



29
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
ZED

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LOS
DERIVADOS 2,5,5 - TRIMETIL - 9-R-4, 6- DIHIDRO -8
- ONA - (1,2,4) - TRIAZOLO - (4,3-A) - FURO -
(3,2, - C) - AZEPINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

MARIA CONCEPCION LOZADA GARCIA



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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	Prof. Gustavo García de la Mora
Vocal	Prof. Ernestina Cervera Flores
Secretario	Prof. Eduardo Cortés Cortés
1er. suplente	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
2do. suplente	Prof. Fernando León Cedeño

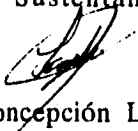
Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química U. N. A. M.

Asesor del tema:


Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:


María Concepción Lozada García

La presente tesis se realizó en el área de investigación en síntesis orgánica heterocíclica y espectrometría de masas del INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, bajo la dirección del Dr. en química orgánica Eduardo Cortés Cortés.

Este trabajo se presentó en el XXXI Congreso Mexicano de Química celebrado en la ciudad de Mazatlán, Sinaloa en el mes de septiembre de 1995 y en el tercer Congreso Panamericano de Química celebrado en San Juan, Puerto Rico en septiembre de 1995.

A mis padres Angela García Várgaz y Jesús Lozada Barrera por todo su amor, apoyo y paciencia a lo largo de todos mis estudios.

A mis hermanos Toña, Anel, Emma y Jesús, a mi cuñado Memo y a mis sobrinos; a cada uno de ellos por todo el cariño y la ayuda que me brindan.

A Noé Velásco Hdez.

A Maricela Díaz O. y Mónica Juárez V. por la amistad que nos une.

Al Dr. Eduardo Cortés C. por todo el apoyo que he recibido de él y por la confianza que tuvo en mi para la realización de ésta tesis.

A Eleazar Salazar P. y a Miguel Gamma G. quienes me auxiliaron en la redacción y elaboración de ésta tesis.

A todos y cada uno de mis compañeros de laboratorio y a la gente del Instituto de Química por los momentos agradables que hemos tenido y por la ayuda que me han brindado en la realización de mi tesis.

CONTENIDO:

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

OBJETIVOS

PARTE EXPERIMENTAL

- A) Metodología de la síntesis
- B) Obtención de los compuestos
- C) Análisis
- D) Resultados
- E) Discusión de espectros

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

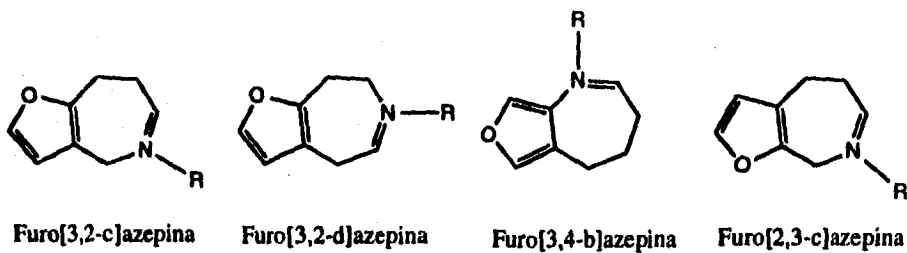
INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos son de gran importancia tanto por el estudio de su química, como por su interés en la industria farmacéutica. Se han sintetizado nuevos sistemas heterocíclicos, en los que están fusionados anillos heterocíclicos diferentes y que tienen aplicación como fármacos, colorantes, productos fotográficos y muchos otros productos de la industria química.

Uno de los primeros compuestos orgánicos con actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central data de la década de los años sesenta, comercialmente se conoce con el nombre de Librium y posee como componente activo una benzodiazepina; actualmente éstos sistemas benzodiazepínicos son los componentes activos de productos farmacéuticos con gran actividad. Es importante destacar que la fusión de un anillo de triazolo a un sistema benzodiazepínico aumenta la actividad farmacológica de éstas últimas como es el caso de los compuestos alprozolan² y triazolam.³

Se ha encontrado que las furoazepinas presentan actividad farmacológica ya sea como analgésicos, tranquilizantes o bactericidas; éstos compuestos tienen en su estructura la fusión de un anillo furánico con una azepina.

Hasta 1984 sólo se habían reportado cuatro tipos de sistemas furoazepínicos⁴:



Actualmente se conocen otros sistemas furoazepínicos como el furo[2,3-b]-azepina y furo[2,3-d]-azepina, los cuales se describen posteriormente; sin embargo, la información encontrada acerca de éstos sistemas aún es muy escasa, razón por la cual es importante la síntesis de nuevos derivados que puedan presentar actividad farmacológica.

PARTE TEORICA

Los primeros antecedentes acerca de las furoazepinas datan de 1973, cuando se sintetizaron nuevas estructuras derivadas de azepinas, las cuales presentaron actividad antimicrobiana.⁵

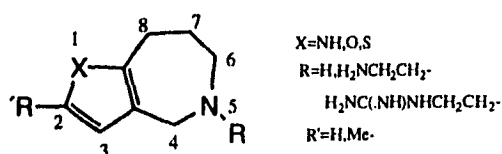


figura 1

En 1975 se informa la síntesis de nuevos derivados de furoazepinas que presentan actividad farmacológica contra *Staphilococcus aureus* y *Salmonella gallinarium*.⁶

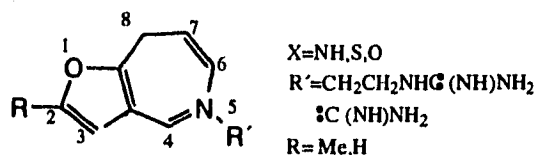


figura 2

Ese mismo año también se describe la síntesis de otros derivados, cuya variante es que el sustituyente se encuentra en las posiciones dos y cuatro; los cuales además de presentar actividad farmacológica contra *Staphilococcus aureus* y *Salmonella gallinarium*, también afectan otros microorganismos como *Miobacterium smegmatis* y *Streptococcus fecalis*.⁷

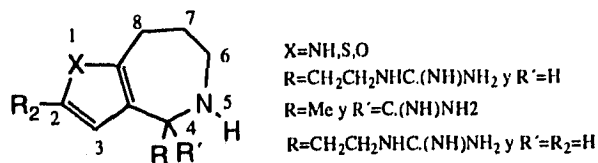


figura 3

En 1976 se informa una nueva ruta de síntesis, obteniéndose diferentes derivados con sustituyentes en las posiciones dos y cinco, se encontró que éstos compuestos pueden usarse como analgésicos y tranquilizantes.⁸

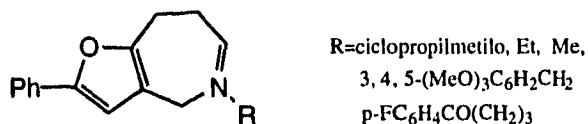


figura 4

Un año más tarde se describe la síntesis de derivados nitrados de furoazepinonas, los cuales tienen efectos antimicrobiales contra *Staphilococcus london*.⁹

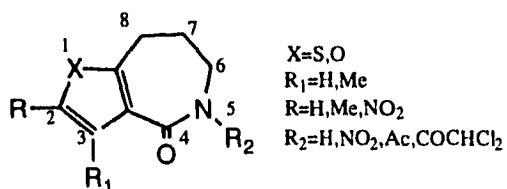
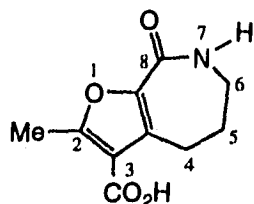


figura 5

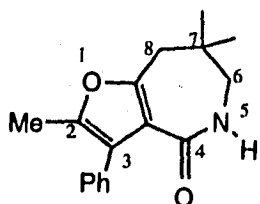
En 1978 se sintetizan derivados del sistema furo-[3,2-c]-azepinas.¹⁰



4-H-3-ac. carboxílico- 5, 6, 7, 8-tetrahidro-
2-metil-8-oxo-furo-[2,3-c]-azepina

figura 6

Posteriormente en 1981 se informa la síntesis del sistema furo-[3,2-c]-azepina, cuyos derivados sintetizados probaron tener actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central.¹¹

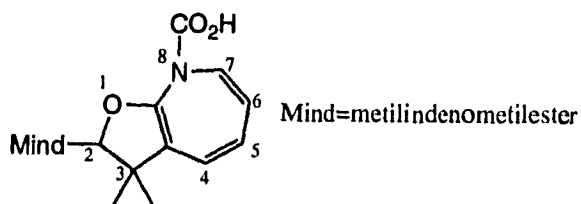


4-H-2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahidro-2,7,7-
trimetil-3-fenil-furo-[3,2-c]azepin-4-ona

figura 7

Los derivados con éteres insaturados mostraron generalmente marcada depresión muscular sobre el sistema nervioso central del ratón, en tanto que sus productos de reordenamiento sólo son calmantes débiles.

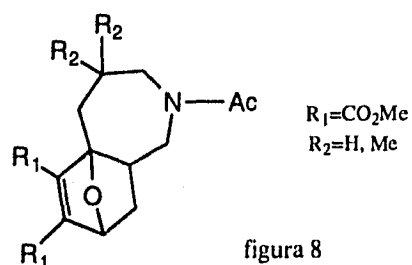
Ese mismo año se sintetiza el sistema furo-[2,3-b]-azepina, sin mencionar si tiene o no actividad farmacológica.¹²



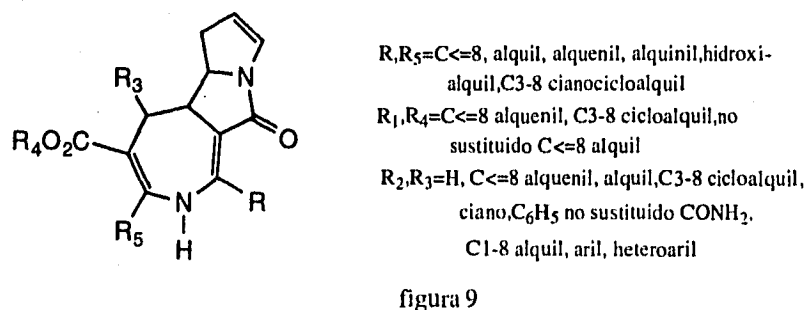
Mind=metilindenometilester

figura 8

En 1982 se sintetizan otros derivados del sistema furo-[3,2-c]-azepina¹³.



Y no es hasta 1985 cuando se encuentra la preparación del nuevo sistema furoazepínico furo-[3,4-c]-azepina, éstas dihidroazepinas se utilizan como canales bloqueadores de calcio.¹⁴



En 1989 se obtienen derivados del sistema Furo[3,4-b]-azepina, además, se obtuvieron datos acerca de la estructura cristalina de éste sistema.¹⁵

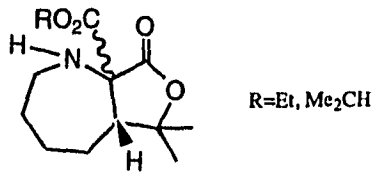


figura 10

En 1990 se informa la síntesis de derivados del sistema[3, 4-d]-azepina, el cual muestra inhibición del enlace muscimol a sitios GABA en membranas cerebrales del ratón a una concentración 2.1×10^{-6} M.¹⁶

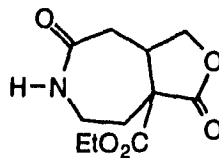


figura 11

Un año más tarde, en 1991 se informa la síntesis de derivados furo-[2,3-d]-azepina, desarrollando nuevos agentes para el tratamiento de desórdenes en el sistema nervioso central.¹⁷

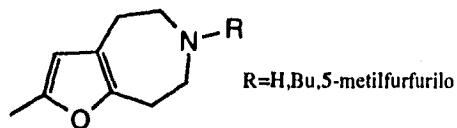


figura 12

En 1993 se describe la síntesis de otros derivados del sistema furo-[3,2-c]-azepina.¹⁸

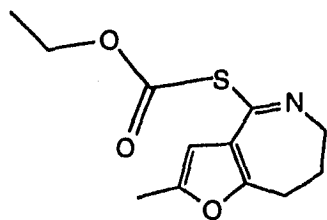


figura 13

La última referencia es de 1994 cuando se informa la síntesis de nuevos derivados del sistema furo-[3, 2-c]-azepina, donde además se realiza un estudio de la espectrometría de masas de los derivados sintetizados.¹⁹

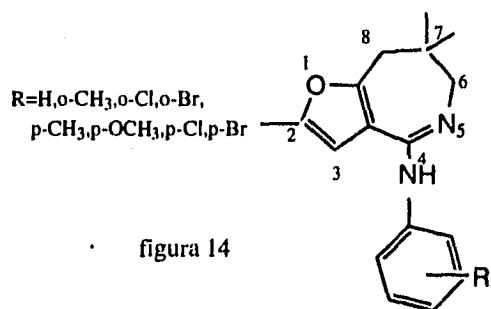


figura 14

En cuanto al anillo triazolo se ha encontrado que cuando está fusionado a un sistema benzodiazepínico aumenta la actividad farmacológica de éstos sistemas como en el caso de derivados [1,2,4]-triazolo-[5,1-a][2,4]-benzodiazepina, los cuales presentan propiedades antiinflamatorias y ansiolíticas²⁰ y como sedantes del sistema nervioso central.²¹

Por tal motivo se considera de gran importancia la síntesis de nuevos derivados furoazepínicos, cuyo sistema esté fusionado a un anillo triazolo del cual se tienen antecedentes farmacológicos, para posteriormente probar si la actividad farmacológica de éstos derivados aumenta y si tienen menos efectos colaterales con respecto a otros fármacos.

Cabe mencionar que el estudio de espectrometría de masas de los sistemas furoazepínicos es casi nulo, lo cual marca un punto importante en la investigación de éstos derivados.

OBJETIVOS

1. Sintetizar nueve derivados del sistema 2, 5, 5-trimetil-9-R-4, 6-dihidro-8-ona-[1, 2, 4]-triazolo-[4, 3-a]-furo-[3, 2-c]-azepinas.
2. Caracterizar éstos nuevos compuestos con apoyo de diferentes técnicas espectroscópicas como son: infrarrojo, RMN ^1H y espectrometría de masas.
- 3.- Elucidar los mecanismos y el patrón general de fragmentación de dichos compuestos.

PARTE EXPERIMENTAL

Metodología para la síntesis de los derivados furoazepínicos:

La obtención de los productos finales se llevo a cabo por una síntesis de ocho pasos:

paso 1 : empezando con dimedona y cloroacetona, calentando a reflujo durante dos horas, filtrando la mezcla de reacción y destilando a presión reducida el filtrado; posteriormente es tratada con una solución de NaOH al 30% y se extrae con diclorometano, finalmente se concentra y se recrystaliza de diclorometano-hexano, obteniendo cristales con un punto de fusión de $135-137^{\circ}\text{C}$ y un rendimiento del 50%.

paso 2: el 2-(2-oxopropil)-5, 5-dimetilciclohexan-1, 3-diona obtenida es tratada con ácido polifosfórico calentando por 30 min a 120-128°C, obteniendo un precipitado de color café claro con punto de fusión de 73-75°C y un rendimiento del 81%.

paso 3: el 2, 6, 6-trimetil-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzofurano obtenido del paso 2 se trata con clorhidrato de hidroxilamina en una solución acuosa de NaOH al 10% calentando durante 35 min. a vapor, por último se extrae con diclorometano y se concentra, se obtuvo un semisólido con un rendimiento del 95%

paso 4: a la oxima obtenida se le hace reaccionar con ácido polifosfórico calentando durante 25 min. a 120-130°C, dejando enfriar la reacción posteriormente se le agrega hielo acuoso y carbonato de sodio, extrayendo exhaustivamente con diclorometano y se concentra, el producto se purifica por cromatografía de gel de sílice, se obtuvieron unos cristales blancos de punto de fusión 108-109°C y un rendimiento del 60%.

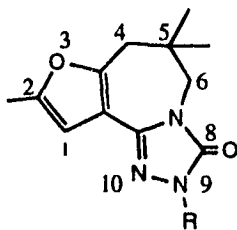
paso 5: el 2, 7, 7-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-4H-furo-[3, 2-c]azepin-4-ona se calienta a reflujo con el reactivo de Laweson en atmósfera inerte (nitrógeno), el producto obtenido se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniendo unos cristales ligeramente amarillos con un punto de fusión de 190-191°C y un rendimiento del 81%.

paso 6: el 2, 7, 7-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-4H-furo-[3, 2-c]azepin-4-tiona se pone a reflujo con NaH y CH₃I durante 6 hrs. al producto obtenido se pasa por cromatografía de sílica gel, obteniendo un sólido de punto de fusión de 60-61 °C y un rendimiento del 70%.

paso 7: la 6H, 2, 7, 7-trimetil-4-metiltio-7, 8-dihidrofuro[3, 2-c]azepina se mezcla con carbazato de etilo en etanol absoluto y se pone a reflujo durante 48 hrs., el solvente se destila a presión reducida, se obtiene un precipitado con un punto de fusión de 233-235 °C y un rendimiento del 51%.

paso 8: el 2, 5, 5-trimetil-4, 6-dihidro-8-ona-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a]furo[3, 2-c] azepina se trata con NaH en atmósfera de nitrógeno a reflujo y con los respectivos haluros de alquilo, alilo y fenilo; obteniendo cristales de punto de fusión definido; todos estos compuestos finales son caracterizados por la espectroscopía correspondiente.

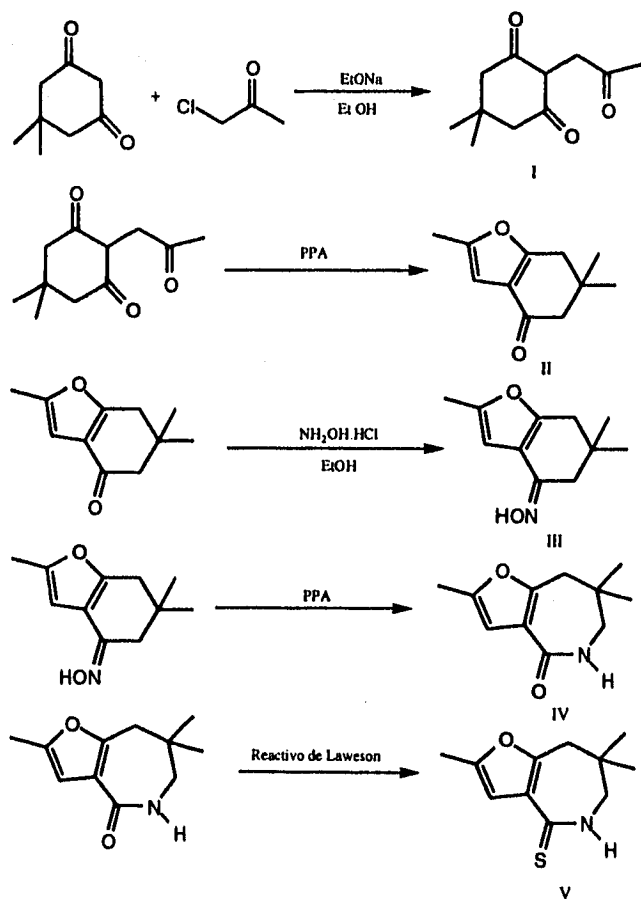
Los derivados 2,5,5-trimetil-9-R-4,6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepina (figura 1) fueron obtenidos mediante la ruta de síntesis propuesta en el Esquema 1

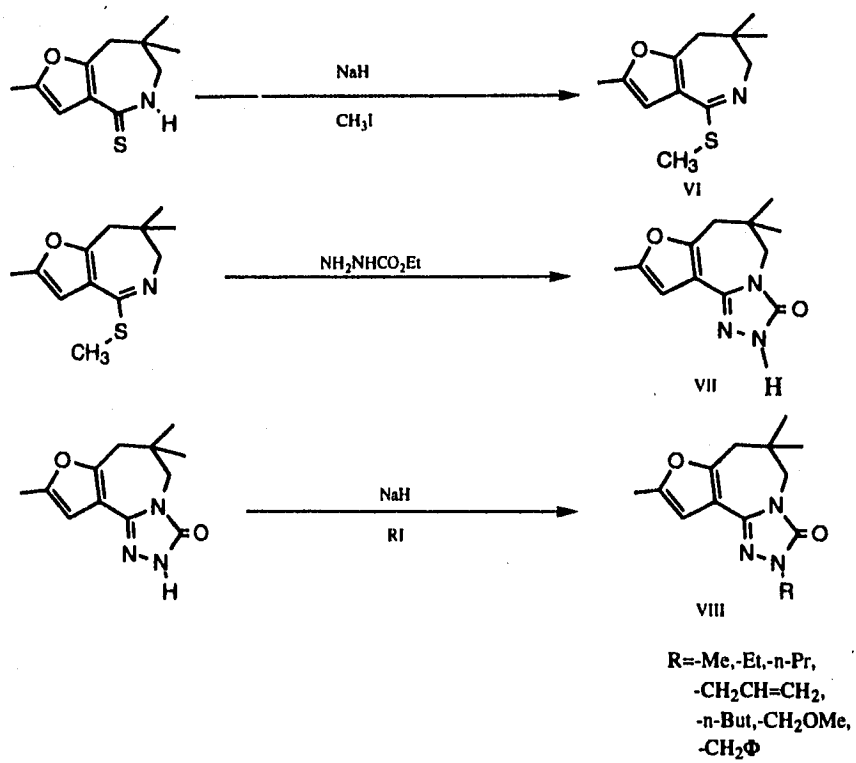


R=-Me,-Et,-n-Pr,
-CH₂CH=CH₂,
-n-But,-CH₂OMe,
-CH₂Φ

figura 1

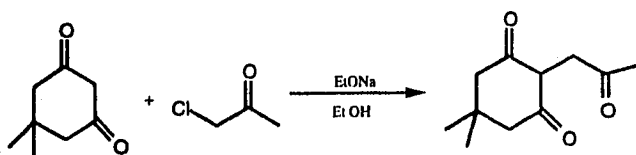
Esquema general de síntesis:





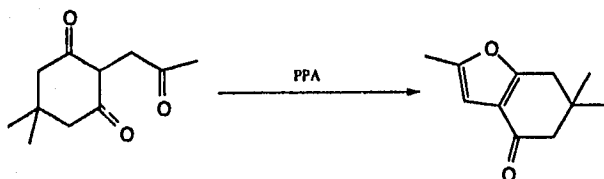
ESQUEMA 1

Obtención de la 2-[2-oxopropil]-5, 5-dimetilciclohexa-1,3-diona



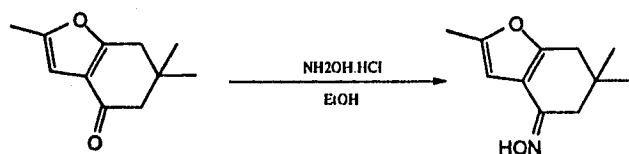
En un matraz de bola de dos bocas provisto de agitación magnética y canasta de calentamiento, se disuelven 0.0695 moles de NaH en 100 ml de etanol absoluto, se pone un refrigerante en posición de reflujo y en la otra boca por medio de un embudo de adición se agregan 0.0642 moles de dimedona disueltas en 120 ml de etanol absoluto, se esperan 10 min. y se agrega poco a poco 0.1046 moles de cloroacetona disuelta en 50 ml de etanol absoluto, se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra, el filtrado se destila a presión reducida y el residuo se deja enfriar a temperatura ambiente, se le agrega posteriormente 25-30 ml de una solución acuosa de NaOH al 30%, la fracción acuosa se lava con 15 ml de diclorometano(cuatro veces), la fase acuosa se enfría exteriormente con hielo acuoso y se trata con HCl concentrado agregándolo poco a poco hasta pH neutro; después se extrae con 30 ml de diclorometano(cuatro veces), las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran, se recristaliza de diclorometano-hexano, obteniendo unos cristales blancos con punto de fusión de 135-137°C y un rendimiento del 50%.

Obtención de la 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano



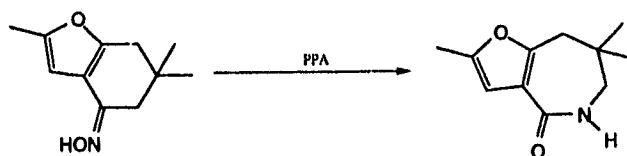
En un matraz de bola de dos bocas provisto con agitación mecánica y canasta de calentamiento se adiciona 0.0102 moles de 2-(2-oxopropil)-5,5-dimetilciclohexan-1,3-diona y se procede a agregar 80 g de ácido polifosfórico, se calienta hasta obtener un rango de temperatura de 120-128°C y se mantiene durante 30 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y continuando con la agitación mecánica se agrega hielo acuoso hasta la aparición de un precipitado, este se filtra y se lava con agua destilada hasta pH neutro, obteniéndose un sólido de color café claro con punto de fusión de 73-75°C y un rendimiento del 81%.

Obtención de la oxima del 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano



En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se disuelve en la mínima cantidad de etanol absoluto 0.0202 moles de 2, 6, 6-trimetil-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzofurano y se agregan 40 ml de agua destilada caliente, en seguida se adicionan 82 ml de solución acuosa de NaOH al 10% y 0.1035 moles de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se calienta a baño de vapor durante 35 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se extrae exhaustivamente con diclorometano, los extractos orgánicos se juntan y se secan con sulfato de sodio anhidro, el producto obtenido se concentra a vacío obteniendo un semisólido con un rendimiento del 95%.

Obtención de la 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo-[3,2-c]-azepin-4-ona



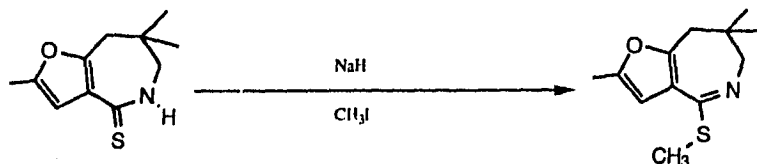
En un matraz de bola de dos bocas provisto de agitación mecánica y canasta de calentamiento se colocan 0.01777 moles de la oxima del 2, 6, 6 -trimetil-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzofurano y 150 g de ácido polifosfórico, la mezcla de reacción se calienta y se mantiene a un rango de temperatura de 120-130 °C durante 25 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente y se le agrega hielo acuoso y carbonato de sodio continuando con la agitación mecánica, hasta tener una solución con pH neutro. La solución se extrae exhaustivamente con diclorometano, los extractos orgánicos se juntan y se secan con sulfato de sodio anhidro, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, se obtienen cristales blancos con punto de fusión de 108-109°C y un rendimiento del 60%.

Obtención de la 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo-[3,2-c]-azepin-4-tiona



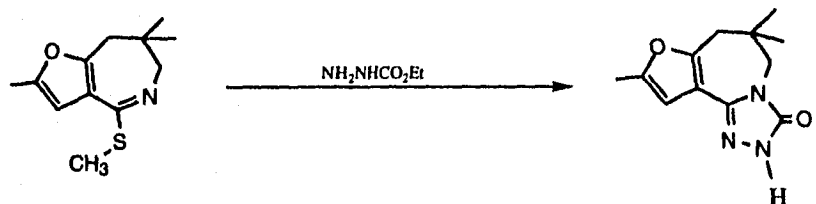
En un matraz de bola de dos bocas provisto con canasta de calentamiento, agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y corriente de nitrógeno, se colocan 2.59×10^{-3} moles de 2, 7, 7-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-4H-furo-[3, 2-c]-azepin-4-ona con 1.295×10^{-3} moles de reactivo de Laweson en 7 ml de tolueno anhidro y se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se procede a destilar a presión reducida para eliminar el tolueno, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano como eluyente; se obtuvieron unos cristales de color ligeramente amarillo con un punto de fusión de 190-191°C y un rendimiento del 81%.

Obtención de la 6H-2,7,7-trimetil-4-metiltio-7,8-dihidrofuro[3,2-c]-azepina



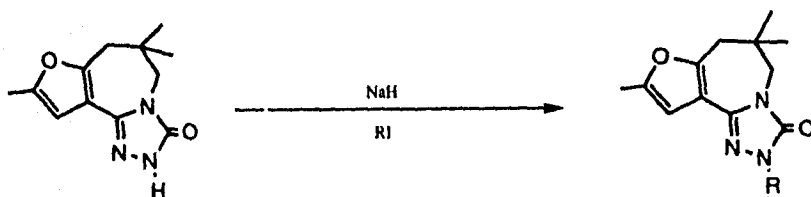
En un matraz de bola de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo, se colocan 4.8×10^{-4} moles de 2, 7, 7-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-furo[3, 2-c]-azepin-4-tiona disueltos en 10 ml de o-xileno anhidro, la mezcla se calienta a reflujo y en seguida se agrega poco a poco 13.4×10^{-4} moles de NaH (lavado previamente con hexano) en 2 ml de o-xileno anhidro, se continua el reflujo por dos horas; posteriormente se agregan 13.4×10^{-4} moles de CH₃I disueltos en 2 ml de o-xileno por medio de un embudo de goteo, la adición es lenta, se deja a reflujo 4 hrs más tras las cuales se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se destila a vacío, obteniéndose un aceite café que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice; se obtienen cristales amarillos con un punto de fusión de 60-61°C y un rendimiento del 70%.

Obtención de la 6H-2,7,7-trimetil-4-etilcarbazato-7,8-dihidro-furo[3,2-c]-azepina



En un matraz bola se colocaron 3.58×10^{-4} moles de 6H-2, 7, 7-trimetil-4-metiltio-7, 8-dihidro-furo-[3, 2-]-azepina y 1.08×10^{-3} moles de carbazato de etilo en 10 ml de etanol absoluto, la mezcla de reacción se pone a reflujo y con agitación magnética por 48 hrs, se deja enfriar y el disolvente se evapora a presión reducida hasta la cuarta parte del volumen inicial, se enfría exteriormente con hielo y se obtiene un precipitado amarillo claro, el cual se filtra y se lava con hexano frío obteniendo unos cristales ligeramente amarillos con un punto de fusión de 233-235 ° C y un rendimiento del 51%.

Obtención de la 2,5,5-trimetil-9-R-4,6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepina



En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética, refrigerante y corriente de nitrógeno se disuelve 9.4×10^{-5} moles de 2, 5, 5-trimetil-4, 6-dihidro-8-ona-[1, 2, 4]-triazolo-[4, 3-a]-furo-[3, 2-c]-azepina en la menor cantidad de dimetilformamida; enfriando exteriormente con hielo después se agrega 1.13×10^{-4} moles de NaH y 1.13×10^{-4} moles del haluro de alquilo, alilo o bencilo correspondiente, se agita durante 15 minutos y se retira el enfriamiento continuando la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se controla por placa preparativa de gel de sílice hasta transformación total; terminada la reacción se enfría exteriormente y se agrega agua fría para eliminar el exceso de NaH, se extrae exhaustivamente con diclorometano y se concentra, el concentrado se lava con agua destilada y se seca con sulfato de sodio anhidro, se concentra a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo los productos finales de punto de fusión definido.

Análisis

Todos los compuestos sintetizados fueron analizados por espectroscopía de IR, RMN ^1H y espectrometría de masas.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR 5SX, utilizando la técnica de disolución en cloroformo, suspensión en nujol y película.

El análisis por RMN ^1H se determinó en un instrumento Varian modelo FT-80A y uno Varian VXR-300S.

El análisis por espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas JEOL JMX-AX 505 HA y un Hewlett Packard 5985 4A GC/MS.

Resultados

En las siguientes tablas se presentan los resultados obtenidos para los derivados [1, 2, 4]-triazolo-[3, 2-c]-furoazepinas, con los puntos de fusión de los compuestos obtenidos, y el análisis espectroscópico de dichos compuestos.

En la tabla 1 se muestra el estado físico y los puntos de fusión de los compuestos finales.

En las tabla 2 y 3 se enlistan las longitudes de onda en cm^{-1} de los grupos funcionales más representativos de los productos finales, como son C=O a 1691-1713 cm^{-1} , C=N 1647-1652 cm^{-1} , C=C 1602, 1500 cm^{-1} , C-N 1277-1321 cm^{-1} , C-O 1109-1126 cm^{-1} ; anexando dos espectros de infrarrojo.

En la tabla 4 se presentan las señales de los desplazamientos de los hidrógenos (RMN ^1H) en ppm característicos del sistema furoazepínico, y se anexan dos espectros de los compuestos sintetizados.

En la tabla 5 se presentan los fragmentos característicos de éstos compuestos, y se anexan los espectros de masas de todos los compuestos finales sintetizados.

La elucidación de los mecanismos de fragmentación y el patrón general de fragmentación de los productos finales se tratan en la discusión de espectros.

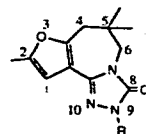
TABLA 1

Tabla de relación de derivados 2, 5, 5-trimetil-9-R-4, 6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepina con su punto de fusión y su estado físico

R	Edo. físico	Punto de fusión (°C)
-H	sólido	233-235
-Me	sólido	118-120
-Et	sólido	102-104
-CH ₂ -CH=CH ₂	sólido	80-82
-n-propilo	sólido	131-133
-n-butilo	aceite	-----
-CH ₂ -OMe	sólido	93-95
-CH ₂ -ϕ	sólido	100-102

TABLA 2

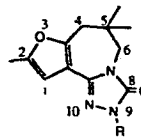
Absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados 2,5,5-trimetil-9-R-4,6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepinas



R/Abs (cm ⁻¹)	C=O	C=N	C=C	C-N	C-O	CH ₃ gem	CH (alif.)	CH (arom)
-H	1710.7	1650.5	1604.8 1501.6	1321.0	1124.0	1382.0	2960.0	3000.0
					1103.5	1370.0	2926.1	1008.2
					1064.2		2854.7	
-CH ₃	1697.5	1652.9	1603.4 1501.9	1257.5	1109.7	1396.4	2959.4	3010.0
					1053.1	1373.3	2927.7	999.1
							2855.6	
-Et	1691.7	1649.0	1602.9 1501.7	1265.9	1112.1	1397.1	1471.6	3060.0
				1240.7	1092.2	1359.6	2999.6	3010.0
					1062.5		2926.5	1003.6
-C ₃ H ₅	1697.2	1647.9	1603.7 1500.3	1317.0	1106.0	1396.8	2878.1	
				1211.5		1361.2	1466.7	3000.8
							2969.7	993.3
-Pr	1707.1	1649.1	1602.3 1500.3	1267.9	1109.6	1394.9	2927.5	
				1211.5	1072.6	1361.4	2878.3	3100.0
							1471.7	1000.0
							2968.9	
							2928.7	
							2874.8	
							1468.8	

Tabla 4

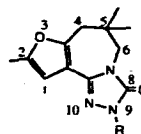
Señales en RMN ¹H de los derivados 2,5,5-trimetil-9-R-4,6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepinas



R	C ₁	C ₆	C ₄	C ₂ -CH ₃	C ₅ -(CH ₃) ₂	R(hidrógenos)
-H	6.30	3.65	2.85	2.30	1.15	11.70
-CH ₃	6.25	3.60	2.80	2.25	1.05	3.45
-Et	6.30	3.60	2.80	2.25	1.10	3.3 3.8 -CH ₂ CH ₃ J=7.3 Hz -CH ₂ CH ₃ J=7.3 Hz
CH ₂ CHCH ₂	6.35	3.65	2.85	2.25	1.10	5.95 5.25 4.45 CHCH ₂ N- J=5.6 Hz CH ₂ C ₂ H ₃ N- J=5.6 CHCH ₂ N- CHCH ₂ N- J=7.2 Hz
-n-Pr	6.30	3.60	2.80	2.25	1.05	3.80 1.70 -CH ₂ CH ₃ J=7.3 Hz CH ₃ (CH ₂) ₂ N J=7.2 Hz
-n-But	6.30	3.60	2.80	2.25	1.10	3.80 1.70 CH ₂ CH ₂ N- J=7.2 Hz CH ₂ CH ₂ N- J=7.2 Hz 1.25 CH ₂ (CH ₂) ₂ J=7.2 Hz 0.90 CH ₃ (CH ₂) ₃ J=7.2 Hz
-CH ₂ OCH ₃	6.35	3.65	2.85	2.25	1.10	5.15 3.40 -NCH ₂ O- -OCH ₃
-CH ₂ -Φ	6.25	3.65	2.85	2.25	1.10	7.2-7.8 3.15 -CH ₂ -Φ -NCH ₂ -Φ

TABLA 5

Abundancias relativas de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados 2,5,5-trimetil-9-R-4,6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepinas



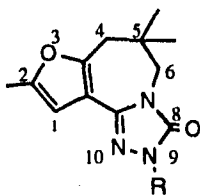
m/z

R	M ⁺	[M+1] ⁺	[M-15] ⁺	[M-29] ⁺	[M-43] ⁺	[M-55] ⁺	[M-57] ⁺	[M-(R+H)] ⁺	[M-R] ⁺	246	190	176	120	91	65	43
H	100.00	16.39	16.39	5.74	49.18	83.60	25.41	100.00	3.28	---	49.18	25.41	13.93	2.46	4.10	13.93
CH ₃	100.00	15.75	11.02	3.94	30.71	54.33	24.41	1.57	11.02	---	24.41	1.57	7.48	1.97	2.76	11.81
Et	100.00	17.06	28.97	3.17	21.03	40.87	15.08	4.36	3.17	28.97	6.35	3.57	15.47	1.98	3.57	2.02
n-Pr	100.00	19.51	3.66	80.49	7.32	18.29	8.64	28.05	7.32	80.49	10.98	8.54	48.78	6.10	18.29	65.85
-C ₃ H ₅	100.00	17.74	5.24	1.61	10.08	21.77	6.05	2.02	5.24	6.45	3.63	8.06	41.94	2.42	3.63	9.27
n-But	100.00	19.92	2.90	2.49	59.75	11.20	3.73	24.48	3.73	59.75	6.22	4.15	16.18	2.07	3.32	9.13
-C ₂ H ₅ O	100.00	16.60	1.24	4.15	1.66	0.83	1.66	1.66	7.05	91.29	9.96	5.39	29.87	2.07	3.32	8.30

Discusión de los espectros

El análisis por espectrometría de masas de los compuestos sintetizados (figura 1) presentó un comportamiento similar de fragmentación, por lo que los mecanismos y el patrón de fragmentación se discutirán en forma general.

Sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos es variable, dependiendo del sustituyente R.



R=Me,-Et,-n-Pr,
-CH₂CH=CH₂,
-n-But,-CH₂OMe,
-CH₂Φ

figura 1

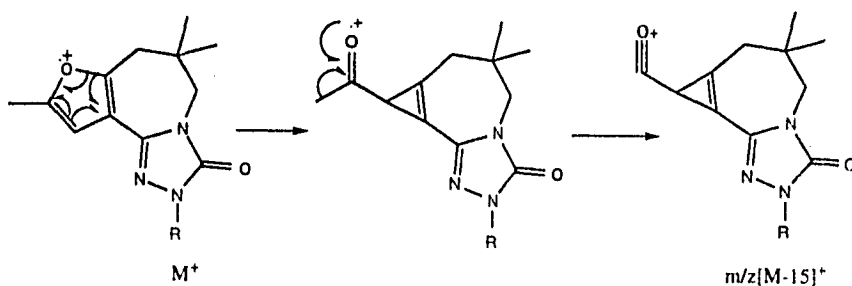
Fragmentos característicos

1.-Ión molecular:

El ión molecular de todos los compuestos es el pico base, lo cual indica la estabilidad de éstos compuestos bajo impacto electrónico en el espectro de masas.

2.-Formación del ión de m/z $[M-15]^+$:

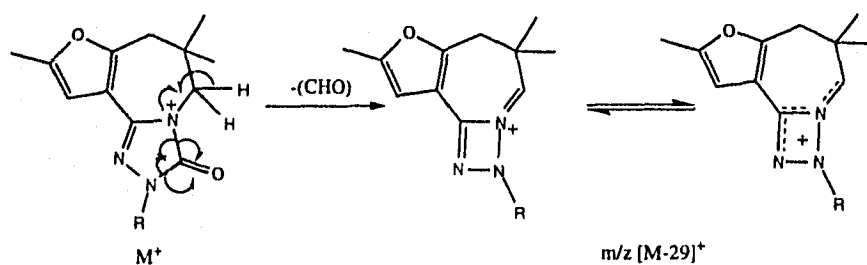
Este fragmento se forma a partir del ión molecular mediante una transposición característica en el anillo del furano formándose una metilcetona, la cual pierde el metilo quedando cargado positivamente el carbonilo, el mecanismo que se propone esta dado en el Esquema 1.



Esquema 1

3.-Formación del ión a m/z $[M-29]^+$:

El fragmento m/z de $[M-29]^+$ se forma a partir del ión molecular por la pérdida de un hidrógeno "β" al nitrógeno, quedando cargado positivo y la eliminación de CO en forma simultánea, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2.

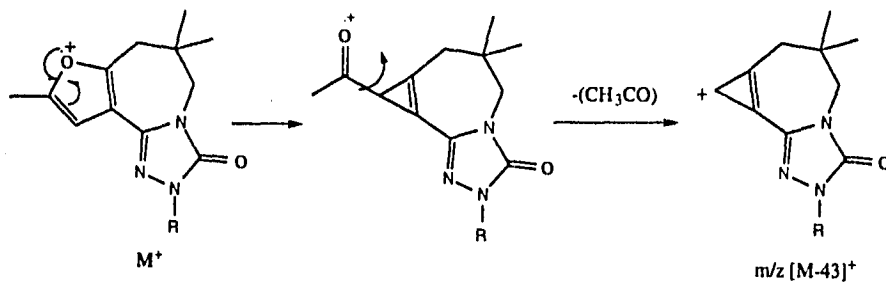


Esquema 2

4.-Formación del ión de $m/z [M-43]^+$:

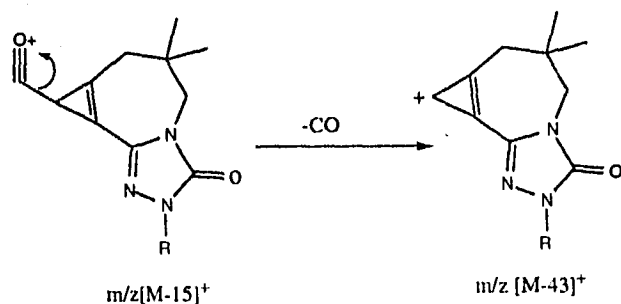
El ión de $m/z [M-43]^+$ se puede originar por dos rutas:

a) A partir del ión molecular por transposición del anillo furánico para dar una metilcetona; posteriormente se pierde el grupo metil cetona quedando cargado positivamente el anillo de la triazolo azepina, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 3a.



Esquema 3a

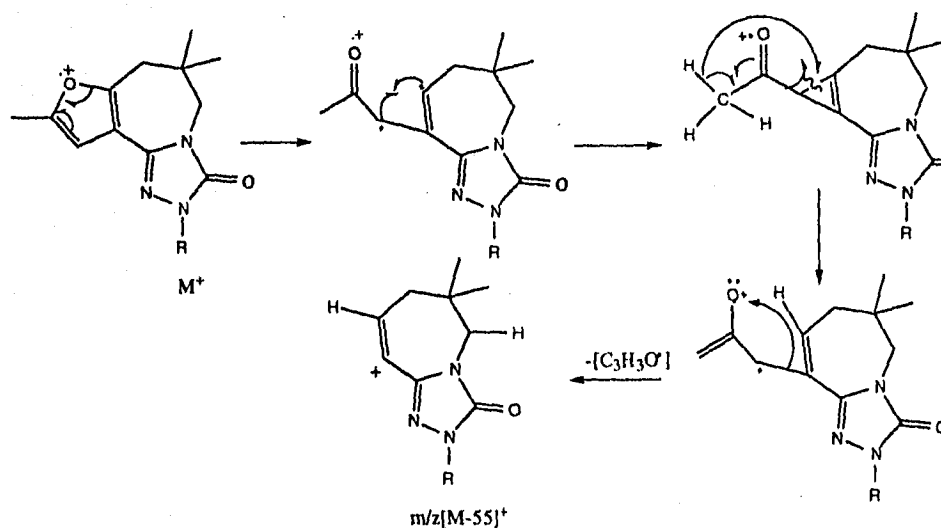
b) A partir del ión de m/z $[M-15]^+$ se verifica la pérdida del grupo carbonilo, a través del mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 3b.



Esquema 3b

5.-Formación del ión a m/z $[M-55]^+$:

El fragmento de $m/z[M-55]^+$ se forma a partir del ión molecular; primero se da una transposición en el anillo furánico para dar una metil cetona y después se efectúa la transposición de un hidrógeno de la metil cetona hacia el anillo azepínico, llevándose a cabo la eliminación de C_3H_3O , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4.

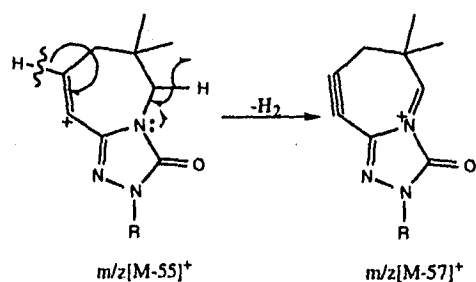


Esquema 4

6.-Formación del ión de $m/z[M-57]^+$:

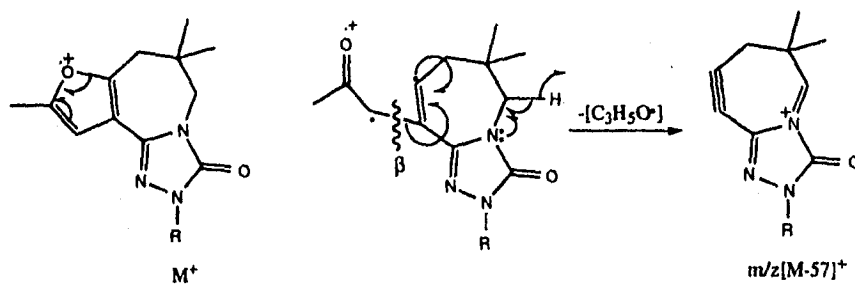
La formación del ión de $m/z[M-57]^+$ se origina por dos rutas de fragmentación:

a) A partir del ión de $m/z[M-55]^+$ mediante la pérdida de dos hidrógenos para formar una triple ligadura y una doble ligadura en el nitrógeno de la azepina, quedando éste último cargado positivamente, el mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema 5a.



Esquema 5a

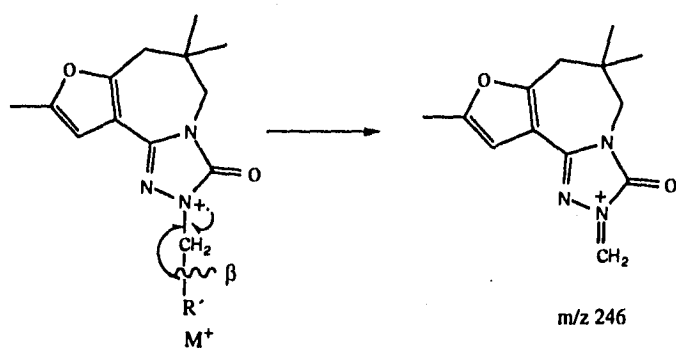
b) También la formación del ión $m/z [M-57]^+$ se puede llevar a cabo cuando ocurre la transposición para dar la metil cetona y luego una ruptura "β" al carbonilo perdiéndose C_3H_5O , llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5b.



Esquema 5b

7.-Formación del ión de m/z 246:

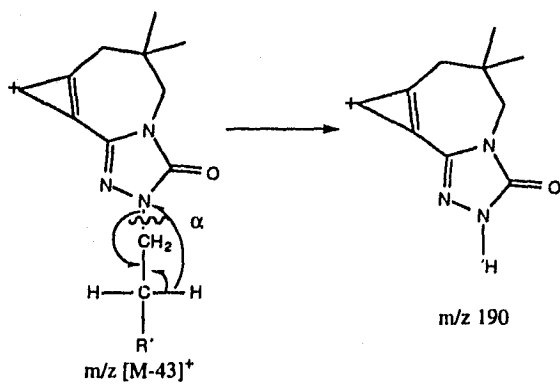
El ión a m/z 246 se forma a partir del ión molecular cuando el sustituyente R es mayor que metilo, mediante una ruptura "β" al nitrógeno sobre la cadena alifática, quedando cargado positivo el nitrógeno donde estaba el sustituyente, mediante el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 6.



Esquema 6

8.-Formación del ión de m/z 190:

El ión de m/z 190 se forma a partir del fragmento m/z [M-43]⁺ cuando el sustituyente R es mayor que metilo, se da la eliminación del sustituyente mediante una ruptura "α" al nitrógeno y la transposición de un hidrógeno de la cadena alifática hacia el nitrógeno, el mecanismo de fragmentación que se propone esta dado en el Esquema 7.

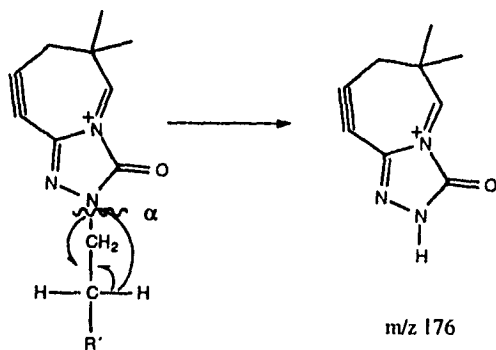


R' = resto de la cadena alq.

Esquema 7

9.-Formación del ión a m/z 176:

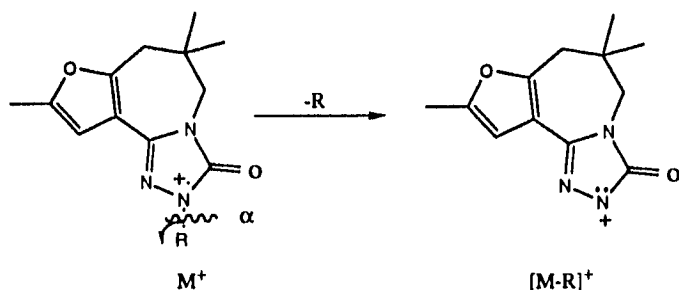
El ión de m/z 176 se forma a partir del ión de m/z [M-57]⁺ cuando el sustituyente R es mayor que metilo dándose la eliminación del sustituyente, mediante una ruptura "α" al nitrógeno y la transposición de un hidrógeno de éste hacia el nitrógeno, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8.



Esquema 8

10.-Formación del ión de m/z $[M-R]^+$:

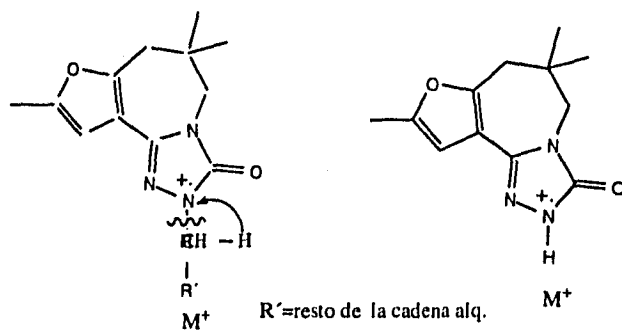
La formación del ión de m/z $[M-R]^+$ se da a partir del ión molecular, llevándose a cabo la eliminación del sustituyente R por medio de una ruptura " α " al nitrógeno del anillo triazolo, verificándose el mecanismo de fragmentación que se propone en el Esquema 9.



Esquema 9

11.-Formación del ión de m/z $[M-(R+H)]^+$

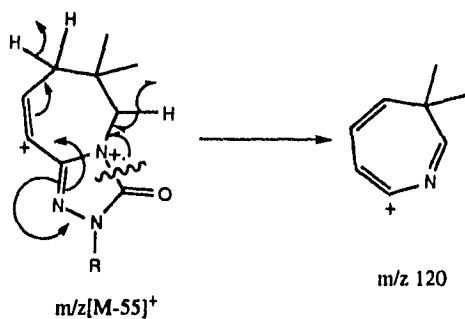
La formación del ión de m/z $[M-(R+H)]^+$ se origina a través de una ruptura " α " al nitrógeno con la transposición de un hidrógeno en la posición " β " al nitrógeno en la cadena alifática, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10

12.-Formación del ión de m/z 120:

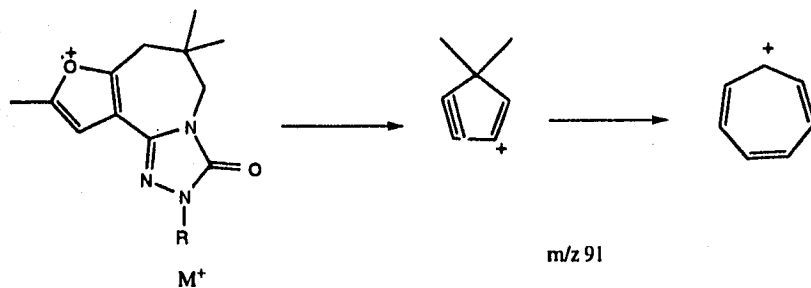
A partir del ión de m/z [M-55]⁺ se origina el ión de m/z 120 por pérdida del anillo triazolo verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 11.



Esquema 11

13.-Formación el ión de m/z 91:

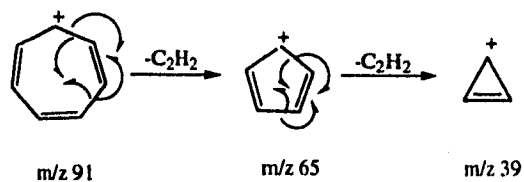
A partir del ión molecular en forma degradativa se obtiene el ión de m/z 91 que es característico de estructuras aromáticas, la formación de éste fragmento se propone en el Esquema No.12.



Esquema 12

14.-Formación de los iones a m/z 65 y m/z 39:

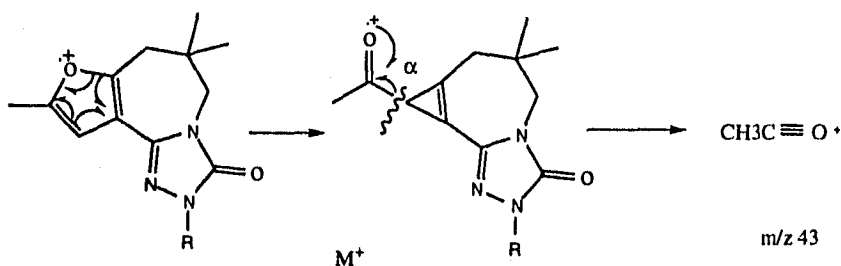
A partir del ión de m/z 91 por pérdidas consecutivas de C_2H_2 características, se obtienen los iones de m/z 65 y m/z 39, su formación se propone en el Esquema 13.



Esquema13

15.-Formación del ión de m/z 43:

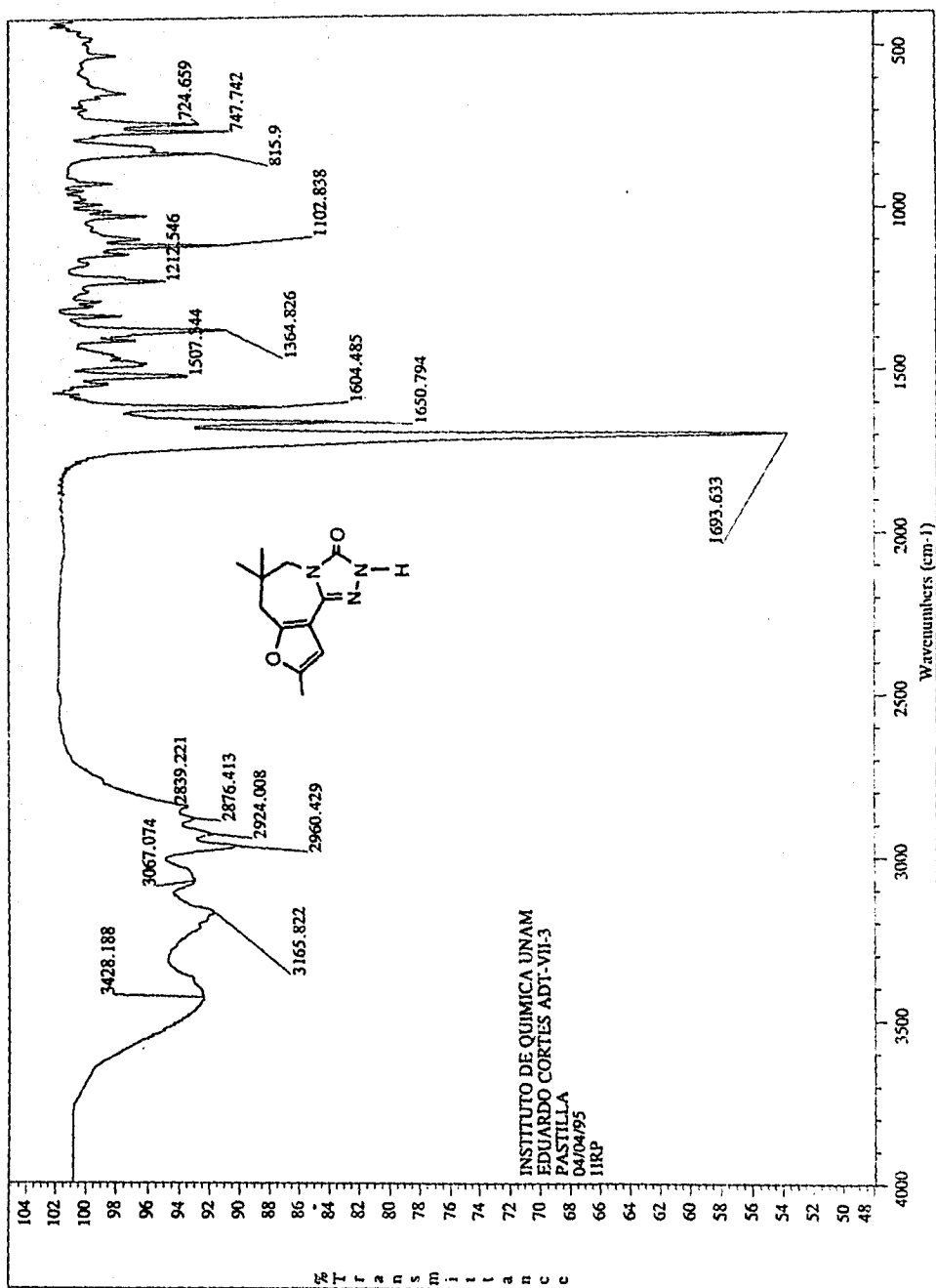
La obtención del ión de m/z 43 en los espectros analizados y en algunos en forma abundante, nos confirma que a partir del ión molecular, hay una transposición en el anillo furánico para dar una metil cetona y una posterior ruptura α al CO quedando éste cargado positivamente, obteniendo el ión de m/z 43, el mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema 14.



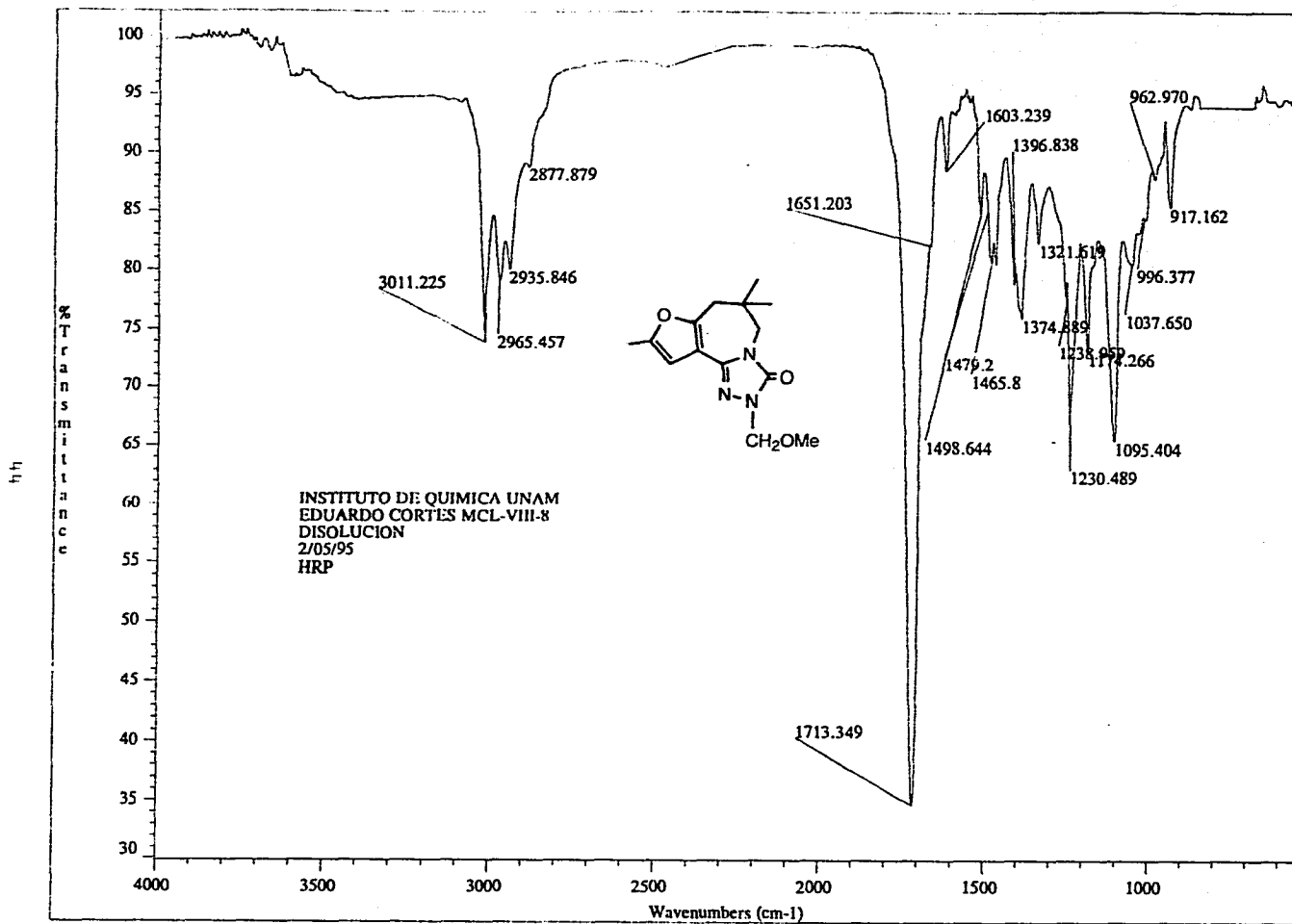
Esquema 14

16.-Patrón general de fragmentación:

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos para los iones más abundantes en los espectros de masas de los compuestos analizados se propone un patrón general de fragmentación para los derivados 2, 5, 5-trimetil-9-R-4, 6-dihidro-8-ona-[1, 2, 4]-triazolo-[4, 3-a]-furo-[3, 2-c] azepinas; que se ilustra en el Esquema 15.

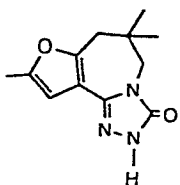


Espectro No. 1



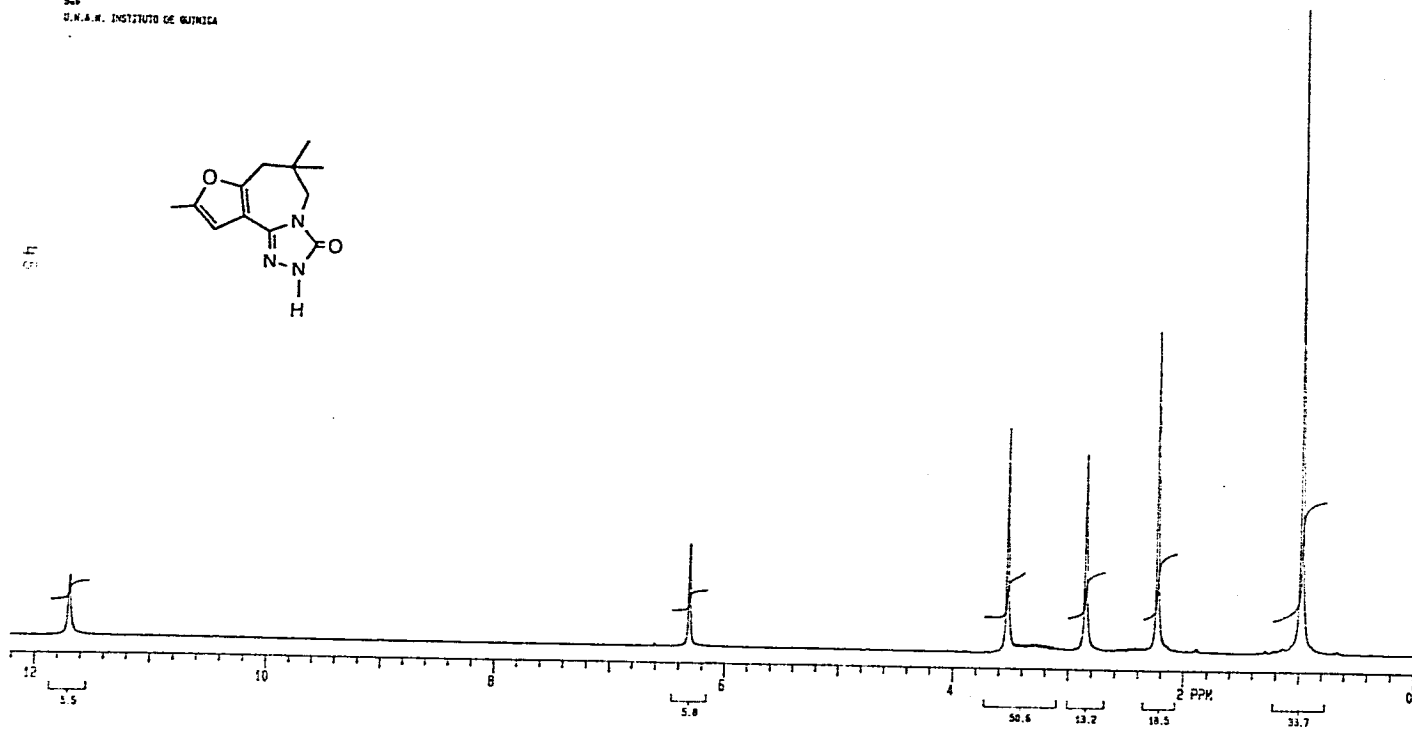
Espectro No. 2

DR. E. CORTES MOL-733-8
826
I.N.A.M. INSTITUTO DE QUIMICA



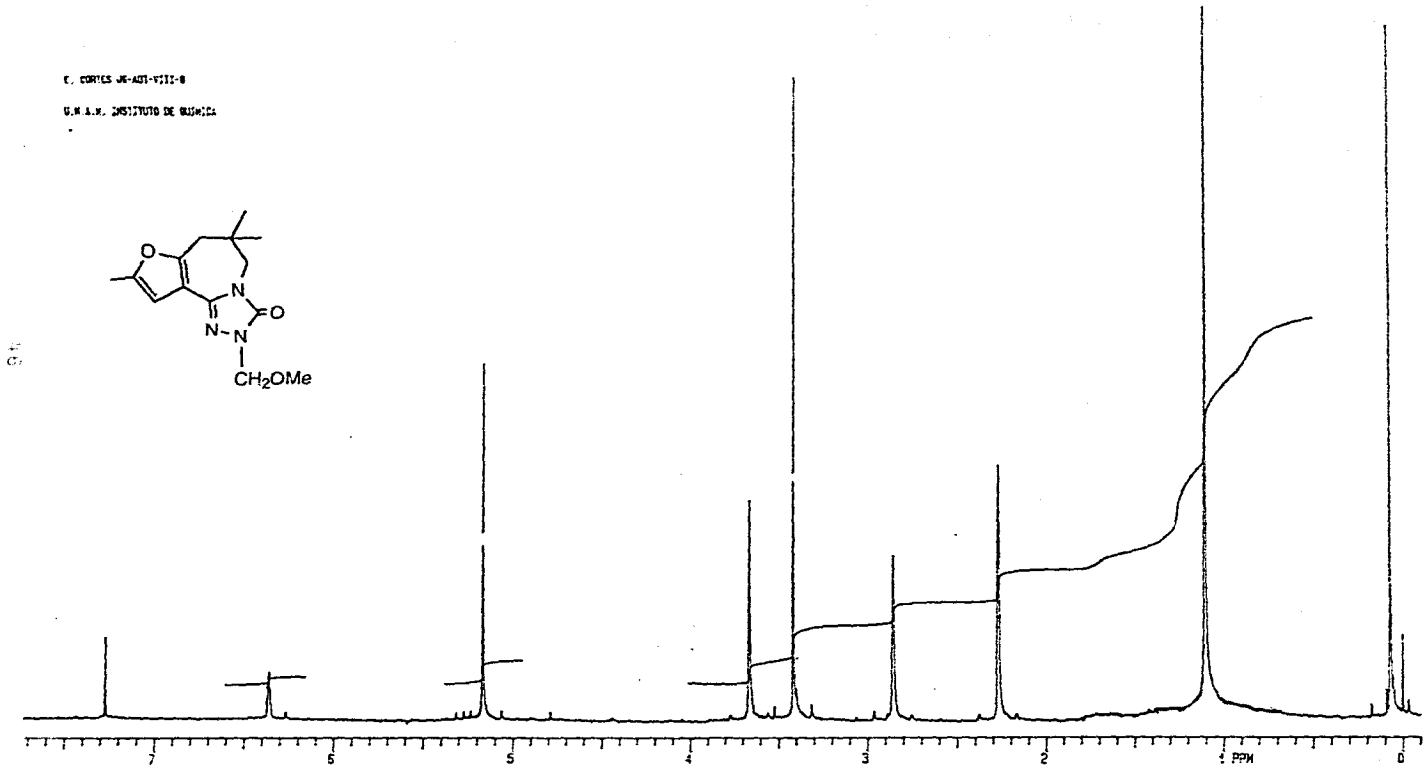
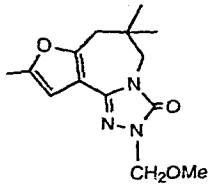
4H

FALLA DE ORIGEN



Espectro No. 3

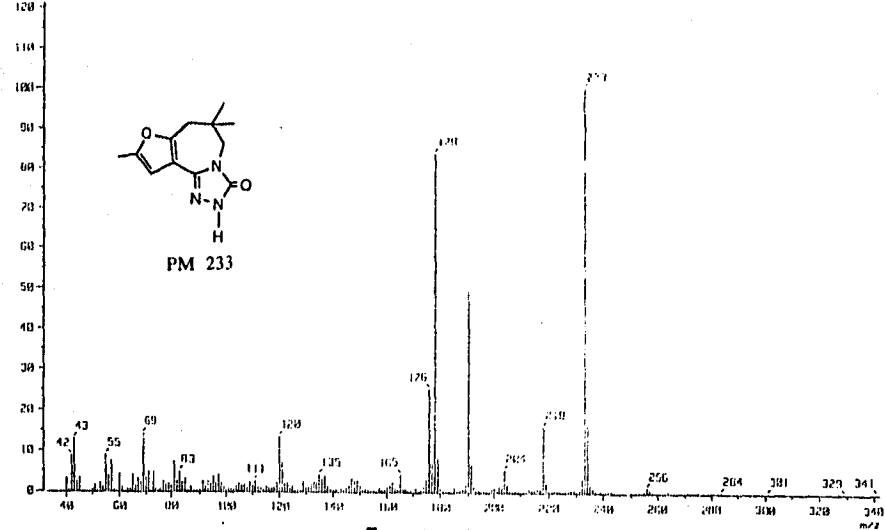
C. CORTES JA-AU-1111-8
U.N.A.M. INSTITUTO DE QUIMICA



FALLA DE ORIGEN

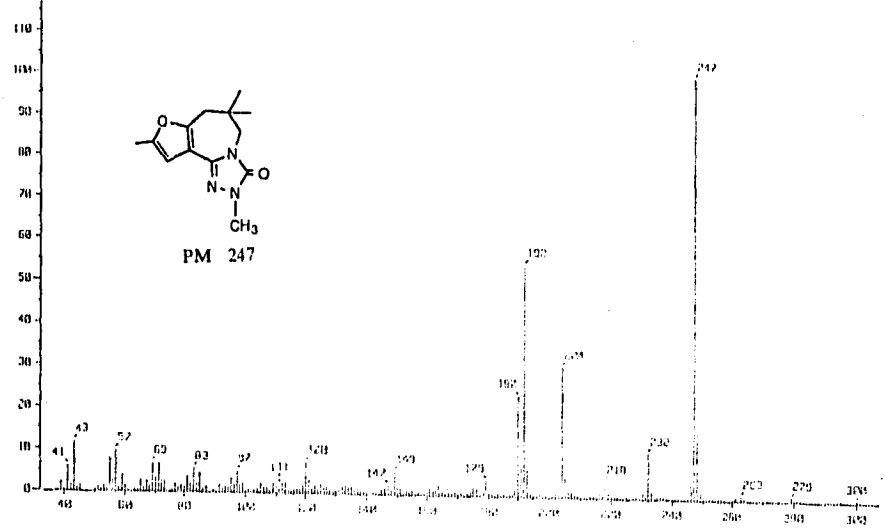
Espectro No. 4

[Mass Spectrum]
 Date : 17-Feb-95 18:40
 Sample: MCL-VII-3
 Note: Dr-Eduardo-C-00505
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+
 Spectrum Type: Regular [M+Linear]
 RT: 0.70 min Scan#: (14,17) Temp: 26.0 deg.C
 DP: m/z 233.0000 Int.: 1302.00
 Output m/z range: 33.0000 to 342.0000 Cut Level: 0.000 %
 1670/264



Espectro No. 5

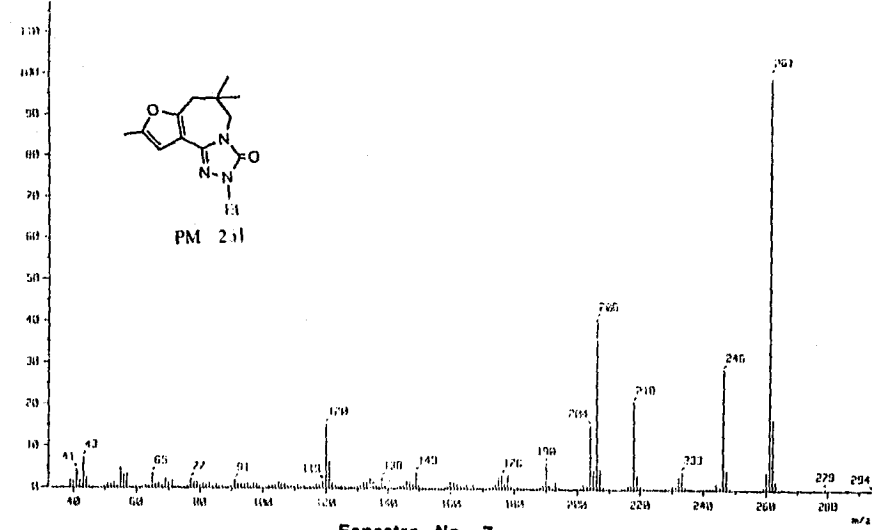
[Mass Spectrum]
 Date : 16-Mar-95 12:07
 Sample: #
 Note: Dr-Eduardo-C-00505
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+
 Spectrum Type: Regular [M+Linear]
 RT: 0.30 min Scan#: (6,0) Temp: 03.5 deg.C
 DP: m/z 247.0000 Int.: 1301.33
 Output m/z range: 33.0000 to 347.0000 Cut Level: 0.000 %
 1698/250



Espectro No. 6

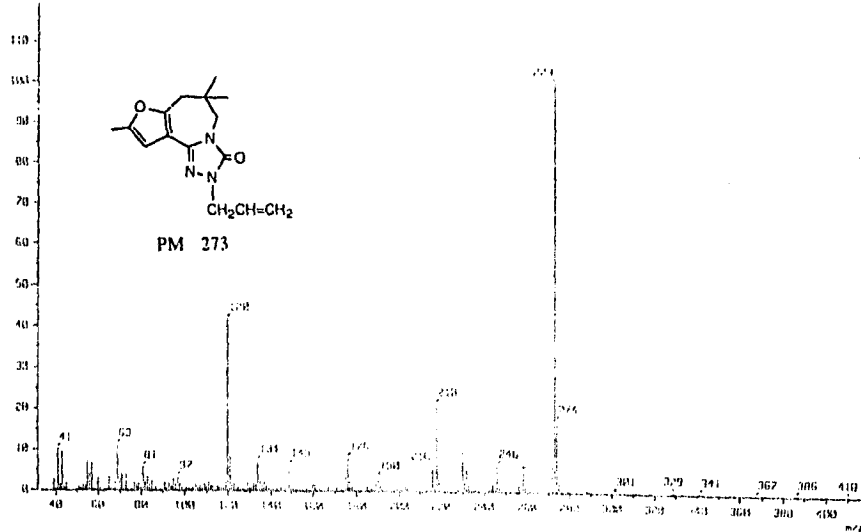
FALLA DE ORIGEN

[Mass Spectrum]
 Date : 19-Feb-95 10:21
 Sample : 16-005-V111-2
 Note : Dr-Eduardo-C-00505
 Inlet : Direct Ion Mode : E1
 Spectrum Type : Regular (PF-Linear)
 RT : 1.90 min Scan# : (15,24) Temp : 52.0 deg.C
 BP : m/z 261.0553 Int. : 326.11
 Output m/z range : 33.0500 to 294.0500 Cut Level : 2.00 %
 4182739



Espectro No. 7

[Mass Spectrum]
 Date : 20-Feb-95 10:03
 Sample : PCL-V111-7a
 Note : Dr-Eduardo-C-00505
 Inlet : Direct Ion Mode : E1
 Spectrum Type : Regular (PF-Linear)
 RT : 0.60 min Scan# : (9,17) Temp : 62.4 deg.C
 BP : m/z 273.0553 Int. : 830.75
 Output m/z range : 33.0500 to 417.0500 Cut Level : 0.00 %
 112247.6

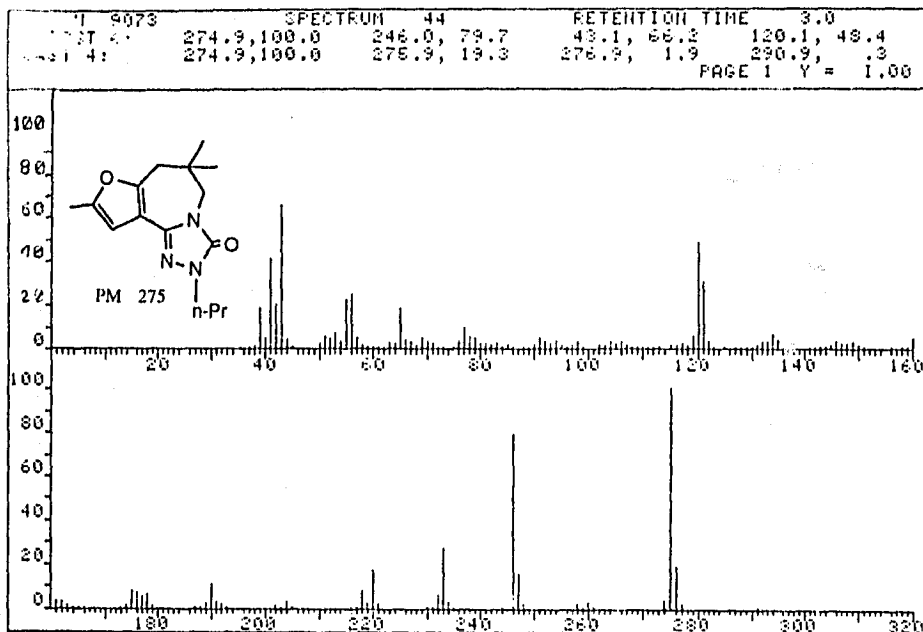


Espectro No. 8

4.2

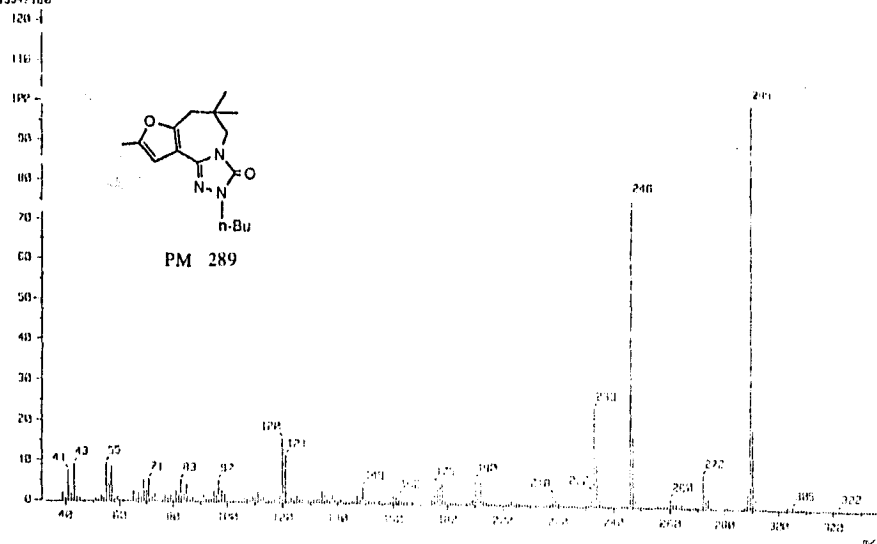
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Espectro No. 9

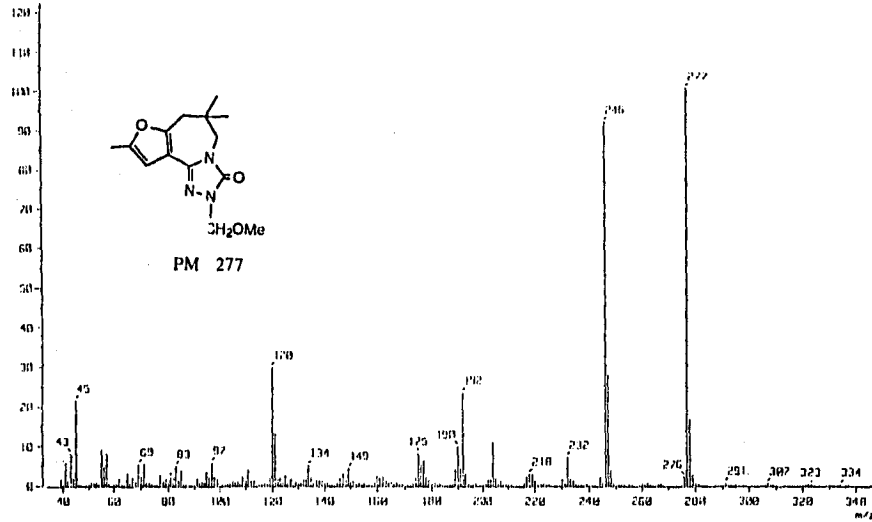
[Mass Spectrum]
Data : A-3 Date : 10-Feb-95 09:13
Sample: NDT-VIII-3
Note : Dr-Cortes-RUSMS
Inlet : Direct Ion Mode : CI+
Spectrum Type : Regular (M+-Linear)
RF : 0.05 min Scan# : 113, 153 Temp : 42.1 deg.C
HP : m/z 200.0000 Int. : 1010.05
Output m/z range : 33.0000 to 337.0000 Cut Level : 0.050 %
13342160



Espectro No. 10

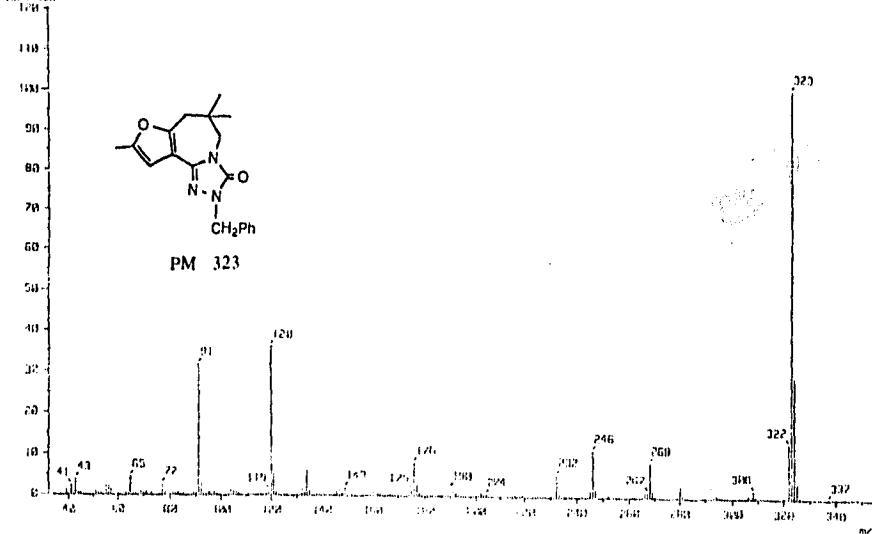
FALLA DE ORIGEN

[Mass Spectrum]
 Date : 82-Mar-95 10:44
 Sample: PCL-VIII-B
 Note : Dr-Cortes-DX515
 Inlet : Direct Ion Mode : E1
 Spectrum Type : Regular (F1-Linear)
 RT : 0.50 min Scan# : (10,121) Temp : 527.6 deg.C
 IP : m/z 277.0000 Int. : 249.14
 Output m/z range : 21.0000 to 346.0000 Cut Level : 0.001 %
 50 (CEB)



Espectro No. 11

[Mass Spectrum]
 Date : 82-Mar-95 10:37
 Sample: PCL-VIII-4
 Note : Dr-Cortes-DX515
 Inlet : Direct Ion Mode : E1
 Spectrum Type : Regular (F1-Linear)
 RT : 0.50 min Scan# : (10,203) Temp : 527.2 deg.C
 IP : m/z 323.0000 Int. : 1546.71
 Output m/z range : 33.0000 to 356.4400 Cut Level : 0.001 %
 195 (2412)



Espectro No. 12

50

FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1.- La nueva ruta de síntesis de ocho pasos a partir de dimedona y cloroacetona permite la obtención de los derivados 2, 5, 5-trimetil-9-R-4, 6-dihidro-8-ona-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepinas.

2.- Por medio de la ruta de síntesis propuesta se obtienen nueve compuestos nuevos, cuyas estructuras se elucidaron por métodos espectroscópicos como son: IR, RMN ^1H y espectrometría de masas.

3.- El estudio de espectrometría de masas de los compuestos finales permite elucidar los mecanismos y el patrón general de fragmentación de dichos compuestos.

4.-Con respecto al estudio por espectrometría de masas:

a) El ión molecular es el pico base en todos los compuestos finales, lo cual refleja la estabilidad de este tipo de estructuras al ser analizados por impacto electrónico en el espectrómetro de masas.

b) Todos los compuestos presentan un mismo patrón de fragmentación, sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos más característicos es variable.

c) Cuando el sustituyente R sobre el nitrógeno es mayor que metilo se efectúa una ruptura β sobre la cadena alquílica quedando cargado positivo el nitrógeno donde estaba el sustituyente dando el ión de m/z 246.

d) A partir del ión de m/z $[M-43]^+$ y del fragmento de m/z $[M-57]^+$, cuando el sustituyente R consta de más de dos carbonos y posee hidrógenos " β " al nitrógeno, se verifica una ruptura α al nitrógeno, perdiendo la cadena alquílica con transposición de un hidrógeno hacia aquel, dando lugar a los fragmentos de m/z 190 y 176 respectivamente.

e) Se considera como iones más importantes de los derivados 2, 5, 5-trimetil, 9-R, 4, 6-dihidro-8-ona-[1, 2, 4]-triazolo-[4,3-a]-furo-[3,2-c]-azepinas a los siguientes fragmentos: M^+ , $[M-15]^+$, $[M-29]^+$, $[M-43]^+$, $[M-55]^+$, $[M-57]^+$, $[M-(R+H)]^+$, $[M-R]^+$, m/z 246, m/z 190, m/z 176 y m/z 120.

Bibliografía

- 1.- Palmer M. H. The structure and reactions of heterocycles compounds. Ed. Eduard Arnal (1967).
- 2.-Martin Gall, J. B. Hester, Jr; A. D. Ruazik and R. A. Lahti. Journal of Med. Chem.19, 1057, (1976).
- 3.-Jackson B. Hester, Jr. ; Ana Philia Von Voigtander, Journal of Med. Chem., 22, 1390, (1979).
- 4.-Renfroe B. ; Harrington C. ; Proctor G. Heterocycles Compound. Vol. 43, Part I. An Interscience Publications, (1984).
- 5.-Weiss, M. J. ; Gibs, G. J. ; Poletto, J. F. ; Remers, W. A. ; (American Cyanamid Co.) U. S. Pat. 3, 758, 501 (1973).
- 6.-Weiss, M. J. ; Gibs, G. J. ; Poletto, J. F. ; Remers, W. A. ; (Amaeican Cyanamid Co.) U. S. Pat. 3, 846, 446 (1974).
- 7.-Weiss, M. J. ; Gibs, G. J. ; Poletto, J. F. ;Remers, W. A.; (American Cyanamid Co.) U. S. Pat. 3, 849, 441 (1974).
- 8.-Effland, Richard C. ; Davis, Larry; Helsley,Grouver. C. (American Hoechst Corp.) U> S. Pat. 3, 952, 025 (1976).
- 9.-Royer, Rene; Lamotte, G. ;Bachelet, J. P. ; Eur. J. Med. II, 221-224 (1976).

- 10.- Glushkov R. G.; Smirnova, V. G.; Zasosova, I. M.; Stezhko, T. V.; Ovcharova, I. M.; Vlascua, T. F. *Khim Geterotsikt Soedin*, 1978(3) 374-8(Russ); Chem. Abstract 89, 43306 j (1978).
- 11.- Mooney B. A. ; Prager R. H. Aust. J. Chem. , 33,12, 2717-2828 (1980).
- 12.- Tochtermann, W. ; Hever, M. Chem. Ber. , 115,6, 2125-34 (1982).
- 13.- Ishizu, T. ; Harano, K. ; Yasuda, M. ; Kanematsu, K. J. Org. Chem. ,46, 18, 3630-4 (1981).
- 14.- Claremon, D. A. ; Ne Clure, D. E. (Merck and Co. , Inc.)
Eur. Pat. App. EP 139, 221 (1983).
- 15.- Antel, Jochen. Acta Cryst. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.
44, 12,2227-9 (1988).
- 16.- Peck, J. V. U. S. US 4, 880, 924 (1986).
- 17.- Shue, Y. K. ; Carrera G. M. Jr. Journal Org. Chem. 56, 8,
2936-2938 (1991).
- 18.- Cortés C. E. ; Cortés R. E. ; Avila Z. G. J. Heterocyclic Chem.
, 29, 1617(1992).
- 19.- Cortés C. E. ; Cortés R. E. ; Domínguez T. A. J. Heterocyclic Chem., 31, 725 (1994).

20.-Jeffrey W. H.; Watthey, J. S. N. Heterocyclic Vol. 43. Part 2. Interscience publication, 603 (1984).

21.-Robert B. M.; Bharat V. K.; P. F. Von Voightlander. J. Med. Chem. , 19, 192-193 (1976).

22.- Cortés R. E. "Síntesis y espectrometría de masas de los derivados de la 2, 7, 7-trimetil-4-R(o-;p-R-fenilamina)-5-furoazepina", tesis profesional, Químico, UNAM, 1989.

23.-Ugalde H. M. M. , "Síntesis y espectroscopía de masas de los derivados de las 2, 4-dihidro(2-R₁)-5-(p-R₂-fenil)-1H-s-triazolo(4,3a)-1,5-benzodiazepin-1-onas", tesis profesional, Q.F.B. , UNAM, 1989.