

32
2º



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LOS
DERIVADOS 5-TIOMETIL-4H-1-(p-R₁-FENIL)-3a-
(p-R₂-FENIL)-3a,4-DIHIDRO [1,2,4] OXADIAZOLO
[4,5-a] [1,5] BENZODIAZEPINAS.

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 :
ANA MARIA MENDOZA AMBROSIO



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
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.

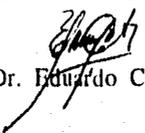
Jurado asignado

Presidente	Prof. Gustavo García de la Mora
Vocal	Prof. María Cristina Rock Fernández
Secretario	Prof. Eduardo Cortés Cortés
1er. suplente	Prof. Adolfo García Osuna
2do. suplente	Prof. José Gustavo Avila Zarraga

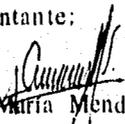
Sitio donde se desarrolló el tema:

Lab. 1-2 del Instituto de Química U.N.A.M.

Asesor del tema:


Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:


Ana María Mendoza Ambrosio

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.

*Con todo cariño a los seres que me dieron la vida Rosa
Ambrosio Carrizal y Eladio Mendoza Alfaro, quienes con su
confianza me han apoyado hasta este momento durante todo
este tiempo.*

A Francisco por su ánimo entusiasta y su confianza.

*A Benigno Alberto y Consta por su apoyo entusiasta, de
igual manera a su esposa y a cada uno de sus hijos.*

*A el Dr. Eduardo Cortés por su apoyo en la realización de
este proyecto.*

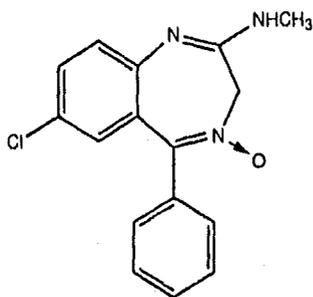
*De forma especial para cada uno de los miembros del
laboratorio 1-2, quienes con su alegría y su buen humor
ayudaron a que mi estancia en el Instituto fuera muy
agradable.*

INDICE

INTRODUCCION.....	1
PARTE TEORICA.....	5
OBJETIVOS.....	9
PARTE EXPERIMENTAL.....	9
A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS.....	9
B) RUTA DE SINTESIS.....	11
C) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS.....	13
TABLAS DE RESULTADOS.....	22
ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS.....	27
ANALISIS DE MASS/MASS TANDEM.....	42
DISCUSION DE RESULTADOS.....	47
INDICE DE ESPECTROS.....	49
CONCLUSIONES.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	74

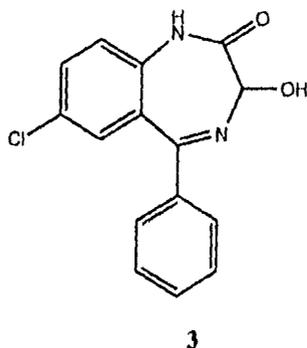
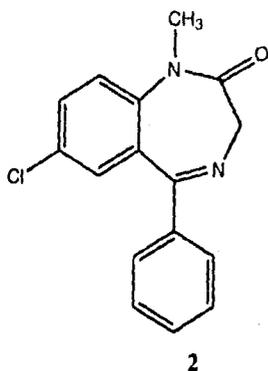
INTRODUCCION

La historia de las benzodiazepinas¹, como importantes agentes terapéuticos, comenzó en 1960 cuando una de ellas fué introducida al mercado como tranquilizante con el nombre de "Librium", 7-Cl-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido.(1).

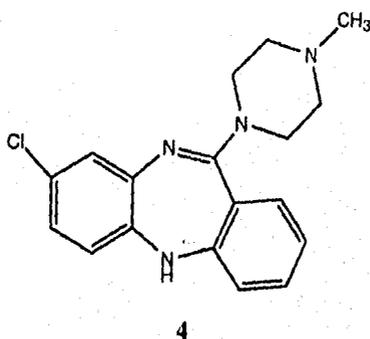


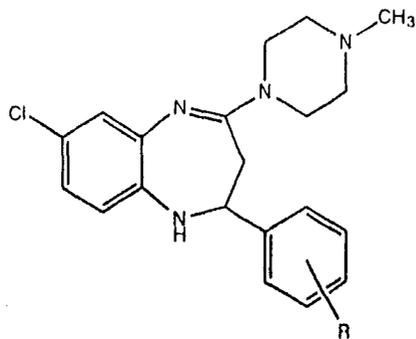
1

Posteriormente se realizó la síntesis de un gran número de compuestos análogos mediante algunas modificaciones estructurales a la molécula del clordiazepóxido, tal es el caso del "diazepam", 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-H-1,4-benzodiazepín-2-ona² (2), que en 1963 se comercializó con el nombre de "valium"; y el oxazepam (3) fué introducido con el nombre de serax³ en E.U. en 1965.



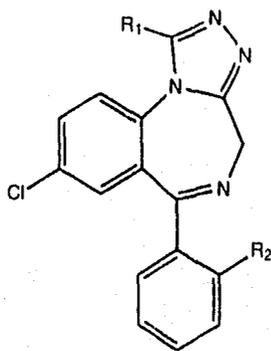
En trabajos posteriores se comprobó que estructuras semejantes a la clozapina 8-Cl-11-(4-metil-1-piperacínil)-5H-dibenzo-(b,e)-1,5-benzodiazepina⁴ (4), presentaron gran actividad neuroléptica con menos efectos secundarios en humanos. Así podemos citar a la 2-(4-metil-piperazino)-1H-4-(R-fenil)-1,5-benzodiazepina⁵ (5), la cual presenta menor actividad que la clozapina.(4).





5

Algunas de las modificaciones estructurales recientes e interesantes las presentaron los derivados benzodiazepínicos con ciclos adicionales unidos en las posiciones 1 y 2 como es el caso de las "triazolobenzodiazepinas" (6), cuyas pruebas farmacológicas demostraron que esta serie de compuestos tienen una mayor actividad depresora sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)⁶.

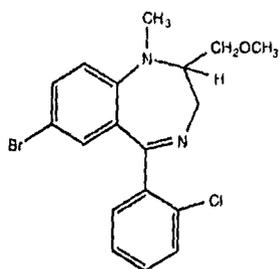


6

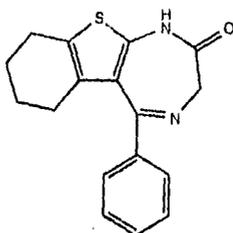
En el esquema "A" se presentan derivados benzodiazepínicos que se encuentran comercializados a nivel mundial.

ESQUEMA A.

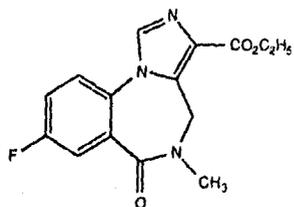
Nombres de algunos derivados benzodiazepínicos que se encuentran comercializados a nivel mundial.



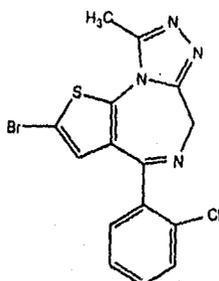
METLAZEPAM



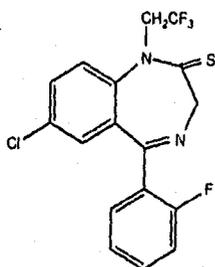
BENTAZEPAM



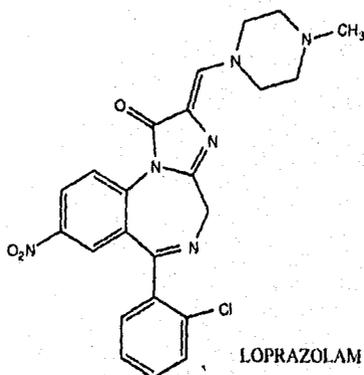
FLUMAZEPIL



BROTIZOLAM



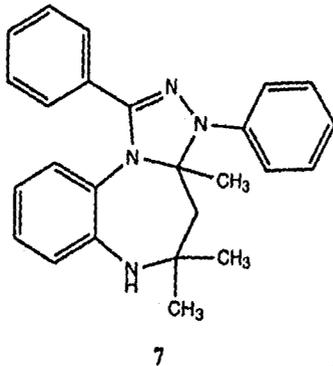
QUAZEPAM



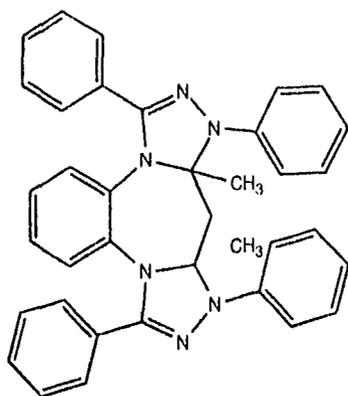
LOPRAZOLAM

PARTE TEORICA

En 1986, se realizó una nueva síntesis de derivados de benzodiazepinas, con la fusión de un anillo heterocíclico⁷. La reacción de 2,3dihidro-1H-1,5benzodiazepina con benzonitrilo-N-fenilamina, se usó tetrahidrofurano como disolvente y con tiempo de 12 horas de reflujo, se produce el 3a,4,5,6-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a][1, 5] benzodiazepina (7), con rendimientos satisfactorios, 70-80% ⁸.

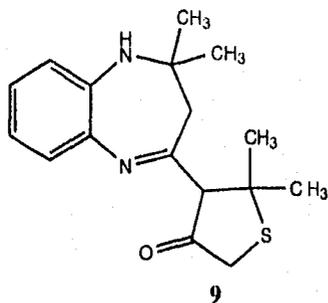


Sin embargo al utilizar dos equivalentes de benzonitril-N-fenilamina, y usando las condiciones similares a las anteriores se produce el cicloadducto 3a,4a-dimetil-1,3,5,7-tetrafenil-3a,4,4a,5-tetrahidro-3H-bis[1,2,4-triazolo][4,3-a:3',4'-d][1,5] benzodiazepina (8). Encontrándose que este tipo de derivados 1-metil-triazolo son significativamente más potentes que las benzodiazepinas precursoras, y los estudios sobre su actividad muestran un considerable incremento en la actividad farmacológica sobre el SNC.

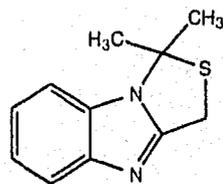


8

En 1987 se sintetizaron algunos derivados benzodiazepínicos que contienen anillos adicionales, los cuales presentaron actividad farmacológica. Tal es el caso de la reacción de la 2,3-dihidro-2,2,4-trimetil-1H-1,5, benzodiazepina que con el ácido mercaptoacético dió como derivados principales⁹: el 2,3-dihidro-4-(2,3,4,5-tetrahidro-2,2-dimetil-4-oxo-3-tienil)-2,2-dimetil-1-H-1,5 benzodiazepina (9) y el 1,1-dimetil-1H, 3H-tiazolo [3,4-a] benzimidazol (10).



9

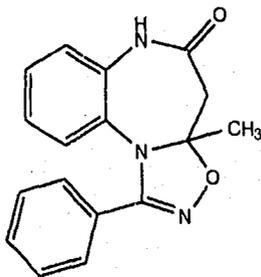


10

En los últimos años la línea de investigación para obtener nuevas rutas sintéticas, así como nuevos compuestos en la familia de las benzodiazepinas, ha sido amplia y muy intensa, para desarrollar nuevos derivados que contengan anillos heterocíclicos diferentes, tales como anillos imidazobenzodiazepinas y triazolobenzodiazepinas^{10,11}.

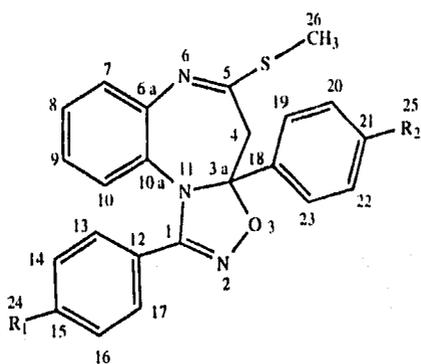
En 1990 se encontró que a pesar del carácter débil como dipolarófilo del enlace C=N, en los derivados de 1,5 benzodiazepinas, la cicloadición dipolar 1,3 de benzonitrilóxido; generado "in situ" con el cloruro de benzohidroximinoil y trietilamina, reacciona con una serie de compuestos 1,5 benzodiazepinicos produciendo el nuevo sistema 3a,4,5,6, tetrahidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepina¹² (11).

La unión de un anillo heterocíclico a una benzodiazepina, incrementa la actividad depresora sobre el S.N.C., excediendo a menudo la potencia de las correspondientes, metilbenzodiazepinonas, en un orden de mayor magnitud.



11

Tomando en cuenta la importancia que han cobrado a nivel mundial los derivados benzodiazepínicos, las cuales se utilizan como ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes hipnóticos, antidepresivos, relajantes musculares; así como el desarrollo de un mercado de millones de dólares en recetas farmacéuticas por año. Consideramos de gran importancia llevar a cabo la síntesis de derivados 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas (I).



I

R₁ = Cl, Br, CH₃

R₂ = Cl, Br, CH₃, OCH₃

OBJETIVOS

1. Desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de derivados 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas.

2.Llevar a cabo la caracterización de los nuevos derivados mediante el estudio espectroscópico de infrarrojo, resonancia magnética nuclear ¹H, ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución.

3.Llevar a cabo el análisis de Mass/Mass/Tandem, de uno de los derivados de las [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas y comprobar mediante los resultados espectroscópicos el patrón general de fragmentación para estos derivados.

PARTE EXPERIMENTAL

A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS.

La obtención de intermediarios y productos finales se llevo a cabo mediante una síntesis de seis pasos, usando como materias primas la p-R₂-acetofenona y el p-R₁-benzaldehído.

A.- Obtención de las 2-metiltio-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas (III).

1er. paso. Se hace reaccionar la p-R₂-acetofenona, con ter-amilato de sodio, usando como reactivo disulfuro de carbono. Después de 12 hrs. de reacción, se obtiene un sólido anaranjado que corresponde al compuesto p-R₂-benzoilditioacético(I).

Los rendimientos varían desde 30 al 40%.

2o. paso. En un matraz se coloca p-R₂-benzoilditioacético, disuelto en o-xileno y se adiciona o-amino fenilendiamina. Después de 5 hrs. de reflujo se obtiene un sólido. Sus rendimientos son del 40 al 50%, correspondientes a 2-3-dihidro-4-(p-R₂-fenil)-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas(II).

3er. paso. Se disuelve la 1,5-benzodiazepín-2-ona(II) en o-xileno anhidro, se adiciona hidruro de sodio e ioduro de metilo. Después de 10 horas de reacción a reflujo se obtiene una solución, que se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purifica mediante la técnica de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano 98/acetato de etilo 2, se obtienen sólidos correspondientes a las 2-metiltio-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas(III). Los rendimientos varían desde el 60% al 70%.

B.- Obtención del cloruro de p-R₁-henzohidroximinoil(V).

4o. paso. Se disuelve p-R₁-benzaldehído en etanol, a continuación se agrega clorhidrato de hidroxilamina disuelto en una solución de hidróxido de sodio al 10%. Después de 3 hrs. a reflujo, se filtra y el precipitado se lava con hexano, obteniéndose la p-R₁-benzaldoxima (IV), con un rendimiento del 80-90%.

5o.paso. Se disuelve p-R₁-benzaldoxima (IV), en N,N-dimetilformamida. Se adiciona N-clorosuccinimida. Transcurridas 5 hrs. de reacción a temperatura ambiente, se extrae con éter. Se concentra a presión reducida. Así se obtiene el cloruro de p-R₁-henzohidroximinoil(V), con rendimientos del 60 al 75%.

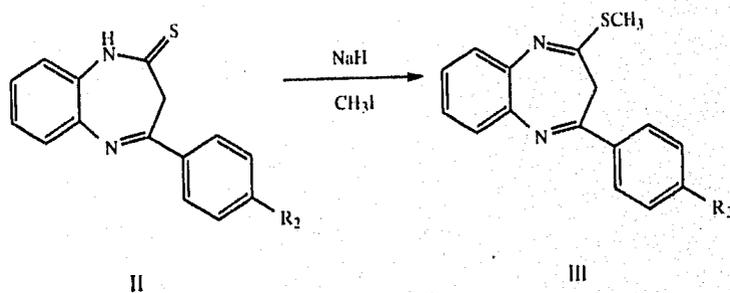
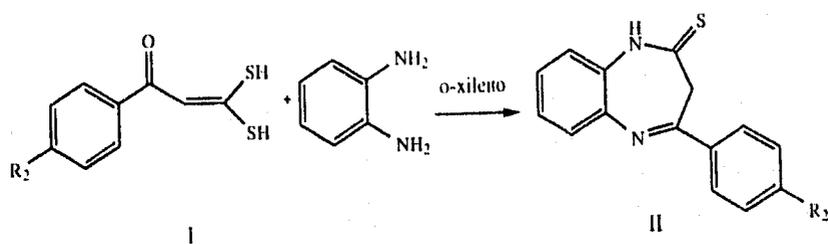
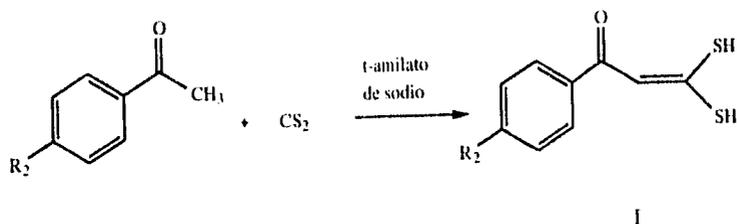
C.- Obtención de las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo[4,5-a] [1,5] benzodiazepinas(VI).

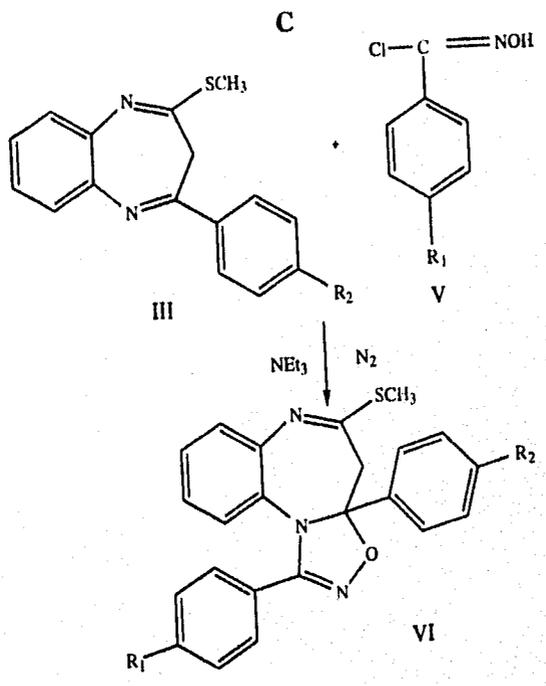
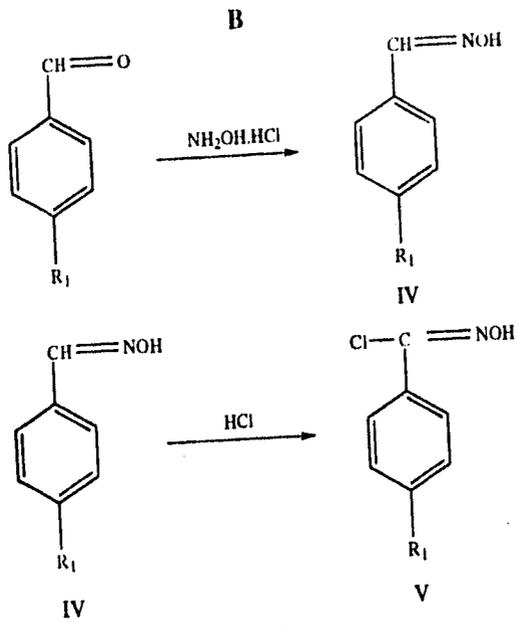
6o.paso. Se disuelve la 2-metiltio-3H-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepina (III), en cloroformo. Se adiciona trietilamina, la reacción se realiza en atmósfera de nitrógeno, a continuación se agrega el cloruro de p-R₁-henzohidroximinoil(V). Transcurridas 6 hrs. de reacción a reflujo, se concentra a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano 90/ acetato de etilo 10 ; obteniéndose como productos finales sólidos de punto de fusión definido correspondientes a las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas(VI), con rendimientos del 10-36.1%.

B) RUTA DE SINTESIS

Los compuestos intermediarios y productos finales se obtienen a través de la siguiente ruta de síntesis :

A

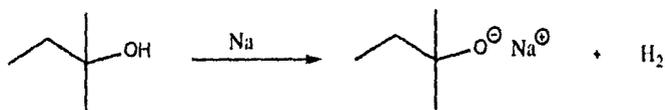




C.-OBTENCION DE LOS COMPUESTOS

A.Síntesis de las 2-metil-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas(III).

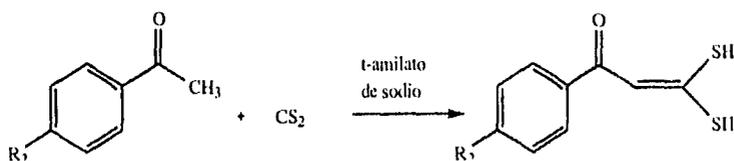
1. Obtención del ter-amilato de sodio.



En un matraz bola de dos bocas de 250 ml, provisto de agitación, y de un embudo de adición, se colocan 150 ml de o-xileno anhidro. Cuando inicia el reflujo de éste; se agregan 0.1 mol de sodio metálico (2.2 g) en trozos pequeños. Después de esto la reacción permanece a reflujo, hasta la formación de perlas de sodio. En seguida, a través del embudo de adición se agregan lentamente 0.1 mol de alcohol teramilico (10.2ml).

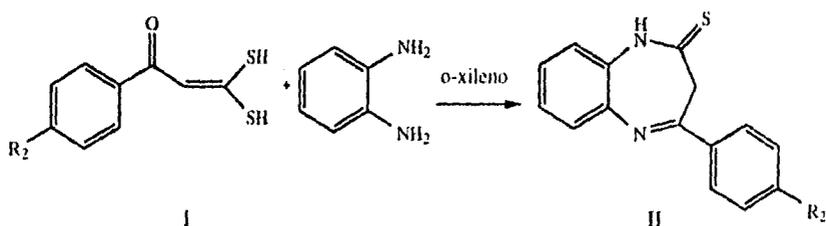
Se continua el reflujo durante 8 hrs. Posteriormente se decanta el residuo de sodio. En la solución se obtiene el ter-amilato de sodio.

2. Obtención de los compuestos p-R₂-benzoilditioacéticos (I).



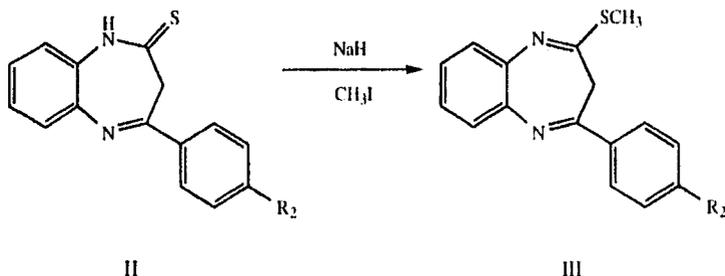
El teramilato de sodio recién preparado en o-xileno, se coloca en un matraz bola de dos bocas de 250 ml, en una de las bocas se adapta una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición. El matraz de reacción se coloca en un baño de hielo exterior, provisto de agitación, a través del embudo de adición se agregan gota a gota 0.05 mol de p-R₂-acetofenona disueltos en o-xileno anhidro (durante un lapso de 20 minutos), 6 ml de disulfuro de carbono y 100 ml de o-xileno anhidro. Se retira el baño de hielo del matraz de reacción, y se deja con agitación a temperatura ambiente durante 10 hrs, posteriormente, a la mezcla de reacción se le hacen extracciones de 20 ml. de agua, las necesarias hasta que la solución quede incolora. Las fracciones se llevan a un pH de 2 con ácido sulfúrico al 10%, obteniéndose un precipitado, el cual se filtra a vacío y se lava con hexano, de esta manera se obtienen los derivados correspondientes de p-R₂-benzoilditioacéticos(I).

3. Obtención de las 2,3-dihidro-4-(p-R₂-fenil)-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas(II).



En un matraz bola de dos bocas de 250 ml, provisto de un refrigerante y de agitación magnética, se disuelven 0.024 mol de p-R₂-benzoilditioacético(II), en o-xileno anhidro. Se mantiene a reflujo durante 1 hora, al término de este tiempo se adicionan gota a gota 0.024 mol de o-fenilendiamina disuelto en o-xileno anhidro. Se continua el reflujo durante 5 horas, manteniendo durante este tiempo una temperatura de 130-135 °C. Concluido el tiempo de reacción, la mezcla se lleva a temperatura ambiente, obteniéndose un precipitado, éste se filtra a vacío, y se lava dos veces con una mezcla de hexano 80/acetona 20. Con la cual se eliminan las impurezas y se obtienen los correspondientes 2,3-dihidro-4-(p-R₂-fenil)-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas(II).

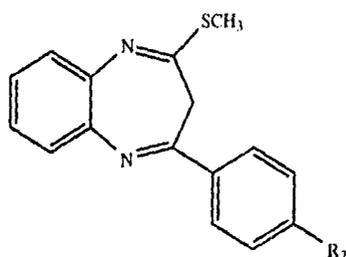
4. Obtención de las 2-metiltio-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas(III).



En un matraz bola de 250 ml de dos bocas perfectamente seco, y provisto de un refrigerante, y un embudo de adición de 50 ml, se agregan 0.005 mol de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona(II), disueltos en 150 ml de o-xileno anhidro, se deja a reflujo durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se adicionan gota a gota 0.021 mol de hidruro de sodio (0.50 g). Después de una hora de reflujo, se disuelven 0.014 mol de yoduro de metilo (0.86 g), en 10 ml de o-xileno anhidro y se adicionan lentamente a través del embudo de adición. La reacción permanece a reflujo durante 10 hrs. Al finalizar el tiempo de reacción, y una vez que el matraz esta a temperatura ambiente; se filtra el sólido que se forma y se elimina. La solución que pasó se concentra a presión reducida. Obteniéndose sólidos coloridos, los cuales se purifican mediante la técnica de cromatografía de gel de sílice en columna, usando como eluyentes Hexano 98/ Acetato de etilo 2.

De esta forma se obtienen los derivados 2-metiltio-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas.(III), con punto de fusión determinado. Los cuales se dan en la tabla No. 2.

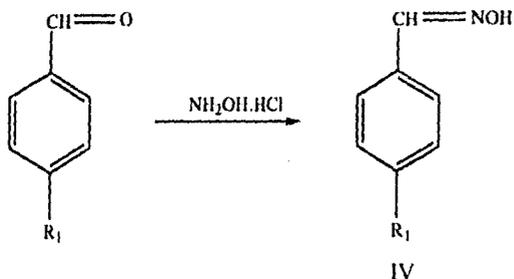
TABLA 2.
Relación de derivados de las 2-metiltio-3H-4-(p-
R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas.



R ₂	Rendimiento %	Punto de fusión °C
Cl	55.9	83
Br	66.2	59
CH ₃	82.7	56

B. Síntesis de el cloruro de p-R₁-benzahidroximinol(V).

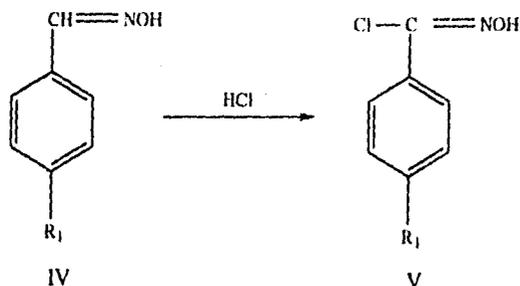
5. Obtención de p-R₁-benzaloximas(IV).



En un matraz bola de 100 ml, provisto de un refrigerante, agitación magnética y una trampa de cloruro de calcio, se disuelven 0.03 mol de p-R₁-benzaldehído en 20 ml de etanol absoluto. A continuación se disuelven 2 mol de clorhidrato de hidroxilamina (5.8 g), en 40 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla anterior se adiciona al matraz donde se encuentra el p-R₁-benzaldehído, permanece a reflujo durante 3 hrs.

Posteriormente se agrega una solución acuosa de ácido sulfúrico al 10%, hasta que el medio adquiera un pH de 6; obteniéndose un precipitado blanco, se filtra a vacío, y el sólido obtenido se recristaliza, usando como disolvente el cloroformo, obteniéndose cristales blancos de punto de fusión determinado, los cuales corresponden a las p-R₁-benzaloximas(IV).

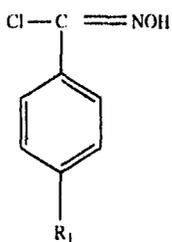
6. Obtención del cloruro de p-R₁-benzohidroximinoil(V).



En un matraz de dos bocas, provisto de un agitador magnético y un refrigerante, se disuelven 0.02 mol de p-R₁-benzaldoxima en 20 ml de N,N-dimetilformamida; después se agregan 0.02 mol de N-Clorosuccinimida (2.66g), disueltos en 7 ml de N,N-dimetilformamida, (sólo se adiciona una séptima parte de la N-Clorosuccinimida). Se deja bajo agitación durante 40 minutos. Posteriormente se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso en el matraz de reacción durante 50 segundos, verificando que la temperatura de reacción no ascienda a más de 35°C. Posteriormente se adiciona la cantidad restante de N-Clorosuccinimida disuelta en 10 ml de N,N-dimetilformamida; y se continua la reacción a temperatura ambiente durante 4 hrs., controlándose el tiempo de reacción mediante placas de cromatografía en capa fina. Finalmente se agregan 150 ml de agua fría al matraz de reacción, se hacen extracciones con éter, hasta que todo el producto pasa a la fase orgánica. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y la solución que pasa se concentra a presión reducida. Obteniéndose sólidos ligeramente coloridos, de punto de fusión determinado, que corresponden a los cloruros de p-R₁-benzohidroximinoil.(V), los cuales están dados en la tabla No. 3 .

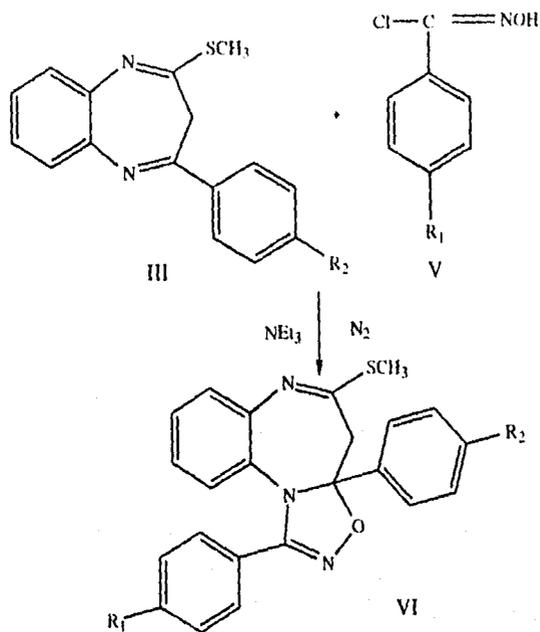
TABLA 3.

Relación de derivados de los cloruro de p-R₁ benzohidroximinoil.



R ₁	Rendimiento %	Punto de fusión °C
Cl	63.1	82
Br	76.0	96
CH ₃	79.0	112
OCH ₃	80	aceite

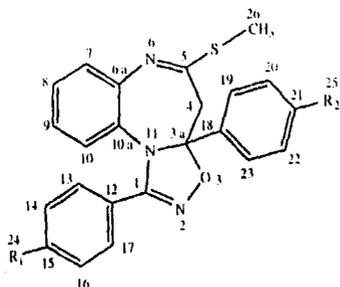
C. Obtención de los derivados de 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas(VI).



En un matraz de dos bocas provisto de agitación y calentamiento, se disuelven 5.5×10^{-4} mol de 2-metiltio-3H-4-(p-R₂-fenil)-1,5-benzodiazepinas. (III), en 10 ml de cloroformo, se agregan gota a gota 1.1×10^{-3} mol de trietilamina, (0.16 ml), disueltos en 8 ml de cloroformo. (tiempo de adición 10 min.). Transcurrida una hora de reflujo; se adicionan 1.1×10^{-3} mol de cloruro de p-R₁-benzohidroximinoil, disuelto en 15 ml de cloroformo, los cuales se adicionan lentamente. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno, al cabo de 6 horas el producto de reacción se enfría y se concentra la mezcla a presión reducida. El sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como medio de elución hexano 98/acetato de etilo 2. Se obtienen sólidos de punto de fusión definidos, que corresponden a los derivados de los 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas(VI).

TABLA 4.

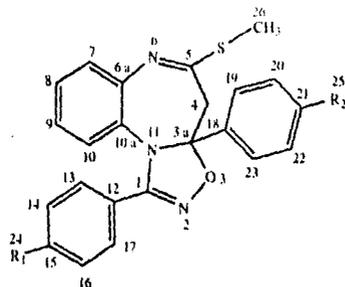
Relación de derivados de los 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas.



R ₁	R ₂	Peso molecular	Rendimiento	Punto de fusión o C	No. de espectro
CH ₃	CH ₃	413	17	61	1
CH ₃	OCH ₃	429	14.1	44	2
CH ₃	Cl	433	12	45	3
CH ₃	Br	477	13.8	42	4
Cl	CH ₃	433	10	67	5
Cl	OCH ₃	449	17.5	65	6
Cl	Cl	453	11	79	7
Cl	Br	497	22.8	137	8
Br	CH ₃	477	36.1	64	9
Br	OCH ₃	493	11.7	68	10
Br	Cl	497	14	66	11
Br	Br	541	13.6	65	12

TABLA 5.

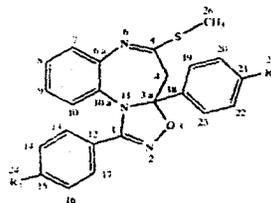
Absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas.



cm ⁻¹						
R ₁	R ₂	C=N	S-CH ₃	C-C	C-N	C-O
CH ₃	CH ₃	1602	1313	3090 1488 1576	1110 1207	1028 1245
CH ₃	OCH ₃	1595	1318	3100 1497 1585	1109 1212	1033 1254
CH ₃	Cl	1805	1322	3086 1484 1581	1110 1212	1075 1286
CH ₃	Br	1600	1313	3065 1477 1581	1103 1214	1010 1269
Cl	CH ₃	1598	1315	3010 1477 1584	1110 1214	1094 1236
Cl	OCH ₃	1598	1315	3010 1477 1584	1110 1214	1094 1238
Cl	Cl	1602	1314	3049 1493 1590	1105 1218	1095 1265
Cl	Br	1590	1313	3064 1490 1587	1155 1228	1098 1287
Br	CH ₃	1605	1313	3098 1476 1587	1153 1214	1072 1217
Br	OCH ₃	1604	1320	3100 1489 1585	1109 1214	1070 1254
Br	Cl	1602	1330	3069 1491 1590	1156 1218	1074 1241
Br	Br	1586	1314	3067 1586	1125 1212	1073 1285

TABLA 6

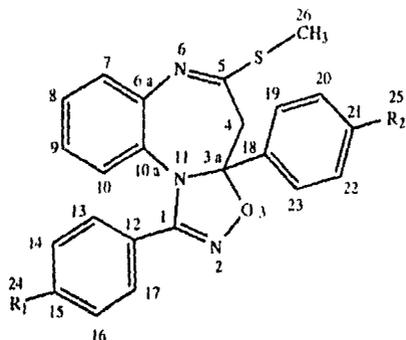
Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de las 5-tometil-4R-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas.



ppm													
R ₁	R ₂	C ₄ d,d	C ₇ d,d	C ₈ d,d,d	C ₉ d,d,d	C ₁₀ d,d	C _{13,17} d,d	C _{14,16}	C _{19,23}	C _{20,22}	C ₂₄	C ₂₅	C ₂₆
CH ₃	CH ₃	2.96 3.23	7.14	6.98	7.24	7.05	7.29 J=9	7.20	7.54 J=8	7.02	2.25	2.35	2.49
CH ₃	COCH ₃	2.97 3.23	7.13	7.01	7.24	7.04	7.28 J=8	7.02	7.58 J=9	6.9	2.26	3.81	2.49
CH ₃	Cl	2.93 3.15	7.23	6.99	7.27	7.1	7.34 J=9	7.28	7.57 J=8	7.01	2.24	-	2.46
CH ₃	Br	2.93 3.20	7.22	7.05	7.25	7.09	7.28 J=8	7.02	7.52 sing	7.52 sing	2.26	-	2.48
Cl	CH ₃	2.95 3.24	7.23	7.13	7.28	7.18	7.33 J=9	7.16	7.53 J=8	7.05	-	2.36	2.5
Cl	COCH ₃	2.95 3.23	7.23	7.11	7.28	7.16	7.19 J=8	7.05	7.57 J=9	6.92	-	3.8	2.5
Cl	Cl	2.93 3.22	7.24	7.04	7.29	7.19	7.33 J=10	7.21	7.58 J=9	7.07	-	-	2.5
Cl	Br	2.92 3.22	7.25	7.05	7.3	7.18	7.33 J=8	7.24	7.53 J=9	7.06	-	-	2.5
Br	CH ₃	2.95 3.24	7.23	7.13	7.32	7.18	7.35 J=9	7.14	7.53 J=8	7.05	-	2.36	2.49
Br	COCH ₃	2.95 3.24	7.24	7.01	7.27	7.13	7.36 J=8	7.04	7.57 J=9	6.91	-	3.82	2.5
Br	Cl	2.90 3.19	7.26	6.99	7.33	7.21	7.35 J=9	7.24	7.56 J=8	7.25	-	-	2.47
Br	Br	2.97 3.26	7.30	7.04	7.34	7.24	7.36 J=9	7.27	7.52 sing	7.52 sing	-	-	2.49

TABLA 7.

Desplazamientos químicos presentados en la espectroscopia de ^{13}C de los derivados de las 5 tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro[1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas.

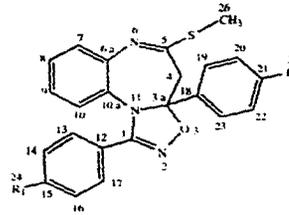


ppm

	R ₁	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br	Br
R ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	
C 1	157.0	157.1	156.2	156.2	156.3	156.3	
C 3a	112.2	112.3	112.6	111.7	112.8	111.6	
C 4	44.5	44.6	44.6	44.2	44.6	44.2	
C 5	171.2	171.1	171.4	170.6	171.4	170.6	
C 6a	131.0	130.9	130.5	129.6	131.6	130.3	
C 7	130.4	131.0	130.5	130.3	130.4	131.7	
C 8	124.9	124.9	125.0	125.1	124.6	124.1	
C 9	128.9	128.8	128.6	129.1	129.1	127.5	
C 10	125.6	125.8	125.9	123.2	125.7	125.2	
C 10a	147.9	147.9	146.2	147.7	148.3	147.7	
C 12	122.5	122.5	123.9	123.6	124.3	123.5	
C 13,17	127.7	127.7	128.2	126.7	126.0	126.2	
C 14,16	129.0	129.0	129.3	129.9	129.3	129.9	
C 15	140.5	140.5	136.4	136.6	141.2	139.4	
C 18	137.5	132.5	137.1	135.2	137.2	134.1	
C 19,23	126.9	127.3	129.1	129.3	129.2	129.3	
C 20,22	125.7	113.7	125.7	127.1	125.0	125.2	
C 21	138.9	160.1	139.3	138.6	139.1	138.3	
C 24	21.1	21.4	-	-	-	-	
C 25	21.4	55.3	21.1	-	21.2	-	
C 26	14.1	14.1	14.2	14.2	14.2	14.2	

TABLA 8.

Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometria de masas de los derivados de las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5]-benzodiazepinas.



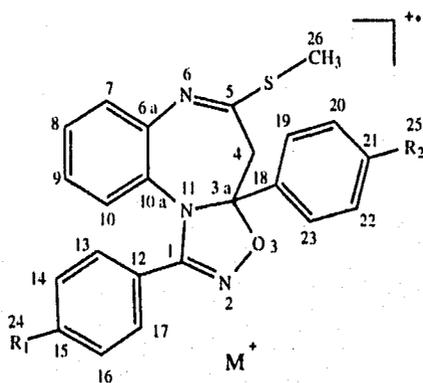
R ₁	R ₂	M ⁺	[104+R ₂] ⁺	[M-47] ⁺	[M-88] ⁺	[281+R ₂] ⁺	[265+R ₂] ⁺	[234+R ₂] ⁺	[218+R ₂] ⁺	[207+R ₂] ⁺	[102+R ₁] ⁺	[76 + R ₂] ⁺	218
CH ₃	CH ₃	59.8	100	35.5	1.6	1.3	3.6	4.95	4.5	3.5	5.73	22.5	2.0
CH ₃	OCH ₃	11	100	7.5	0.84	1	1.3	1.56	1.7	0.5	12.7	9.5	0.93
CH ₃	Cl	42.9	100	26	1.68	1.7	5.1	11.4	4.4	5.9	10.1	17	4.2
CH ₃	Br	43	100	27	1.64	1.5	3.8	6.8	2.5	2.7	9	14.5	8.6
Cl	CH ₃	31.3	100	24	1.7	1.5	2.8	3	3.1	3.6	7.1	17.5	2
Cl	OCH ₃	32.1	100	32	2.3	1.4	2.7	2.4	1.9	3.2	0.76	6	0.9
Cl	Cl	34.5	100	25	1.3	1.7	3.7	6.8	2.6	3.3	6.7	15	3.5
Cl	Br	24.6	100	24	11.47	1.3	3.8	11	2.1	3.2	12.3	13	6.6
Br	CH ₃	18.7	100	16	1.6	1.3	0.5	2.5	1.8	3.5	2.4	16.5	2.1
Br	OCH ₃	16	100	17	1.6	1.6	2	2.55	1.7	3.8	2.4	6.5	0.8
Br	Cl	25.6	100	25	1.61	2.5	4	10.5	4.3	5	10.4	20.5	3.5
Br	Br	7.62	100	14	7.6	2.7	3.45	5	1.5	3.6	5.9	12	5.9

ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS.

A continuación se presentan los fragmentos característicos de los derivados de las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4]-oxadiazolo [4,5-a]-[1,5] benzodiazepinas.

1.— Ión molecular.

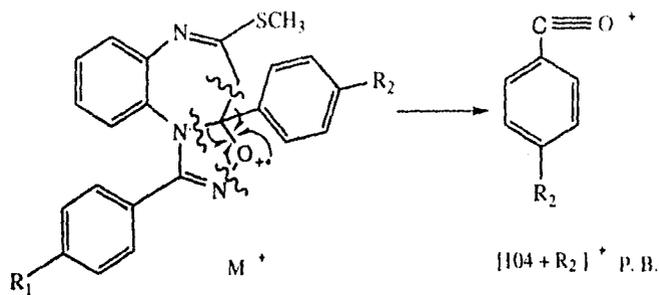
El ión molecular presenta una abundancia relativa que va de 30 hasta un 60%. Con lo cual se confirma su estabilidad como radical iónico. (Esquema 1).



2.— Obtención del Pico Base. Ión a $m/z [104 + R_2]^+$.

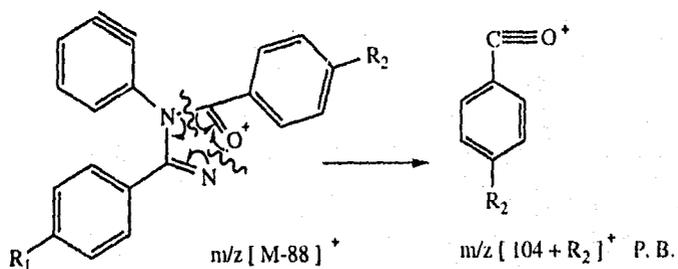
El ión de $m/z [104 + R_2]^+$ pico base se origina por tres rutas :

a). A partir del ión molecular ocurre una ruptura de los enlaces que soportan los nitrógenos del anillo oxadiazolo, quedando cargado positivamente el oxígeno al compartir electrones dando el ión R-fenilcarbonilo. Verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2a.



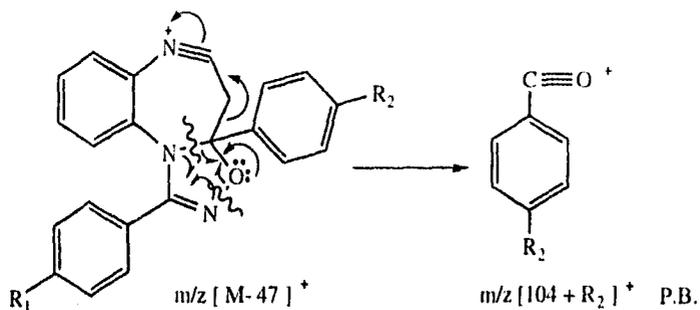
Esquema 2a

b). A partir del fragmento de m/z $[M-88]^+$ ocurre una ruptura N-C y otra C-O, con lo cual se forma una especie catiónica, quedando cargado positivamente el grupo $-C\equiv O^+$ llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2b.



Esquema 2b

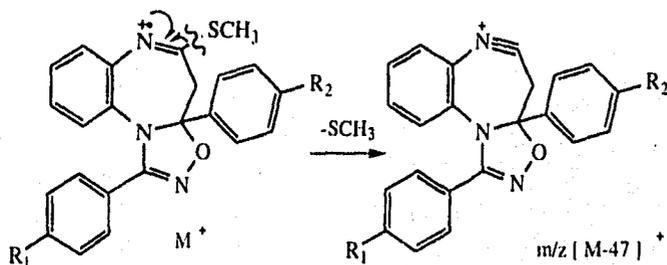
c). Del fragmento de m/z $[M-47]^+$ se lleva a cabo una ruptura " α " a los nitrógenos del anillo de oxadiazolo, lo que origina el movimiento del par de electrones del oxígeno, también ocurre una ruptura en el enlace carbono-nitrógeno. De esta forma se obtiene el ión a m/z $[104 + R_2]^+$ cuya carga positiva la soporta el grupo carbonilo, al llevarse a cabo el mecanismo propuesto en el Esquema 2c.



Esquema 2c

3.— Obtención del ión a $m/z [M-47]^+$.

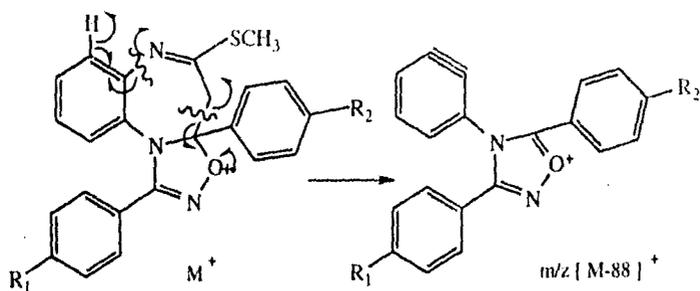
El fragmento de $m/z [M-47]^+$ se origina a partir del ión molecular, esto ocurre cuando se elimina el grupo tiometil, y se forma una triple ligadura, donde el nitrógeno del anillo benzodiazepínico queda cargado positivamente, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 3.



Esquema 3

4.— Formación del ión de $m/z [M-88]^+$.

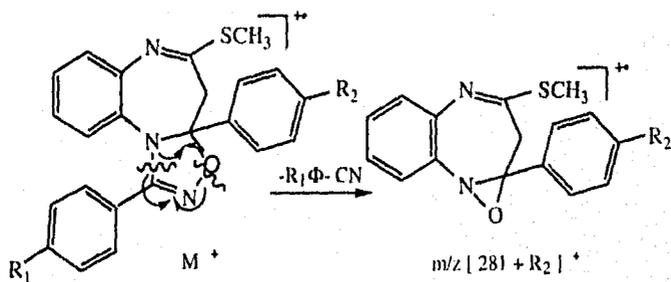
A partir del ión molecular ocurre una ruptura "α" con respecto al nitrógeno del anillo benzodiazepínico, y una ruptura entre el C3a y el C4, compartiéndose un electrón con el oxígeno del anillo oxadiazolo, dando origen al ión de $m/z [M-88]^+$; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4.



Esquema 4

5.— Obtención del ión a $m/z [281 + R_2]^+$.

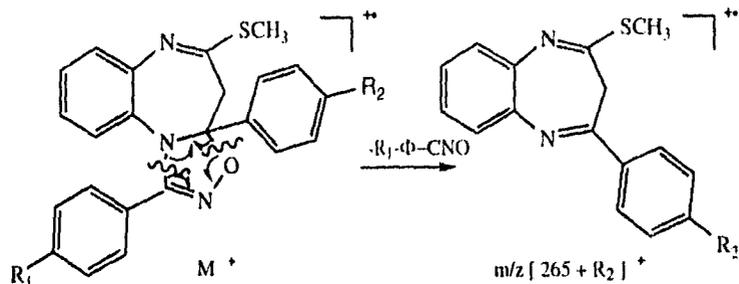
El fragmento de $m/z [281 + R_2]^+$ se obtiene a partir del ión molecular; en el cual ocurre una ruptura de los enlaces C-N, N-O que forman el anillo oxadiazolo; esta ruptura ocurre con pérdida de la especie -p-R₁-benzonitrilo formándose el radical iónico de oxazireno, al verificarse el mecanismo de fragmentación presentado en el Esquema 5.



Esquema 5

6.—Obtención del ión a $m/z [265 + R_2]^+$.

El ión de $m/z [265 + R_2]^+$ se obtiene a partir del ión molecular en el cual ocurre una ruptura homolítica en el anillo oxadiazolo con pérdida de la especie $R_1-\Phi-CNO$; verificándose el mecanismo de fragmentación que se propone en el Esquema 6.

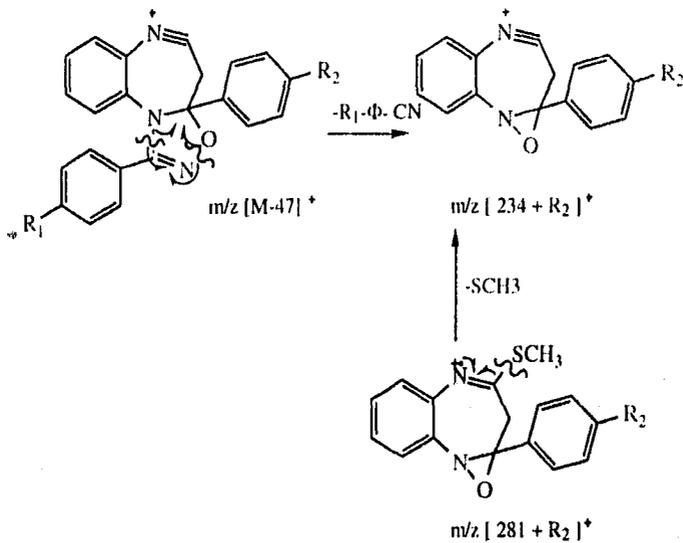


Esquema 6

7.— Formación del fragmento de $m/z [234 + R_2]^+$.

Para la formación de este fragmento se proponen dos mecanismos. El primero es a partir del ión de $m/z [M-47]^+$ verificándose una ruptura de enlaces C-N y N-O del anillo de oxadiazolo, dando lugar a la formación de un anillo de oxazireno en el cual el nitrógeno queda cargado positivamente.

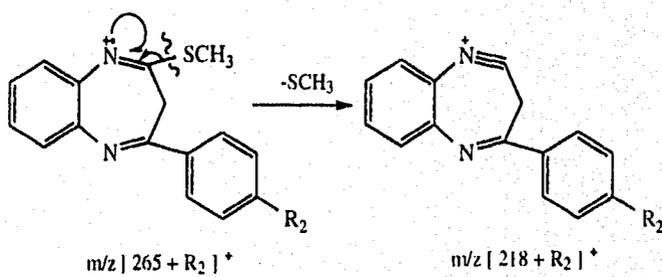
El segundo mecanismo que se propone se origina del ión de $m/z [281 + R_2]^+$ en el cual ocurre una pérdida de la especie trimetil $-SCH_3$, mediante una ruptura "β" con respecto al nitrógeno del anillo benzodiazepínico, quedando este cargado positivamente, estos mecanismos de fragmentación se proponen en el Esquema 7.



Esquema 7

8.—Formación del ión de $m/z [218 + R_2]^+$.

A partir del ión de $m/z [265 + R_2]^+$ se origina el fragmento de $m/z [218 + R_2]^+$ al llevarse a cabo una ruptura "α" entre el anillo benzodiazepínico y el grupo funcional tiometil $-SCH_3$, compartiéndose los radicales del nitrógeno, quedando este último cargado positivamente, esto se ilustra en el Esquema 8.

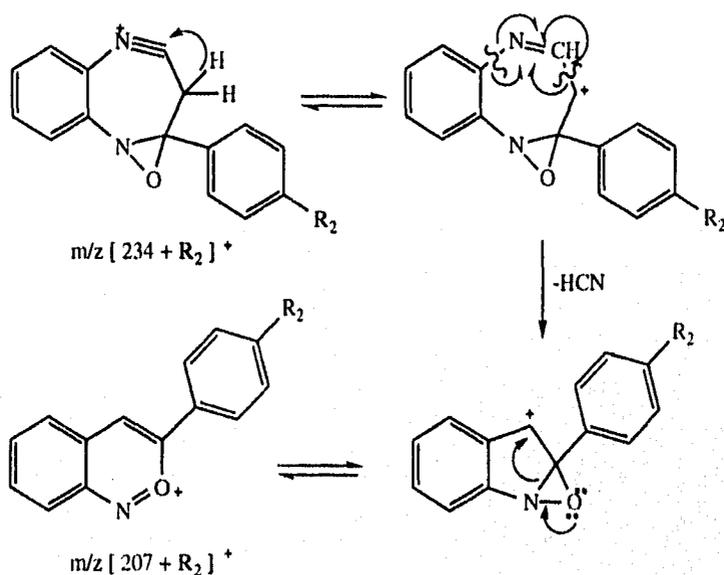


Esquema 8

9a.— Formación del fragmento de $m/z [207 + R_2]^+$.

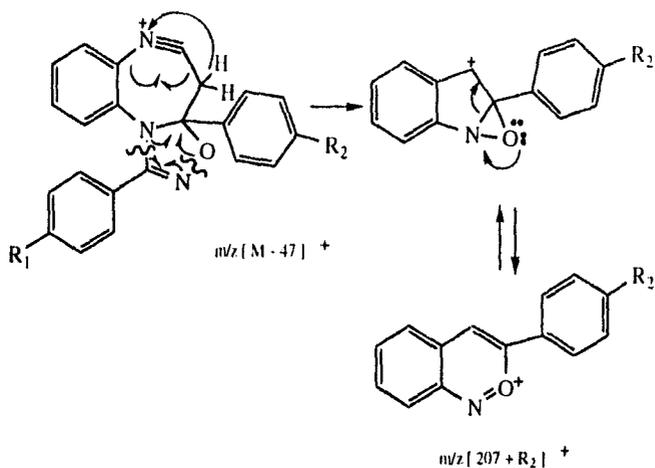
Para la formación de este fragmento se proponen dos mecanismos.

a). A partir del ión de $m/z [234 + R_2]^+$ se forma una estructura resonante, en la cual el hidrógeno del anillo benzodiazepínico migra hacia el carbono vecino, es aquí donde ocurre la pérdida de HCN, en la cual un átomo de carbono queda cargado positivamente, un nuevo rearrreglo hacia una entidad más estable da origen al ión de $m/z [207 + R_2]^+$ en la que la carga positiva la soporta el oxígeno, lo anterior se ilustra en el Esquema 9a.



Esquema 9a

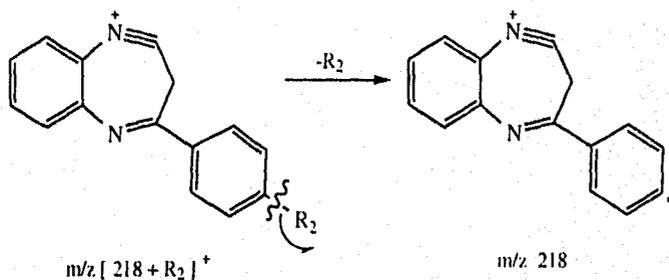
b). Del fragmento de $m/z [M-47]^+$ se lleva a cabo la pérdida de R_1 -benzilnitrilo y de HCN simultáneamente por rupturas en el anillo benzodiazepínico y oxadiazolo, generándose un oxazireno el cual se estabiliza por resonancia dando origen a un ión de $m/z [207 + R_2]^+$, lo anterior se ilustra en el Esquema 9b.



Esquema 9b

10.— Obtención del ión de m/z 218.

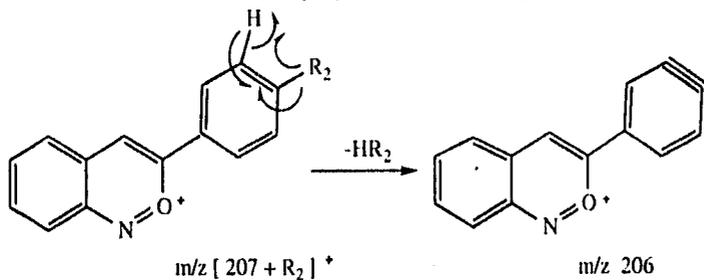
La formación del fragmento de m/z 218 ocurre a partir del ión de m/z $[218 + R_2]^+$ en el cual ocurre una ruptura entre el carbono del anillo aromático y el átomo del grupo R_2 ; con eliminación de este último y la formación de un radical iónico que se propone en el Esquema 10.



Esquema 10

11.— Obtención del ión de m/z 206.

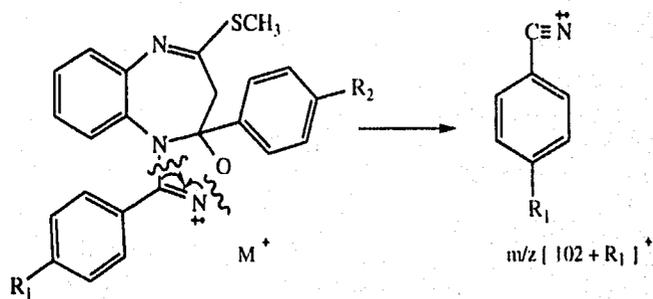
Mediante una interacción de tipo orto al grupo R_2 , ocurre la pérdida del grupo HR_2 , esto a partir del ión de m/z $[207 + R_2]^+$, verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 11.



Esquema 11

12.— Formación del fragmento de m/z $[102 + R_1]^+$.

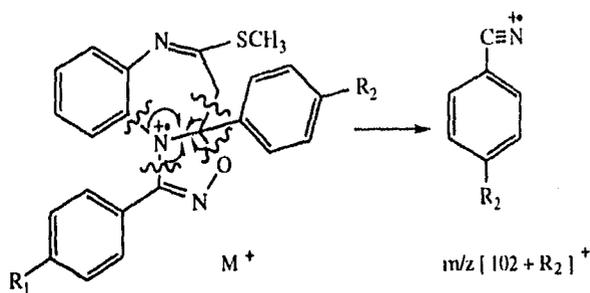
El fragmento de m/z $[102 + R_1]^+$ se genera a partir del ión molecular, en el cual ocurre una ruptura "α" al grupo -CN del anillo oxadiazolo; obteniéndose un radical iónico R_1 -benzilnitrilo, proponiéndose el mecanismo de fragmentación del Esquema 12.



Esquema 12

13.— Formación del ión de $m/z [102 + R_2]^+$.

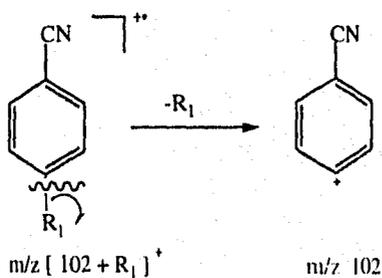
El fragmento de $m/z [102 + R_2]^+$ se obtiene a partir del ión molecular, en el que ocurren rupturas " α " y " β " con respecto al nitrógeno que se encuentra en la fusión del anillo diazepínico, dando origen al ión R_2 -benzilnitrilo, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 13.



Esquema 13

14.— Formación del fragmento de $m/z 102$.

Del ión de $m/z [102 + R_1]^+$ ocurre una ruptura " α " al carbono del anillo aromático, eliminándose el grupo R₁ con lo cual se genera el catión de $m/z 102$, el mecanismo de fragmentación que se propone se ilustra en el Esquema 14.



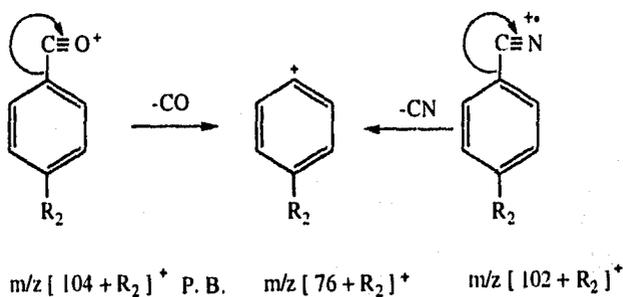
Esquema 14.

15— Formación del ión de $m/z [76 + R_2]^+$.

El origen de este fragmento se propone mediante dos vías diferentes.

A partir del ión de $m/z [104 + R_2]^+$ ocurre la pérdida del grupo $-CO$, donde el anillo aromático queda cargado positivamente.

Una segunda vía es a partir del ión de $m/z [102 + R_2]^+$, llevándose a cabo la eliminación del grupo nitrilo para obtener el fragmento a $m/z [76 + R_2]^+$, ambos mecanismos propuestos se dan en el Esquema 15.



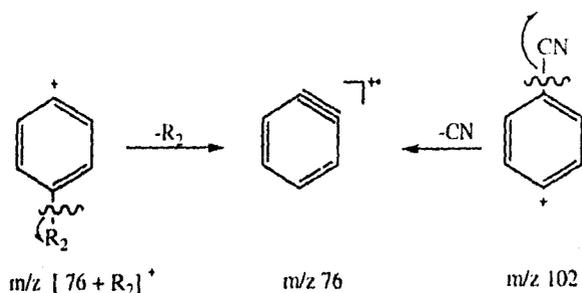
Esquema 15

16.— Obtención del ión del de $m/z 76$.

Para la obtención del ión de $m/z 76$ se proponen cuatro mecanismos de fragmentación.

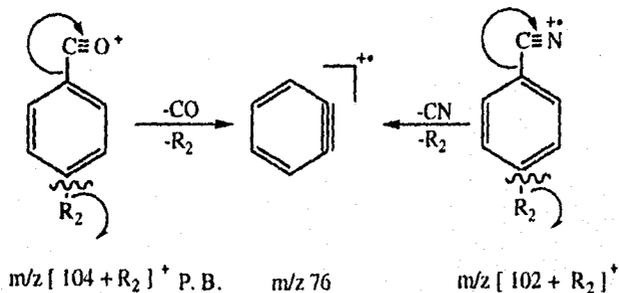
a). A partir del ión de $m/z [76 + R_2]^+$ se lleva a cabo una ruptura de la unión $C-R_2$, con la eliminación del sustituyente R_2 .

También a partir del ión de $m/z 102$ se origina una ruptura entre el carbono del nitrilo y el carbono del anillo aromático; lo cual ocasiona la pérdida del grupo nitrilo, con lo cual se obtiene el ión de $m/z 76$. Ambos mecanismos se proponen en el Esquema 16a.



Esquema 16a

b). A partir del ión de $m/z [104 + R_2]^+$ que es el pico base, mediante la pérdida del grupo R_2 y del carbonilo se genera este ión. También a partir del ión de $m/z [102 + R_2]^+$ mediante la pérdida del grupo nitrilo y del grupo R_2 se obtiene el ión de $m/z 76$. Ambos mecanismos propuestos se visualizan en el Esquema 16b.

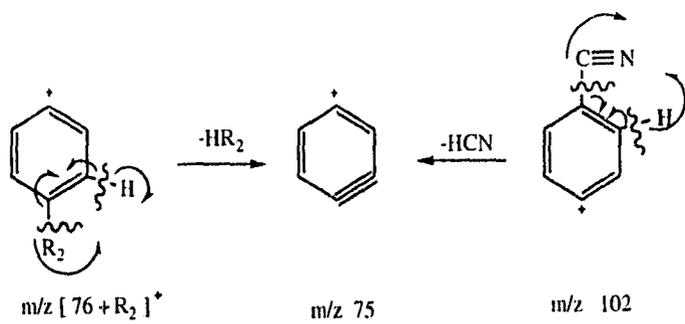


Esquema 16b

17.— Obtención del ión de $m/z 75$.

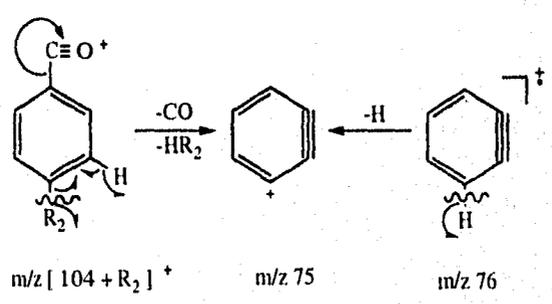
Para la obtención de este ión se proponen cuatro mecanismos diferentes.

a). A partir del ión de $m/z [76 + R_2]^+$ por medio de una interacción orto del hidrógeno con el grupo R_2 , se efectúa la pérdida del grupo HR_2 . Del fragmento de $m/z 102$, se lleva a cabo la eliminación del grupo HCN , generándose el ión de $m/z 75$. Lo anterior se ejemplifica en el Esquema 17a.



Esquema 17a

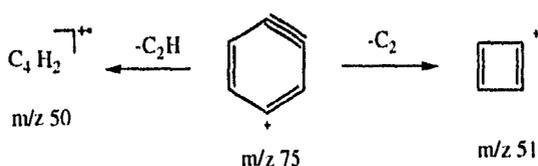
b). Del fragmento de $m/z [104 + R_2]^+$ se efectúa la pérdida del grupo carbonilo así como la del grupo R_2 , esto es, se pierde HR_2 , con lo que se propicia la formación de una triple ligadura. A partir del fragmento de $m/z 76$ existe la eliminación de un hidrógeno, lo que origina la formación del ión de $m/z 75$. Lo anterior se verifica en el Esquema 17b.



Esquema 17b

18.— Obtención de los iones de m/z 51 y 50 .

Esta fragmentación es característica para los anillos aromáticos, a partir del ión de m/z 75 se genera el ión de m/z 51, y mediante la pérdida de dos carbonos se obtiene el radical iónico de m/z 50. Verificándose el mecanismo de fragmentación en el Esquema 18.

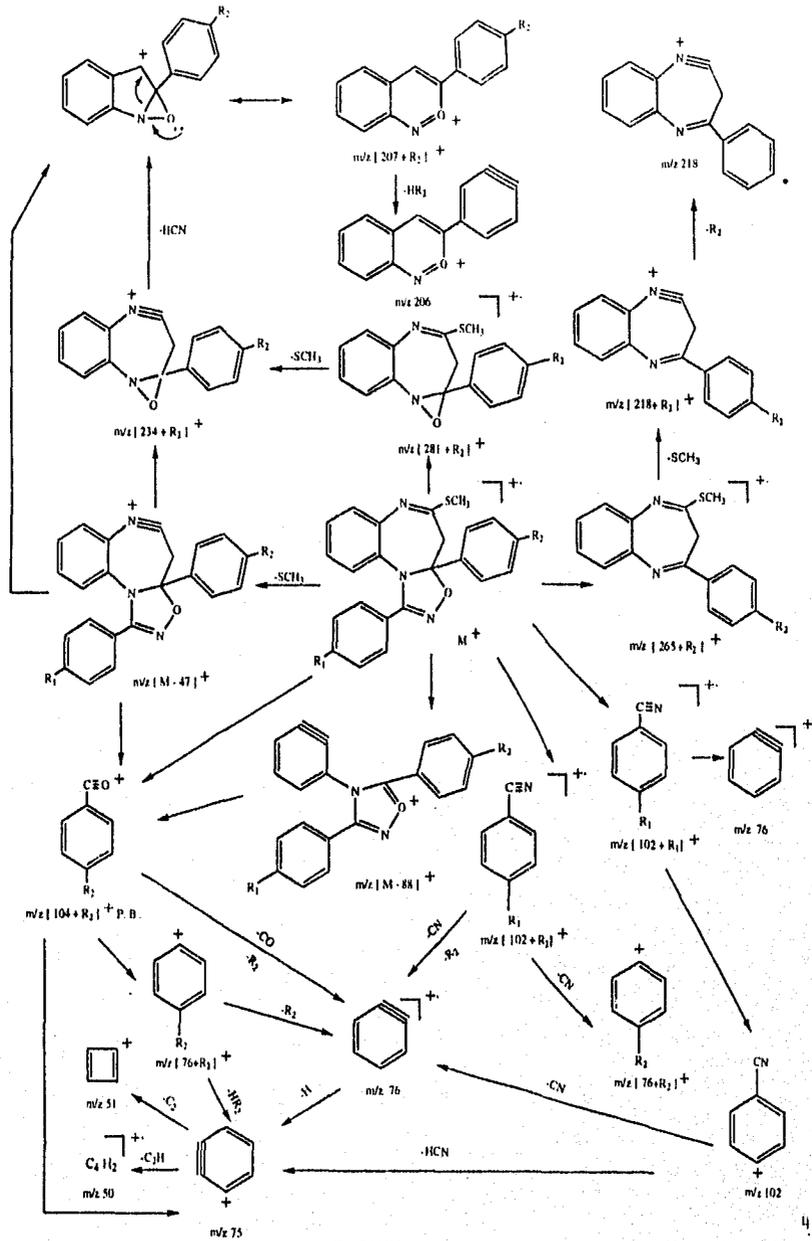


Esquema 18

19.- 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 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a, 4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas. El cual se presenta en el Esquema 19.

PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION

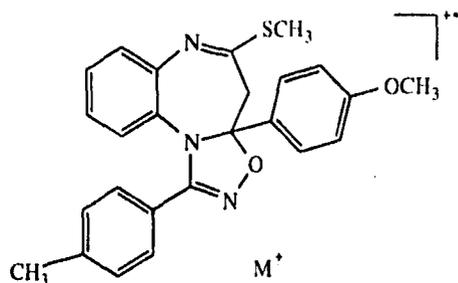


ESQUEMA 19

ANALISIS DE MASS/MASS TANDEM.

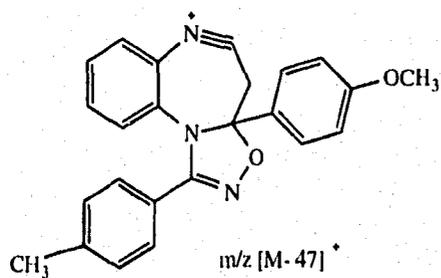
Fragmentos

Ión Molecular.



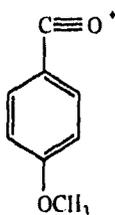
Fórmula molecular	$C_{25}H_{23}O_2N_3S$
m/z observada	429.1500
m/z estimada	429.1511
error estimado [ppm]	-2.6

Ión de m/z [M-47]⁺



Fórmula molecular	C ₂₄ H ₂₀ O ₂ N ₃
m/z observada	382.1535
m/z estimada	382.1556
error estimado [ppm]	-5.4

Ion de m/z [104 + R₂]⁺



m/z [104+R₂]⁺ P.B.

Fórmula molecular	C ₈ H ₇ O ₂
m/z observada	135.0446
m/z estimada	135.0446
error estimado [ppm]	-0.1

TABLA 9

[Elemental Composition]

Data : AM-V-10

Date : 12-Oct-95 18:56

Page:

Sample: *

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 4.18 min

Scan#: (22,31)

Elements : C 30/10, H 26/18, O 4/0, N 5/0, S 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%						
429.1500	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	S
429.1524	-5.7	16.5	27	25	3	-	1
429.1511	-2.6	17.0	25	23	2	3	1
429.1471	+6.8	13.0	20	23	4	5	1
429.1459	+9.5	17.5	26	15	-	2	2

Ión Molecular

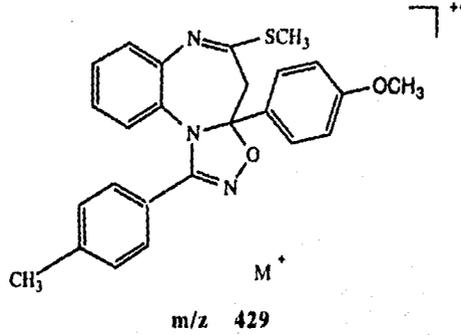


TABLA 10

Page: 1

[Elemental Composition]

Data : AM-V-10-1

Date : 13-Oct-95 09:45

Sample: *

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.96 min

Scan#: (14,22)

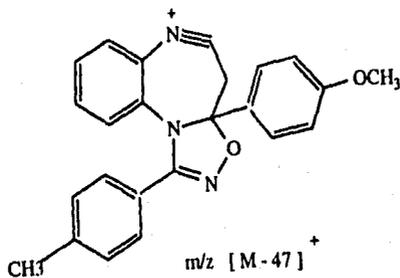
Elements : C 30/10, H 26/18, O 4/0, N 4/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%						
382.1535	100.0						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	S
382.1569	-8.9	16.0	26	22	3	-	-
382.1556	-5.4	16.5	24	20	2	3	-
382.1504	+8.2	17.0	25	22	-	2	1

Ión de m/z [M-47]⁺



m/z 382

TABLA II

Page: 1

[Elemental Composition]

Data : AM-V-10-4

Date : 13-Oct-95 12:43

Sample: *

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 4.48 min

Scan#: (6,13)

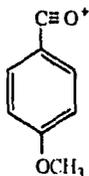
Elements : C 25/4, H 26/3, O 2/0, N 3/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%						
135.0446	100.0						
Estimated m/z	Error(ppm)	U.S.	C	H	O	N	S
135.0446	+0.1	5.5	8	7	2	-	-
135.0433	+10.0	6.0	6	5	1	3	-
135.0480	-24.9	1.5	5	11	2	-	1

Ion de m/z [104 + R2] +



m/z [104 + R₂]⁺ P.B.

m/z 135

DISCUSION DE RESULTADOS.

Para la elucidación de la estructura final, se tienen los resultados para los experimentos realizados en RMN ^1H , RMN ^{13}C , HETCOR, Hetcor Long Raange, HMBC y NOESY.

En el ESPECTRO 25, que corresponde a un espectro de Hetcor Long Range, se muestran las interacciones entre el hidrógeno que soporta el C26 que aparece a 2.49 ppm y corresponde a carbono unido a tiometil, con el C5 cuya señal se observa a 171.4 ppm; la interacción que se tiene es de tres ligaduras sigma.

Las interacciones de los hidrógenos del C4 (2.94 y 3.22 ppm) que pertenecen al metileno del anillo benzodiazepínico, con el C5 que se presenta a 171.4 ppm. Ambas interacciones también se muestran en el espectro de HMBC (ESPECTRO 29). La interacción que se tiene es de dos ligaduras sigma.

De acuerdo con las correlaciones anteriores, sólo la estructura " A " es compatible con estos datos.

En la estructura " B " en la interacción de los protones unidos al C26 (2.49 ppm) con el C5, hay una separación de cinco ligaduras sigma. con lo cual no existe interacción de ningún tipo.

Tampoco existe la interacción del C3_a con el C26, la cual se presenta con una separación de tres ligaduras sigma. Esta correlación no se observa en ninguno de los experimentos realizados. Es por estas razones que la estructura " B " esta descartada.

En las figuras A y B se presentan las estructuras de los compuestos.

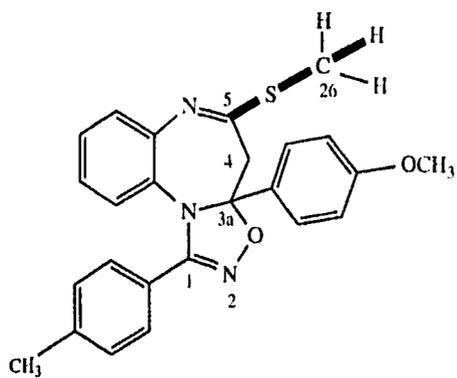


Figura A

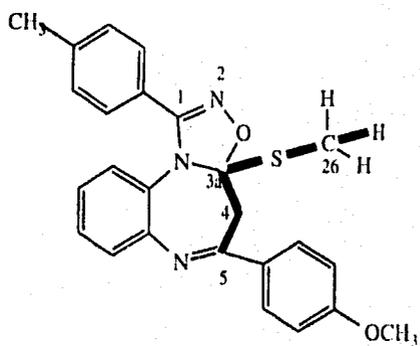
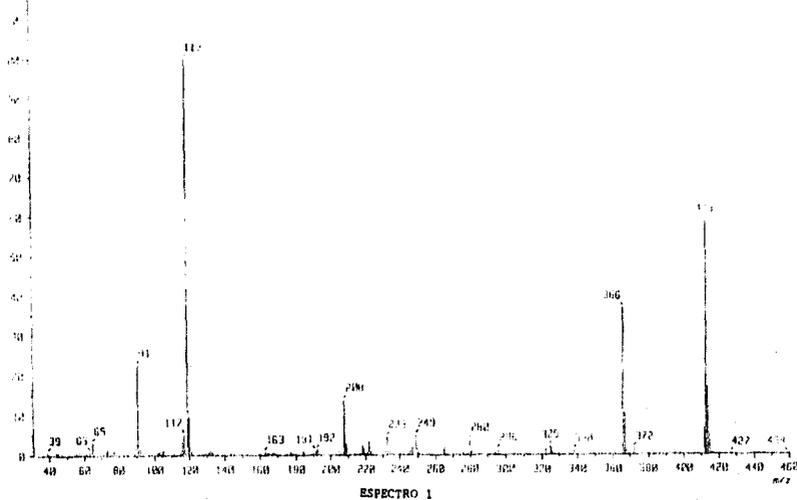
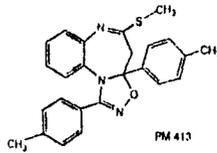


Figura B

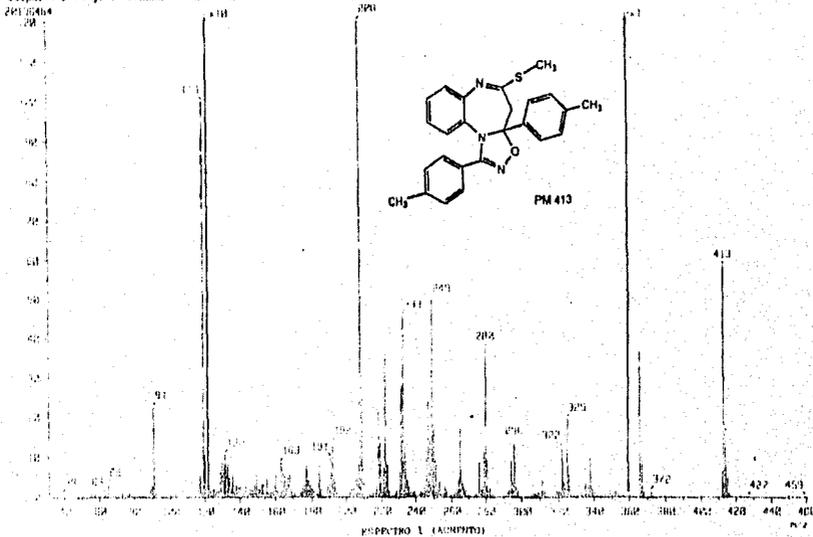
INDICE DEL ANALISIS ESPECTROSCOPICO

NUMERO DE ESPECTRO	EXPERIMENTO.
1-12	ESPECTROMETRIA DE MASAS
13-17	MASS/MASS/TANDEM
18-20	RMN ¹ H
21	RMN ¹³ C
22	DEPT ¹³ C
23- 24	HETCOR
25-27	HETCOR LONG RANGE
28-30	HMBC
31-33	NOESY
34	ESPECTROSCOPIA IR

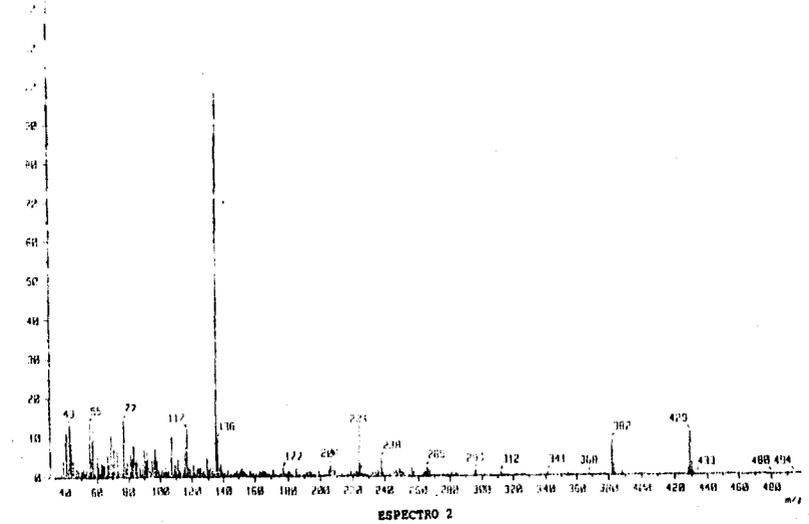
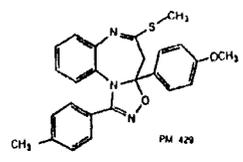
Date: 11 Sep 2010
 Time: 11:00:00
 Name: Dr. Eduardo C. O. S. S.
 File: 11091001.D
 Scan: 11091001
 Output: 11091001.D
 Cut: 11091001.D



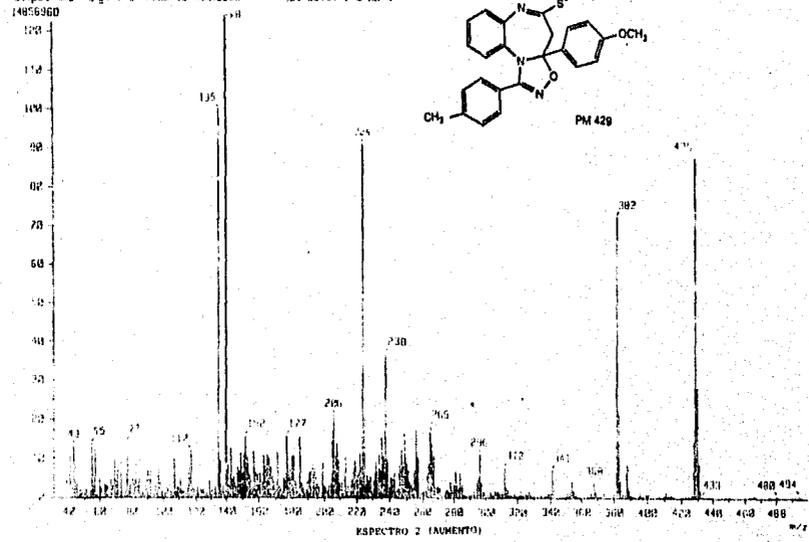
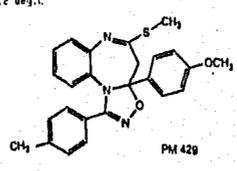
Date: 11 Sep 2010 10:50:00
 Sample: 4
 Note: Dr. Eduardo C. O. S. S.
 Ion Mode: ESI+
 Temp: 64.5 deg.C
 Scan: 11091001
 Int.: 1599.30
 Output: 11091001.D
 Cut: 11091001.D



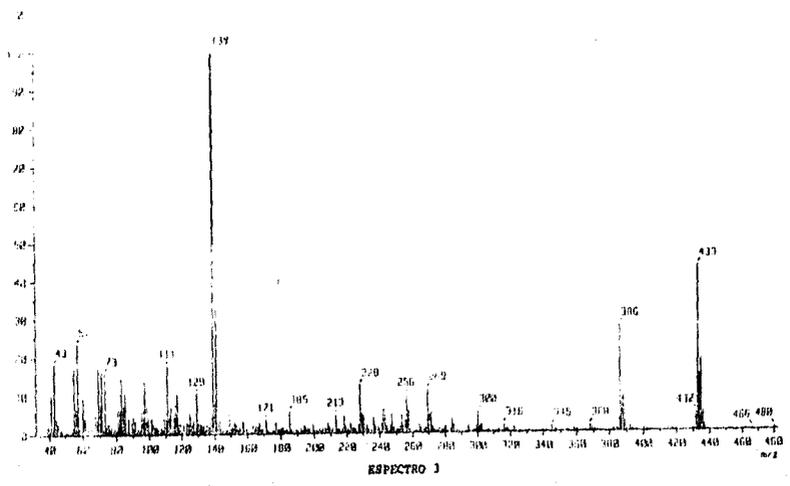
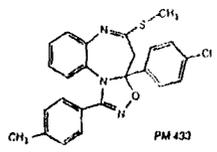
1. Mass spectrometry
 Date: 04-Sep-99 16:40
 Sample: PM-V-10
 Note: Dr-Eduardo-C-RSBS
 Inlet: Direct
 Scan Type: Regular [M+Linear]
 RT: 2.68 min Scan #: 150,563
 SP: m/z 135.0000 Int.: 1158,59
 Output m/z range: 31 PPM to 430.0000
 Cut Level: 0.00 %



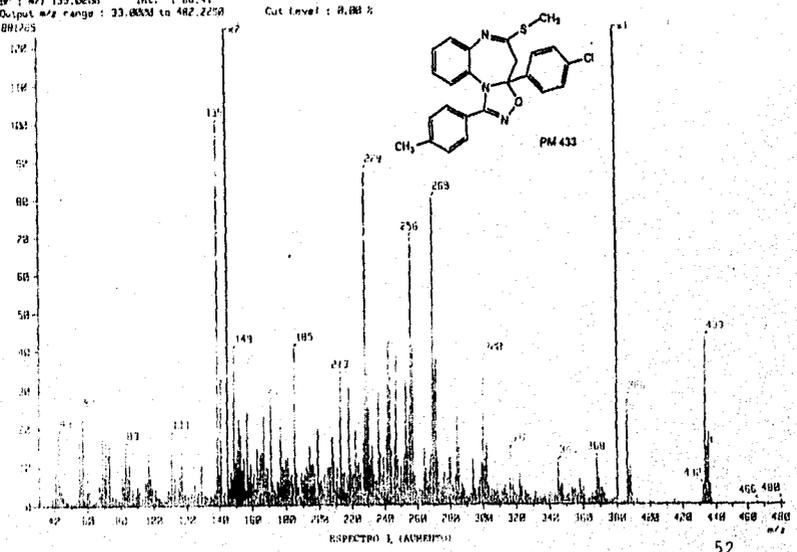
Date: 04-Sep-99 16:40
 Sample: PM-V-10
 Note: Dr-Eduardo-C-RSBS
 Inlet: Direct
 Scan Type: Regular [M+Linear]
 RT: 2.68 min Scan #: 150,563
 SP: m/z 135.0000 Int.: 1158,59
 Output m/z range: 31 PPM to 430.0000
 Cut Level: 0.00 %



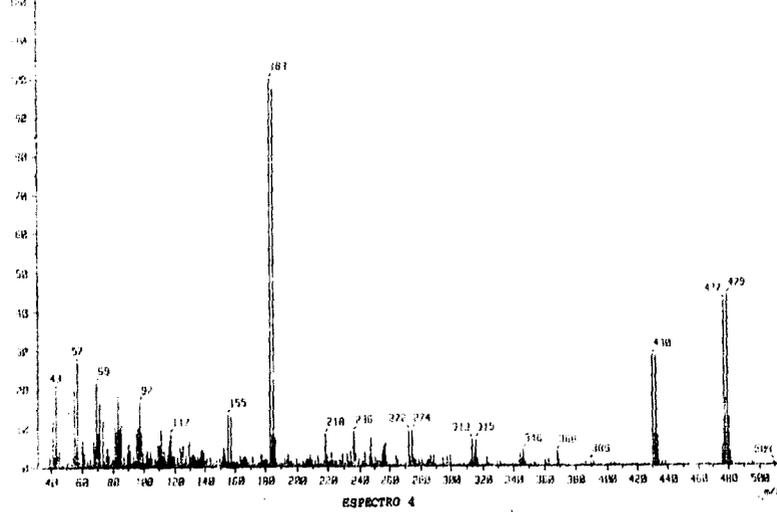
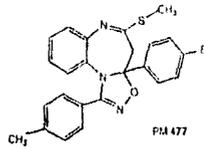
Date: 07-Aug-95 18:32
 Sample: Dr-Eduardo-C-RMSM
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (M+Linear)
 RI: 1.10 min
 Scan: 120, 65
 BP: m/z 139, 433
 Int.: 1, 58, 41
 Output m/z range: 33.0000 to 482.2250
 Cut level: 0.001%



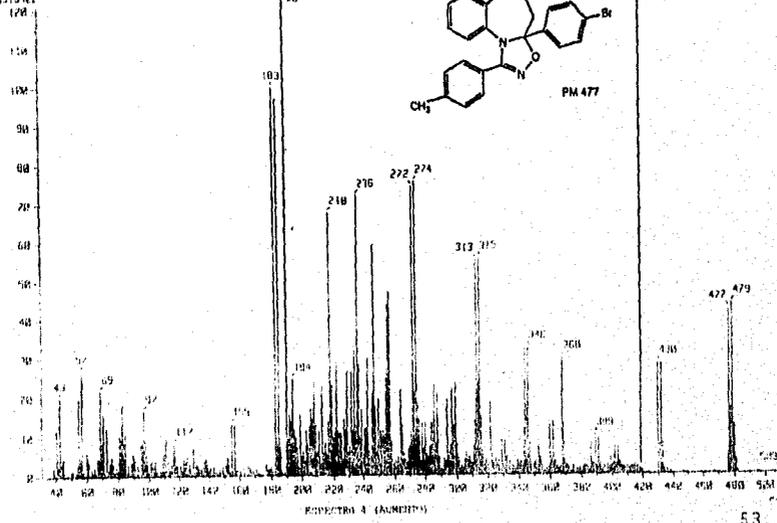
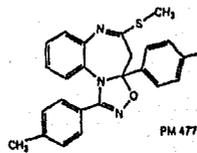
Date: 07-Aug-95 18:32
 Sample: Dr-Eduardo-C-RMSM
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (M+Linear)
 RI: 1.10 min
 Scan: 120, 65
 BP: m/z 139, 433
 Int.: 1, 58, 41
 Output m/z range: 33.0000 to 482.2250
 Cut level: 0.001%



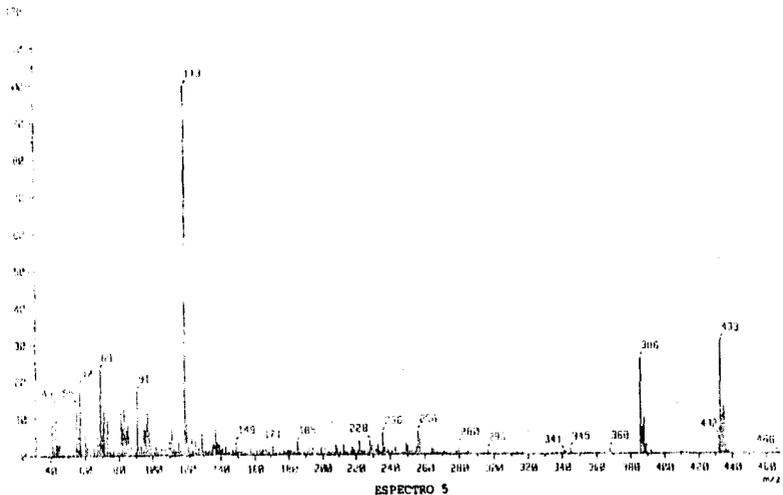
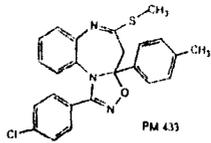
File: 40-100-10-11-00
 Date: 08-Sep-95 14:05
 Sample: 4
 Name: Br-Quarzo-C-00505
 Inlet: Direct
 Ion Mode: ESI
 Temp: 45.2 deg.C
 Method: MS-MS
 Scan: 413.251
 Int.: 513.00
 Output: 0.003%
 Output range: 11.0000 to 513.4200
 513.422



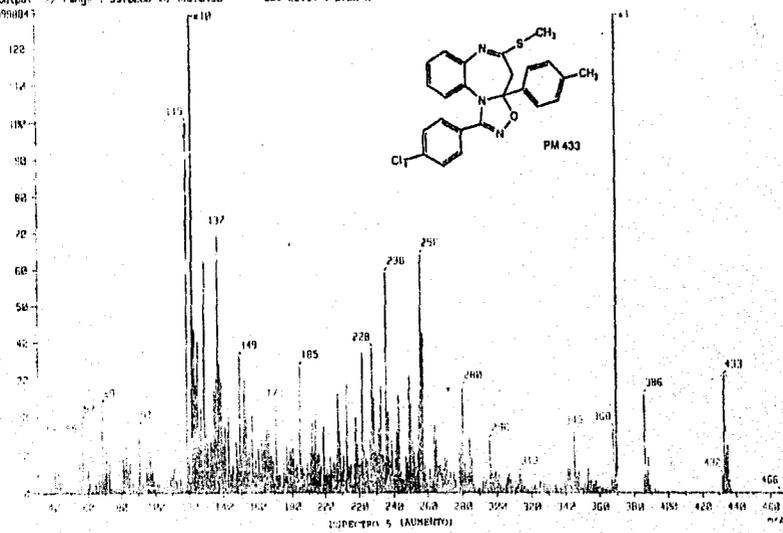
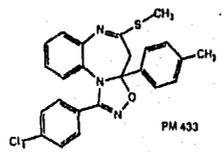
Mass Spectrum 4
 Date: 08-Sep-95 14:05
 Sample: 4
 Name: Br-Quarzo-C-00505
 Inlet: Direct
 Ion Mode: ESI
 Temp: 45.2 deg.C
 Method: MS-MS
 Scan: 413.251
 Int.: 513.00
 Output: 0.003%
 Output range: 11.0000 to 513.4200
 513.422



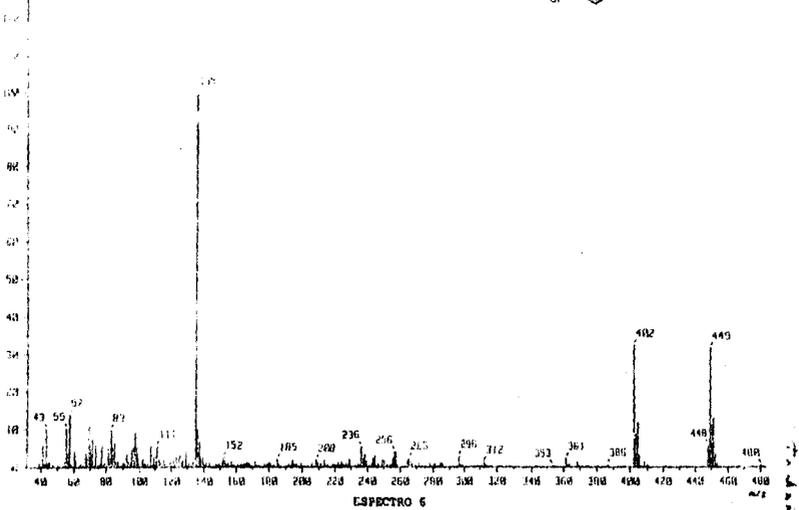
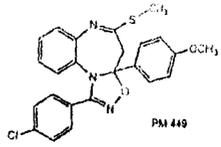
Date: 12-Sep-95 09:50
 Sample: Eduardo-C-0505
 Scan: 120,241
 Temp: 40.3 deg.C
 Output range: 33,0000 to 400,0430
 Cut Level: 0.01 X



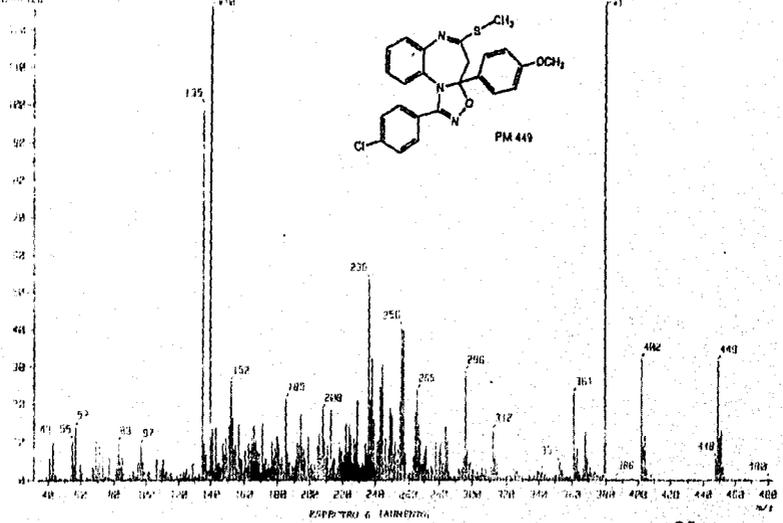
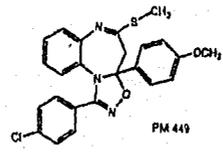
Date: 12-Sep-95 09:50
 Sample: Eduardo-C-0505
 Scan: 120,241
 Temp: 40.3 deg.C
 Output range: 33,0000 to 400,0430
 Cut Level: 0.01 X



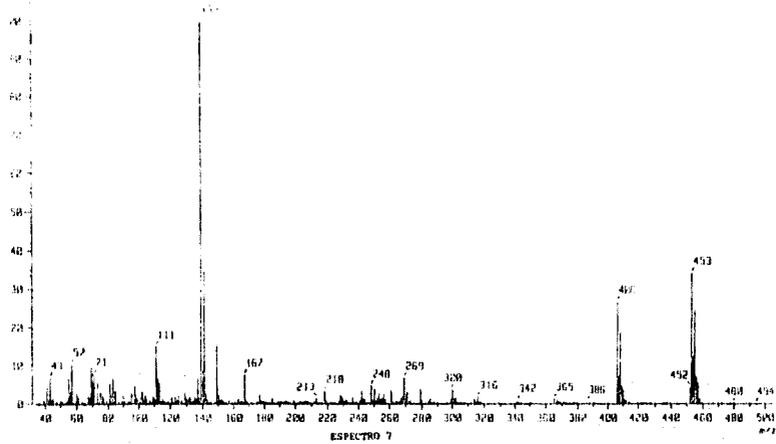
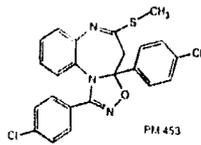
Date: 12-Sep-95 10:00
 Sample: #
 Name: Dr-Eduardo-C-RMS05
 Ion Mode: E1+
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (PF-Linear)
 Q1: 1.05 eVn (Scan# : 021,231) Temp: 33.9 deg.C
 Resolution: 135.0000 Int.: 1701.01
 Output: 1000000 to 4000000 Cut Level: 0.05%
 1000000



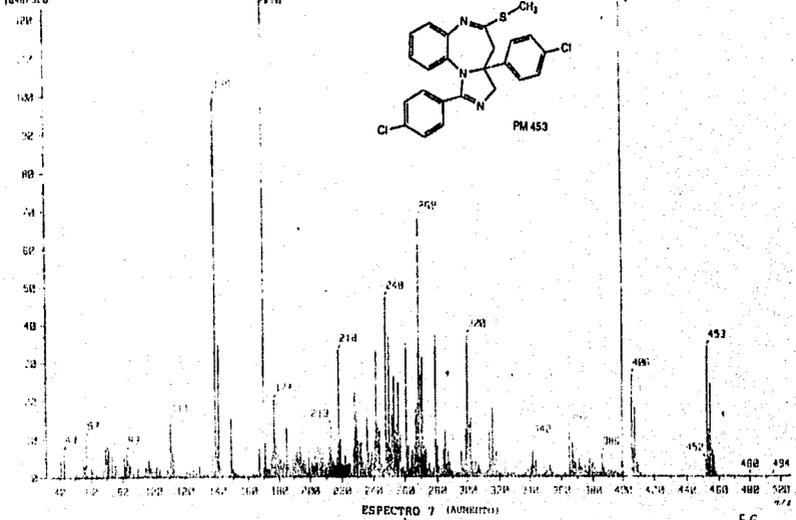
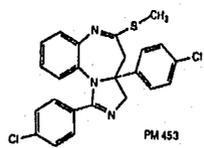
Date: 12-Sep-95 10:00
 Sample: #
 Name: Dr-Eduardo-C-RMS05
 Ion Mode: E1+
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (PF-Linear)
 Q1: 1.05 eVn (Scan# : 021,231) Temp: 33.9 deg.C
 Resolution: 135.0000 Int.: 1701.01
 Output: 1000000 to 4000000 Cut Level: 0.05%
 1000000



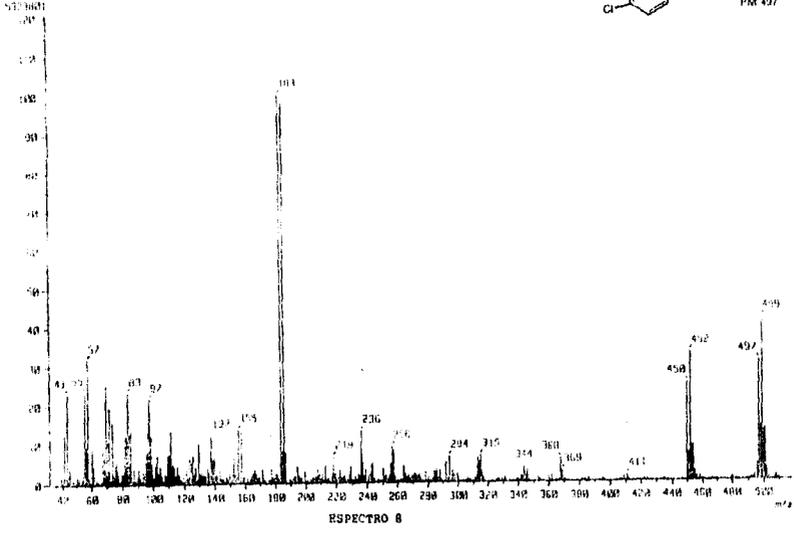
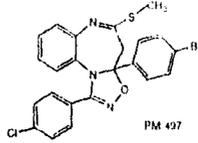
1. Mass Spectrum
 Date: 12-Sep-95 18:05
 Sample: #
 Note: D-Eduran-C-11A505
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Angular (HF-Linear)
 M+ : 2.00 eV Scan# : (19,19)
 Int : 1432.56
 Output #/2 range: 33.0000 to 506.0100
 Temp: 44.0 deg.C
 Cut Level: 0.10 %



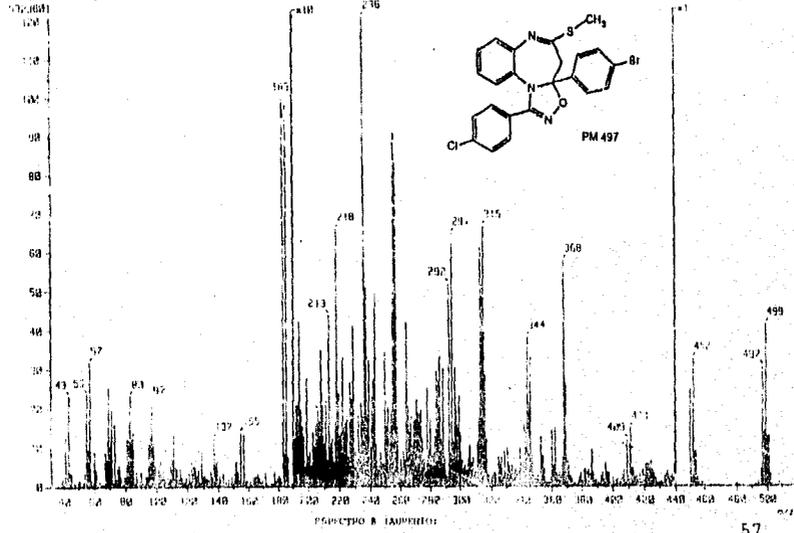
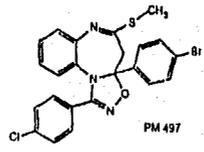
1. Mass Spectrum
 Date: 12-Sep-95 18:05
 Sample: #
 Note: D-Eduran-C-11A505
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Angular (HF-Linear)
 M+ : 2.00 eV Scan# : (19,19)
 Int : 1432.56
 Output #/2 range: 33.0000 to 506.0100
 Temp: 44.0 deg.C
 Cut Level: 0.10 %



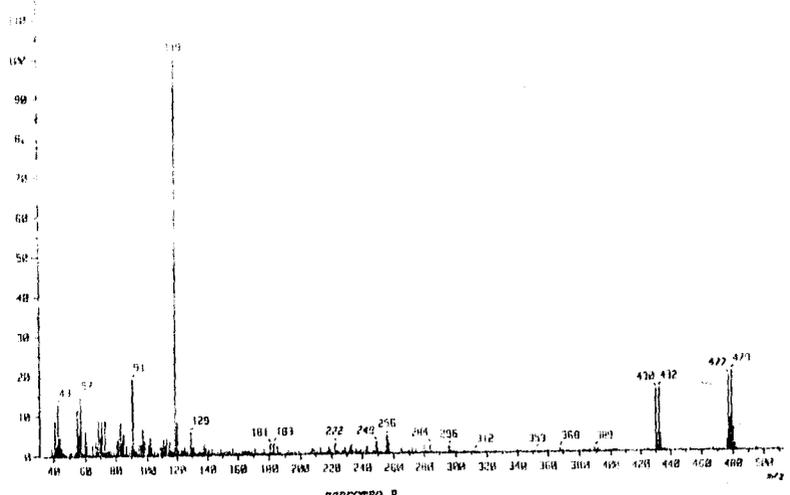
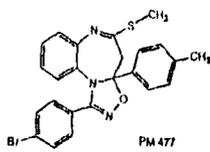
Mass Spectrometry
 Date: 12-Sep-95 16:12
 Sample: Dr-Eduardo-C-10X-07
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (MF-Linear)
 RT: 11.10 min Scan #: 121,251
 BP: 102.000V Int.: 419,54
 Output m/z range: 33.0000 to 516.1600
 Ion Mode: E1+
 Temp: 43.9 deg.C
 Cut Level: 0.100%



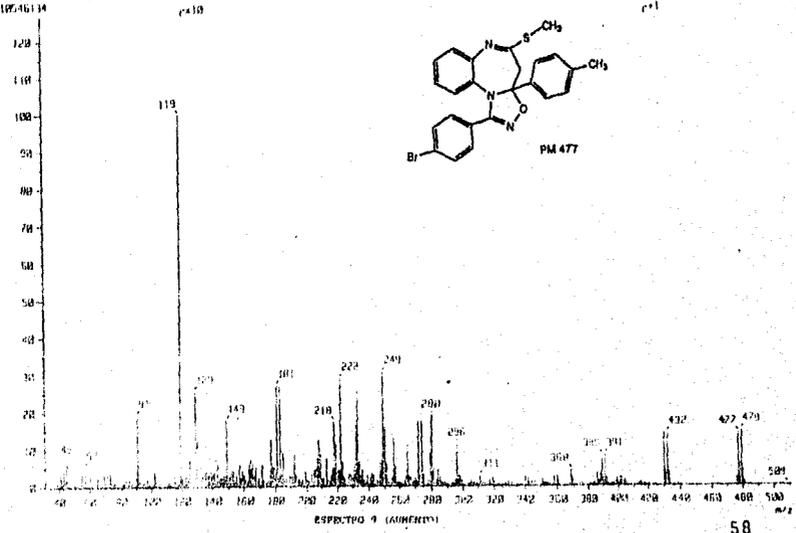
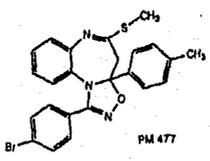
Date: 12-Sep-95 16:12
 Sample: Dr-Eduardo-C-10X-07
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Regular (MF-Linear)
 RT: 11.10 min Scan #: 121,251
 BP: 102.000V Int.: 419,54
 Output m/z range: 33.0000 to 516.1600
 Ion Mode: E1+
 Temp: 43.9 deg.C
 Cut Level: 0.100%



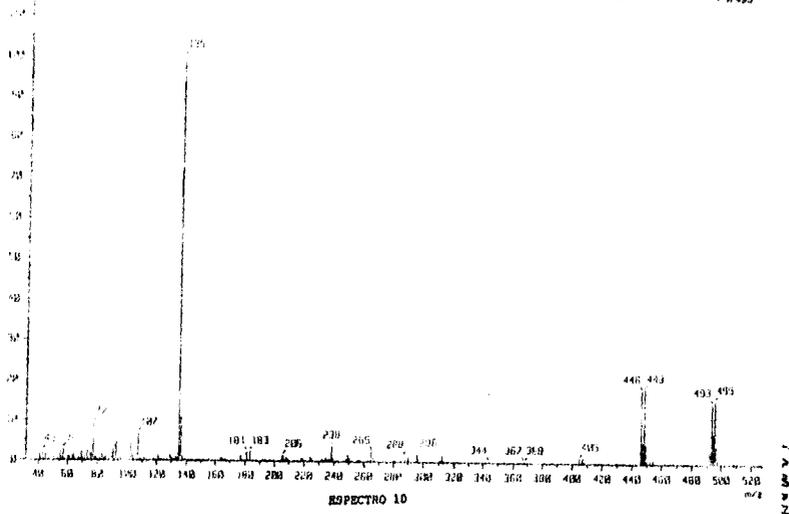
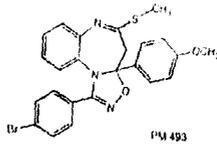
1. Mass Spectrum 1
 Date : 03-May-84 13:07
 Sample : PM V-5C
 Note : Dr. Eduardo-Cortez-FOXGOS
 Inlet : Direct
 Ion Mode : E1+
 Spectra Type : Regular (Scanless)
 Scan Rate : 1.00 sec
 Scan # : 138,523
 Temp : 227.0 deg.C
 BP : 110.0000 Int. : 691.50
 Output File Name : 11.MAY to 12.49.84
 Cut Level : 0.0000
 6661366



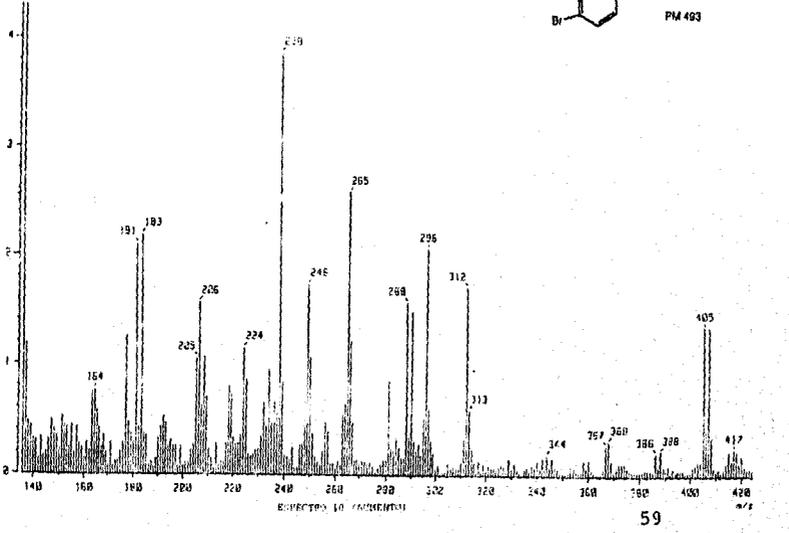
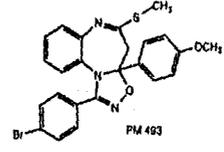
Date : PM V-5
 Date : 15-Feb-86 13:08
 Sample : *
 Note : Dr. Eduardo-Cortez-FOXGOS
 Inlet : Direct
 Ion Mode : E1+
 Spectra Type : Regular (HF-Linear)
 Scan Rate : 1.00 sec
 Scan # : 200,231
 Temp : 38.7 deg.C
 BP : 110.0000 Int. : 793.49
 Output File Name : 03.FEB to 511.5478
 Cut Level : 0.0000
 10746134



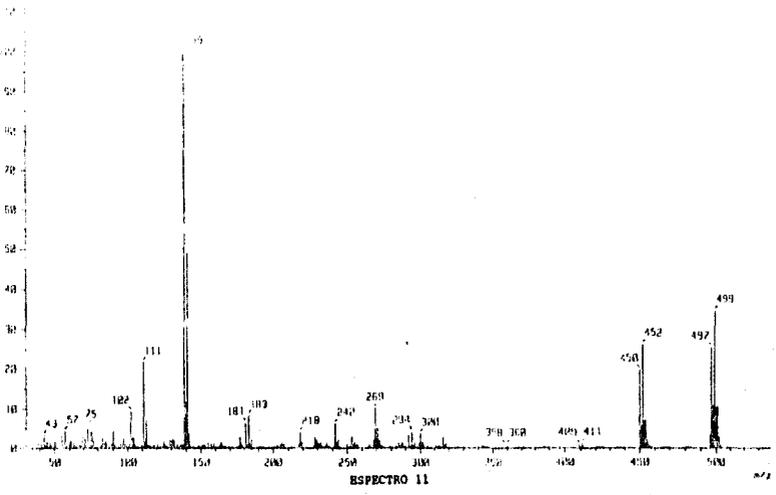
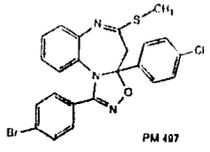
1. Mass Spectra 1
 Data : 09-Jun-95 12:05
 Sample :
 Note : Dr-Eduardo-C-RO505
 Inlet : Direct
 Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Regular [M+Linear]
 RT : 1.25 min Scan# : 124, 291
 SP : m/z 135.0000 Int. : 1491.29
 Output file name : 03_060416_07_6050 Cut Level : 0.00 %
 1000000



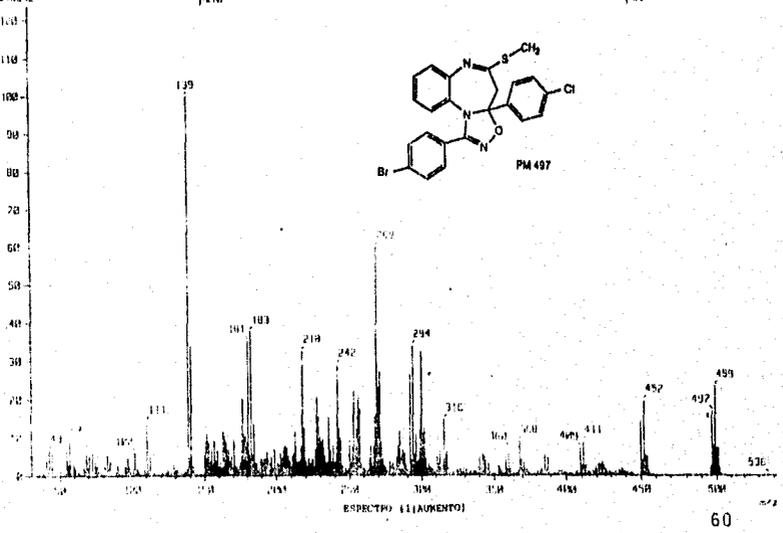
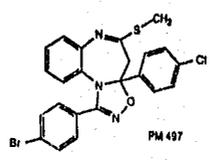
Data : PM-V-6C
 Data : 09-Jun-95 12:05
 Sample :
 Note : Dr-Eduardo-C-RO505
 Inlet : Direct
 Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Regular [M+Linear]
 RT : 1.25 min Scan# : 124, 291
 SP : m/z 135.0000 Int. : 1491.29
 Output file name : 03_060416_07_6050 Cut Level : 0.00 %
 1000000



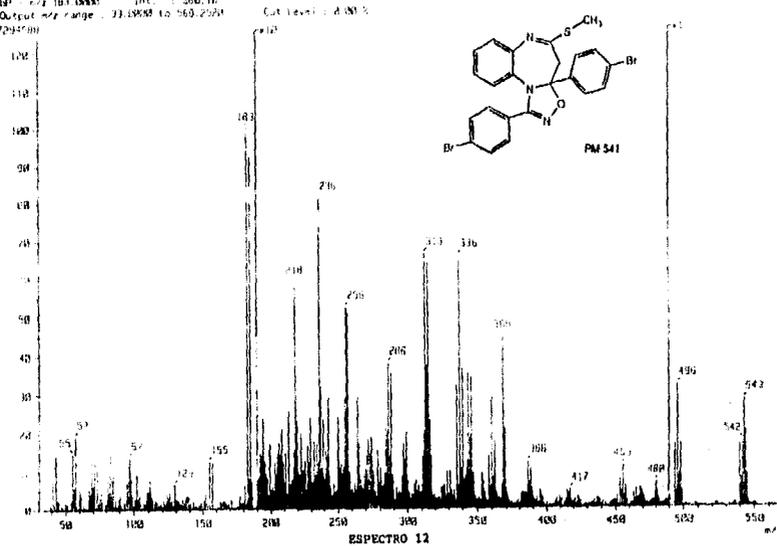
Date: 15-Feb-96 12:39
 Sample: a
 Note: Dr-Eduardo-Cortes-00505
 Ion Mode: ESI+
 Spectrum type: Regular (MF-Linear)
 RI: 3.39 min Scan#: (69,73) Temp: 166.0 deg.C
 BP: +/- (39.0000) Int.: (287.77)
 Output m/z range: 33.0000 to 541.0110
 Cut Level: 0.100 %
 15640942



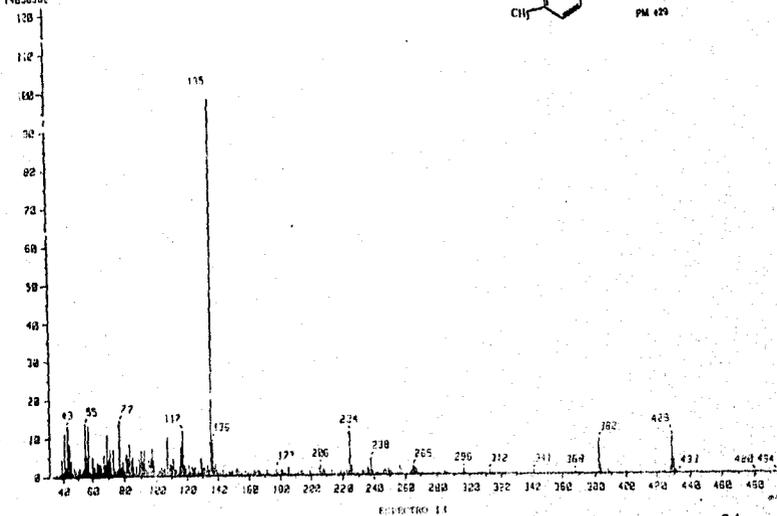
Date: 15-Feb-96 12:39
 Sample: a
 Note: Dr-Eduardo-Cortes-00505
 Ion Mode: ESI+
 Spectrum type: Regular (MF-Linear)
 RI: 3.39 min Scan#: (69,73) Temp: 166.0 deg.C
 BP: +/- (39.0000) Int.: (287.77)
 Output m/z range: 33.0000 to 541.0110
 Cut Level: 0.100 %
 15640942



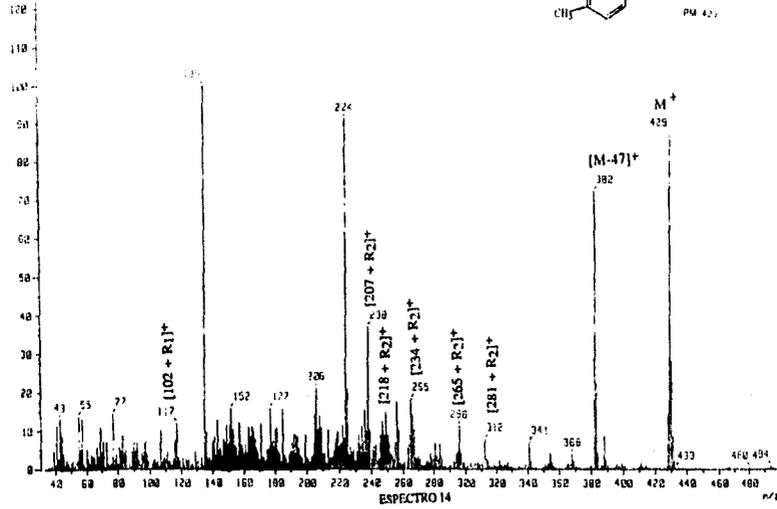
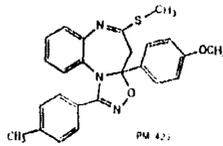
Mass Spectrum
 Date : 12 Sep 95 16:17
 Data : PM-V-7
 Sample :
 Note : Dr Eduardo C/RASB
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
 RT : 1.28 min Scan# : (23,28)
 BP : m/z 103 (MAX) Int. : 560.10
 Output m/z range : 33.1990 to 560.2570
 2294700



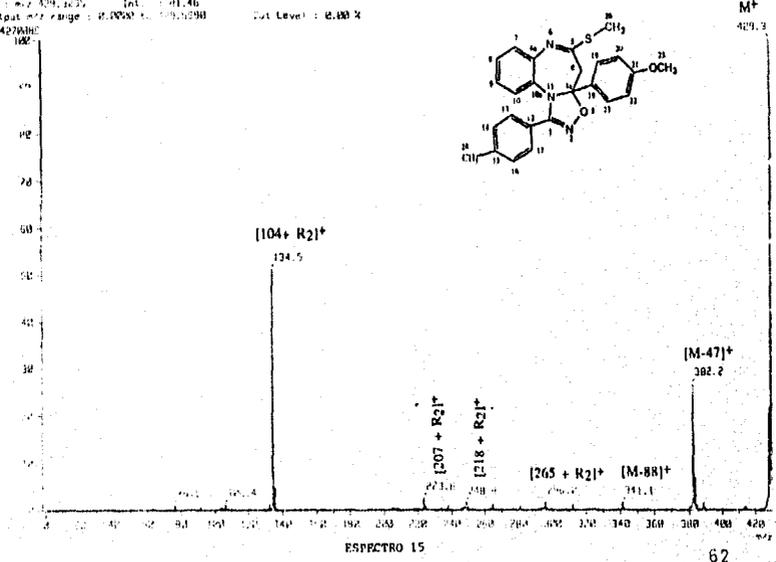
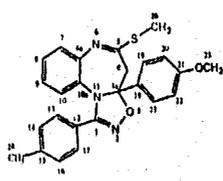
Mass Spectrum
 Date : 04-Sep-95 16:48
 Data : PM-V-10
 Sample : PM-IV-4-1
 Note : Dr Eduardo C/RASB
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
 RT : 2.68 min Scan# : (50,56)
 BP : m/z 135 (MAX) Int. : 1150.59
 Output m/z range : 33.0000 to 493.2570
 1485690



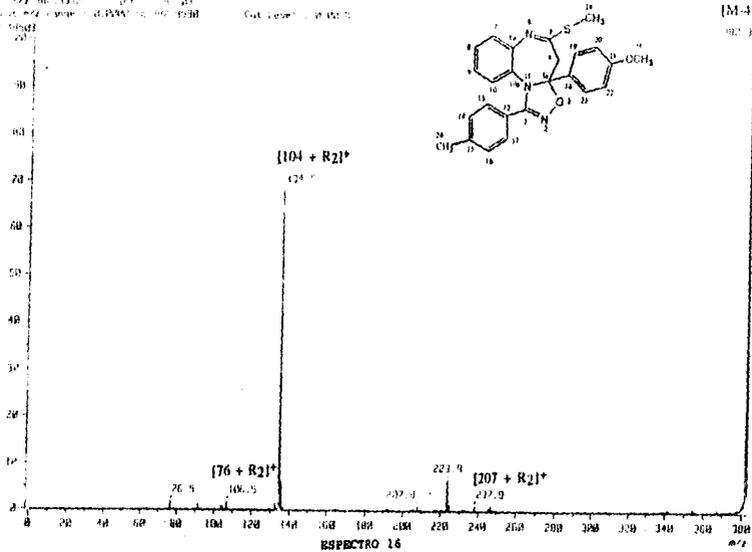
Name:
 Date: 04-Sep-95 16:44
 Sample: R4-14-1
 Note: Dr-Eduardo-C...
 Inlet: Direct Ion Mode: E+
 Spectrum Type: Regular [M+1]
 RT: 2.68 min Scan: 154.53 Temp: 321.2 deg.C
 EQ: 100.00V Int: 1150.59
 Output range: 0.0000 to 2532 Cut Level: 0.0000
 4996389



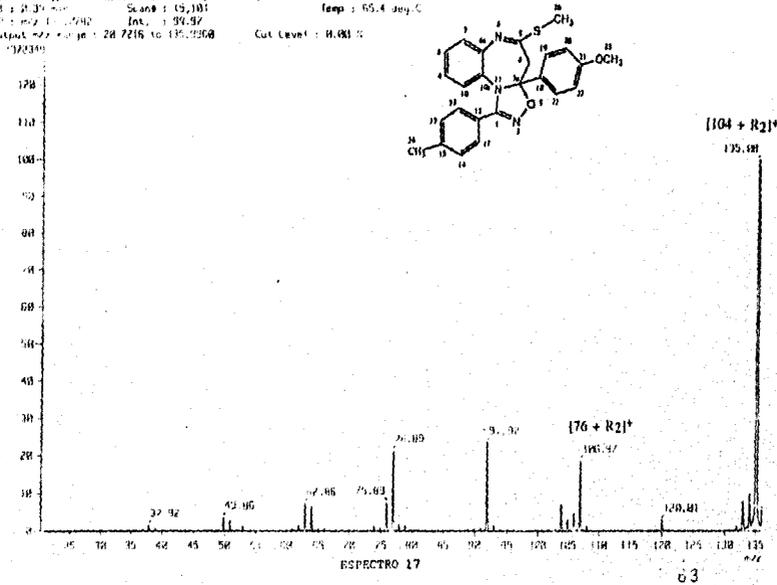
Date: 27-Oct-95 13:10
 Sample:
 Note: Dr-Eduardo-Curtis
 Inlet: Direct Ion Mode: E+
 Spectrum Type: Product ions 429.20, 1st FFR, FC, R (M+V)
 RT: 0.53 min Scan: 14.8 Temp: 523.2 deg.C
 EQ: 100.00V Int: 41.46
 Output range: 0.0000 to 100.0000 Cut Level: 0.1000
 427046

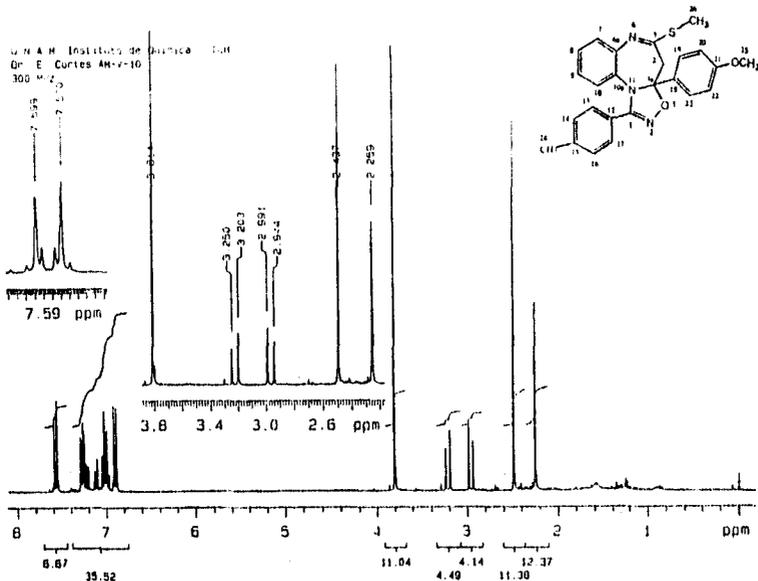


MASS SPECTROM 7
 Date : 27-Oct-95 13:27
 Sample :
 Note : Dr. Eduardo Cortes
 Ion Mode : E+
 Spectrum Type : Product Scan 1st F10, F0: 0.00% V
 MS : 1000000 Scan : 15,105 Temp : 65.4 deg. C
 Resolution : 40000 Int. : 81.85
 Output range : 20.0000 to 300.0000 Cut Level : 0.0010
 (3000)

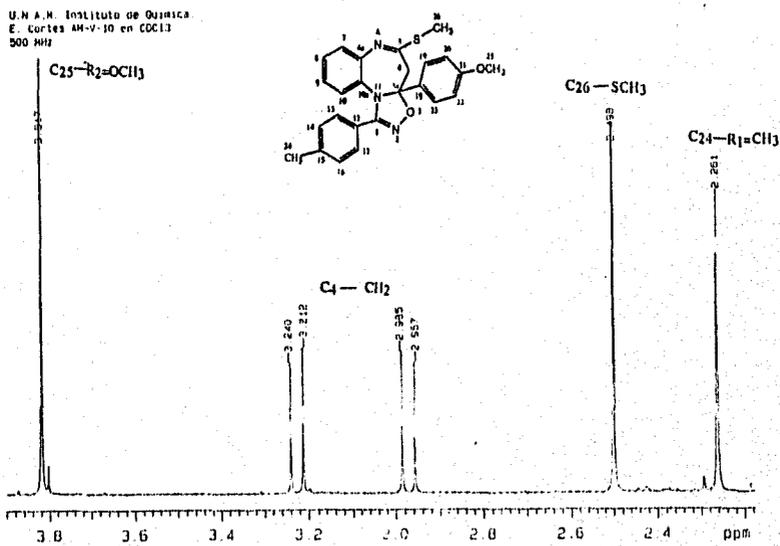


Data : (M-47-3) Date : 27-Oct-95 13:25
 Sample :
 Note : Dr. Eduardo Cortes
 Ion Mode : E+
 Spectrum Type : Product Scan 1st F10, F0: 0.00% V
 MS : 1000000 Scan : 15,105 Temp : 65.4 deg. C
 Resolution : 40000 Int. : 81.85
 Output range : 20.0000 to 300.0000 Cut Level : 0.0010
 (3000)





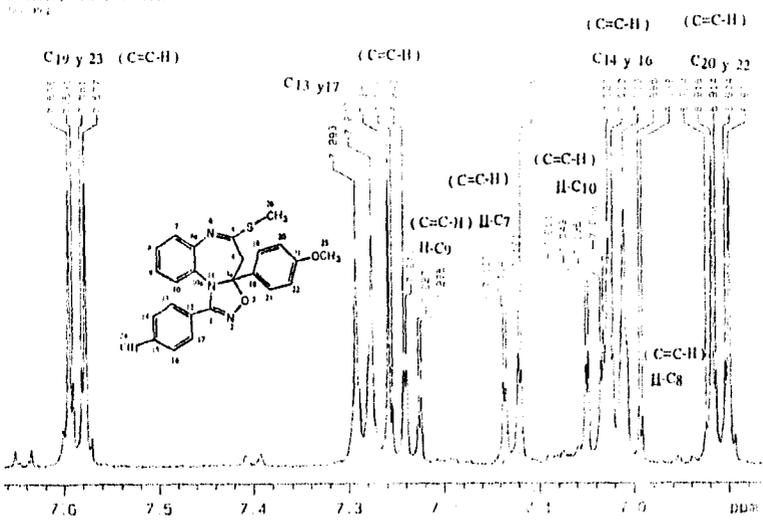
ESPECTRO 18



64

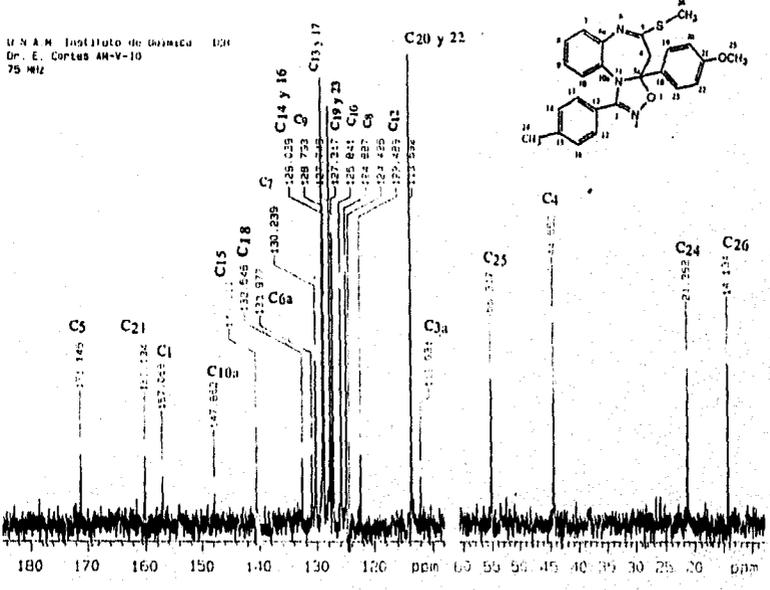
ESPECTRO 19

Dr. E. Corcos AN-V-10
75 MHz



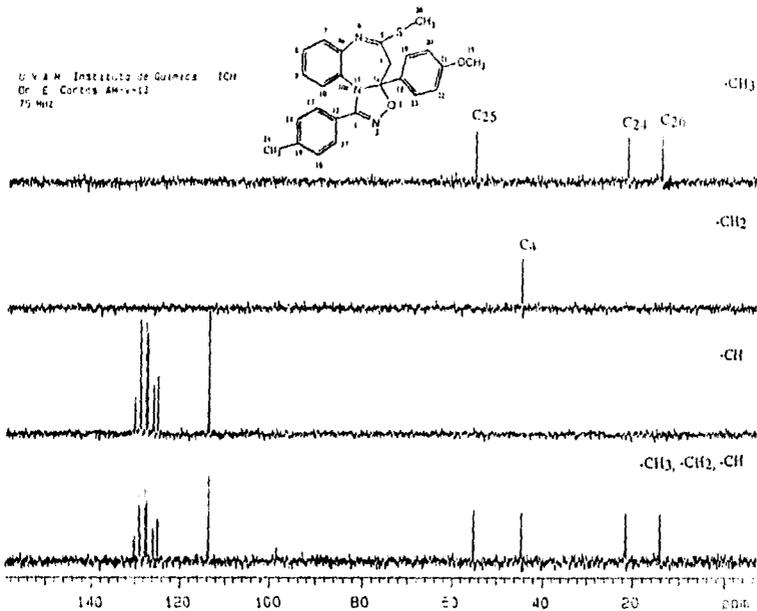
ESPECTRO 20

Dr. E. Corcos AN-V-10
75 MHz

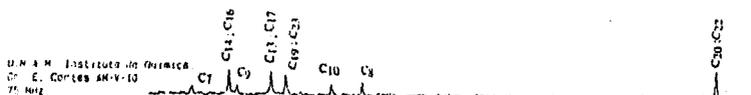


ESPECTRO 21

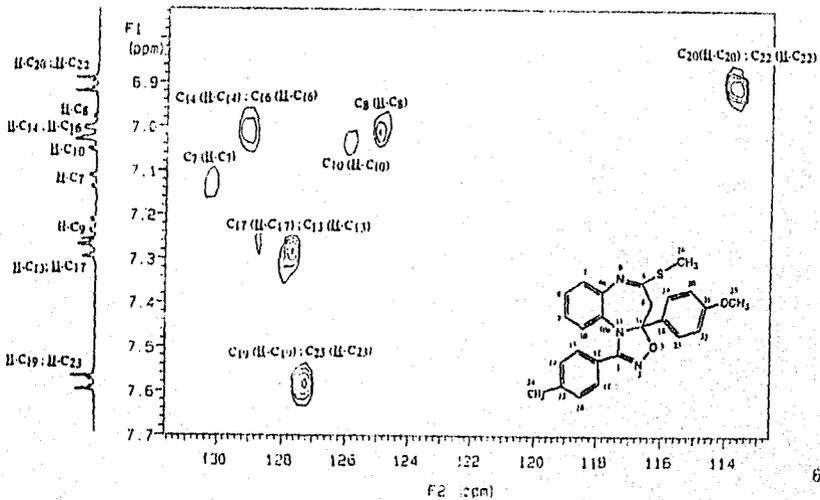
U. N. A. M. Instituto de Química 1001
Dr. E. Cortés Amador
75 MHz



ESPECTRO 22

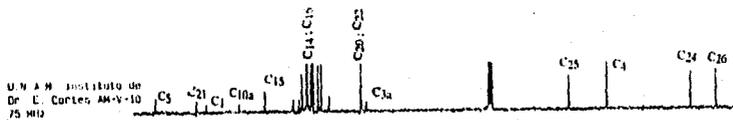
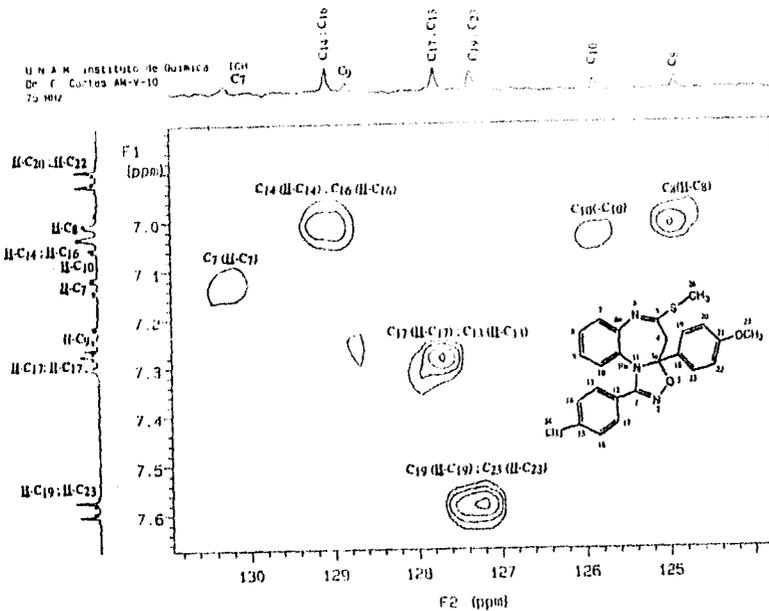


U. N. A. M. Instituto de Química
Dr. E. Cortés Amador
75 MHz

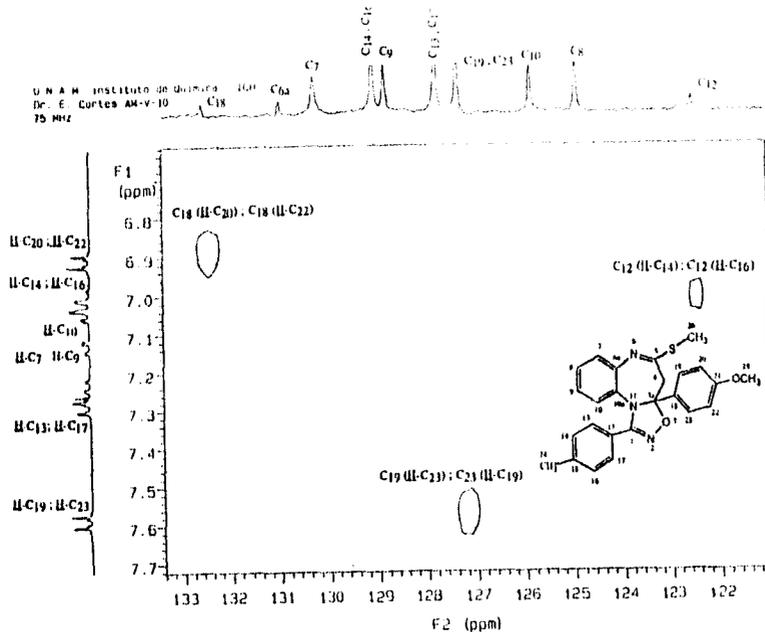


ESPECTRO 23

U N A M INSTITUTO DE QUIMICA
 Dr. F. Cortés AM-V-10
 75 MHz

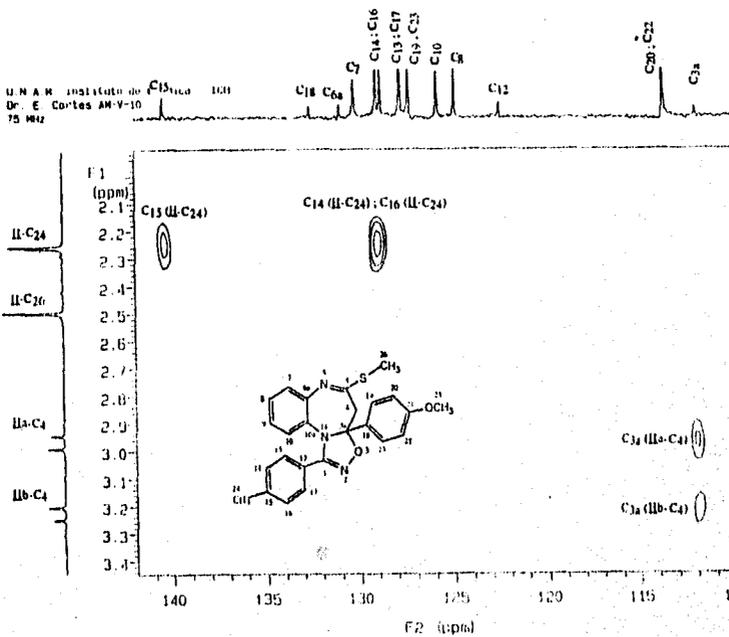


U. N. A. M. Instituto de Química
 Dr. E. Cortés AM-V-10
 75 MHz



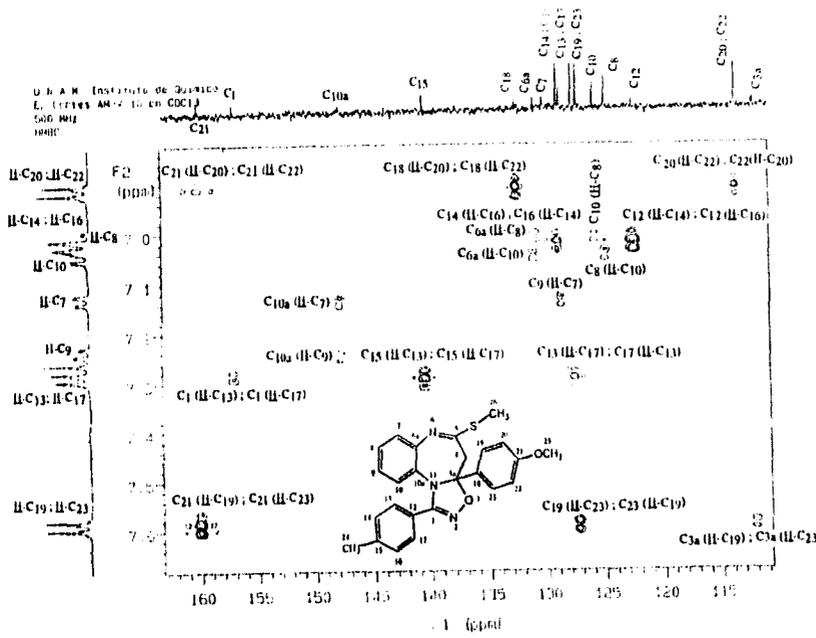
ESPECTRO 26

U. N. A. M. Instituto de Química
 Dr. E. Cortés AM-V-10
 75 MHz



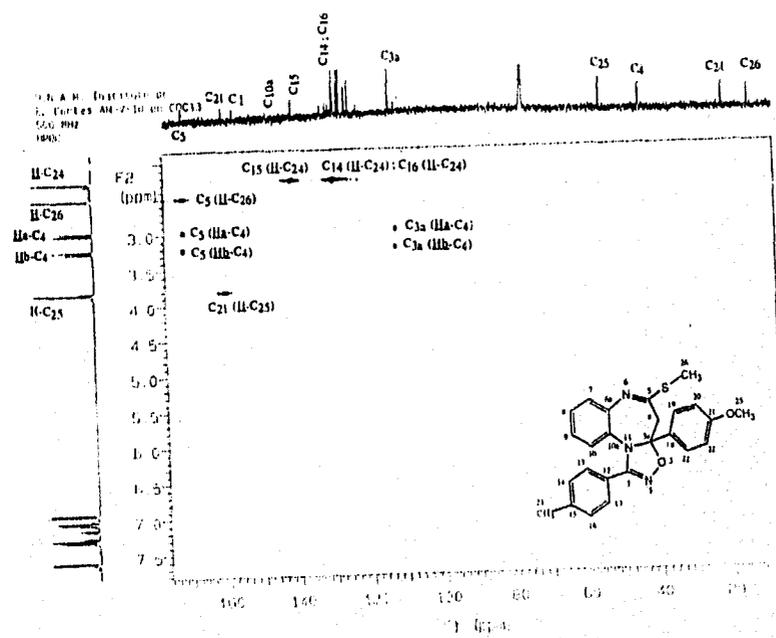
ESPECTRO 27

U. N. A. M. Instituto de Químico
E. Torres Alarcón (CQCI)
500 MHz
1990



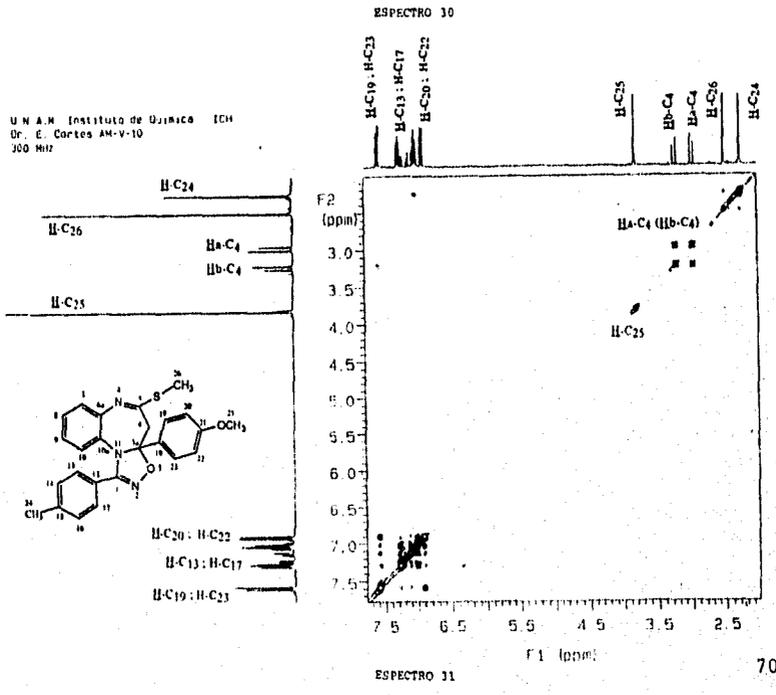
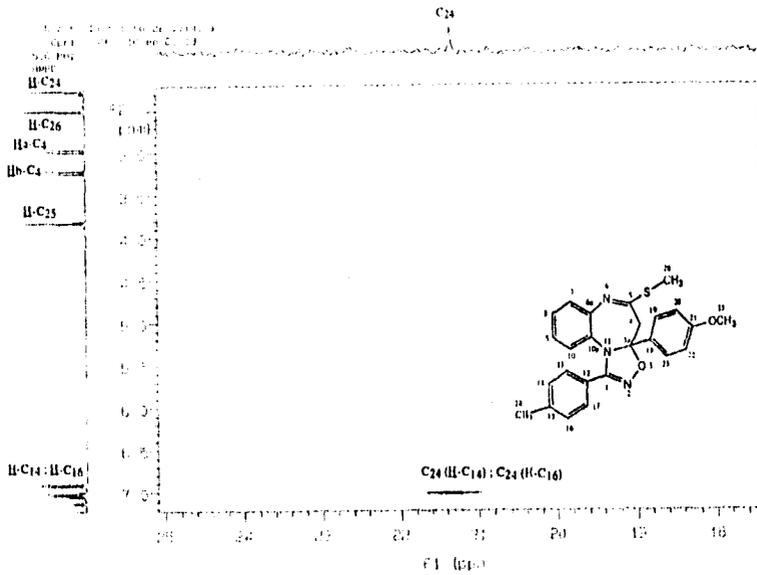
ESPECTRO 28

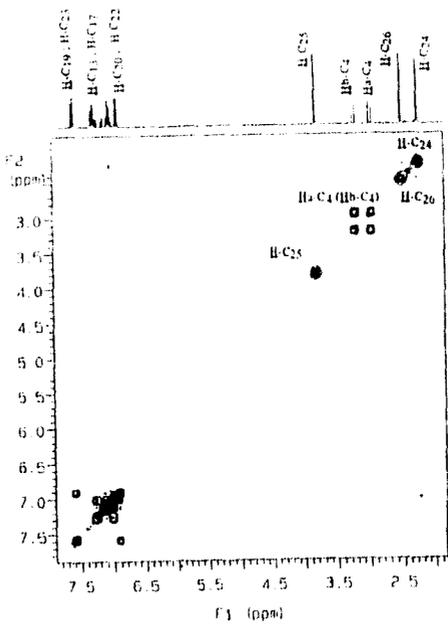
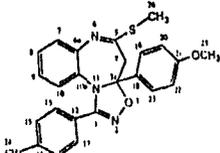
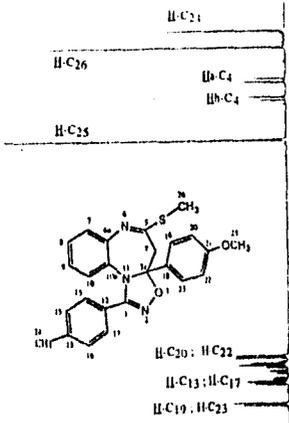
U. N. A. M. Instituto de Químico
E. Torres Alarcón (CQCI)
500 MHz
1990



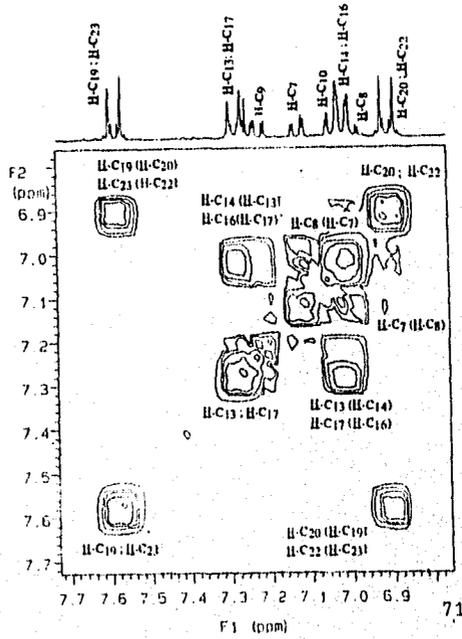
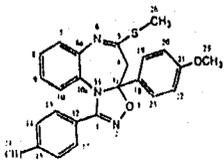
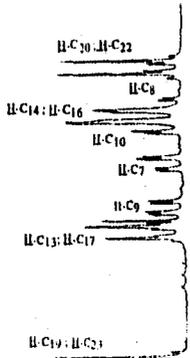
ESPECTRO 29

ESTE ES UN DOCUMENTO
 DE LA BIBLIOTECA
 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA

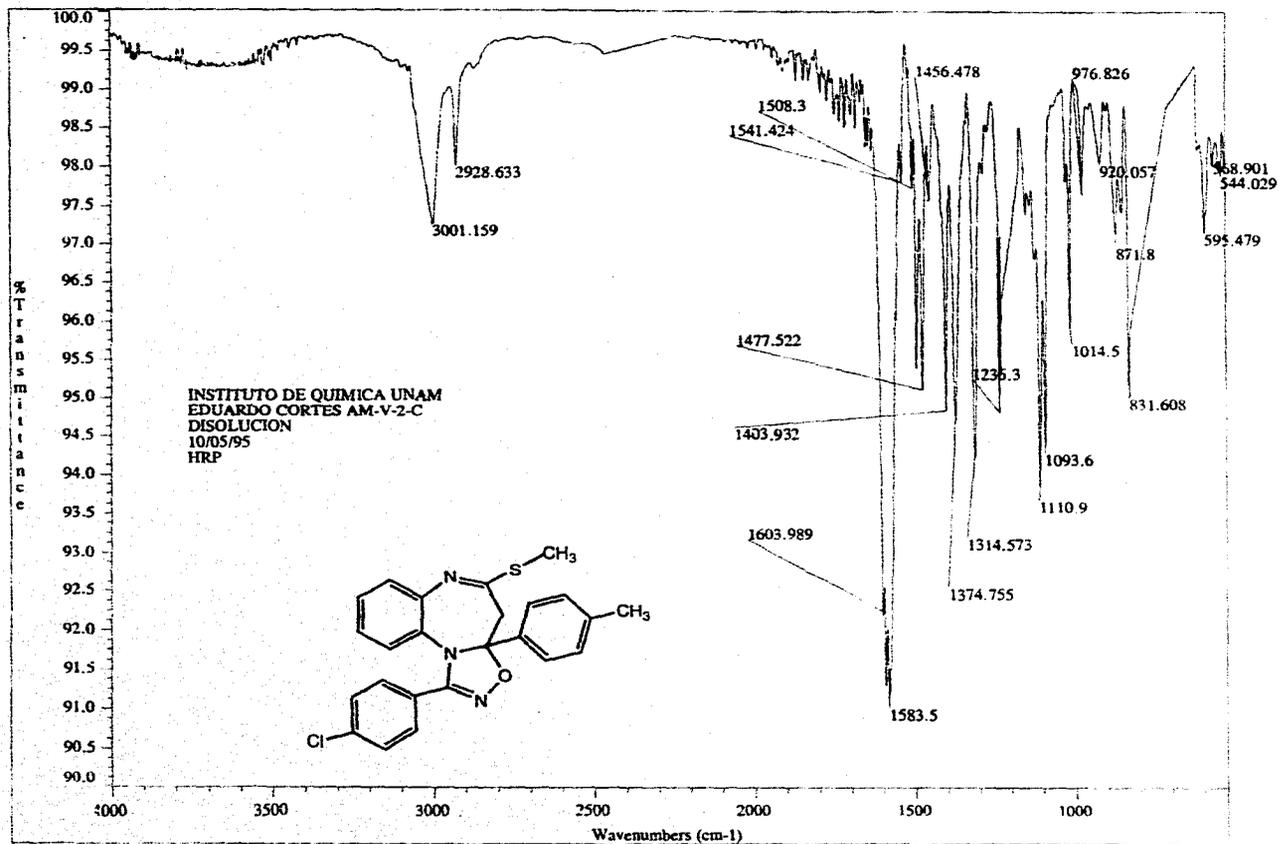




ESPECTRO 12



ESPECTRO 11



ESPECTRO 34

CONCLUSIONES.

Se llevó a cabo una ruta de síntesis de seis pasos para la obtención de derivados de la de las 5-tiometil-4H-1-(p-R₁-fenil)-3a-(p-R₂-fenil)-3a,4-dihidro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas, usando como materias primas iniciales p-R₂-acetofenona y p-R₁-benzaldehido.

Mediante la ruta de síntesis desarrollada se obtuvieron 12 nuevos compuestos, la estructura de estos productos se elucidó con las técnicas espectroscópicas de: Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ¹H, Resonancia Magnética de ¹³C y Espectrometría de Masas.

Se comprueban las rutas que dan origen a los iones característicos de los compuestos finales obtenidos, así como el Patrón General de Fragmentación propuesto en el ESQUEMA 19, mediante el análisis de ESPECTROMETRÍA DE MASAS Mass/Mass/ Tandem, para lo cual se usó un Espectrómetro de Masas de alta resolución JEOL JMS-SX 102 A.

El ión molecular presenta una abundancia relativa del 30-60%, lo cual confirma su estabilidad como radical iónico.

Los compuestos presentan el mismo patrón de fragmentación, sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos característicos es variable.

Para los derivados de [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a] [1,5] benzodiazepinas son de gran importancia en Espectrometría de Masas los siguientes fragmentos : m/z [104 + R₂]⁺ ; m/z [M-47]⁺ ; m/z [M-88]⁺ ; m/z [281 + R₂]⁺ ; m/z [265 + R₂]⁺ ; [234 + R₂]⁺ ; m/z [218 + R₂]⁺ ; m/z [207 + R₂]⁺ ; m/z [102 + R₁]⁺ ; m/z [76 + R₂]⁺ y m/z 218.

BIBLIOGRAFIA

1. Sternbach, H.L., Journal Medical Chemical, **22**, 1 (1976).
2. Cohen, M., Ann.Rep.Ind. Med. Chem., **10**, 30 (1973).
3. Korolkovas, A. Compendio esencial de Química Farmacéutica. Ed.Reverté, Barcelona, 1979.
4. Allen,R., Ann.Rep.In.Med.Chem., **20**, 318 (1985).
5. Ellefson,C.R., Woo,Ch., Miller, A. And Kehr.,J.R., J.Med. Chem., **21**, 952 (1978).
- 6.Gall, M., Hester, J. B., Rudzik, A.D. and Lathi. A., J.Med. Chem. **19**, 1057 (1976).
7. Aversa, M. C., Giannetto, P. Ferlazzo, A., Romeo, G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2701 (1982).
8. Aversa, M. C., Ferlazzo, A., Giannetto, P., Kohnke, F. H. Synthesis, 230 (1986).
9. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Valle, G., Zappala, M. Heterocycles, **26**, 2469 (1987).
10. Bellantuono, C., Raggi, G., Tognoni, G., Garattini, S. Drugs, **19**,195 (1980).
11. Bartsch, H., Erker, T. J. Heterocyclic Chem., **25**, 1151 (1988).
12. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Zappala, M. J. Hetetocyclic Chem, **27**, 371 (1990).

13. Ugalde H.M. M, " Síntesis y espectrometría de masas de los derivados de las 2,4-dihidro (2-R1) -5-(p-R2-fenil)-1H-s-triazolo (4,3a)-1,5-benzodiazepín-1-onas ", tesis profesional, Química Farmaco Biológica., UNAM, 1989.

14. Bare, T., Resch, J., Patel, B. Annual Reports in Medical, **22**, 11 (1987).

15. Hunter, P., Webb, G. Tetrahedron, **29**, 147 (1973).

16. Duddeck, H., Dietrich, W., Structure Elucidation by Modern NRM. Ed. Springer-Verlag New York, 1989.

17. Chiang, Y.H. J. Organic Chemistry, **36**, 2146 (1971).