



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

"Síntesis y Espectrometría de Masas de derivados de 1-R₂
5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona"

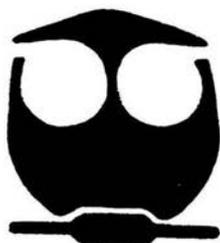
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

S A N D R A C O R T E Z M A Y A



MÉXICO, D.F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2004



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 : Eduardo Cortés Cortés
Vocal : Silvia Mendoza Arellano
Secretario: Rosa Luz Cornejo Rojas
1er. Suplente: Elba Rojas Escudero
2do. Suplente: Federico Jesús Jiménez Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor:



Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:



Sandra Cortez Maya

La presente tesis se realizó en el laboratorio 1-2 del área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Proyecto IN204300, y Proyecto IN225503

A la memoria de mi madre :

*Siempre presente en mi corazón
y mi pensamiento.*

*Gracias por brindarme tu apoyo
Incondicional hasta el último
Momento, mil gracias.*

AGRADECIMIENTOS:

A mis hermanas Alma y Rosaura por brindarme su cariño , paciencia y apoyo para lograr mis objetivos.

A mis amigos que han estado presente en cada una de las etapas de mi vida, por apoyarme y brindarme su amistad incondicional , y por compartir esos bellos momentos.

A mis compañeros y amigos del L-1-2 del Instituto de Química , por brindarme su amistad y apoyo en la realización de este trabajo.

Al Dr. Eduardo Cortés C. y a la Dra. Olivia García M. Por su apoyo en la realización de este trabajo.

GRACIAS



ÍNDICE

Contenido	Página
1. Índice ..	3
2. Antecedentes Generales	
2.1 Generalidades sobre Benzodiazepinas	8
2.2 Espectrometría de Masas ..	18
2.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear ...	23
2.4 Espectroscopia de Infrarrojo.....	25
3. Objetivos	28
4. Parte Experimental	
4.1 Ruta general de síntesis	30
4.2 Obtención de la 2-amino-5-nitro-3-R ₁ -benzofenona	31
4.3 Obtención de 2-bromoacetamido-5-nitro-3-R ₁ -benzofenona	32
4.4 Obtención de 2-azidoacetamido-5-nitro-3-R ₁ -benzofenona	33
4.5 Obtención de 5-[(m-R ₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona	34
4.6 Obtención de 1-R ₂ -5-[(m-R ₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona ...	35
5. Resultados y Análisis	
5.1 Rendimientos y características de los compuestos sintetizados	38
5.2 Espectroscopia de Infrarrojo	39
5.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear	41
5.4 Espectrometría de Masas	47
6. Conclusiones	69
7. Bibliografía	71
8. Apéndice	74



INTRODUCCIÓN

En la actualidad uno de los problemas que enfrenta la sociedad, principalmente en zonas urbanas es la presencia de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión, e insomnio, ocasionado por el ritmo acelerado que se vive en las grandes ciudades, contaminación ambiental, problemas económicos, sobrepopulación ,etc.

Esto ha determinado que el campo de las aplicaciones clínicas de los psicofármacos haya aumentado notablemente en los últimos años [1,2]. Para el tratamiento de estos síntomas, eran ampliamente utilizados los barbitúricos y otros sedantes como el Meprobamato, sin embargo en la actualidad no se considera que existan razones suficientes para continuar su uso, ya que tienen un perfil Riesgo-Beneficio menos favorables que las benzodiazepinas (BZD). Estas pueden ocupar un lugar a veces importante en el tratamiento pero siempre parcial y limitado en el tiempo.

Químicamente están constituidas por un sistema anular heterocíclico (Figura 1) formado por la unión de un anillo bencénico (A) y un anillo heptagonal (B) que contiene dos átomos de nitrógeno que ocupan las posiciones 1,4, al cual se le llama anillo diazepínico, y poseen un grupo fenilo (C) en la posición 5. Los diferentes sustituyentes en dichos anillos , dan origen a las diferentes propiedades farmacológicas .

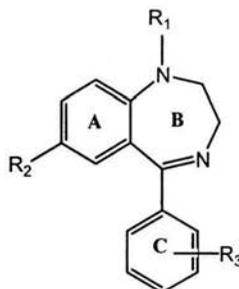


Figura 1. Estructura general de las 1,4-benzodiazepinas

En la literatura encontramos que diversos derivados de las benzodiazepinas, principalmente las 1,4 y 1,5-benzodiazepinas representan una serie de compuestos de gran interés terapéutico que ha dominado el mercado, debido a que las benzodiazepinas se caracterizan por **cinco** acciones principales [1-3]:

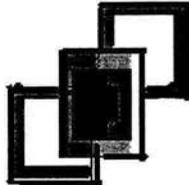
En primer lugar son fármacos de gran eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad debido a su efecto **ansiolítico**; en segundo lugar, poseen un efecto **hipnótico** o inductor del sueño utilizadas a dosis mayores que las ansiolíticas, por lo que son útiles en el tratamiento del insomnio. Además, tienen acción **anticonvulsinante** siendo empleadas en el tratamiento de la epilepsia y en el síndrome de abstinencia al alcohol; **relajante muscular** y **amnesiante**, por lo que son útiles como preanestésicos y anestésicos.

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas se realiza por interacción con una estructura macromolecular denominada "complejo receptor del GABA", que se sitúa en las membranas celulares de las fibras nerviosas y que se haya distribuido ampliamente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Las benzodiazepinas actúan activando los receptores benzodiazepínicos que a su vez estimulan la acción inhibitoria del GABA sobre diferentes zonas del sistema nervioso.

Desde el descubrimiento de la primer benzodiazepina hasta ahora, el interés que perdura en nuestro campo, es el de desarrollar nuevas rutas de síntesis para obtener compuestos benzodiazepínicos con mayor actividad biológica, mayor selectividad y menores efectos secundarios.

Considerando el renovado interés que existe en la búsqueda e investigación de nuevos compuestos análogos de las benzodiazepinas y la gran importancia analítica que representa la Espectrometría de Masas [4-6], en la elucidación de estructuras de moléculas orgánicas, la presente tesis describe el desarrollo para la obtención de compuestos 5-nitro-1,4-benzodiazepínicos por vía sintética con posibilidad de presentar actividad farmacológica, utilizando como herramienta fundamental para su identificación y caracterización la Espectrometría de Masas de los productos finales e intermediarios.



**ANTECEDENTES
GENERALES**

2.1 Generalidades sobre benzodiazepinas:

2.1.1 Antecedentes Históricos :

Los medicamentos pueden ser considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX ya que la vida del hombre se encuentra, en mayor o menor medida, relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta su muerte. El arsenal terapéutico del que actualmente dispone la humanidad se ha desarrollado a partir de un número pequeño de prototipos, en los cuales se han realizado modificaciones, que permiten llegar a compuestos más eficaces y con menos efectos secundarios [7-9].

La puesta en el mercado de un nuevo medicamento precisa cubrir una serie de etapas que de forma esquemática podrían resumirse en:

- a) Búsqueda de modelo.
- b) Manipulación del modelo.
- c) Determinación de formas farmacéuticas y dosificación.

El descubrimiento de un prototipo puede realizarse de diversas formas. Históricamente, los modelos más interesantes se han encontrado como consecuencia del estudio de productos del metabolismo secundario en organismos vivos y síntesis de análogos estructurales, del descubrimiento accidental de una actividad en compuestos de síntesis, del descubrimientos de efectos inesperados en la aplicación terapéutica de fármacos conocidos y de estrategias basadas en planteamientos bioquímicos.

El ejemplo más interesante, referido a la actividad biológica de nuevas estructuras, son los trabajos de Sternbach [7,10,11] que llevaron al descubrimiento de las benzodiazepinas. Originalmente se pretendía la síntesis de un sistema de 3,1,4-benzoxadiacepina para su estudio en animales. Dicho sistema se había descrito como producto de deshidratación de oximas de 2-acilaminobenzofenonas; pero cuando se repitió la síntesis y se analizaron cuidadosamente las estructuras, se modificó la asignación inicial, ya que se trataba de derivados de quinazolina-3-óxido. La siguiente sorpresa se produjo al tratar estos compuestos con aminas, en un intento de preparar una serie de derivados. En lugar del metilaminometil derivado esperado (Figura 2) se encontró una nueva estructura de benzodiazepina que, al modificarse, dio lugar al primer fármaco desarrollado de esta serie, el Clordiazepóxido (7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido). Este fármaco que descubrió Sternbach fue comercializado en 1960 bajo el nombre de Librium (1), a éste le siguieron la síntesis de numerosos derivados como el Diazepam,(2) cuyas propiedades farmacológicas y psicotrópicas se estudiaron más a fondo resultando ser de 3 a 10 veces más potente que el Clordiazepóxido, reconociéndosele una toxicidad extremadamente baja, además de poseer actividad terapéutica anticonvulsiva para varios grados de epilepsia [9], en 1963 se comercializó con el nombre de Valium .

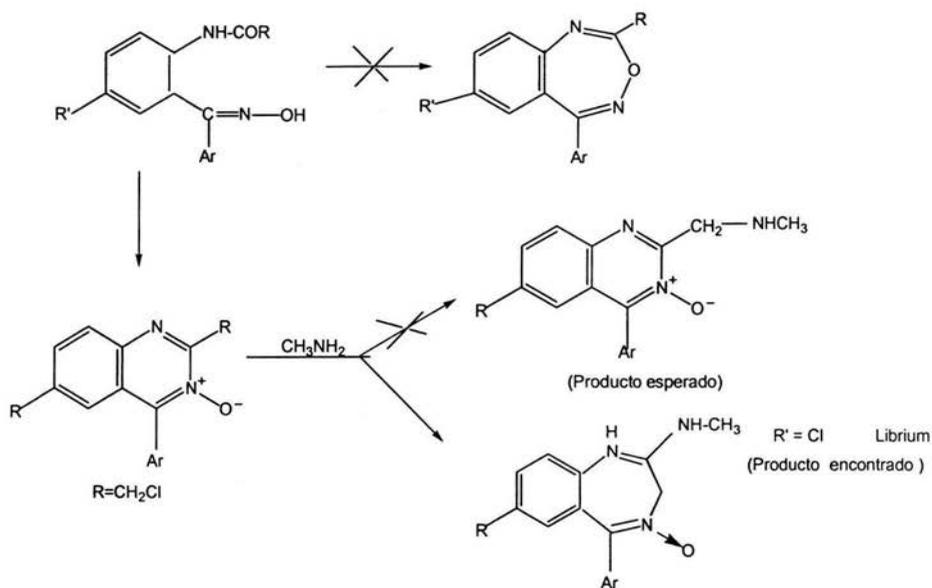
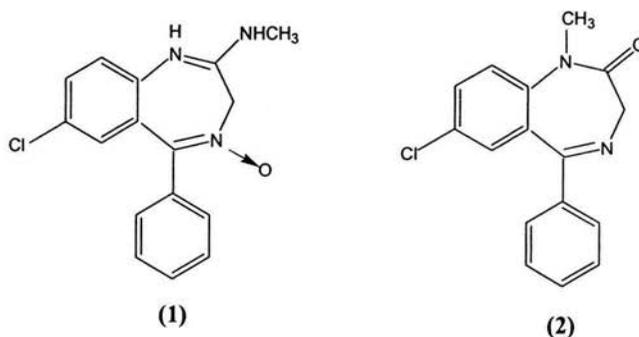


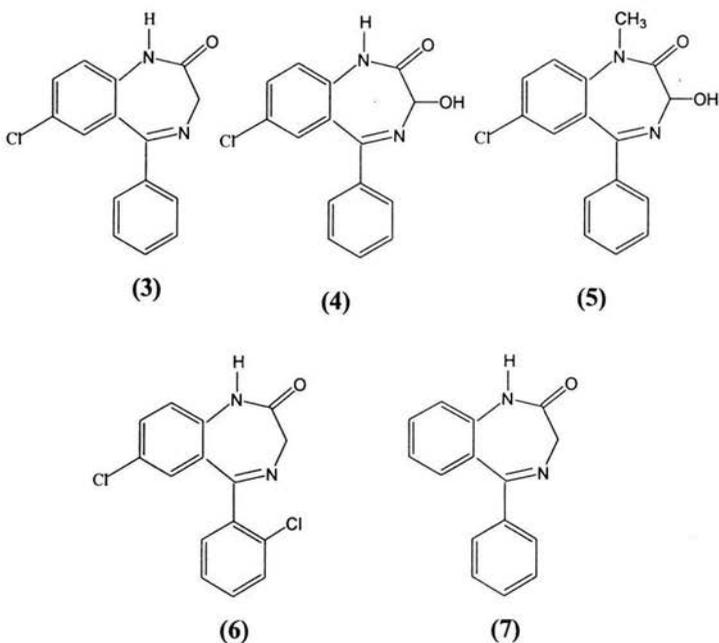
Figura 2 : Primer fármaco desarrollado de la serie (7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido).



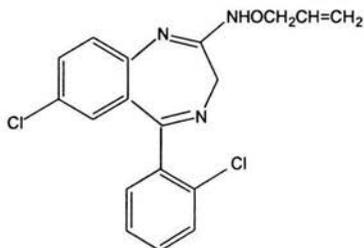
ANTECEDENTES GENERALES

Los estudios de estos dos fármacos demostraron que poseían muchos de los efectos favorables que se le habían atribuido al Meprobamato, alivio de la ansiedad y los síntomas físicos asociadas a ésta, desaparición del miedo en general y la sensación de inquietud, una mayor relajación y una mayor facilidad para reconciliar el sueño, pero se demostró que estos compuestos, las benzodiazepinas producen cierta adicción, y cuando se cesa bruscamente la administración de la droga se presenta el "síndrome de abstinencia", sin embargo el grado de tolerancia y la gravedad de la abstinencia física son mucho menores que los observados en barbitúricos y Meprobamato.

En los trabajos realizados por D'Angelis demostraron que después de desmetilar el diazepam, el N-desmetil diazepam (3) (Nordiazepam), presentaba mayor actividad anticonvulsiva y este al ser hidroxilado (4) (Oxazepam) y metilado nuevamente (5) (metiloxazepam), reducía la actividad anticonvulsiva. Así mismo el clorodesmetildiazepam (6), presento mayor actividad anticonvulsiva que el N-desmetildiazepam en cambio el declorodesmetildiazepam (7) tenía actividad sedante y relajante muscular aunque era inactivo como anticonvulsivante [12].

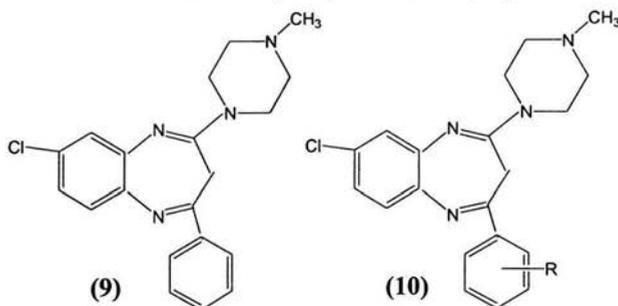


Hester y Rudzik estudiaron una serie de 2-oxyamino benzodiazepinas, el más activo de estos compuestos (8), fue tan potente como el diazepam [12].



(8)

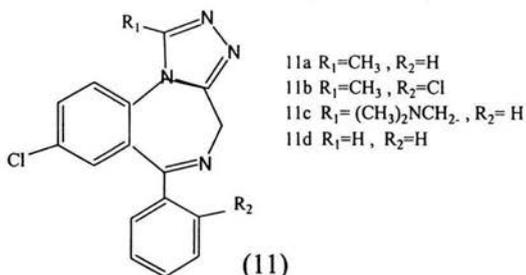
En trabajos posteriores se comprobó que estructuras semejantes a la clozapina (9) presentan gran actividad neuroléptica, con menos efectos secundarios en humanos. De estas podemos citar a la 2-(4-metil-piperazino)-1H-4-aryl(substituido)-1,5-benzodiazepina (10), la cual presentó la misma actividad, aunque en menor proporción.[13]



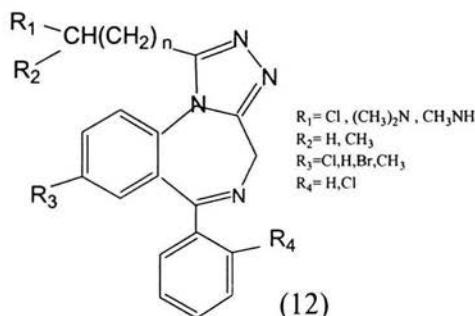
(9)

(10)

Algunas de las modificaciones estructurales recientes e interesantes son los derivados benzodiazepínicos con ciclos adicionales unidos a la posición 1 y 2 como el caso de las "triazolobenzodiazepinas" (11), cuyas pruebas farmacológicas han demostrado que esta serie de compuestos tienen una mayor actividad depresora sobre el sistema nervioso central. Existen algunos compuestos de este tipo disponibles comercialmente. Estos compuestos han sido útiles como agentes ansiolíticos e hipnóticos (11a) y (11b); como antidepresivo y ansiolítico (11c) y como hipnótico (11d) [14,15]



Posteriormente se preparó una serie de derivados 1-(aminoalquil)triazolobenzodiazepinas (12) y se evaluó su actividad farmacológica sobre S.N.C. teniendo actividad ansiolítica y antidepresiva [16].



La trayectoria que se ha seguido en la síntesis de derivados de compuestos benzodiazepínicos es bastante amplia. Como podemos ver no solamente se han hecho modificaciones al núcleo benzodiazepínico, sino que se han combinado sustituyentes en diferentes posiciones de los tres anillos aromáticos.

2.1.2 Acción Farmacológica:

La mayoría de las acciones de las BZD son centrales: Acción ansiolítica, orexígena, sedativa, hipnótica, miorelajante y anticonvulsivante. Algunas de las BZD como el alprazolam, poseen además acciones antidepresivas, que se ponen de manifiesto luego de aproximadamente 15 días de utilización. A nivel periférico solo se han descrito dos acciones farmacológicas de las BZD, vasodilatación coronaria cuando se administra por vía intravenosa y bloqueo neuromuscular tipo curare, cuando se administran en dosis suprafarmacológicas. Las BZD son depresoras selectivas del SNC. Aunque poseen el mismo perfil farmacológico existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que permiten seleccionarlas en su indicación clínica. [1,2,3,17,18]

Acción ansiolítica:

A raíz de estas acciones las BZD están indicadas en cuadros de ansiedad y stress acompañados de tensión nerviosa y aprehensión. Su utilización debe ser siempre por cortos períodos de tiempo en cuadros agudos a fin de evitar el desarrollo de dependencia física. Las acciones ansiolíticas parecen ocurrir merced a la acción de las BZD sobre receptores del sistema límbico (amígdala, hipotálamo medio, hipocampo y núcleos del septum) y del área gris periacueductal, potenciando la inhibición gabaérgica y disminuyendo la actividad de neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que se activan en situaciones de temor o ansiedad.

BENZODIAZEPINAS PRINCIPALMENTE ANSIOLITICAS:

- ◆ Vida media prolongada (>24 h)

*DIAZEPAM (Valium, Lembrol, Plidan) t $\frac{1}{2}$ 50 h

BROMAZEPAM (Lexotanil) 8 a 32 hs

CLORDIACEPOXIDO (Librium) t $\frac{1}{2}$ 5 a 30 h

CLOBAZEPAM O CLOBAZAM (Karidium) t $\frac{1}{2}$
24 h (metabolitos 106 h)

KETAZOLAM (Ansieten) t $\frac{1}{2}$ 50 h (semejante diazepam)

LOFLAZEPATO (Victan)

CLOXAZOLAM (Tolestan) t $\frac{1}{2}$ 72hs

CLORAZEPATO (Tranxilium, Moderane) 2h

PRAZEPAM (Equipaz) 1 a 3h

- ◆ Prodrogas: se transforman en N-desmetildiazepam t $\frac{1}{2}$ 73 h

- ◆ Vida media intermedia (<24 h)

LORAZEPAM (Trapax, Emotival) t $\frac{1}{2}$ 14 h

OXAZEPAM (Nesontil) t $\frac{1}{2}$ 14 h

TEMAZEPAM (Lenal, Cerepax) t $\frac{1}{2}$ 11 h

ALPRAZOLAM (Xanax, Alprax) t $\frac{1}{2}$ 12h +- 2h

Sedación- hipnosis:

Las BZD producen sedación (etapa previa al sueño) y también son inductoras del sueño. Estos efectos se desarrollan por activación de los receptores BZD1 ubicados en el área gris reticular del mesencéfalo, centro de la vigilia. Algunas BZD son más hipnóticas que ansiolíticas (Flurazepam, Flunitrazepam, Midazolam). Estos agentes actúan en forma selectiva sobre algunas de las etapas del sueño, por eso es conveniente considerar aspectos de la fisiología del sueño.

BENZODIAZEPINAS PRINCIPALMENTE HIPNÓTICAS

- ◆ Vida media prolongada (>24h)

NITRAZEPAM (Mogadan) 26h

FLURAZEPAM (Natan, Somlan) 2 a 3 hs pero
el metabolito activo n-desalkil-flurazepam dura 74 +/- 24h

- ◆ Vida media intermedia (<24 h)

FLUNITRAZEPAM (Rohypnol, Primun) 15 h

ESTAZOLAM (Somnatrol) 6-24 h

LORMETAZEPAM (Loramet)

LOPRAZOLAM (Dormonoct) t $\frac{1}{2}$ 15 h

- ◆ Vida media corta (< 6h)

MIDAZOLAM (Dormicum) 1.9h +/- 0.6h

QUAZEPAM(Hipnodane) 6 h

TRIAZOLAM < 6h(se retiró del mercado por reacciones adversas severas en SNC)

Acción anticonvulsivante:

Varias BZD son anticonvulsivantes, aunque solo el Clonazepam se utiliza para el tratamiento crónico de la epilepsia. El Clonazepam es un antiepiléptico de amplio espectro, pero en tratamientos prolongados puede desarrollar tolerancia a los efectos anticonvulsivantes, letargo, fatiga y sueño, incoordinación muscular y ataxia, perturbación de la conducta (en niños sobre todo se observa agresividad y dificultad para concentrarse), si se suspenden bruscamente pueden producir un estado de mal epiléptico, por todo ello solo estarían indicadas en mioclonos infantiles o en crisis de ausencias atípicas o refractarias a otro tratamiento.

En el estado de mal epiléptico se utiliza el diazepam por vía intravenosa, en otros países también se utiliza el Lorazepam por la misma vía. Las BZD no eliminan la descarga anormal del foco, sino que impiden la difusión del mismo o la propagación postetánica de la descarga. La depresión de los circuitos polisinápticos (acción miorrelajante) también contribuye al efecto antiepiléptico.

Acción orexígena:

Las BZD producen un incremento del apetito posiblemente por activación de receptores hipotalámicos del centro del apetito, que también pertenecen al sistema límbico. A raíz de esta acción las BZD pueden producir un incremento del peso corporal.

Acción miorrelajante:

Las BZD producen una acción miorrelajante, hipotonía muscular sin afectar la locomoción normal. El efecto es central por depresión de circuitos polisinápticos en áreas supraespinales. Salvo en dosis muy altas, no actúan a nivel periférico. El efecto miorrelajante puede producir disartría por relajación de los músculos de la lengua. El efecto miorrelajante es de utilidad en el estado de mal epiléptico y en el tratamiento del tétanos. Para este efecto miorrelajante se desarrolla rápida tolerancia.

Acción anestésica general y medicación preanestésica:

Algunas BZD se utilizan como inductores de la anestesia general debido a que a dosis altas aumentan sus efectos depresores sobre el SNC, estos agentes no causan una verdadera anestesia general, no producen profunda analgesia o anestesia y no se logra una suficiente relajación para realizar una cirugía. En realidad estos agentes producen amnesia anterógrada, *deterioro en la consolidación de la memoria reciente*, creando una *ilusión de anestesia*. A diferencia de los barbitúricos que son depresores no selectivos del

SNC. Actualmente se utiliza en anestesiología una BZD de vida media corta, como el Midazolam, para producir inducción a la anestesia o para realizar maniobras ortopédicas, como la reducción de fracturas, se utiliza el Midazolam asociado al Fentanilo (hipnoanalgésico potente).

El Diazepam, debido a su efecto ansiolítico y amnésico, puede utilizarse como inductor a la anestesia general.

2.1.3 Mecanismo de acción :

Las benzodiazepinas actúan en el sistema nervioso facilitando la neurotransmisión mediada por el GABA (ácido γ -aminobutírico), y en particular, en los receptores del GABA tipo A [3,17,18]. Al ocupar el GABA sus receptores se produce la apertura de canales iónicos permeables al cloro. Cuando el cloro entra a la célula, el interior de ésta se vuelve más negativo, disminuyendo así la excitabilidad. En otras palabras, el GABA inhibe la neurona (disminuye la probabilidad de que ésta se excite). Lo que hacen las BZD es aumentar la frecuencia de apertura de estos canales iónicos sensibles al cloro y activados por el GABA; es decir, potencian la acción del GABA. Mencionemos de paso que los barbitúricos también favorecen la neurotransmisión GABAérgica, pero aumentando la *duración* de la apertura de los canales de cloro (Figura 3).

Estudios neuroquímicos recientes han mostrado que el receptor del GABA incluye dentro de su estructura molecular, además del canal del cloro, sitios de reconocimiento de las benzodiazepinas y los barbitúricos, entre otros; son, pues, receptores endógenos (que existen en forma natural en el interior de nuestro organismo) de las BZD. Experimentos en animales han mostrado que si administramos antagonistas de las BZD se producen convulsiones, las cuales pueden ser antagonizadas con agonistas del receptor, confirmando de esta manera los efectos de las BZD en la regulación de la excitabilidad neuronal. Además de sus acciones en el GABA, las BZD también ejercen cierto efecto sobre los sistemas catecolaminérgicos, que quizá contribuyan a sus propiedades ansiolíticas e hipnóticas.

En relación con su cinética, las BZD difieren, en cuanto a su absorción, en la latencia con la que aparecen sus efectos, su metabolismo y la duración de sus efectos. De acuerdo con estas variables se les utiliza clínicamente en las diferentes variedades de cuadros de ansiedad.

Otras acciones inespecíficas de las BZD son: aumento de peso, dolor de cabeza, reacciones alérgicas cutáneas, irregularidades menstruales, alteraciones de la función sexual, etcétera. Quizás el efecto indeseable más serio de las BZD es su potencial adictivo: el uso repetido de estas sustancias produce tolerancia, dependencia física y psicológica, además de que la interrupción brusca de la administración prolongada se acompaña de un síndrome de abstinencia.

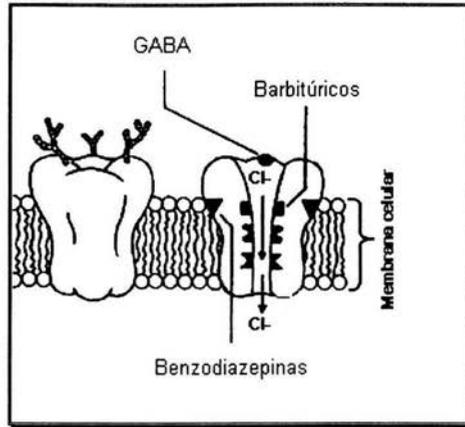


Figura 3 : Complejo GABA- BZD

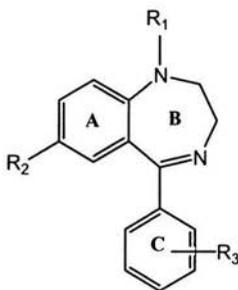
2.1.4 Metabolismo :

Todas las BZD sufren extenso metabolismo en el hígado [1,3,17], pero el dato más llamativo es la frecuencia con que muchos de los metabolitos poseen actividad neurofarmacológica. Los procesos de metabolización son múltiples. Uno de extraordinaria importancia es el de desalquilación, que elimina el radical alquilo presente en N1 sin que por ello pierda el producto su actividad biológica. Un segundo proceso es la hidroxilación en posición 3 para las 1,4-benzodiazepinas ó en posición 4 para las 1,5; los metabolitos hidroxilados también son activos. Un tercer proceso es la conjugación con ácido Glucurónico, que inactiva definitivamente al producto. Por eso los productos que no poseen grupos alquilo y que están ya hidroxilados sólo sufren procesos de conjugación, por lo que su inactivación es más rápida y su acción más corta; esto es lo que sucede con el Oxacepam y Loracepam. El metabolito más destacable es el N-desmetildiacepam o Nordiacepam, por tres razones: por la frecuencia con que aparece como metabolito de varias BZD, por su larga vida media, superior a la de las demás BZD, y por su actividad biológica que, aunque algo menos intensa que la del Diacepam, indudablemente contribuye a prolongar la acción del fármaco original.

La producción del Nordiacepam constituye un factor diferencial útil para clasificar a las BZD. Las que producen Nordiacepam son de acción larga; cuando la administración sea repetida y continua habrá fenómenos de acumulación tanto del producto original como del metabolito, cuyas acciones se sumaran. Las que no producen Nordiacepam se caracterizan por su acción corta, un menor grado de acumulación y mayor rapidez en conseguir niveles estables o en eliminar el metabolito activo. Las nitro-benzodiazepinas tienen una vida media intermedia, los metabolitos son inactivos, algunos de los cuales se forman por hidrólisis en posición 7.

2.1.5 Relación estructura-actividad:

Las relaciones estructura-actividad más importantes pueden resumirse como sigue, de acuerdo a la siguiente estructura general [7,8,9]:



Anillo bencénico fusionado (A):

- Puede sustituirse por tiofeno, como en el Clotiacepam.
- Los sustituyentes en la posición 7 deben ser aceptores de electrones, aunque no son necesarios para la unión a los receptores. Los sustituyentes nitro pueden potenciar actividades hipnóticas y anticonvulsivas, como el Nitracepam y el Clonacepam.
- Los sustituyentes en otras posiciones del anillo bencénico dan resultados negativos.

Anillo de 1,4-diazepina (B):

- Es importante la función láctamica ya que el Medacepam, por ejemplo, es un profármaco que necesita activarse *in vivo*.
- La alquilación en 1, como ocurre en el Diacepam o Valium y en el Pracepam, aumenta la lipofilia y la actividad.
- Las 3-hidroxibenzodiazepinas son metabolitos activos y la hidroxilación en la posición 3 se aplica al diseño de sustancias de rápida eliminación, útiles como hipnóticos, como el Oxacepam, Loracepam y Lormetacepam.
- La subestructura metilenimínica de las posiciones 4,5 no es necesaria para la unión a los receptores.

Anillo bencénico en la posición 5 (C):

- No es estrictamente necesario para la unión a los receptores y puede sustituirse por 1-ciclohexenilo, como en el Tetracepam, o 2-piridilo, como en el Bromacepam.
- La halogenación en 2' favorece una conformación y lipofilias adecuadas para una mejor actividad biológica, por lo que esta presente en muchos de los fármacos citados.

2.2 Espectrometría de Masas :

La espectrometría de masas (EM) es un método de separación y medida de masas de partículas a escala molecular con fines analíticos [4,5,6]. Dado que las propiedades dependientes de la masa de las moléculas neutras tales como su inercia y su velocidad de difusión no resultan ser lo suficientemente rápidas y selectivas en su medición se recurre a la separación y medida de las relaciones masa/carga de los iones formados por ionización de las moléculas. Las trayectorias de los iones son fácilmente controladas mediante la aplicación de campos eléctricos y magnéticos permitiendo una separación de las especies de acuerdo con sus relaciones masa/carga de forma rápida y eficiente. Con el fin de evitar las interacciones entre las partículas se mantiene en los espectrómetros de masa un alto vacío de forma tal que el recorrido libre medio de las mismas sea superior a las dimensiones del instrumento.

Al someter un determinado compuesto a análisis mediante la Espectrometría de Masas obtenemos un espectro de masas (**em**) que nos permite conocer la abundancia relativa de los iones con diferentes relaciones masa/carga formados. Este espectro de masas es característico de cada compuesto y con frecuencia su análisis permite identificar la muestra, bien por comparación con los espectros de masas de compuestos conocidos, o por inferencia de la estructura.

La espectrometría de masas permite la determinación de la pureza de una muestra y el análisis cualitativo y cuantitativo de mezclas. Esta técnica es de elevada sensibilidad pudiendo utilizarse para la detección de pequeñas cantidades de determinados compuestos en mezclas complejas (ej. pruebas de antidoping, análisis de contaminación ambiental).

El espectro de masas se obtiene cuando suministramos energía superior a la necesaria para la ionización a un conjunto de moléculas. Los iones obtenidos inicialmente (que en general son los iones moleculares, M^+) se pueden fragmentar por ruptura de algunos de sus enlaces produciendo un buen número de iones secundarios. La mezcla de iones resultante es separada en un analizador según sus relaciones masa /carga (m/z) tal como se muestra esquemáticamente en la Figura 4.

Un espectrómetro de masas cuenta en general, con los siguientes componentes :

- 1.- Sistema de introducción de la muestra.
- 2.- Fuente o cámara de ionización (Producción de iones).
- 3.- Acelerador.
- 4.- Analizador (Separación de iones).
- 5.- Sistema de colección y registro de iones.

En líneas generales podemos plantear que el sistema de introducción de la muestra permite llevar a esta a las condiciones que hacen posible la ionización. En muchos equipos este sistema garantiza la vaporización de la muestra mediante la aplicación simultánea de calor y bajas presiones. La muestra en fase gaseosa pasa a la fuente de ionización donde se forman los iones mediante el suministro de energía. La ionización

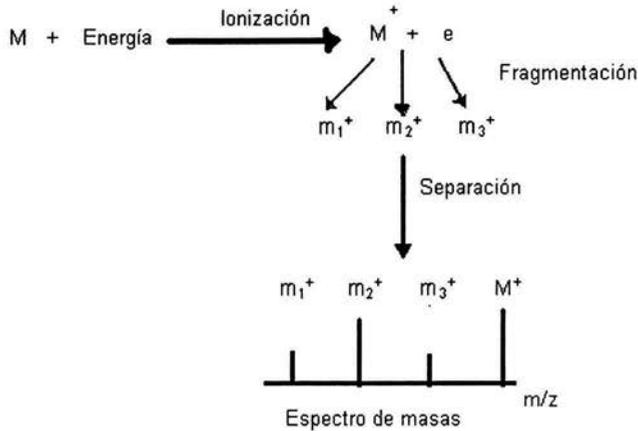


Figura 4 :Espectro de masas

puede ocurrir bien por impacto de las moléculas con electrones de alta energía o por otras técnicas. Los iones formados en la fuente pasan a un acelerador que permite la operación eficiente del analizador, cuya función es la separación de los iones según sus relaciones m/z . Los iones ya separados pasan entonces al colector donde son registrados. Un diagrama esquemático de un espectrómetro se muestra en la Figura 5.

Sistema de introducción de la muestra:

En la mayoría de las técnicas de ionización, y en particular en la ionización por impacto electrónica (EI), el proceso de ionización ocurre en fase gaseosa. Esto implica la necesidad de vaporizar las muestras sólidas y líquidas como paso previo a la ionización. El sistema de introducción de la muestra logra satisfacer esta necesidad. En él la muestra sólida o líquida es depositada, se vaporiza y se permite su escape lento a través de un pequeño orificio a la fuente de ionización (difusión molecular). Esto permite alcanzar con rapidez una presión de vapor prácticamente constante presentando los **em** una buena reproducibilidad. La vaporización de la muestra se logra mediante aplicación simultánea de vacío ($10^{-3} - 10^{-4}$ mm Hg) y calor (200-250 ° C). Para evitar posibles reacciones en las superficies el sistema de inducción de la muestra es generalmente de vidrio.

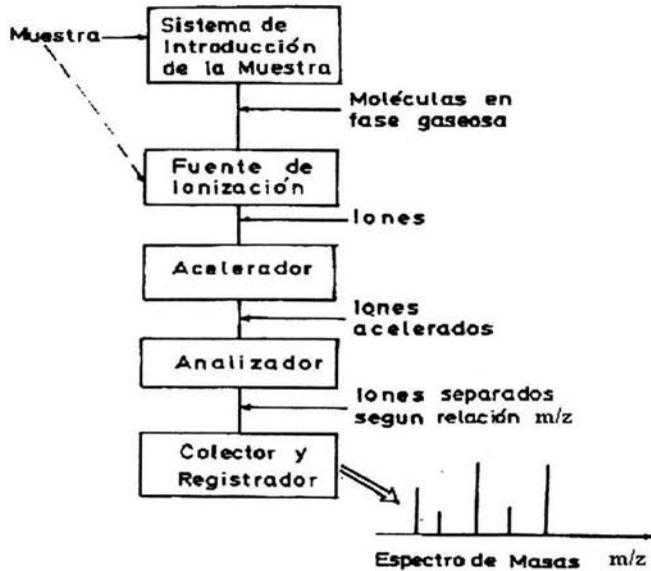


Figura 5 :Esquema de un espectrómetro de masas

Fuente o cámara de ionización:

En la fuente de ionización ocurre el proceso de formación de los iones. En general las moléculas reciben energía suficiente para producir la pérdida de uno o varios electrones de la capa de valencia y la formación de las especies iónicas.

La energía puede ser suministrada de diferentes formas pudiendo enumerarse las siguientes técnicas de ionización:

- Impacto electrónico (EI)
- Fotoionización (FI)
- por Láser (LD)
- por descarga eléctrica (chispa)
- por acción de campo eléctrico (FI)
- por desorción activada por campo eléctrico (FD)
- Química (CI)
- por bombardeo con átomos rápidos (FAB)
- por desorción activada por plasma (PD)
- térmica (TD)

ANTECEDENTES GENERALES

La técnica más comúnmente utilizada y misma que se aplico en la realización de este trabajo es la ionización por impacto electrónico (EI). Un esquema simplificado de esta fuente de ionización se muestra en la Figura 6.

Un cátodo incandescente, generalmente un filamento de wolframio o renio (F) emite electrones que se aceleran y concentran hacia el ánodo o trampa (T) mediante una diferencia de potencial. Transversalmente a la corriente electrónica fluye una corriente de vapor de la muestra procedente del sistema de introducción. Por impacto se producen iones positivos y negativos. Los iones positivos formados son repelidos hacia la salida de la fuente mediante una placa repeladora (R) cargada positivamente. La corriente iónica es del orden de 10^{-9} A dependiendo el valor de la energía de los electrones ionizantes.

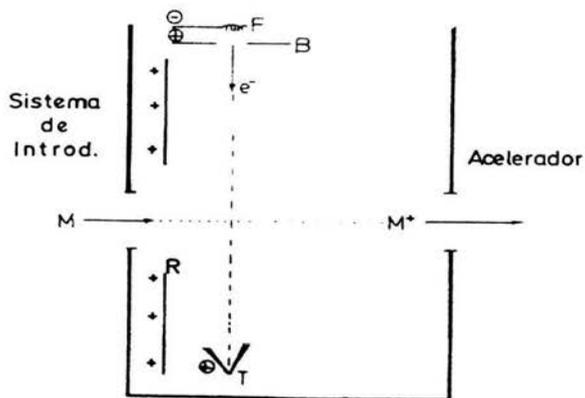


Figura 6 : Esquema de ionización por impacto electrónico

Entre las características de esta técnica podemos mencionar:

1. Los iones moleculares se forman por impacto con electrones de alta energía:



Estos iones presentan un exceso de energía variable (2-3 eV) y con frecuencia suficiente para producir fragmentaciones.

2. Es posible la descomposición térmica de la muestra en la superficie del filamento emisor (pirólisis).
3. La ionización ocurre en especies moleculares en fase gaseosa, por lo tanto no pueden obtenerse **em** de muestras poco volátiles, de compuestos polares o de muestras termosensibles que no soportan un calentamiento para elevar su presión de vapor. Esta es una limitante, para la aplicación de EI en el campo de las sustancias poliméricas de origen biológico.

4. Presencia indeseable de fondo espectral debido a la ionización de los gases residuales.
5. La técnica EI presenta elevada sensibilidad, es de simple operación y de buena reproducibilidad.

Acelerador :

En los EM existen diferentes formas para separar los iones formados en la fuente de ionización según sus relaciones m/z. Generalmente el primer paso en la separación de los iones es una aceleración de los mismos mediante un campo eléctrico. Al atravesar los iones la región donde el campo eléctrico corresponde a una diferencia de potencial V estos adquieren una energía cinética K :

$$K = \frac{1}{2} mv^2 = eV$$

donde : m- masa del ión
 v- velocidad adquirida por los iones

Si despreciamos las pequeñas diferencias de energía cinética que poseen los iones al penetrar en el acelerador estos pueden considerarse monoenergéticos al salir del mismo, dependiendo su velocidad de la diferencia de potencial aplicada y de su masa :

$$v^2 = \frac{2eV}{m} \qquad v = \sqrt{\frac{2eV}{m}}$$

Analizador :

Para separar los iones emergentes del acelerador según sus masas puede hacerse uso de diferentes técnicas. Así puede hacerse uso de la relación entre velocidad y masa tal como se hace en los analizadores de tiempo de vuelo o combinar esta relación con la deflexión de los iones en movimiento por un campo magnético (analizadores magnéticos), este ultimo es el más comúnmente utilizado.

Detector:

Los iones ya separados llegan a un sistema de dínodos, donde se produce una señal eléctrica, cuya intensidad es proporcional a la abundancia de los iones. Las señales eléctricas son amplificadas y llevadas al gráficoador donde se obtiene el espectro de masas del compuesto analizado.

2.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear:

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas de elucidación estructural, la técnica proporciona información sobre la estructura molecular a base de examinar las propiedades magnéticas de átomos específicos de las moléculas[5,18].

La RMN se puede llevar a cabo sobre núcleos que posean un momento magnético. Los más característicos tienen masas impares (^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , etc) o bien masa par pero número atómico impar (^2H , ^{10}B , ^{14}N , etc).

El concepto de espectroscopia de RMN se puede desarrollar utilizando el núcleo de hidrógeno como modelo. Un protón puede ser considerado como una unidad positivamente cargada y dotada de spin. Como cualquier carga eléctrica en rotación, genera un pequeño campo magnético H' en la dirección de su eje de giro. Si el núcleo se coloca en un campo magnético externo H_0 , se alineará de forma paralela (A) o antiparalela (B) con la dirección del campo aplicado (Figura 7). La disposición paralela (A) es de menor energía sin embargo sólo un exceso de unos 10 núcleos entre un millón (10^6) se encuentra en el estado de energía más baja.

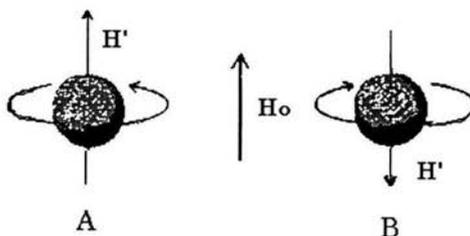


Figura 7: Orientaciones de los estados de spin del núcleo de hidrógeno en un campo magnético H_0 .

La muestra a analizar se coloca en un tubo situado entre los polos de un potente imán (Figura 8). Las muestras se analizan por lo general en solución, y los tubos que las contienen se hacen girar rápidamente, para promediar las posibles orientaciones espaciales de las moléculas. Los gases, y más recientemente los sólidos también pueden ser analizados por RMN, alrededor de la muestra existe además un oscilador de radiofrecuencia (rf). Durante el análisis de RMN se perturban energéticamente los núcleos mediante una combinación del campo magnético aplicado y de la radiación de radiofrecuencia. La mayoría de los aparatos de RMN de rutina operan a una radiofrecuencia fija y al registrar el espectro se ejercen pequeñas variaciones en el campo

magnético. Cuando la energía que se hace incidir sobre un núcleo iguala la diferencia de energía entre los estados de spin, se alcanza la llamada condición de *resonancia*, y se absorbe energía al mismo tiempo que el núcleo pasa de un estado de spin al otro. La absorción y subsiguiente emisión de energía correspondiente a este « cambio de spin » es detectada por el receptor de radiofrecuencia y registrada como un pico en el espectro de RMN.

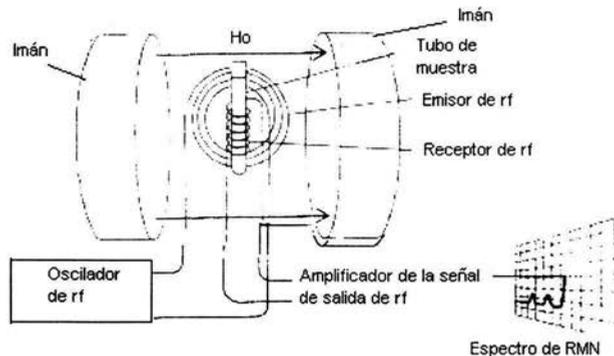


Figura 8: Esquema de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear

La energía entre los estados de spin es característica de cada núcleo en particular, y de la intensidad del campo magnético que experimenta. Para el protón, en un campo de 14,100 gauss (típico en los espectrometros de RMN de rutina) el valor es de 5.7×10^{-6} kcal/mol (23.8×10^{-6} kJ/mol). Las relaciones se expresan en las ecuaciones siguientes:

$$\Delta E = h\nu = \frac{\gamma h H}{2\pi} \qquad \nu = \frac{\gamma H}{2\pi}$$

- siendo ΔE = diferencia de energía entre los dos estados de spin
 h = constante de Planck
 ν = frecuencia de resonancia
 γ = relación giromagnética, característica de cada núcleo
 H = campo magnético ejercido sobre el núcleo

2.4 Espectroscopia de Infrarrojo:

La luz, o más propiamente la radiación electromagnética, puede describirse en función de la frecuencia ν , de la longitud de onda λ , ambos parámetros se relacionan entre sí a través de la velocidad de la luz, según la ecuación $c = \lambda \nu$. La relación frecuencia-longitud de onda conduce al espectro electromagnético (Figura 9)

La luz visible, infrarroja, ultravioleta, son ejemplos de radiación electromagnética. Todas ellas viajan a la velocidad de la luz, pero se diferencian en cuanto a su frecuencia y longitud de onda. De la expresión:

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}$$

podemos ver que la energía de una radiación aumenta al incrementar la frecuencia y disminuye al aumentar la longitud de onda. La radiación infrarroja (IR), está situada a regiones de longitud de onda mayor (menor energía) que la luz visible. Podemos ver que la región de radiofrecuencias utilizadas en experimentos de RMN es de mucho menor energía que la radiación visible o infrarroja [4, 19].

La radiación infrarroja, corresponde a energías relacionadas con las *vibraciones moleculares*. Los átomos de una molécula vibran de forma diversa, pero siempre según niveles de energía cuantizados y específicos. Si consideramos los átomos de una molécula poliatómica como si fueran unas bolas conectadas entre sí por muelles flexibles por las leyes del movimiento veríamos que existen $3n-6$ modos de vibración para moléculas no lineales y $3n-5$ modos de vibración para moléculas lineales. En la figura se representan los modos de vibración de interés en espectroscopia infrarroja, tanto tensiones como deformaciones (Figura 10). Las energías de las vibraciones de tensión de las moléculas orgánicas corresponden a una radiación infrarroja con números de onda comprendidos entre 1200 y 4000 cm^{-1} .

Esta parte del espectro infrarrojo es de gran utilidad para detectar la presencia de grupos funcionales en los compuestos orgánicos. De hecho a menudo se le denomina la *región de los grupos funcionales*, ya que la mayoría de los grupos funcionales de interés para los químicos orgánicos presentan absorciones características y relativamente invariantes a dichas longitudes de onda.

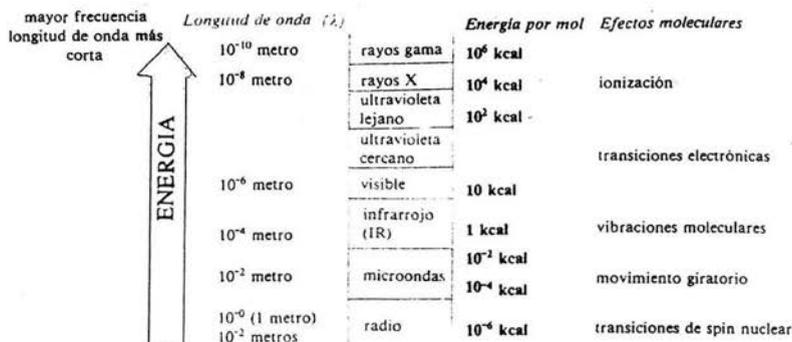


Figura 9 : Espectro electromagnético

La región del espectro infrarrojo de frecuencias inferiores a 1600 cm^{-1} muestran en general un número abundante de bandas, además de algunas vibraciones de tensión características de algunos enlaces sencillos, bandas correspondientes a deformaciones moleculares, y sobretonos. De hecho existen demasiadas bandas, como para pretender dar una interpretación completa. Sin embargo el conjunto de señales es de gran utilidad para el análisis final de la muestra, ya que las bandas son características de cada compuesto, por lo que esta parte del espectro es denominada frecuentemente la región de la huella dactilar.

Vibraciones de Tensión



Deformación

En el plano:

Fuera del plano:

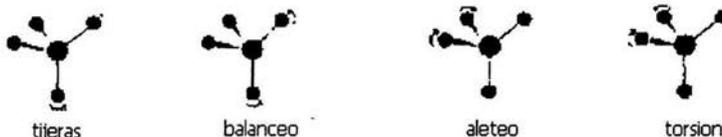
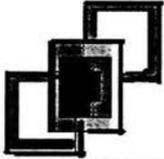
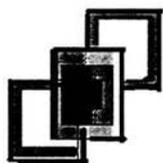


Figura 10: Vibraciones de tensión y deformación de moléculas poliatómicas



OBJETIVOS

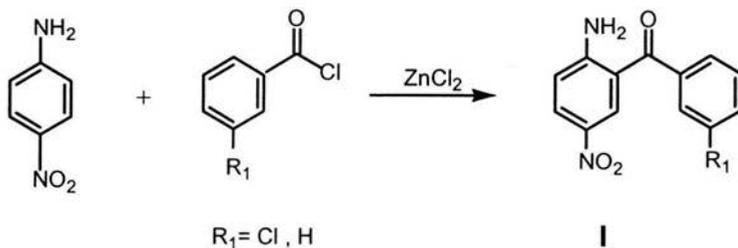
1. Proponer y desarrollar una nueva ruta de síntesis para obtener los derivados de 1-R₂-5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona mediante una ruta de síntesis de cinco pasos.
2. Caracterizar tanto los productos finales como los intermediarios utilizando la técnica de Espectrometría de Masas, Espectroscopia de Infrarrojo, RMN ¹H y RMN ¹³C.
3. Llevar a cabo el estudio completo por Espectrometría de Masas de alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID) para determinar patrones y mecanismos de fragmentación para identificar los productos intermediarios y los respectivos productos finales.



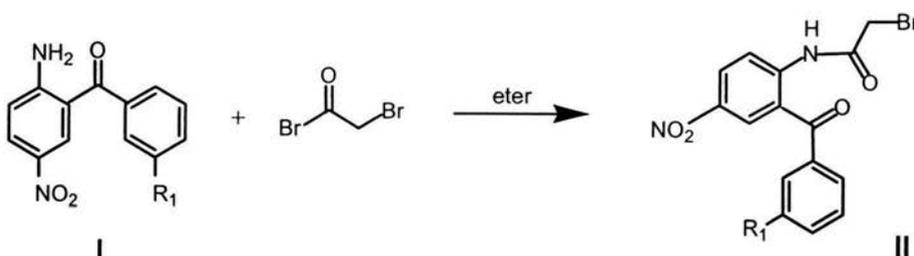
PARTE EXPERIMENTAL

4.1 RUTA GENERAL DE SÍNTESIS :

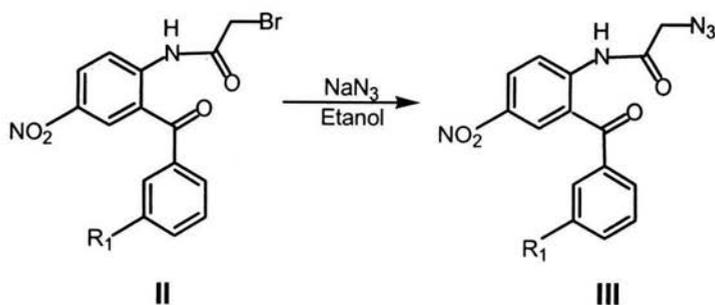
Paso 1 :



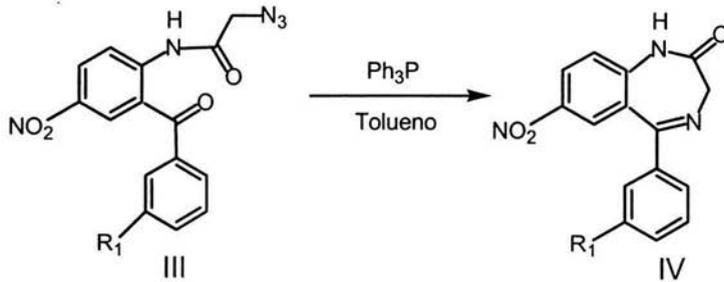
Paso 2 :



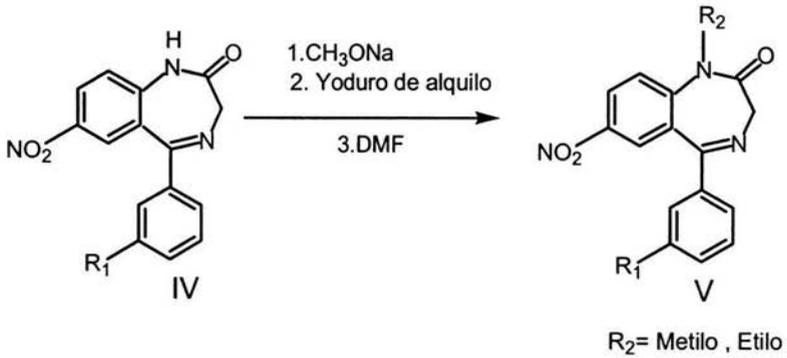
PASO 3 :



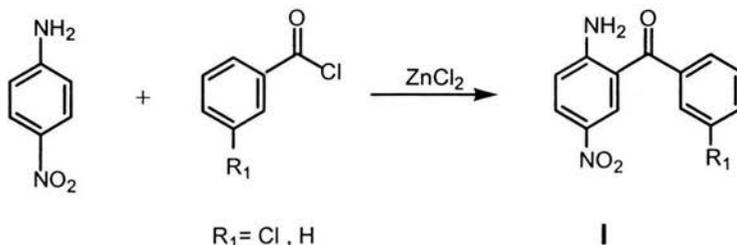
Paso 4 :



Paso 5 :

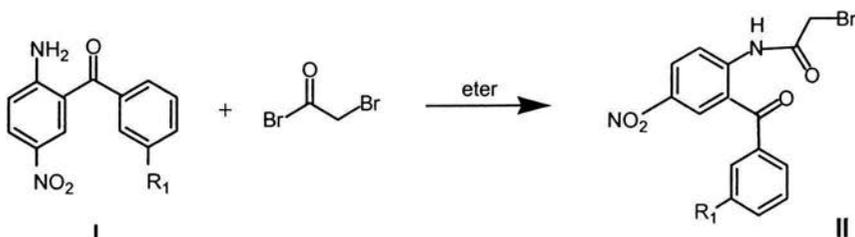


4.2 Obtención de la 2-amino-5-nitro-3-R₁-benzofenona :



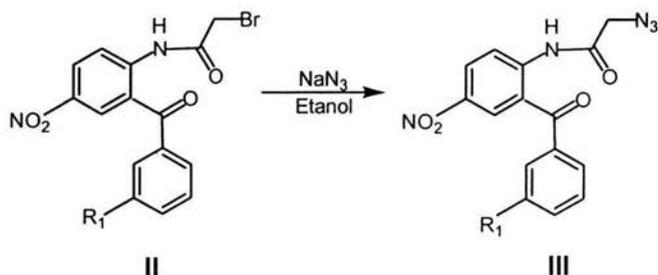
En un matraz bola de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo , provisto de agitación mecánica se adicionan 3.95 g de ZnCl₂ y 7.91 g del cloruro de benzoilo correspondiente; la mezcla es calentada alrededor de 130-140 °C , a esta temperatura se agregan 3 g de p-nitroanilina en tres porciones , en un lapso de 30 minutos, terminada la adición se aumenta la temperatura lentamente hasta alcanzar los 200-205 ° C durante dos horas. Se enfría a 120 °C para lavar con agua hirviendo, con el fin de eliminar el ácido benzoico formado; obteniéndose un producto café –verdoso al cuál se le adicionan 11 mL de ácido sulfúrico al 75 % (v/v) , aumentando la temperatura a 140 °C durante 40 minutos. Se realiza una neutralización parcial con hidróxido de amonio al 20 % hasta alcanzar un pH=2, el cual da un precipitado de color verde que consiste en 2-amino-5-nitrobenzofenona y ácido benzoico, a la mezcla se le agrega NaOH al 20 % hasta alcanzar la neutralidad. Colocar en agitación durante 3h y filtrar al vacío, enseguida lavar con agua y secar. Realizar una extracción con diclorometano ,secar al vacío para obtener un sólido de color café el cual se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo (80:20) . Se obtiene I ,cristales amarillos con punto de fusión definidos y rendimientos entre 18- 20 %.

4.3 Obtención de la 2-bromoacetamido-5-nitro-3-R₁-benzofenona :



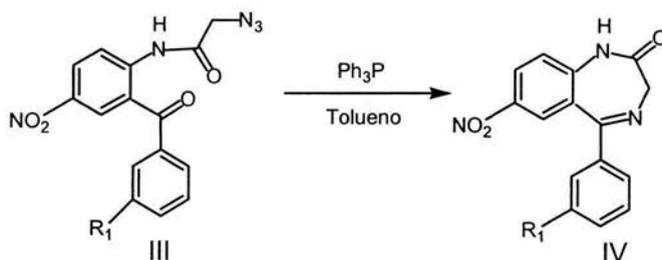
En un baño de hielo-agua se coloca un matraz de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo, se disuelven 3mmol de 2-amino-5-nitro-3-R₁-benzofenona en éter anhidro [21] con agitación magnética. Se agregan lentamente 3 mmol de bromuro de bromoacetilo. Mantener la temperatura constante entre 10-12 ° C durante 2 h. De la mezcla de reacción se obtienen dos fases que son separadas por decantación. El sólido que se obtiene se lava 2 ó 3 veces con solución hidróxido de amonio al 15 % , y posteriormente 3 veces más con agua, secar al vacío. Se obtiene II, polvo de color crema con punto de fusión definidos y rendimientos del 68-88 %.

4.4 Obtención de la 2-azidoacetamido-5-nitro-3-R₁-benzofenona:



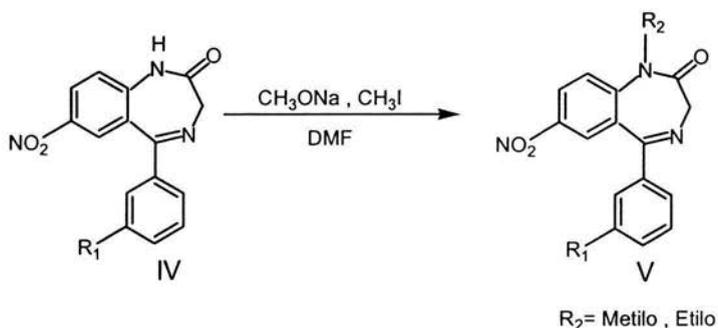
En un matraz bola con dos bocas previsto de refrigerante y agitación magnética se disuelven 0.55 mmol de 2-bromoacetamido-5-nitro-3-R₁-benzofenona y 0.7 mmol de azida de sodio en 15 mL de etanol anhidro [21]. Se coloca a reflujo durante 30 minutos, posteriormente se agregan 10 mL de acetona anhidra para disolver la azida formada. La mezcla de reacción caliente se filtra para eliminar el exceso de azida de sodio. La solución se concentra y se enfría para obtener III, con punto de fusión definidos. Los rendimientos de la reacción son 80-90 %.

4.5 Obtención de la 5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona:



En un matraz bola se disuelven 1.2 mmol de la 2-azidoacetamido-5-nitro-3-R₁-benzofenona y 1.5 mmol de trifetilfosfina en tolueno anhidro [21], con agitación magnética a temperatura ambiente hasta disolución completa. Posteriormente la mezcla se pone a reflujo por 1 h. Después se elimina el tolueno mediante destilación al alto vacío, el residuo se cristaliza en diclorometano/hexano. Se obtiene IV, sólido amarillo con punto de fusión definido y rendimientos de 65-75 %

4.6 Obtención de la 1-R₂-5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona:



A un matraz de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo, se le adiciona 0.025 moles de 5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 25 mL de N,N-dimetilformamida y 0.03 moles de metóxido de sodio recién preparado [22,23], se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, la solución es enfriada a 5°C, agregando lentamente 0.365 moles del yoduro de alquilo correspondiente. La reacción se mantiene bajo estas condiciones durante 2 horas.

La mezcla de reacción se somete a extracciones con agua / diclorometano (3 veces), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a alto vacío obteniéndose un aceite de color café; el cual se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo (50:50) . Se obtiene V, cristales amarillos con punto de fusión definidos y rendimientos entre 58-63 %.



RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 Rendimientos y características de los compuestos sintetizados:

Se obtuvieron 4 derivados de 1-R₂-5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV y V). En la Tabla 1 se hace referencia a los rendimientos y características de cada uno de los compuestos intermedios y finales.

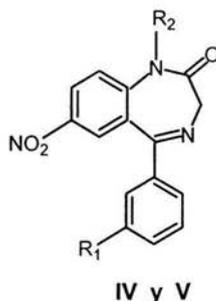


Tabla 1: Rendimientos y características de los compuestos sintetizados :

Compuesto	R ₁	R ₂	Peso Molecular g/mol	Rendimiento (%)	Punto de Fusión °C	Aspecto Físico
I a	H	-----	242	20	156-158	Sólido, amarillo
I b	m-Cl	-----	276	18	128-130	Sólido, amarillo
II a	H	-----	362	88	152-154	Sólido, crema
II b	m-Cl	-----	396	68	110-112	Sólido, crema
III a	H	-----	325	90	139-140	Sólido, blanco
III b	m-Cl	-----	359	80	130-132	Sólido, café
IV a	H	-----	281	75	220-222	Sólido, amarillo
IV b	m-Cl	-----	315	65	208-210	Sólido, amarillo
V a	H	CH ₃ -	295	58	143-145	Sólido, amarillo
V b	H	CH ₃ -CH ₂ -	310	63	154-156	Sólido, blanco

5.2 Espectroscopia de Infrarrojo:

Los espectros de Infrarrojo se realizaron en un Espectrofotómetro Nicolet Magna TR-750, en pastilla, película ó disolución en cloroformo. En general en los espectros de infrarrojo obtenidos de cada uno de los compuestos sintetizados se observan las siguientes vibraciones (sólo se toman las más importantes). [20,24]

- Vibración de tensión de enlace N-H, se observa a $3450-3300\text{ cm}^{-1}$, única banda de intensidad variable.
- Vibración de tensión de enlace NH_2 se observa a $3500-3300\text{ cm}^{-1}$, intensidad variada en general dos bandas agudas.
- Vibración de tensión de enlace C-H aromático, se observa a $3090-3030\text{ cm}^{-1}$
- Vibración de tensión de enlace C=C conjugado, se observa a $1600-1480\text{ cm}^{-1}$, la intensidad de la banda es mediana.
- Vibración de tensión del enlace C=O de cetona, se observa a $1710-1610\text{ cm}^{-1}$, la intensidad de la banda es fuerte.
- Vibración de tensión del grupo NO_2 se observa a $1660-1490\text{ cm}^{-1}$ banda muy intensa y de anchura media y en la región de $1360-1310\text{ cm}^{-1}$, a menudo dos bandas.
- Vibración de tensión de enlace C-N de amina se observa a $1250-1030\text{ cm}^{-1}$ de intensidad media.
- Vibración de C- NO_2 (nitrocompuestos aromáticos) a menudo dos bandas en $1360-1310\text{ cm}^{-1}$, C-N aromático a 870 cm^{-1} .
- Vibración de tensión del grupo azida ($-\text{N}_3$), a $2160-2120\text{ cm}^{-1}$ y en la región de $1340-1180\text{ cm}^{-1}$.

En la Tabla 2 se presenta una descripción detallada de las absorciones de infrarrojo de cada uno de los compuestos sintetizados.

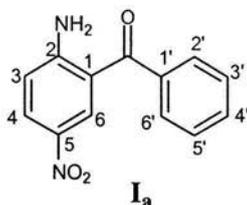
Tabla 2: Bandas de absorción características de los espectros de Infrarrojo que presentan los compuestos intermedios y finales.

ν (cm ⁻¹)												
	R ₁	R ₂	N-H	C=C	C=O cetona	C=O amida	NO ₂	C-N	C-N nitro	-N ₃	C=N	N-H
I a	H	----	3499 3343	1480 1446	1640	-----	1510 1337	1256	870	----	----	1559
I b	m-Cl	----	3499 3342	1508 1482	1701	-----	1593 1337	1252	830	----	----	1619
II a	H	----	3281	1582 1448	1697	1648	1510 1345	1260	876	----	----	1541
II b	m-Cl	----	3253	1613 1579	1695	1647	1509 1343	1250	848	----	----	1537
III a	H	----	3283	1581 1615	1708	1649	1511 1347	1263	876	2119	----	1538
IIIb	m-Cl	----	3299	1582 1512	1709	1651	1512 1345	1260	850	2119	----	1537
IV a	H	----	3350	1579 1531	-----	1692	1531 1339	-----	885	----	1612	-----
V a	H	CH ₃ -	-----	1578 1483	-----	1691	1529 1335	-----	879	----	1611	-----
V b	H	CH ₃ CH ₂ -	-----	1576 1478	-----	1678	1524 1341	----	875	----	1608	----

5.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

Los espectros de RMN ^1H se llevaron a cabo en un Espectrómetro Varian Unity 300 operado a 300 MHz y la RMN ^{13}C en un Espectrómetro Varian Unity 500 operado a 125 MHz. El disolvente que se uso para determinar los espectros de RMN ^1H fue CDCl_3 , usando como estándar interno tetrametilsilano. En este trabajo solo se va presentar de forma representativa los espectros de RMN ^1H correspondientes a los compuestos Ia,IIa,y,IIIa con el fin de ilustrar el comportamiento de los compuestos intermediarios y el estudio de RMN ^1H y ^{13}C para los compuestos finales.

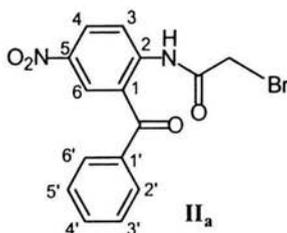
Las señales que se observan en el espectro de RMN ^1H para el compuesto **I_a** (Espectro No.10) son las siguientes :



- ⊕ Una señal simple ancha en δ 6.95 ppm que corresponde a los protones del NH_2 intercambiable con D_2O .
- ⊕ Señal doble en δ 6.75 ppm con $J=9.3$ Hz que corresponde al H_3 .
- ⊕ Un señal doble de doble en δ 8.16 ppm con $J=2.6$ y 9.3 Hz que corresponden al H_4 .
- ⊕ Una señal doble en δ 8.5 ppm con $J= 2.7$ Hz. que corresponden al H_6 .
- ⊕ Una señal múltiple entre δ 7.51-7.67 ppm que corresponde al grupo fenilo.

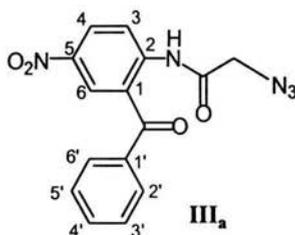
Para el compuesto **II_a** (Espectro No. 11) se observan las mismas señales de los sistemas aromáticos que presenta el compuesto **I_a** :

- ⊕ El NH del compuesto **II_a** se desplaza a campo bajo en aproximadamente δ 11.78 ppm en forma de una señal simple ancha intercambiable con D_2O .



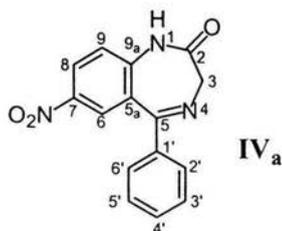
⊕ Señal simple en δ 4.06 ppm que corresponde al metileno del grupo 2-bromoacetamido.

El compuesto **III_a** (Espectro No.12) presenta las mismas señales que el **II_a** , con pequeñas variaciones en el desplazamiento químico. Por espectrometría de masas se presenta diferente ión molecular y por espectroscopia de infrarrojo se presenta una banda en 2119 cm^{-1} , correspondiente al grupo azida con lo cual nos ayuda a corroborar la existencia del compuesto **III_a** .



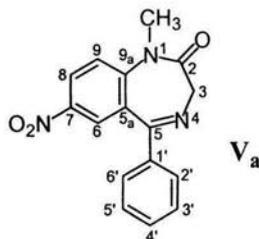
En el compuesto **IV_a** (Espectro No.13) se presentan las siguientes señales:

- ⊕ Una señal ancha en δ 4.39 ppm que corresponden a los protones del metileno de la posición 3.
- ⊕ Una señal doble en δ 8.24 ppm con $J= 2.4\text{ Hz}$ que corresponde al protón aromático H_6 .
- ⊕ Una señal doble de doble en δ 8.36 ppm con $J= 2.7$ y 9.0 Hz que corresponden al protón aromático H_8 .



- ⊕ Una señal doble en δ 7.36 ppm con $J = 8.7$ Hz que corresponden al protón aromático H₉.
- ⊕ Una señal simple en δ 9.76 ppm que corresponde al NH, intercambiable con D₂O.
- ⊕ Una señal múltiple de δ 7.4-7.54 ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo.
- ⊕ En la tabla 4 se presentan los desplazamientos químicos del espectro de RMN ¹³C del compuesto IV_a.

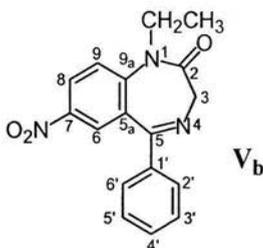
Para el compuesto V_a (Espectro No.14) se presentan las siguientes señales:



- ⊕ Una señal simple en δ 3.47 ppm que corresponden a los protones del grupo metilo unido al N₁.
- ⊕ Una señal doble en δ 3.78 ppm con $J = 11.1$ Hz que corresponden al protón H_{3a}.
- ⊕ Una señal doble en δ 4.93 ppm con $J = 11.4$ que corresponden al protón H_{3b}.
- ⊕ Una señal doble en δ 8.21 ppm con $J = 2.7$ Hz que corresponde al protón aromático H₆.

- + Una señal doble de doble en δ 8.4 ppm con $J= 3.0$ y 9.3 Hz que corresponden al protón aromático H_8 .
- + Una señal doble en δ 7.42 ppm con $J= 8.7$ Hz que corresponden al protón aromático H_9
- + Una señal múltiple de δ 7.5-7.7 ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo.
- + En la tabla 4 se presentan los desplazamientos químicos del espectro de RMN ^{13}C del compuesto V_a .

Para el compuesto V_b (Espectro No.15) se observan las siguientes señales :



- + Un triplete en δ 1.23 ppm que corresponden a los protones del CH_3 del grupo etilo unido al N_1 .
- + Una señal doble en δ 3.76 ppm con $J= 10.8$ Hz que corresponden al protón H_{3a} .
- + Una señal doble en δ 4.91 ppm con $J=10.8$ Hz que corresponden al protón H_{3b} .
- + Un sextuplete en δ 3.87 ppm que corresponde al $-CH_2$ (H_a) del grupo etilo.
- + Un sextuplete en δ 4.91 ppm que corresponde al $-CH_2$ (H_b) del grupo etilo.
- + Una señal doble en δ 8.19 ppm con $J= 2.7$ Hz que corresponde al protón aromático H_6 .
- + Una señal doble de doble en δ 8.4 ppm con $J= 3.0$ y 9.3 Hz que corresponden al protón aromático H_8 .
- + Una señal doble en δ 7.43 ppm con $J= 8.4$ Hz que corresponden al protón aromático H_9 .
- + Una señal múltiple de δ 7.46-7.59 ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo.

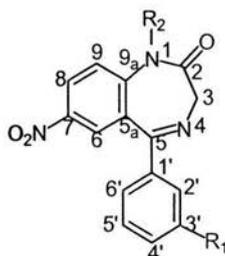
+En la tabla 4 se presentan los desplazamientos químicos del espectro de RMN ¹³C del compuesto V_b.

Tabla 3: Resonancia Magnética Nuclear ¹H de los compuestos intermediarios y finales de la nueva ruta de síntesis de compuestos 5-nitro-1,4-benzodiazepinas.

Desplazamientos Químicos, δ (ppm)						
Constantes de Acoplamiento, J (Hz)						
Hidrógenos de:	I _a	II _a	III _a	IV _a	V _a	V _b
Amina, Amida	6.95	11.76	11.69	9.7	-----	-----
H alifático						
CH ₂	-----	4.06	4.21	-----	-----	-----
H's aromáticos						
H ₃	6.75 (d) J=9.3	8.88 (d) J=9.0	8.92 (d) J=9.3	4.39 (s)	H _{3a} 3.78 (d) J=11.1 H _{3b} 4.93 (d) J=11.4	H _{3a} 3.76(d) J=10.8 H _{3b} 4.91 (d) J=10.8
H ₄ (d,d)	8.16 J ₁ =9.3 J ₂ =2.6	8.45 J ₁ =9.3 J ₂ =2.6	8.44 J ₁ =9.3 J ₂ =2.7	-----	-----	-----
H ₆ (d)	8.5 J=2.7	8.51 J=2.6	8.51 J=2.7	8.24 J=2.4	8.21 J=2.7	8.19 J=2.7
Fenilo (m)	7.51-7.61	7.52-	7.6-7.8	7.4-7.6	7.46-7.59	7.51-7.59
H ₈ (d,d)	-----	-----	-----	8.36 J ₁ =9.0 J ₂ =2.7	8.4 J ₁ =9.3 J ₂ =3.0	8.4 J ₁ =9.3 J ₂ =3.0
H ₉ (d)	-----	-----	-----	7.36 J=8.7	7.42 J=8.7	7.43 J=8.4
N-CH ₃ (s)	-----	-----	-----	-----	3.47	-----
N-CH ₂ CH ₃ (sxt)	-----	-----	-----	-----	-----	H _{3a} 3.87 H _{3b} 4.27
N-CH ₂ CH ₃ (t)	-----	-----	-----	-----	-----	1.23

Donde : (s)=singulete , (d)=doblete , (d,d)= doble de doble , (sxt)=sextuplete , (m)=multiplete , (t)=triplete.

Tabla 4: Desplazamientos químicos en ppm del experimento de RMN ¹³C de los derivados 1-R₂-5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



δ (ppm)			
R ₁ = H	R ₂		
Carbono	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C ₂	170.2	169.3	169.3
C ₃	55.7	56.6	56.6
C ₅	169.5	168.5	167.7
C _{5a}	131.6	134.0	132.0
C ₆	128.8	128.7	128.8
C ₇	143.9	148.7	147.7
C ₈	132.0	131.4	131.6
C ₉	122.5	121.8	122.7
C _{9a}	142.8	142.9	143.1
C _{1'}	137.0	137.2	137.0
C _{2'}	127.8	126.5	126.4
C _{3'}	130.0	129.6	129.6
C _{4'}	132.2	131.4	131.6
C _{5'}	128.8	128.7	128.8
C _{6'}	130.0	129.6	129.6
N-CH ₃	-----	35.13	-----
N-CH ₂ CH ₃	-----	-----	13.52
N-CH ₂ CH ₃	-----	-----	42.74

5.4 Espectrometría de masas:

Los compuestos obtenidos en cada uno de los pasos de la ruta de síntesis fueron caracterizados por Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico en un Espectrómetro JEOL JMS-AC505 y JEOL MS-SX 102A, en las siguientes tablas se reportan las abundancias relativas (%) de los fragmentos más importantes de cada uno de los compuestos sintetizados, así como su respectivo patrón de fragmentación. Ver en el Apéndice el Espectro de Masas correspondiente.

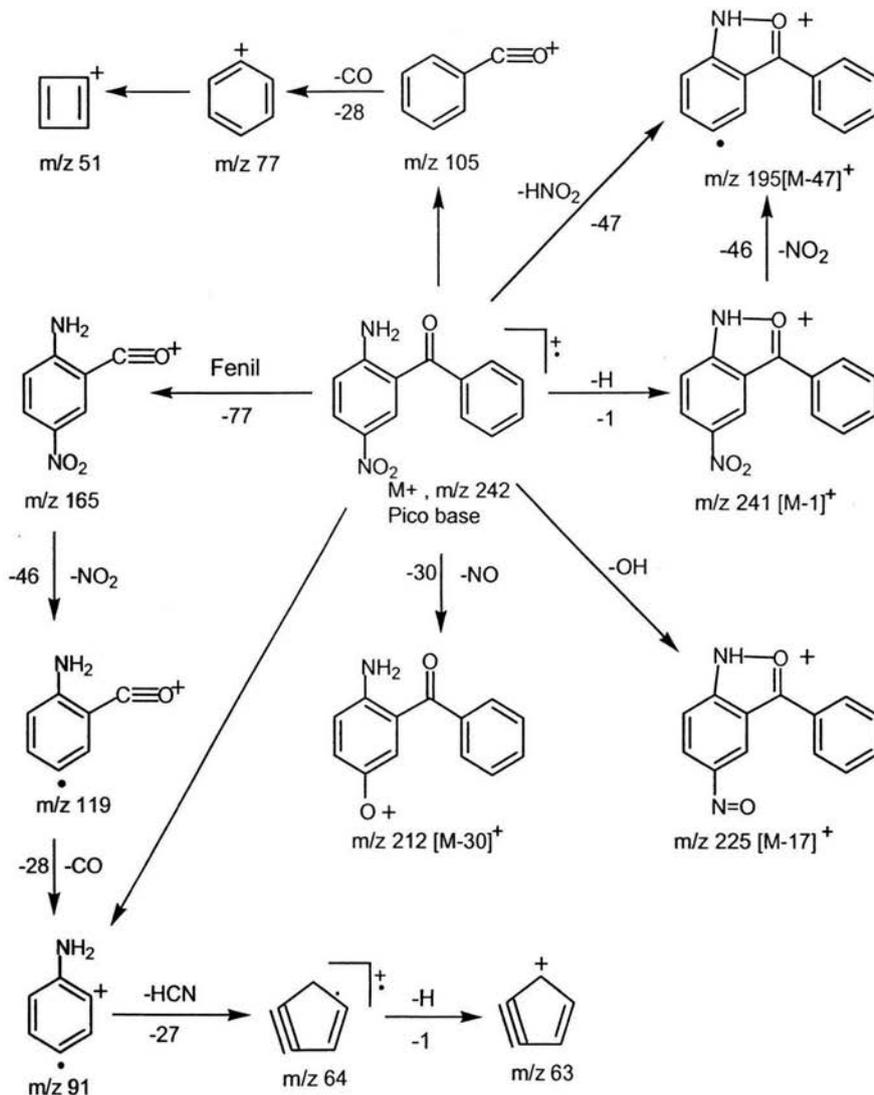
Tabla 5 :Espectrometría de masas del compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (**Ia**):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
M ⁺ , P.B.	242	100
[M-1] ⁺	241	94
[M-17] ⁺	225	6
[M-30] ⁺	212	5
[M-47] ⁺	195	26
	165	19
	139	11
	105	39
	91	12
	77	51
	51	14

Tabla 6:Espectrometría de masas de compuesto 2-amino-5-nitro-3'-clorobenzofenona (**Ib**):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
[M +2] ⁺	33	
M ⁺ , P.B.	276	100
[M-1]	275	69
[M-17] ⁺	259	4
[M-35] ⁺	241	36
[M-47] ⁺	229	3
	195	24
	165	25
	156	37
	139	51
	119	14
	111	38
	91	12
	76	4
	64	4
	63	6
	51	4

Patrón de fragmentación del compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia):



Patrón de fragmentación del compuesto 2-amino-5-nitro-3'-clorobenzofenona (Ib):

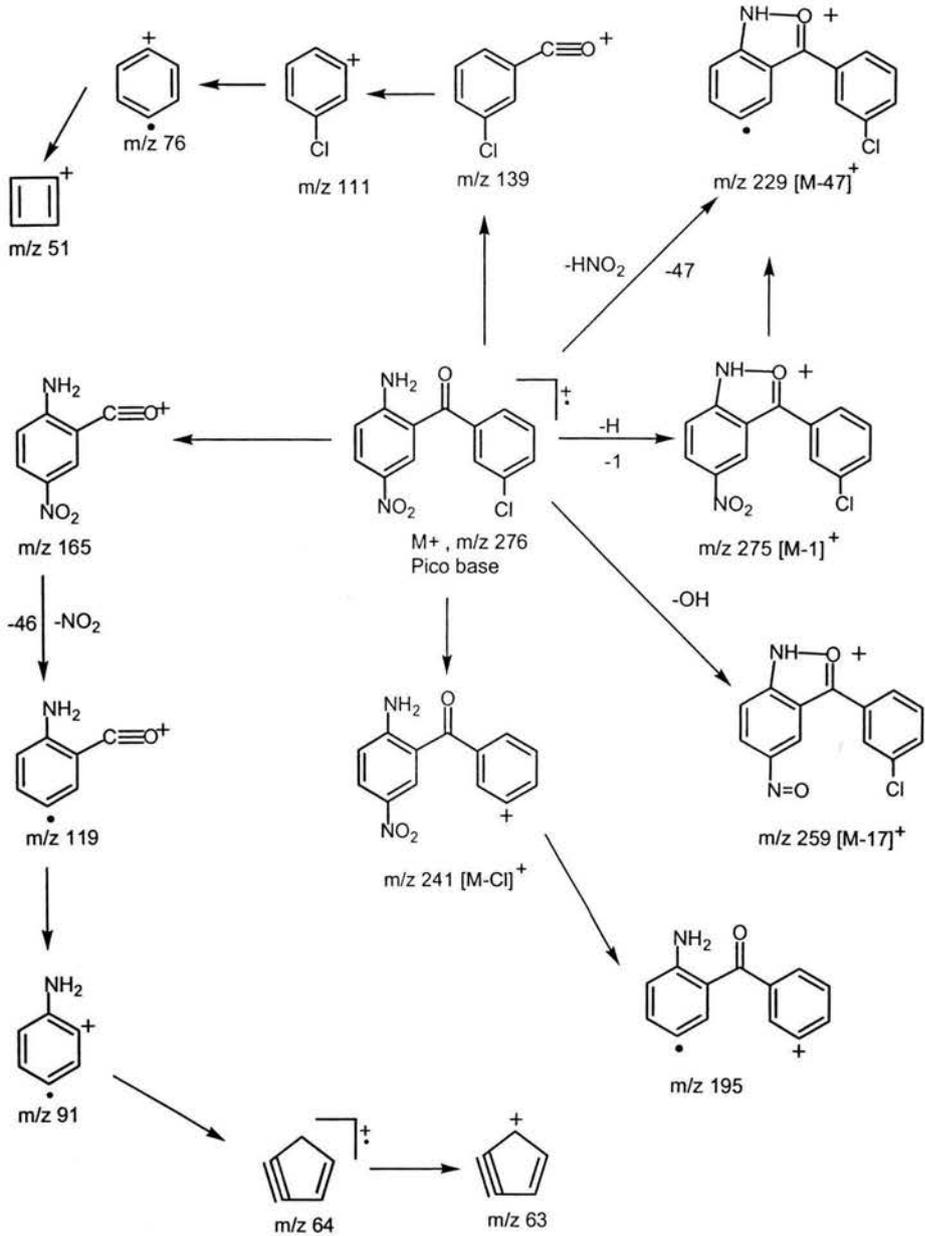


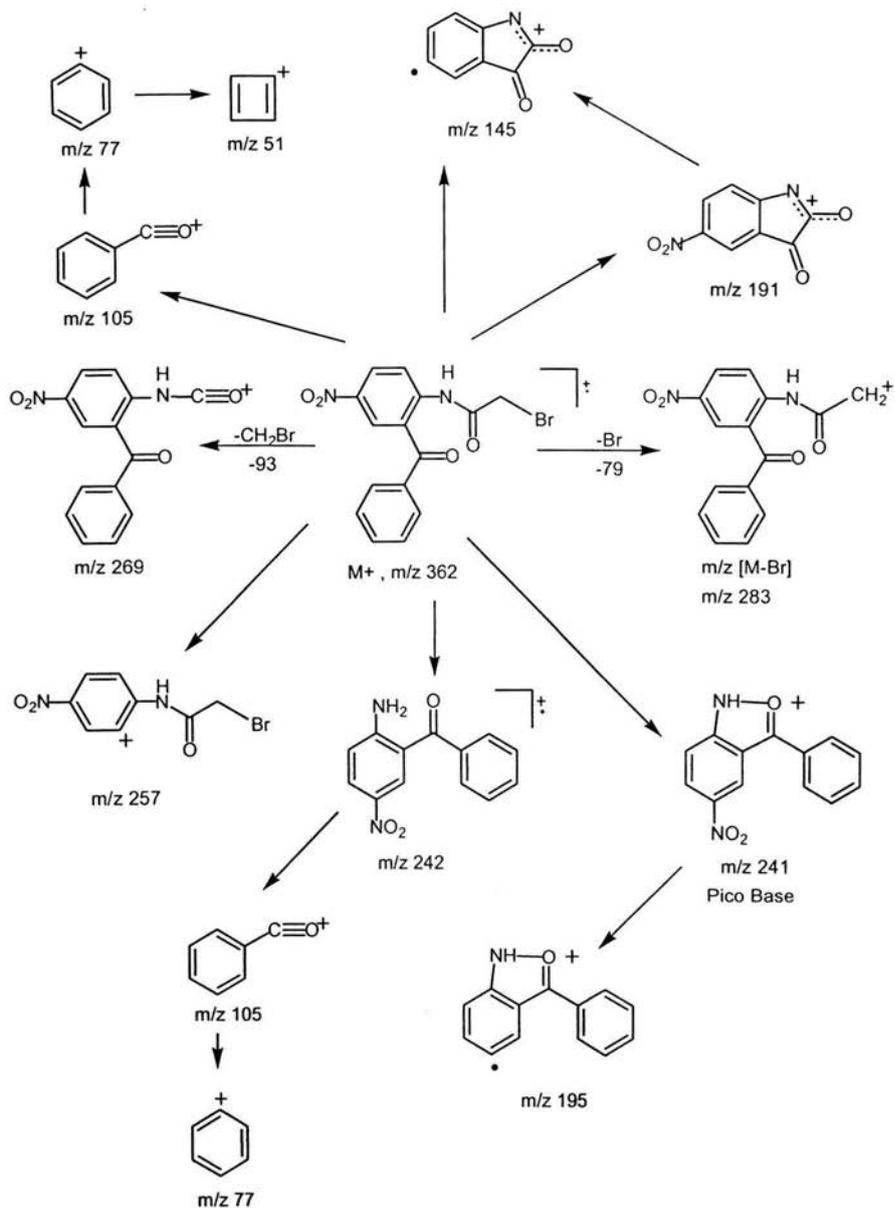
Tabla 7: Espectrometría de masas del compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (**IIa**):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
[M+2] ⁺	364	56
M ⁺	362	56
[M-Br] ⁺	283	20
	269	50
	257	39
	242	75
P.B.	241	100
	195	20
	191	24
	145	9
	105	59
	77	41
	63	4
	51	7

Tabla 8: Espectrometría de masas del compuesto 2-bromoacetamido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (**IIb**):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
[M+4] ⁺	400	23
[M+2] ⁺	398	87
M ⁺	396	67
[M-Br] ⁺	317	19
	303	46
P.B.	276	100
	275	83
	257	82
	241	58
	195	22
	191	29
	165	20
	141	26
	139	94
	111	52
	75	21
	63	10

Patrón de fragmentación del compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa):



Patrón de fragmentación del compuesto 2-bromoacetamido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIb):

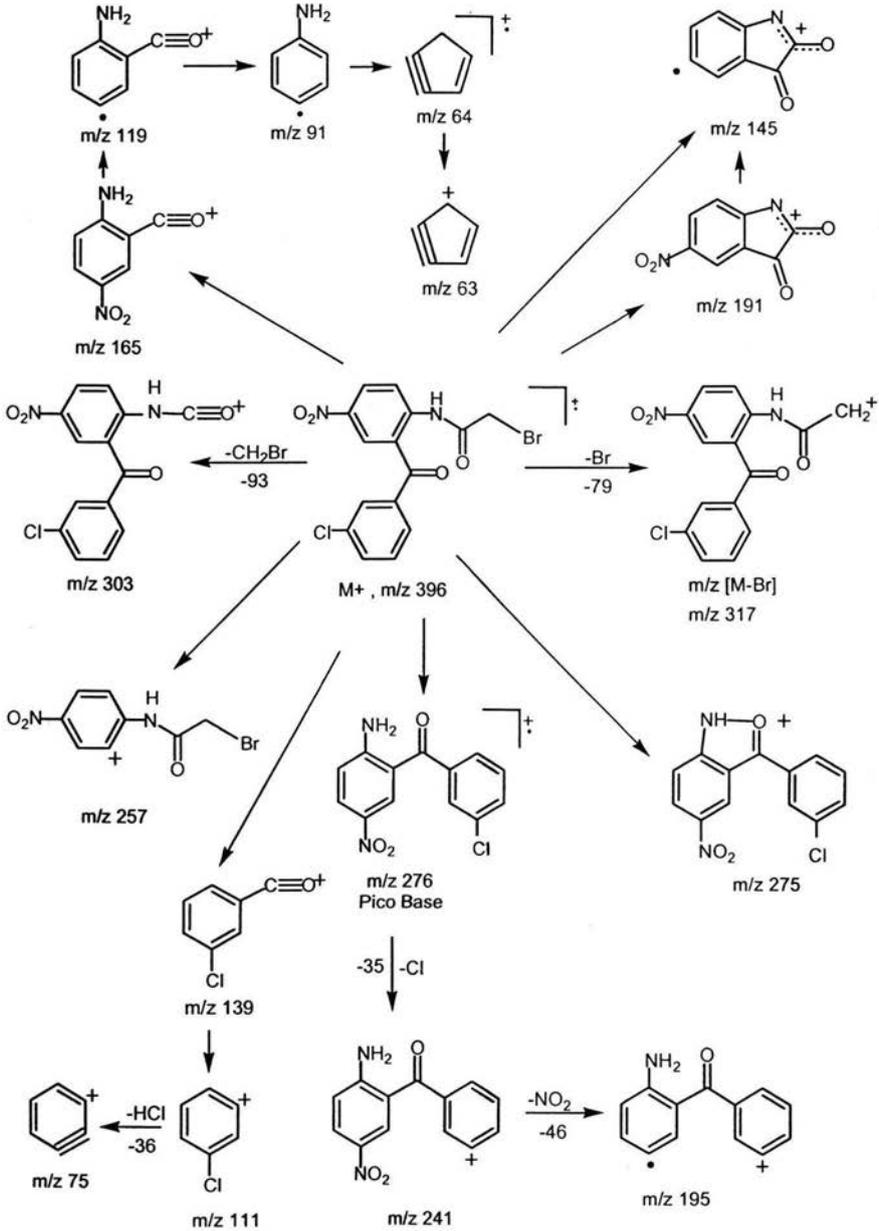


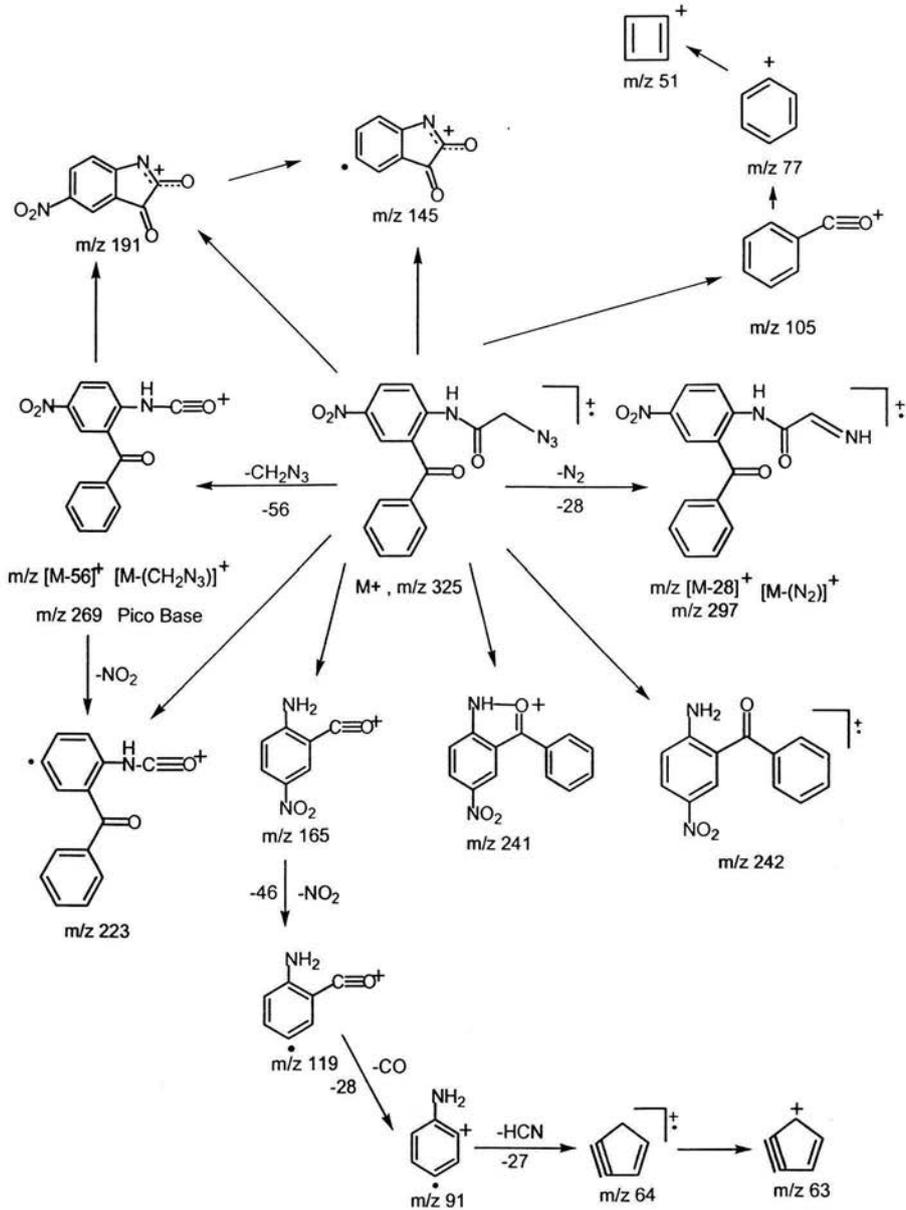
Tabla 9: Espectrometría de masas del compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa):

m/z	Abundancia Relativa (%)
M ⁺ 325	4
[M-28] ⁺ 297	4
[M-CH ₂ -N ₃] ⁺ , P.B. 269	100
242	7
241	7
223	4
191	42
145	16
105	30
77	17
63	2
51	4

Tabla 10: Espectrometría de Masas del compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb):

m/z	Abundancia Relativa (%)
[M+2] ⁺ 361	3
M ⁺ 359	9
[M-28] ⁺ 331	6
[M-56] ⁺ , P.B. 303	100
276	39
275	22
257	7
241	13
229	9
191	59
165	13
145	24
139	83
111	39
91	5
63	6

Patrón de fragmentación del compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa):



Patrón de fragmentación del compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb):

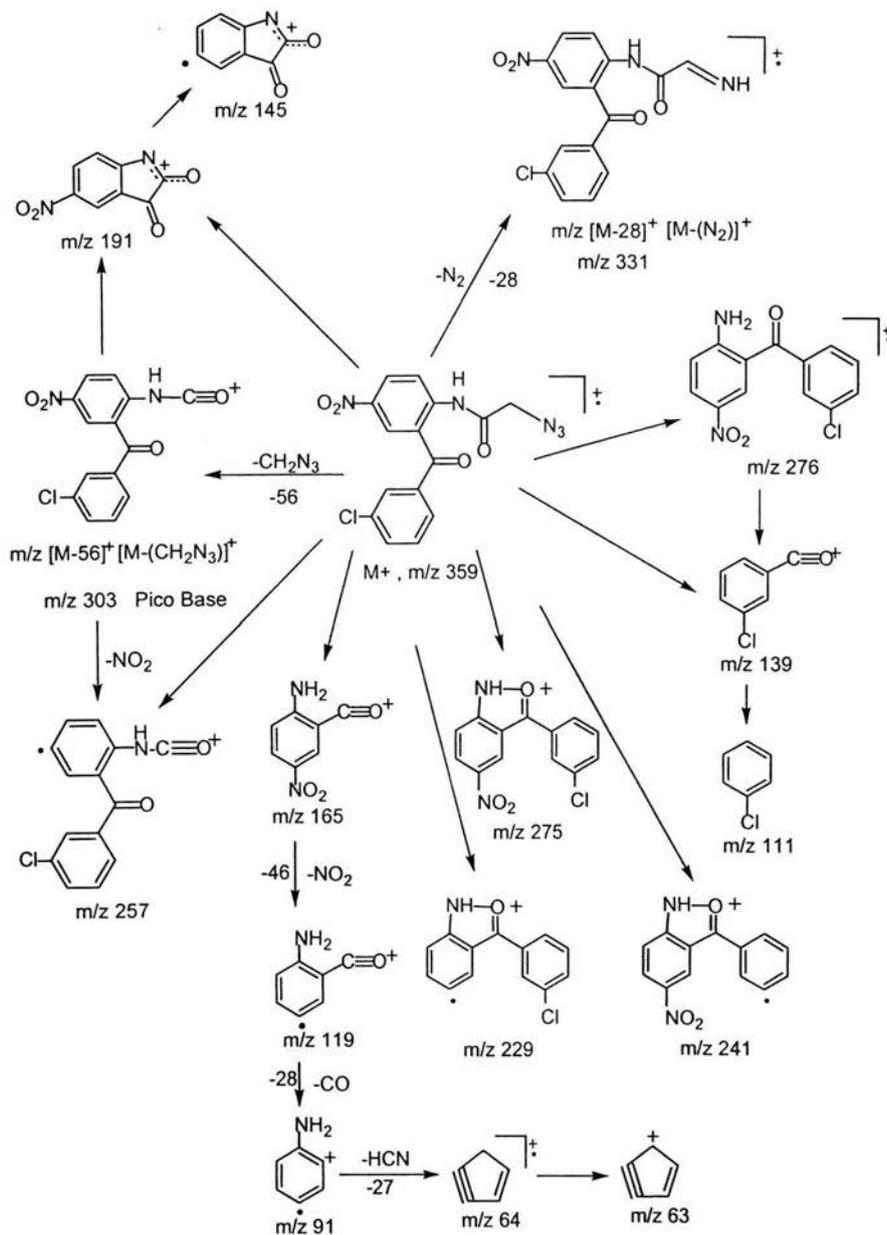


Tabla 11: Espectrometría de Masas del compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
M ⁺	280	86
P.B. [M-1] ⁺	280	100
[M-17] ⁺	264	36
[M-27] ⁺	254	45
[M-28] ⁺	253	87
	252	48
	234	60
	206	55
	205	31
	178	12
	151	11
	103	12
	77	18
	51	9

Tabla 12: Espectrometría de Masas del compuesto 5-[3'-clorofenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVb):

m/z	Abundancia Relativa (%)	
[M+2] ⁺	317	31
M ⁺	315	94
[M-1] ⁺	314	89
[M-17] ⁺	298	14
[M-27] ⁺	288	66
P.B. [M-28] ⁺	287	100
	286	51
	268	39
	240	41
	239	20
	177	20
	151	21
	103	6
	77	13
	51	7

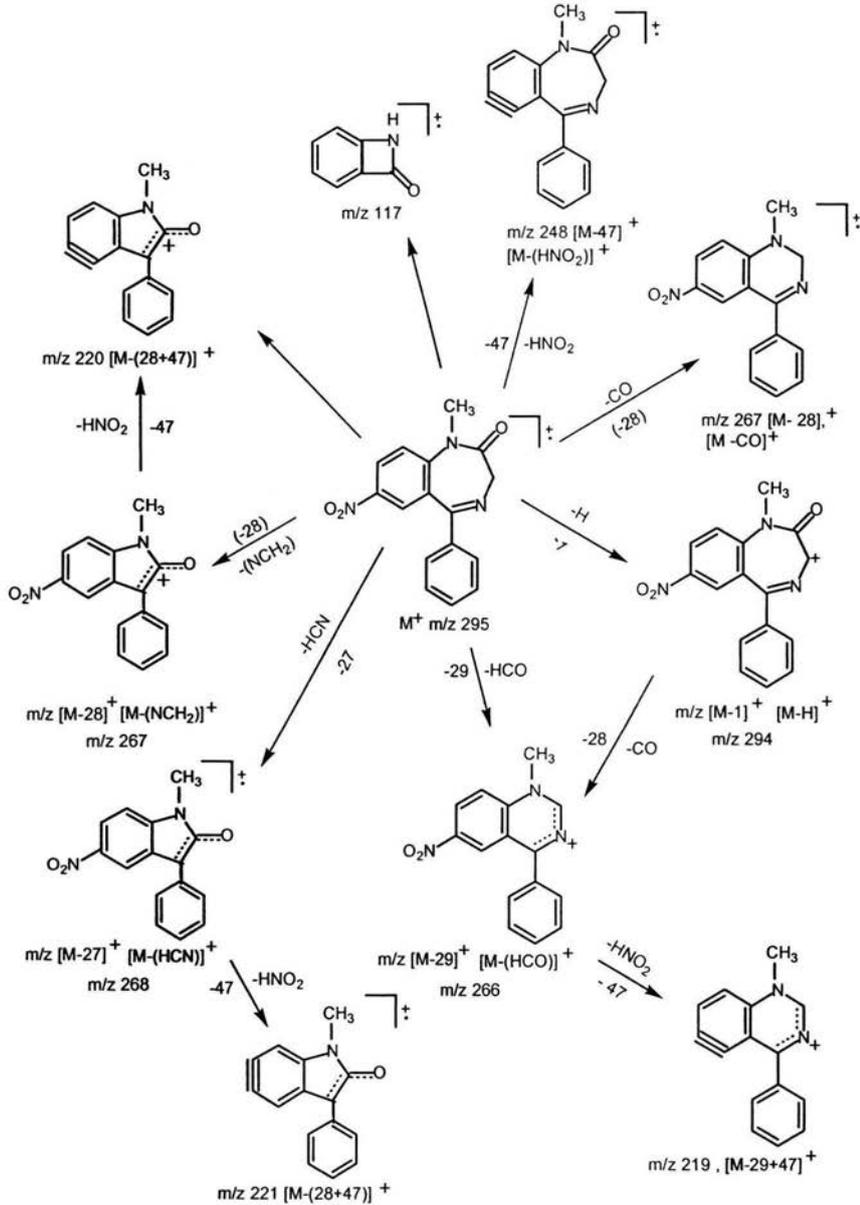
Tabla 13 : Espectrometría de Masas del compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va).

m/z	Abundancia Relativa (%)
M ⁺ 295	83
[M-1] ⁺ 294	90
[M-17] ⁺ 278	8
[M-27] ⁺ 268	56
[M-28] ⁺ P.B. 267	100
[M-29] ⁺ 248	44
221	20
220	26
219	8
177	4
117	8
91	7
77	7

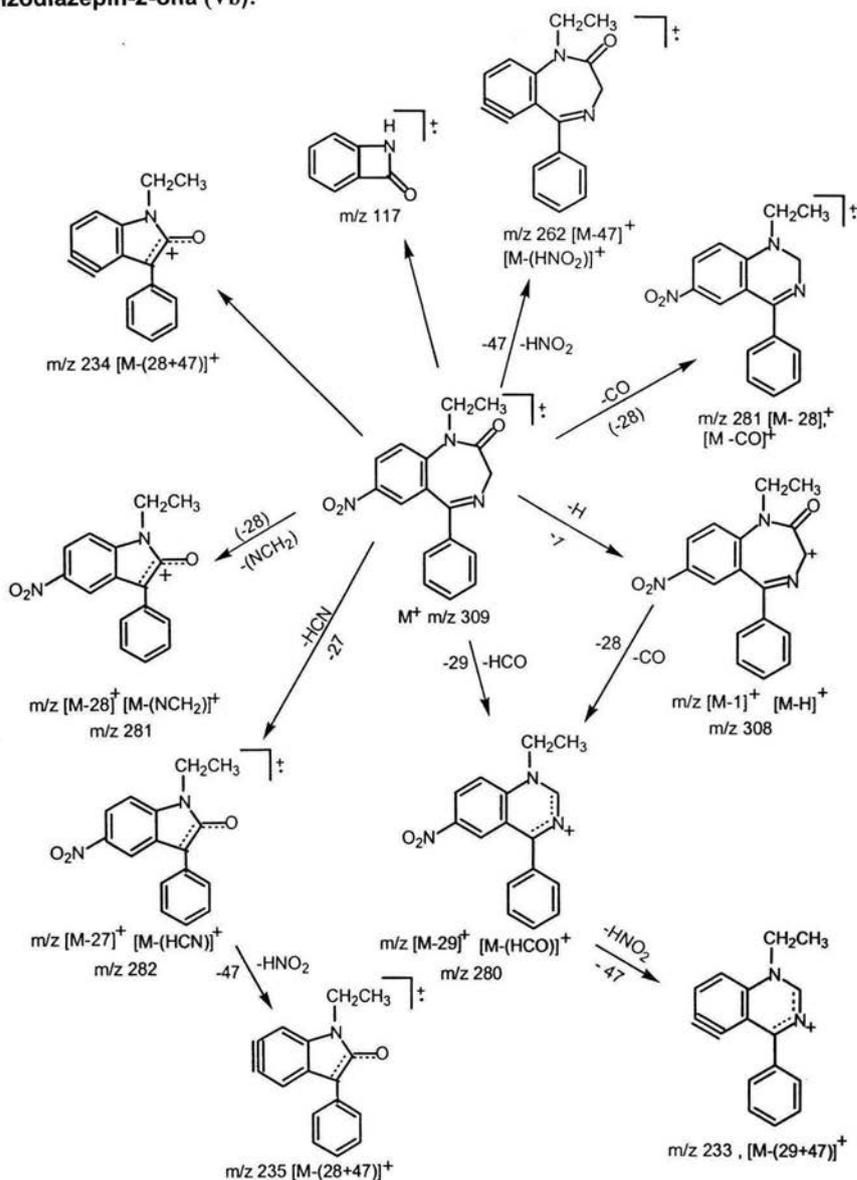
Tabla 14: Espectrometría de Masas del compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb):

m/z	Abundancia Relativa (%)
M ⁺ 309	63
P.B[M-1] ⁺ 308	100
[M-27] ⁺ 282	54
[M-28] ⁺ 281	63
[M-29] ⁺ 280	26
262	18
234	29
205	12
165	9
117	3
91	17

Patrón de fragmentación del compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va):

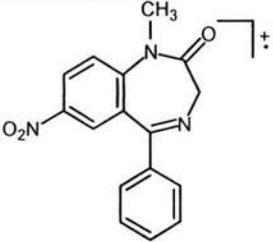
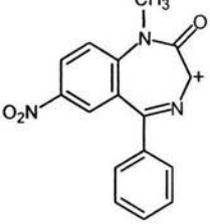
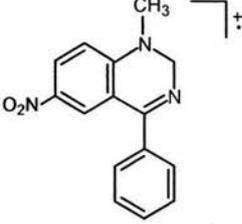


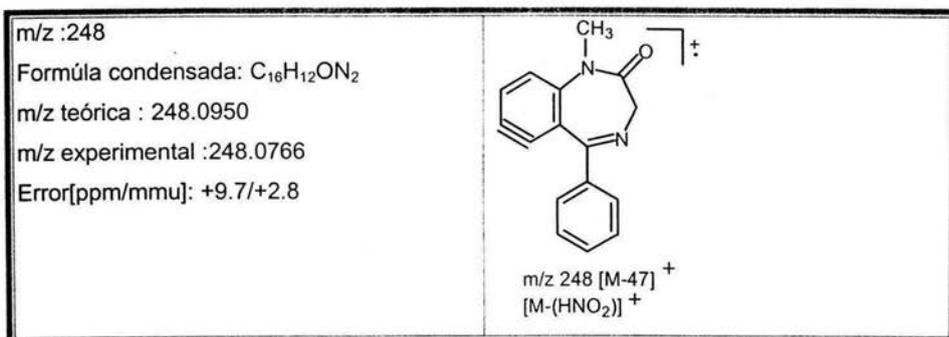
Patrón de fragmentación del compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb):



Estudio de masas de alta resolución:

A continuación se presenta el análisis de los fragmentos más importantes del espectro de masas del derivado 1-metil-5-feni-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, además de proponer un mecanismo de fragmentación para cada uno de ellos.

<p>m/z :295 Fórmula condensada: C₁₆H₁₃O₃N₃ m/z teórica : 295.0957 m/z experimental :295.0985 Error[ppm/mmu]: +9.7/+2.8</p>	 <p>M⁺ m/z 295</p>
<p>m/z :294 Fórmula condensada: C₁₆H₁₂O₃N₃ m/z teórica : 294.0862 m/z experimental :294.0858 Error[ppm/mmu]: -7.1/-2.1</p>	 <p>m/z [M-1]⁺ [M-H]⁺ m/z 294</p>
<p>m/z :267 Fórmula condensada: C₁₅H₁₁O₃N₂ m/z teórica : 267.2890 m/z experimental :267.2871 Error[ppm/mmu]: -7.1/-2.1</p>	 <p>m/z 267 [M-28]⁺ [M-CO]⁺</p>

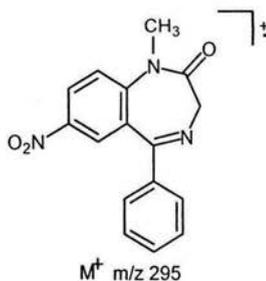


Mecanismos de Fragmentación:

A continuación se propone el mecanismo de fragmentación del compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de Alta resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID).

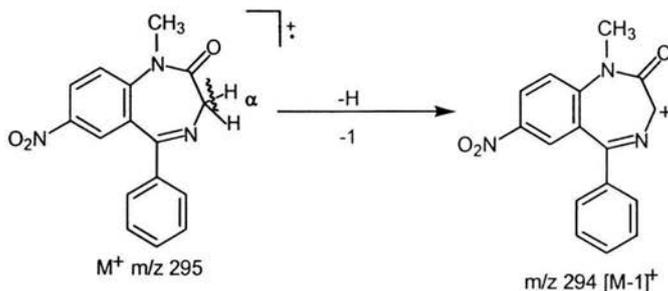
1. Ión Molecular :

El ión molecular M⁺, m/z 295 del compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona con abundancia relativa del 83 %, se obtiene al ionizar una muestra del producto final, cuando se realiza un experimento de Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico a 70 Ev.



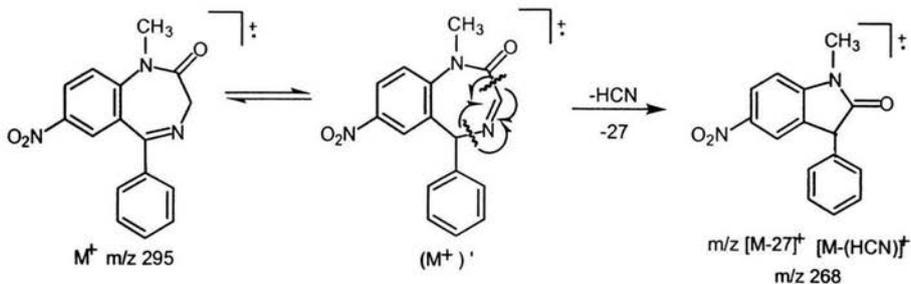
2. Obtención del ión de m/z [M-1]⁺

A partir del ión molecular M⁺, se verifica una ruptura "α" al carbonilo, llevándose a cabo la eliminación de un hidrógeno para dar lugar al ión de m/z 294 [M-1]⁺, proponiéndose el mecanismo de fragmentación en el Esquema No.1.



3. Obtención del ión de m/z [M-27]⁺, [M-HCN]⁺

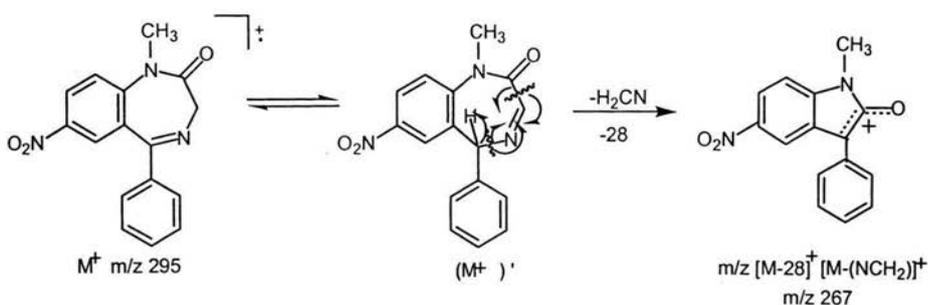
La obtención del ión de m/z [M-27]⁺ se lleva a cabo a partir del ión molecular M⁺, por un rearrreglo de la molécula se pasa a la forma (M⁺)', verificándose una ruptura para perder HCN. Esquema No.2



4. Obtención del ión de m/z 267 [M-28]⁺

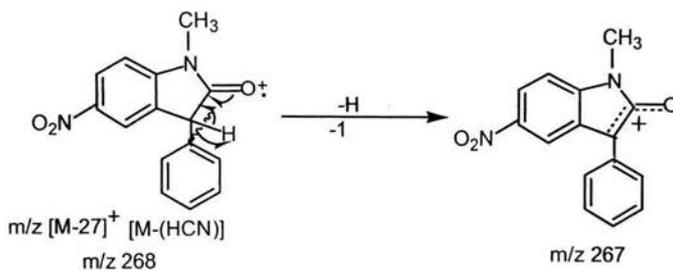
La obtención del ión de m/z 267, [M-28]⁺ se puede llevar a cabo por tres rutas:

Ruta A: Apartir del ión molecular M⁺ hay un rearrreglo de la molécula que pasa a la forma (M⁺)' llevándose a cabo una ruptura para perder HCN e H, volviendo a ciclarse para dar el ión de m/z 267 [M-28]⁺, [M-H₂CN]⁺, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No.3.



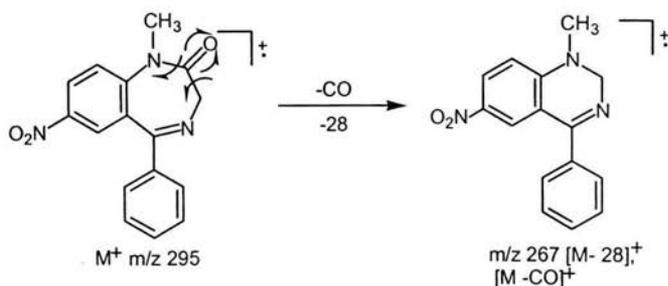
Esquema No.3

Ruta B: A partir del ión de m/z 268 [M-27]⁺, puede haber una ruptura para perder H (-1), llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No.4



Esquema No.4

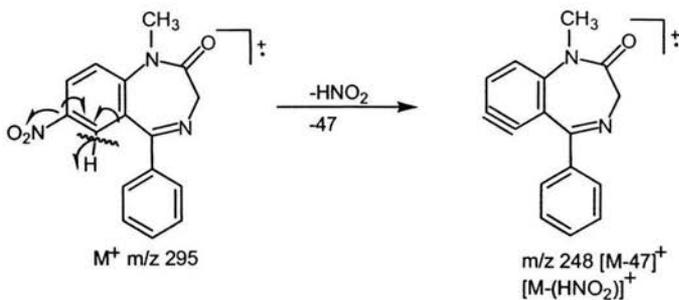
Ruta C: A partir del ión molecular M^+ se puede llevar a cabo la pérdida de $C=O$ por rupturas "α" al carbonilo; volviéndose a ciclar la molécula para dar el ión de m/z 267 $[M-28]^+$, $[M-CO]^+$, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No.5



Esquema No. 5

5. Formación del ión de m/z 248 $[M-47]^+$, $[M-HNO_2]^+$

La pérdida de NO_2 e H , es decir HNO_2 se puede llevar a cabo mediante la ruptura homolítica del enlace entre el grupo nitro y el carbono 7 y entre el carbono 6 y un hidrógeno para formar un triple enlace entre el carbono 6 y 7. Como se propone en el Esquema No.6

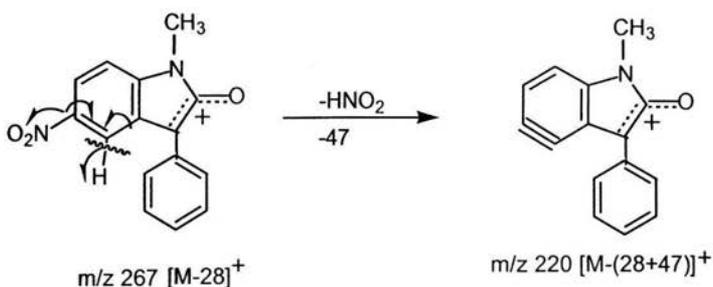


Esquema No. 6

6. Formación del ión de m/z 220 [M-(28+47)]⁺

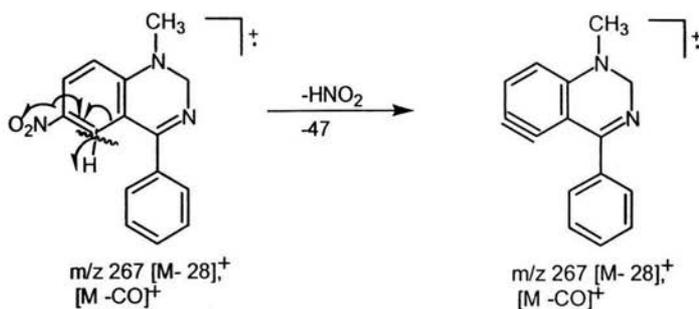
La obtención del ión de m/z 220 [M-(28+47)]⁺, se lleva a cabo a través de dos rutas :

Ruta A: A partir del ión de m/z 267 [M-28]⁺, [M-H₂CN]⁺ se puede llevar a cabo la pérdida de NO₂ e H (HNO₂), mediante la ruptura homolítica del enlace entre el grupo nitro y el carbono 5 y entre el carbono 4 y un hidrógeno para formar un triple enlace entre el carbono 5 y 4. Como se propone en el Esquema No.7



Esquema No.7

Ruta B : A partir del ión de m/z 267 [M-28]⁺, [M-CO]⁺ se puede llevar a cabo la eliminación de HNO₂ mediante la ruptura homolítica del enlace entre el grupo nitro y el carbono 6 y entre el carbono 5 y un hidrógeno para formar un triple enlace entre el carbono 5 y 6. Como se propone en el Esquema No.8

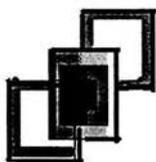


Esquema No.8



CONCLUSIONES

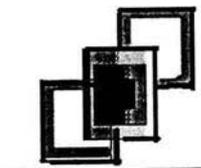
- ✓ Mediante una ruta de síntesis de cinco pasos, se logró obtener 4 nuevos derivados de 1-R₂-5-[(m-R₁)-fenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- ✓ La elucidación de los compuestos intermediarios y finales se llevo a cabo mediante experimentos de Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnetica Nuclear ¹H y ¹³C a 300 MHz, y Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico.
- ✓ Se determinaron los Patrones Generales de Fragmentación para cada uno de los compuestos sintetizados, además de establecer el Mecanismo General de Fragmentación para los compuestos finales, realizando un estudio completo por Espectrometría de Masas (Utilizando las técnicas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID)).
- ✓ De acuerdo al Patrón General de Fragmentación, los iones más importantes en los espectros de masas de los compuestos finales son : M⁺, [M-1]⁺, [M-17]⁺, [M-27]⁺, [M-28]⁺ y [M-29]⁺, [M-47]⁺, [M-(28+47)]⁺.
- ✓ Los compuestos obtenidos presentan posible actividad biológica y/o farmacológica; a los cuales posteriormente se les realizarán pruebas de actividad sobre el Sistema Nervioso Central, como: ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, antiepilépticos, etc.



BIBLIOGRAFIA

1. Manuel Litter, Farmacología, Compendio de Farmacología. 4ª ed., Editorial El Ateneo,1988.
2. L.S. Goodman, A. Gilman, "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica",Editorial Panamericana , 6ª Edición , Buenos Aires, Argentina ,1982.
3. http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v5.htm
4. R.M. Silverstein; G. Clayton; E. Bassley ;T.C. Morril.Spectrometric Identification of Organic Compounds.5a. Edición. Ed. John Wiley & Sons Inc.,U.S.A.,1991.
5. Budzikiewics,Djerassi, and Williams . Mass Spectrometry of Organic Compounds. Edit. Holden-Day , Inc. USA ,1967.
6. Carlos S. Pérez, Esther Alonso B.y Leandro González R. Espectrometría de Masas. Ministerio de Educación Superior , Cuba. 1997.
7. Ma.Carmen Avendaño L.,Introducción a la Química Farmecéutica,Edit. Interamericana .McGraw-Hill , Madrid, España, 1993.
8. Richard B.Silverman.The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action.Academic Press,Inc. USA 1992.
9. Alfred Burger,"Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery", 5a.Edition,John Wiley &Sons Inc.,USA 1995.
10. Sternbach,L.H; *J.Med.Chem.*;1979,22,1.
11. Williams M.;*J.Med.Chem.*,1983,26,5.
12. Cohen,M.,Ann.;*Rep.in Med. Chem.*;1973,10,30.
13. Ellefson,C.R.,Woo,Ch.,Miller,A. and Kehr,J.R.,*J.Med.Chem.*,1978,21,952.
14. Itil,I.M.,Polvan,N.,Egilmes,S.,Saletto,B.andMarasa,Curr.Ther.Resp. Clin.Exp.,15,603.
15. Wang,R.H. and Stockdale,S.L.,*J.Int. Med. Resp.*,1,1973,600.
16. Hester,J.B.,Rudzik, A.D. and Voigtlander, D.V., *J. Med. Chem.*, 1980,23,392.
17. <http://users.servicios.retecal.es/rafaloren/benzodiacepinas2.htm>
18. http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/sec_26.htm
19. S.H. Pine; J.B. Hendrickson, D.J. Cram; G.S. Hammond. Química Orgánica , 9a. ed. Ed McGraw-Hill,México 1999, p.112.

20. Koji Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Limited, Tokyo, 1964.
21. D.D.Perrin. "Purification of Laboratory Chemicals" 3rd.Ed. Pergamon Press .PLC., 1988.
22. L.H.Sternbach,R.I.Fryer,W.Metlesics,G.Sach,and N.Steiger.,
J.Chem.Soc.,1963,6,261.
23. L.H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller, and W. Metlesics;
J.Chem.Soc.,1961,26,4488.
24. http://perso.wanadoo.es/aniorte_nic/apunt_psicolog_salud_8.htm
25. P. Babin and G. Devaux ,Journal of Chemical Education,volume 66,Number 6,June 1989.
26. H.J. Roth, K. Eger. R. Troschutz.; Pharmaceutical Chemistry Drug Analysis, volume 2, Ellis Horwood , 1991.



APÉNDICE

Índice de Espectros

Espectroscopia de Infrarrojo :

Espectro No. 1: compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia)	75
Espectro No. 2 :compuesto 2-amino-5-nitro-3'-clorobenzofenona (Ib)	76
Espectro No. 3 :compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa)	77
Espectro No. 4: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIb)	78
Espectro No. 5: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa).	79
Espectro No. 6: compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb).	80
Espectro No. 7: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa).	81
Espectro No. 8 compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va)	82
Espectro No. 9 compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb).	83

Resonancia Magnética Nuclear ¹H:

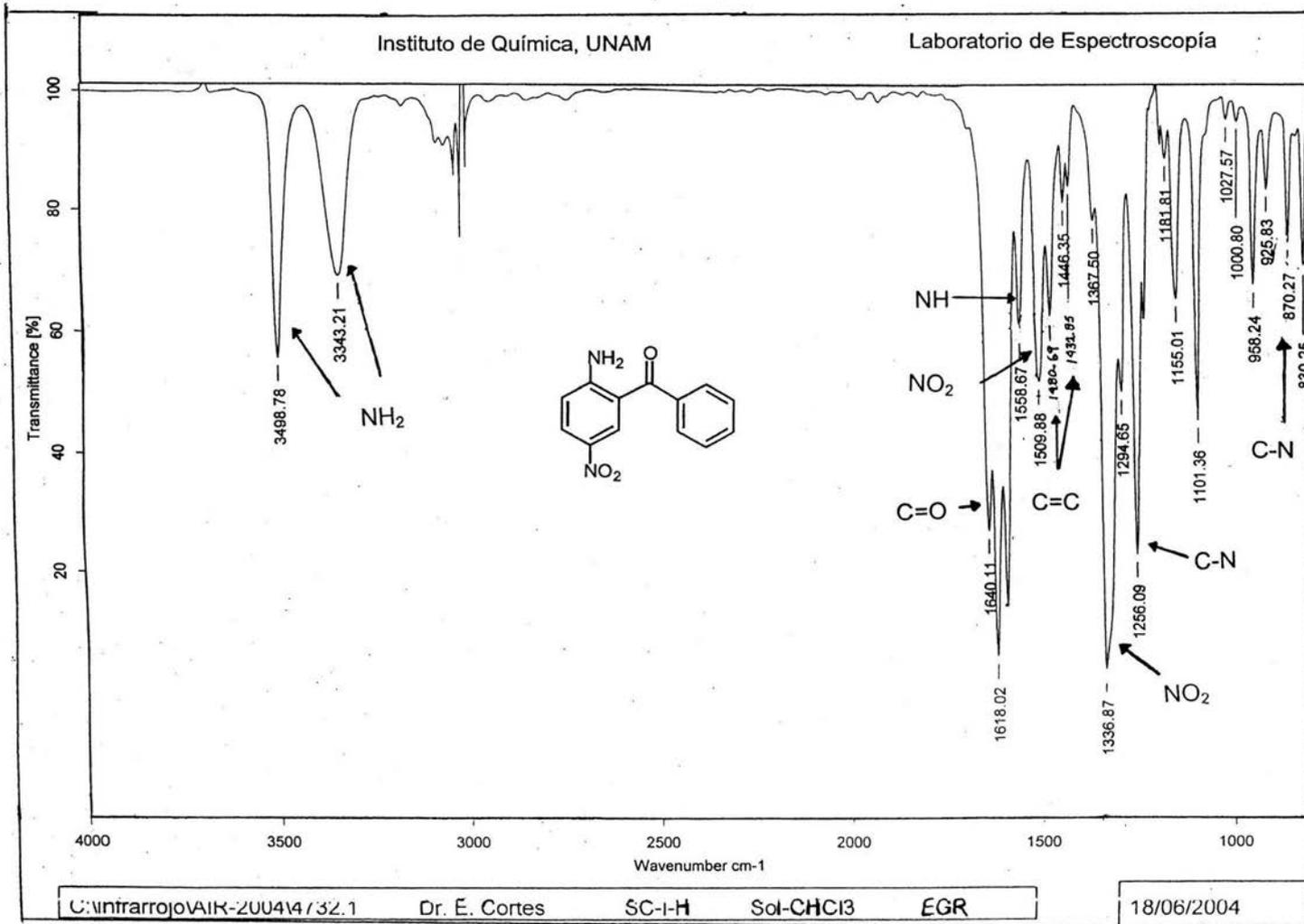
Espectro No 10: compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia)	84
Espectro No. 11: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa)	85
Espectro No. 12: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa)	86
Espectro No. 13: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa)	87
Espectro No. 14: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va)	89
Espectro No. 15: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb)	90

Resonancia Magnética Nuclear ¹³C :

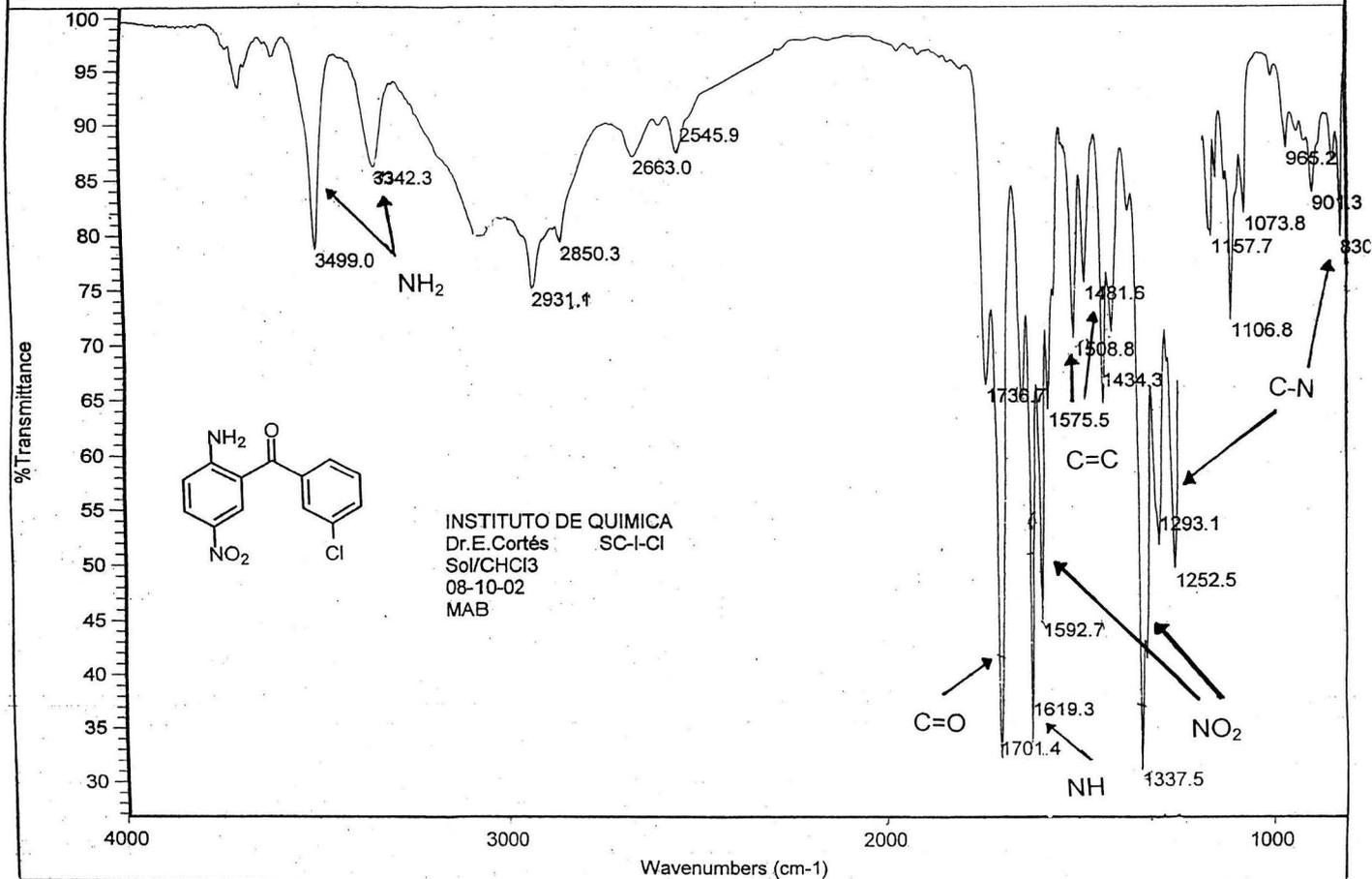
Espectro No. 16: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa).	91
Espectro No. 17: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va).....	92
Espectro No. 18: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb).	93

Espectrometría de Masas :

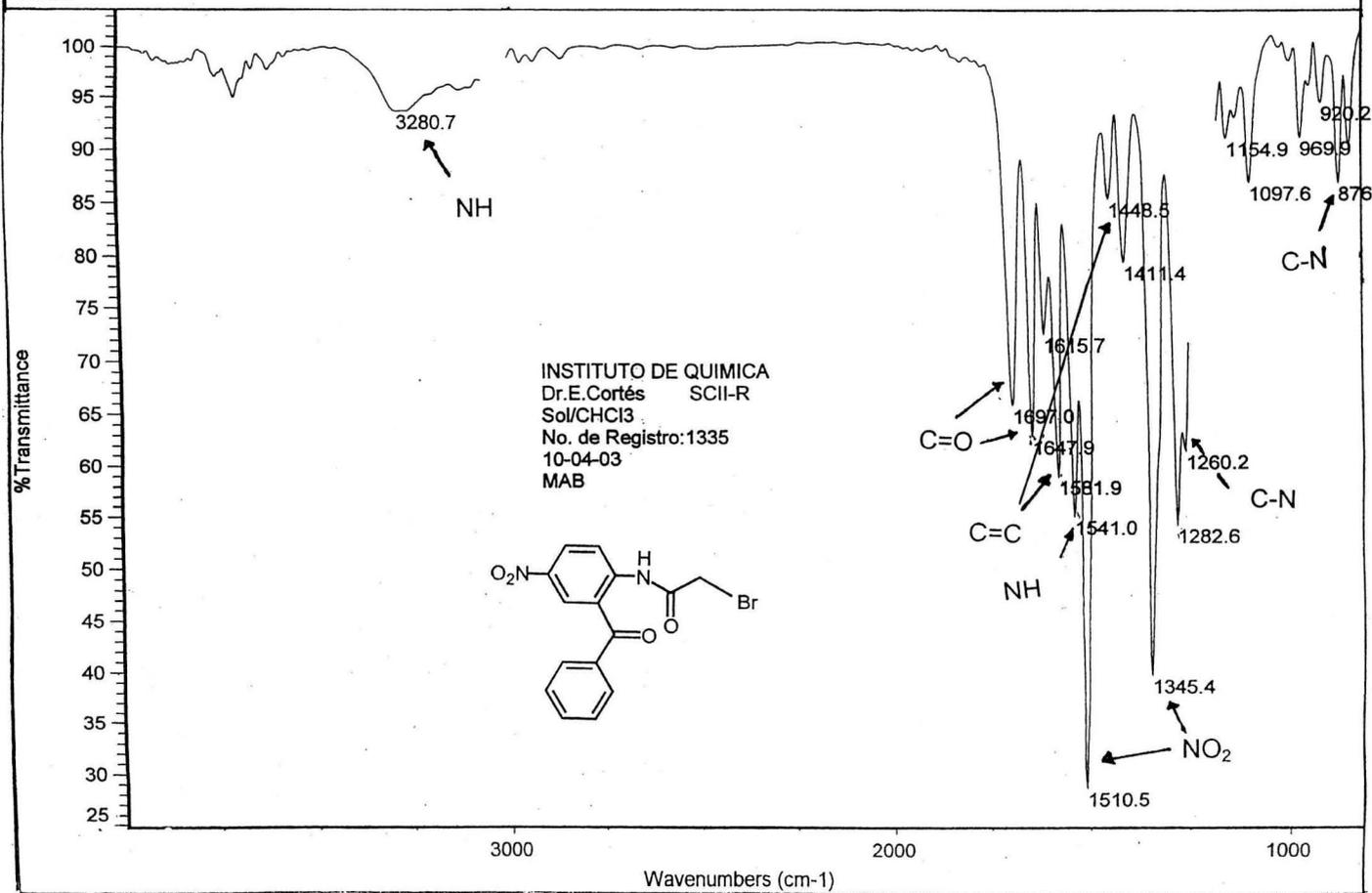
Espectro No 19: compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia)	94
Espectro No.20: compuesto 2-amino-5-nitro-3'-clorobenzofenona (Ib)	95
Espectro No. 21: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa)	96
Espectro No. 22: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIb)	97
Espectro No. 23: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa).	98
Espectro No. 24: compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb)	99
Espectro No. 25: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa)	100
Espectro No.26: compuesto 5-[3'-clorofenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVb).	101
Espectro No. 27: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va)	102
Espectro No. 28: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb).	103



Espectro No.1: Compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia):

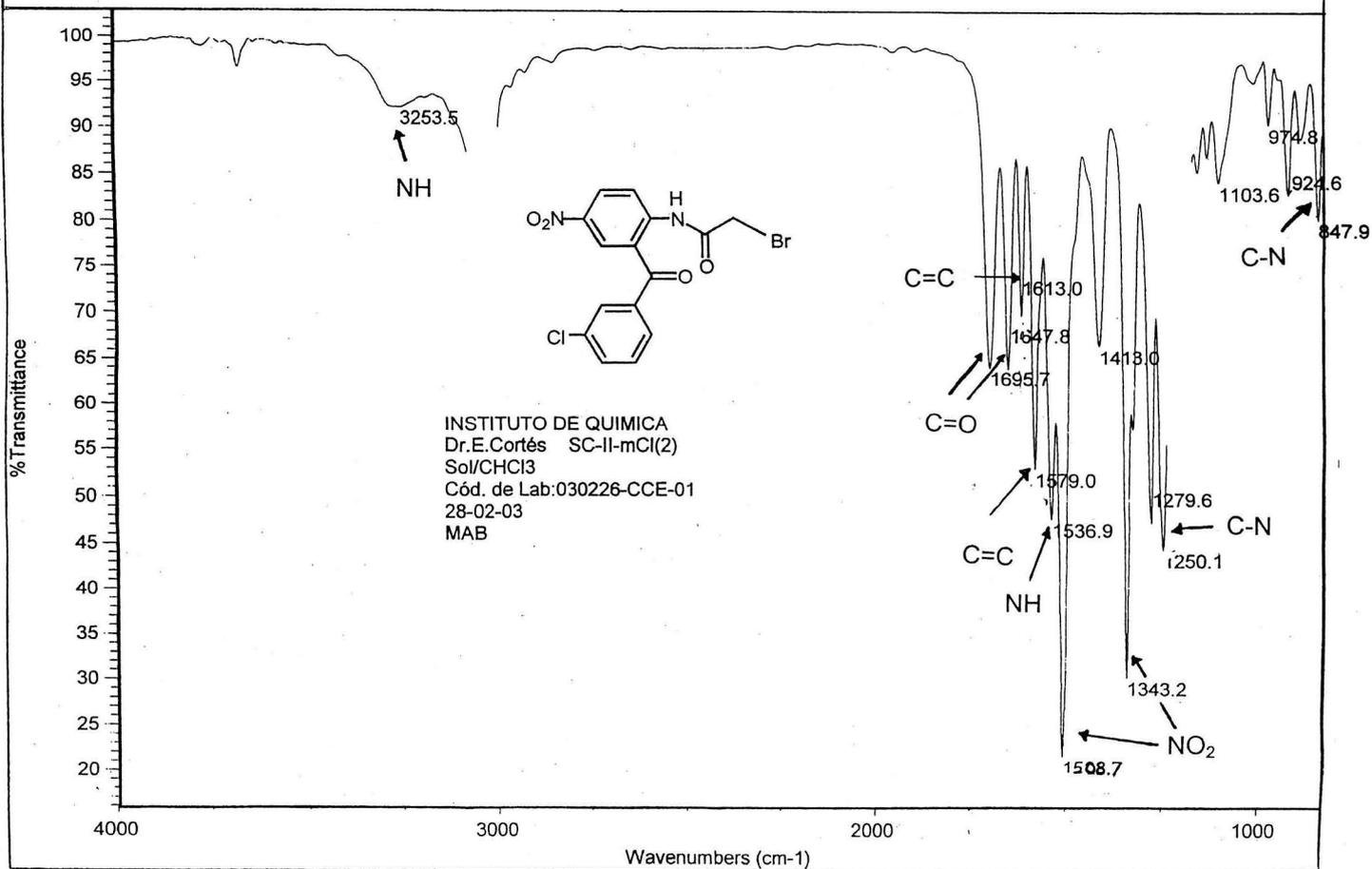


Espectro No.2: compuesto 2-amino-5-nitro-3'-clorobenzofenona (Ib):



77

Espectro No.3: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa):

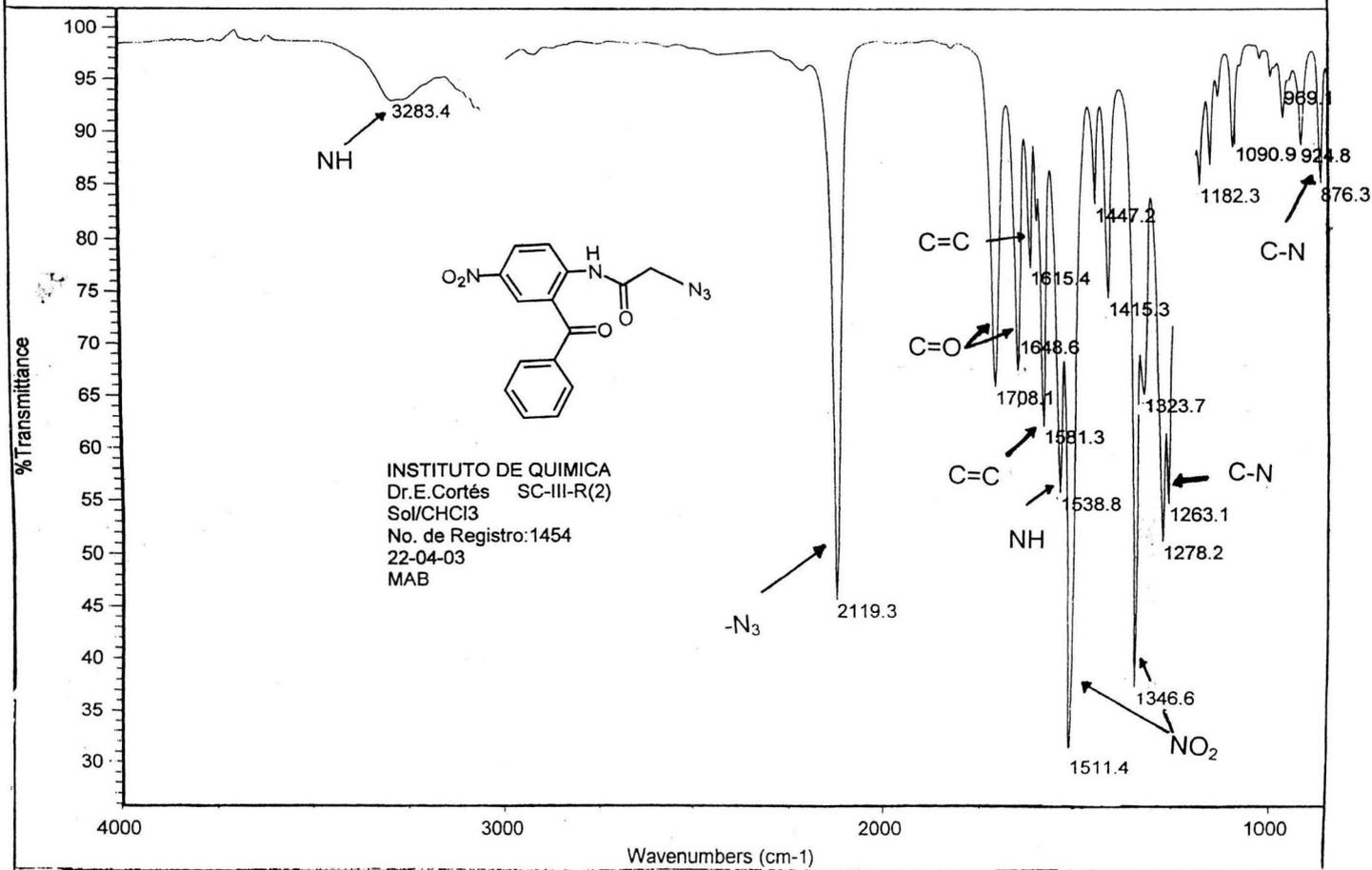


Espectro No.4 : compuesto 2-bromoacetamido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIb):



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de infrarrojo

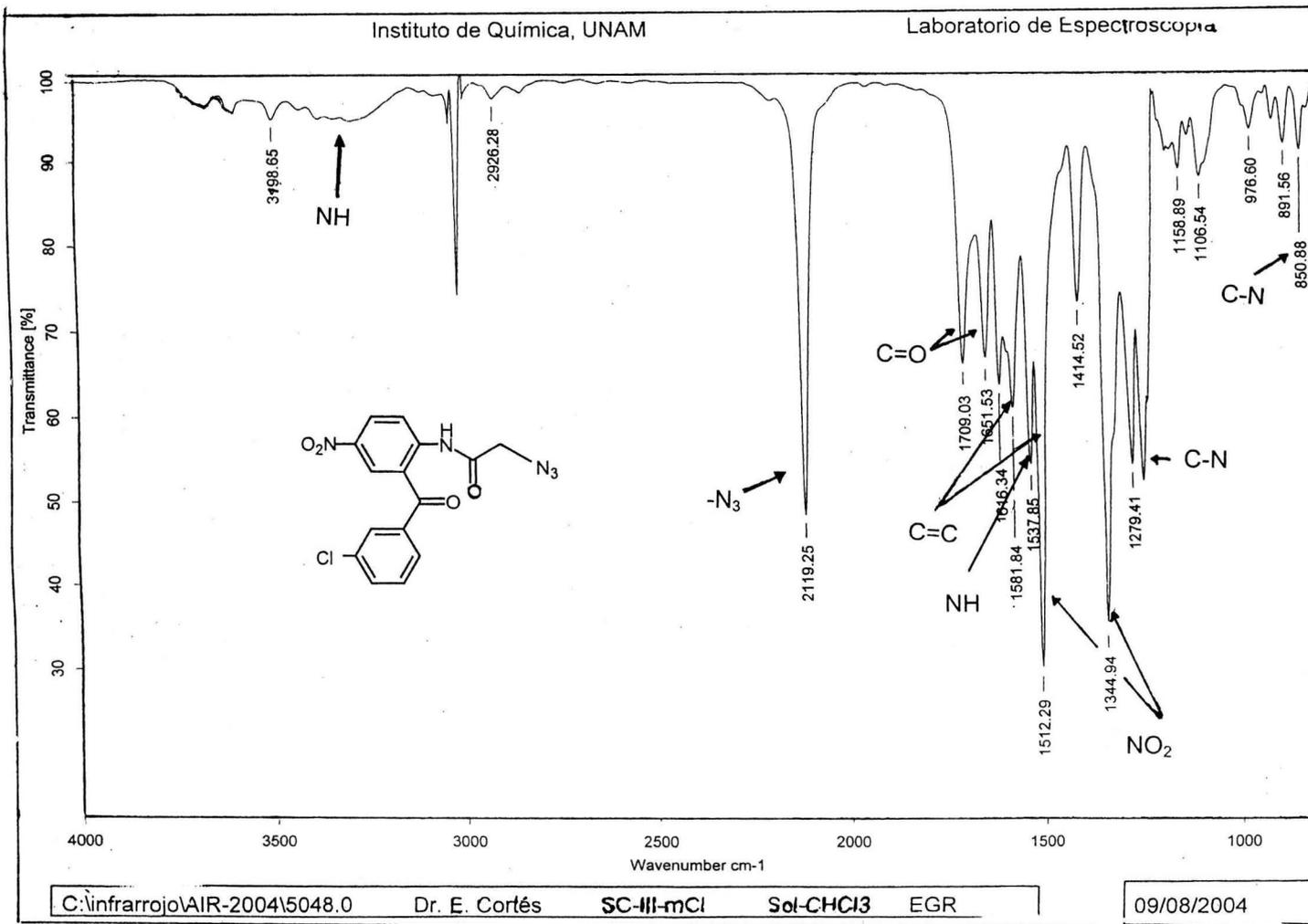


79

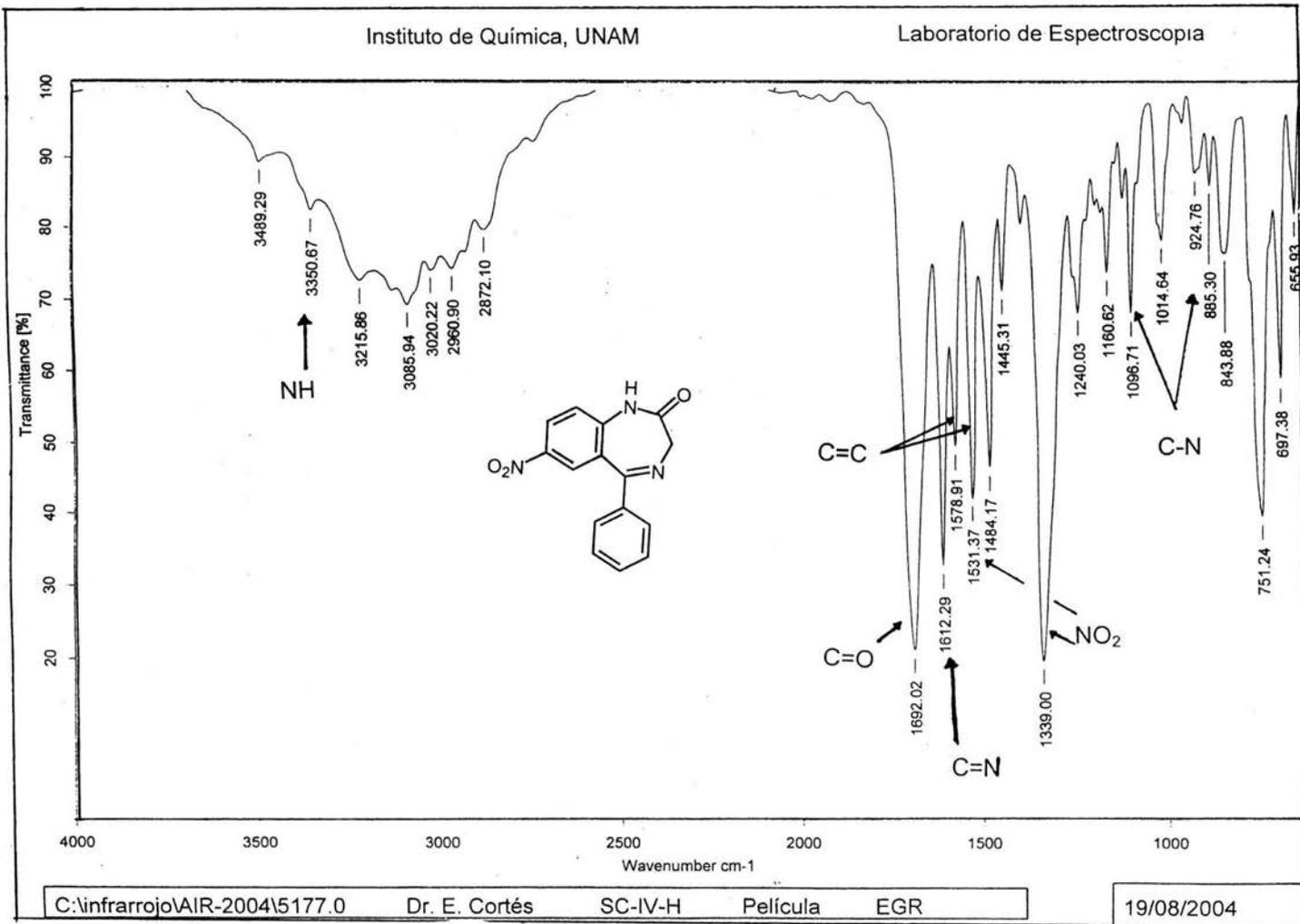
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Espectro No.5: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa):

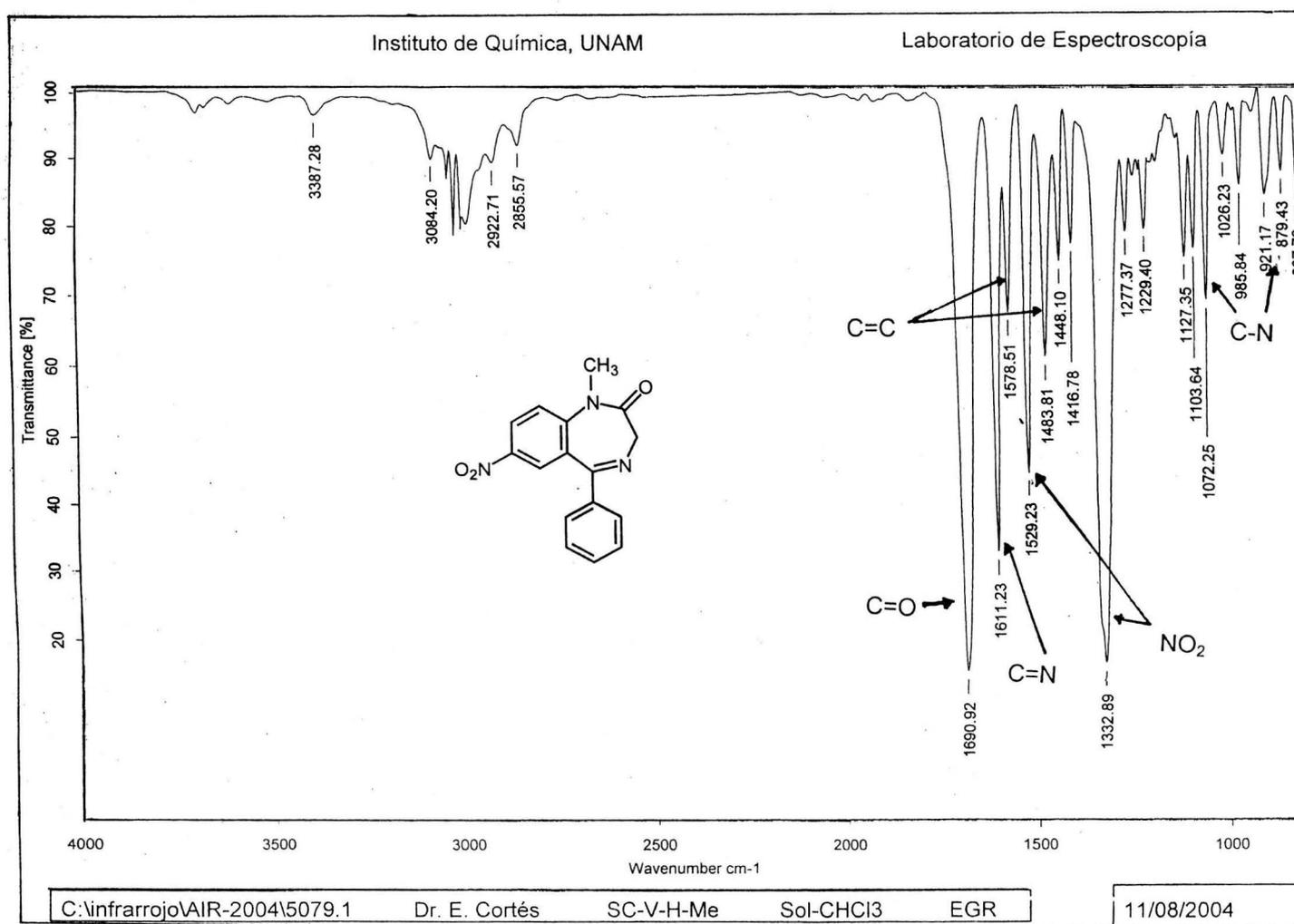
08



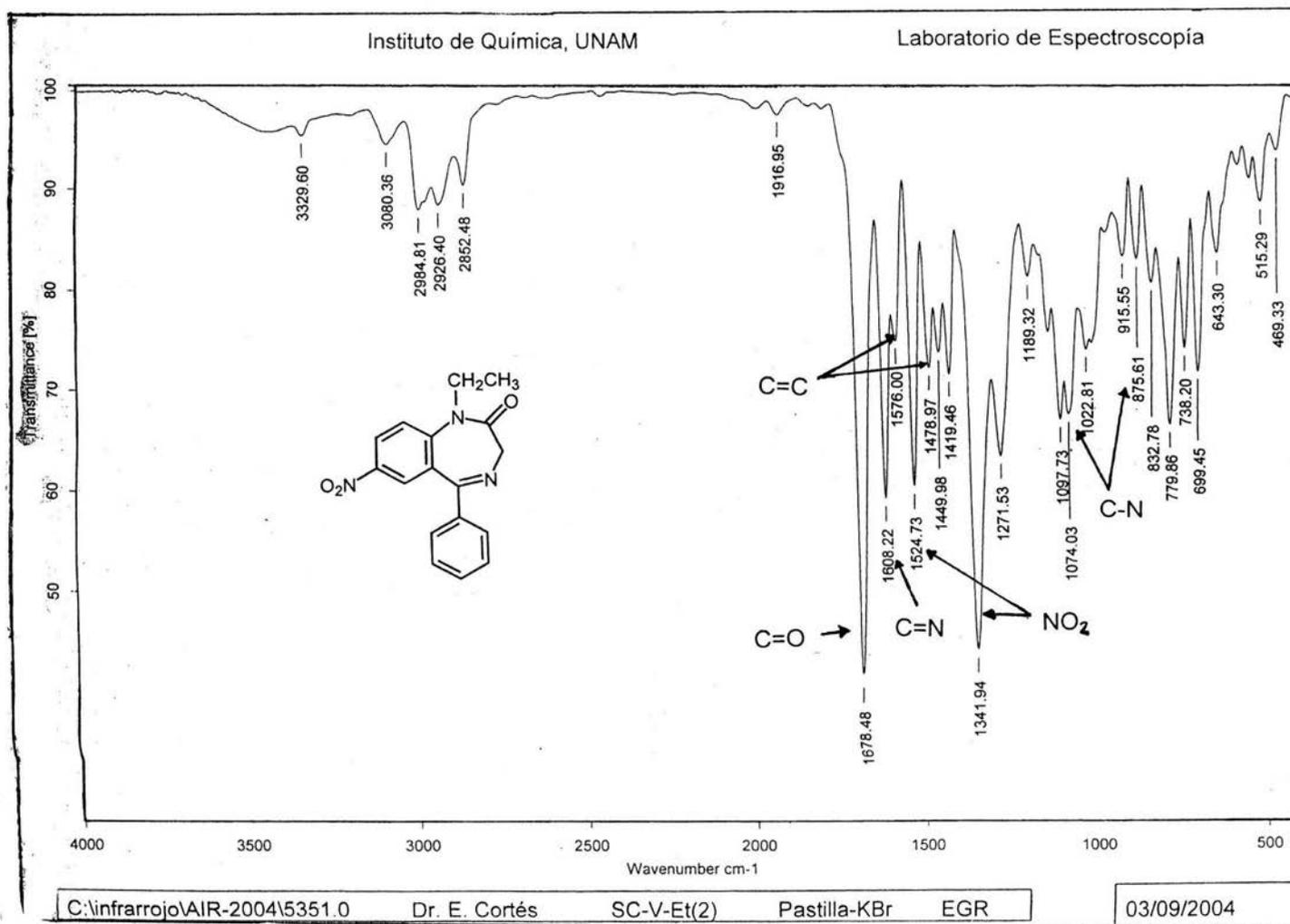
Espectro No.6: compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb)



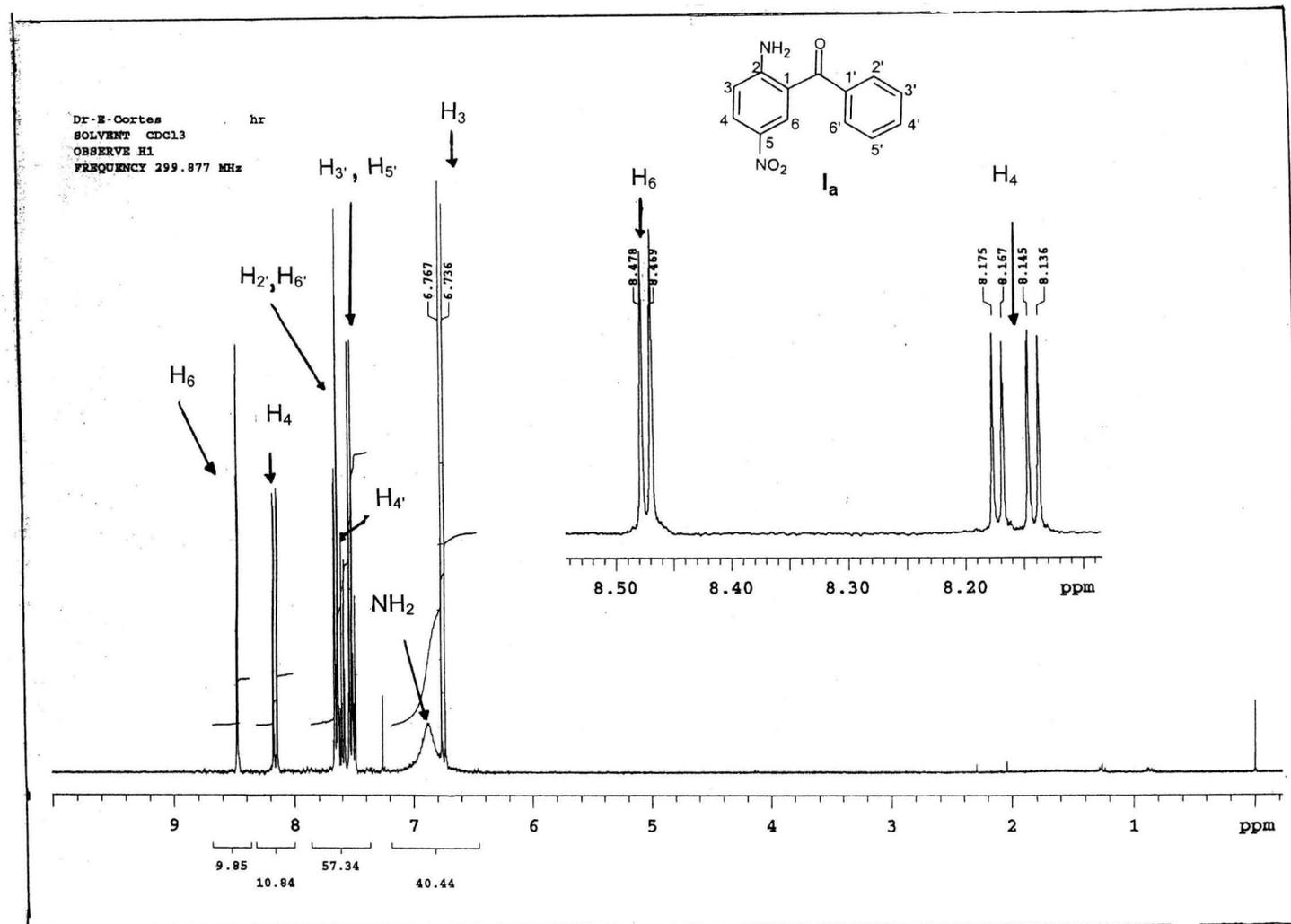
Espectro No.7: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa)



Espectro No.8: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va).



Espectro No.9: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb).



Espectro No 10: compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia)

Dr. Eduardo Cortez / Sandra Cortez

Clave: SC-II-R

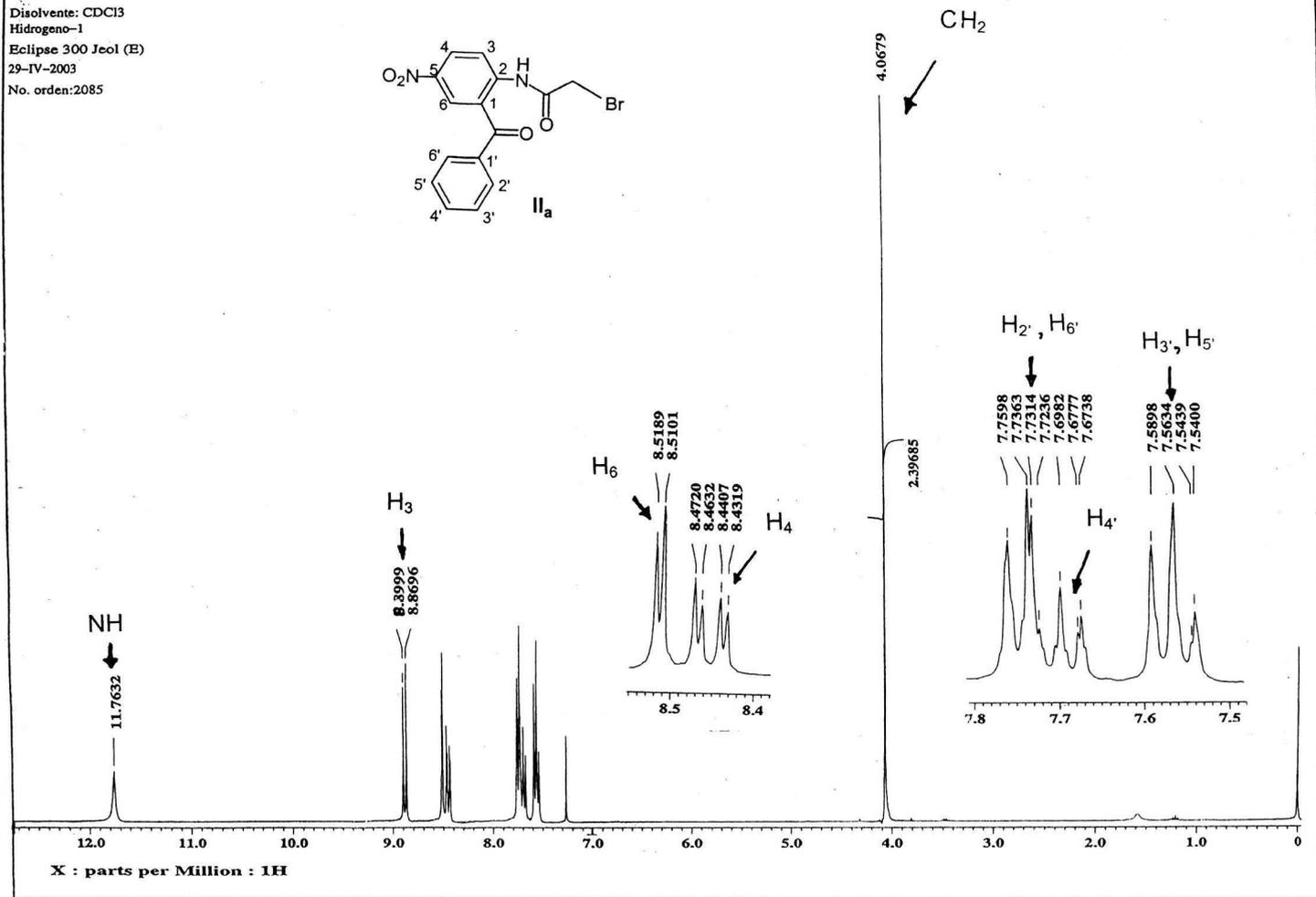
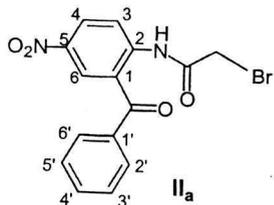
Disolvente: CDCl₃

Hidrogeno-1

Eclipse 300 Jeol (E)

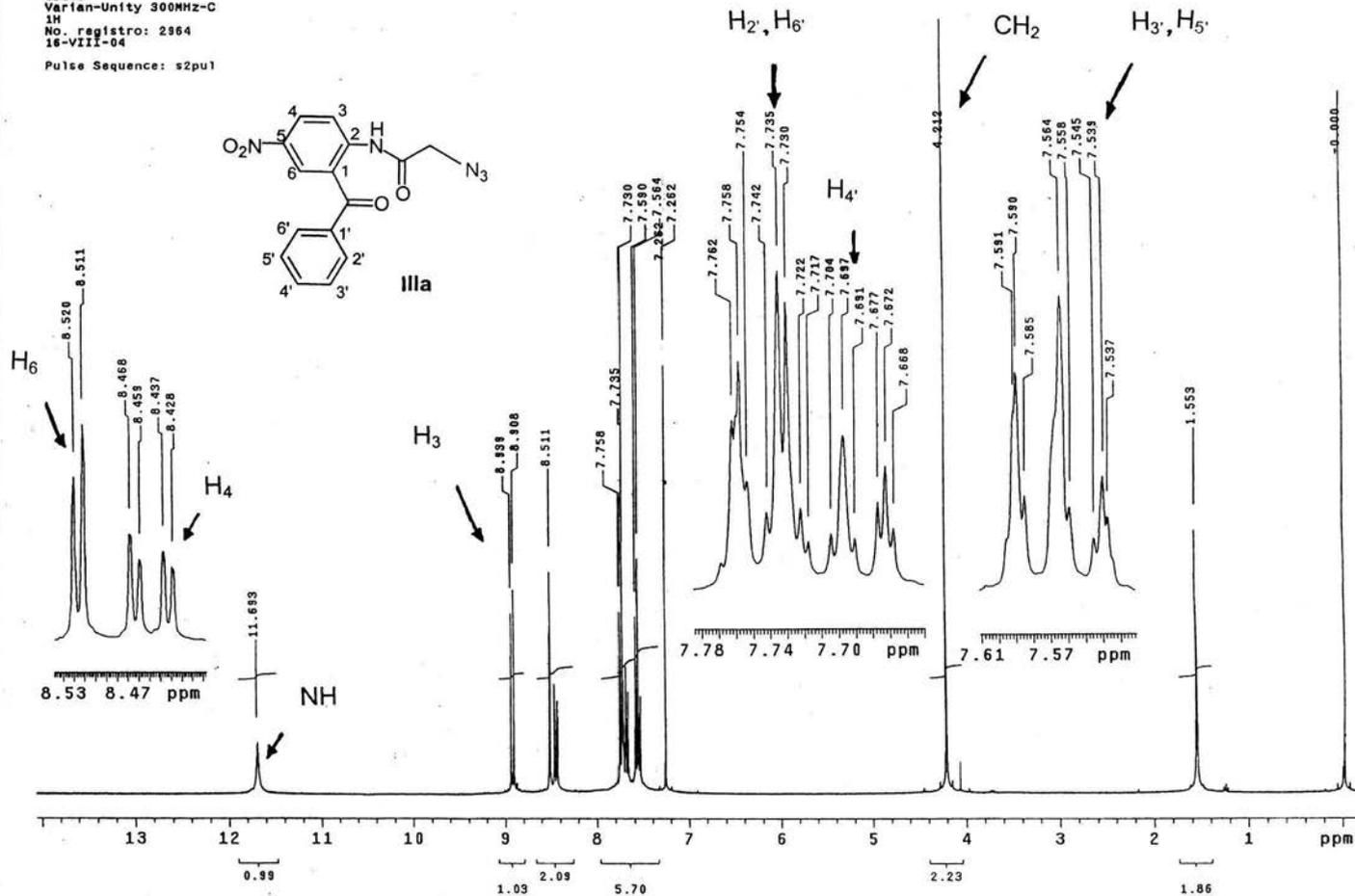
29-IV-2003

No. orden:2085



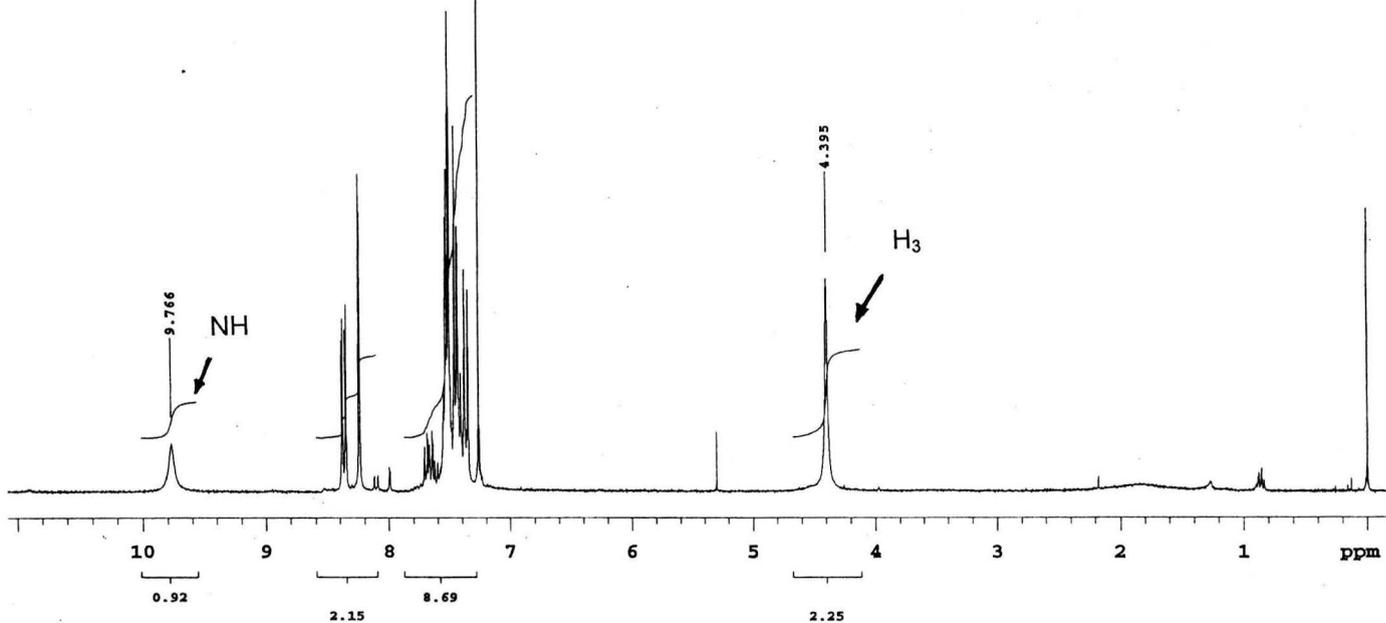
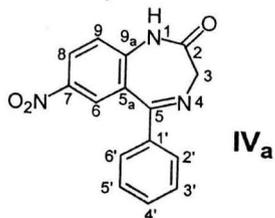
Espectro No. 11 :compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa)

Instituto de Química UNAM IZ
 Dr. Eduardo Cortes/Sandra C.
 Clave: SC-III-H
 CDCIS
 Varian-Unity 300MHz-C
 1H
 No. registro: 2964
 16-VIII-04
 Pulse Sequence: s2pul



Espectro No. 12: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa)

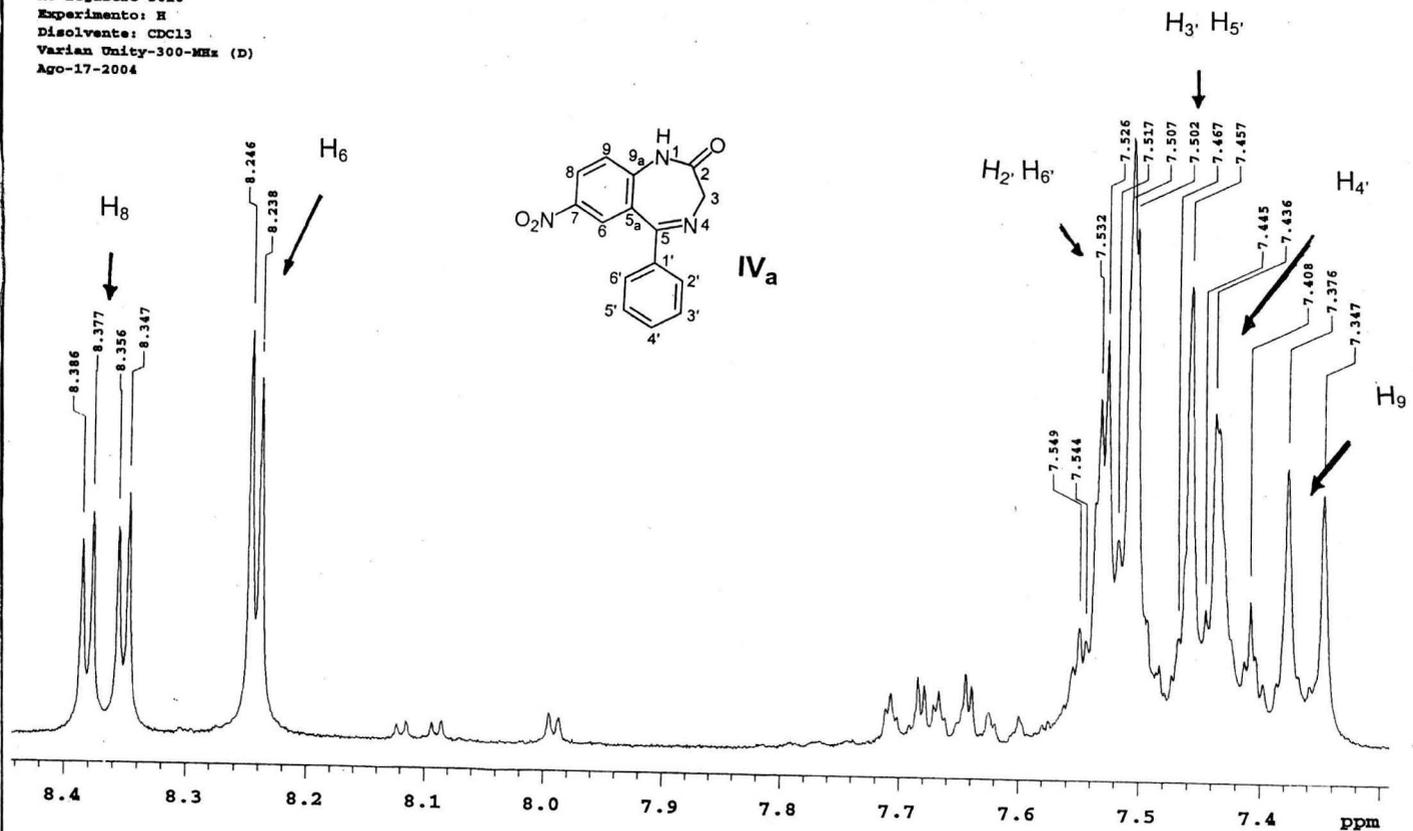
Instituto de Química. UNAM (H. Ríos)
Dr-E-Cortes/Sandra-C
Clave: SC-IV-4
No-registro 3010
Experimento: H
Disolvente: CDCl₃
Varian Unity-300-MHz (D)
Ago-17-2004



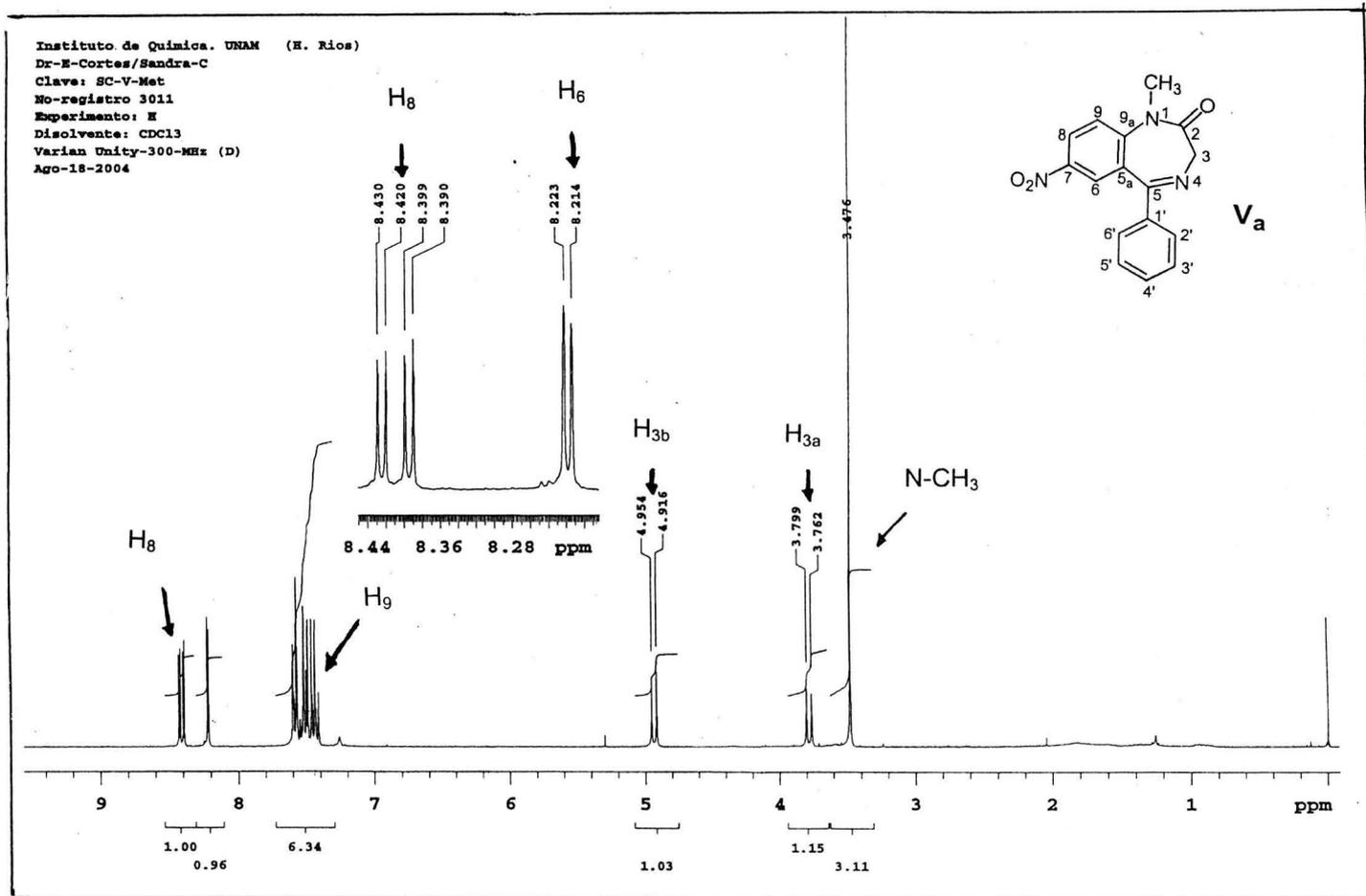
Espectro No. 13: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV_a)

Instituto de Química. UNAM (H. Ríos)
Dr-E-Cortes/Sandra-C
Clave: SC-IV-4
No-registro 3010
Experimento: H
Disolvente: CDCl₃
Varian Unity-300-MHz (D)
Ago-17-2004

Expansión del Espectro No. 13

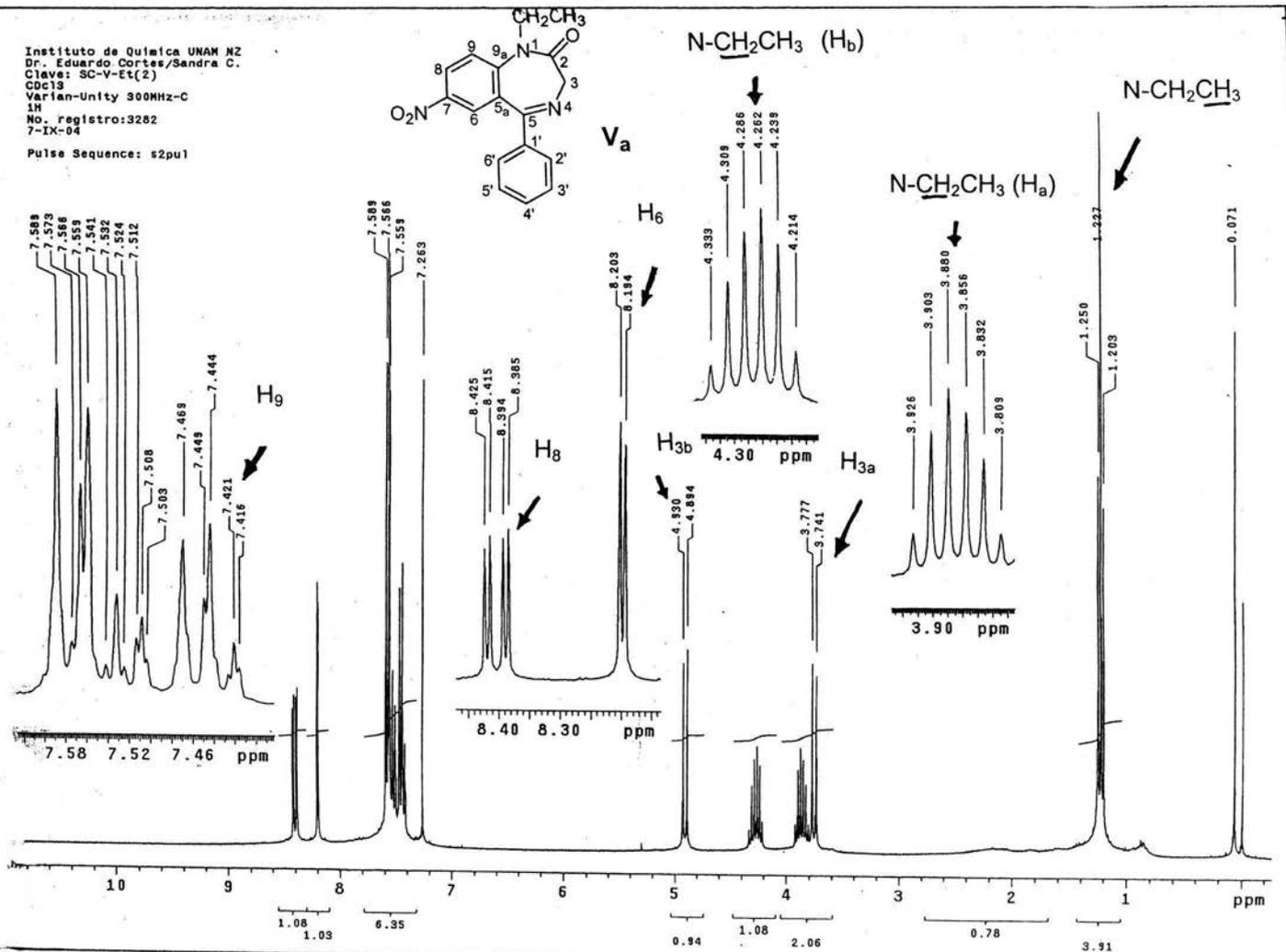


Espectro No. 13: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1.4-benzodiazepin-2-ona (IVa)



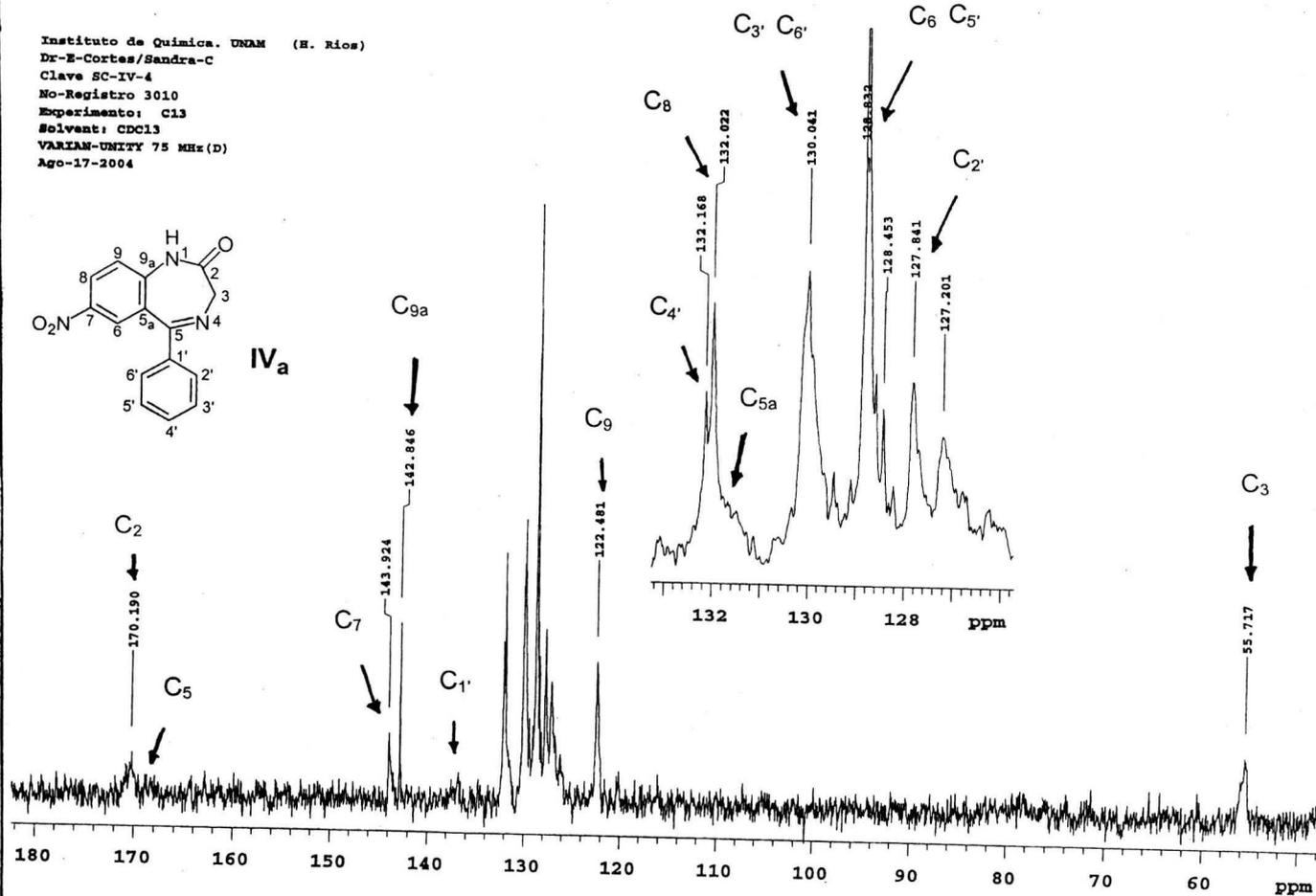
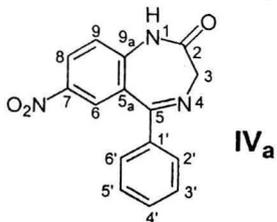
Espectro No. 14: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va).

Instituto de Quimica UNAM MZ
 Dr. Eduardo Cortes/Sandra C.
 Clave: SC-V-Et(2)
 CDCl₃
 Varian-Unity 300MHz-C
 1H
 No. registro:3282
 7-IX-04
 Pulse Sequence: s2pu1



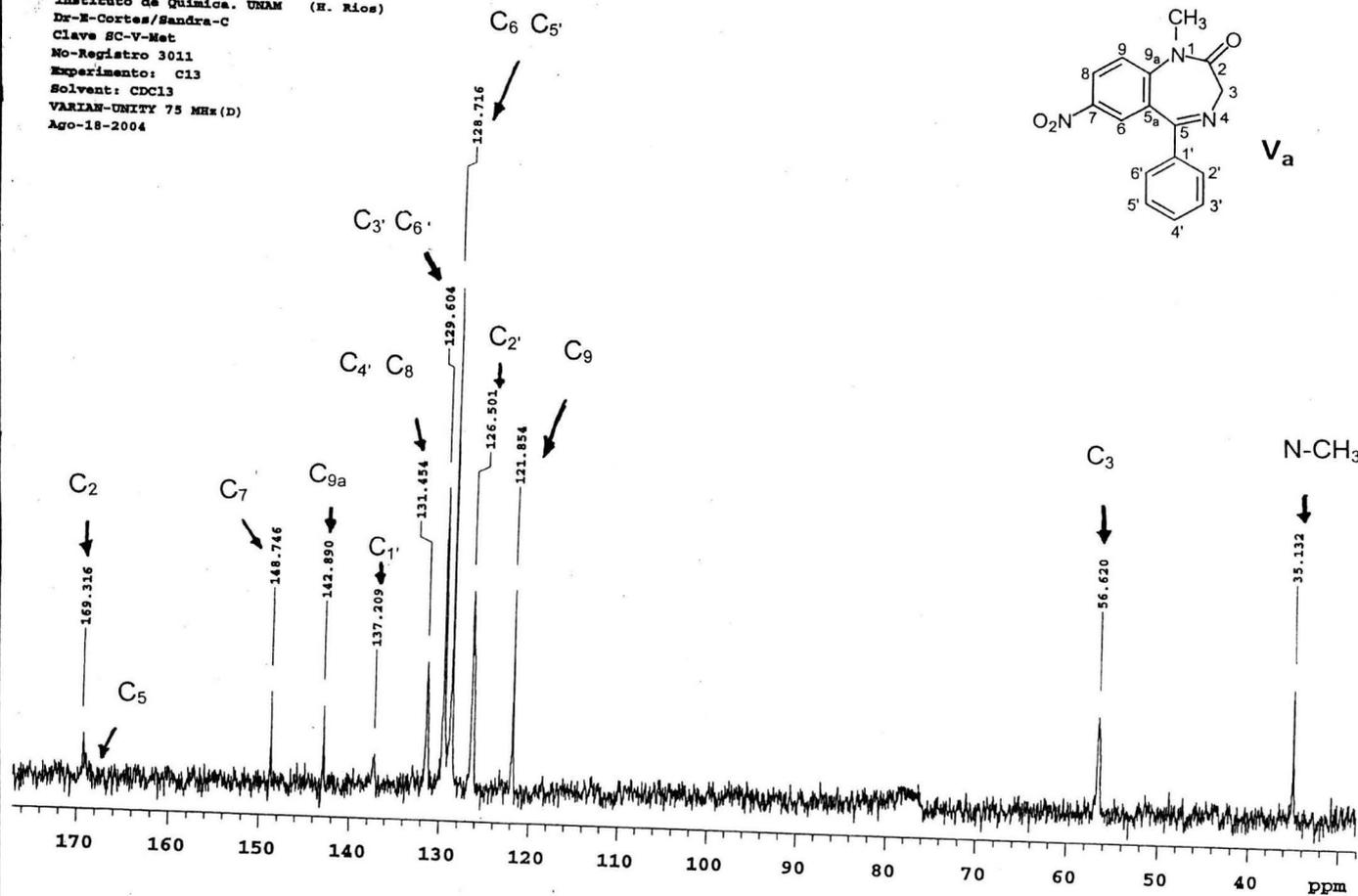
Espectro No. 15: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1.4-benzodiazepin-2-ona (Vb).

Instituto de Química. UNAM (H. Ríos)
 Dr-E-Cortes/Sandra-C
 Clave SC-IV-4
 No-Registro 3010
 Experimento: C13
 Solvent: CDCl3
 VARIAN-UNITY 75 MHz (D)
 Ago-17-2004



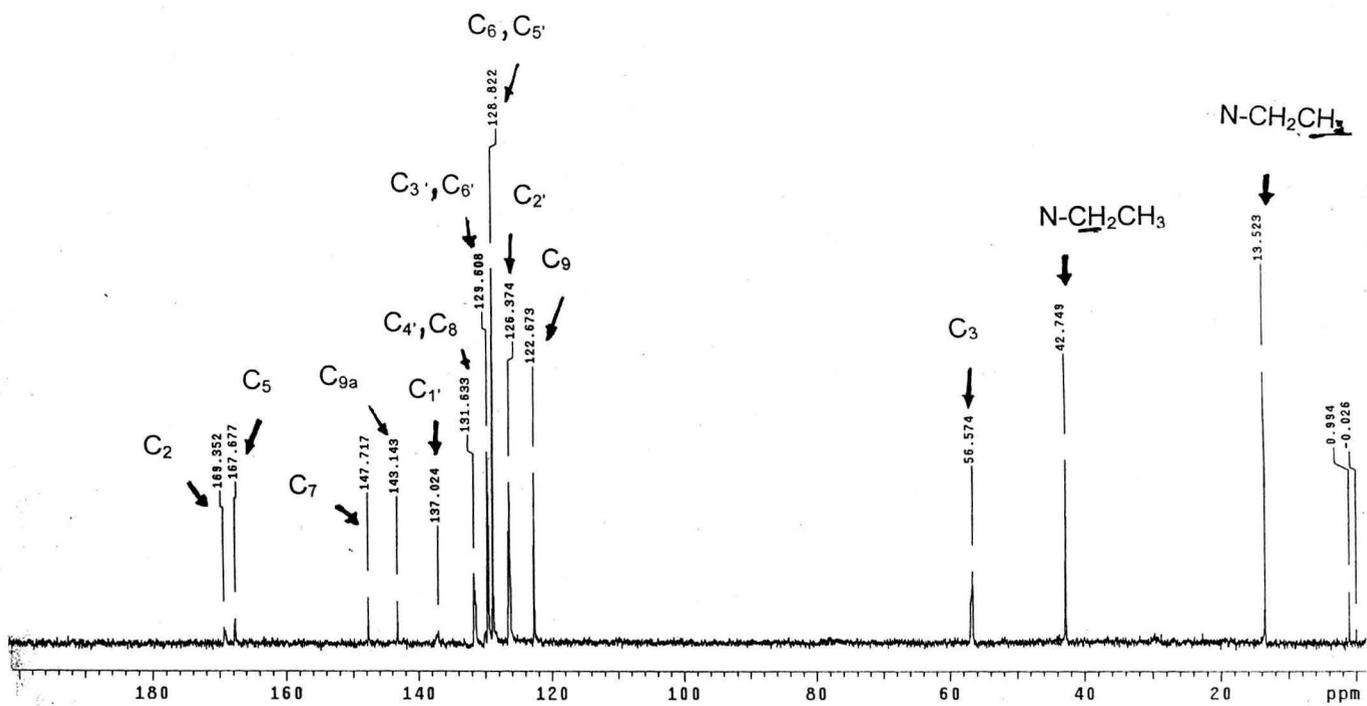
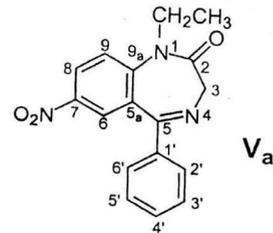
Espectro No. 16: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVa)

Instituto de Química. UNAM (H. Ríos)
 Dr.-E-Cortes/Sandra-C
 Clave SC-V-Met
 No-Registro 3011
 Experimento: C13
 Solvent: CDCl3
 VARIAN-UNITY 75 MHz (D)
 Ago-18-2004



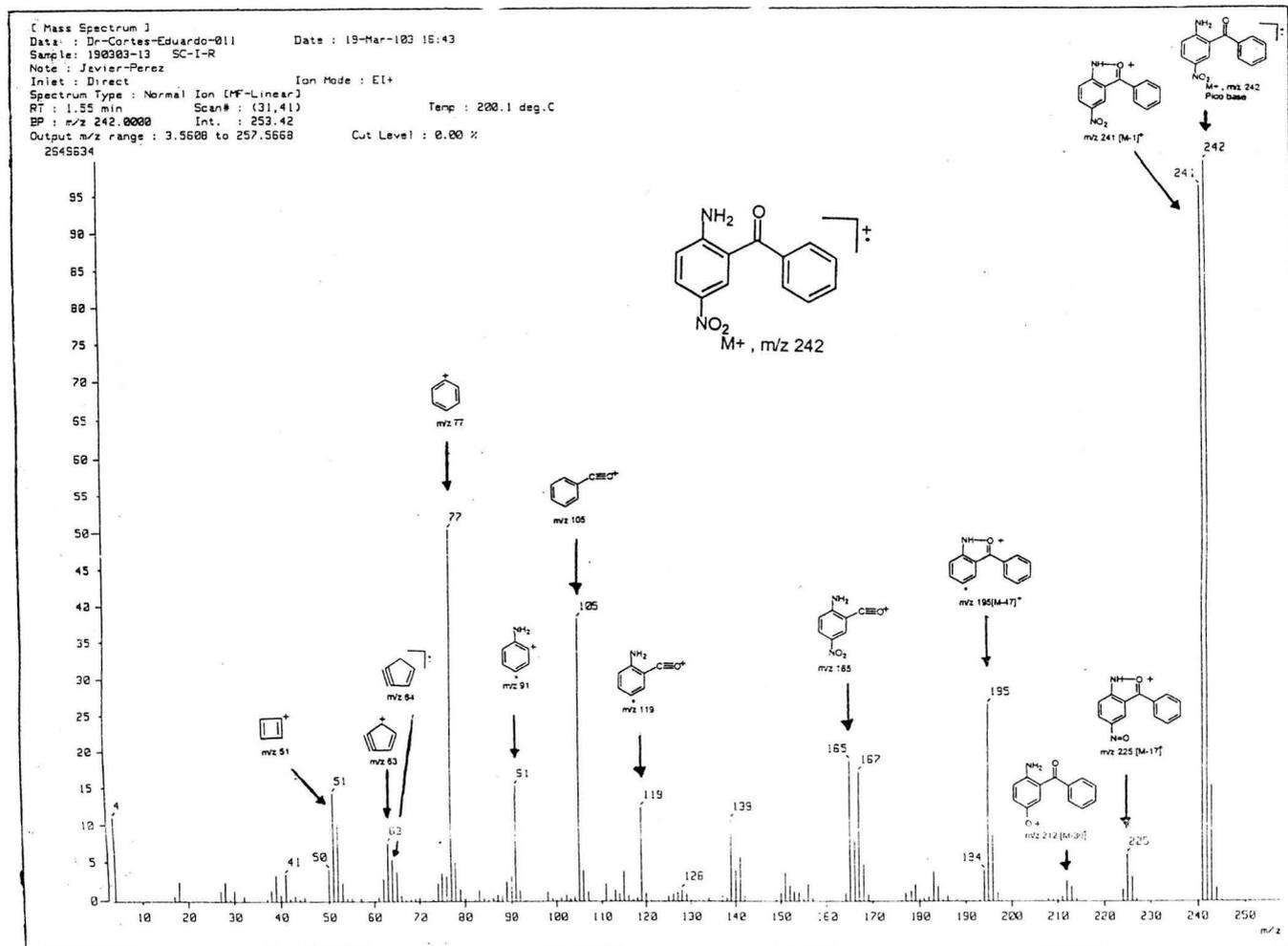
Espectro No. 17: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va).

Instituto de Química UNAM NZ
 Dr. Eduardo Cortés/Sandra C.
 Clave: SC-V-Et(2)
 CDC13
 Varian-Unity 300MHz-C
 13C
 No. registro:3282
 7-IX-04
 Pulse Sequence: s2pu1

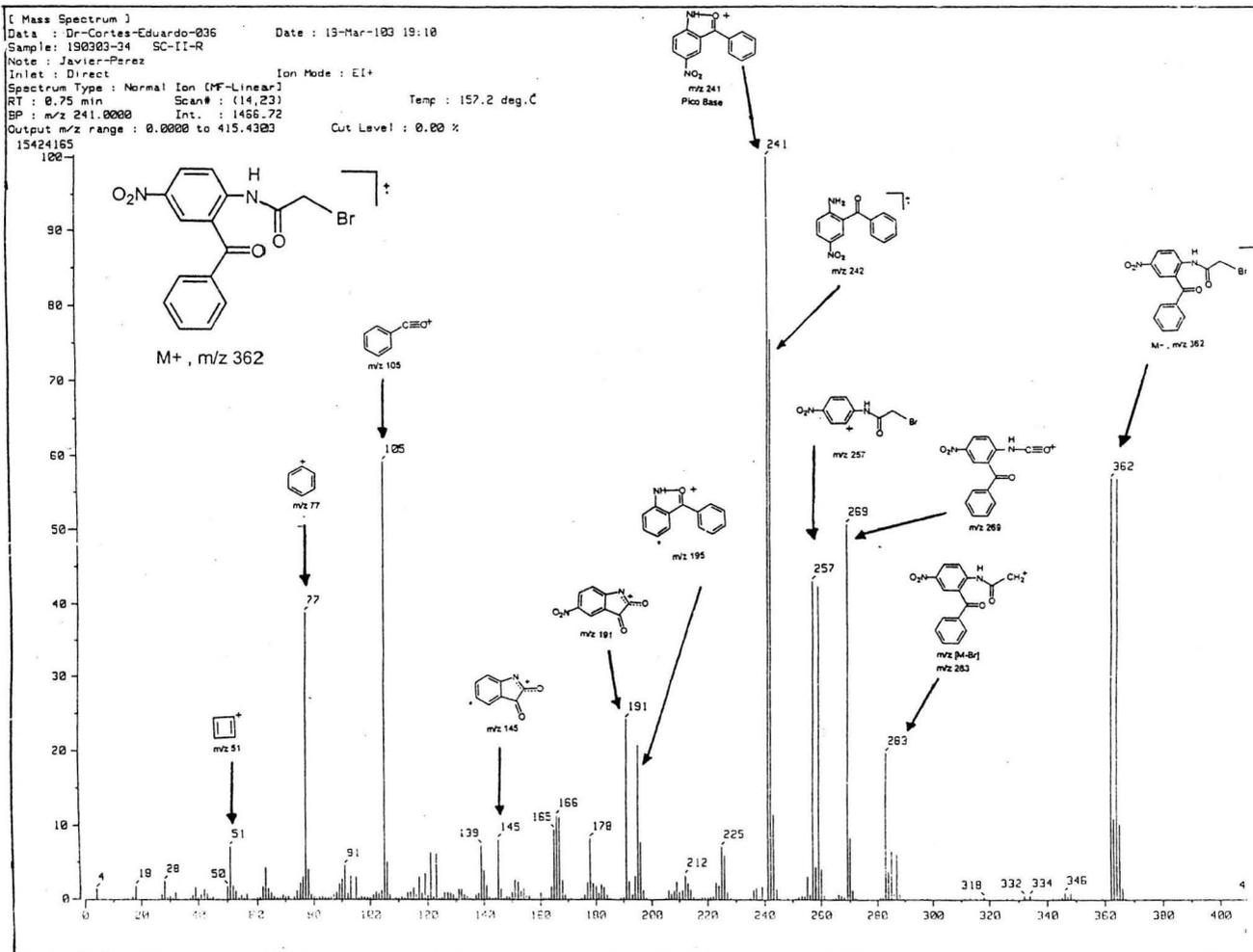


93

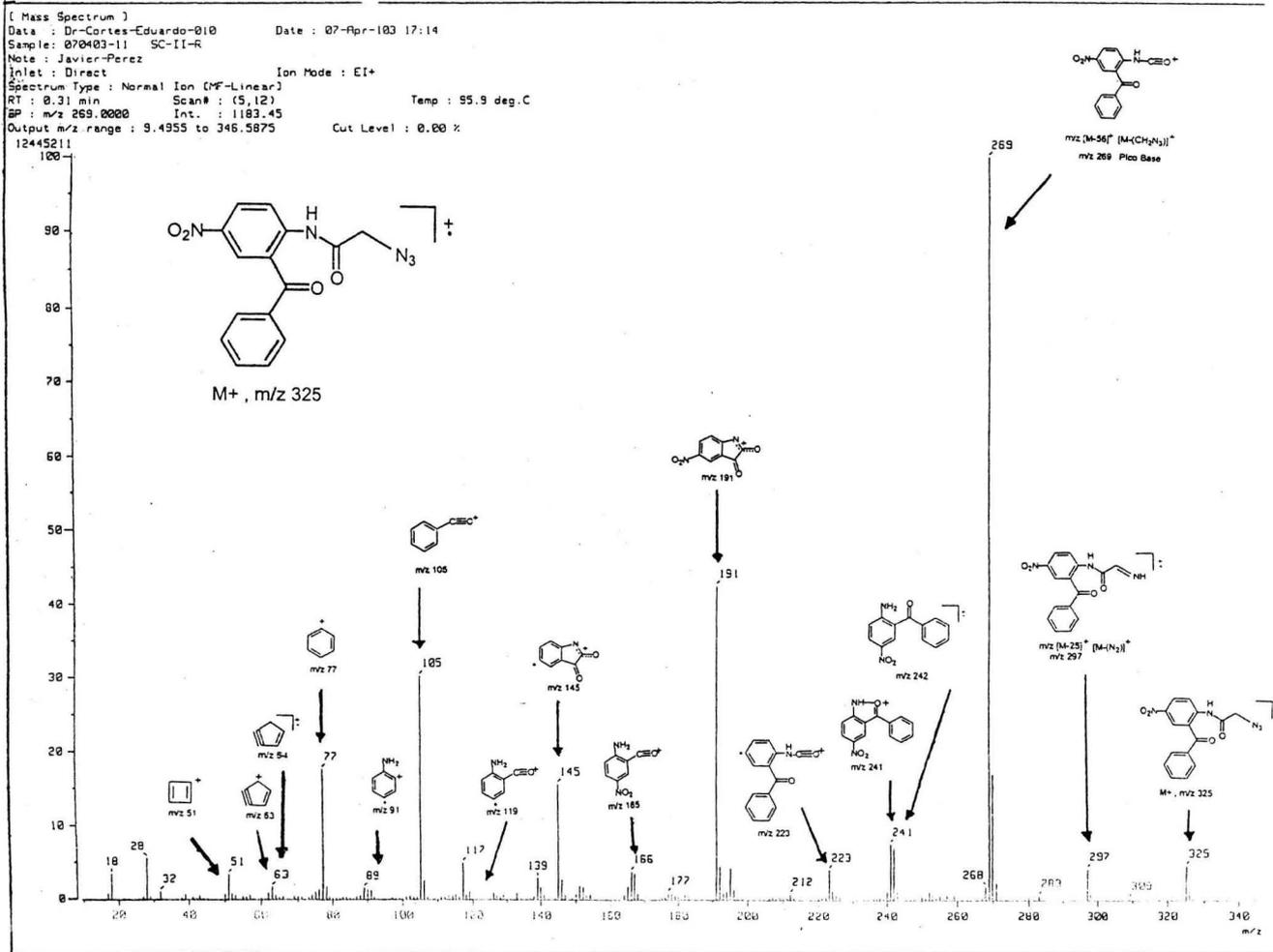
Espectro No. 18: compuesto 1-etil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Vb).



Espectro No. 19: compuesto 2-amino-5-nitrobenzofenona (Ia)

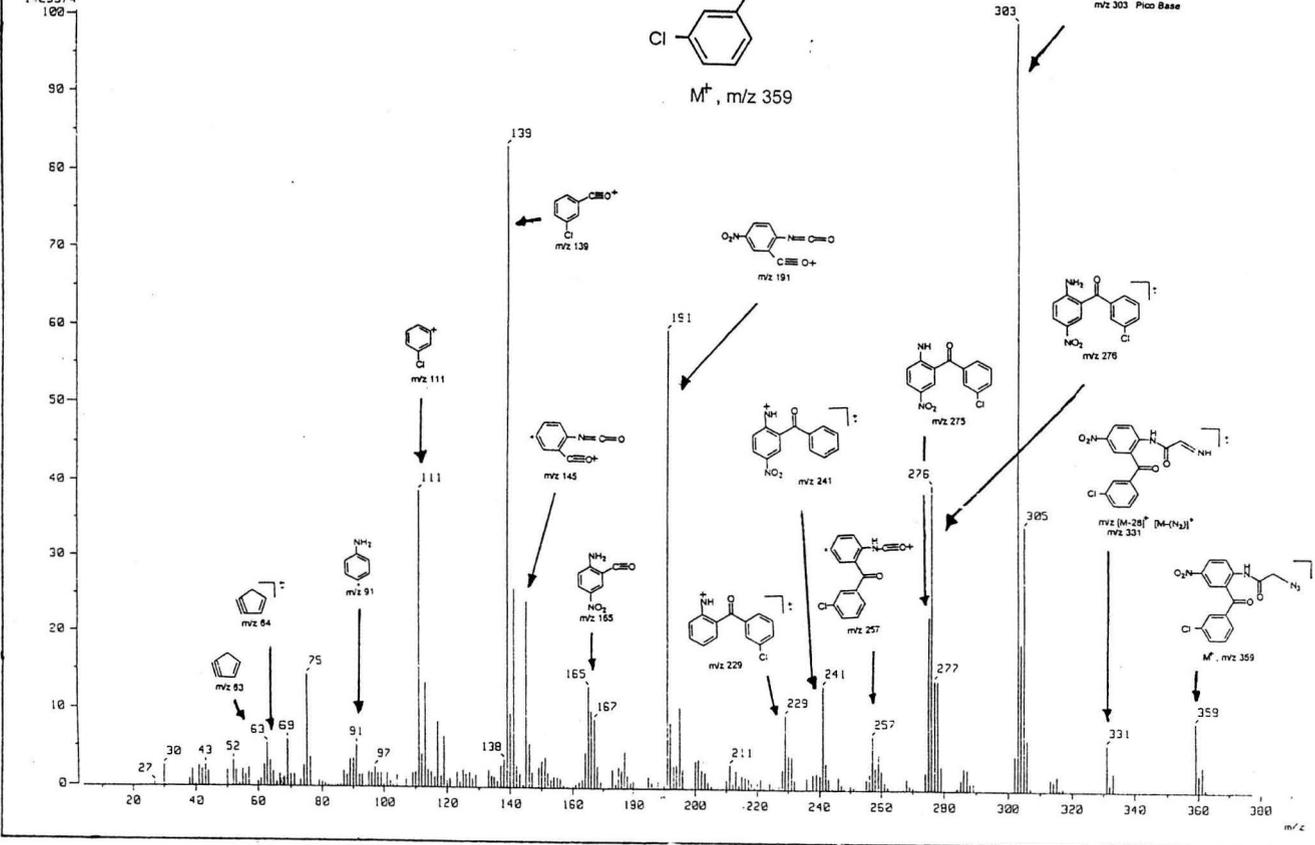
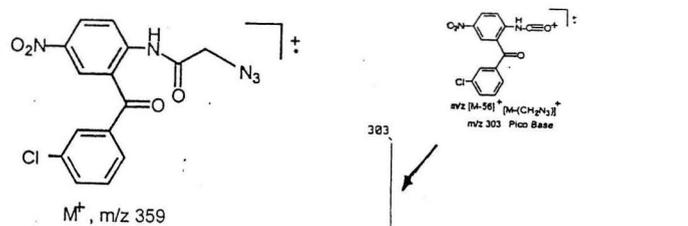


Espectro No. 21: compuesto 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIa)



Espectro No. 23: compuesto 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (IIIa)

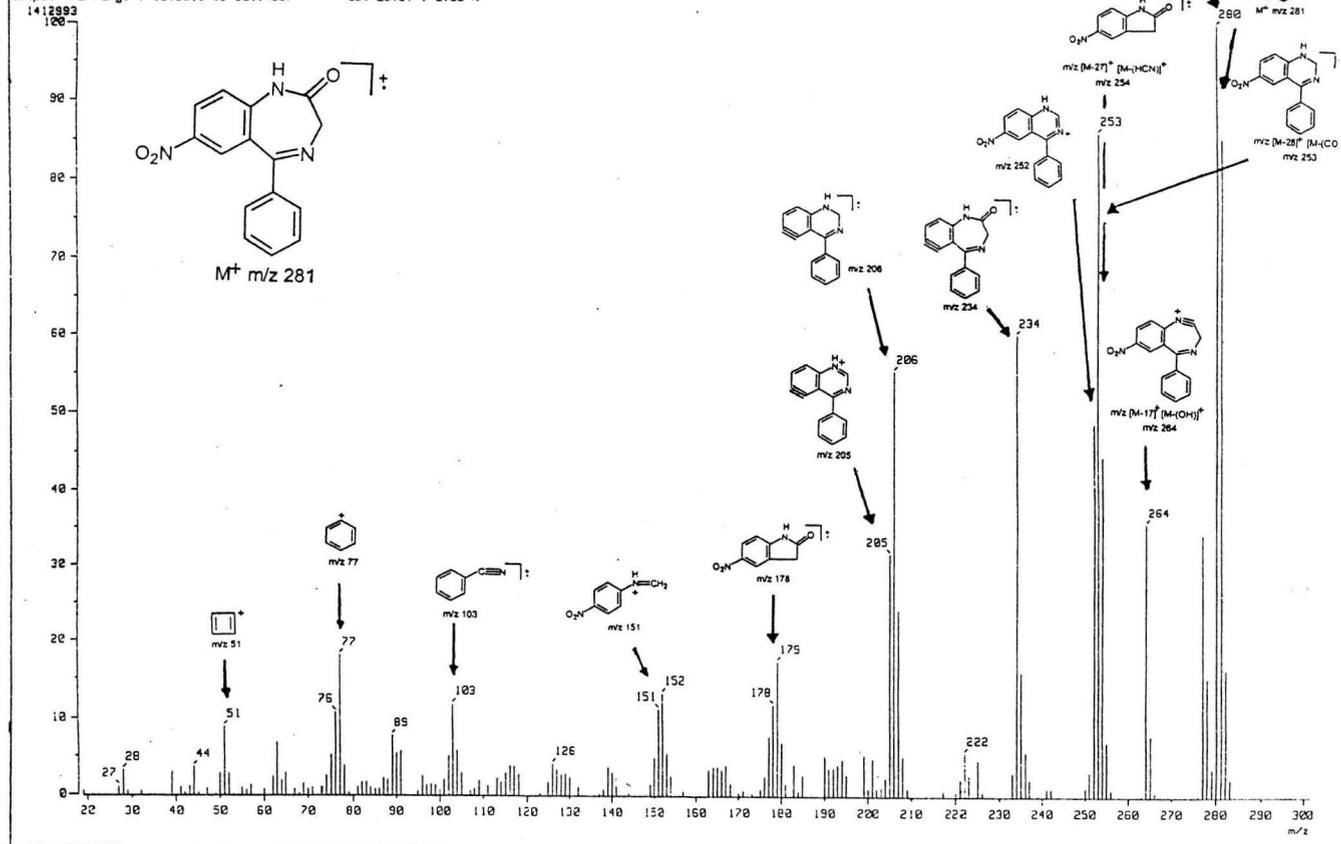
Mass Spectrum
 Date : 27-Nov-12 15:57
 Sample: CC-XI-02-SC-[[1-mC]
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
 RT : 1.85 min Scan# : (30,62)-(16,32) Temp : 273.9 deg.C
 BP : m/z 303, 2000 Inc. : 135.94
 Output m/z range : 4.1543 to 394.6588 Cut Level : 0.00 %
 1429574



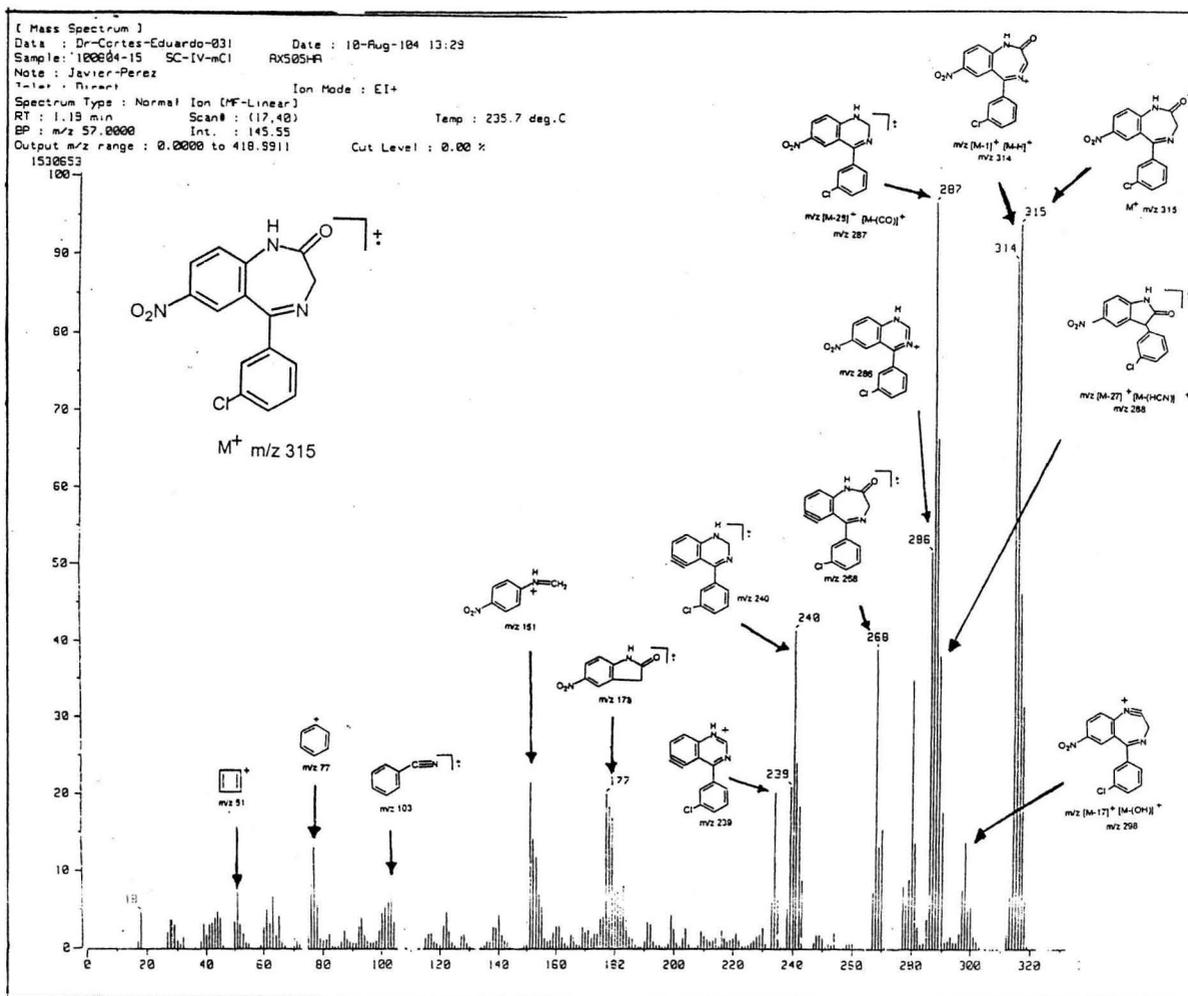
Espectro No. 24: compuesto 2-azido-5-nitro-3'-clorobenzofenona (IIIb)

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Cortes-Eduardo-049 Date : 29-Jun-104 15:44
 Sample: 250604-04 SC-IV-H RX505HA
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 1.63 min Scan# : (22,54)-(6,21) Temp : 226.7 deg.C
 BP : m/z 280.0000 Int. : 134.75
 Output m/z range : 18.9911 to 301.4837 Cut Level : 0.00 %

100

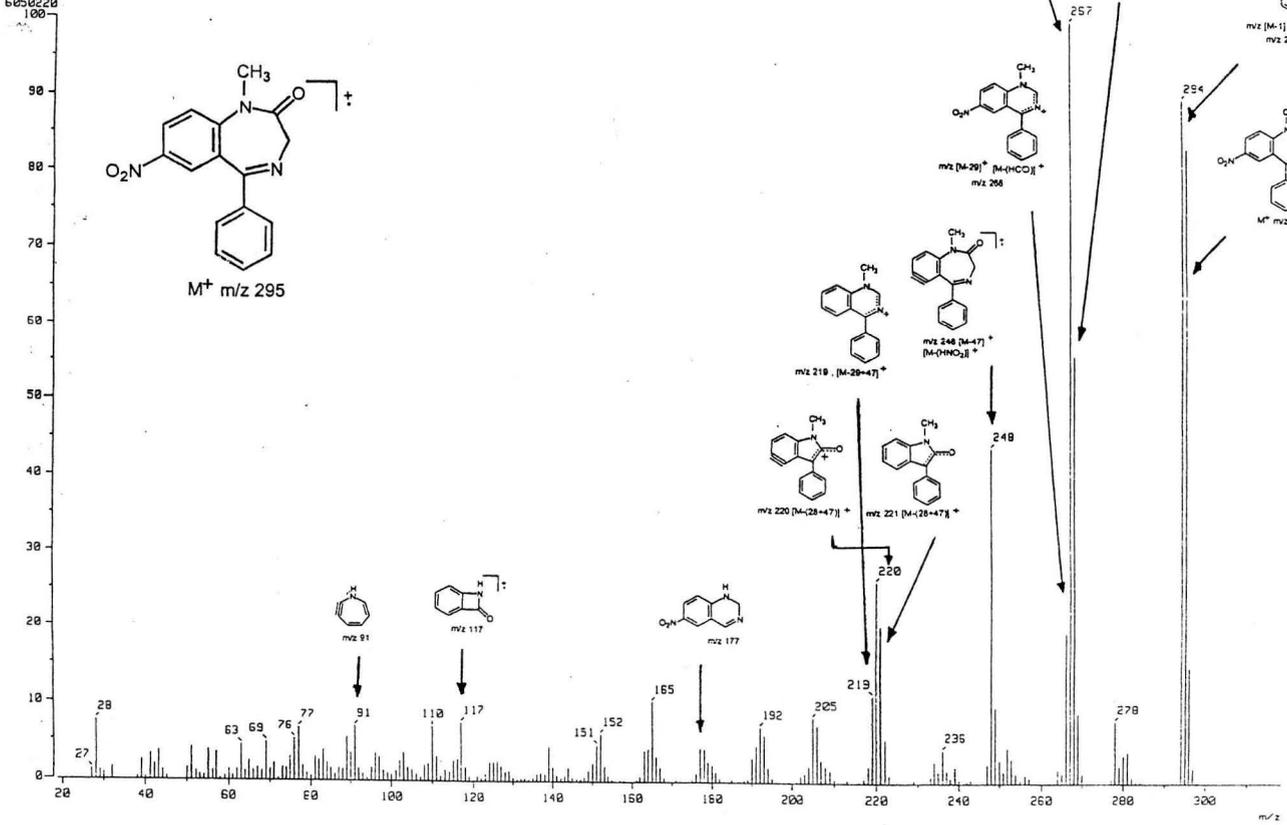


Espectro No. 25: compuesto 5-fenil-7-nitro-3H-1.4-benzodiazepin-2-ona (IVa)



Espectro No.26:compuesto 5-[3'-clorofenil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IVb)

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-060 Date : 04-Aug-104 09:46
 Sample : 040004-06 SC-V-2M(3) XF505HA
 Date : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 1.02 min Scan# : (20,29) Temp : 250.3 deg.C
 BP : m/z 257.0000 Int. : 576.99
 Output m/z range : 18.9911 to 318.1009 Cut Level : 0.00 %



102

Espectro No. 27: compuesto 1-metil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Va)

