

2ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**EXAMENES PROFESIONALES**  
**FAC. DE QUIMICA**

"Síntesis y espectrometría de masas de derivados de:  
9-[(m-,p)-R<sub>1</sub>-fenoxil-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-  
3a-[(P-R<sub>2</sub>)-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:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ELIDE HERNANDEZ CRUZ



MEXICO, D. F.

1998.

259086

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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. Eduardo Cortés Cortés
Vocal	Prof. Rosa María Erendira Paez Aguirre.
Secretario	Prof. Rafael Rion Arriola
1er. suplente	Prof. Araceli Patricia Peña Alvarez
2do. suplente	Prof. Hector Antonio Ponce Monter

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:

  
Elide Hernández Cruz

**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. Eduardo Cortés Cortés**

**Gracias a toda la gente que ha creído en mí  
y que me ha ayudado a seguir adelante sin  
importar el obstáculo a vencer.**

**Que dios los bendiga**

**A tí, papá por tus sabios  
consejos y por la confian-  
za que me brindas gracias .**

**A la memoria de mi madre**

**A mi esposo Héctor por su  
amor y su confianza**

**A mis Hermanos: Silvia, Juan,  
y Eric por todo su apoyo y  
comprensión**

## **CONTENIDO**

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

OBJETIVOS

PARTE EXPERIMENTAL

A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS

B) RUTA DE SINTESIS

C) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS

TABLAS DE RESULTADOS

ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS

ANALISIS POR COLLISION-INDUCED DISSOCIATION (CID)

DISCUSION DE RESULTADOS

INDICE DE ESPECTROS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

El descubrimiento y desarrollo de fármacos se relaciona estrechamente con el avance de las ciencias experimentales en general, y de la química orgánica en particular, esto es, al menos hasta los últimos 20 años en que se produce la explosión de los métodos biológicos.

El grado de madurez y sofisticación de métodos que a alcanzado hoy la síntesis orgánica es tal, que puede plantearse la preparación de prácticamente cualquier estructura, aunque los métodos utilizados en la síntesis a gran escala que se realizan en la industria son diferentes a los utilizados en los laboratorios para la preparación de pequeñas cantidades de producto utilizados para su estudio inicial.[1]

Los fármacos utilizados para el cuidado de la salud, en su mayor parte son producidos por :

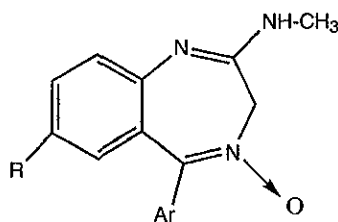
- 1) Aproximadamente un 75% por síntesis total
- 2) Compuestos semisintéticos que proceden de la modificación parcial de productos naturales
- 3) Un tercer grupo se obtiene por la fermentación o por métodos biológicos químicos.
- 4) Un cuarto grupo, generalmente utilizado como materiales de partida o como intermediarios ,procede de plantas y órganos minerales.



Refiriéndose a nuevas estructuras químicas con actividad biológica, en los años sesentas, los trabajos de Sternbach llevaron al descubrimiento de las benzodiazepinas.

Estos compuestos se utilizan como fármacos de acción tranquilizante, ansiolítica y algunos de forma específica, como anti-convulsivos y relajantes musculares.

La primera benzodiazepina desarrollada, fue el clordiazepóxido (7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido), mejor conocido por su nombre comercial como Librium.[1] (Fig. No. 1)



R=Cl

Fig. No. 1

Desde el punto de vista galénico, éste fármaco presenta una serie de defectos, como sabor amargo y poca estabilidad química debido a su fácil hidrólisis e higroscopicidad. Por lo tanto fue motivo de una búsqueda de análogos más adecuados.

El presente trabajo de tesis, pretende la síntesis orgánica de diversos compuestos 1,5 benzodiazepínicos, con posible actividad terapéutica, y que para la identificación y caracterización de estos nuevos derivados, se va a recurrir a la Espectrometría de masas, mediante los mecanismos y patrón general de fragmentación de dichos compuestos.

## II. PARTE TEORICA

La estructura fundamental de las 1,4-benzodiazepinas(2,3-dihidro-1H-1,4- benzodiazepin- 2 - ona), está dada en la Fig. No. 2.

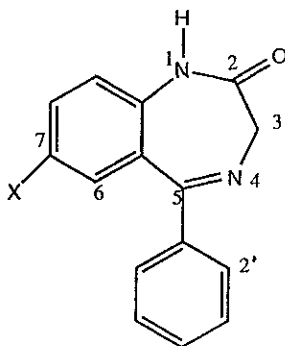


Fig. No. 2

### RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD.

Las relaciones estructura actividad más importantes de las benzodiazepinas 1,4 , se pueden resumir como:

a) Anillo bencénico fusionado : Los sustituyentes en la posición 7 deben ser aceptores de electrones, aunque no son necesarios para la unión de receptores. Los sustituyentes nitro pueden potenciar actividades hipnóticas y anticonvulsivas, como el nitrazepam y clonazepam. Las sustituciones en otras posiciones del anillo bencénico dan resultados negativos.

b) Anillo de 1,4-diazepina:

\* Es importante la función lactámica , ya que el medazepam, por ejemplo, es un profármaco que necesita activarse *in vivo*.

\* La alquilación en 1, aumenta la lipofilia y la actividad, como sucede en el diazepam o valium.

\* Las 3-hidroxibenzodiazepinas son metabolitos activos y la hidroxilación en la posición 3 se aplica al diseño de sustancias de rápida eliminación, útiles como hipnóticos

\* La subestructura metilenimínica de las posiciones 4,5 no es necesaria para la unión a los receptores.

c) Anillo bencénico en la posición 5:

\* No es estrictamente necesario para la unión a los receptores, y puede sustituirse por 1-ciclohexenilo, como el tetrazepam.

\* La halogenación en 2' favorece una conformación y lipofilia adecuadas para una mejor actividad biológica.

Se han realizado variaciones introduciendo sustituyentes dietilaminoetilo en el nitrógeno 1, como el flurazepam,(Fig. No. 3)

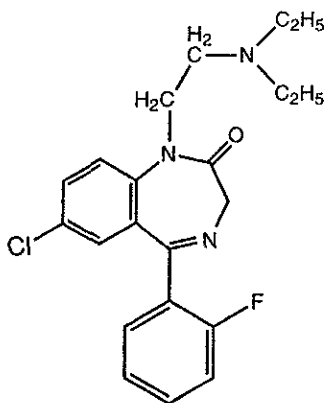
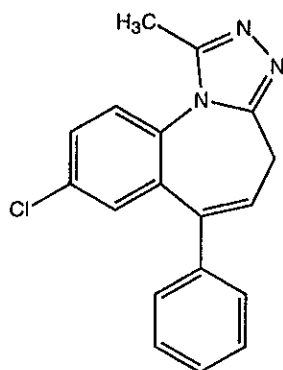


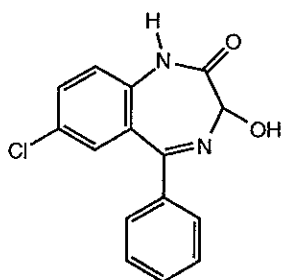
Fig. No. 3

Introduciendo anillos adicionales por condensación en la cara "a" del sistema con un anillo de imidazol o triazol, resultando as estructuras como midazolam, alprazolam y triazolam.[2] (Fig. No. 4)

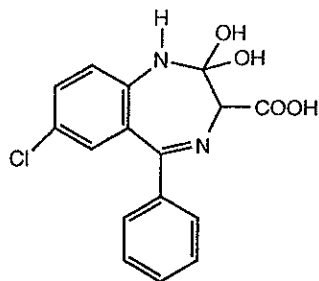


Triazolam.  
Fig. No. 4

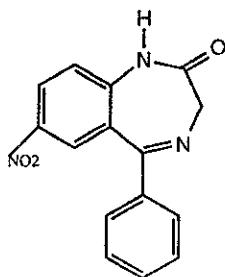
Las siguientes estructuras benzodiazepínicas son utilizadas en la actualidad de gran importancia médica, como sedantes-hipnóticos, anticonvulsivos, y ansiolíticos<sup>[3]</sup> (Fig No. 5)



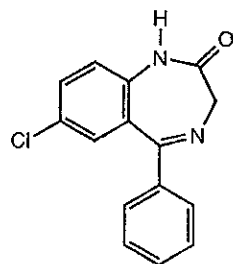
Oxazepam



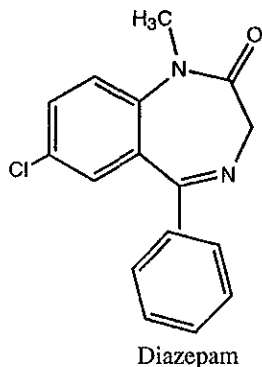
Clorazepato



Nitrazepam



Desmetildiazepam



En trabajos posteriores , se comprobó , que estructuras semejantes a la clozapina (1), como la 8-cloro- 2-(4-metil-piperazino)-1H-4-(R-fenil)-1,5 benzodiazepina (2), presentaron gran actividad neuroléptica con menos efectos secundarios en humanos [5,6] (Fig. No. 6)

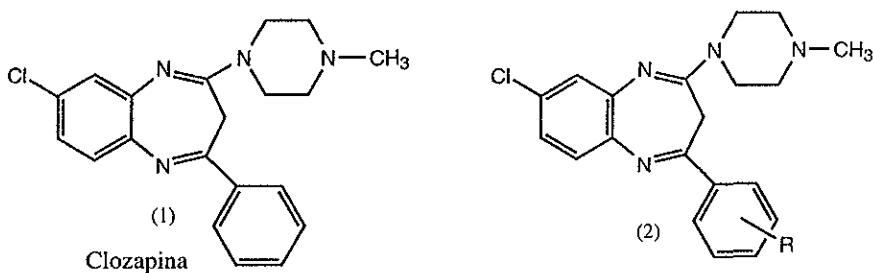


Fig. No. 6

Se siguieron las investigaciones, para la síntesis de nuevas benzodiazepinas con anillos heterocíclicos, en donde se ha probado el enlace C=N en sistemas [1,5] benzodiazepinas, en cicloadiciones 1,3 dipolares con nitriloiminas [8,9] por ejemplo, la reacción de la 2,3-dihidro-2,2,4-trimetil-1H-1,5- benzodiazepinas con el ácido mercaptúrico dió como derivados principales la 2,3 - dihidro -4-(2,3,4,5- tetrahidro -2,2-dimetil-4-oxo -3 tienil)- 2,2 dimetil-1H-1,5-benzodiazepina, el cual presenta actividad farmacológica. [10] (Fig. No.7)

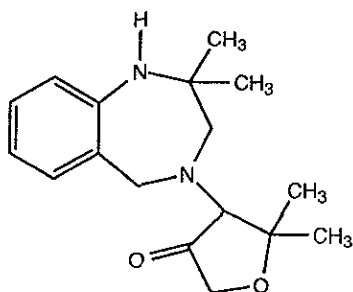


Fig. No. 7

Una nueva síntesis de derivados 1,5 benzodiazepínicos se realizó en 1986 con la fusión de un anillo heterocíclico. Los rendimientos que obtuvieron fueron satisfactorios, del 70 al 80%. Esto es para la reacción de la 2,3-dihidro-1H-1,5 benzodiazepina con benzonitrilo-N-fenilamina, usando como disolvente tetrahidrofurano, en un tiempo de 12 horas de reflujo, con lo cual se produce el compuesto -3a,4,5,6-tetrahidro-3H-[1,2,4] - triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepinas [7] (Fig. No. 8)

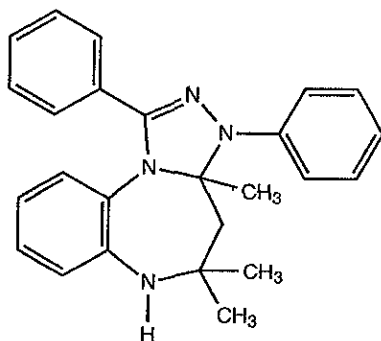


Fig. No. 8

Al seguir el estudio de estos derivados , se encontró, que los compuestos 1-metil-triazolo son significativamente más potentes que las benzodiazepinas precursoras. Al utilizar dos equivalentes de benzonitril-N-fenil-amina, usando las condiciones similares al experimento anterior. Se produce el cicloaducto 3a,4a-dimetil-1,3,5,7-tetrafenil-3a,4,4a,5-tetrahidro-3H-bis[1,2,4-triazolo]-[4,3- a3',4'-d][1,5]benzodiazepina (Fig. No. 9)..

Al realizar los estudios sobre su actividad, muestran un considerable incremento en la actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central[7]

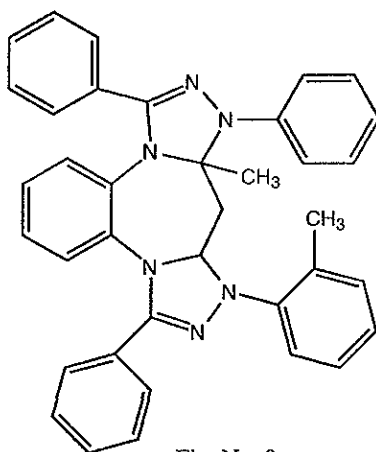


Fig. No. 9

En 1990 ,se sintetizaron los compuestos 3a,4,5,6-tetrahidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas (Fig. No.10), con buenos rendimientos; no obstante al 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, reaccionan con una serie de compuestos 1,5 benzodiazepínicos, produciendo así un nuevo sistema 3a,4,5,6-tetrahidro-[1,2,4]-oxadiazolo [4,5-a][1,5]benzodiazepinas [11].

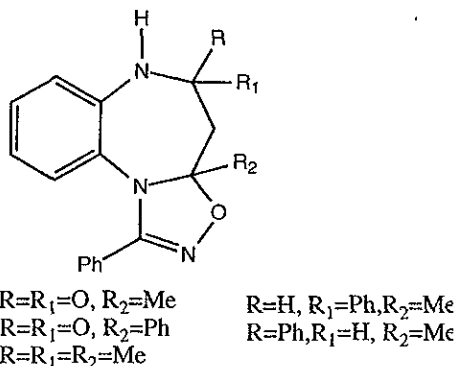


Fig. No. 10

La síntesis de derivados benzodiazepínicos con anillos heterocíclicos fusionados en las caras "a", "c" o "d" del sistema heptatómico [12,13] ha sido recientemente de gran interés e importancia.

En 1996 se llevaron a cabo los estudios de los derivados de 3a-4,5,6-tetrahidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas para confirmar su actividad farmacológica como anticonvulsivo [14]. Estos derivados se obtuvieron con un rendimiento del 15 al 37%.

La reacción que se llevó a cabo para obtener estos derivados, fue la siguiente:  
(Fig. No.11)



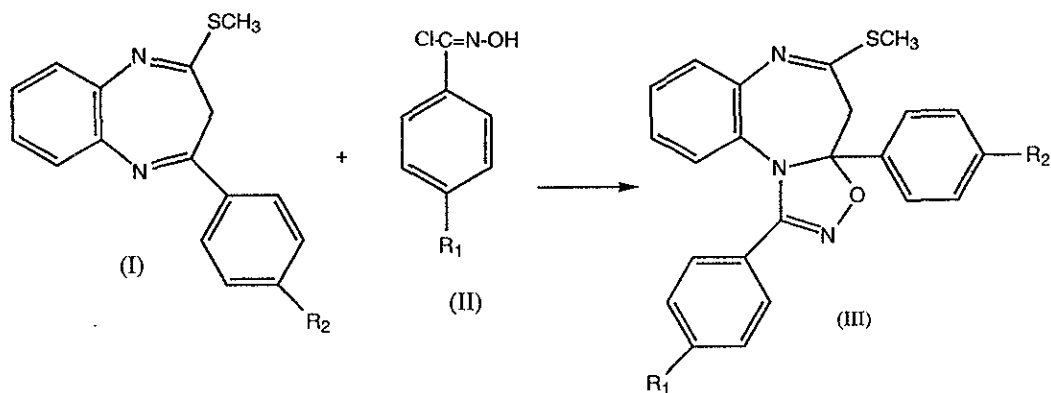


Fig. No. 11

El compuesto (I) se pone a reaccionar con un ligero exceso de óxido de benzonitrilo generado "in situ" del cloruro de benzohidroximinoil (II) y trietilamina, usando como disolvente cloroformo, la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo por 6 horas, obteniéndose así los derivados sustituidos [1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas [14] (III), a los cuales se les hicieron estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) protónica y de carbono 13 [15].

Considerando la importancia que se tiene de los derivados benzodiazepínicos, los cuales se utilizan como antidepresivos, sedantes-hipnóticos, ansiolíticos y relajantes musculares, se consideró de una gran importancia, llevar a cabo la síntesis de los derivados 9-[(m-, p-)-R<sub>1</sub>]-fenoxi-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4dihidro[1,2,4]oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas (Fig. No. 12)

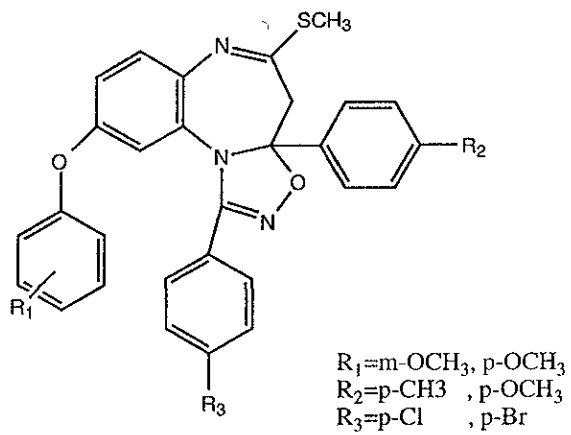
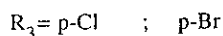
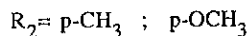
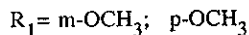


Fig. No. 12

### III. OBJETIVOS.

1. Desarrollar una nueva ruta de síntesis para obtener 8 derivados de 9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-4,5a][1,5] benzodiazepinas.



2. Caracterizar los nuevos derivados utilizando la Espectrometría de masas de alta resolución, con el apoyo de la Espectroscopía de infrarrojo, Resonancia magnética nuclear (RMN) protónica y de carbono 13.

3. Proporcionar el mecanismo y el patrón general de fragmentación de los derivados oxadiazolo [4,5-a][1,5]benzodiazepinas, llevando a cabo los experimentos Collision-Induce Dissociation (CID) y Alta resolución por espectrometría de masas.

## IV. PARTE EXPERIMENTAL

### A) Metodología de la síntesis

La obtención de los compuestos finales , se llevó a cabo por medio de una ruta de síntesis de 8 pasos.:

Paso No. 1. Obtención de la 5-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>- fenoxi]-2-nitroanilina.

Se hace reaccionar la 5-cloro-2-nitroanilina, con carbonato de potasio anhidro. El (m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenol correspondiente y dimetilformamida anhidra, en un tiempo de 8 horas a refujo, se para la reacción, se deja enfriar y se le agrega agua fría, obteniéndose un precipitado de color amarillo. Su rendimiento varía de un 90 a un 94%.

Paso No.2 .Obtención de la [(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1,2-fenilendiamina.

Se hace una reducción catalítica de la [(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-2-nitroanilina, usando Pd/C al 10%, en un ambiente de hidrógeno a una presión de 60 lb/plg<sup>2</sup>. En un tiempo aproximado de 24 horas se para la reacción y se filtra a vacío sobre celita, la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose así la [(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1,2-fenilendiamina, los cuales son sólidos y semisólidos de color café oscuro. Su rendimiento varía de un 46 a un 92%

Paso No. 3. Obtención de los productos 3,3-dimercapto-1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-2-propen-1-ona.

La p-R<sub>2</sub>-acetofenona se pone a reaccionar con ter-amilato de sodio y disulfuro de carbono, usando como disolvente o-xileno

anhidro. Después de 24 horas de reacción se obtiene un sólido de color naranja, que corresponde al producto 3,3-dimercapto-1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-2-propen-1-ona. Su rendimiento varía de un 46 a un 52%.

Paso No.4.-Obtención de los compuestos 2,3-dihidro-4-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona.

El producto obtenido del paso 3, se disuelve en o-xileno anhidro y se le adiciona la (m-, p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi-1,2-fenilendiamina, se ponen a reflujo en un lapso ,de 8 horas, transcurrido este tiempo se para la reacción y se obtiene al enfriar un precipitado de color grisáceo. Los rendimientos varían de un 48 a un 59%.

Paso No. 5 .- Obtención de los compuestos 2-metiltio-3H-4-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7- [(m-, p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepinas.

La tiona obtenida del paso No. 4 , se disuelve en o-xileno anhidro y se le adiciona hidruro de sodio e ioduro de metilo, se ponen a reflujo en un tiempo de 1 hora,transcurrido este tiempo la reacción se para,se filtra y la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto del paso No. 5 . Estos compuestos son semisólidos de color rojizo, cuyos rendimientos varían del 83 al 97%.

Paso No. 6.- Obtención de la p-R<sub>3</sub>-benzaloxima.

El p-R<sub>3</sub>-benzaldehído se disuelve en etanol y se le adiciona clorhidrato de hidroxilamina disuelto en una solución de hidróxido

de sodio al 10%, después de 3 horas a reflujo, se obtiene un precipitado el cual se filtra, los cristales obtenidos se lavan con hexano, obteniéndose así la p-R<sub>3</sub>-benzaloxima, su rendimiento varía de un 70 a un 80%.

Paso No. 7. -Obtención del cloruro de p-R<sub>3</sub>-benzohidroximinoil.

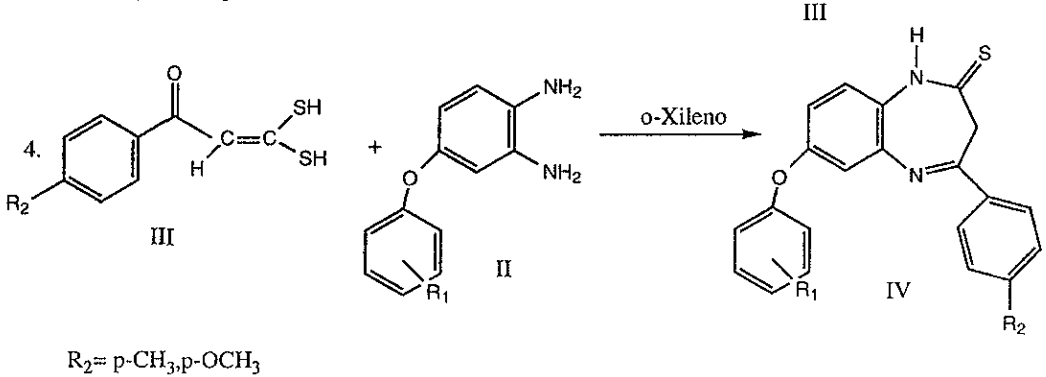
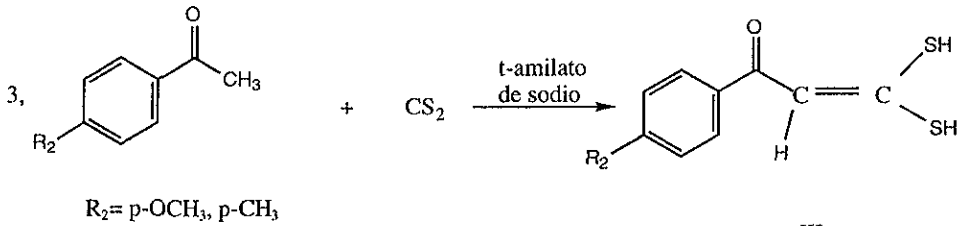
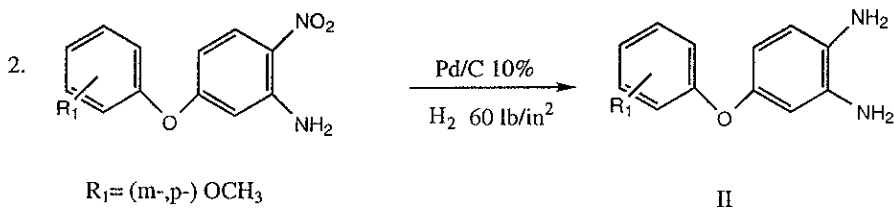
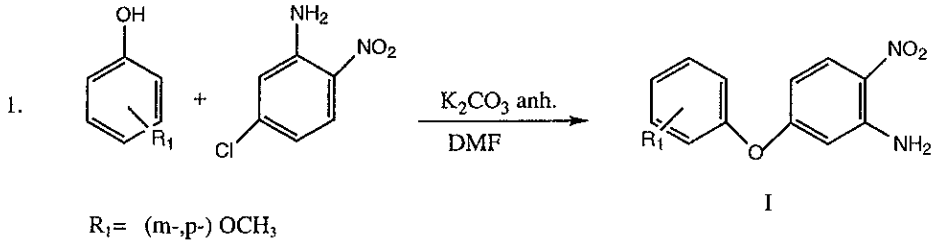
La p-R<sub>3</sub>-benzaloxima obtenida, se disuelve en N,N-dimetilformamida y se le adiciona N-clorosuccinimida, después de cuarenta minutos de agitación, se burbujea Acido clorhídrico gaseoso durante 60 segundos, la reacción se continua por 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se extrae con éter y se concentra a presión reducida, obteniéndose el p-R<sub>3</sub>-benzohidroximinoil. El rendimiento varia de un 60 a un 80%.

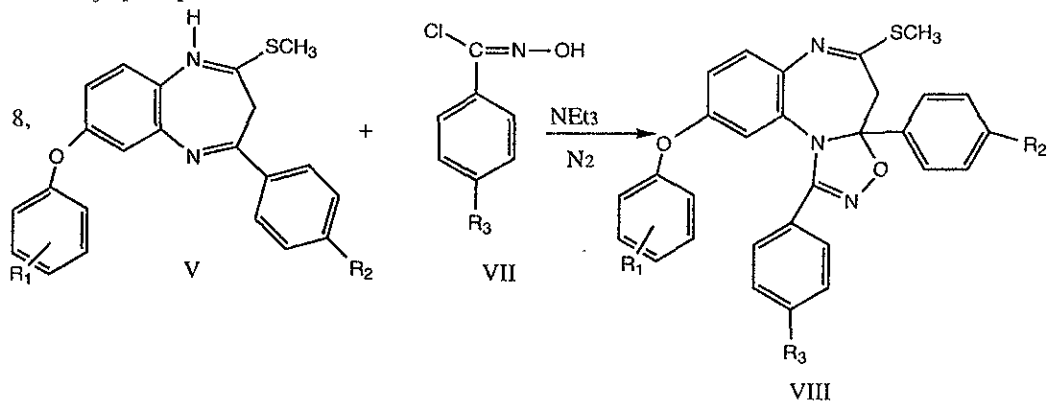
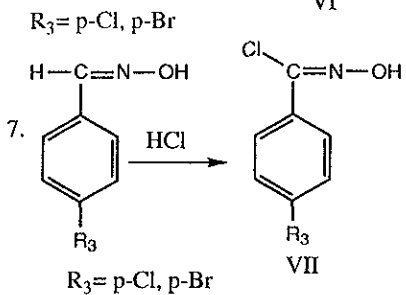
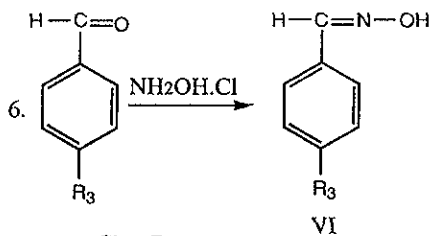
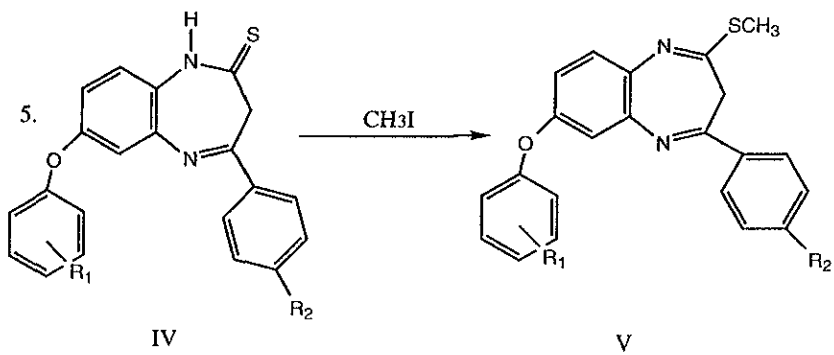
Paso No. 8.- Obtención de los productos 9-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil-3a,4dihidro[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5a][1,5]benzodiazepinas.

El producto obtenido del paso No. 5, se disuelve en diclorometano y se le agrega trietilamina, la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, después de una hora de reflujo se le adiciona el cloruro de p-R<sub>3</sub>-benzohidroximinoil, transcurridas 24 horas de reacción, se concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna, de gel de sílice utilizando como eluyente hexano 98: Acetato de etilo 2,.Obteniéndose así los productos finales, los cuales son sólidos de punto de fusión definidos . Su rendimiento varía de un 6% a un 11%.

## VI. RUTA DE SINTESIS

Los productos finales e intermediarios se obtienen mediante la siguiente ruta de síntesis:

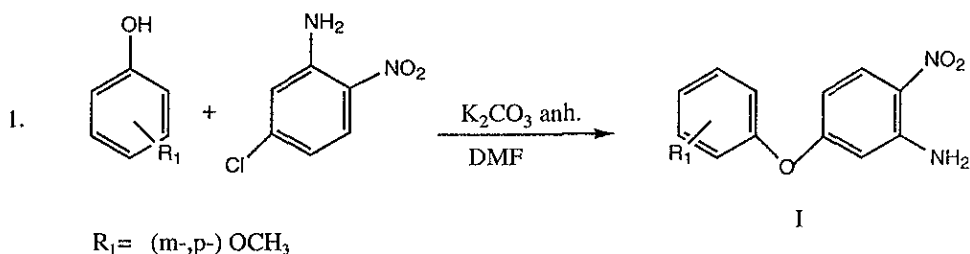






## VII.OBTENCION DE LOS COMPUESTOS.

1.Obtención de los productos 5-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenil]-2-nitroanilina.

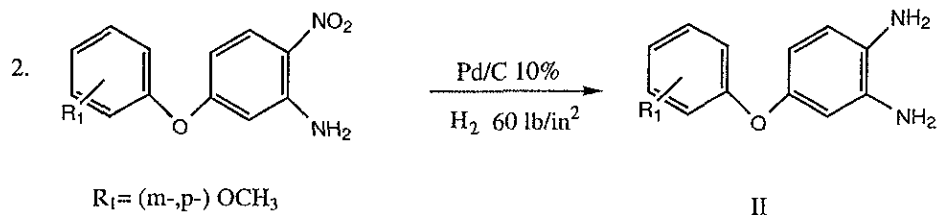


En un matraz bola de dos bocas de 100 ml, equipado con refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se colocan  $12.4 \times 10^{-3}$  mol del (m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenol correspondiente,  $12.4 \times 10^{-3}$  mol de 5-cloro-2-nitroanilina y  $12.4 \times 10^{-3}$  mol de carbonato de potasio anhidro, disueltos en 50 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, la mezcla de reacción se pone a reflujo en un lapso de 5 horas, al término de este tiempo se toma una cromatografía en capa fina, para observar si fue total la transformación de materia prima a producto, si es así, se para la reacción, se enfría exteriormente con hielo acuoso y se le adiciona 50 ml de agua fría, apareciendo un precipitado de color amarillo, se filtra a vacío, obteniéndose el intermediario 5-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-2-nitroanilina, con puntos de fusión determinados. (tabla No. 1)

Tabla No. 1

R 1	Rendimiento %	P.f °C
m-OCH <sub>3</sub>	94.7	127
p-OCH <sub>3</sub>	90.0	128

2. Obtención de las 5-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1,2-fenilendiaminas.



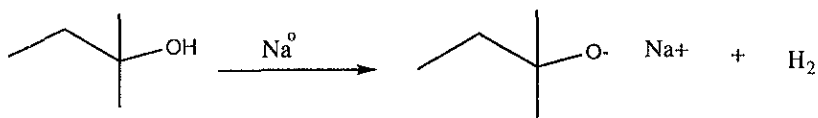
En un dispositivo especial para hidrogenación, se colocan 100 mg de Pd/C al 10% suspendidos en etanol y se prehidrogenan durante 30 minutos a 60 lb/plg<sup>2</sup> de presión, después se adiciona  $5 \times 10^{-3}$  mol de la 5-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-2-nitroanilina correspondiente (I), previamente disuelta en etanol, se pone a hidrogenar a la misma presión por 24 horas, al término de este tiempo se para la reacción y se filtra a vacío sobre celita, la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose las fenilendiaminas (II), los cuales son sólidos y semisólidos de color rojizo. (Tabla No. 2)

Tabla No. 2

R <sub>1</sub>	Rendimiento %	P.f °C
m-OCH <sub>3</sub>	91.8	82
p-OCH <sub>3</sub>	46.5	semisólido

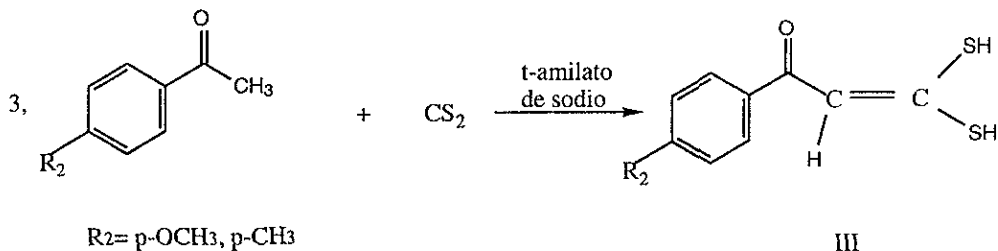
3. Síntesis del 3,3-dimercapto-1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-2-propen-1-ona.

a) Obtención del ter-amilato de sodio.



En un matraz bola de dos bocas, provisto de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento, agitación magnética y un embudo de adición, se adicionan 150 ml de o-xileno anhidro, el cual se pone a reflujo, al inicio de este se agregan 0.1 mol de sodio metálico en trozos pequeños, el reflujo se continua hasta la formación de perlas de sodio. Por el embudo de adición se agregan lentamente 0.1 mol de alcohol ter-amílico. La reacción se continua durante 8 horas. Posteriormente se decanta el residuo de sodio y en la solución se tiene el ter-amilato de sodio

b) Obtención del 3,3-dimercapto-1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-2-propen-1-ona



En un matraz bola de dos bocas, se coloca el ter-amilato de sodio recién preparado en o-xileno anhidro, en una de las bocas se adapta una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición. El

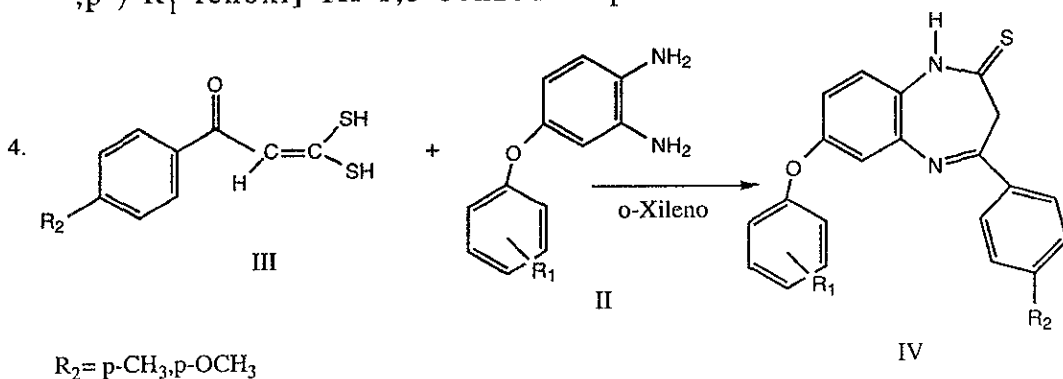
matraz de reacción se coloca en un baño de hielo exterior, provisto de agitación magnética. Se adiciona gota a gota a través del embudo de adición 0.05 mol de p-R<sub>2</sub>-acetofenona disuelta en o-xileno anhidro, 6 ml de disulfuro de carbono y 100 ml de o-xileno anhidro, al término de esto se retira el baño de hielo acuoso del matraz de reacción y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se hacen extracciones de 20 ml de agua a la mezcla de reacción, hasta que la solución quede incolora.

Las fracciones acuosas se llevan a un pH de 2 con ácido sulfúrico al 10%, obteniéndose un precipitado de color naranja, el cual se filtra a vacío y los cristales obtenidos se lavan con hexano, obteniéndose el producto (III), con puntos de fusión definidos. (Tabla No. 3)

Tabla No. 3

R <sub>2</sub>	Rendimiento %	P.f °C
p-CH <sub>3</sub>	56.3	85
p-OCH <sub>3</sub>	42.1	85

4. Obtención del intermediario 2,3-dihidro-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-7-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1H-1,5-benzodiazepin-2-tiona.

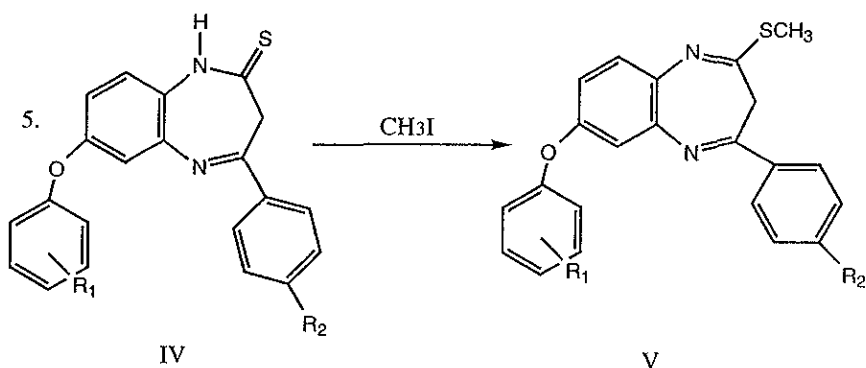


En un matraz bola de dos bocas de 250 ml, equipado de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se adicionan 0.024 mol del compuesto (III) y o-xileno anhidro, se pone a reflujo con agitación magnética durante 1 hora, después se le agrega gota a gota 0.024 mol de 5-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-1,2-fenilendiamina disueltos en o-xileno anhidro. El reflujo se continua durante 5 horas a una temperatura de 130-135 °C. Al concluir el tiempo de reacción se deja enfriar y se obtiene un precipitado grisáceo, el cual se filtra a vacío y se lava con hexano. Estos cristales corresponden al compuesto No. (IV), con puntos de fusión definidos. (Tabla no. 4)

Tabla No. 4

R1	R2	Rendimiento %	P.f. °C
m-OCH3	p-OCH3	48.0	180
m-OCH3	p-CH3	50.1	187
p-OCH3	p-OCH3	44.2	195
p-OCH3	p-CH3	59.2	194

5. Obtención del compuesto 2-metiltio-3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-7-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenil]-1,5-benzodiazepinas



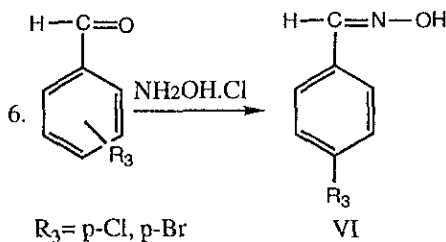
En un matraz bola de dos bocas de 250 ml, equipado de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se colocan 0.005 mol de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona, disueltos en 150 ml de o-xileno anhidro, se pone a reflujo por una hora, transcurrido este tiempo se adiciona lentamente 0.021 mol de hidruro de sodio previamente lavado con hexano, se deja a reflujo por una hora mas y se deja enfriar, enseguida se le adiciona 0.014 mol de ioduro de metilo disueltos en 3 ml de o-xileno anhidro.

La reacción se continua a reflujo durante 1 hora y se para la reacción. Al enfriarse se filtra a vacío y la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose un semisólido de color rojizo, el cual corresponde al intermediario No. (V). (Tabla No 5)

Tabla No. 5

R 1	R 2	Rendimiento %	P.f °C
m-OCH3	p-OCH3	97.5	semisólido
m-OCH3	p-CH3	83.4	semisólido
p-CH3	p-OCH3	77.9	semisólido
p-CH3	p-CH3	94.7	semisólido

6. Obtención del compuesto p-R<sub>3</sub>-benzaloximas.



En un matraz bola de dos bocas, provisto de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se disuelven 0.03 mol de p-R<sub>3</sub>-benzaldehído en 20 ml de etanol.

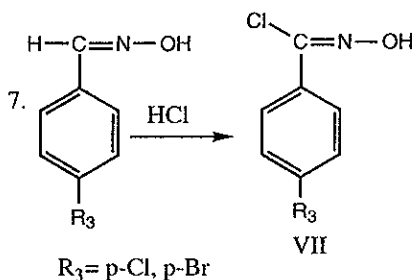
En seguida se disuelven 2 mol de clorhidrato de hidroxilamina en 40 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, la mezcla anterior se le adiciona al matraz donde está el p-R<sub>3</sub>-benzaldehído, el cual se pone a reflujo en un tiempo de 3 horas con agitación magnética.

Después se le agrega una solución acuosa de ácido sulfúrico al 10% hasta que el medio adquiera un pH de 6, obteniéndose un precipitado blanco, el cual se filtra a vacío y se lava con hexano el precipitado. Estos cristales tienen punto de fusión determinado, los cuales corresponden al intermediario p-R<sub>3</sub>-benzaldoxima. (VI). (Tabla No 6).

Tabla No. 6

R <sub>3</sub>	Rendimiento %	P.f °C
p-Cl	80.0	105
p-Br	70.0	102

### 7. Obtención del cloruro de p-R<sub>3</sub>-benzohidroximinoil.



En un matraz de dos bocas, equipado de agitación magnética, se disuelven 0.02 mol de p-R<sub>3</sub>-benzaldoxima en 20 ml de N,N-dimetilformamida (sólo una séptima parte de ésta es la que se adiciona), Se deja en agitación en un tiempo de 40 minutos.

Posteriormente se burbujea Acido clorhídrico gaseoso durante 60 segundos, verificando que la temperatura de reacción no as-



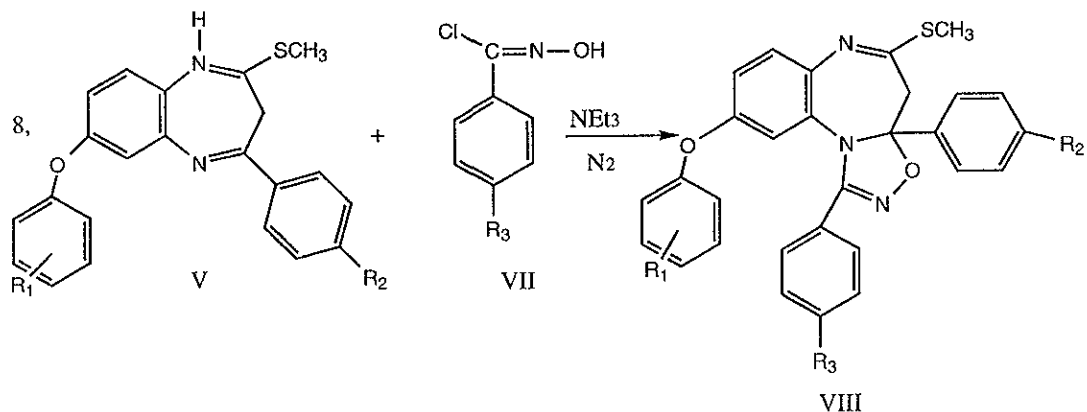
cienda a más de 35°C. Después se le adiciona la cantidad restante de N-clorosuccinimida disuelta en 10 ml de N,N-dimetilformamida, la reacción se continua durante 4 horas, controlándose el tiempo de reacción mediante placas de cromatografía en capa fina. Al término de la reacción se le agrega 150 ml de agua fría al matraz de reacción, y se hacen extracciones con éter.

La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y la solución se concentra a presión reducida, obteniéndose cristales blancos de punto de fusión determinado, los cuales corresponden al intermediario p-R<sub>3</sub>-benzohidrominoil (VII). (Tabla No. 7)

Tabla No. 7

R3	Rendimiento %	P.f °C
p-Cl	67.0	88
p-Br	63.0	86

8. Obtención de los derivados 9-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5a][1,5] benzodiazepinas.



En un matraz de dos bocas de 250 ml provisto de un refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se disuelven  $5.5 \times 10^{-4}$  mol del producto (V) en 100 ml de diclorometano, se agrega gota a gota  $1.1 \times 10^{-3}$  mol de trietilamina, disueltos en 8 ml de diclorometano. Se pone a reflujo por una hora y se adiciona lentamente  $1.1 \times 10^{-3}$  mol de cloruro de p-R<sub>3</sub>-benzohidroximinoil disueltos en 20 ml de diclorometano. La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, y se deja 24 horas a reflujo, transcurrido este tiempo, se para la reacción y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como medio de elución hexano 98:Acetato de etilo 2.

Los productos purificados obtenido son sólidos de punto de fusión definidos y semisólidos, los cuales corresponden a los derivados de 9-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>-fenil)-3a-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas.(VIII). (Tabla No. 8)

Tabla No. 8

R1	R2	R3	Peso molecular	Rendimiento (%)	P.f °c	Espectro no.
m-OCH3	p-CH3	p-Cl	615	6.0	semisólido	1
p-OCH3	p-OCH3	p-Cl	571	5.7	90	2
m-OCH3	p-CH3	p-Br	599	11.6	59	3
p-OCH3	p-OCH3	p-Br	615	4.0	35	4
m-OCH3	p-OCH3	p-Cl	571	11.8	50	5
p-OCH3	p-CH3	p-Cl	555	10	Semisólido	6
m-OCH3	p-OCH3	p-Br	615	6.0	70	7
H	p-CH3	p-Cl	525	5.0	Semisólido	8

Tabla No. 9

Abundancia relativa de los fragmentos principales en  
 Espectrometría de masas de los derivados:  
 9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxy]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a  
 [(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5  
 benzodiazepinas.

R1	R2	R3	M +	[M - 47] +	[356 + R1 + R2] +	[326 + R1 + R2] +	[325 + R1 + R2] +
m-OCH3	p-CH3	p-Cl	75	67	6	4 0	4.5
m-OCH3	p-OCH3	p-Cl	46	50	5.5	2.5	2
m-OCH3	p-CH3	p-Br	43	32.5	5	4.5	7.5
m-OCH3	p-OCH3	p-Br	33	33	6	2.5	2
p-OCH3	p-OCH3	p-Cl	23	27	4.9	2 5	2
p-OCH3	p-OCH3	p-Br	61	58	13	6	2.5
p-OCH3	p-CH3	p-Br	60	57	10	4	2.5
H	p-CH3	p-Cl	45	37	4.5	4	2.5

Tabla No. 9

Abundancia relativa de los fragmentos principales en Espectrometría de masas de los derivados:

9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a [(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5 benzodiazepinas. (Continuación)

R1	R2	R3	[309+R1+R2]+	[298+R1+R2]+	[102+R2]+	[104+R2]+
m-OCH3	p-CH3	p-Cl	4	5.5	3.5	100
m-OCH3	p-OCH3	p-Cl	4	2.5	5	100
m-OCH3	p-CH3	p-Br	3	4	2.5	100
m-OCH3	p-OCH3	p-Br	1.5	4	1.5	100
p-OCH3	p-OCH3	p-Cl	2	2.5	6	100
p-OCH3	p-OCH3	p-Br	2.5	5.5	2.5	100
p-OCH3	p-CH3	p-Br	2.5	5	4	100
H	p-CH3	p-Cl	2.5	4.5	2	100

Tabla No. 10

Absorción en infrarrojo de los grupos más significativos de los derivados :

9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a [(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5 benzodiazepinas.

R 1	R 2	R 3	C=N	C=C	C-N	C-O	N-H
				1504.3	1214.0	1177.2	
p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	1605	831.4	1250.8	1031.1	3431.7
				1482.2		1138.3	
m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-Br	1590.2	826.7	1260.9	1191.8	3434.0
				772.1			
				1586.5		1175.9	
p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-Br	1610.4	828.4	1319.4	1211.8	3500
						1251.6	
				1513.4	1193.2		
m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	1590.7	1482.4	1180.2	1140.4	3322.1
				829.4	1256.4	1180.2	
				1502.9			
p-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	1595.7	834.2	1218.3	1100.3	3422.9
				1512.8	1183.9		
m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-Br	1586.9	1486.9	1254.5	1141.9	3430.8
				829.9			
m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	1650.6	1500	1320.0	1120.8	3394.5
H	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	1637.3	1560	1320.8	1123.4	3400.0

Tabla No. 11

Desplazamientos químicos en RMN <sup>1</sup>H de los derivados:

9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a  
 [(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5  
 benzodiazepinas.

R 1	m-OCH <sub>3</sub>
R 2	p-OCH <sub>3</sub>
R 3	p-Cl
	7.25
C 5'-H	(t)
	J=7.5
	6.95
C 5''-H, C 3''-H	AA'BB'
	J=9.0
	6.38
C 2'-H	(d,d)
	J=1.5
	6.37
C 4'-H	(d,d,d)
	J=10.2
	6.69
C 6'-H	(d,d)
	J=9.0
	7.01
C 7-H	(d,d)
	J=8.1
	6.97
C 8-H	(d,d,d)
	J=10.5
	7.04
C 10-H	(d,d)
	J=2.4
	7.66
C 2''-H, C 6''-H	(d,d)
	J=8.7

Tabla No. 12

Desplazamientos químicos presentados en la espectroscopía de  $^{13}\text{C}$  de los derivados:

9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3a [(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5] benzodiazepinas.

R 1	m-OCH3	R 1	m-OCH3
R 2	p-OCH3	R 2	p-OCH3
R 3	p-Cl	R 3	p-Cl
C5	17.7	C2'',C6''	127.6
C3'	160.6	C7	126.9
C4''	159.8	C1'''	123.7
C9	158.4	C10	121.3
C1	155.4	C8	120.4
C1'	152.4	C3'',C5''	113.6
C10a	143.4	C3a	112.2
C4'''	135.3	C4'	109.5
C1''	131.3	C6'	108.6
C6a	130.7	C2'	103.8
C5'	130.3	C2''',C6'''	128.7
C5''',C3'''	129.4		



Sample: Cortes-E007

Tabla No. 13

File: EH-VIII-4d

Method: -

Mode: Direct

Ion Mode : 3I+

Retention: 4.62 min

Scan#: (8,21)

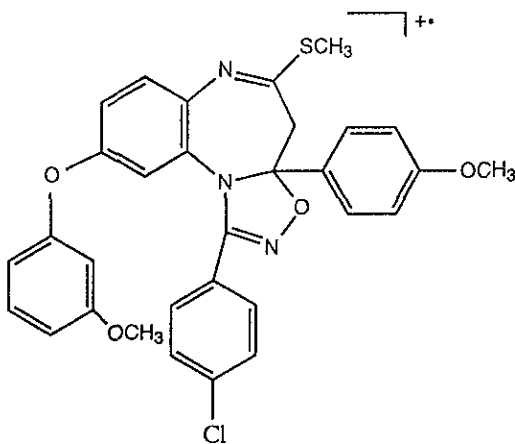
Elements : C 33/0, H 30/0, O 4/0, N 3/0, Cl 1/0, S 1/0

Tolerance : 10ppm, 15mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Abundance (U.S.) : 0.0 - 25.0

Observed m/z	Int%							
71.1333	40.5							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	S
71.1333	+0.1	21.0	31	26	4	3	1	1

Ión molecular



M+

m/z 571

## [ Elemental Composition ]

Data : Cortes-E008

Sample: EH-VIII-4d

Note : -

Inlet : Direct

RT : 4.54 min

Elements : C 30/0, H 30/0, O 4/2, N 3/0, Cl 1/0

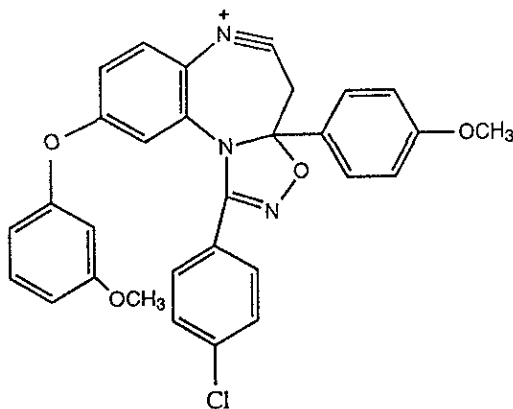
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z &lt; 1000, 20mmu if m/z &gt; 2000

Unsaturation (U.S.) : 2.0 - 25.0

## Tabla No. 14

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Cl
524.1414	84.2						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
524.1377	+7.0	20.5	30	23	4	3	1

## Ión de m/z [M-47]+



m/z [M-47]+

m/z 524

## Elemental Composition ]

## Tabla No. 15

Sample: Cortes-E007

Sample: BH-VIII-4d

Type: -

Method: Direct

Retention: 4.62 min

Ion Mode: EI+

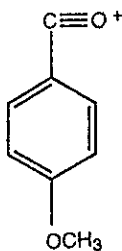
Scan#: (8,21)

Elements: C 33/0, H 30/0, O 4/0, N 3/0, Cl 1/0, S 1/0

Mass Tolerance: 10 ppm, 10 mmu if m/z &lt; 1000, 20 mmu if m/z &gt; 2000

Saturation (U.S.): 0.0 - 25.0

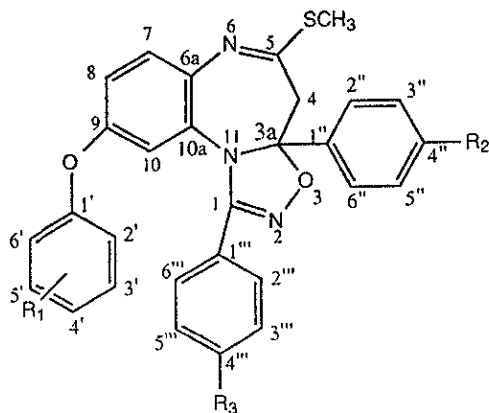
Observed m/z	Int%							
135.0440	100.0							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	S
135.0446	-4.3	5.5	8	7	2	-	-	-
135.0532	-67.7	1.0	4	9	4	1	-	-
135.0406	+25.5	1.5	3	7	4	2	-	-
135.0433	+5.6	6.0	6	5	1	3	-	-
135.0451	-7.9	1.0	5	10	1	1	1	-
135.0480	-29.3	1.5	5	11	2	-	-	1
135.0354	+63.8	2.0	4	9	2	1	-	1
135.0466	-19.3	2.0	3	9	1	3	-	1

Ión de m/z [104+R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>m/z [104+R<sub>2</sub>]<sup>+</sup> P.B

m/z 135

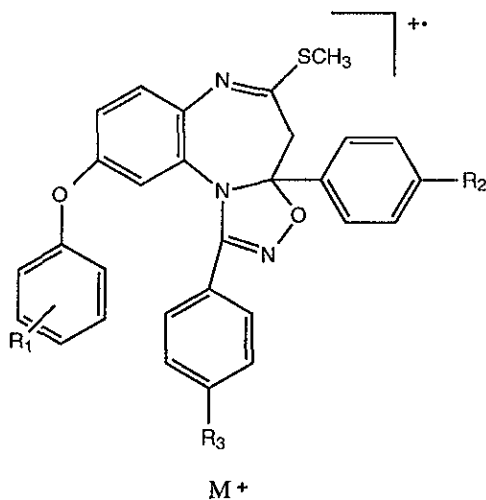
## ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS

Los fragmentos característicos de los derivados de 9-[(m-,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas, son los que se presentan a continuación.



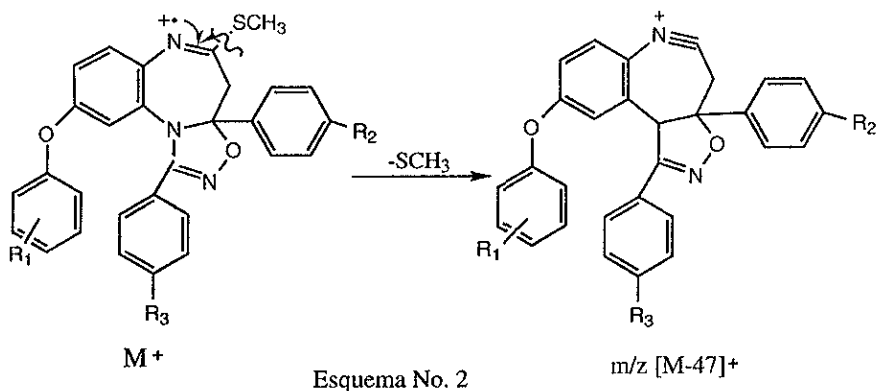
## 1. Ión molecular.

El ión molecular presenta una abundancia relativa del 30 al 71%. Por lo que se confirma su estabilidad como radical iónico. (Esquema No. 1)



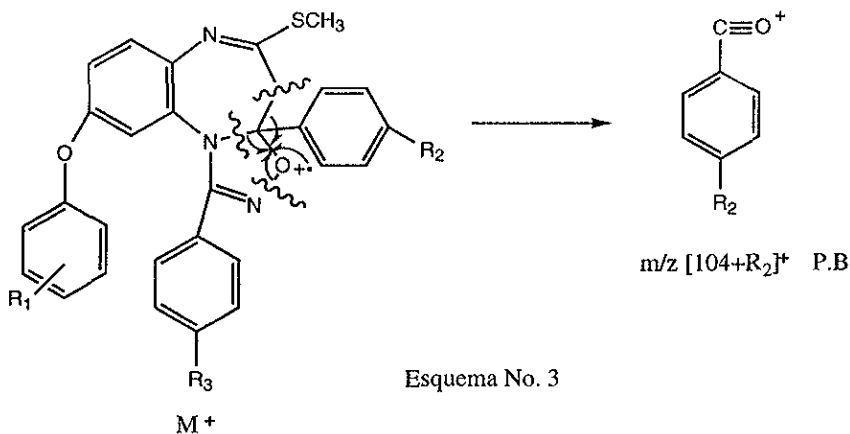
## II. Formación del ión $m/z$ $[M-47]^+$ $[M-SCH_3]^+$ .

El fragmento de  $m/z$   $[M-47]^+$  se origina apartir del ión molecular, esto ocurre cuando se elimina el grupo tiometil, y se forma una triple ligadura, quedando cargado positivamente el nitrógeno del anillo benzodiazepínico. Verificándose así el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 2



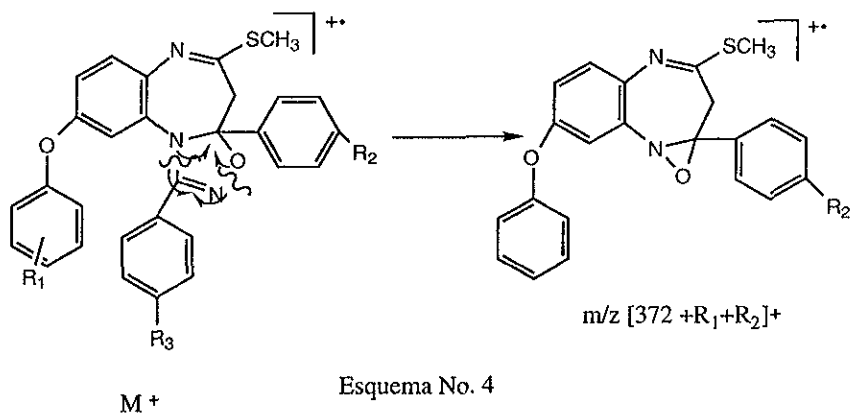
### III. Formación del ión de $m/z$ $[104+R_2]^+$ (Pico Base).

El ión  $m/z$   $[104 + R_2]^+$  pico base, se origina a partir del ión molecular, cuando 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 No. 3



#### IV. Obtención del Ion $m/z [372 + R_1 R_2]^+$

El fragmento de  $m/z [372 + R_1 + R_2]^+$  se origina a partir del ión molecular, esto ocurre cuando hay una ruptura de los enlaces C-N, N-O que forman el anillo oxadiazolo, esta ruptura ocurre con pérdida de la especie *p*- $R_3$ -benzonitrilo formándose el radical iónico de oxazireno. Se verifica así el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 4.



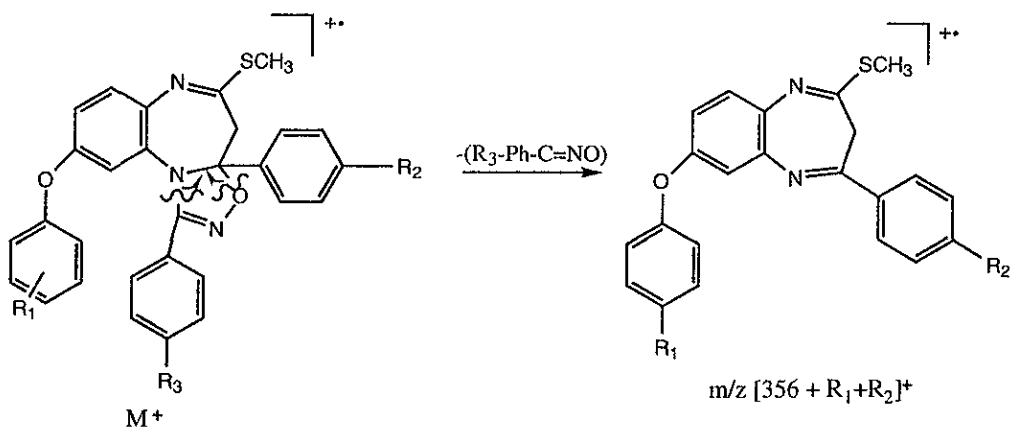


## V. Formación del Ion de $m/z$ $[356+R_1+R_2]^+$

El fragmento  $m/z$   $[356+R_1+R_2]^+$  se origina por 2 rutas:

Ruta a)

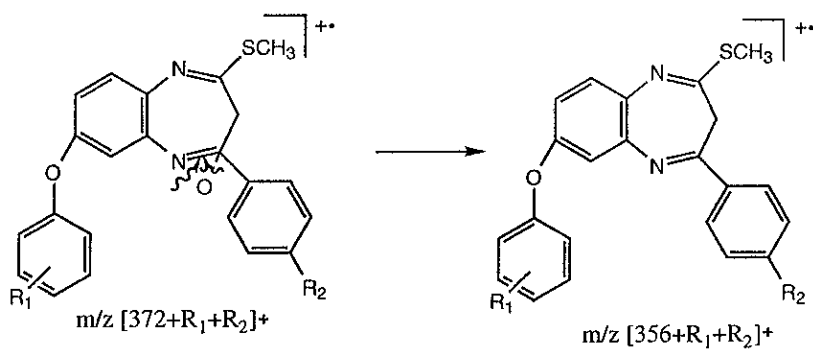
a) A partir del ión molecular, ocurre una ruptura homolítica en el anillo oxadiazolo con pérdida de la especie  $R_3\text{-Ph-C-N=O}$ , verificándose el mecanismo de fragmentación que se propone en el Esquema No. 5a



Esquema No . 5a

Ruta b)

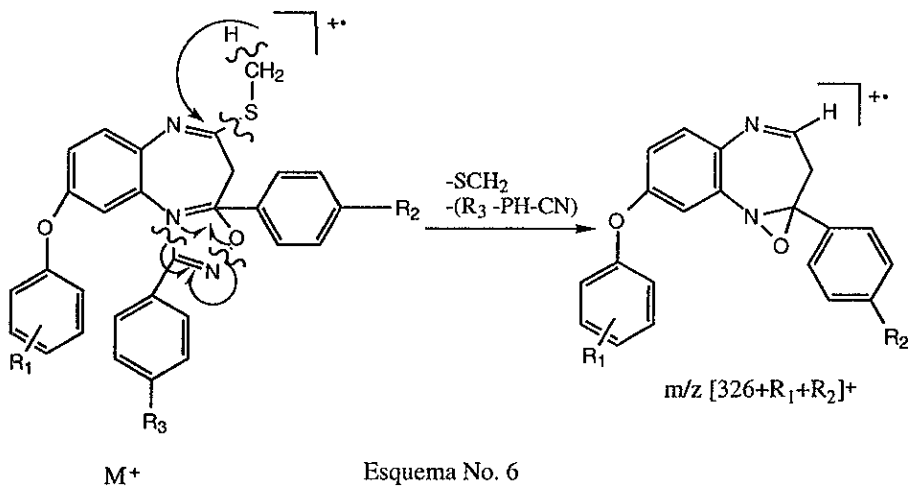
b) Del fragmento de  $m/z$   $[372 + R_1 + R_2]^+$  se lleva a cabo una ruptura en los enlaces N-O y C-O del anillo oxazireno, generándose el fragmento de  $m/z$   $[356 + R_1 + R_2]^+$ . verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en Esquema No. 5b.



Esquema No. 5b

## VI. Obtención del ión de $m/z$ $[326 + R_1 + R_2]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[326 + R_1 + R_2]^+$  se obtiene a partir del ión molecular, en el cual ocurre una ruptura en los enlaces N-C, C-O del anillo oxadiazolo, generando un oxazireno con pérdida de la especie  $p$ - $R_3$ -benzonitrilo, en el carbono 5 del anillo benzodiazepínico se efectúa una ruptura homolítica con el azufre del radical tiometilo, llevando a cabo la migración de un hidrógeno de este radical al carbono 5, generando el fragmento de  $m/z$   $[326 + R_1 + R_2]^+$  y perdiéndose la especie  $-SCH_2$ . Verificándose así el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 6.

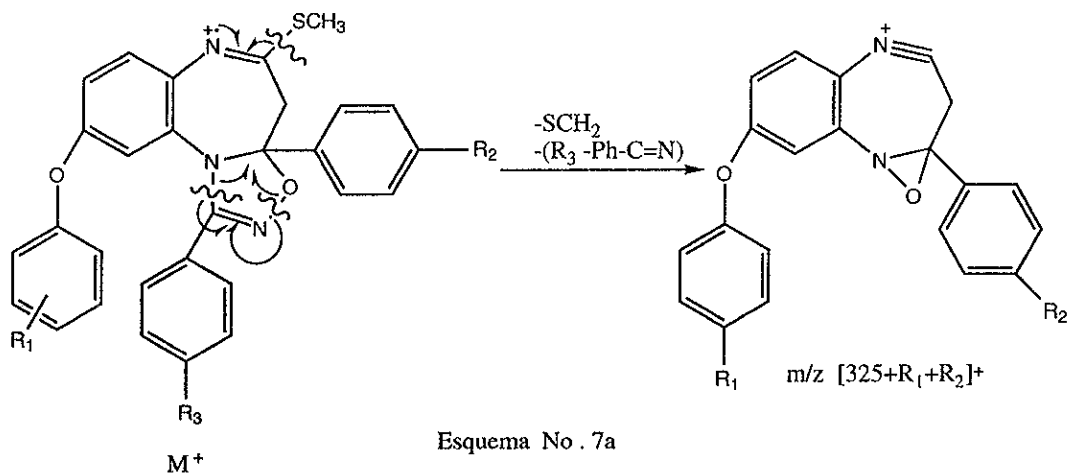


## VII. Obtención el ión de $m/z [325+R_1+R_2]^+$

El fragmento  $m/z [325 +R_1+R_2]$  se origina por 2 rutas:

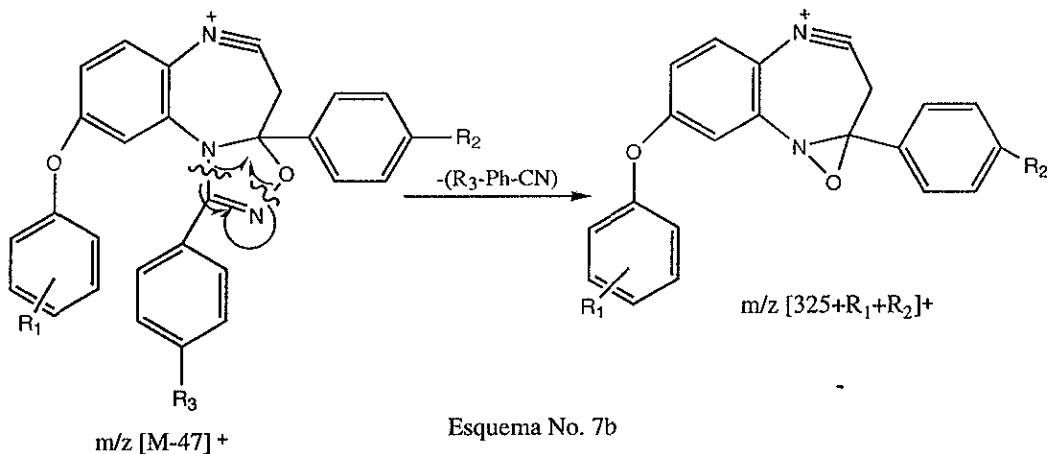
Ruta a)

a) A partir del ión molecular ,ocurre una ruptura de los enlaces N-C, N-O del anillo oxadiazolo, dando lugar a la formación de un anillo oxazireno. La especie tiometil  $-SCH_3$ , se pierde mediante una ruptura " $\beta$ " con respecto al nitrógeno del anillo benzodiazepínico, quedando cargado positivamente. El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema No.7a.



Ruta b)

b) Apartir del ión de  $m/z$   $[M-47]^+$  se origina el fragmento  $m/z$   $[325+R_1+R_2]^+$  al llevarse a cabo una ruptura de los enlaces N-C, N-O del anillo oxadiazolo, perdiéndose la especie  $-(R_3-Ph-CN)$  y formándose un anillo oxazireno. El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema No.7b

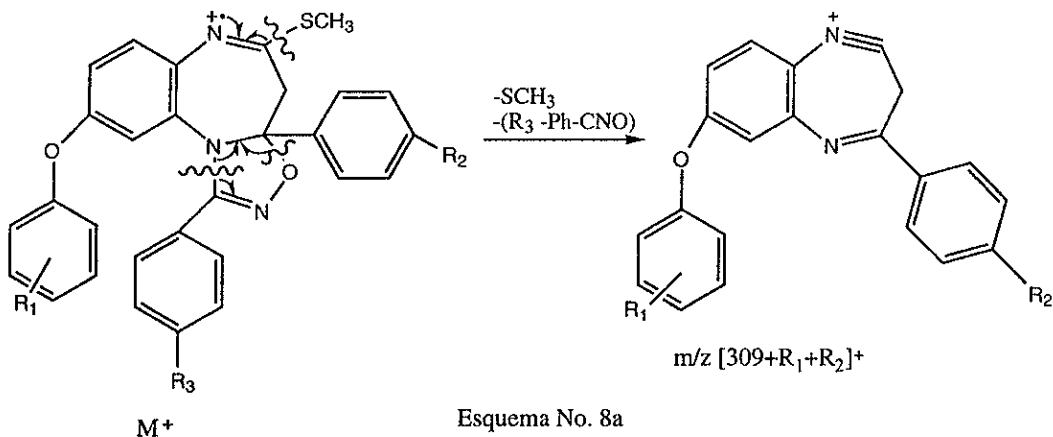


### VIII. Obtención del Ion $m/z [309 + R_1 + R_2]^+$

El fragmento  $m/z [309 + R_1 + R_2]^+$  se origina mediante 2 rutas:

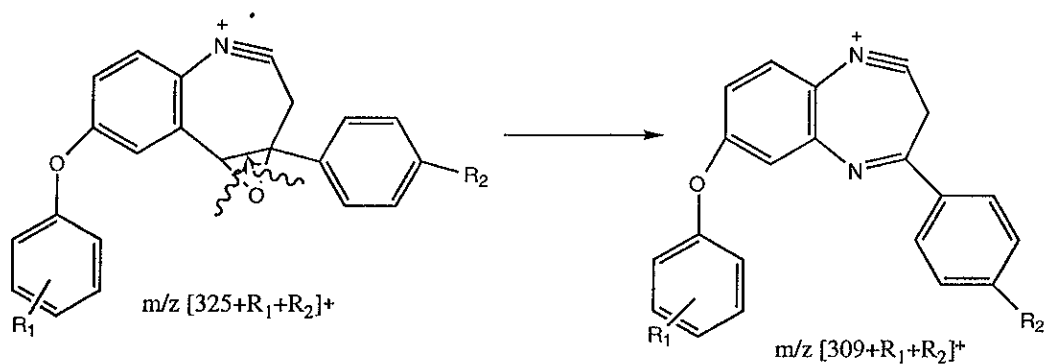
Ruta a)

a) A partir del ión molecular ocurre una ruptura de los enlaces N-C, C-O del anillo oxadiazolo, perdiéndose la especie  $-(R_3\text{-Ph-CNO})$ . El radical tiometilo se pierde cuando ocurre una ruptura en " $\beta$ " con respecto al nitrógeno del anillo benzodiazepínico, quedando este cargado positivamente. El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema No. 8a.



Ruta b)

b) A partir del ión de  $m/z [325 + R_1 + R_2]^+$ , se efectúa una ruptura en los enlaces N-O, C-O del anillo oxazireno, generándose así el fragmento  $m/z [309 + R_1 + R_2]^+$ . El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema No. 8b



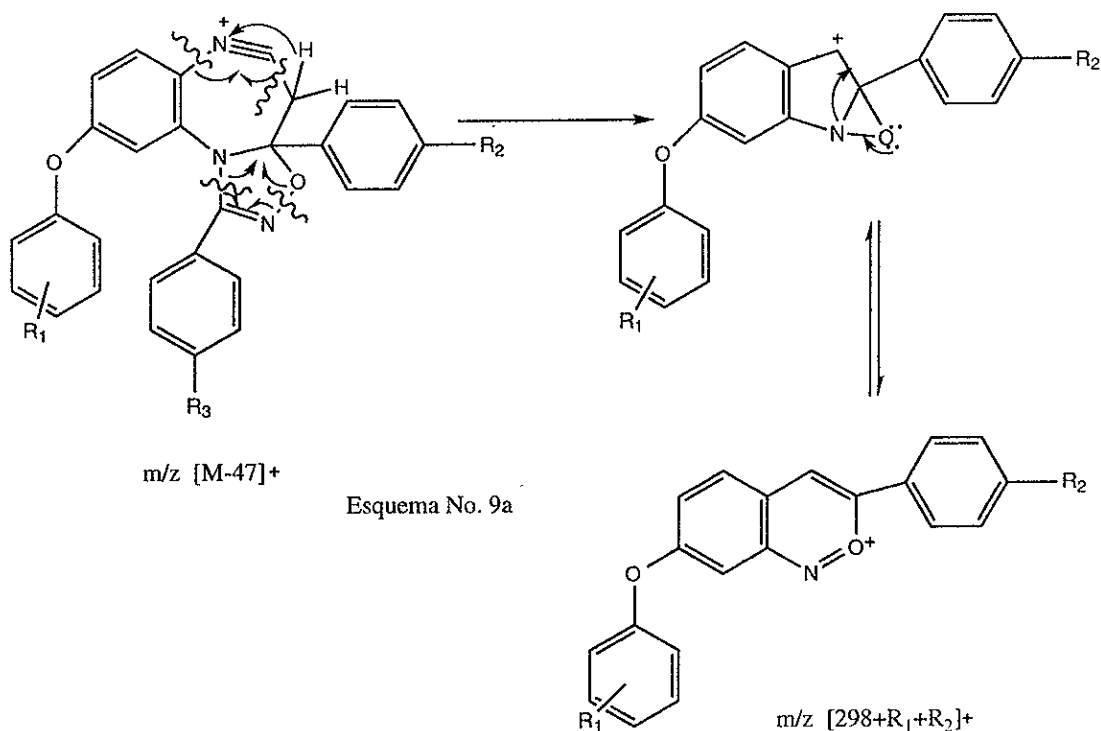
Esquema No. 8b

## IX. Obtención del ión de $m/z [298 + R_1 + R_2]^+$

El fragmento  $m/z [298 + R_1 + R_2]^+$  se va a originar por 2 rutas:

Ruta a)

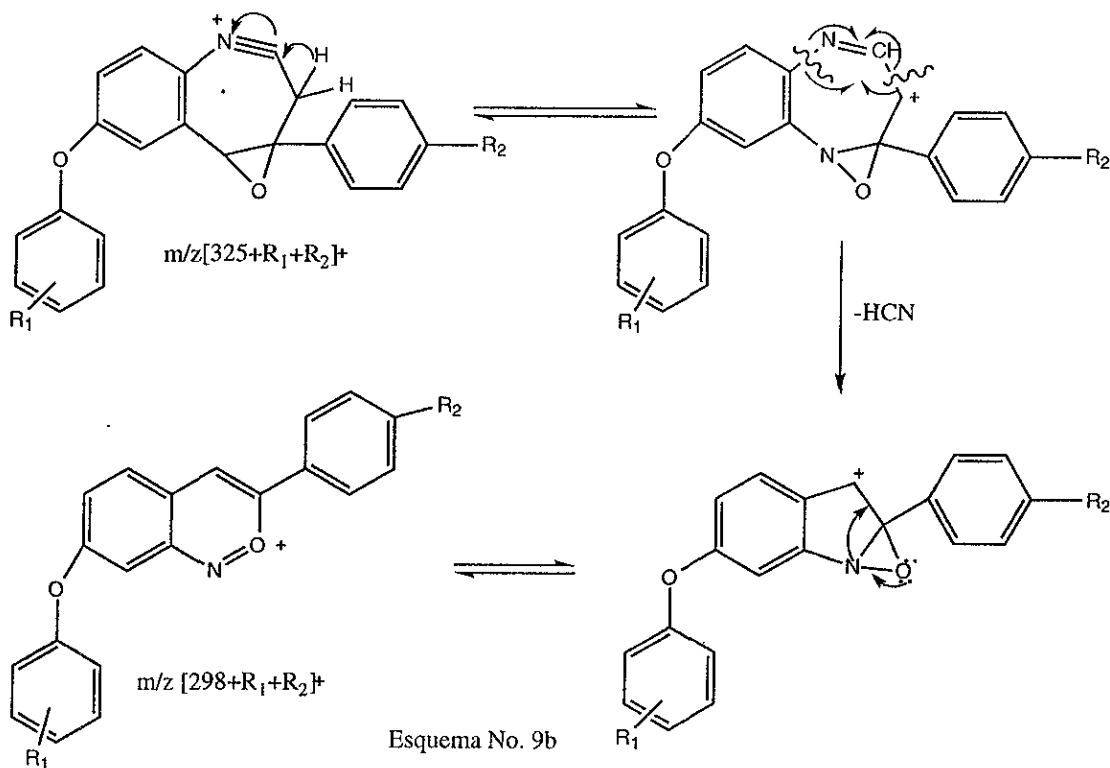
a) A partir del ión  $m/z [M-47]^+$ , ocurre una pérdida de la especie *p*- $R_3$ -benzilnitrilo y de HCN simultáneamente por rupturas en el anillo benzodiacéptico y oxadiazolo, generándose un oxazireno el cual se estabiliza por resonancia dando origen al fragmento de  $m/z [298+R_1+R_2]^+$ . El mecanismo se propone en el Esquema No.9a.





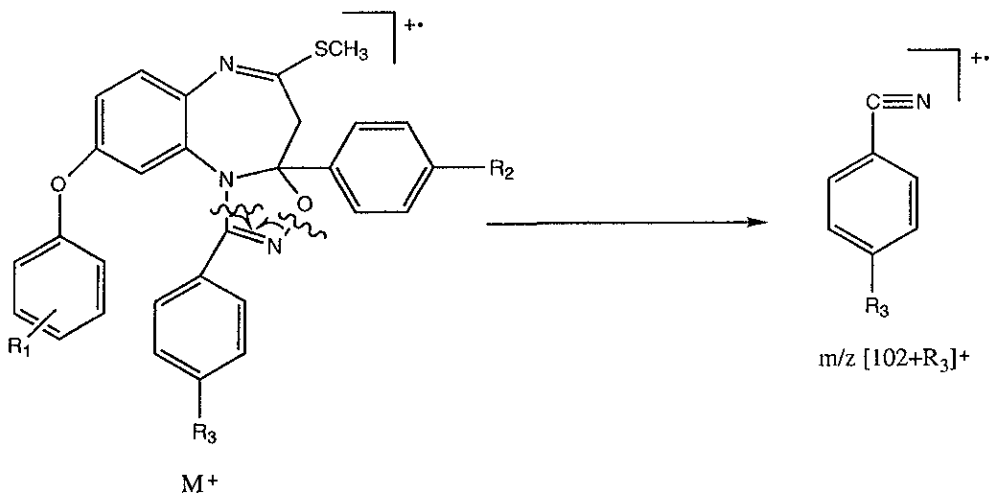
Ruta b)

b) A partir del ión de  $m/z [298 + R_1 + R_2]^+$  se forma una estructura resonante, en la cual el hidrógeno del anillo benzodiazepínico migra hacia el carbono vecino, donde se pierde HCN, por lo que un átomo de carbono queda cargado positivamente, llevándose a cabo un rearrreglo hacia una entidad mas estable, donde la carga positiva la soporta el oxígeno del ión  $m/z [298 + R_1 + R_2]^+$ . El mecanismo propuesto se da en el Esquema No. 9b



## X. Obtención del ión de $m/z [102 + R_3] +$

A partir del ión molecular se genera el fragmento de  $m/z [102+R_3]^+$ , en donde ocurre una ruptura " $\alpha$ " al grupo  $-CN$  del anillo oxadiazolo, obteniéndose un radical iónico  $p$ - $R_3$ -benzilnitrilo, proponiéndose el mecanismo de fragmentación en el Esquema No.10.



Esquema No. 10

## XI. Patrón general de fragmentación

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos para los iones más abundantes en los Espectros de Masas de los compuestos analizados, se propone un patrón general de fragmentación para los compuestos 9-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5-a][1,5]benzodiazepinas. El cual se presenta en el esquema No. 11

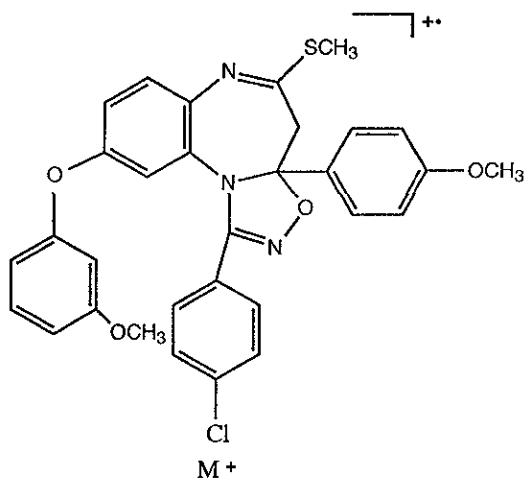
# **PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION**



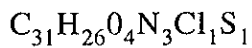
# ANÁLISIS DE COLLISION-INDUCED DISSOCIATION (CID)

Fragmentos.

**Ión molecular**



Fórmula molecular



m/z observada

571.1333

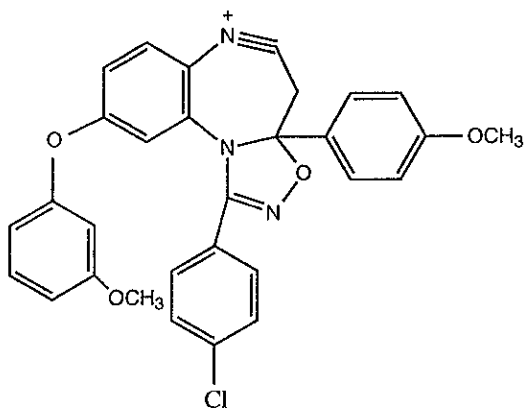
m/z estimada

571.1333

error estimado [ppm]

+0.1

Ión de m/z [M-47]<sup>+</sup>



m/z [M-47]<sup>+</sup>

Fórmula molecular

$C_3O H_{23} O_4 N_3 Cl_1$

m/z observada

524.1414

m/z estimada

524.1377

error estimado [ppm]

+7.0

## DISCUSION DE RESULTADOS

Para la elucidación de la estructura final, además de los estudios por espectrometría de masas por impacto electrónico de baja y alta resolución, se efectuaron otros experimentos como son: Resonancia magnética nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ), de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) ; Hetcor, Hetcor Longe Range (Flock), espectroscopía de infrarrojo y el estudio de Collision-Induced Dissociation (CID).

En la Tabla 10 y 11 se presentan las señales de los desplazamientos de los hidrógenos (RMN  $^1\text{H}$ ), y de (RMN  $^{13}\text{C}$ ) en ppm, característico del sistema benzodiazepínico

En el estudio por espectroscopía de infrarrojo, se observan las longitudes de onda en  $\text{cm}^{-1}$  de los grupos funcionales más representativos, de los productos finales, como : C-O 1060-1150  $\text{cm}^{-1}$ ; C=N- 1590-1690 $\text{cm}^{-1}$ ; N-H 3300-3500 $\text{cm}^{-1}$ ; C=C 1500-1602  $\text{cm}^{-1}$ ; C-N 1180-1360 $\text{cm}^{-1}$ .

Mediante el estudio de Colision-Induced Dissociation (CID) y alta resolución se determinó el patrón general de fragmentación, propuesto en el esquema No. 11, así como el mecanismo de cada uno de los fragmentos.

Por espectrometría de masas de baja resolución se determina la abundancia relativa en % de los fragmentos principales de los derivados : 9-[(m,p)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5a][1,5]benzodiazepinas (Tabla No. 9 )



## INDICE DEL ANALISIS ESPECTROSCOPICO

No. de Espectro:

1-8	Espectrometría de masas.
9-11	Collision-Induce Dissociation (CID)
12	RMN $^1\text{H}$
13	RMN $^{13}\text{C}$
14	DEPT $^{13}\text{C}$
15	HETCOR
16	HETCOR LONG RANGE
17	Espectroscopía IR

FALTAN PAGINAS

De la: **S6**

A la: **S9**

[ Mass Spectrum ]

Date : 25-Sep-97 09:32

Sample : EH-VIII-3ufg-b

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linear]

Scan# : (59,106)

RT : 1.99 min

BP : 119.0000

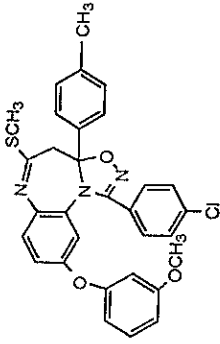
Int. : 1559.98

Scan m/z range : 33.0000 to 726.0312

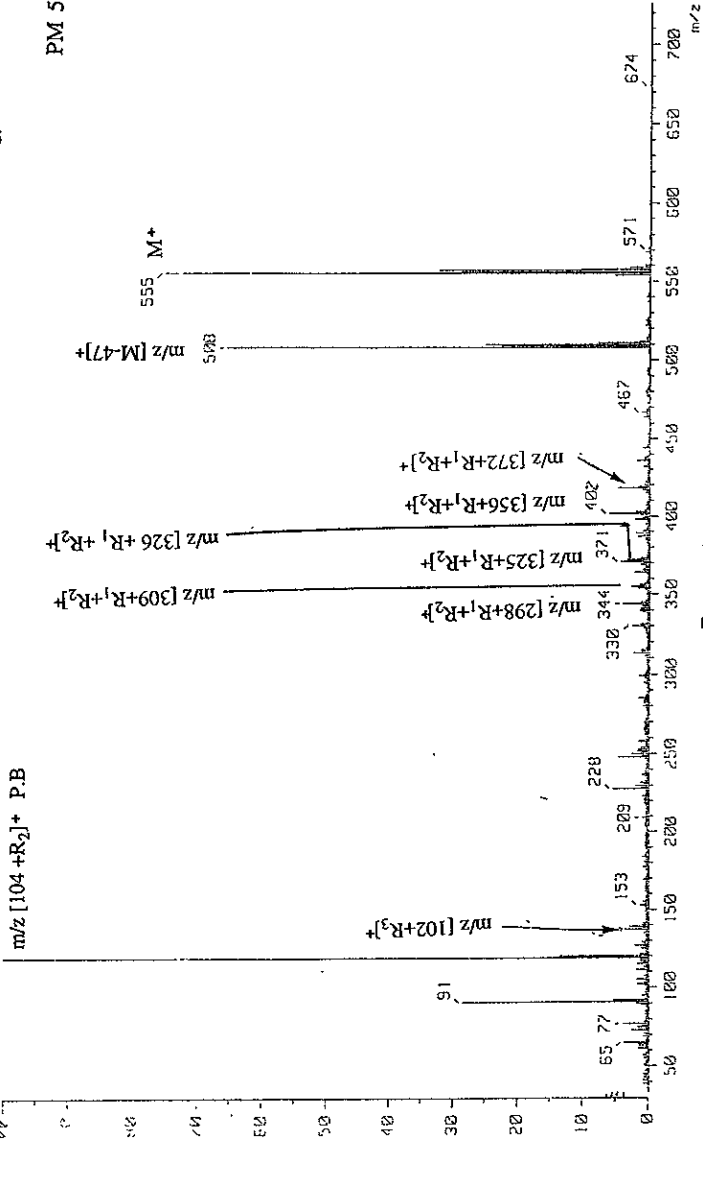
157.25550

Temp : 204.5 deg.C

Cut Level : 0.00 %



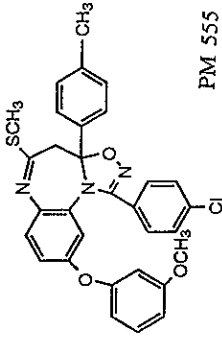
PM 555



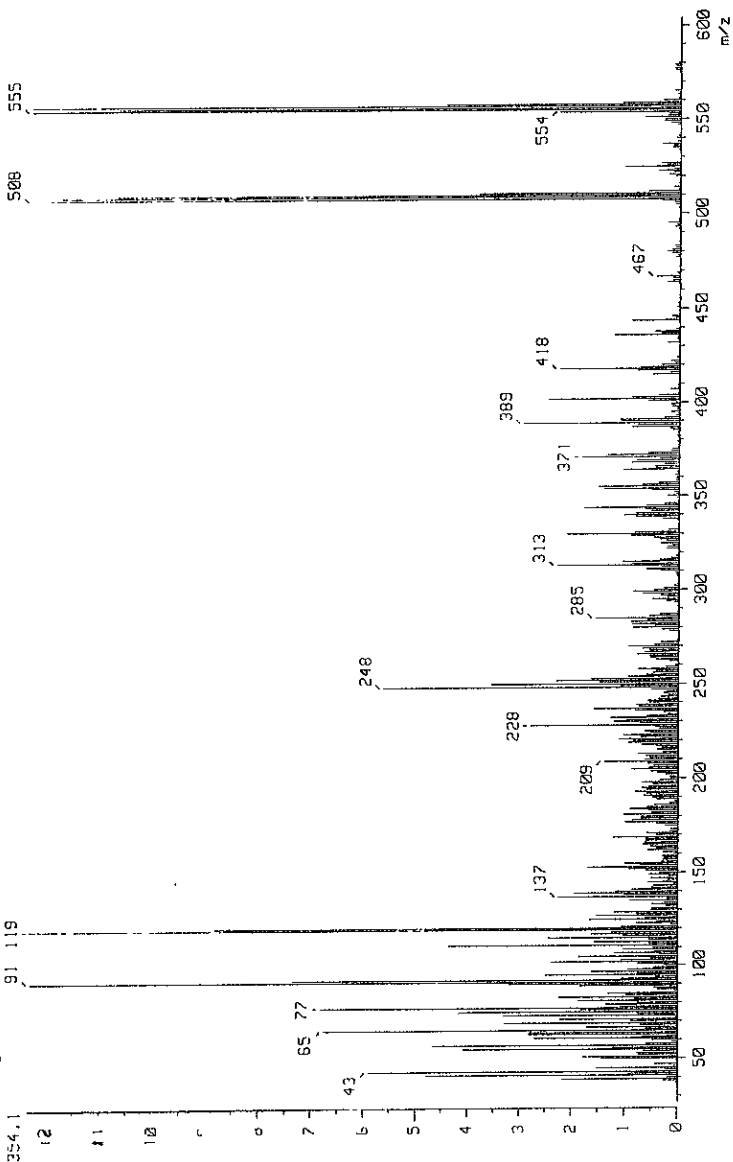
Spectro No. 1

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 30-Sep-97 12:14  
 Data : Cortes-E006  
 Sample: EH-VIII-3efgc-b  
 Note: "

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 Scan# : (34,67)  
 RT : 1.20 min Temp. : 187.2 deg.C  
 BP : m/z 115 0000 Int. : 182.59  
 Output: m/z range : 26.1384 to 474.2324  
 2354.1 Cut Level : 0.02 %



PM 555



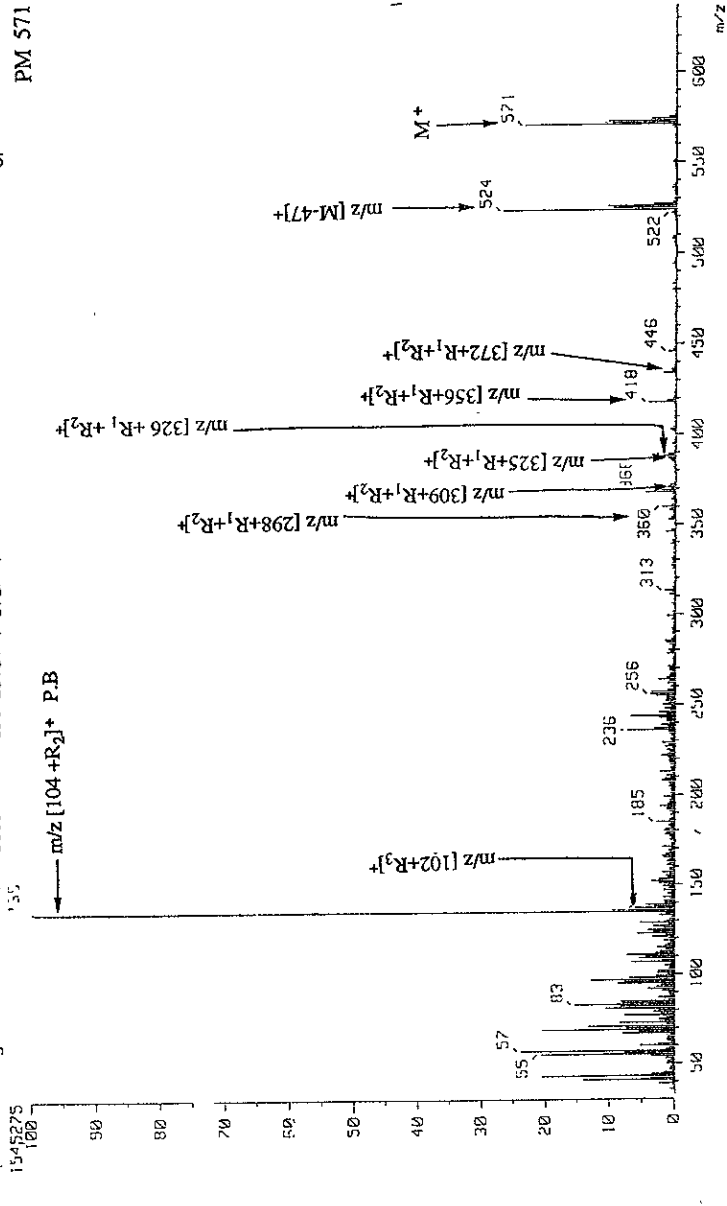
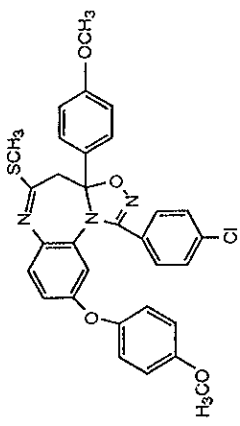
Espectro No. 1 (aumentado)

L Mass Spectrum J  
 Date . 28-Sep-97 00:40  
 Data . Cortes-E011  
 Sample: EM-VIII-7f  
 Note : -

Inlet : Direct  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 Ion Mode : EI+  
 RI : 1.47 min  
 Scan# : (44, 78)  
 BP : m/z 135.0000  
 Int. : 147.37  
 Output m/z range : 33.0000 to 617.2695  
 Cut Level : 0.0%

Temp : 187.6 deg.C

PM 571



Espectro No. 2

[ Mass Spectrum ]  
 Data Cortes-E011  
 Sample: EH-VIII-7f  
 Note: -

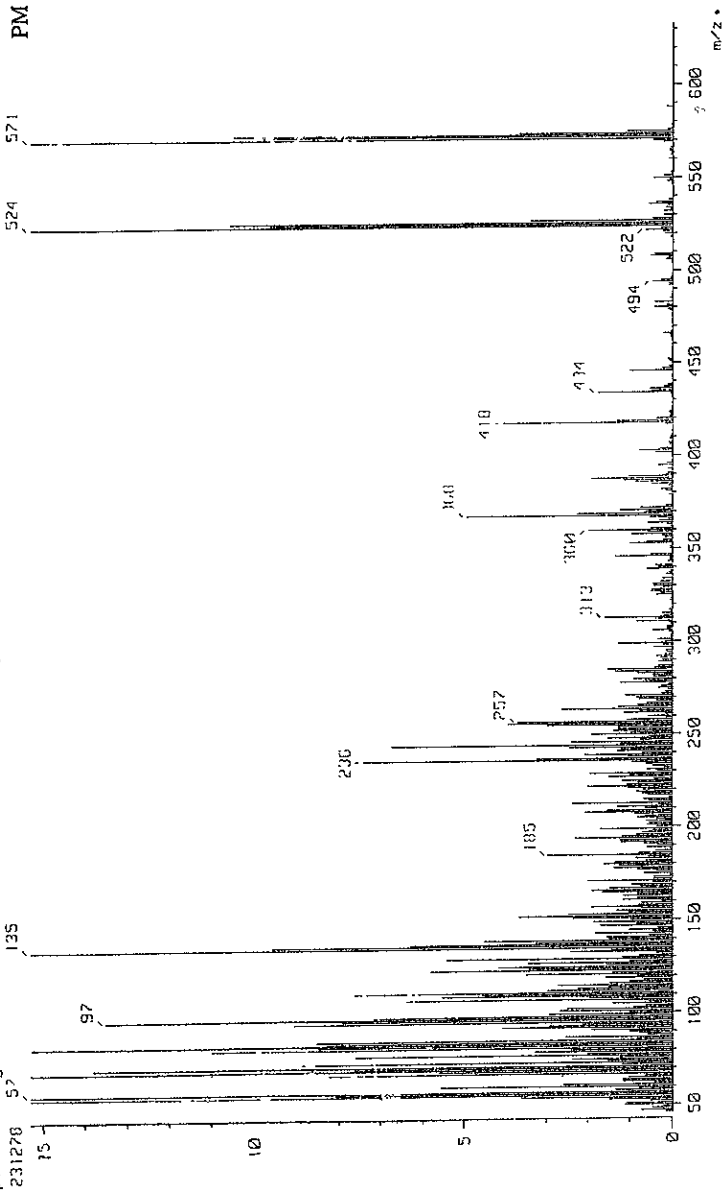
Date : 28-Sep-97 00:40

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 1.45 min Scans : (43,78)  
 BP : m/z 135 0000 Int. : 144.06  
 Output m/z range : 45.2200 to 633.5574  
 Cut Lev. : 4.00 %

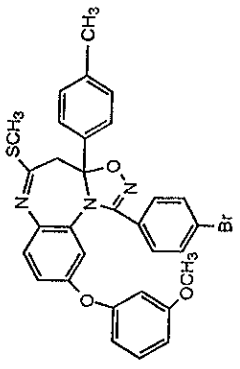


PM 571

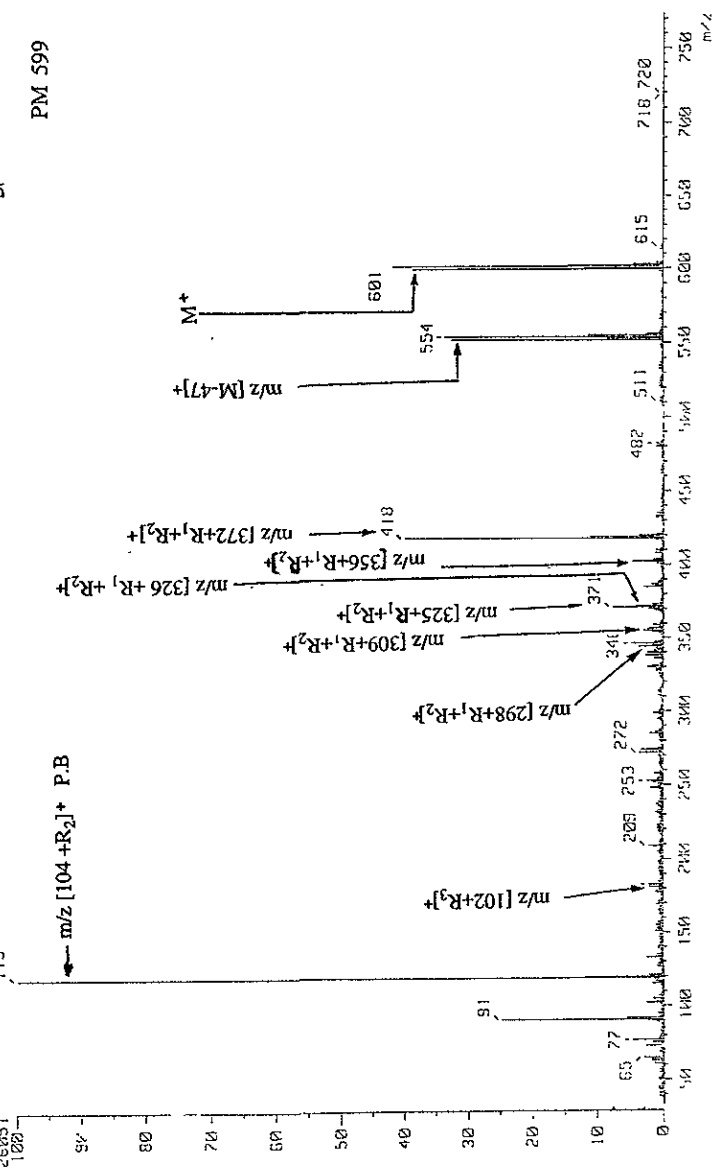


Espectro No. 2 (aumentado)

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 25-Sep-97 09:58  
 Data : Cortes-E005  
 Sample: EH-VIII-5cf-c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 2.36 min Scan# : (81,116)  
 BP : m/z 119 0000 Int. : 1576.05  
 Output m/z range : 33.0000 to 773.8254  
 1652051  
 100  
 90  
 80  
 70  
 60  
 50  
 40  
 30  
 20  
 10  
 0



PM 599



Espectro No. 3

[ Mass Spectrum ]

Date : 05-Nov-97 11:02

Sample: EH-VIII-S e,f-c

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

Scan# : (76,103)

RT : 2.16 min

BP : m/z 119.0000

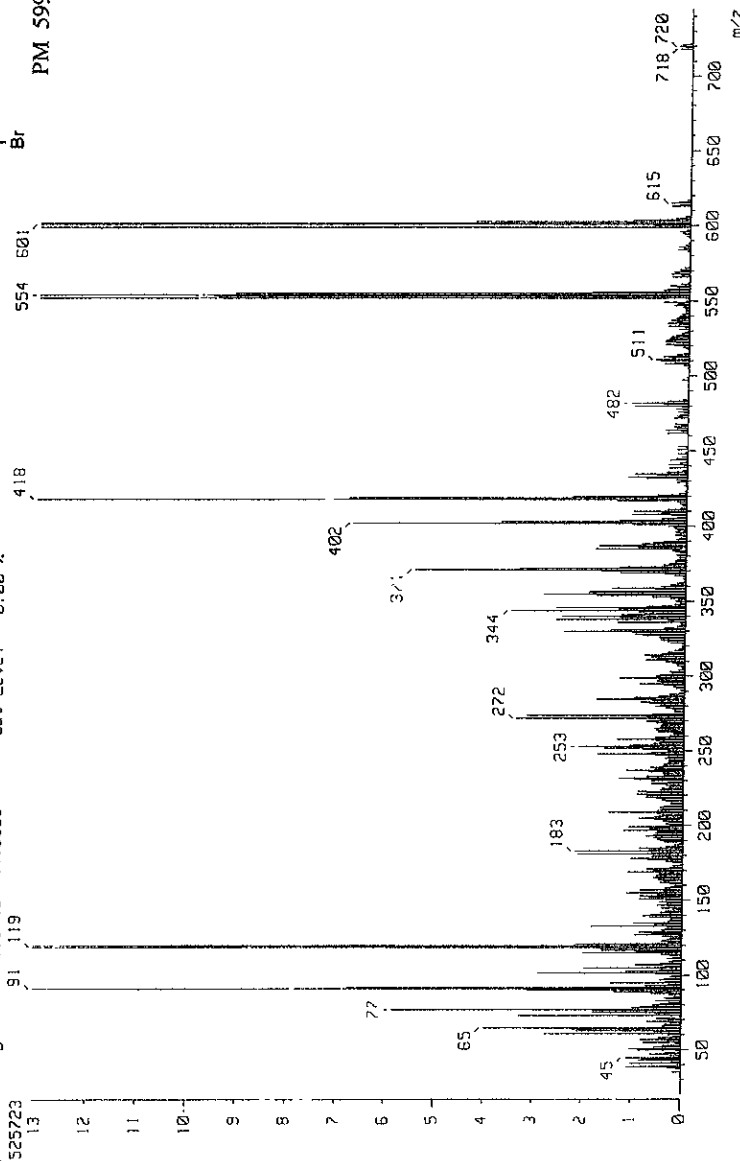
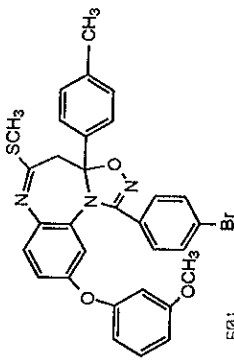
Int. : 383.97

Output m/z range : 20.0938 to 744.9885

Cut Level : 0.00 %

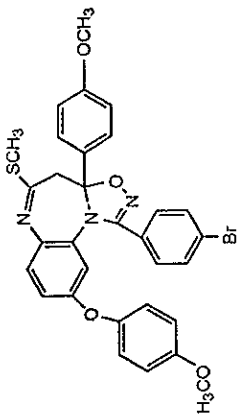
Temp : 277.5 deg.C

PM 599

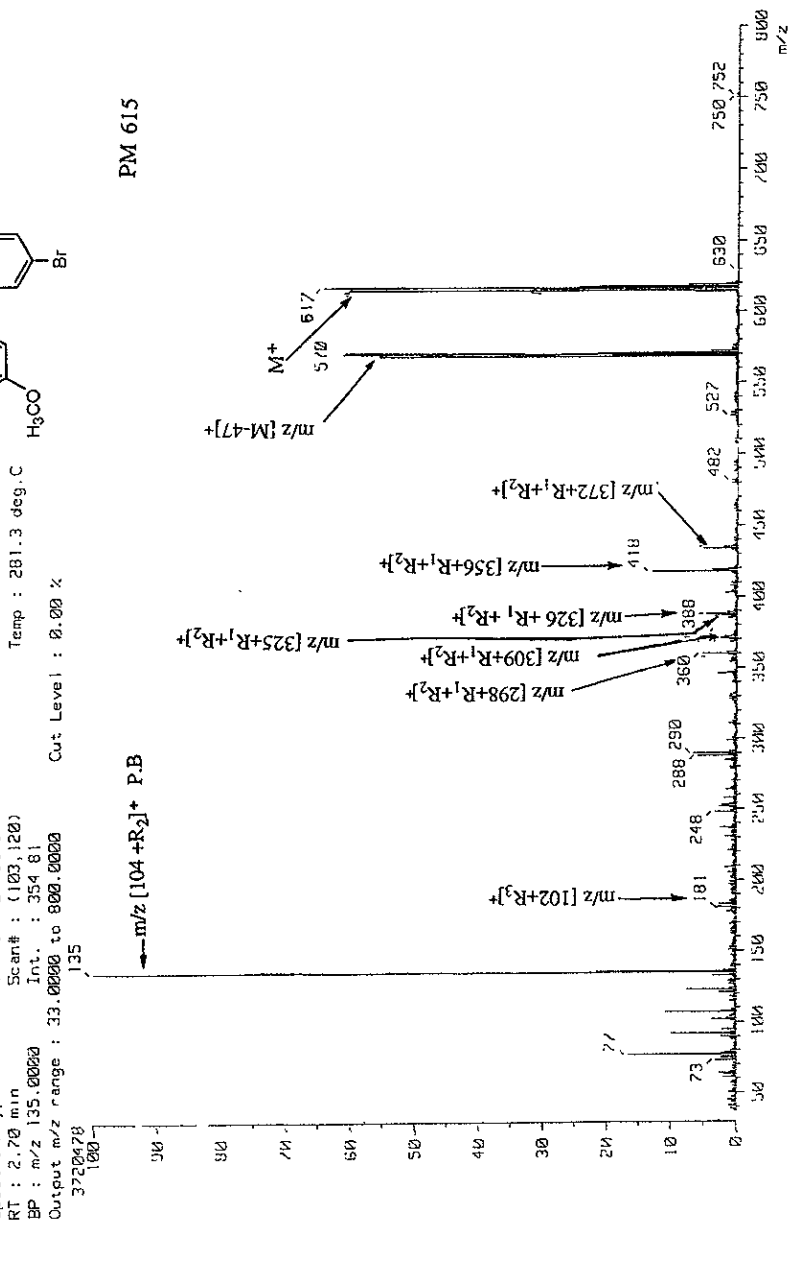


Espectro No. 3 (aumentado)





[ Mass Spectrum ]  
 Date : 30-Sep-97 12:31  
 Data : Cortes-E008  
 Sample: EH-VIII-8f  
 Note : -  
 Inlet : Direct  
 Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 Scan# : (103,120)  
 RT : 2.70 min  
 BP : m/z 135.0000  
 Int. : 354.81  
 Output m/z range : 33.0000 to 800.0000  
 Note : 3720478  
 1000  
 900  
 800  
 700  
 600  
 500  
 400  
 300  
 200  
 100  
 0

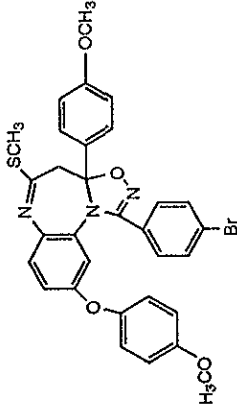
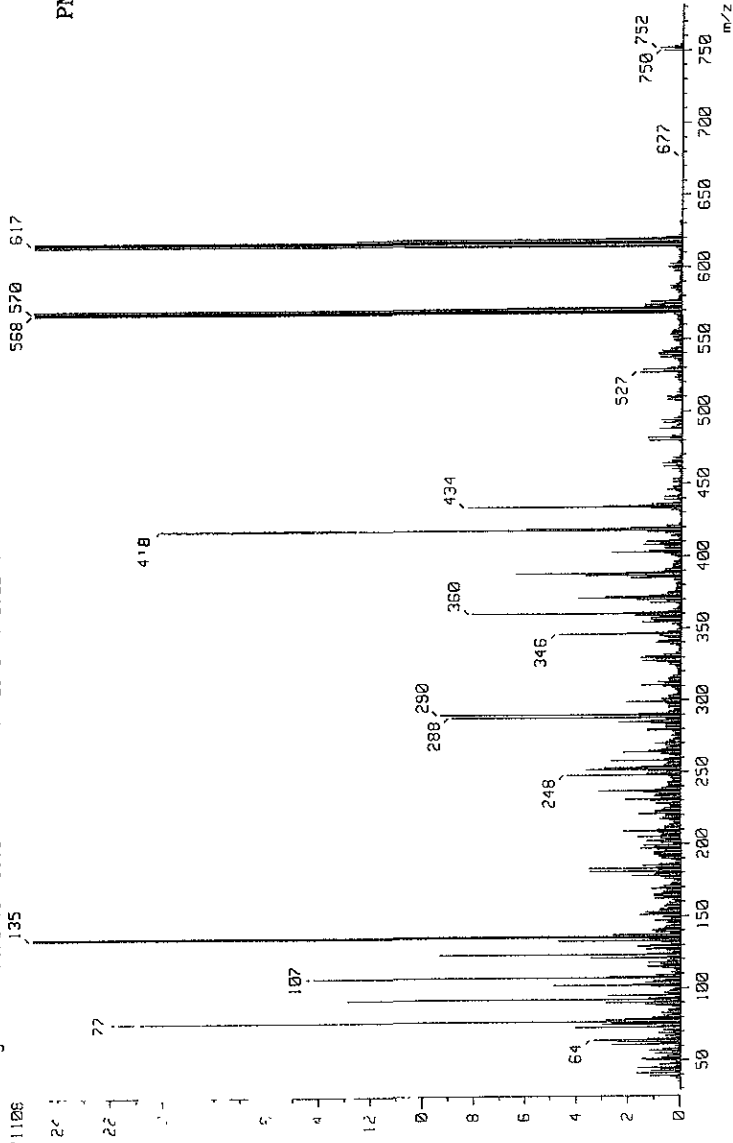


Espectro No. 4

[ Mass Spectrum ]

Date : 30-Sep-97 12:31  
Data : Cortes-C026  
Sample: EH-VIII-Bf  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 2.48 min Scan# : (65,119)  
BP : m/z 135,0000 Int. : 370,83  
Output: m/z range : 28 5292 to 781,8734  
971106

PM 615



Espectro No. 4 (aumentado)

C Mass Spectrum ]

Date : 10-Aug-97 11:35

Data : Cortes-6009

Sample : EH-VIII-4d

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 2.27 min

Scan# : (54,77)

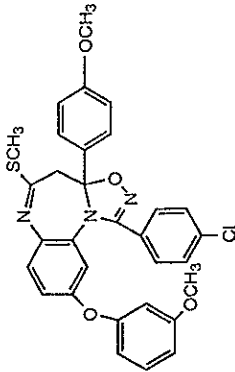
BP : m/z 135.0000

Int. : 1511.71

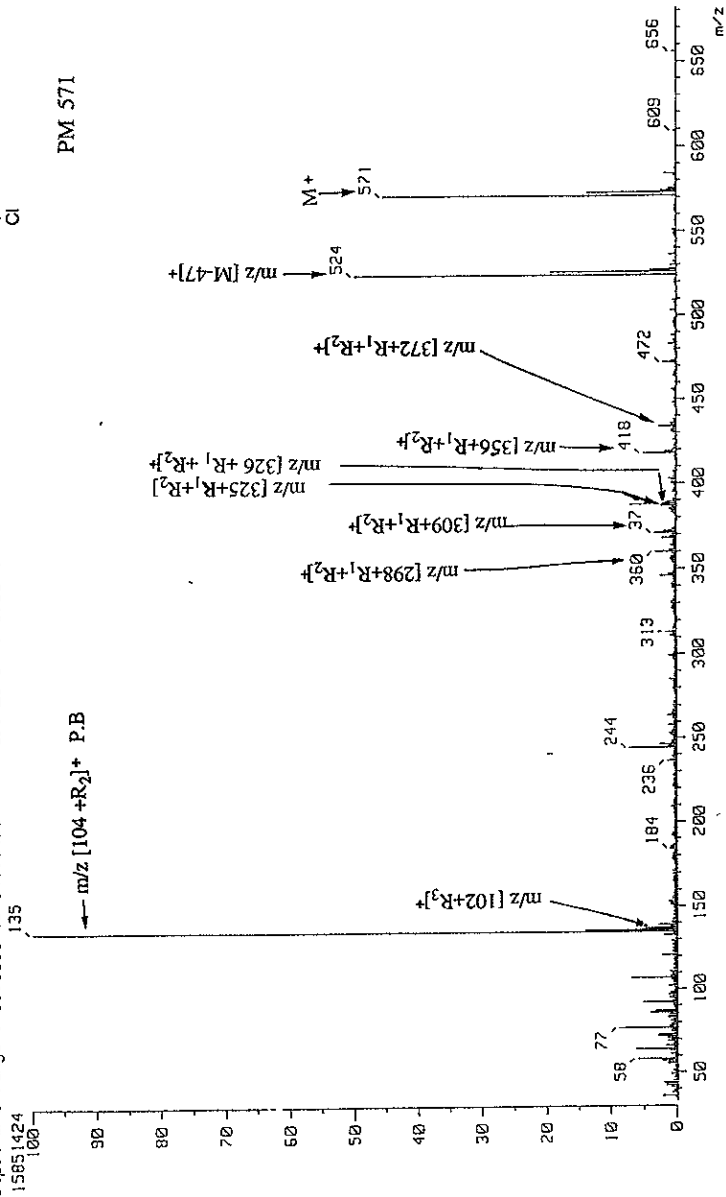
Output m/z range : 33.0000 to 611.6499

Cut Level : 0.00 %

Temp : 256.4 deg.C

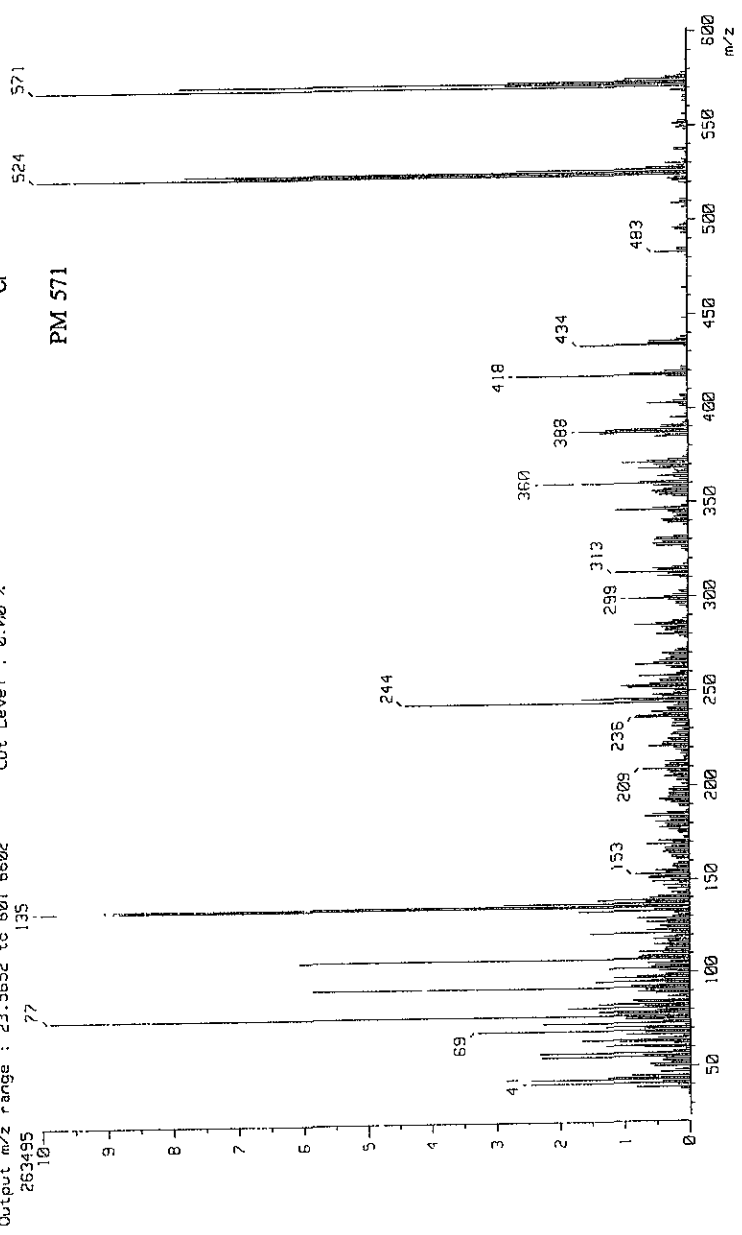
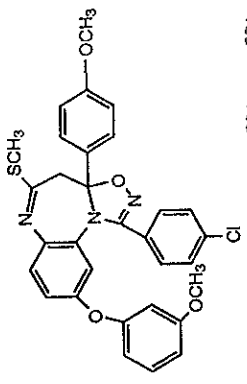


PM 571



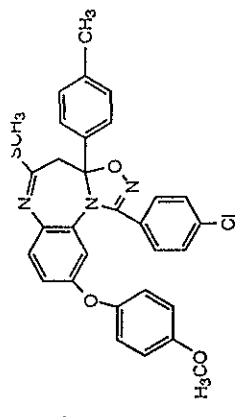
Espectro No. 5

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 02-Nov-97 22:27  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Sample: EH-VIII-4d  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 Scan# : (69,106)  
 RT : 2.11 min  
 Temp : 252.5 deg.C  
 BP : m/z 135 @200 Int. : 250,63  
 Output m/z range : 23.5652 to 601.6602  
 Cut Level : 0.10 %

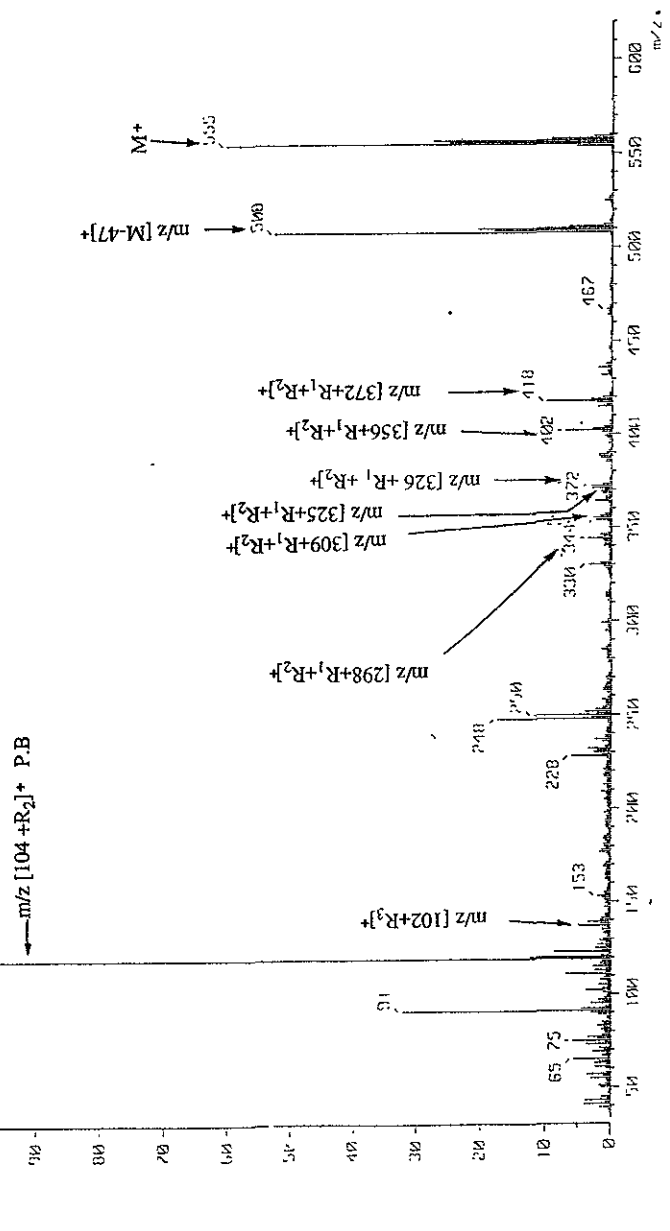


Espectro No. 5 (aumentado)

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 30-Sep-97 17:51  
 Data : Cart-4-[0]2  
 Sample: Cl1-VIII-10x1g-c  
 Note : -  
 Inlet : Direct  
 Ion Mode : L11  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 1.42 min Scan# : (41,77)  
 BP : m/z 119.0000 Int. : 211.52  
 Output m/z range : 33.0000 to 620.1000  
 Cut Level : 0.001 %

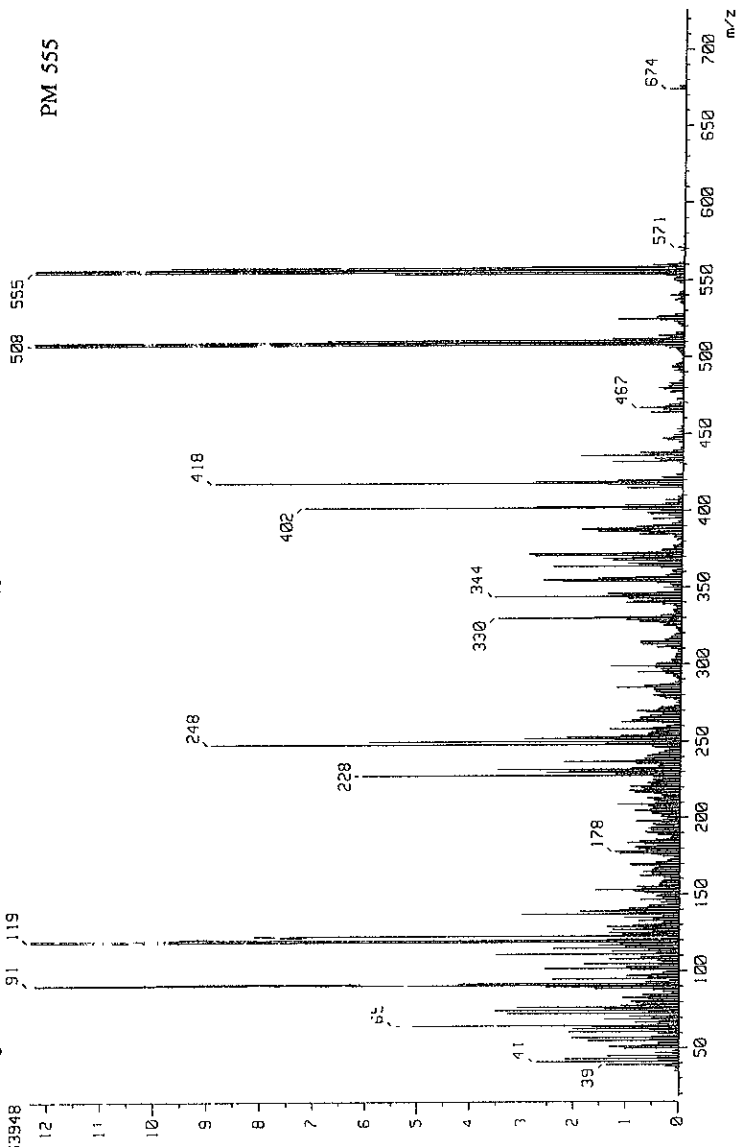
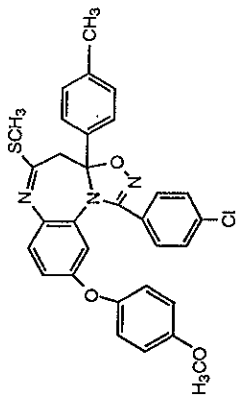


PM 555



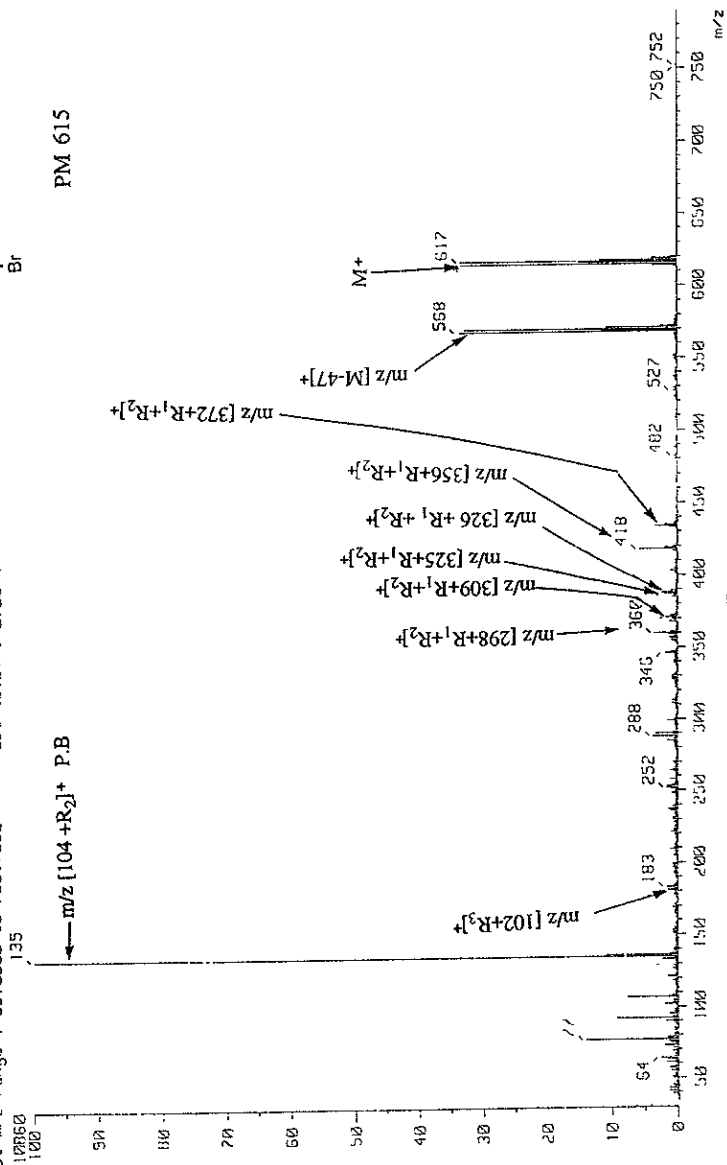
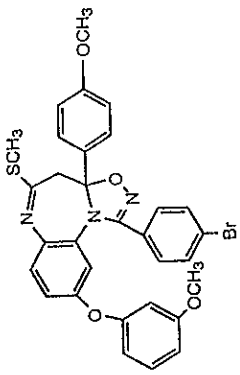
Espectro No. 6

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 30-Sep-97 12:51  
 Sample: EH-VIII-10efg-c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 1.62 min Scan# : (58,78)  
 BP : m/z 119.0000 Int. : 359.40  
 Output m/z range : 18.2974 to 726.1223  
 463948



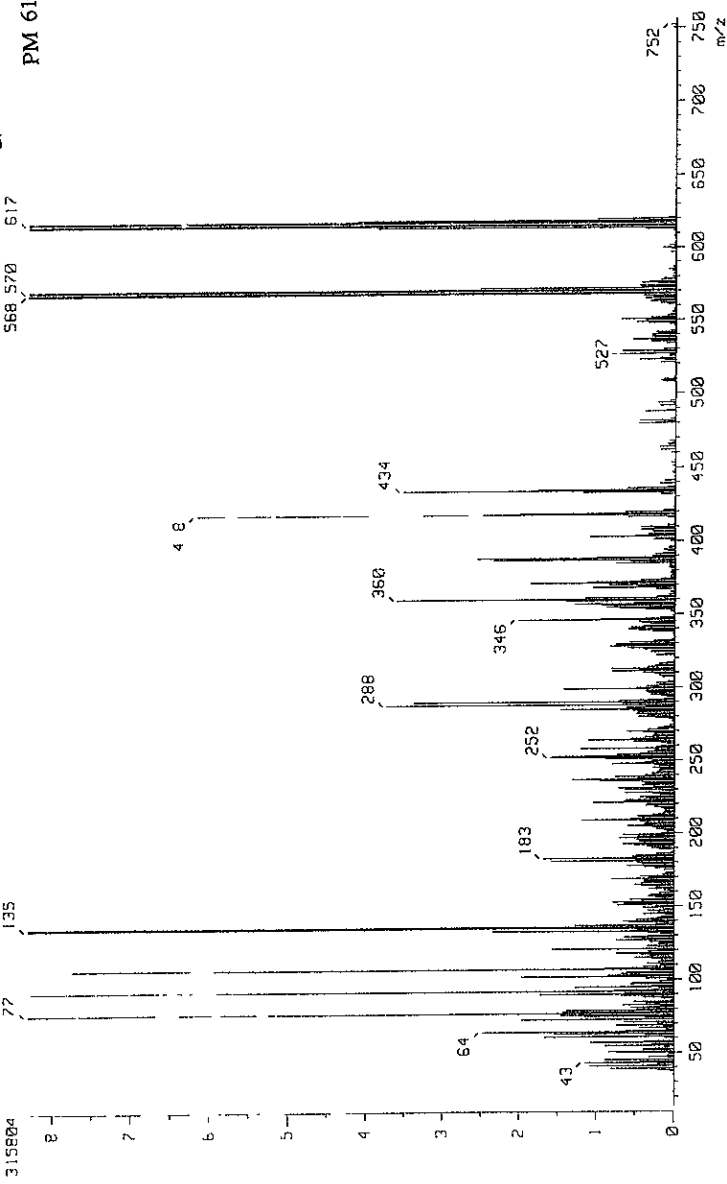
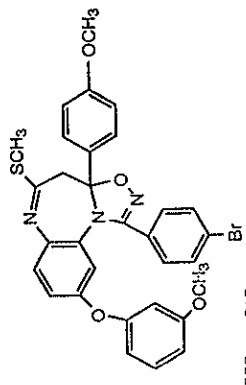
Espectro No. 6 (aumentado)

{ Mass Spectrum }  
 Date 30-Sep-97 12:38  
 Sample: CH-VIII-6gh-f  
 Note: -  
 Inlet: Direct  
 Ion Mode: EI+  
 Spectrum type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RI: 2.21 min  
 BP: m/z 135.0000  
 Output m/z range: 33.0000 to 789.7582  
 Temp: 275.5 deg.C  
 Int.: 277.60  
 Cut Level: 0.00 %



Espectro No. 7

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 30-Sep-97 12:38  
 Data : Cortes-E010  
 Sample: EH-VIII-5gn-f  
 Note : -  
 Inlet . Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 2.38 min Scan# : (87,110)  
 BP : m/z 135.0000 Int. : 362.17  
 Output m/z range : 13.1543 to 756.2567  
 315894



Espectro No. 7 (aumentado)



[ Mass Spectrum ]  
 Data : Cortes-E064  
 Sample: EH-VIII-2 Jk-a

Date : 30-Oct-97 21:09

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linear]

Scan# : (50,59)

RT : 1.42 min

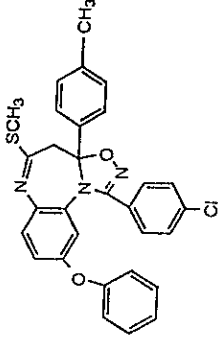
BP : m/z 119.0000 Int. : 1457.75

Output m/z range 33.0000 to 700.9955

15285644

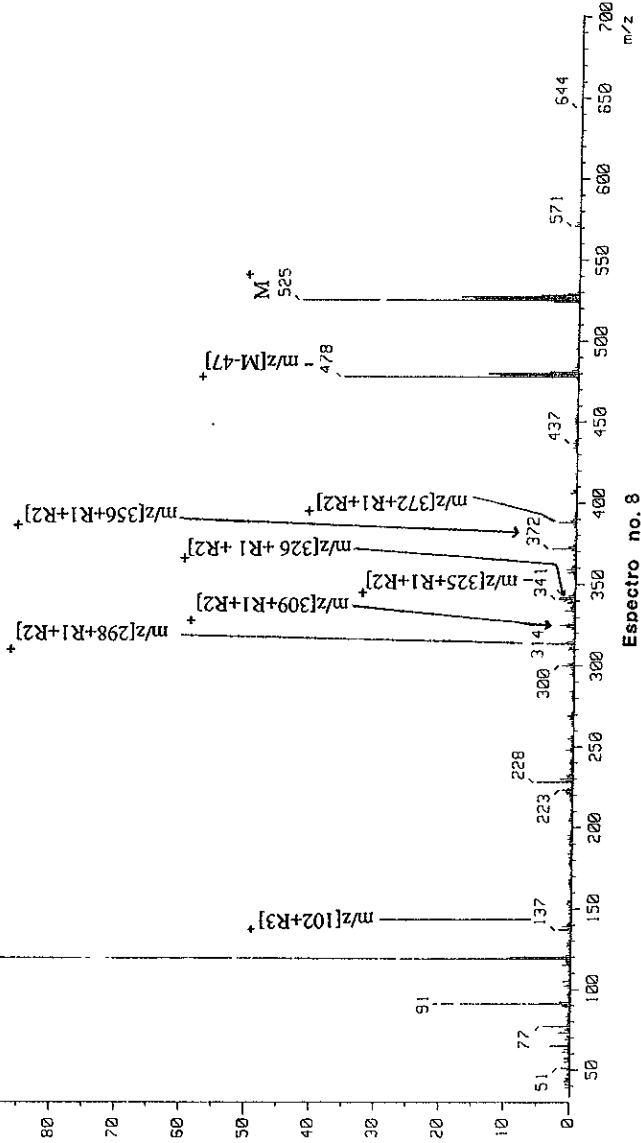
Temp : 234.2 deg.C

Cut Level : 0.00 %



PM 525

m/z[104+R2] P.B



Espectro no. 8

[ Mass Spectrum ]

Date : 02-Nov-97 06:47

Data : Cortes-E002

Sample : EH-VIII-4d

Note : --

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 571.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 0.57 min

Scan# : (2,7)

BP m/z 571.1654

Int. : 39.22

Temp : 195.6 deg C

Output m/z range : 0.0000 to 599.5500

Cut Level : 0.00 %

24670.16

1.00

12

90

72

60

50

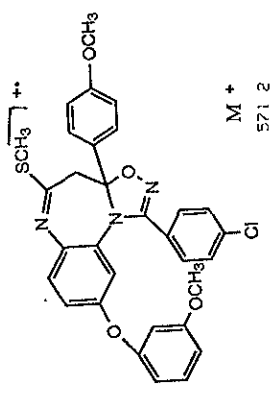
40

30

20

10

0



M+  
571.2

PM 571

387

388

418

434

371

350

134.6

524.2

m/z

Espectro No. 9

[ Mass Spectrum ]

Date : 02-Nov-97 23:57  
Data : Cortes-0003  
Sample: EH-VIII-4d

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 571.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

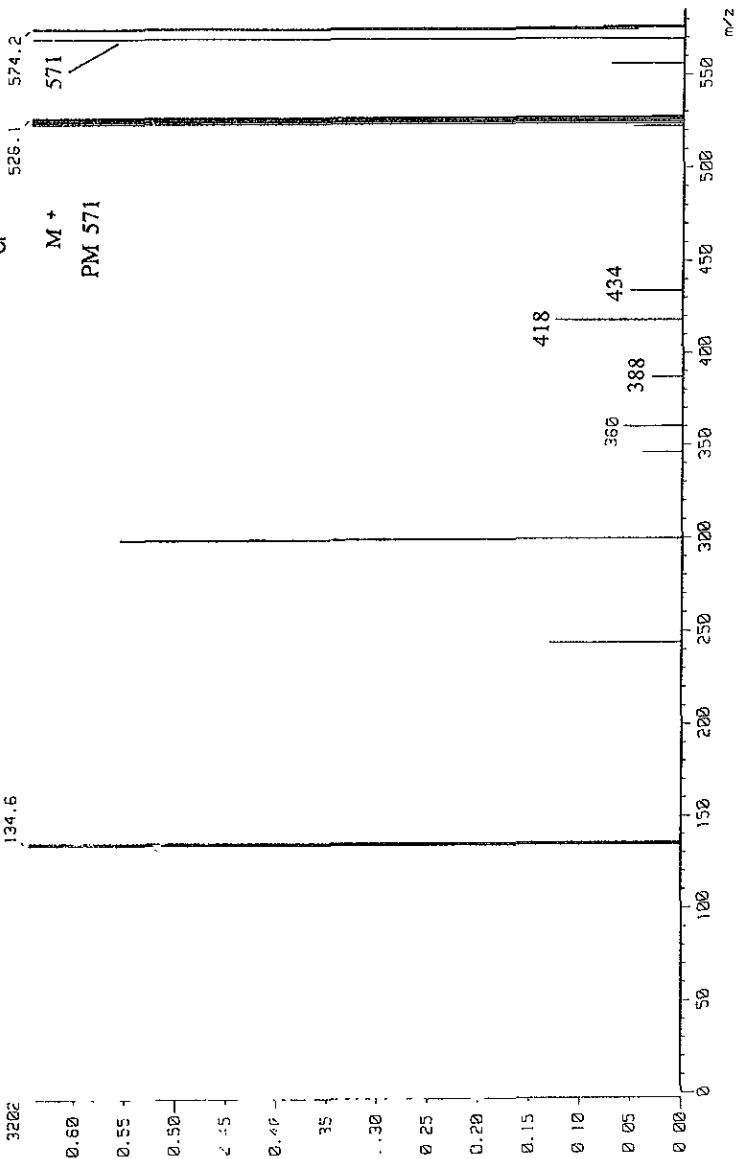
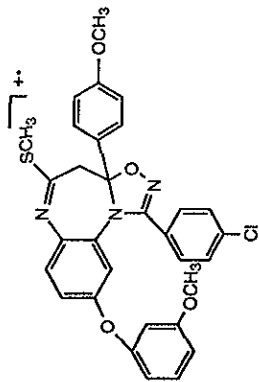
RI : 1.13 min Scan# : (2,15)

BP : m/z 571.1539 Int. : 3.39

Temp : 195.2 deg.C

Output m/z range : 0.0000 to 585.3204

Cut Level : 0.00 %

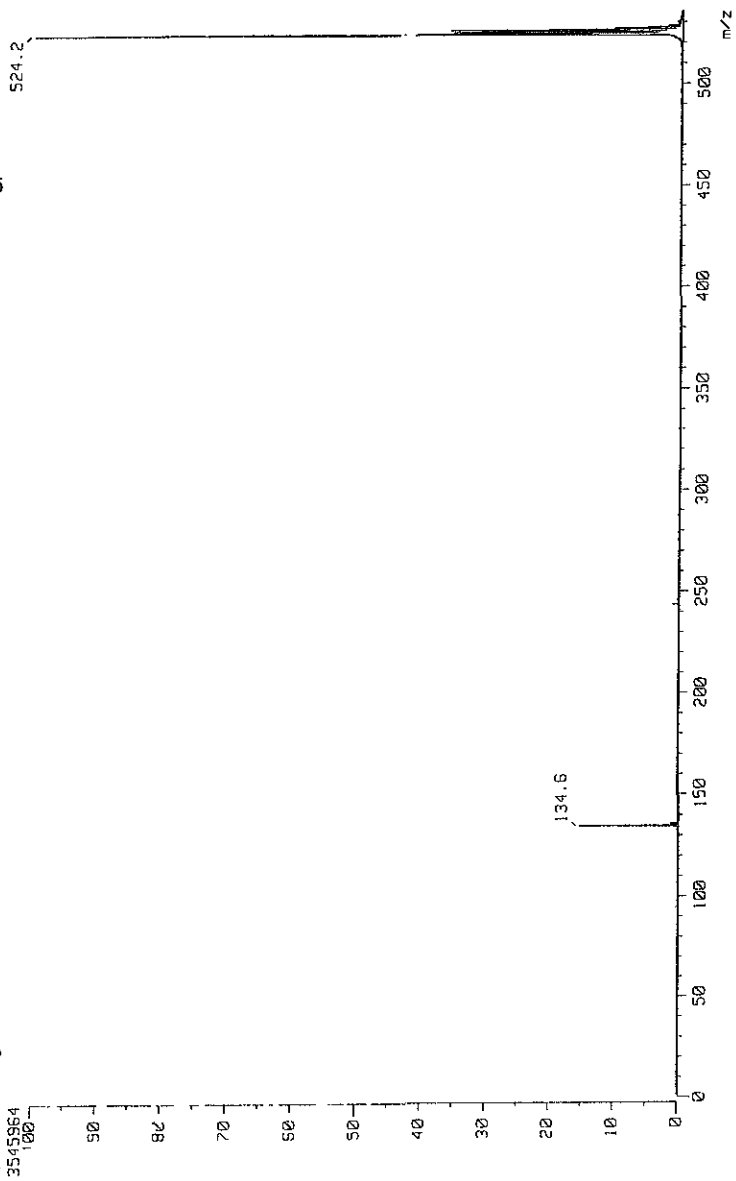
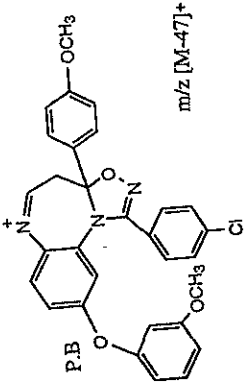


Espectro No. 9 (aumentado)

[ Mass Spectrum ]  
Data : Cortes-E002  
Sample: EH-VIII-4d

Date : 02-Nov-97 06:47

Note : -  
Inlet : Direct  
Spectrum Type : Product (m/z 524.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
RT : 1.61 min Scan# : (9,13)  
BP : m/z 524.1624 Int. : 67.63  
Output m/z range : 0.0000 to 535.5062  
Cut Level : 0.00 %



Espectro No. 10

[ Mass Spectrum ]

Date : 02-Nov-97 06.47

Data : Cortes-E002

Sample: EH-VIII-4d

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 418.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 2.49 min

Scan# : (14,19)

Temp : 196.9 deg.C

BP : m/z 418.1164

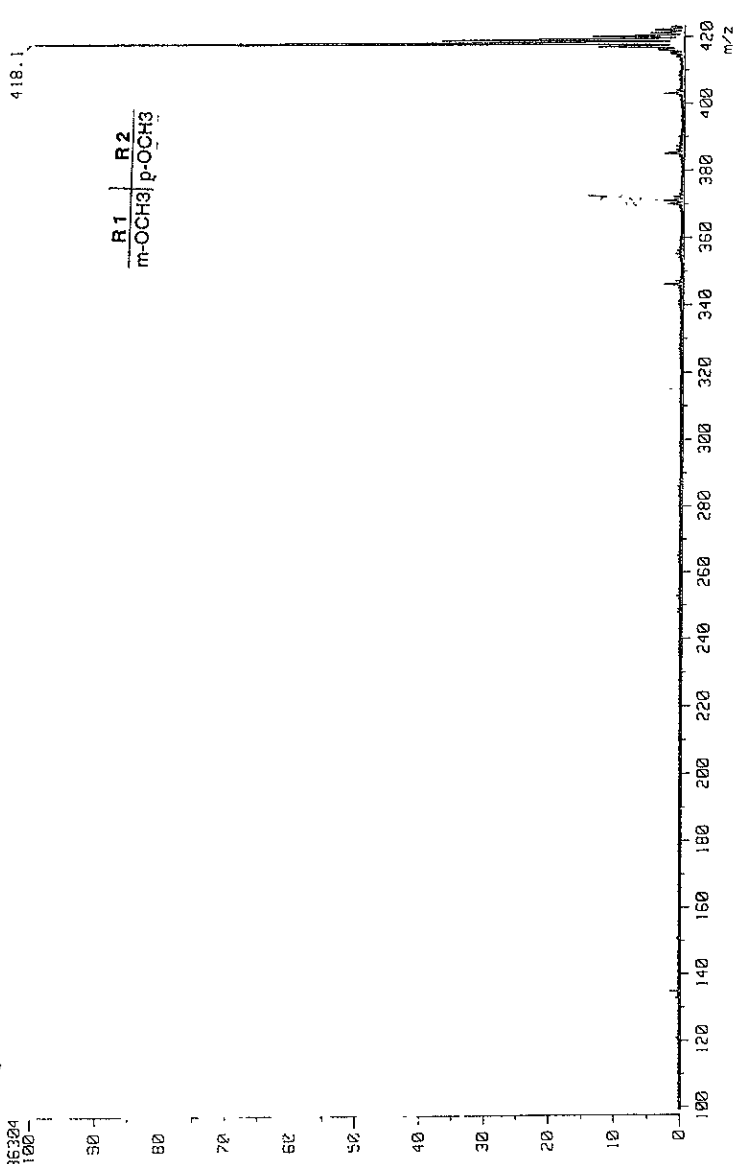
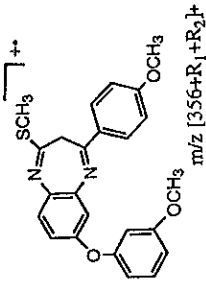
Int. : 7.89

Output m/z range : 98.9804 to 423.2715

Cut Level : 0.00 %

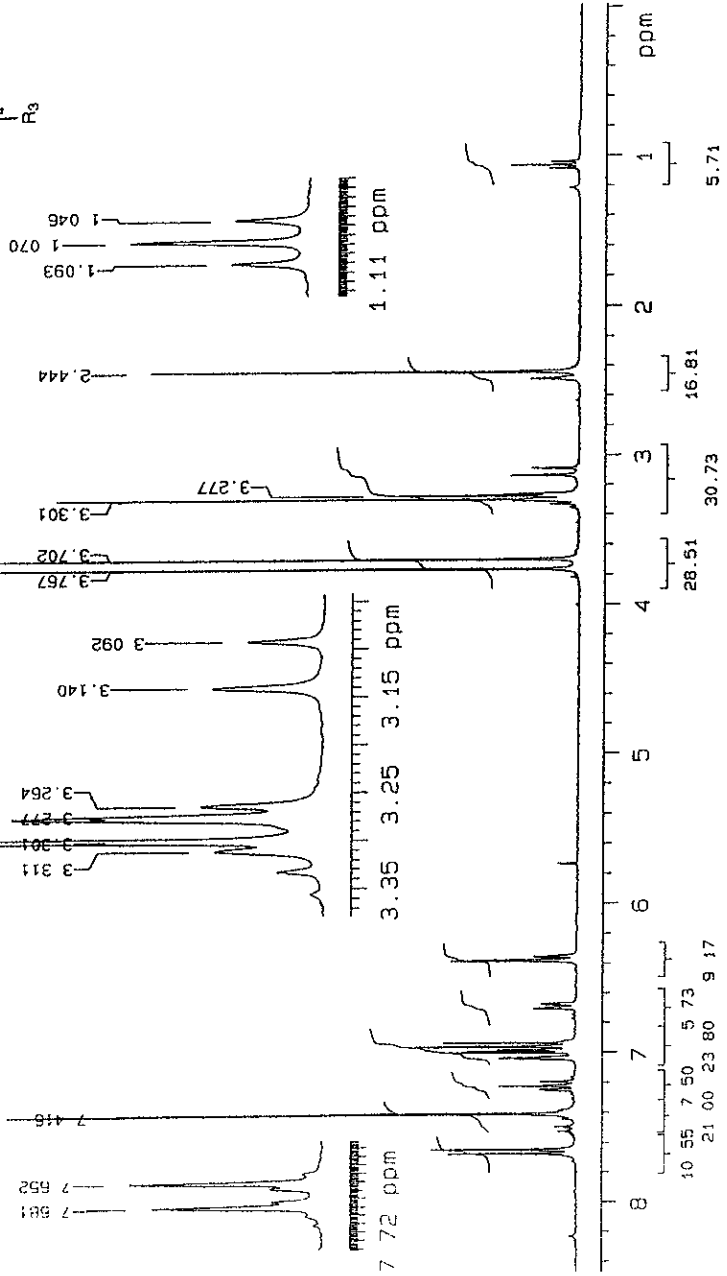
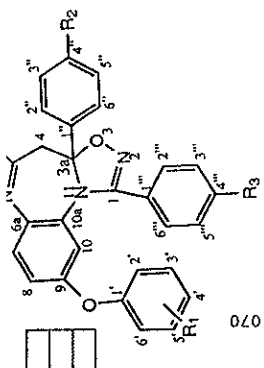
495304

180



U N A M Instituto de Quimica  
 Dr E Cortes EH-VIII-4d en DMSO  
 BGG  
 300 MHz

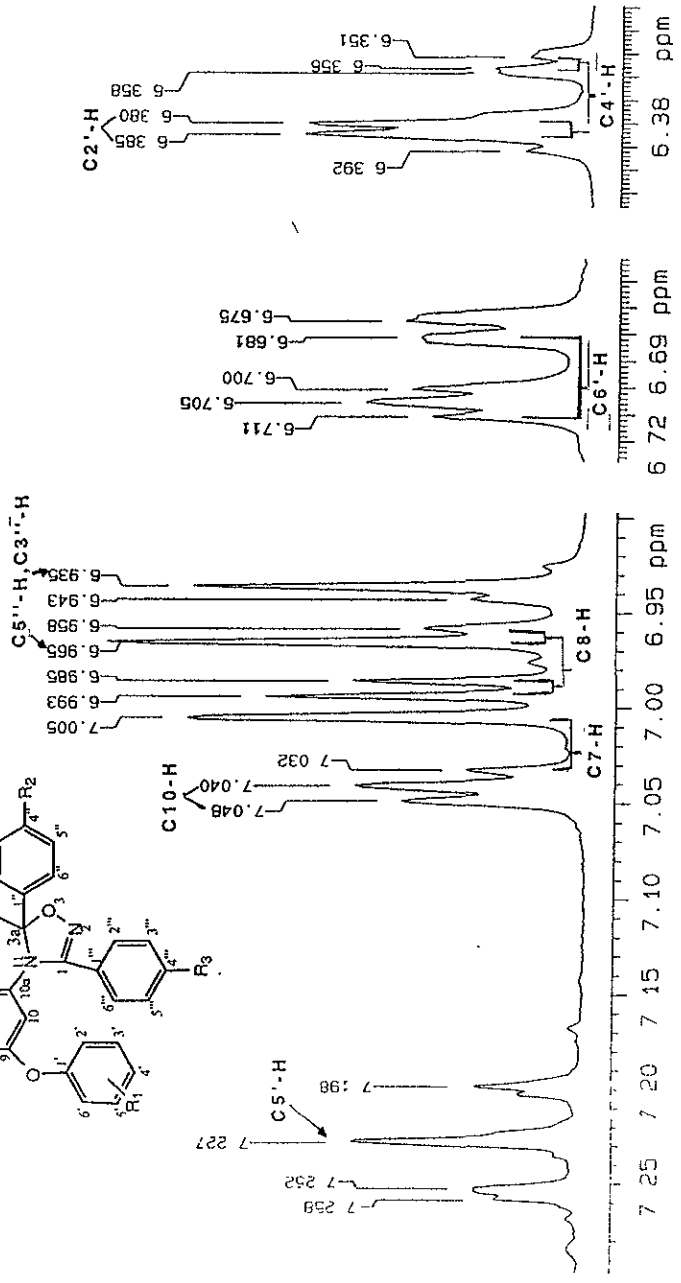
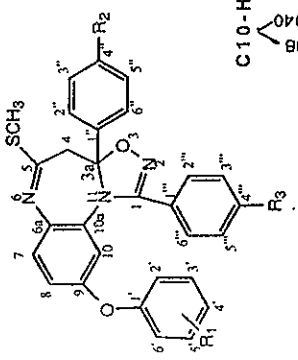
R1	m-OCH3
R2	p-OCH3
R3	p-Cl



Espectro No.12

R1	m-OCH3
R2	p-OCH3
R3	p-Cl

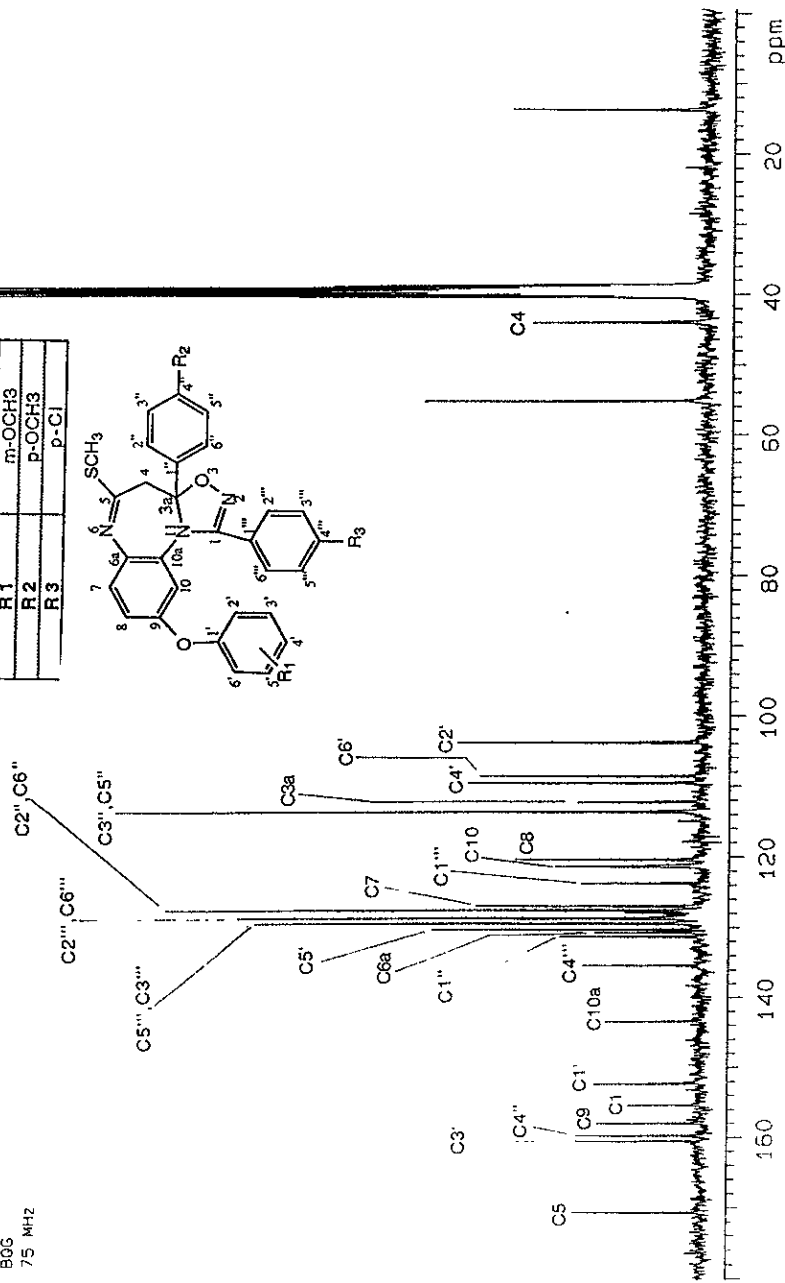
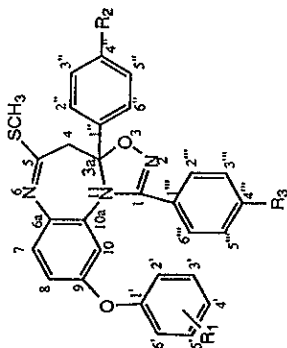
U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E Cortes EH-VIII-4d en DMSO  
 B06  
 300 MHz



Espectro No. 12 (aumentado)

U N A M Instituto de Química  
 Dr E Cortes EH-VIII-4d en DMSO  
 B06  
 75 MHz

R1	m-OCH3
R2	p-OCH3
R3	p-Cl

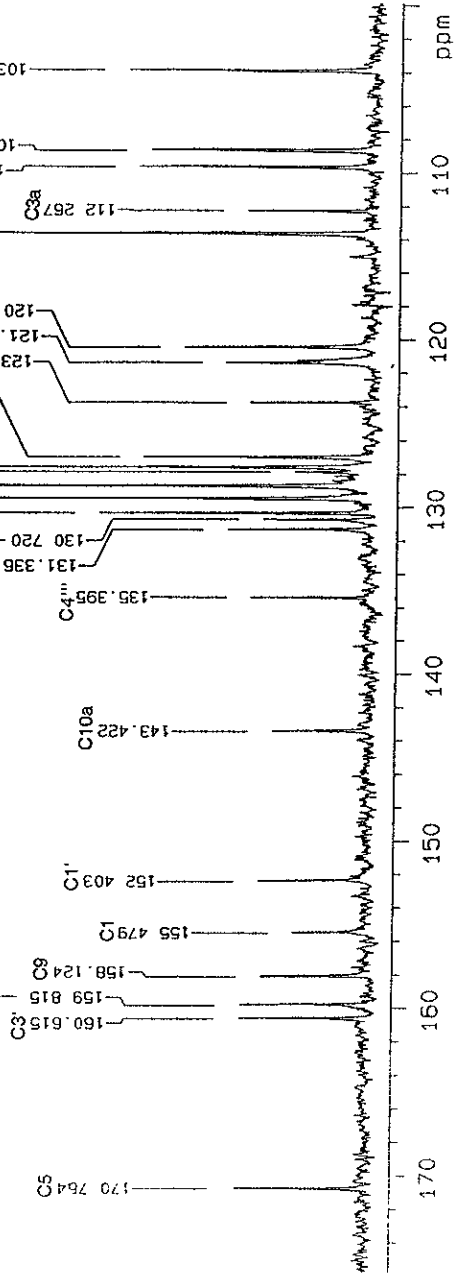
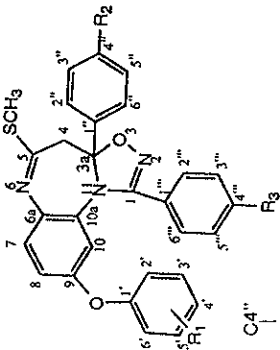


Espectro No. 13



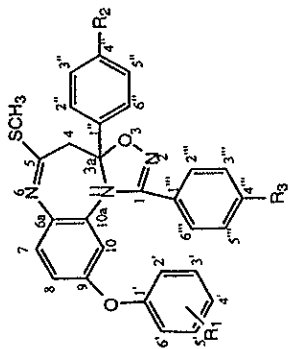
U N A M Instituto de Quimica  
 Dr E Cortes EH-VIII-40 en DMSO  
 B06  
 75 MHz

R1	m-OCH3
R2	p-OCH3
R3	p-Cl

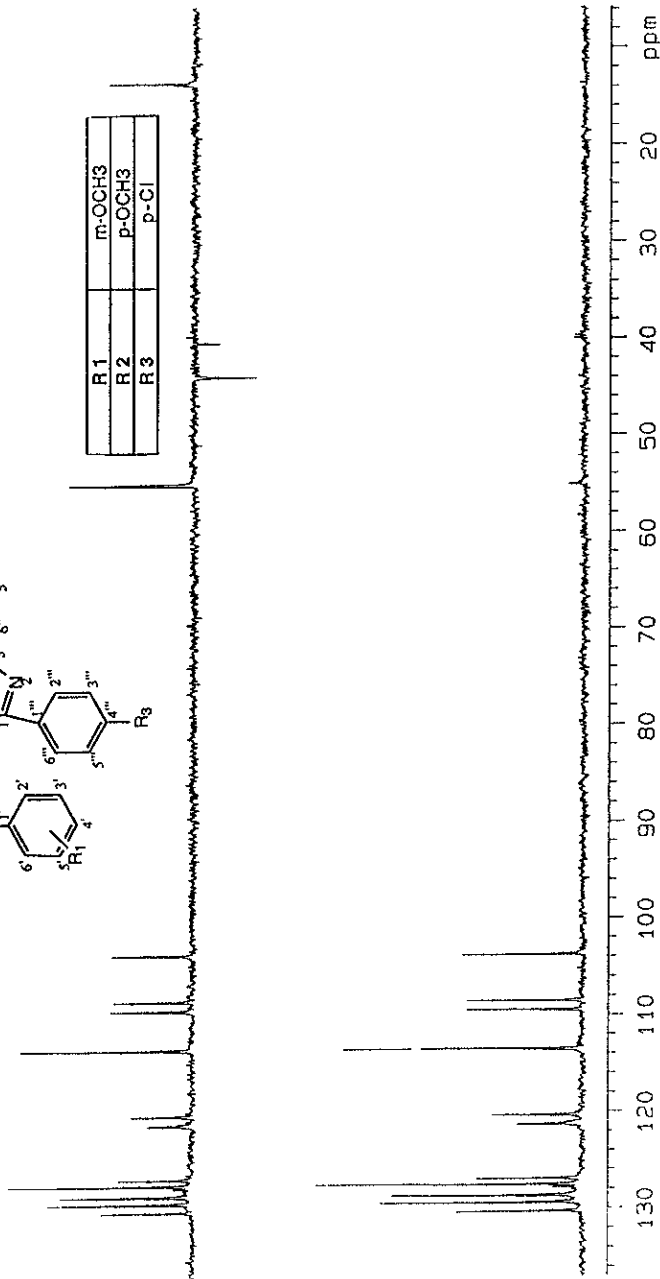


Espectro No. 13 (aumentado)

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr E Cortes EH-VIII-40 en DMSO  
 806  
 75 MHz

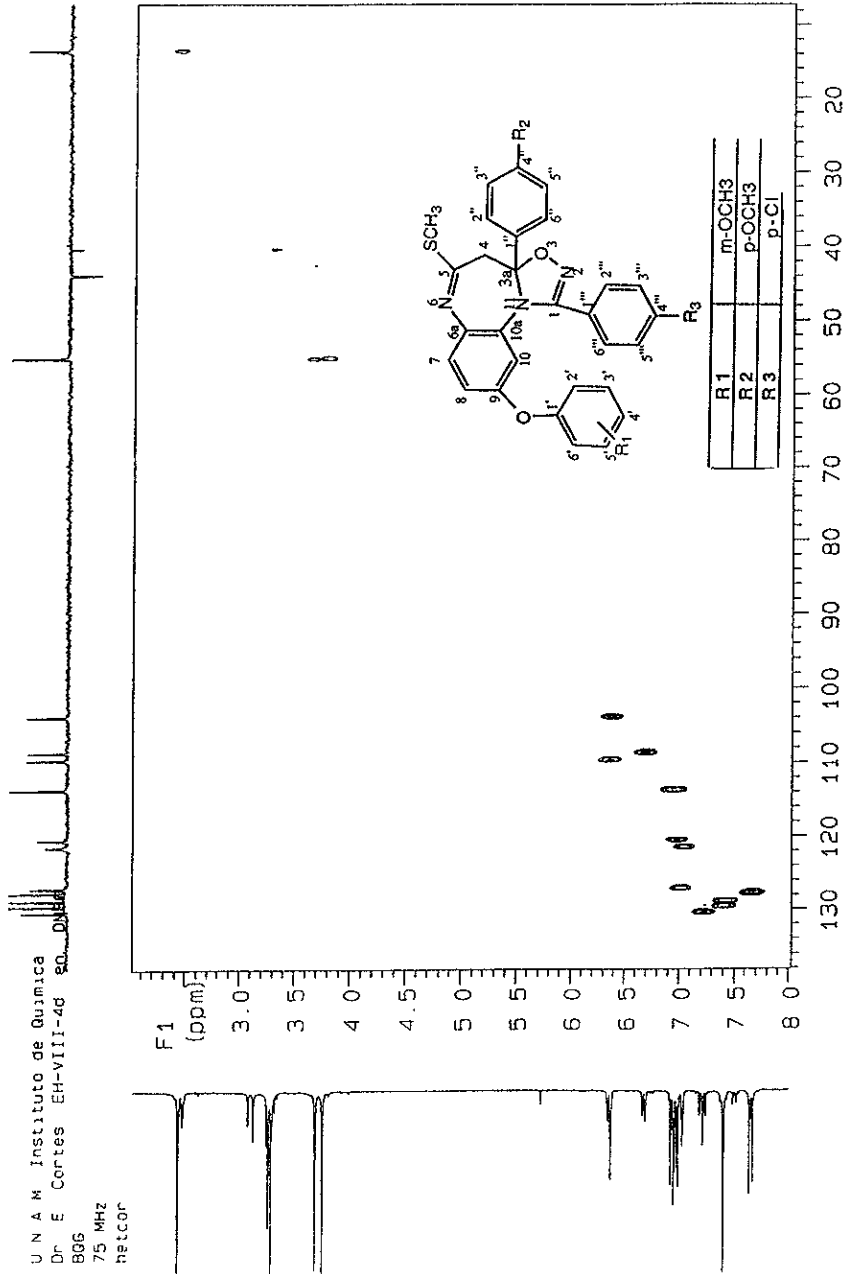


R 1	m-OCH <sub>3</sub>
R 2	p-OCH <sub>3</sub>
R 3	p-Cl



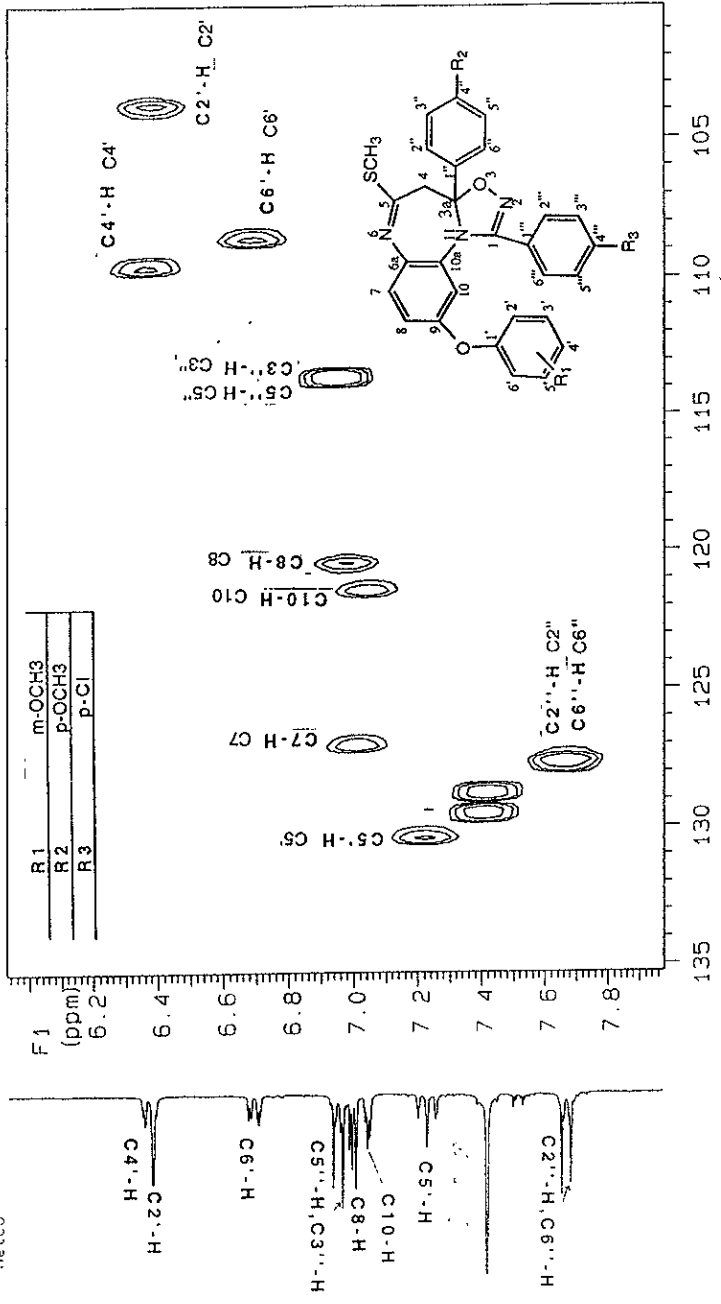
Espectro No. 14

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr E Cortes EH-VIII-4d SO. D.M.  
 B96  
 75 MHz  
 hstcor



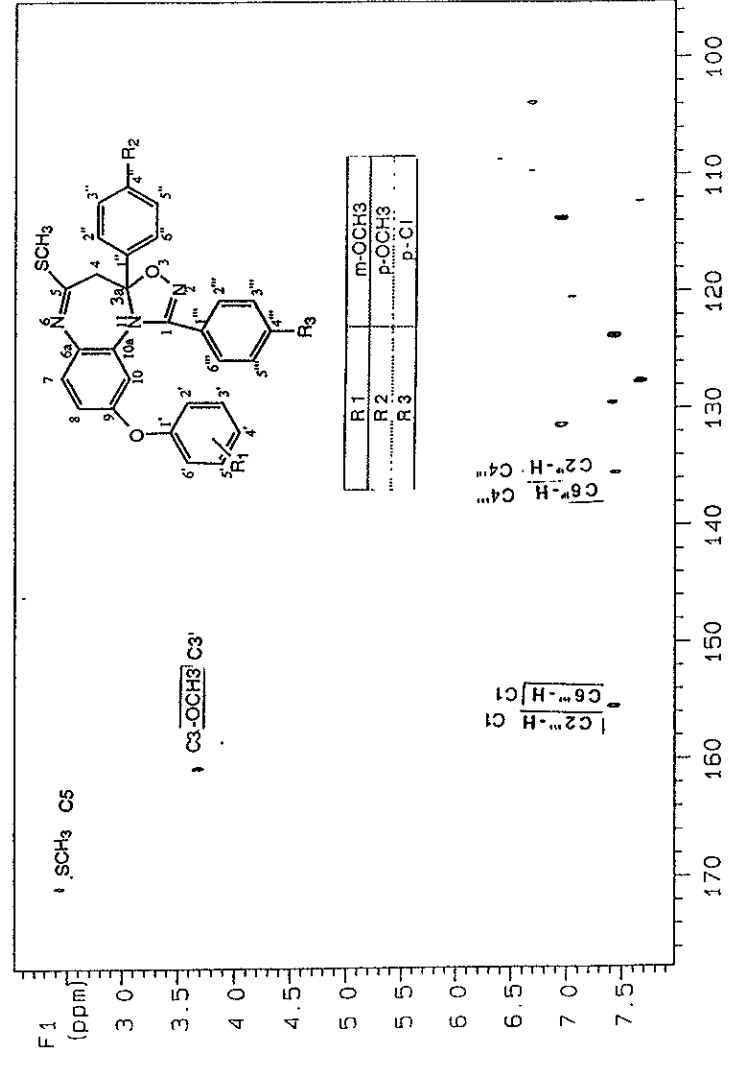
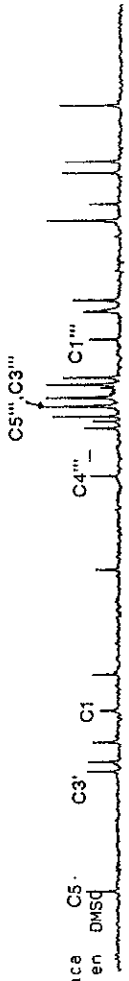
Espectro No. 15 F2 (ppm)

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr E Cortes EH-VIII-4d go. DMSO  
 B06  
 75 MHz  
 netcor



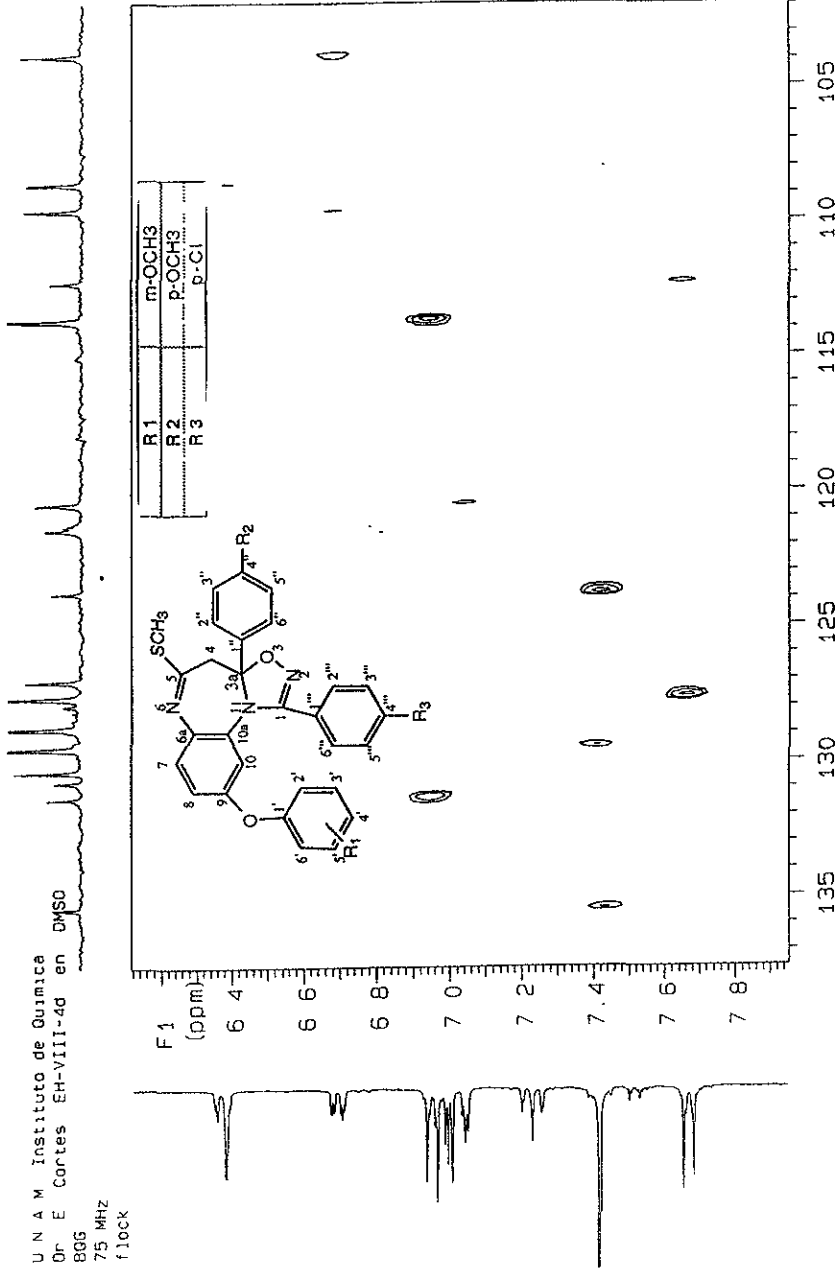
F2 (ppm)  
 Espectro No. 15 (aumentado)

U N A M Instituto de Quimica C5.  
 Dr E Cortes EH-VIII-4d en DMSd  
 B06  
 75 MHz  
 flock

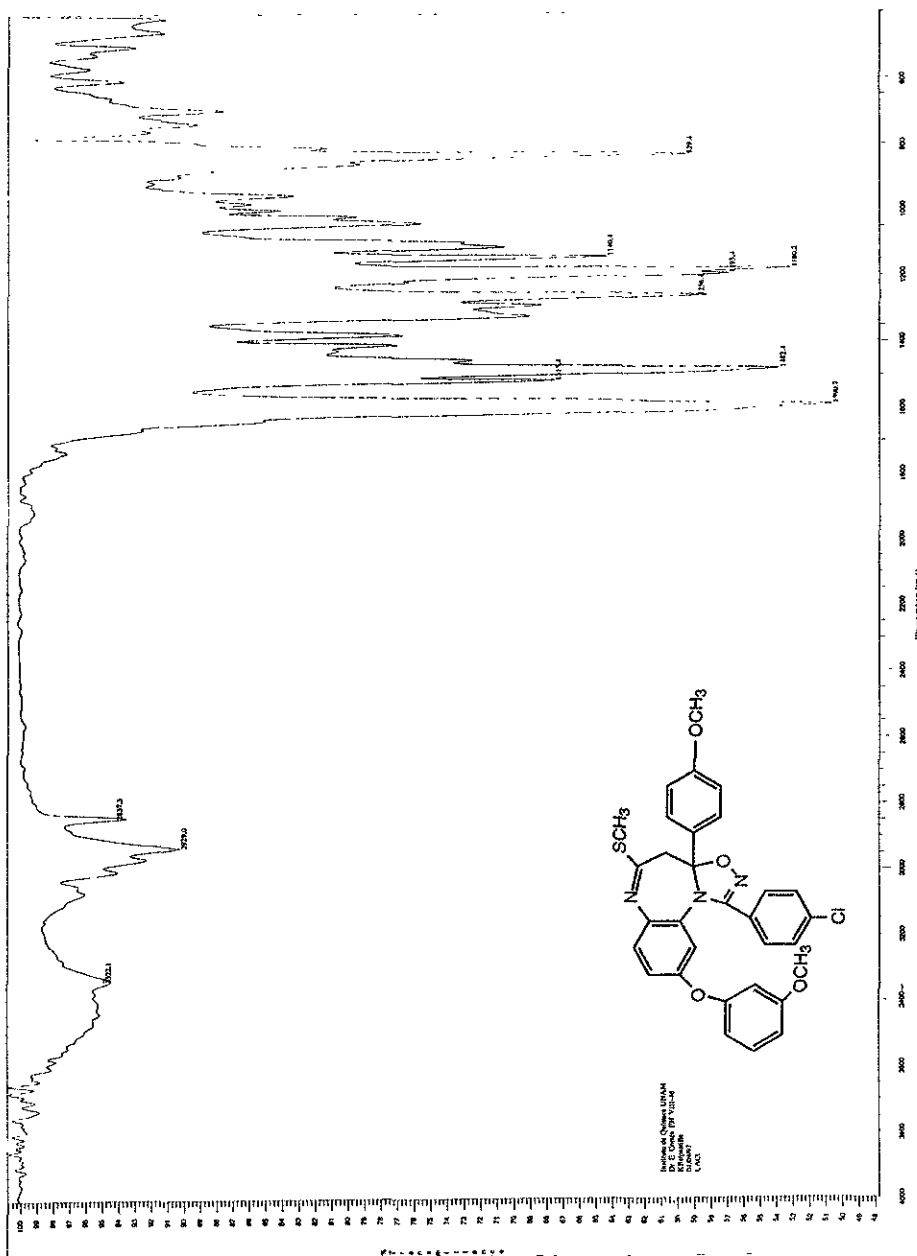


F2 (ppm)  
 Espectro No. 16

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E Cortes EH-VIII-4d en DMSO  
 806  
 75 MHz  
 f. lock



F2 (ppm)  
 Espectro No. 16 (aumentado)

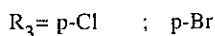
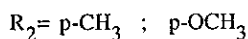
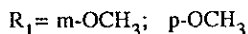


Espectro No. 17

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

Se llevó a cabo una nueva ruta de síntesis de ocho pasos a partir de 5-Cloro-2-Nitroanilina y fenoles sustituidos en posiciones meta y para, permiten la obtención de los derivados de 9-[(m-,p-)-R<sub>1</sub>-fenoxi]-5-tiometil-4H-1-[(p-R<sub>3</sub>)-fenil]-3-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a,4-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,5a][1,5]benzodiazepinas.



Se obtuvieron 8 nuevos derivados no descritos en la literatura, con posible actividad farmacológica, sobre el sistema nervioso central.

Sus estructuras se confirmaron por métodos espectroscópicos como: espectrometría de masas por impacto electrónico de baja y alta resolución, estudio de Collision-Induced Dissociation (CID), RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C e IR.

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 No. 11, se comprueba mediante el análisis CID y alta resolución, así como la composición y las masas exactas de los iones que forman parte del patrón general de fragmentación



El ión molecular presenta una abundancia relativa del 30-71% lo cual confirma su estabilidad como radical iónico.

Los fragmentos de mayor importancia para todos los derivados, son:  $M^+$ ,  $m/z [M-47]^+$ ,  $m/z [104+R_2]^+$  P.B.,  $m/z [102 + R_3]^+$ ,  $m/z [326 + R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [372+R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [326+R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [325 + R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [298+R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [356+R_1+R_2]^+$ ,  $m/z [309+R_1+R_2]^+$ . Sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos es variable.

## BIBLIOGRAFIA

1. C. Avendaño, Introducción a la Química Farmacéutica, 10, 398-411, 1988.
2. Burger's Medicinal Chemistry, 4a.ed., vol.3, "Antianxiety-Agents", 1981.
3. Goodman Y Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, (198), 1985
4. Bertran Katzung., Farmacología básica y clínica, (380) ,1989
5. Allen, R, Ann Rep. In. Med. Chem., 20, 318 (1985)
6. Ana María Mendoza "Síntesis y Espectrometría 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] benzodiazepi-nas", Tesis profesional, 1989.
7. Aversa M.C. /Ferlazzo, Giarnetto, Synthesis 230 (1986)
8. G. Capazzi., A. Chimirri, S. Grasso, G. Romeo and G. Zappia, Heterocycles, 23, 2051 (1985)

9. Chimirri A. Grasso S., Ottana R., Romeo G., valle G. and M. Zappala, Heterocycles, 26,2469 (1987)
10. Bartsch.H, Ercker T. J. Heterocyclic Chem. , 25,1151 ,(1988)
11. Chimirri A. Grasso S., Ottana R., Romeo G., valle G. and M. Zappala, Heterocycles , (27),1990 ,371
12. Hester J.B., Rudzik A.D., and Kambar B.V ,J.Med. Chem., 14,1078 (1971)
13. Gilman N.W. and R. I. Hetrocyclic Chem.,14 ,1171 (1977)
14. E. Cortés C. and A. Mendoza A. J. Heterocyclic Chem., 33, 1159 (1996)
15. E. Cortés C. , A. Mendoza A. and E. Díaz Spectroscopy letters, 29(7),1427-1436 (1996)