



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y CARACTERIZACION DE : 7 CLORO-1, 3-
DIHIDRO-1-METIL-5-FENIL 2H-1, 4 BENZODIACEPIN-2-ONA

190

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JOSE MIGUEL LAZCANO SERES

MEXICO, D. F.

1 9 7 5



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.

A LA MEMORIA DE MI PADRE

A NORA ELENA,
NORA NOEMI y
JOSE MIGUEL D. A.

TESIS

1975

M-~~184~~ 183



QUIMICA

A MI MADRE Y HERMANOS

AL LIC. ESTEBAN BUENDIA

AL PROFR. MAX MOLINA

A MI AMIGO Y MAESTRO
DR. JOSE JUAN MORALES

AL ING. HUGO FERNANDEZ


AL ING. SANTOS SOBERON

JURADO ASIGNADO

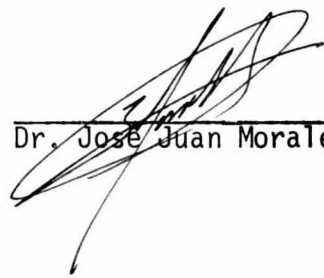
PRESIDENTE: PROFRA. MAGDALENA ACOSTA SEGURA
VOCAL: PROFR. JOSE JUAN MORALES ROMAN
SECRETARIO: PROFRA. NATALIA SALCEDO OLAVARRIETA
1er. SUPLENTE: PROFR. HUGO FERNANDEZ PEREZ
2do. SUPLENTE: PROFRA. ADA CAZARES CAMPOS

Esta Tesis se desarrolló en el laboratorio de Química Experimental de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Sustentante:


José Miguel Lazcano Seres.

Asesor del tema:


Dr. José Juan Morales Román.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION.

CAPITULO I - GENERALIDADES

CAPITULO II - PARTE TEORICA.

CAPITULO III - PARTE EXPERIMENTAL.

CAPITULO IV - RESUMEN Y CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

La compra de la materia prima para los diversos medicamentos que México produce, ha significado a través de los años una fuerte fuga de divisas, dado que el país las importa en su mayoría. El fomento de la investigación dentro de esta área de la química debe llevarnos a encontrar síntesis aplicables a nivel industrial de estos principios activos, ahorrándole al país gastos innecesarios y creando importantes fuentes de trabajo.

Este trabajo que se presenta, estudia por tres caminos diferentes, una posible ruta para la obtención del diacepam, cuyo consumo anual es de tres toneladas y que promete ser cada día mayor.

C A P I T U L O I

GENERALIDADES

Dadas las condiciones de la vida moderna, - se ha hecho cada vez más común el uso de ciertos medicamentos con actividad ansiolítica y relajante.

El descubrimiento del clordiacepóxido (7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4 benzodiacepina 4-óxido), que fue uno de los fármacos recientes - que más se prescribieron en los Estados Unidos, llevó a una investigación exhaustiva de las 1,4 benzodiacepinas. La aparición del diacepam (7--cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4 benzo--diacepin-2-ona) (1,2) y posteriormente del oxacepam (3) y el fluoracepam (4) marcan evidentes - éxitos en este camino.

El clordiacepóxido (II) fue descubierto -- accidentalmente por Sternback y Ridder (5) cuando trataron la 6-cloro-2-clorometil-4-fenil quinoxalina 3-óxido (I) con metil amina. Esquema I.

En lugar de obtener la esperada 6-cloro-2--metilamino-metil-4-fenil quinoxalina-3-óxido, encontraron que ocurre una expansión del anillo a 1,4 benzodiacepina.

Con amoníaco y aminas primarias de gran basidad, la 1,4 benzodiacepina es el producto - que normalmente se obtiene en mayor cantidad, - mientras que con bases débiles como la anilina, da el producto sustituido amino metil (III), de igual forma que cuando la reacción se lleva a cada

bo con aminas secundarias (6).

Una vez formada la amino metil quinoxalina 3-óxido, ésta es muy estable, ya que no se ha descrito su conversión al anillo de 7 miembros.

La función 3-óxido es necesaria para permitir el reordenamiento: la 6-cloro-2-clorometil-4-fenil quinoxalina (IV) con metil amina, da solamente la 6-cloro-2-metilamino-metil-4-fenil quinoxalina (V) (7).

Un posible mecanismo para la reacción envuelve la inducción, por la función N-óxido, de una carga parcial en el C-2, que es reforzada por la atracción electrónica del C-6. Sobre el ataque nucleofílico, toma lugar un desplazamiento concertado del haluro, al mismo tiempo que los electrones del enlace 2-3 atacan al C del metileno. (8)

La mayor parte del trabajo de investigación se ha dedicado a las 1,4 benzodiazepinas, dado que son accesibles por muchos más caminos que las 2 amino benzodiazepinas.

Por ejemplo, el diazepam puede ser sintetizado por el tratamiento de la N-metil 2 amino 5 cloro benzofenona con un haluro de haloacetilo y posteriormente con amoníaco (3,9,10,11) o como típicamente se hace, por el tratamiento de la N-metil 2 amino 5 cloro benzofenona con clorhi-

drato de glicinato de etilo (3,9,11,12,13,14,15).

Por otro lado, el oxacepam (VII) se puede preparar por el reordenamiento del correspondiente 4-óxido (VI) con la subsecuente hidrólisis del éster resultante; o por la ciclación de la benzofenona llevando un sustituyente acetamido (VIII), seguido de la hidrólisis de la amida intermediaria (IX) y por un posterior tratamiento con ácido nitroso (16). Esquema II.

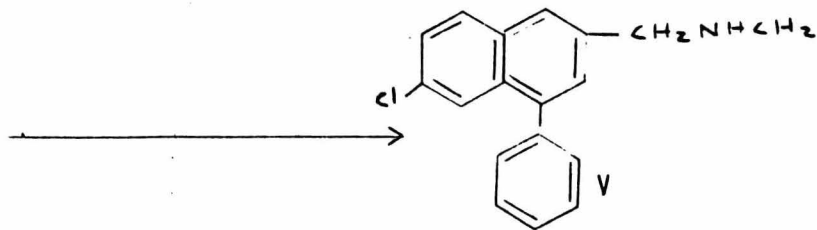
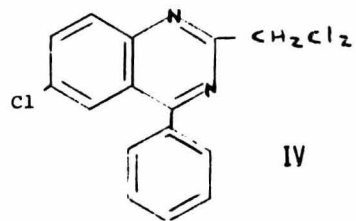
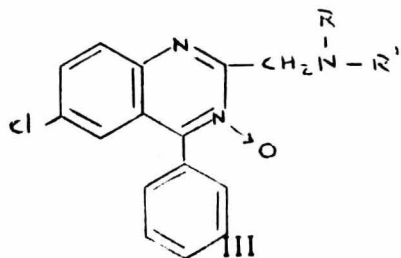
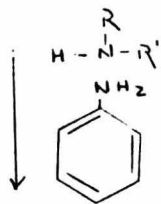
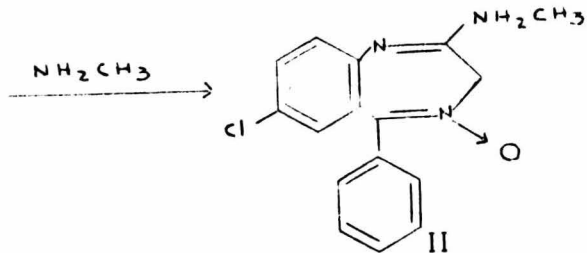
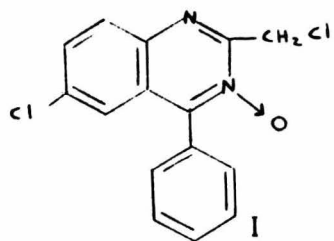
RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD

La actividad del clordiacepóxido se caracteriza por un número de pruebas convencionales como son:

Anti pentilentetrazol, anti electro shock, anti estricnina, anti morfina y relajación muscular en animales (17). Posiblemente el indicador de mayor utilidad es la prueba del anti pentilentetrazol. Tabla I.

Usando como guía esta prueba, es aparente que un sustituyente electronegativo en la posición 7 es de gran importancia: $\text{Cl} > \text{CH}_3 \gg \text{H}$. Otras pruebas indican que $\text{NO}_2 > \text{Cl}$ (18) y que CF_3 es un potente sustituyente (19,20).

La sustitución alquímica sobre el grupo 2-amino reduce la potencia, con la excepción del grupo metilo, que la aumenta.



Esquema 1

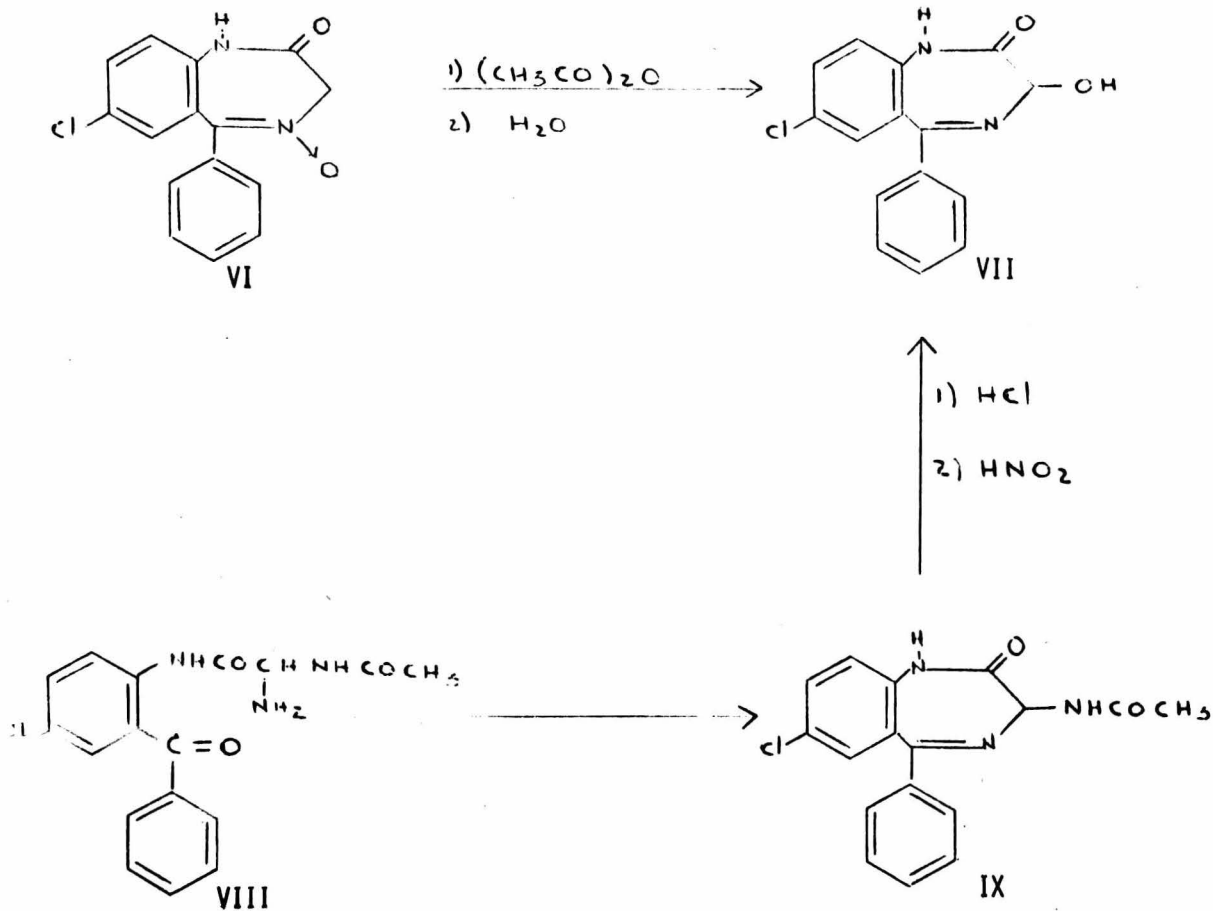
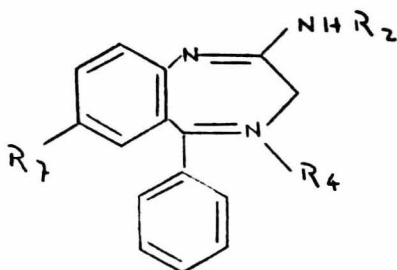


Tabla I



Actividad biológica en ratón. mg/kg.

Estructura			Decremento en la acti- vidad moto- ra	Anti pentilen tetrazol	Anti electro shock	Anti morfina	Ataxia en 1 hr.
R ₂	R ₄	R ₇					
H	-	Cl	3.1	1.6	-	3.9	12.7
H	0	Cl	50	3.6	-	6.7	28
CH ₃	-	H	12.5	>50	-	50	-
CH ₃	0	H	25	>50	-	>50	-
CH ₃	-	Cl	4	5.5	-	41	38
CH ₃	0	Cl	4	3.7	14	14	22
C ₆ H ₅ CH ₂	0	Cl	25	8	-	40	38
CH ₃	-	CH ₃	50	>50	-	>50	-

El grupo fenilo es el sustituyente más satisfactorio en la posición 5; un grupo 2 tienilo reduce la potencia y los grupos cicloalquilados son todavía menos efectivos (7).

Por último, parece ser que la orto sustitución electronegativa del grupo 5 fenilo, incrementaría la potencia tal como sucede en la serie de las benzodiazepinas.

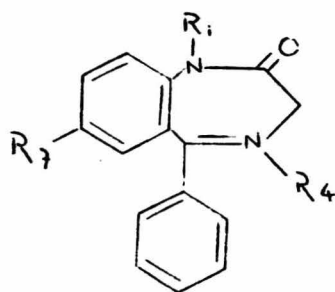
Las benzodiazepin 2-onas, tabla II, son en general más potentes que sus correspondientes - análogos 2 amino. También aquí para aumentar la potencia es necesario un sustituyente electronegativo en la posición 7.

Ciertos datos (18) indican que $\text{NO}_2 > \text{Cl}$ y que CF_3 como en el caso anterior, es un efectivo reemplazante para el Cl.

La principal diferencia de manipulación entre las 2 amino benzodiazepinas y las benzodiazepinas estriba en la posibilidad de alquilación de estas últimas en la posición 1. Aunque el efecto de la 1 metilación en la potencia no es siempre muy grande, da como resultado, generalmente, un incremento en el fenómeno de la ataxia. (La ataxia es una medida indirecta de la relajación muscular).

Por otro lado, la metilación en la posición 3 da un decremento en la potencia, mientras que los grupos 3 hidróxi dan al compuesto una poten-

Tabla II



Actividad biológica en ratón. mg/kg.

Estructura			Decremento en la actividad motora	Anti pentilen tetrazol	Anti electro shock	Anti morfina	Ataxia en 1 hr.
R ₁	R ₄	R ₇					
H	-	H	50	36	-	>50	92
H	O	H	400	>50	-	>50	>100
H	-	CH ₃	50	>50	-	>50	>100
H	O	CH ₃	50	38	-	>50	>100
H	-	Cl	6.2	0.9	-	2.3	11
H	O	Cl	6.2	2	-	12.8	48
CH ₃	-	Cl	0.4	0.9	3.4	4.1	4.6
C ₂ H ₅	-	Cl	3.1	1.0	9.4	4.2	19
CH ₃	O	Cl	25	2.2	-	26	48

cia comparable a la de sus análogos no hidroxilados; tal es el caso del oxacepam.

El efecto de la función N-óxido es variable, pero en la mayoría de los casos se presenta un decremento en la actividad.

El compuesto más activo de esta serie es el que contiene un grupo 5-o-cloro fenil, aunque otros sustituyentes negativos en esta localización también incrementan la actividad.

Una comparación directa del diacepam y el clordiacepóxido nos muestra que el diacepam es cinco a diez veces más activo que el segundo. (21)

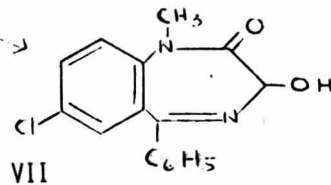
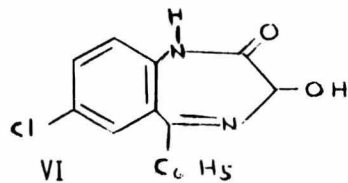
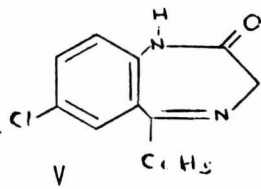
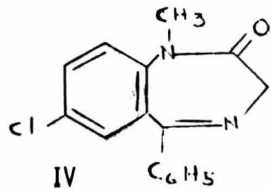
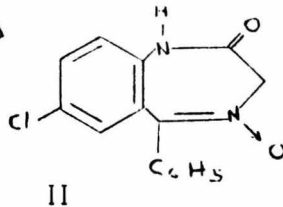
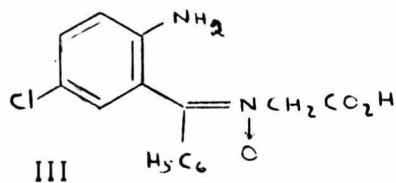
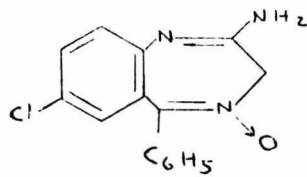
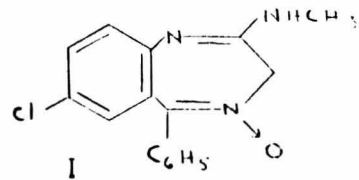
METABOLISMO Esquema III

Clordiacepóxido.- Su principal metabolito es (II) al que se llega por la hidrólisis del sustituyente 2 metil amino o del metabolito 2 amino resultante de la desmetilación (22,23); de aquí que:

1.- Alguna cantidad presenta la apertura del anillo dando un compuesto inactivo (III).

2.- Varios otros metabolitos polares no identificados se presentan durante el metabolismo.

3.- Por último, es probable que la conversión de clordiacepóxido a oxacepam glucurónico,



Esquema III

que en pequeñas cantidades ha sido detectado en la orina de perros (24), se lleve a cabo mediante los intermediarios (V) y (VI) (25).

Díacepam.- Los metabolitos mayormente encontrados en humanos siguen las rutas consistentes en la desmetilación (V) del nitrógeno (26), la adición de un grupo hidróxilo en el carbono 3 (VI) y (VII) y la conjugación de sus respectivos derivados.

El primer metabolito en sangre es el N desmetil díacepam (aproximadamente una hora después) y en la orina el oxacepam glucurónico.

Los procedimientos analíticos para los metabolitos han sido publicados y en ellos se usa espectroscopía U.V. (27), cromatografía de placa delgada (27) y cromatografía de gases (27,28).

Oxacepam.- Su metabolismo es bastante sencillo y la conjugación glucurónica es aparentemente fácil de completar, formando en la orina casi la totalidad de lo excretado (29,30).

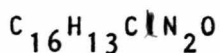
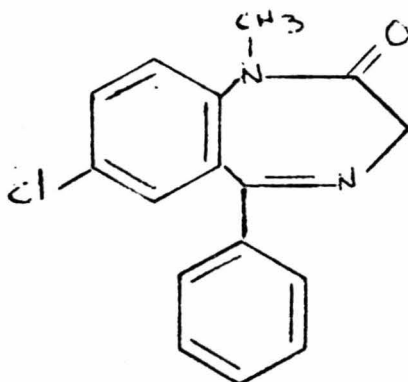
Es importante hacer notar que reordenamientos estructurales no han sido todavía implicados en el metabolismo de las benzodíacepinas. Sólo se han observado las clásicas hidrólisis, hidroxilaciones, dealquilaciones, reducciones y conjugaciones.

CARACTERISTICAS ANALITICAS DEL DIACEPAM

1.- DESCRIPCION

1.1 Nombre, fórmula, peso molecular:

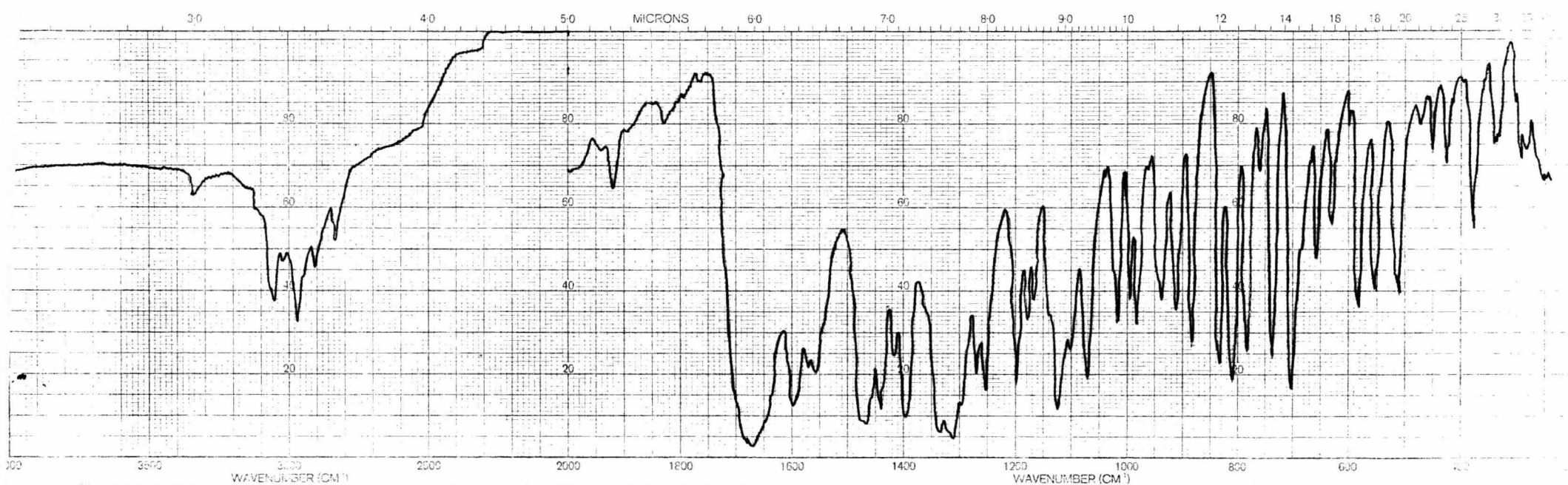
Diacepam es el 7-cloro-1-metil-5-fenil, 1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona.



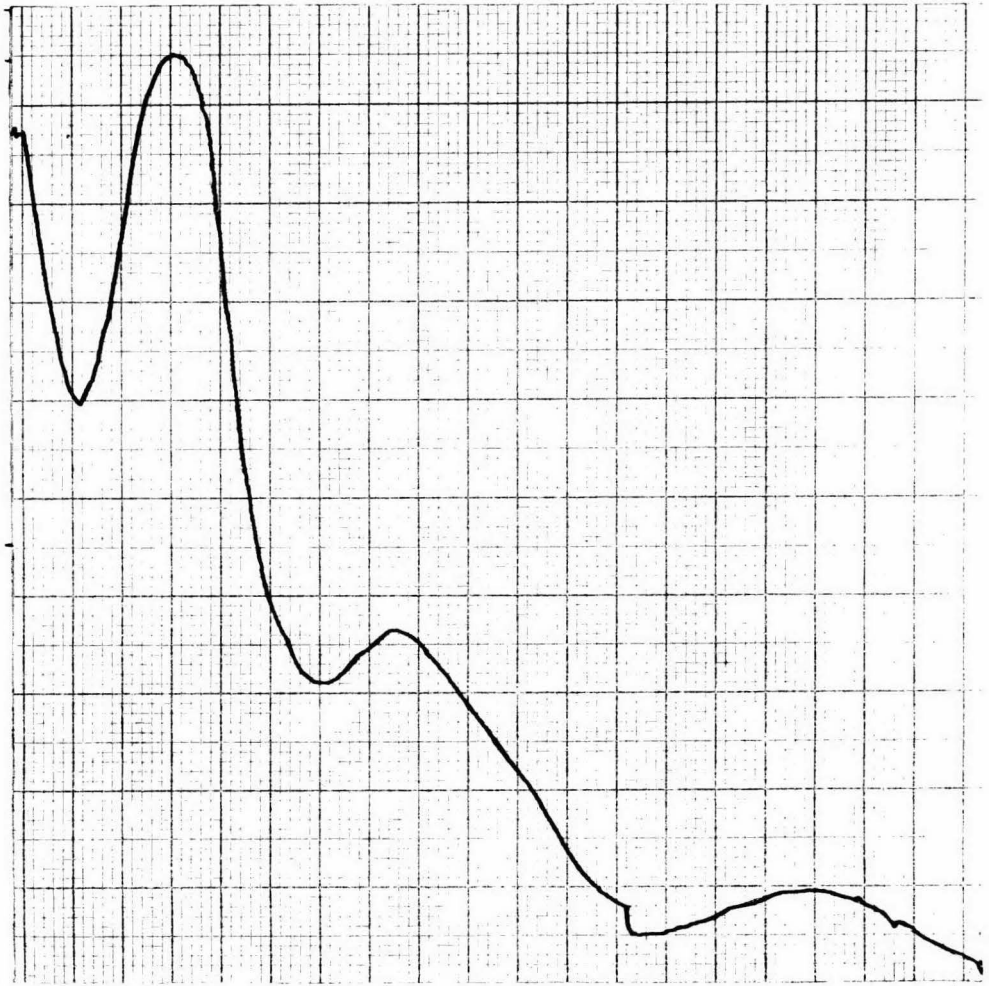
P.M. 284.75

1.2 Apariencia, color, olor:

Cristales finos, de blanco a amarillo y --
prácticamente sin olor.



SAMPLE Diacepam ORIGIN: _____	SOLVENT KBy CONCENTRATION _____ CELL PATH _____ REFERENCE Aire	REMARKS Sintetizado en el Laboratorio	SCAN MODE M SLIT _____ TIME CONSTANT _____ PERKIN ELMER PART No. 5100 4367	OPERATOR Miguel Lazcano DATE 12/X/1974 REF No _____
---	---	--	---	---



2.- PROPIEDADES FISICAS

2.1 Espectro de infrarrojo:

El espectro de infrarrojo fue tomado en pastilla de KBr y las siguientes bandas le han sido asignadas (32):

- a) Característica para NH:3350
- b) Característica para -C=O:1680
- c) Característica para grupos aromáticos: 1580, 1480

2.2 Espectro ultravioleta:

El diacepam cuando se corre entre 420 y 210 nm en alcohol acidificado exhibe 3 máximos que se localizan a 242 ± 2 nm ($a = 100$), 285 ± 2 nm ($a = 43.7$) y 368 ± 2 nm ($a = 14.5$).

Los mínimos fueron observados a 221 nm, 266 nm y 334 nm (34).

2.3 Espectro de resonancia magnética nuclear:

El espectro NMR mostrado en la figura 1 se obtuvo por disolución de 47 mg del patrón de referencia del diacepam en 0.5 ml de $CDCl_3$ conteniendo tetrametilsilano como referencia interna.

Las asignaciones al espectro se muestran en la Tabla 3.

Figura 1:

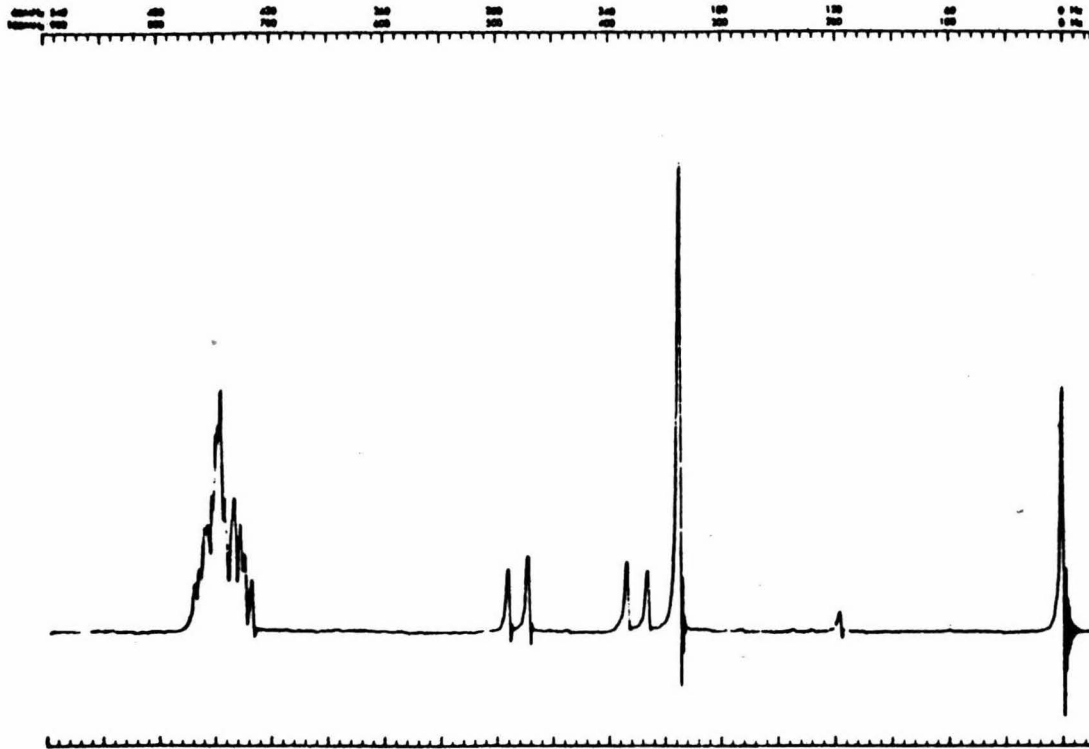


Tabla 3

<u>Protones</u>	<u>(ppm)</u>	<u>(J en Hz)</u>
C ₁ metilo	6.62	s
C ₃ (a)	5.19	d (11)
C ₃ (b)	6.25	d (11)
C ₆ , C ₈ , C ₉ , fenilo	2.55	m

s = singulete; d = doblete; m = multiplete.

2.4 Espectro de masas:

El espectro de masas se muestra en la figura 2 y la composición elemental para los iones determinados, se muestran en la Tabla 4; el ión molecular para el diacepam fue observado a m/e 284. Los iones a m/e 256 y m/e 255 corresponden a la pérdida del CH₂N y HCO respectivamente, con la pérdida del cloro mostrada por el ión m/e 249. Los otros iones, se puede asumir se deban a la pérdida del cloro y partes del anillo de 7 miembros.

Figura 2

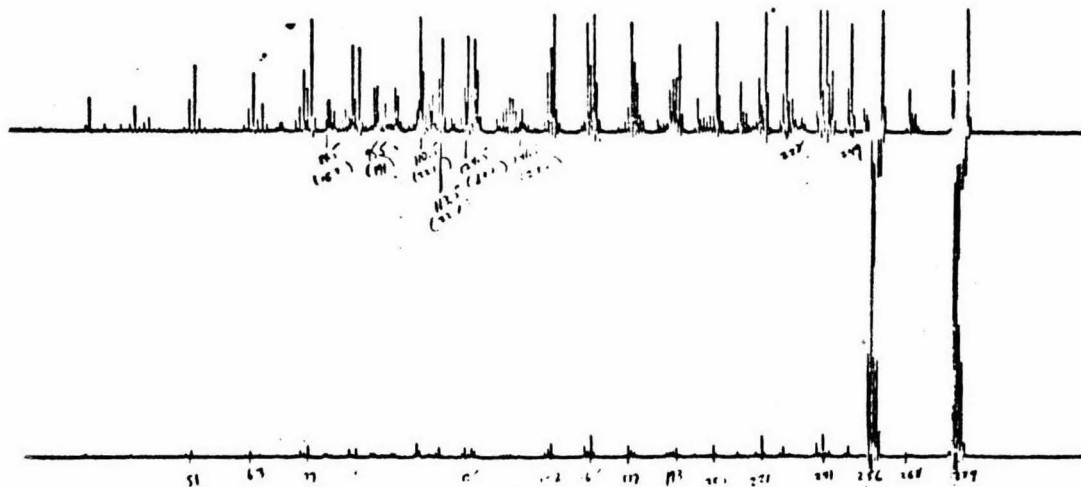


Tabla 4

<u>Masa encontrada</u>	<u>Masa calculada</u>	C	H	N	O	<u>Cl₃₅</u>
284.0681	284.0759	16	13	2	1	1
283.0630	283.0681	16	12	2	1	1
256.0521	256.0572	15	11	1	1	1
255.0680	255.0687	15	12	2	0	1
249.1009	249.1071	16	13	2	1	0
241.0520	241.0531	14	10	2	0	1
239.0374	239.0375	14	8	2	0	1
228.0582	228.0578	14	11	1	0	1
221.0817	221.0884	15	11	1	1	0
219.0917	219.0920	15	11	2	0	0
213.0353	213.0344	13	8	1	0	1
205.0758	205.0764	14	9	2	0	0
199.0300	199.0313	13	8	0	0	1
186.0236	186.0235	12	7	0	0	1

2.5 Rango de fusión:

El rango de fusión reportado en la NF XIII es 131-135°C.

2.6 Solubilidad:

Los datos aproximados de solubilidad que se obtienen a temperatura ambiente están dados en la Tabla 5.

Tabla 5

<u>Disolvente</u>	<u>Solubilidad mg/ml</u>
Agua	.05
Eter de petróleo (30-60°C)	.9
Propilen glicol	17
Eter	18
Isopropanol	20
Alcohol 3A	32
Etanol 95%	41
Metanol	49
Acetona	125
Benceno	220
Dimetil acetamida	296
Cloroformo	500

3.- ESTABILIDAD - DEGRADACION

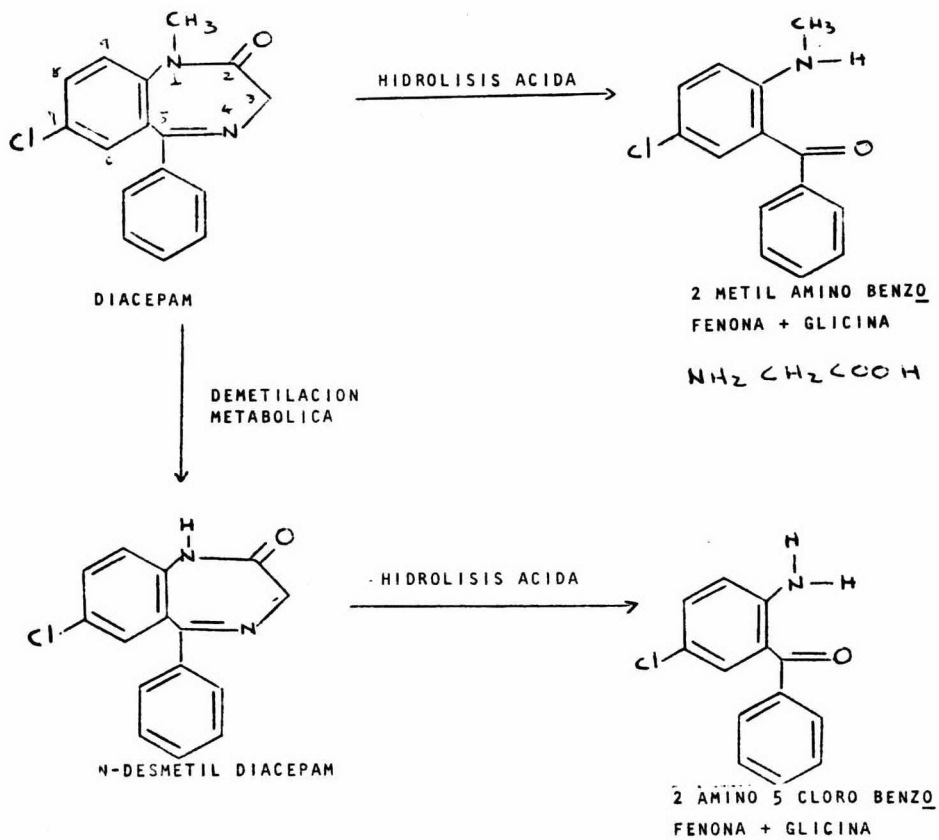
Los productos de la hidrólisis del diacepam y de su más abundante metabolito, están dados en el esquema IV (35).

4.- METODOS DE ANALISIS

4.1 Análisis elemental:

<u>Elemento</u>	<u>% en teoría</u>	<u>% encontrado</u>
C	67.49	67.33
H	4.60	4.63

Esquema IV



4.2 Cromatografía en placa delgada:

La muestra conteniendo 0.5 mg de diacepam, disuelto en acetona, es sujeta a cromatografía ascendente. Después del revelado, con solución de yodoplatinato de potasio, se encuentran los siguientes Rf: (36)

Compuesto	Sistema I			Sistema II	
	Cloroformo:Heptano:Etanol			Cloroformo-Acetona	
	10	10	1	90	10
Diacepam	0.38 - 0.43			0.39 - 0.41	
N-desmetil-diacepam	0.20 - 0.23			0.16 - 0.21	
3-hidroxi-diacepam	0.29 - 0.30			0.33 - 0.33	
Oxacepam	0.09 - 0.11			0.08	

4.3 Titulación no acuosa:

El diacepam puede ser titulado en ácido acético anhidro usando HClO_4 en ácido acético glacial, donde cada ml de HClO_4 0.1 N es equivalente a 28.48 mg de diacepam (36).

La importancia de la acción farmacológica del grupo de las benzodiazepinas es bien clara en el trabajo clínico de los desórdenes emocionales, por lo que su uso en la quimioterapia de la ansiedad, justifica los reiterados trabajos que acerca

de ellas se siguen haciendo.

Como resultado del análisis de esta situación y debido a la creciente demanda que presenta el mercado mexicano de este tipo de ansiolíticos, se propone este trabajo de investigación como un intento de lograr una síntesis del diazepam que sea económicamente accesible.

C A P I T U L O I I

PARTE TEORICA

Para lograr la síntesis del diacepam, se siguieron 3 rutas diferentes, cuyos métodos se describen a continuación:

METODO I Esquema V

Consiste en 4 etapas:

- 1) La preparación del N (cloro acetil) 2 amino 5 cloro benzofenona (II) a partir de la 2 amino 5 cloro benzofenona (I), tratándola con cloruro de cloro acetilo.
- 2) La amólisis de este compuesto con amoníaco líquido, dando el N (amino acetil) 2 amino 5 cloro benzofenona (III).
- 3) La ciclación de este intermediario para dar la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepin-2 (1H)-ona. (IV)
- 4) Por último, la metilación en la posición 1 para obtener la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona. (V)

METODO II Esquema VI

Consiste en 4 etapas:

- 1) La formación de la N tosil 2 amino 5 cloro benzofenona (VI), tratando la 2 amino 5 cloro benzofenona (I) con cloruro de p toluen sulfonilo.

- 2) La metilación sobre el nitrógeno, formándose la N metil, N tosil 2 amino 5 cloro benzofenona. (VII)
- 3) La hidrólisis para dar la N metil 2 amino 5 cloro benzofenona. (VIII)
- 4) La condensación con clorhidrato de glicinato de etilo, para dar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona. (V)

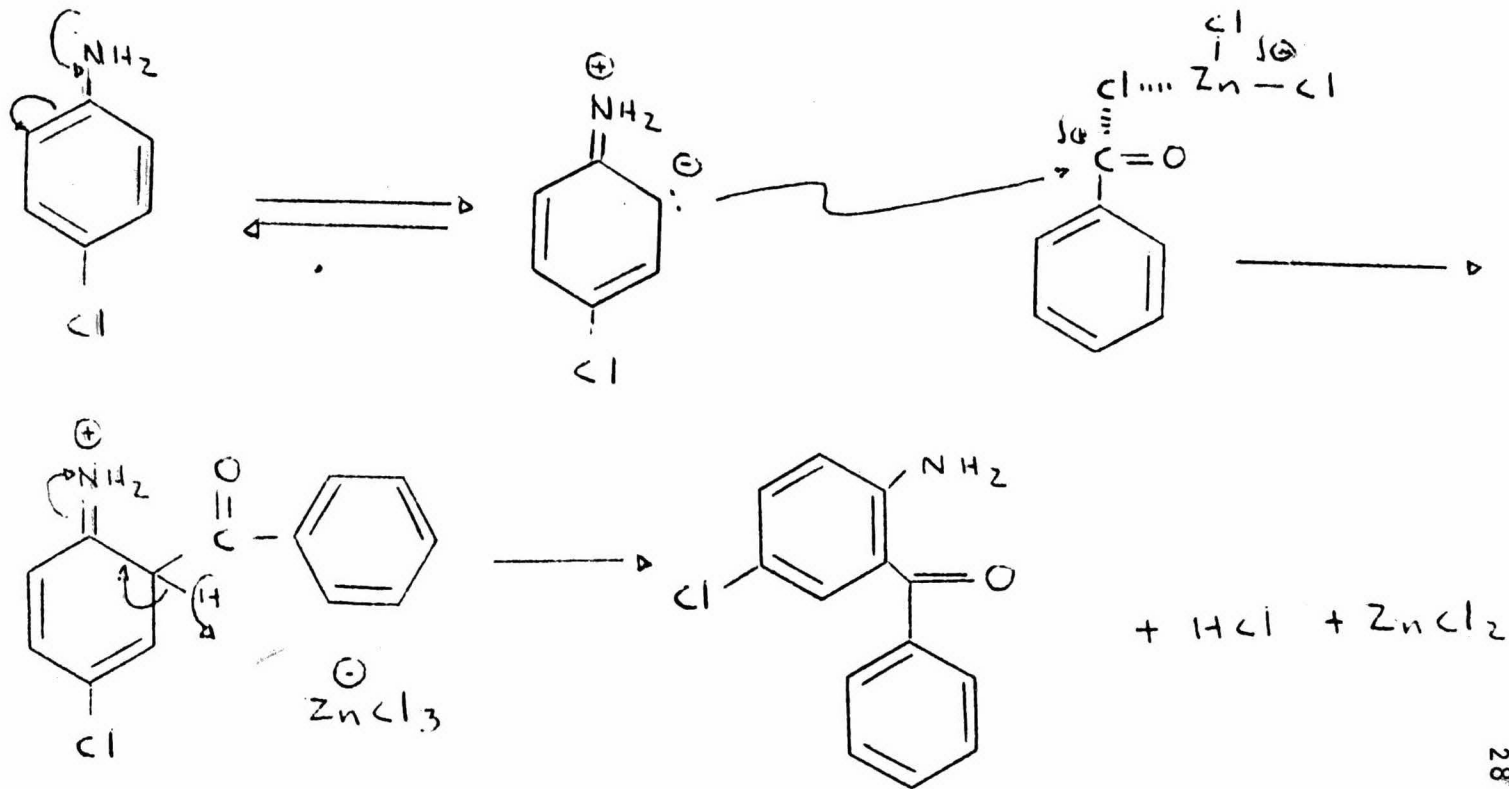
METODO III Esquema VII

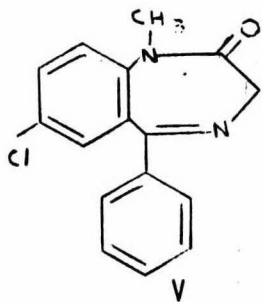
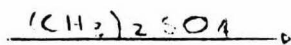
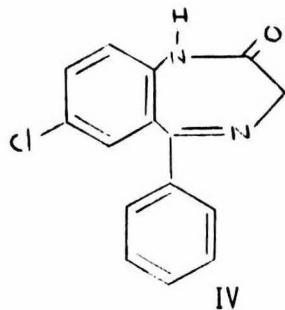
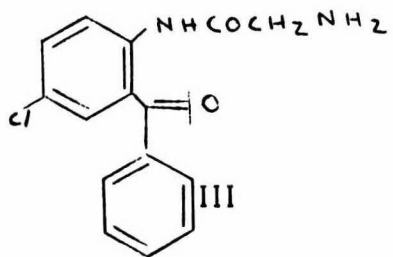
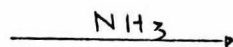
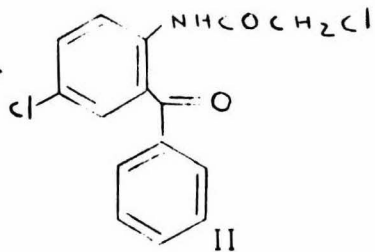
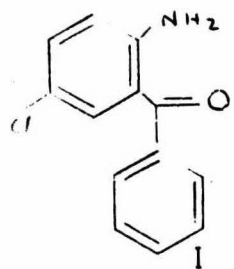
Consiste en 2 etapas, y sigue el proceso inverso del método anterior:

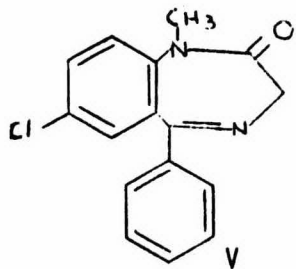
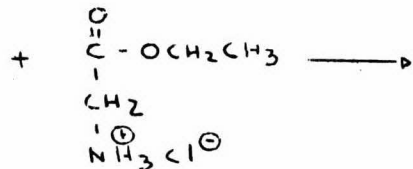
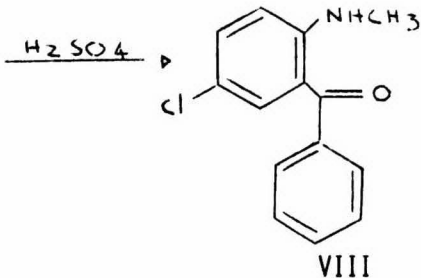
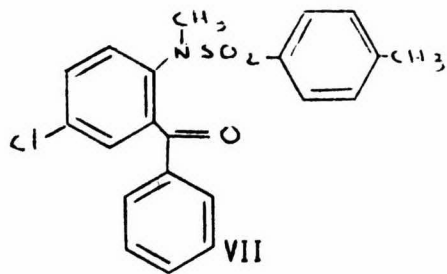
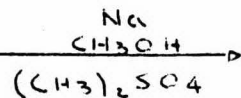
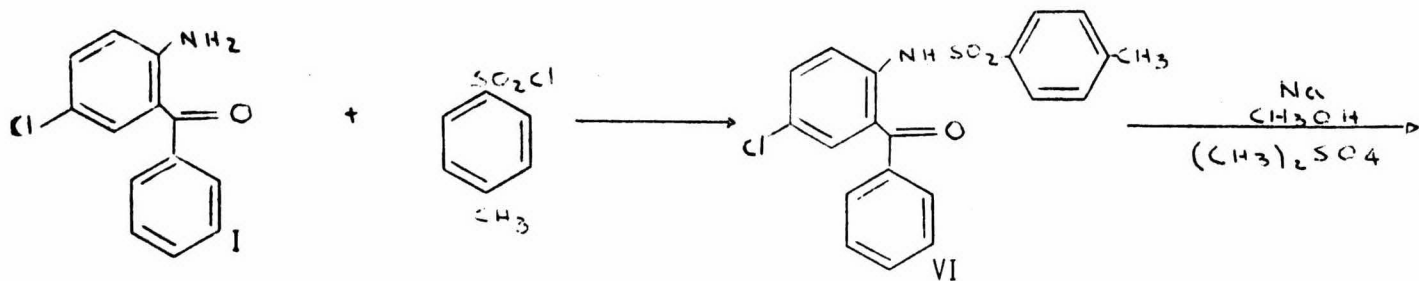
- 1) La 2 amino 5 cloro benzofenona (I) se condensa con un exceso de clorhidrato de glicinato de etilo, dando la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepin-2(1H)-ona. (IV)
- 2) La metilación en la posición 1 obteniéndose la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona. (V)

Para la síntesis de la 2 amino 5 cloro benzofenona, se hizo reaccionar p cloro anilina con cloruro de benzoilo, en presencia de cloruro de zinc. Esquema VIII

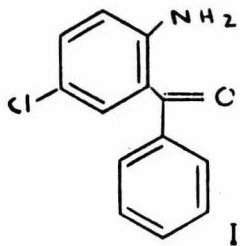
Esquema VIII



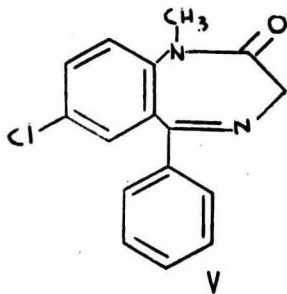
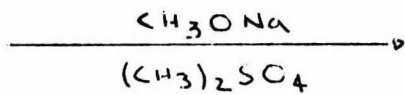
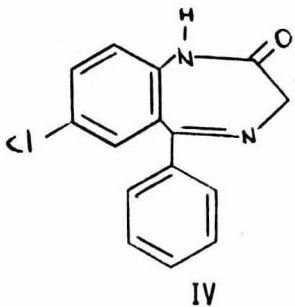
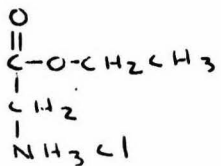




Esquema VI

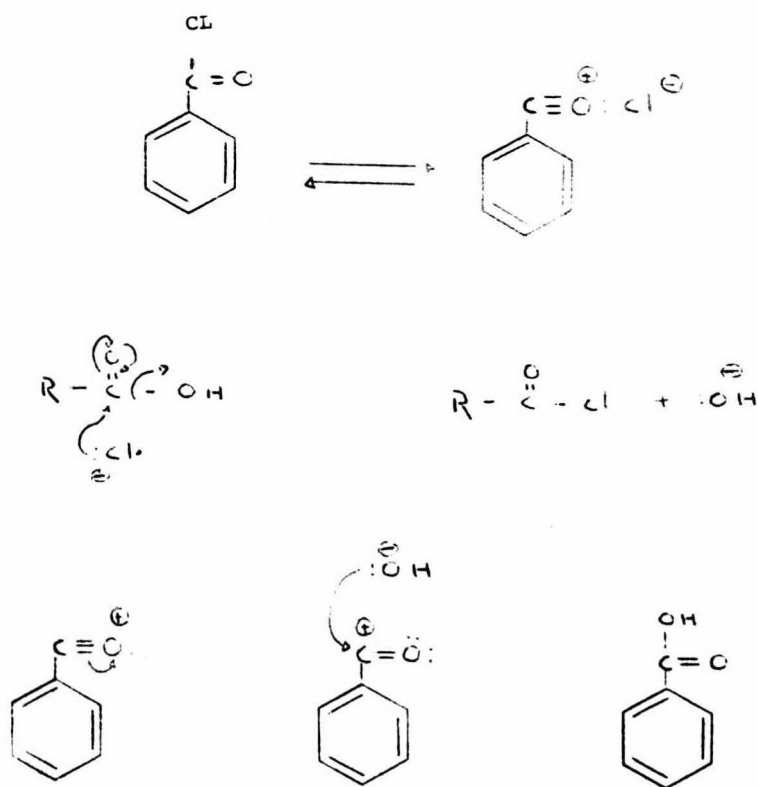


+



La obtención del cloruro de cloro acetilo - se llevó a cabo haciendo reaccionar ácido cloro acético con cloruro de benzoilo. El mecanismo - probable se muestra en el esquema IX.

Esquema IX



Siguiéndose el método I, la benzofenona se trató con cloruro de cloro acetilo (10), obteniéndose un producto que fue identificado como el derivado cloro acetamido.

Dado que los resultados fueron buenos, se insistió en él y una vez afinada la técnica de la reacción, sobre todo lo concerniente al control del pH, se alcanzaron rendimientos cercanos al 85%.

Pero en el siguiente paso, correspondiente a la amólisis, se encontró que los repetidos intentos siempre dieron rendimientos muy bajos.

La literatura reporta la amólisis con el derivado bromo acetamido, pero menciona que cualquier halo acetamido (mayormente tratándose del cloro acetamido), da un resultado semejante. Desgraciadamente en el trabajo llevado a cabo, no se logró el resultado que teóricamente debería alcanzarse.

Se intentó entonces hacer la reacción con el derivado bromado. Hubo que extremar precauciones, ya que el bromuro de bromoacetilo es un producto sumamente corrosivo y de muy difícil manejo. Una vez formado el derivado bromado: -- N(bromo acetil) 2 amino 5 cloro benzofenona, se hicieron dos pruebas con amoníaco, ambas con resultados muy pobres.

En vista de esto, se decidió investigar mediante el siguiente camino.

Para el método II cuyo primer paso es la metilación de la benzofenona (9), se condensó primero con cloruro de p toluen sulfonilo, con objeto de proteger el grupo amino y obtener una mono alquilación, ya que de no hacerlo, el producto final sería principalmente el dialquilado.

Los primeros experimentos que se realizaron, dieron resultados del orden del 50% de rendimiento, por lo que se hicieron las siguientes modificaciones:

a) Se aumentó la relación de cloruro de p - toluen sulfonilo de 1.2:1 a 2:1, lo cual subió - el rendimiento al 72-73%.

b) Se aumentó el tiempo de reacción de 90 - min. a 2 hrs., con lo que el producto crudo se - obtenía en un 81% de rendimiento y al recristalizarlo daba el 76%.

c) Se intentó verter el producto de reacción sobre hexano, pero daba rendimientos del 75-80% de un producto impuro que había que recristalizar.

d) Por último, dado que en el método el producto de reacción se vierte sobre agua, la cual precipita todas las impurezas, se optó por sustituir el agua con etanol frío, lo que dio un pro-

ducto muy puro que no había necesidad de recristalizar y con un rendimiento del 92%.

Una vez que las condiciones fueron optimizadas, se observó que conforme la misma piridina era empleada en más reacciones, el rendimiento de éstas bajaba.

Esto sugirió que la piridina, al ir hidratándose, iba perdiendo su función básica, por lo que se usó piridina seca. Una vez establecida esta nueva condición, los resultados fueron bastante homogéneos.

La metilación se efectuó formando primero la sal de sodio y tratándola con sulfato de dimetilo (9). Los resultados fueron excelentes, del orden del 95%.

Para el paso final se consultaron varias referencias (3,9,10,12) y aunque ninguna es específica para la condensación de la benzofenona metilada con el clorhidrato de glicinato de etilo, la literatura relativa describe que ésta se comporta de manera análoga a la de la benzofenona sin metilar. Los resultados que se obtuvieron fueron poco halagadores y aún después de repetidos intentos y de diferentes modificaciones, no se llegó a obtener el diacepam en la medida adecuada.

El haber metilado primero la benzofenona, seguida de la condensación, se hizo pensando que

el efecto inductivo del grupo metilo sobre el nítrógeno, favorecería la reacción, al aumentar su basicidad. En vista de que no se llevó a cabo, es de suponer que el impedimento estérico que presenta el radical metilo sobre el nitrógeno, hace mucho más difícil el ataque nucleofílico de éste.

Habiendo insistido lo suficiente y siempre con el mismo resultado, se siguió entonces el método III para la preparación del diacepam.

En este método el primer paso es la condensación directa, calentando a reflujo la benzofenona y el clorhidrato de glicinato de etilo en piridina, y la principal dificultad que presenta es el tener que remover del disolvente, el agua y alcohol formados durante la reacción, ya que éstos interfieren en la misma.

Los primeros resultados que se obtuvieron, fueron del 40% de rendimiento aproximadamente.

Para facilitar la reacción, se decidió agregar una base débil (K_2CO_3) con el fin de asegurar la liberación del HCl de la molécula del glicinato de etilo. Los resultados fueron del todo semejantes a aquellos en los que la base no fue empleada.

Se intentó también, el uso de la piperidina, citada en la literatura (12), pero los resultados que se obtuvieron no justificaron su empleo.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de operación, los resultados nos llevaron a un 60-65% de rendimiento.

El último paso fue la metilación de la benzodiacopinona formada, para lo cual se hizo primero la sal de sodio sobre el nitrógeno 1, seguido del empleo del agente alquilante, en este caso sulfato de dimetilo (10).

Dada la dificultad que presentó el trabajar con metóxido de sodio, éste fue preparado in situ, usando sodio metálico y metanol anhidro. En estas condiciones se obtuvo el diacepam en un rendimiento del 75%. El rendimiento global de la síntesis, en los dos pasos, fue del 45-48.7%.

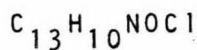
C A P I T U L O I I I

PARTE EXPERIMENTAL*

- * Los puntos de fusión se determinaron en un aparato ---- Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros en - el IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 467, en pastilla de KBr. Los espectros en - el UV, en un espectrofotómetro Unicam modelo SP 1800, - en etanol al 95%. Los espectros de masas se determina- ron en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer modelo -- RMU-6D.

I OBTENCION DE LA 2 AMINO 5 CLORO BENZOFE- NONA

13.2 mol de cloruro de benzoilo se calentaron a 132°C con buena agitación y durante 20 min. se adicionaron 6.4 gr. de p cloro anilina. Terminada la adición, la temperatura se elevó a -- 190°C y así se mantuvo durante 45 min. Entonces se añadieron 4.1 gr. de cloruro de zinc en un pe ríodo de 30 min., acabado lo cual, la temperatura fue elevada a 220°C manteniéndola así durante 1 hr. Se dejó que la temperatura bajara a 100°C y se añadieron 160 ml de agua caliente. Se sepa ró la fase orgánica, en la que precipitó el producto sólido de la condensación, que se filtró y se hidrolizó con 18 ml de ácido sulfúrico al 80% a 120°C durante 2 hrs. Después de la hidrólisis, en caliente, la mezcla se vertió sobre 100 gr. - de hielo, donde precipitó el ácido benzoico. El residuo se trató con 160 ml de agua con hielo pa ra dar 58% de un sólido amorfo, de color verde, con p.f. 94°C y que fue identificada como la 2 - amino 5 cloro benzofenona, que después de recri stalizada de metanol, da unas agujas de p.f. 98-100°C.



M⁺ : 231

✓ : 3420, 3320: -NH₂ ; 1615: -C=O ; 825 : susti

tución 1,2,4 ; 765,700 : mono sustitución.

λ : 239

% calculado : C:65.39 H:4.63

% encontrado : C:65.17 H:4.71

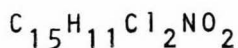
II OBTENCION DEL CLORURO DE CLORO ACETILO

210 gr. de cloruro de benzoilo y 94.5 gr. - de ácido mono cloro acético, se colocaron en un matraz de destilación, provisto de columna de - rectificación. La mezcla se calentó rápidamente y se recogió la fracción que destila entre 95---98°C. El cloruro de cloro acetilo se volvió a - destilar, obteniéndose un líquido incoloro, con un rendimiento del 70%.

III PREPARACION DE LA N(∞) CLOROACETIL 2 - AMINO 5 CLORO BENZOFENONA

A una solución, agitada y enfriada a 10°C, de 0.1 moles de 2 amino 5 cloro benzofenona en - 400 ml de dioxano, se le adicionaron en pequeñas cantidades 0.13 moles de cloruro de cloro acetilo y una cantidad equivalente de una solución de hidróxido de sodio 3N. Los dos reactivos se introdujeron alternativamente de manera tal, que - la temperatura se mantuvo por debajo de los 10°C y el pH neutro o ligeramente alcalino. Después de 30 min. la mezcla se diluyó con hielo y agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase -

orgánica se lavó, se secó, se concentró a vacío y el residuo se cristalizó. El producto obtenido funde a 120°C y el rendimiento de la reacción fue del 84.5%.



M^+ : 308

✓ : 3250: -NH- ; 1750: -C=O ; 1650: -C=O ; 1525: C-N ; 825: sustitución 1,2,4 ; 765,700: mono sustitución.

% calculado : C:58.46 H:3.60

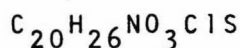
% encontrado: C:58.58 H:4.01

IV PREPARACION DE LA N(α) AMINOACETIL 2 AMINO 5 CLORO BENZOFENONA

A una solución de 0.02 moles de N(α) cloroacetil 2 amino 5 cloro benzofenona en 100 ml de cloruro de metileno, se le adicionaron 100 ml de amoníaco líquido. La mezcla se agitó durante 5 hrs., mientras el amoníaco se condensaba en una trampa de CO₂ sólido. Después de las 5 hrs. al amoníaco se le dejó evaporar y la solución de cloruro de metileno se lavó, se secó, y se concentró a vacío. El producto que se aisló, resultó ser en su mayoría recuperado.

V PREPARACION DE LA N TOSIL 2 AMINO 5 CLO- RO BENZOFENONA

Una solución de 0.1 moles de 2 amino 5 clo-
ro benzofenona y 0.2 moles de cloruro de p to---
luen sulfonilo en 100 ml de piridina, perfecta-
mente seca, se calentaron a reflujo por 2 hrs. -
Parte de la piridina fue destilada (50 ml) y el
residuo vertido sobre 75 ml de etanol frío y agi-
tado por 30 min. El precipitado se filtró, obte-
niéndose el 81% de rendimiento de un producto -
blanco que presentó p.f. de 120-121°C. Las --
aguas madres se concentraron y el producto crudo
que se recupera, se recristaliza para dar un ren-
dimiento global del 92%.



M⁺ : 385

✓ : 3250: -NH- ; 2910: -CH₃ ; 1650: -C=O ; 840:
p sustitución ; 825: sustitución 1,2,4 ; -
760,700: mono sustitución.

% calculado : C:62.25 H:4.18

% encontrado: C:62.10 H:4.44

VI PREPARACION Y AISLAMIENTO DE LA N METIL, N TOSIL 2 AMINO 5 CLORO BENZOFENONA

Una solución de 0.024 átomo gr. de sodio en
50 ml de metanol, se adicionó a una solución de
0.02 moles de N tosil 2 amino 5 cloro benzofeno-

na en 75 ml de tolueno. La mezcla se agitó y ca lentó a reflujo durante 90 min. El metanol y - una pequeña parte del tolueno se destilaron y al precipitado del derivado de sodio, se le adicio- naron 0.04 moles de sulfato de dimetilo. La mez cla se agitó en reflujo por 1 hr. y el exceso de sulfato de dimetilo se destruyó por la adición - de 50 ml de una solución de 50 ml de una solu- ción de sosa 3N. La mezcla de reacción se en- frió y la solución de tolueno se separó, se secó y se concentró a vacío. Se obtuvieron unas agu- jas incoloras con p.f. 151-153°C. El rendimien- to fue casi cuantitativo.



M^+ : 400

✓ : 2910: $-CH_3$; 1640: $-C=O$; 830: p sustitución ; 825: sustitución 1,2,4 ; 760,700: mo no sustitución.

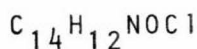
% calculado : C:63.07 H:4.54

% encontrado: C:62.85 H:4.69

VII OBTENCION DE LA N METIL 2 AMINO 5 CLORO BENZOFENONA

10 gr. de la N tosil N metil 2 amino 5 clo- ro benzofenona se añadieron a 150 ml de ácido - sulfúrico (70% v/v), precalentado a 105°C. La mezcla se calentó a 145°C y se agitó hasta que -

la solución se clarificó (8 min. aproximadamente) y a continuación se vertió sobre 0.5 kg. de hielo picado. El producto de reacción amarillo verdoso se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de etanol, obteniéndose así el 95% de rendimiento de un producto con p.f. de 95°C.



M^+ : 246

✓ : 3320: -NH- ; 2890: -CH₃ ; 1380: -CH₃ ; 1630: -C=O ; 1525: C-N ; 825: sustitución 1,2,4 ; 765,700: mono sustitución.

λ : 254

% calculado : C:68.43 H:4.92

% encontrado: C:68.29 H:5.08

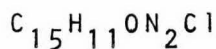
VIII PREPARACION DE LA 7-CLORO-1-METIL-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIACE-PIN-2-ONA

Una solución de 0.1 moles de 2 metil amino 5 cloro benzofenona y 0.15 moles de clorhidrato de glicinato de etilo en 200 ml de piridina, se calentaron a reflujo por 15 hrs. Durante las -- primeras 4 hrs. se destilaron 50 ml del disolvente y se sustituyeron por piridina fresca. Terminada la reacción, la mezcla se concentró a vacío y se adicionó éter - agua. La fase etérea se - guardó y la acuosa se alcalinizó y se extrajo -

nuevamente con éter. Las capas etéreas se combinaron, lavaron, secaron y fueron concentradas a vacío. El producto crudo se recristalizó de etanol, habiéndose encontrado que la mayor parte fue recuperado.

IX PREPARACION DE LA 7-CLORO-5-FENIL-3H-1,4 BENZODIACEPIN-2(1H)-ONA

Una solución de 0.1 moles de 2 amino 5 cloro benzofenona y 0.2 moles de clorhidrato de glicinato de etilo en 200 ml de piridina, se agitó y calentó a reflujo por 15 hrs. Durante las primeras 4 hrs. se destilaron cuidadosamente 50 ml del disolvente y se reemplazaron por piridina anhidra. Después de las 15 hrs. la mezcla se concentró a vacío y se hizo la extracción nuevamente con éter. Los dos extractos etéreos se combinaron, lavaron con agua, se secaron y concentraron a vacío. El precipitado formado se recristalizó de etanol, utilizando carbón activado, y se obtuvieron 17.3 gr. que corresponden al 64% de rendimiento, de un producto en forma de agujas blancas, que funden a 216-217°C.



M^+ : 270

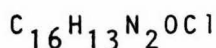
γ : 3400: -NH- ; 1690: -C=O ; 820: sustitución 1,2,4 ; 735,695: mono sustitución.

% calculado : C:66.65 H:4.10

% encontrado: C:66.88 H:3.90

X PREPARACION DE LA 7-CLORO-1-METIL-5-FENIL-
1,3,-DIHIDRO-2H-1,4 BENZODIACEPIN-2-ONA

A una solución de 0.05 moles de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 ml de DMF, se le adicionó lentamente una suspensión de 0.35 gr. de sodio metálico en 3.5 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Terminado el tiempo, a la mezcla de reacción se le adicionaron 0.10 moles de sulfato de dimetilo en 45 min. y se dejó durante media hora más. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trató con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La solución orgánica se secó, concentró a vacío y se cristalizó de acetona. Se obtuvieron 10.77 gr., correspondientes al 75% de rendimiento de un productor en forma de cristales finos, de color blanco, con p.f. de 131-135°C.



M^+ : 285

✓ : 3390: -NH- ; 2975: -CH₃ ; 2840: -CH₂- ;
1680: -C=O ; 1560,1480: aromático ; 815:
sustitución 1,2,4 ; 740,710: mono sustitución.

λ 242, 285, 368

% calculado : C:67.49 H:4.60

% encontrado: C:67.25 H:4.33

C A P I T U L O I V

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Por presentar características de viabilidad en su manufactura, se escogieron tres métodos diferentes para la síntesis de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona, y se encontró lo siguiente:

METODO I - La preparación del derivado cloro - acetamido, operó con muy buenos rendimientos y el producto analizado dio identificación positiva. Empero la reacción correspondiente a la amonólisis de este intermediario, se llevó a cabo en muy bajas proporciones, a pesar de las diferentes modificaciones que se le hicieron a la técnica.

METODO II - La metilación de la benzofenona, protegiendo primero el grupo amino con el sustituyente p toluen sulfonilo, aconteció con rendimientos excelentes. Asimismo, la destosilación del intermediario metilado fue casi cuantitativa y el producto recristalizado una sola vez, resultaba con una pureza muy elevada. Pero contrario a lo que se esperaba, la condensación de la benzofenona metilada con el clorhidrato del éster etílico de la glicina, dio rendimientos sumamente pobres.

METODO III - La reacción de la benzofenona con el clorhidrato de glicinato de etilo, nos dio un

producto que recristalizado alcanzó el 64% de rendimiento y que fue identificado como la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepin-2(1H)-ona. Este intermediario fue metilado en la posición 1, en condiciones bastante sencillas y con un rendimiento del 75%, lo que nos llevó finalmente a la obtención del diacepam.

CONCLUSIONES

- 1.- El tercer método estudiado, resultó ser el más adecuado para la síntesis del diacepam, dado que las reacciones que se postulan fueron comprobadas en el laboratorio y los resultados ratifican la factibilidad de la síntesis.
- 2.- Se propone para un trabajo de investigación posterior, el que se haga un estudio de costos y se afinen las técnicas para abatir el precio de la síntesis.
- 3.- Se presenta este trabajo de investigación, como un procedimiento posible para la preparación del diacepam a escala industrial.

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

- 1) Sternbach L. H. and Reeder E.
J. Org. Chem. 26 4936 (1961)
- 2) Bell S. C., Sulkowski T. S., Gochman C. and Childress S. J.
J. Org. Chem. 27 562 (1962)
- 3) Bell S. C. and Childress S. J.
J. Org. Chem. 27 1691 (1962)
- 4) Prous J. R. and Vedrilla D. (Editors)
Annual Drug Data Report 1, 468 (Barcelona, 1971)
- 5) Sternbach L. H. and Reeder E.
J. Org. Chem. 26 1111 (1961)
- 6) Sternbach L. H., Kaiser S. and Reeder E.
J. Am. Chem. Soc. 82 475 (1960)
- 7) Bell S. C., Gochman C. and Childress S. J.
J. Med. Pharm. Chem. 5 63 (1962)
- 8) Farber S., Wuest H. M. et. al.
J. Med. Chem. 7 235 (1964)
- 9) Sternbach L. H., Fryer R., Metlesics W., -
Sach G. and Stempel A.
J. Org. Chem. 27 3781 (1962)
- 10) Sternbach L. H., Fryer R. et. al.
J. Org. Chem. 27 3788 (1962)
- 11) Sternbach L. H., Reeder E., Keller O. and -
Metlesics W.
J. Org. Chem. 26 4488 (1961)
- 12) Derivados de 1,4 benzodiazepina. F. Hoffman-
La Roche & Co. Patente No. 598.008 Apl. --
Bélgica 9 junio 1961
Ejemplo 23

- 13) Dippy J. F. L. and Moss V.
J. Chem. Soc. 2205 (1952)
- 14) Kranzlein P.
Ber. 70 1784 (1937)
- 15) Derivados de la 1,4 benzodiacepina. F. Hoff
man-La Roche & Co. Patente No. 598.008 ApT.
Bélgica 9 junio 1961
Ejemplo 9
- 16) Bell S. C., Mc Cully R. J. and Childress -
S. J.
J. Org. Chem. 33 216 (1968)
- 17) Randall L. O., Schallek W. et. al.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 129 163 ---
(1960) ; Cf. Randall L. O. Diseases Ner---
vous Sistem 22 (No. 7 Pte. 2) 7 (1961)
- 18) Sternbach L. H., Fryer R. I. et. al.
J. Med. Pharm. Chem. 6 261 (1963)
- 19) Saucy G. and Sternbach L. H.
Helv. Chim. Acta 45 2226 (1962)
- 20) Gordon M., Pachter I. J. and Wilson J. W.
Arzneimittel-Forsch 13 802 (1963)
- 21) Randall L. O., Heise G. A. etc. al.
Current Therapeutic Research 3 405 (1961)
- 22) Koechlin B. A., Schuartz M. A. and Oberhans
li W.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 148 399 ---
(1965)
- 23) Pletscher A., Da Prada M. and Foglar G.
Neuropsychopharmacology H. Brill Ed. Excer-
pa Medica, New York 1967
- 24) Kimmel H. B. and Walkenstein S. S.
J. Pharm. Sci. 56 538 (1967)

- 25) Ruelius H. W., Lee J. M. and Alburn H. E.
Arch. Biochem. Biophys. 111 376 (1965)
- 26) Schwartz M. A. and Krol G.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 149 423 ---
(1965)
- 27) de Silva J. A. F., Koechlin B. A. and Bader G.
J. Pharm. Sci. 55 692 (1966)
- 28) de Silva J. A. F. and Puglisi C. V.
Anal. Chem. 42 1725 (1970)
- 29) Walkensatein S. S., Wiser R., et. al.
J. Pharm. Sci. 53 1181 (1964)
- 30) Benzi G., Berté F., Crema A. and Frigo G. M.
J. Pharm. Sci. 56 1349 (1967)
- 31) Hawrylyshyn M.
Hoffman-La Roche Inc. Comunicación Personal.
- 32) Traiman S.
Hoffman-La Roche Inc. Comunicación Personal.
- 33) Johnson J. and Venturella V.
Hoffman-La Roche Inc. Comunicación Personal.
- 34) Colarusso R.
Hoffman-La Roche Inc. Comunicación Personal.
- 35) de Silva J. A. F., Schwartz M. A., et. al.
Anal. Chem. 11 2099 (1964)
- 36) National Formulary XIII 221 (1970)
- 37) Tarchominskie Zaklady Farmaceutyczne "Polfa"
(by Bogdan Morawski)
Pol. 52 401 (cl. Co7d) Nov. 15 1966 ---
App. June 27 1964; 2pp.