

37
2y-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LOS
DERIVADOS 2,3-DIHI-DRO-4-[(p METIL)-FENIL]-7-
[(o- ;m- ;p-)-R-FENOXIL]-1H-1,5-BENZODIAZEPIN-
2-TIONA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIO MARTINEZ TORRES

MEXICO, D. F.

1997.

**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.

La presente tesis se realizó en el área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas en el INSTITUTO DE QUIMICA de la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, bajo la dirección del Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés.

Siempre hay que esperar algo,
pero no con interés.
Siempre hay que aprender algo,
pero no simplemente aprender.
Siempre hay que hacer algo,
pero no hacer por hacer.

Aprende a escuchar,
no simplemente oír.
Aprende a observar,
no simplemente ver.
Aprende a meditar,
no simplemente pensar.

A todas y cada una de las personas que
me ayudarán a hacer esto realidad.

A mis padres.
por haberme dado la vida y una oportunidad.
A mis hermanos.
por el apoyo que me han brindado durante
este tiempo.
A mis amigos.
por el tiempo que han estado a mi lado.
A mis compañeros.
por haber hecho grata mi estancia en el
Instituto de Química.
Al Dr. Eduardo Cortés.
por haberme brindado una oportunidad, un
apoyo y su confianza.

Jurado asignado

Presidente	Quim.	Fernando Cantú Garza
Vocal	Dr.	Eduardo Cortés Cortés
Secretario	Quim.	Ma. Guadalupe Miranda Jimeno
1er. Suplente	Q.F.B.	Evangelina Mercado Marín
2o. Suplente	M. en C.	José Nuñez Flores

**Sitio donde se desarrolló el tema:
Lab. 1-2 del Instituto de Química, UNAM.**

Asesor del tema:


Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:


Mario Martínez Torres

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
FUNDAMENTACION TEORICA	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVOS	10
HIPOTESIS	11

PARTE EXPERIMENTAL

A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS	12
B) RUTA DE SINTESIS	14
C) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS	15

RESULTADOS

TABLAS DE RESULTADOS	23
ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS	29
ANALISIS DE MASS/MASS TANDEM	46
DISCUSION DE RESULTADOS	50
INDICE DE ESPECTROS	51
CONCLUSIONES	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	68

INTRODUCCION

La síntesis química ha tomado un auge muy importante en las últimas cuatro décadas; siendo así que actualmente el 60 % de los fármacos se obtienen de ésta manera, desplazando a las otras fuentes de fármacos: plantas, minerales, microorganismos y animales.

La síntesis orgánica puede llevarse a través de diversas rutas, pero la más rentable y por consecuencia la más trabajada es la modificación de fármacos conocidos y aislados de alguna de las fuentes naturales donde su estructura se conoce; así como también es importante conocer el mecanismo de acción para poder realizar los cambios estructurales más convenientes.¹

Para conocer la acción farmacológica, potencia y toxicidad, se toma como referencia a un producto ya conocido y se comparan.

La mayor parte de la investigación en síntesis orgánica está destinada para aquellas áreas en que las enfermedades no han sido bien controladas; dentro de estas hay una que en los últimos años ha crecido de manera alarmante, principalmente en las ciudades donde hay una gran población, vehículos, ruido, etc.; esta enfermedad que necesita gran atención es la de los trastornos mentales; tales como ansiedad, depresión mental, neurosis, esquizofrenia, etc.

El incentivo para continuar la labor de investigación en materia de modificación molecular a fármacos es el de crear compuestos con actividad selectiva.

El tipo de compuestos para tratar a los trastornos mentales son los compuestos benzodiazepínicos, de los cuales se han encontrado muchos compuestos de los que solamente unos pocos tienen propiedades farmacológicas y sus efectos sobre el sistema nervioso central es diverso; actúan como: anticonvulsivos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares.²

Desde su introducción en 1960 el clordiazepóxido (fig. 1) ha sufrido infinidad de cambios en su estructura molecular en busca de compuestos más activos y específicos.

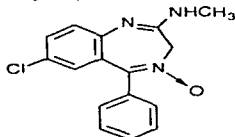


FIGURA 1

En trabajos muy recientes buscando compuestos más específicos en el tratamiento de las enfermedades, se les ha prestado mas atención a las 1,5-benzodiazepinas, observándose en algunas menos efectos colaterales. 3

Así se tiene al 2-amino-1,5-dihidro-4-thioxo-1,5-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (fig. 2), el cual es un agente del sistema nervioso. Y el 2,3,4,5- tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (fig. 3), el cual tiene efecto anticonvulsivante;

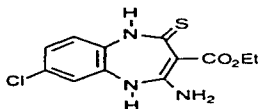


FIGURA 2

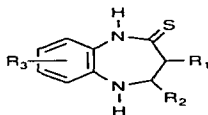


FIGURA 3

R₁ = -H; -CH₃

R₂ = -H; -CH₃

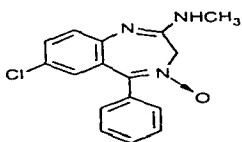
R₃ = -H; -Cl; -OCH₃

Por sus diversos efectos sobre el sistema nervioso central: ansiolítico, anticonvulsivo, sedante, hipnótico, antidepresivo y relajante muscular, el estudio de las benzodiazepinas ha sido el más utilizado en el tratamiento de las enfermedades tales como: manía, ansiedad, depresión mental, esquizofrenía y epilepsia. 4,5

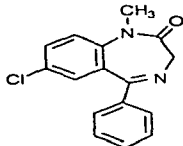
En México se hallan disponibles para su uso terapéutico varios compuestos benzodiazepínicos (tabla No.1) algunos en varias

presentaciones y otros en combinación con algun otro fármaco, presentando diversos nombres comerciales. 6

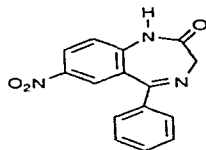
TABLA No. 1



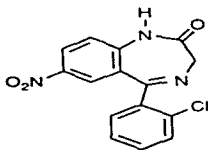
CLORDIAZEPOXIDO



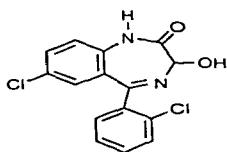
DIAZEPAM



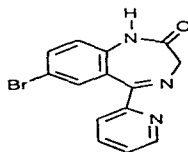
NITRAZEPAM



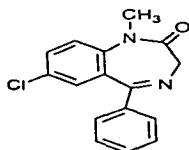
CLONAZEPAM



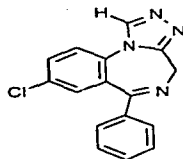
LORAZEPAM



BROMAZEPAM



TETRAZEPAM

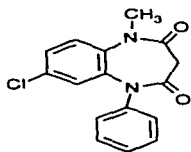


ESTAZOLAM

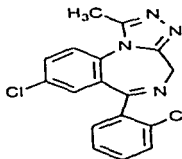


FLUNITRAZEPAM

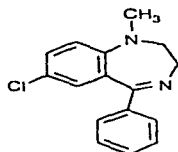
Continuación de la TABLA No. 1



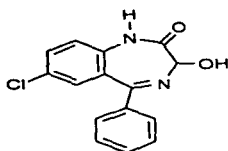
CLOBAZAM



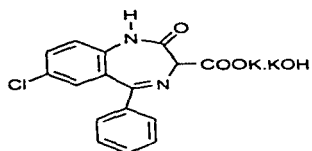
TRIAZOLAM



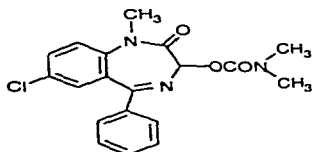
MEDAZEPAM



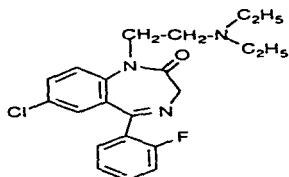
OXAZEPAM



CLORAZEPATO



CARBAMAZEPINA



FLURAZEPAM

FUNDAMENTACION TEORICA

Actualmente los fármacos empleados en medicina provienen de alguna de las siguientes fuentes:

- Síntesis química.
- Plantas.
- Microorganismos.
- Minerales.
- Animales.

Siendo la síntesis química la que aporta más del 50 % de estos.

La síntesis de nuevos fármacos se puede lograr a través de diversas rutas, pero la más segura en cuanto a resultados, así como la más rentable y por consecuencia la más trabajada es la modificación molecular de fármacos conocidos, cuyo propósito es la obtención y desarrollo de fármacos más activos, selectivos y menos tóxicos y que además su costo de producción sea mínimo. ²

En el descubrimiento y desarrollo de fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades que afectan a los procesos mentales: ansiedad, depresión mental, neurosis, esquizofrenia, psicosis, etc., la técnica de modificación molecular ha desempeñado un papel decisivo. ⁷

La historia de las benzodiazepinas como importantes agentes terapéuticos, comienza en 1960, cuando una de ellas es introducida en el mercado como tranquilizante bajo el nombre de librium, cuyo nombre genérico es clordiazepóxido (fig. 4).

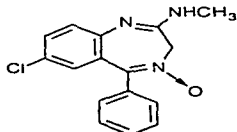


FIGURA 4

Posteriormente se realizó la síntesis de un gran número de análogos mediante algunas modificaciones estructurales a la molécula del clordiazepóxido, obteniéndose así el diazepam (fig. 5).

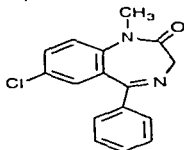


FIGURA 5

cuyas propiedades farmacológicas y psicotrópicas resultaron ser tres veces más potentes que el clordiazepóxido, siendo considerablemente menos tóxico que este último. ³

En trabajos posteriores se comprobó que estructuras semejantes a la clozapina (fig. 6), presentan mayor actividad neuroléptica con menos efectos secundarios en humanos.

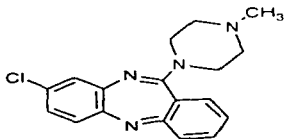


FIGURA 6

En trabajos más recientes se han buscado compuestos que sean más específicos en el tratamiento, resaltan así los compuestos 1,5-benzodiazepínicos para obtener algunos que son más específicos en el tratamiento y con menos efectos colaterales en humanos. ^{4,5}

Entre éstos tenemos al 2-amino-1,5-dihidro-4-thioxo-1,5-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (fig. 7);

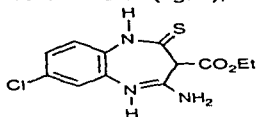


FIGURA 7

el cual es un potencial agente del sistema nervioso central. Y la 2,3,4,5- tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (fig. 8);

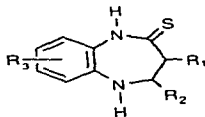


FIGURA 8

R₁= -H, -CH₃

R₂= -H, -CH₃

R₃= -H, -Cl, -OCH₃

la cual tiene efecto terapéutico como anticonvulsivante. ⁵

Por lo anterior, resultan de interés las modificaciones moleculares llevadas a cabo en compuestos 1,5-benzodiazepínicos; los cuales se espera tengan actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central. ⁸⁻¹²

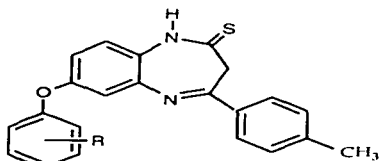
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe una gran demanda de sustancias de origen natural, semisintéticas y sintéticas que posean actividad farmacológica específica. En México esta demanda es prioritaria para aquellas áreas de la salud en las que las enfermedades neoplásicas infecciosas, cardiovasculares, respiratorias y crecientemente del sistema nervioso central; no se han controlado en forma eficaz. 1,2,6

En los últimos años se ha prestado una gran atención a trastornos y enfermedades que afectan a los procesos mentales como son: ansiedad, depresión, psicosis, neurosis, manía, depresión, esquizofrenia, etc. 6

Hoy día, la necesidad de nuevos compuestos con actividad selectiva, útil para combatir diversas enfermedades, es el más fuerte incentivo para continuar la labor de investigación.

Como no existen en la literatura compuestos de estructura general:



(o- ;m- ;p-)
R= -H; -CH₃; -OCH₃; -Cl; -Br.

La síntesis de derivados de 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ; m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br.) que aquí se proponen resulta de enorme interés, debido a las diversas propiedades farmacológicas que presentan sus homólogos sobre el sistema nervioso central (ansiolíticos,

antidepresivos, relajantes musculares, sedantes, hipnóticos y anticonvulsivos). Tratando de obtener sustancias con actividad farmacológica potencial y que puedan ser preparados a bajos costos y con altos rendimientos.

OBJETIVOS

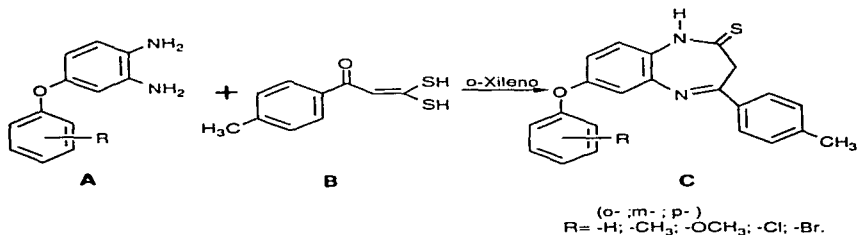
1. Desarrollar una ruta sintética para la obtención de 12 nuevos derivados 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br).

2. Llevar a cabo la caracterización e identificación de los nuevos derivados mediante su estudio por Espectrometría de Masas de alta resolución y en forma complementaria los estudios Espectroscópicos de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear Protónica y Carbono 13.

3. Llevar a cabo el análisis MS/MS tandem de los derivados 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br) y establecer mediante los resultados espectroscópicos el patrón de fragmentación así como los mecanismos de fragmentación que dan origen a los principales iones de los espectros de masas para éstos derivados.

HIPOTESIS

Se sabe que la reacción entre el p-metil-benzoidioacético y las 1,2-fenilendiaminas produce un anillo 1,5-benzodiazepínico, a través de una reacción de cicloadición. Por lo tanto se espera que la reacción (A+B), produzca los compuestos de fórmula general C.



La cual se elucidará mediante Espectrometría de Masas, Espectroscopía de Infrarrojo; Resonancia Magnética Nuclear (Protónica y Carbono 13) y Espectrometría de Masas de alta resolución.

Mediante los resultados espectroscópicos, se establecerá el patrón de fragmentación, así como los mecanismos de fragmentación que dan origen a los principales iones de los espectros de Masas para estos derivados.

PARTE EXPERIMENTAL

A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS

La obtención de los productos se llevo a cabo mediante una síntesis de 4 pasos:

1er. Paso.

Se hace reaccionar la 5-cloro-2-nitroanilina con el (o- ;m- ;p-)-R-fenol (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br) disueltos en N,N-dimetilformamida calentándose a reflujo 5 horas y utilizando carbonato de potasio como catalizador, pasado este tiempo se enfría y se le agrega agua para obtener así los correspondientes derivados de la 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-2-nitroanilina, (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br).

2o. Paso.

Se realiza la reducción del grupo nitro mediante dos rutas para obtener la 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-1,2-fenilendiamina, (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br).

Ruta a) En un dispositivo para hidrogenar, se coloca la 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-2-nitroanilina (R= -H, -CH₃, -OCH₃) y Pd/C al 10 % (prehidrogenado) en etanol a una presión de 60 lb/pulg², durante 20 horas, pasado este tiempo se filtra sobre Celita y se evapora el disolvente a sequedad, obteniendo las correspondientes 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-1,2-fenilendiamina, (R= -H, -CH₃, -OCH₃).

Ruta b) En un matraz se coloca la 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-2-nitroanilina (R= -Cl, -Br) disuelta en etanol y se le agrega el cloruro estannoso (SnCl₂) y el borohidruro de sodio (NaBH₄) lentamente, dejándose en agitación 10 minutos; se calienta a 60 °C durante 5 horas; se enfría en baño de hielo y se le agrega agua fría, se lleva a pH neutro, se filtra y se evapora el etanol; y la solución acuosa se extrae con cloroformo, el cual se lleva a sequedad obteniéndose las correspondientes 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxy]-1,2-fenilendiamina (R= -Cl, -Br).

3er. paso.

Se hace reaccionar el alcohol teramilico con sodio en o-Xileno anhidro calentándose a reflujo, obteniendo así el teramilato de sodio.

El teramilato de sodio recién obtenido se hace reaccionar con el disulfuro de carbono y la p-metilacetofenona usando como disolvente el o-Xileno anhidro, al finalizar la reacción se extrae con agua y se llevan estas fracciones a pH=2 precipitando la 3,3-dimercapto-1-(p-metil-fenil)-2-propen-1-ona.

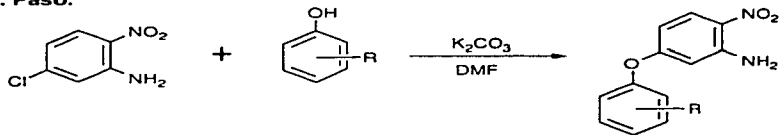
4o. paso.

En un matraz se coloca la 3,3-dimercapto-1-(p-metil-fenil)-2-propen-1-ona y la 5-[(o-, m-, p-)-R-fenoxi-1,2-fenilendiamina (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br), disueltas en o-Xileno anhidro y se colocan a reflujo durante 4 horas, se enfría exteriormente en hielo y se filtra, se realizan lavados con hexano/acetona (80/20), obteniéndose las correspondientes 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o-, m-, p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin -2-tionas, (R= -H, -CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br).

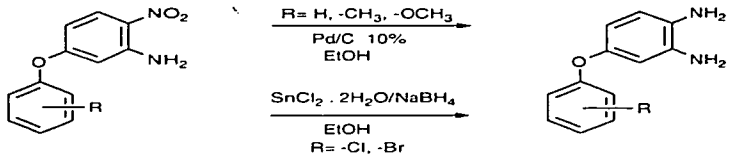
B) RUTA DE SINTESIS

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

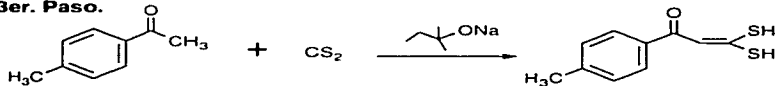
1er. Paso.



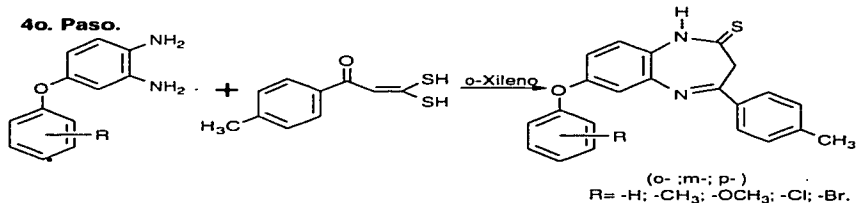
2o. Paso.



3er. Paso.

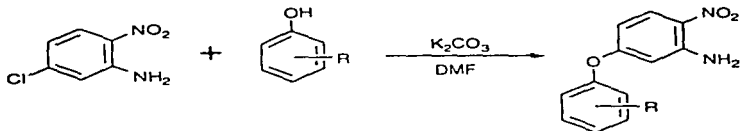


4o. Paso.



C) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS

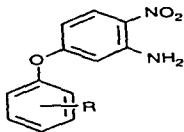
I. OBTENCION DE LA 5-(*o*- ;*m*- ;*p*-)-R-FENOXII-2-NITROANILINA.



En un matraz de dos bocas de 1000 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento; se colocan 12.4×10^{-3} mol del correspondiente (*o*- ; *m*- ;*p*-)-R-fenol, 12.4×10^{-3} mol de 5-cloro-2-nitroanilina y 12.4×10^{-3} mol de carbonato de potasio anhidro, disueltos en 20 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se calienta a reflujo, poniéndose inicialmente de color naranja y a los 20 minutos de calentamiento torna a un color café-rojizo.

Después de 5 horas de reflujo se enfría exteriormente en hielo acuoso y se coloca en baño de hielo adicionándole 30 ml de agua fría, apareciendo un precipitado de color amarillo, después de lo cual se filtra a vacío. El precipitado se purifica por medio de una cromatografía en columna con gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano :Acetato de Etilo (8 : 2) obteniéndose un rendimiento general entre 75 - 98 % para todos los productos de reacción (I), los cuales tienen puntos de fusión definidos y están dados en la tabla No. 2

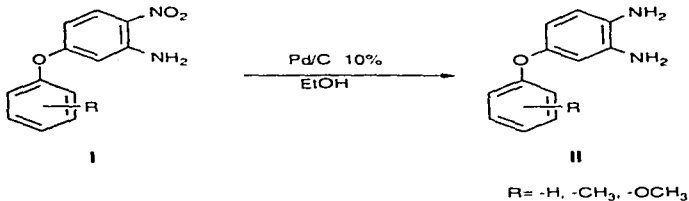
TABLA No. 2
Relación de derivados de las
5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-2-nitroanilinas.



SUSTITUYENTES	P. F. (°C)	% RENDIMIENTO
H	140	98
o-Metilo	138	95
m-Metilo	110	90
p-Metilo	126	95
o-Metoxi	132	76
m-Metoxi	128	80
p-Metoxi	168	75
o-Cloro	162	96
m-Cloro	93	88
p-Cloro	135	96
m-Bromo	117	90
p-Bromo	127	89

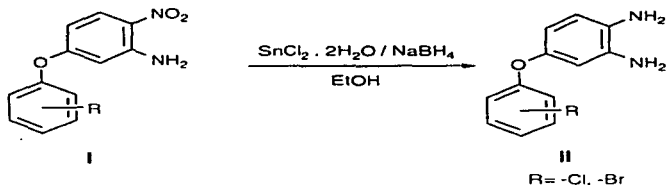
II. OBTENCIÓN DE LAS 5-[(o- ; m- ; p-)R-FENOXI]-1,2-FENILENDIAMINAS.

METODO a.



En un dispositivo especial para hidrogenación, se colocan 100 mg de Pd/C al 10 % suspendidos en etanol y se prehidrogenan durante 30 minutos a 60 lb/pulg² de presión; posteriormente se adicionan 5×10^{-3} mol de 5-[(o- ; m- ; p-)R-fenoxi]-2-nitroanilina (I), previamente disuelta en etanol (70 ml aproximadamente) colocándose a hidrogenar a 60 lb/pulg² de presión. Treinta horas después el catalizador (Pd/C al 10 %) es removido por filtración sobre Celita, el etanol es evaporado a alto vacío obteniendo los productos (II) (R = -H, -CH₃, -OCH₃) con rendimiento general entre 77 - 99 %, los puntos de fusión están en la tabla No 3.

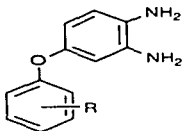
METODO b.



En un matraz de dos bocas de 1000 ml provisto de calentamiento y agitación magnética se colocan 5×10^{-3} mol de 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-2-nitroanilina (I), agregandosele poco a poco etanol (~300 ml) hasta disolución total. Posteriormente se le agrega en pequeñas porciones 2.5×10^{-3} mol de cloruro estanoico dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$), una vez terminado de adicionarlo, se adicionan 5×10^{-3} mol de borohidruro de sodio (NaBH_4); se deja agitando 10 minutos. Pasado este tiempo se calienta 5 horas a la temperatura de 60°C al termino del cual se enfría el matraz exteriormente en hielo de agua hasta una temperatura de $5 - 10^\circ \text{C}$ y se adiciona agua fría equivalente al volumen de etanol utilizado para disolver los reactivos; posteriormente la disolución es neutralizada a $\text{pH} = 7$ con una disolución acuosa 3.5 N de hidróxido de sodio, se filtra y el etanol de la disolución se evapora a alto vacío, quedando el producto en la fracción acuosa, el cual se extrae con fracciones de 7 ml de cloroformo hasta que la fracción acuosa queda incolora, se juntan las fracciones clorofórmicas, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtra a gravedad y el cloroformo es eliminado por alto vacío obteniéndose los productos (II) ($\text{R} = -\text{Br}, -\text{Cl}$) con rendimiento general entre 18 - 45 %, ver la tabla No 3.

TABLA No. 3

**Relación de derivados de las
5-[(o- ;m- ;p-)R-fenoxi]-1,2-fenilendiaminas.**



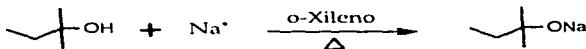
SUSTITUYENTES	P. F. (°C)	% RENDIMIENTO
H	*	85
o-Metilo	98	99
m-Metilo	110	77
p-Metilo	55	96
o-Metoxi	85	99
m-Metoxi	110	77
p-Metoxi	95	99
o-Cloro	*	45
m-Cloro	*	18
p-Cloro	*	30
m-Bromo	*	34
p-Bromo	*	32

Nota:

- * Son compuestos semisolidos.
- Todos los derivados no halogenados fuerón obtenidos siguiendo la técnica del método a.
- Los derivados halogenados fuerón obtenidos siguiendo la técnica del método b.

III. OBTENCION DE LA 3,3-DIMERCAPTO-1-(p-METIL-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA.

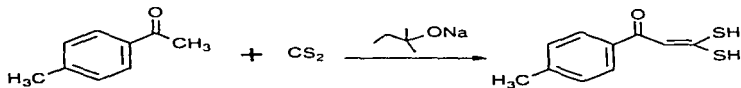
a) OBTENCION DEL TERAMILATO DE SODIO



En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con un refrigerante en posición de reflujo y un embudo de adición, se colocan 150 ml de o-Xileno anhidro y se ponen a calentar. Cuando inicia el reflujo de éste, se agregan 0.2 mol de sodio metálico (4.6 g) limpio en trozos pequeños, se deja el reflujo hasta la formación de perlas de sodio. En seguida se agregan lentamente 0.2 mol de alcohol teramílico (22.0 ml).

Se continua el reflujo durante 8 horas (toda la noche); posteriormente se decanta el residuo de sodio. En la disolución se tiene el teramilato de sodio.

b) OBTENCION DE LA 3,3-DIMERCAPTO-1-(p-METIL-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA.



III

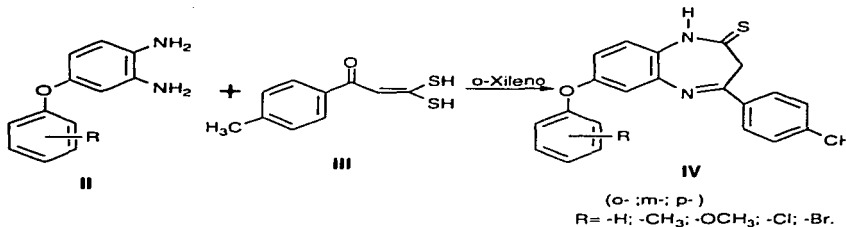
El teramilato de sodio recién obtenido en o-Xileno, se coloca en un matraz de dos bocas de 250 ml; en una de las cuales se coloca una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición.

El matraz de reacción se coloca en un baño de hielo exterior, provisto de agitación magnética; a través del embudo de adición se agregan gota a gota 0.1 mol de p-metil-acetofenona (13.3 ml) disuelta en o-Xileno anhidro (en un lapso de 20 -25 minutos), 0.1 mol de disulfuro de carbono y 100 ml de o-Xileno. Se retira del baño de hielo y se deja en agitación a temperatura ambiente toda la noche

(12 horas), posteriormente, se realizan extracciones con 20 ml de agua, las necesarias hasta que la solución quede incolora.

Las fracciones acuosas se juntan y se llevan a pH= 2 con ácido sulfúrico al 10 %, formándose un precipitado el cual se filtra a vacío, obteniéndose la 3,3-dimercapto-1-(p-metil-fenil)-2-propen-1-ona (III), con rendimiento del 46 % y punto de fusión de 97° C.

IV. OBTENCIÓN DE LAS 2,3-DIHI-DRO-4-[(p-METIL)-FENIL]-7-[(o- ; m- ; p-)-R-FENOXI]-1H-1,5-BENZODIAZEPIN-2-TIONAS.



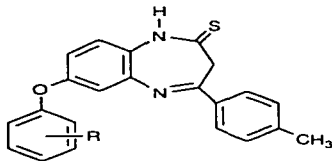
En un matraz bola de dos bocas equipado con agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo; se colocan 4.76×10^{-4} mol de 3,3-dimercapto-1-(p-metil-fenil)-2-propen-1-ona (III) y 4.76×10^{-4} de 5-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1,2-fenilendiamina (II), disueltas con 3-5 ml de o-Xileno anhidro.

La mezcla se refluja a una temperatura entre 130 - 135° C con agitación magnética durante 3 horas.

Terminada la reacción se deja enfriar formandose un precipitado el cual se filtra a vacío y se lava con o-Xileno, posteriormente con una mezcla de Hexano (80) : Acetona (20), obteniendo los compuestos (IV) con rendimiento general entre 23 - 56 % con puntos de fusión definidos los cuales se encuentran en la tabla No 4.

TABLA No. 4

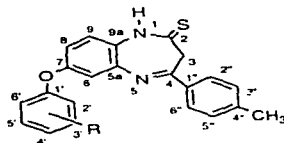
**Relación de derivados de las
2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-
benzodiazepin-2-tionas.**



SUSTITUYENTES	P. F. (°C)	% RENDIMIENTO
H	211	33
o-Metilo	223	45
m-Metilo	206	30
p-Metilo	216	44
o-Metoxi	205	56
m-Metoxi	201	28
p-Metoxi	219	45
o-Cloro	211	42
m-Cloro	220	29
p-Cloro	206	28
m-Bromo	200	23
p-Bromo	210	31

TABLA No. 5

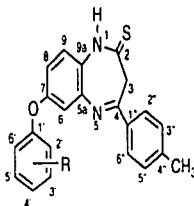
Frecuencias de absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil-fenil)-7-[(o- ; m- ; p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tionas.



R	NH	C-H	C-N	C-S	C-O
H	3151.5	3066.7 1568.0 1531.4	1587.3	1236.3 1186.2 1155.0	1259.5 1099.4
o-METILO	3151.5	3066.7 1575.8 1531.4	1593.1	1234.0 1183.5 1099.7	1258.1 1022.2
m-METILO	3135.0	3064.0 1575.0 1530.2	1590.3	1237.0 1187.8 1102.2	1062.5 1020.2
p-METILO	3163.1	3065.0 3004.3 1529.9	1592.7	1237.1 1184.2 1151.4	1260.6 1101.3
o-METOXILO	3138.0	3062.8 1562.3 1531.4	1593.1	1230.5 1180.4 1099.4	1267.2 1043.4
m-METOXILO	3168.9	3074.4 2996.7 1532.8	1595.1	1232.5 1185.0 1101.3	1259.5 1037.0
p-METOXILO	3134.2	3066.7 3011.0 1531.4	1593.1	1231.7 1183.8 1099.9	1259.5 1033.8
o-CLORO	3134.2	3066.7 1577.7 1533.3	1595.1	1236.3 1186.2 1099.4	1261.4 1032.2
m-CLORO	3170.0	3058.3 1566.4 1527.7	1584.6	1236.1 1184.5 1102.9	1259.8 1019.0
p-CLORO	3140.0	3066.7 1564.2 1529.5	1593.1	1238.2 1186.2 1099.4	1259.5 1065.0
m-BROMO	3173.0	3065.5 1562.1 1527.7	1592.2	1239.3 1187.7 1102.3	1259.9 1063.0
p-BROMO	3144.0	3064.9 1575.0 1532.9	1598.7	1236.7 1185.6 1100.7	1260.1 1067.1

TABLA No 6.

Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tionas.



ppm

SUSTITUYENTE	NH	C6-H	C8-H	C9-H	C2-H	C3-H	C4-H	C5-H	C6-H	C2'-HC6'-H	C3'-H/C5'-H	CH2	CH3	R
H	12.50 (bs)	6.89 (d) j=3.0	7.00 (d,d) j=2.7,9.0	7.37 (d) j=8.7	7.10 (AA' BB') j=8.1	7.41 (AA' BB') j=8.0	7.19 (d,d,t) j=0.9,2.7,4.4	7.41 (AA' BB') j=8.1	7.10 (AA' BB') j=7.9	8.06 (AA' BB') j=8.4	7.32 (AA' BB') j=7.8	3.90	2.36	
o-METILO	12.45 (bs)	6.70 (d) j=3.0	6.93 (d,d) j=2.7,9.0	7.34 (d) j=9.0		7.27 (d,d) j=1.2,9.4	7.15 (d,t) j=1.2,7.3,7.5	7.26 (d,t) j=1.2,7.5,7.6	7.01 (d,d) j=0.9,7.9	8.05 (AA' BB') j=8.4	7.32 (AA' BB') j=9.3	3.85	2.18	2.36
m-METILO	12.41 (bs)	6.81 (d) j=3.0	6.94 (d,d) j=3.0,9.3	7.31 (d) j=8.4	6.86 (d,d) j=5.7		6.95 (d,d,d) j=7.8	7.26 (t) j=6.6,7.2	6.80 (AA' BB') j=3.0,6.0	7.99 (AA' BB') j=8.4	7.25 (AA' BB') j=6.9	3.89	2.32	2.25
p-METILO	12.40 (bs)	6.85 (d) j=3.0	6.97 (d,d) j=3.0,9.0	7.36 (d) j=9.0	7.01 (AA' BB') j=8.0	7.23 (AA' BB') j=8.5		7.23 (AA' BB') j=8.5	7.01 (AA' BB') j=8.0	8.07 (AA' BB') j=8.0	7.33 (AA' BB') j=8.0	3.90	2.35	2.34

Continuación TABLA No 6.

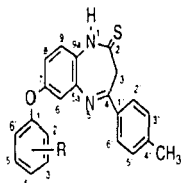
Desplazamientos químicos en RMN ¹H de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ; m- ; p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tionas.

ppm

SUSTITUYENTE	N-H	C6-H	C8-H	C9-H	C2-H	C3-H	C4-H	C5-H	C6-H	C7-H/C6'-H	C3'-H/C5'-H	CH2	CH3	R
o-METOXILO	12.41 (b s)	6.67 j=3.0	6.69 j=3.0,8.9	7.32 j=9.0		7.20 j=1.8,5.1	7.22 j=1.2,5.6,6.3	7.00 j=1.8,7.8,9.5	7.12 j=1.8,7.7	8.04 j=8.4	7.31 j=7.8	3.65	2.35	3.75
m-METOXILO	12.41 (b s)	6.92 j=2.7	7.00 j=2.7,9.0	7.37 j=8.7	6.66 j=0.6,8.5		6.64 j=0.4,2.4,7.8	7.31 j=9.2,8.4	6.76 j=0.6,2.5,8.5	8.07 j=8.4	7.33 j=8.1	3.91	2.37	3.75
p-METOXILO	12.38 (b s)	6.74 j=3.0	6.94 j=3.0,9.2	7.35 j=8.5	7.05 j=9.0	6.94 j=9.0		6.94 j=9.0	7.05 j=9.0	8.06 j=8.5	7.32 j=8.0	3.40	2.34	3.77
o-CLORO	12.38 (b s)	6.82 j=3.0	6.97 j=3.0,8.7	7.34 j=8.7		7.61 j=1.2,7.9	7.23 j=1.2,5.7,7.5	7.31 j=1.8,7.8,7.3	7.22 j=1.8,7.8	8.06 j=8.4	7.32 j=7.6	3.40	2.37	
m-CLORO	12.53 (b s)	6.99 j=2.7	7.04 j=2.7,8.7	7.45 j=5.1	7.16 j=0.8,2.5		7.23 j=0.9,2.3,8.3	7.24 j=8.0	7.07 j=0.6,2.4,8.5	8.07 j=8.1	7.34 j=8.7	3.42	2.38	
p-CLORO	12.53 (b s)	6.94 j=2.4	7.02 j=3.0,9.0	7.38 j=9.3	7.12 j=8.4	7.33 j=5.1		7.33 j=5.1	7.12 j=5.4	8.07 j=8.4	7.46 j=9.3	3.41	2.37	
m-BROMO	12.41 (b s)	6.98 j=2.7	7.03 j=2.4,4.3	7.40 j=9.3	7.25 j=1.2,6.7		7.36 j=0.6,2.3,8.1	7.32 j=9.3	7.10 j=0.7,2.4,8.4	8.07 j=8.7	7.33 j=8.1	3.92	2.38	
p-BROMO	12.41 (b s)	6.95 j=2.7	7.02 j=2.3,9.1	7.34 j=8.7	7.06 j=8.4	7.57 j=9.3		7.57 j=9.3	7.06 j=8.4	8.05 j=8.4	7.33 j=8.1	3.92	2.38	

TABLA No 7.

Desplazamientos químicos en la espectroscopía de ^{13}C de los derivados de las 2,3-dihidro-4-((p-metil)-fenil)-7-((o-, m-, p-)R-fenoxil)-1H-1,5-benzodiazepin-2-tionas.

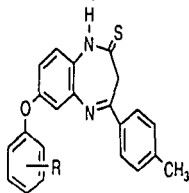


ppm

SUSTITUYENTES	H	o-CH ₃	m-CH ₃	p-CH ₃	o-OCH ₃	m-OCH ₃	p-OCH ₃	o-Cl	m-Cl	p-Cl	m-Br	p-Br
C-2	191.8	191.6	192.4	191.7	191.6	191.8	191.6	191.8	192.1	191.9	192.1	191.9
C-3	47.5	47.7	48.1	47.5	47.7	47.6	47.5	47.6	47.8	47.7	47.7	47.6
C-4	159.2	159.2	160.3	159.0	159.3	159.2	159.0	159.3	159.4	159.4	159.4	159.3
C-5a	141.8	141.9	142.5	141.5	141.9	141.8	141.5	141.8	142.0	142.0	142.0	141.9
C-6	115.6	113.8	116.9	115.0	113.0	115.8	114.0	114.4	116.6	116.1	116.6	116.1
C-7	156.0	154.8	155.1	154.5	155.5	153.9	156.0	150.9	153.1	153.7	153.1	153.4
C-8	116.3	115.4	117.2	116.0	114.8	116.5	115.5	115.3	117.3	116.8	116.9	116.6
C-9	123.5	123.8	124.3	123.5	123.6	123.6	123.6	123.6	123.7	123.9	123.8	123.7
C-9a	127.1	126.6	127.5	126.5	126.4	127.2	126.5	126.7	127.0	127.6	126.8	127.5
C-1'	154.0	153.3	156.4	153.5	143.2	157.2	149.0	153.7	157.4	155.1	157.4	155.6
C-2'	118.8	126.9	120.4	119.0	151.5	105.1	115.0	127.1	118.6	120.7	121.4	120.9
C-3'	129.8	131.6	140.7	129.0	113.8	160.7	120.5	130.6	129.5	129.2	126.3	132.7
C-4'	123.6	124.7	125.6	133.0	126.2	110.9	155.5	125.7	125.6	129.2	126.5	115.3
C-5'	129.8	127.6	130.6	129.0	121.3	130.4	120.5	128.7	131.4	129.2	131.6	132.7
C-6'	116.8	120.2	115.9	119.0	122.2	109.5	115.0	121.6	117.0	120.7	117.7	120.9
C-1''	133.5	133.6	133.9	133.5	133.7	133.5	133.5	133.5	133.5	133.6	133.5	133.5
C-2'';C-6''	127.6	127.9	128.6	128.0	128.0	127.8	127.5	127.7	128.0	127.9	127.8	127.8
C-3'';C-5''	128.8	129.2	129.9	130.0	129.2	129.0	129.0	128.9	129.2	130.0	129.1	129.0
C-4''	141.2	141.5	142.5	141.0	141.6	141.3	141.0	141.3	141.7	141.5	141.4	141.3
CH ₃	20.6	20.9	21.4	20.5	21.0	20.8	20.5	20.7	20.9	20.9	20.8	20.7
R		15.7	21.2	20.0	55.8	55.1	55.0					

TABLA No. 8.

Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-onas.



m/z

SUSTITUYENTES	M+	[M-15]+	[M-33]+	[M-48]+	[M-58]+	264	256	255	232	223	208	135	119	91
H	100	3.4	12.1	5.7	75.2	4.3	3.9	4.3	4.3	6.9	3.5	10.8	19.1	10.0
o-Metilo	100	2.6	11.1	4.2	49.6	2.1	3.4	3.8	5.1	1.7	28.2	9.4	11.1	14.5
m-Metilo	100	3.0	10.6	4.4	65.5	1.9	4.3	3.5	3.5	4.4	2.6	8.0	20.3	11.5
p-Metilo	100	2.6	6.7	4.4	69.0	1.7	4.4	3.5	3.5	3.5	1.7	7.9	8.8	7.1
o-Metoxi	100	2.5	6.7	5.0	36.1	6.7	14.3	6.7	4.2	3.3	4.3	11.7	8.4	7.6
m-Metoxi	100	8.4	10.1	9.2	92.4	2.5	3.8	2.5	6.7	8.4	6.7	16.8	26.8	24.3
p-Metoxi	100	2.6	7.0	3.4	56.5	3.9	7.0	2.6	7.8	7.6	2.6	9.6	10.4	6.1
o-Cloro	100	6.8	11.6	4.7	57.8	3.4	2.7	2.7	6.8	3.4	3.1	12.2	4.7	6.8
m-Cloro	100	4.3	12.1	6.0	79.5	11.9	12.3	7.5	8.6	11.1	6.0	22.2	12.0	16.2
p-Cloro	100	4.1	12.9	6.8	90.5	4.1	4.1	2.0	6.8	8.8	2.7	4.1	3.4	6.8
m-Bromo	100	6.8	10.9	5.1	85.0	2.7	4.1	1.4	6.1	14.3	2.0	15.6	8.2	7.5
p-Bromo	100	4.7	11.6	6.1	81.6	6.1	6.1	4.1	8.8	12.2	4.1	16.3	13.6	13.6

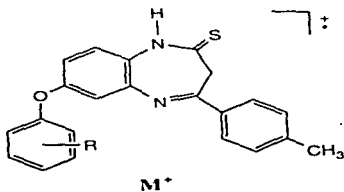
ANÁLISIS POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS

A continuación se presentan los fragmentos característicos de los derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-iones.

Mecanismos de fragmentación del patrón general de fragmentación.

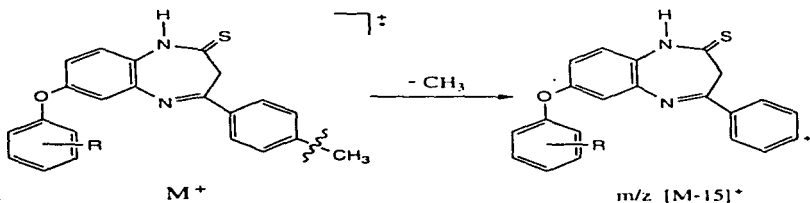
1. Ión molecular.:

El ión molecular M^+ es el pico base, presenta una abundancia relativa del 100 % con lo que se confirma la gran estabilidad de los derivados 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-iones al ser ionizado por impacto electrónico en el Espectrómetro de Masas, dando el radical iónico.



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

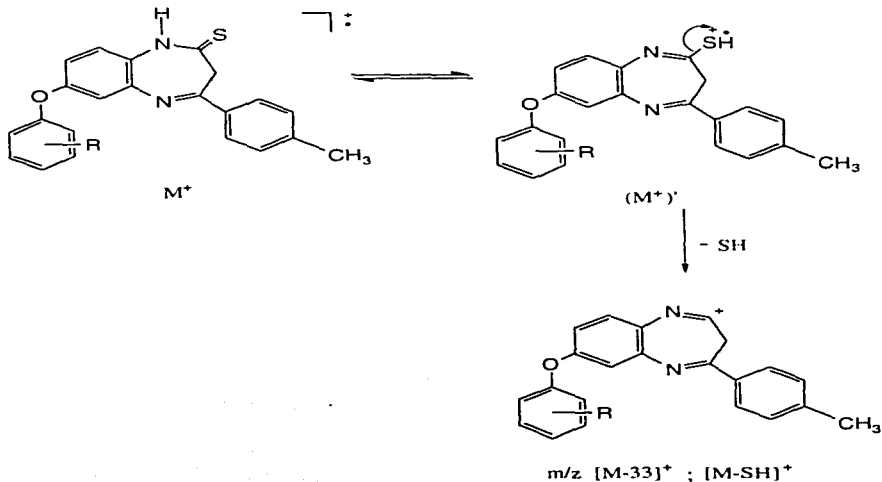
Apartir del ión molecular se verifica la ruptura carbono-carbono (C-/C) entre el anillo aromático y el metilo quedando en el fenilo la carga positiva dando origen al ión de m/z $[M-15]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 1.



Esquema No. 1

3. Obtención del ión de m/z $[M-33]^+$; $[M-SH]^+$.

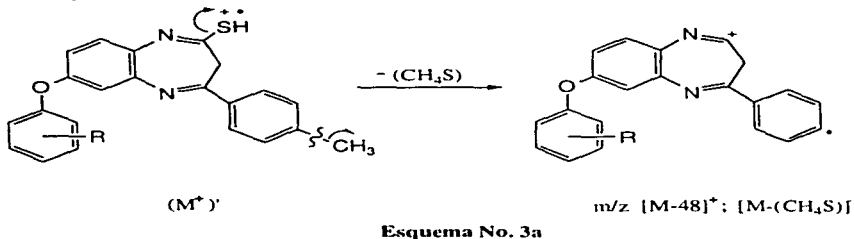
A partir del ión molecular se verifica un rearrreglo para dar la forma isomérica del ión molecular (M^+) en el cual se lleva a cabo la eliminación de $-SH$ al darse la ruptura carbono-azufre (C-/S) quedando la carga positiva sobre el anillo benzodiazepínico dando origen al ión de m/z $[M-33]$; $[M-SH]$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 2.



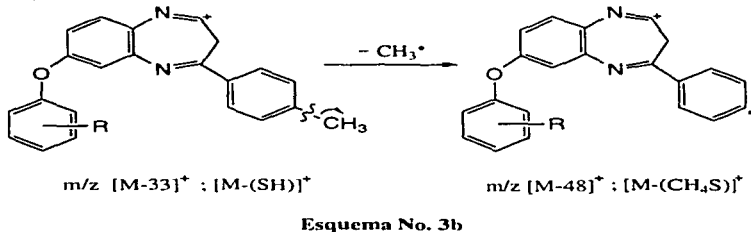
Esquema No. 2

4. Formación del ión de m/z $[M-48]^+$; $[M-(SCH_4)]^+$.

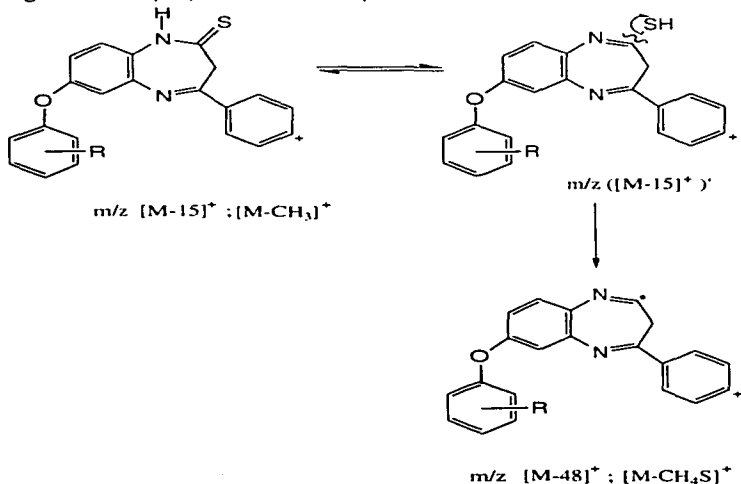
a) A partir de la forma isomérica del ión molecular (M^+) se verifica la eliminación de -SH y del metilo al llevarse a cabo la ruptura de carbono-carbono (C-/C) formándose el radical iónico de m/z $[M-48]^+$; $[M-(SCH_4)]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3a.



b) A partir del ión de m/z $[M-33]^+$ se verifica la pérdida del metilo al llevarse a cabo la ruptura carbono-carbono (C-/C) formándose el radical iónico de m/z $[M-48]^+$; $[M-(SCH_4)]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3b.



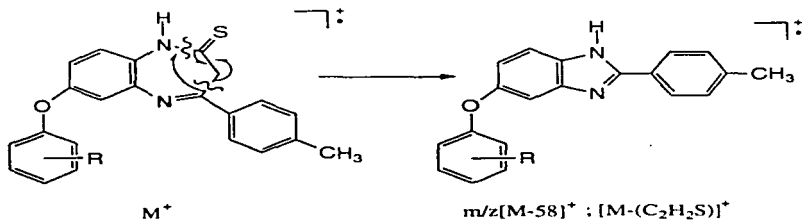
c) A partir del ión de m/z $[M-15]^+$ se verifica un rearrreglo para dar la forma isomérica del ión de m/z $([M-15]^+)^{\cdot}$ verificándose la eliminación de SH al llevarse a cabo la ruptura carbono-azufre (C-S) dando lugar al radical iónico en el anillo benzodiazepínico de m/z $[M-48]^+$; $[M-(SCH_4)]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3c.



Esquema No. 3c

5. Formación del fragmento de m/z $[M-58]^+$; $[M-(C_2H_2S)]^+$.

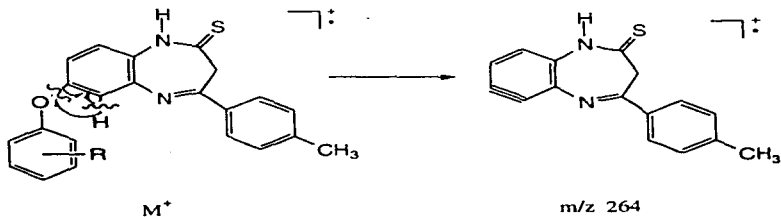
A partir del ión molecular se verifica la ruptura nitrógeno-carbono (HN-/C) y simultáneamente la ruptura carbono-carbono (N=C-/C) interaccionando el electrón del nitrógeno con el del carbono para formar el anillo de 5 miembros con la pérdida de C_2H_2S dando origen al fragmento de m/z $[M-58]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 4.



Esquema No. 4

6. Obtención del fragmento de m/z 264.

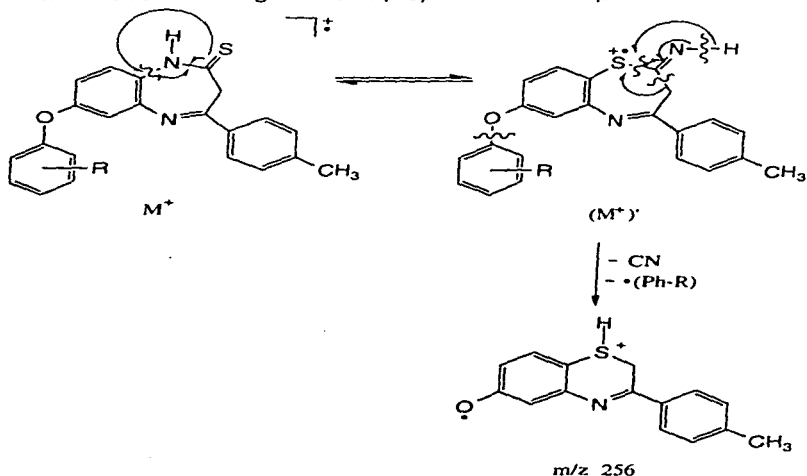
A partir del ión molecular se verifica la ruptura carbono-oxígeno (C-/O-Ph-R) perdiéndose fenol por la ruptura carbono-hidrógeno (C-/H) formando los electrones desapareados un triple enlace sobre el anillo aromático dando origen al fragmento de m/z 264, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 5.



Esquema No. 5

7. Obtención del ión de m/z 256.

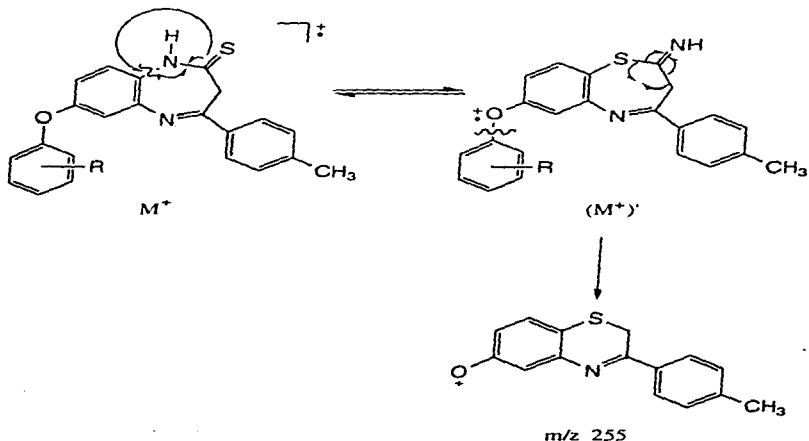
A partir del ión molecular se verifica la ruptura entre el anillo aromático y el nitrógeno (C-/NH); el electrón que queda en el anillo aromático interacciona con el azufre para dar la forma isomérica del ión molecular (M^+), el cual sufre la ruptura azufre-carbono (S-/C=N) y la ruptura nitrógeno-hidrógeno (N-/H) con transposición del hidrógeno al anillo benzodiazepínico con eliminación de CN y la ruptura carbono-oxígeno (C-/O) provocando la pérdida del R-fenilo quedando la molécula como radical iónico de m/z 256, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 6.



Esquema No. 6

8. Obtención del ión de m/z 255.

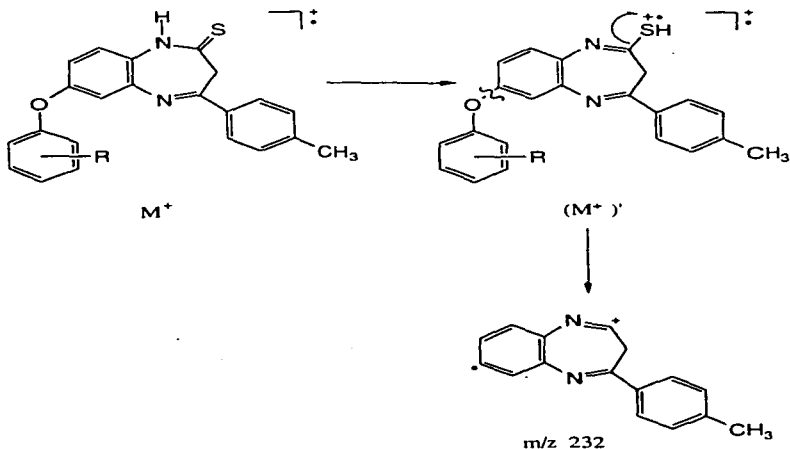
A partir del ión molecular se verifica la ruptura entre el anillo aromático y el nitrógeno (C-/NH); el electrón que queda en el anillo aromático interacciona con el azufre para dar la forma isomérica del ión molecular (M^+) el cual por eliminación de HCN y la pérdida de R-fenilo al efectuarse la ruptura oxígeno-carbono R-fenilo (O-/C) quedando la carga positiva sobre el oxígeno que da origen al ión de m/z 255, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 7.



Esquema No. 7

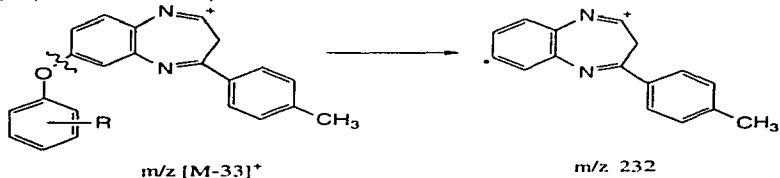
9. Obtención del ión de m/z 232.

a) A partir del ión molecular se forma el isómero (M^+)' en el cual por eliminación de SH queda la carga positiva en el anillo benzodiazepínico y la pérdida del R-fenoxi al darse la ruptura oxígeno-carbono (O-C) quedando un electrón en el anillo aromático para dar el radical iónico de m/z 232, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 8a.



Esquema No. 8a

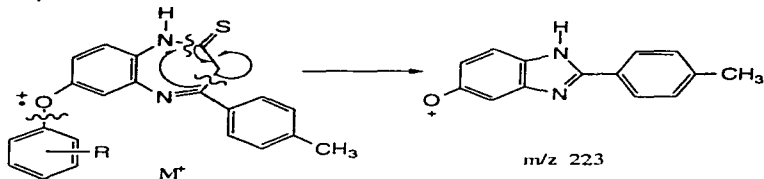
b) A partir del ión de m/z $[M-33]^+$ se verifica la ruptura oxígeno-carbono (O-/C) originando la pérdida de R-fenoxi para dar el ión de m/z 232, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 8b.



Esquema No. 8b

10. Obtención del ión de m/z 223.

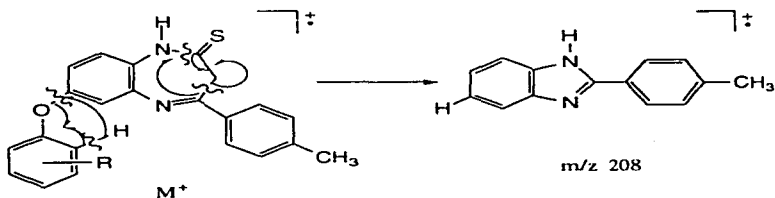
A partir del ión molecular se verifica la ruptura nitrógeno-carbono (HN-/C) y la ruptura carbono-carbono ($N=C-/C$); interaccionando el electrón del nitrógeno con el electrón del carbono para formar un anillo de 5 miembros con la pérdida de C_2H_2S , al mismo tiempo se verifica la ruptura oxígeno-carbono R-fenilo (O-/C) quedando la carga positiva en el oxígeno dando lugar al ión de m/z 223, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 9.



Esquema No. 9

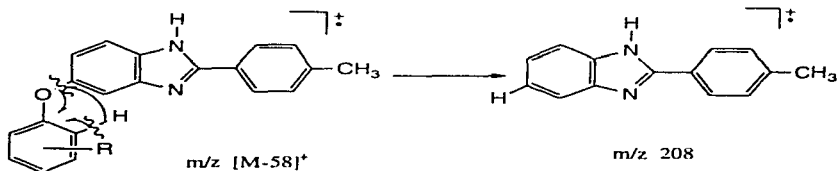
11. Obtención del fragmento de m/z 208.

a) A partir del ión molecular se verifica la ruptura nitrógeno-carbono (HN-/C) y la ruptura carbono-carbono (N=C-/C), interaccionado el electrón del nitrógeno con el electrón del carbono para formar un anillo de 5 miembros con la pérdida de C_2H_2S , al mismo tiempo se verifica la ruptura oxígeno-carbono R-fenilo (O-/C) con la pérdida de R-fenoxi y transposición de un hidrógeno al anillo bencénico del imidazol dando lugar al fragmento de m/z 208, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 10a.



Esquema No. 10a

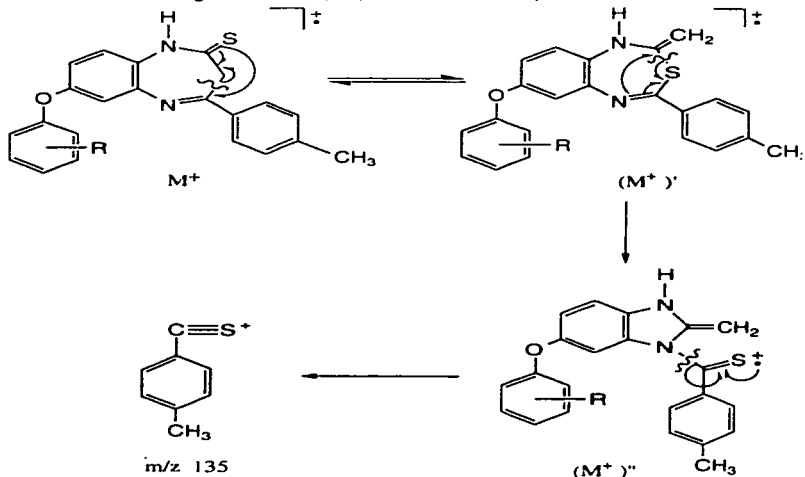
b) A partir del ión de m/z $[M-58]^+$ se verifica la ruptura oxígeno-carbono R-fenilo (O-/C) con la pérdida del grupo R-fenoxi y transposición de un hidrógeno del grupo fenoxi al anillo benzénico del imidazol dando lugar al fragmento de m/z 208, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 10b.



Esquema No. 10b

12. Obtención del ión de m/z 135.

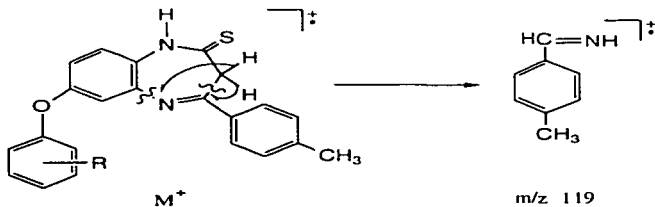
A partir del ión molecular se verifica la ruptura carbono-carbono ($N=C/-C$) y rearreglo para dar el isómero del ión molecular (M^+)' a partir del cual se verifica la ruptura carbono-azufre ($HN-C/-S$) quedando la carga radical iónica en el azufre y mediante un rearreglo se forma un anillo de 5 miembros para dar el isómero del ión molecular (M^+)'' a partir del cual se verifica la ruptura nitrógeno-carbono ($N/-C=S$) compartiéndose los electrones para dejar la carga positiva sobre el azufre originando el ión de m/z 135, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 11.



Esquema No. 11

13. Obtención del fragmento de m/z 119.

A partir del ión molecular se verifica la ruptura nitrógeno-carbono aromático (N-/C=) y la ruptura carbono-carbono (N=C-/CH₂) con transposición de dos hidrógenos del -CH₂- al ión que sale como radical iónico de m/z 119, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 12.



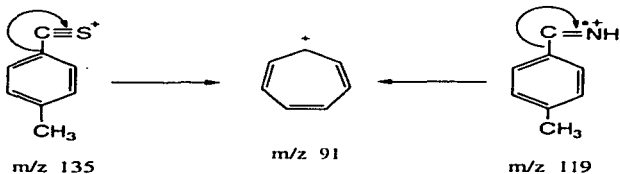
Esquema No. 12

14. Obtención del ión de m/z 91.

a) A partir del ión de m/z 135 se verifica la eliminación de CS llevándose el par de electrones y quedando la carga positiva en el anillo aromático dando origen al ión tropilium de m/z 91.

b) A partir del ión de m/z 119 se verifica la ruptura carbonocarbono aromático ($N=C/-C$) y la eliminación de CNH_2 quedando la carga positiva en el anillo aromático dando origen al ión tropilium de m/z 91.

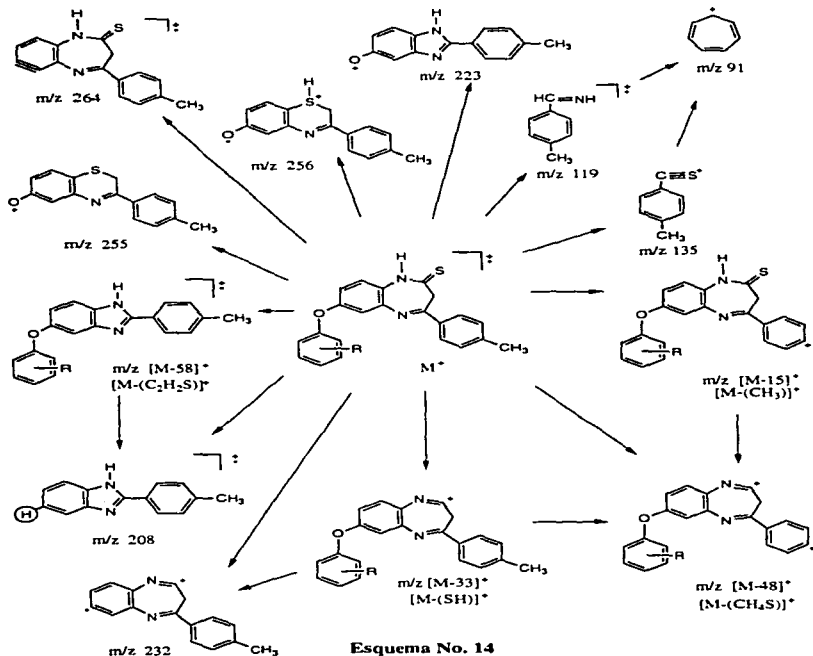
Verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 13.



Esquema No. 13

PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION

Los iones que aparecen en este patrón corresponden a todos los compuestos donde
 R = H, (o- ,m- ,p-) CH₃, OCH₃, Cl, (m- ,p-) Br.

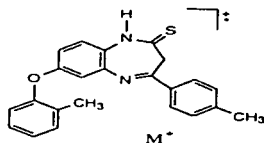


Esquema No. 14

ANALISIS DE MASS/MASS TANDEM.

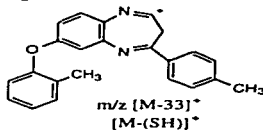
Fragmentos por alta resolución para R= o-CH₃

ION MOLECULAR.



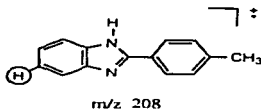
Fórmula molecular.	C ₂₃ H ₂₀ O N ₂ S
m/z Observada.	372.1287
m/z Estimada.	372.1296
Error estimado [ppm].	-2.5

ION DE m/z [M-33]⁺.



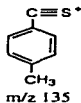
Fórmula molecular.	C ₂₃ H ₁₉ O N ₂
m/z Observada.	339.1505
m/z Estimada.	339.1497
Error estimado [ppm].	+ 2.4

ION DE m/z 208.



Fórmula molecular.	C ₁₄ H ₁₂ N ₂
m/z Observada.	208.1001
m/z Estimada.	208.1000
Error estimado [ppm].	+ 0.5

ION DE m/z 135.

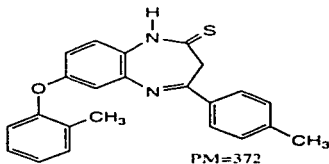


Fórmula molecular.	C ₈ H ₇ S
m/z Observada.	135.0255
m/z Estimada.	135.0268
Error estimado [ppm].	- 9.7

[Elemental Composition]

Data : MM-T-5a Date : 19-Jun-96 12:05
 Sample : 372
 Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 3.58 min Scan#: (2,34)
 Elements : C 30/10, H 30/10, 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 - 18.0

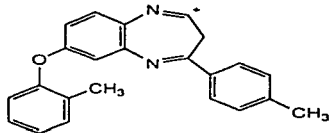
Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	S
372.1287	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]						
372.1296	-2.5	16.0	23	20	1	2	1



[Elemental Composition]

Data : MM-T-5a Date : 19-Jun-96 12:05
 Sample : 372
 Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 3.58 min Scan#: (2,34)
 Elements : C 30/10, H 30/10, 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 - 18.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	S
339.1505	13.4						
Estimated m/z	Error [ppm]						
339.1497	+2.4	15.5	23	19	1	2	-
339.1531	-7.6	11.4	20	23	1	2	1



m/z [M-33]⁺
 m/z 339

[Elemental Composition]

Data : MM-T-5

Date : 18-Jun-96 17:03

Sample: 208

Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI-

RT : 2.83 min

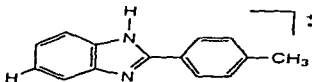
Scan#: (3,16)

Elements : C 20/10, H 20/10, 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 - 18.0

Observed m/z	Int%						
208.1001	100.0						
Estimated m/z	Error (ppm)	U.S.	C	H	O	N	S
208.1000	+0.5	10.0	14	12	-	2	-
208.1034	-15.7	6.0	11	16	-	2	1



m/z 208

[Elemental Composition]

Data : MM-T-5

Date : 10-Aug-96 19:10

Sample: Dr-Cortes

Note : HR

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.07 min

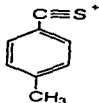
Scan#: (8,13)

Elements : C 30/5, H 25/5, 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 - 18.0

Observed m/z	Int%						
135.0255	5.0						
Estimated m/z	Error (ppm)	U.S.	C	H	O	N	S
135.0268	-9.7	4.1	6	7	-	-	1



m/z 135

DISCUSION DE RESULTADOS

Para la elucidación de la estructura final además de sus estudios por Espectrometría de Masas se llevarón a cabo, experimentos en Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ^1H); Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C); Hetcor; Long Range Hetcor; Flock y Noesy.

En el estudio realizado en RMN ^1H se observa que para los protones del anillo benzénico ($\text{C}_2\text{-H}$; $\text{C}_3\text{-H}$; $\text{C}_4\text{-H}$; $\text{C}_5\text{-H}$; $\text{C}_6\text{-H}$) con sustitución del grupo R (R= -H; (o- ;m- ;p-) $-\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{Cl}$; (m- ;p-) $-\text{Br}$) cambian de posición dependiendo del grupo R y de la posición del sustituyente. En tanto que los demás protones de la molécula permanecen sin cambios.

En el estudio realizado en RMN ^{13}C se observa que para los carbonos del anillo benzénico (C_2 ; C_3 ; C_4 ; C_5 ; C_6) en el cual se encuentra el sustituyente R (R= -H; (o- ;m- ;p-) $-\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{Cl}$; (m- ;p-) $-\text{Br}$) cambian de valor dependiendo del grupo R y de la posición del sustituyente. En tanto que para los demás carbonos de la molécula permanecen sin cambios.

En el estudio realizado por Espectrometría de Masas, se observa que para todas las estructuras, el ión molecular es el pico base; lo cual confirma la estabilidad de ellos al ser ionizado por impacto electrónico. Todos los compuestos presentan el mismo patrón general de fragmentación, variando en su abundancia relativa.

Por medio de el análisis de Masas y de Mass/Mass Tandem, se pudo obtener la ruta de fragmentación propuesta en el esquema No. 14.

En el estudio por espectrofotometría de infrarrojo se observaron las bandas características para los compuestos analizados, ver tabla No. 5.

INDICE DE ANALISIS ESPECTROSCOPICO

NUMERO DE ESPECTRO	EXPERIMENTO
1 - 12	ESPECTROMETRIA DE MASAS.
5(1) - 5(5)	MASS/MASS TANDEM
13 - 14	RMN ¹ H
15	RMN ¹³ C
16	DEPT ¹³ C
17 - 18	HETCOR
19 - 21	FLOCK
22	NOESY
23	I. R.

[Mass Spectrum]

Data : PM-1-B

Date : 20-Jun-95 13:47

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Cortes-FXS05

Inlet : Direct

Ion Mode : EI*

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RI : 2.01 min Scan# : (48,65)

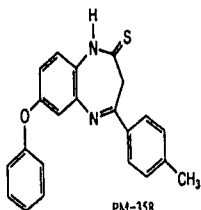
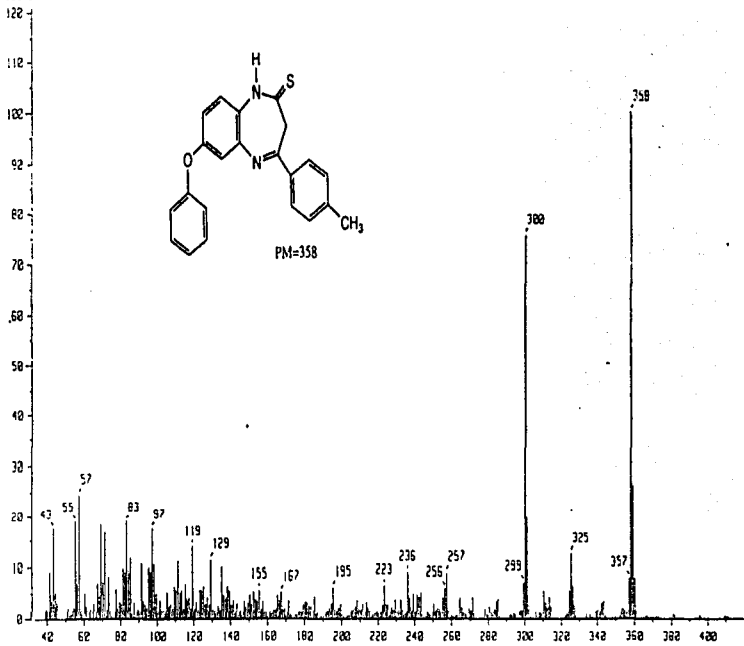
Temp : 92.4 deg.C

BP : m/z 356.0000 Int. : 115.52

Output m/z range : 33.0000 to 419.0100

Cut Level : 0.00 %

1465876



ESPECTRO No. 1

m/z

(Mass Spectrum)

Data : PM1-5

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Correa-RV525

Inlet : Direct

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 2.19 min Scan# : (53,69)

SP : m/z 372.0000 Int. : 325.44

Output: m/z range : 33.0000 to 416.0270

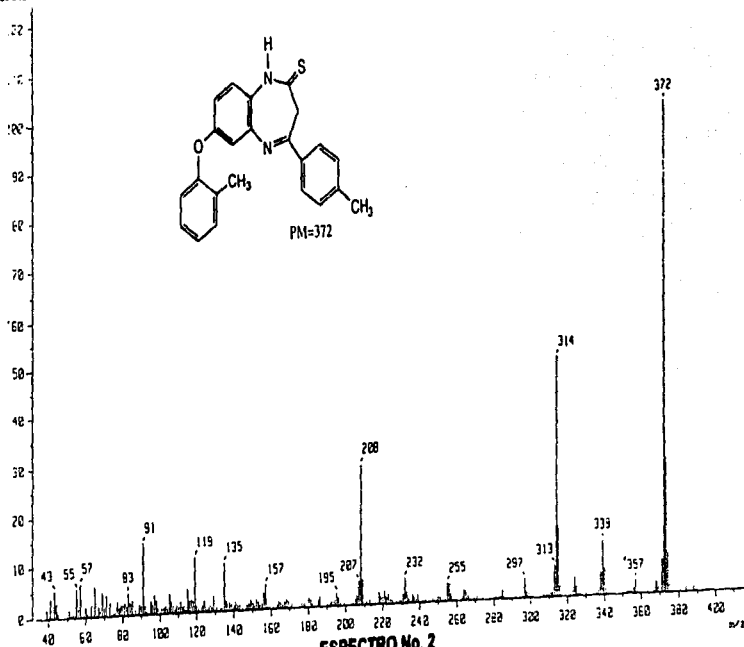
Date : 14-May-96 10:24

Ion Mode : EI+

Temp : 105.9 deg.C

Cut Level : 0.00 %

4250126



ESPECTRO No. 2

[Mass Spectrum]

Data : MH-T-1

Date : 30-Jun-96 01:30

Sample : a

Note : Dr-Eduardo-Cortes-FXS05

Inlet : Direct

Ion Mode : CI+

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 3.17 min Scan# : (80,96)

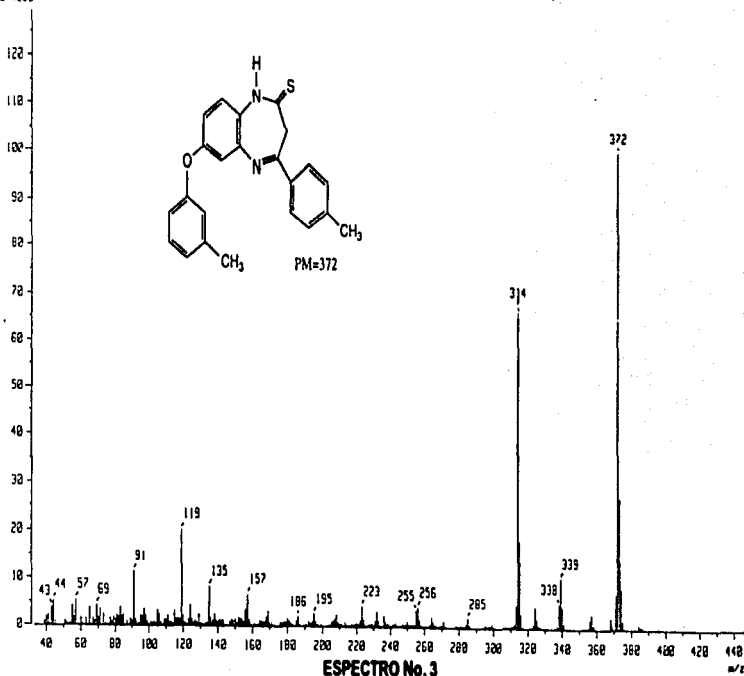
Temp : 147.2 deg.C

BP : m/z 372.0000 Int. : 300.53

Output m/z range : 33.0000 to 446.2910

Cut Level : 0.00 %

4074595



[Mass Spectrum]

Data : PM-1-2

Date : 00-May-96 09:47

Sample : 4

Note : Dr-Eduardo-Cortez-ROSAS

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 1.50 min Scan# : (30,47)

Temp : 96.9 deg.C

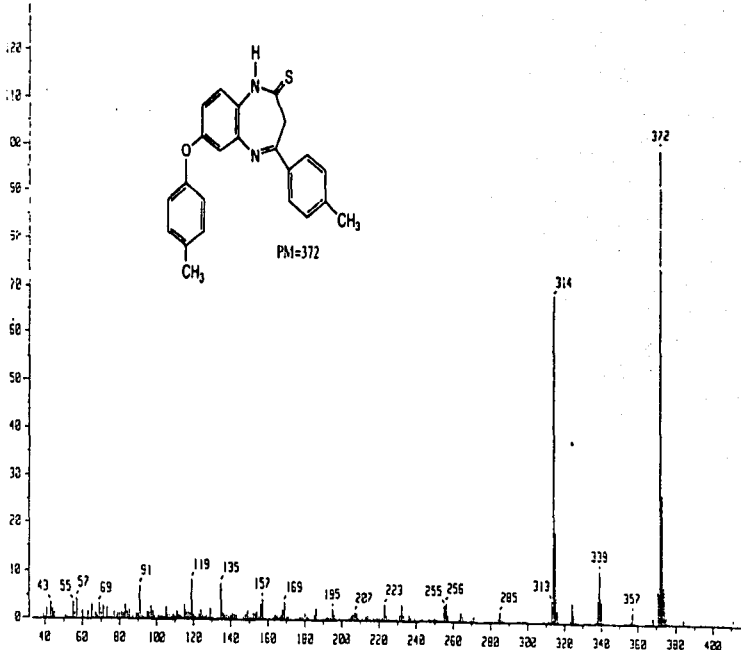
BF : m/z 372 (Base)

Int. : 457.10

Output m/z range : 33.0000 to 416.0270

Cut Level : 0.00 %

6:57406



ESPECTRO No. 4

m/z

[Mass Spectrum]

Date : 16-May-96 11:46

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Cortes-FR505

Inlet : Direct

Ion Mode : E1+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

Temp : 93.3 deg.C

RT : 1.97 min

Scan : (51,59)

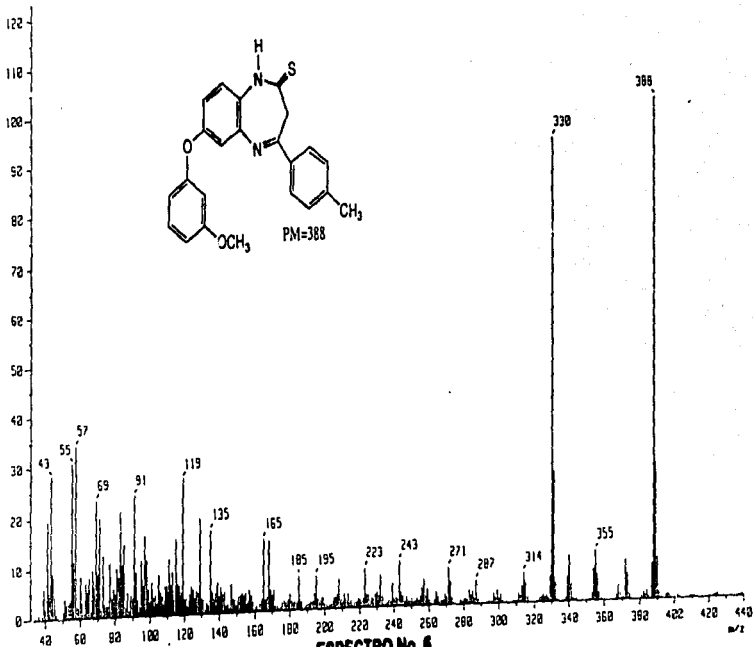
BP : m/z 369.0000

Int. : 62.90

Output m/z range : 33.0000 to 440.6160

Cut Level : 0.00 %

815217



ESPECTRO No. 6

(Mass Spectrum)

Data : 4b

Date : 09-Jul-95 21:10

Sample: PM-1-4b

Note : Dr-Eduardo-Cortez-RKS05

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 1.93 min Scan# : (51,58)

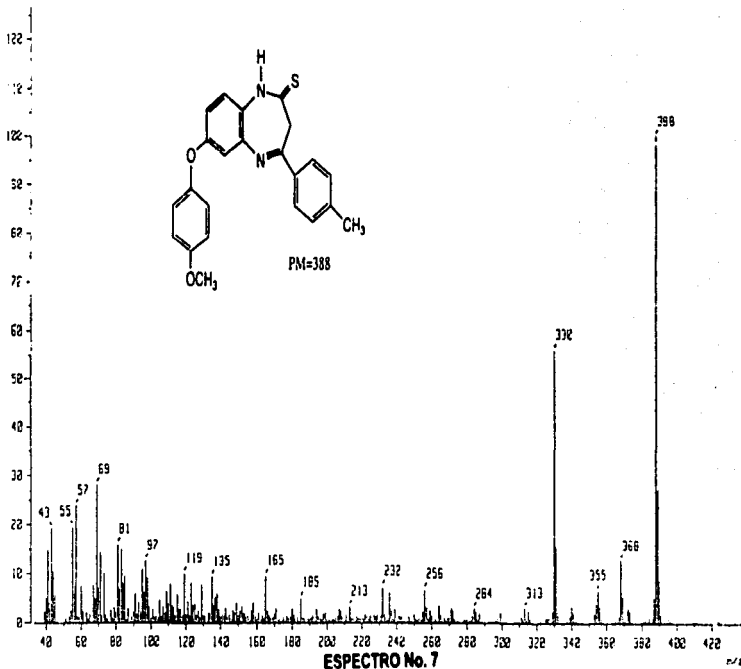
Temp : 95.8 deg.C

SP : m/z 389.0000 Int. : 145.82

Output m/z range : 33.0000 to 437.7750

Cut Level : 0.00 %

1543344



[Mass Spectrum]

Data : MF-1-12b

Date : 28-Nov-96 11:38

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Cortes-PX505

Inlet : Direct

Ion Mode : [E]

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 2.66 min Scan# : (67,82)

Temp : 123.9 deg.C

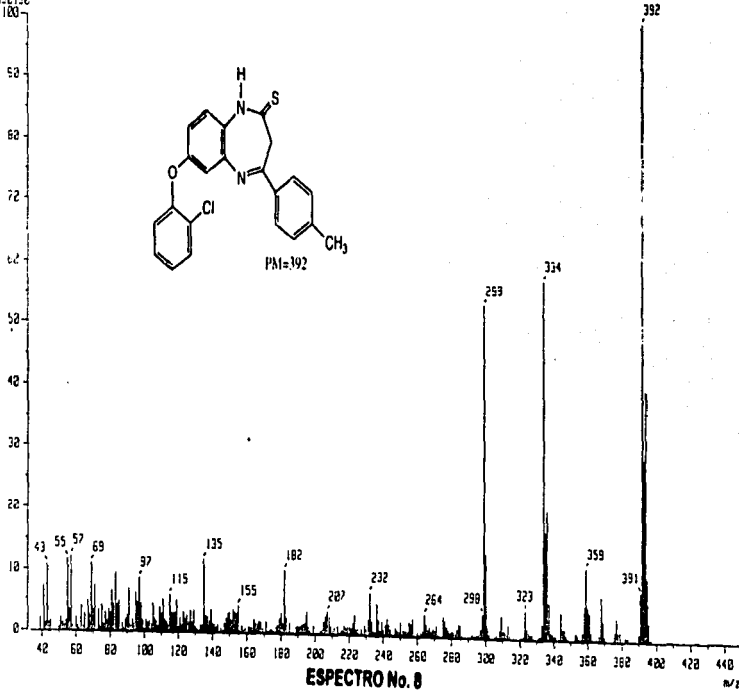
BP : m/z 392.0000

Int. : 161.19

Output m/z range : 33.0000 to 449.1200

Cut Level : 0.00 %

1692192



ESPECTRO No. 8

m/z

(Mass Spectrum)

Data : PM-1-11

Date : 26-Dec-96 02:22

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Cortes-RMS05

Ion Mode : EI+

Inlet : Direct

Spectrum Type : Regular (M-Linear)

RT : 1.50 min Scan# : (45,68)

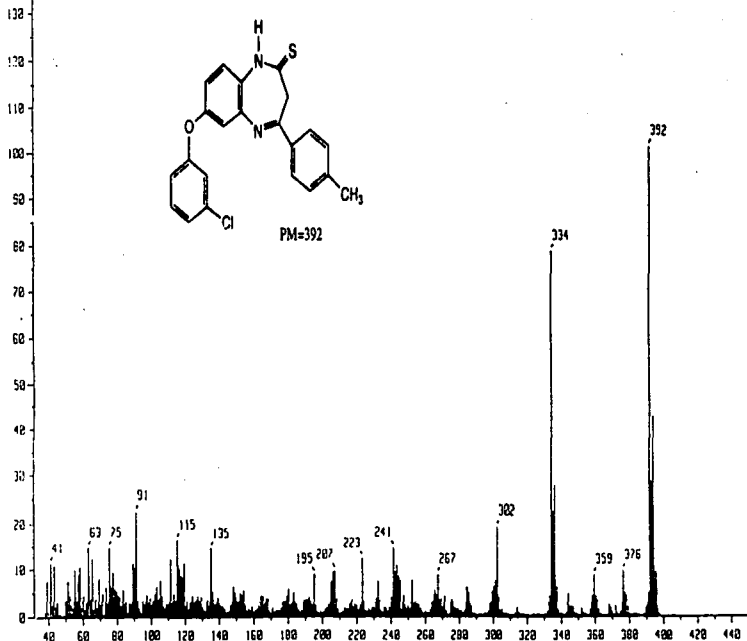
Temp : 85.0 deg.C

BP : m/z 242.0000 Int. : 23.21

Output m/z range : 33.0000 to 449.1280

Cut Level : 0.00 %

323990



ESPECTRO No. 9

m/z

[Mass Spectrum]

Data : 11-1-13-b

Date : 28-Nov-96 11:39

Sample : 4

Note : Dr-Eduardo-Cortes-PXS85

Ion Mode : EI+

Inlet : Direct

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

Temp : 95.2 deg.C

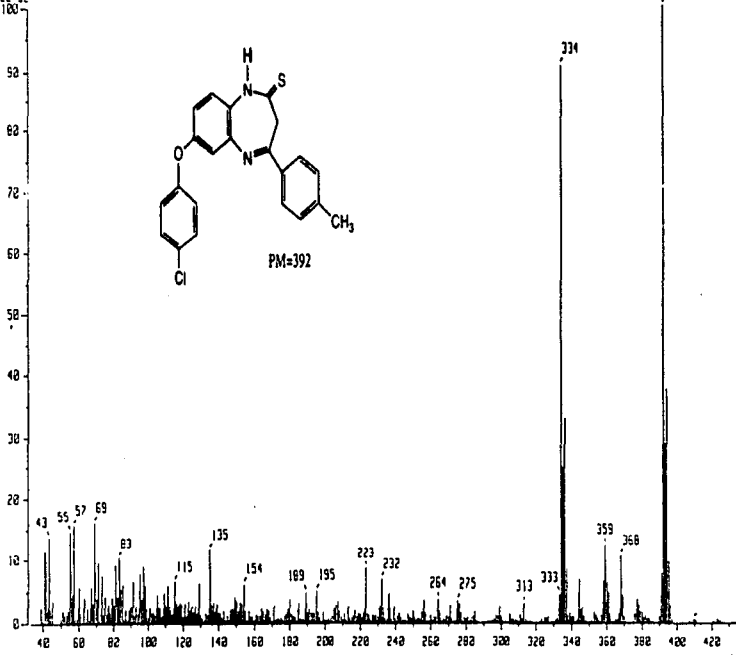
RT : 1.97 min Scan# : (52,58)

BP : m/z 392.0000 Int. : 116.58

Output m/z range : 33.0000 to 434.9428

Cut Level : 0.00 X

1222432



ESPECTRO No. 10

m/z

[Mass Spectrum]

Date : MM-1-12-4s

Date : 24-Oct-96 13:12

Sample : *

Note : Dr-Eduardo-Cortes-RXS05

Ion Mode : E1*

Inlet : Direct

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

Temp : 85.6 deg.C

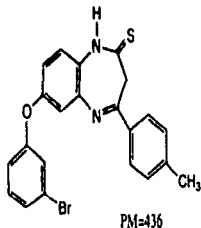
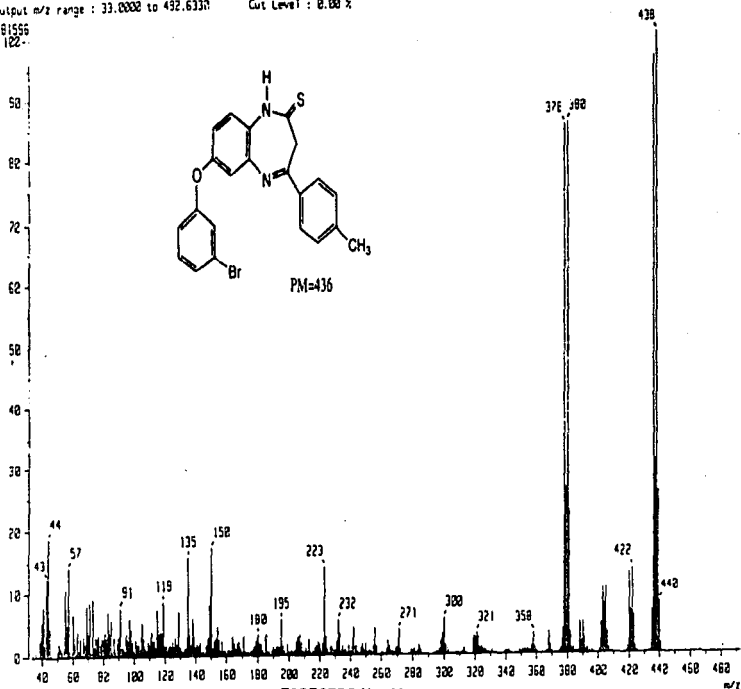
RT : 1.53 min Scan# : 148,61

BP : m/z 438.0000 Int. : 65.00

Output m/z range : 33.0000 to 432.6330

Cut Level : 0.00 %

ES1555
122-



ESPECTRO No. 11

[Mass Spectrum]

Date : 28-Nov-96 11:22

Sample :

Note : Dr-Eduardo-Cortes-FK505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (MS-Linear)

RT : 2.26 min

Temp : 184.7 deg.C

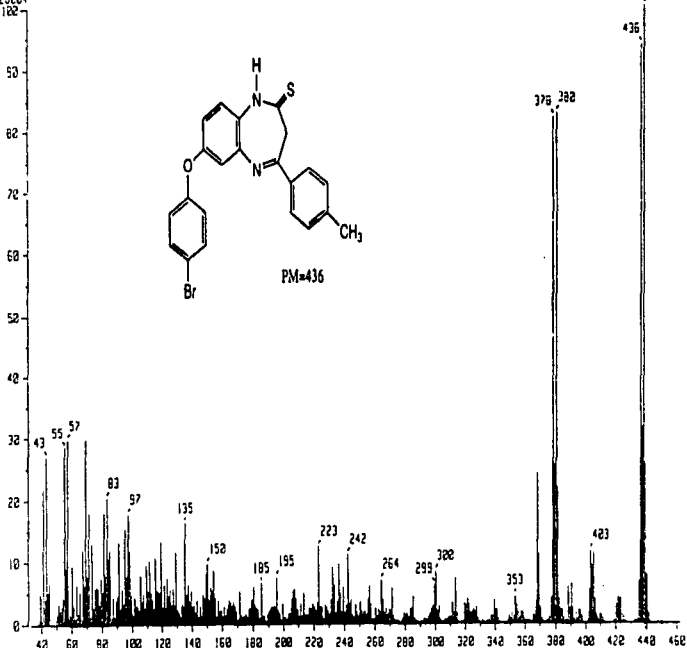
BP : m/z 438.0000

Int. : 58.16

Output m/z range : 33.8200 to 520.1900

Cut Level : 8.00 %

526204



ESPECTRO No. 12

m/z

(Test Spectrum)

Date : MM-5

Date : 14-May-96 18:24

Sample : x

Site : Dr-Eduardo-Cortes-FR505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 2.19 min

Scan# : (53,69)

Temp : 185.0 deg.C

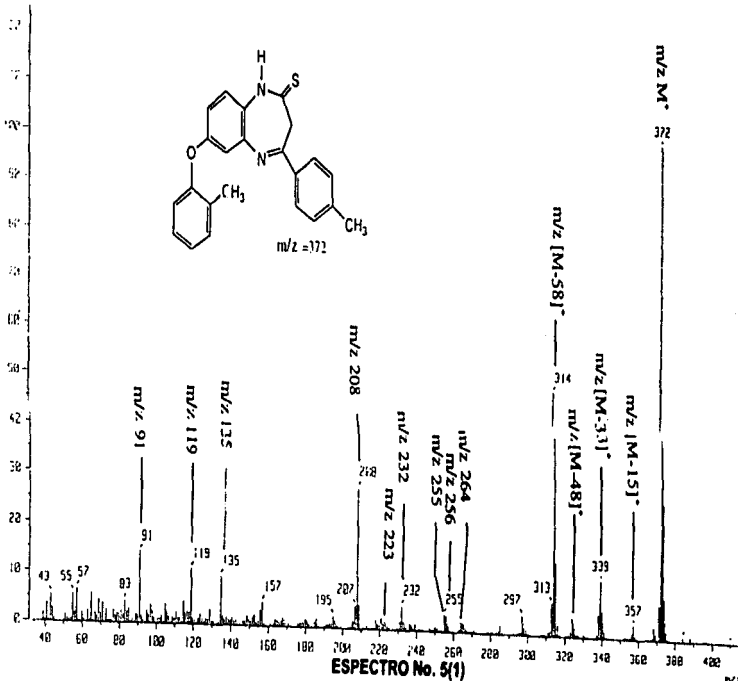
SP : m/z 372.0000

Int. : 325.44

Acq# m/z range : 33.0000 to 416.0000

Cut Level : 0.00 %

268126



[Mass Spectrum]

Data : PM-1-5a

Date : 10-Jun-96 14:21

Sample : 339

Note : Dr-Eduardo-Cortes-RX505

Ion Mode : EI+

Inlet : Direct

Spectrum type : Product (m/z 339.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

Temp : 71.0 deg.C

RT : 1.32 min

Scan# : (11, 19)

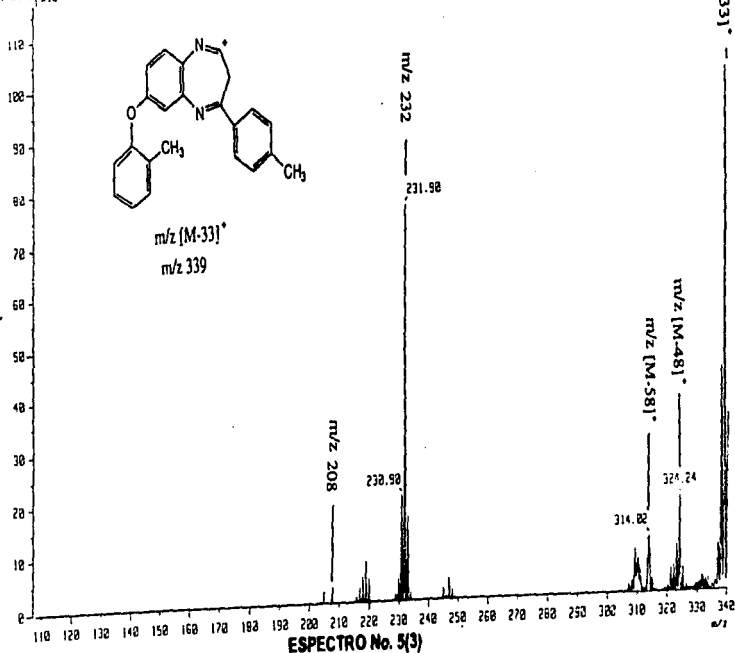
BP : m/z 339.3347

Int. : 28.44

Output m/z range : 100.1220 to 340.4970

Cut Level : 0.00 %

3145149, x10



ESPECTRO No. 5(3)

[Mass Spectrum]

Date : 01-1-20

Date : 18-Jun-96 14:26

Sample: 314

Note : Dr-Eduardo-Cortes-FR505

Inlet : Direct

Ion Mode : E+

Spectrum Type : Product (m/z 314.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 0.59 min. Scan# : 13,121

Temp : 116.7 deg.C

BP : m/z 314.2455

Int. : 44.05

Output m/z range : 74.0421 to 315.9940

Cut Level : 0.00 %

5726210

x10

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

90

100

110

120

130

140

150

160

170

180

190

200

210

220

230

240

250

260

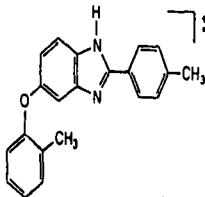
270

280

290

300

310



m/z [M-58]⁺

m/z 314

m/z 208

27.91

m/z 223

297.19

m/z [M-58]⁺

ESPECTRO No. 5(4)

m/z

(Mass Spectrum)

Date : 135

Date : 10-Aug-96 18:58

Sample: MS-T-5-1

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : E1+

Spectrum Type : Product (m/z 135.00, 1st FFR, FC: 0.00-V)

RT : 0.57 min Scan# : (7,14)

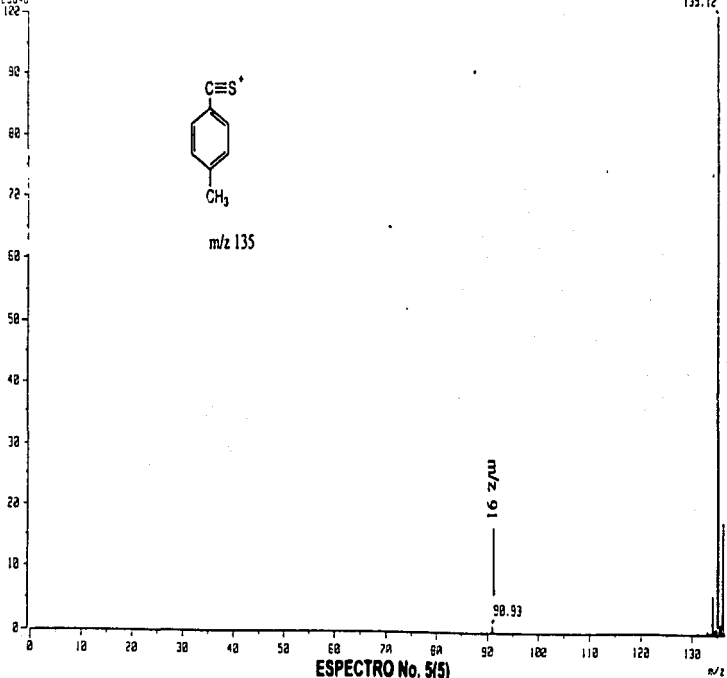
Temp : 165.9 deg.C

BP : m/z 135.1241 Int. : 58.35

Output m/z range : 0.0000 to 135.4928

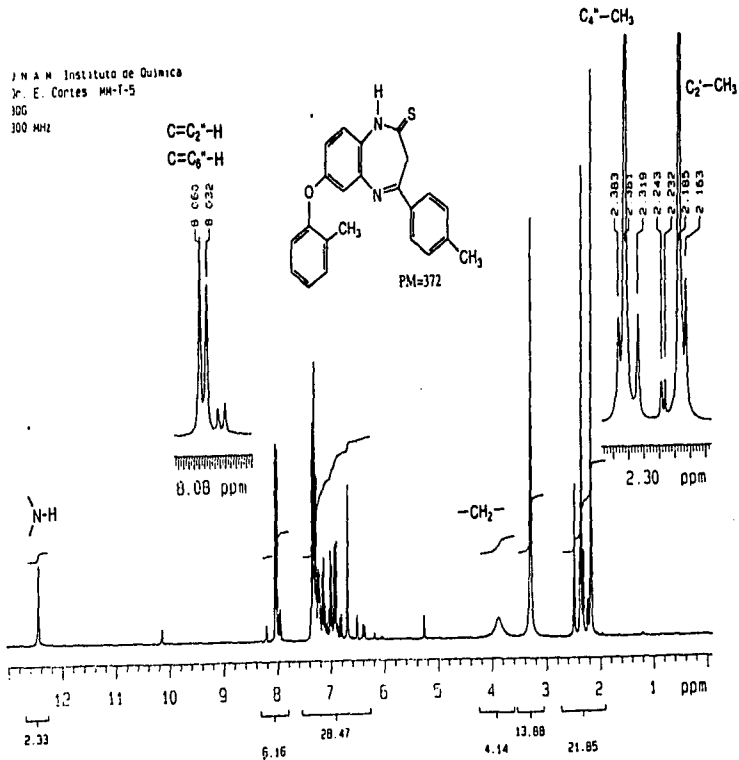
Cut Level : 0.00 %

4223648



ESPECTRO No. 5(5)

J N A M Instituto de Quimica
 Dr. E. Cortes MM-T-5
 100
 100 MHz



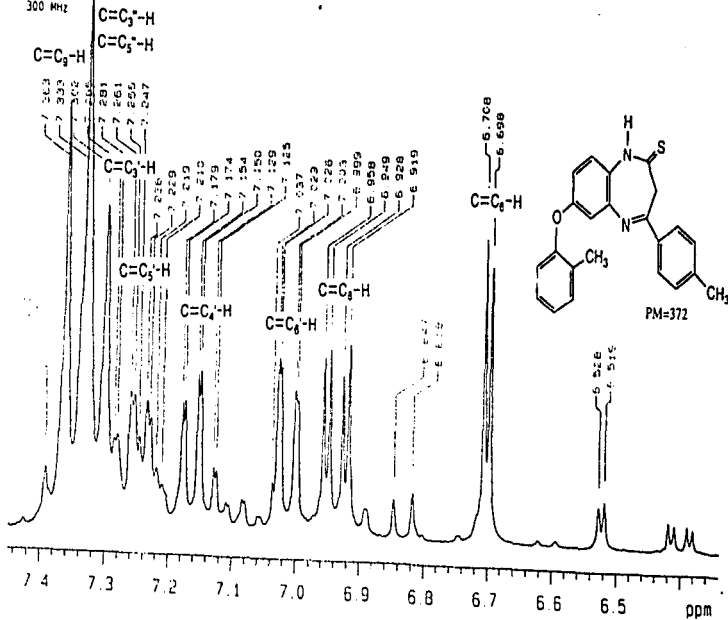
ESPECTRO No. 13

U N A M Instituto de Quimica

Dr. E. Cortes MM-1-5

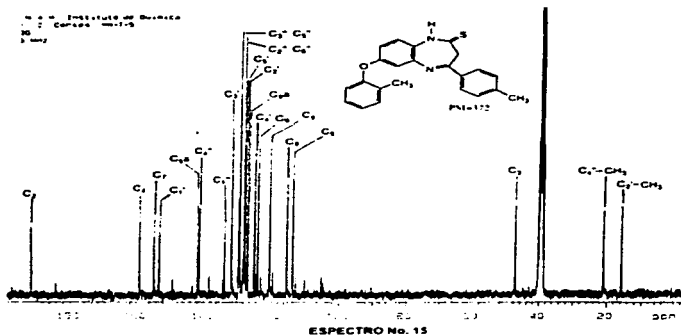
BOG

300 MHz

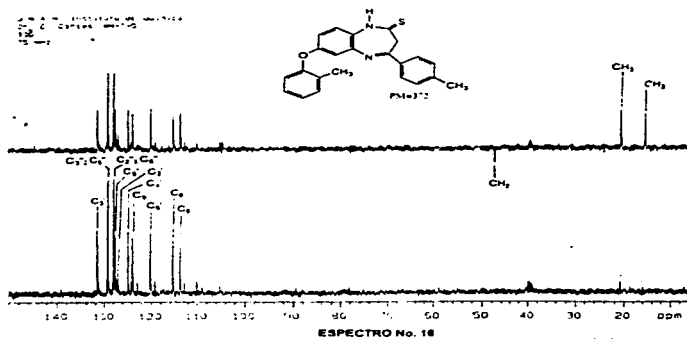


ESPECTRO No. 14

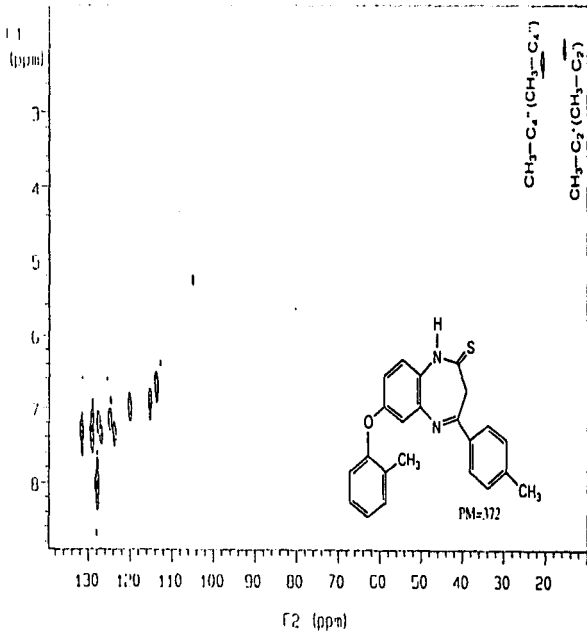
Instituto de Química
 2o. C. Carretera México-
 Toluca



Instituto de Química
 2o. C. Carretera México-
 Toluca

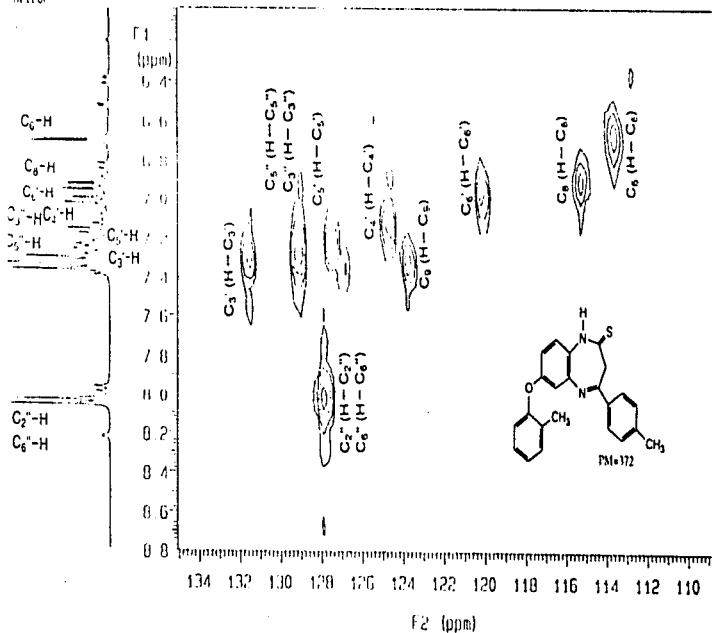
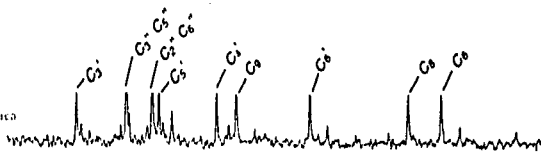


1. H. A. M. Instituto de Química
R. F. Torres, RM-15
12
15.000
15.000



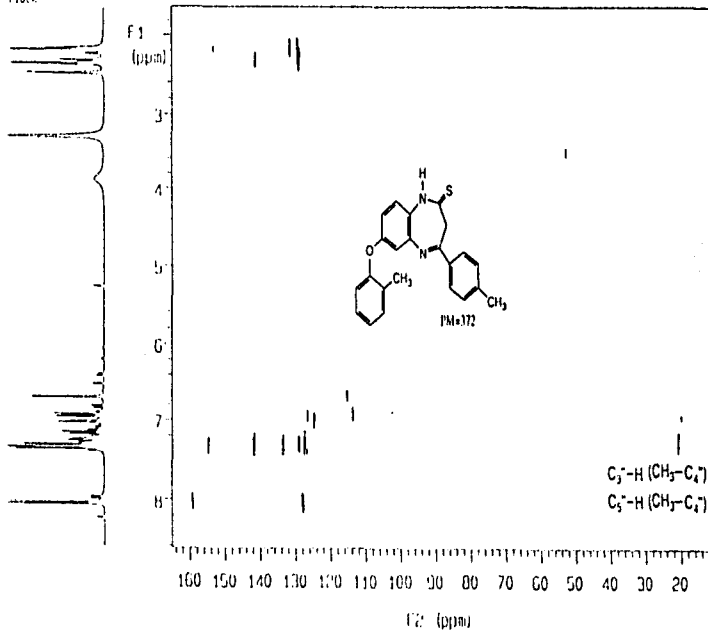
ESPECTRO No. 17

U N A M Instituto de Quimica
 D. F. Correo MX-1-5
 1965
 P. 9012
 20000



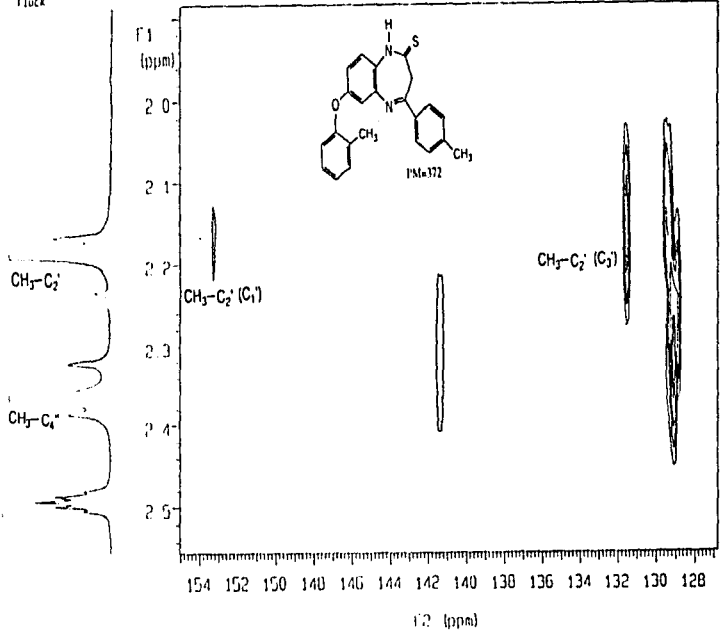
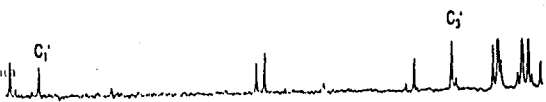
ESPECTRO No. 18

J N A M Instituto de Quimica
Dr. I. Cortes MM-1-5
100G
75 Mcz
Fluck.



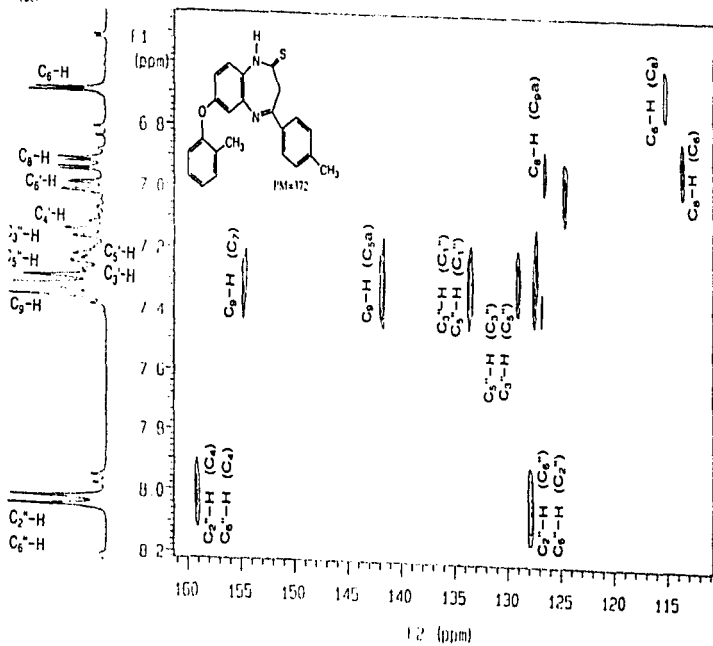
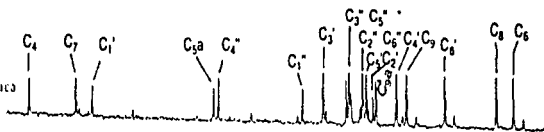
ESPECTRO No. 19

U N A M Instituto de Química
 Dr. F. Cortés MM-1-5
 1812
 75 MHz
 Fluor



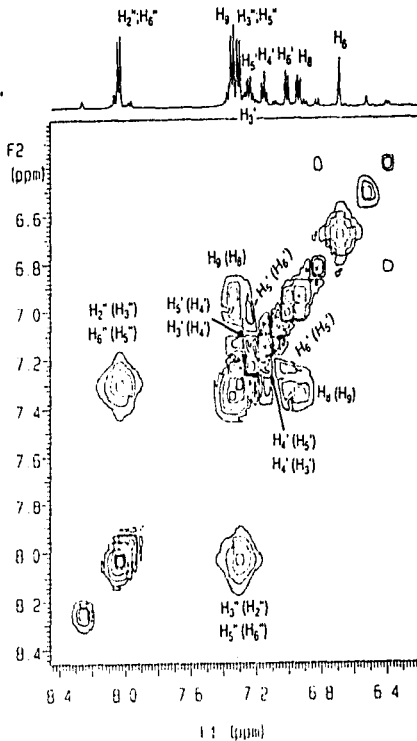
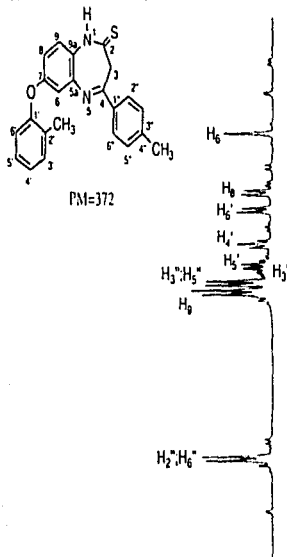
ESPECTRO No. 20

UNAM Instituto de Química
 Dr. I. Cortes MM-1-5
 BQG
 75 MHz
 TUCO

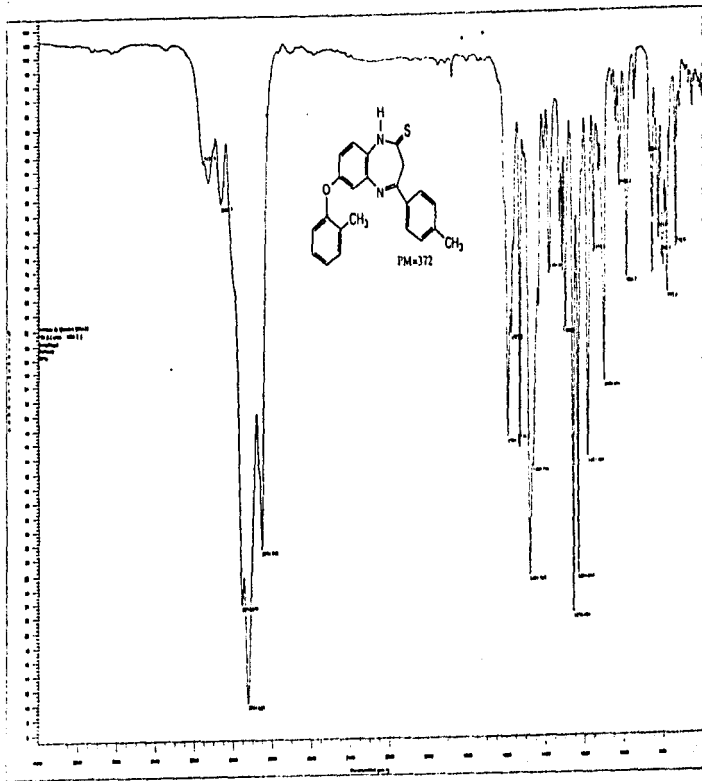


ESPECTRO No. 21

U N A M Instituto de Química ICH
 Dr. E. Cortes NMT-5
 500 MHz
 disolvente DMSO



ESPECTRO No. 22



ESPECTRO No. 23

CONCLUSIONES

Se llevo a cabo la ruta de síntesis de cuatro pasos para la obtención de derivados de las 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (R= -H; -CH₃; -OCH₃; -Cl; -Br) usando como materias primas R-fenoles y 5-Cloro-2-nitroanilina.

Mediante la ruta de síntesis se obtuvieron 12 nuevos derivados del 2,3-dihidro-4-[(p-metil)-fenil]-7-[(o- ;m- ;p-)-R-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (R= -H; -CH₃; -OCH₃; -Cl; -Br), con posible actividad farmacológica como: sedante, hipnótico, relajante muscular, antidepresivo y ansiolítico. La estructura de estos compuestos se determinó mediante técnicas espectroscópicas de: Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ¹H), Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ¹³C); experimentos bidimensionales de Resonancia Magnética Nuclear ¹H/¹³C tales como Hetcor; Long Range Hetcor, Flock; Noesy y por Espectrometría de Masas de alta resolución.

Se comprueban las rutas que dan origen a los iones característicos de los compuestos finales obtenidos, así como el patrón general de fragmentación propuesto (esquema No. 14) mediante el análisis de Masas y de Mass/Mass Tandem, para lo cual se usó el espectrómetro de alta resolución JEOL JMS-SX 102A; así como la composición y las masas exactas de los iones que forman parte del patrón general de fragmentación.

Todos los derivados presentan el mismo patrón general de fragmentación teniendo los iones de m/z: [M-15]⁺; [M-33]⁺; [M-48]⁺, [M-58]⁺, 264, 256, 255, 232, 223, 208, 135, 119 y 91; sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos es variable en cada derivado.

El ión molecular es el pico base en todos los compuestos, lo cual confirma la estabilidad de ellos al ser ionizados por impacto electrónico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. W. O. Foye, "Principios de química farmacéutica", 2a edición, pags. 160-249, Ed. Reverte S. A. Barcelona, 1984.
2. A. Goodman G., "Goodman and Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 6ª ed., pags. 244-573, Ed. Panamericana, México, 1981.
3. H. L. Sternbach; J. Med. Chem. **22**, 1-7, (1979).
4. G. B. de Sarro; M. Zappala; S. Grasso; A. Chimirri; C. Spagnolo; A. de Sarro; Mol. Neuropharmacol, **1** (4), 195-202, (1992)
5. A. Chimirri; R. Giotto; S. Grasso; G. Romeo; M. Zappala; Heterocycles, **36**, 3, 601-631, (1993)
6. Diccionario de especialidades farmacéutica, 43ª ed., pags. 43-67, Ediciones P. L. M., S. A., México 1995.
7. A. Chimirri; R. Ottana; S. Grasso; G. Romeo; G. Valle; M. Zappala; Heterocycles, **26**, 9, 2469-2475, (1987).
8. E. Cortés C.; R. Martínez; M. Ugalde and N. Maldonado; Organic Mass Spectrometry, **26**, 113-115 (1991).
9. E. Cortés C.; R. Martínez; M. Ugalde and N. Maldonado; J. Heterocyclic Chem., **28**, 365-372, (1991).
10. E. Cortés C.; R. Martínez and I. Ceballos; J. Heterocyclic Chem.; **26**, 119-134, (1993).
11. Araluce, L. A., "Síntesis y espectrometría de masas de derivados de 5-[(o- ;m- ;p- R)-fenoxi]-1H-Benzimidazol-2-il-metil ester del ácido carbámico". Tesis profesional 1997, Químico, Facultad de Química, UNAM.
12. E. Cortés C.; A. M. Mendoza A.; J. Heterocyclic Chem., **33**, 1159-1162, (1996).