

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DERIVADOS DE LA 3,3-DIMETIL-2,3,4,5,10,11-HEXAHIDRO-8. [(O-; M-; P-)-METOXI-TIOFENIL]-11.[(O-;P-R1)-FENIL]-1H-DIBENZO-[B,E] [1,4]-DIAZEPIN-1-ONA."

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO
PRESENTA
ANA MARIA HERNANDEZ SANABRIA

ASESORES: DR. EDUARDO CORTES CORTES
DRA OLIVIA GARCIA MELLADO

Handwritten number 1153



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 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Síntesis y Espectroscopia de derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-, m-, p-)-metoxi-tiofenil]-11-[o-, p-R<sub>1</sub>]-fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona"

que presenta La pasante: Ana María Hernández Sanabria  
con número de cuenta: 9555621-3 para obtener el TITULO de:  
Química

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 9 de Marzo de 2000

PRESIDENTE	Dr. Eduardo Cortés Cortés	
VOCAL	Q. Rafael García Barrera	
SECRETARIO	Dr. Enrique Angeles Anguiano	
PRIMER SUPLENTE	Q. Sonia Rincón Arce	
SEGUNDO SUPLENTE	Q. José Guadalupe García Estrada	

*A TU MEMORIA TE EXTRAÑO  
(PAPI GRACIAS)*

## DEDICATORIAS

*A quien no nada más me dio la oportunidad de vivir, si no que también me ha dado la confianza, el apoyo y el amor para que ahora esto que era un sueño se haga realidad, GRACIAS MAMITA.*

*A Miguel, Isabel y Virginia quienes son parte de mí corazón para que esto los aliente a seguir adelante GRACIAS POR SU APOYO.*

*A la latosa de Miriam y a la seriedad de Chayo que en conjunto hacemos una muy buena combinación, este trabajo también es suyo.*

*A mis compañeros de Laboratorio: Conchita, Joel, Omar y Raúl quienes me brindaron su apoyo y amistad, a unos por sus asesorías flash y sus terapias y a otros por el trabajo manual que esto implicó GRACIAS.*

*A la Dra. Oli y al Doc que no nada mas me asesoraron para la realización de este trabajo si no que también me brindaron su amistad.*

*A Bri por su apoyo y comprensión para seguir siempre adelante.*

La presente tesis se realizó en el área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas en el Instituto de Química y en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. en Química Orgánica Olivia García Mellado y el Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, en el proyecto No. 127232E.

## INDICE

---

1.-	Introducción .....	1
2.-	Antecedentes	
2.1	Generalidades sobre benzodiazepinas.....	2
3.-	Métodos Espectroscópicos	
3.1	Generalidades.....	9
3.2	Espectroscopía de Infrarrojo.....	10
3.3	Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	11
3.4	RMN 2D (COSY, ATP y DEPT, HETCOR, NOESY, HMBC).....	14
3.5	Espectrometría de Masas.....	17
4.-	Objetivos.....	20
5.-	Parte Experimental.....	21
5.1	Metodología Experimental.....	23
6.-	Resultados	
6.1	Rendimientos y características físicas .....	27
6.2	Espectroscopía de Infrarrojo .....	28
6.3	RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	30
6.4	Espectrometría de Masas.....	40
7.-	Conclusiones.....	61
8.-	Apéndice.....	63
9.-	Referencias.....	91

# INTRODUCCION

En los últimos años la mayoría de la población vive en un constante estrés y de sensaciones de incomodidad, tensión, ansiedad y circunstancias variables, por ello la importancia de sintetizar nuevos fármacos que actúen como tranquilizantes o sedantes como son los compuestos benzodiazepínicos.

Las benzodiazepinas son el principal componente activo de una gran serie de fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Estos compuestos heterocíclicos tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina. Actualmente las benzodiazepinas son los fármacos con más prescripciones médicas para el tratamiento de la ansiedad, estados epilépticos o convulsivos y desordenes emocionales.

Tomando en cuenta la gran importancia que tienen este tipo de fármacos a nivel clínico, los cuales son destinados a una parte de la población mundial y que además de lo reportado en la literatura sobre compuestos benzodiazepínicos la más conocida y estudiada es la serie de las 1,4-benzodiazepinas, que son las que han presentado ser más activas farmacológicamente por lo que han dominado el mercado debido a su gran eficacia; por esto resulta de gran relevancia el estudio sobre nuevas rutas de síntesis orgánica con el fin de obtener nuevos compuestos benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica.

Dada la gran importancia analítica que representa la Espectrometría de Masas (EM) en la identificación de compuestos orgánicos, es utilizada como herramienta fundamental para la caracterización de los nuevos derivados mediante la elucidación del Patrón General de Fragmentación y sus mecanismos. El estudio de EM de los nuevos derivados incluye alta resolución y CID (Disociación por Colisión-Inducida). Además otras técnicas empleadas en la caracterización de los nuevos compuestos fué la espectroscopía de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como algunos experimentos bidimensionales como el COSY (Correlated Spectroscopy), APT (Attached Proton Test), DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer), HETCOR (Heteronuclear Correlation), NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy) y HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation).

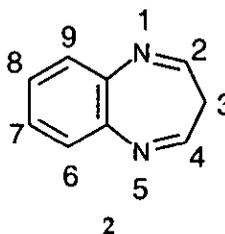
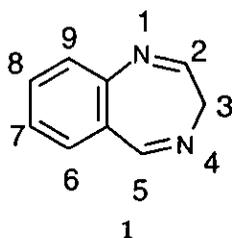
De tal manera el presente trabajo forma parte de un programa de estudio dirigido hacia la síntesis y determinación de propiedades espectroscópicas de nuevos compuestos 1,4-benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica.

# ANTECEDENTES

## 2. Generalidades sobre benzodiazepinas.

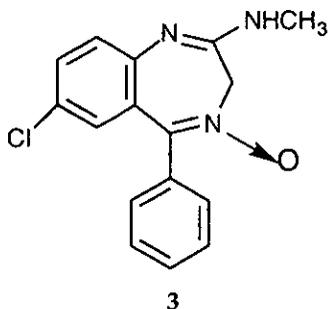
Las benzodiazepinas son el componente activo de una gran serie de fármacos que tiene actividad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Son compuestos heterocíclicos que tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina.

Ahora bien, dependiendo de la posición del átomo de nitrógeno en el anillo diazepínico tendremos de las más importantes, a dos tipos de benzodiazepinas las 1,4-benzodiazepinas (1) y las 1,5-benzodiazepinas (2), siendo las primeras las que han presentado ser más activas farmacológicamente por lo que han dominado el mercado debido a su gran eficacia<sup>1</sup>.



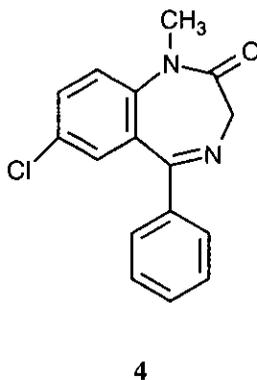
La historia de las benzodiazepinas comienza con la síntesis casual del primer compuesto con propiedades farmacológicas superiores a agentes terapéuticos tranquilizantes, este primer compuesto activo fué sintetizado en 1955 por L.H. Sterbach y Reeder<sup>2</sup>, el cual fué obtenido al tratar la N-oxiquinaxolina con metilamina, para obtener el clordiazepóxido, cuando su perfil farmacológico fue determinado en 1957, cuando el Dr. Lowell Randal informó los resultados de las propiedades sedantes y tranquilizantes de este nuevo compuesto que clasificado posteriormente como 1,4-benzodiazepina.

Para 1960, dos años y medio después de los primeros estudios farmacológicos sobre el clordiazepóxido se presentó comercialmente en el mercado de Estados Unidos de Norteamérica (U.S.A.) bajo el nombre de Librium (3). Este fármaco con propiedades tranquilizantes (ansiolítico) es utilizado por miles de pacientes.<sup>3-4</sup>

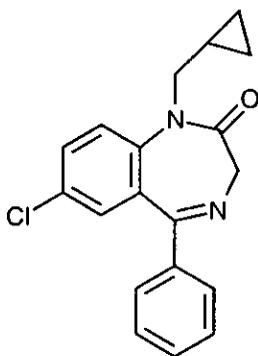


Sternbach no sólo encontró un fármaco más efectivo que muchos de los tranquilizantes existentes en el mercado, sino que abrió una amplia e intensa línea de investigación basada en la modificación molecular del compuesto benzodiazepínico.

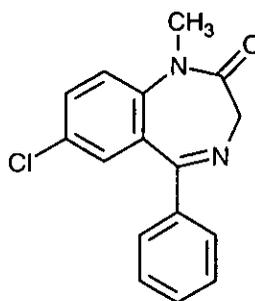
Después de la introducción del Librium en el mercado mundial con una gran aceptación, surgen otros compuestos benzodiazepínicos activos, siendo el más importante en la serie de las 1,4-benzodiazepinas el diazepam (4), que actúa como ansiolítico, hipnótico, relajante muscular y sedante.<sup>5-10</sup>



El diazepam (6) (la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona) fue significativamente más potente que el clordiazepóxido. Estudios posteriores han dado como resultado una gran variedad de compuestos sintetizados, como es el caso del prazeopan (5) sintetizado mediante la alquilación del desmetildiazepam, usando hidruro de sodio y bromuro de ciclopropil metilo, el cual resultó ser activo como ansiolítico, relajante muscular y tranquilizante.<sup>11</sup>

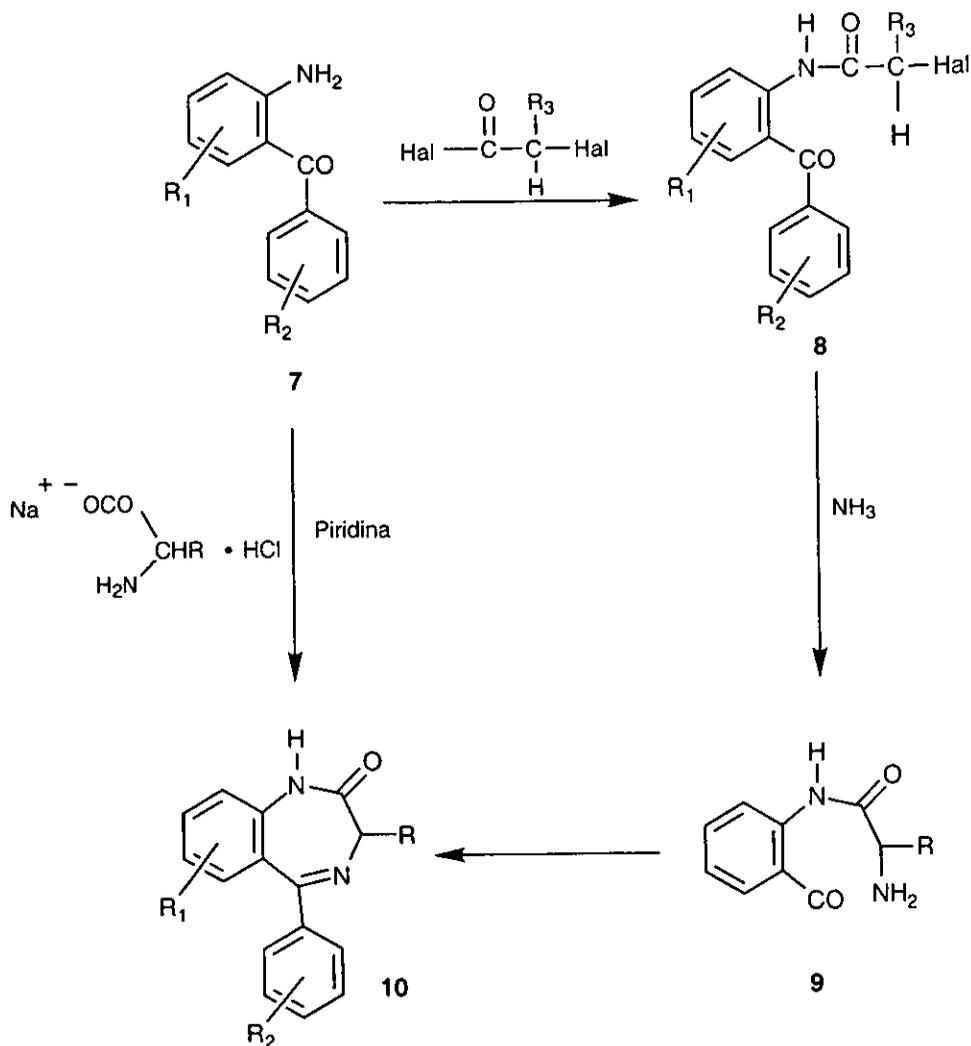


5

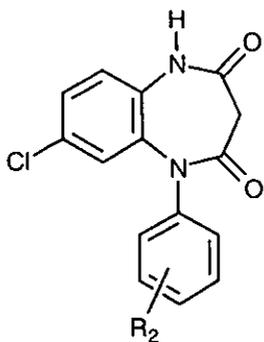


6

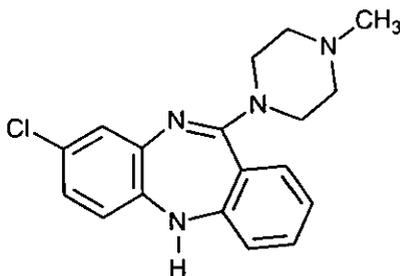
Los compuestos 1,4-benzodiazepín-2-ona fueron sintetizados principalmente por dos métodos,<sup>8</sup> y en ambos casos la o-aminobenzofenona con diferentes sustituyentes fue utilizada como reactivo inicial. El tratamiento de una aminobenzofenona sustituida (7) con halogenuro de haloacetilo forma el compuesto (8) que al reaccionar con amoníaco produce la benzodiazepina (10) vía el aminoderivado (9). El otro método involucra el tratamiento de la aminobenzofenona (7) con el clorohidrato de aminoácido en piridina para formar directamente el derivado (10). El primer método generalmente da mejores rendimientos, pero el segundo método es ideal para benzodiazepinas con sustituyentes en la posición 3, dado que muchos  $\alpha$ -aminoácidos con gran variedad de sustituyentes en el carbono  $\alpha$  están comercialmente disponibles.



Una de las muchas variaciones estructurales llevadas a cabo sobre las 1,4-benzodiazepinas fué el cambio de posición de uno de los nitrógenos del anillo diazepínico a un átomo de carbono adyacente al anillo bencénico para formar las 1,5-benzodiazepinas. Un ejemplo de las 1,5-benzodiazepinas farmacológicamente activas son el clobazam (**11**) y la clozapina (**12**) que presenta actividad neuroléptica (sedante y ansiolítico), y fué sintetizada en 1972 por K.H. Weber.<sup>12</sup>



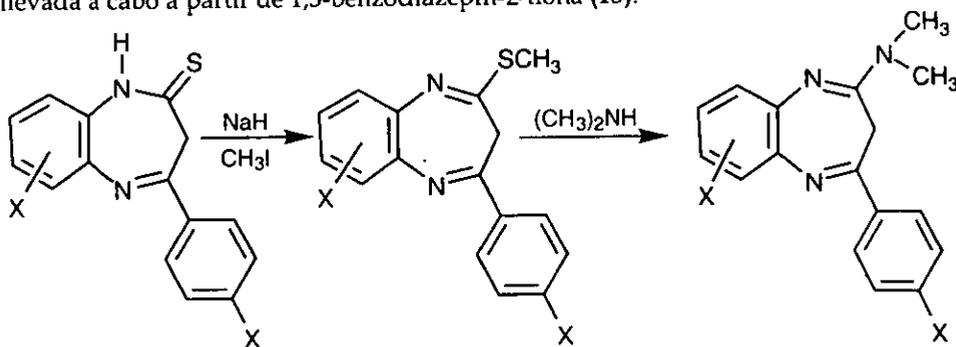
11



12

La clozapina<sup>13</sup> es un ejemplo de una nueva clase de dibenzodiazepinas neurolépticas, con menores efectos secundarios en los humanos. Esto ha provocado la búsqueda de nuevas drogas psicotrópicas, comparadas con drogas estándar o como la clorpromazina, debido a que la clozapina no se parece estructuralmente a otros agentes psicotrópicos clínicamente activos, esto es interesante, ya que en 1,4- y 1,5-benzodiazepinas, una porción de ellas está contenida en la clozapina (12).

Años más tarde, Ellefson propone entonces la síntesis de una serie de derivados 1,5-benzodiazepinas (15) que contienen en su estructura básica la combinación de la clozapina y de las 1,4-benzodiazepinas activas. La síntesis de estos derivados fue llevada a cabo a partir de 1,5-benzodiazepín-2-tiona (13).<sup>14</sup>



13

14

15

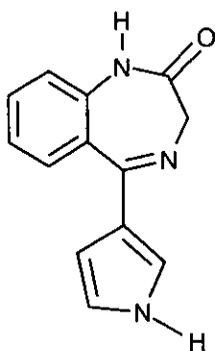
Aunque los resultados farmacológicos indicaron un ligero decremento de la actividad neurológica respecto a la clozapina, no se ha dejado de lado la posibilidad de encontrar análogos iguales o más efectivos.

A pesar de la gran importancia farmacológica de las benzodiazepinas y de los grandes avances que ha tenido la Espectrometría de Masas en los últimos años, existen hasta el momento muy pocos estudios sobre las 1,4-benzodiazepinas, donde la Espectrometría de Masas es necesaria como un medio analítico para la elucidación de la estructura de nuevos compuestos.

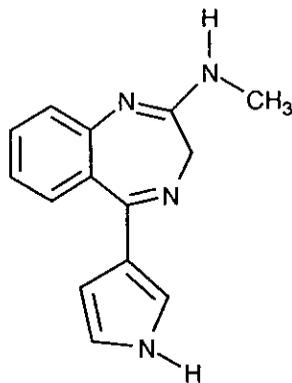
Existe un gran número de trabajos de diferenciación por Espectrometría de Masas de isómeros de compuestos orgánicos, pero aún no existen reportes de diferenciación de isómeros de compuestos 1,4-benzodiazepínicos.

Sin embargo se ha continuado con la búsqueda de nuevos compuestos que nos proporcione más información sobre su comportamiento bajo la técnica de Espectrometría de Masas. En años recientes, E. Cortés<sup>15-22</sup> ha reportado nuevas series de compuestos benzodiazepínicos con posible actividad farmacológica sobre el Sistema Nervioso Central. Entre ellas destacan benzodiazepinas con anillos fusionados a diferentes caras del anillo diazepínico, el uso de una gran variedad de sustituyentes así como la combinación de estructuras con diferentes actividades farmacológicas.

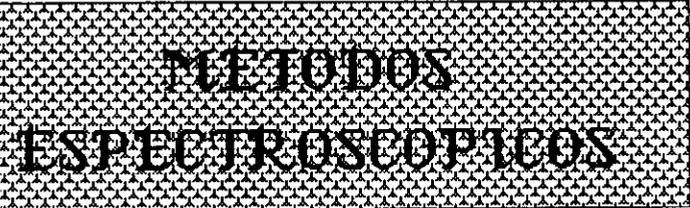
Otras benzodiazepinas que últimamente han recibido especial interés son aquellas estructuras semejantes a los compuestos (16) y (17). Estos últimos son antagonistas de la VIH-tat y actualmente están siendo evaluadas en terapias para el tratamiento del SIDA.<sup>23-26</sup>



16



17



**MÉTODOS  
ESPECTROSCÓPICOS**

### 3.1 Generalidades

La Espectroscopía es la medida e interpretación de la radiación electromagnética absorbida o emitida por átomos, moléculas u otras especies químicas. La espectroscopía se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda. Por consiguiente, es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.<sup>27</sup>

Estas diferentes radiaciones al interactuar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares que son la representación gráfica o fotográfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación. De esta representación es posible obtener información detallada sobre la estructura de las moléculas, simetría molecular, distancias de enlace, ángulo de enlace, distribuciones electrónicas, fuerzas de enlace, procesos intra e intermoleculares.

La espectroscopía se divide en dos clases: Emisión y Absorción. Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o de frecuencia mediante un espectrógrafo o espectrómetro. Los espectros de absorción se obtiene por irradiación de una muestra como una película, con radiación continua determinando la diferencia en las intensidades de los haces incidentes y transmitidos.

Con la espectroscopía se estudia también diferentes tipos de partículas cuya separación se consigue por su distinta energía, masa u otras propiedades. Por ejemplo la Espectrometría de Masas, donde se obtienen espectros de iones atómicos, moleculares o fragmentos de acuerdo con su relación masa a carga, mientras que en la espectroscopía de rayos  $\beta$  se determina el contenido de energía de los electrones emitidos por los núcleos activados. Estos métodos espectroscópicos de análisis orgánico son de gran aplicación ya que tan sólo se necesita de una mínima cantidad de muestra (30 mg) para realizar el análisis y esto en tiempos muy cortos. Lo más importante de estas metodologías es la cantidad de información estructural que proporcionan y que además se pueden derivar algunas técnicas de cuantificación directa en mezclas.<sup>28-32</sup>

### 3.2 Espectroscopía de Infrarrojo

La radiación del Infrarrojo (IR) se refiere en forma exclusiva al espectro electromagnético de longitud de onda más larga que la radiación visible y de longitud más corta que la radiación de microondas y comprende de 2.5 a 15  $\mu$  (4,000 a 660  $\text{cm}^{-1}$ ) el espectro obtenido en este intervalo se le da el nombre de "Espectro de Infrarrojo" y en su forma usual es un plano de dos intensidades contra longitudes de onda o frecuencias de absorción.

La absorción de radiación Infrarroja consiste en la irradiación de la materia con una energía en el intervalo de frecuencia de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , lo que originaría en las moléculas un cambio en el momento dipolar, generando un campo magnético cambiante periódico dando lugar a vibraciones específicas dentro de la molécula, de acuerdo a los grupos funcionales presentes y a la radiación de diferente frecuencia incidente.<sup>27-28</sup>

Las posiciones de las bandas en el espectro Infrarrojo se presentan como longitud de onda o frecuencia, las longitudes de onda y las frecuencias son expresadas en números de onda cuya unidad es el  $\text{cm}^{-1}$ . Existen dos tipos de vibraciones moleculares de Estiramiento y de Flexión. La vibración de estiramiento es aquella vibración que se verifica a lo largo de la ligadura, es decir aquella distancia entre dos átomos que aumenta o disminuye. Una vibración de Flexión incluye un cambio en los ángulos de las ligaduras que une a los átomos pudiendo aumentar o disminuir el tamaño del ángulo. Solamente aquellas vibraciones de alargamiento y de flexión cuyo resultado es un cambio rítmico en el momento dipolar de las moléculas son observadas en el espectro de Infrarrojo.

Así mismo los alargamientos pueden ser aislados o acoplados; éstos últimos a su vez pueden ser simétricos o asimétricos requiriendo todas ellas de una gran cantidad de energía radiante.

En tanto que las vibraciones de flexión pueden ocurrir en un plano o fuera de él, que se caracterizan por un cambio en los ángulos de enlace y puedan ser de fase, de balance, de torsión o de tijera. Así mismo se necesita menor energía para producirse vibraciones de flexión que vibraciones de alargamiento para una misma ligadura, por lo tanto las vibraciones de flexión son encontradas a más bajas frecuencias.

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular. La detención diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de Infrarrojo.<sup>28</sup> Por tanto la información que nos proporciona el Infrarrojo es que nos permite reconocer los grupos funcionales presentes en la molécula.

### 3.3 Resonancia Magnética Nuclear.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se basa en el cambio de orientación del momento magnético nuclear, lo que provoca el desdoblamiento de líneas de los espectros atómicos de muchos núcleos al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria aplicada a  $90^\circ$  con respecto al campo principal. Las transiciones del momento magnético nuclear se obtienen por efecto de una radiación de frecuencia adecuada, así como un valor para el campo magnético dependiendo del núcleo en examen.<sup>31</sup>

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa y ningún otro núcleo se relaciona con su masa y su número atómico; si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de spin será la mitad del valor, si el número de masa es par entonces el quantum del spin será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero.<sup>27</sup>

Cuando esta metodología se aplica al análisis del número de hidrógeno, el número cuántico de spin ( $I=1/2$ ) permite la definición de dos estados energéticos diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético. Las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, convenientemente detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Protónica (R.M.P).<sup>30</sup>

La población de núcleos en cada nivel de energía (alineados y no alineados con el campo  $H_0$ ), de acuerdo a la distribución de tipo Boltzmann, afortunadamente no es igual y existe un ligero exceso de núcleos alineados con el campo  $H_0$ , lo que permite al sistema absorber energía, en forma cuantizada, igualar la población en ambos estados y posteriormente, retornar a la condición inicial disipando la energía absorbida, a través de un mecanismo molecular conocido como relajación.

El modelo de una carga nuclear, de distribución uniforme ( $\mu$ ), la cual se encuentra girando sobre su eje e induce un momento magnético dipolar, en ausencia de campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interactúan con un campo  $H_0$ , el resultado de la interacción de momentos magnéticos se traduce en movimiento de precesión de cada núcleo a lo largo del eje de la inducción externa  $H_0$ . La frecuencia angular de precesión  $\omega_0$  será proporcional a la intensidad del campo  $H_0$ .

$$\omega_0 = \gamma H_0$$

$\omega_0$  = velocidad angular de precisión

$\gamma$  = constante giromagnética del núcleo

$H_0$  = campo magnético aplicado.

La ecuación fundamental de RMN que relaciona la frecuencia electromagnética con la fuerza del campo magnético aplicado es:

$$\nu = \gamma H_0 / 2\pi \quad \gamma = 2\pi\mu / \hbar$$

Por consiguiente:

$$\omega_0 = 2\pi\nu$$

Lo que significa que si introducimos la frecuencia correcta, podremos alcanzar el valor de velocidad angular ( $\omega_0$ ) que caracteriza a cada núcleo y se podrá observar el fenómeno de resonancia.

Para la interpretación de los espectros de RMP debe considerarse lo siguiente:

**a) Desplazamiento Químico.-** Es la distancia en ppm que existe entre la posición de la señal de la muestra y la referencia cero (tetrametilsilano). De la misma forma que los núcleos atómicos inducen campos magnéticos dipolares, los electrones en las moléculas, por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético  $H_0$ . Por consiguiente, podremos diferenciar cada tipo de protón en función del ambiente electrónico que lo rodea, así los protones próximos a un ambiente rico en electrones requerirán una cantidad de energía diferente a aquellos que se encuentran en orbitales  $sp^3$  covalentes. La posición de cada señal en la escala ppm es un parámetro muy importante para la interpretación ya que indica el grado de desplazamiento químico a que ha sido sometido cada protón por los diferentes efectos de protección (desplazamiento de las señales a "campo alto") o de desprotección diamagnética electrónica.<sup>29</sup>

**b) Multiplicidad.-** Es el resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos. Si la posición en la escala ppm es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de éste con los espines de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como las de los vecinos. Este desdoblamiento se conoce como multiplicidad y resulta de la tendencia que tiene un electrón enlazante a aparearse su espín con el espín del protón más próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón, se afectará el espín de otro electrón enlazante y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino. Este tipo de acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas  $sp^3$  y, en sistemas insaturados aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de 3 y 4 ligaduras.

El número de señales observadas como resultado de acoplamiento spín-spín está dado por:

$$2nI + 1$$

En donde "n" representa el número de protones vecinos al grupo de interés. Para el caso de hidrógeno ( $I = 1/2$ ), la relación se simplifica a:  $n + 1$ .

**c) Integración.** La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra, es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula. Puesto que la cantidad de energía absorbida por un tipo de protones es cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del equipo será proporcional al número de esos protones presentes en la molécula, esta propiedad permite definir el número de grupos del mismo tipo presentes en una muestra si se reconoce a una señal como debida a un OH, CH<sub>3</sub>, etc.

### 3.4 RMN 2D

El uso de la espectroscopía de RMN bidimensional (RMN 2-D) nos permite una rápida elucidación de moléculas complejas dado que el acoplamiento entre núcleos es crucial para caracterizar una estructura molecular.

La designación bidimensional en RMN no se refiere a coordenadas cartesianas, sino al número de ejes de frecuencia presentes en el espectro final. Este tipo de espectros se presentan como una especie de mapas de relieve de contorno. La gráfica puede contener o no los datos presentes en la representación unidimensional pero tendrá, adicionalmente, correlaciones entre varias partes del sistema de spín examinado tales como acoplamientos spín-spín o proximidad espacial, lo cual, permitirá establecer conectividades entre diferentes núcleos.<sup>27</sup>

Para el esclarecimiento estructural de la mayoría de los compuestos orgánicos, las conectividades más importantes de establecer, son los acoplamientos <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C y proximidad espacial <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C y proximidad espacial <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H.

Algunos de los experimentos utilizados para establecer las relaciones anteriores son el COSY (Correlated Spectroscopy), APT (Attached Proton Test), DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer), HETCOR (Heteronuclear Correlation), NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy) y HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation).

## COSY

El COSY es actualmente el experimento en el cual se pueden determinar casi todas las conectividades  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . El espectro de  $^1\text{H}$  aparece a lo largo de una diagonal que va generalmente de la parte inferior izquierda al extremo superior derecho y está representado por contornos de relieve. Los contornos que se encuentran fuera de la diagonal son denominados contornos de intersección. Una línea horizontal dibujada desde un contorno de intersección intercepta un contorno sobre la diagonal y, una línea vertical desde el mismo se interceptará otro contorno con el cual el primero está correlacionado, esto es, acoplado.

Por supuesto, los protones no se encuentran unidos tal como están los átomos de carbono, sin embargo el acoplamiento  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  es útil para visualizar la relación de los átomos de carbono a los cuales los átomos de hidrógeno están unidos.

## APT y DEPT

Los espectros de APT y DEPT (unidimensionales) nos proporcionan información, en un espectro de  $^{13}\text{C}$ , del número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono, sin sobreposición o problemas de distorsión.

El APT es menos sensible que el DEPT pues no puede distinguir entre  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}$  o  $-\text{CH}_2$  y carbonos cuaternarios, sin embargo en ocasiones, esta información es suficiente. Por otra parte, los carbonos cuaternarios no dan señal cuando se utiliza la técnica DEPT, no obstante, estos son obvios, una vez que se ha identificado los carbonos primarios, secundarios y terciarios en el espectro normal de  $^{13}\text{C}$ .

## HETCOR

Este experimento va más allá del APT y el DEPT ya que permite correlacionar las señales del espectro de  $^1\text{H}$  con las del espectro de  $^{13}\text{C}$ , haciendo posible la determinación de los átomos de hidrógeno específicos que se encuentran unidos a cada átomo de carbono. El espectro de  $^1\text{H}$  se presenta normalmente sobre un eje vertical mientras que el espectro de  $^{13}\text{C}$  sobre el eje horizontal. La correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  se muestra en la gráfica como una señal de un protón o multiplete con una línea vertical dibujada desde un pico de  $^{13}\text{C}$ .

## NOESY

Es posible observar en un espectro llamado NOESY todas las relaciones espaciales  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  dentro de una molécula. Este espectro, al igual que el COSY, está representado por contornos sobre una diagonal y fuera de ella, donde los contornos que se encuentran fuera de la diagonal representan interacciones  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de núcleos cercanos en el espacio. Esta es una poderosa herramienta para resolver problemas de configuraciones y conformaciones en moléculas complejas. El experimento NOESY es sensible para átomos separados alrededor de 4 Å.

## HMBC

La técnica de HMBC es un método sensible para la determinación de conectividad  $^1\text{H}$ -heteroátomo a larga distancia (3 enlaces o más). El espectro que se obtiene y la interpretación del mismo es semejante al Longe Range HETCOR.

Cuando se utiliza el HMBC para el estudio de la relación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en moléculas grandes que poseen varios carbonos cuaternarios, con esta técnica es posible, por ejemplo, hacer la distinción entre ellos, los cuales mediante otras técnicas son indistinguibles.

Si la molécula en estudio es complicada será necesario llevar a cabo más de uno de los experimentos bidimensionales antes mencionados para poder establecer las correlaciones necesarias y de esta forma, proponer una estructura inequívoca.

### 3.5 Espectrometría de Masas.

La Espectrometría de Masas (EM) es una técnica microanalítica que requiere de muy poca cantidad de muestra (del orden de pmol,  $10^{-9}$  mol) para obtener información característica relacionada con el peso molecular y la estructura del compuesto analizado.

Esta técnica se basa en la ionización y fragmentación de una sustancia por medio del bombardeo de electrones de alta energía (70 eV) y su posterior separación y registro en función de su relación masa/carga ( $m/z$ ).

La energía cinética transferida por el haz de electrones a las moléculas del analito puede, en principio, producir un ion molecular (ion formado por la pérdida de un electrón), el cual a su vez puede descomponerse en una variedad de fragmentos cargados positivamente como: radicales iónicos ( $\cdot+$ ) y cationes ( $+$ ).<sup>33</sup>

El patrón de fragmentación resultante junto con el ion molecular constituyen el espectro de masas, el cual es una gráfica de barras donde se presentan valores de abundancia relativa contra valores de  $m/z$  (relación masa/carga).

Algunos de los parámetros, en un espectro de masas, que nos proporcionan mayor información para caracterizar un compuesto son los siguientes:

**1) Ion molecular:** El ion molecular resulta de la pérdida de un electrón en la molécula. Este ion es el precursor de todos los fragmentos que serán de menor peso que componen el espectro de masas. El pico del ion molecular aparece a un valor  $m/z$  numéricamente igual al peso molecular nominal del compuesto.

**2) Relación masa/carga:** Esta expresión, generalmente abreviada  $m/z$ , es la relación del número de masa ( $m$ ) de una partícula dada con el número ( $z$ ) de unidades de carga electrostática ( $e$ ) portados por la partícula. Así  $m/z$  es una relación adimensional.

3) **Pico base:** Se le llama pico base al ion cuya abundancia relativa en el espectro es la mayor, es decir, es el pico más alto en el espectro de masas y arbitrariamente se le da el valor del 100% y la abundancia relativa de todos los demás fragmentos es calculada con respecto a este pico.

4) **Abundancia relativa:** Por convención, la abundancia o intensidad relativa de cualquier pico en el espectro de masas es indicado por la ordenada que se encuentra en el lado izquierdo de la gráfica de barras. Por definición la abundancia relativa del pico base es de 100%.

5) **Contribución isotópica:** Todos los elementos que presentan formas isotópicas naturales proporcionan contribuciones a los pesos moleculares obteniéndose pequeños picos después del Ion Molecular en el espectro. Se representan como (M+1) cuando la contribución es de una unidad de masa, (M+2) cuando la contribución es de dos unidades de masa, etc.. La abundancia relativa de los isótopos en una molécula o en un fragmento depende de su distribución estadística. Por ejemplo, el átomo de cloro presenta dos formas isotópicas naturales  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$ , con abundancias de 75.77% y 24.23% respectivamente. De acuerdo con la probabilidad estadística de encontrar un átomo de cloro en la naturaleza, un compuesto que contenga un átomo de cloro presentará un ion isotópico (M+2) con una intensidad relativa de 32%.

6) **Patrón de fragmentación:** El patrón de fragmentación de un compuesto es la presentación de todos los fragmentos y sus posibles rutas de fragmentación, por medio del cual se podrá hacer la interpretación de un compuesto semejante o igual.

Además del análisis convencional donde se obtiene el peso molecular nominal de un compuesto, pueden hacerse otro tipo de experimentos que permiten obtener datos adicionales para establecer la estructura de una molécula.

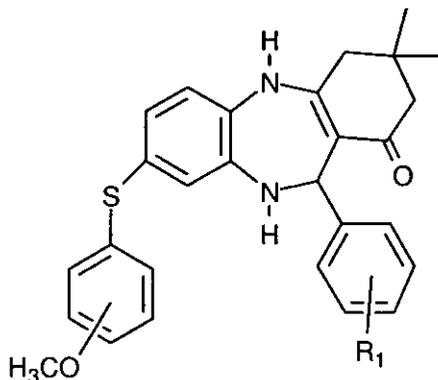
La alta resolución permite, en principio, la determinación de la composición elemental. Una vez que el espectrómetro de masas ha obtenido el peso exacto del compuesto, la computadora asociada a este instrumento busca en su base de datos que combinación de elementos puede producir el peso encontrado. Actualmente la sensibilidad de estos aparatos es del orden de  $10^{-4}$  unidades de masa, por lo que el resultado obtenido por este tipo de análisis es muy confiable.<sup>34</sup>

Por otra parte, se han desarrollado métodos para establecer los patrones de fragmentación. Uno de los más utilizados es el CID (Collision Induced Dissociation) el cual permite conocer el precursor de cada fragmento en el espectro de masas.

Este tipo de análisis se basa en la selección de un ion particular (ion padre, obtenido por el método convencional de impacto electrónico) para posteriormente introducirlo en una segunda celda de ionización y obtener un registro de los fragmentos a los cuales da origen (iones hijo). Si se hace esto repentinamente con los demás fragmentos del espectro de masas puede saberse el precursor de cada fragmento y si se cuenta con los datos de alta resolución de cada fragmento, puede proponerse un mecanismo de fragmentación inequívoco del compuesto.

# OBJETIVOS

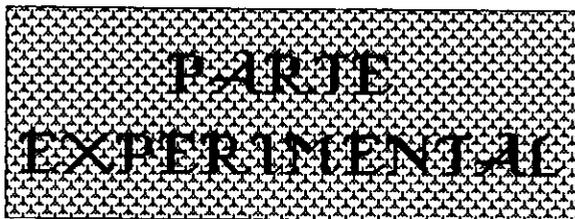
1.- Sintetizar 12 nuevos derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-*o*; -*m*; -*p*]-metoxi-tiofenil)-11-[-(-*o*; -*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona con posible actividad farmacológica. (R<sub>1</sub>= -OCH<sub>3</sub>, -Cl)



R<sub>1</sub>=[-*o*; -*p*(-OCH<sub>3</sub>; -Cl)]

2.- Proponer el Patrón General de Fragmentación y los mecanismos que dan origen a los principales iones en los Espectros de Masas de los nuevos derivados, por medio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y del análisis de la Disociación Inducida por Colisión (CID).

3.- Caracterizar los nuevos derivados mediante el estudio espectroscópico de Infrarrojo, Espectrometría de Masas, Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y experimentos bidimensionales.



**PARTIE  
EXPERIMENTAL**

### 5.1 Ruta de Síntesis:

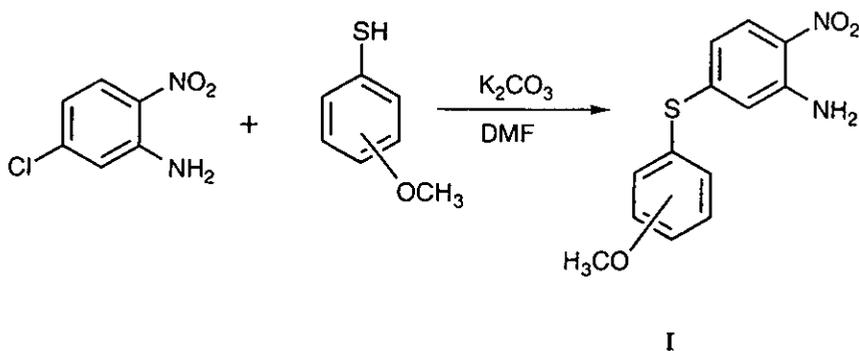
Para efectuar la síntesis de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-*o*; -*m*; -*p*]-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*); -*p*]-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona con sustituyentes (R<sub>1</sub>= -OCH<sub>3</sub>, -Cl) se propone una ruta de síntesis de cuatro pasos:

En el primer paso se propone una sustitución del cloro de la posición 5 de la 5-cloro-2-nitroanilina por el grupo tiofenilo para darnos el compuesto I; a este último compuesto en el segundo paso, se le lleva a cabo la reducción del grupo nitro por medio de una hidrogenación catalítica, utilizando Pd/C al 10% como catalizador, etanol como disolvente y una presión de hidrógeno de 60 lb/pulg<sup>2</sup> para obtener la diamina II.

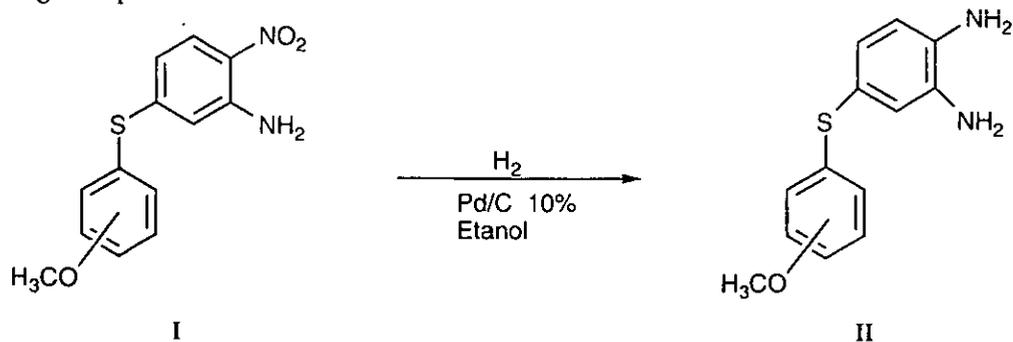
En el tercer paso se propone la reacción de condensación entre la diamina II y la dimedona para obtener el compuesto III y en el cuarto paso el intermediario III es condensado y ciclizado con los R<sub>1</sub>-benzaldehídos para formar los derivados de 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*); -*m*; -*p*]-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*); -*p*]-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona con sustituyentes (R<sub>1</sub>= -OCH<sub>3</sub>, -Cl).

### Ruta General de Síntesis

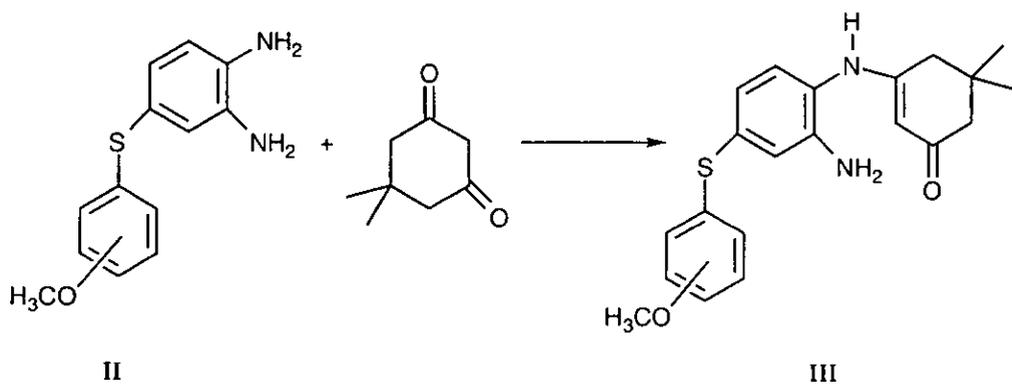
Paso uno:



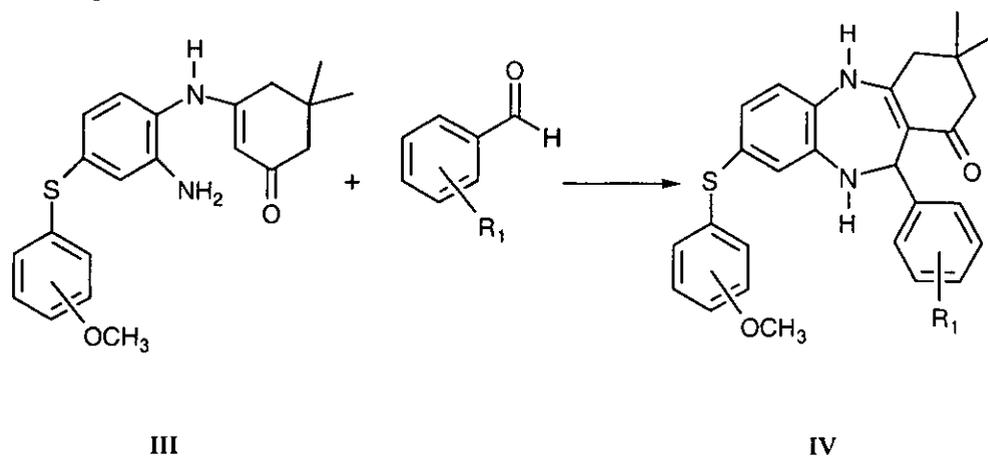
Segundo paso:

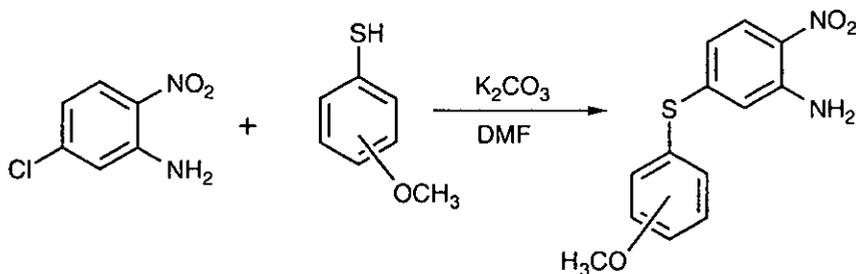


Tercer paso:



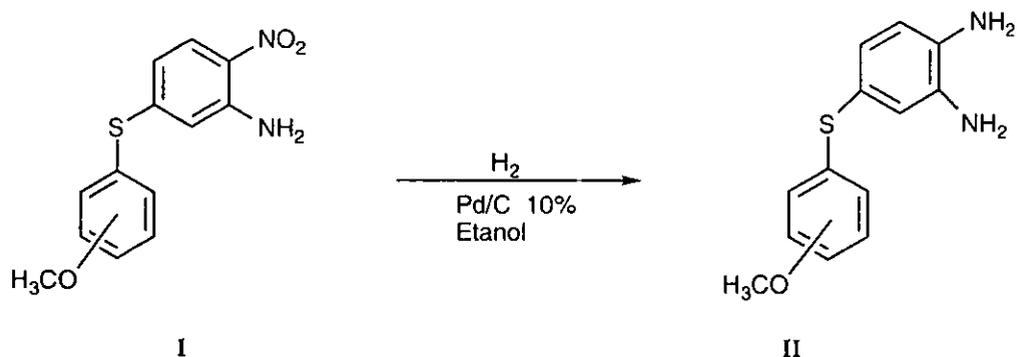
Cuarto paso:



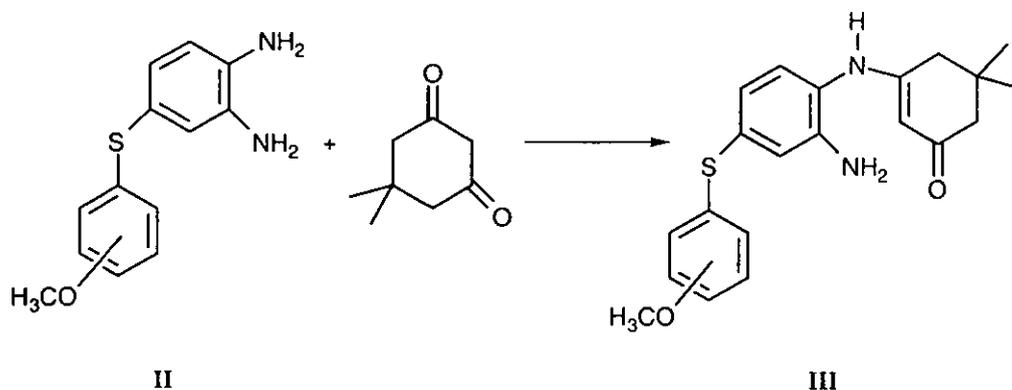
Obtención de 5-[-*o*; -*m*; -*p*]-metoxi-tiofenil]-2-nitroanilina

I

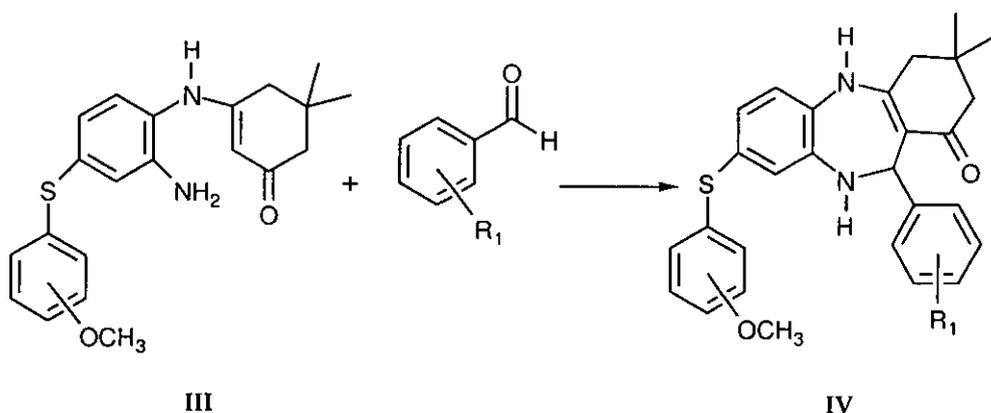
En un matraz de dos bocas de 100 ml se colocan 0.0058 moles de la 5-cloro -2-nitroanilina, 0.0058 moles de carbonato de potasio anhidro y 20 ml de N,N-dimetilformamida como disolvente, se calienta a reflujo con agitación magnética durante una hora. Se deja enfriar y se adiciona gota a gota 0.015 mol de metoxitiofenol (-*o*; -*m*; -*p*-OCH<sub>3</sub>) previamente disuelto en 5 ml de DMF, se continua el reflujo hasta transformación total del reactivo (5-7 h.). Después de terminada la reacción se enfría exteriormente en baño de hielo y se agregan 10 ml de agua fría, apareciendo un precipitado que se filtra a vacío el cual corresponde al producto esperado. Se obtiene un sólido amarillo con punto de fusión definido y un rendimiento del 90-95%.

Obtención de compuestos 4-[(*o*; -*m*; -*p*)-metoxi-tiofenil]-1,2-fenilendiamina

En un dispositivo especial para hidrogenar, se colocan 20 mg de Pd/C al 10% en 5 ml de etanol y se prehidrogenan durante una hora a 60 lb/pulg<sup>2</sup>. de presión. Posteriormente se agregan 0.001 moles de 5-(metoxi-tiofenil)-2-nitroanilina previamente disuelta en la mínima cantidad de etanol y se coloca nuevamente a hidrogenar, para llevar a cabo la reducción del grupo nitro, después de 24 horas el catalizador se remueve por filtración a vacío sobre celita. El filtrado obtenido se concentra a presión reducida con agitación magnética. Obteniéndose el producto esperado (II) con un rendimiento del 90-99%.

Obtención de compuestos 3-[[4-(-*o*; *m*-; *p*-)-metoxi-tiofenil]-1,2-fenilendiamina]-5,5-dimetil-2-ciclohexenona

En un matraz de dos bocas de 100 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética en un aparato de Dean-Stark y calentamiento, se colocan 0.01 mol de dimedona y 0.01 mol de 4-[(*o*-; *m*-; *p*-)-metoxi-tiofenil]-1,2-fenilendiamina, en 20 ml de benceno a reflujo durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se concentra a sequedad a presión reducida, el producto obtenido se purifica por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano (9 : 1). Se obtiene un sólido amarillo con punto de fusión definido y con un rendimiento del 60%.

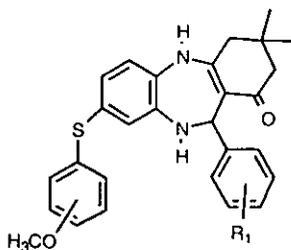
Obtención de compuestos 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-; *m*-; *p*-)metoxifenil]-11-[(*o*-; *p*-R<sub>1</sub>)-fenil]-1H-dibenzo-[b,e] [1,4] Diazepin-1-ona

En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética y calentamiento, se colocan 0.001 mol de III y 0.001 mol del compuesto (*o*-, *p*-R<sub>1</sub>)-aldehído, en 5 ml de etanol y 0.5 ml de ácido acético glacial, durante 90 min. a reflujo, al término de este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, el producto obtenido se purifica por recristalización con hexano-acetato de etilo el precipitado se filtra a vacío y se lava con hexano, la reacción tiene un rendimiento del 45-70%.

# RESULTADOS

### 6.1 Rendimientos y características físicas de los compuestos finales

Los productos finales, IV, fueron sólidos coloridos. Los puntos de fusión fueron entre 85 y 125°C, y los rendimientos del 45 al 70%. En la Tabla 1 se detallan las características de cada uno de los nuevos compuestos.



**Tabla 1.** Características físicas de los compuestos 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-; *m*-; *p*-)metoxi-tiofenil]-11-[(*o*-; *p*-R<sub>1</sub>)-fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]Diazepin-1-ona.

OCH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Peso molecular	Punto fusión °C	Rendimiento %	Apariencia
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	490	110	60	Polvo amarillo
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	490	123	70	Polvo anaranjado
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	486	85	60	Polvo amarillo
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	486	117	55	Polvo anaranjado
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	490	115	60	Polvo anaranjado
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	490	125	50	Polvo café oscuro
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	486	95	50	Polvo café oscuro
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	486	90	45	Polvo anaranjado
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	490	85	51	Polvo anaranjado
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	490	119	53	Polvo anaranjado
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	486	85	60	Polvo amarillo
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	486	85	65	Polvo anaranjado

## 6.2 Espectroscopía de Infrarrojo

Los espectros de Infrarrojo de los nuevos compuestos, presentaron una banda medianamente definida entre 3412-3410  $\text{cm}^{-1}$  generada por vibraciones para N-H; una banda aguda en 2839  $\text{cm}^{-1}$  de vibración para C-H, una banda aguda entre 1616-1597  $\text{cm}^{-1}$  de vibración para C=O, dos bandas agudas entre 1393-1273  $\text{cm}^{-1}$  de vibración para C-N, dos bandas agudas en 1177-1151 y 1094-1028  $\text{cm}^{-1}$  de vibración para C-O, y las correspondientes absorciones para aromáticos. En la tabla 2 se detallan las absorciones en  $\text{cm}^{-1}$  de cada uno de los compuestos finales. Todos los espectros de IR fueron realizados en disolución de  $\text{CHCl}_3$ .

**Tabla 2.** Bandas de absorción de Infrarrojo de los derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*-, *m*-, *p*-)metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*-, *p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e] [1,4]-Diazepín-1-ona.

$\text{cm}^{-1}$								
C-OH	R <sub>1</sub>	N-H	C-H	C-H	C=O	C=C	C-N	C-O
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	3412	3080	2839	1616	1583 1526	1387 1273	1153 1066
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>m</i> -Cl	3412	3080	2839	1616	1583 1524	1392 1365	1153 1028
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3100	2839	1616	1584 1526	1393 1273	1153 1028
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3050	2839	1614	1582 1524	1393 1288	1177 1028
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3060	2839	1616	1589 1521	1390 1286	1153 1036
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	3412	3050	2839	1616	1589 1524	1387 1285	1153 1094

Tabla 2 (Continuación). Bandas de absorción de Infrarrojo de los derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*-o*; *-m*; *-p*)-metoxi-tiofenil]-11-[(*-o*; *-p*)-R<sub>1</sub>]-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona.

		$\nu$ cm <sup>-1</sup>						
OCH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	N-H	C-Haro	C-H	C=O	C=C	C-N	C-O
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3410	3080	2839	1612	1589 1524	1389 1283	1151 1094
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3100	2839	1612	1589 1521	1389 1273	1175 1035
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3060	2839	1616	1591 1522	1389 1286	1174 1034
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3090	2839	1616	1591 1524	1389 1317	1176 1032
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3080	2839	1597	1521 1493	1390 1286	1177 1035
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	3412	3080	2839	1614	1589 1524	1389 1317	1177 1034

### 6.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Para efectuar los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. La asignación de las diferentes señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se corroboró con ayuda de técnicas bidimensionales como lo son COSY y NOESY (para el caso de las señales de  $^1\text{H}$ ); así como HETCOR, FLOCK y ATP (para el caso de las señales de  $^{13}\text{C}$ ).

En las Tablas 3 y 4 se presentan los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-clorofenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se encuentran las siguientes características:

- En 1.10 ppm se presentan las señales correspondientes a los metilos geminales.
- En 2.21, 2.31, 2.40 y 2.58 ppm se encuentran cuatro señales originadas por los hidrógenos de los grupos metilenos correspondientes a los carbonos 2 y 4.
- El grupo metoxilo se encuentra en 3.80 ppm.
- En 5.84 ppm se presenta la señal del protón unido al carbono 11.
- En 6.32 ppm se presenta una señal doble con una  $J=2.1$  Hz que corresponde al hidrógeno 9 de la molécula.
- En 6.36 ppm se presenta una señal doble con una  $J=8.7$  Hz que corresponde al hidrógeno 6.
- En 6.43 ppm se presenta una señal simple ancha característica del hidrógeno unido al nitrógeno y se intercambia con agua deuterada.
- En 6.68 ppm se presenta una señal doble de doble con  $J=1.8$  y 8.7 Hz que corresponde al hidrógeno 7.
- En 6.84 y 7.07 ppm con  $J=9.0$  Hz, se presenta el sistema AA' BB' del anillo D.
- En 7.97 y 7.10 ppm con  $J=8.4$  Hz, se presenta el sistema AA' BB' del anillo E.

Estructura numerada para tablas 3 y 4  
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-*o*; -*m*; -*p*]-metoxi-  
tiofenil]-11-[-*o*; -*p*]-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e] [1,4]-  
Diazepín-1-ona.

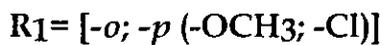
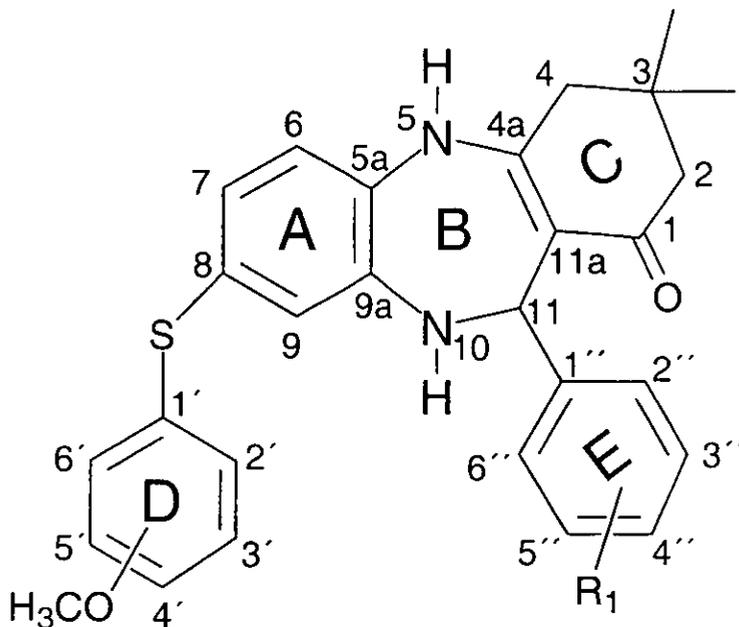


Tabla 3. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*); -*m*); -*p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*); -*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>
R	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> , H <sub>2b</sub> (d)	2.32; 2.23 J=16.5 Hz	2.32; 2.23 J=16.5 Hz	2.32; 2.25 J=16.5 Hz	2.30; 2.22 J=16.5 Hz
H <sub>4a</sub> , H <sub>4b</sub> (d)	2.62; 2.49 J=15.9 Hz	2.60; 2.42 J=15.9 Hz	2.56; 2.42 J=16.2 Hz	2.54; 2.40 J=15.6 Hz
N-H (b)	6.46	6.55	6.59	6.48
H <sub>6</sub> (d)	6.45 J=8.1 Hz	6.42 J=8.1 Hz	6.36 J=8.1 Hz	6.42 J=8.1 Hz
H <sub>7</sub> (dd)	6.76 J=3.3,8.1 Hz	6.71 J=2.3,7.8 Hz	6.77 J=2.7,8.4 Hz	6.80 J=2.7,8.1 Hz
H <sub>8</sub> (d)	6.53 J=1.8 Hz	6.50 J=2.1 Hz	6.47 J=1.8 Hz	6.42 J=1.8 Hz
H <sub>11</sub> (s)	6.22 (s)	5.88 (d) J= 6.5 Hz	6.15 (s)	5.87 (d) J= 6.6 Hz
H <sub>3</sub>	6.81 (dd) J= 1.8, 8.1 Hz	6.82 (dd) J= 1.8, 9.0 Hz	6.79 (dd) J= 1.8, 8.1 Hz	6.80 (dd) J= 1.8, 8.1 Hz
H <sub>4</sub>	6.93 (dt) J= 1.5, 7.5 Hz	7.17 (dt) J= 1.5, 7.3 Hz	7.10 (dt) J= 1.5, 7.3 Hz	7.09 (dt) J= 1.5, 7.2 Hz
H <sub>5</sub>	6.70 (dt) J=3.6, 8.4 Hz	6.82 (dt) J=1.2, 8.4 Hz	6.62 (dt) J=1.8, 8.1	6.73 (dt) J= 1.2, 8.1
H <sub>6</sub>	7.30 (dd) J=1.5, 7.5 Hz	7.17 (dd) J=1.5, 7.2 Hz	7.08 (dd) J= 1.5, 7.4	7.10 (dd) J=1.5, 7.2 Hz
H <sub>7</sub>	6.73 (dd) J=1.5, 7.8 Hz	-	6.72 (dd) J=1.8, 7.2 Hz	-
H <sub>8</sub>	6.92 (dt) J=2.1, 7.5 Hz	-	6.64 (dt) J=1.2, 7.8 Hz	-
H <sub>9</sub>	6.92 (dt) J=2.1, 7.8 Hz	-	6.73 (dt) J=2.1, 7.8 Hz	-
H <sub>10</sub>	7.26 (dd) J= 1.8, 8.1 Hz	-	7.08 (dd) J= 1.8, 8.1	-
H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> AA' BB'	-	7.11 J= 8.6 Hz	-	7.09 J= 8.7 Hz
H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> AA' BB'	-	7.00 J= 8.6 Hz	-	6.97 J= 8.7 Hz
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.06; 1.13	1.07; 1.14	1.03; 1.09	1.08; 1.02
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	3.81	3.80	3.78	3.68
C <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	3.85	-
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	3.82

Tabla 3 (Continuación). Desplazamientos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(-o; -m; -p)-metoxi-tiofenil]-11-[-(-o; -p)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>
R	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> , H <sub>2b</sub> (d)	2.30; 2.21 J=16.5 Hz	2.32; 2.22 J=16.5 Hz	2.32; 2.21 J=16.5	2.31; 2.24 J=16.5
H <sub>4a</sub> , H <sub>4b</sub> (d)	2.59; 2.46 J=15.9 Hz	2.58; 2.42 J=16.2 Hz	2.58; 2.44 J=15.6	2.59; 2.46 J=16.2
N-H (b)	6.37	6.36	6.38	6.40
H <sub>6</sub> (d)	6.43 J= 8.4Hz	6.34 J=8.1 Hz	6.36 J=8.1 Hz	6.36 J=8.1 Hz
H <sub>7</sub> (dd)	6.70 J=1.5, 8.4Hz	6.67 J=1.5, 8.1Hz	6.67 J=1.5, 8.1	6.70 J=1.5, 8.1
H <sub>9</sub> (d)	6.34 J=1.5Hz	6.33 J=1.5 Hz	6.49 J=1.5	6.33 J=1.5
H <sub>11</sub> (s)	6.18 (s)	5.86 (d) J= 5.4 Hz	6.19 (s)	5.85 (d) J=5.7
H <sub>2</sub>	6.79 (d) J= 6.0	6.83 (d) J= 9.0	6.75 (d) J=1.2, 7.8	6.78 (d) J= 7.5
H <sub>4</sub>	6.86 (dd) J=1.2, 7.8	6.84 (dd) J=2.1, 7.8	6.78 (dd) J= 2.1, 7.8	6.84 (dd) J= 3.2,8.4
H <sub>5</sub>	7.11 (t) J= 1.9, 8.4	7.11 (t) J= 2.1, 8.4	7.12 (t) J= 2.1, 8.1	7.10 (t) J=1.2, 8.4
H <sub>6</sub>	7.03 (dd) J= 2.1, 8.7	6.90 (dd) J= 1.8, 8.5	6.90 (dd) J= 2.1, 8.1	7.04 (dd) J= 1.2,8.4
H <sub>7</sub>	6.70 (dd) J= 2.1, 8.2	-	6.76 (dd) J= 1.9, 8.4	-
H <sub>8</sub>	6.89 (dt) J= 1.8, 7.2	-	6.65 (dt) J= 1.8, 7.2	-
H <sub>9</sub>	6.78 (dt) J= 1.8, 7.9	-	6.63 (dt) J= 1.8, 7.9	-
H <sub>6</sub>	7.28 (dd) J= 1.8, 8.1	-	7.07 (dd) J= 1.8, 8.1	-
H <sub>2</sub> -H <sub>6</sub> AA'BB'	-	7.08 J= 8.7 Hz	-	6.94 J= 8.4
H <sub>3</sub> -H <sub>5</sub> AA'BB'	-	6.97 J= 8.4Hz	-	6.65 J=9.0
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.11; 1.14	1.06; 1.14	1.05; 1.14	1.01; 1.13
C <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	3.79	3.80	3.71	3.65
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	3.91	-
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	3.75

Tabla 3 (Continuación). Desplazamientos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(-*o*;-*m*;-*p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(-*o*;-*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
R	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> , H <sub>2b</sub> (d)	2.30; 2.21 J=16.5 Hz	2.31; 2.21 J=16.5Hz	2.32; 2.21 J=16.5 Hz	2.31; 2.21 J=16.2Hz
H <sub>4a</sub> , H <sub>4b</sub> (d)	2.58; 2.45 J=15.9 Hz	2.58; 2.40 J=15.6 Hz	2.58; 2.44 J=15.6	2.59; 2.40 J= 15.9
N-H (b)	6.37	6.43	6.40	6.27
H <sub>6</sub> (d)	6.62 J= 8.1 Hz	6.36 J=8.1 Hz	6.58 J=7.5Hz	6.35 J=8.1 Hz
H <sub>7</sub> (dd)	6.57 J=1.8, 8.3Hz	6.67 J=1.8,8.7Hz	6.59 J=1.8; 8.6 Hz	6.66 J=1.8; 8.7 Hz
H <sub>8</sub> (d)	6.34 J=1.5Hz	6.32 J=2.1Hz	6.28 J= 1.8 Hz	6.36 J= 1.8 Hz
H <sub>11</sub> (s)	6.19 (s)	5.84 (d) J= 3.6 Hz	6.12 (s)	5.84 (d) J= 3.6
H <sub>3</sub>	6.74 (dd) J=1.2; 7.9 Hz	-	6.73 (dd) J= 1.2; 7.6 Hz	-
H <sub>4</sub>	6.89 (dt) J= 1.2; 7.3 Hz	-	6.61 (dt) J=2.1; 6.15 Hz	-
H <sub>5</sub>	6.73 (dt) J= 1.4; 7.9 Hz	-	6.58 (dt) J= 1.5; 8.1	-
H <sub>6</sub>	7.12 (dd) J=1.8; 8.7 Hz	-	7.09 (dd) J= 1.8; 8.7 Hz	-
H <sub>2</sub> ; H <sub>6</sub> AA BB	7.03 J= 9.0 Hz	7.07 J= 9.0 Hz	7.01 J= 9.0 Hz	6.93 J= 8.1 Hz
H <sub>3</sub> ; H <sub>5</sub> AA BB	6.78 J= 8.7 Hz	6.84 J= 9.0 Hz	6.78 J=9.0 Hz	6.83 J= 9.0 Hz
H <sub>2</sub> ; H <sub>6</sub> AA BB	-	7.10 J= 8.4 Hz	-	7.06 J= 8.7 Hz
H <sub>3</sub> ; H <sub>5</sub> AA BB	-	6.97 J= 8.4 Hz	-	6.79 J= 8.7 Hz
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.12; 1.05	1.10; 1.09	1.16; 1.14	1.06; 1.13
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	3.79	3.80	3.80	3.69
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	3.81	3.75

(s)=singulete; (b)=broad; (d)=doblete;  
(m)=multiplete; (dd)=doble de doble; (dt)= doble de triple

Tabla 4. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  del derivado 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-*o*; -*m*; -*p*]-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*; -*p*)- $\text{R}_1$ -fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

-OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>
$\text{R}_1$	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
C <sub>1</sub>	193.8	193.9	193.9	194.0
C <sub>2</sub>	49.7	49.6	49.7	49.7
C <sub>3</sub>	32.4	32.4	32.3	32.8
CH <sub>3</sub> (a)	28.5	28.7	28.7	28.8
CH <sub>3</sub> (b)	28.0	27.8	28.0	28.2
C <sub>4</sub>	46.0	46.3	46.0	46.0
C <sub>4a</sub>	154.5	152.8	154.5	153.0
C <sub>5a</sub>	126.0	125.7	125.8	126.2
C <sub>6</sub>	128.0	128.3	128.5	128.5
C <sub>7</sub>	127.4	126.5	126.5	126.8
C <sub>8</sub>	131.6	131.6	131.4	131.8
C <sub>9</sub>	126.5	126.4	126.4	126.9
C <sub>9a</sub>	139.7	137.7	139.1	138.2
CH	55.7	57.4	55.7	55.7
CH <sub>1a</sub>	110.3	111.4	110.3	111.9
C <sub>1</sub>	138.0	137.5	139.1	138.0
C <sub>2</sub>	155.6	156.0	155.6	155.8
C <sub>3</sub>	110.3	110.5	110.3	110.0
C <sub>4</sub>	126.7	126.7	126.4	126.6
C <sub>5</sub>	120.6	121.2	119.7	121.3
C <sub>6</sub>	129.8	129.0	129.9	130.0
C <sub>1'</sub>	133.6	132.3	130.2	131.5
C <sub>2'</sub>	132.1	-	156.7	-
C <sub>3'</sub>	110.4	-	110.3	-
C <sub>4'</sub>	126.1	129.9	126.4	158.1
C <sub>5'</sub>	120.4	-	121.1	-
C <sub>6'</sub>	129.8	-	126.9	-
C <sub>2'</sub> : C <sub>6'</sub>	-	128.3	-	128.2
C <sub>3'</sub> : C <sub>5'</sub>	-	128.4	-	113.5
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	56.0	56.0	56.0	56.0
C <sub>2</sub> '-OCH <sub>3</sub>	-	-	55.3	-
C <sub>4</sub> '-OCH <sub>3</sub>			-	55.0

Tabla 4 (Continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*;- *m*;- *p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*;- *p*)- $\text{R}_1$ -fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

$-\text{OCH}_3$	<i>m</i> - $\text{OCH}_3$	<i>m</i> - $\text{OCH}_3$	<i>m</i> - $\text{OCH}_3$	<i>m</i> - $\text{OCH}_3$
$\text{R}_1$	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> - $\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$
C <sub>1</sub>	193.9	193.9	193.9	194.0
C <sub>2</sub>	49.6	49.6	49.7	49.7
C <sub>3</sub>	32.4	32.3	32.3	32.8
CH <sub>3</sub> (a)	28.5	28.7	28.4	28.8
CH <sub>3</sub> (b)	28.0	27.7	28.0	27.6
C <sub>4</sub>	46.1	46.3	46.2	46.0
C <sub>4a</sub>	154.4	152.7	156.6	153.0
C <sub>5a</sub>	125.8	125.8	125.2	126.3
C <sub>6</sub>	122.2	123.3	121.9	122.3
C <sub>7</sub>	120.4	120.3	119.8	120.0
C <sub>8</sub>	131.8	131.5	130.1	131.7
C <sub>9</sub>	123.6	123.6	121.9	123.5
C <sub>9a</sub>	137.9	137.3	139.6	138.0
C <sub>11</sub>	55.9	57.0	57.7	55.7
C <sub>11a</sub>	110.1	111.8	110.4	112.0
C <sub>1</sub> '	139.6	142.1	139.8	139.8
C <sub>2</sub> '	114.7	114.0	112.7	114.7
C <sub>3</sub> '	159.9	159.0	159.9	159.9
C <sub>4</sub> '	129.6	129.6	129.1	129.5
C <sub>5</sub> '	129.6	129.7	129.9	129.7
C <sub>6</sub> '	132.8	133.0	132.2	132.6
C <sub>1</sub> '	133.6	132.4	133.8	131.5
C <sub>2</sub> '	132.0	-	156.6	-
C <sub>3</sub> '	111.5	-	110.3	-
C <sub>4</sub> '	126.1	129.7	126.7	158.1
C <sub>5</sub> '	-	-	120.5	-
C <sub>6</sub> '	-	-	126.9	-
C <sub>2</sub> '-C <sub>6</sub> '	-	128.3	-	128.1
C <sub>3</sub> '-C <sub>5</sub> '	-	128.4	-	113.6
C <sub>3</sub> '- $\text{OCH}_3$	56	56	56	56
C <sub>2</sub> '- $\text{OCH}_3$	-	-	55.0	-
C <sub>4</sub> '- $\text{OCH}_3$	-	-	-	55.3

Tabla 4 (Continuación) Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  del derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*); -*m*]; -*p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*); -*p*)- $\text{R}_1$ -fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona.

$-\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$
$\text{R}_1$	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> - $\text{OCH}_3$	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$
C <sub>1</sub>	193.7	193.9	193.7	193.8
C <sub>2</sub>	49.7	49.7	49.7	49.7
C <sub>3</sub>	32.4	32.4	32.3	32.8
CH <sub>3</sub> (a)	28.0	28.7	28.8	28.8
CH <sub>3</sub> (b)	28.5	27.8	28.0	27.8
C <sub>4</sub>	46.0	46.3	46.3	46.4
C <sub>4a</sub>	154.4	152.7	153.8	152.4
C <sub>5a</sub>	125.9	126.0	126.4	126.5
C <sub>6</sub>	123.7	123.4	123.5	123.5
C <sub>7</sub>	120.4	120.5	120.0	120.3
C <sub>8</sub>	131.7	132.0	131.4	130.1
C <sub>9</sub>	122.9	123.6	123.1	123.6
C <sub>9a</sub>	139.7	142.2	138.9	137.9
C <sub>11</sub>	57.2	57.5	55.3	55.3
C <sub>11a</sub>	109.9	111.3	111.9	111.9
C <sub>1'</sub>	137.5	137.5	136.4	135.8
C <sub>1</sub>	133.6	132.2	130.1	130.1
C <sub>2'</sub>	130.3	-	130.3	-
C <sub>3'</sub>	114.7	-	114.7	-
C <sub>4'</sub>	126.6	129.9	129.9	126.5
C <sub>5'</sub>	122.0	-	120.0	-
C <sub>6'</sub>	129.7	-	126.9	-
C <sub>2</sub> :C <sub>6</sub>	133.0	133.0	132.7	135.8
C <sub>3</sub> :C <sub>5</sub>	114.7	114.8	114.6	114.7
C <sub>2</sub> :C <sub>6'</sub>	-	128.3	-	132.7
C <sub>3</sub> :C <sub>5'</sub>	-	128.5	-	113.6
C <sub>4</sub> - $\text{OCH}_3$	55.3	55.3	55.3	55.3
C <sub>2</sub> - $\text{OCH}_3$	-	-	53.7	-
C <sub>4</sub> - $\text{OCH}_3$	-	-	-	55.1

**Espectrometría de Masas**

El análisis por Espectrometría de Masas de los nuevos compuestos presentó un comportamiento similar en su fragmentación, sin embargo la abundancia relativa de algunos fragmentos varían notablemente cuando los sustituyentes -OCH<sub>3</sub> y R<sub>1</sub> se encuentran en posición *orto* y *p*-OCH<sub>3</sub> para respectivamente, el pico base no es el mismo; puesto que aparece a m/z de 439 que es el fragmento [M-47], sin embargo para todos los demás compuestos el pico base aparece en el fragmento m/z de 379. El ion molecular M<sup>+</sup> presenta una abundancia del 50% en presencia de sustituyentes con cloro y de un 65 a un 95% en presencia de grupos metoxilos. En la Tabla 5 se informan las abundancias relativas (en %) de los fragmentos más importantes de cada uno de los nuevos compuestos. En la sección de espectros se anexan los espectros de masas de los 12 nuevos derivados.

**Tabla 5.** Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(-*o*; -*m*; -*p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(-*o*; -*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

m/z	43	49	67	95	47	50
43	43	49	67	95	47	50
6	6	2	11	10	10	4
11	11	5	12	20	10	5
20	20	1	36	9	25	1
7	7	1	15	10	10	1
2	2	2	1	2	3	3
-	-	2	95	80	-	-
7	7	6	2	15	10	8
6	6	10	5	14	7	10
3	3	9	5	14	7	10
100	100	100	100	100	100	100
2	2	8	3	18	2	3
6	6	6	5	2	4	4
9	9	5	1	9	6	5
10	10	7	2	-	2	3
11	11	5	2	5	4	5
5	5	7	3	5	6	10

Tabla 5 (Continuación). Tabla de abundancia relativa de los principales fragmentos de los espectros de masas de los nuevos derivados 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[-(*o*; -*m*; -*p*)-metoxi-tiofenil]-11-[-(*o*; -*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

m/z	%					
	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
45	80	46	49	25	85	
1	20	5	10	3	15	
5	5	11	7	5	-	
20	2	27	1	18	2	
32	3	18	1	29	2	
2	1	2	3	1	-	
100	-	50	-	100	2	
-	14	4	7	1	10	
1	14	5	8	1	12	
1	13	5	5	1	10	
75	100	100	100	35	100	
3	5	3	2	2	18	
1	2	10	2	-	-	
1	10	7	3	1	22	
1	15	10	1	-	-	
3	5	5	5	1	5	
5	5	5	4	-	1	

### Discusión del patrón de fragmentación en Espectrometría de Masas.

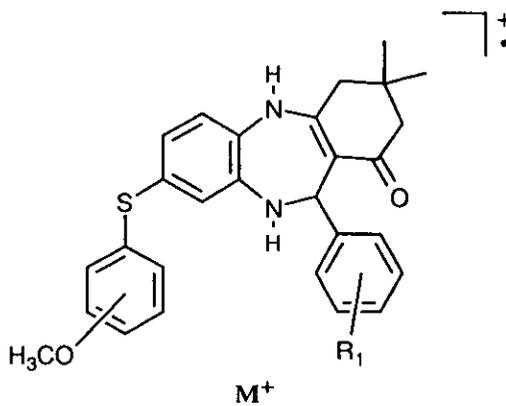
Para proponer el patrón y los mecanismos de fragmentación de los derivados de 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-; *m*-; *p*-)-metoxi-tiofenil]-11-[(*o*-; *p*-R<sub>1</sub>)-fenil]-1H-dibenzo [b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, se utilizaron las técnicas de:

a) Alta resolución, que nos da información sobre los elementos que se encuentran presentes en el Ion Molecular y en los iones característicos que se presentan en el espectro de masas, así como en las proporciones en que se encuentran, además de las masas exactas. Al final de esta sección se anexa el estudio de alta resolución de uno de los derivados.

b) Disociación por Colisión-Inducida (CID), que nos indica a que iones da origen cada uno de los fragmentos más importantes. En la sección de espectros se anexa dos estudios CID, del compuesto 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(*o*-metoxi-tiofenil)-11-(*o*-cloro-fenil)-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.

#### 1. Ion Molecular

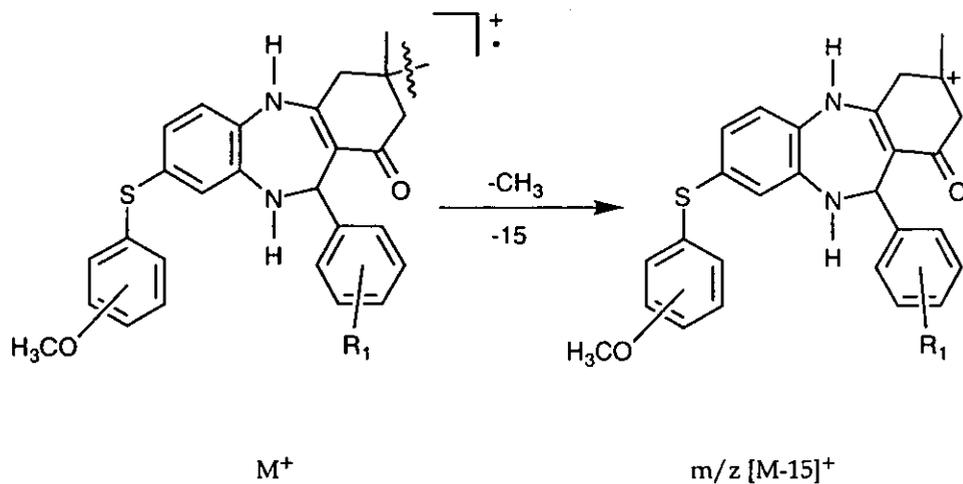
En todos los compuestos analizados el Ion Molecular es muy abundante, lo cual confirma la estabilidad de la carga (radical iónico) dada por la estructura heterocíclica. Sin embargo cuando el sustituyente R<sub>1</sub> está en la posición orto el Ion Molecular disminuye en su abundancia relativa.



Esquema 1

2.- Formación del ion de  $m/z$   $[M-15]^+$   $[M-CH_3]^+$ 

A partir del Ion Molecular,  $M^+$ , se lleva a cabo la pérdida del grupo metilo dando la formación de un carbocatión de tipo terciario debido a su estabilidad. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 2.



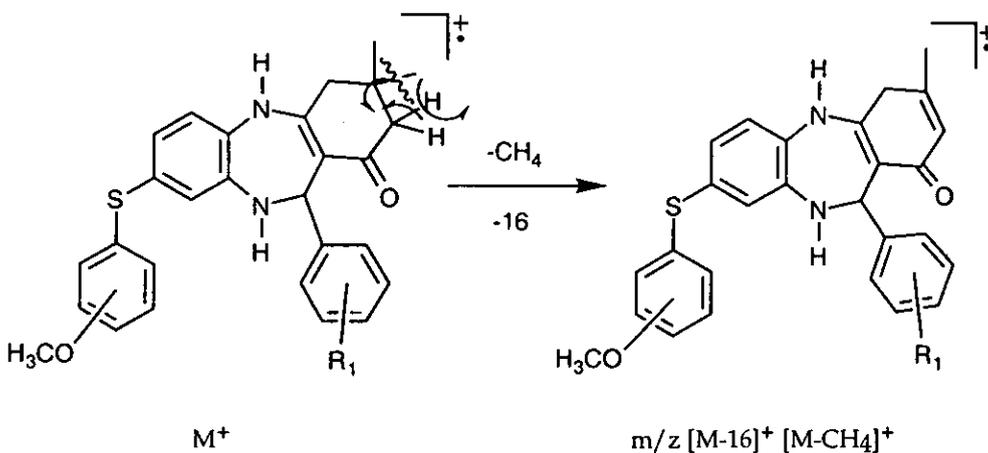
Esquema 2

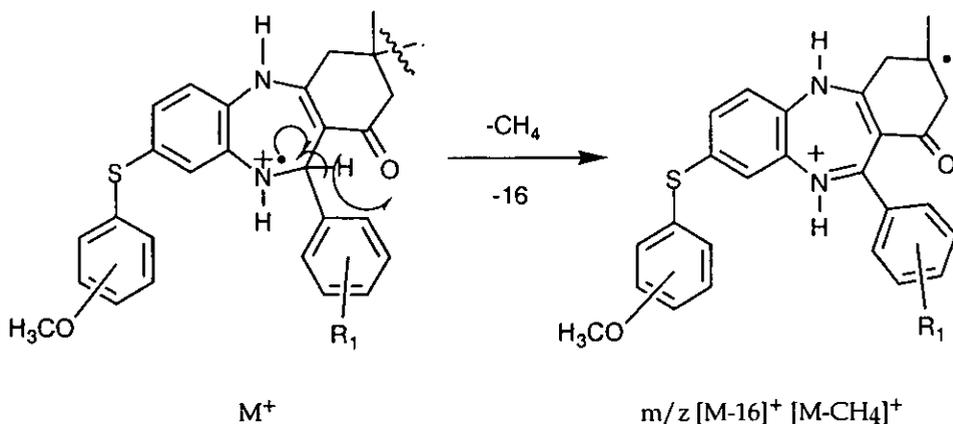
3.- Formación del ion de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$ 

El ion de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$  se puede generar por dos distintas rutas en donde en cada una de ellas tenemos dos posibilidades de formación del ion mencionado.

## a) Ruta A

A partir del Ion Molecular  $M^+$ , se lleva a cabo la pérdida de un H "α" al grupo carbonilo por medio de una ruptura homolítica y la pérdida de un metilo en la cual da paso a la formación de un nuevo enlace para dar el ion de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$ . Otra manera de formación de fragmento de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$ , es a través de la pérdida del Hidrógeno "β" al Nitrógeno de la posición 10, y al compartirse el electrón del enlace C-H y el de la carga iónica del Nitrógeno este queda cargado positivamente, así como también se lleva a cabo la pérdida del grupo metilo generándose así una carga de tipo radical iónico en el fragmento. Los mecanismos de fragmentación que se llevan a cabo se proponen en el Esquema 3.

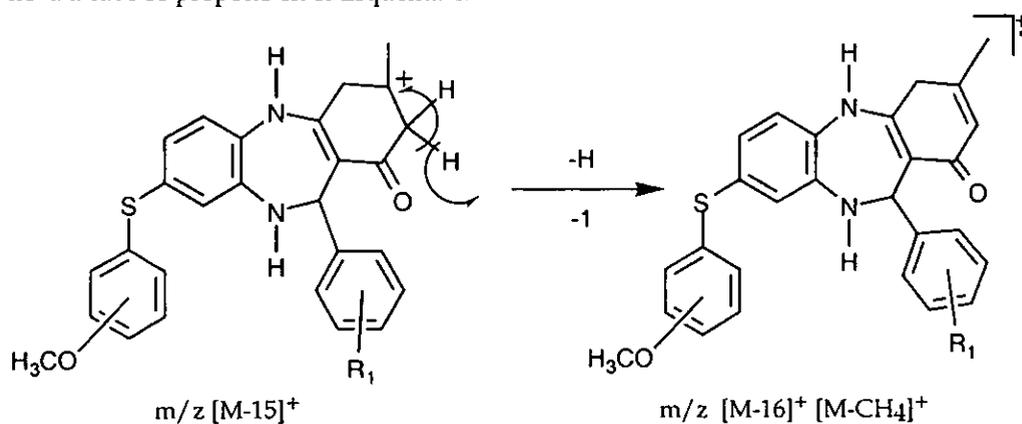


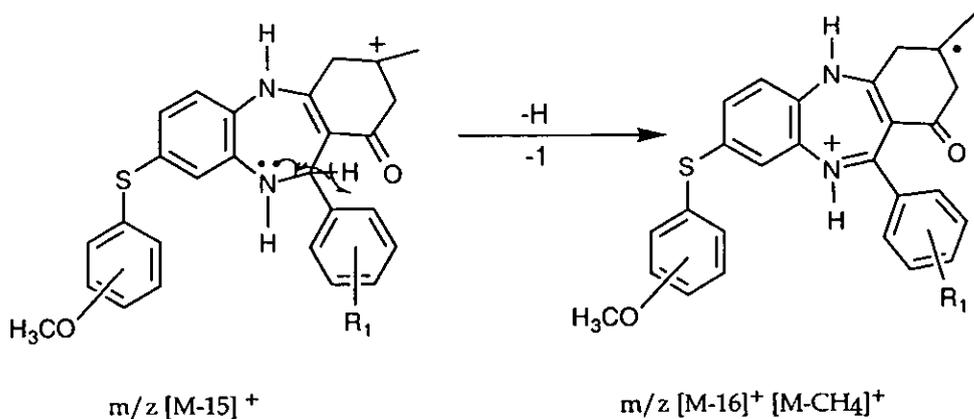


Esquema 3

## b) Ruta B

A partir del fragmento de  $m/z [M-15]^+$  se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno "α" al grupo carbonilo que al compartir un electrón con la carga iónica del C3 se forma un doble enlace generando la formación del ion de  $m/z [M-16]^+ [M-CH_4]^+$ . Otra manera de formación del ion de  $m/z [M-16]^+ [M-CH_4]^+$  es la pérdida del hidrógeno del (C11) que al compartir su electrón con un electrón del (N10) da lugar a la formación de una carga de tipo radical iónico. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 4.

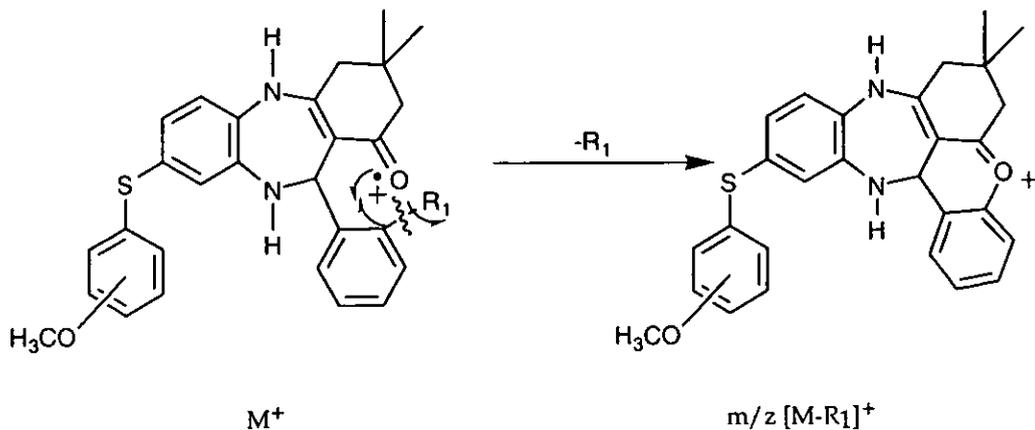




Esquema 4

4. Obtención del ion de  $m/z [M-R_1]^+$

A partir del Ion Molecular  $M^+$ , se verifica la pérdida del sustituyente  $R_1$  de la posición orto compartiendo su electrón con la carga iónica del grupo carbonilo para dar origen al ion de  $m/z [M-R_1]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 5.



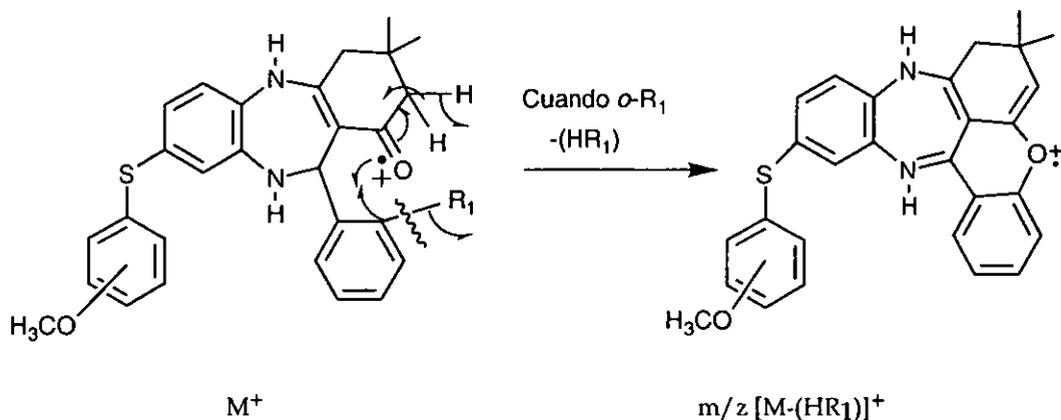
Esquema 5

5. - Formación del ion de  $m/z$   $[M-(HR_1)]^+$

El Ión de  $m/z$   $[M-(HR_1)]^+$  se puede obtener por dos rutas posibles:

a) Ruta A

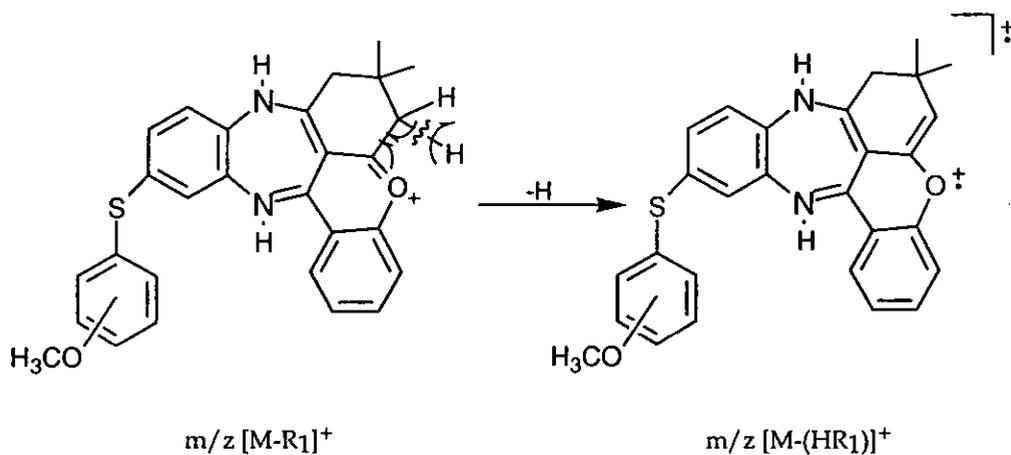
Cuando el sustituyente  $R_1$  se encuentra en posición orto en el Ion Molecular, se lleva a cabo la ruptura homolítica en el enlace  $C_2''-R_1$  y el radical se comparte con el radical iónico del grupo carbonilo, además de la eliminación de un hidrógeno "α" al grupo carbonilo para dar el ion de  $m/z$   $[M-(HR_1)]^+$ . Proponiéndose el mecanismo de fragmentación en el Esquema 6.



Esquema 6

## b) Ruta B

A partir del ion de  $m/z [M-R_1]^+$ , se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno al verificarle la ruptura homolítica en el enlace C<sub>2</sub>-H, que al compartir su electrón con el del rompimiento del enlace C=O origina un doble enlace formando así el ion de  $m/z [M-(HR_1)]^+$ .



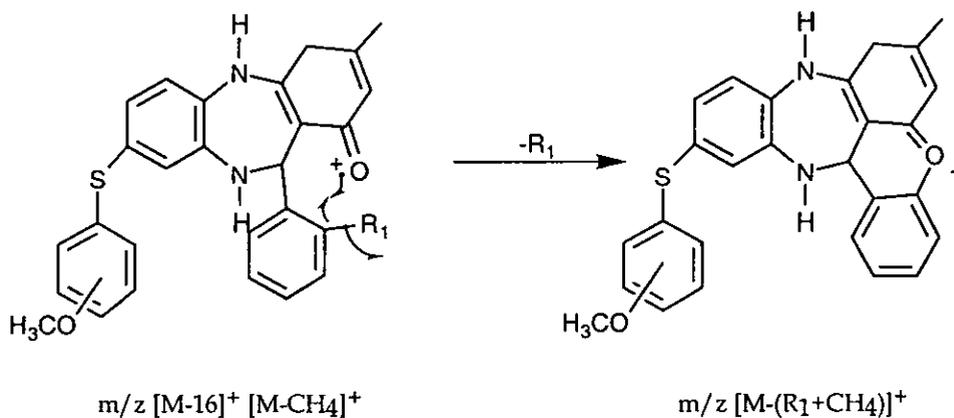
Esquema 7

6.- Formación del ion de  $m/z$   $[M-(R_1+16)]^+$   $[M-(R_1+CH_4)]^+$ 

El Ion de  $[M-(R_1+CH_4)]^+$  se puede originar por dos distintas rutas:

## a) Ruta A

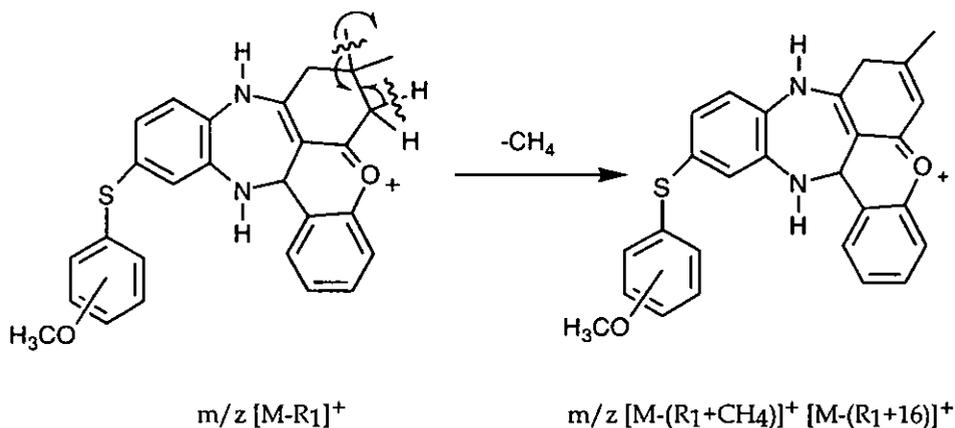
Cuando el sustituyente se encuentra en posición orto en el fragmento de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$ , se lleva a cabo la pérdida del sustituyente  $R_1$  al verificarse la ruptura del enlace  $C_2^{\alpha}-R_1$  dando lugar a la formación de un nuevo enlace con el oxígeno del carbonilo, para dar origen al ion de  $m/z$   $[M-(R_1+16)]^+$ . Verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8.



Esquema 8

b) Ruta B

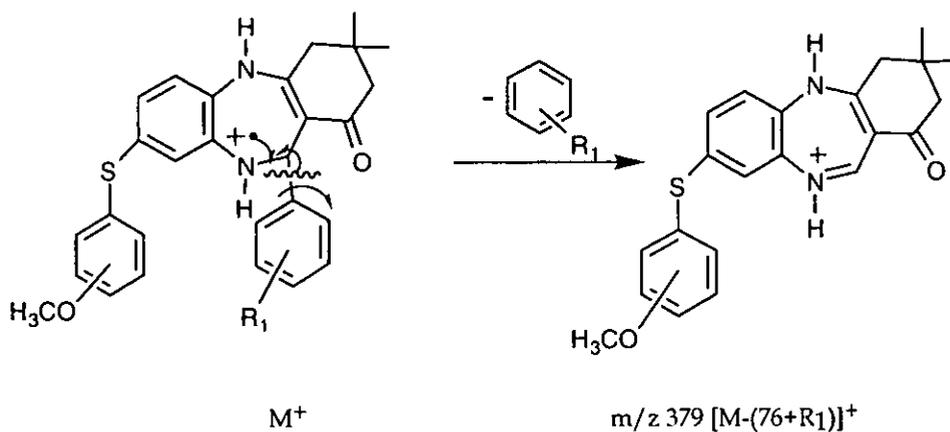
A partir del fragmento de  $m/z [M-R_1]^+$  se verifica una ruptura homolítica del enlace C3-C perdiéndose un metilo y un hidrógeno del carbono 2 compartiendo sus electrones formándose una doble ligadura para dar origen al ion de  $m/z [M-(R_1+CH_4)]^+$   $[M-(R_1+16)]^+$  verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.



Esquema 9

7.- Formación del ion de  $m/z$  379  $[M-(76+R_1)]^+$ 

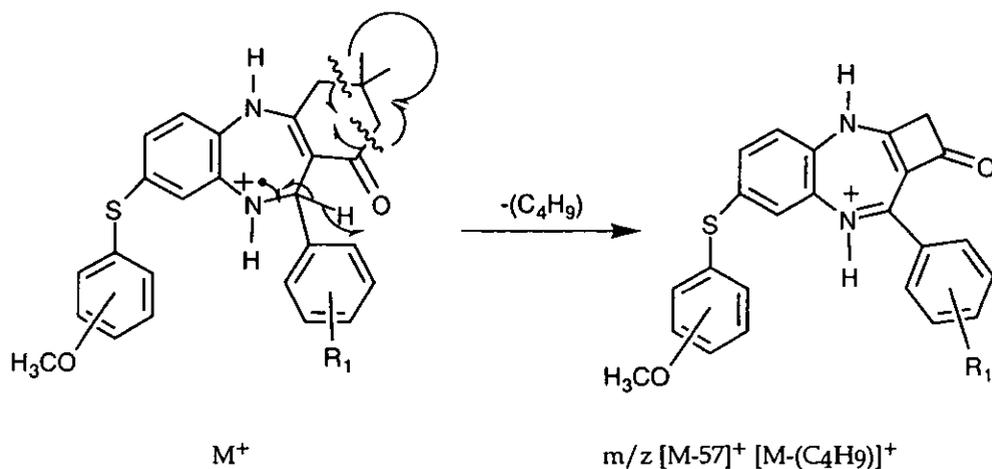
A partir del Ion Molecular por una ruptura "β" al heteroátomo (N10) del anillo dibenzodiazepínico eliminándose el R<sub>1</sub>-fenilo y compartiendo los electrones para dar una doble ligadura N<sub>10</sub> = C<sub>11</sub> quedando cargado positivo el nitrógeno se obtiene el ion de  $m/z$  379  $[M-(76+R_1)]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10

8.- Formación del ion de  $m/z$   $[M-57]^+$   $[M-(C_4H_9)]^+$ 

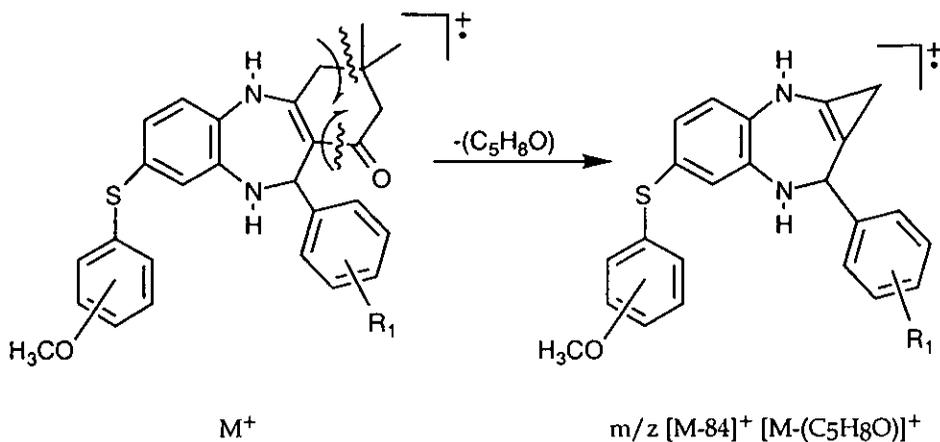
A partir del Ion Molecular por una ruptura "α" al heteroátomo (N<sub>10</sub>) del anillo dibenzodiazepínico eliminándose un hidrógeno de la posición 11 compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura N<sub>10</sub> = C<sub>11</sub> quedando cargado positivo el nitrógeno y la eliminación de C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> por el rompimiento de las ligaduras entre el C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>, volviéndose a ciclar se obtiene el fragmento de  $m/z$   $[M-(C_4H_9)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 11.



Esquema 11

9.- Obtención del Ion de  $m/z [M-84]^+ [M-(C_5H_8O)]^+$ 

A partir del Ion Molecular  $M^+$  por una ruptura "α" al carbonilo en el enlace C11a-C1 y una ruptura entre C3-C4, eliminándose  $C_5H_8O$ , compartiendo los electrones para volverse a ciclar y así dar el ion de  $m/z [M-84]^+ [M-(C_5H_8O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 12.



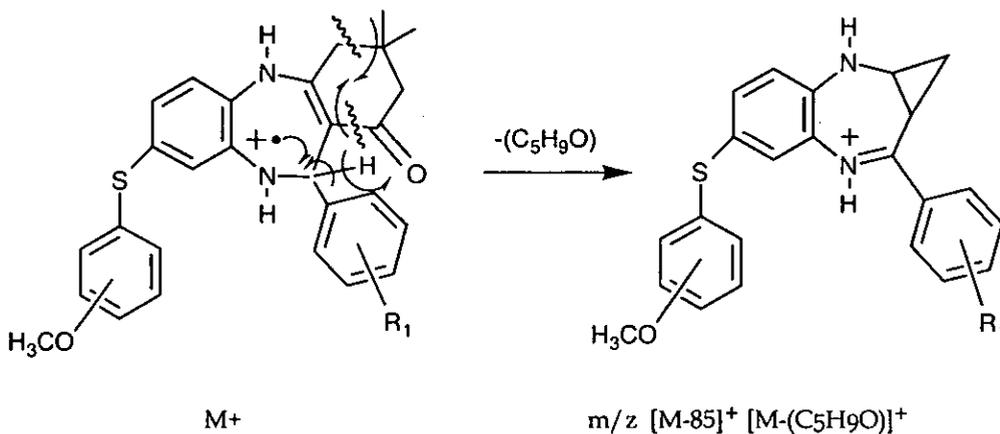
Esquema 12

10.- Formación del ion de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$

El ion de  $m/z$   $[M-85]^+$  se puede originar de tres diferentes rutas:

a) Ruta A

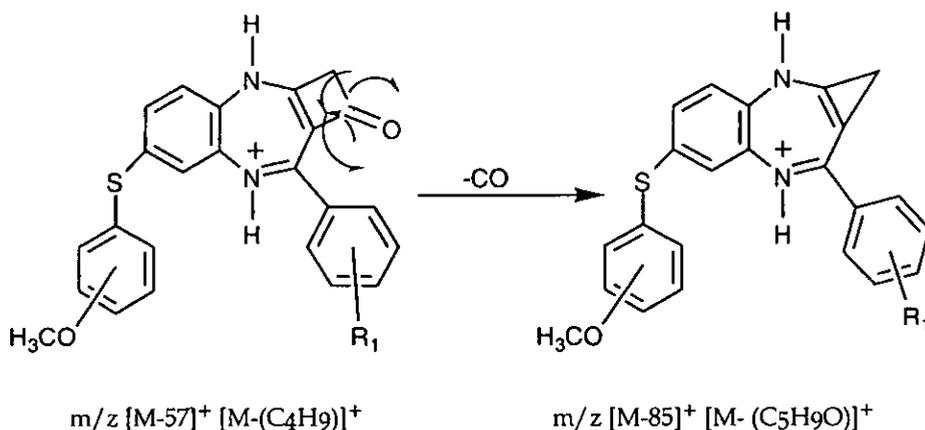
A partir del Ion Molecular  $M^+$  se verifica una ruptura "β" al heteroátomo (N10) del anillo benzodiazepínico eliminándose el hidrógeno del C11-H compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre el N10=C11 quedando positivo el nitrógeno y una ruptura en las ligaduras C11a-C1 y C3-C4 compartiéndose los electrones para volverse a ciclar y así formar el ion de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 13.



Esquema 13

## b) Ruta B

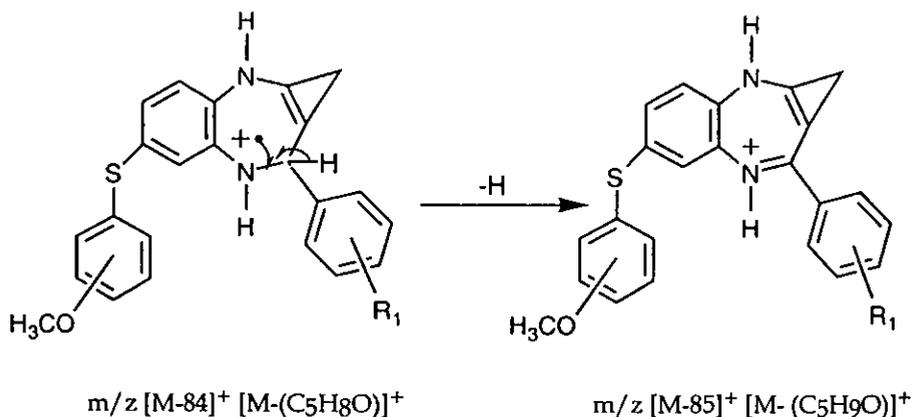
Otra manera de obtener el ion de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$  es a partir del fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$   $[M-(C_4H_9)]^+$  mediante una doble ruptura eliminándose el carbonilo y ciclándose nuevamente para dar el fragmento de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 14.



Esquema 14

## c) Ruta C

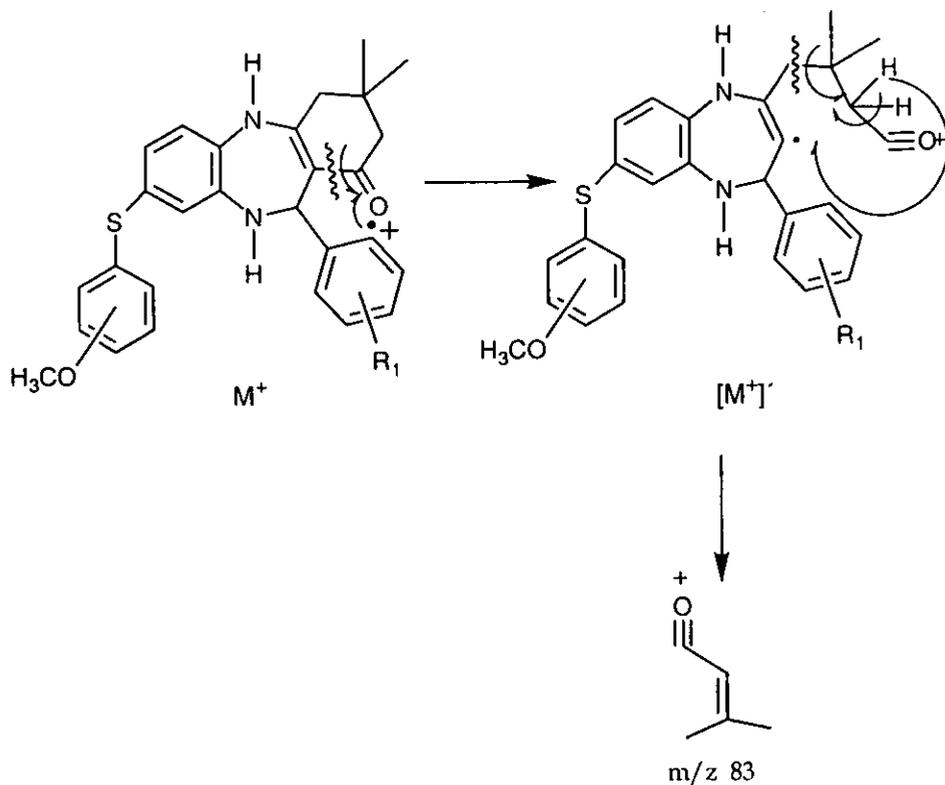
A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-84]^+$   $[M-(C_5H_8O)]^+$  se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno mediante una ruptura " $\beta$ " al heteroátomo ( $N_{10}$ ) de la ligadura  $C_{11}-H$  compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre el  $C_{11}=N_{10}$  quedando cargado positivo el nitrógeno para dar el correspondiente ion de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación en el Esquema 15.



Esquema 15

11.- Formación del ion de  $m/z$  83

A partir del Ion Molecular ( $M^+$ ) se lleva a cabo una ruptura homolítica " $\alpha$ " al carbonilo compartiéndose el electrón con la carga radical iónica del carbonilo dando el ion ( $M^+$ )'; posteriormente se verifica una ruptura " $\gamma$ " al carbonilo cargado positivamente y la transposición de un hidrógeno al anillo benzodiazepínico que deja un radical el cual se comparte con el radical de la ruptura " $\gamma$ " dando origen al ion de  $m/z$  83. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 16.

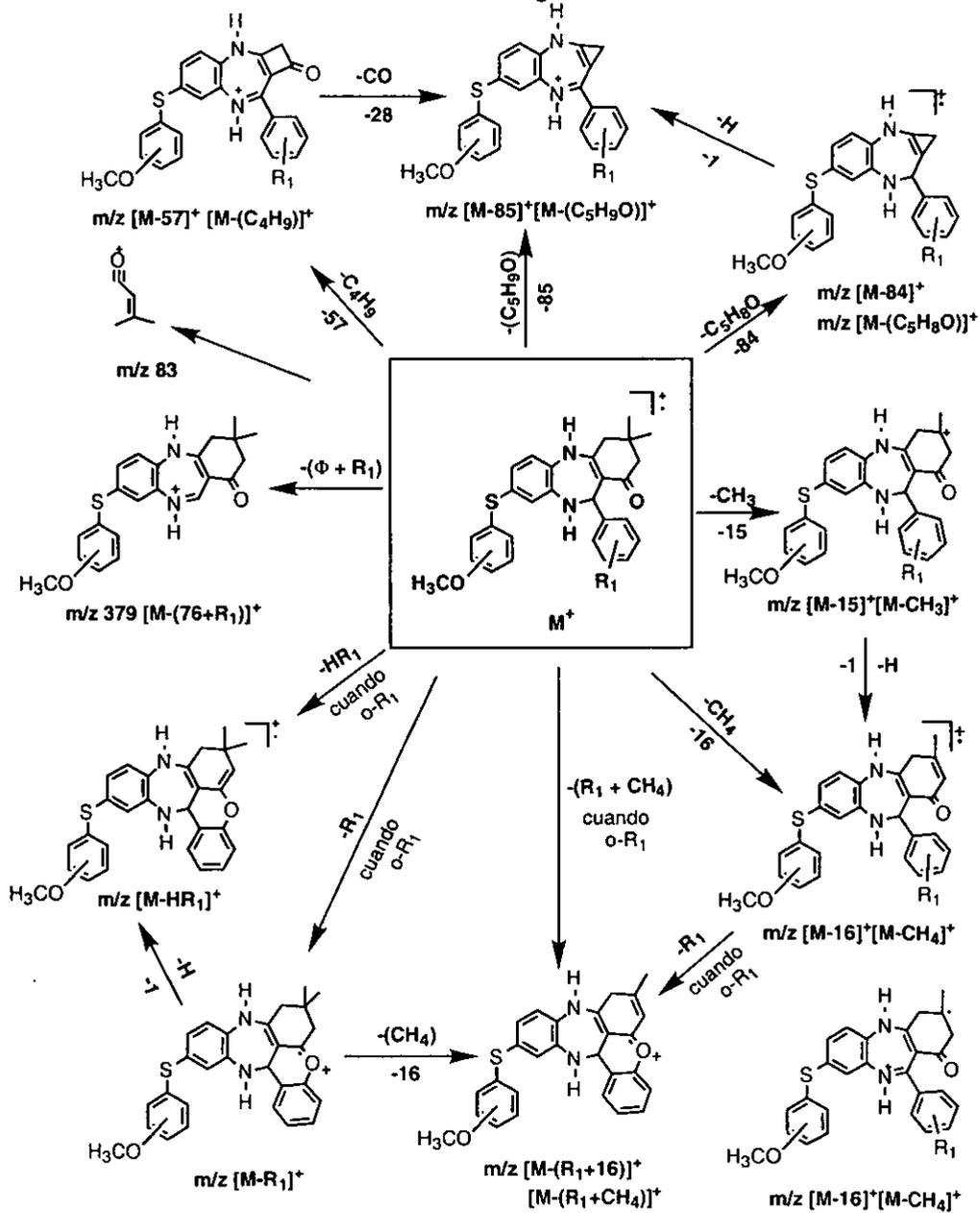


Esquema 16

12.- Patrón General de Fragmentación.

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos y confirmados por los experimentos CID y alta resolución para los iones más característicos en los Espectros de Masas de los compuestos analizados, se propone un Patrón General de Fragmentación para los compuestos 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-((-o; -m; -p)-metoxi-tiofenil)-11-((-o; -p)- $R_1$ -fenil)-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona en el Esquema 17.

Patrón General de Fragmentación



Esquema 17

Estudio de masas de alta resolución

A continuación se presenta el análisis de los fragmentos más importantes del espectro de masas del derivado 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-metoxi)-tiofenil]-11-[(*o*-cloro)-fenil]-1H-dibenzo[b,e]-[1,4]-Diazepin-1-ona.

Ion molecular, M<sup>+</sup>

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-152

Date : 05-Oct-99 02:53

Sample: AN-IV-8

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 1.24 min

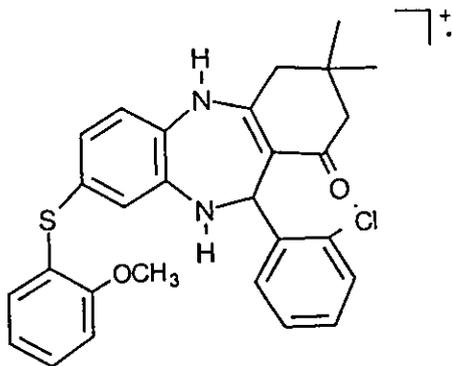
Scan#: (3,13)

Elements : C 30/5, H 30/0, O 2/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

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

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%								
490.1499	82.4								
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	S	
490.1482	+3.5	17.0	28	27	2	2	1	1	



Fórmula molecular	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ClS
m/z observada	490.1499
m/z estimada	490.1482
Error estimado	+3.5

Ion de  $m/z$   $[M-R_1]^+$

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-153

Date : 05-Oct-99 03:20

Sample: AN-IV-8

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.19 min

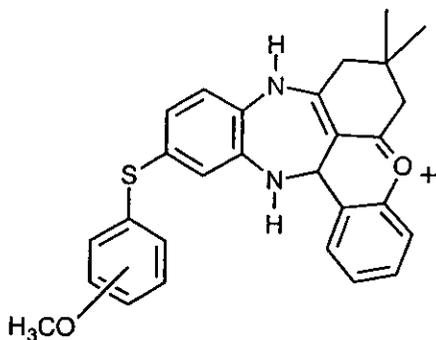
Scan#: (9,29)

Elements : C 29/5, H 30/0, O 2/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

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

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed $m/z$	Int%							
455.1772	70.3							
Estimated $m/z$	Error(ppm)	U.S.	C	H	O	N	Cl	S
455.1793	-4.7	17.5	28	27	2	2	-	1
455.1686	+18.9	13.0	26	30	2	1	1	1



Fórmula molecular	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S
$m/z$ observada	455.1772
$m/z$ estimada	455.1793
Error estimado	-4.7

Ion de m/z [M-(R<sub>1</sub>+CH<sub>4</sub>)]<sup>+</sup>

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-153

Date : 05-Oct-99 03:20

Sample: AN-IV-8

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.19 min

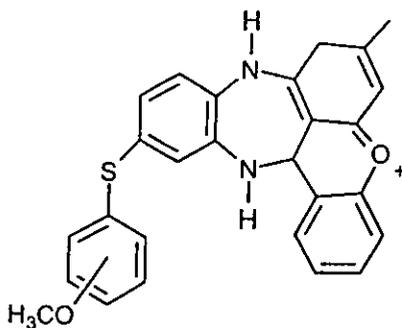
Scan#: (9,29)

Elements : C 29/5, H 30/0, O 2/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

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

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%							
439.1461	100.0							
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	S
439.1465	-1.0	17.5	29	24	2	-	1	-
439.1480	-4.5	18.5	27	23	2	2	-	1
439.1499	-8.6	13.5	26	28	2	-	1	1
439.1373	+20.0	14.0	25	26	2	1	1	1



Fórmula molecular	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S
m/z observada	439.1461
m/z estimada	439.1480
Error estimado	-4.5

Ion de m/z 379 [M-(76+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-153

Date : 05-Oct-99 03:20

Sample: AN-IV-8

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.19 min

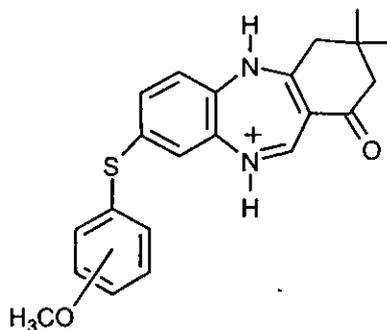
Scan#: (9,29)

Elements : C 29/5, H 30/0, O 2/0, N 2/0, Cl 1/0, S 1/0

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

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%							
379.1485	81.9							
Estimated m/z	Error(ppm)	U.S.	C	H	O	N	Cl	S
379.1572	-23.0	17.0	26	21	2	1	-	-
379.1447	+10.1	17.5	25	19	2	2	-	-
379.1465	+5.3	12.5	24	24	2	-	1	-
379.1577	-24.3	12.5	23	24	1	2	1	-
379.1520	-9.4	17.5	27	23	-	-	-	1
379.1395	+23.8	18.0	26	21	-	1	-	1
379.1480	+1.2	13.5	22	23	2	2	-	1
379.1499	-3.6	8.5	21	28	2	-	1	1



Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S
m/z observada	379.1485
m/z estimada	379.1480
Error estimado	+1.2

# CONCLUSIONES

## 7. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron 12 nuevos derivados de la 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*-o*; *-m*; *-p*)-metoxi-tiofenil]-11-[(*-o*; *-p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-1H-dibenzo[b,e] [1,4]-Diazepín-1-ona, con posible actividad farmacológica, mediante una ruta de síntesis de cuatro pasos con un rendimiento global del 22 al 40%.
2. Mediante un estudio completo por Espectrometría de Masas (con apoyo de experimentos de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID)), se determinaron los mecanismos de fragmentación y se estableció un Patrón General de Fragmentación de los nuevos derivados benzodiazepínicos sintetizados.
3. Se llevó a cabo el estudio completo por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (Tabla 3 y 4) utilizando las técnicas bidimensionales para la confirmación de las asignaciones de las señales de los protones y carbonos correspondientes para cada uno de los productos finales y Espectroscopia Infrarroja (Tabla 2) lo cual fué de gran apoyo en la identificación de los nuevos derivados 1,4-benzodiazepínicos sintetizados.
4. Con respecto al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente:
  - Todos los compuestos finales sintetizados presentan el mismo Patrón de Fragmentación.
  - En todos los compuestos analizados el Ion Molecular es muy abundante lo cual confirma la estabilidad de la carga (radical ionico) dada por la estructura heterocíclica. Sin embargo cuando el sustituyente R<sub>1</sub> esta en posición "orto" el Ion Molecular disminuye en su abundancia relativa.
  - El Pico Base de los compuestos analizados es el Ion de m/z [M-(76+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>, excepto para los compuestos 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*m*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*o*-metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona y 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*o*-metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona que es el Ion de m/z [M-47]<sup>+</sup>.

• Los iones más importantes en los Espectros de Masas de estos nuevos derivados benzodiazepínicos son:  $m/z$   $M^+$ ;  $[M-CH_3]^+$ ;  $[M-CH_4]^+$ ;  $[M-R_1]^+$ ;  $[M-(HR_1)]^+$ ;  $[M-(R_1+CH_4)]^+$ ;  $[M-47]^+$ ;  $[M-57]^+$ ;  $[M-84]^+$ ;  $[M-85]^+$ ;  $[M-(76+R_1)]^+$ ;  $m/z$  363;  $m/z$  351;  $m/z$  311;  $m/z$  275;  $m/z$  240 y  $m/z$  83.

# APPENDICE

**IR**

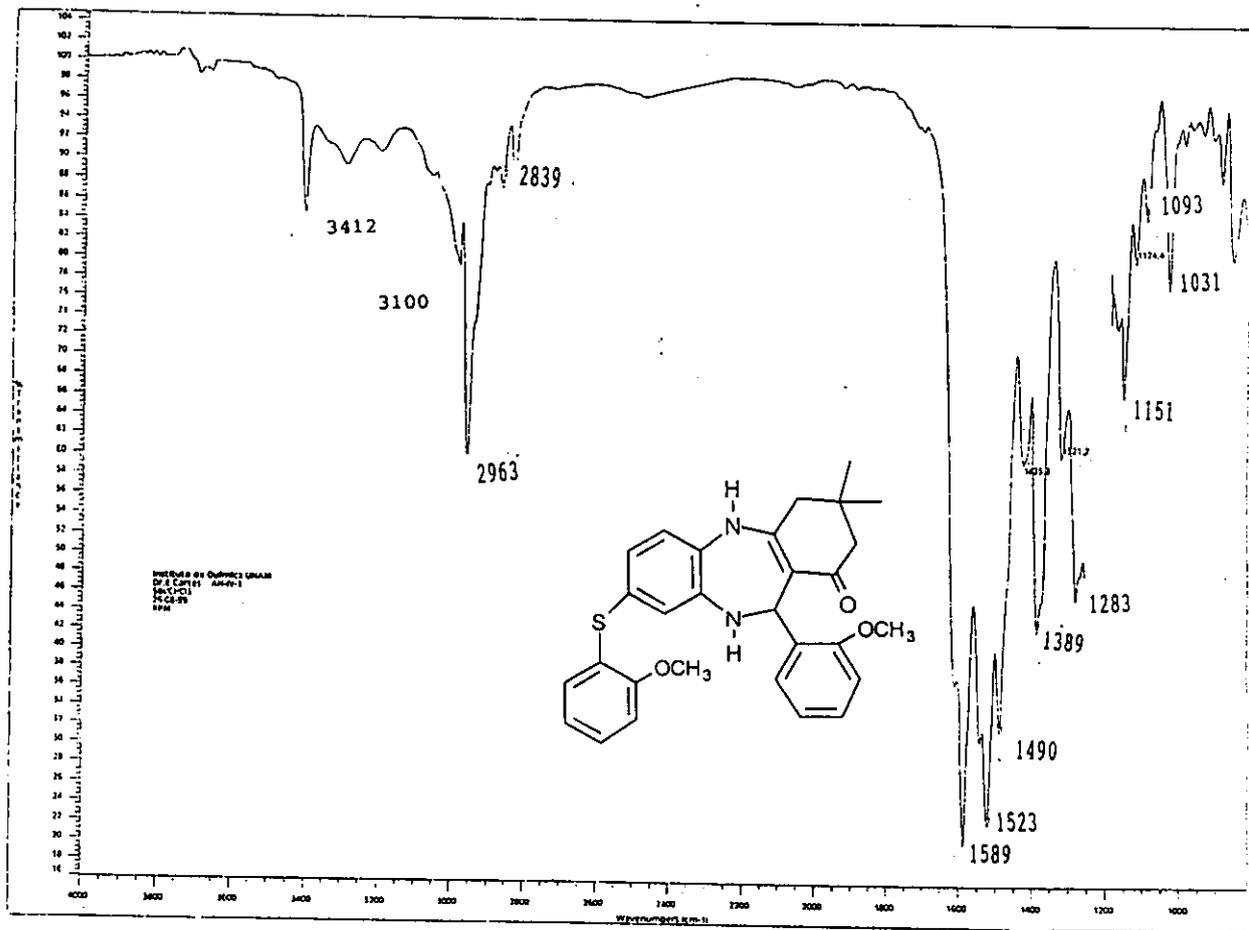
1. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*o*-metoxi-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....65
2. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*o*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*o*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....66

**RMN**

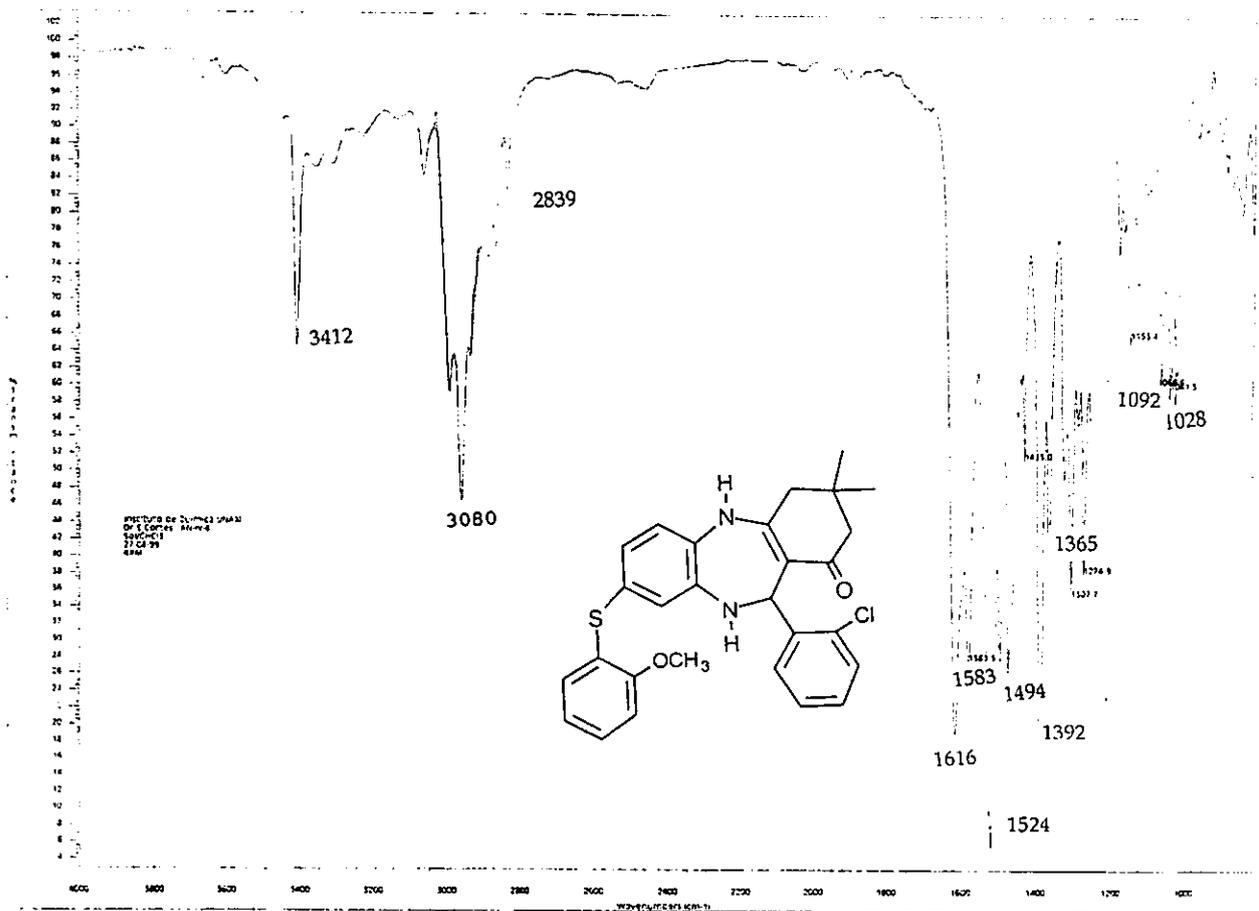
1. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, <sup>1</sup>H.....67
2. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, <sup>1</sup>H.....68
3. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, <sup>13</sup>C.....69
4. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, <sup>13</sup>C.....70
5. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona APT.....71
6. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona HETCOR.....72
7. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, HETCOR.....73
8. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, HETCOR.....74
9. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, COSY.....75
10. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(*p*-metoxi-tiofenil)]-11-[(*p*-cloro-fenil)]-1-H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, COSY.....76

**CM**

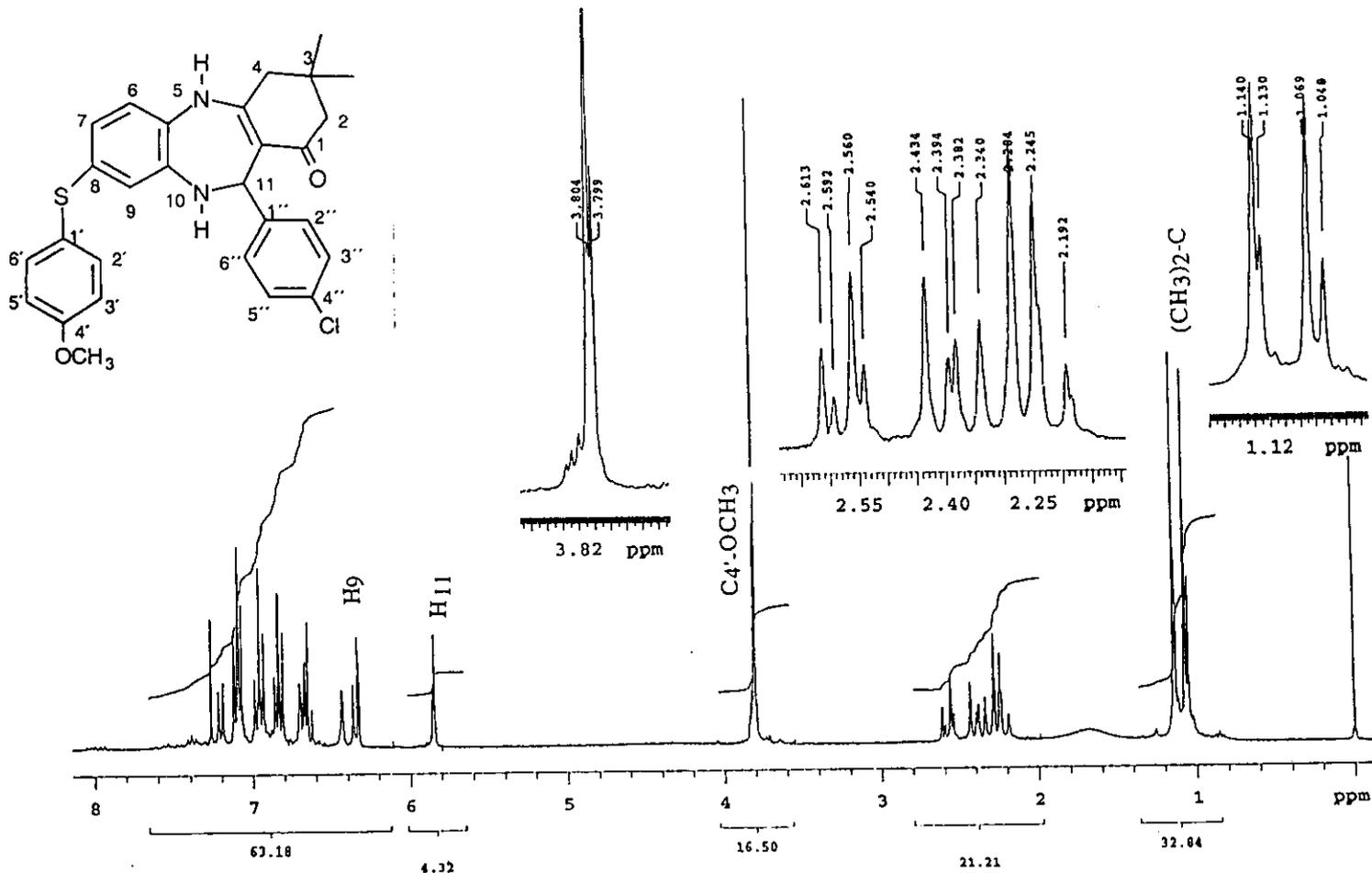
1. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	77
2. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	78
3. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	79
4. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona (EM y CID).....	80
5. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona (EM y CID).....	81
6. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>o</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	82
7. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>m</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	83
8. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>m</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	84
9. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>m</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	85
10. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>m</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	86
11. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>p</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	87
12. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>p</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -metoxi-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	88
13. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>p</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>o</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	89
14. 3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[( <i>p</i> -metoxi-tiofenil)]-11-[( <i>p</i> -cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona.....	90



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-metoxi-tiofenil)]-11-[(o-metoxi-fenil)]-1H.-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona

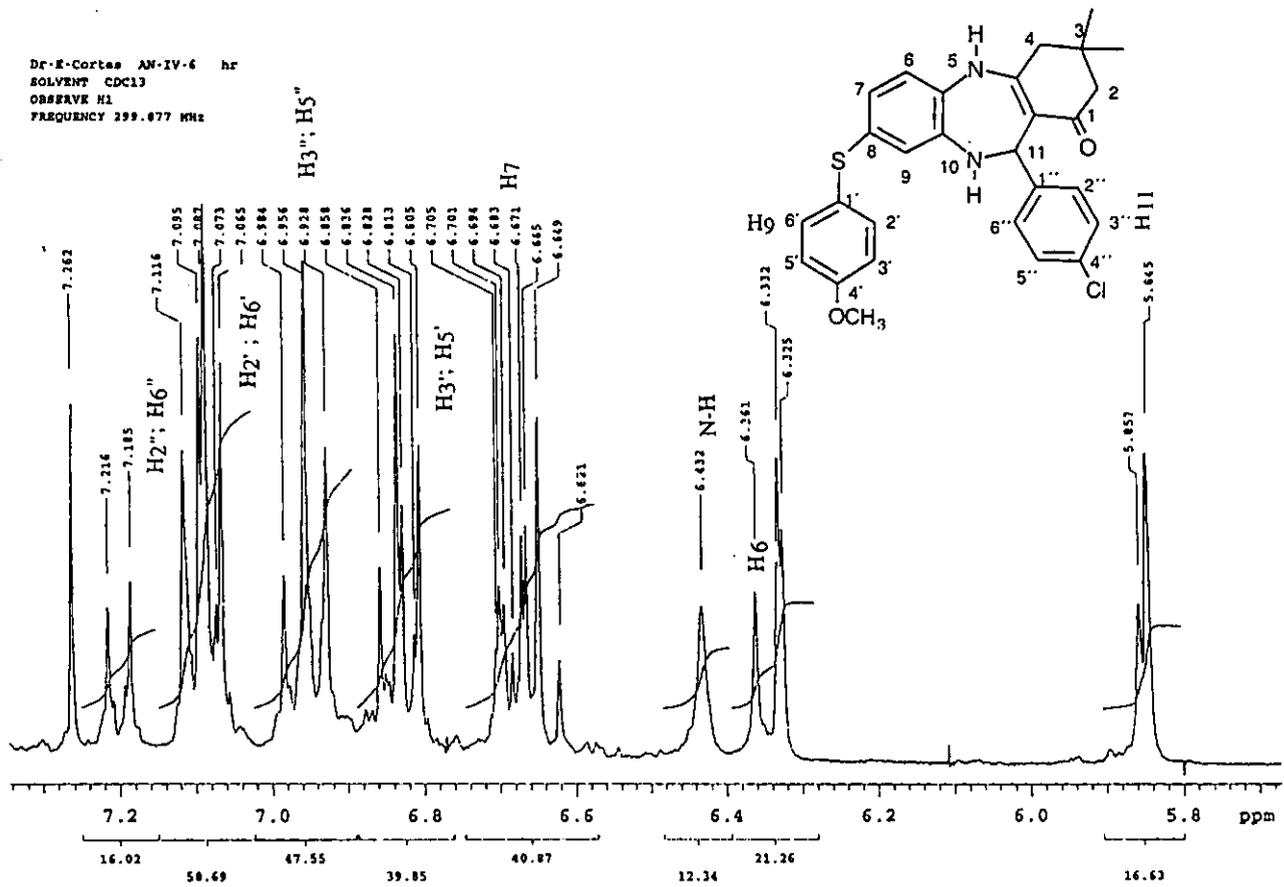


3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil] - 1H-dibenzo [b,c] [1,4] - Diazepin-1-ona.



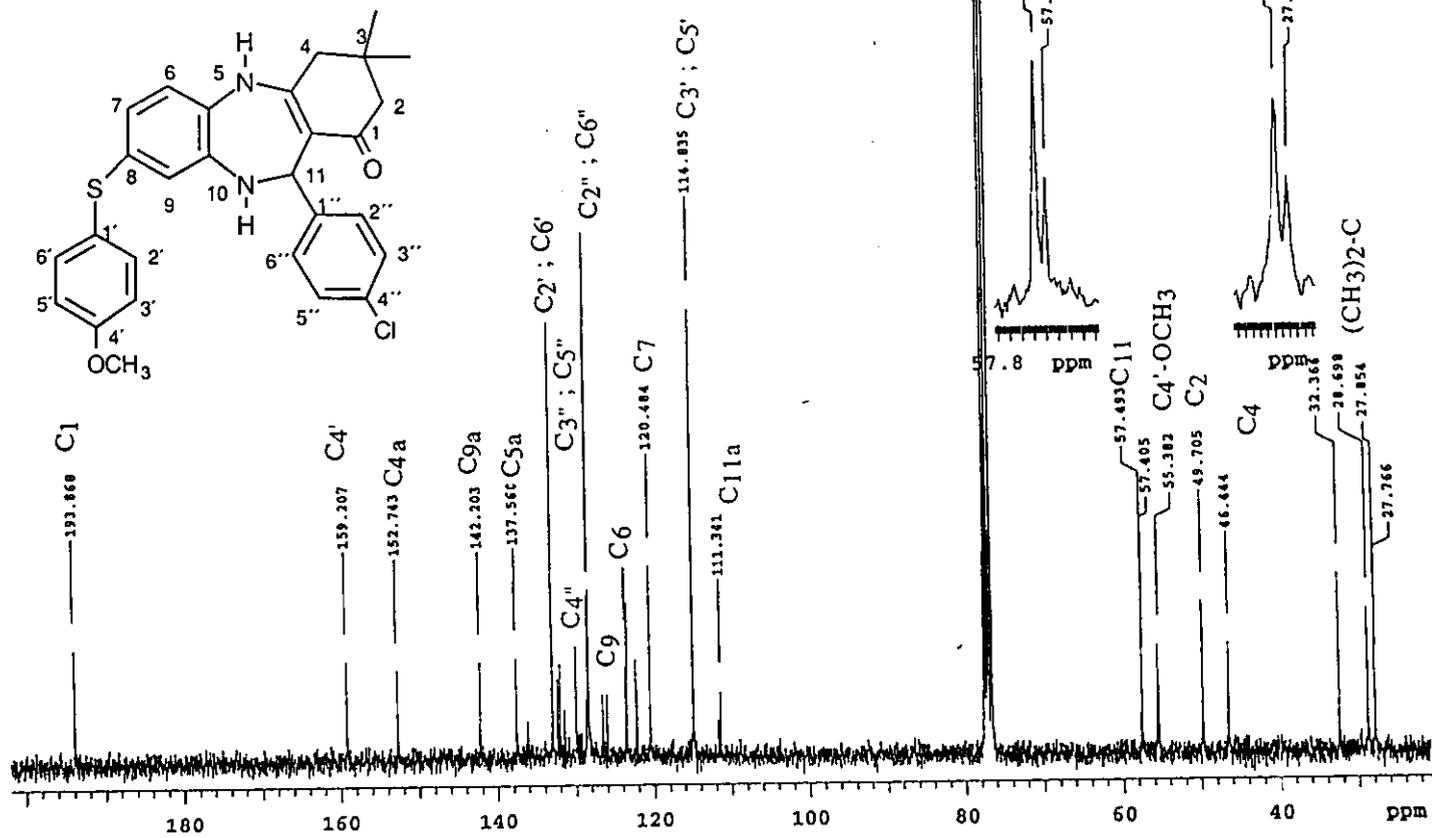
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona,  $^1\text{H}$ .

Dr. E-Cortés AN-IV-6 hr  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.077 MHz

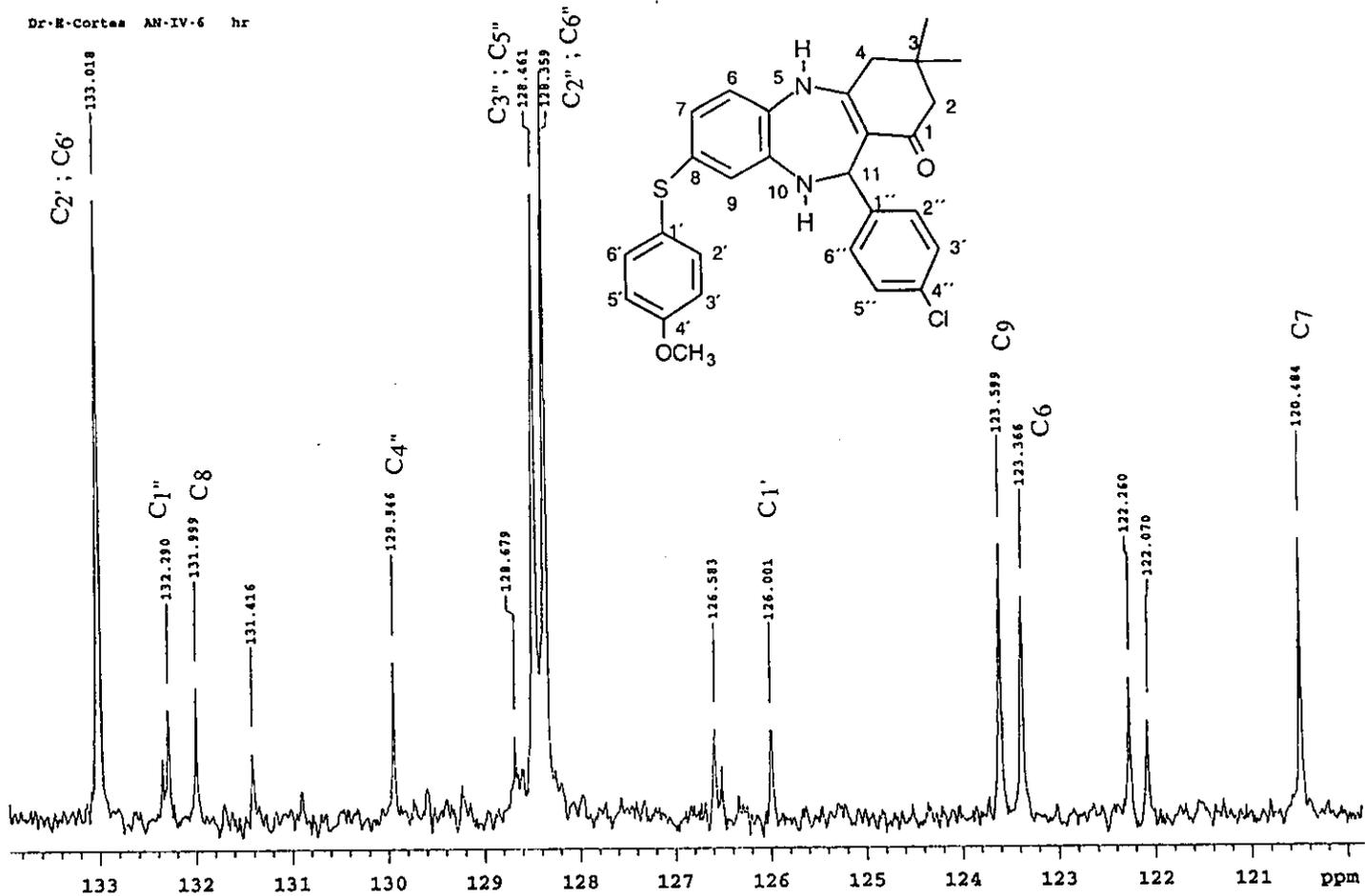


3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]- 1H-  
 dibenzo[b,c][1,4]-Diazepin-1-ona, 1H.

Dr-E-Cortes AN-IV-f R  
 SOLVENT CDCl3  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.412 MHz

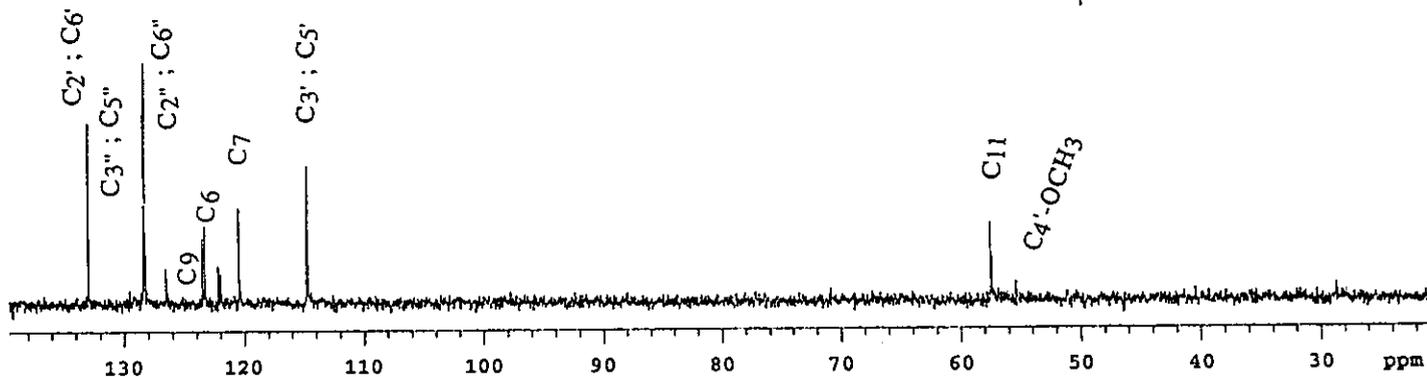
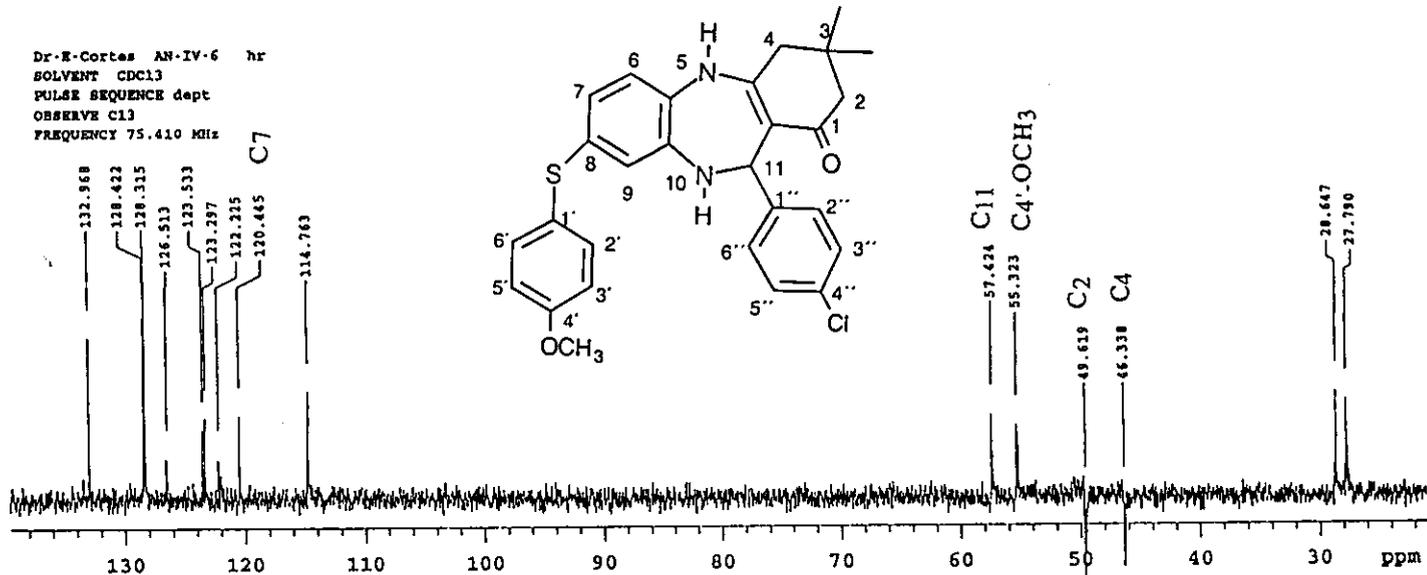


3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona,<sup>13</sup>C..



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]- 1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona, <sup>13</sup>C.

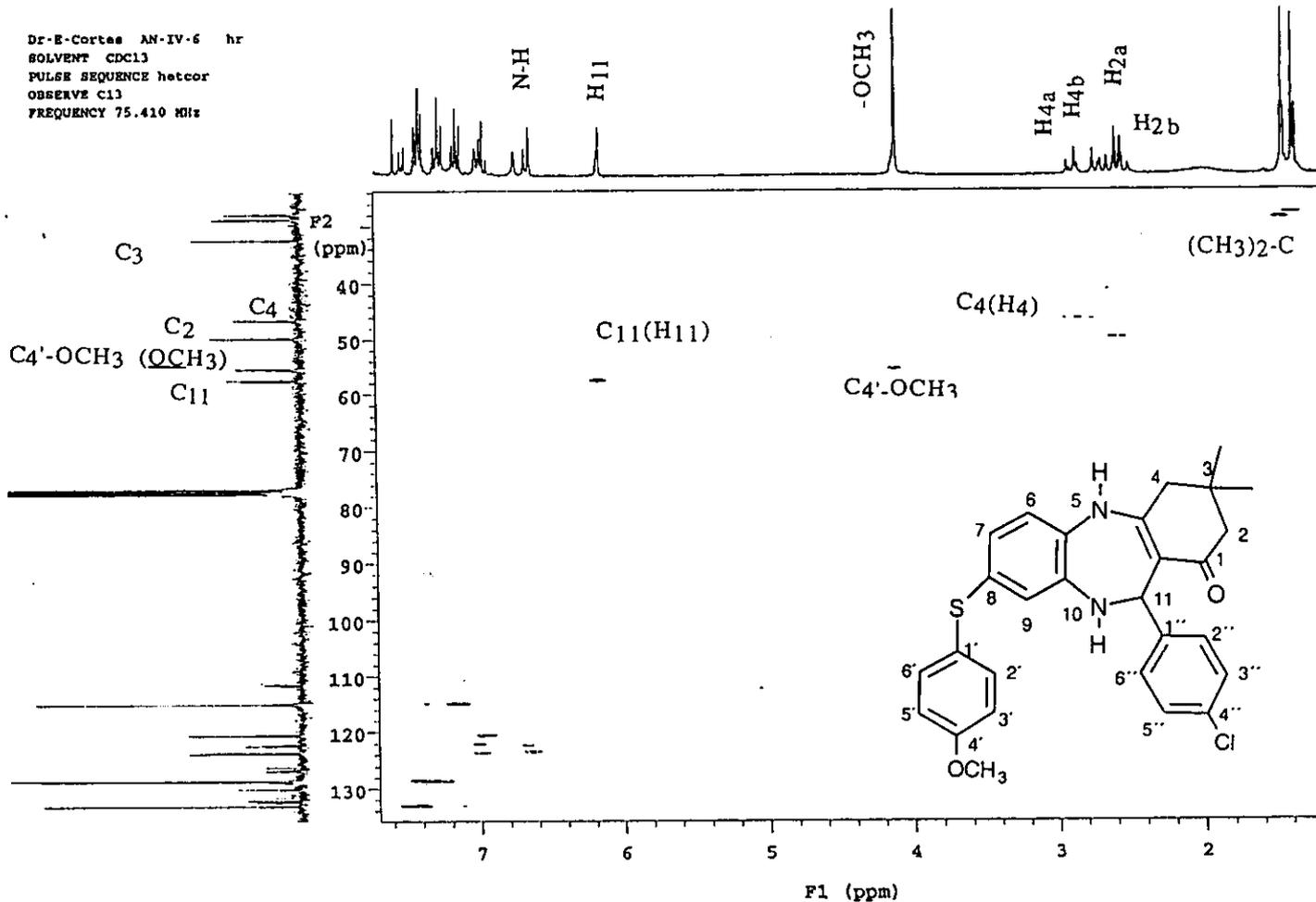
Dr-E-Cortés AN-IV-6 hr  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 PULSE SEQUENCE dept  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



17

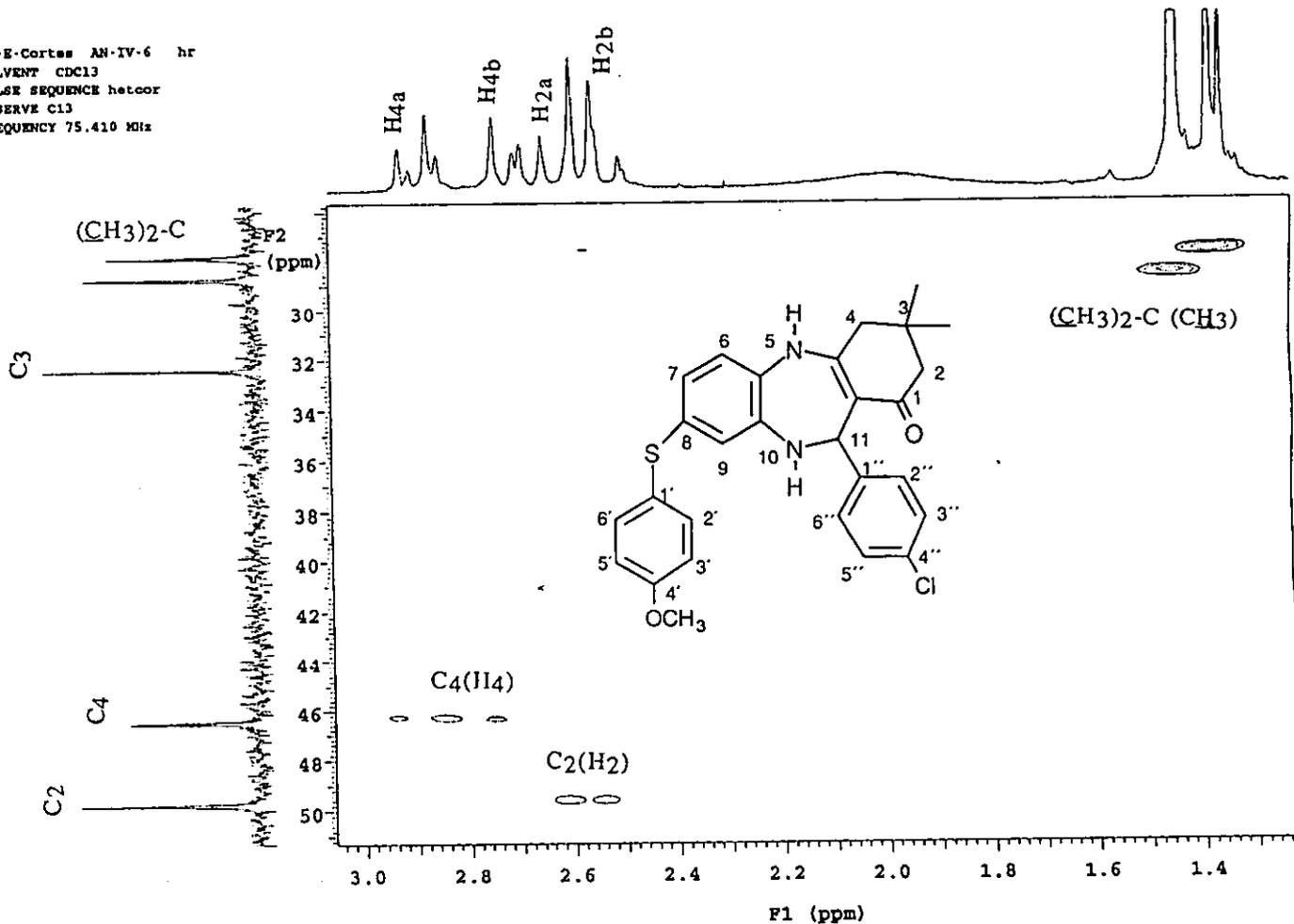
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-((p-metoxi-tiofenil))-11-((p-cloro-fenil))-1H-dibenzo[b,c][1,4]-Diazepin-1-ona APT.

Dr-E-Cortas AN-IV-6 hr  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE hetcor  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



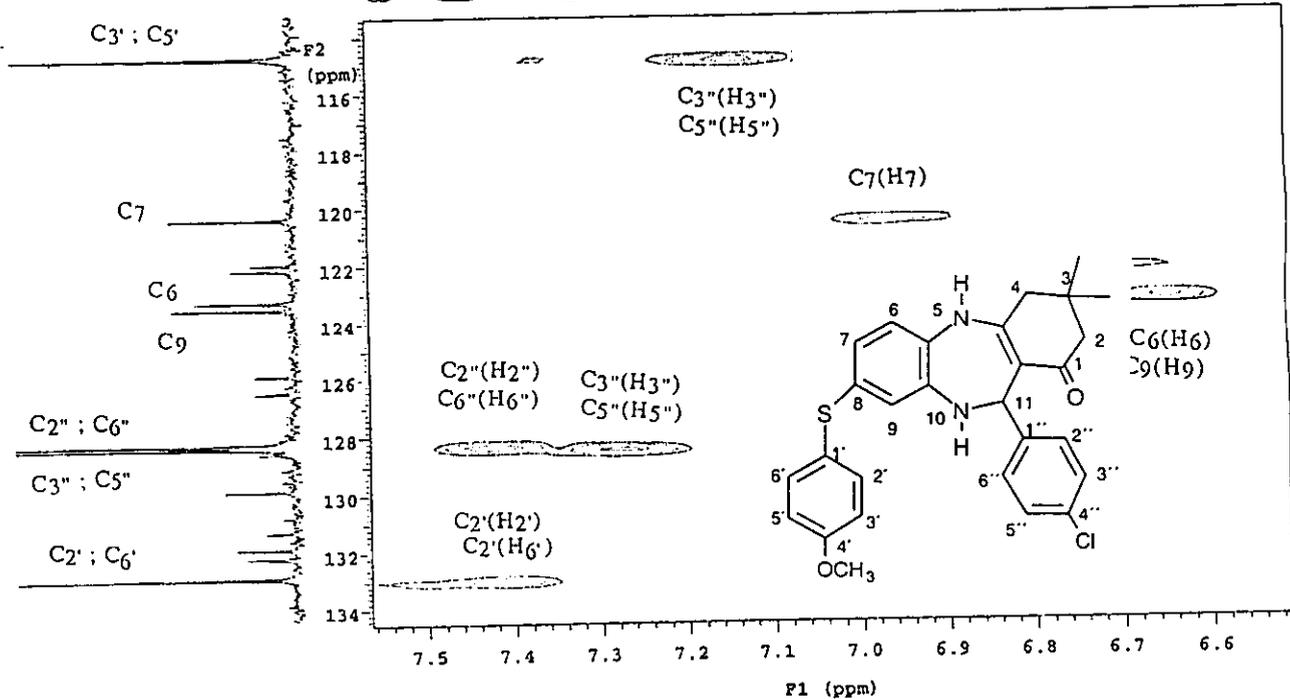
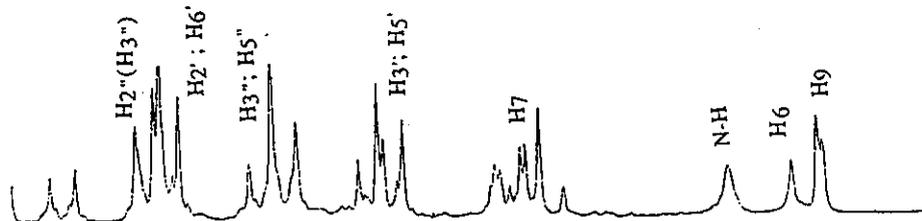
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,c][1,4]-Diazepin-1-ona, HETCOR

Dr-E-Cortés AN-IV-6 hr  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 PULSE SEQUENCE hetero  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]- 1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepín-1-ona, HETCOR.

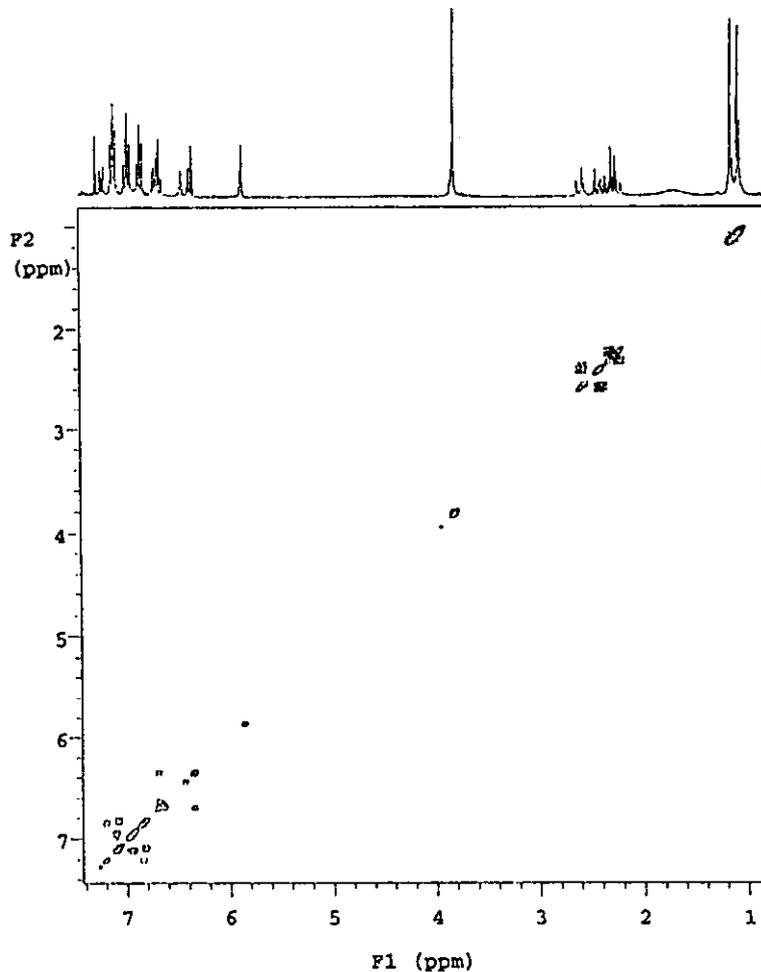
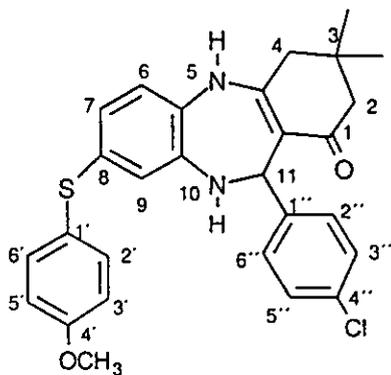
Dr-E-Cortez AN-IV-6 hr  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE hetcor  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



F1 (ppm)

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona HETCOR.

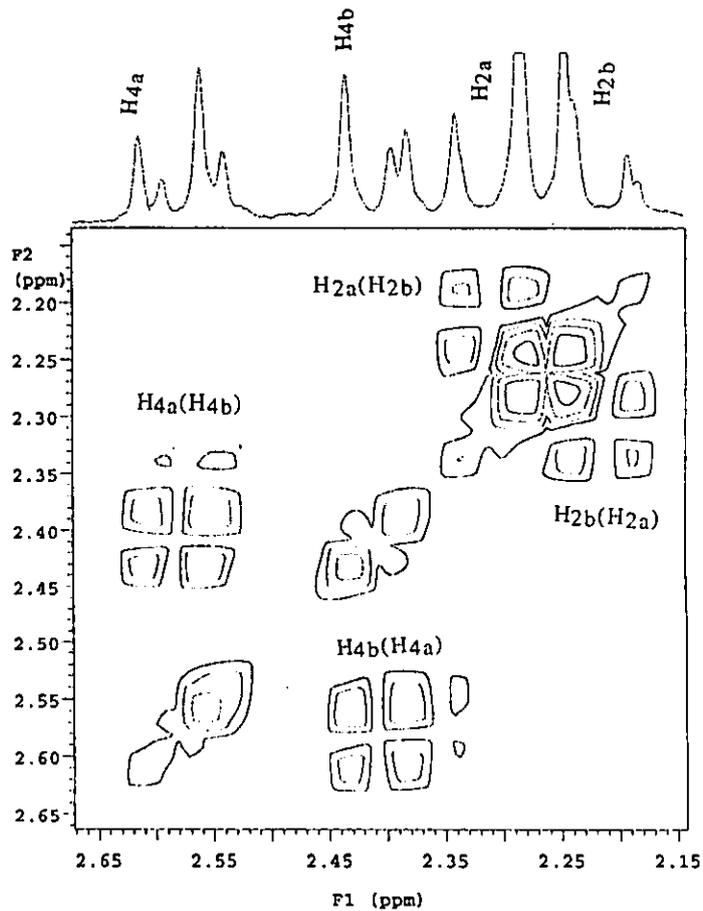
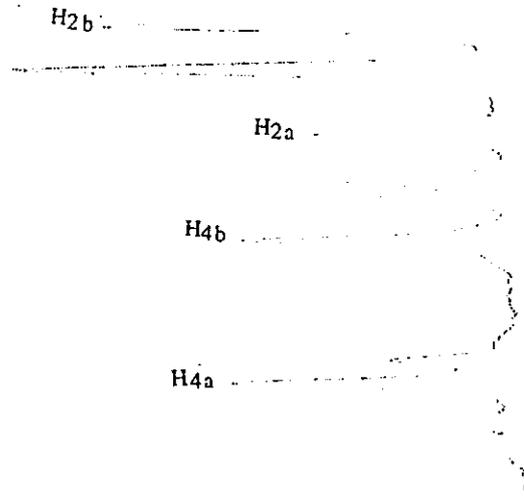
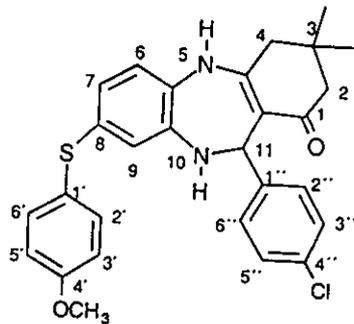
Dr-E-Cortes AN-IV-6 hr  
 H1\_data is in file H1  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.876 MHz



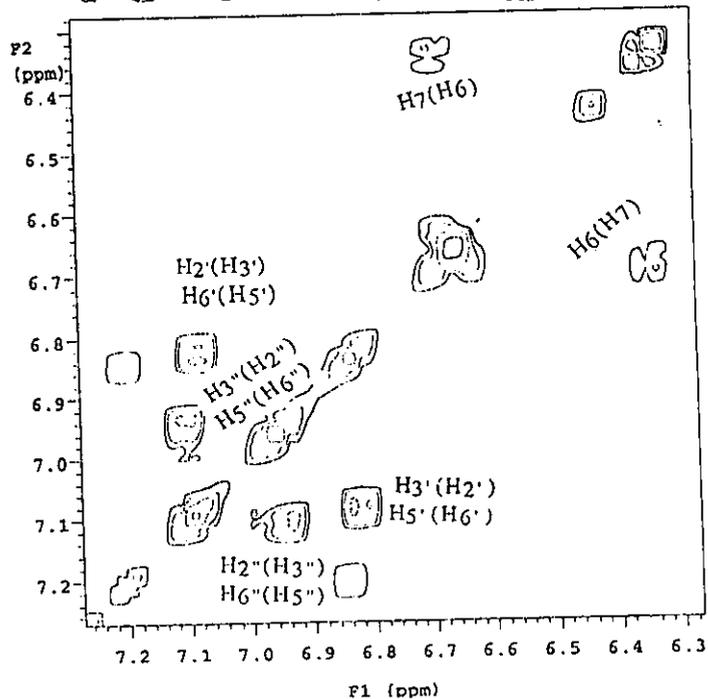
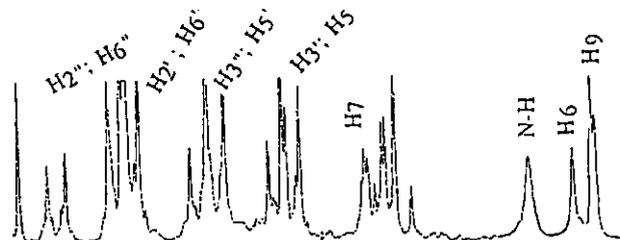
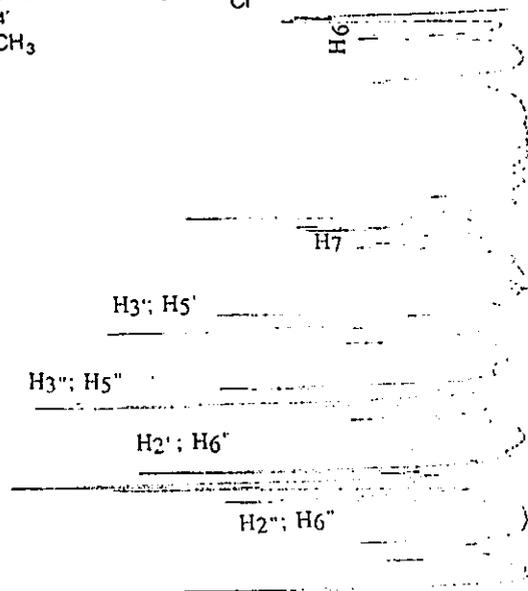
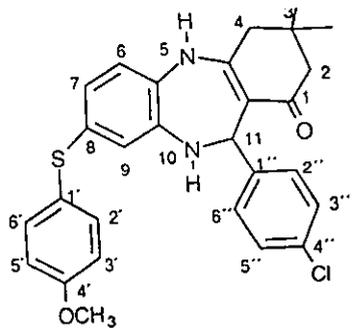
75

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]-1H-dibenzo[b,c][1,4]-Diazepin-1-ona, COSY.

Dr-E-Cortee AN-IV  
 HL\_data is in file  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE rel  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.876

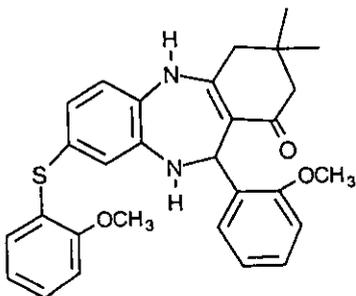
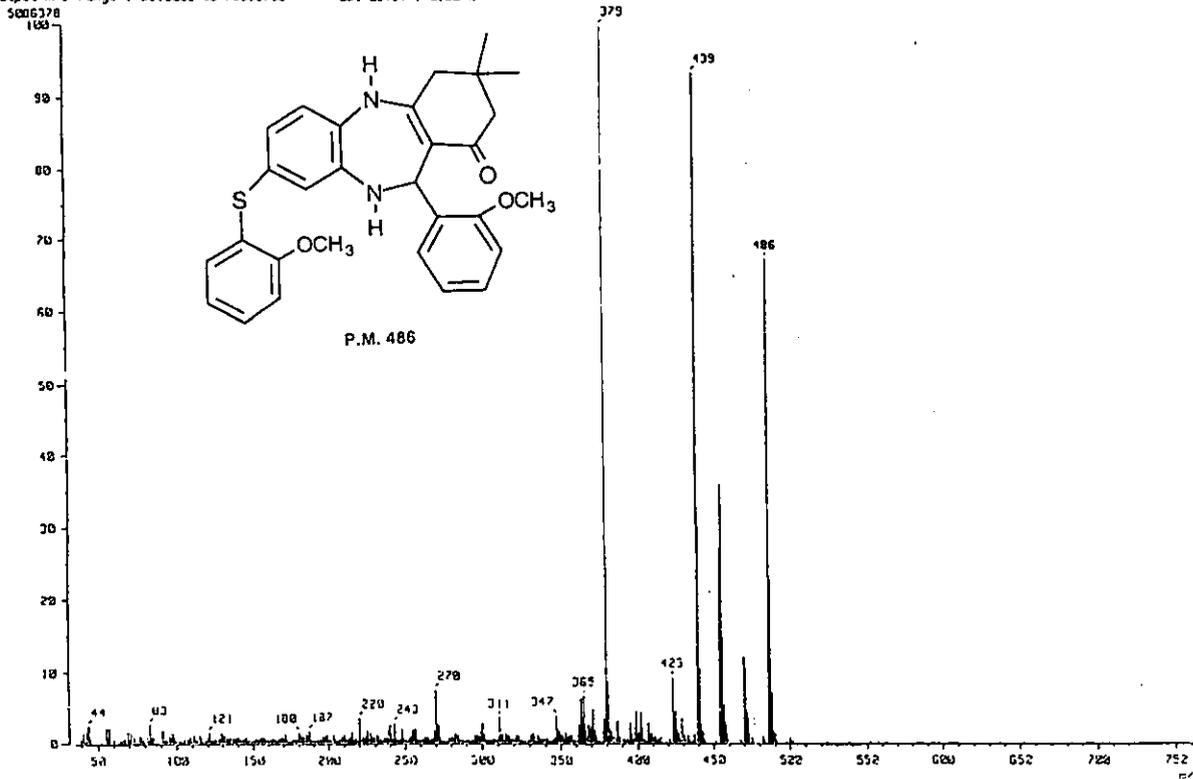


3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]- 1H-  
 dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona, COSY.



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(p-metoxi-tiofenil)]-11-[(p-cloro-fenil)]- 1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona, COSY.

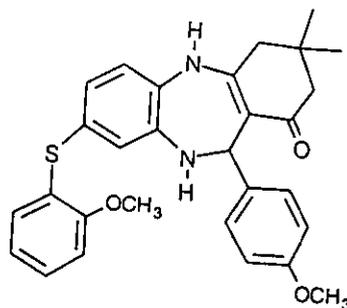
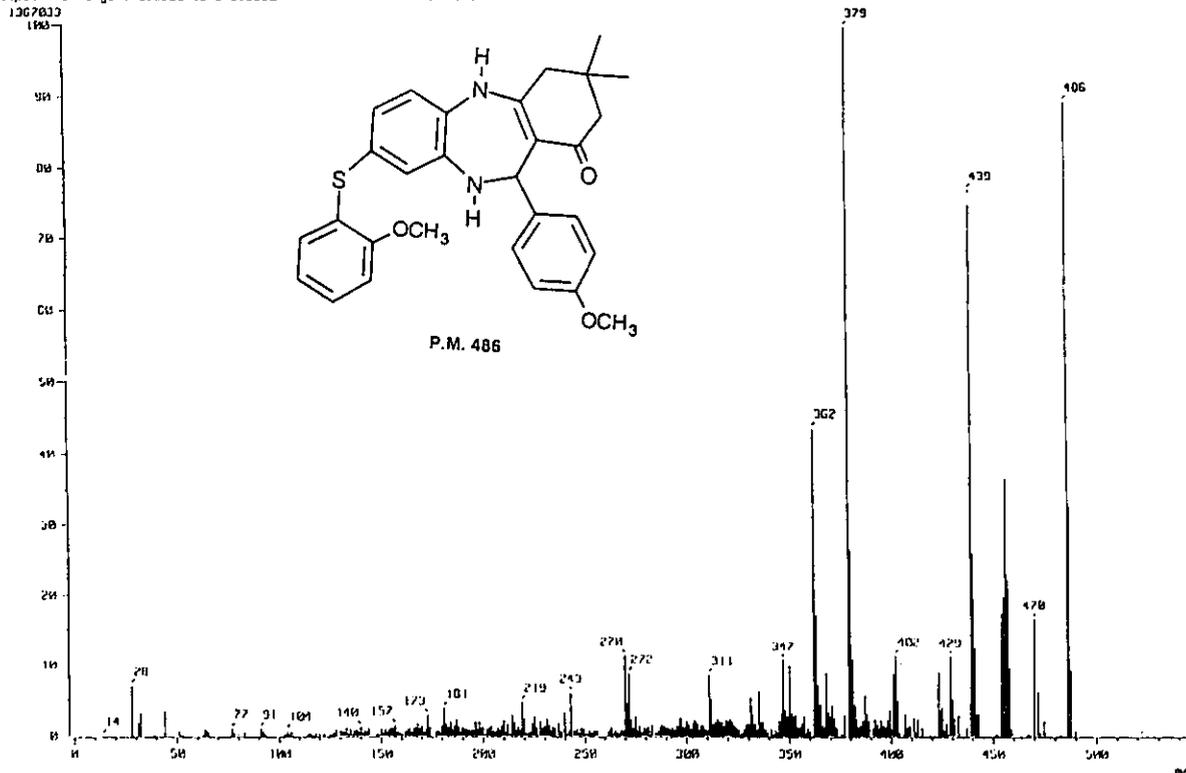
( Mass Spectrum )  
 Data : Or-Cortex-Eduardo-047 Date : 02-Sep-58 11:30  
 Sample: FN-IV-2  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : [I+]  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 1.63 min Scan : (79,72) Temp : 107.9 deg.C  
 BP : m/z 379.0000 Int. : 405.00  
 Output m/z range : 35.6903 to 765.5706 Cut Level : 0.00 %



P.M. 486

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-metoxi)-fenil] - 1H  
 -dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona

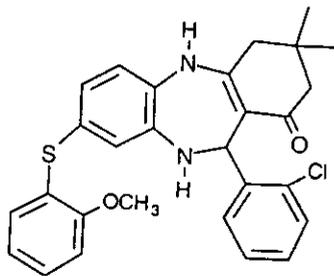
[ Mass Spectrum ]  
 Date : Dr-Cortes-Eduardo-000      Date : 27-Sep-97 04:47  
 Sample: FN-IV-7  
 Note : -  
 Inlet : Direct      Ion Mode : E1+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 2.29 min      Scan : (57,971-157,65)      Temp : 305.5 deg.C  
 DP : m/z 379.0000      Int. : 129.99  
 Output m/z range : 0.0000 to 540.3000      Scan Rate : 0.400 %



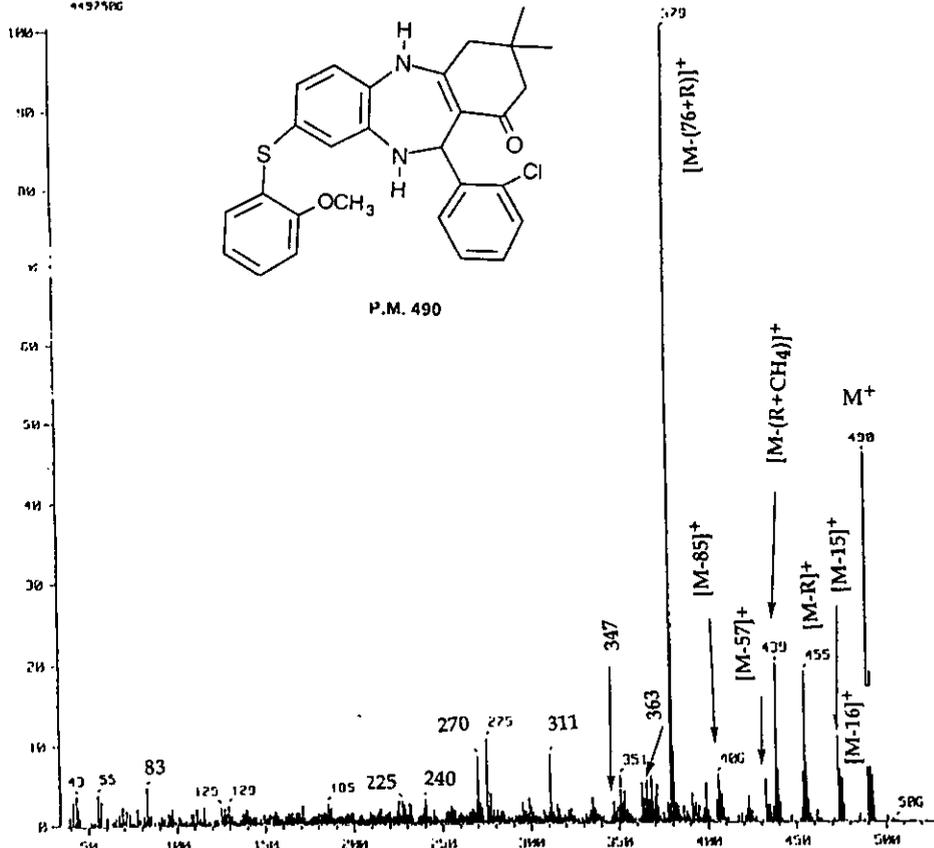
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-metoxi)-fenil] - 1H-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

[ Mass Spectrum ]  
 Date : Dr-Cortes-Eduardo-RVJ Date : 25-Sep-90 12:50  
 Sample: FN-1V-B  
 Note : --  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 RT : 1.57 min Scan# : (37,00)  
 IP : m/z 379.0000  
 Output m/z range : 37  
 4497500 Temp : 205.2 deg.

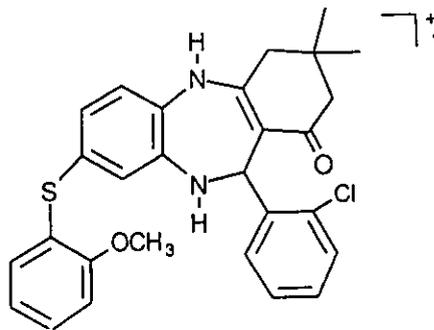
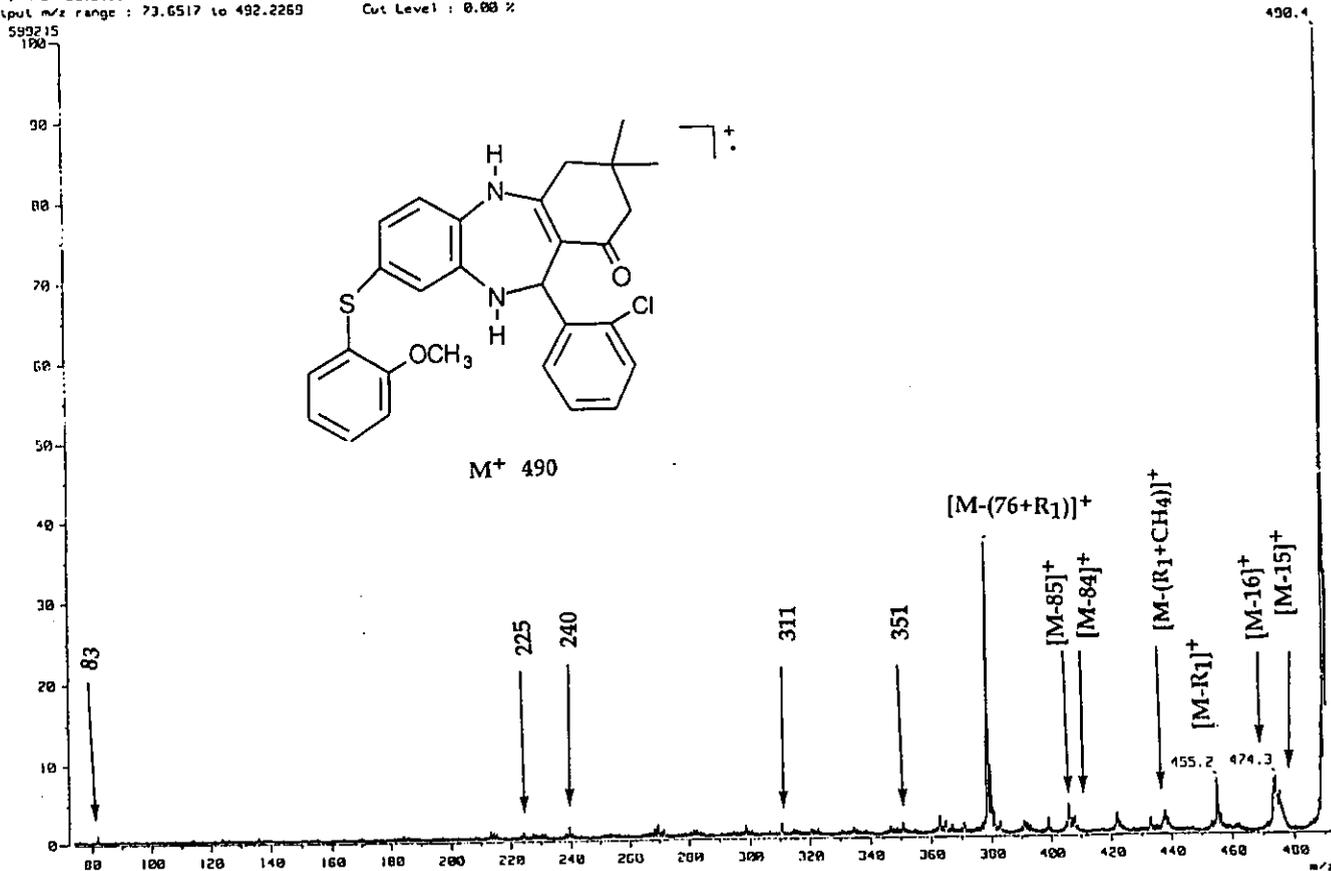


P.M. 490



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil] - 1H -dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

mass spectrum  
 Date : Dr-Cortes-Eduardo-117 Date : 28-Sep-98 14:30  
 Sample: AN-IV-B  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 490.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 RT : 0.42 min Scan# : (2,6) Temp : 120.0 deg.C  
 BP : m/z 490.3069 Int. : 11.43  
 Output m/z range : 73.6517 to 492.2269 Cut Level : 0.00 %



M<sup>+</sup> 490

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona. CID de m/z [M<sup>+</sup>]

[ Mass Spectrum ]

Data : Dr-Cortés-Eduardo-110

Date : 20-Sep-98 14:39

Sample: AN-IV-8

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : [1+

Spectrum Type : Product (m/z 455.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RI : 0.34 min

Scan# : (1,6)

Temp : 80.0 deg.C

IP : m/z 455.5702

Int. : 6.00

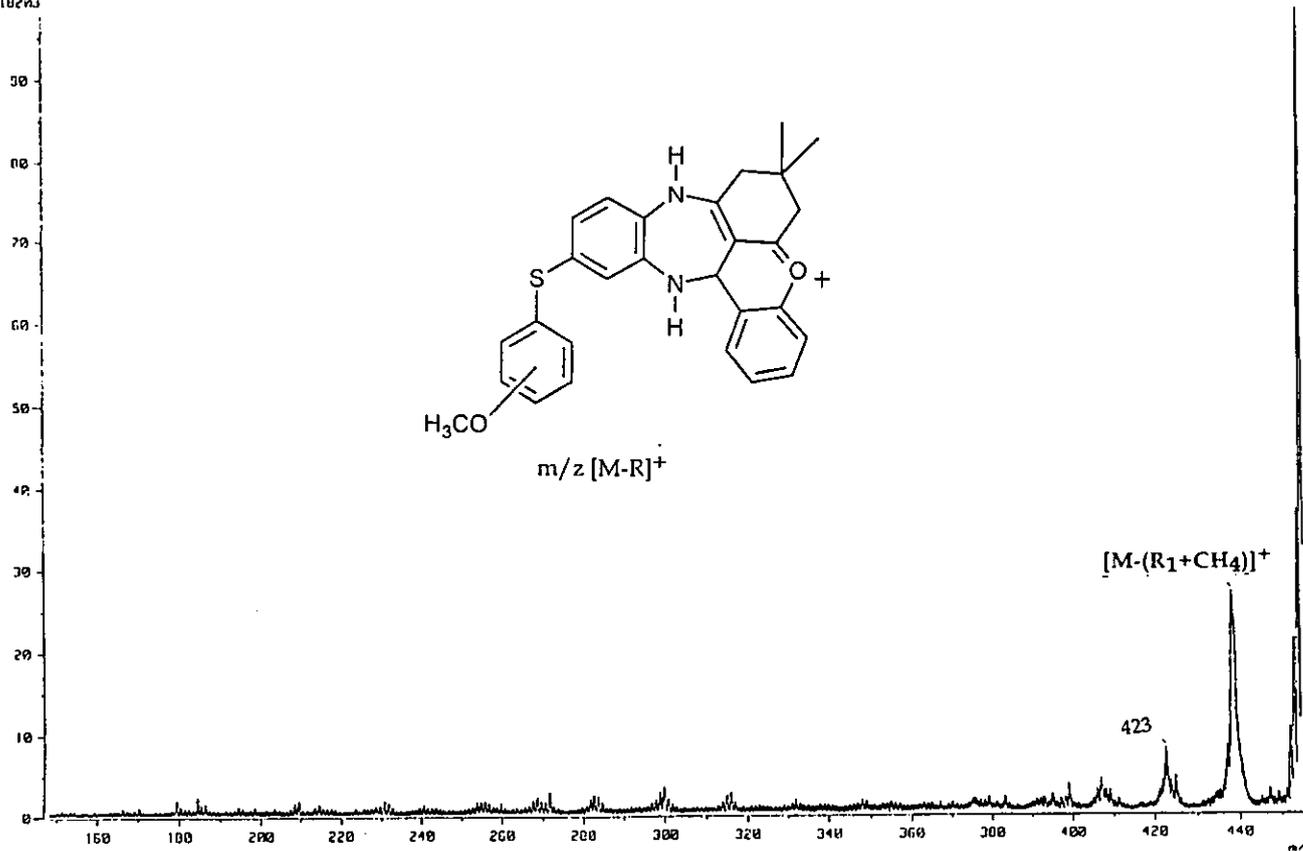
Output m/z range : 148.1650 to 457.3520

Cut Level : 0.00 %

410293

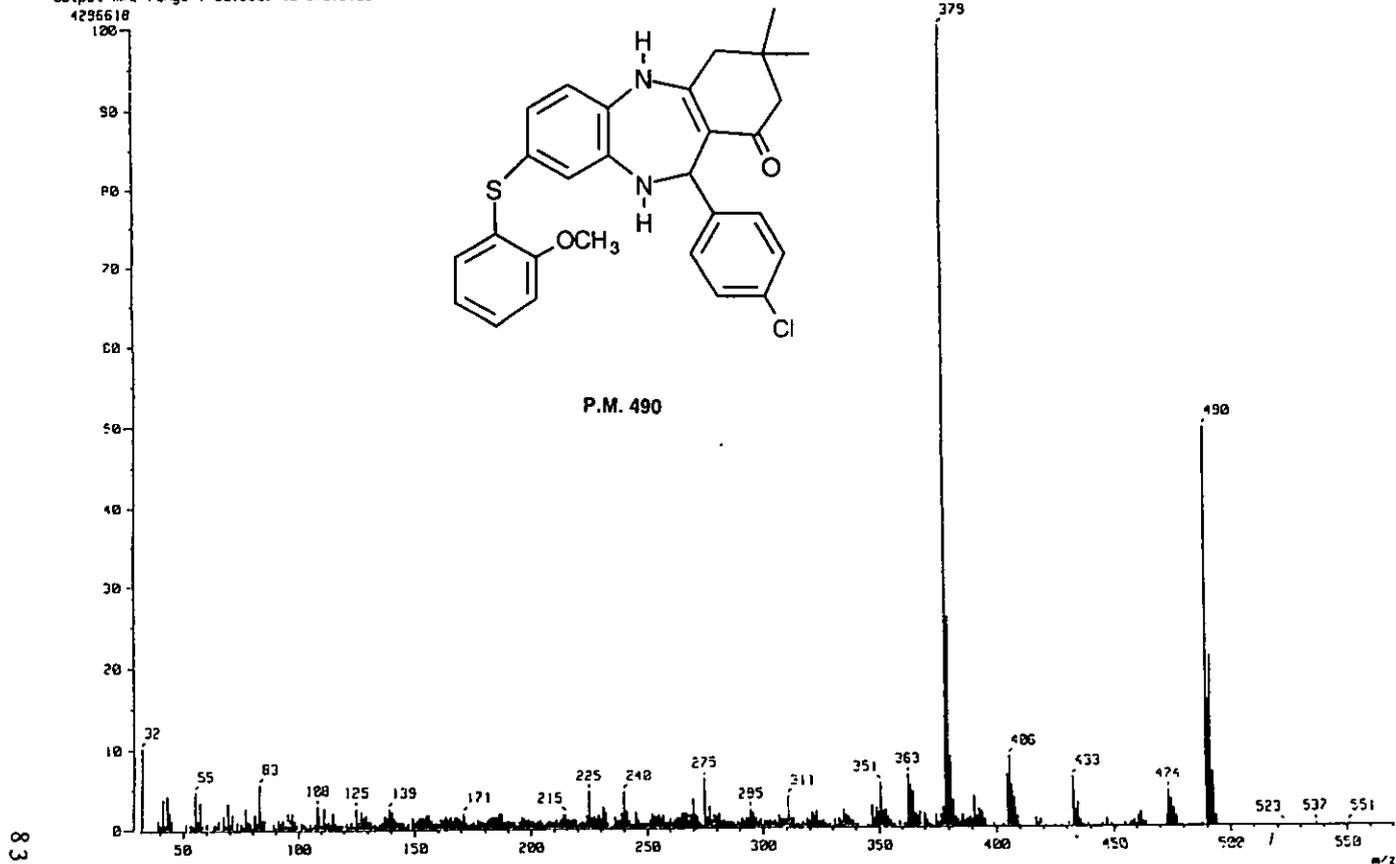
[M-R]<sup>+</sup>

455



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-Diazepin-1-ona. CID de m/z [M-R]

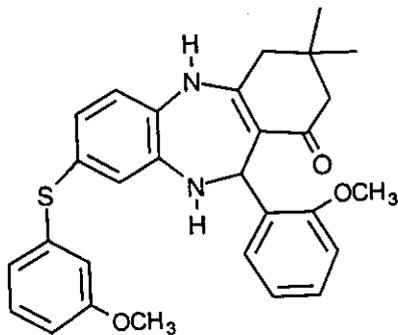
[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-279 Date : 25-Sep-98 10:33  
Sample: RN-IV-9  
Note : --  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
RT : 2.80 min Scan# : (98,99)  
BP : m/z 379.0000 Int. : 408.58  
Output m/z range : 30.8605 to 570.9199



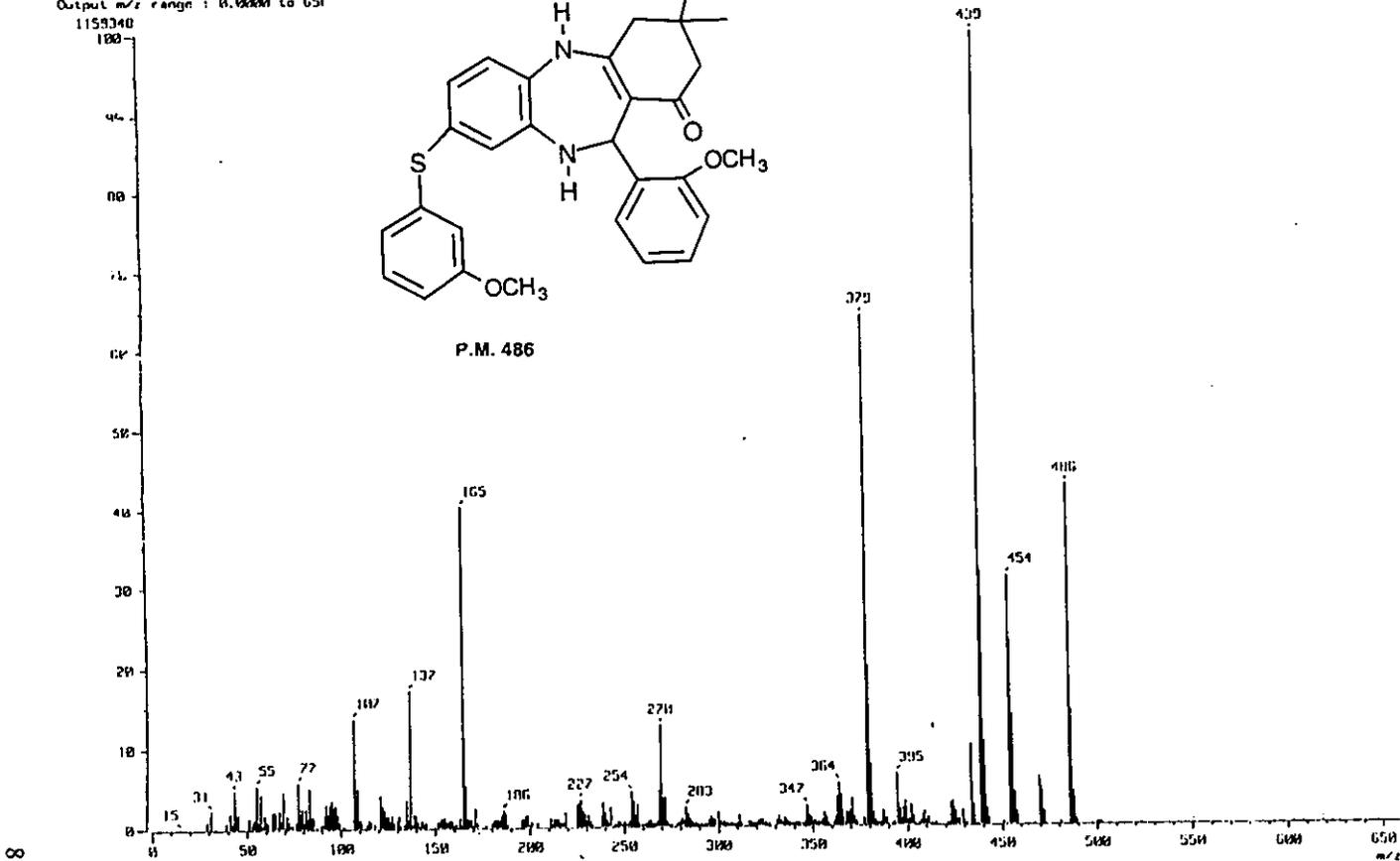
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(o-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-cloro)-fenil] - 1H  
-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepín-1-ona.

( Mass Spectrum )  
Data : Dr-Cortez-Eduardo-110  
Sample: NN-IV-1  
Note : -  
Inlet : Direct  
Spectrum Type : Normal Ion (M+)  
RT : 1.63 min Scan# :  
BP : m/z 439.0000 Int. :  
Output m/z range : 0.0000 to 650

Date : 03-Sep-90 13:57



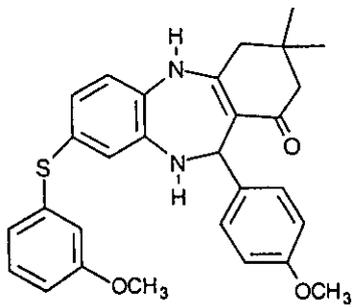
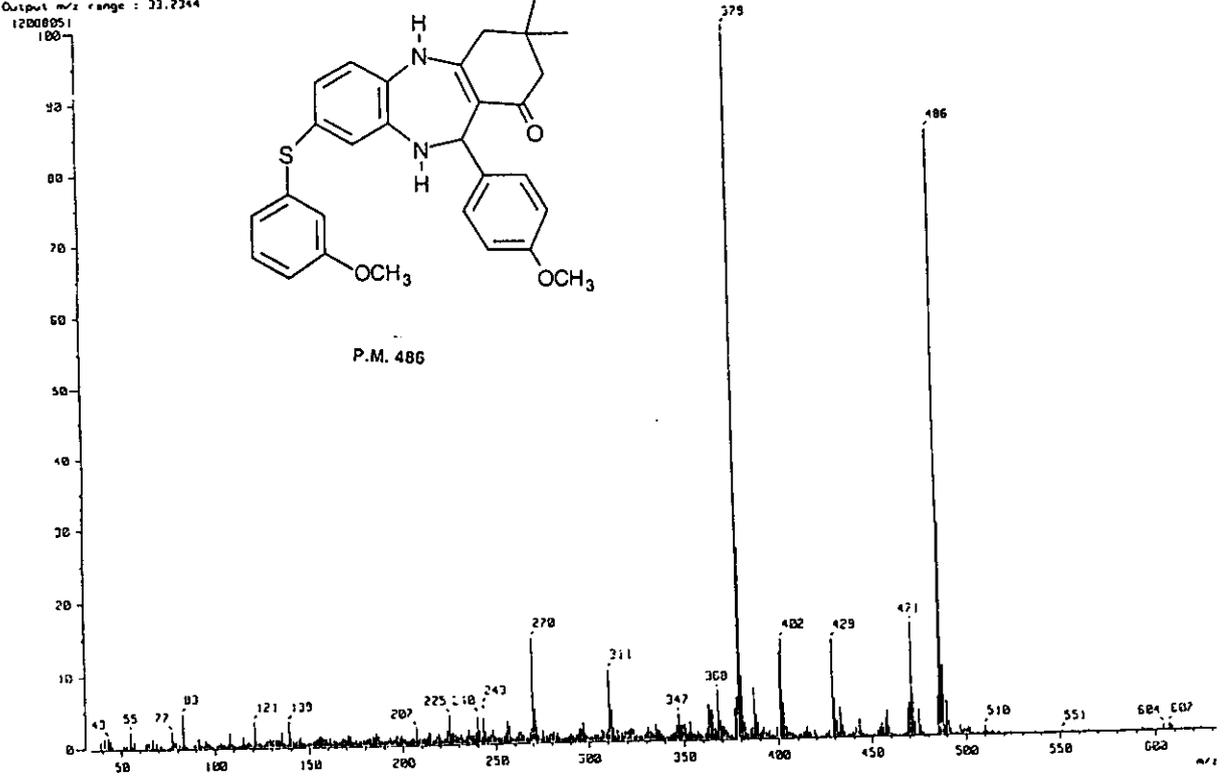
P.M. 486



84

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(m-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-metoxi)-fenil] - 1H  
-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

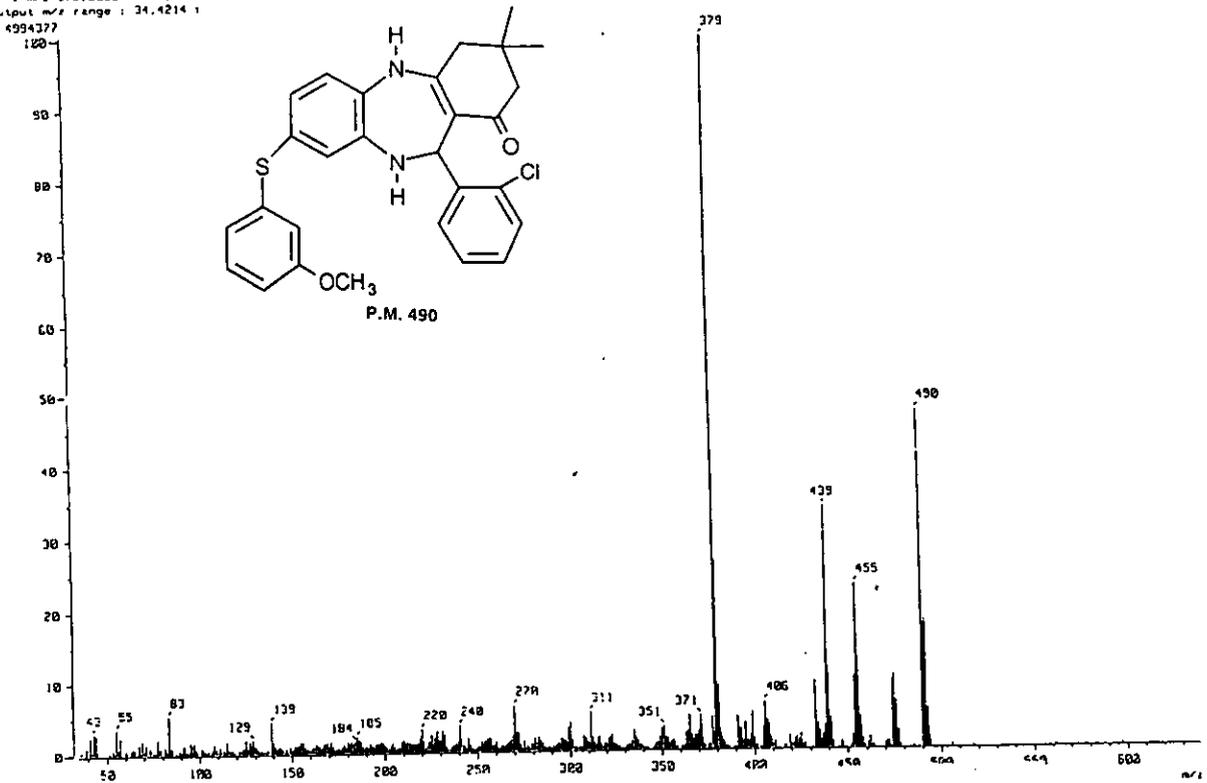
( Mass Spectrum )  
 Date : 25-Sep-98 17:45  
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-072  
 Sample: AN-IV-18  
 Note : --  
 Inlet : Direct  
 Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF+)  
 RT : 1.90 min Scan#  
 BP : m/z 375.0000 Int.  
 Output m/z range : 31.2344



P.M. 486

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(m-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-metoxi)-fenil] - 1H-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

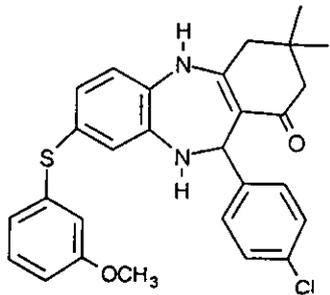
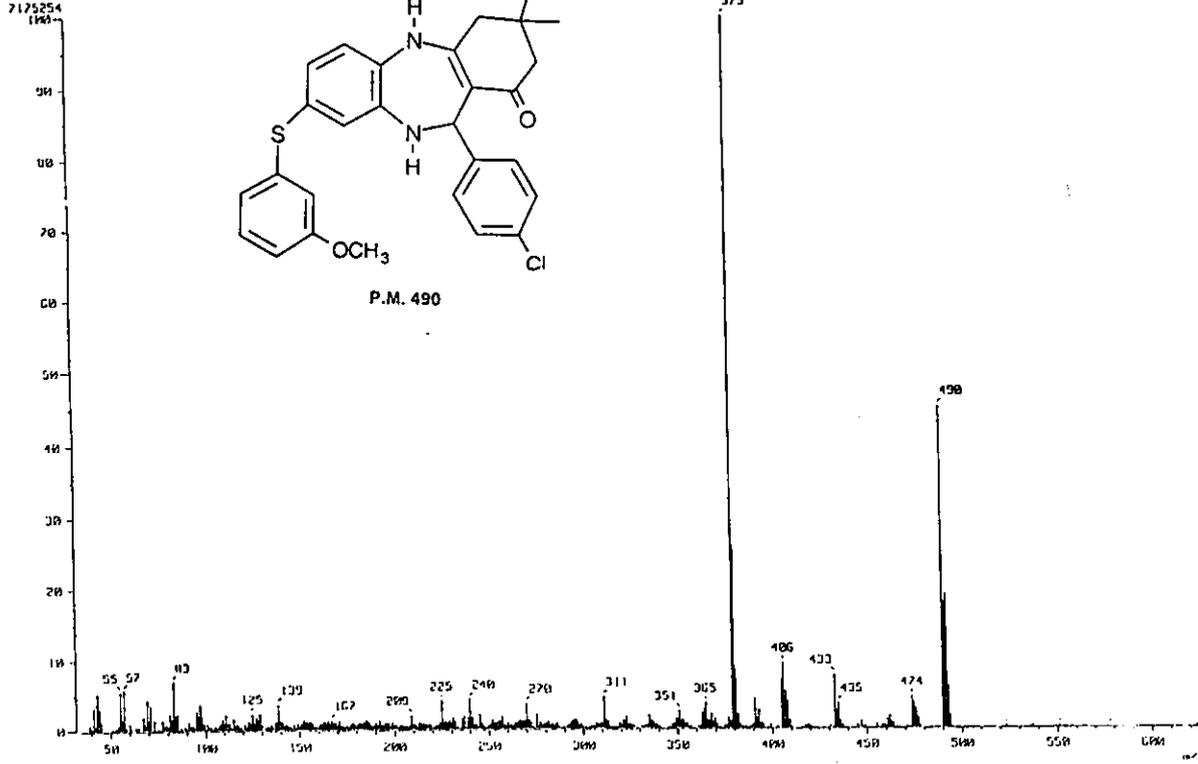
[ Mass Spectrum ]  
 Date : D-Cortez-Eduardo-871      Date : 25-Sep-58 17:48  
 Sample: P4-IV-11  
 Note : --  
 Inlet : Direct                      Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (PF-Linear)  
 RT : 1.81 min                      Scan# :  
 BP : m/z 379, 2000                  Int. :  
 Output m/z range : 31, 4214 :



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(m--metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil] - 1H  
 -dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

00

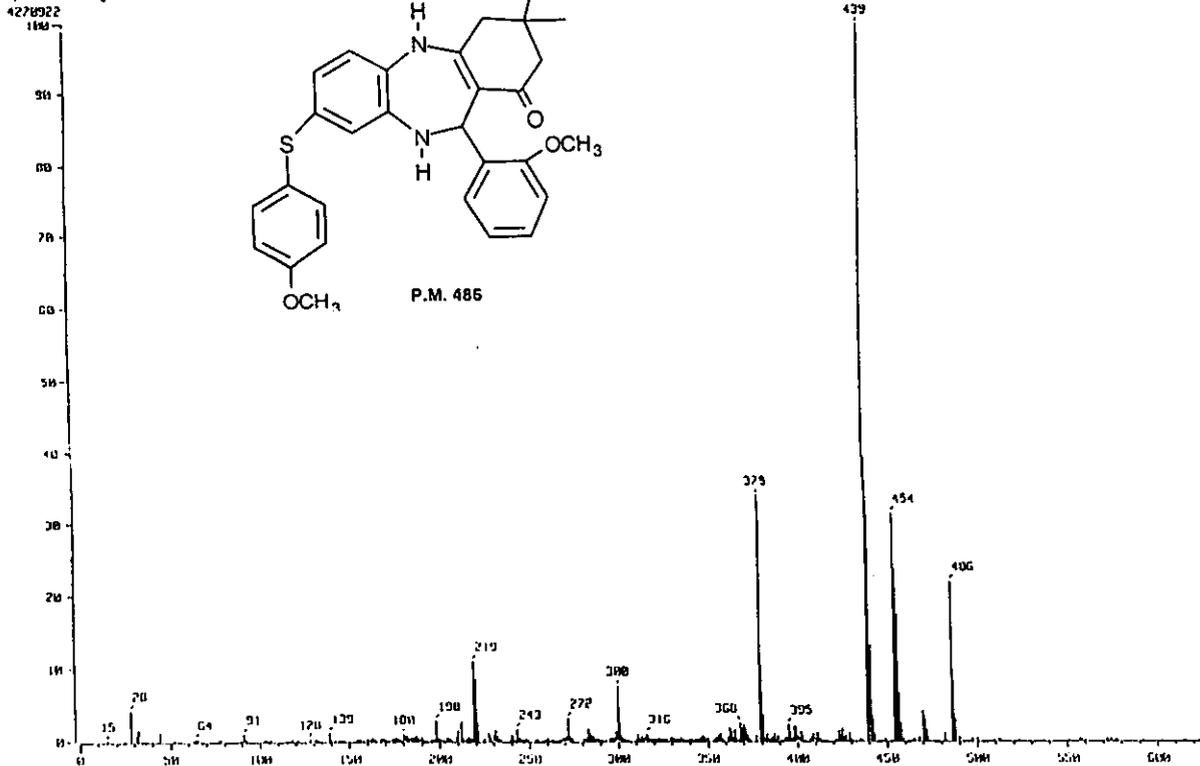
( Mass Spectrum )  
 Date : Dr-CBrites-Eduardo-000 Date : 25-Sep-90 10:00  
 Sample: FN-IV-12  
 Note : --  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (PF-Line)  
 RT : 1.72 min Scan : 1  
 DP : m/z 379, 0000 Int. : 1  
 Output m/z range : 34.4214 to 6



P.M. 490

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(m-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-cloro)-fenil] - 1H  
 -dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

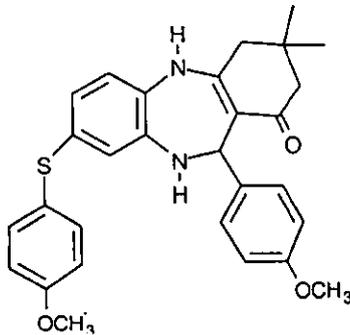
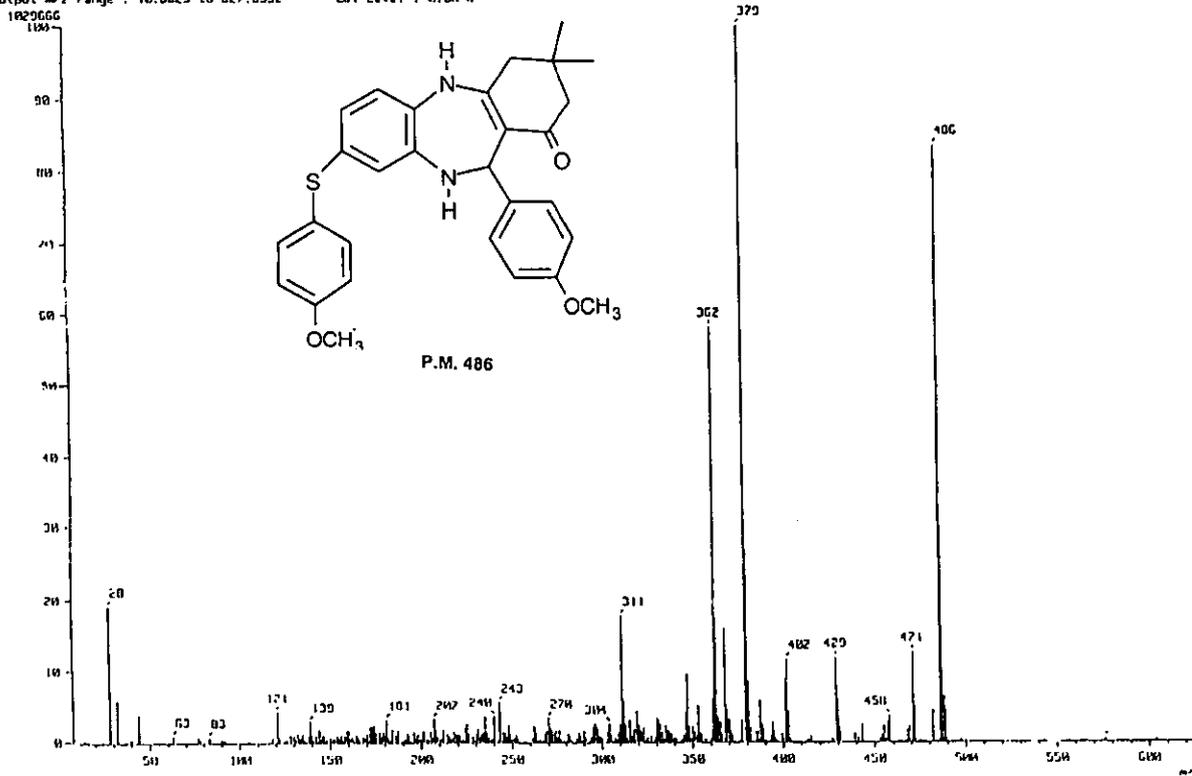
[ Mass Spectrum ]  
 Date : 27-Sep-97 04:05  
 Sample: 08-IV-3  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 2.65 min Scan : (57 ms)  
 IP : m/z 429.0000 Int. : 1  
 Output m/z range : 0.0000 to 67



∞

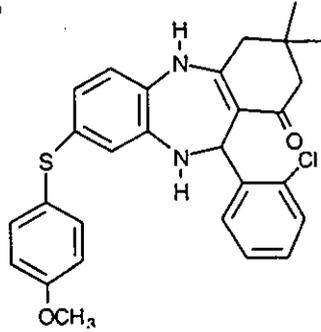
3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(p-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-metoxi)-fenil] - 1H-  
 -dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

( Mass Spectrum )  
 Data : hr-Cortes-Eduardo-059 Date : 27-Sep-97 14:48  
 Sample : (N-IV-4)  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : CIE  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 2.32 min Scan : (50,90)-(50,67) Temp : 305.1 deg.C  
 BP : m/z 379.0000 Int. : 90.28  
 Output m/z range : 10.0025 to 627.0932 Cut Level : 0.00 %

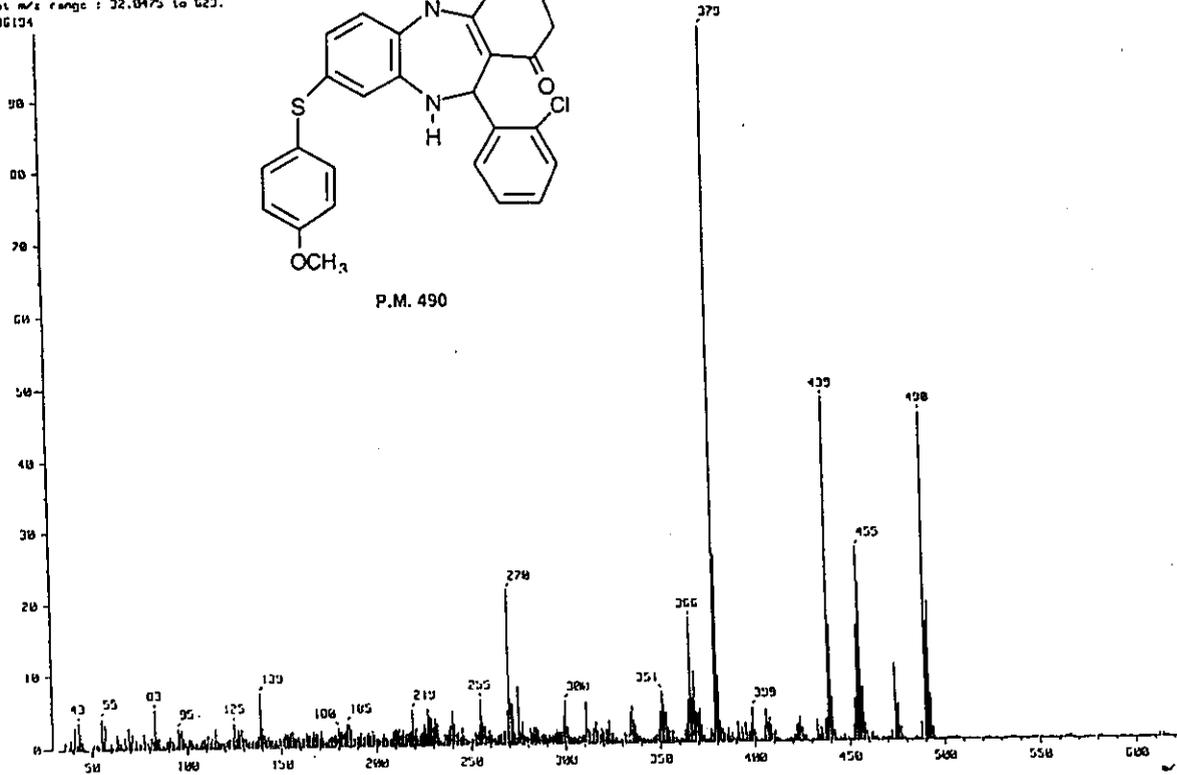


3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(p-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-metoxi)-fenil] - 1H-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepin-1-ona.

[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Cortés-Cuervo-007 Date : 25-Sep-00 17:07  
 Sample: PN-IV-5  
 Note : -- Ion Mode : EI+  
 Inlet : Direct  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 1.66 min Scan# : 143  
 DP : m/z 379.0000 Int. : 649  
 Output m/z range : 32.0475 to 623.  
 6706134



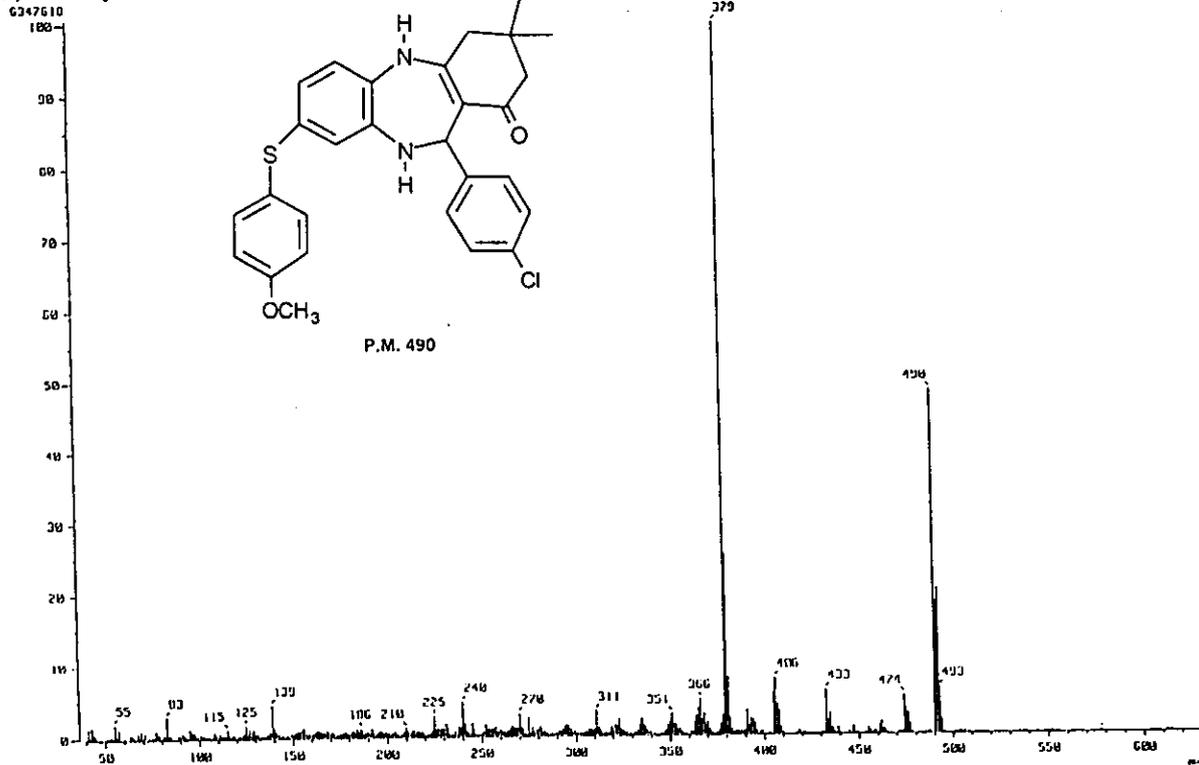
P.M. 490



3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(p-metoxi)-tiofenil]-11-[(o-cloro)-fenil] - 1H-dibenzo [b,e] [1,4] - Diazepín-1-ona.

1 Mass Spectrum }  
Data : Dr-Cortez-Eduardo-004 Date : 25-Sep-00 10:43  
Sample: RW-IV-G  
Note : --

Inlet : Direct Ion Mode : C1+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 2.29 min Scan : (64,00)  
BP : m/z 379.0000 Int. : 681.00  
Output m/z range : 50.1691 to 633.0279



16

3,3-Dimetil-2,3,4,5,10,11-Hexahidro-8-[(p-metoxi)-tiofenil]-11-[(p-cloro)-fenil] - 1H-dibenzo [b,c] [1,4] - Diazepin-1-ona.

## REFERENCIAS

1. Sternbach, L.H.; *J. Med. Chem.*; 1979, 22, 1.
2. Sternbach L.H.; Reeder E.; Keller O.; Metlesics W.; *J. Org. Chem.*; 1961, 26, 4488.
3. Rosenstein E.; *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 43ª ed., Ediciones P.L.M., México, D.F., 1995, pp.43-67.
4. *Consumer Reports Books Complete Drug Reference*; Edition United States Pharmacopeia, 1995.
5. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 26, 4488.
6. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 26, 4936.
7. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 27, 3781.
8. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 27, 3788.
9. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 28, 3013.
10. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; 1961, 29, 231.
11. Goodman and Gilman, *Las Bases de la Farmacología de la terapéutica*. 9a.ed. Ed. Panamericana, Argentina, 1996. p.348.
12. Hansch C.; Sammes P.G.; Taylor J.B., *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Vol. 6. Pergamon Press., Londres, 1990, p.394.
13. Schmutz J.; *Arzneim-Forsch.*, 1965, 25, 712.
14. Ellefson, C.; Woo, M.; *J. Med. Chem.*; 1978, 21, 952.
15. Cortés, E.; Martínez, R.; Galíndez, M.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1982, 19, 107.
16. Cortés, E.; Martínez, R.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1983, 20, 101.
17. Cortés, E.; Martínez, R.; Zarza A.; *J. Heterocyclic Chem.*; 1983, 20, 1615.
18. Cortés, E.; Martínez, R.; Ceballos I.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, 26, 119.
19. Cortés, E.; Martínez, R.; Ugalde M.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1991, 28, 365.
20. Cortés, E.; Mendoza A.M.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 33, 1159.
21. Cortés, E.; P. Muñoz, Martínez M.; Zepeda M.O.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 33, 1723.

22. Cortés, E.; Araluce, L.A.; Zepeda M.O.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 745.
23. Zniber, R.; *Science*, 1991, 1799.
24. Coffey, S.; *Science*, 1990, 1411.
25. Biswas, D.; Pardee, A.B. PCT Int. Appl. wo 97.32, 587, Sep. 1997.
26. Pardee, A.B.; Biswas, D.; Bruce, J. US 5641, 773, Appl. 159, 509, 24 Jun 1997.
27. Silverstein, R.M.; *Spectrometric Identification of Organic compounds*; 5a.ed. John Wiley and Sons, New York, 1991.
28. Coleman, B.O.; *Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis*; 2a. ed. C.R.C. Press. New York 1993.
29. Dudgeon, H.; *Structure Elucidation by Modern NMR*; Ed. Stein kopff Verlag. New York, 1989.
30. Becker, D.E.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; 2a.ed, Academic Press, New York, 1988, pp.325-354.
31. Bovey, A.F.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; 2a.ed., Academic Press New York, 1988, pp.325-354.
32. Jauregui, Z.J.; *Mass Spectrometry Techniques and Applications*; 2a. ed., John Wiley & Sons, Inc. New York 1971.
33. Watson, J.T. *Introduction to Mass Spectrometry*; 3a.ed., Lippincott-Raven., USA, 1997.
34. Hoffman, E.-Charette, J. *Mass Spectrometry Principles and Applications*; John Wiley & Sons, Paris 1996.