



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"NUEVA RUTA DE SINTESIS DE UN COMPUESTO 5-NITRO-1,4-BENZODIAZEPINICO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
RAUL OSORIO GONZALEZ



MEXICO, D.F.



2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Eduardo Cortés Cortés
Vocal	Fernando León Cedeño
Secretario	José Federico del Río Portilla
1er. Suplente	Josefina Elizalde Torres
2do. Suplente	Daniel Mendez Iturbide

Sitio donde se desarrollo el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor:



Dr. Eduardo Cortés Cortés.

Sustentante:



Raúl Osorio González.

A LA MEMORIA DE MI HERMANO:

ARTURO OSORIO

**A TODA MI FAMILIA:
MARY, JESÚS, JOSÉ, ARTURO, RUBÉN,
GERARDO, LAURENCIO, ROSAURA, OFELIA
Y ALONSO.**

**A MIS PADRES:
JESÚS Y LORENZA.**

**POR SIEMPRE PARA TI:
BARBARA.**

AGRADECIMIENTOS

Estos agradecimientos son para todos y cada uno de Uds. que han estado a lo largo de mi trayectoria, apoyando, alentando y ayudando en todo lo que ha estado a su alcance ya que sé que ha sido dado con todo el corazón y con la mejor intención, la de verme triunfar en la vida.

A todos Uds. Gracias!!

De primera instancia agradezco a toda mi familia ya que sin ellos no estaría donde estoy. A Mary por ser la iniciadora de todo esto, a Jesús por apoyar a toda la familia, a José, a Arturo por brindarme su inmejorable ayuda y apoyo, a Rubén por su total comprensión y apoyo, a Gerardo quien también me ha ayudado muchísimo, a Laurencio que junto con Rosaura fueron parte fundamental para que mi preparación fuera la mejor, a Ofelia y Alonso quienes han estado al pendiente de mis metas. A todas las personas quienes han estado junto de mis hermanos: Demetrio, Bety, Vero, Gladis, Pau, Rosy y Gil. A todos mis sobrinos: Sandy, Lucha, Güera, Oscar, Tacho, Toto, Sr. Bishop (David), Ely, Tolo, Fany, Isaky, Ulises, Yoda (Emmanuel), E. T. (Toño), Axl, Bola, Chucho y Cuate.

Un agradecimiento especial a la Profra. Yola por su apoyo total e incondicional por la gran amistad que me ha brindado ella y su familia.

A mis amigos con quienes he pasado momentos muy agradables: a Gerardo, Octavio, Josephin, Alfredo, Itzia, Brenda, Lizette, Ana Laura, Edgar, Joaquín, Michelle y Ely. A los cuates de la Academia de Baile: Aldo, Reyes, Ime, Cristy y Alejandra.

A Uds. que me han brindado una excelente amistad y que siempre han creído en mí, la familia Martínez Vera (Dona, Rosy, Lore, "Z" y Malena).

N-mil gracias a tí que por un larguísimo tiempo has sido mi mayor inspiración, el mejor aliento de superación, mi plataforma de lanzamiento, mi soporte y que de tí se derivo gran parte de los deseos de seguir siempre adelante; por tu confianza, amistad y amor. N-mil gracias Barbara.

Y por último, pero no menos importantes a los compañeros del L-1-2: a Miryan, Ana (La Rigo Tovar), Abraham (El Hijo de Kaliman y Paquita la del Barrio), a la Pequeña Issis, al Barbas (Oliver), Max, Ociel, la Dra. Olivia y al "tocayo" Raúl por ser una gran "luz" en este laboratorio.

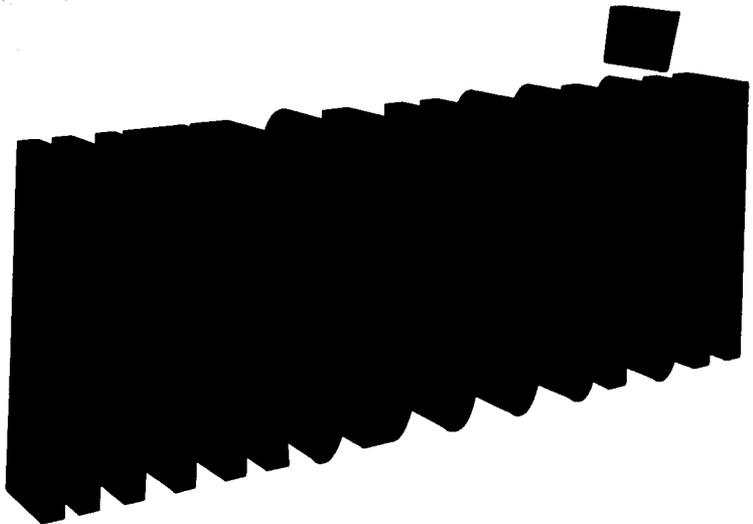
Al Dr. Cortés que gracias a su ayuda y dedicación he podido culminar esta importante meta y, por que no sólo es el asesor sino un gran amigo.

La presente tesis se realizó en el área de Investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Proyecto 1N204300 y del Programa de Becas de Tesis de Licenciatura (PROBETEL).

1000

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- ANTECEDENTES GENERALES	4
a) Historia de las Benzodiazepinas.....	5
b) Relación actividad-estructura.....	10
c) Usos más recientes de las Benzodiazepinas.....	11
3.- TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.....	13
a) Resonancia Magnética Nuclear.....	13
b) Espectroscopía de Infrarrojo.....	18
c) Espectrometría de Masas.....	21
4.- OBJETIVOS	24
5.- PARTE EXPERIMENTAL	26
6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
8.- CONCLUSIONES	70
9.- APÉNDICE.....	72
10.- BIBLIOGRAFÍA	124



INTRODUCCIÓN

Desde la apertura de los estudios del comportamiento humano, así como en la investigación de las enfermedades que presenta, nos ha interesado, en especial, aquellos trastornos provenientes del Sistema Nervioso Central (SNC), los cuales tienen que ver con problemas de estrés, tensión, ansiedad, manía, esquizofrenia, entre otros. En nuestro campo de estudio, que es la Síntesis Orgánica Heterocíclica, nos hemos esforzado por continuar con la investigación de nuevas rutas de síntesis de compuestos que pueden presentar actividad farmacobiológica en el ser humano y con ello contribuir al desarrollo y mejoramiento de más y nuevos compuestos como lo son las Benzodiazepinas (BDZP's).

En general, a las Benzodiazepinas se les confieren propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, hipnótico-sedantes, mostrando especificidad en la actividad depresora sobre el SNC^{1,2}. Provocan la supresión de la ansiedad, se usan en el tratamiento de manifestaciones somáticas como la hiperquinesia, alteraciones gástricas, dermatopía gástrica y asma, por todo lo anterior, las BDZP's son de gran importancia en este campo de la medicina ya que una parte de la población mundial las consume (alrededor del 0.5%). Otro punto favorable de las BDZP's es su alta eficacia a dosis bajas, así como su acción rápida y su amplio espectro terapéutico. Su uso requiere consideraciones en cuanto a la gran diferencia en potencia y velocidad de eliminación que existe en los diferentes tipos de BDZP's, así como los requerimientos de cada paciente. Un punto en contra de las BDZP's es que con el uso por periodos largos causan tolerancia y dependencia; así como somnolencia, reacciones alérgicas, mareos, debilidad muscular y confusión³.

Las BDZP's y sus derivados son los fármacos más recetados en la actualidad en todo el mundo ya que se encuentran disponibles para su uso en diversas presentaciones y con diferentes nombres comerciales.

Desde el descubrimiento de la primer BDZP hasta ahora, el interés que perdura en nuestro campo, es el de desarrollar nuevas rutas de síntesis para obtener fármacos cada vez más provechosos para la humanidad. Por ello, en el presente trabajo de tesis se desarrolla una nueva ruta de síntesis para obtener un compuesto novedoso con posible actividad farmacológica, el 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

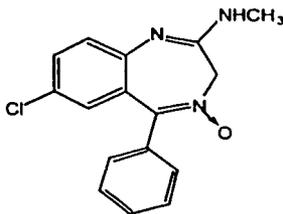
[REDACTED]

[REDACTED]

ANTECEDENTES GENERALES

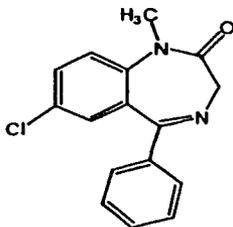
Historia de las BDZP's.

El primer compuesto con base 1,4-Benzodiazepina que se sintetizó, fue el desarrollado por L. H. Sternbach⁴ y colaboradores en 1955 llamado clordiazepóxido (I) y su actividad farmacológica fue reportada dos años después por el Dr. Lowell Randall⁵, este compuesto presenta propiedades sedantes y tranquilizantes. Posteriormente, en 1960, después de que se le realizaron estudios farmacobiológicos a este compuesto, se introdujo en el mercado con el nombre de Librium¹. Con este hecho se abre una alta gama de investigaciones de 1,4-Benzodiazepinas.



I.- Librium (Clordiazepóxido)

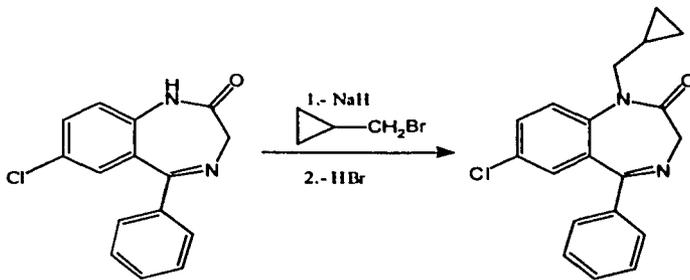
Un compuesto desarrollado posteriormente fue el Diazepam considerado el más importante de la serie de las 1,4-Benzodiazepinas, desarrollado por L. H. Sternbach², resultó ser de 3 a 10 veces más potente que el clordiazepóxido, este compuesto se introdujo en el mercado con el nombre de Valium (II). Presenta una toxicidad muy baja, además de poseer actividad terapéutica anticonvulsiva



II.- Valium (Diazepam)

Investigaciones posteriores han arrojado una gran variedad de nuevos compuestos como son:

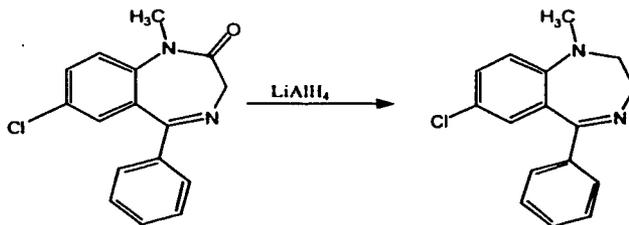
- El Prazepam (IV) sintetizado por la alquilación del Desmetildiazepam (III). Este compuesto es farmacológicamente activo como ansiolítico, relajante muscular y tranquilizante.



III.- Desmetildiazepam

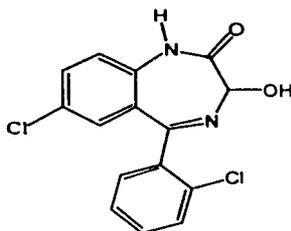
IV.- Prazepam

- El Medazepam (V) el cual se obtiene por la reducción del Diazepam y es activo como ansiolítico^{6,7}.



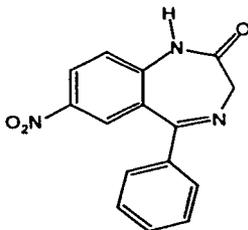
V.- Medazepam

- El Lorazepam (VI) presenta actividad sedante y como ansiolítico⁶.



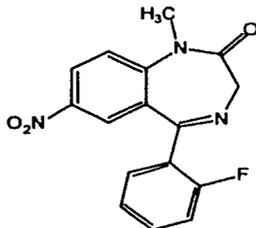
VI.- Lorazepam

- El Nitrazepam (VII) presenta propiedades como anticonvulsivo e hipnótico^{2,5}.



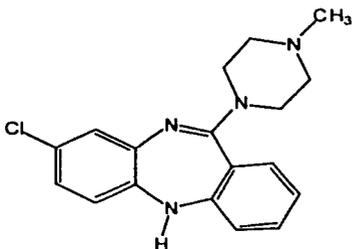
VII.- Nitrazepam

- El Flunitrazepam (VIII) que al igual que el Nitrazepam (VII) presentan un grupo nitro en posición 7 respecto al anillo 1,4-Benzodiazepínico, es empleado como hipnótico^{6,7}.

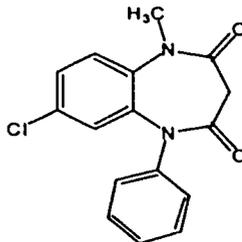


VIII.- Flunitrazepam

Otra gama de este tipo de compuestos son las llamadas 1,5-Benzodiazepinas, sintetizadas por primera vez en 1978 por Ellefson⁸ y colaboradores, la primera de ellas fue la Clozapina (IX) la cual presenta actividad neuroléptica con menores efectos secundarios. El Clobazam (X) se emplea como tranquilizante; el espectro de actividad de esta 1,5-Benzodiazepina es similar a las 1,4-Benzodiazepinas.

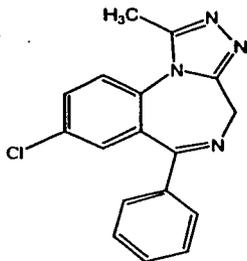


IX.- Clozapina

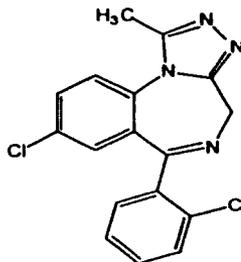


X.- Clobazam

Existe otra variedad de compuestos 1,4 y 1,5-Benzodiazepinas que contienen un anillo heterocíclico adicional (de 3, 4, 5 y 6 miembros) fusionados en una de la caras del anillo benzodiazepínico, estos compuestos presentan actividad específica sobre el Sistema Nervioso Central, como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y anticonvulsivos. Ejemplo de estos compuestos son los derivados de las Triazolobenzodiazepinas como lo es el Alprazolam (XI) y Triazolam (XII), en específico, se emplean como ansiolíticos e hipnóticos^{9,10-15}.

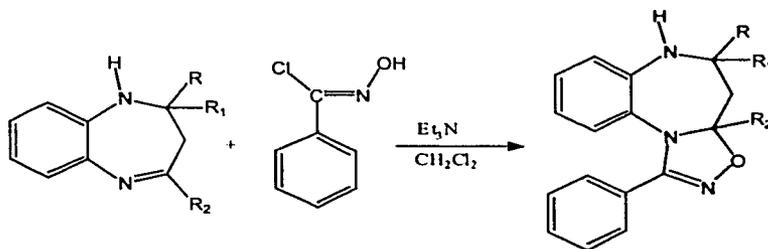


XI.- Alprazolam



XII.- Triazolam

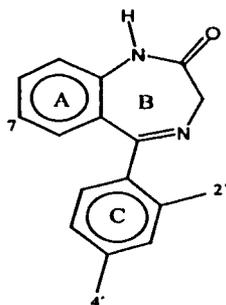
En 1990, Chimirri¹⁶ y colaboradores, informaron una estructura compuesta de un anillo heterocíclico de 5 miembros unido a un sistema heterocíclico de 7, este compuesto presenta mayor acción anticonvulsiva en relación al clobazam. Se observa que este tipo de estructuras incrementa la actividad depresora sobre el SNC. Este tipo de estructura (XIII) se obtiene mediante una reacción de cicloadición dipolar entre la Benzodiazepina y un cloruro de (o-; m-; p-R)-Benzohidroximinoinilo y Trietilamina en CH_2Cl_2 .



XIII

RELACIÓN ACTIVIDAD-ESTRUCTURA

A medida que se continuó con el desarrollo de nuevas Benzodiazepinas se establece una serie de lineamientos de acuerdo a la actividad farmacológica que presentan, de esto se parte para proponer estructuras que presenten actividad^{3,8,17,18}.



Las características son las siguientes:

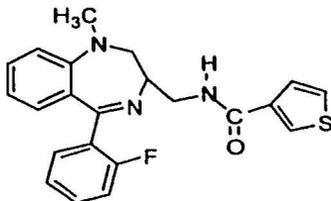
Tómese como "A" el anillo aromático fusionado al anillo heterocíclico 1,4-diazepina, como "B" el anillo heterocíclico de la 1,4-Benzodiazepina y como "C" el anillo aromático unido a la posición 5 de la 1,4-Benzodiazepina.

- En el anillo A: La actividad de la Benzodiazepina se incrementa con grupos electronegativos (halógenos, NO_2 y CF_3) en la posición 7. La actividad disminuye si en esta posición hay sustituyentes poco electronegativos, voluminosos o electrodonadores (CH_3 , OCH_3).
- En el anillo B: La actividad se incrementa con un grupo metilo en posición 1 y disminuye conforme aumenta el tamaño del sustituyente.
- En el anillo C: La actividad se incrementa con halógenos en posición 2', es decir, con grupos electronegativos y decrece con grupos electronegativos en posición 4'.

USOS MAS RECIENTES DE LAS BENZODIAZEPINAS

El campo de aplicación de estos fármacos se ha extendido más allá de sus propiedades tradicionales como ansiolíticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y sedantes.

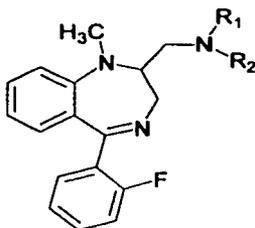
De acuerdo a la literatura actual, se sabe que los ligantes de los receptores endógenos de las benzodiazepinas son de carácter peptídico. Al realizar ciertas modificaciones en la estructura base producen ligantes específicos para otros receptores peptídicos. Por ejemplo, la benzodiazepina 2-sustituída (Tifluadom, XIV), es un potente agonista del κ -opiato y un antagonista de muy baja afinidad de la colecistoquinina (CCK), hormonas peptídicas estructuralmente relacionadas que intervienen en procesos del tracto gastrointestinal y el SNC¹⁹.



XIV.- Tifluadom

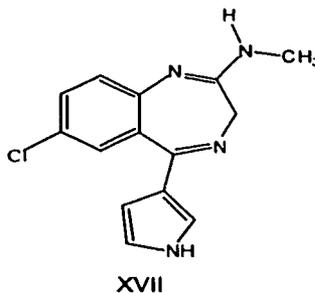
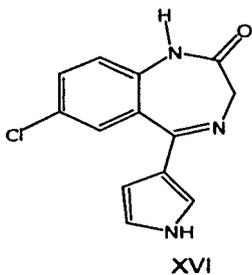
Debido a que este tipo de compuestos tienen una potencial aplicación en el tratamiento de pancreatitis, enfermedades ocasionadas por úlceras, desórdenes gástricos y regulación del dolor producido por ciertos tumores, se ha puesto especial atención en ellos.

También se ha reportado la síntesis y evaluación de las 2-aminometil-1,4-benzodiazepinas (XV), las cuales resultaron ser activas para la inhibición de la CCK²⁰.



XV.- 2-aminometil-1,4-benzodiazepina

Otras benzodiazepinas de las que han reportado actualmente actividad son las semejantes a las estructuras (XVI y XVII). Estos últimos son antagonistas de la VIH-tat y actualmente están siendo evaluadas en terapias para el tratamiento de afecciones en enfermos de SIDA²¹⁻²⁴.



TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La Resonancia Magnética Nuclear es una herramienta que nos sirve para elucidar la estructura de una molécula. Esta herramienta considera el proceso en el cual una molécula interacciona con un campo magnético. Cuando una muestra se coloca en un magneto, los núcleos de la molécula generan una enorme magnetización. Hay un efecto de perturbación en el sistema en equilibrio al aplicar un pulso de radio frecuencia (RF) característica y por este hecho se observa una respuesta del equipo analizador, en donde se mide la absorción o emisión de energía. La primera magnetización que sufre la muestra se da a través de un campo magnético estático. Una vez generada esta magnetización es perturbada por un segundo campo el cual es provocado por una radiofrecuencia; esta perturbación de la magnetización genera un espectro de RMN. En un espectrómetro de Transformadas de Fourier la emisión del espectro es estimulado por un pulso de RF (energía) y la respuesta del sistema se mide en función del tiempo²⁵.

La constante giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa y ningún otro núcleo tendrá una frecuencia igual. El valor actual del número cuántico del espín del núcleo se relaciona con su masa y su número atómico; si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de espín será la mitad del valor, si el número de masa es par, entonces el quantum del espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero²⁶.

Para el caso del núcleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=1/2$) 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, al ser detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}^{27}$.

La cantidad de núcleos en cada nivel de energía (alineados y no alineados con el campo B_0), de acuerdo a la distribución de Boltzmann, no es igual y existe un ligero exceso de núcleos alineados con el campo B_0 , lo que permite al sistema absorber energía, en forma cuantizada, e igualar la cantidad de núcleos en ambos estados y posteriormente, regresar a su estado inicial disipando la energía mediante la relajación de los núcleos.

Por otro lado, el modelo de una carga nuclear, de distribución uniforme, la cual se encuentra girando sobre su eje induce un momento magnético dipolar (μ); en ausencia de un campo magnético externo, no existirán los niveles de energía, cuando estos núcleos interactúan con un campo B_0 , el resultado de la interacción de momentos magnéticos se traduce en un movimiento de precesión de cada núcleo a lo largo del eje de la inducción externa B_0 . La frecuencia angular de precesión ω_0 será proporcional a la intensidad del campo B_0 ²⁵⁻²⁷.

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω_0 = velocidad angular de precesión.

γ = constante giromagnética del núcleo.

B_0 = campo magnético aplicado.

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

$$\nu = \gamma B_0 / 2\pi \quad \gamma = 2\pi\mu / hI$$

donde μ es el momento magnético dipolar y ν es la frecuencia.

Por consiguiente:

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

Lo que significa que si se introduce la frecuencia correcta, se puede alcanzar el valor de velocidad angular (ω_0) que caracteriza a cada núcleo y se observará el fenómeno de resonancia.

Para la interpretación de los espectros de RMN ^1H se debe considerar lo siguiente:

Desplazamiento Químico.- La distancia en ppm " δ " 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 por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético H_0 . De esta forma se puede diferenciar cada tipo de protón en función del ambiente electrónico que lo rodea, así como 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 es un parámetro muy importante para la interpretación ya que indica el grado de desplazamiento químico, en ppm, a que se ha sometido cada protón por los diferentes efectos de protección (desplazamiento de las señales a campo alto) o de desprotección diamagnética electrónica (desplazamiento de las señales a campo bajo)²⁸.

Multiplicidad.- Es el resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos. La posición en la escala es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de este protón con el (los) espín(es) de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como la de los vecinos. El desdoblamiento es 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 4 ligaduras.

El número de señales observadas como resultado de acoplamientos espín-espín esta dada por:

$$2nI+1$$

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

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 protón esta cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del equipo será proporcional al número de protones presentes en la molécula, esta propiedad permite definir el número de grupos del mismo tipo.

Resonancia Bidimensional.

Se refiere 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 correlaciones entre varias partes del sistema de espín examinado, tales como acoplamiento espín-espín o proximidad espacial, lo cual permitirá establecer conectividades entre diferentes núcleos. Las conectividades más importantes se dan entre los núcleos de $^1H-^1H$, $^1H-^{13}C$ y proximidad espacial $^1H-^1H^{26}$.

COSY (Correlated Spectroscopy)

El experimento COSY da como resultado un espectro bidimensional para determinar casi todas las conectividades ^1H - ^1H . El espectro de ^1H 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 que representan la conectividad entre protones acoplados. Los correspondientes acoplamientos se determinan dibujando líneas horizontales y verticales, se empieza desde una señal dada y se termina cuando se intercepta a la diagonal, aquellas señales que son cruzadas por la línea son los protones con los que se acopla el (los) protón(es) que da la señal seleccionada y así sucesivamente se hace con las demás señales hasta determinar todas las conectividades.

APT (Attached Proton Test) y DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer)

Proporcionan información, en un espectro de ^{13}C , del número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono.

En el APT se observan señales de C, CH, CH_2 y CH_3 ; en el DEPT se observan señales de CH, CH_2 y CH_3 . En el DEPT los carbonos cuaternarios no dan señal, pero se identifican al distinguir los carbonos primarios, secundarios y terciarios en el espectro normal de ^{13}C .

HETCOR (Heteronuclear Correlation)

Correlaciona las señales del espectro de ^1H con las del espectro de ^{13}C , es posible, entonces, determinar los átomos de hidrógeno específicos que se encuentran unidos a cada átomo de carbono. El espectro de ^1H se presenta normalmente sobre un eje vertical mientras que el de ^{13}C sobre el eje horizontal. La correlación ^1H - ^{13}C se muestra en la gráfica como una señal de contornos en la cual se

interceptan una línea que se traza desde la señal de un protón o multiplete con una línea vertical dibujada desde un pico de ^{13}C .

NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy)

Se observan todas las correlaciones espaciales ^1H - ^1H dentro de una molécula. Está representado por contornos sobre una diagonal y fuera de ella, donde los contornos que se encuentran fuera de la diagonal representan interacciones ^1H - ^1H de núcleos cercanos en el espacio. Es útil para resolver problemas de configuraciones y conformaciones en moléculas complejas. Este experimento es sensible para átomos separados alrededor de 5Å .

HMBC (FLOCK) (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation).

Es un método sensible para la determinación de conectividad ^1H -heteroátomo a larga distancia. El espectro que se obtiene y la interpretación es análoga al HETCOR. Cuando se utiliza el HMBC (FLOCK) para el estudio de la relación ^1H - ^{13}C en moléculas grandes que poseen varios carbonos cuaternarios, con esta técnica es posible hacer la distinción entre ellos, los cuales por las otras técnicas no se pueden distinguir.

Todas las técnicas anteriores se complementan, ya que se pueden utilizar combinadas para establecer las correlaciones en una molécula y así proponer una estructura.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

La región del infrarrojo del espectro corresponde a frecuencias que van desde valores inferiores a las frecuencias del visible hasta valores que colindan con frecuencias más altas de microondas y radar: longitudes de onda desde unos 8×10^{-5} cm hasta 1×10^{-2} cm. Los espectrómetros IR normales trabajan a la mitad de esta región, a longitudes de onda entre 2.5×10^{-4} cm y 2.5×10^{-3} cm, que corresponde a energías desde 1.1 hasta 11 Kcal (4.6 hasta 46 KJ) por

mol. Aunque los fotones IR no tienen suficiente energía para provocar transiciones electrónicas, pueden hacer que vibren grupos de átomos con respecto a los enlaces que los unen. Al igual que las transiciones electrónicas, estas transiciones de vibración corresponden a energías específicas, y las moléculas sólo absorben radiación IR a ciertas longitudes de onda y frecuencias.

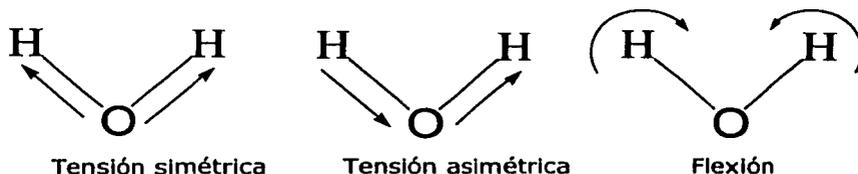
El movimiento de los átomos y sus enlaces puede ser comparado con un sistema de resortes y esferas en constante movimiento. Este sistema de resortes y esferas presenta dos tipos de componentes; la vibración de tensión y la vibración de flexión. La frecuencia de estas vibraciones no sólo depende de la naturaleza de los enlaces sino también de la molécula en sí y de su ambiente químico. Como se observa en el sistema de resortes y esferas donde la vibración de un resorte se ve afectada por todo el sistema.

El movimiento del sistema se incrementa al recibir un golpe, de igual forma en una molécula la vibración de los enlaces se incrementa al incidir una onda electromagnética (rayo infrarrojo). La diferencia entre una molécula y un sistema de resortes-esferas es que los niveles de energía de vibración están cuantizados; entonces, un rayo de luz infrarroja de frecuencia determinada será absorbido por un enlace, la amplitud de la vibración de este enlace se incrementará.

Los espectros de IR contienen muchas absorciones diferentes, y no sólo una absorción por cada enlace. Muchas de esas absorciones se originan en las vibraciones de tensión de la molécula como un todo, o por vibraciones de flexión. En una vibración de flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, pero los ángulos de enlace varían con respecto a sus valores de equilibrio.

Como ejemplo se toman los tipos de vibraciones fundamentales de un molécula de H₂O. Los dos enlaces O-H se pueden tensionar en fase

entre sí (tensión simétrica), o se pueden tensionar fuera de fase (tensión asimétrica). El ángulo de enlace H-O-H también puede variar en una vibración de flexión.



Una molécula no lineal con n átomos tiene, por lo general, $3n-6$ modos fundamentales de vibración.

Es poco probable que dos compuestos diferentes (excepto enantiómeros) tengan las mismas frecuencias para todas las vibraciones complejas. Por este motivo, se considera que el espectro de IR da una "huella dactilar" de una molécula. En efecto, la región del espectro de IR que contiene la mayor parte de estas vibraciones complejas (600 a 1400 cm^{-1}) se llama normalmente región dactilar del espectro.

El espectrómetro IR mide las frecuencias de la luz IR que absorbe un compuesto. En un instrumento típico, se emplean dos rayos de luz. Un rayo infrarrojo pasa a través de la celda que contiene la muestra en forma de capa delgada, o en disolución. El rayo de referencia pasa a través de una celda de referencia que contiene sólo el solvente. Un espejo rotatorio permite que la luz de cada rayo llegue de forma alterna al monocromador.

Cuando la frecuencia del rayo IR se cambia y la muestra es irradiada en ciertas regiones del IR, el rayo se absorbe por la molécula

dependiendo de la vibración que corresponda; tensión o flexión. El rayo transmitido correspondiente a la región de absorción naturalmente se debilita y pasa a un detector, entonces se grafica la intensidad del rayo detectado contra el número de onda o longitud de onda, lo cual dará una curva mostrando las bandas de absorción.

Las frecuencias mayores (menores longitudes de onda) se grafican a la izquierda del espectro. La señal del detector es proporcional a la diferencia en la intensidad de la luz de los rayos de muestra y de referencia. El rayo de referencia compensará cualquier absorción por el aire o el solvente. La señal del detector controla el movimiento de la plumilla a lo largo del eje y, donde se encuentra el 100% de transmitancia (no hay absorción) en la parte superior de la gráfica y el 0% de transmitancia (absorción de toda la luz) en la parte inferior²⁹.

ESPECTROMETRIA DE MASAS

- **Instrumentación.** Un espectrómetro de masas es un instrumento en el cual a partir de una muestra se analizan fragmentos cargados los cuales se separan de acuerdo con sus relaciones de masa/carga y se grafican de acuerdo con su abundancia relativa. Dentro del instrumento se debe tener una presión máxima de 10^{-6} mmHg. La muestra se evapora y se introduce en la cámara de ionización donde es bombardeado por un haz de electrones cuya energía es de 70-75 eV, apareciendo iones positivos y negativos, así como, fragmentos neutros.
- **Aspectos básicos:**
 - a) **Espectro de Masas:** Es una gráfica de abundancia relativa contra valores de masa/carga (m/z) que resulta de la introducción de una muestra a un espectrómetro de masas.

- b) **Ión Molecular:** Es el ión formado por pérdida de un electrón en una molécula y al pico correspondiente en el espectro de masas se la llama ión molecular. Se representa por M^+ . La primera información que nos da acerca de la muestra examinada es su peso molecular.
- c) **Pico Base:** Es el ión cuya abundancia relativa en el espectro es la mayor.
- d) **Contribución Isotópica:** Todos los elementos que presentan formas isotópicas naturales proporcionan contribuciones a los pesos moleculares, obteniéndose pequeños picos después del ión molecular y se reportan como $[M+1]^+$ cuando la contribución isotópica es de una unidad de masa y así sucesivamente.
- e) **Patrón de Fragmentación:** 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 igual³⁰.

Experimentos adicionales nos permiten conocer más detalles a cerca de las características de la molécula en estudio.

Al hacer un análisis por Espectrometría de Masas se presenta el espectro total de una molécula fragmentada con los iones característicos del tipo de molécula analizada, este espectro recibe el nombre de Espectro de Masas de Baja Resolución.

Un experimento adicional de los modernos Espectrómetros de Masas es la llamada Espectrometría de Masas de Alta Resolución con este experimento se obtiene la composición elemental de la molécula, así como de los fragmentos más importantes que de ella se originan. En forma experimental en el Espectrómetro de Masas, para obtener un espectro de Masas de Alta Resolución, se toma en forma particular un sólo ion con lo cual se van cerrando las rejillas (slits) hasta micras(μ),

en donde se tiene situada una sola masa a la cual se le determina su medida exacta, hasta diezmilésimas de peso molecular, lo cual nos da una aproximación de la combinación de elementos que corresponde a dicho peso molecular, una vez obtenido el peso exacto del ion analizado la computadora acoplada al Espectrómetro de Masas busca en su base de datos la combinación de elementos que se encuentran más cercanos al peso molecular encontrado, de tal manera, que en la mayoría de los casos esta combinación de elementos corresponde al peso molecular teórico más cercano al experimental donde el margen de error, positivo o negativo, es el más pequeño y de esta manera la Alta Resolución nos da en forma inequívoca el número de elementos (C, H, N, O, etc.) presente en el ion único analizado. Esto se hace sucesivamente para analizar cada uno de los iones característicos del Espectro de Masas de Baja Resolución.

Espectrometría de Masas de Disociación Inducida por Colisión (CID) en este experimento se obtienen los precursores de cada fragmento que se origina del M^+ . En el espectrómetro se selecciona el ion que se va a estudiar, llamado "ion padre", posteriormente se introduce en una segunda celda de ionización y se obtiene, de esa forma, el registro de los fragmentos a los que da origen, llamados "iones hijos". Cuando se realiza este experimento con cada uno de los fragmentos más importantes se obtiene un cúmulo de información que ayuda para proponer el mecanismo de fragmentación del compuesto en estudio³¹.

[REDACTED]

OBJETIVOS DEL PROYECTO

1.- Desarrollar una nueva ruta de síntesis de nueve pasos para la obtención del compuesto 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-Oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

2.- Caracterizar los productos intermediarios y final utilizando las técnicas de Espectrometría de Masas, Espectroscopía de Infrarrojo, RMN ¹H y RMN ¹³C.

3.- Con la técnica de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Collision Induced Disociation (CID), proponer el patrón de fragmentación de los productos intermediarios y final.

WINE

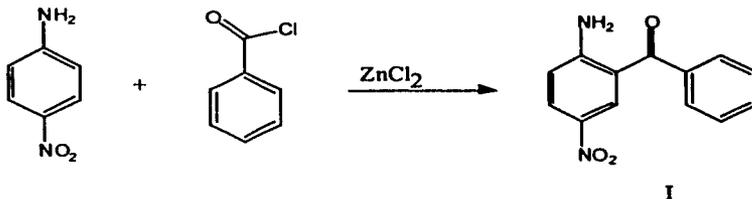
WINE

METODOLOGIA DEL PROYECTO

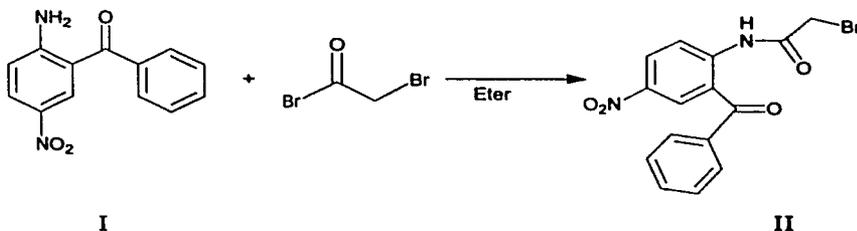
I.- "Síntesis y Espectrometría de Masas del compuesto 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-Oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina."

La síntesis de este compuesto se llevará a cabo por una ruta de síntesis de nueve pasos.

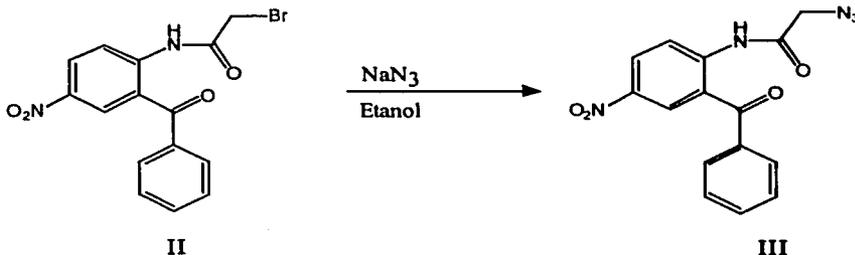
Paso 1.



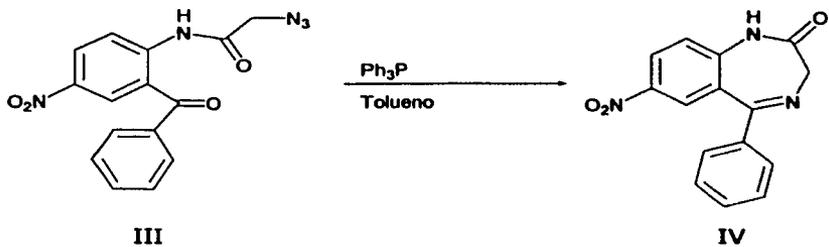
Paso 2.



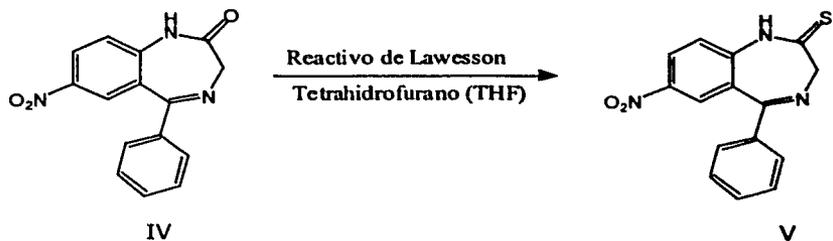
Paso 3.



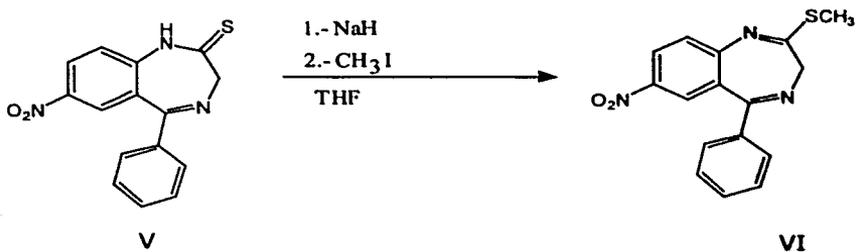
Paso 4.



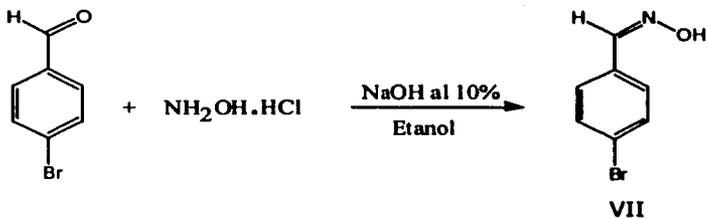
Paso 5.



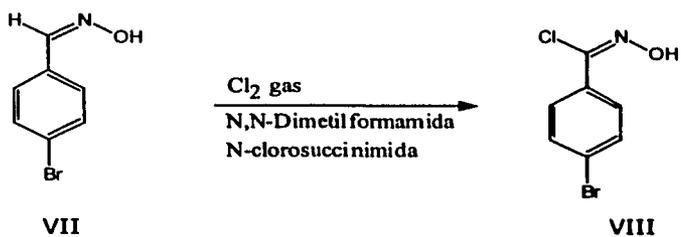
Paso 6.



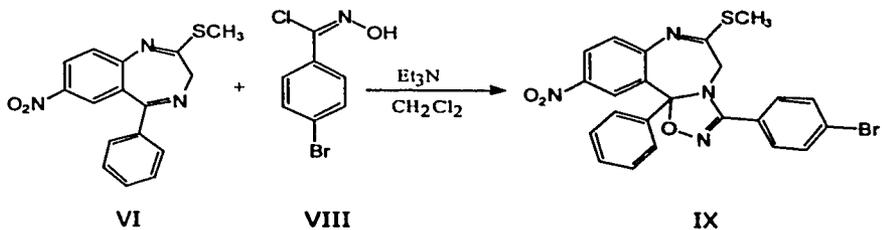
Paso 7.



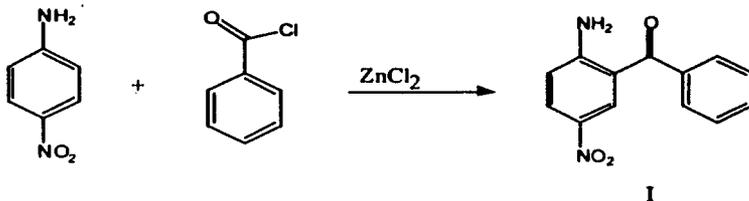
Paso 8.



Paso 9.



Obtención de la 2-amino-5-nitrobenzofenona.



En un matraz bola de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética; se adicionan 1 mol (140.5g) de cloruro de benzoilo; 0.25 mol (34.5g) de p-nitroanilina y 0.25 (34g) mol de $ZnCl_2$; la mezcla de reacción se calienta hasta 220-230°C durante 3 hrs. Se deja enfriar a temperatura ambiente hasta 120°C y se lava con agua y se decanta. El producto de reacción se disuelve en una mezcla de 5 mL de H_2SO_4 , 3.5 mL de CH_3COOH y 3 mL de H_2O , se calienta a reflujo de 17-24 hrs. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo-agua. Se extrae con CH_2Cl_2 , se lava con agua y NH_4OH al 5% hasta pH neutro, se seca con Na_2SO_4 y se evapora a vacío. El semisólido obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hexano-Acetato de Etilo (95:5). Se obtiene la 2-amino-5-nitrobenzofenona (I), que son cristales de color amarillo con un punto de fusión de 161-162°C y un rendimiento de 15.1%.

Datos Espectroscópicos: E.M. (IE, 70 eV): m/z 242 [M^+](100)*, 241 [$M-1$]⁺(80)**, 225 (8), 195(20), 165(12), 119(10), 105(13), 77(42), 51(11).

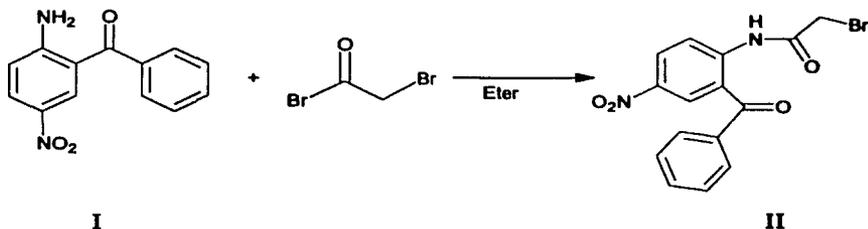
IR (disolución/ $CHCl_3$): (3498, 3342) ν_{NH_2} , 3062 ν_{C-H} aromático, 1617 ν_{CO} cetona, 1510 y 1335 ν_{NO_2} cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz Solvente $CDCl_3$): 6.9*** (bs, NH_2); 6.7, 7.5-8.5 (m, protones aromáticos).

(bs=ancho, s=singulete, d=doblete, t=triplete y m=multiplete).

*: Pico Base.**: Abundancia Relativa. ***: En partes por millón (ppm).

Obtención de la 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona.



En un matraz de dos bocas, se disuelven 0.003 mol (0.73g) de 2-amino-5-nitro-benzofenona en éter anhidro con agitación magnética. Se coloca un refrigerante en posición de reflujo y un baño de hielo-agua. Se agregan lentamente 0.003 mol (0.61g) de Bromuro de Bromoacetilo. Se mantiene constante la temperatura entre 10-12°C durante 2 hrs. De la mezcla de reacción se obtienen dos fases las que se separan mediante una decantación. El sólido que se obtiene se lava 2 o 3 veces con solución de NH₄OH al 5% y se filtra. El sólido se lava con agua 3 veces y se seca al vacío. Se obtiene la 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona (II) que es un polvo color crema de punto de fusión 155-156°C. El rendimiento de la reacción es de 94.1%.

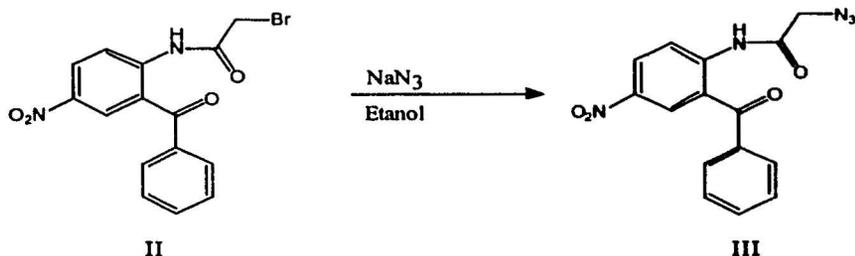
Datos Espectroscópicos de la 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 364 [M+2]⁺(63), 362 [M⁺] (64), 283(20), 269(50), 257(45), 241(100)*, 191(26), 105(64), 77(48), 51(10).

IR (disolución/CHCl₃): 3270 ν_{NH} , 1696 ν_{CO} amida, 1647 ν_{CO} cetona, 1510 y 1346 ν_{NO_2} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz. Solvente CDCl₃): 4.1 (s, CH₂), 7.5-8.9 (m, protones aromáticos), 11.8 (bs, NH).

Obtención de la 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.



En un matraz bola, con agitación magnética, se disuelven 0.55 mmol (0.2g) de 2-bromoacetamido-5-nitro-benzofenona y 0.7 mmol (0.046g) de azida de sodio en 15mL de etanol. Se pone a reflujo la reacción por 30 minutos, posteriormente se agregan 10mL de acetona para disolver la azida formada. La mezcla de reacción caliente se filtra para eliminar el exceso de azida de sodio. La solución se concentra y se enfría para obtener la 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona (III), cristales blancos de punto de fusión de 140-142°C. El rendimiento de la reacción es de 81.8%.

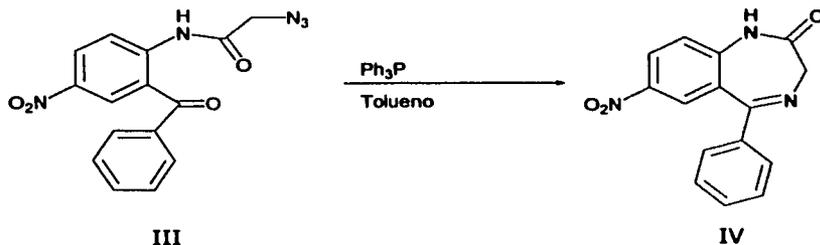
Datos Espectroscópicos de la 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 325 [M⁺](13), 297(10), 283(20), 269(100)*, 241(10), 191(46), 145(18), 105(35), 77(18).

IR (disolución/CHCl₃): 3288 ν_{NH} , 2119 ν_{N_3} , 1706 $\nu_{\text{CO amida}}$, 1646 $\nu_{\text{CO cetona}}$, 1511 y 1346 ν_{NO_2} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, Solvente CDCl₃): 4.2 (s, CH₂), 7.5-9.0 (m, protones aromáticos), 11.7 (bs, NH).

Obtención de la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



En un matraz bola, se disuelven 1.2 mmol (0.39g) de la 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona y 1.5 mmol (0.39g) de trifenil fosfina en tolueno anhidro, con agitación magnética a temperatura ambiente hasta disolución completa. Posteriormente, la mezcla se pone a reflujo por 1 hora. Después se elimina el tolueno mediante destilación de alto vacío, el residuo se recrystaliza en etanol. Se obtiene la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona que son cristales de color amarillo de punto de fusión 222-224°C. Se obtiene un rendimiento de la reacción de 75%.

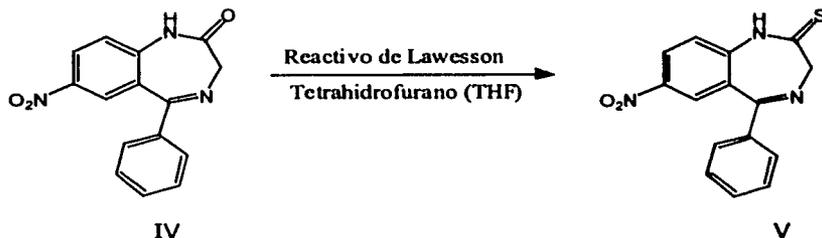
Datos Espectroscópicos de la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona:

E.M. (IE, 70 eV): m/z 281 [M^+](91), 280(100)*, 264(31), 253(85), 234(53), 206(47), 179(15), 77(10), 51(5).

IR (disolución/ $CHCl_3$): 3384 ν_{NH} , 3060 ν_{C-H} aromático, 1697 ν_{CO} amida, 1613 $\nu_{C=N}$, 1534 y 1342 ν_{NO_2} cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, Solvente $CDCl_3$): 4.4 (s, CH_2), 7.3-8.4 (m, protones aromáticos), 10.2 (s, NH).

Obtención de la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona.



En un matraz de dos bocas se disuelven 0.7 mmol (0.2g) de 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 0.57 mmol (0.23g) de Reactivo de Lawesson en tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se pone a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción el THF se destila al alto vacío y el residuo se percola en un sistema CH₂Cl₂/Hexano (80:20). Se obtiene la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona que son cristales de color amarillo de punto de fusión 202-204°C. El rendimiento de la reacción es de 51.4%.

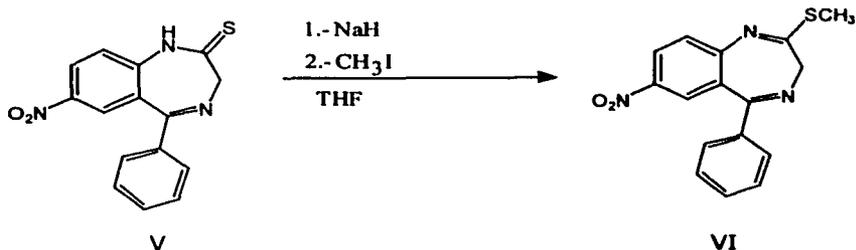
Datos Espectroscópicos de la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 297 [M⁺](100)*, 296(39), 281(3), 250(37), 218(11), 217(10), 190(26), 164(8), 163(9).

IR (disolución/CHCl₃): 3359 ν_{NH}, 3080 ν_{C-H} aromático, 1537 y 1339 ν_{NO₂}, 1612 ν_{C=N} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, Solvente CDCl₃): 3.2 (s, CH₂), 7.4-8.4 (m, protones aromáticos), 12.8 (s, NH).

Obtención de la 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.



En un matraz de dos bocas, se disuelven 0.34 mmol (0.1g) de la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona en tetrahidrofurano anhidro en agitación magnética. Se adicionan 1.3 mmol (0.031g) de NaH a la mezcla de reacción la cual se pone a reflujo por 1 hora, posteriormente se enfría a 10°C y se agregan lentamente 1.02 mmol (0.14g) de CH₃I disueltos en THF y se mantiene a reflujo por una hora mas. Se enfría, se filtra y el filtrado se seca al vacío. Se obtiene la 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina que es un polvo color café de punto de fusión 204-206°C. El rendimiento de la reacción es de 76.2%.

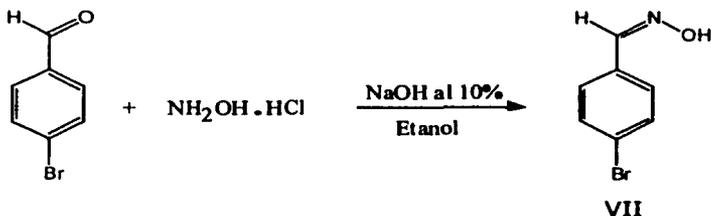
Datos Espectroscópicos de la 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina:

E.M. (IE, 70 eV): m/z 311 [M⁺](67), 310(100)*, 296(8), 264(35), 250(14), 218(9), 217(9), 190(11), 164(5), 163(5).

IR (disolución/CHCl₃): , 3070 ν_{C-H} aromático, 2973 ν_{C-H} alifático, 1591 $\nu_{C=N}$, 1516 y 1343 ν_{NO_2} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, Solvente CDCl₃): 2.5 (s, CH₃), 3.5-5.0 (bs, CH₂), 7.4-8.3 (m, protones aromáticos).

Obtención de la p-bromo-benzaldoxima.



En un matraz bola de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se disuelven 0.016 mol (2.9g) de p-bromo-benzaldehído en 15 mL de etanol. Aparte, se disuelven 0.032 mol (2.2g) de clorhidrato de hidroxilamina en 25mL de una solución de NaOH al 10%, esta disolución se adiciona al matraz bola de dos bocas, se pone a reflujo durante 3 hrs. La mezcla de reacción se acidifica con una solución de H₂SO₄ al 10% hasta pH de 6, se filtra y el precipitado se lava con hexano. Se obtiene la p-bromo-benzaldoxima, cristales de color rosa con punto de fusión de 108-110°C. El rendimiento de la reacción 93.7%.

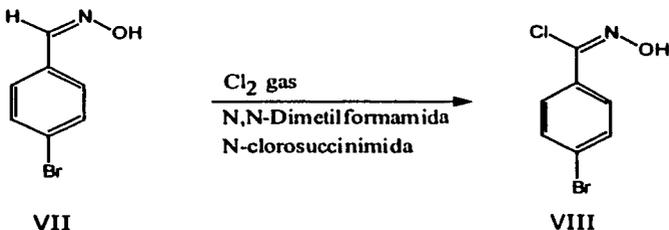
Datos Espectroscópicos de la p-bromo-benzaldoxima.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 201 [M+2]⁺(98), 199[M⁺](100)*, 183(9), 172(13), 156(43), 155(30), 120(10), 102(20), 75(34), 50(23).

IR (disolución/CHCl₃): 3318 ν_{OH}, 3050 ν_{C-H aromático}, 1592 ν_{C=N}, 953 ν_{N-O} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, Solvente CDCl₃): 7.25 (bs, OH), 7.4-7.9 (m, protones aromáticos), 8.1 (s, H-C=N).

Obtención del cloruro de p-bromo-benzohidroximinilo.



En un matraz de dos bocas se disuelven 2.5 mmol (0.5g) de p-bromobenzaldoxima en 5mL de N,N-dimetilformamida; aparte se disuelven 0.36 mmol (0.048g) de N-clorosuccinimida en 10mL de N,N-dimetilformamida, de esta disolución sólo se agrega una séptima parte al matraz de dos bocas, se deja en agitación durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se burbujea Cl₂ gas en el matraz de reacción durante 1 minuto, la temperatura de la reacción no debe exceder los 35°C. Después de burbujear Cl₂ gas, se adiciona la cantidad restante de la solución de N-clorosuccinimida y se continua la reacción, con agitación, a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se agregan 100 mL de agua, el sólido formado se filtra y se lava con agua hasta que se observe pH neutro, se dejan secar y se lavan nuevamente con Hexano. Se obtiene el cloruro de p-bromo-benzohidroximinilo que son cristales de color blanco de punto de fusión de 90-92°C. El rendimiento de la reacción es de 55.6%.

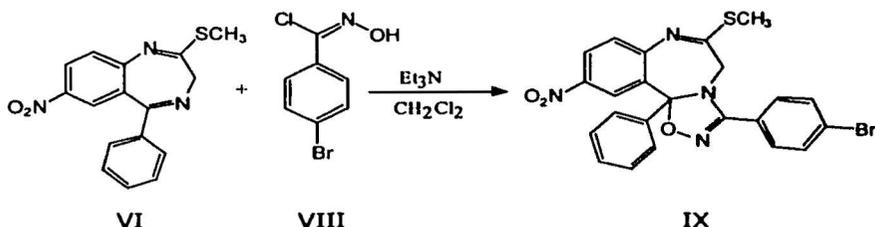
Datos Espectroscópicos del cloruro de p-bromo-benzohidroximinilo.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 237 [M+4]⁺(25), 235 [M+2]⁺(100)*, 233 [M⁺](76), 198(73), 181(31), 155(30), 102(32), 75(18), 50(10).

IR (disolución/CHCl₃): 3557 ν_{OH}, 3050 ν_{C-H aromático}, 1589 ν_{C=N}, 932 ν_{N-O} cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, Solvente CDCl₃): 7.5-7.7 (m, protones aromáticos), 8.0 (bs, OH).

Obtención de la 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.



En un matraz bola de dos bocas, se disuelve 0.26 mmol (0.081g) de 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina en diclorometano, con refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética. Se agrega lentamente 0.52 mmol (0.052g) de trietilamina disuelta en CH₂Cl₂. Se deja en reflujo por una hora. Se adiciona lentamente 0.52 mmol (0.104g) de cloruro de p-bromobenzohidroximinoilo disueltos en CH₂Cl₂, se deja a reflujo durante 24 hrs. y bajo atmósfera de N₂. Una vez terminada la reacción se elimina el solvente mediante destilación a vacío. El sólido obtenido se purifica por cromatografía preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/hexano (80:20). Se obtiene la 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, polvo color café de punto de fusión 193-195°C. El rendimiento de la reacción es de 27.4%.

Datos Espectroscópicos de la 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

E.M. (IE, 70 eV): m/z 510 [M+2]⁺(29), 508 [M⁺](28), 478(6), 433(100)*, 431(95), 384(5), 310(42), 264(9), 209(60), 155(4), 105(11), 77(8).

IR (disolución/CHCl₃): 3084 ν_{C-H aromático}, 1595 y 1572 ν_{C=N}, 1490 ν_{C=C}, 1520 y 1344 ν_{NO₂}, 1099 ν_{C-O} cm⁻¹.

RMN ^1H (300 MHz, Solvente CDCl_3): 2.2 (s, CH_3), 3.6 (d, CH_a), 3.95(d, CH_b), 7.1-8.9 (m, protones aromáticos).

Una vez obtenidos los compuestos se llevó a cabo su estudio espectroscópico (RMN ^1H y ^{13}C e IR), su espectrometría de masas (Alta resolución y Disociación Inducida por Colisión) para proporcionar el patrón de fragmentación de cada uno de los compuestos y el mecanismo y el patrón de fragmentación del compuesto final.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

RESULTADOS.

A continuación se presentan las tablas de resultados de cada una de las técnicas de caracterización utilizadas para identificar cada uno de los compuestos de toda la ruta de síntesis.

Espectroscopía de Infrarrojo.

Los espectros de IR se realizaron en disolución de CHCl_3 . En general, en los espectros de infrarrojo obtenidos de cada uno de los compuestos se observan las siguientes vibraciones (sólo se toman las más importantes).

Vibración de tensión del enlace N-H, se observa en $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ y la intensidad de esta banda es mediana.

Vibración de tensión del enlace C-H aromático, se observa en $3030\text{-}3090\text{ cm}^{-1}$ y la intensidad de esta banda es aguda.

Vibración de tensión del enlace C-H alifático, se observa en $2980\text{-}3010\text{ cm}^{-1}$ y la intensidad de esta banda es mediana.

Vibración de tensión del enlace C=N, se observa en $1560\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ y la intensidad de esta banda es fuerte.

Vibración de tensión del enlace C=O, se observa en $1610\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$, la intensidad de la banda es fuerte.

Vibración de tensión del enlace C=C conjugado, se observa en $1480\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, la intensidad de la banda es mediana.

Vibración de tensión del grupo NO_2 , se observan dos bandas fuertes una en $1500\text{-}1600$ y otra en $1300\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$.

Vibración de tensión del enlace C-N de amina, se observa en $1020\text{-}1120\text{ cm}^{-1}$, la intensidad de esta banda es mediana.

Lo que obtenemos del estudio de la espectroscopía de Infrarrojo es como van cambiando los espectros de acuerdo de cómo se van dando

las reacciones de toda la ruta de síntesis, en el espectro del primer compuesto sintetizado se observan las bandas de absorción de los siguientes grupos funcionales NH_2 , CO y NO_2 , cuando se verifica la segunda reacción y se obtiene el compuesto del paso 2, se observan dos bandas de absorción diferentes del grupo funcional CO , se observa la misma banda de absorción del grupo funcional NO_2 la cual aparece en todos los espectros de la ruta de síntesis (excepto en los espectros de los compuestos VII y VIII), y en lugar de aparecer la banda de absorción del grupo funcional NH_2 aparece una banda de absorción del grupo funcional NH amido. Para el tercer compuesto se observa una banda de absorción característica debida al grupo funcional N_3 , además de las bandas de absorción de los grupos funcionales CO y NH amido. Para el cuarto compuesto ya no se observan las dos bandas de absorción del grupo funcional CO sólo se observa una y aparece la banda de absorción del grupo funcional $\text{C}=\text{N}$, además de la banda de absorción del grupo funcional NH amido. Para el quinto compuesto ya no se observan las bandas de absorción del grupo CO , se observa la banda de absorción del grupo funcional NH secundario cíclico. Para el sexto compuesto aparece la banda de absorción del grupo funcional CH_3 , así como, dos bandas de absorción diferentes del grupo funcional $\text{C}=\text{N}$. En el espectro del compuesto VII se observan bandas de absorción del grupo funcional OH , CH aromático y CH de imina. Para el espectro del compuesto VIII ya no se observa la banda de absorción para el grupo funcional CH de imina. En el espectro del compuesto final se observan las bandas de absorción de los siguientes grupos funcionales más característicos: CH aromático, CH alifático, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ aromático, $\text{C}-\text{O}$ de éter y NO_2 .

Tabla 1. Bandas de absorción características de los espectros de IR que presentan los compuestos intermediarios y final de la nueva ruta de síntesis de un compuesto 5-nitro-1,4-benzodiazepínico.

Vibración:	N-H	OH	C-H Arom.	C-H Alif.	N ₃	C=N	C=O	C=C	NO ₂	C-N amina	C-N nitro	C-O
Compuesto:	cm ⁻¹											
I	3498 3342	---	3062	----	---	-----	1617	1559	1510 1335	1101	831	----
II	3270	---	3058	2996	---	----	1696 1647	1541	1510 1346	1097	876	----
III	3288	----	3054	2998	2119	-----	1706 1646	1539	1511 1346	1095	878	-----
IV	3384	----	~3060	2988	-----	1613	1697	1580	1534 1342	1097	852	-----
V	3359	----	~3080	2995	-----	1612	-----	1537	1475 1339	1096	838	-----
VI	----	----	~3070	2974 2931	-----	1591	-----	1552	1516 1343	1111	849	-----
VII	----	3318	~3050	-----	-----	1592	-----	1489	-----	-----	----	-----
VIII	----	3357	~3050	-----	-----	1589	-----	1486	-----	-----	-----	-----
IX	----	-----	3084	3008 3001	-----	1595 1572	-----	1490	1520 1344	1079	830	1099

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

^1H

El disolvente que se uso para determinar los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fue CDCl_3 para los compuestos del I al IX, excepto en el V y IX, se uso una mezcla de CDCl_3 y DMSO-d_6 .

Las señales que se observan en los espectros de RMN ^1H para el compuesto I son las siguientes:

- Una señal simple ancha en δ 6.95 ppm que corresponde a los protones del NH_2 intercambiable con D_2O .
- Una señal doble en δ 6.75 ppm con $J= 9.3\text{Hz}$ que corresponde al H_3 .
- Una señal doble de doble en δ 8.16 ppm con $J= 2.6$ y 9.3Hz que corresponde al H_4 .
- Una señal doble en δ 8.5 ppm con $J= 2.7\text{Hz}$ que corresponde al H_6 .
- Una señal múltiple entre δ 7.51-7.67 ppm que corresponde al grupo fenilo.

Para el compuesto II se observan las mismas señales de los sistemas aromáticos que presenta el compuesto I, sólo que el NH del compuesto II se desplaza a campo bajo en aproximadamente δ 11.78 ppm en forma de una señal simple ancha intercambiable con D_2O . Además de una señal simple en δ 4.1 ppm que corresponde al metileno del grupo 2-bromoacetamido.

El compuesto III presenta las mismas señales de RMN ^1H que de las del compuesto II, pero se presenta una pequeña variación en el desplazamiento químico. Por Espectrometría de Masas se muestra un diferente ion molecular y además por IR se presenta la banda en 2119

cm^{-1} que corresponde al grupo azida lo cual nos confirma que se trata de 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.

Para el compuesto 1,4-benzodiazepina (IV) en el espectro de RMN ^1H se observan las siguientes señales:

- Una señal simple en δ 4.4 ppm que corresponde a los protones del metileno (H_3).
- Una señal doble en δ 8.23 ppm con $J= 2.4\text{Hz}$ que corresponde al protón aromático H_6 .
- Una señal doble de doble en δ 8.34 ppm con $J= 2.7$ y 9.0Hz que corresponde al protón aromático H_8 .
- Una señal doble en δ 7.36 ppm con $J= 9.0\text{Hz}$ que corresponde al protón aromático H_9 .
- Una señal simple en δ 10.20 ppm que corresponde al NH, intercambiable con D_2O .

En el compuesto V se observan las mismas señales de RMN ^1H para los sistemas aromáticos que se observan en el espectro de RMN ^1H del compuesto IV, sólo se observa una ligera variación en el desplazamiento químico. El NH se desplaza a campo bajo a un δ 12.70 ppm en forma de una señal simple intercambiable con D_2O y el H_3 se desplaza a campo alto a un δ 3.1 ppm en forma de una señal simple ancha que corresponde al metileno de la 1,4-benzodiazepin-2-tiona.

Para el compuesto VI presenta las mismas señales de RMN ^1H que el compuesto V sólo que ya no se observa la señal del NH y se observa en δ 2.52 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde al sustituyente tiometil.

El espectro de RMN ^1H de la p-bromo benzaldoxima presenta las siguientes señales:

- En δ 7.43 y 7.53 ppm con $J= 8.8\text{Hz}$ un sistema AA';BB' que corresponde a los protones aromáticos con sustituyente en posición "para".
- Una señal simple ancha en δ 7.20 ppm que corresponde al OH del grupo oxima, la cual intercambia con D_2O .
- Una señal simple en δ 8.10 ppm que corresponde al protón H-C=N de la benzaldoxima.

El espectro de RMN ^1H del cloruro de p-bromo benzohidroxiiminoilo es muy parecido al compuesto anterior en el sistema aromático, sólo que ya no se observa la señal del protón H-C=N y el protón del OH se desplaza a campo bajo en aproximadamente δ 8.10 ppm.

Para el compuesto final IX las señales que se observan en el espectro de RMN ^1H son las siguientes:

- A un δ 2.15 ppm una señal simple que integra para 3H y corresponde al grupo tiometil.
- En δ 3.59 y 3.95 ppm se muestran dos señales dobles que corresponden al H_{10} del metileno del sistema benzodiazepínico.
- Una señal doble en δ 8.83 ppm con $J= 2.5\text{Hz}$ que corresponde al protón aromático H_4 .
- Una señal doble de doble en δ 8.39 ppm con $J= 2.6$ y 8.7Hz que corresponde al H_6 .
- Una señal doble en δ 7.20 ppm con $J= 8.7\text{Hz}$ que corresponde al H_7 .
- Señal múltiple entre δ 7.32-7.41 ppm que integra para 5H que corresponde a los protones aromáticos del fenilo sustituido en el C_{3a} .
- Un sistema AA'; BB' en δ 7.58-7.68 ppm con $J= 8.6\text{Hz}$ que integra para 4H que corresponde a los protones del sistema aromático sustituido en posición "para".

Las señales que se observan en el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto IX son las siguientes:

- Señal en 13.2 ppm originada por el carbono del sustituyente tiometil.
- Señal en 48.4 ppm originada por el carbono de CH_2 del anillo diazepínico.
- Señal en 100.7 ppm debida al C_{3a} del anillo diazepínico.
- Señales de 122–150 ppm correspondientes a carbonos de los anillos aromáticos de la molécula.
- Señal en 156 ppm debida al C_1 del anillo oxadiazolo.
- Señal en 168 ppm correspondiente al C_9 del anillo diazepínico.

Resonancia Magnética Nuclear Bidimensional.

COSY

El experimento COSY da como resultado un espectro bidimensional para determinar casi todas las conectividades ^1H - ^1H . Como se observa en el espectro COSY de la página 98 el doble de doble a δ 8.39 ppm (H_6) correlaciona con el doble de $\text{J}=8.7\text{Hz}$ (H_7) que son las interacciones más fuertes, otras interacciones que se presentan son las de protones del anillo E entre H_2 - con H_3 - y el H_5 - con el H_6 -. Otra interacción ^1H - ^1H a larga distancia que se observa es la del doble de doble a δ 8.39 ppm (H_6) con una señal doble con $\text{J}=2.5\text{Hz}$ a δ 8.83 ppm (H_4). Las interacciones ^1H - ^1H del anillo D no están bien definidas.

HETCOR

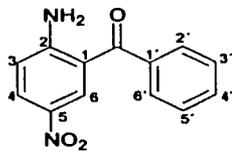
Correlaciona las señales del espectro de ^1H con las del espectro de ^{13}C , es posible, entonces, determinar los átomos de hidrógeno específicos que se encuentran unidos a cada átomo de carbono. En el espectro HETCOR de la página 99 se observa que la señal de hidrógeno doble con $\text{J}=2.5\text{Hz}$ a δ 8.83 ppm (H_4) correlaciona con la

señal de carbono a δ 122.2 ppm que pertenece al C₄. La señal de hidrógeno doble de doble con J=8.7 y 2.6HZ a δ 8.39 ppm que corresponde al H₆ correlaciona con la señal de carbono a δ 124.8 ppm que corresponde al C₆. La señal de hidrógeno doble con J=8.7Hz a δ 7.2 ppm que pertenece al H₇ correlaciona con la señal de carbono a δ 125.5 ppm que corresponde al C₇. Como se indica en el espectro HETCOR de esta manera se asignaron todos los carbonos de los anillos D y E.

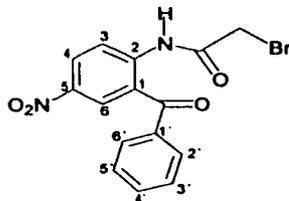
FLOCK

Es un método sensible para la determinación de conectividad ¹H-heteroátomo a larga distancia. El experimento FLOCK nos es útil para asignar las señales de los carbonos cuaternarios como se observa en el espectro FLOCK de la página 100 la señal de hidrógeno doble con J=8.7Hz a δ 7.2 ppm que pertenece al H₇ correlaciona con las señales de carbono a δ 125.6 y δ 144.3 ppm que corresponde a los carbonos cuaternarios C_{3b} y C₅ respectivamente. La señal doble de doble con J=8.7 y 2.6Hz a δ 8.39 ppm que pertenece al H₆ correlaciona con la señal de carbono a δ 149.8 ppm que corresponde al carbono cuaternario C_{7a}. Como se indica en el espectro FLOCK de esta manera se asignaron todos los carbonos cuaternarios.

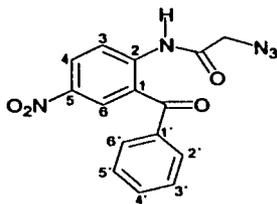
Estructuras numeradas de los compuestos de la ruta de síntesis.



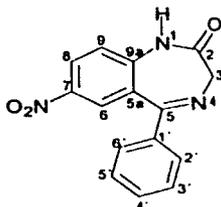
I



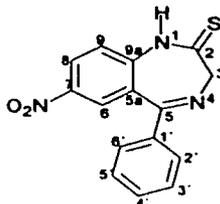
II



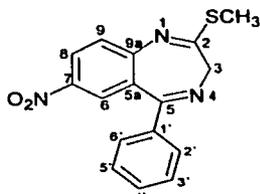
III



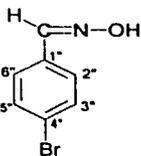
IV



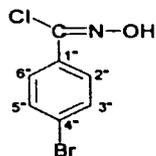
V



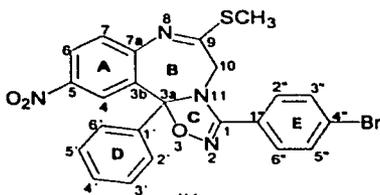
VI



VII



VIII



IX

Tabla 2. Resonancia Magnética Nuclear ^1H de los compuestos intermediarios y final de la nueva ruta de síntesis de un compuesto 5-nitro-1,4-benzodiazepínico.

Compuesto:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Desplazamientos Químicos, δ (ppm)									
Constantes de Acoplamiento, J (Hz)									
Hidrógeno de:									
H-C=N	-----	-----	-----	-----	-----	-----	8.10	-----	-----
Amina, Amida	6.95	11.78	11.70	10.20	12.70	-----	-----	-----	-----
Alcohol	-----	-----	-----	-----	-----	-----	7.20	8.10	-----
H alifático									
CH ₂	-----	4.1	4.2	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CH ₃	-----	-----	-----	-----	-----	2.52	-----	-----	2.15
H's aromáticos									
H ₃ ^a (d)	6.75 J=9.3	8.90 J=9.3	8.91 J=9.3	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H ₄ ^a (d,d)	8.16 J ₁ =9.3 J ₂ =2.6	8.30 J ₁ =9.2 J ₂ =2.6	8.44 J ₁ =9.3 J ₂ =2.7	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H ₆ ^a (d)	8.5 J=2.7	8.45 J=2.4	8.51 J=2.7	-----	-----	-----	-----	-----	-----

* Hidrógenos aromáticos para los compuestos I, II, III.

** Hidrógenos aromáticos para los compuestos IV, V, VI.

Donde: s= singulete, d= doblete, d,d= doble de doble, d,t= doble de triple

Tabla 2. (Continuación).

Compuesto:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Desplazamientos Químicos, δ (ppm)									
Constantes de Acoplamiento, J (Hz)									
H ₃ .. (s)				4.4	3.1	3.5	-----	-----	-----
H ₆ .. (d)	-----	-----	-----	8.23 J=2.4	8.10 J=2.3	8.23 J=2.5	-----	-----	-----
H ₈ .. (d,d)	-----	-----	-----	8.34 J ₁ =9.0 J ₂ =2.7	8.35 J ₁ =9.0 J ₂ =2.4	8.32 J ₁ =8.9 J ₂ =2.6	-----	-----	-----
H ₉ .. (d)	-----	-----	-----	7.36 J=9.0	7.61 J=9.0	7.46 J=8.8	-----	-----	-----
H ₄ (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	8.83 J=2.5
H ₆ .. (d,d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	8.39 J ₁ =8.7 J ₂ =2.6
H ₇ .. (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	7.2 J=8.7
H ₁₀ .. (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	3.59(% ₆) J=12.5 3.95(% ₈) J=12.3
H ₂ , H ₆ . (d,t)	7.64-7.67	7.73-7.78 J ₁ =6.9 J ₂ =1.3	7.73-7.77 J ₁ =6.9 J ₂ =2.1	7.50-7.54 J ₁ =8.1 J ₂ =0.9	7.52-7.55 J ₁ =7.8 J ₂ =1.5	7.51-7.55 J ₁ =6.9 J ₂ =1.7	-----	-----	7.39-7.41

** Hidrógenos aromáticos para los compuestos IV, V, VI.

*** Hidrógenos aromáticos para los compuestos IX.

Donde: s= singlete, d= doblete, d,d= doble de doble, d,t= doble de triple

Tabla 2. (Continuación)

Compuesto:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Desplazamientos Químicos, δ (ppm)									
Constantes de Acoplamiento, J (Hz)									
H ₃ , H ₅ (d,t)	7.51-7.54	7.54-7.60 J ₁ =7.2 J ₂ =1.6	7.52-7.60 J ₁ =7.2 J ₂ =1.8	7.40-7.45 J ₁ =7.2 J ₂ =1.5	7.42-7.47 J ₁ =6.9 J ₂ =1.2	7.41-7.44 J ₁ =7.4 J ₂ =1.7	-----	-----	7.32-7.35
H ₄ (d,t)	7.58-7.63	7.68-7.72 J ₁ =7.2 J ₂ =1.9	7.66-7.72 J ₁ =7.5 J ₂ =2.1	7.52-7.56 J ₁ =7.9 J ₂ =1.8	7.50-7.54 J ₁ =8.7 J ₂ =1.6	7.47-7.51 J ₁ =7.2 J ₂ =1.4	-----	-----	7.32-7.35
H ₂ , H ₆ AA';BB'	-----	-----	-----	-----	-----	-----	7.53 J=8.8	7.71 J=8.8	7.68 J=8.6
H ₃ , H ₅ AA';BB'	-----	-----	-----	-----	-----	-----	7.43 J=8.8	7.54 J=8.8	7.58 J=8.6

AA';BB': Sistemas con sustituyente en "para".

Donde: s= singulete, d= doblete, d,d= doble de doble, d,t= doble de triple

En la tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos del espectro de RMN ^{13}C del compuesto final.

Carbono	δ (en ppm)
C ₁	156
C _{3a}	100.7
C _{3b}	125.6
C ₄	122.2
C ₅	144.3
C ₆	124.8
C ₇	125.5
C _{7a}	149.8
C ₉	168
C ₁₀	48.4
CH ₃	13.2
C _{1'}	139.8
C _{2'}	125.6
C _{3'}	127.9
C _{4'}	128.9
C _{5'}	127.9
C _{6'}	125.6
C _{1''}	122.7
C _{2''}	129.2
C _{3''}	132.3
C _{4''}	129.4
C _{5''}	132.3
C _{6''}	129.2

Tabla 3. Desplazamientos químicos en ppm del experimento de RMN ^{13}C del compuesto 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

Espectrometría de Masas.

Los compuestos obtenidos en cada de uno de los pasos de la ruta de síntesis fueron caracterizados por Espectrometría de Masas y del estudio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID) se obtiene el patrón de fragmentación de cada compuesto (Apéndice).

En la tabla 4 se presentan los datos que se obtienen del espectro de masas del compuesto final.

m/z		Abundancia Relativa (%)
[M+4] ⁺	512	4
[M+2] ⁺	510	28
[M] ⁺	508	27
[M-15] ⁺ [M-CH ₃] ⁺	493	1
[M-30] ⁺ [M-(C ₂ H ₆)] ⁺	478	6
[M-47] ⁺ [M-(SCH ₃)] ⁺	461	1
-----	433*	100
[M-77] ⁺ [M-o] ⁺	431	95
	387	3
	384	5
	310	42
	264	10
	209	59
	157	5
	155	6
	105	12
	77	9

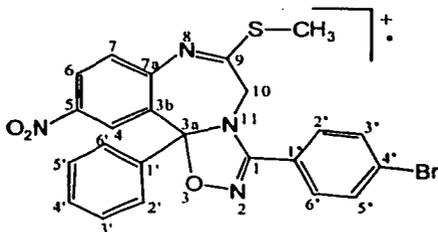
* 431 + 2(contribución isotópica del Bromo + azufre).

Tabla 4. Espectrometría de Masas del compuesto 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina

A continuación se proponen los mecanismo de fragmentación para el compuesto final (1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina) derivado de los experimentos de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y CID.

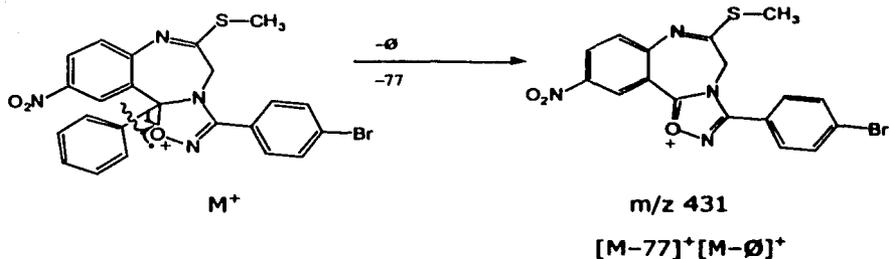
1) Ion Molecular.

El ion molecular de m/z 508 se obtiene al ionizar una muestra del producto final cuando se realiza un experimento de Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico a 70 eV, es el peso calculado para esta molécula y esta representado por:



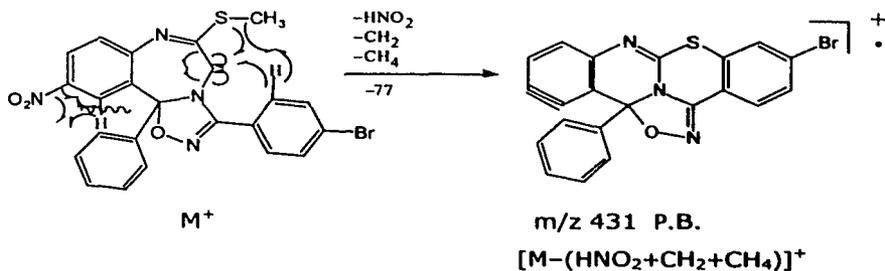
2) Obtención del ion a m/z 431 (Pico Base).

Ruta A: A partir del ion molecular se verifica una ruptura homolítica del enlace entre el grupo fenilo y el C_{3a} con pérdida del grupo fenilo para dar el ion de m/z $[M-77]^+$ de acuerdo al siguiente mecanismo de fragmentación. Esquema 1.



Esquema 1.

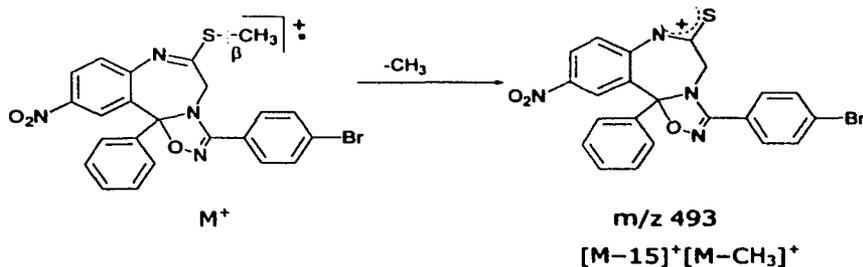
Ruta B: A partir del M^+ se verifica la ruptura homolítica del enlace entre el grupo Nitro y el C_5 , entre el C_4 y un Hidrógeno para formar un triple enlace entre el C_4 y el C_5 y perder HNO_2 ; así mismo se verifican las rupturas homolíticas de los enlaces entre el C_9 y el C_{10} y entre el C_{10} y el N_{11} para formar un enlace sencillo entre el C_9 y el N_{11} con pérdida del grupo CH_2 y la formación de un anillo heteroatómico de 6, así mismo se verifican las rupturas homolíticas de los enlaces entre el átomo de S y el grupo CH_3 entre el $C_{2''}$ y un H para formar un enlace sencillo entre el átomo de S y el $C_{2''}$ y otro enlace sencillo entre el grupo CH_3 y el H para perder CH_4 y formar un anillo heteroatómico de 6. Verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2.



Esquema 2.

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

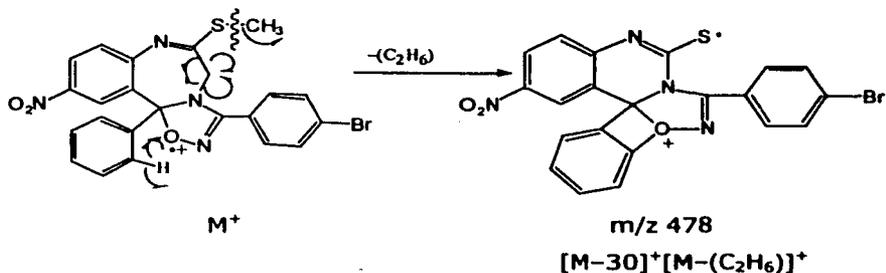
La formación del ion de m/z $[M-15]^+[M-CH_3]^+$ se verifica por la ruptura β con respecto al anillo benzodiazepínico del enlace entre el átomo de S y el grupo CH_3 con pérdida del grupo CH_3 , obteniéndose la especie propuesta en el Esquema 3.



Esquema 3.

3) Formación del ion de m/z 478 $[M-30][M-(C_2H_6)]^+$.

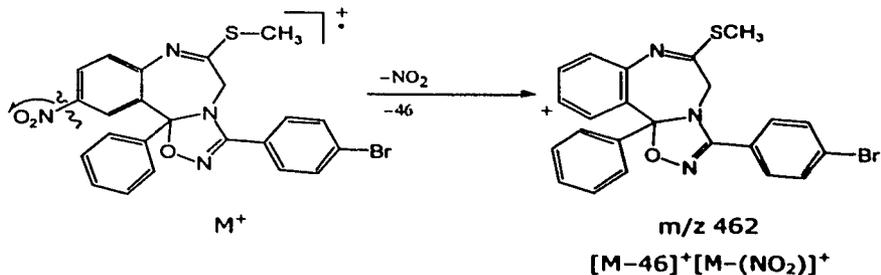
Este ion de m/z 478 $[M-30][M-(C_2H_6)]^+$ se obtiene de la ruptura homolítica del enlace entre un C_2 del grupo fenilo y un H y la formación de un enlace sencillo entre el C_2 del grupo fenilo y el O_3 para formar un anillo heteroatómico de 4 y perder un H. Así mismo se verifican las rupturas homolíticas de los enlaces entre el C_9 y el C_{10} y entre el C_{10} y el N_{11} para formar un enlace sencillo entre el C_9 y el N_{11} con pérdida del grupo CH_2 y la formación de un anillo heteroatómico de 6, hay una ruptura homolítica del enlace entre el átomo de S y el grupo CH_3 con pérdida de CH_3 , el mecanismo de fragmentación es el que se propone en el Esquema 4.



Esquema 4.

4) Origen del ion de m/z 462 $[M-46][M-(NO_2)]^+$.

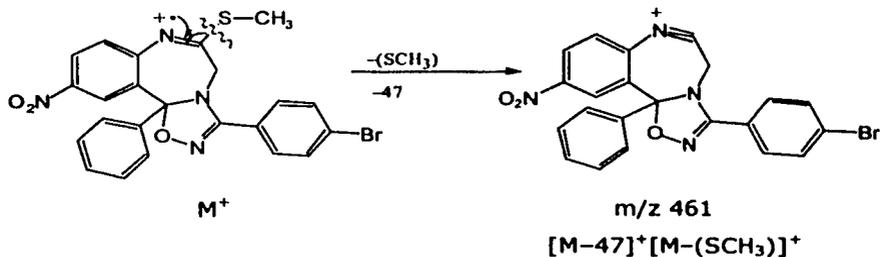
Se forma a partir del ion molecular por la pérdida del grupo NO_2 al darse la ruptura homolítica del enlace entre el N del grupo NO_2 y el C_5 para dar el ion de m/z 462 $[M-46][M-(NO_2)]^+$; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5.



Esquema 5.

5) Formación del Ion de m/z 461 $[M-47]^+[M-(SCH_3)]^+$.

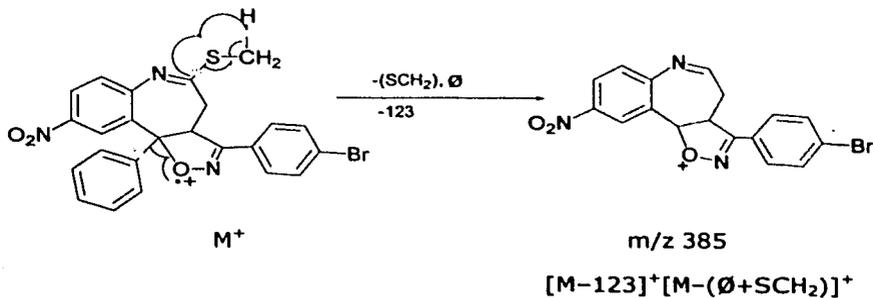
Se obtiene a partir del M^+ por la formación de un triple enlace entre el N_8 y el C_9 por la ruptura homolítica entre el C_9 y el átomo de S con pérdida del grupo SCH_3 . Se obtiene el ion de m/z 461 $[M-47]^+[M-(SCH_3)]^+$ que se presenta en el Esquema 6.



Esquema 6.

6) Obtención del Ion de $m/z\ 385\ [M-123]^+[M-(\emptyset+SCH_2)]^+$.

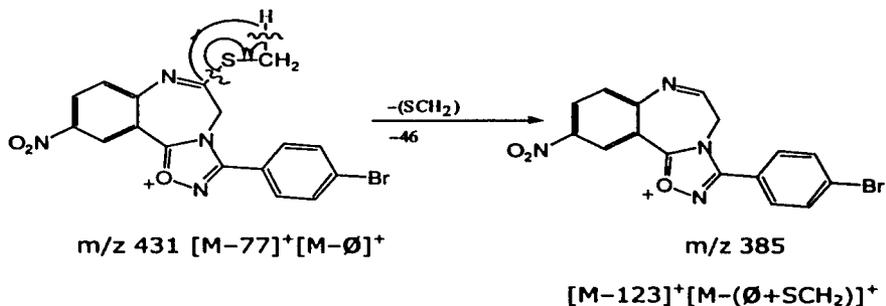
Ruta A: Del ion M^+ se da la ruptura homolítica del enlace $C_{3a}-\emptyset$, perdiendo el fragmento \emptyset , se forma un doble enlace entre el O_3 y el C_{3a} ; también se verifica la ruptura homolítica del enlace entre el C_9 y el grupo $S-CH_3$, además se verifica una transposición de un H del grupo CH_3 hacia el C_9 , perdiéndose el grupo SCH_2 . Se obtiene la especie propuesta en el Esquema 7.



Esquema 7.

Ruta B: Se obtiene a partir del ion de $m/z\ 431\ [M-77]^+[M-\emptyset]^+$ mediante una ruptura homolítica del enlace entre el C_9 y el grupo SCH_3 , además se verifica una transposición de un H del grupo CH_3

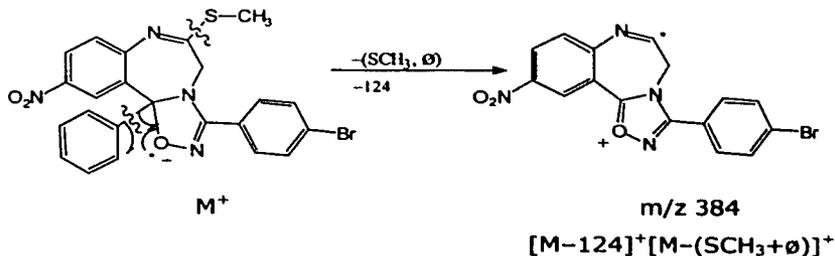
hacia el C₉, perdiéndose el grupo SCH₂. El mecanismo de fragmentación que se propone esta dado en el Esquema 8.



Esquema 8.

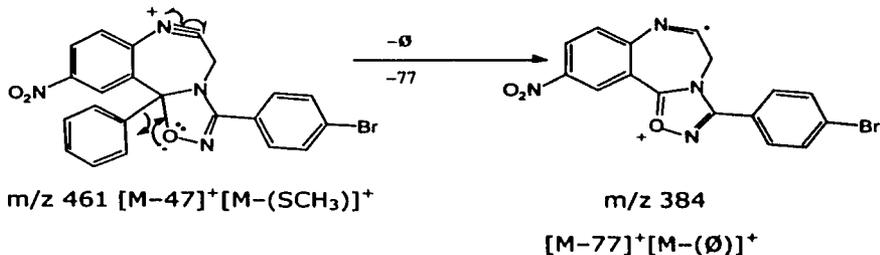
7) Formación del Ion de $m/z\ 384\ [M-124]^+[M-(SCH_3+\emptyset)]^+$.

Ruta A: A partir del M⁺ se verifica una ruptura homolítica del enlace entre el C₉ y el grupo SCH₃ con la pérdida de SCH₃, también se verifica la ruptura homolítica del enlace entre el C_{3a} y el grupo fenilo con la pérdida del Ø, se forma un doble enlace entre el O₃ y el C_{3a}. Se obtiene el ion de $m/z\ 384\ [M-124]^+[M-(SCH_3+\emptyset)]^+$; cuyo mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.



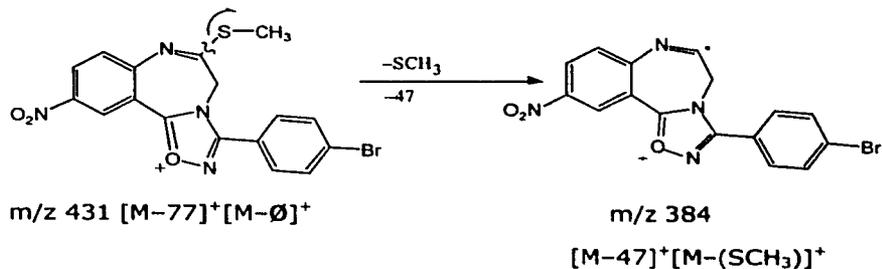
Esquema 9.

Ruta B: A partir del ion de m/z 461 $[M-47]^+[M-(SCH_3)]^+$ se verifica la ruptura heterolítica del enlace entre el C_{3a} y el grupo \emptyset , perdiéndose el grupo \emptyset , y formándose un doble enlace entre el C_{3a} y el O_3 , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10

Ruta C: A partir del ion de m/z 431 $[M-77]^+[M-\emptyset]^+$ se verifica una ruptura homolítica del enlace entre el C_9 y el grupo SCH_3 , con pérdida del grupo SCH_3 , se lleva a cabo el mecanismo de fragmentación en el Esquema 11.

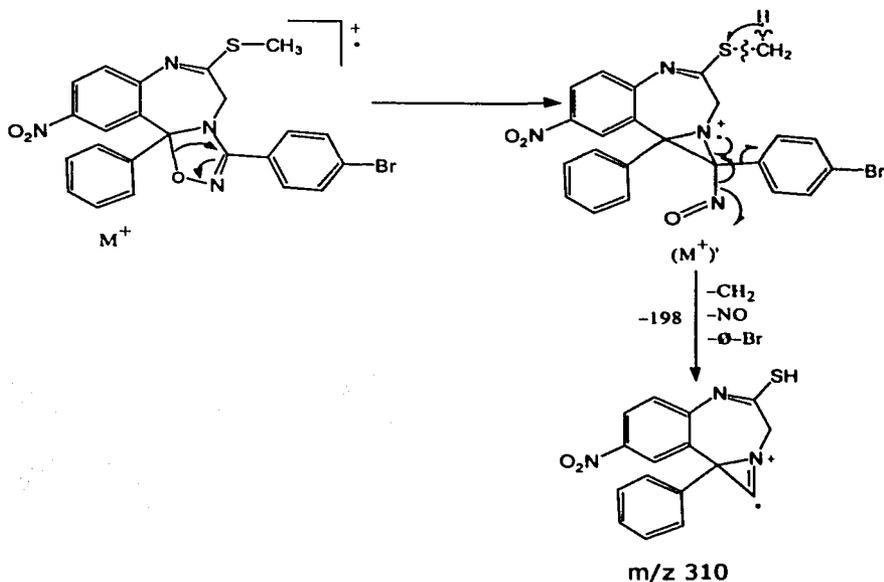


Esquema 11.

9) Formación del ion de m/z 310.

Ruta A: A partir del ion molecular, M^+ se verifica la ruptura heterolítica del enlace entre el C_{3a} y el O_3 , se forma un enlace sencillo

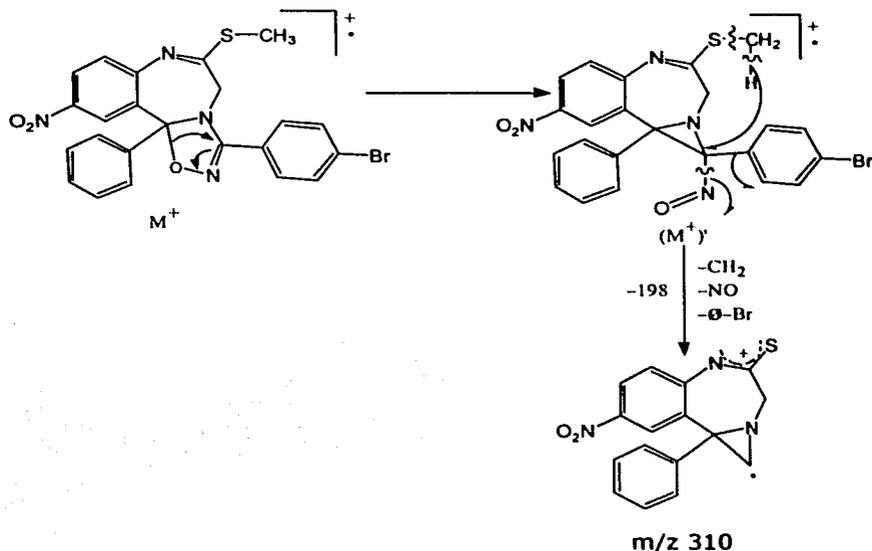
entre el C_{3a} y el C₁, así mismo hay migración del doble enlace entre el C₁ y el N₂ para formar un doble enlace entre el N₂ y el O₃. Posteriormente se verifican una serie de rupturas homolíticas entre las que están las del enlace entre el átomo de S y el grupo CH₃, además de una transposición de un H del grupo CH₃ al átomo de S, perdiéndose la especie CH₂; se forma un doble enlace entre el N₁₁ y el C₁ debido a la ruptura del enlace entre el C₁ y el N₂ con la pérdida del grupo NO, además se verifica la ruptura del enlace entre el C₁ y el grupo p-bromofenil. Verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 12.



Esquema 12.

Ruta B: A partir del ion molecular, M⁺ se verifica la ruptura heterolítica del enlace entre el C_{3a} y el O₃, se forma un enlace sencillo

entre el C_{3a} y el C₁, así mismo hay migración del doble enlace entre el C₁ y el N₂ para formar un doble enlace entre el N₂ y el O₃. Hay una transposición de un H del grupo CH₃ al C₁, se verifica la ruptura del enlace entre el átomo de S y el grupo CH₂, con pérdida del grupo CH₂, se verifica la ruptura homolítica de enlace entre el C₁ y el N₂, con pérdida de NO, se verifica la ruptura del enlace entre el C₁ y el C_{1'} con la pérdida del grupo p-bromo fenil, se obtiene ion de m/z 310 verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 13.

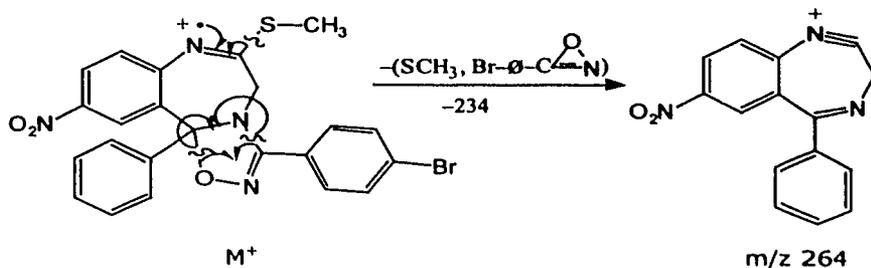


Esquema 13.

10) Formación del ion de m/z 264.

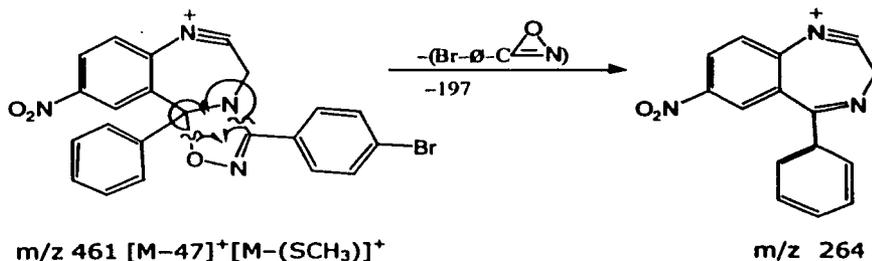
Ruta A: A partir del ion molecular, M^+ se verifica una ruptura β homolítica del enlace con respecto al N₈ y se lleva a cabo la formación

de un triple enlace entre el N₈ y el C₉ con pérdida del grupo SCH₃. Así mismo, se verifica una ruptura homolítica del enlace entre el C_{3a} y el O₃ y del enlace entre N₁₁ y C₁ para formar un doble enlace entre el N₁₁ y el C_{3a} y un enlace sencillo entre el C₁ y el O₃ se forma un ciclo heteroatómico de 3 y es la especie que se pierde junto con el grupo p-bromo fenil, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 14.



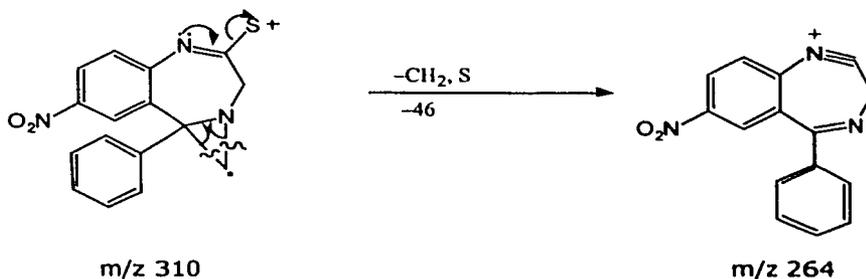
Esquema 14.

Ruta B: A partir del ion de m/z 461 [M-47]⁺[M-(SCH₃)]⁺ se lleva a cabo una ruptura homolítica del enlace entre el C_{3a} y el O₃ y del enlace entre N₁₁ y C₁ para formar un doble enlace entre el N₁₁ y el C_{3a} y un enlace sencillo entre el C₁ y el O₃ se forma un ciclo heteroatómico de 3 y es la especie que se pierde junto con el grupo p-bromo fenil, de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 15.



Esquema 15.

Ruta C: A partir del ion de $m/z\ 310$ se forma un triple enlace entre el N_8 y el C_9 por la adición de los electrones del N_8 y la ruptura del enlace entre el C_9 y el átomo de S , así mismo, se verifica la ruptura del enlace entre el N_{11} y el C_1 y del enlace entre el C_1 y el C_{3a} para formar un doble enlace entre el N_{11} y el C_{3a} , para formar la especie propuesta en el mecanismo de fragmentación en el Esquema 16.

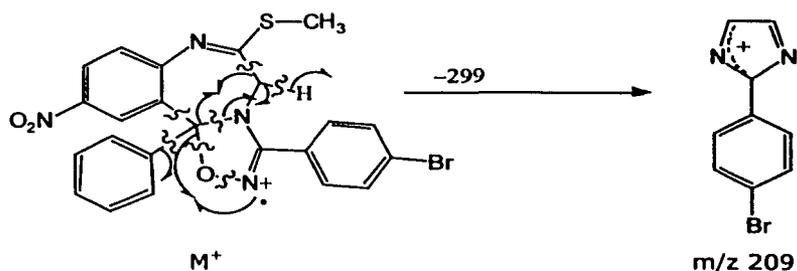


Esquema 16.

11) Formación del ion de $m/z\ 209$.

A partir del ion molecular, M^+ se llevan a cabo una serie de rupturas, entre las que están, ruptura homolítica del enlace entre el C_9 y el C_{10} , ruptura homolítica del enlace entre el N_{11} y el C_{3a} ; formación de un enlace sencillo entre C_{10} y C_{3a} , así como la formación de un doble

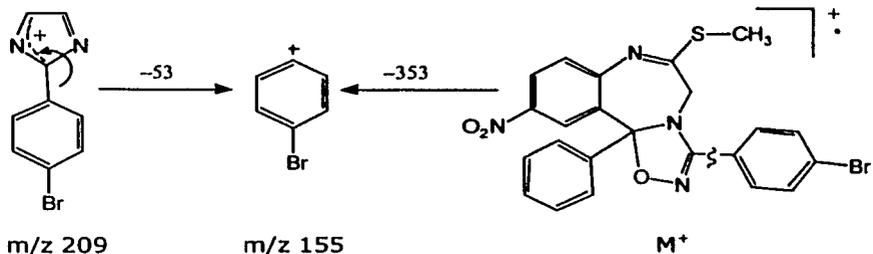
enlace entre el N₁₁ y el C₁₀, también se verifica la ruptura homolítica del enlace entre el O₃ y el C_{3a} y entre el O₃ y el N₂, se forma un enlace sencillo entre el N₂ y el C_{3a}; se obtiene el ion de m/z 209 propuesto en el mecanismo de fragmentación del Esquema 17.



Esquema 17.

12) Formación del ion de m/z 155.

A partir del ion de m/z 209 se lleva a cabo una ruptura heterolítica entre el C₁ y el C_{1'} de la estructura original para obtener la estructura del Esquema 18 de m/z 155. Este ion de m/z 155, también se obtiene a partir del M⁺ por la ruptura heterolítica del enlace entre el C₁ y el C_{1'}, como puede observarse en los mecanismos de fragmentación propuestos en el Esquema 18.

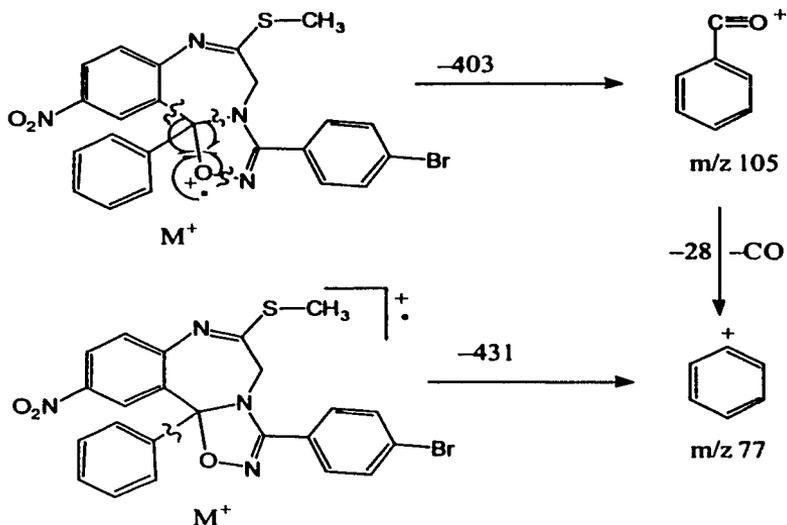


Esquema 18.

13) Origen del ion de m/z 105 y 77.

El ion de m/z 105 se forma a partir del M^+ por la ruptura homolítica del enlace entre N_2 y O_3 , del enlace entre el N_{11} y C_{3a} , del enlace entre C_{3a} y C_{3b} , se forma un triple enlace entre el C_{3a} y O_3 , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 19.

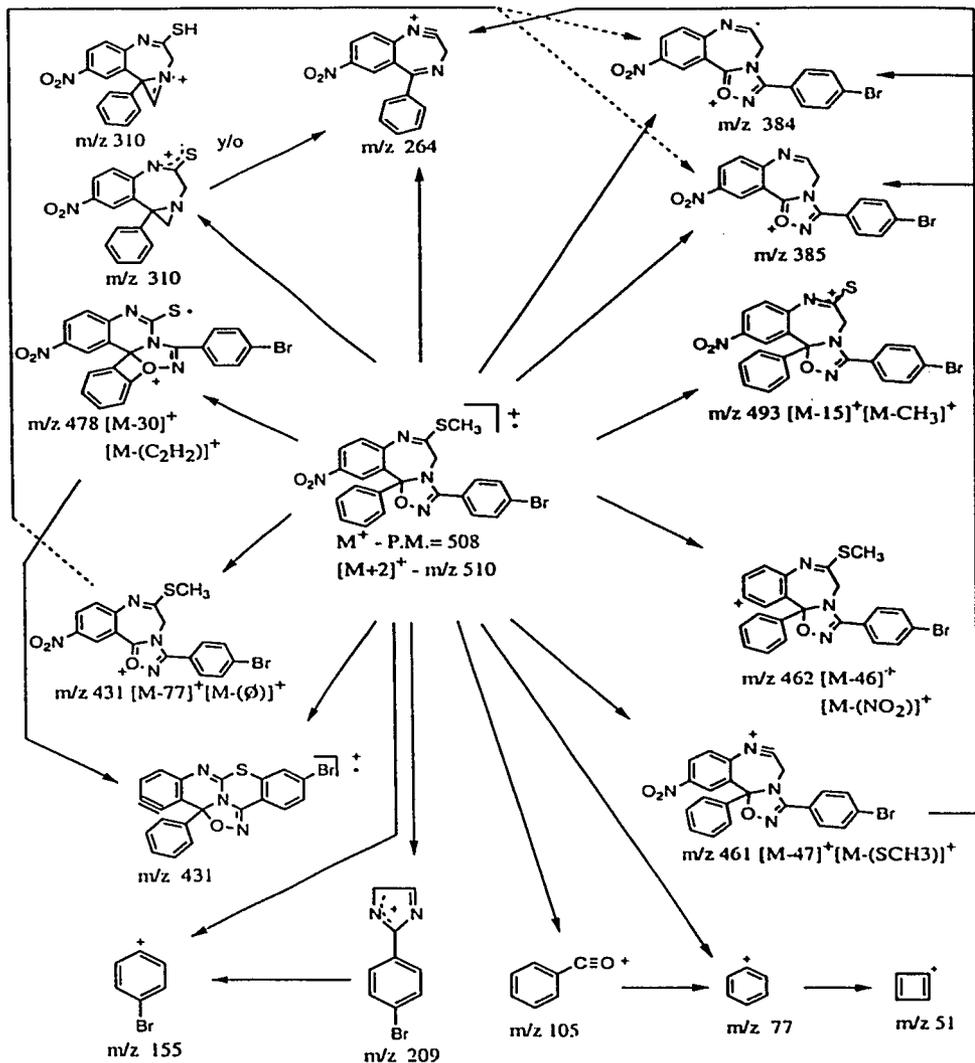
El ion de m/z 77 se origina a partir del M^+ por la ruptura heterolítica del enlace entre el C_{3a} y el grupo fenil, también se forma a partir del ion de m/z 105 por la ruptura heterolítica entre el grupo fenil y el grupo CO, proponiéndose sus mecanismos de fragmentación en el Esquema 19.



Esquema 19.

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos y al estudio del CID (Colisión Induciendo Disociación) se puede proponer un patrón de fragmentación para el compuesto 1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN



Esquema 20.



CONCLUSIONES.

- Se desarrolló una nueva ruta de síntesis de nueve pasos obteniéndose el nuevo compuesto 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-Oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, además se obtuvieron los nuevos compuestos intermediarios la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona y la 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.
- Se llevo a cabo el estudio por Espectrometría de Masas de los mecanismos de fragmentación y del patrón general de fragmentación del producto final 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-Oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina y se realizó la caracterización de los compuestos intermediarios 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona y 2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.
- Se hizo un estudio de RMN 2D para el producto final 1-(p-bromofenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-Oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina de la nueva ruta de síntesis y los compuestos intermediarios se caracterizaron por RMN ^1H , Espectrometría de Masas e IR.
- De acuerdo a las estructuras que presentan los compuestos IV, V, VI y IX pueden presentar actividad biológica y/o farmacológica.
- Se propuso el patrón general y el mecanismo de fragmentación del nuevo compuesto sintetizado con respaldo de la Espectrometría de Masas de impacto electrónico, basándose, también, en la Espectrometría de Masas de Alta Resolución y CID.
- De la RMN ^1H del compuesto final se concluye que la estructura de la molécula es rígida a diferencia de sus precursores, lo que le confiere la rigidez a la estructura de la molécula es la formación del anillo oxadiazolo.

解題

INDICE DE ESPECTROS.

IR

2-amino-5-nitrobenzofenona.....	75
2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	76
2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	77
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.....	78
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona.....	79
2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.....	80
p-bromo-benzaldoxima.....	81
p-bromo-benzohidroximinolo.....	82
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	83

RMN

¹H

2-amino-5-nitrobenzofenona.....	84
2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	85
2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	86
Ampliación del espectro de 2-azidoacetoamido-5-nitrobenzofenona..	87
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.....	88
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona.....	89
2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.....	90
p-bromo-benzaldoxima.....	91
p-bromo-benzohidroximinolo.....	92
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	93
Ampliación del espectro anterior.....	94

¹³C

1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	95
Ampliación del espectro anterior.....	96

APT

1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	97
---	----

COSY

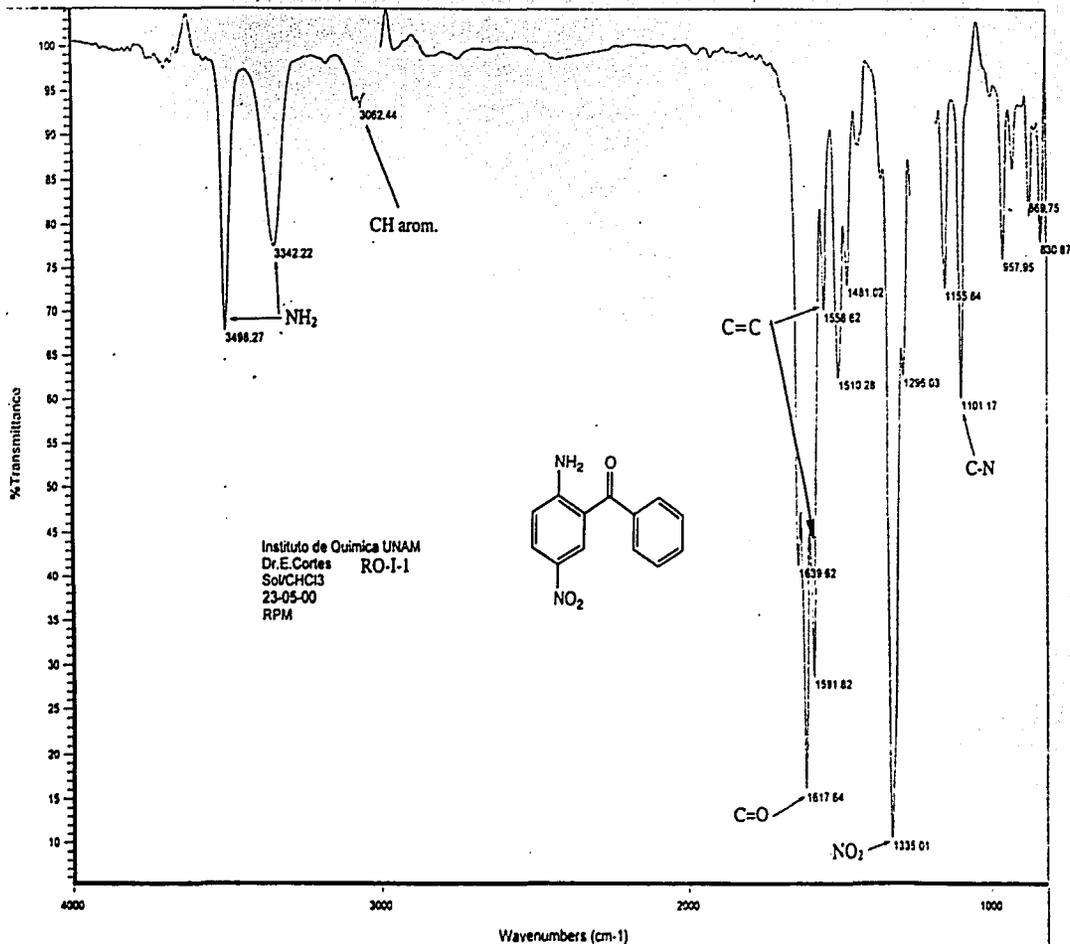
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	98
---	----

HETCOR

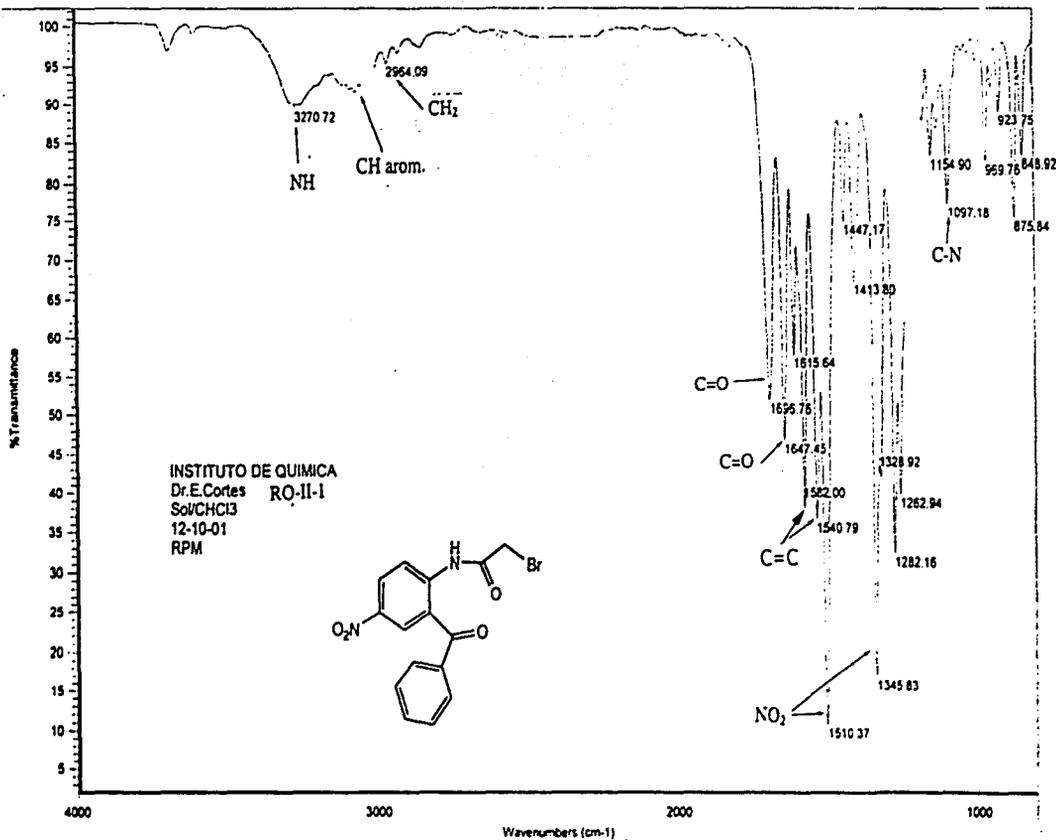
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	99
---	----

FLOCK

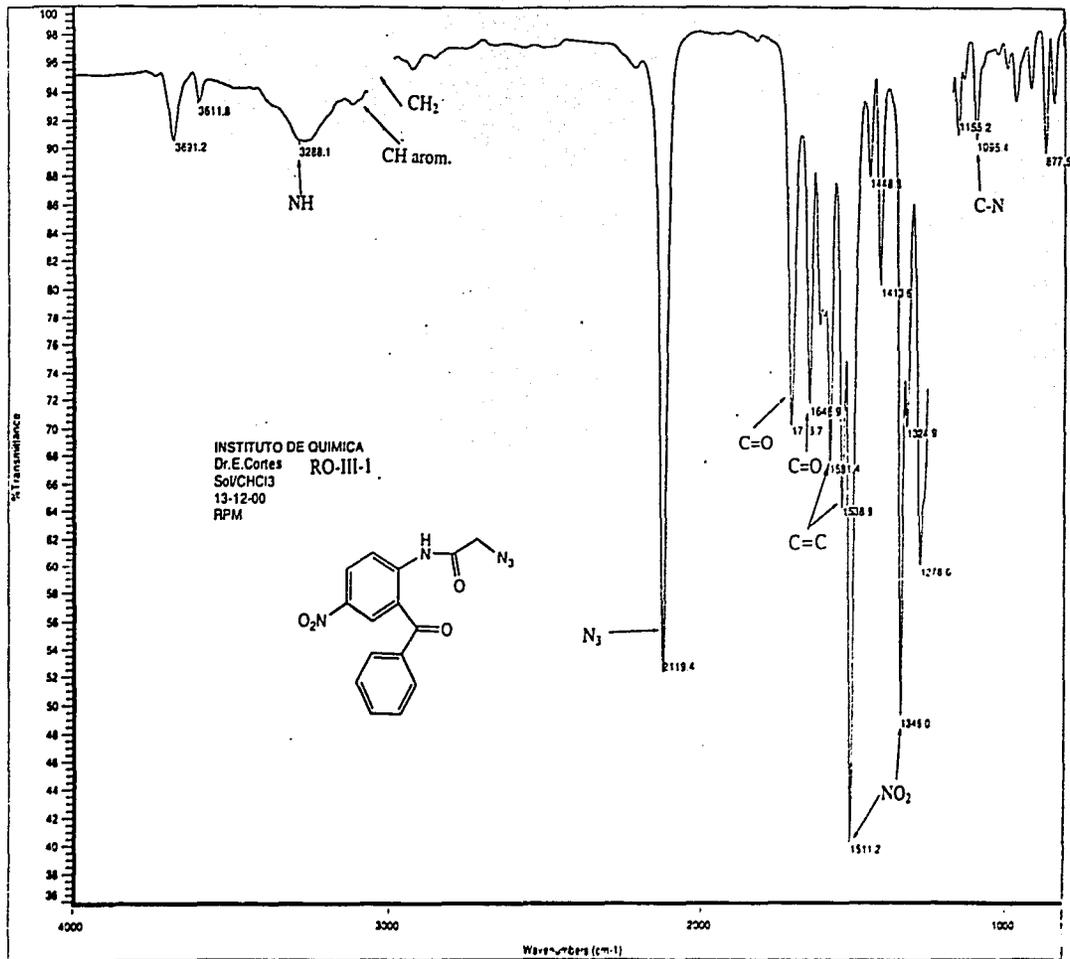
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	100
EM	
2-amino-5-nitrobenzofenona.....	101
Patrón de fragmentación.....	102
2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	103
Patrón de fragmentación.....	104
2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona.....	105
Patrón de fragmentación.....	106
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.....	107
Patrón de fragmentación.....	108
5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.....	109
Patrón de fragmentación.....	110
2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina.....	111
Patrón de fragmentación.....	112
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	113
EM de Alta Resolución.	
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	114-117
EM de Collision Induced Dissociation.	
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.....	118-123



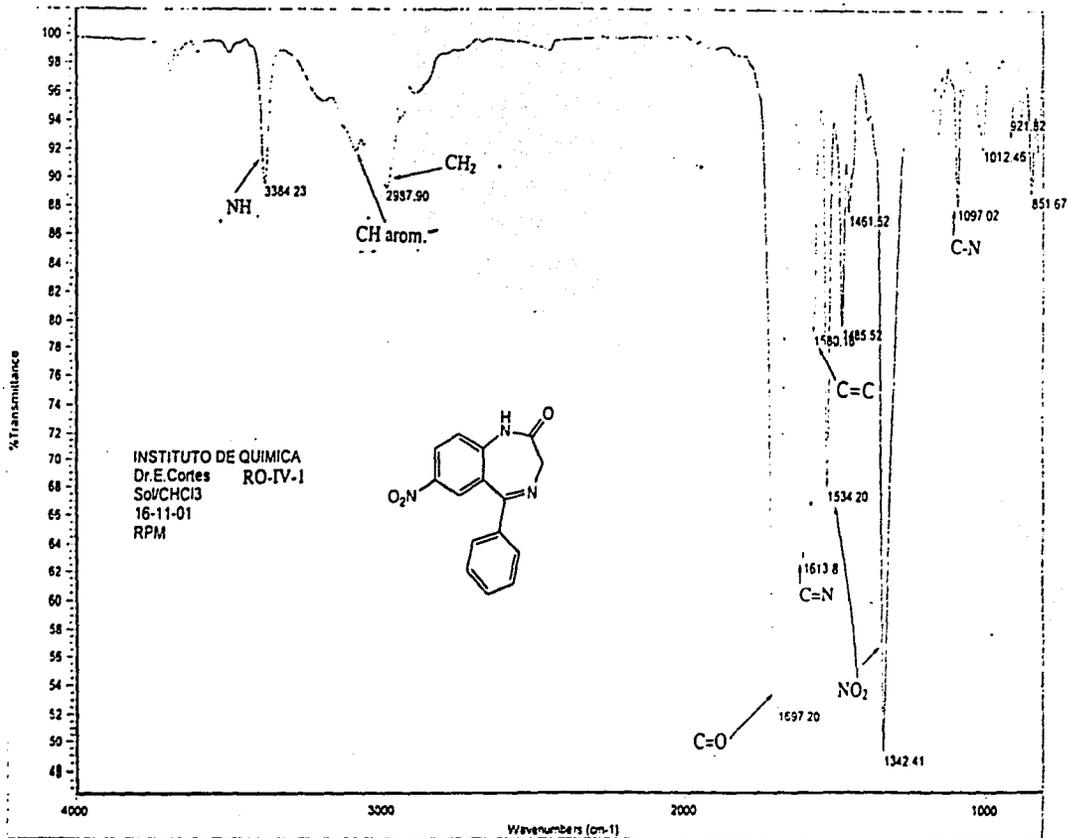
2-amino-5-nitrobenzofenona



2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona



2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona

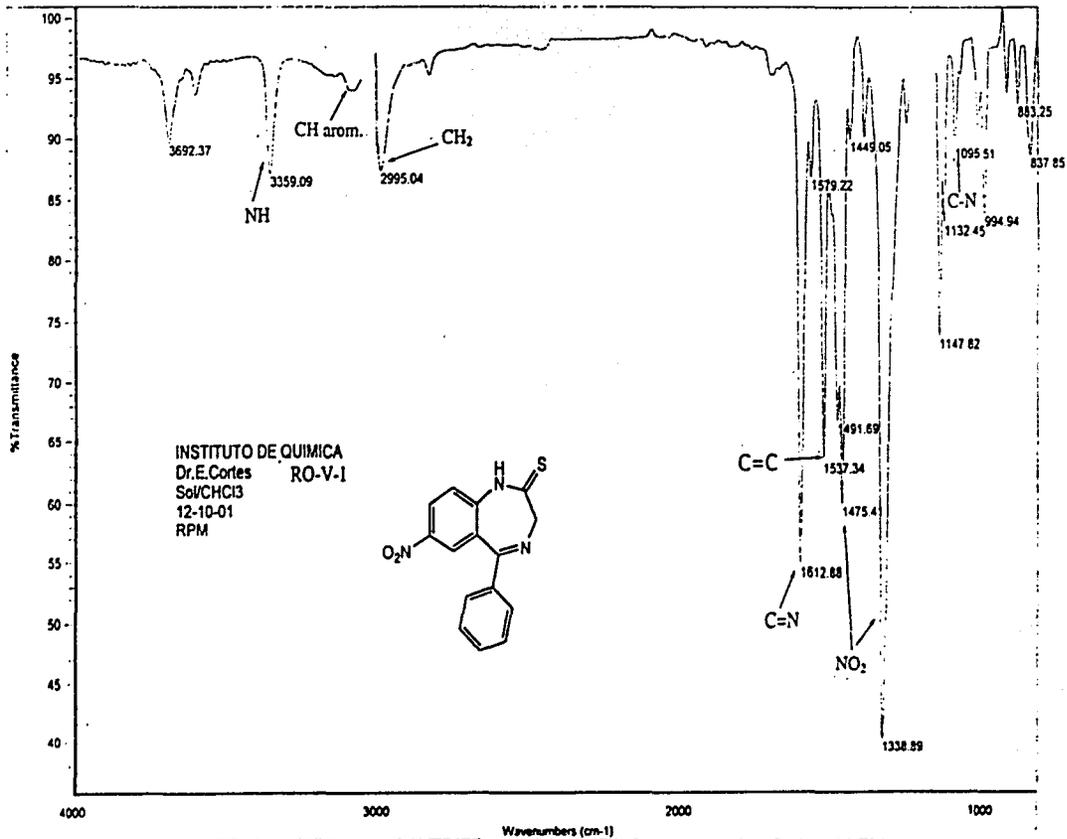


5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona



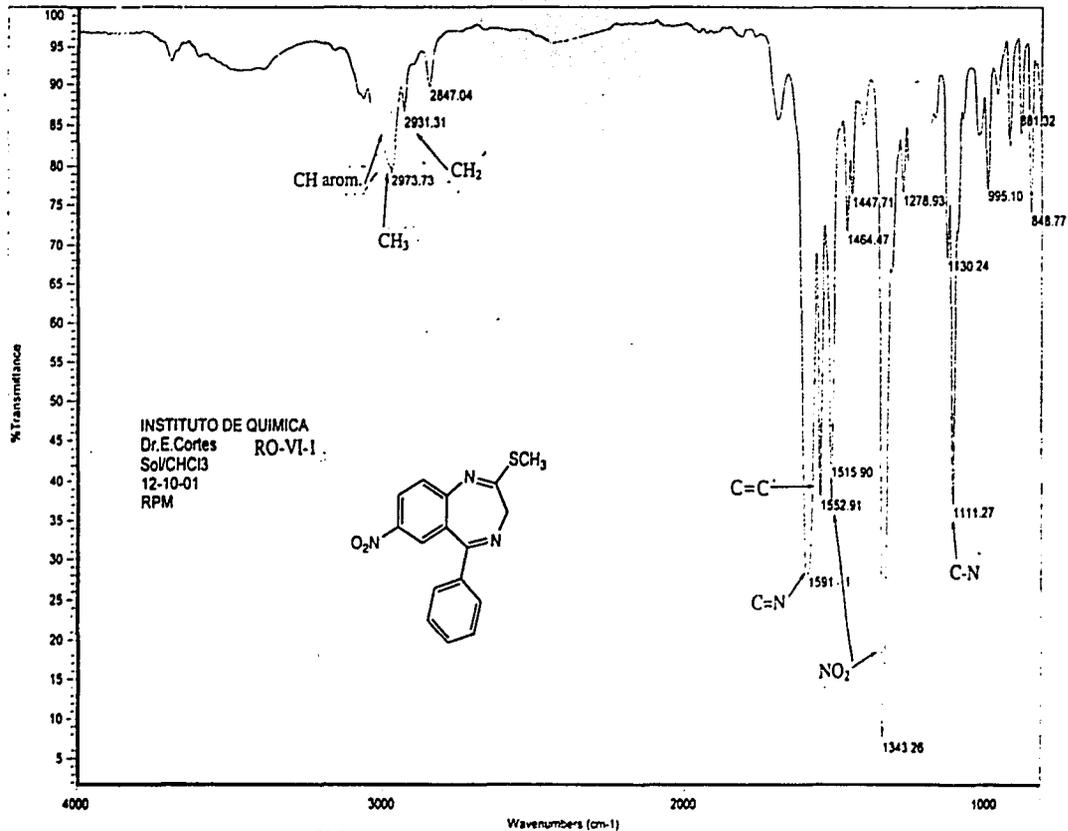
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

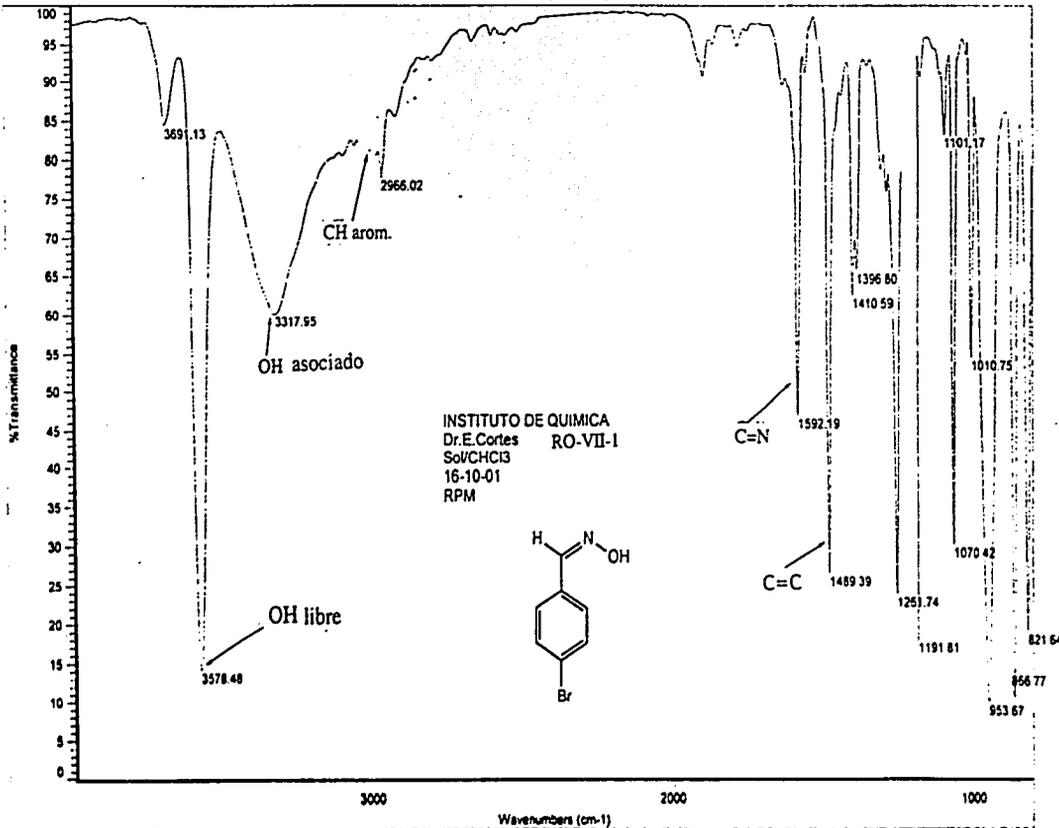


5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona

79
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



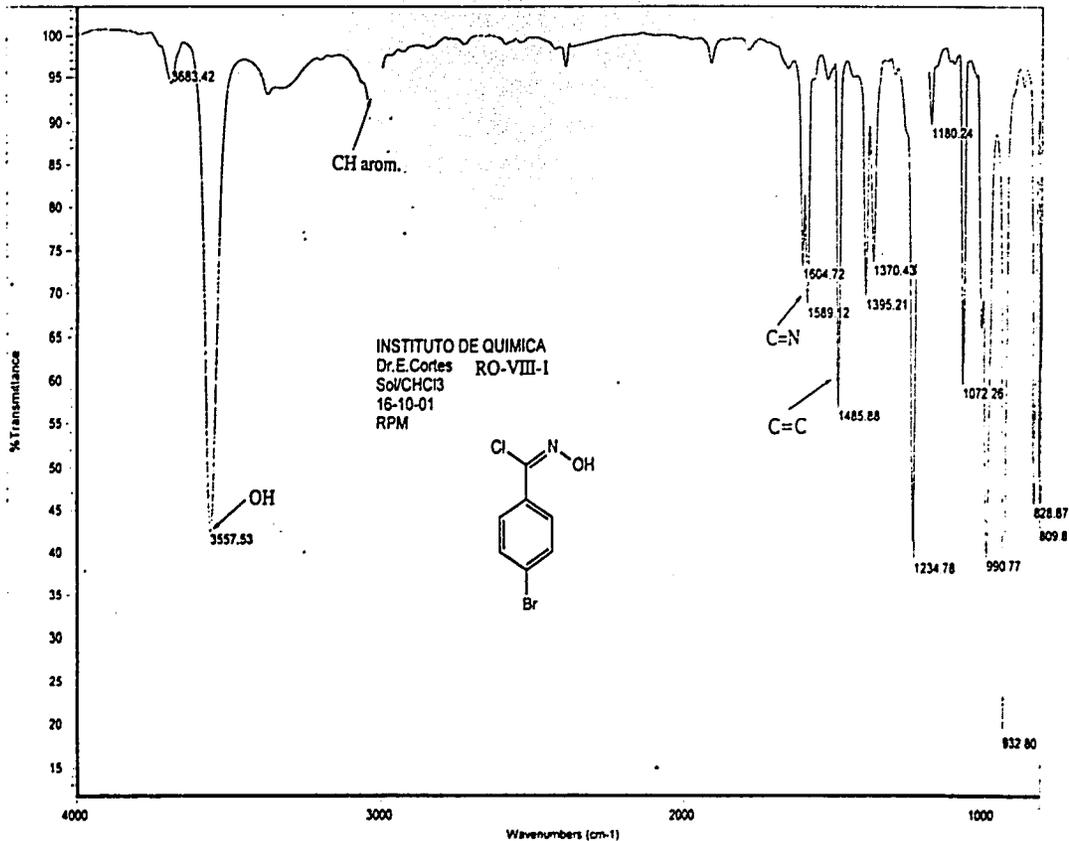
2-tiometil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina



p-bromo-benzaldoxima



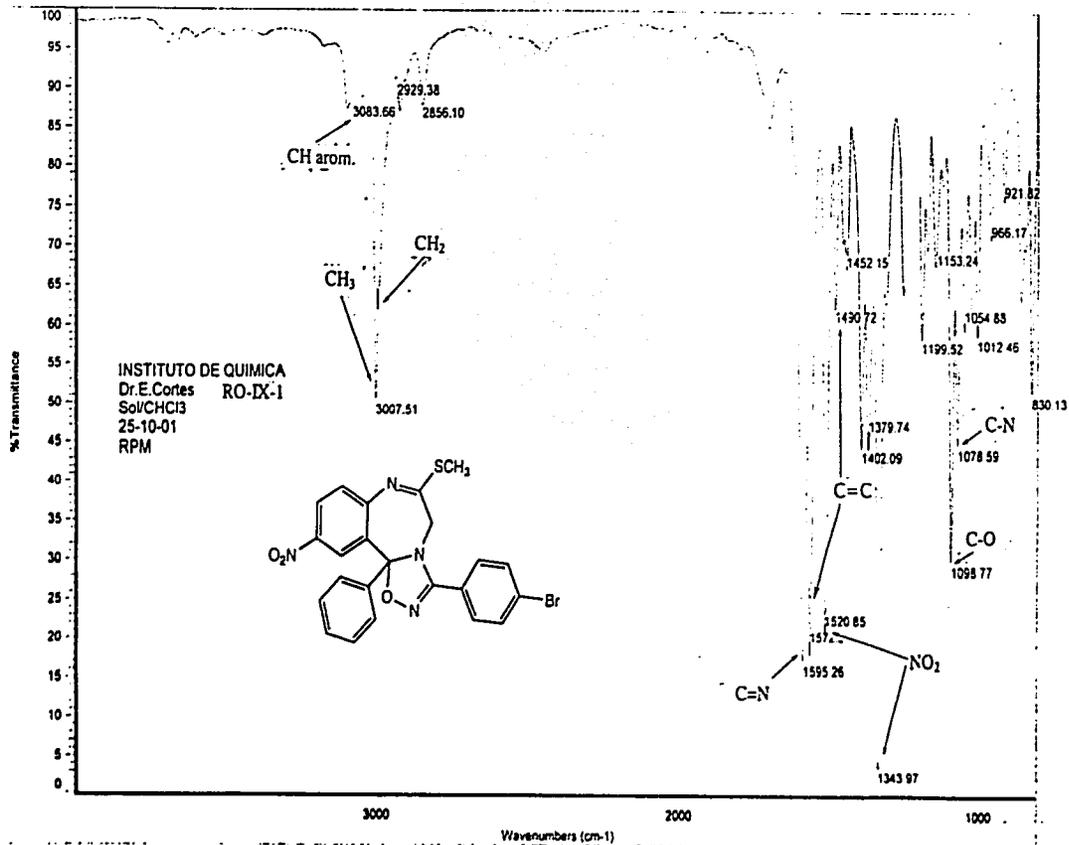
82



p-bromo-benzohidroximinilo

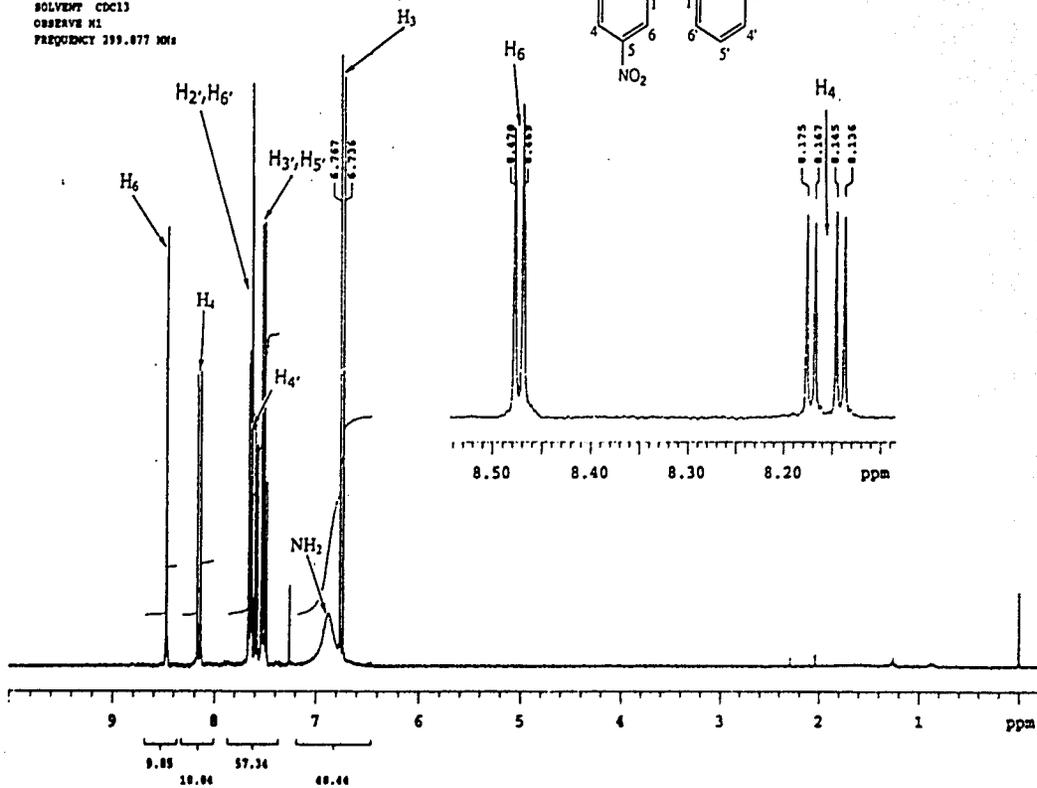
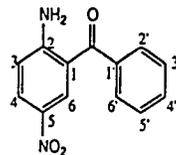


83



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina

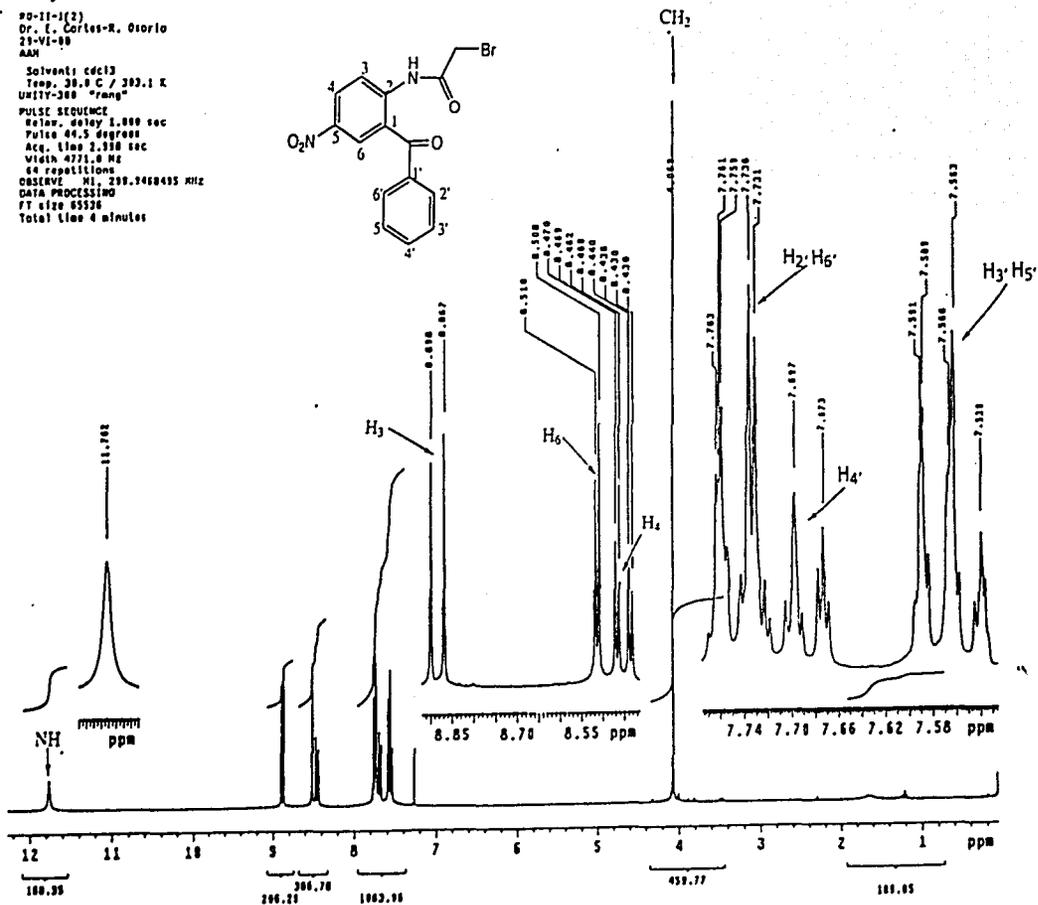
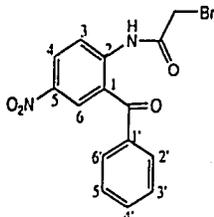
Dr. E. Cortes RO-2-1 hr
 SOLVENT CDCl3
 OBSERVE H1
 FREQUENCY 299.877 MHz



2-amino-5-nitrobenzofenona

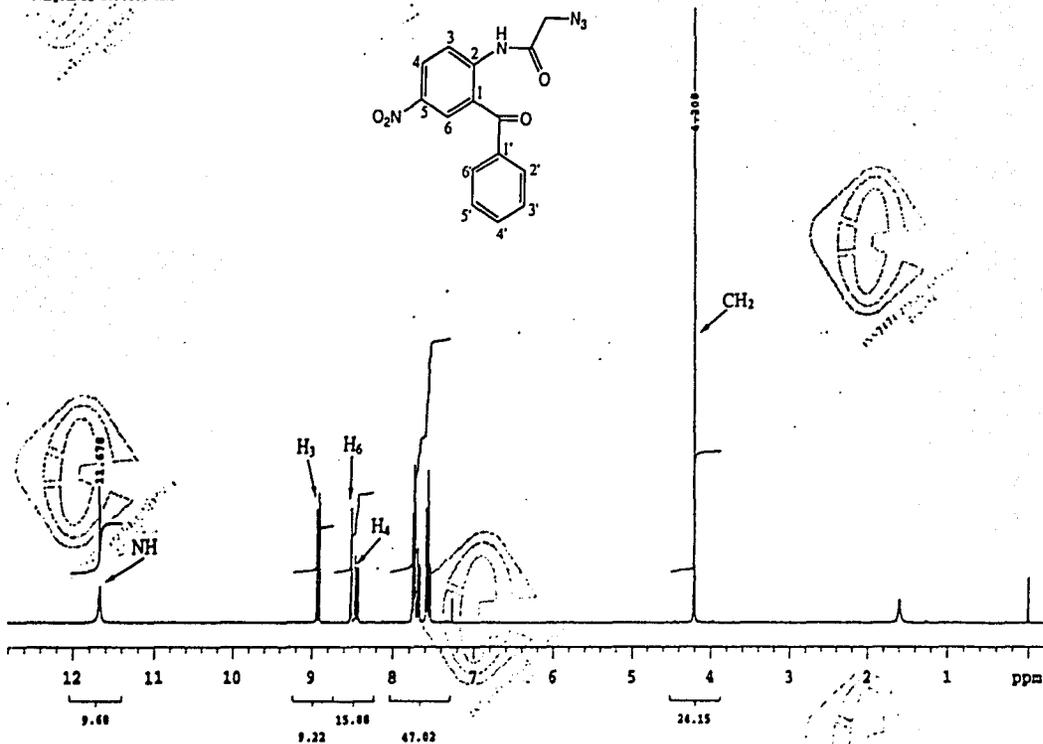
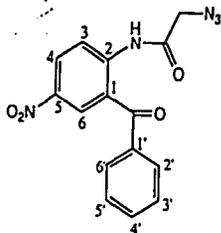
PO-11-1(2)
 Dr. E. Cortes-R. Osorio
 23-VI-88
 AM

Solvent: cdcl3
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 UNITY-300 "rnm"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.5 degree
 Acq. time 2.350 sec
 Width 4771.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE: H1 299.7468435 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65520
 Total time 4 minutes



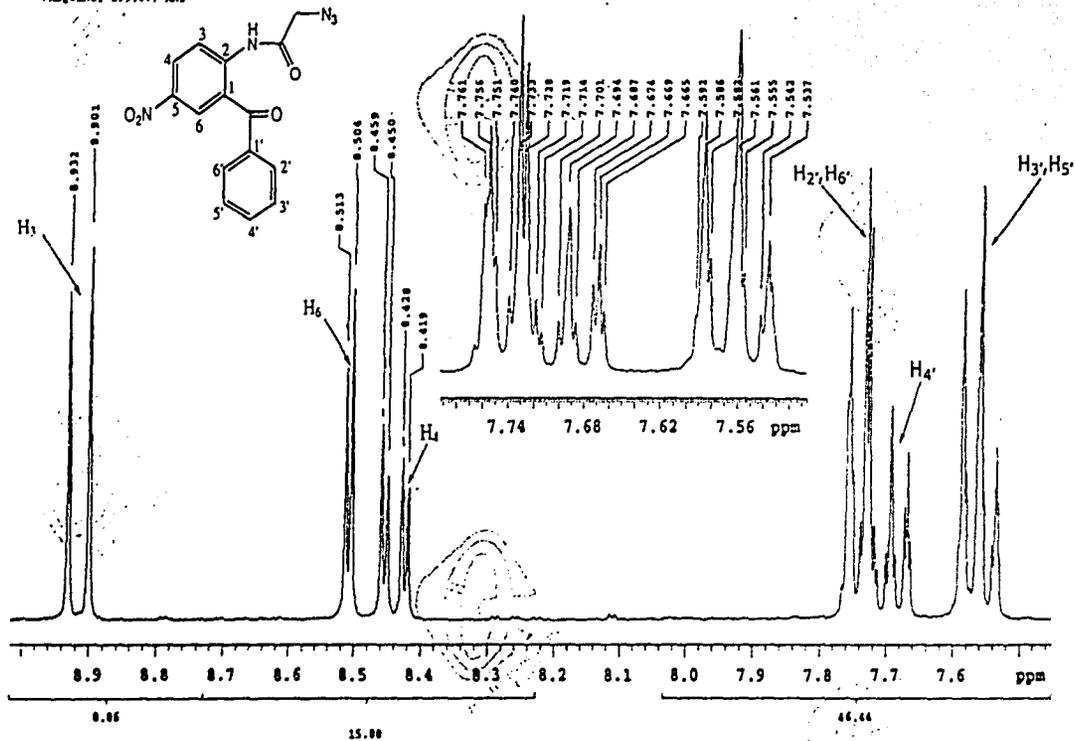
2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenone

Dr-B-Cortese RO-III-1' hr
SOLVENT: CCl₄
OBSERVE H₁
FREQUENCY: 299.877 MHz



2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona

Dr.-B-Cortea RO-III-1 hr
 SOLVENT CDCl₃
 OBSERVE W1
 FREQUENCY 299.877 MHz



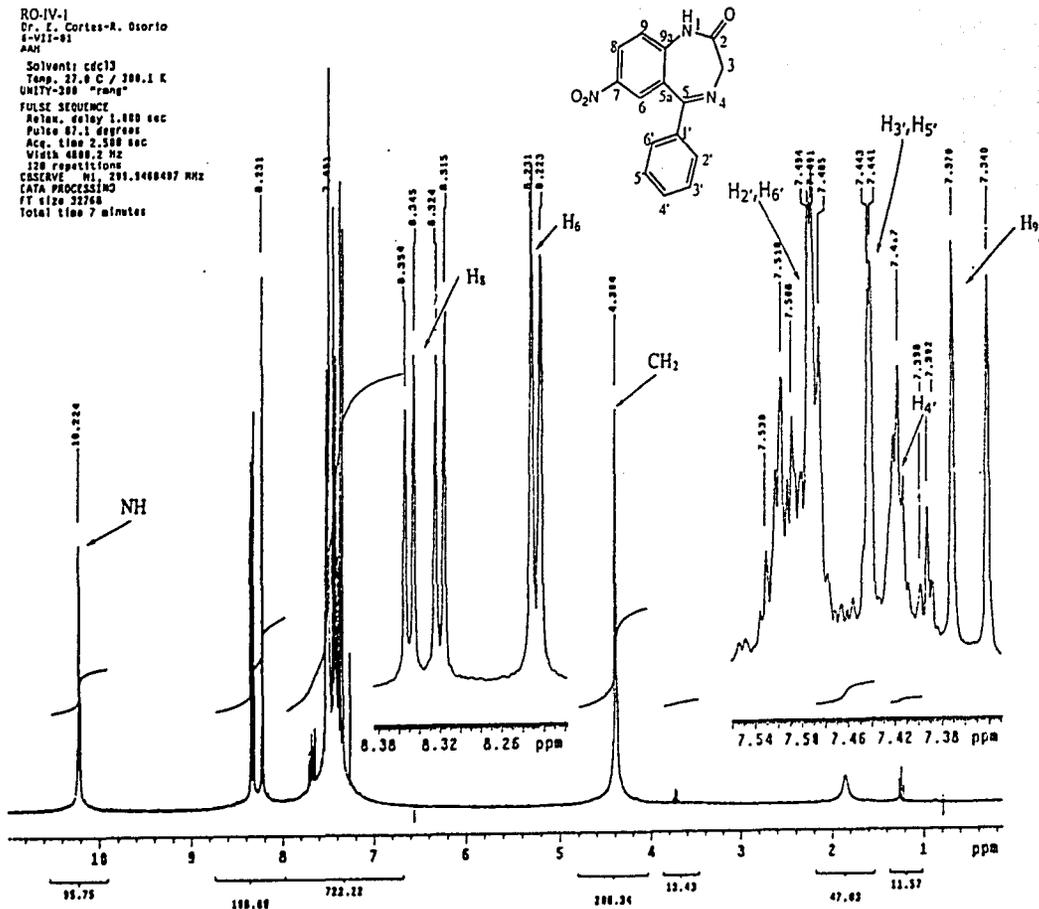
87

Ampliación del espectro de 2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona

RO-IV-1
Dr. E. Cortes-A. Osorio
4-977-81
AM

Solvent: cdcl3
Temp. 27.0 C / 300.1 K
UNITY-300 "range"

PULSE SEQUENCE
Pulse, delay 1.000 sec
Pulse 87.1 degrees
Acq. time 2.586 sec
Width 4888.2 Hz
128 repetitions
CLOCKW. NO. 291.8468497 MHz
DATA PROCESSING
FT size 22768
Total time 7 minutes

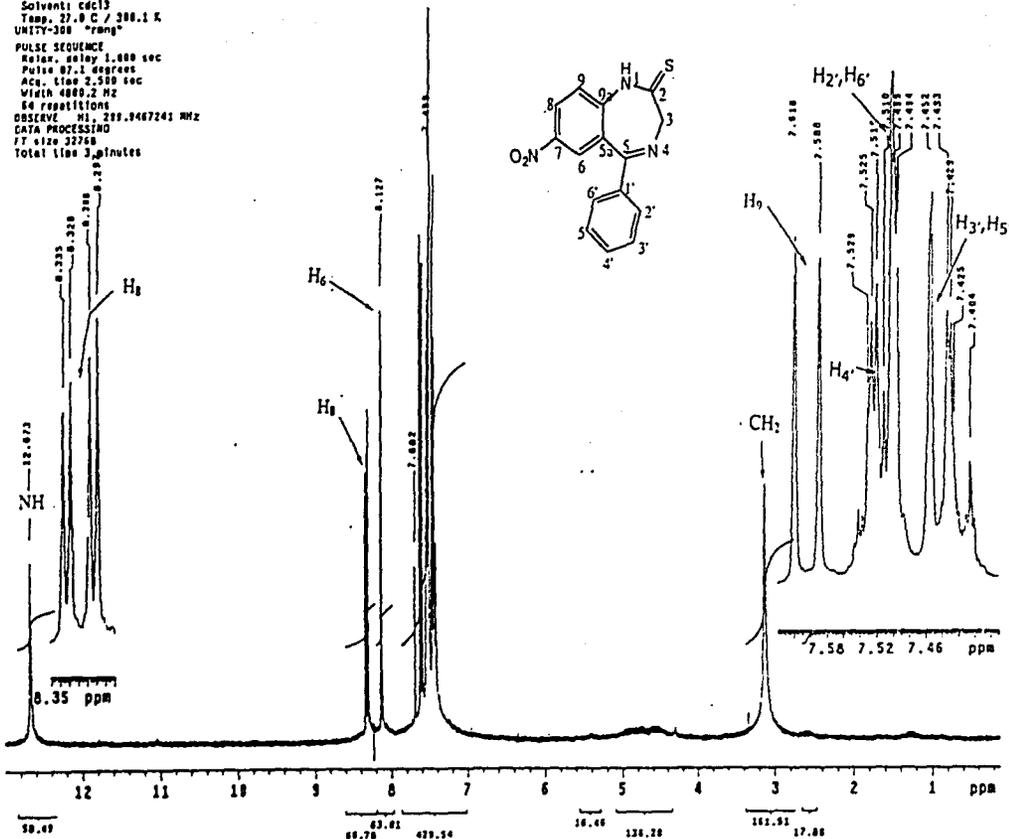
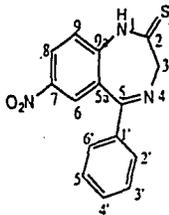


5-phenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

RO-V-1
Dr. E. Cortes-A. Otorio
1-VII-81
AAM

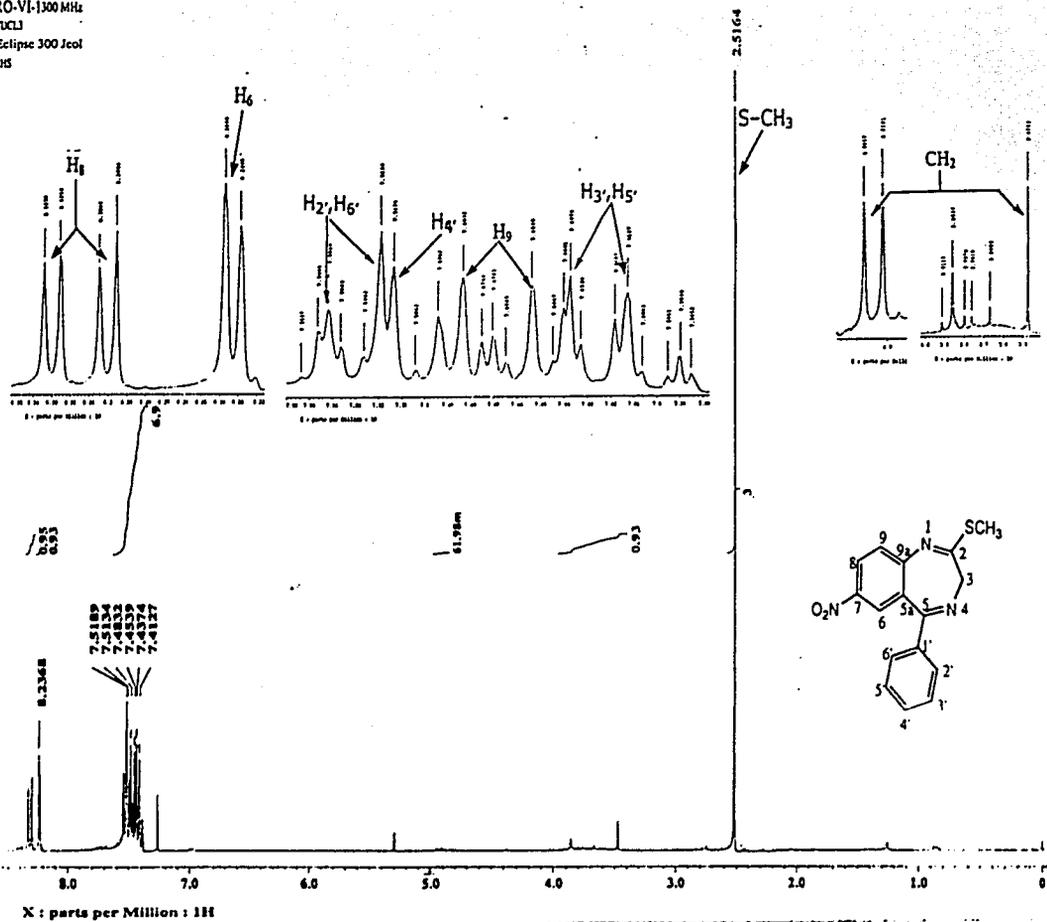
Solvent: cdcl3
Temp. 27.0 C / 280.1 K
UNITY-300 "rang"

PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 97.1 degree
Acq. time 2.500 sec
Width 4000.2 Hz
64 resolutions
OBSERVE H1, 299.9467241 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 9.4minutes

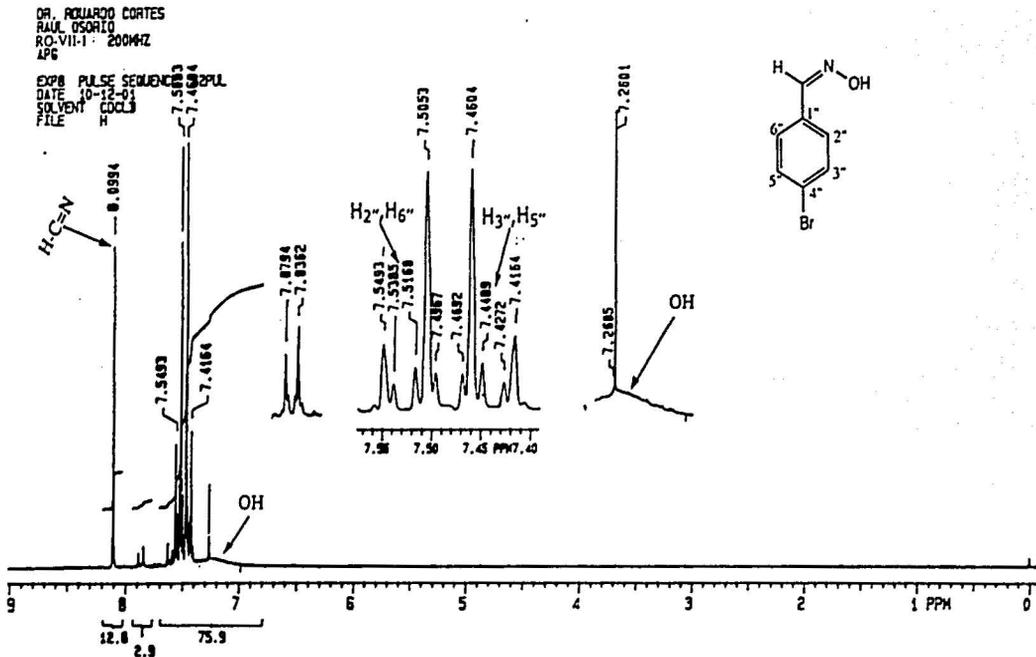


5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona

Dr. E. Cones
 Raul Osorio
 RO-VI-1300 MHz
 CCl₄
 Eclipse 300 Jeol
 PHS



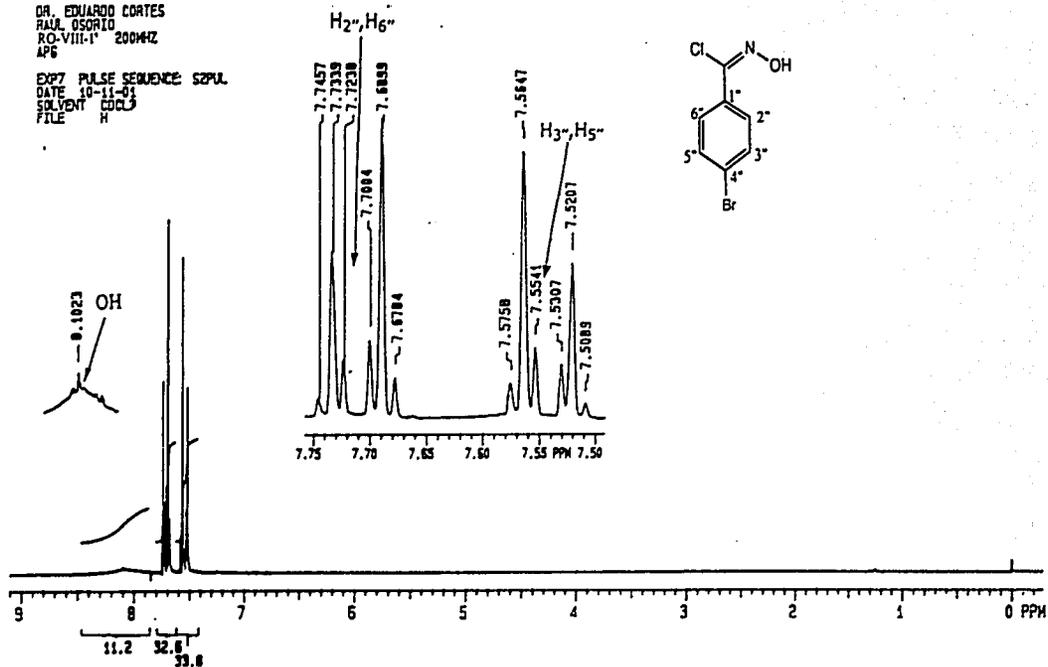
2-timetil-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina



p-bromo-benzaldoxima

DR. EDUARDO CORTES
RALF OSORIO
RO-VIII-1' 200MHz
APG

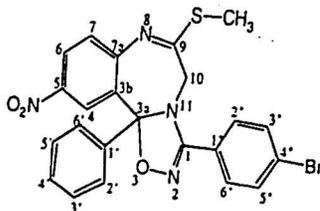
EXP7 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 10-11-01
SOLVENT CDCl₃
FILE H



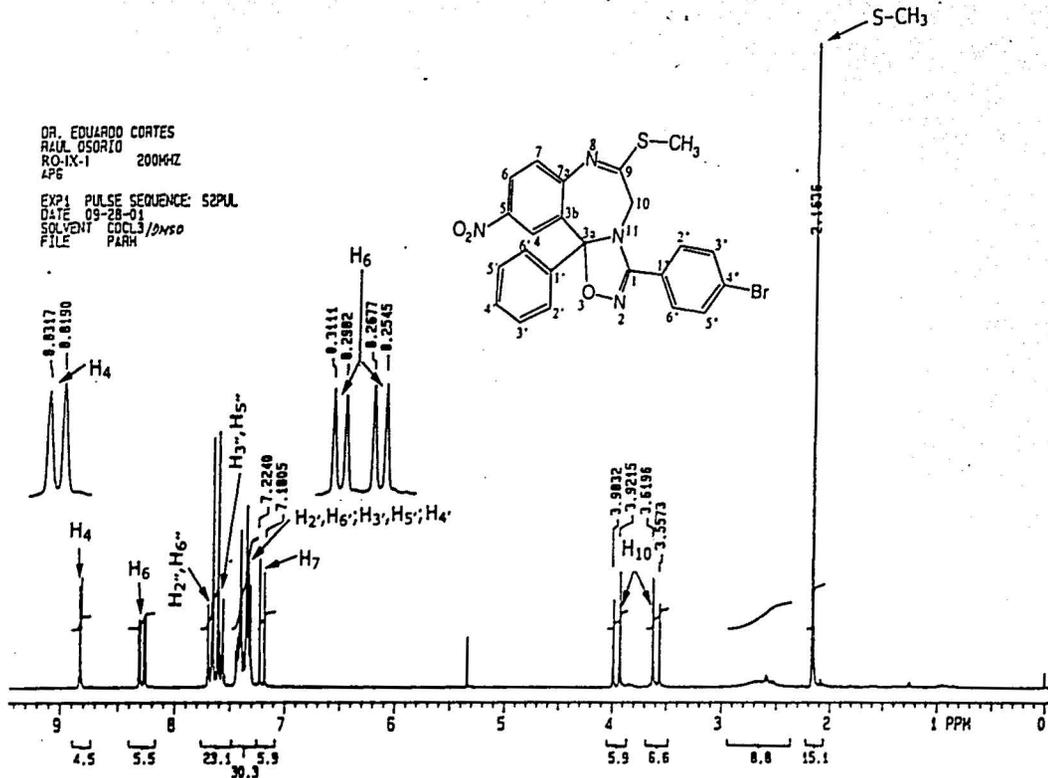
p-bromo-benzohydroximiinoilo

DR. EDUARDO CORTES
RAUL OSORIO
RO-IX-1 200MHZ
AP6

EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 09-28-01
SOLVENT CDCL3/DMSO
FILE PARH

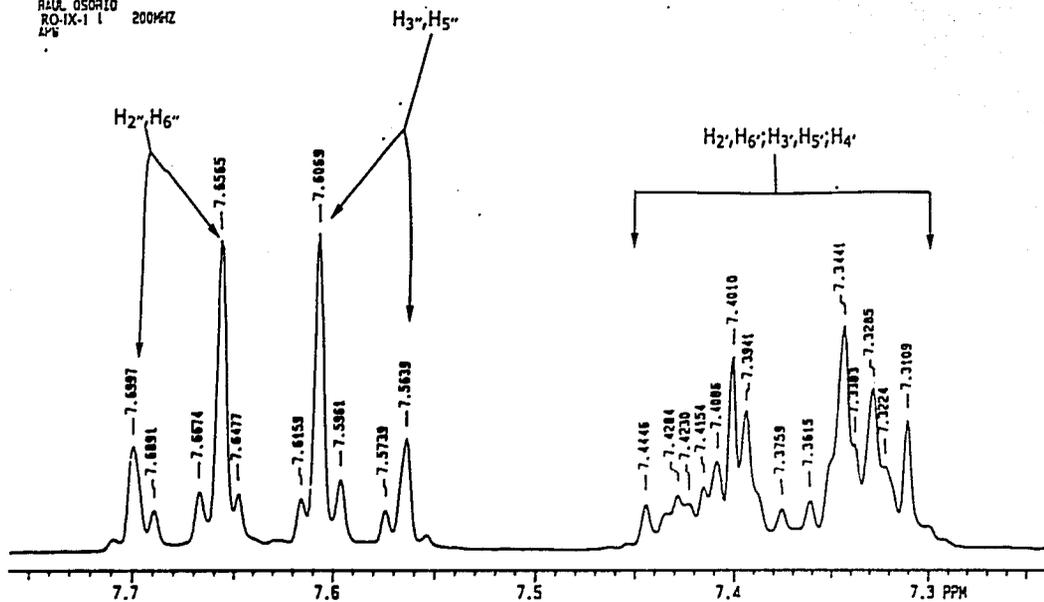


EG



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina

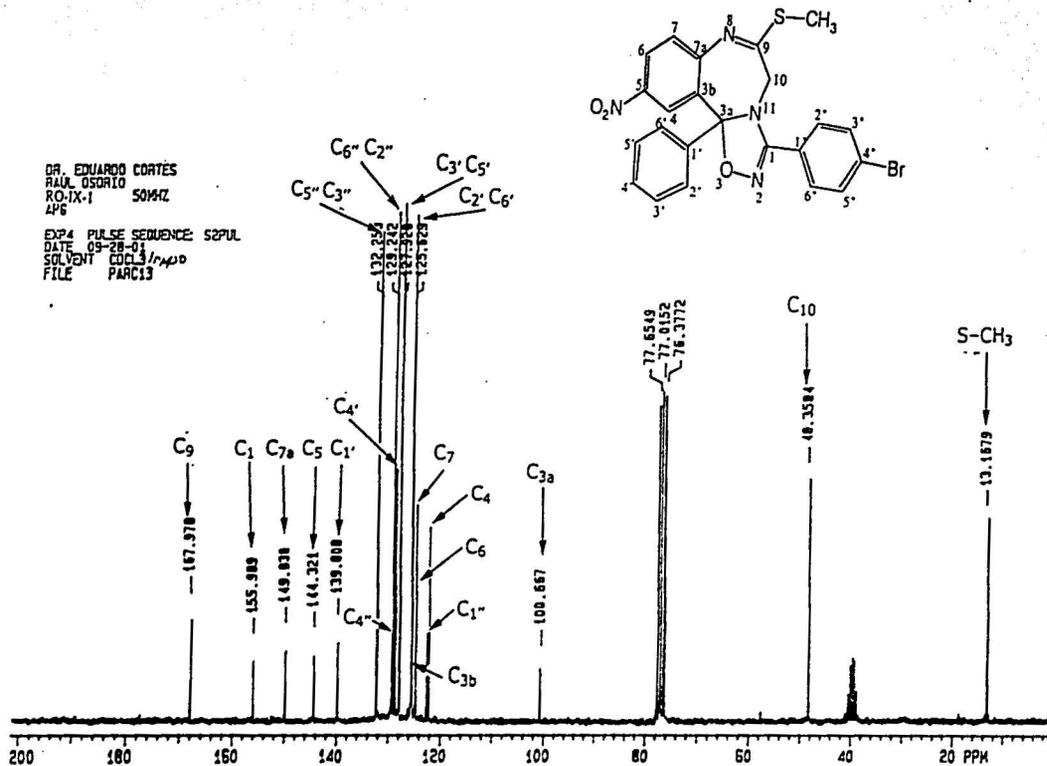
DR. EDUARDO CORTES
RAUL OSORIO
RO-IX-1 I 2004FZ
496



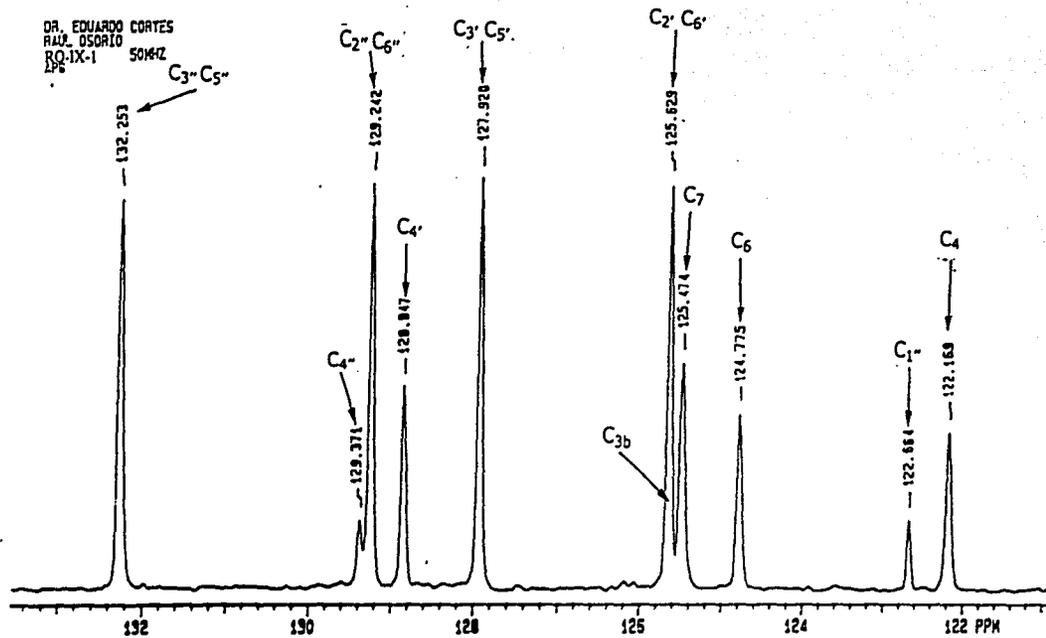
Ampliación del espectro anterior

DR. EDUARDO CORTES
RAUL OSORIO
RO:IX-1 50MHz
AP6

EXP4 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 09-28-04
SOLVENT CDCl₃/ppm
FILE PARC13



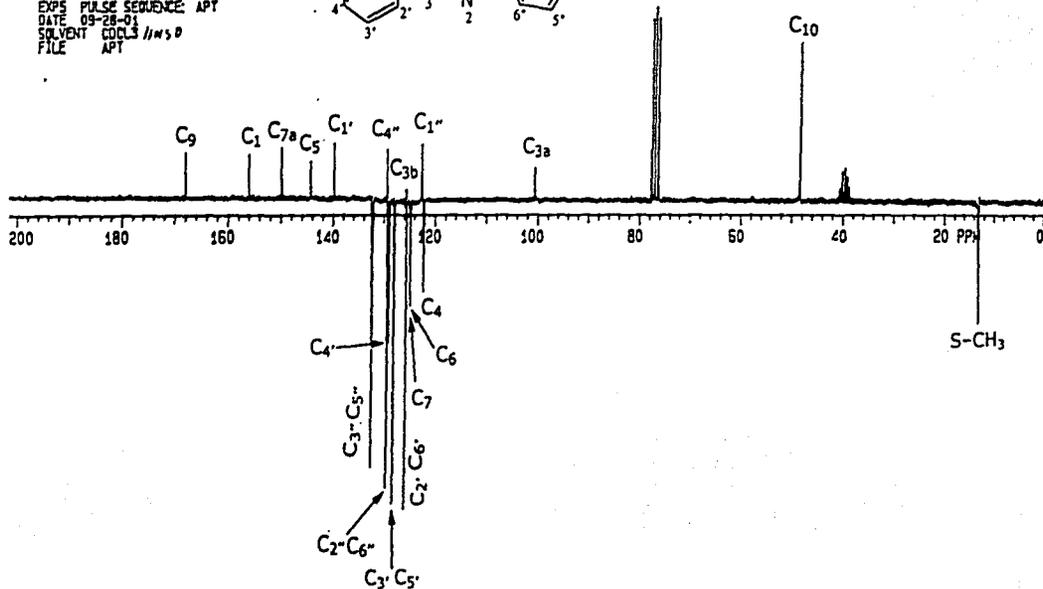
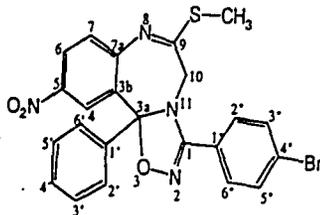
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, ¹³C



Ampliación del espectro anterior

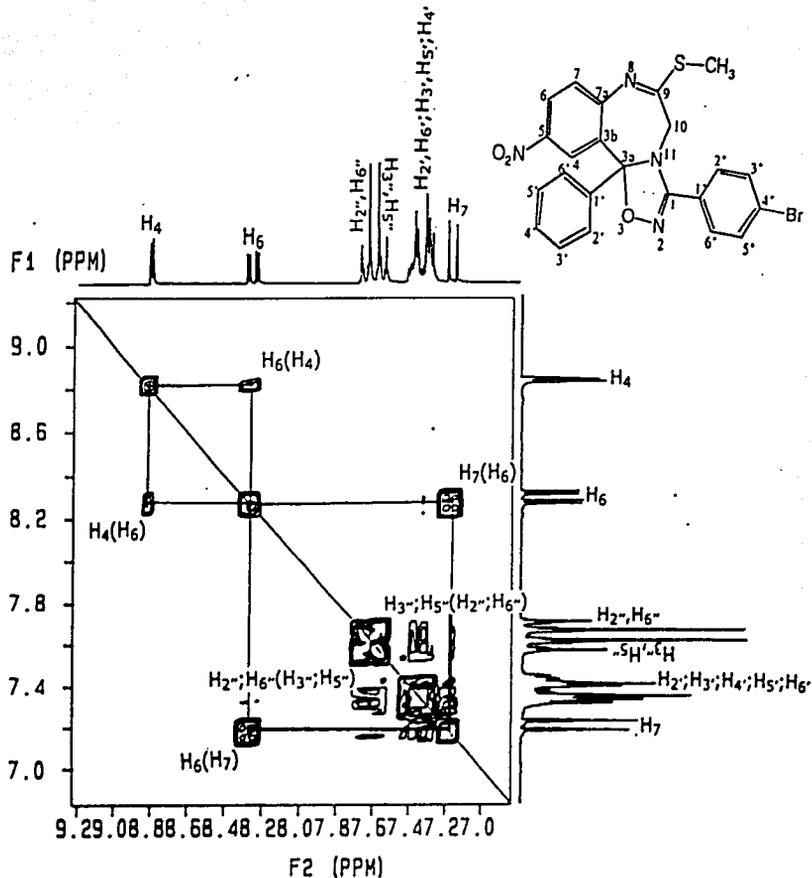
DR. EDUARDO CORTES
RALIX OSORIO
RO-IX-1. 50MHz
AP6

EXPS PULSE SEQUENCE: APT
DATE 09-28-01
SOLVENT CDCL3 //MS D
FILE APT



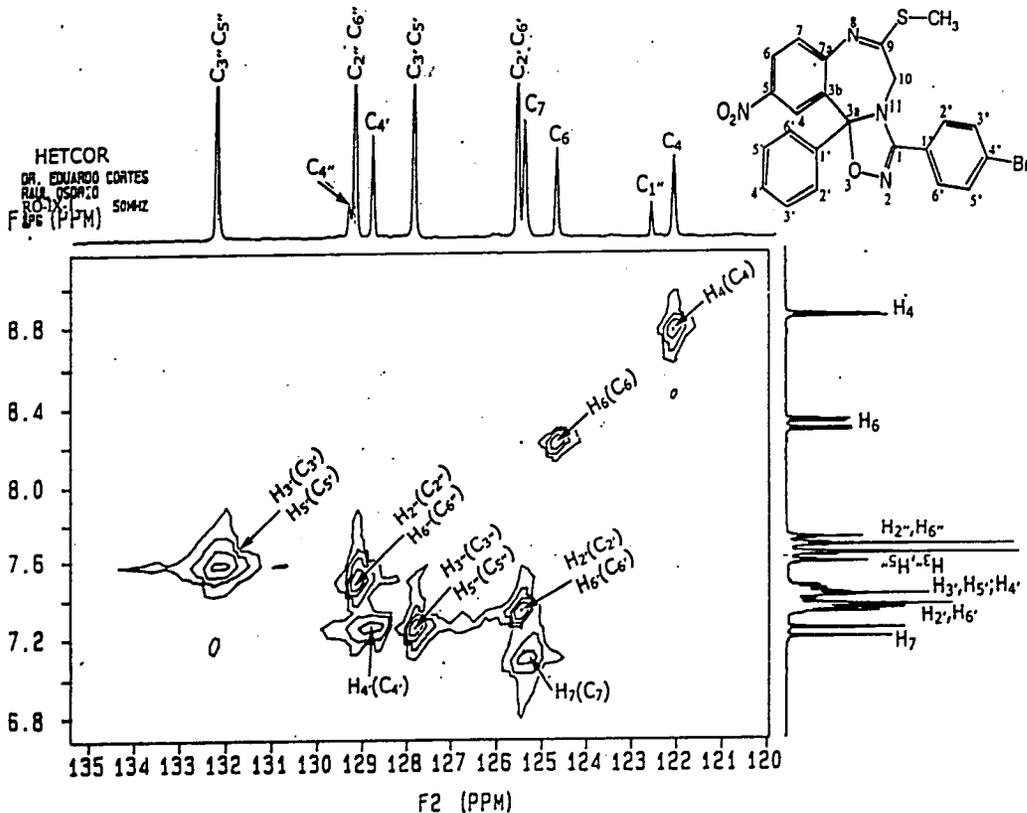
1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina. APT

COSY
 DR. EDUARDO CORTES
 HALL, OSORIO
 RO-IX-1. 200MHZ
 APS
 EXP# PULSE SEQUENCE: COSY
 DATE 10-03-91
 SOLVENT CDCl3
 FILE COSY

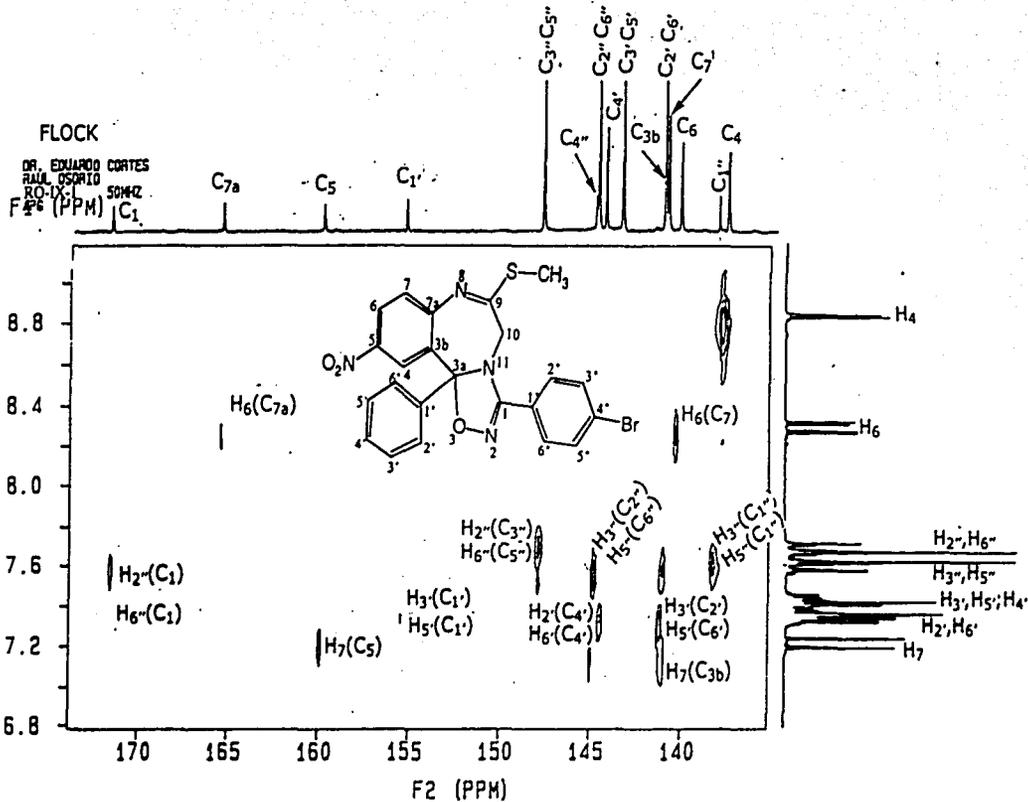


1-(p-bromo-phenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, COSY

HETCOR
 DR. EDUARDO CORTES
 RAUL OSORZO
 ROY
 F1 P6 (PPM) 50MHZ

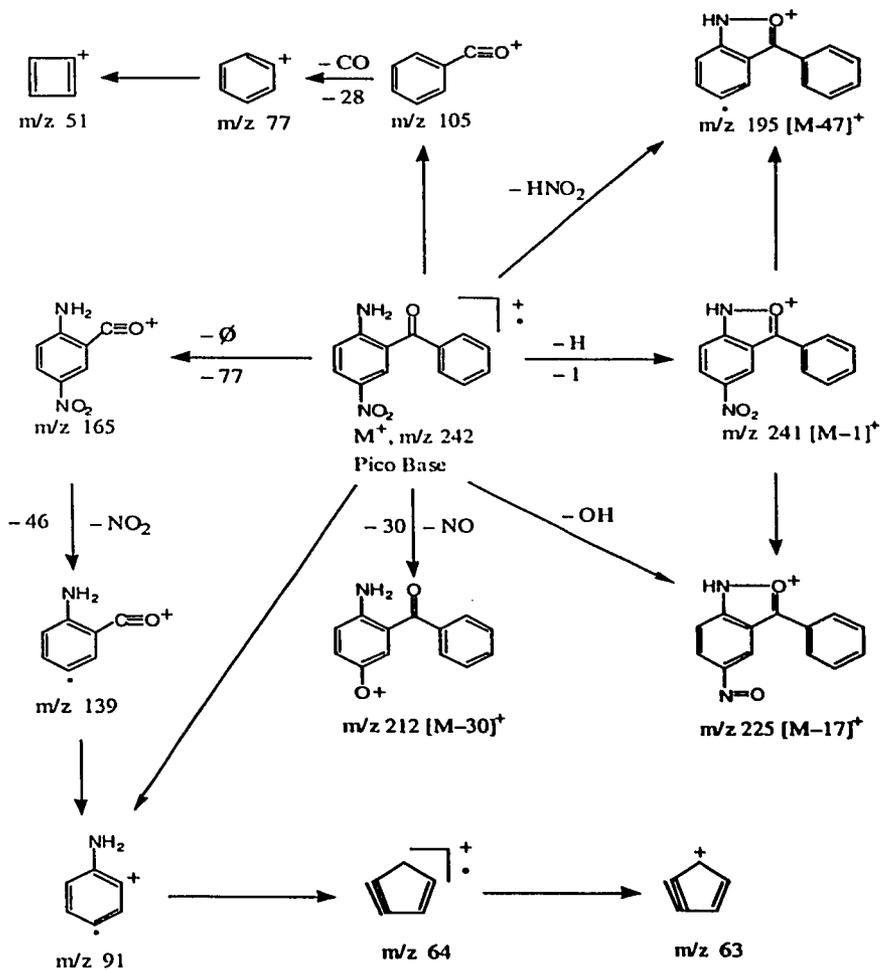


1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, HETCOR



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, FLOCK

PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (Compuesto 1)



[Mass Spectrum,]

Date : Dr-Corles-Eduardo-251

Date : 27-Dec-97 15:19

Sample: RC-11-1

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (17-Linear)

RT : 1.85 min Scan# : (35,92)-(35,95) Temp : 54.5 deg.C

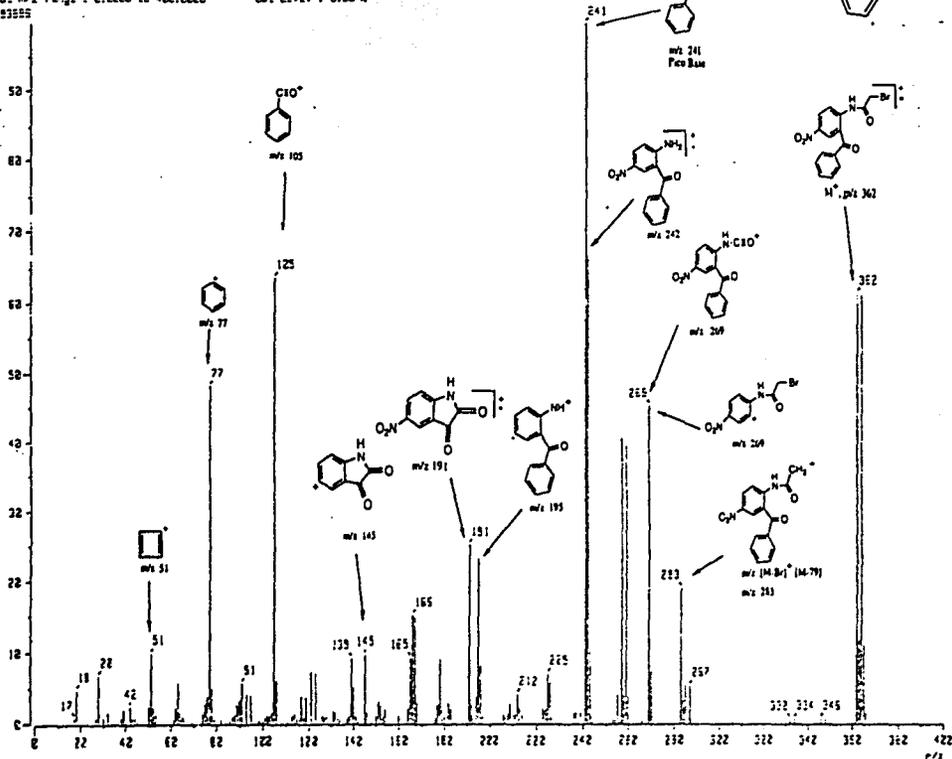
EP : m/z 241.2222 I- : 315.95

Output m/z range : 0.2222 to 422.2222

Cut Level : 0.22 %

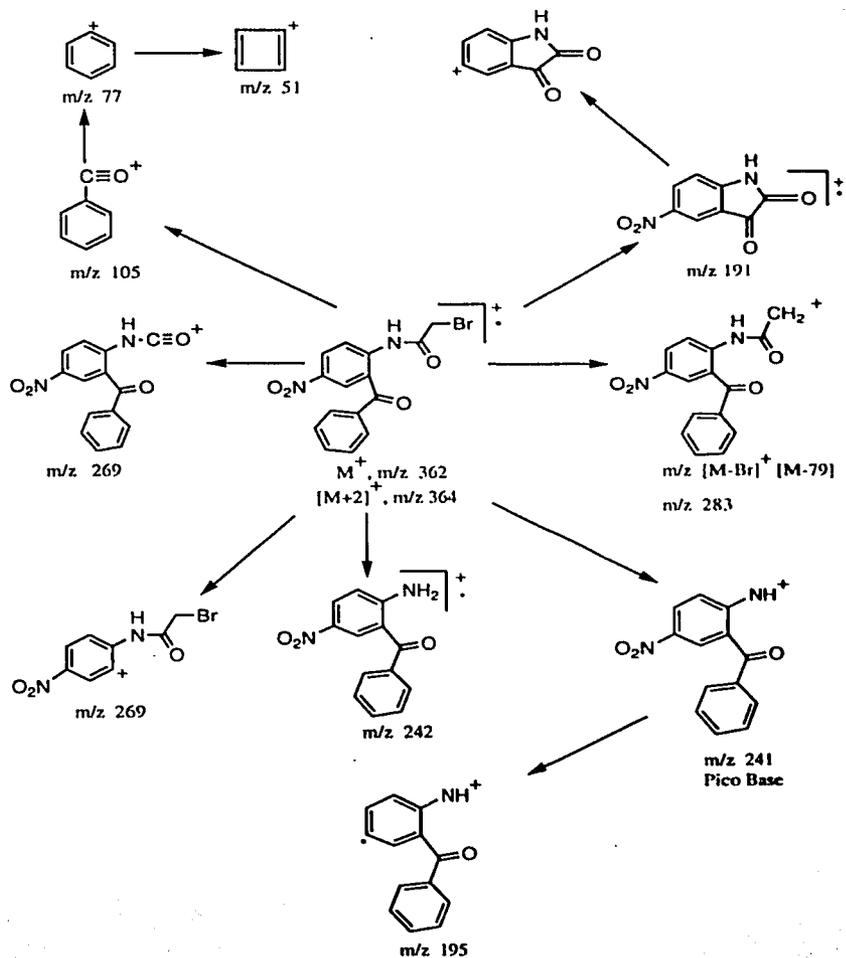
3283855

103

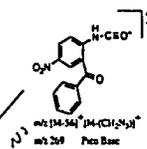
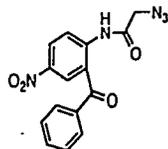


2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona

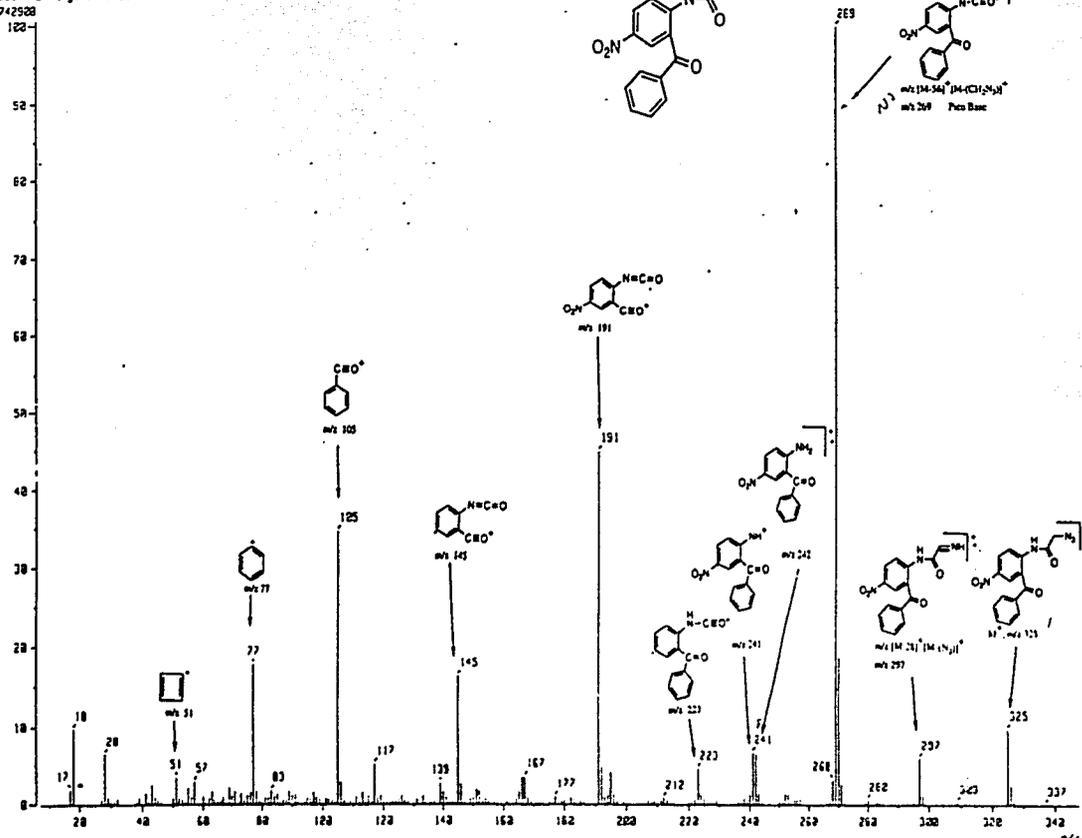
PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (Compuesto II)



Mass Spectrum 1
 Date: 26-Mar-1992 12:27
 Sample: RO-III-1
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+
 Spectrum Type: Normal Ion (W-Linear)
 RT: 1.22 min Scan#: (19,49)-(19,32) Temp: 69.3 deg.C
 BP: m/z 269.0000 Int.: 544.54
 Output m/z range: 7.1217 to 347.7745 Cut Level: 0.00 %

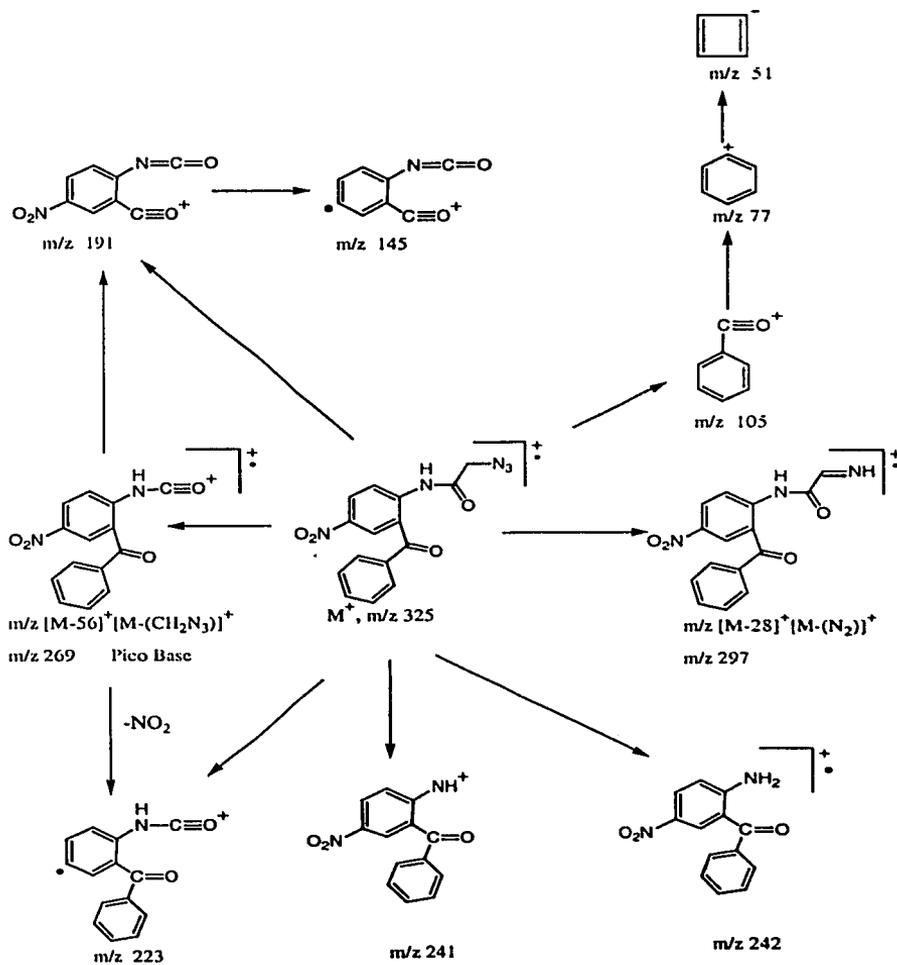


105



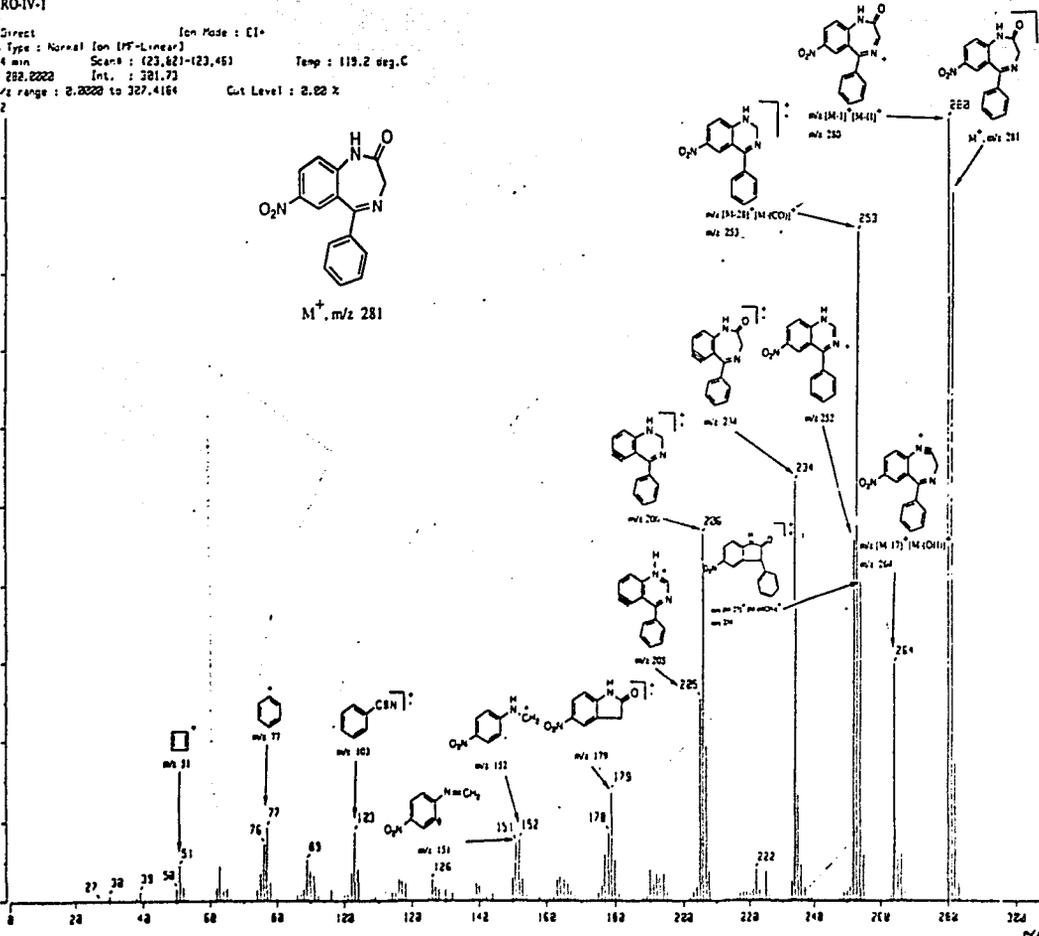
2-azidoacetamido-5-nitrobenzofenona

PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (compuesto III)



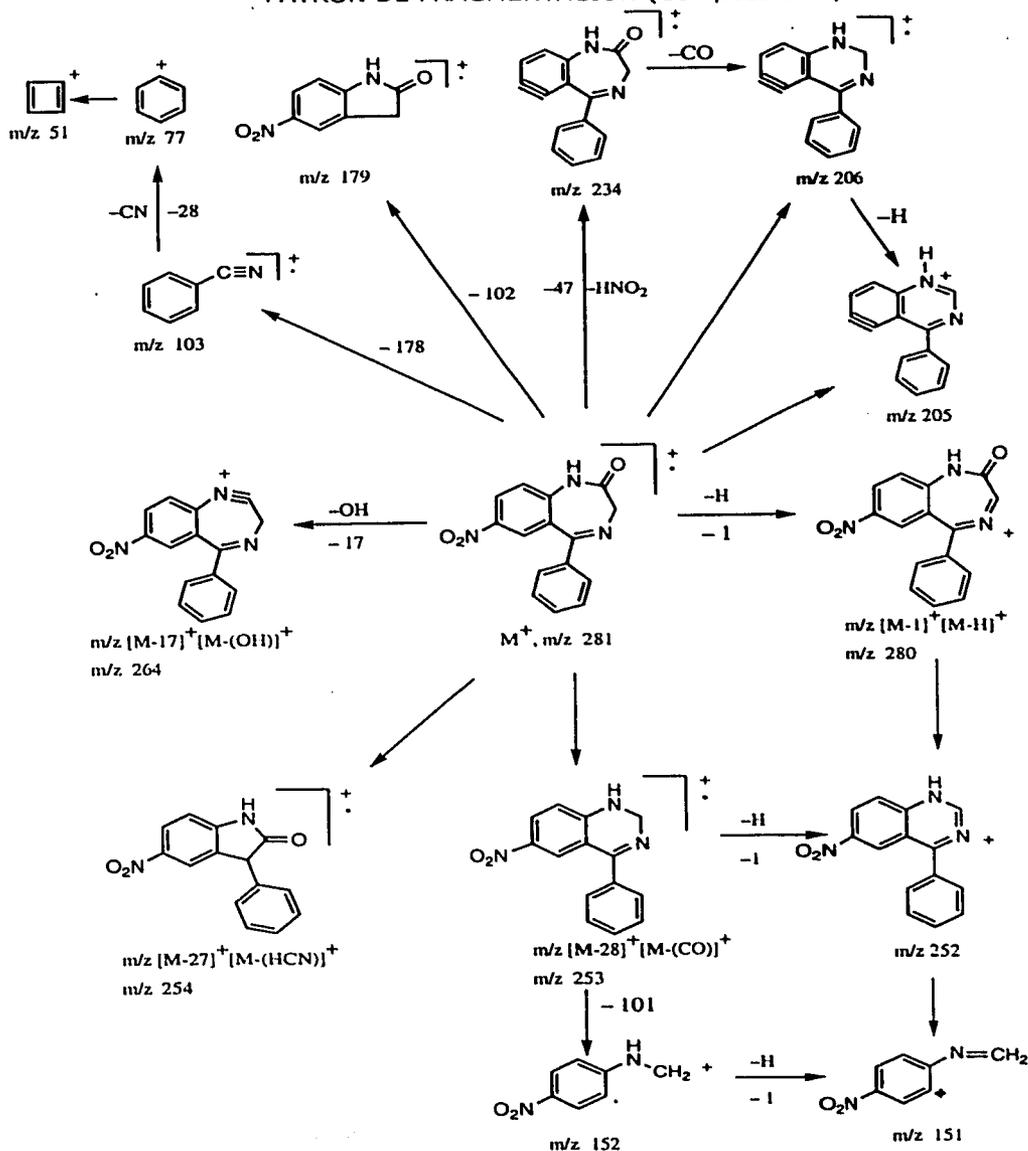
Mass Spectrum 3
 Date : 24-Mar-2008 11:32
 Operator : Dr-Cortes-Eduardo-R32
 Sample : RO-IV-1
 Ion Mode : EI+
 Scan# : (23,621-123,46)
 Temp : 119.2 deg.C
 Ret. : 1.54 min
 Int. : 381.73
 Scan# : 282,222
 Cut Level : 0.22 %
 Output m/z range : 0.0000 to 327.4164
 3154282

107



5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (Compuesto IV)



Mass Spectrum

Date : Dr-Cortez-Eduardo-082

Date : 13-May-10 23:31

Sample: RO-V-1

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : CI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 1.63 min

Scan# : (22, 89) (22, 33)

Temp : 148.0 deg.C

DP : m/z 297.0000

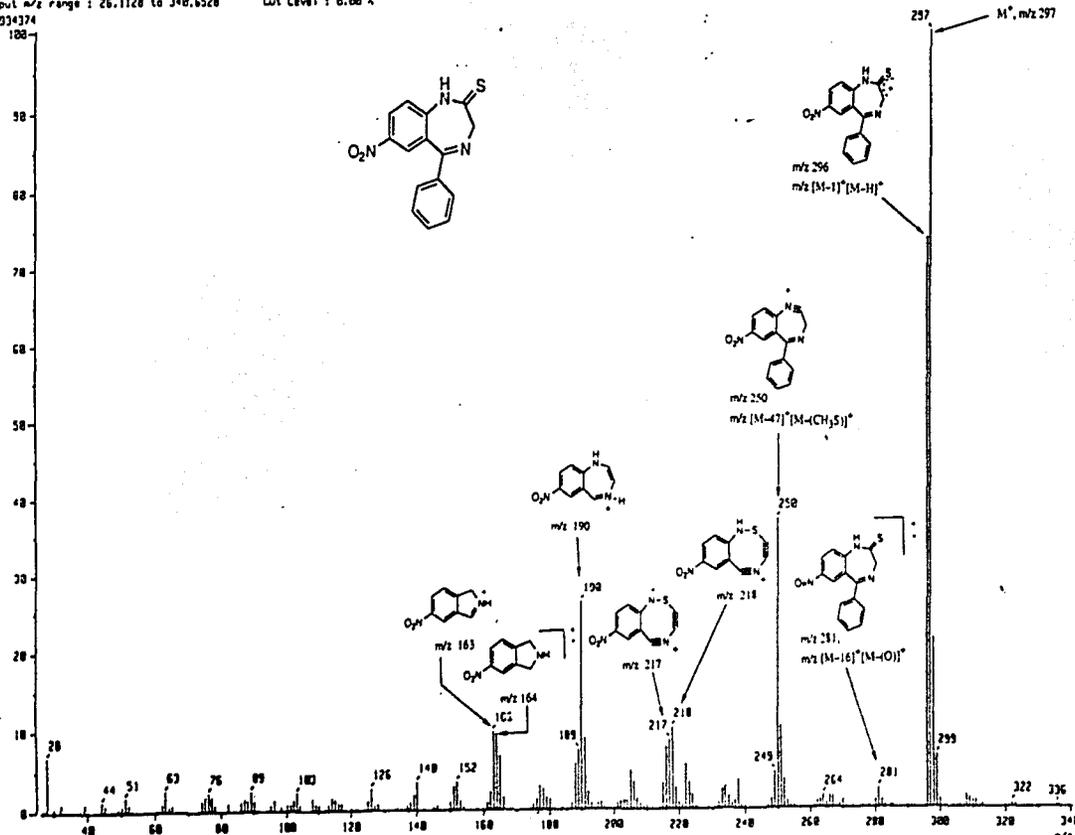
Int. : 279.04

Output m/z range : 26.1128 to 348.6528

Cut Level : 0.00 %

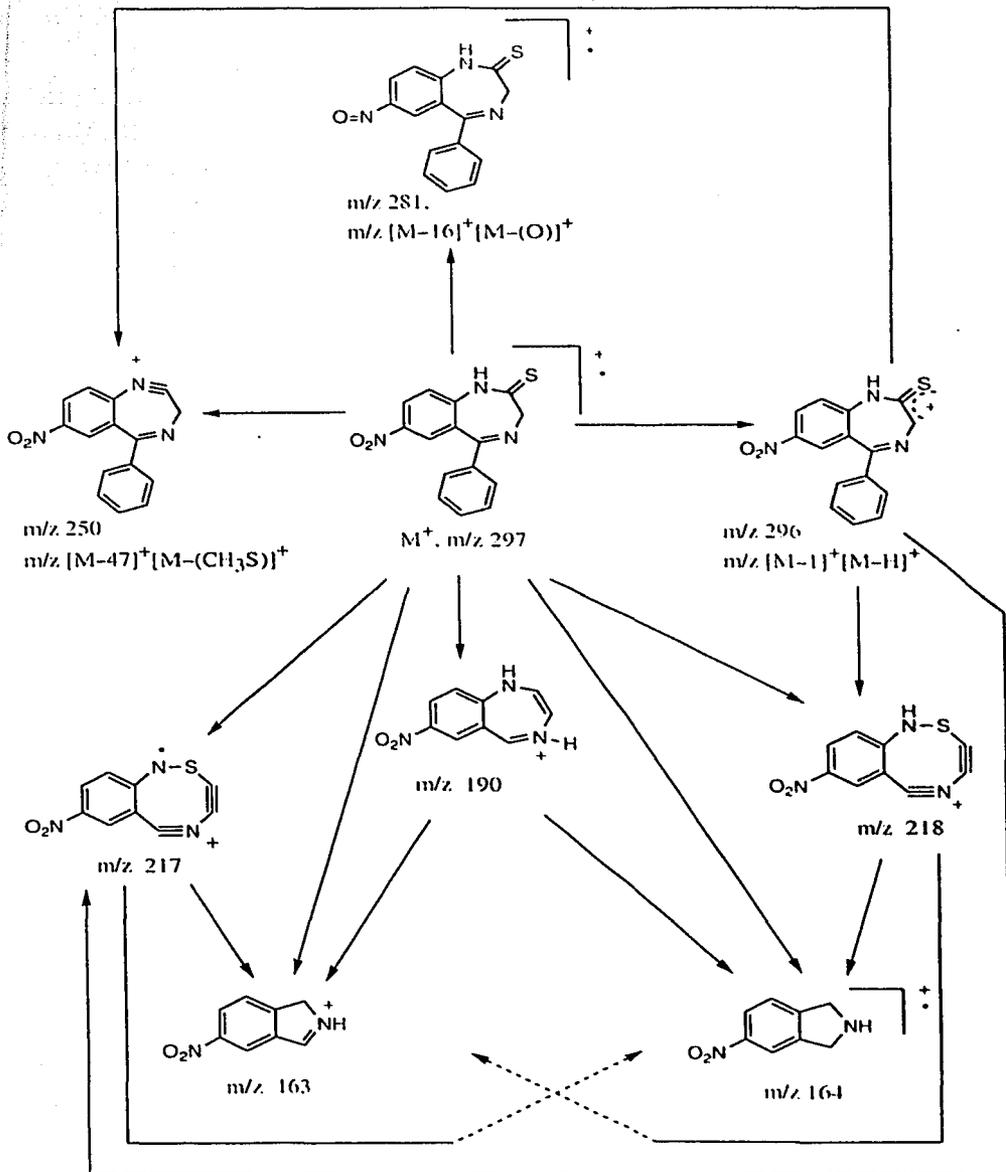
2934374

109

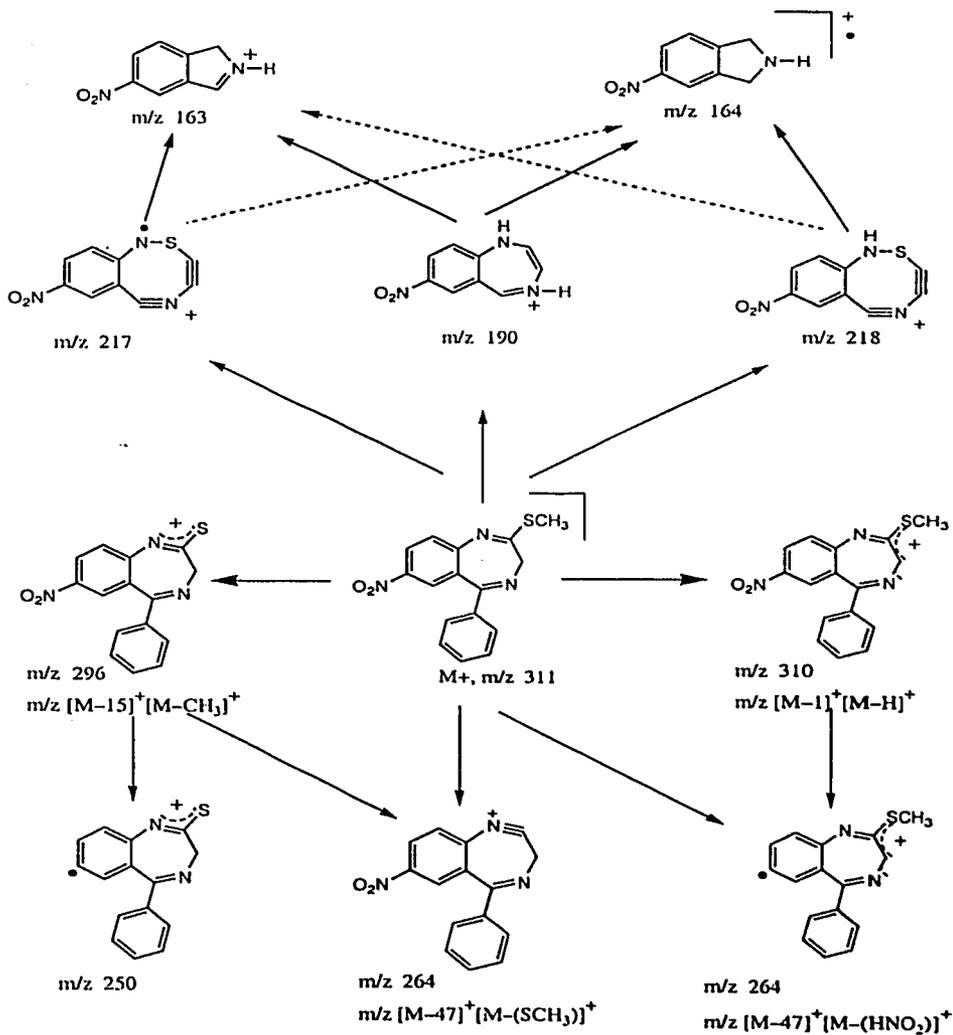


5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2-tiona

PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (Compuesto V)

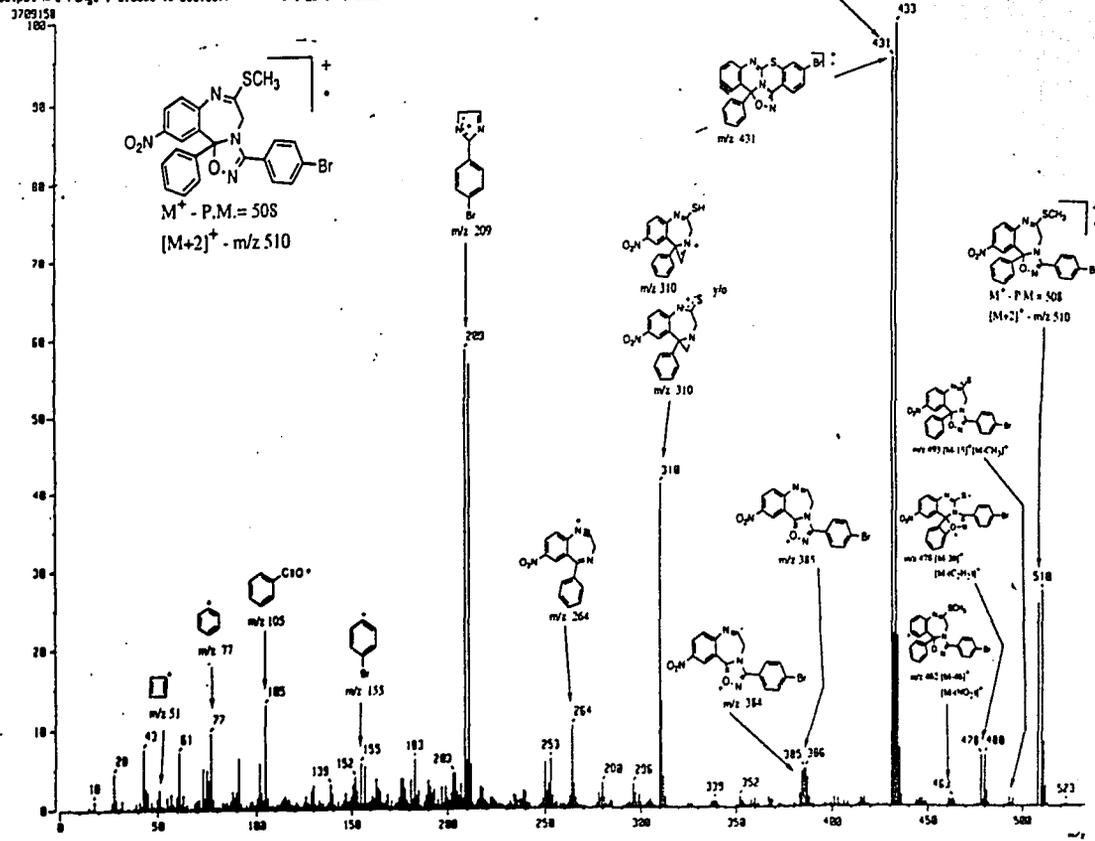


PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN (Compuesto VI)



[Mass Spectrum]
 DTs : Dr-Cortes-Eduardo-801 Date : 24-May-1988 02:37
 Sample: RO-IX-1
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : [E+]
 Spectrum Type: Normal Ion [PF-Linear]
 RT : 1.72 min Scan# : (37,79)-(133,56)
 BP : m/z 433.0000 Int. : 352.73 Temp : 152.2 deg.C
 Output m/z range : 0.0000 to 532.9377 Cut Level : 0.00 %

113



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-
 benzodiazepina

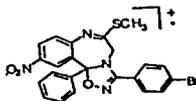
[Elemental Composition]
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-145
 Sample: RO-IX-1

Date : 18-Jun-100 01:19

Note : -
 Inlet : Direct
 RT : 3.25 min
 Elements : C 35/0, H 20/0, O 3/0, N 4/0, Br 1/0, S 1/0
 Mass Tolerance : 7mmu
 Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Ion Mode : EI+
 Scan#: (4,18)

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Br	S
508.0215	31.5	18.0	23	17	3	4	1	1
Estimated m/z	Error(ppm)							
508.0205	+1.9							



$$C_{23}H_{17}O_3N_4BrS$$

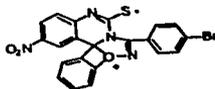
[Elemental Composition]
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-145
 Sample: RO-IX-1

Date : 18-Jun-100 01:19

Note : -
 Inlet : Direct
 RT : 3.25 min
 Elements : C 35/0, H 20/0, O 3/0, N 4/0, Br 1/0, S 1/0
 Mass Tolerance : 7mmu
 Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Ion Mode : EI+
 Scan#: (4,18)

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Br	S
477.9748	12.7	19.0	21	11	3	4	1	1
Estimated m/z	Error(ppm)							
477.9735	+2.6							



$$C_{21}H_{11}O_3N_4BrS$$

1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-
 [1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina.

Alta Resolución.

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-145

Date : 18-Jun-100 01:19

Sample: RO-IX-I

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.25 min

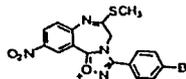
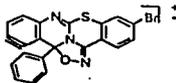
Scan#: (4,18)

Elements : C 35/0, H 20/0, O 3/0, N 4/0, Br 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 7mmu

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%							
430.9729	93.5							
Estimated m/z	Error(ppm)	U.S.	C	H	O	N	Br	S
430.9780	-11.8	18.5	20	8	3	4	1	-
430.9741	-2.9	18.5	23	12	2	-	1	1
430.9728	+0.2	19.0	21	10	1	3	1	1

 $C_{21}H_{10}ON_3BrS$

Continúa Alta Resolución.

[Elemental Composition]
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-145
 Sample: RO-IX-1

Date : 18-Jun-100 01:19

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.25 min

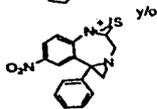
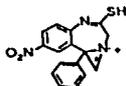
Scan#: (4,18)

Elements : C 35/0, H 20/0, O 3/0, N 4/0, Br 1/0, S 1/0

Mass Tolerance : 7mmu

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%							
310.0612	48.2							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Br	S
310.0630	-5.8	17.0	21	10	3	-	-	-
310.0617	-1.5	17.5	19	8	2	3	-	-
310.0568	+14.0	6.0	15	19	2	-	1	-
310.0681	-22.2	6.0	14	19	1	2	1	-
310.0555	+18.3	6.5	13	17	1	3	1	-
310.0641	-9.2	2.0	9	19	3	4	1	-
310.0664	-16.7	13.0	18	14	3	-	-	1
310.0565	+15.2	18.0	20	10	-	2	-	1
310.0650	-12.4	13.5	16	12	2	3	-	1

C₁₆H₁₂O₂N₃S

Continúa Alta Resolución.

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-145

Date : 18-Jun-100 01:19

Page: 1

Sample: RO-IX-1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 0.98 min

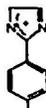
Scan#: 4

Elements : C 35/0, H 20/0, O 3/0, N 4/0, Br 1/0

Mass Tolerance : 7mmu

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%						
208.9724	39.2						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Br
208.9688	+17.4	2.0	5	8	3	1	1
208.9714	+4.5	6.5	8	6	-	2	1
208.9674	+23.8	2.5	3	6	2	4	1

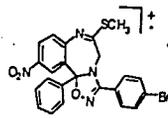


m/z 209

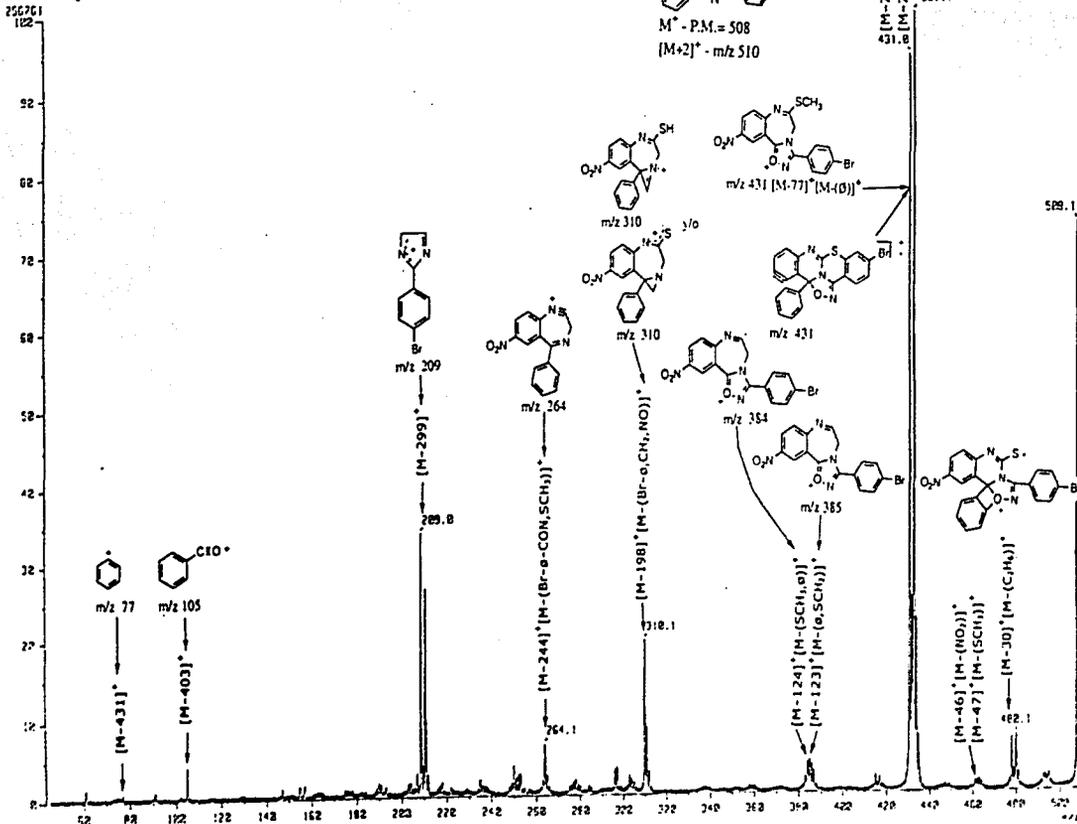
C₈H₈N₂Br

Continúa Alta Resolución.

[Mass Spectrum]
 Data : Sr-Cortes-Eduardo-115 Date : 11-Sep-18 19:54
 Sample: RO-IX-1
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+
 Spectrum Type : Product (m/z 529.20, 1st FFR, FC: 0.00eV)
 RT : 2.43 min Scan# : 12.61 Temp : 234.4 deg.C
 BP : m/z 431, 8555 Int. : 4.89
 Output m/z range : 45.4222 to 529.2393 Cut Level : 0.00 %

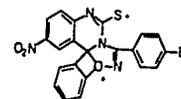


118

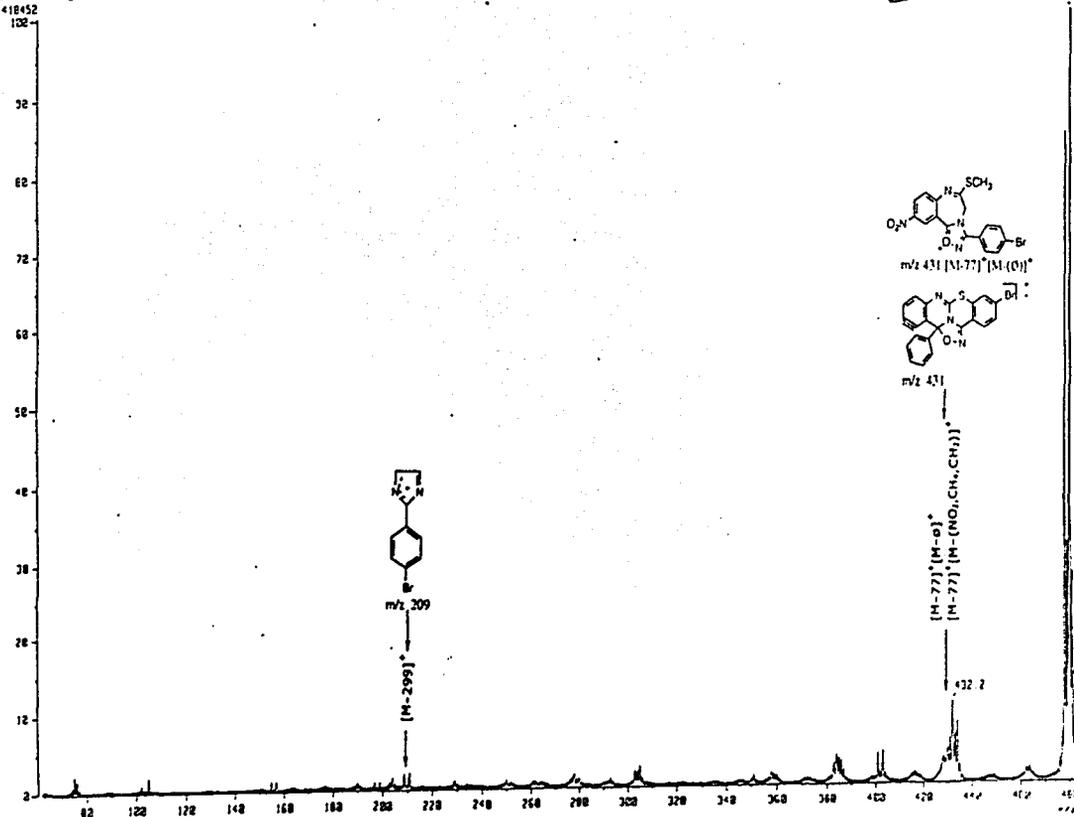


1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-
 [9,10b][1,4]-benzodiazepina, CID

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-116 Date : 11-Sep-18 19:54
 Sample: RO-IX-1
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Product (m/z 478.00, 1st FFR, FC: 8.00kV)
 RT : 1.27 min Scan# : (8,12) Temp : 254.7 deg.C
 BP : m/z 480,1613 Int. : 7.95
 Output m/z range : 61.6550 to 482.2381 Cut Level : 0.00 x



119



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-
 benzodiazepina, CID (Continuación)

[Mass Spectrum]

Case : Dr-Cortez-Eduardo-116

Date : 11-Sep-18 19:54

Sample: RO-IX-1

Notes : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 431.20, 1st FFR, FC: 8.00eV)

RT : 1.59 min

Scan# : 113, 171

SP : m/z 431.2406

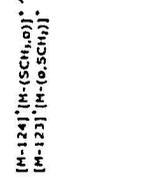
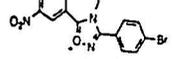
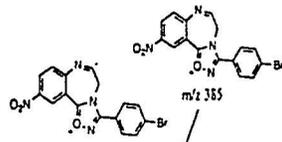
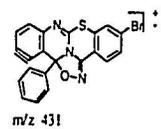
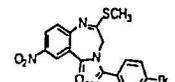
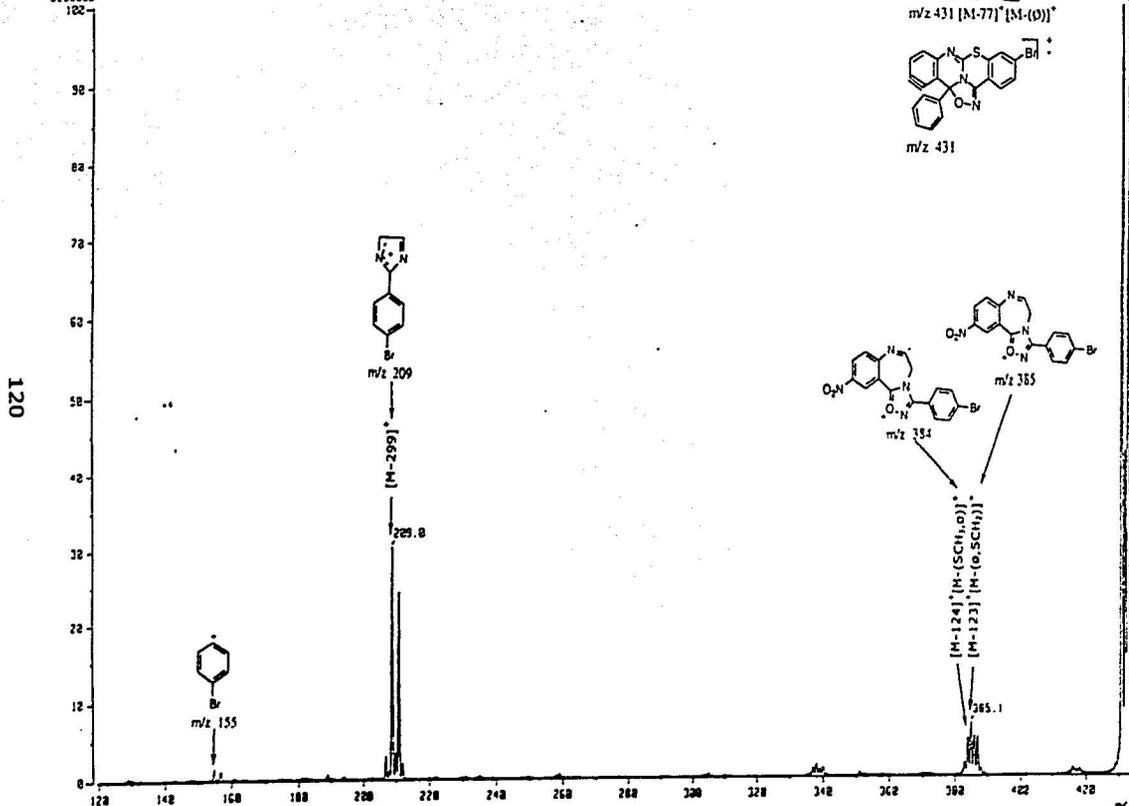
Int. : 95.97

Temp : 274.5 deg.C

Output m/z range : 119.5162 to 434.4211

Cut Level : 8.00 eV

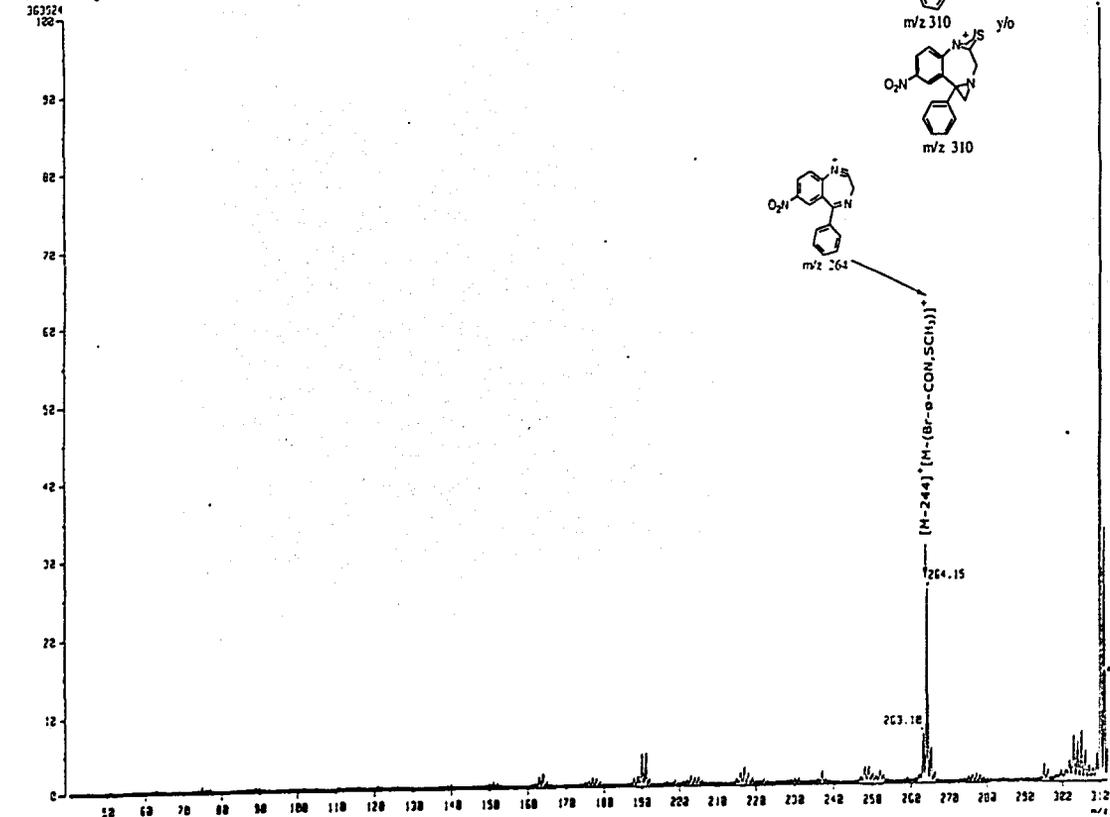
5256658



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, CID (Continuación)

Mass Spectrum 1
 Date : 11-Sep-10 20:09
 Sample: RO-IX-1
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Product (m/z 310.00, 1st FFR, FC: 0.80eV)
 RT : 1.14 min Scan# : 48,123 Temp : 175.1 deg.C
 DP : m/z 310.1692 Int. : 5.94
 Output m/z range : 48.0938 to 311.5777 Cut Level : 0.80 %

121



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-
 benzodiazepina, CID (Continuación)

[Mass Spectrum]

Anal.: Dr-Cortez-Eduardo-110

Date : 11-Sep-10 20:17

Sample: RO-IX-1

Note: -

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

Spectrum Type: Product (m/z 209.00, 1st FFR, FC: 0.20kV)

RT: 1.24 min Scan#: (10, 15)

Temp: 287.9 deg.C

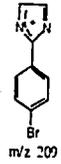
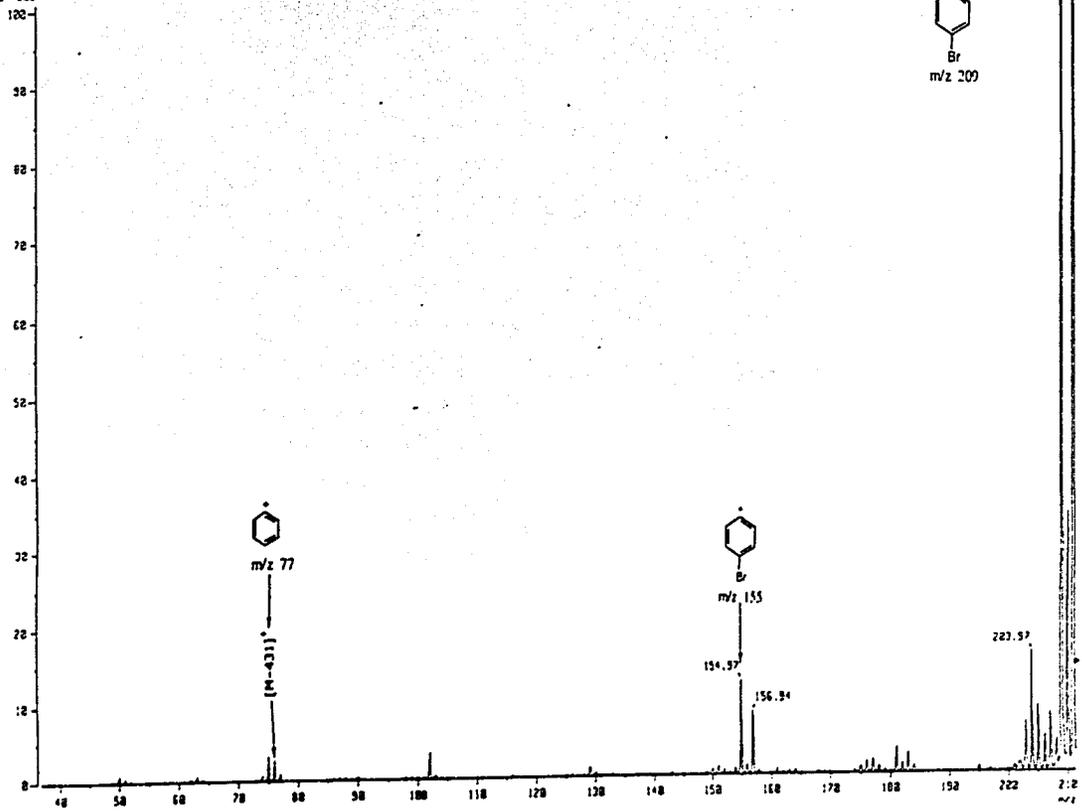
BP: m/z 209.0175 Int.: 99.97

Output m/z range: 35.7921 to 211.3102

Cut Level: 0.00 %

634223

122

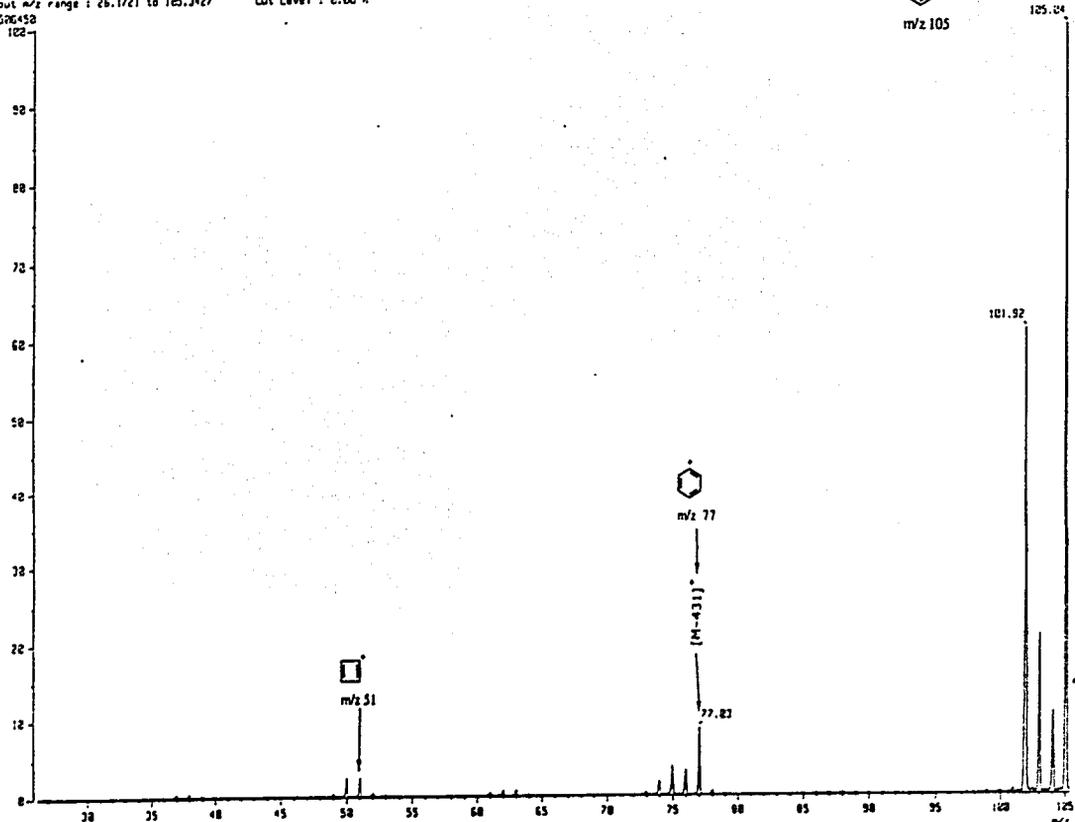


1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-benzodiazepina, CID (Continuación).

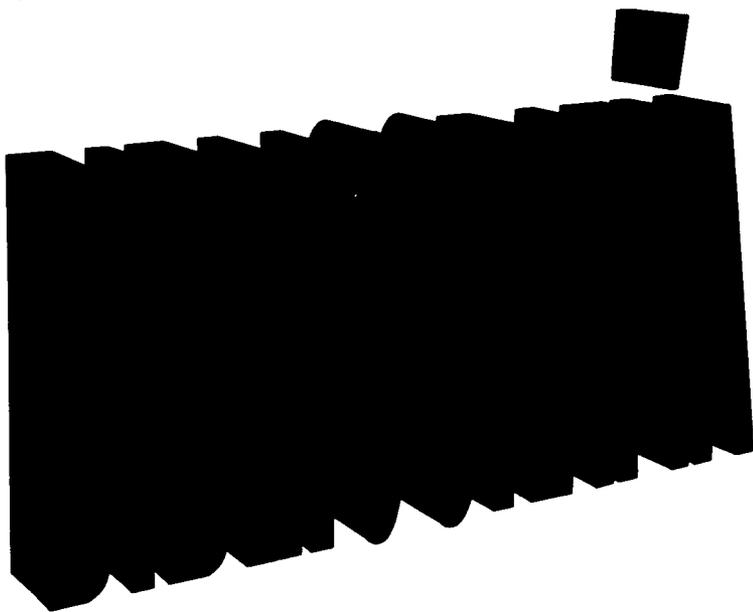
[Mass Spectrum]
 Data: D:\Cartas\Enviado-118 Date: 11-Sep-10 22:17
 Sample: RO-IX-1
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+
 Spectrum Type: Product (m/z 105.04, 1st FFR, FC: 0.02kV)
 RT: 2.05 min Scan#: (17,23) Temp: 205.9 deg.C
 BP: m/z 105.0287 Int.: 20.46
 Output m/z range: 25.1721 to 105.3427 Cut Level: 0.00 %



123



1-(p-bromo-fenil)-3a-fenil-5-nitro-9-tiometil-10,11-dihidro-[1,2,4]-oxadiazolo-[9,10b][1,4]-
 benzodiazepina, CID (Continuación).



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sternbach, L.H. The Benzodiazepine Story. **J. Med. Chem.** **1979**, 22(1), 1-7.
- 2.- Kleemann, A. "Pharmaceutical Chemistry". Drug Synthesis. Ed. John Wiley & Sons. London, **1982**. pp. 312-323.
- 3.- Goodman, L.; Gilman, A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 8ª ed. Editorial Interamericana, México, **1991**. pp 159-165.
- 4.- Sternbach, L.H.; Kaiser, S.; Reeder, E. **J. Am. Chem. Soc.** **1960**, 82, 475.
- 5.- Randall, L.; Schalleck, G.; Keith, E. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **1960**, 129, 163.
- 6.- Sternbach, L.H. **J. Org. Chem.** **1962**, 27, 3788.
- 7.- Sternbach, L.H. **J. Org. Chem.** **1963**, 28, 3013.
- 8.- Ellefson, C.; Woo, M.; Miller, A. **J. Med. Chem.** **1976**, 21, 952.
- 9.- Moffett, B.; Kamdar, V.; Voigtlander, V. **J. Med. Chem.** **1976**, 19(1), 192.
- 10.- Gall, M.; Hester, J.; Rudzik, A. **J. Med. Chem.** **1976**, 19(8), 1057.
- 11.- Hester, B.; Voigtlander, V. **J. Med. Chem.** **1979**, 22(11), 1390.
- 12.- Capozzi, G.; Chimirri, A.; Grasso, S. **Heterocycles.** **1985**, 23(8), 2051.
- 13.- Aversa, M.; Ferlazzo, A.; Giannetto, P. **Synthesis.** **1986**, 230.
- 14.- Hester, J.; Rudzik, A. **J. Med. Chem.** **1980**, 23,392.
- 15.- Cortés, C.; Martínez, R.; Ugalde, M. **J. Heterocyclic. Chem.** **1991**, 28, 365.
- 16.- Chimirri, A.; Grasso, S.; Ottana, R.; Romeo, G. **J. Heterocyclic. Chem.** **1990**, 27, 371.

- 17.- Rosenstein, E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 43ª ed. Ediciones P.L.M. México, **1995**. pp. 43-67.
- 18.- Foye, W. Principios de Química Farmacéutica. Ed. Reverté, S.A. Barcelona, **1984**. pp. 195-210.
- 19.- Bock, M.G.; DiPardo, R.M.; Evans, B.E. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 16.
- 20.- Bock, M.G.; DiPardo, R.M.; Evans, B.E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 450.
- 21.- Zniiber, R. *Science*. **1991**, 1799.
- 22.- Coffey, S. *Science*. **1990**, 1411.
- 23.- Biswas, D.; Pardee, A.B. *PCT Int Appl.* WO 97. 32, 587 Sept. **1997**.
- 24.- Pardee, A.B.; Biswas, D.; Bruce, J. US 5641,773 (Cl. 514-221; A61K 31/55), 24 Jun **1997**, *Appl* 159, 509.
- 25.- Bovey, A. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 2ª Ed. Academic Press. New York, **1998**.
- 26.- Silverstein, R.; Morill, T.; Clayton, G. Spectrometric Identification Of Organic Compounds. 5ª Ed. John Wiley & Sons. New York. **1991**.
- 27.- Becker, D. High Resolution NMR. Theory & Chemical Applications. 2ª Ed. Academic Press, New York. **1980**.
- 28.- Duddeck, H.; Dietrich, W. Structure Elucidation by Modern NMR. Steinkopff Verlag. New York. **1989**.
- 29.- Wade, L.G. Química Orgánica, 2ª Ed., Prentice Hall, México, **1993**, pp. 482-487.
- 30.- Watson, J.T. Introduction to Mass Spectrometry. 3ª Ed. Lippincott-Raven. USA, **1993**.
- 31.- Hoffman, E.; Charette, J. Mass Spectrometry Principles and Applications. John Wiley & Sons. Paris. **1996**.