis de compuestos 2-(o-R₂-anilino)-4-(p-R₁-fenil)-3H-1,5-benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica.¹¹ La estructura molecular propuesta para los nuevos compuestos fue la que se indica en la figura 26. Los estudios de espectrometría de masas indicaron que la fragmentación de los compuestos estuvo muy influenciada por los sustituyentes en posición orto del grupo anilina.

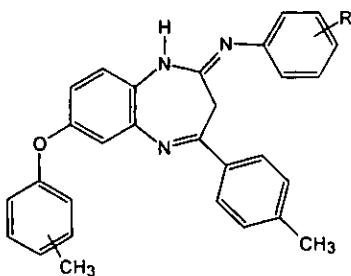


En trabajos posteriores se informó que fué metilado el nitrógeno del sustituyente anilino de los compuestos 26, utilizando hidruro de sodio y yoduro de metilo para obtener los compuestos 2-(o-R₂-anilino)-4-(p-R₁-fenil)-3H-1,5-benzodiazepin-mono-N-metilados (27)¹⁴.



OBJETIVOS

1. Desarrollar una ruta sintética para la obtención de nuevos derivados 2,3-dihidro-2-[(o-;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepínicos, compuestos con posible actividad farmacológica.

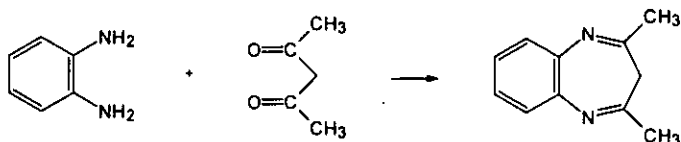


R = Br, Cl y OCH₃ .

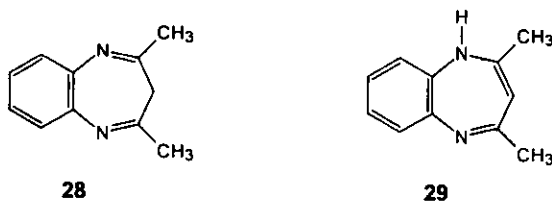
2. Proponer el patrón general de fragmentación y los mecanismos que dan origen a los principales iones en los espectros de masas de los nuevos derivados, por medio de E. de M. de alta resolución y del análisis de disociación inducida por colisión.

DISEÑO DE SINTESIS

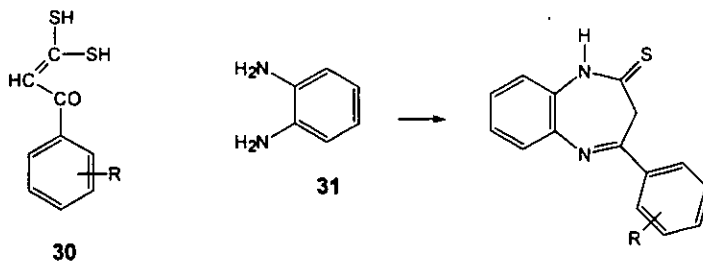
La síntesis de las 1,5-benzodiazepinas fué reportada²³ por primera vez en 1907 por J. Thiele y G. Steimmig en Alemania. Para ello se hizo reaccionar orto-fenilendiamina con acetilacetona para obtener la 2,4-dimetil-1,5-benzodiazepina.



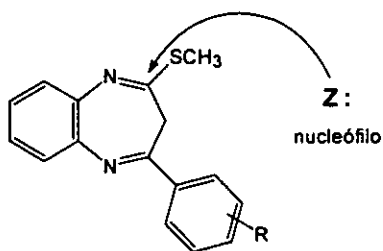
La estructura de esta 1,5-benzodiazepina fue totalmente establecida^{24,25} hasta 1965 usando las técnicas espectroscópicas de rmn y ultravioleta que resolvieron que el tautómero 3H (**28**) y no el tautómero 1H (**29**), era la forma preferida.



Más tarde se publicó la síntesis²⁶ de 4-aril-1,5-benzodiazepin-2-tionas por medio de la condensación entre una 3,3-dimercapto-1-aril-2-propen-1-ona (**30**) con orto-fenilendiamina (**31**).

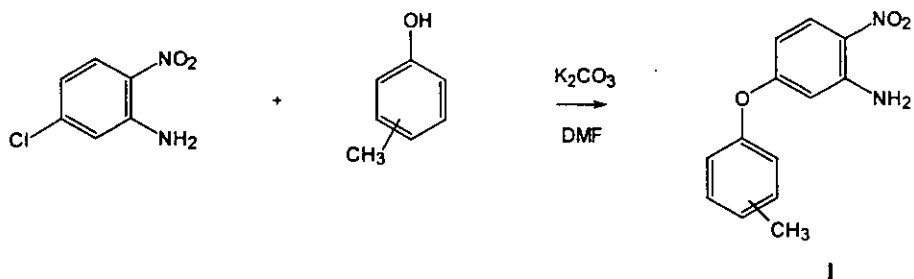


Posteriormente se describió¹⁰ la posibilidad de introducir un sustituyente en la posición C-2 del anillo diazepínico por medio de una sustitución nucleofílica sobre el carbono imínico, teniendo como grupo saliente un tioalcóxido.

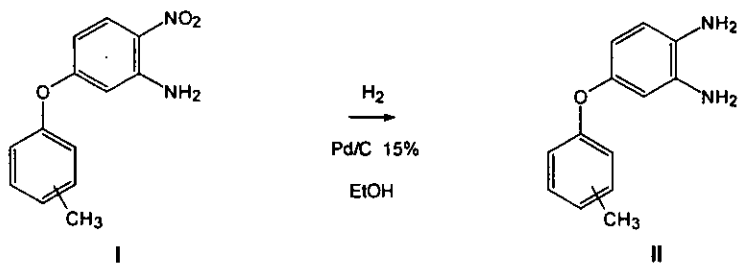


Tomando en cuenta los antecedentes anteriores, en esta tesis se propone una síntesis de 6 pasos para la obtención de los productos finales, 2,3-dihidro-2-[(o-;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-;p-metil-fenoxi]-1,5-benzodiazepinas (VI). El esquema de síntesis se muestra a continuación:

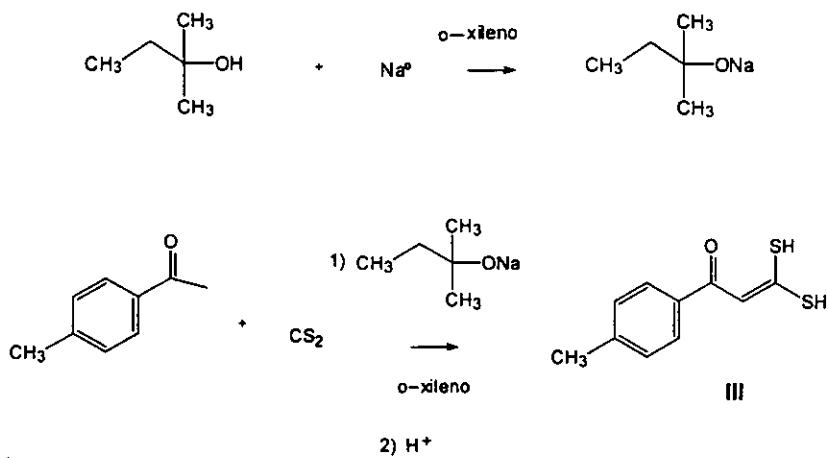
Primer paso:



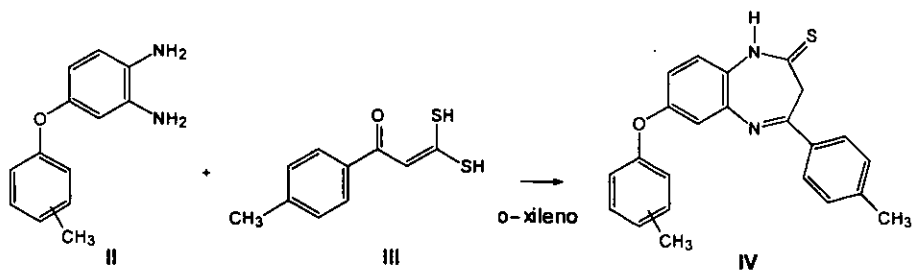
Segundo paso:



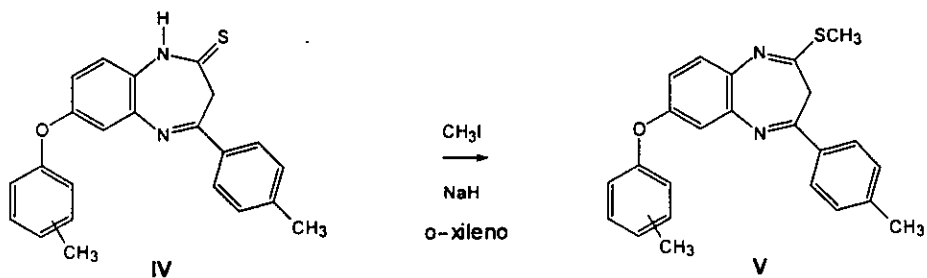
Tercer paso:



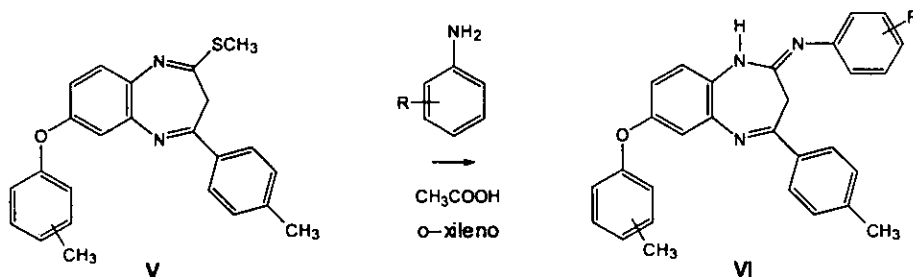
Cuarto paso:



Quinto paso:



Sexto paso:



R= o-, p- cloro
o-, p- bromo
o-, p- metoxilo

1. El primer paso tiene como finalidad introducir un sustituyente fenoxilo en la posición 5 de la 5-cloro-2-nitroanilina. Para lograr esto, se lleva a cabo una sustitución nucleofílica aromática utilizando o- y p- cresol como nucleófilos, carbonato de potasio como base y dimetilformamida como disolvente. De esta forma se obtienen las 5-(o-; p-metilfenoxi)-2-nitroanilinas (I).
2. En el segundo paso se lleva a cabo la reducción del grupo nitro por medio de una hidrogenación catalítica, utilizando Pd/C al 15% como catalizador, etanol como disolvente y una presión de hidrógeno de 60 lb/pulg². Se obtienen así las 4-(o-; p-metilfenoxi)-1,2-fenilendiaminas (II).
3. El tercer paso consiste en sintetizar la 3,3-dimercapto-1-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona, III, por medio de la adición de p-metil-acetofenona a disulfuro de carbono utilizando como base ter-amilato de sodio y como disolvente o-xileno anhidro. El ter-amilato de sodio debe ser preparado unas horas antes, a partir del alcohol ter-amilico y perlas de sodio.
4. En el cuarto paso se lleva a cabo la condensación térmica entre las o-fenilendiaminas (II) y la 3,3-dimercapto-1-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona (III) en o-xileno anhidro, para obtener las 1,5-benzodiazepin-2-tionas (IV).
5. El quinto paso es la S-alkilación de las benzodiazepin-2-tionas (IV) utilizando hidruro de sodio como base, yoduro de metilo como electrófilo y o-xileno anhidro como disolvente. Se obtienen las 2-tiometil-3H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepinas (V).
6. En el sexto paso se prepararon los productos finales, 2,3-dihidro-2[(o-;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepinas (VI), a través de la sustitución del grupo tio-metilo de los compuestos V por un grupo anilidenilo sustituido. Para acelerar esta reacción se empleó ácido acético como catalizador y el disolvente utilizado fue o-xileno anhidro.

PARTE EXPERIMENTAL

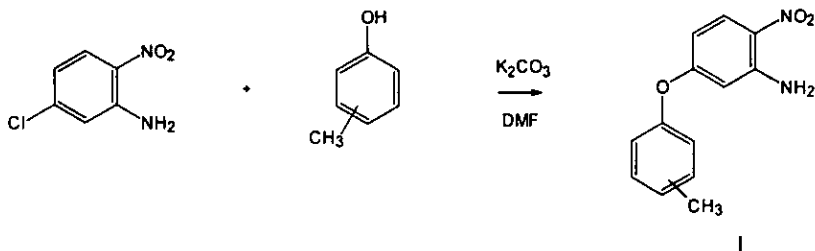
Obtención de los compuestos

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna-IR 750, en pastilla (KBr) y en película.

Los espectros de RMN fueron llevados a cabo en un espectrómetro Varian VXR-300s operando a 300 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los disolventes empleados fueron cloroformo y dimetilsulfóxido deuterados.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas Joel JMS-AX505, por introducción directa de la muestra e impacto electrónico a 70 eV.

Obtención de los derivados de la 5-[(o-;p-metil)-fenoxi]-2-nitroanilina²⁷ (I)



En un matraz redondo de 100 ml con dos bocas, se colocaron 0.015 moles de la 5-cloro-2-nitroanilina, 0.015 moles de carbonato de potasio anhidro y 50 ml de dimetilformamida como disolvente. Se calentó a reflujo con agitación magnética y se agregó gota a gota, por medio de un embudo de adición, 0.015 moles de (o- y p-)metilfenol disuelto en 10 ml de DMF. Se continuó el calentamiento durante 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se le agregaron 30 ml de agua fría, formándose un sólido de color café. El precipitado se filtró y se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de acetato de etilo:hexano (8:2).

5-(o-metilfenoxi)-2-nitroanilina²⁷: cristales amarillos. P.f. 138-140°. Rendimiento de 85%.

IR (KBr) ν N-H 3462 y 3344, C-H arom. 3040, C-H alif. 2845, N=O 1630, C=C 1570 y 1492, C-N 1340 y 1240, C-O 1224, 1172 y 1109 cm^{-1} .

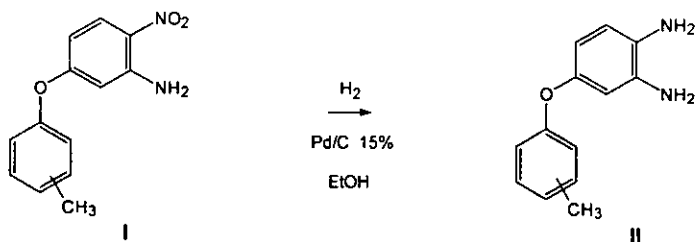
EM m/z 244 (100%) M⁺, 228 (6%) [M-16]⁺, 227 (23%) [M-17]⁺, 214 (11%) [M-30]⁺, 198 (14%), 197 (23%), 183 (10%), 182 (8%), 170 (7%), 169 (7%), 107 (9%), 91(41%) y 65 (25%).

5-(p-metilfenoxi)-2-nitroanilina²⁷: cristales amarillos. P.f. 127-129°. Rendimiento de 83%.

IR (KBr) ν N-H 3463 y 3344, C-H arom. 3025, C-H alif. 2810, N=O 1635, C=C 1573 y 1505, C-N 1337 y 1250, C-O 1229, 1160 y 1107 cm^{-1} .

EM m/z 244 (100%) M⁺, 228 (2%) [M-16]⁺, 214 (22%) [M-30]⁺, 198 (7%), 183 (5%), 170 (5%), 107 (4%), 91 (20%) y 65 (8%).

Obtención de los derivados de la 4-[(o;p-metil)-fenoxi]-1,2-fenilendiamina²⁷ (II)



En un dispositivo especial para hidrogenar, se colocaron 375 mg de Pd/C al 15% en 20 ml de etanol y se prehidrogenó durante 30 min a 60 lb/pulg² de presión. Posteriormente se agregaron 0.10 moles de 5-[(o- y p-metil)-fenoxi]-2-nitroanilina previamente disueltos en la mínima cantidad de etanol y se colocó nuevamente a hidrogenar. Aproximadamente 24 h después el catalizador se separó por filtración al vacío sobre celita. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida con agitación magnética.

4-(o-metilfenoxi)-1,2-fenilendiamina²⁷: cristales café obscuro. P.f. 137-139°. Rendimiento de 95%.

IR (KBr) ν N-H 3402, 3323, 3250 y 3205, C-H arom. 3040, C-H alif. 2920, C=C 1642, 1585 y 1510, C-N 1295 y 1254, C-O 1228, 1186 y 1110 cm^{-1} .

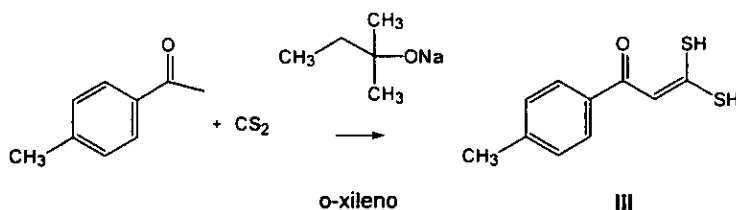
EM m/z 214 (100%) $\text{M}^{+\bullet}$, 213 (6%) $[\text{M}-1]^{+\bullet}$, 196 (8%) $[\text{M}-18]^{+\bullet}$, 123 (12%), 108 (45%) y 95 (6%) y 65 (4%).

4-(p-metilfenoxi)-1,2-fenilendiamina²⁷: sólido café obscuro. P.f. 54-56°. Rendimiento de 90%.

IR (KBr) ν N-H 3375, 3334 y 3215, C-H arom. 3003, C-H alif. 2875, C=C 1602 y 1501, C-N 1280 y 1244, C-O 1223, 1168 y 1100 cm^{-1} .

EM m/z 214 (100%) $\text{M}^{+\bullet}$, 213 (5%) $[\text{M}-1]^{+\bullet}$, 196 (3%) $[\text{M}-18]^{+\bullet}$, 123 (20%), 107 (5%), 95 (6%) y 65 (2%).

Obtención de la 3,3-dimercapto-1-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona^{28,29} (III)



a) Obtención del ter-amilato de sodio

En un matraz redondo de 250 ml con dos bocas se colocaron 150 ml de o-xileno anhidro. Se calentó a reflujo y se agregaron 0.1 moles de sodio metálico en pequeños trozos, continuando el calentamiento hasta fusión total del sodio. Por el embudo de adición se agregaron gota a gota 0.1 moles de alcohol ter-amílico y se continuó el reflujo hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno (24 h) (en la parte superior del refrigerante se adaptó un tubo U con la rama libre aguzada y sumergida en benceno para observar el desprendimiento de gases). Se dejó enfriar la reacción y se decantó, obteniéndose así una solución de ter-amilato de sodio en o-xileno.

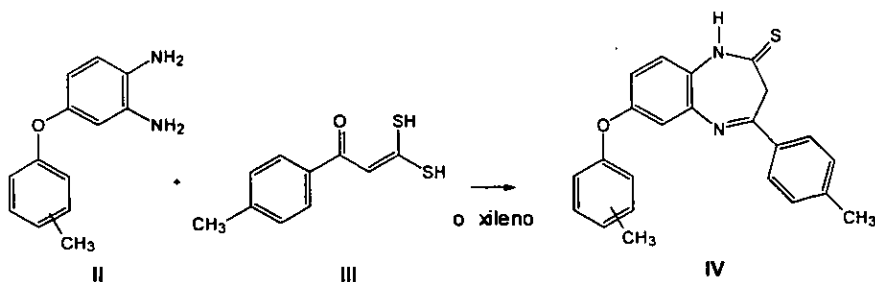
b) Obtención del 3,3-dimercapto-1-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona^{26,28,29}

En un matraz redondo de 250 ml con dos bocas se colocó la solución en o-xileno del ter-amilato de sodio recién preparado. En una de las bocas se colocó una válvula de alivio de la presión y en la otra un embudo de adición. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y con agitación magnética se adicionó gota a gota 0.05 moles de p-metil-acetofenona, después de lo cual se adicionó gota a gota 0.05 moles de disulfuro de carbono en una cantidad suficiente de o-xileno anhidro para que el medio estuviera totalmente en solución. Se dejó en agitación toda la noche (16 h) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de tamaño adecuado, donde se extrajo con 300 ml de agua destilada en porciones de 50 ml cada vez. Las fracciones acuosas combinadas se acidularon con ácido sulfúrico al 10 % hasta precipitación del producto (pH=2). El precipitado obtenido se filtró con vacío y se lavó con hexano, obteniéndose un sólido amarillo. P.f. 77-79°. Rendimiento del 68 %.

IR (KBr) ν C-H arom. 3040, C-H alif. 2920, S-H 2545, C=O 1605, C=C arom. 1548 y 1425, C=C olef. 1580 cm^{-1}

EM m/z 210 (47%) $M^{+\bullet}$, 209 (6%) $[M-1]^{+\bullet}$, 211 (9%) $[M+1]^{+\bullet}$, 212 (7%) $[M+2]^{+\bullet}$, 214 (1%) $[M+4]^{+\bullet}$, 177 (85%) $[M-33]^{+\bullet}$, 134 (14%), 119 (100%), 91 (74%) y 85 (48%).

Obtención de los derivados de la 2,3-dihidro-4-(p-metilfenil)-7-[(o;p-metil)-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (IV)



En un matraz redondo de 200 ml se colocaron 0.01 moles de la o-fenilendiamina correspondiente, 0.01 moles de 3,3-dimercapto-1-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona y 100 ml de o-xileno anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación magnética durante 8 h, se dejó enfriar y se filtró con vacío. El precipitado se lavó varias veces con una mezcla hexano:acetona (80:20).

2,3-dihidro-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona¹⁸: sólido blanco.
P.f. 235-236°. Rendimiento de 65%.

IR (KBr) ν N-H 3425, C-H arom. 3065, C-H alif. 2998, C=N 1592, C=C 1530, C-N 1298 y 1258, C-O 1234, 1182 y 1103 cm^{-1} .

EM m/z 372 (100%) $M^{+\bullet}$, 373 (27%) $[M+1]^{+\bullet}$, 374 (8%) $[M+2]^{+\bullet}$, 357 (2%) $[M-15]^{+\bullet}$, 339 (6%) $[M-33]^{+\bullet}$, 324 (2%) $[M-48]^{+\bullet}$, 314 (28%) $[M-58]^{+\bullet}$, 208 (10%), 135 (5%) y 91(4%).

¹H RMN (CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H, C_2' - CH_3), 2.36 (s, 3H, C_4'' - CH_3), 3.88 (s, 2H, 3-H), 6.93 (d,d, J=9, J=2.7, 1H, 8-H), 6.7 (d, J=3, 1H, 6-H), 7.01 (d,d, J=7.9, J=0.9, 1H, 6'-H), 7.15 (d,t, J=7.5, J=1.2, 1H, 4'-H), 7.26 (d,t, J=7.5, J=1.2, 1H, 5'-H), 7.27 (d,d, J=7.9, J=1.2, 1H, 3'-H), 7.34 (d, J=9, 1H, 9-H), 7.32 y 8.05 (AA'BB', 4H, J=8.4, protones aromáticos del grupo fenilo).

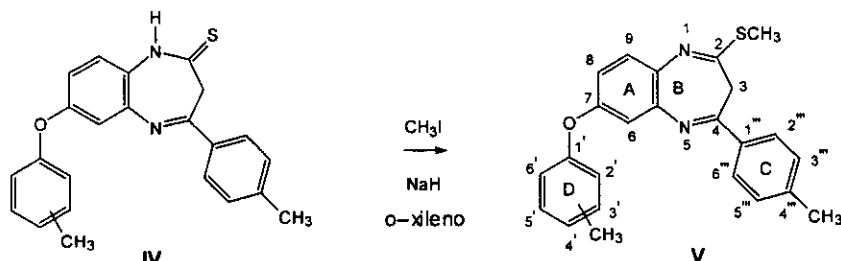
2,3-dihidro-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona¹⁸: sólido blanco.
P.f. 203-205°. Rendimiento de 60%.

IR (KBr) ν N-H 3440, C-H arom. 3006, C-H alif. 2900, C=N 1593, C=C 1506, C-N 1290 y 1260, C-O 1238, 1185 y 1103 cm^{-1} .

EM m/z 372 (100%) $M^{+\bullet}$, 373 (27%) $[M+1]^{+\bullet}$, 374 (9%) $[M+2]^{+\bullet}$, 357 (2%) $[M-15]^{+\bullet}$, 339 (6%) $[M-33]^{+\bullet}$, 324 (2%) $[M-48]^{+\bullet}$, 314 (43%) $[M-58]^{+\bullet}$, 208 (2%), 135 (5%) y 91(16%).

¹H RMN (CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H, C_2' - CH_3), 2.38 (s, 3H, C_4'' - CH_3), 3.90 (s, 2H, 3-H), 6.97 (d,d, J=9, J=3, 1H, 8-H), 6.85 (d, J=3, 1H, 6-H), 7.01 y 7.23 (AA'BB', 4H, J=8.5, protones aromáticos del grupo fenoxilo), 7.36 (d, J=9, 1H, 9-H), 7.33 y 8.07 (AA'BB', 4H, J=8.0, protones aromáticos del grupo fenilo).

Obtención de los derivados de 2-metiltio-3H-4-(p-metilfenil)-7-[(o;-p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina (V)



En un matraz redondo de 200 ml de dos bocas se colocaron 0.007 moles de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona respectiva y 100 ml de o-xileno anhidro. La solución se calentó a reflujo con agitación magnética y se agregaron 0.021 moles de hidruro de sodio (libres de aceite mineral) por medio de una espátula. Una hora después se adicionó gota a gota 0.021 moles de yoduro de metilo disuelto en 5 ml de o-xileno por medio de un embudo de adición. La reacción es completa en aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se filtró con vacío para separar el hidruro de sodio en exceso y el yoduro de sodio formado y el filtrado se concentró a presión reducida con agitación magnética.

2-metiltio-3H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina: semisólido amarillo obscuro. Rendimiento de 84%.

IR (película) ν C-H arom. 3038, C-H alif. 2924, C=N 1594, C=C 1489, C-N 1317 y 1257, C-O 1237, 1184 y 1108 cm^{-1} .

EM m/z 386 (100%) $\text{M}^{+\bullet}$, 387 (28%) $[\text{M}+1]^{+\bullet}$, 388 (9%) $[\text{M}+2]^{+\bullet}$, 371 (12%) $[\text{M}-15]^{+\bullet}$, 353 (13%) $[\text{M}-33]^{+\bullet}$, 339 (16%) $[\text{M}-47]^{+\bullet}$, 324 (4%), 314 (9%) $[\text{M}-72]^{+\bullet}$, 232 (6%), 208 (6%) y 91(10%).

$^1\text{H RMN}^{30}$ (CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.39 (s, 3H, $\text{C}_4\text{'-CH}_3$), 2.45 (s, 3H, S-CH_3), 3.4 (s, 2H, 3-H), 6.92 (d,d, $J=6.8$, $J=3$, 1H, 8-H), 6.91 (d, $J=2.8$, 1H, 6-H), 7.99 (d,d, $J=7.8$, $J=1.5$, 1H, 6'-H), 7.07 (d,t, $J=8.9$, $J=1.5$, 1H, 4'-H), 7.18 (d,t, $J=7.5$, $J=1.8$, 1H, 5'-H), 7.11 (d,d,

J=7.8, J=1.5, 1H, 3'-H), 7.35 (d, J=6.8, 1H, 9-H), 7.25 y 7.93 (AA'BB', 4H, J=8.1, protones aromáticos del anillo "C").

2-metilio-3H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina: semisólido café oscuro. Rendimiento de 88%.

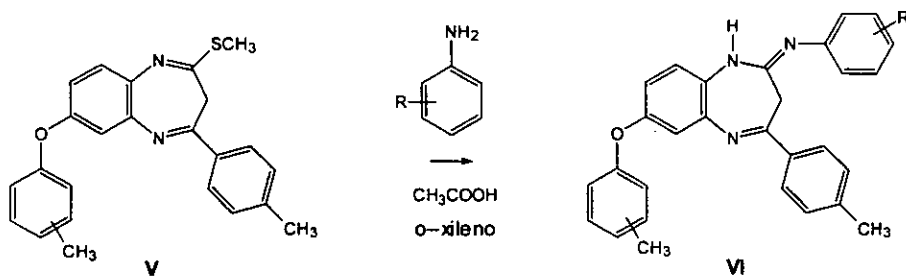
IR (película) ν C-H arom. 3025, C-H alif. 2924, C=N 1595, C=C 1505, C-N 1317 y 1257, C-O 1236, 1185 y 1112 cm^{-1} .

EM m/z 386 (100%) M⁺, 387 (29%) [M+1]⁺, 388 (9%) [M+2]⁺, 371 (12%) [M-15]⁺, 353 (15%) [M-33]⁺, 339 (16%) [M-47]⁺, 324 (5%), 314 (17%) [M-72]⁺, 232 (6%) y 91(10%).

¹H RMN³⁰ (CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H, C₂'-CH₃), 2.39 (s, 3H, C₄'-CH₃), 2.45 (s, 3H, S-CH₃), 3.4 (s, 2H, 3-H), 6.95 (d,d, J=8.7, J=3, 1H, 8-H), 7.026 (d, J=2.7, 1H, 6-H), 7.35 (d, J=8.7 1H, 9-H), 6.98 y 7.14 (AA'BB', 4H, J = 8.1, protones aromáticos del anillo "D") 7.25 y 7.94 (AA'BB', 4H, J = 8.1, protones aromáticos del anillo "C").

En la sección de espectros se anexa el espectro de RMN de ¹H y de rayos X.

Obtención de los derivados de la 2,3-dihidro-2-[(o;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina (VI).



R= o-, p- cloro
o-, p- bromo
o-, p- metoxilo

En un matraz redondo de 100 ml con dos bocas se colocaron 0.001 moles del compuesto S-metilado correspondiente (**V**) y 50 ml de o-xileno anhidro . Se calentó a reflujo con agitación magnética y se agregaron gota a gota, por medio de un embudo de adición, 0.002 moles de la anilina correspondiente disuelta en 5 ml de o-xileno anhidro. Posteriormente se adicionaron tres gotas de ácido acético a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento durante 24 a 48 h. Cuando la reacción finalizó, se vertió en un embudo de separación de tamaño adecuado y se hicieron lavados con 50 ml de agua, 50 ml de ácido acético al 10% y 50 ml de ácido clorhídrico al 10%. La fracción orgánica se concentró a presión reducida y con agitación magnética. Se obtuvieron aceites café oscuro que solidificaron y se cristalizaron con una mezcla hexano: diclorometano. Los rendimientos, puntos de fusión, aspecto de los productos obtenidos y sus datos espectroscópicos se presentan en forma de tablas en la sección de resultados.

DISCUSION DE
RESULTADOS

Rendimientos, puntos de fusión y aspecto de los productos

Los compuestos finales (VI) 2,3-dihidro-2-[(o;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o;p-metil)-fenoxy]-1,5-benzodiazepinicos, fueron sólidos coloridos cuyos puntos de fusión variaron entre 140 y 194°C y se obtuvieron en rendimientos del 45 al 65 %. En la Tabla 1 se detallan algunas características de cada uno de los nuevos compuestos.

Tabla 1

CH ₃	R	Peso molecular	Punto de fusión °C	Rendimiento %	Apariencia
Orto	p-cloro	465	140-142	65	Polvo anaranjado
Orto	o-cloro	465	192-194	50	Polvo café claro
Orto	p-bromo	509	150-152	65	Polvo Anaranjado
Orto	o-bromo	509	142-144	52	Polvo café claro
Orto	p-metoxilo	461	148-150	55	Polvo amarillo
Orto	o-metoxilo	461	143-145	50	Polvo café claro
Para	p-cloro	465	146-148	65	Polvo café obscuro
Para	o-cloro	465	176-178	60	Polvo rojo obscuro
Para	p-bromo	509	144-146	50	Polvo café claro
Para	o-bromo	509	140-142	45	Polvo café claro
Para	p-metoxilo	461	174-176	55	Polvo café obscuro
Para	o-metoxilo	461	177-179	50	Polvo café obscuro

Espectroscopía en el Infrarrojo

Todos los espectros de IR fueron realizados en pastillas de KBr. Los espectros de infrarrojo de los nuevos compuestos presentaron una banda ancha en $3375\text{-}3434\text{ cm}^{-1}$ generada por vibraciones de tensión N-H; una banda aguda a $1627\text{-}1656\text{ cm}^{-1}$ de tensión C=N, dos bandas agudas en $1350\text{-}1362$ y $1246\text{-}1261\text{ cm}^{-1}$ de tensión C-N, dos bandas agudas en $1210\text{-}1226$ y $1175\text{-}1187\text{ cm}^{-1}$ de tensión C-O, 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 Infrarrojo.

Tabla 2

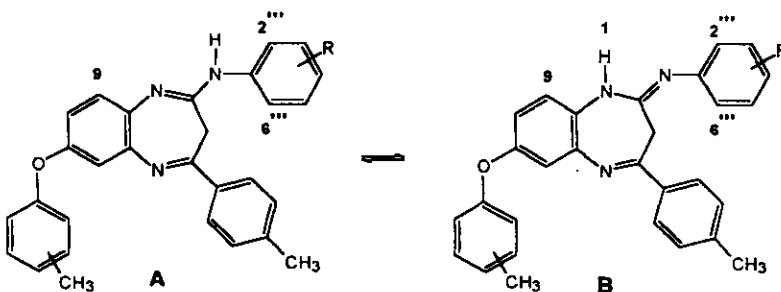
$\nu\text{ cm}^{-1}$								
CH ₃	R	N-H	C-H arom.	C-H	C=N	C=C	C-N	C-O
Orto	p-Cl	3414	3027	2930	1638	1609 1582	1356 1254	1225 1186
Orto	o-Cl	3380	3026	2953	1650	1609 1579	1360 1254	1226 1187
Orto	p-Br	3434	3046	2930	1638	1607 1579	1357 1258	1226 1187
Orto	o-Br	3375	3028	2922	1645	1606 1581	1360 1258	1226 1186
Orto	p-OCH ₃	3360	3010	2956	1646	1610 1583	1359 1249	1226 1185
Orto	o-OCH ₃	3401	3025	2924	1645	1606 1583	1350 1263	1228 1184
Para	p-Cl	3414	3010	2910	1627	1592 1540	1350 1246	1210 1175
Para	o-Cl	3425	3026	2958	1653	1580 1608	1362 1257	1215 1180
Para	p-Br	3392	3020	2940	1639	1607 1574	1356 1253	1213 1180
Para	o-Br	3420	3015	2920	1638	1608 1580	1358 1250	1213 1180
Para	p-OCH ₃	3405	3028	2950	1642	1605 1575	1360 1250	1213 1180
Para	o-OCH ₃	3420	3034	2948	1656	1609 1580	1360 1261	1214 1180

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

Los disolventes utilizados fueron cloroformo-d, dimetilsulfóxido-d₆ y una mezcla de los dos. En las tablas 3 y 4 se presentan los desplazamientos químicos de ^1H y en la tabla 5 los desplazamientos químicos de ^{13}C en ppm de cada uno de los nuevos compuestos. En la sección de espectros se anexan espectros representativos de RMN de ^1H y ^{13}C .

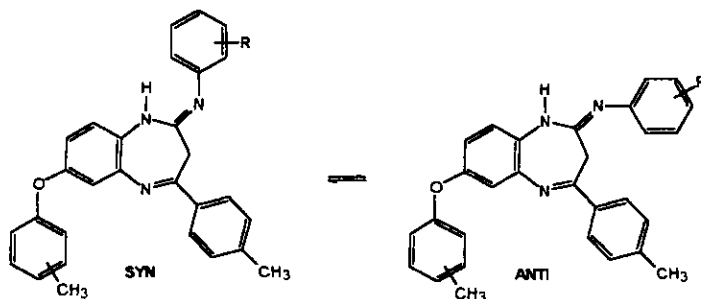
En los espectros de RMN de ^1H de los nuevos compuestos :

- ◆ Las señales de los metilos unidos al grupo fenoxilo y fenilo aparecen en 2.2-2.3 y 2.3-2.4 ppm, respectivamente.
- ◆ La señal del metoxilo unido al grupo anilidenilo (cuando $\text{R}=\text{OCH}_3$) se observa en 3.8-3.9 ppm.
- ◆ La señal del metileno del anillo diazepínico se encuentra en 4.3-5.0 ppm.
- ◆ Las señales de los protones aromáticos aparecen entre 6.4 y 7.7 ppm.
- ◆ Las señales de los protones aromáticos 2'' y 6'' a campo más bajo (7-7.5 ppm) del esperado (6.5-7 ppm, para protones en posición "orto" a un NH) y la interacción de la señal del protón N₁H con la señal del protón H-9 observada en un espectro NOESY, sugiere que en solución se prefiere el tautómero **B** que el tautómero **A**, el cual se consideraba el más estable.



- ◆ Dos señales que corresponden a NH aparecen en 10.5-11.4 ppm cuando el sustituyente R del grupo anilidenilo se encuentra en posición "para", lo cual sugiere la presencia de dos isómeros conformacionales SYN y ANTI producidos por la inversión del nitrógeno del

grupo anilidenilo. Sin embargo, cuando el sustituyente R del grupo anilidenilo se encuentra en posición "orto", o bien el disolvente utilizado es DMSO, se observa una sola señal (10.9-11.4 ppm), lo cual indica que en estas condiciones uno de los conformeros se prefiere, probablemente el que presenta menor impedimento estérico.



- ◆ Varias señales que corresponden al protón de NH (8-11.4 ppm) sugieren la presencia de distintas estructuras tautoméricas en solución.

En los espectros de RMN de ^{13}C de los nuevos compuestos:

- ◆ Dos señales a 16-21 y 20-21 ppm corresponden a los carbonos de los metilos de los grupos fenoxilo y fenilo, respectivamente.
- ◆ Una señal a 55-56 ppm corresponde al carbono del grupo metoxilo, cuando el grupo anilidenilo tiene una R= metoxilo.
- ◆ La señal correspondiente al metileno no se observó en los espectros que se llevaron a cabo en DMSO porque la señal del DMSO las ocultó (39-40 ppm), sin embargo cuando la rmn se llevó a cabo en CDCl_3 se pudo observar la señal a 38-40 ppm aunque de menor tamaño que en las benzodiazepinas intermeditarias, 1,5-benzodiazepin-2-tionas (IV) y 2-tiometil-1,5-benzodiazepinas (V), lo cual se explica por la gran movilidad del $-\text{CH}_2-$ causada por los equilibrios tautoméricos que se producen en solución.
- ◆ Las señales de los carbonos aromático se observan entre 111 y 157 ppm.
- ◆ Las señales de los carbonos iminicos se encuentran entre 153 y 165 ppm

Estructura numerada para Tablas 3, 4 y 5

2,3-dihidro-2-[(o-; p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o- y p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.

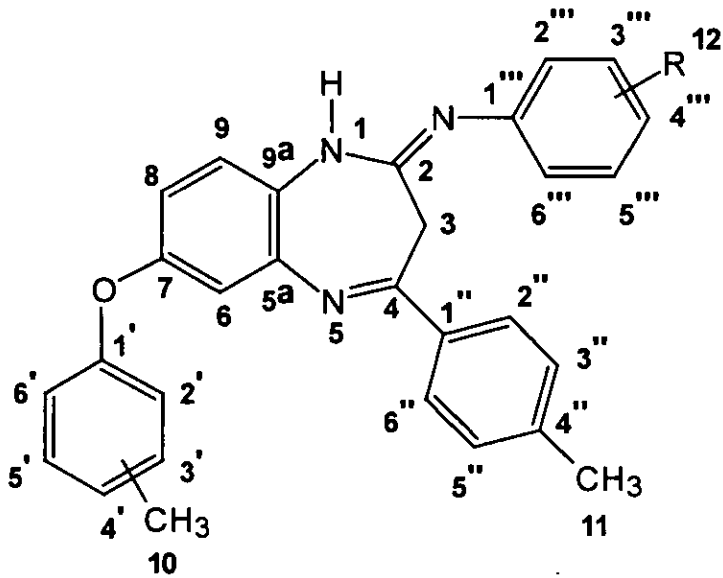


Tabla 3
Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de la
2,3-dihidro-2-[(o-; p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-
benzodiazepina.

δ ppm						
CH ₃	Orto	Orto	Orto	Orto	Orto	Orto
R	p-Cl	o-Cl	p-Br	o-Br	p-OCH ₃	o-OCH ₃
Disolvente	DMSO+ CDCl ₃	DMSO+ CDCl ₃	DMSO	DMSO+ CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO
H 6; d	6.60 J=2.7	6.61 J=2.7	6.71 J=2.4	6.63 J=2.7	6.60 J=2.4	6.71 J=2.7
H 8; d,d	6.47 J=8.4 J=2.7	6.46 J=8.7 J=2.7	6.62 J=8.7 J=2.7	6.47 J=8.7 J=2.4	6.43 J=8.7 J=2.4	6.60 J=8.7 J=2.7
H 9; d	7.01 J=8.4	6.92 J=7.8	6.92 J=8.1	6.92 J=7.8	6.90 J=7.5	6.96 J=7.8
H 3'; d,d	7.22 J=7.5 J=1.8	7.22 J=7.5 J=1.8	7.30 J=7.5 J=1.8	7.24 J=7.5 J=1.8	7.23 J=7.5 J=1.8	7.29 J=7.8 J=1.8
H 4'; d,t	7.09 J=7.5 J=1.5	7.09 J=7.2 J=1.5	7.13 J=7.5 J=1.5	7.09 J=7.5 J=1.5	7.05 J=7.8 J=1.5	7.13 J=7.8 J=1.5
H 5'; d,t	7.19 J=7.5 J=1.5	7.17 J=8.1 J=1.5	7.22 J=7.8 J=1.5	7.22 J=7.5 J=1.2	7.19 J=7.5 J=1.2	7.30 J=7.5 J=1.2
H 6'; d,d	6.91 J=7.5 J=1.2	7.01 J=7.5 J=1.8	6.96 J=7.5 J=1.8	6.98 J=7.8 J=1.8	6.99 J=8.1 J=1.8	6.97 J=7.5 J=1.8
H 2'', 6''; AA'BB'	7.39 J=8.7	7.35 J=8.4	7.69 J=8.7	7.28 J=8.1	7.32 J=8.4	7.33 J=8.1
H 3'', 5''; AA'BB'	7.23 J=8.4	7.20 J=8.4	7.34 J=8.7	7.16 J=7.8	7.16 J=8.1	7.18 J=7.5
H 2'''	7.26 J=8.1 AA'BB'	-	7.51 J=8.1 AA'BB'	-	7.13 J=8.1 AA'BB'	-
H 3''' d,d	7.20 J=8.1 AA'BB'	7.25 J=7.8 J=1.8	7.30 J=8.1 AA'BB'	7.26 J=7.5 J=1.8	6.90 J=7.8 AA'BB'	7.07 J=7.8 J=1.8
H 4''' d,t	-	7.23 J=7.8 J=1.5	-	7.23 J=7.5 J=1.2	-	7.22 J=8.1 J=1.5
H 5''' d,t	7.20 J=8.1 AA'BB'	7.24 J=7.8 J=1.5	7.30 J=8.1 AA'BB'	7.25 J=7.2 J=1.5	6.90 J=8.1 AA'BB'	7.13 J=7.5 J=1.5
C 6''' d,d	7.26 J=8.1 AA'BB'	7.32 J=8.1 J=1.8	7.51 J=8.1 AA'BB'	7.33 J=8.1 J=1.8	7.13 J=8.1 AA'BB'	7.29 J=7.5 J=1.8
H 1	11.2, 10.7	10.9	11.4	10.9	10.9,10.7	11.0
H 3	4.5	4.2	4.9	4.2	4.6	4.9
H 10	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
H 11	2.4	2.4	2.4	2.4	2.3	2.4
H 12	-	-	-	-	3.8	3.9

Tabla 4
Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de la
2,3-dihidro-2-[(o-; p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-
benzodiazepina

δ ppm						
CH ₃	Para	Para	Para	Para	Para	Para
R	p-Cl	o-Cl	p-Br	o-Br	p-OCH ₃	o-OCH ₃
Disolvente	CDCl ₃	DMSO+ CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO+ CDCl ₃	DMSO+ CDCl ₃
H 6; d	6.80 J=2.7	6.74 J=2.4	6.81 J=2.4	6.80 J=2.7	6.74 J=2.4	6.69 J=2.4
H 8; d,d	6.58 J=8.7 J=2.7	6.58 J=8.4 J=2.4	6.48 J=8.7 J=2.4	6.59 J=8.4 J=2.4	6.57 J=8.7 J=2.7	6.53 J=8.7 J=2.7
H 9; d	6.90 J=8.1	6.84 J=8.4	6.90 J=8.7	6.95 J=8.4	6.91 J=8.1	6.95 J=8.4
H 2',6'; AA'BB'	6.96 J=8.7	6.92 J=8.1	6.83 J=8.1	6.95 J=8.4	6.91 J=8.4	6.90 J=8.4
H 3',5'; AA'BB'	7.14 J=8.4	7.18 J=8.1	7.12 J=8.1	7.19 J=8.1	7.17 J=8.1	7.15 J=8.4
H 2'', 6''; AA'BB'	7.45 J=7.8	7.36 J=8.4	7.51 J=8.4	7.36 J=8.1	7.32 J=7.8	7.33 J=8.1
H 3'', 5''; AA'BB'	7.19 J=7.8	7.22 J=8.4	7.06 J=8.4	7.21 J=7.8	7.19 J=8.1	7.16 J=8.1
H 2'''	7.29 J=7.5 AA'BB'	-	7.24 J=8.1 AA'BB'	-	7.21 J=8.7 AA'BB'	-
H 3'''	7.13 J=8.4 AA'BB'	7.16 J=7.5 J=1.8	7.18 J=8.1 AA'BB'	7.18 J=8.1 J=1.8	6.98 J=8.4 AA'BB'	6.59 J=8.7 J=1.8
H 4'''	-	7.14 J=7.5 J=1.8	-	7.20 J=8.1 J=1.8	-	7.14 J=8.7 J=1.5
H 5'''	7.13 J=8.4 AA'BB'	7.14 J=7.8 J=1.5	7.18 J=8.1 AA'BB'	7.21 J=8.1 J=1.5	6.98 J=8.4 AA'BB'	7.07 J=8.7 J=1.2
C 6'''	7.29 J=8.1 AA'BB'	7.28 J=7.5 J=1.8	7.24 J=8.1 AA'BB'	7.28 J=7.8 J=1.8	7.21 J=8.7 AA'BB'	7.24 J=8.7 J=1.8
H 1	11.0, 10.8	11.0	10.8, 10.7	10.9	10.8, 10.5	10.9
H 3	4.6	4.5	4.5	4.6	4.4	4.4
H 10	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
H 11	2.4	2.4	2.3	2.4	2.4	2.3
H 12	-	-	-	-	3.8	3.9

Tabla 5
Desplazamientos químicos en RMN ¹³C de los derivados de la
2,3-dihidro-2-[(o-; p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-
benzodiazepina

CH ₂	δ ppm											
	Orto	Orto	Orto	Orto	Orto	Orto	Para	Para	Para	Para	Para	Para
R	p-Cl	o-Cl	p-Br	o-Br	p-OCH ₃	o-OCH ₃	p-Cl	o-Cl	p-Br	o-Br	p-OCH ₃	p-OCH ₃
C 2	164.1	164.0	163.6	164.1	162.8	162.5	164.0	164.3	164.0	164.1	164.0	164.5
C 3	39.5	39.4	39.6	39.5	39.5	39.4	39.5	39.4	39.5	39.6	39.5	39.5
C 4	153.0	153.2	153.2	153.1	153.8	153.9	153.8	153.5	153.8	153.3	153.0	153.8
C 5a	140.0	140.8	141.8	141.0	140.8	141.3	140.1	140.8	140.0	140.0	140.1	140.8
C 6	111.5	111.2	111.3	111.2	111.2	111.4	113.0	112.0	113.0	112.0	112.0	112.0
C 7	156.0	155.8	156.0	155.8	156.9	155.8	156.7	155.9	155.7	155.7	156.4	155.4
C 8	114.3	114.2	114.1	114.4	115.0	114.0	115.2	115.0	115.0	115.0	114.8	114.8
C 9	124.0	124.0	124.6	124.3	124.1	124.6	124.4	124.6	123.8	123.9	123.6	123.1
C 9a	136.5	136.0	138.0	136.0	138.2	137.3	137.5	137.0	137.8	136.9	137.3	136.0
C 1'	161.8	162.7	161.4	162.7	160.1	160.2	160.9	160.2	160.9	160.5	160.4	160.5
C 2'	127.9	128.0	125.5	128.3	128.2	125.0	119.2	119.3	119.1	119.5	118.6	118.4
C 3'	131.0	131.5	131.6	131.8	131.3	131.6	129.3	129.9	130.4	129.9	129.8	129.7
C 4'	124.0	123.8	124.6	123.9	124.2	124.6	130.9	130.5	130.0	130.5	130.6	133.0
C 5'	128.8	128.7	127.6	128.7	129.5	127.6	129.3	129.9	129.4	128.9	129.8	129.7
C 6'	119.3	119.1	119.7	119.2	119.6	119.8	119.2	119.3	119.1	118.5	118.6	118.4
C 1''	132.1	132.0	132.1	132.9	132.4	132.2	131.5	132.1	131.5	131.5	131.8	131.2
C 2'',6''	127.1	127.7	127.3	127.3	128.6	128.3	127.0	127.0	127.6	127.0	128.0	170.6
C 3'',5''	129.1	129.7	129.2	129.6	129.8	129.0	128.9	128.8	128.8	128.5	128.9	128.7
C 4''	134.7	134.2	134.7	134.6	134.5	134.6	134.5	134.3	134.3	134.6	134.2	134.3
C 1'''	132.8	132.2	132.8	132.3	131.4	131.5	131.9	131.7	132.0	131.1	131.5	131.6
C 2'''	130.8	142.0	132.1	142.0	131.9	142.9	130.8	142.7	132.6	142.0	131.7	148.0
C 3'''	127.8	126.8	127.1	126.0	115.0	112.7	128.8	126.2	128.9	126.0	114.2	111.4
C 4'''	142.4	130.9	142.4	127.9	142.9	128.5	142.2	128.8	142.2	128.0	142.0	127.9
C 5'''	127.8	127.1	127.1	127.0	115.0	113.0	128.8	125.3	128.9	125.8	114.2	119.3
C 6'''	130.8	127.8	132.1	127.7	131.9	129.5	130.8	130.7	132.6	127.0	131.7	126.8
C 10	16.0	15.8	15.7	15.8	15.8	16.0	20.0	20.2	20.8	20.8	20.1	20.0
C 11	20.9	20.8	20.9	20.8	20.8	20.8	20.6	20.3	21.3	20.5	20.4	20.3
C 12	-	-	-	-	55.5	55.9	-	-	-	-	55.4	55.0

Espectrometría de Masas

El análisis por Espectrometría de Masas de los nuevos compuestos presentó un comportamiento similar en su fragmentación. Sin embargo, la abundancia relativa de algunos fragmentos varía notablemente cuando los sustituyentes se encuentran en posición "orto" o en "para". Cuando el sustituyente metilo del fenoxilo está en posición "orto", aparece el fragmento de m/z 208 en gran abundancia, situación que no ocurre cuando está en posición "para". Cuando alguno de los sustituyentes Cl, Br o OCH_3 del anilidenilo se encuentra en posición "orto", el pico base es $[M-R]^+$; pero cuando el sustituyente está en posición "para", el pico base es M^+ . En la Tabla 6 se reportan las abundancias relativas (en %) de los fragmentos más importantes de cada uno de los nuevos compuestos. En la sección de espectros se anexan los espectros de masas de los 12 nuevos derivados.

Tabla 6

		m/z %													
CH ₃	R	M+	[M+1] ⁺	[M+2] ⁺	[M-1] ⁺	[M-R] ⁺	[M-40] ⁺	[116+R] ⁺	339	315	314	223	208	195	91
Orto	p-Cl	100	38	37	19	3	3	4	3	35	41	4	28	4	9
Orto	o-Cl	98	37	36	16	100	2	5	4	33	43	6	38	5	15
Orto	p-Br	98	47	100	11	4	2	6	4	47	57	5	46	6	13
Orto	o-Br	48	22	49	8	100	1	4	4	19	27	3	22	2	9
Orto	p-OCH ₃	100	33	6	19	1	8	6	4	26	21	4	14	4	5
Orto	o-OCH ₃	76	26	5	9	100	1	2	3	24	17	2	16	1	7
Para	p-Cl	100	40	38	18	1	2	2	3	36	60	6	2	3	6
Para	o-Cl	94	36	35	15	100	2	4	4	41	74	10	6	5	14
Para	p-Br	99	42	100	10	4	2	6	4	50	82	8	6	6	9
Para	o-Br	38	16	39	4	100	1	9	5	27	60	12	5	9	25
Para	p-OCH ₃	100	33	6	17	1	7	6	4	34	28	4	2	2	5
Para	o-OCH ₃	79	27	5	10	100	1	2	3	27	28	5	2	2	12

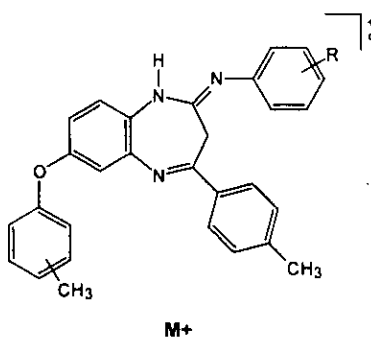
Discusión del patrón de fragmentación en Espectrometría de Masas

Para proponer el patrón y los mecanismos de fragmentación de los derivados de 2,3-dihidro- 2-[(o-; p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o-; p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina se utilizaron las técnicas de:

- Alta resolución, que nos da información sobre los elementos que conforman cada fragmento y las proporciones en que se encuentran. Al final de esta sección se anexa el estudio de alta resolución de uno de los derivados.
- Disociación inducida por colisión (CID), que nos indica a que iones da origen cada uno de los fragmentos de m/z más importantes. En la sección de espectros se anexan dos estudios CID, el primero $R=Cl$ en posición "para" y el segundo en posición "orto".

1. Ion molecular

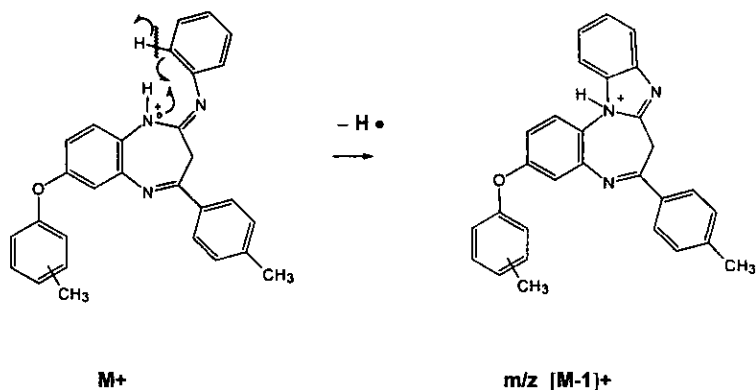
En todos los compuestos analizados el ion molecular es muy abundante, lo cual confirma la estabilidad del compuestos dada por la estructura heterocíclica. El pico base es el ion molecular cuando el sustituyente del grupo anilidenilo se encuentra en la posición "para". Esquema 1.



Esquema 1

2. Formación del ion de m/z $[M-1]^+$

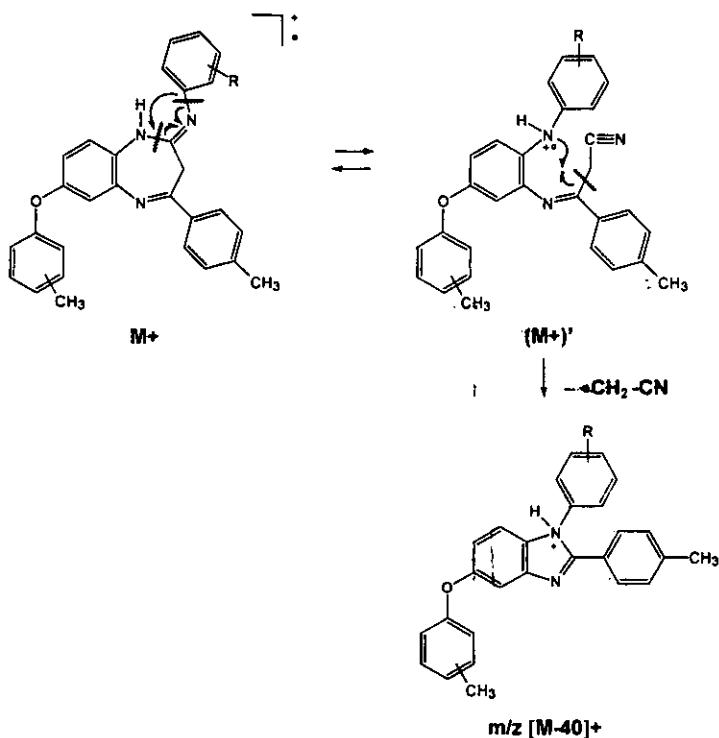
A partir del ion molecular M^+ , se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno por "efecto orto". Este efecto consiste en la ruptura del enlace C-H de la posición orto del anillo aromático del anilidenilo e inmediata ciclicación con el átomo de N_1 , para formar un catión de tipo imidazol. Cuando R se encuentra en la posición "orto" la abundancia del ion m/z $[M-1]^+$ disminuye debido a que es más importante la eliminación de R por el "efecto orto". El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 2.



Esquema 2

3. Formación del ion de m/z $[M-40]^+$

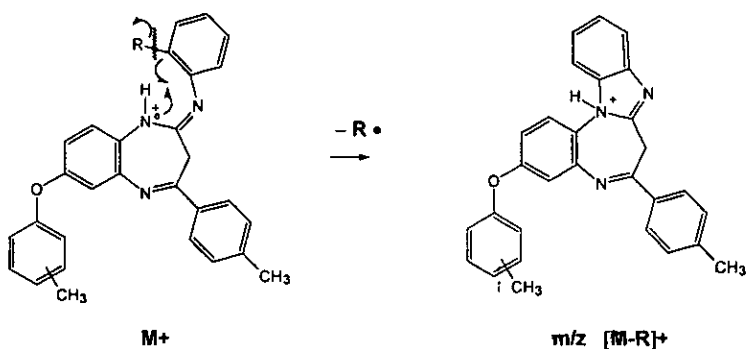
A partir del ion molecular, M^+ , se lleva a cabo una transposición del grupo R-fenilo al nitrógeno de la posición uno; presentándose una ruptura N_1-C_2 para dar origen a un grupo $C=N$ que forma el ion molecular isomérico (M^+), posteriormente por pérdida de CH_2-CN y una ciclización se obtiene el ion benzimidazol con carga positiva y m/z $[M-40]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 3.



Esquema 3

4. Formación del ión de $m/z [M-R]^+$

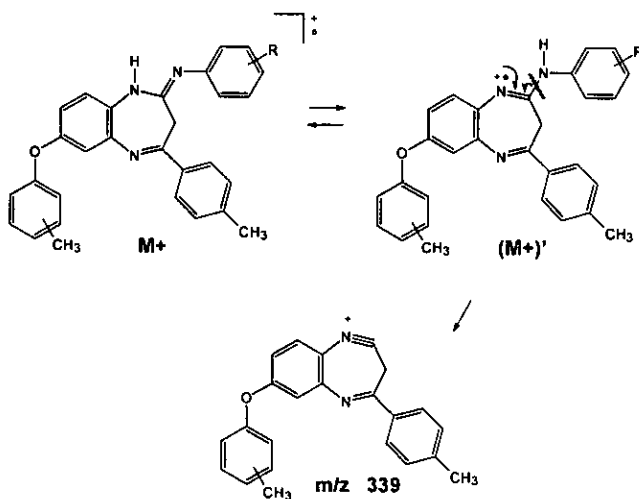
El pico base es el fragmento de $m/z [M-R]^+$ cuando el sustituyente del grupo anilidenilo se encuentra en posición "orto". Este fragmento se origina por el llamado "efecto orto" que consiste en la pérdida del sustituyente R y la inmediata ciclización con el átomo de N₁ para formar un catión de tipo imidazol. Cuando R se encuentra en la posición "para", no se obtiene (o se obtiene en muy pequeña proporción) el ion de $m/z [M-R]^+$; lo cual nos permite diferenciar de que tipo de isómero se trata. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 4.



Esquema 4

5. Formación del ion de m/z 339

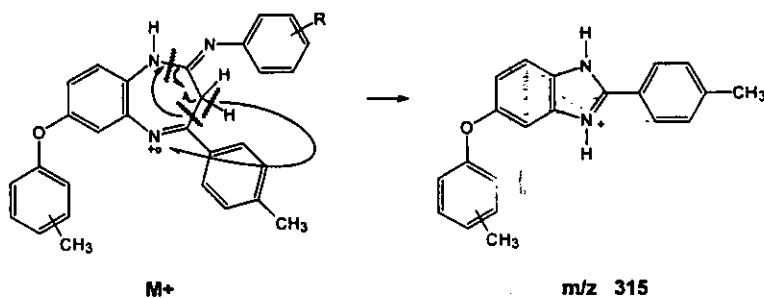
A partir del ion molecular, M^+ , se presenta un rearrreglo que da origen al ion molecular isomérico $(M^+)^{\prime}$ sobre el cual se lleva a cabo una ruptura C_2-NH con la consecuente pérdida del grupo anilino y formación del catión de m/z 339 con carga positiva. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 5.



Esquema 5

6. Formación del ion de m/z 315

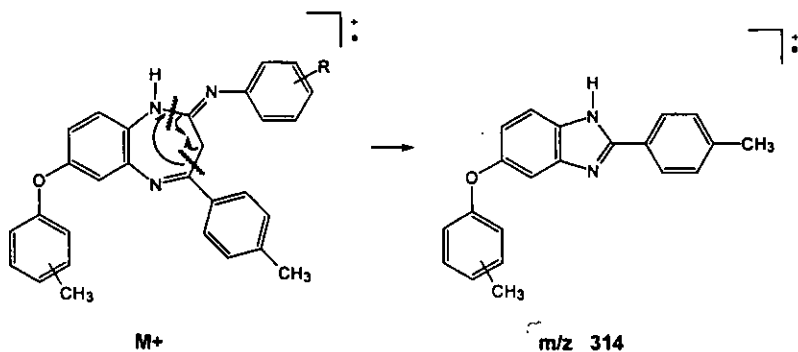
A partir del ion molecular, M^+ , se presenta de manera simultanea la ruptura de N_1-C_2 (β al nitrógeno del grupo anilidenilo) y C_3-C_4 (β al nitrógeno en posición 5 del anillo diazepínico). Además se presenta una migración de uno de los hidrógenos del metileno al nitrógeno en posición 5, dando origen a un fragmento cargado positivamente y de m/z 315. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 6.



Esquema 6

7. Formación del ion de m/z 314

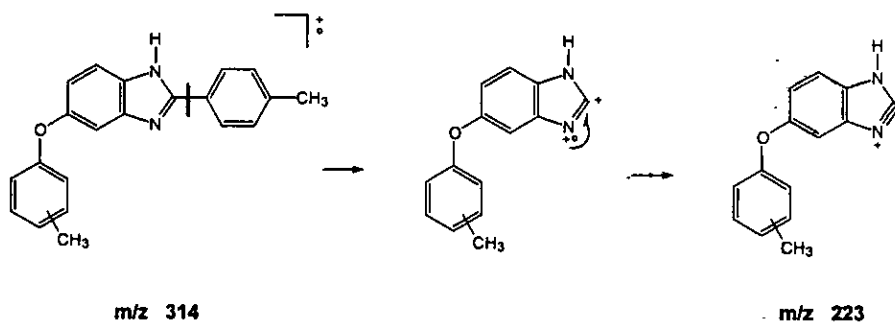
A partir del ion molecular, M^+ , se presenta de manera simultanea la ruptura de N_1-C_2 y C_3-C_4 dando origen a un radical iónico de m/z 314. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 7.



Esquema 7

8. Formación del ion de m/z 223

A partir del fragmento de m/z 314 se lleva a cabo una ruptura C₄-C_{1'} con la consecuente pérdida del grupo p-metilfenilo, formándose el fragmento de m/z 223 con carga positiva. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 8.

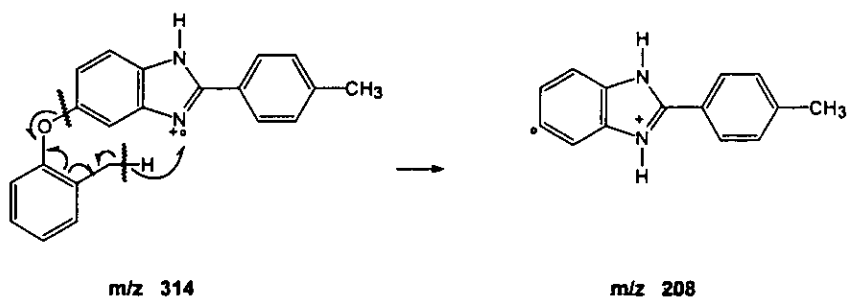


Esquema 8

9. Formación del ion de m/z 208

a) Ruta A

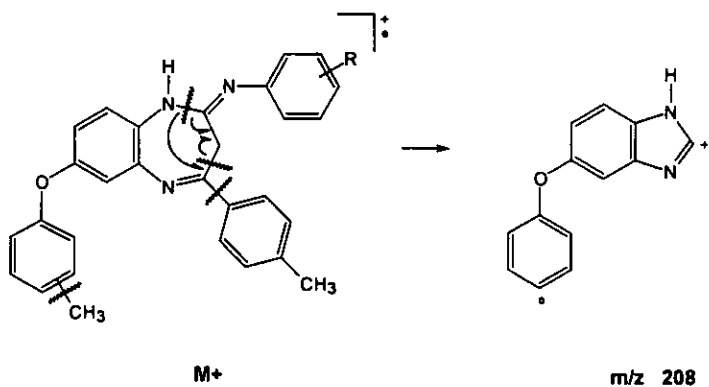
Cuando el sustituyente metilo del grupo fenoxilo se encuentra en posición "orto", en el fragmento de m/z 314 se lleva a cabo una ruptura C₇-O con la consecuente pérdida del grupo fenoxilo y migración de uno de los hidrógenos del metilo hacia el nitrógeno 5, formándose el radical iónico de m/z 208. Cuando el sustituyente metilo se encuentra en la posición "para" no se obtiene (o se obtiene en muy pequeña proporción) el ion de m/z 208; lo cual nos permite diferenciar de que isómero se trata. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 9a.



Esquema 9a

b) Ruta B

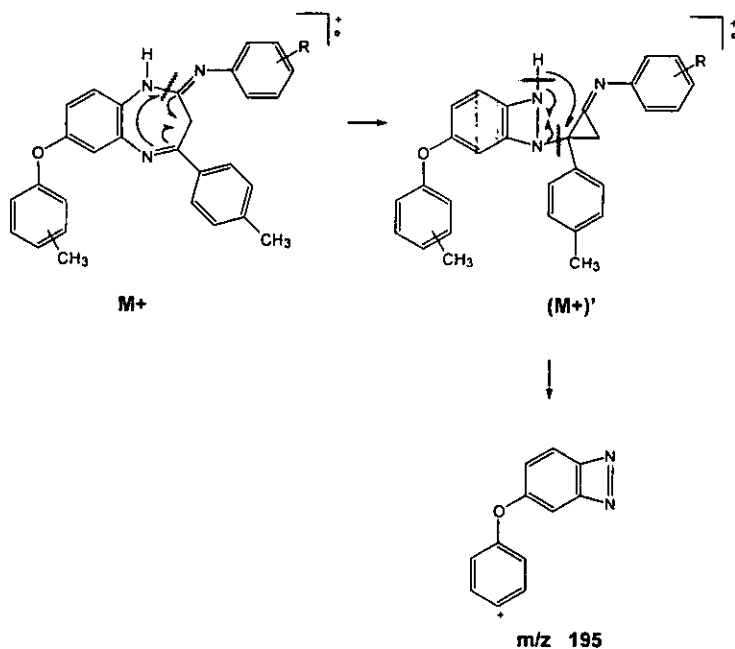
A partir del ion molecular, M^+ , se lleva a cabo la ruptura simultánea de N_1-C_2 y C_3-C_4 con ciclización del anillo heterocíclico, además se presenta una ruptura $C_4-C_{1'}$ con la correspondiente pérdida del grupo p-metilfenilo y por último se efectúa la ruptura $C-CH_3$ del grupo fenoxilo para formar el radical iónico de m/z 208. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 9b.



Esquema 9b

10. Formación del ion de m/z 195

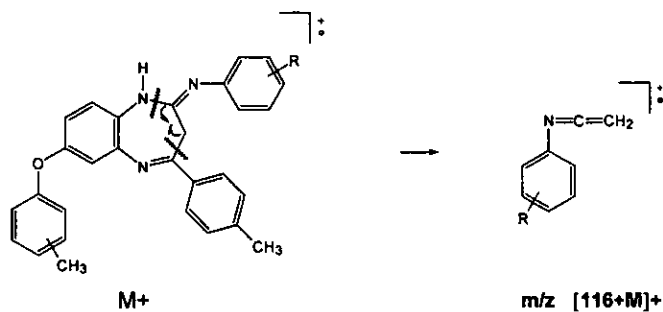
A partir del ion molecular, M^+ , se produce un rearrreglo para formar el ion molecular isomérico (M^+)'. El rearrreglo se efectúa por ruptura del enlace N_1-C_2 y posterior formación de enlaces intramoleculares N_1-N_5 y C_2-C_4 . El fragmento de m/z 195 con carga positiva, se forma por ruptura del enlace N_5-C_4 , pérdida del hidrógeno de N_1 y pérdida del metilo del grupo fenoxilo a partir del ion molecular isomérico (M^+)'. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 10.



Esquema 10

11. Formación del ion de m/z $[116+R]^+$

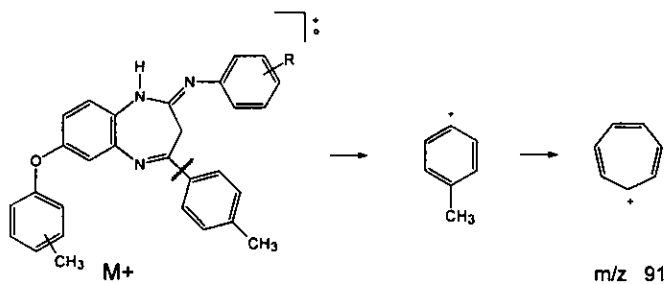
A partir del ion molecular, M^+ , se efectúan de forma simultánea las rupturas de los enlaces N_1-C_2 y C_3-C_4 para obtener el radical iónico de m/z $[116+R]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 11.



Esquema 11

12. Formación del ion de m/z 91

A partir del ion molecular, M+, se produce la ruptura del enlace C₄-C₁₁ para dar el ion troylo de m/z 91. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 12.

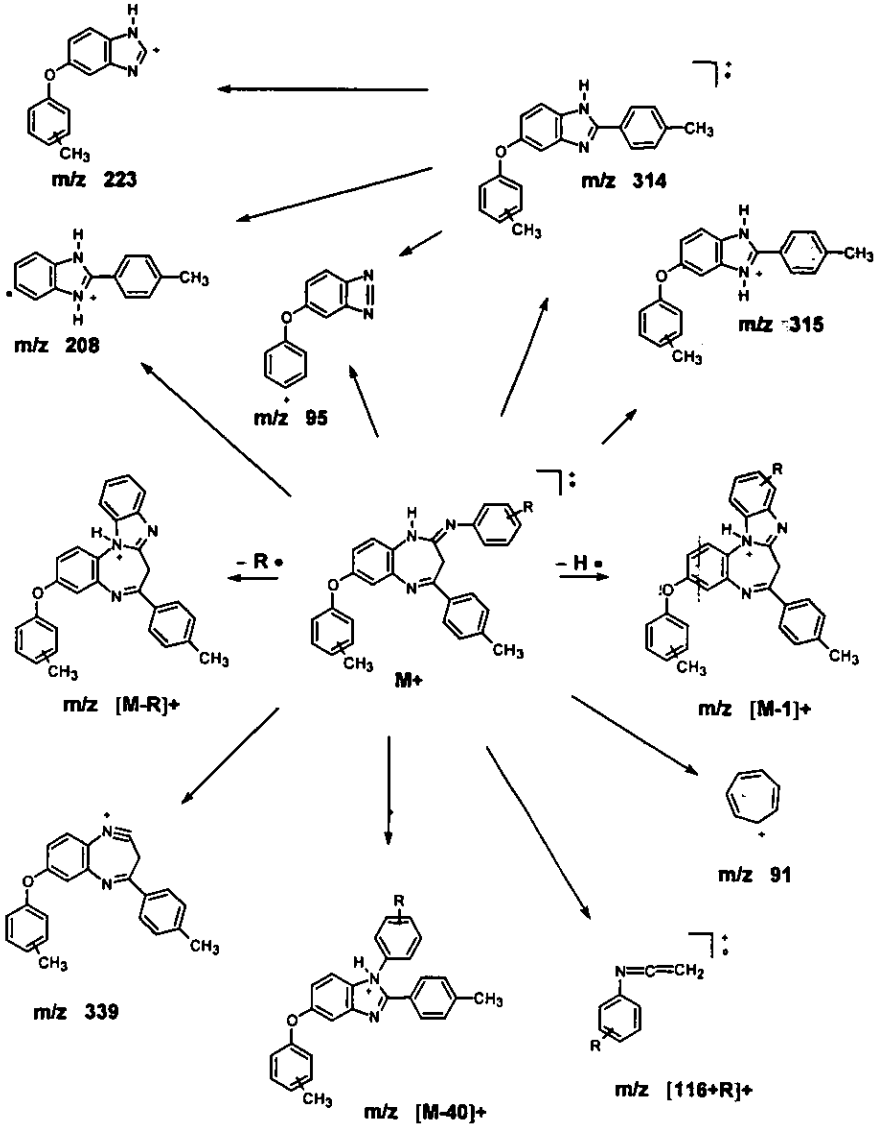


Esquema 12

13. Patrón general de fragmentación

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos y confirmados por los experimentos CID y de alta resolución para los iones más característicos en los espectros de masas de los compuestos analizados, se propone un patrón general de fragmentación para los compuestos 2,3-dihidro-2-[(o;-p-R)-anilidenilo]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o;-p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina (VI). Esquema 13.

Patrón de fragmentación

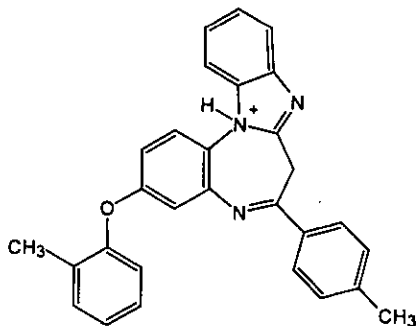


Esquema 13

Ion de m/z [M-R]⁺

Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 2.04 min Scan#: (3,20)
 Elements : C 32/5, H 30/10, O 1/0, N 3/0, Cl 1/0
 Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000
 Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 26.0

Observed m/z	Int%						
430.1900	82.8						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
430.1919	-4.6	19.5	29	24	1	3	-
430.1938	-8.8	14.5	28	29	1	1	1
430.1812	+20.4	15.0	27	27	1	2	1



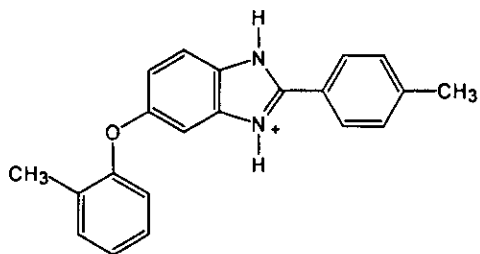
Fórmula molecular	C ₂₉ H ₂₄ ON ₃
m/z observada	430.1900
m/z estimada	430.1919
Error estimado	-4.6

Ion de m/z 315

Inlet : Direct
RT : 2.04 min
Elements : C 32/5, H 30/10, O 1/0, N 3/0
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 26.0

Ion Mode : EI+
Scan#: (3,20)

Observed m/z	Int%					
315.1483	25.4					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
315.1497	-4.5	13.5	21	19	1	2



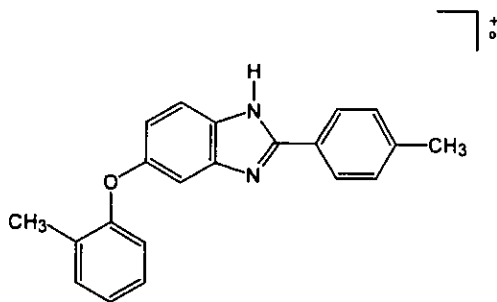
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₉ ON ₂
m/z observada	315.1483
m/z estimada	315.1497
Error estimado	-4.5

Ion de m/z 314

Inlet : Direct
RT : 2.04 min
Elements : C 32/5, H 30/10, O 1/0, N 3/0
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000
Unsaturatation (U.S.) : 0.0 - 26.0

Ion Mode : EI+
Scan#: (3,20)

Observed m/z	Int%					
314.1426	37.9					
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N
314.1419	+2.1	14.0	21	18	1	2



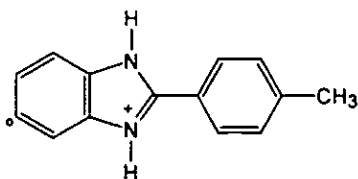
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₈ ON ₂
m/z observada	314.1426
m/z estimada	314.1419
Error estimado	+2.1

Ion de m/z 208

Inlet : Direct
RT : 2.04 min
Elements : C 32/5, H 30/10, O 1/0, N 3/0
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 26.0

Ion Mode : EI+
Scan#: (3,20)

Observed m/z	Int†					
208.1018	26.6					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N
208.1000	+8.5	10.0	14	12	-	2



Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₂ N ₂
m/z observada	208.1018
m/z estimada	208.1000
Error estimado	+8.5

CONCLUSIONES

1. Se prepararon doce nuevos derivados de la 2,3-dihidro-2-[(o;p-R)-anilidenil]-1H-4-(p-metilfenil)-7-[(o;p-metil)-fenoxi]-1,5-benzodiazepina, con posible actividad farmacológica.
2. Se diseñó una ruta sintética de seis pasos para la obtención de los productos finales, utilizando como materias primas:
 - La 5-cloro-2-nitroanilina,
 - El o- y p-cresol,
 - La acetofenona,
 - El disulfuro de carbono,
 - Algunas (o-; y p-)anilinas
3. Se estableció el patrón general y los mecanismos de fragmentación en espectrometría de masas de los nuevos derivados con apoyo de experimentos de alta resolución y de disociación inducida por colisión (CID).
4. Con respecto al patrón general de fragmentación se puede concluir lo siguiente:
 - a) El pico base es el ion molecular, M^+ , cuando el sustituyente R del grupo anilidenilo se encuentra en posición "para". Además el ion de $m/z [M-R]^+$ no aparece en el espectro.
 - b) El pico base es el ion de $m/z [M-R]^+$, cuando el sustituyente R del grupo anilidenilo se encuentra en posición "orto", debido al llamado "efecto orto".
 - c) El fragmento de m/z 208 aparece con gran abundancia cuando el metilo de grupo fenoxilo se encuentra en posición "orto". Cuando el metilo se encuentra en posición "para" el ion de m/z 208 no aparece.
 - d) Aunque todos los compuestos presentan el mismo patrón de fragmentación, la abundancia relativa de los fragmentos M^+ , $[M-R]^+$ y m/z 208 nos permite distinguir si se trata de un isómero "orto" o "para" en los anillos aromáticos.
 - e) Los iones más importantes en los espectros de masa de los nuevos derivados son: M^+ , $[M+1]^+$, $[M+2]^+$, $[M-1]^+$, $[M-R]^+$, $[M-40]^+$, $[116+R]^+$, m/z 339, m/z 315, m/z 314, m/z 223, m/z 208, m/z 95 y m/z 91.

- 5) Con la ayuda de los espectros de RMN ^1H se propone que los productos finales en solución presentan las estructuras propuestas en la figura 1. Ambas formas, SYN y ANTI, se presentan cuando el sustituyente del grupo anilidenilo se encuentra en posición "para" y una sola de ellas, probablemente la que presenta un menor impedimento estérico, se favorece cuando el sustituyente del grupo anilidenilo se encuentra en posición "orto".

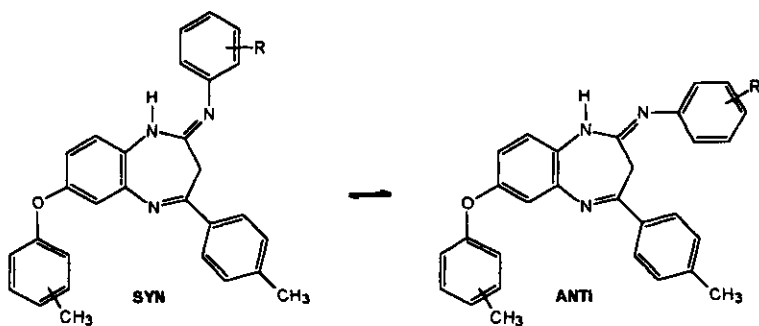


Figura 1

B I B L I O G R A F I A

1. Sternbach, L.H.; Reeder, E.; Keller, 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*, 43ªed., pp. 43-67. Ediciones P.L.M. México, 1995.
4. *Consumer Reports Books. Complete Drug Reference*, Edition United States Pharmacopeia, 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. y Taylor, J.B. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol 6, p. 394. Pergamon Press. Londres, 1990.
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. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 1588.
10. Ellefson, C.R.; Woo, C.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. Thiele, J.; Steimmig, G. *Ber.*, **1907**, *40*, 955.
24. Bartrop, J.A.; Richards, C.G. Russell, D.M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1132.
25. Staab, H.; Vogtle, F. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2701.
26. Nardi, D.; Tajana, A.; Rossi, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1973**, *10*, 815.
27. Cortés, E.; Araluce, L.A. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 745.
28. Cortés, E.; Martínez, R. *Organic Mass Spectrometry*, **1984**, *19*, 206.
29. Thuillier, A.; Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1959**, 1398.
30. Cortés, E.; Becerra, M. I.; Osornio, P.; Enriquez, R. G.; Diaz E. "2D NMR Analysis of highly restricted internal rotation in 2-methylthio-3H-4-(p-Br-Bromophenyl)-7-[(ortho y para substituted)-penylthio]-1,5-benzodiazepines. *Spectrochimica acta part. A.*, **1998** (i'n press).

ESPECTROS

Indice de espectros

Pág.

IR

2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....71

EM

2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....72

2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....73

2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....74

2,3-dihidro-2-(o-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....75

2,3-dihidro-2-(p-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina...76

2,3-dihidro-2-(o-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina...77

2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....78

2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....79

2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....80

2,3-dihidro-2-(o-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....81

2,3-dihidro-2-(p-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina...82

2,3-dihidro-2-(o-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina...83

CID

2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....84

2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....86

RMN

2-metiltio-3H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina, ¹H.....88

2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina, ¹H...90

2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina :

¹H.....91

COSY.....93

¹³C.....94

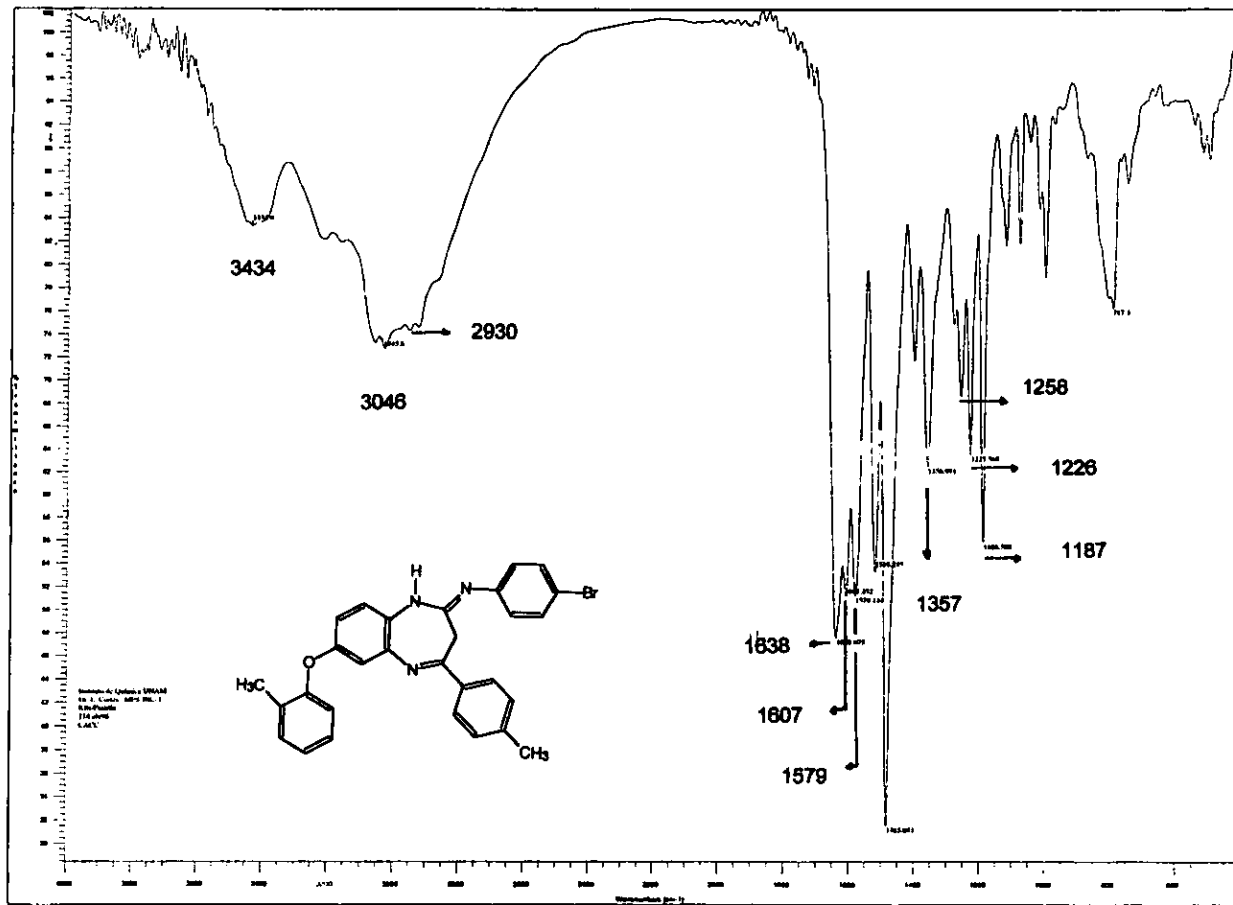
DEPT.....96

HETCOR.....97

FLOCK.....98

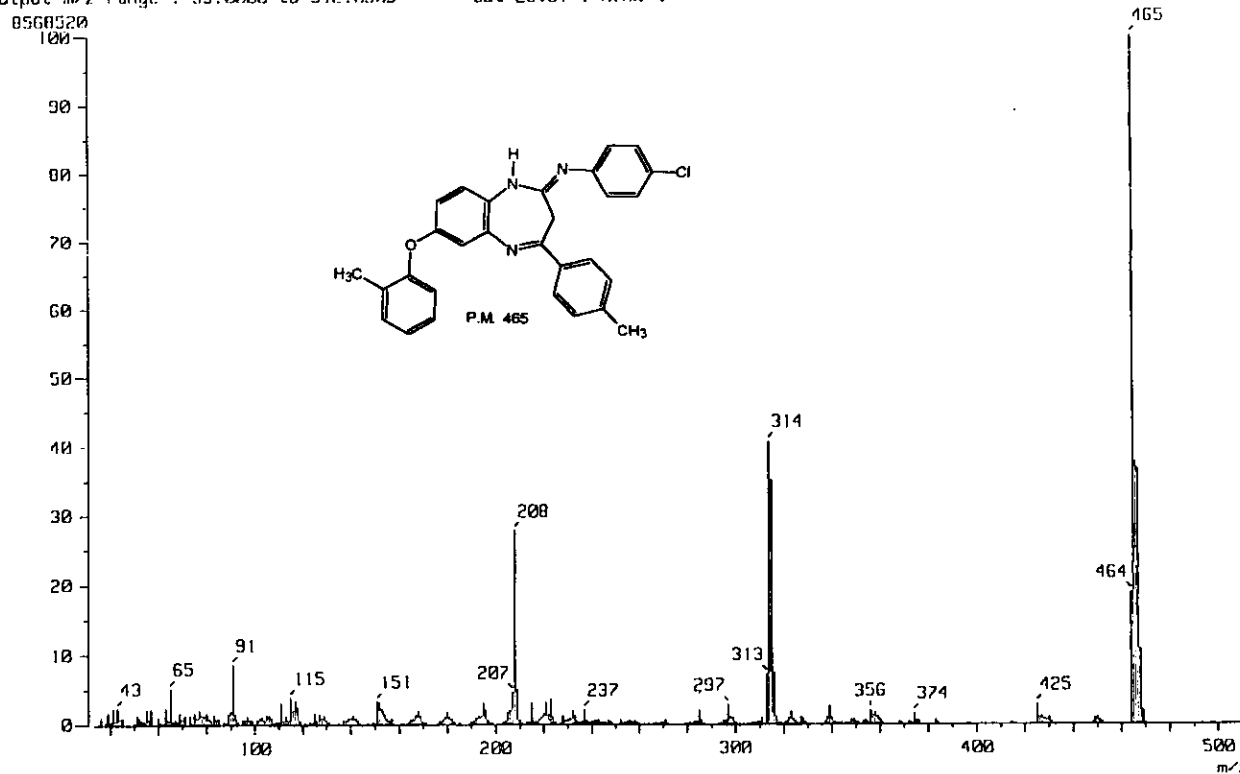
RX

2-metiltio-3H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.....89



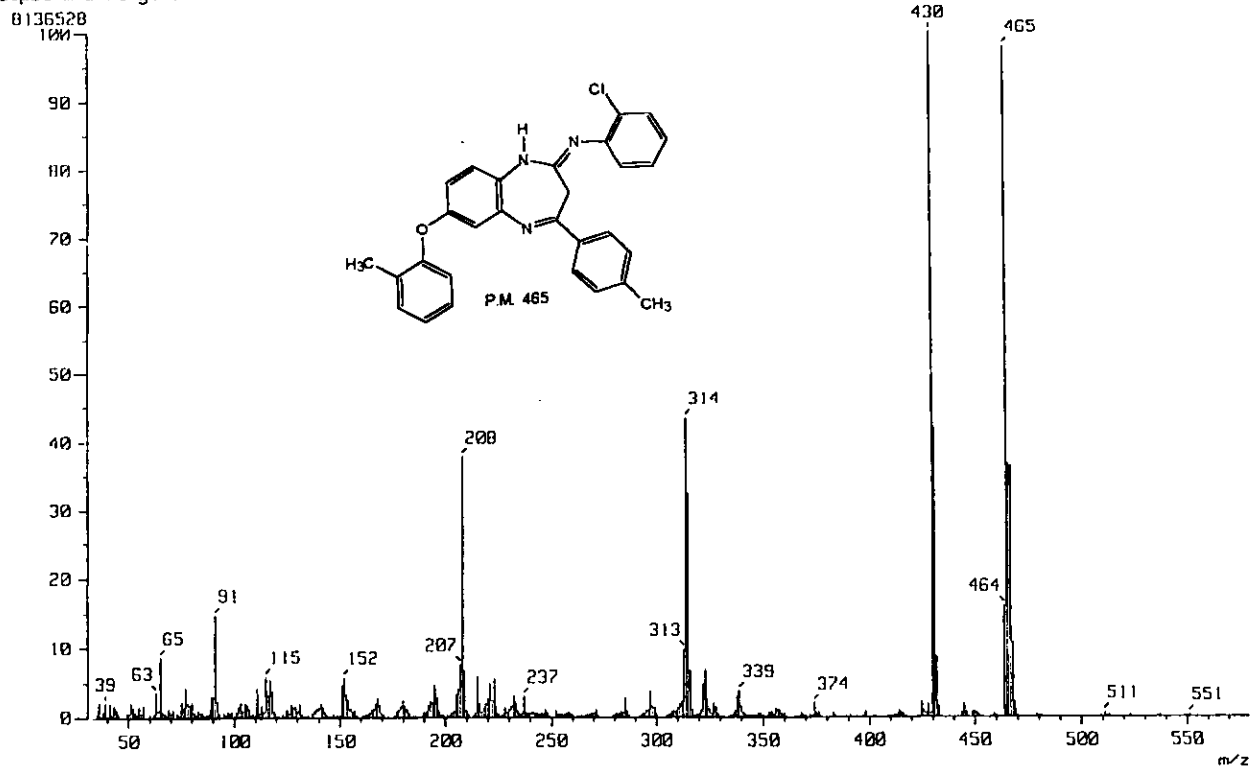
2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina, en pastilla (KBr).

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 1.45 min Scan# : (44,77)
BP : m/z 465.0000 Int. : 817.16
Output m/z range : 33.0000 to 512.0305 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.86 min Scan# : (53,101) Temp : 168.7 deg.C
BP : m/z 430.0000 Int. : 775.96
Output m/z range : 33.0000 to 579.2315 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 1.84 min

Scan# : (66,06)

Temp : 252.9 deg.C

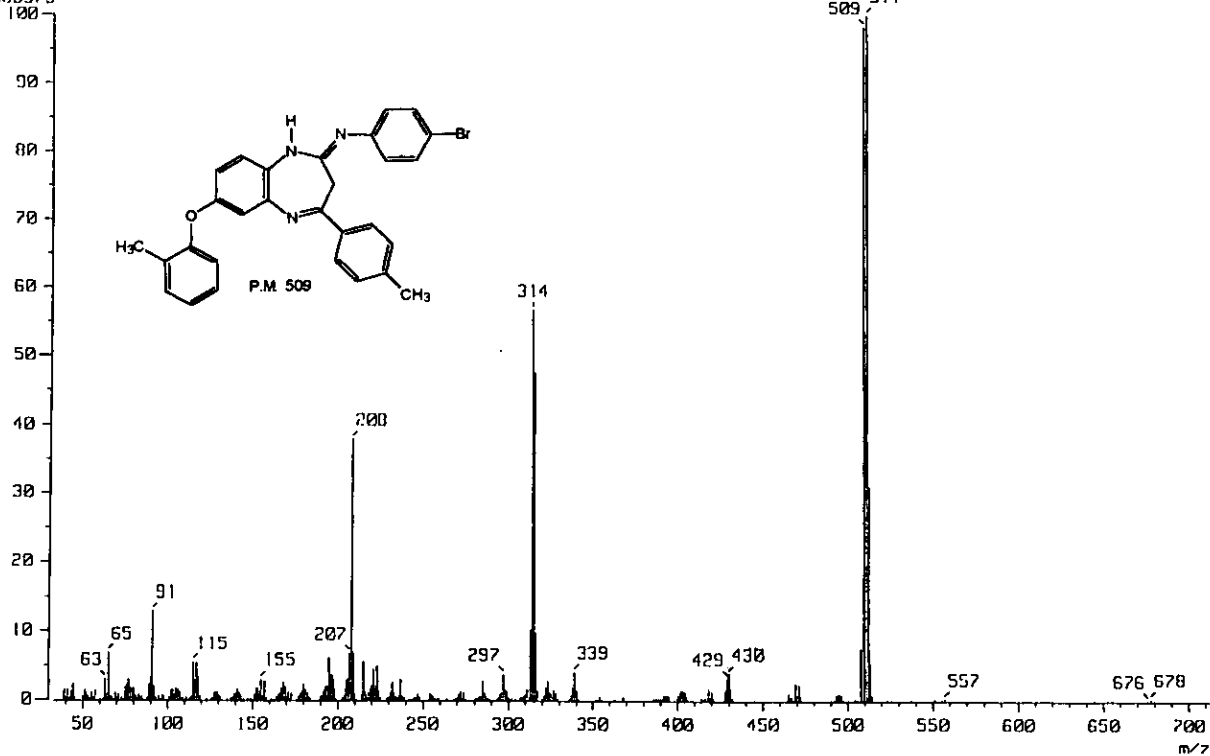
BP : m/z 511.0000

Int. : 608.98

Output m/z range : 33.0000 to 712.3754

Cut Level : 0.00 %

6305573



2,3-dihidro-2-(p-Br-anitidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-E005
Sample: MPS-IIIIC-4
Note : -

Date : 03-Mar-98 15:10

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.18 min Scan# : (34,65)

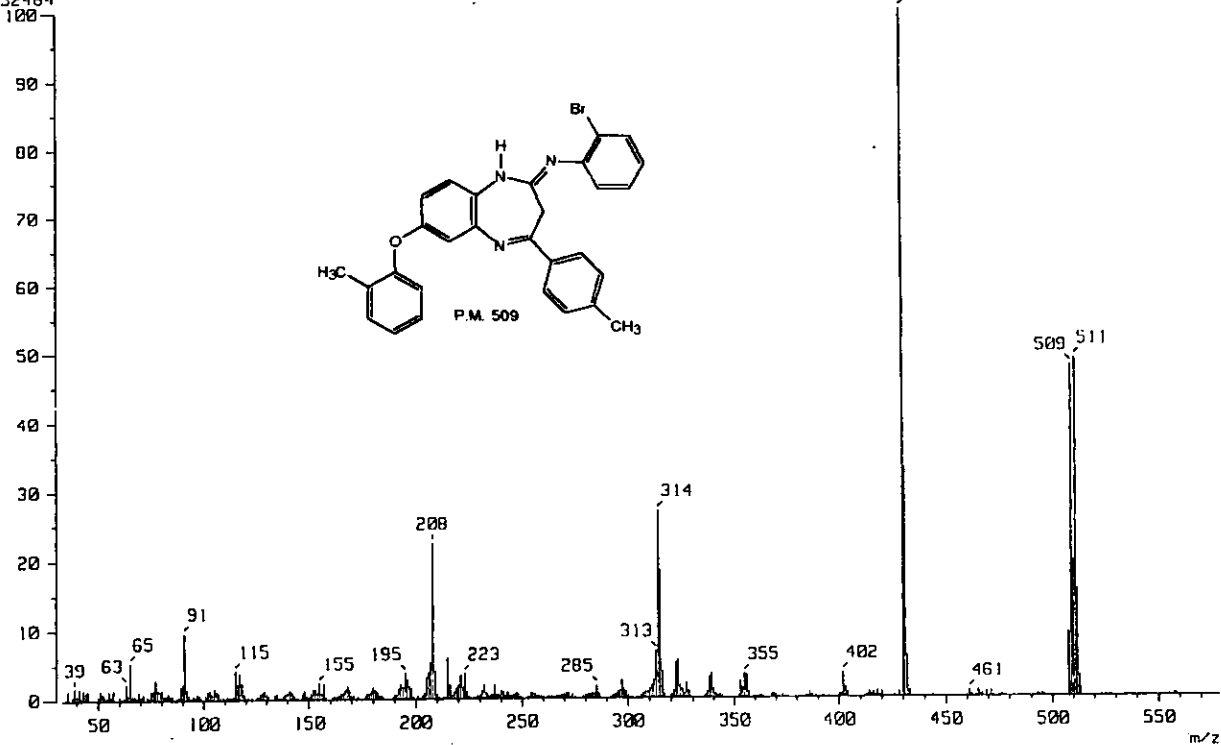
Temp : 173.6 deg.C

BP : m/z 430.0000 Int. : 1025.44

Cut Level : 0.00 %

Output m/z range : 33.0000 to 570.9174

10752464



2,3-dihidro-2-(o-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

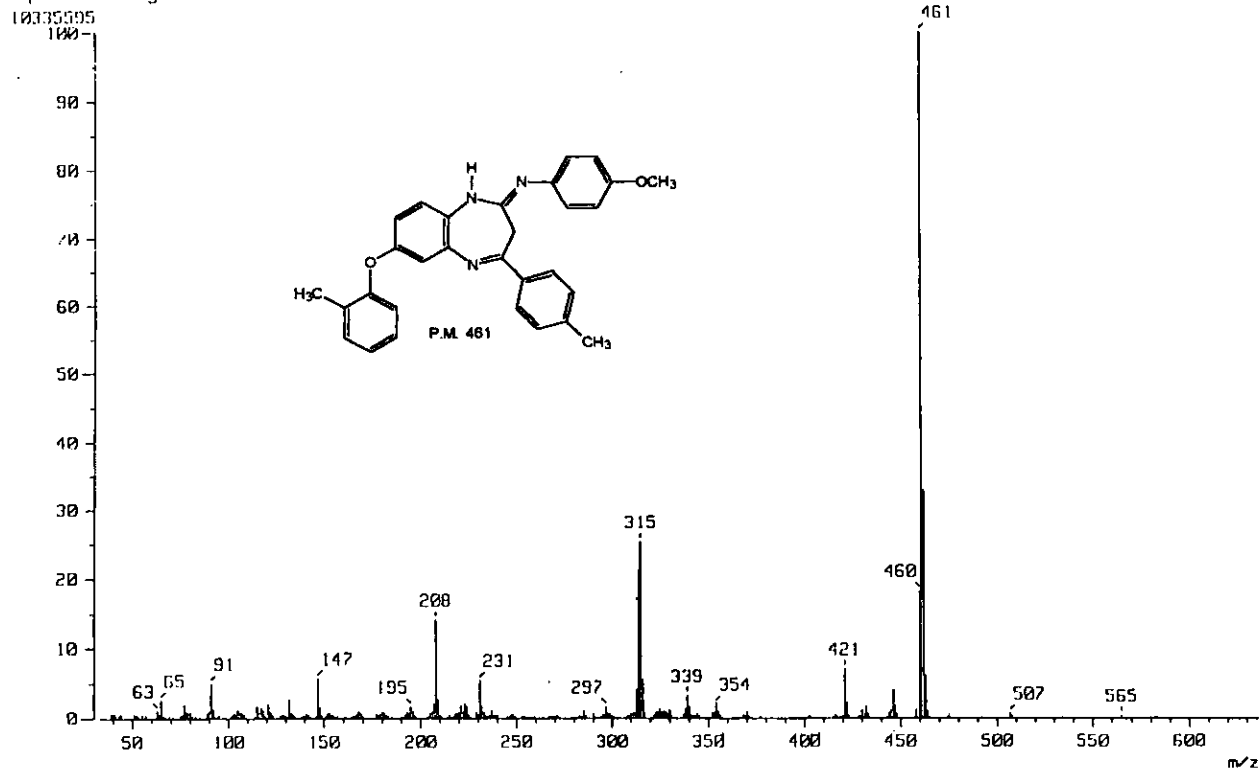
RT : 2.77 min Scan# : (105,123)

Temp : 232.7 deg.C

BP : m/z 461.0000 Int. : 985.60

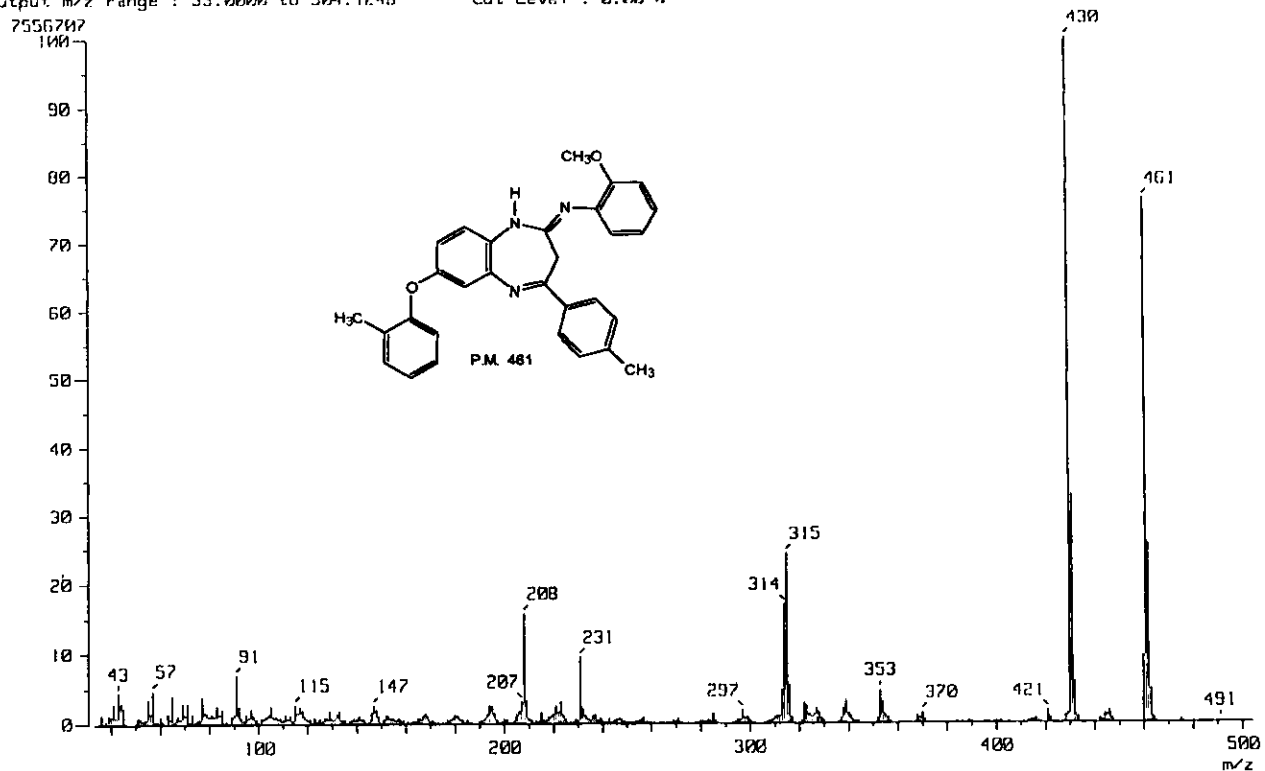
Output m/z range : 33.0000 to 636.1306

Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(p-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.79 min Scan# : (52,96) Temp : 181.1 deg.C
BP : m/z 430.0000 Int. : 720.66
Output m/z range : 33.0000 to 504.1245 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(o-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MT-Linear]

RT : 1.20 min

Scan# : (30,60)

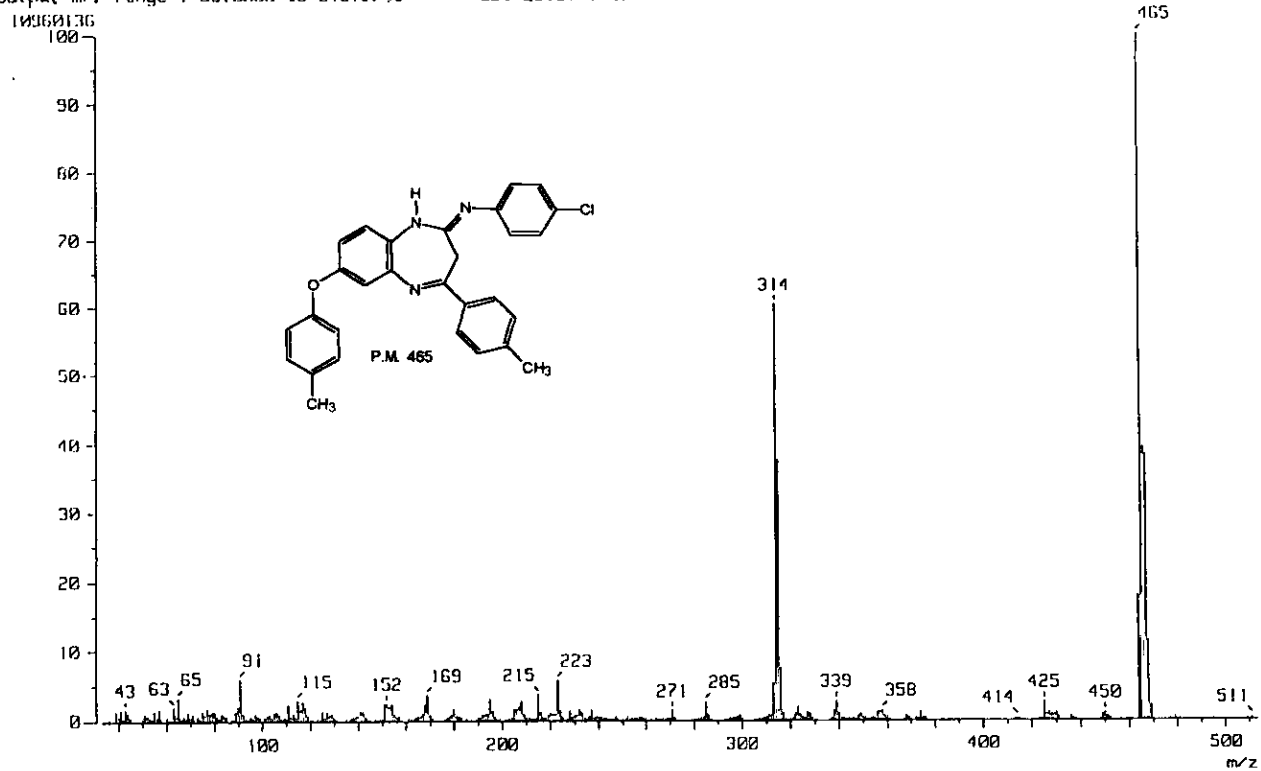
Temp : 237.2 deg.C

BP : m/z 465.0000

Int. : 1045.24

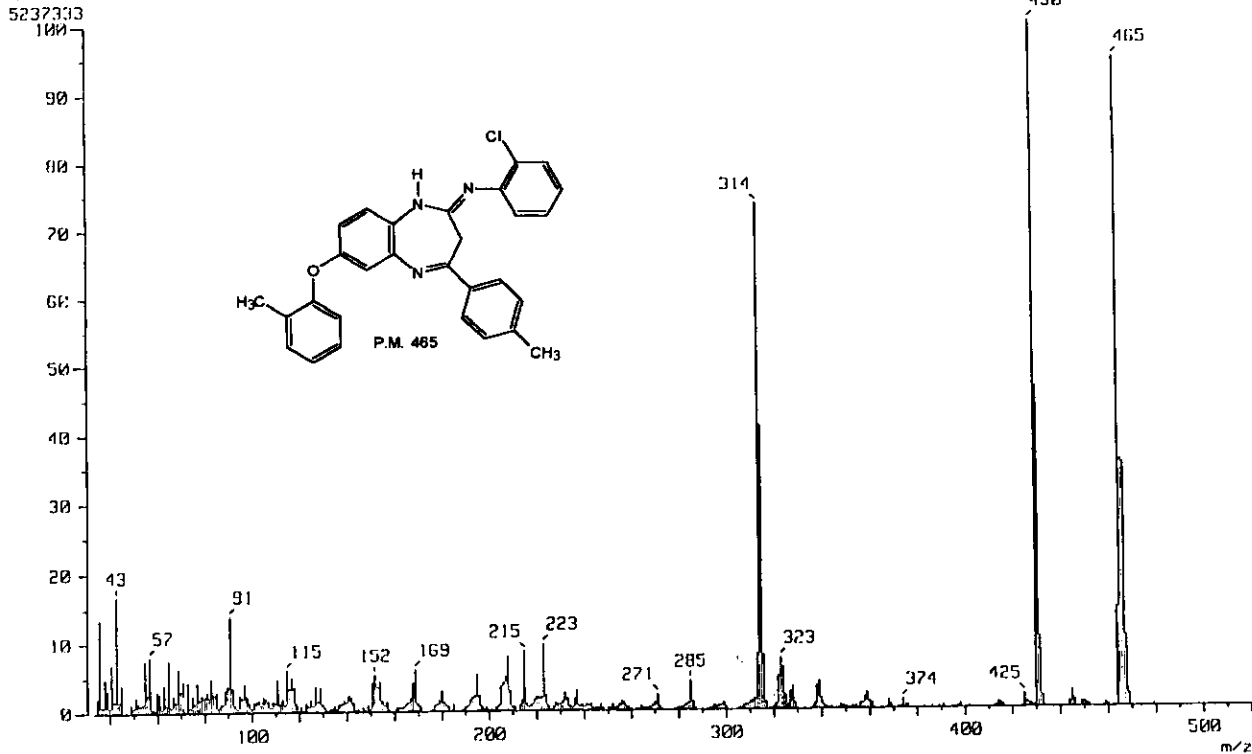
Output m/z range : 33.0000 to 513.2705

Cut Level : 0.00 %

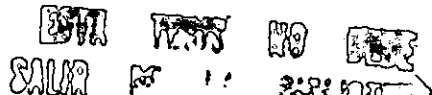


2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

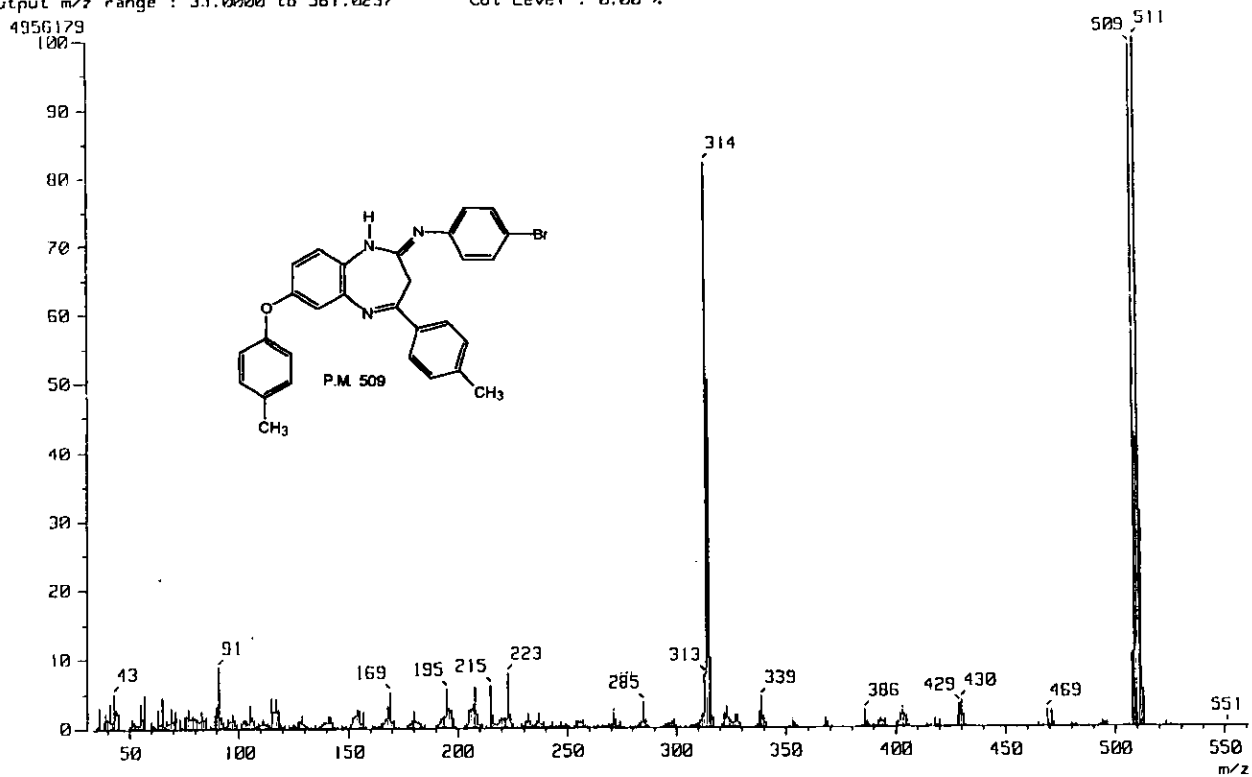
Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
 RT : 1.03 min Scan# : (32,55) Temp : 144.8 deg.C
 BP : m/z 430.0000 Int. : 499.47
 Output m/z range : 33.0000 to 520.0564 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.



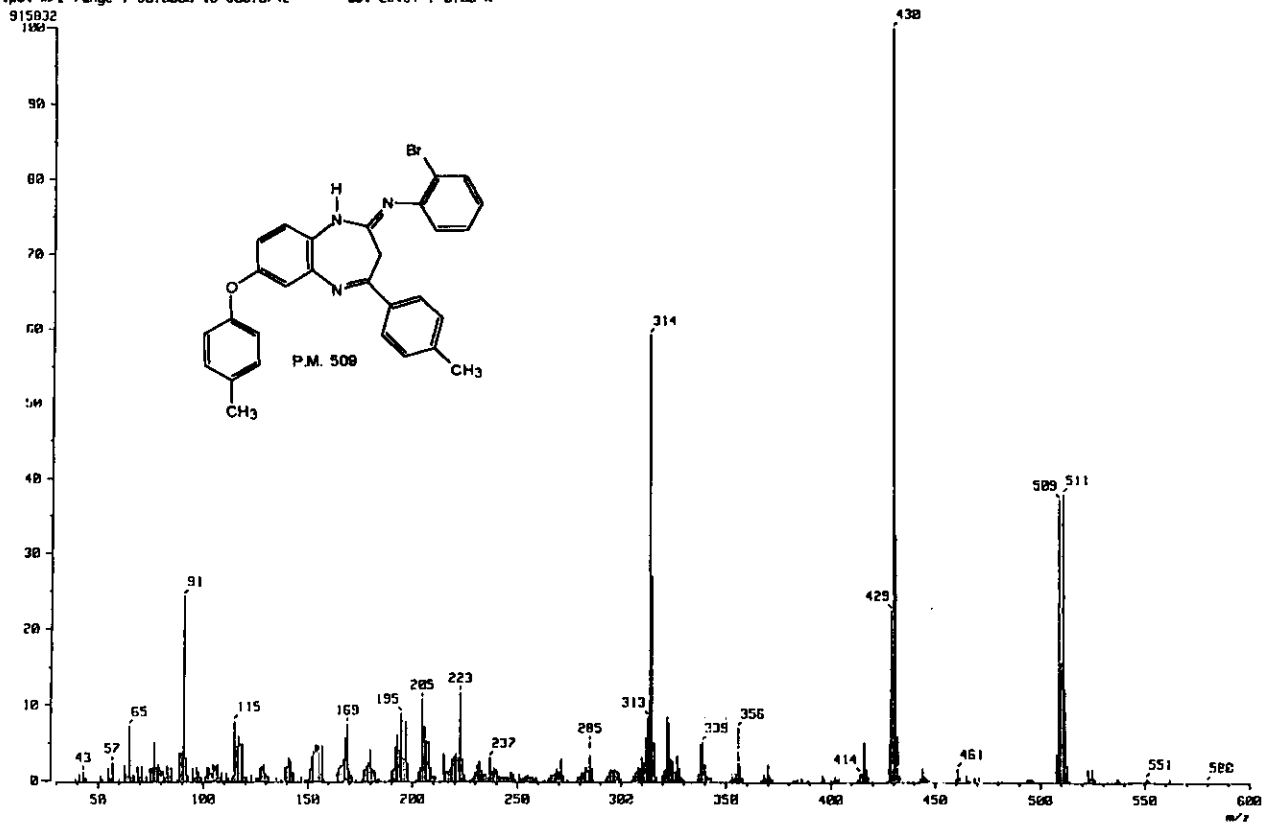
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 2.43 min Scan# : (70,122) Temp : 152.3 deg.C
BP : m/z 511.0000 Int. : 472.66
Output m/z range : 33.0000 to 561.0237 Cut Level : 0.00 %



08

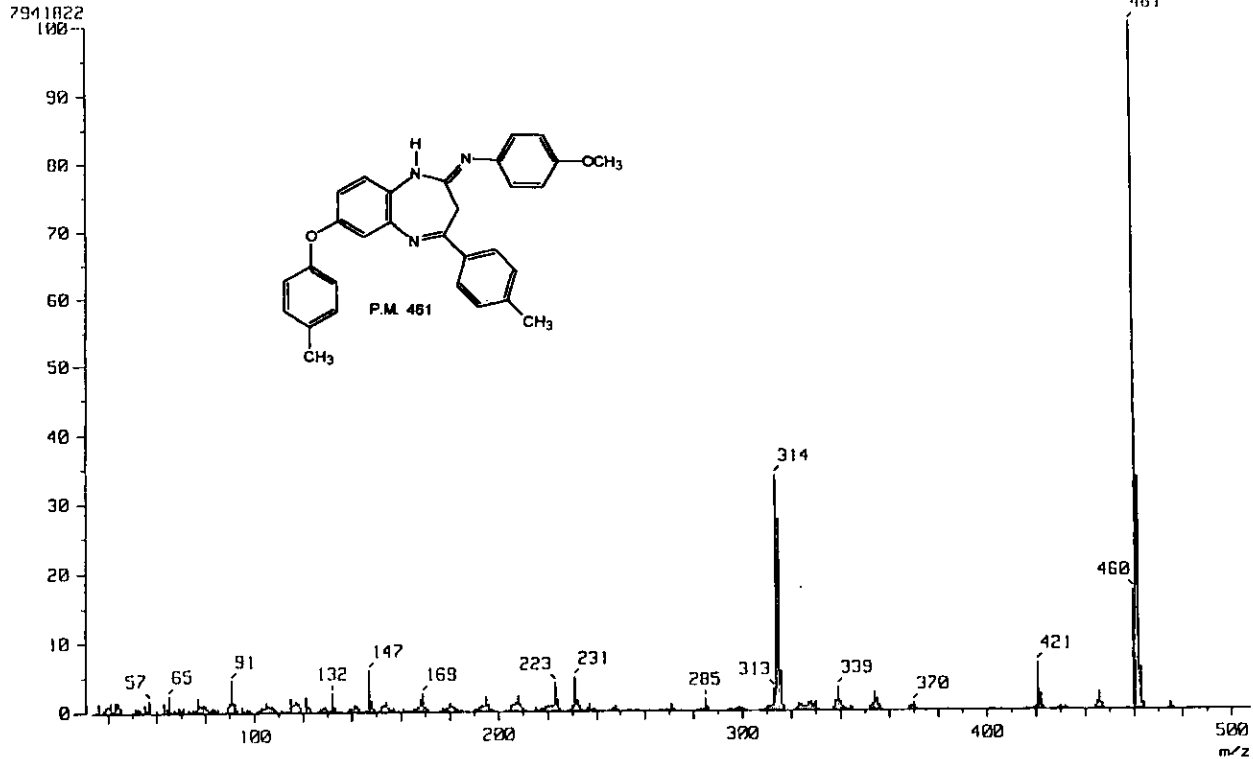
2,3-dihidro-2-(p-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 2.92 min. Scan# : (69,67) Temp : 303.2 deg.C
 DP : m/z 430.0000 Int. : 07.34
 Output m/z range : 30.0000 to 600.0742 Cut Level : 0.00 %



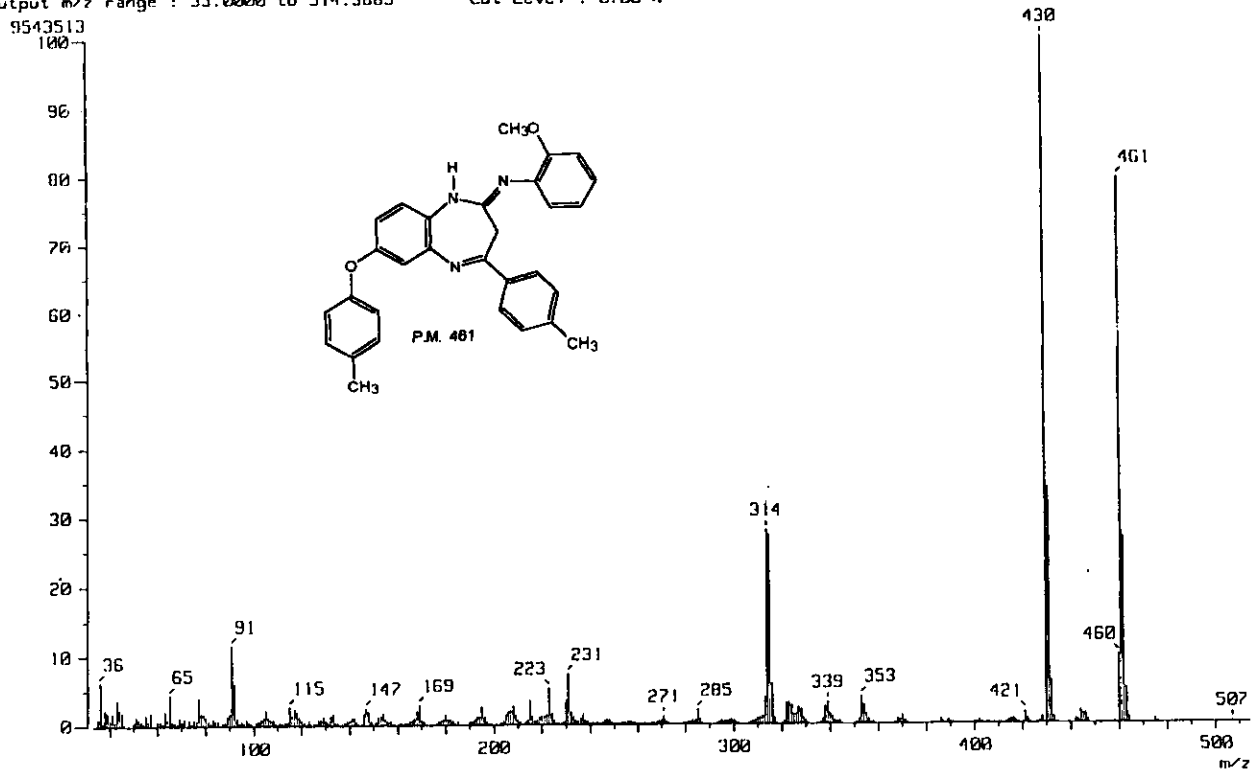
2,3-dihidro-2-(o-Br-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.00 min Scan# : (31,59) Temp : 179.6 deg.C
BP : m/z 461.0000 Int. : 757.39
Output m/z range : 33.0000 to 507.5386 Cut Level : 0.00 %



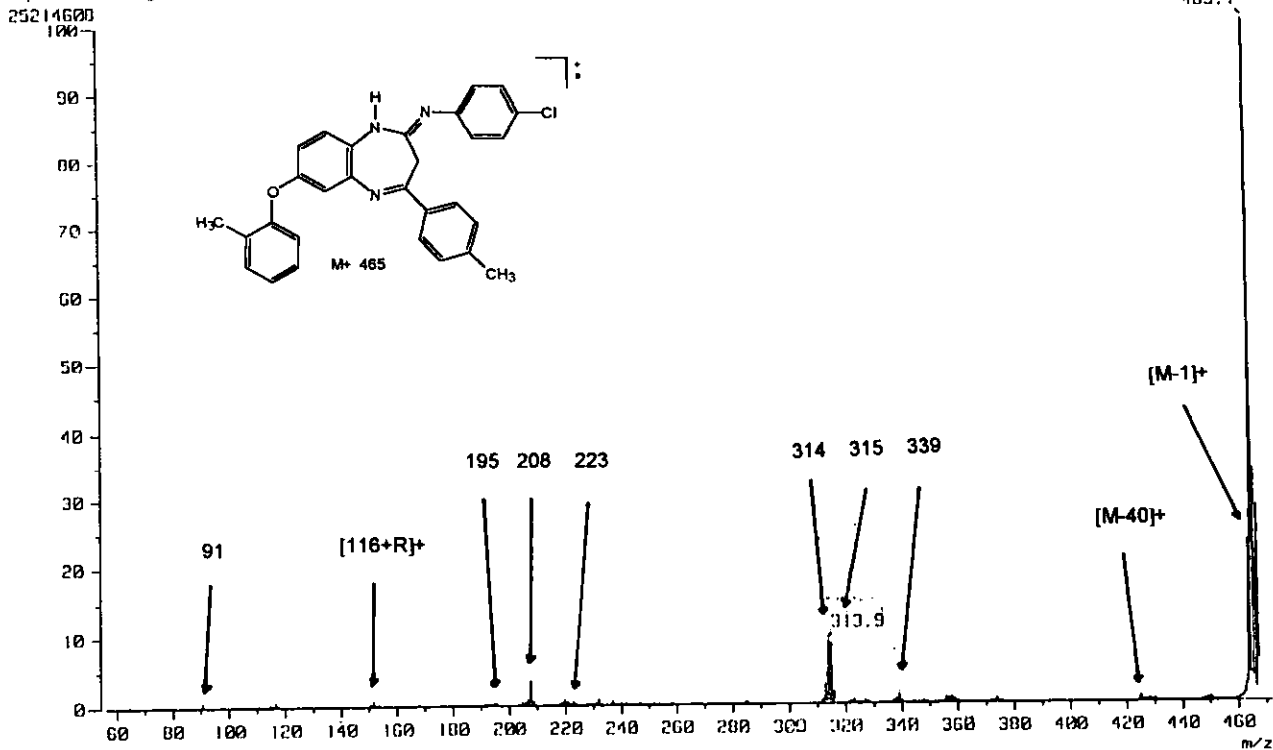
2,3-dihidro-2-(p-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 2.21 min Scan# : (63,120) Temp : 215.2 deg.C
BP : m/z 430.0000 Int. : 910.14
Output m/z range : 33.0000 to 514.3665 Cut Level : 0.00 %



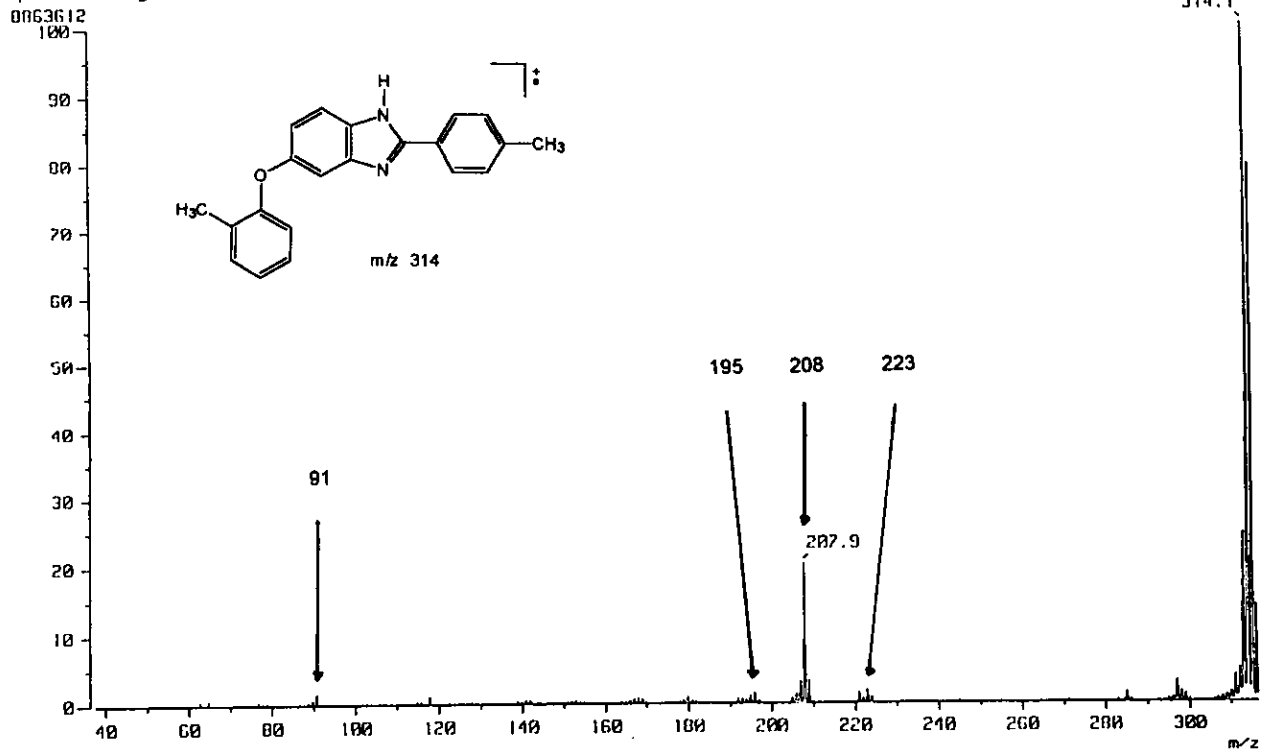
2,3-dihidro-2-(o-OCH₃-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina.

Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+
 Spectrum Type : Product (m/z 465.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)
 RT : 0.55 min Scan# : (2,0) Temp : 161.0 deg.C
 BP : m/z 465.1109 Int. : 343.52
 Output m/z range : 56.1824 to 471.6550 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(p-cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilferoksi)-1,5-benzodiazepina, CID, M⁺.

Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : CI+
Spectrum Type : Product (m/z 314.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)
RT : 2.52 min Scan# : (16,23) Temp : 155.7 deg.C
BP : m/z 314.0767 Int. : 105.66
Output m/z range : 37.6660 to 316.4923 Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina, CID, m/z 314.

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 465.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

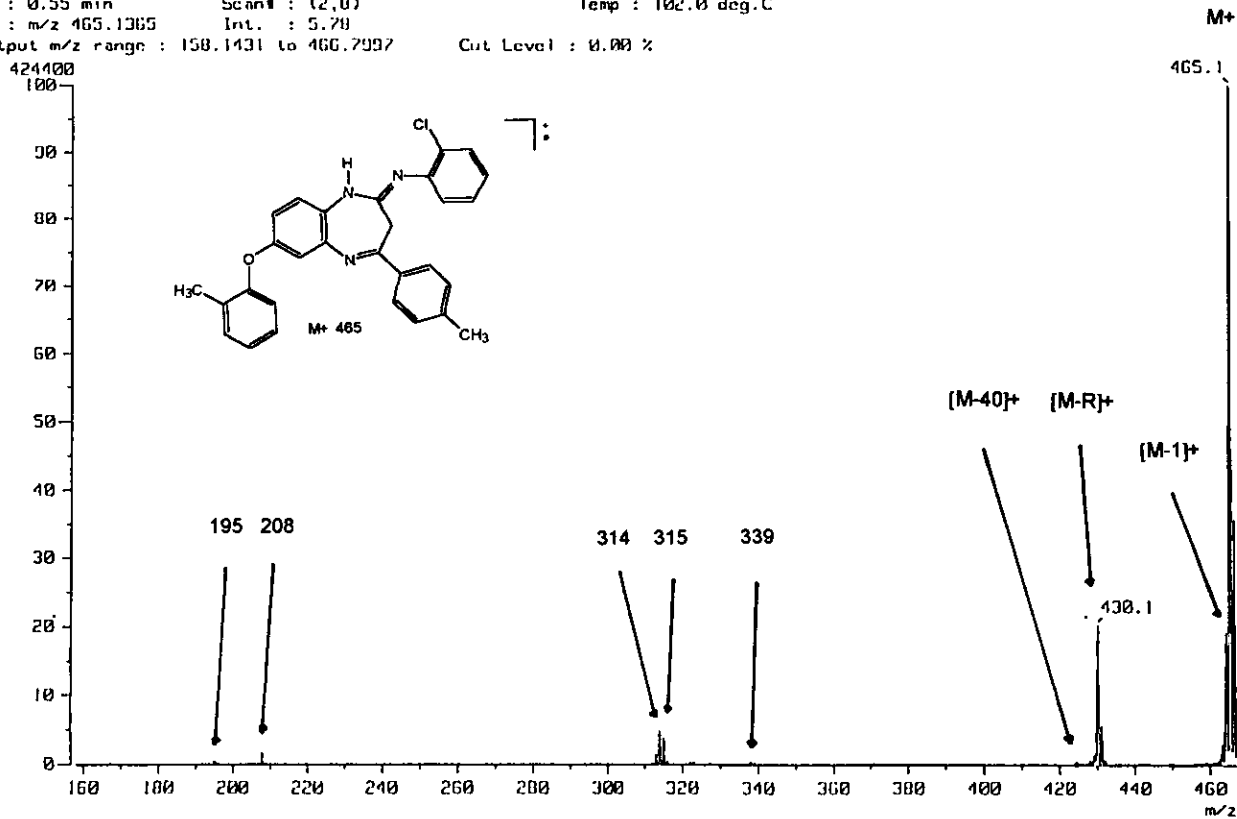
RT : 0.55 min Scan# : (2,0)

Temp : 102.0 deg.C

BP : m/z 465.1365 Int. : 5.70

Output m/z range : 158.1431 to 466.7997

Cut Level : 0.00 %



2,3-dihidro-2-(o-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina, CID, M+.

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : ESI+

Spectrum Type : Product (m/z 315.000, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 0.24 min Scan# : (1,5)

Temp : 121.4 deg.C

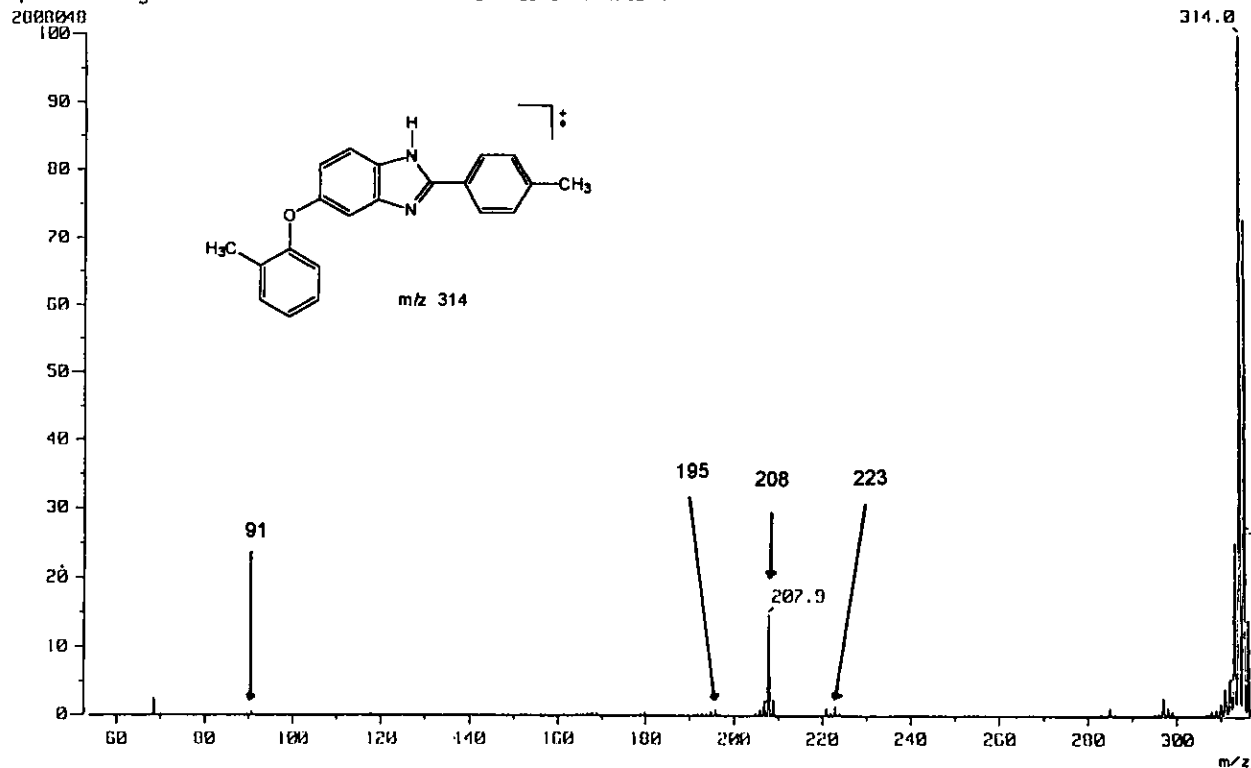
BP : m/z 314.0393

Int. : 53.56

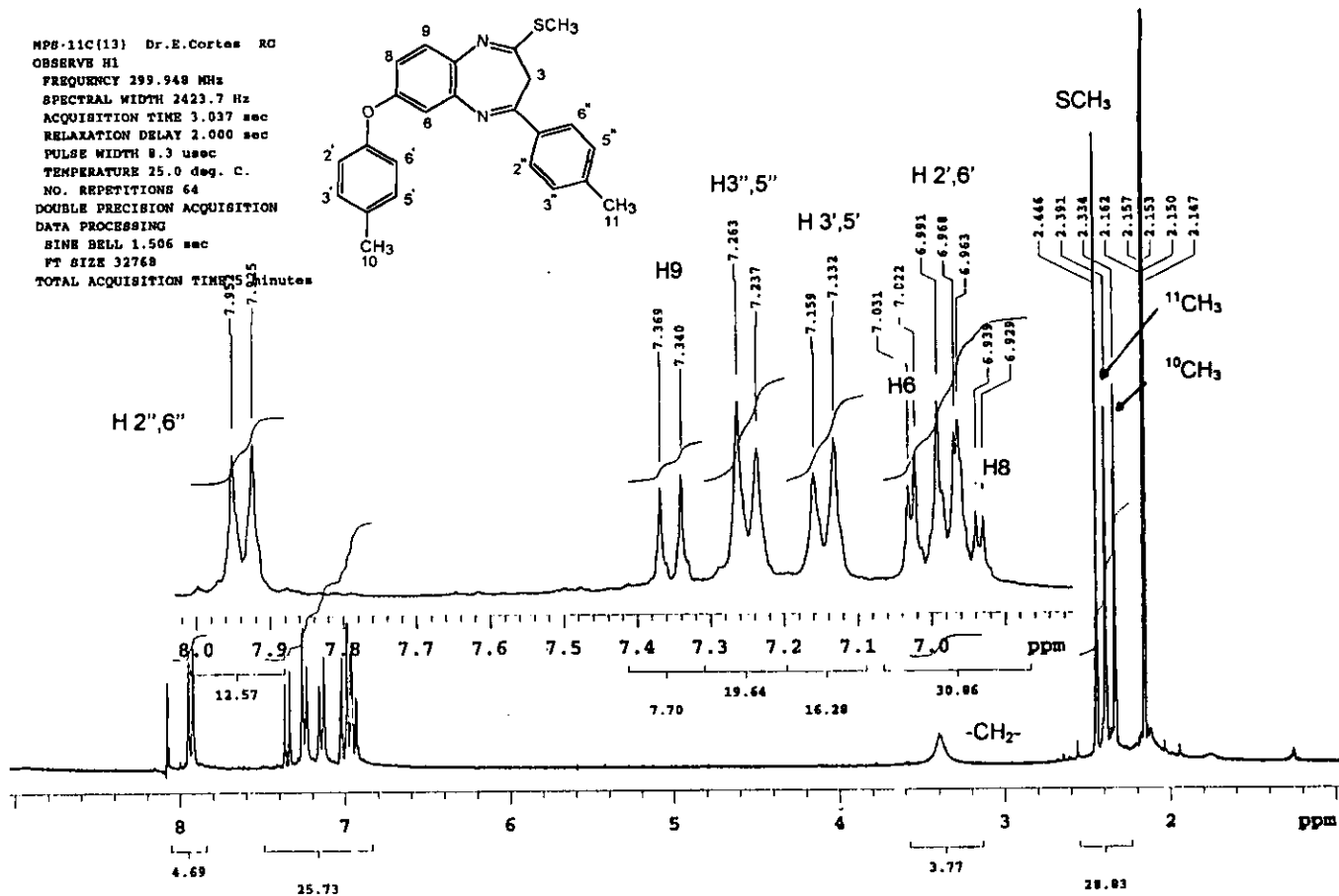
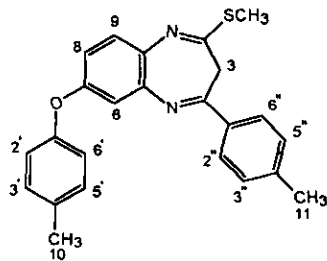
Output m/z range : 53.7001 to 316.5400

Cut Level : 0.00 %

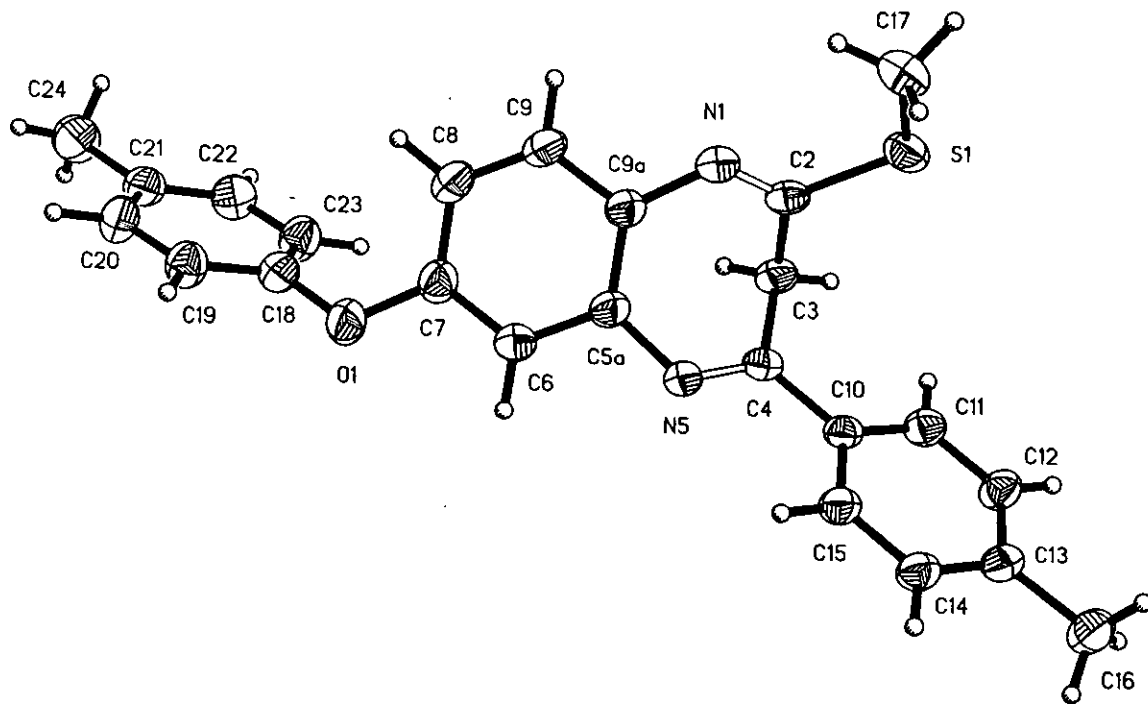
314



MPS-11C(13) Dr.E.Cortez RC
 OBSERVE H1
 FREQUENCY 299.948 MHz
 SPECTRAL WIDTH 2423.7 Hz
 ACQUISITION TIME 3.037 sec
 RELAXATION DELAY 2.000 sec
 PULSE WIDTH 8.3 usec
 TEMPERATURE 25.0 deg. C.
 NO. REPETITIONS 64
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION
 DATA PROCESSING
 SINE BELL 1.506 sec
 FT SIZE 32768
 TOTAL ACQUISITION TIME 25.3 minutes

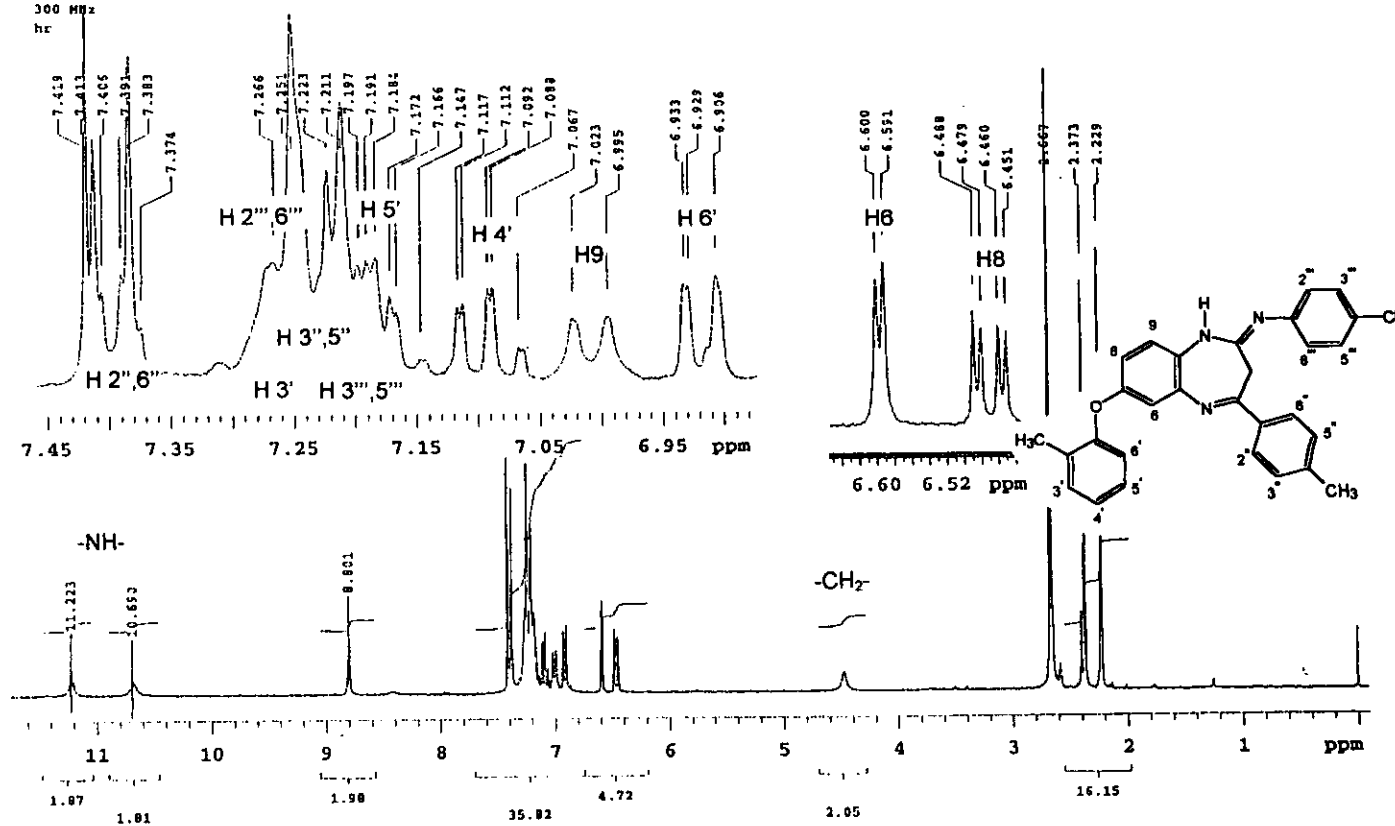


2-metilto-3H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-Benzodiazapina, ¹H, CDCl₃.



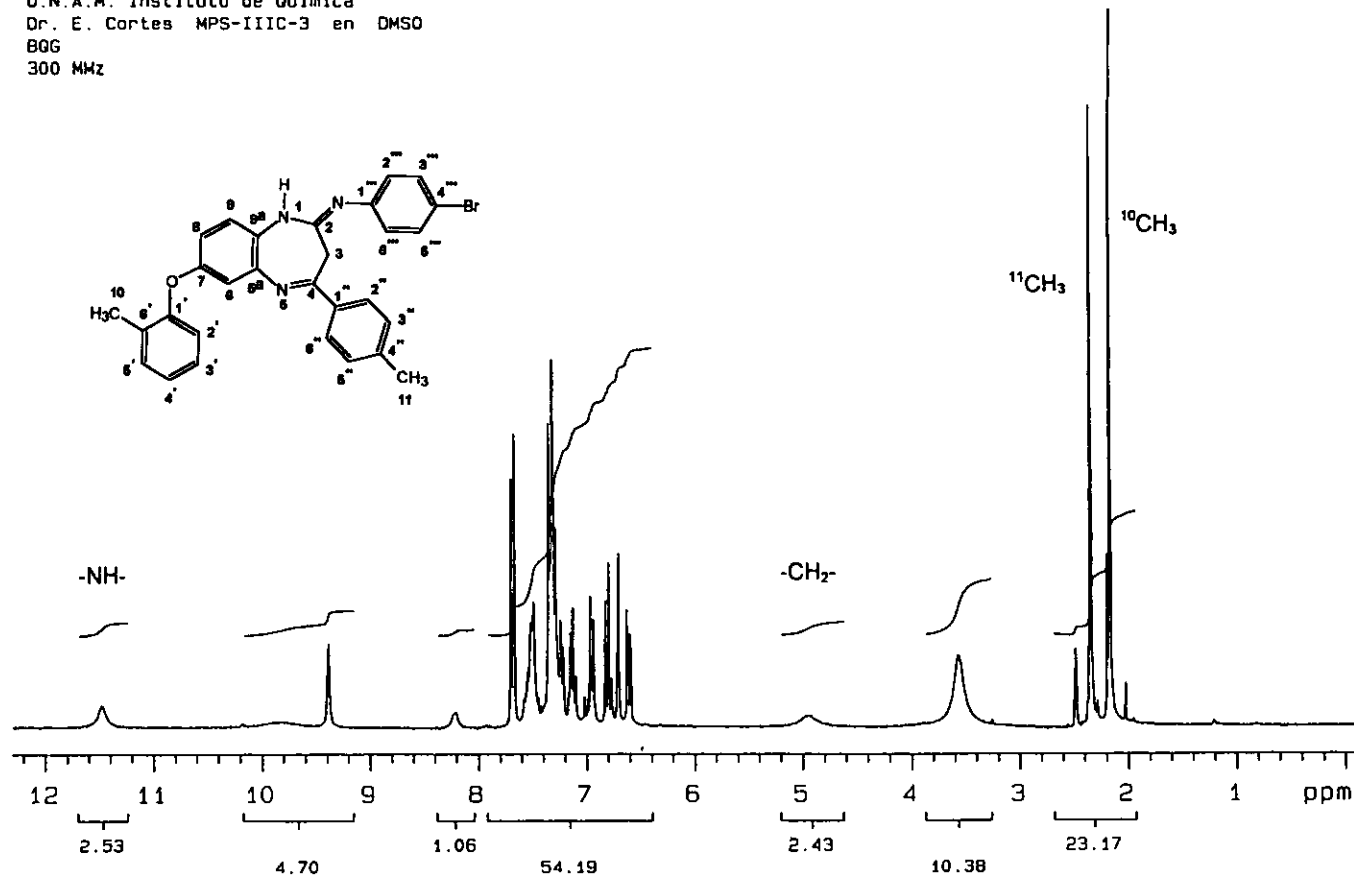
2-metiltio-3H-4-(p-metilfenil)-7-(p-metilfenoksi)-1,5-benzodiazepina, RAYOS X.

Dr. E. Cortez MPD-IIIIC-1
 Disolvente: CDCl₃+DMSO
 300 MHz
 hr



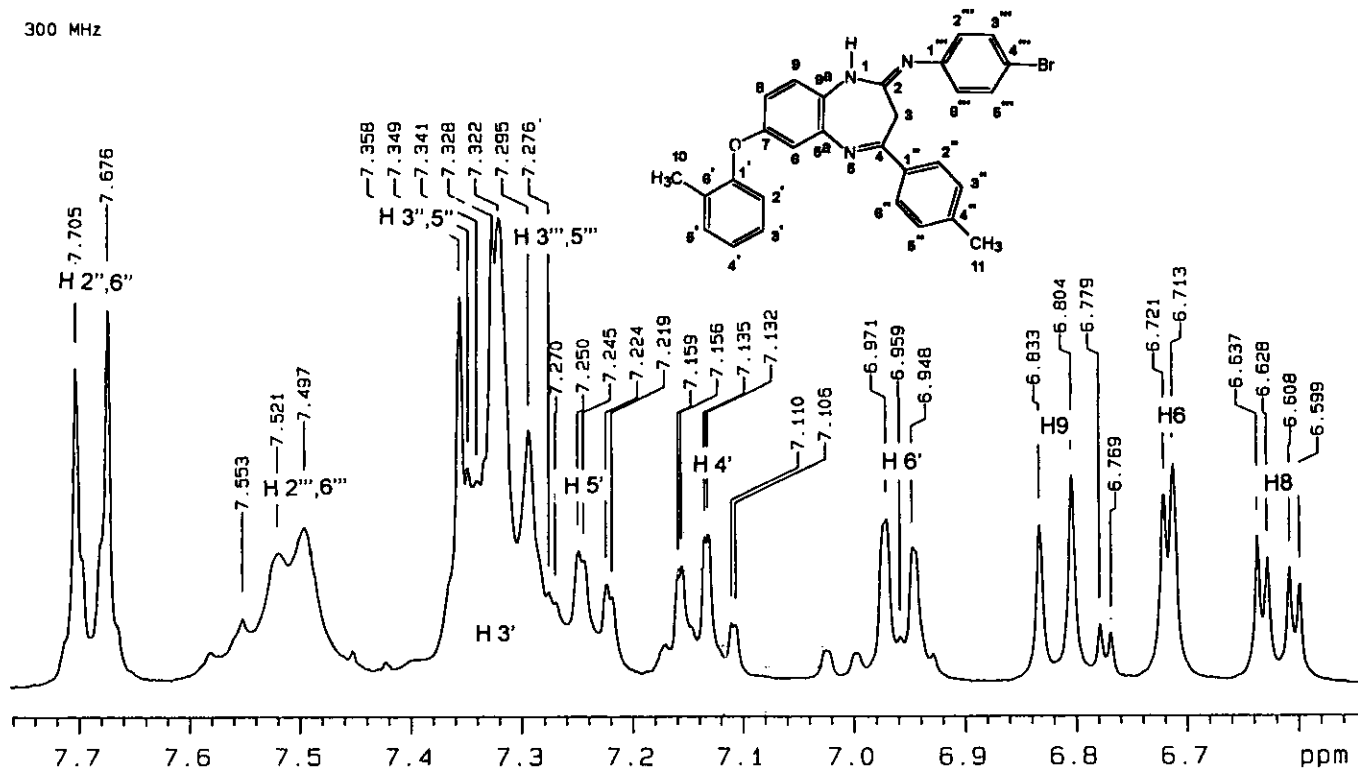
2,3-dihidro-2-(p-Cl-anilidenil)-1H-4-(p-metilfenil)-7-(o-metilfenoxi)-1,5-benzodiazepina, ¹H, CDCl₃ + DMSO.

U.N.A.M. Instituto de Química
 Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en DMSO
 BGG
 300 MHz

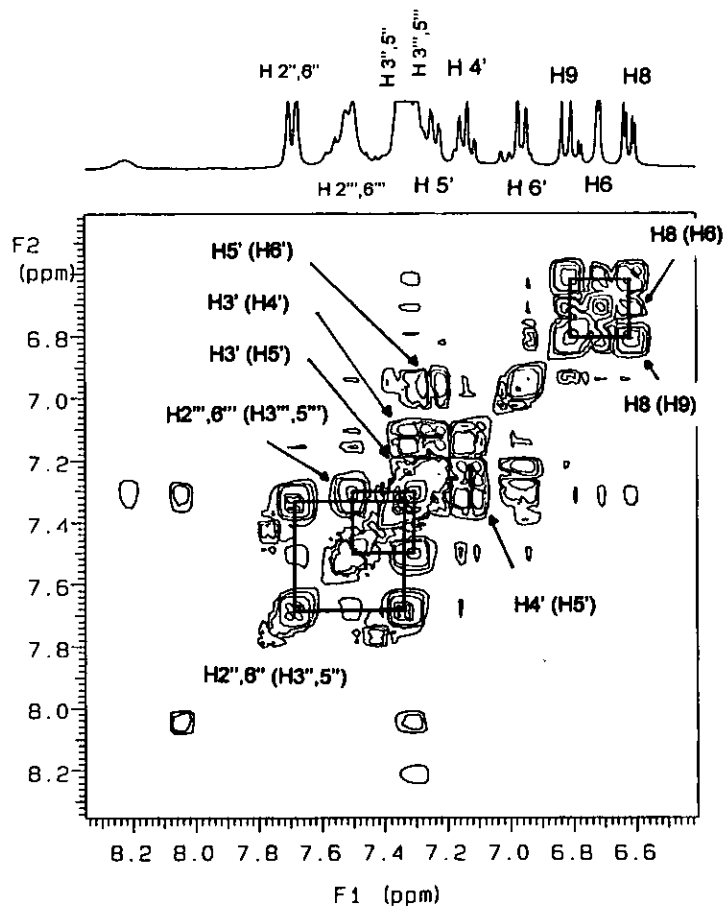
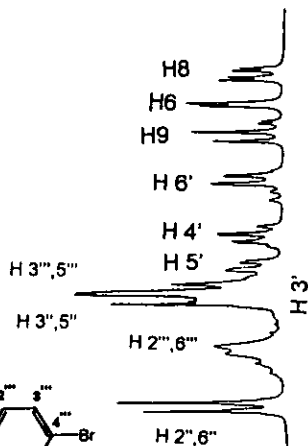
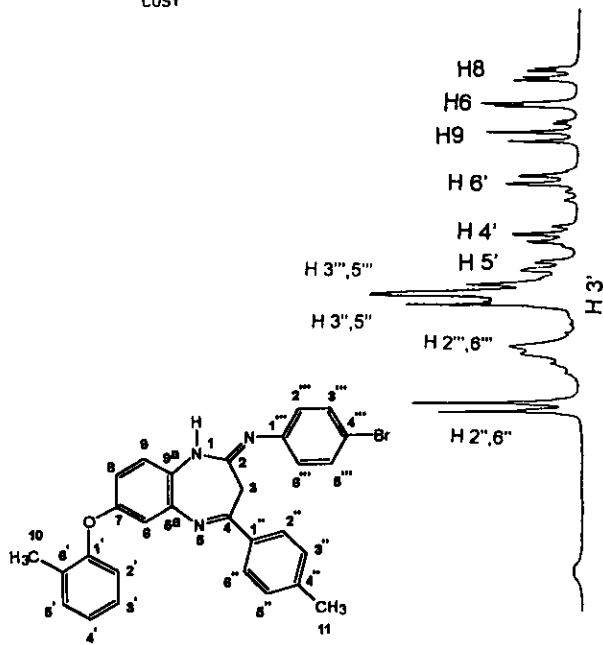


2,3-dihidro-2-(p-Br-anilideno)-1H-4-(p-metil-fenil)-7-(o-metil-fenoxi)-1,5-benzodiazepina, ^1H , en DMSO.

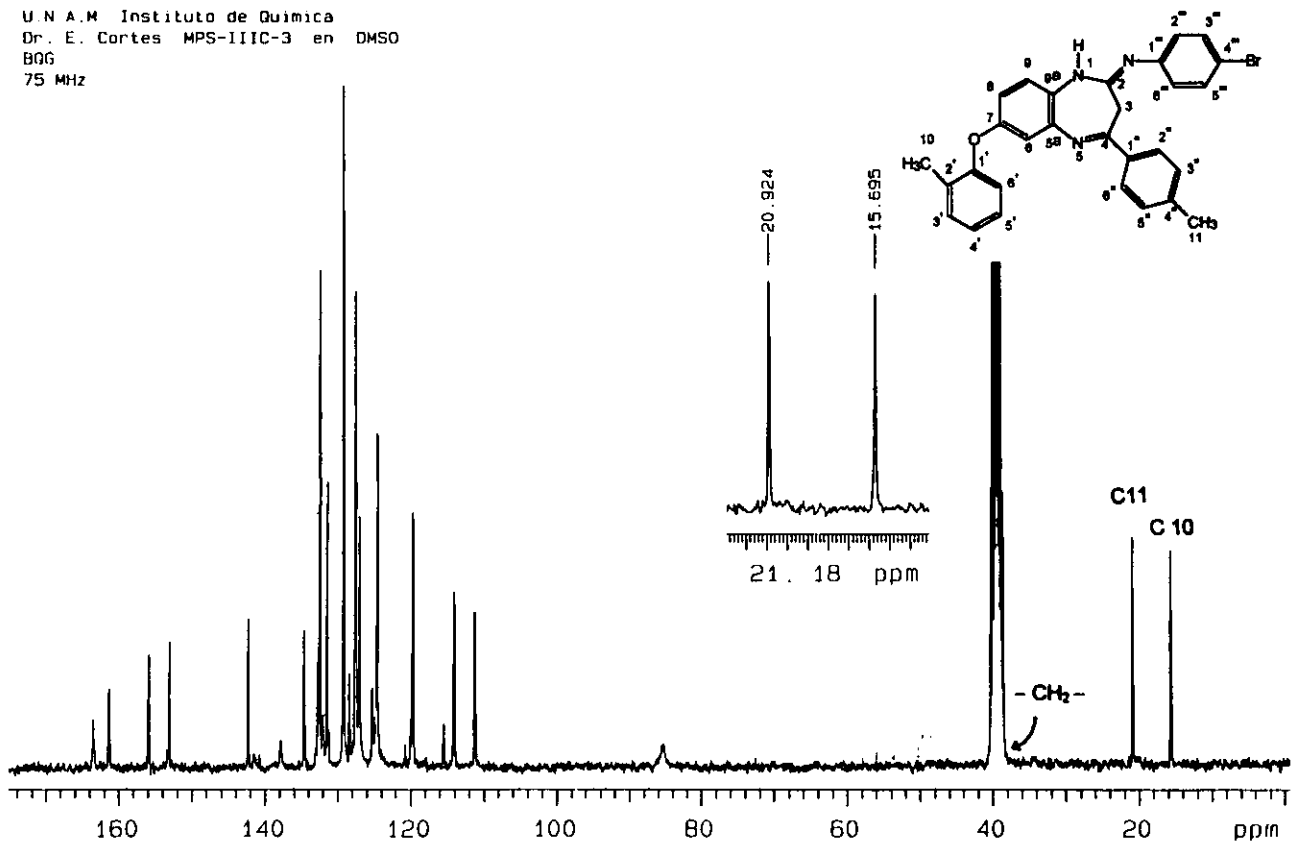
300 MHz



U.N.A.M. Instituto de Química
 Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en DMSO
 806
 300 MHz
 COSY

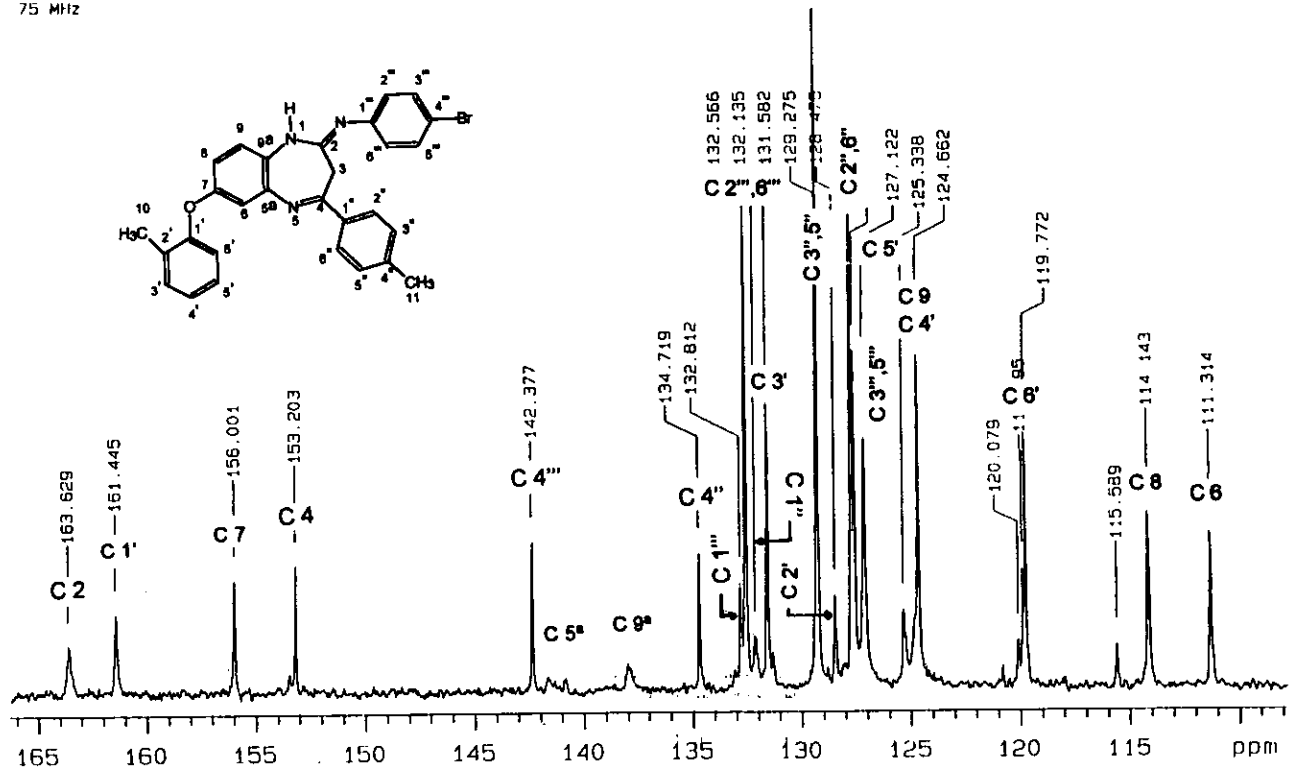


U.N.A.M. Instituto de Química
Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en DMSO
BGG
75 MHz



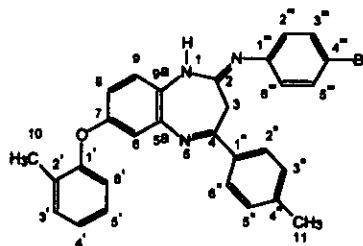
2,3-dihidro-2-(p-Br-anilideno)-1H-4-(p-metil-fenil)-7-(o-metil-fenoxi)-1,5-benzodiazepina, ¹³C.

U N A M Instituto de Quimica
 Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en DMSO
 BGG
 75 MHz



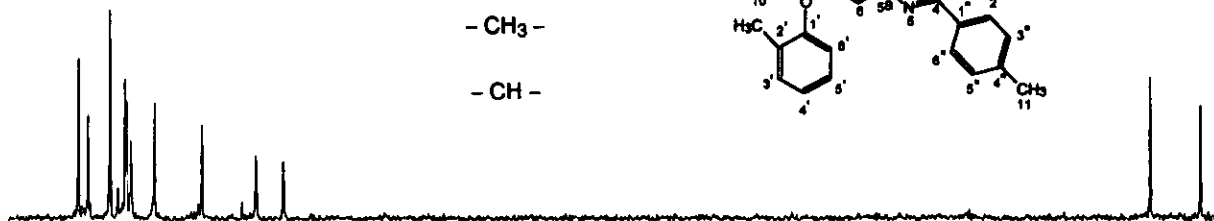
2,3-dihidro-2-(p-Br-anilideno)-1H-4-(p-metil-fenil)-7-(o-metil-fenoxi)-1,5-benzodiazepina, ¹³C.

U.N.A.M. Instituto de Química
Dr. E. Cortés MPS-IIIIC-3 en DMSO
100G
75 MHz

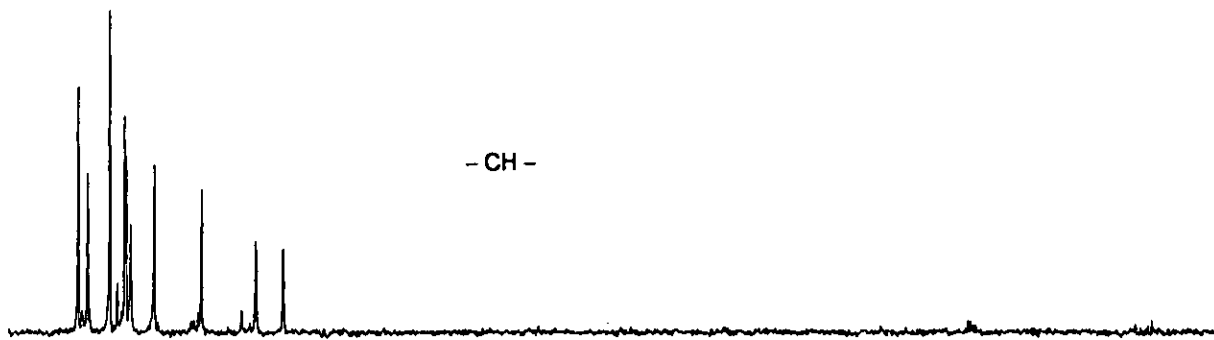


- CH₃ -

- CH -

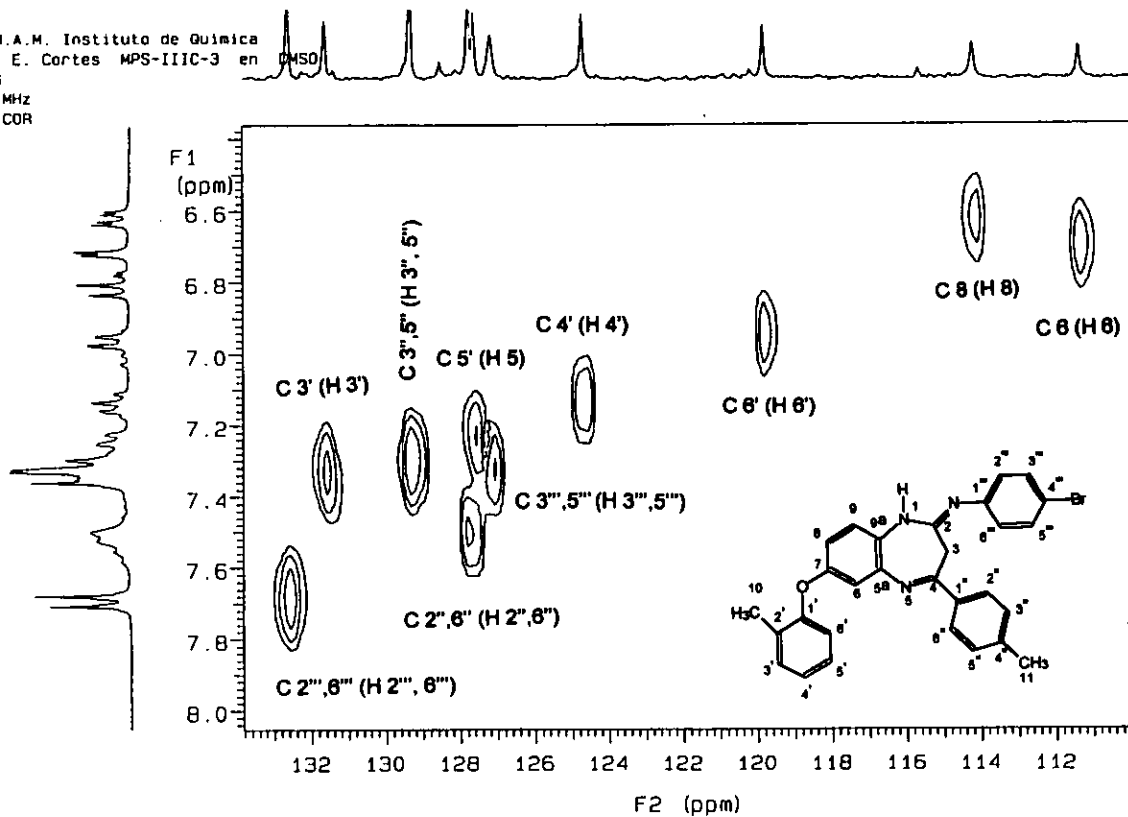


- CH -



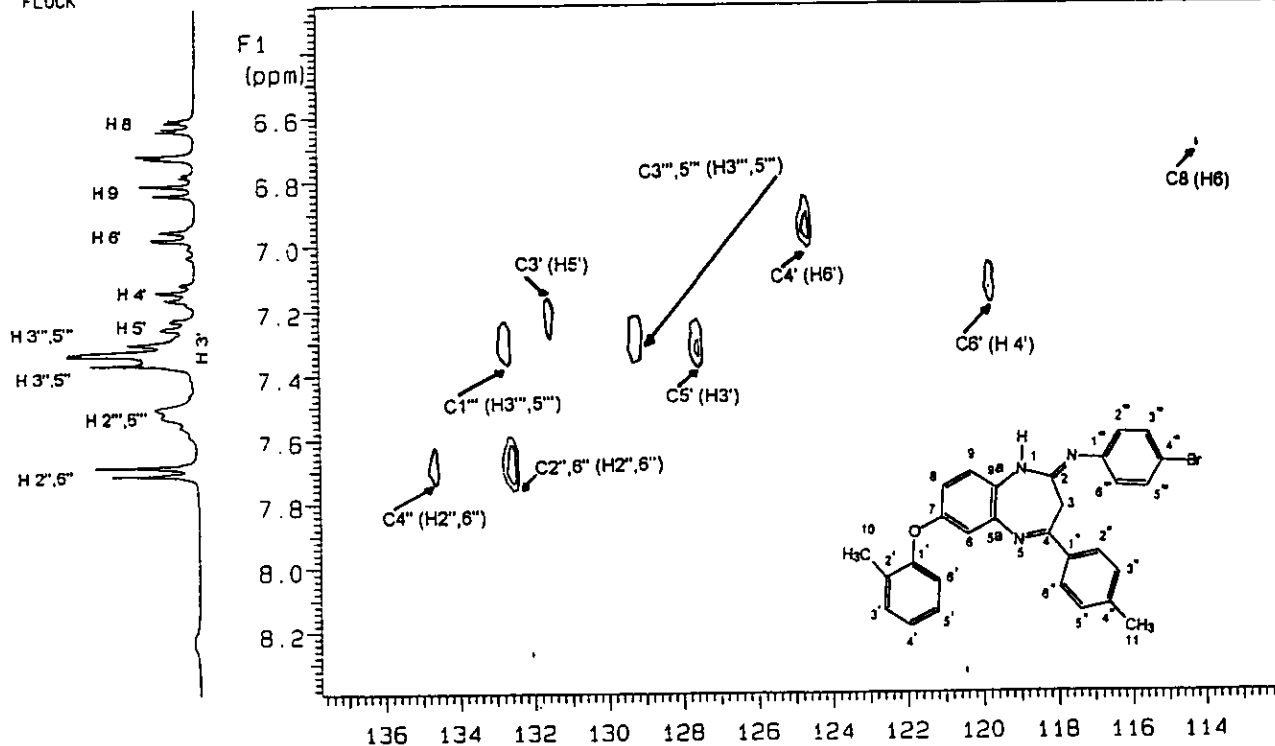
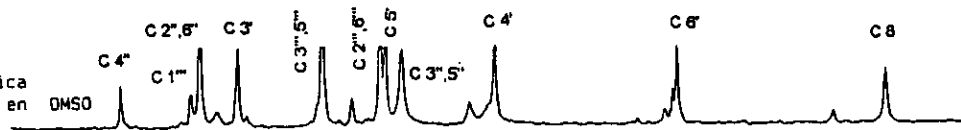
130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20

U.N.A.M. Instituto de Química
 Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en CDMSO
 BGG
 75 MHz
 HETCOR



2,3-dihidro-2-(p-Br-anilideno)-1H-4-(p-metil-fenil)-7-(o-metil-fenoxi)-1,5-benzodiazepina, HETCOR.

U.N.A.M. Instituto de Quimica
 Dr. E. Cortes MPS-IIIC-3 en
 BGG
 75 MHz
 FLOCK



2,3-dihidro-2-(p-Br-anilideno)-1H-4-(p-metil-fenil)-7-(o-metil-fenoxi)-1,5-benzodiazepina, FLOCK.