



10523  
/

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

"SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE DERIVADOS  
DE LA 3,3-DIMETIL-2,3,4,5,10,11-HEXAHIDRO-8-[ $\alpha$ -;  
p-METILFENOXI]-11-[ $\alpha$ -; p-R<sub>1</sub>]FENIL-1H-DIBENZO-  
[b,e][1,4]-DIAZEPIN-1-ONA"

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO  
PRESENTA:  
OCIEL ESAU ANDRADE MENESES

ASESORES:

DR. EDUARDO CORTES CORTES  
DRA. OLIVIA GARCIA MELLADO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. MEX.

2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



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

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS**

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



Departamento de  
Exámenes Profesionales

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

**ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares**  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

"Síntesis y Espectrometría de Masas de derivados de la 3,3-  
dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o- p-metil)fenoxi]-11-(o-  
p-R<sub>1</sub>)-fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

que presenta el pasante: Ociel Esaú Andrade Meneses  
con número de cuenta: 09755272-3 para obtener el título de:  
Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 11 de Octubre de 2002

PRESIDENTE Dr. Eduardo Cortés Cortés

VOCAL Q. Elia Catalina León Arias

SECRETARIO Dr. Enrique Angeles Anguiano

PRIMER SUPLENTE Dra. Esther Agacino Valdés

SEGUNDO SUPLENTE Q. Susana García Rodríguez

*Eduardo Cortés Cortés*  
*Elia Catalina León Arias*  
*Enrique Angeles Anguiano*  
*Esther Agacino Valdés*  
*Susana García Rodríguez*

La presente tesis se realizó en el área de Investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de masas en el Instituto de Química y en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. en Química Orgánica Olivia García Mellado y el Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de DGAPA, en el proyecto IN204300 y del Programa de Becas para la Elaboración de Tesis de Licenciatura (PROBETEL).

**Agradecimientos.**

**A Dios.**

**A mis mejores maestros, tutores y amigos  
Mis padres, gracias por todo.**

**A mi hermano Carlos, mis tías, Carmen  
y Consuelo, a Jesús y Gerardo; sin ustedes  
no habría sido posible.**

**A Maricarmen Hernández por su paciencia,  
cariño y apoyo en todo momento.**

**A la Dra. Gilda Flores Rosales por ser  
un ejemplo como persona, como profesora  
y como científica.**

**En memoria de mis abuelos María, Aurora  
Coquino y Francisco; de Mariana Plascencia  
y Hermilda Andrade.**

A Manuel Andrade, gracias por  
tus ideas tío.

Al Dr. Eduardo Cortés y a la Dra. Olivia García  
por sus palabras, y consejos  
para el desarrollo del trabajo.

A Mauricio Melo  
gracias mi hermano

A mis compañeros y amigos  
Ana, Karla, Aureus, Olivier, Marco, Toño,  
Jesús, Santiago, José Luis, Gerardo y Héctor,  
y en especial a Jaimico.

A todos los buenos profesores de la  
carrera de quienes espero haber aprendido  
lo mejor.

A toda mi Familia.



## CONTENIDO.

<b>I.INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>II.ANTECEDENTES.</b>	<b>3</b>
Reseña Histórica	
Definición	
Clasificación y Usos Terapéuticos	
Estado Actual de la Investigación	
<b>III.MARCO TEÓRICO.</b>	<b>11</b>
Relación Estructura Actividad	
<b>IV.MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS.</b>	<b>15</b>
Fundamento de la Espectroscopía de IR	
Fundamento de la Espectroscopía de RMN <sup>1</sup> H	
Fundamento de la Espectroscopía de RMN <sup>13</sup> C	
Fundamento de la Espectrometría de Masas	
<b>V.OBJETIVOS.</b>	<b>24</b>
<b>VI.DESARROLLO EXPERIMENTAL.</b>	<b>25</b>
Ruta General de Síntesis	
Metodología	
<b>VII.RESULTADOS.</b>	<b>30</b>
<b>VIII.ANÁLISIS DE RESULTADOS.</b>	<b>41</b>
<b>IX.CONCLUSIONES.</b>	<b>57</b>
<b>X.ANEXO.</b>	<b>58</b>
Espectros de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear	
Espectros de Masas	
Estudio de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID)	
<b>XI.GLOSARIO.</b>	<b>93</b>
<b>XII.BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>94</b>

## INTRODUCCIÓN

La ansiedad es un término difícil de definir ya sea en farmacia, biología o en psicología, para fines del presente trabajo, será contemplada como un estado caracterizado por un conjunto de sensaciones que pueden incluir temor, nerviosismo, dificultad para concentrarse y excitación, que pueden derivar trastornos de la conducta (tensión muscular, hiperactividad) y enfermedades orgánicas como hipertiroidismo o hipoglucemia.

El interés real en el tratamiento de la ansiedad y de los males que pueden derivar de ella surge con el aumento de la población en las ciudades y el estilo de vida estresante con que en ellas se vive, lo que ocasionó un aumento en los problemas de salud mental. Una de las mejores alternativas de las que se dispone para el tratamiento de la ansiedad, son las benzodiazepinas, que ofrecen el efecto farmacológico deseado con una toxicidad mínima. Lo que ha ocasionado que sean uno de los grupos de fármacos más utilizados en el mundo desarrollado.

Las benzodiazepinas forman una familia de compuestos que contienen un anillo benzénico fusionado a un heterociclo de siete miembros que contiene dos átomos de nitrógeno, estructura que confiere de acuerdo al tipo y grado de sustitución propiedades farmacológicas diversas a los derivados, entre ellas; sedación, relajación física y mental, anestesia etc. Además de su uso como ansiolíticos las benzodiazepinas se utilizan como hipnóticos y anticonvulsivos; más recientemente estudios farmacológicos han probado con éxito el uso de algunos compuestos de este tipo contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Estas características justifican la continuidad en la investigación de rutas sintéticas novedosas para obtener nuevos derivados benzodiazepínicos, que tengan un mayor índice terapéutico, menos efectos secundarios y que aumenten las opciones de tratamiento para las enfermedades en que se usan.

En el presente trabajo se informa acerca de las actividades realizadas en el desarrollo de una ruta de síntesis novedosa enfocada a la obtención de una serie de 12 derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[[o-; p-metil]fenoxy]-11- [[o-; p-R<sub>1</sub>]fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona, que pueden tener actividad biológica sobre el SNC, e incluso sobre el VIH. Los derivados fueron caracterizados por métodos espectroscópicos, infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) con los experimentos bidimensionales necesarios. Se incluye también un estudio de espectrometría de masas, espectrometría de alta resolución y la Disociación por Colisión Inducida, que puede servir para comprender mejor los mecanismos de fragmentación de estos compuestos y que enriquece la información al respecto ya que la bibliografía del tema es relativamente breve.

El presente trabajo no incluye información adicional sobre el desarrollo y los resultados de las pruebas farmacológicas, que serán llevadas a cabo posteriormente.

## ANTECEDENTES.

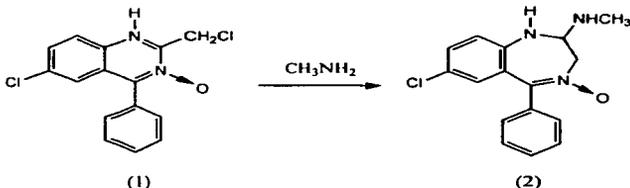
### Reseña Histórica.

El aumento de los casos de ansiedad y algunos desordenes mentales más severos en el siglo pasado motivaron la búsqueda de nuevos agentes, uno de los primeros en utilizarse con este fin fue el etanol.

No obstante sus propiedades ansiolíticas y sedantes, el etanol presentaba los mismos problemas (en mayor o menor medida) que tuvieron todos los fármacos utilizados durante la primera mitad del siglo XX. Todos desde las sales de bromuro, los barbitúricos y en menor magnitud el meprobamato, presentaban un intervalo pequeño entre su capacidad ansiolítica y sedación excesiva, en otras palabras no había manera de producir un efecto sin el otro. Además, la mayoría causaba una dependencia física severa, reacciones adversas durante su abstinencia, parecidas a las que se encuentran durante la supresión alcohólica, y lo más importante la relación entre la dosis tóxica y la dosis eficaz era muy pequeña. Durante la primera mitad del siglo XX estos compuestos constituían la base del tratamiento de la ansiedad<sup>1</sup>.

Las deficiencias en los compuestos en existencia motivaron la búsqueda de más tranquilizantes con mejores propiedades. Así fue como en 1950 los laboratorios Roche<sup>2</sup>, iniciaron un programa enfocado a la obtención de nuevos compuestos con actividad tranquilizante, bajo la dirección del Dr. Leo Sternbach, quien decidió sintetizar un nuevo grupo de compuestos activos antes que modificar los ya existentes.

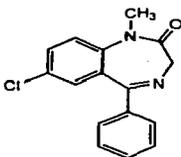
A pesar de que Sternbach había trabajado con los precursores de las benzodiazepinas a principios de la década de los 1930, no fue sino hasta sus estudios en los laboratorios Roche que estableció que eran óxidos de quinazolinas. A principios de 1955 al tratar el 6-cloro-2-clorometil-4-fenil-3-oxido de quinazolina (1) con N-metilamina se obtuvo un compuesto que mostró mayor actividad que los tranquilizantes en existencia<sup>2,3</sup>.



Mientras los exámenes farmacológicos terminaron, la estructura química del compuesto fue establecida y al compuesto se le asignó el nombre sistemático de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido, y el nombre común de clordiazepóxido (2). La síntesis de derivados similares y su carácter novedoso aseguraron la patente en 1959, y

en 1960 el clordiacepóxido salió al mercado con el nombre de Librium<sup>1,2,3</sup>.

Posteriormente la investigación sobre el tema se incrementó, y se obtuvieron otros derivados, uno de los más importantes, por ser varias veces más potente que el clordiacepóxido, fue el diacepam (3), obtenido en 1959 y lanzado al mercado bajo el nombre de Valium en 1963.

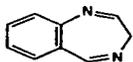


(3)

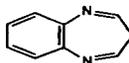
Más adelante aparecieron nuevos derivados, entre ellos el oxazepam, fluracepam, clorazepato, clonacepam, lorazepam, prazepam, alprazolam,<sup>1</sup> en su orden de aparición, cuyas propiedades y usos serán discutidos más adelante <sup>1,2</sup>.

#### Generalidades sobre benzodiazepinas.

En el sistema Hantzsch-Widman<sup>4</sup> las benzodiazepinas son una familia de compuestos formados por un anillo de benceno fusionado a un heterociclo - por lo general saturado parcialmente - de siete miembros que contiene dos átomos de nitrógeno. Estructuralmente existen dos grupos de benzodiazepinas, dependiendo la posición de los nitrógenos en el anillo tenemos; 1,4 y 1,5 benzodiazepinas. Los derivados 1,4 benzodiazepínicos (4) han recibido un mayor interés que los últimos (5), debido a que poseen mayor actividad biológica<sup>2</sup>.



(4)

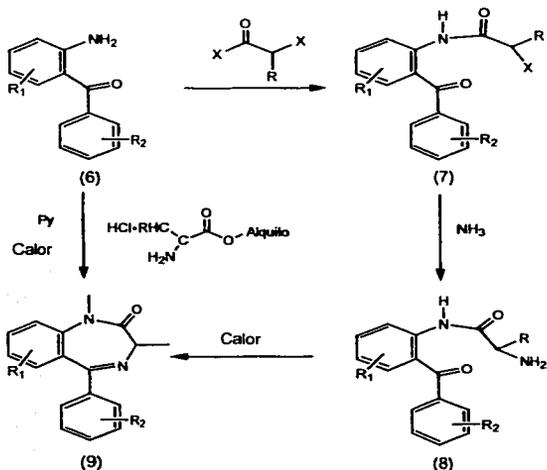


(5)

<sup>1</sup> Es importante mencionar que el alprazolam fue de las primeras triazolobenzodiazepinas en salir al mercado.

Aunque existen otros tipos de benzodiazepinas a como las triazolobenzodiazepinas o dibenzodiazepinas, todas se consideran como derivados de alguna de las dos estructuras mostradas arriba.

Desde la aparición del clordiazepóxido muchos investigadores han propuesto nuevas rutas de síntesis<sup>5,6,7,8,9</sup>. Sin embargo, muchos de los derivados con valor comercial entre ellos el diazepam, fueron sintetizados por alguna de las dos vías propuestas por Stembach; en ambos procedimientos el material de partida es la o-aminobenzofenona (6) adecuadamente sustituida. El primero de ellos es de dos pasos; inicialmente el precursor se trata con un halogenuro de haloacetilo para obtener un intermediano (7) que después de un tratamiento con amoniaco produce la benzodiazepinona (9) a través del aminoderivado (8), el segundo procedimiento es de un solo paso y consiste en el tratamiento de la aminobenzofenona con un clorhidrato de aminoéster, con lo que se obtiene el producto (9) <sup>2</sup>.



## Usos terapéuticos de las benzodiazepinas

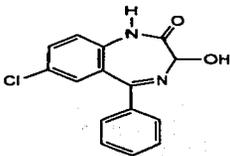
La mayoría de las benzodiazepinas muestran actividad depresiva sobre el SNC, de este modo se han constituido como el componente activo de diversos fármacos con variadas aplicaciones. Consideradas como fármacos las benzodiazepinas con pequeñas variaciones estructurales, pueden tener grandes cambios en las cualidades del efecto o en la potencia del mismo. De acuerdo con estas diferencias en sus efectos las benzodiazepinas pueden clasificarse de varias formas, de acuerdo a la duración de su efecto (de acción corta ó prolongada); a la potencia del mismo (ansiolíticos o neurolépticas) y más comúnmente por su acción farmacológica y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, para fines prácticos solo se discutirá brevemente la clasificación en cuanto a los usos terapéuticos de las benzodiazepinas.

En general todos los derivados activos producen efectos similares, (relajación mental y muscular, inducción del sueño) y pueden ser utilizados en el tratamiento de más de una enfermedad, sin embargo, la mayoría se utiliza con un fin terapéutico primordial.

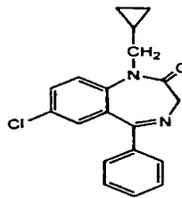
### Ansioilíticos:

El uso más difundido de estos compuestos se encuentra en el tratamiento de la ansiedad y los males derivados de esta como los ataques de pánico y algunas fobias, aunque todas parecen tener actividad ansiolítica no todas se usan con ese fin. El éxito de esta aplicación se debe a varios factores entre los que encontramos la baja toxicidad de los compuestos, la selectividad con que actúan y la alta demanda de médicos y pacientes<sup>10,11</sup>, pues se calcula que solo en los Estados Unidos, del 10 al 15% de la población utiliza benzodiazepinas al menos una vez al año<sup>3,10</sup>.

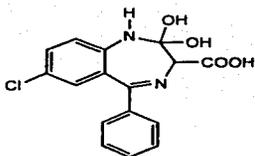
Dentro de los derivados más utilizados en el tratamiento de la ansiedad encontramos al clordiazepóxido (2), el diazepam (3), oxazepam (10), prazepam (11), clorazepato (12) y el alprazolam (13)<sup>3,12</sup>.



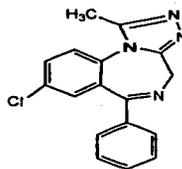
(10)



(11)



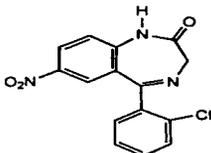
(12)



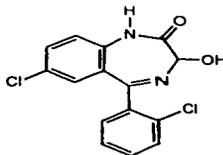
(13)

### Anticonvulsivos:

Todas las benzodiazepinas (con actividad) parecen elevar el umbral convulsivo<sup>1, 13</sup>, y tener propiedades miorrelajantes<sup>10</sup>, lo que otorga a éstas un amplio uso en el tratamiento de diversos tipos de epilepsia, no solamente de manera preventiva pues también se usan para detener ataques que están en curso (*status convulsivo*). El clonazepam (14) es la benzodiazepina más utilizada como anticonvulsivo, además, se usan el diazepam (3) y en algunos casos el loracepam(15).



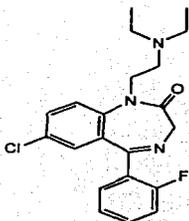
(14)



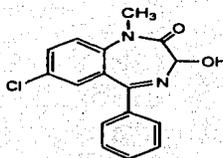
(15)

### Hipnóticos

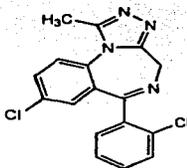
Casi todas las benzodiazepinas promueven el sueño pero no todas se usan con ese fin<sup>14</sup>, pero al igual que con el empleo anticonvulsivo, existen algunos derivados destinados casi por completo al uso como hipnóticos, entre ellos; el fluracepam (16), temacepam (17) y el triazolam (18), este último ha reemplazado al fluracepam como el hipnótico más recetado, principalmente por que no produce la somnolencia (resaca hipnótica) característica del tratamiento con fluracepam.



(16)



(17)

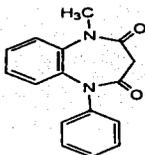


(18)

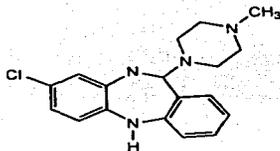
Estos compuestos se utilizan también en el tratamiento de las pesadillas recurrentes, ya que suprimen casi por completo la fase 4 del sueño que es en la que estos aparecen<sup>1,3</sup>.

Las benzodiazepinas, se ha utilizado también con cierto éxito en el tratamiento del síndrome de abstinencia en alcohólicos, como relajantes musculares e incluso como preparatorios, pues administradas por vía intravenosa (p.ej. el diazepam), producen inconsciencia sin analgesia, además de que en la mayoría de los pacientes se observa amnesia de los sucesos ocurridos después de la administración.

Algunos derivados de las 1,5-benzodiazepinas como el clobazam (19) y la clozapina (20), tienen un efecto sedante potente por lo que se utilizan en el tratamiento de enfermedades mentales graves como la psicosis, ataques de furia, etc.



(19)



(20)

### Efectos Secundarios.

Ninguno de los derivados antes mencionados está libre de efectos no deseados, uno de los más importantes es la dependencia física que causa su uso durante periodos prolongados (incluso en dosis mínimas). Además, durante el tratamiento es común la aparición de tolerancia, con lo que las dosis del fármaco utilizado deben aumentarse para conseguir el efecto deseado.

En algunos casos pueden producir sedación excesiva, ataxia, desorientación, confusión mental, deterioro de la función cognitiva, amnesia y en casos graves pueden producir síntomas de demencia, alterar la libido y la conducta. Sin embargo, estos efectos están muy relacionados con las dosis terapéutica, y como esta suele ser mucho menor que la requerida para que aparezca toxicidad, los efectos indeseables de las benzodiazepinas son mucho menores en comparación con los de otros agentes similares<sup>3,13,14</sup>. La posible teratogenia de los derivados benzodiazepínicos se encuentra en discusión, y es por esto que no se recomienda administrarlas a mujeres embarazadas<sup>13</sup>.

## **Estado Actual de la Investigación.**

Hoy en día la investigación está enfocada a obtener nuevos derivados que produzcan los efectos deseados, sin efectos secundarios en la medida de lo posible y con un índice terapéutico cada vez mayor. Un ejemplo de estos nuevos compuestos lo constituyen la clozapina y sus derivados así como las triazolobenzodiazepinas y más recientemente en las dibenzodiazepinas, todos estos derivados que contienen anillos fusionados al armazón de la benzodiazepina, que en algunos casos han mostrado mayor actividad biológica que sus predecesoras<sup>12,15</sup>, por lo que han empezado a sustituirlos en el mercado<sup>14</sup>.

Paralelamente se llevan a cabo investigaciones para encontrar nuevas aplicaciones, de las cuales la que más ha llamado la atención por el éxito obtenido en las pruebas de laboratorio ha sido, el uso de derivados de las 1,4-benzodiazepinonas contra el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>5</sup>. Muchos de los derivados que se han ensayado con este fin, han demostrado tener la capacidad para inhibir selectivamente y de manera no competitiva la transcriptasa inversa del VIH-1, enzima que es indispensable en el ciclo del virus pues se encarga de transcripción del ARN viral en ADN; otros fármacos con claras deficiencias como el AZT actúan inhibiendo la enzima citada compitiendo por el sitio activo de la misma; el problema con estos ha sido su elevada toxicidad y el desarrollo de resistencia viral<sup>16,17,18,19</sup>. En contraste los derivados probados muestran excelentes resultados, con cantidades muy por debajo de la concentración citotóxica en la inhibición de la replicación del VIH-1, por desgracia no inhiben la transcriptasa del VIH-2<sup>18</sup>.

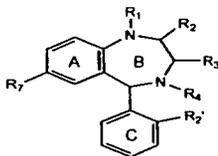
## MARCO TEÓRICO.

### Relación Estructura-Actividad Biológica.

Un compuesto puede tener actividad farmacológica en la medida en que imite a ligandos naturales y tenga de este modo afinidad por los receptores de estos; a su vez esta relación depende de la estructura química del compuesto, que por lo general tiene muy poco en común con los ligandos originales. A los compuestos con estas características se los denomina "armazones privilegiados"; un ejemplo representativo de estos es la estructura de las benzodiazepinas que poseen una gran afinidad por diferentes receptores de ligandos endógenos; la atención se centra principalmente en las 1,4-benzodiazepin-2-onas y las 1,4-benzodiazepin-2,5-dionas.<sup>15</sup> Es importante recordar que debido a que la relación entre estructura química y actividad es muy precisa pequeños cambios en la estructura pueden conferir actividad farmacológica diferente, y/o aumentar o disminuir la ya existente<sup>10</sup> hecho comprobado en los diferentes derivados de benzodiazepina que se encuentran en el mercado.

Hoy en día el diseño de muchos fármacos, se enfoca a la definición del receptor del fármaco, esta información puede usarse después para sintetizar un fármaco que actúe específicamente en el receptor. El caso de las benzodiazepinas es más complicado ya que parecen tener afinidad por una gran cantidad de receptores en el organismo, específicos y no específicos, lo que les ha otorgado el nombre de receptores polimórficos; <sup>13</sup> de manera que tienen que combinarse estudios teóricos (de diseño molecular) con un método un tanto empírico en el que se sintetizan compuestos con diferentes características estructurales, que puedan afectar la afinidad de los mismos por su(s) receptor(es).

En las benzodiazepinas la relación estructura-actividad ha sido estudiada por diferentes autores <sup>3, 10, 13</sup> pero en general todos coinciden en lo siguiente: (ver esquema).



- La actividad la confiere el armazón de benzodiazepina sustituido en posición 7 con un grupo electronegativo, la sustitución en una posición diferente a la 7 produce un decremento en la misma.
- Un sustituyente metilo en posición 1 aumenta ligeramente la actividad pero esta disminuye conforme aumenta la longitud de la cadena.
- La sustitución en 2 por un grupo carbonilo aumenta ligeramente la actividad, si este no es

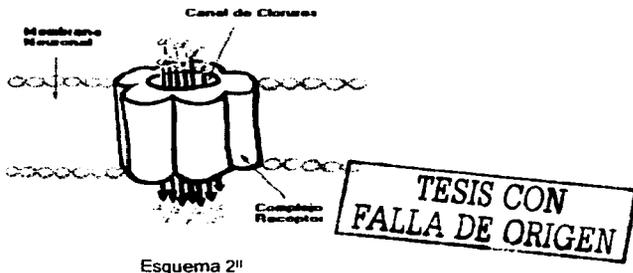
el caso, la sustitución más efectiva es con el grupo metilamino.

- Las sustituciones en las posiciones 3 y 4 tienden a disminuir la actividad aunque esto depende de la naturaleza del sustituyente.
- En el anillo C la actividad aumenta con halógenos en la posición 2' y disminuye si se sustituye la posición 4'.
- Por último la fusión de ciclos a diferentes caras de la diazepina produce modificaciones diversas en la actividad, la mayoría útiles en el tratamiento de alguna enfermedad.

## Mecanismo de acción.

Las benzodiazepinas actúan de varias formas en el organismo debido a la variedad y complejidad y disposición de sus receptores, sin embargo, uno de los efectos más estudiados de estas, es la potenciación del efecto inhibitor del ácido gamaaminobutírico (GABA). Como resultado de esto la inhibición en los sistemas sinápticos aumenta considerablemente por lo que la actividad en el SNC se deprime.

La relación entre las benzodiazepinas y el GABA puede comprenderse más fácilmente si estudian los receptores GABA<sub>A</sub>. El GABA es el ligando primario en un complejo receptor (denominado receptor GABA<sub>A</sub>), del cual se han propuesto estructuras que coinciden en que está formado por cuatro o cinco subunidades proteicas principales e incluso algunos subtipos de las mismas subunidades, que constituyen un canal de cloruros.<sup>1, 14</sup> Al entrar en contacto con el GABA el canal se abre, permitiendo la entrada de cloruros a la célula, dando como resultado una hiperpolarización de la membrana, e inhibiendo así la transmisión de impulsos nerviosos (ondas de despolarización) a través de la misma. En ese mismo complejo se encuentran otros receptores para diversos estimulantes y depresivos neuronales entre ellos las benzodiazepinas. Abajo se ofrece una representación esquemática del complejo receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>1, 13</sup>



Las benzodiazepinas potencian los efectos del GABA modulando positivamente (en forma alostérica) al receptor; es importante saber que las benzodiazepinas no provocan aperturas en el canal (como lo hacen los barbitúricos) ni modifican el tiempo de apertura, sino que parecen aumentar la frecuencia de las mismas<sup>14</sup>. Es importante mencionar que el GABA al unirse con su receptor propicia la unión de las benzodiazepinas con el suyo, de manera que el efecto es recíproco.

<sup>1</sup> El esquema fue tomado el artículo de Greef Ooppel BW, "The different modes of action of Benzodiazepine Hypnotics: A review of clinical benefits", ver complemento bibliográfico.

Aunque este efecto de las benzodiazepinas se tiene bien estudiado; su relación directa con las propiedades ansiolíticas no es muy clara, por lo que se piensa en la existencia de un ligando endógeno que sea ansiogénico o convulsivo y que tenga el mismo sitio de unión de las benzodiazepinas<sup>1, 13</sup>.

Además de la interacción con el GABA las benzodiazepinas pueden ejercer efectos sobre los sistemas sinápticos que se manejan con otros neurotransmisores distintos del GABA, por ejemplo se piensa que la clozapina actúa por inhibición de receptores dopaminérgicos<sup>1, 13 14</sup>.

## MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS.

La espectroscopia puede definirse como el análisis de compuestos con ayuda de radiación electromagnética de diferentes longitudes de onda; cuyos resultados se representan en gráficos denominados espectros. Los estudios espectroscópicos pueden dividirse de acuerdo al fenómeno que se presenta, en:<sup>20</sup>

- Absorción; en donde la muestra se irradia con un haz de energía de una determinada longitud de onda y la cantidad de energía que absorbe el compuesto se mide con una diferencia entre la intensidad del haz original y el transmitido. En este tipo de espectroscopia podemos encontrar; a la Resonancia Magnética Nuclear, el Ultravioleta-Visible y el Infrarrojo (aunque también existe espectroscopia de emisión infrarroja). Todos los tipos de espectroscopia de absorción siguen la relación de Bóhr que propone que para que la absorción sea posible en una especie la energía de la radiación incidente debe ser igual a la diferencia de energía entre los estados basal y excitado de la primera  $\Delta E = hc/\lambda$ .
- Emisión: en este caso se excita una partícula (átomo o molécula) de manera que al regresar a su estado de energía mínima, emiten radiación electromagnética que es la que se detecta.
- Fluorescencia: en realidad es un tipo de espectroscopia de emisión; este método se conoce junto con la fosforescencia como fotoluminiscencia porque en los dos fenómenos la excitación se lleva a cabo sólo por absorción de fotones, aunque en la última el proceso de relajación (emisión de radiación electromagnética) sea mucho más largo que en la primera, incluso puede durar algunos minutos.
- Quimioluminiscencia: se basa en la medida de la radiación emitida por un compuesto excitado que ha sido producido en una reacción química.

En química orgánica se utilizan principalmente métodos de absorción en varias regiones del espectro electromagnético, que son muy útiles en el análisis orgánico pues proporcionan información útil para dilucidar la estructura de un compuesto desconocido o comprobar la de uno ya estudiado, de manera no destructiva.

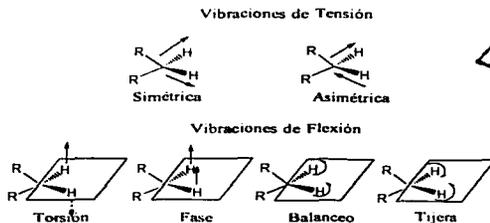
La espectrometría de masas no se considera un método espectroscópico por que en ésta no se utiliza radiación electromagnética sino que la muestra se ioniza de diferentes formas y el espectro se genera a partir de las abundancias de iones separados por su relación masa / carga, y no por absorciones de diversas longitudes de onda. Además, la espectrometría es un método en el que la muestra se destruye, lo que no quiere decir que sea menos importante en el análisis orgánico, pues con esta se obtiene la fórmula molecular del compuesto y para quienes tienen experiencia en la interpretación ofrece también información estructural del mismo.<sup>21</sup>

En conjunto con la espectrometría de masas, los métodos espectroscópicos constituyen desde hace más de 30 años la principal herramienta en el análisis orgánico estructural.

## Espectroscopia de infrarrojo.

Esta técnica analítica se basa en que los enlaces de una molécula pueden ser promovidos por absorción de radiación infrarroja desde sus estados vibracionales de menor energía hasta un estado excitado si la radiación incidente tiene la misma magnitud que la diferencia de energía entre ambos estados.

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético comprende desde los 250 hasta los  $0.8\mu\text{m}$  (entre las microondas y el ultravioleta) sin embargo, en el análisis orgánico solo se utiliza la región media ( $25\text{-}2.5\mu\text{m}$ ). Para que una molécula absorba radiación en este intervalo los enlaces entre los átomos que la forman deben poseer movimiento vibracional, este movimiento puede ser de dos tipos; de tensión, en el que se varía la distancia de enlace de manera simétrica o asimétrica, y de flexión, en donde se modifica el ángulo de enlace también de manera simétrica o asimétrica sobre el plano o fuera de él (esquema 3). Como consecuencia de estos movimientos el momento dipolar cambia, este genera a su vez un campo magnético que interacciona con el de la radiación aplicada dando como resultado la absorción de radiación infrarroja, lo que ocasiona que los estados vibracionales pasen a su estado excitado (los tipos de vibración son los mismos pero más amplios)<sup>20, 21</sup>. Es importante mencionar que moléculas que no tienen momento dipolar no absorben.



Esquema 3

En la mayor parte de los espectros solo se registran las vibraciones de tensión, pues estas son las más energéticas y fáciles de correlacionar; aunque en teoría todas las vibraciones deben apreciarse<sup>20,21, 22</sup>.

Esta técnica es útil debido a que cada grupo funcional tiene una frecuencia de vibración característica que depende de varios factores entre ellos la rigidez del enlace, la masa de los átomos y en menor medida el entorno; así enlaces más fuertes vibran más rápido y requieren mayor energía para ser excitados; al igual que los enlaces que contienen átomos que no sean muy masivos<sup>21,23,24</sup>. Así, cada grupo funcional absorbe radiación de una frecuencia determinada; las absorciones se registran en el espectro como bandas (y no

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

como señales) debido a las interacciones de la radiación con los cambios en el momento dipolar causados por los movimientos rotacionales de las moléculas.

Para correlacionar un determinado grupo funcional con una banda de absorción, se cuenta con valores teóricos de absorción calculados aplicando la ley de Hooke, considerando a los átomos como esferas de masa definida y a los enlaces como resortes; de este modo se tiene una aproximación teórica (registrada en tablas de asignación) a los valores experimentales obtenidos. Así es posible asignar las bandas considerando los factores antes mencionados; la asignación se confirma, como en otros métodos espectroscópicos usados en el análisis orgánico, comparando con un espectro ya interpretado del mismo compuesto o de uno similar.

La posición de las bandas en el espectro de infrarrojo se especifica empleando como unidad el número de onda, que es simplemente el recíproco de la longitud de onda en centímetros. El espectro de infrarrojo se divide para su estudio en tres intervalos de acuerdo a la naturaleza del enlace que absorbe en cada uno, de este modo se distingue:

- La zona ácida, en la que se observan las vibraciones correspondientes a enlaces del tipo Y-H donde Y=C, N, O.
- La zona de enlaces múltiples en donde es posible observar las vibraciones del tipo  $Y=Z$ , donde Y, Z = C, N, O
- La zona de huellas digitales que permite observar las vibraciones correspondientes a todos los enlaces de la molécula de manera más general.

Estas características le otorgan a la técnica un valor especial en cuanto al reconocimiento de grupos funcionales y permiten diferenciar rápidamente entre dos compuestos, pues es muy poco probable que ambos tengan el mismo espectro. Según la regla, cada molécula no lineal tiene 3n-6 modos de vibración, lo que le otorga una huella característica que puede reconocerse en la zona de huellas digitales del espectro<sup>20,21,22</sup>.

### **Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.**

La RMN es una técnica de espectroscopia de absorción, basada en el cambio de orientación del momento magnético que experimentan algunos núcleos cuando se someten a la combinación adecuada de un campo magnético externo ( $H_0$ ) y radiación de baja frecuencia; cuando un núcleo se encuentra en estas condiciones está en condición de resonancia<sup>23, 24</sup>.

No todos los núcleos son útiles en RMN, pues solo aquellos con número de espín igual a un medio ( $I=1/2$ ) poseen una distribución de carga uniforme (casi esférica), lo que les otorga un momento magnético ( $\mu$ ) asociado al momento angular ( $p$ ) ya existente. La relación entre éstos se muestra en la siguiente ecuación:

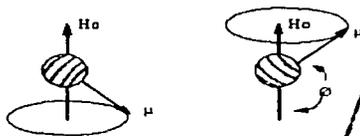
$$\mu = \gamma p$$

Donde  $\gamma$  es la relación giromagnética, característica de cada núcleo que es considerada como la medida de que tan intenso puede ser el momento magnético de un

núcleo<sup>22</sup>. Para comprender las bases de la RMN, se ha estudiado el fenómeno con mecánica clásica y cuántica, ambos enfoques son complementarios y serán revisados brevemente.

#### Tratamiento Clásico.

En éste se considera a los núcleos como pequeños imanes individuales, que al estar bajo la influencia de un campo magnético externo, se alinean en su contra con él realizando un movimiento circular alrededor de la dirección del mismo, llamado precesión de Larmor (esquema 4)<sup>22, 25</sup>.



Esquema 4.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Este movimiento ocurre con una cierta frecuencia denominada frecuencia de Larmor que es directamente proporcional a la intensidad del campo aplicado y que depende también de la relación giromagnética<sup>22, 25</sup>.

$$\nu = (\gamma H_0)/2\pi$$

Para que el momento magnético invierta su sentido, debe utilizarse radiación con una frecuencia igual o muy cercana a la de precesión; y debe hacerse incidir de manera que su componente magnética sea perpendicular a  $H_0$ , de este modo hay interacción entre los campos, el núcleo absorbe radiación y se dice que entra en resonancia.

#### Tratamiento Cuántico.

Cualquier espectroscopía de absorción requiere, la excitación de una especie por absorción de radiación desde su estado basal hacia otro (u otros) de mayor energía es decir los estados excitados; y para que esta absorción sea efectiva debe existir un exceso en la población del estado de menor energía

En RMN, pueden definirse dos estados cuánticos magnéticos, en ausencia de un campo externo éstos poseen la misma energía y la población es la misma en ambos<sup>20, 25</sup>. No obstante cuando se les aplica un campo magnético, los estados difieren en energía, el de menor energía ( $\alpha$ ), es aquel en el que el momento magnético está alineado a favor del campo aplicado, y el de mayor energía ( $\beta$ ) corresponde a la alineación en contra del mismo. En estas condiciones y de acuerdo con la distribución de Boltzmann la población de núcleos en cada estado es diferente, con un ligero exceso en el estado alfa, de este modo es posible

una absorción neta de radiación que a la larga iguala las poblaciones en ambos estados. Esta diferencia de población es responsable solo del mantenimiento de la señal mas no de la intensidad de la misma, posteriormente la energía absorbida se disipa por interacciones del núcleo con el resto de la molécula (relajación) y las poblaciones vuelven a su estado inicial.

Para poder inducir transiciones entre los estados, la frecuencia de la radiación debe satisfacer la condición de Bohr, es decir, que debe ser equivalente a la diferencia de energía que hay entre los estados, si esto ocurre, el núcleo pasa del estado alfa hacia el beta, y se encuentra en condición de resonancia<sup>20,23,26</sup>.

La RMN nos permite diferenciar entre varios núcleos porque no todos ellos absorben a la misma frecuencia para entrar en resonancia aunque sean del mismo elemento. Esto se debe a que se encuentran rodeados por electrones y por otros núcleos con características diferentes, que producen campos inducidos aislados, corrientes anulares y efectos inductivos, dando origen a los fenómenos de protección y desprotección magnética, de manera específica para cada núcleo.

#### El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

En el espectro de RMN se grafica un solo eje generalmente en la escala delta, que utiliza unidades denominadas partes por millón, sobre el cual aparecen las señales de absorción de los núcleos y en la que el campo aplicado aumenta de izquierda a derecha<sup>20, 23,24</sup>. Para asignar correctamente estas señales deben tomarse en cuenta los siguientes parámetros:

- Desplazamiento Químico ( $\delta$ ).

Se refiere a la posición relativa de la señal con respecto al cero arbitrario establecido por la señal de resonancia del tetrametilsilano<sup>23,24</sup>. El desplazamiento de una señal depende del entorno del núcleo que da origen a la misma, así para un núcleo protegido electrónicamente, el desplazamiento será pequeño (campo alto), mientras que un núcleo desprotegido tendrá un desplazamiento mayor (a campo bajo). Este parámetro nos dice cuantos núcleos diferentes tiene la molécula, sobre la base de las diferentes absorciones.

- Multiplicidad de las señales.

Las señales no se presentan siempre en forma singular, sino que en la mayoría de los casos aparecen como señales múltiples; la multiplicidad es el resultado del acoplamiento del momento magnético del núcleo estudiado con los momentos magnéticos de sus vecinos y se conoce como desdoblamiento espín-espín. El acoplamiento puede efectuarse con núcleos que estén a dos o tres enlaces en un sistema  $sp^3$ , y en sistemas aromáticos pueden observarse acoplamientos significativos hasta a cuatro enlaces de distancia.

La multiplicidad de una señal está en función del número de núcleos acoplados al núcleo estudiado, de acuerdo a la siguiente regla<sup>21,22,23</sup>

$$2nI+1 \text{ como } I = \frac{1}{2} \dots n + 1$$

Para el caso de hidrógeno  $n$  representa al número de hidrógenos adyacentes al núcleo de hidrógeno estudiado. En RMN de carbono " $n$ " representa a los núcleos de hidrógenos enlazados directamente al núcleo de carbono estudiado. Con la multiplicidad puede asignarse una señal a un núcleo de acuerdo con el ambiente del mismo.

- Intensidad de las señales.

La intensidad de una señal con respecto a se relaciona de manera directa con el número de núcleos que le dan origen, así es posible hacer una aproximación al número de núcleos del mismo tipo que dan origen a una señal intensa integrando el área bajo la curva. Esto es especialmente útil en RMN de hidrógeno, por la exactitud de la aproximación, pero en carbono casi no se utiliza<sup>21,22</sup>.

### **Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones.**

Es preciso aclarar que el término dimensión no hace referencia a ejes cartesianos, sino a que toda la información está contenida en un solo eje de frecuencia. En los experimentos bidimensionales la información se ofrece en un plano de contornos, similar a los planos geográficos, que se grafica a lo largo de dos ejes de frecuencia dispuestos en forma perpendicular. En estos planos, cada contorno representa la correlación entre los núcleos de un eje con los de otro, generalmente las correlaciones indican acoplamientos escalares o dipolares entre espines y la intensidad del contorno representa la fuerza del acoplamiento. Dependiendo de la naturaleza del experimento encontramos:

#### **COSY (Chemical Shift Correlation Spectroscopy) .**

En esta técnica se muestran las correlaciones entre espines que tienen acoplamiento escalar, en núcleos de hidrógeno que son vecinales o geminales. En el espectro la información valiosa se ofrece en los contornos de intersección que son aquellos que se encuentran fuera de una línea diagonal (picos diagonales) que generalmente va del extremo superior derecho al inferior izquierdo. Para saber que núcleos se acoplan con otros, se traza una línea horizontal desde la mitad de una señal en el eje vertical de frecuencia, esta debe atravesar por la mitad al menos uno de los contornos de intersección, luego interceptar algún contorno sobre la diagonal y en ese punto, una línea vertical debe atravesar a otro contorno de intersección con el cual el primero correlaciona, es decir, está acoplado.

#### **NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)**

Este experimento ofrece como el COSY información sobre los acoplamientos H-H, sin embargo, la base del estudio es el efecto nuclear Overhauser, que se puede explicar como un acoplamiento espacial entre núcleos cercanos. Los datos se despliegan en la misma forma que en el COSY y se interpretan del mismo modo. Esta técnica se utiliza para determinar la geometría y estereoquímica de moléculas

### **HETCOR (Heteronuclear Chemical Shift Correlation Spectroscopy).**

Este experimento se denomina así por las siglas de espectroscopia de correlación heteronuclear; y en él se observan las correlaciones a un enlace, entre núcleos de carbono e hidrógeno que están acoplados magnéticamente. El HETCOR permite asignar señales a núcleos de carbono mediante un mapa de contornos, que en el eje vertical contiene el espectro de una dimensión de  $^1\text{H}$  y el horizontal contienen el de  $^{13}\text{C}$ . En este experimento los picos diagonales no aparecen y la correlación es directa sobre el contorno de intersección.

### **HMBC (Heteronuclear Múltiple Bond Correlation)**

Es un experimento diseñado para detectar acoplamientos escalares C-H a larga distancia, dos y tres enlaces (en algunos casos más). Este experimento es importante en el análisis de moléculas complicadas para distinguir entre varios núcleos que pueden parecer iguales, o para asignar carbonos cuaternarios que no se toman en cuenta en el HETCOR.

### **APT (Attached Proton Test)**

Aunque estos experimentos no son en dos dimensiones, sirven para distinguir entre diferentes tipos de carbono, en estos espectros las señales de cada carbono aparecen en fases, generalmente los metilos y carbonos cuaternarios aparecen como positivos, mientras que los metinos y metilenos ofrecen señales negativas.

## Espectrometría de Masas (EM).

La espectrometría de masas no es un método espectroscópico debido a que no tiene que ver con los fenómenos de absorción o emisión de energía radiante. Ofrece información sobre el peso molecular de un compuesto con la que es posible proponer la fórmula molecular y para quien tiene experiencia en el análisis, también ofrece información sobre la estructura del compuesto.

La base de la EM es la ionización y fragmentación de un compuesto por diferentes medios, el más utilizado por su bajo costo y la información estructural que ofrece es el impacto electrónico (EI)<sup>21</sup>. En este método el compuesto es colocado en una cámara a baja presión y una temperatura de hasta 300°C para vaporizarlo, cuando se tiene un flujo de vapor del mismo se le hace incidir un haz de electrones de alta energía (25–80eV), esto provoca en principio que uno de los electrones de valencia del compuesto sea expulsado para formar un ion molecular<sup>26</sup>.



Este ion molecular puede también romperse por acción de los mismos electrones y dar lugar a fragmentos menores positivamente cargados como los cationes ( $R^+$ ) o los cationes radicales ( $R^{+\cdot}$ ), que pueden o no fragmentarse otra vez<sup>23</sup>.

Para producir el espectro los iones se aceleran, se separan generalmente por deflexión magnética basándose en su relación masa/carga, variando el campo magnético, y eventualmente pasan al detector. Debido a que la mayoría de los iones son especies monocargadas la separación de los iones depende casi exclusivamente de la masa molecular del fragmento.

En el espectro se muestran los valores de masa/carga de cada fragmento contra los valores de abundancia relativa de los mismos, en una gráfica de barras. Al interpretar deben tenerse en cuenta los siguientes parámetros:

- Ion molecular: Es el ion del que se derivan todos los demás iones en el espectro, además, es al que corresponde la masa molecular, pues se forma por la pérdida de un solo electrón en la molécula.
- Abundancia Relativa: La abundancia o intensidad de un pico de  $m/z$  determinada, depende del número de iones con esa masa en particular que lleguen al detector, se determina en función del pico base.
- Pico base: es el pico más intenso, se le normaliza en una abundancia del 100%, y en relación con este pico se asignan las abundancias a los demás picos.
- Contribución isotópica: Es la contribución en masa que hacen los isótopos más pesados a la masa del ion molecular, el resultado son picos con una  $m/z$  mayor a la del mismo, estos se representan de acuerdo a la contribución que hacen en umas, es decir, si contribuyen en una unidad de masa se denotan como  $M +1$  y así sucesivamente<sup>23</sup>.

La abundancia relativa de un pico generado por contribución isotópica, depende del número de átomos que contribuyan y de la abundancia natural de los isótopos de estos átomos, por ejemplo el cloro tiene dos isótopos  $^{35}\text{Cl}$  y el  $^{37}\text{Cl}$  con abundancias respectivas de 75.77 y 24.23. Así, la relación es de 3.1262 átomos del isótopo  $^{35}\text{Cl}$

por cada uno de  $^{37}\text{Cl}$ , por lo tanto por cada 100 moléculas que contengan  $^{35}\text{Cl}$  solo 32 tendrán  $^{37}\text{Cl}$ , lo que se refleja en la intensidad del pico  $M + 2$  la cual es aproximadamente el 32% de la del ion molecular.

- Patrón de Fragmentación: Es la representación de la forma en que se origina cada uno los fragmentos más representativos de un compuesto, en algunos casos incluye la descripción de las rutas de fragmentación.
- Tipos de ruptura: Para proponer correctamente el patrón, deben tenerse en cuenta además del tipo de entidad cargada (catión radical o catión), el tipo de ruptura de la misma. La ruptura homolítica involucra el movimiento de electrones por separado, mientras que en la ruptura heterolítica involucra el movimiento de pares de electrones. En general se dice que un catión radical pueden presentar los dos tipo de ruptura, mientras que para los cationes la ruptura homolítica es energéticamente desfavorable<sup>22</sup>.

#### Spectrometría de Masas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID).

Estos son experimentos que ofrecen información adicional sobre la fórmula molecular y el patrón de fragmentación respectivamente. La espectrometría de alta resolución, se basa en etapas adicionales de enfoque del haz electrónico sobre la muestra con lo que se obtienen un haz muy preciso que detecta la masa con una exactitud de 0.0001 uma, una vez calculada la masa exacta, el integrador del espectrómetro busca en una base de datos a que composición elemental puede pertenecer esa masa exacta<sup>21,23</sup>.

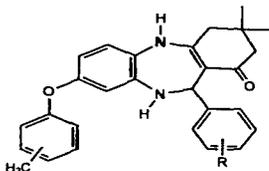
De este modo es posible diferenciar entre iones que poseen el mismo peso molecular aproximado, pero que en realidad tienen masas exactas distintas como el propano ( $\text{C}_3\text{H}_8$ ), el acetaldehído ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ) y el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ).

Una de las herramientas para proponer el patrón de fragmentación es el CID (del inglés Collision Induced Dissociation), esta técnica consiste en seleccionar un ion con una  $m/z$  determinada, obtenido en una primera cámara de ionización, una vez seleccionado se le somete a un segundo proceso de fragmentación en otra cámara, en donde se le hace chocar con partículas de alta energía (generalmente gases inertes)<sup>21</sup>. Después se registran los iones a los que da origen el ion seleccionado, de este modo se puede confirmar un patrón de fragmentación en particular o se puede proponer uno. El método también se utiliza para distinguir entre isómeros, pues casi siempre poseen patrones distintos<sup>21</sup>.

## OBJETIVOS.

### Objetivo General de la Tesis.

Desarrollar experimentalmente una nueva ruta de síntesis para la obtención de una serie de doce nuevos derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o- p- metil)fenoxi] -11- [(o-, p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona. (R= -CH<sub>3</sub>, -Cl, -Br) aplicando los conocimientos habilidades y destrezas relacionados con el trabajo



### Objetivos Particulares.

- I. Caracterizar por métodos espectroscópicos y espectrométricos (RMN H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>, IR y EM) cada uno de los derivados obtenidos.
- II. Proponer con base en los estudios de espectrometría de masas de alta resolución y Disociación Inducida por Colisión un patrón general de fragmentación y los mecanismos por los que pueden obtenerse los fragmentos más representativos.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL.

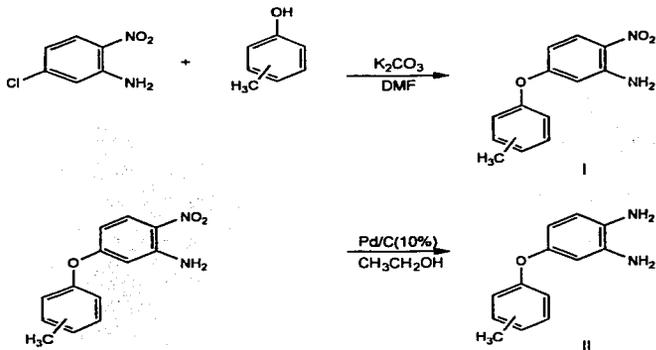
### Ruta de síntesis.

Para obtener el intermediario (I), se efectúa la sustitución nucleofílica aromática del cloro de la posición 5 en la 5-cloro-2-nitroanilina por el fenol sustituido adecuadamente. Esta reacción es muy favorecida ya que la 5-cloro-2-nitroanilina se encuentra activada por el grupo nitro.

El segundo intermediario (II) se obtiene mediante una reducción del grupo nitro del compuesto (I); esta se llevó a cabo por hidrogenación utilizando como catalizador paladio soportado en carbono al 10%.

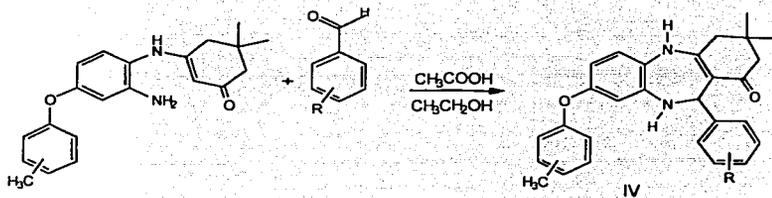
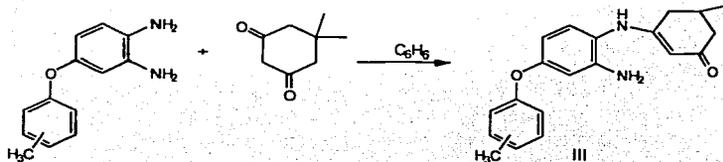
En el tercer paso el compuesto (II) se condensa con la dimedona liberando agua y formando el producto (III), el cual se condensa nuevamente en una reacción de ciclización con el aldehído correspondiente, para obtener el producto final (IV).

### Ruta General de Síntesis



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Ruta General de Síntesis (Continuación).



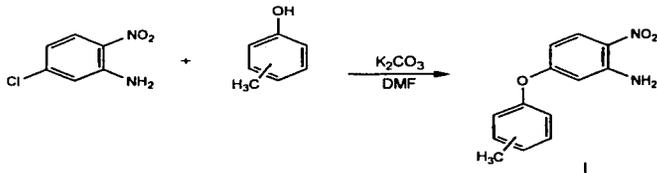
## Procedimiento.

La síntesis de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-, p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona se llevó cabo en cuatro pasos.

### Paso 1.

#### Obtención de 5-[(o-; p-metil)fenoxi]-2-nitroanilina (I)

En un matraz bola de dos bocas de 100ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento se colocaron  $12.4 \times 10^{-3}$  mol del correspondiente (o-; p-metil)fenol,  $12.4 \times 10^{-3}$  mol de 5-cloro-2-nitroanilina y  $1.24 \times 10^{-3}$  mol de carbonato de potasio anhidro disuelto en 20 ml de N, N -dimetilformamida anhidra, se calentó hasta temperatura de reflujo, 10 minutos después de haber alcanzado el reflujo se adicionaron 20 ml más de DMF y se dejó a esa temperatura durante 5 horas más. La reacción fue confirmada con ayuda de la cromatografía en capa fina. Transcurrido este tiempo se retiró el calentamiento y se enfrió exteriormente con baño de hielo, se adicionaron 30 ml de agua helada para obtener un precipitado de color amarillo, que fue recuperado después por filtración a vacío, este precipitado corresponde al producto I que se obtiene como un sólido amarillo puro con un rendimiento de entre 90 y 93%.

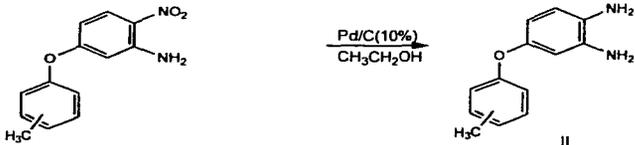


### Paso 2.

#### Obtención de compuestos 4-[(o-; p-metil)fenoxi]-1,2-fenilendiamina

En el dispositivo de hidrogenación se colocó una suspensión de 160 mg de Pd/C al 10% en etanol anhidro y se prehidrogenó durante 50 minutos a 60 lb/plg<sup>2</sup>. Mientras tanto se tomaron 0.003 mol de la correspondiente 5-[(o-; p-metil)fenoxi]-2-nitroanilina, se disolvieron en la mínima cantidad de etanol anhidro. Concluida la prehidrogenación del catalizador, se retiró la botella del hidrogenador y cuidadosamente se adicionó la disolución a hidrogenar, la botella se colocó una vez más en el hidrogenador y se dejó reaccionando con agitación durante 24 horas para lograr la reducción del grupo nitro. La reacción fue confirmada por

medio de cromatografía en capa fina. Concluido el tiempo de hidrogenación se filtró la suspensión sobre celita para remover el catalizador y el filtrado se concentró por destilación a presión reducida con agitación magnética. El producto obtenido se secó al alto vacío durante 5 horas, y se obtuvo el producto II puro y con un rendimiento del 90 al 95%.

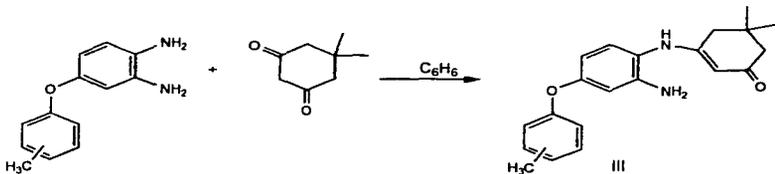


### Paso 3.

Obtención de la 3-{4-[(o; p-metil)fenoxi]-1,2-fenilendiamina}-5,5-dimetilciclohexanona (III).

En un matraz de dos bocas de 100 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, una trampa de Dean-Stark y agitación magnética, se colocaron 0.01 mol de dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona) y 0.01 mol de 4-[(o; p-metil)fenoxi]-1,2-fenilendiamina, en 20 ml de benceno a reflujo durante 24 hrs.

Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad (a presión reducida), el producto obtenido III puede obtenerse con pequeñas cantidades de impurezas y con un rendimiento del 70 al 75%.

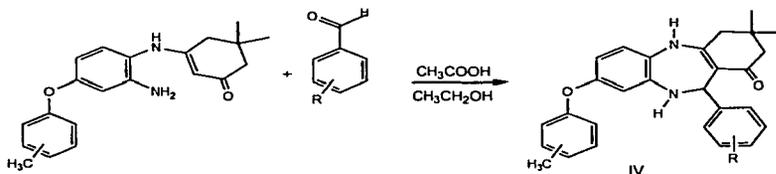


### Paso 4.

Obtención de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o; p-metil)fenoxi]-11-[(o; p- R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona (IV).

En un matraz de dos bocas de 50ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética y calentamiento se colocaron 0.0003mol de la correspondiente 3-{4-

[(*o*-; *p*-metil)fenoxi]-1,2-fenilendiamina)-5,5-dimetilciclohexanona y 0.003mol del compuesto (*o*-; *p*-)-R<sub>1</sub>-aldehído, en 10ml de etanol y 0.5ml de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se dejó en reflujo durante un intervalo de entre dos y cuatro horas; se efectuó un seguimiento por cromatografía en capa fina al termino del reflujo se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, las características de los compuestos obtenidos se muestran en la sección de resultados.



Este producto se purificó dependiendo el caso por cromatografía preparativa o en columna con un sistema de elusión de polaridad variable. Compuesto de acetato de etilo y hexano. Una vez obtenidos los compuestos se llevaron a cabo sus estudios espectroscópicos (RMN e IR) y espectrometría de masas para caracterizarlos. Las pruebas farmacobiológicas se realizarán en la jefatura de la sección de Farmacología de la Facultad de Química, UNAM, bajo la dirección de jefe de sección. Las características de cada derivado se muestran en la sección de resultados.

## RESULTADOS.

### Características físicas y rendimientos de los derivados obtenidos.

Todos los productos finales IV resultaron ser sólidos con puntos de fusión bien definidos en intervalos de hasta y color variable del amarillo claro al café claro. Los rendimientos varían desde el 54% hasta el 75%. En la tabla se muestran con detalle las características de cada uno de los compuestos finales obtenidos.

Tabla 1. Rendimientos y características físicas de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)/fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

Posición del CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Peso Molecular	Punto de Fusión	Rendimiento	Apariencia
orto	o-CH <sub>3</sub>	438g/mol	135-136°C	70%	Sólido Naranja
orto	p-CH <sub>3</sub>	438g/mol	240°C	70%	Sólido Naranja
orto	o-Cl	458g/mol	105-107°C	75%	Sólido Naranja
orto	p-Cl	458g/mol	220-222°C	70%	Sólido Amarillo
orto	o-Br	502g/mol	72-74 °C	60%	Sólido Naranja
orto	p-Br	502g/mol	208-210 °C	73%	Sólido Beige
para	o-CH <sub>3</sub>	438g/mol	102-104°C	51%	Sólido Amarillo
para	p-CH <sub>3</sub>	438g/mol	46-49°C	54%	Sólido Amarillo
para	o-Cl	458g/mol	42-44 °C	70%	Sólido Amarillo
para	p-Cl	458g/mol	77-88°C	54%	Sólido Naranja
para	o-Br	502g/mol	98-101°C	68%	Sólido Naranja
para	p-Br	502g/mol	172 °C	52%	Sólido Café

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y por espectrometría de masas. En las siguientes tablas, se muestra solo el resultado de la interpretación de dichos espectros para cada uno de los derivados; en la sección de análisis se discute la interpretación de estos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### Espectroscopia de Infrarrojo.

Los estudios de infrarrojo se llevaron a cabo en disolución de cloroformo como disolvente para tratar la muestra. Los resultados se muestran en la tabla correspondiente.

Tabla 2. Bandas de absorción características (en números de onda) de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

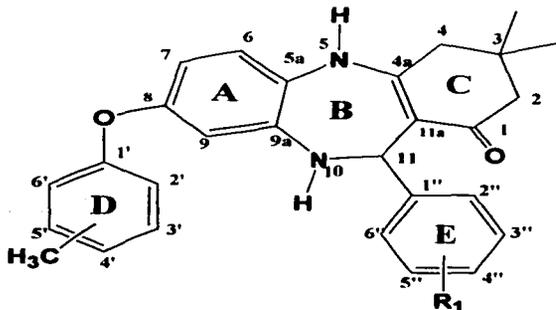
									$\sqrt{\text{cm}^{-1}}$
CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	N-H	=C-H	C-H	C=O	C=C	C-N	C-O	
orto	o-CH <sub>3</sub>	3415	3052	2962	1619	1523	1369	1187	
							1264	1113	
orto	p-CH <sub>3</sub>	3301	3045	2956	1600	1513	1376	1185	
							1263	1114	
orto	o-Cl	3299	3063	2956	1620	1513	1376	1186	
							1265	1113	
orto	p-Cl	3301	3060	2950	1585	1530	1377	1185	
							1264	1114	
orto	o-Br	3413	3070	2963	1700	1522	1371	1185	
							1266		
orto	p-Br	3413	3047	2962	1618	1524	1369	1185	
							1266	1112	
para	o-CH <sub>3</sub>	3414	3045	2961	1617	1524	1369	1171	
							1263	1016	
para	p-CH <sub>3</sub>	3415	3049	2962	1618	1525	1369	1172	
							1264	1016	
para	p-Cl	3413	3039	2963	1618	1525	1369	1173	
							1266	1016	
para	o-Br	3413	3040	2962	1619	1522	1369	1172	
							1264	1023	
para	p-Br	3413	3032	2962	1618	1525	1369	1173	
							1266	1012	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se llevaron a cabo utilizando  $\text{CDCl}_3$  y dimetilsulfóxido como disolventes. La asignación correcta de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fue comprobada con la ayuda de los experimentos bidimensionales de RMN; COSY y NOESY para  $^1\text{H}$ , y HETCOR, FLOCK Y APT para  $^{13}\text{C}$ .

Estructura numerada para las tablas 3 y 4 de RMN de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)enoxi]-11-[(o-; p- $\text{R}_1$ )fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.



$\text{R}_1 = [\text{o-}; \text{p} (-\text{CH}_3, -\text{Cl}, -\text{Br})]$

**Tabla 3.**

Desplazamientos químicos en partes por millón y constantes de acoplamiento en Hertz para los espectros de RMN <sup>1</sup>H, de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl
H <sub>2a</sub> ; H <sub>2b</sub> (d)	δ 2.28; 2.18 J = 16.4	δ 2.31; 2.22 J = 16.5	δ 2.32; 2.23 J 16.2=	δ 2.31; 2.22 J = 16.5
H <sub>4a</sub> ; H <sub>4b</sub> (d)	δ 2.56; 2.43 J = 15.8	δ 2.57; 2.40 J = 15.6	δ 2.61; 2.50 J = 15.9	δ 2.58; 2.42 J = 16.2
N-H (b)	δ 7.0	δ 6.53	δ 6.88	δ 6.45
H <sub>6</sub> (d)	δ 6.72 J = 8.6	δ 6.66 J = 8.7	δ 6.67 J = 8.7	δ 6.68 J = 8.7
H <sub>7</sub> (dd)	δ 6.27 J = 2.6; 8.6	δ 6.32 J = 2.7; 8.7	δ 6.26 J = 2.3; 8.8	δ 6.36 J = 2.4; 8.8
H <sub>9</sub> (d)	δ 5.88 J = 2.6	δ 5.96 J = 2.4	δ 6.01 J = 2.4	δ 5.94 J = 2.7
H <sub>11</sub> (s)	δ 6.11	δ 5.86	δ 6.21	δ 5.85
H <sub>2</sub> (dq)	δ 7.06 J = 1.2; 7.2	δ 7.16 J = 1.2; 6.3	δ 7.16 J = 1.5; 6.5	δ 7.17 J = 1.2; 7.5
H <sub>4</sub> (dq)	δ 6.96 J = 1.4; 6.2	δ 6.99 J = 1.5; 7.3	δ 7.01 J = 1.2; 6.6	δ 7.0 J = 1.2; 6.6
H <sub>6</sub> (dq)	δ 7.05 J = 2.1; 6.3	δ 7.06 J = 1.5; 7.4	δ 7.02 J = 1.2; 7.8	δ 7.11 J = 1.2; 6.6
H <sub>8</sub> (dq)	δ 6.43 J = 1.5; 7.8	δ 6.57 J = 1.2; 8.1	δ 6.43 J = 1.0; 7.8	δ 6.58 J = 1.2; 7.8
H <sub>7</sub> (dq)	δ 7.14 J = 1.7; 6.6	-	δ 7.27 J = 1.2; 6.6	-
H <sub>9</sub> (dq)	δ 6.98 J = 1.5; 6.2	-	δ 7.03 J = 1.5; 7.3	-
H <sub>5</sub> (dq)	δ 6.81 J = 1.0; 7.2	-	δ 6.0 J = 1.2; 7.8	-
H <sub>3</sub> (dq)	δ 6.64 J = 1.1; 7.7	-	δ 6.78 J = 1.3; 7.6	-
H <sub>2'</sub> , H <sub>6'</sub> (AA'BB')	-	δ 6.92 (s)	-	δ 7.10 J = 8.7
H <sub>3'</sub> , H <sub>5'</sub> (AA'BB')	-	δ 6.92 (s)	-	δ 6.96 J = 8.7
C <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s)(s)	δ 1.11; 1.05	δ 1.13; 1.08	δ 1.15; 1.12	δ 1.14; 1.08
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	δ 2.05	δ 2.08	δ 2.04	δ 2.08
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	δ 2.50	-	-	-
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	-
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	-	δ 2.22	-	-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 3 (Continuación).**

Desplazamientos químicos en partes por millón de RMN <sup>1</sup>H de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxil]-11-[(o-; p-R);fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub>	o-CH <sub>3</sub> o-Br	o-CH <sub>3</sub> p-Br	p-CH <sub>3</sub> o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub> p-CH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> ; H <sub>2b</sub> (d)	δ 2.30; 2.21 J = 16.5	δ 2.29; 2.20 J = 16.4	δ 2.31; 2.19 J = 16.2	δ 2.30; 2.21 J = 16.2
H <sub>4a</sub> ; H <sub>4b</sub> (d)	δ 2.62; 2.51 J = 15.3	δ 2.58; 2.49 J = 16.0	δ 2.54; 2.48 J = 16.2	δ 2.57; 2.42 J = 15.9
N-H (b)	δ 6.78	δ 7.76	δ 6.75	δ 6.75
H <sub>6</sub> (d)	δ 6.72 J = 8.1	δ 6.9 J = 8.4	δ 6.81 J = 7.8	δ 6.72 J = 8.8
H <sub>7</sub> (dd)	δ 6.26 J = 8.1	δ 6.37 J = 2.5; 8.73	δ 6.39 J = 2.4; 8.7	δ 6.38 J = 2.5; 8.6
H <sub>9</sub> (d)	δ 6.01 J = 2.4	δ 5.60 J = 2.8	δ 6.00 J = 2.1	δ 6.08 J = 2.5
H <sub>11</sub> (s)	δ 6.14	δ 5.9	δ 6.14	δ 5.88
H <sub>1</sub> (dd)	δ 7.15 J = 1.5; 7.2	δ 7.18 J = 1.5; 7.5	-	-
H <sub>2</sub> (dd)	δ 6.97 J = 1.8; 7.2	δ 7.0 J = 1.5; 7.4	-	-
H <sub>3</sub> (dd)	δ 7.03 J = 2.1; 7.5	δ 7.14 J = 1.8; 7.5	-	-
H <sub>4</sub> (dd)	δ 6.43 J = 1.8; 7.8	δ 6.64 J = 1.5; 7.5	-	-
H <sub>5</sub> (dd)	δ 7.44 J = 1.5; 6.6	-	δ 7.08 J = 1.6; 8.1	-
H <sub>6</sub> (dd)	6.91 J = 1.8; 6.6	-	δ 6.99 J = 1.5; 6.2	-
H <sub>7</sub> (dd)	δ 6.94 J = 1.8; 6.3	-	δ 6.82 J = 1.6; 7.6	-
H <sub>8</sub> (dd)	δ 6.77 J = 1.8; 6.8	-	δ 6.90 J = 1.3; 7.6	-
H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> (AA'BB')	-	-	δ 7.01 J = 7.95	δ 7.03 J = 8.8
H <sub>3</sub> , H <sub>9</sub> (AA'BB')	-	-	δ 6.55 J = 8.4	δ 6.64 J = 8.8
H <sub>2</sub> ', H <sub>6</sub> ' (AA'BB')	-	δ 7.24 J = 8.4	-	δ 6.93 (s)
H <sub>3</sub> ', H <sub>9</sub> ' (AA'BB')	-	δ 6.93 J = 9.4	-	δ 6.93 (s)
C <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s)(s)	δ 1.12; 1.09	δ 1.13; 1.07	δ 1.13; 1.01	δ 1.13; 1.08
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	δ 2.03	δ 2.08	-	-
C <sub>2</sub> '-CH <sub>3</sub> (s)	-	-	δ 2.51	-
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	δ 2.23
C <sub>4</sub> '-CH <sub>3</sub> (s)	-	-	δ 2.28	δ 2.29

**Tabla 3 (Continuación).**

Desplazamientos químicos en partes por millón de RMN <sup>1</sup>H de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub>	p-CH <sub>3</sub> o-Cl	p-CH <sub>3</sub> p-Cl	p-CH <sub>3</sub> o-Br	p-CH <sub>3</sub> p-Br
H <sub>2a</sub> ; H <sub>2b</sub> (d)	δ 2.22; 2.31 J = 16.4	δ 2.30; 2.20 J = 16.1	δ 2.34; 2.22 J = 16.5	δ 2.30; 2.21 J = 16.5
H <sub>4a</sub> ; H <sub>4b</sub> (d)	δ 2.64; 2.57 J = 16.2	δ 2.56; 2.41 J = 15.6	δ 2.62; 2.60 J = 15.9	δ 2.68; 2.43 J = 15.9
N-H(b)	δ	δ 6.5	δ 6.8	δ 6.58
H <sub>6</sub> (d)	δ 6.82 J = 8.7	δ 6.71 J = 8.5	δ 6.71 J = 8.7	δ 6.71 J = 8.7
H <sub>7</sub> (dd)	δ 6.33 J = 2.7; 8.4	δ 6.39 J = 2.5; 8.6	δ 6.34 J = 2.5; 8.5	δ 6.40 J = 2.6; 8.8
H <sub>9</sub> (d)	δ 6.11 J = 2.7	δ 6.05 J = 2.6	δ 6.12 J = 2.4	δ 6.05 J = 2.4
H <sub>11</sub>	δ 6.208	δ 5.87	δ 6.16	δ 5.84
H <sub>12</sub>	δ 7.28 J = 1.5; 7.2	-	δ 7.47 J = 2.7; 6.2	-
H <sub>13</sub>	δ 7.04 J = 1.8; 7.7	-	δ 6.96 J = 1.2; 6.3	-
H <sub>14</sub>	δ 6.92 J = 1.2; 7.5	-	δ 6.55 J = 1.2; 6.3	-
H <sub>15</sub>	δ 6.77 J = 7.5	-	δ 6.78 J = 2.1; 7.8	-
H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> (AA'BB')	δ 7.02 J = 9.1	δ 7.06 J = 8.5	δ 7.26 (s)	δ 7.07 J = 8.4
H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> (AA'BB')	δ 6.66 J = 8.4	δ 6.63 J = 8.5	δ 7.26 (s)	δ 6.64 J = 8.4
H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> (AA'BB')	-	δ 7.1 J = 8.5	-	δ 7.25 J = 8.4
H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> (AA'BB')	-	δ 6.96 J = 8.5	-	δ 6.91 J = 8.4
C <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	δ 1.14; 1.12	δ 1.12; 1.06	δ 1.15; 1.12	δ 1.13; 1.07
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	δ 2.29	δ 2.30	δ 2.29	δ 2.30

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 4.**

Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN <sup>13</sup>C de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl
C <sub>1</sub>	193.8	193.6	193.6	193.7
C <sub>2</sub>	49.8	49.7	49.7	49.7
C <sub>3</sub>	32.3	32.3	32.3	32.3
C <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.6; 27.9	28.7; 27.8	28.52; 28.2	28.6; 27.9
C <sub>4</sub>	46.1	46.4	46.1	46.5
C <sub>4a</sub>	153.8	153.0	153.8	153.1
C <sub>5a</sub>	127.3	126.5	127.1	126.4
C <sub>6</sub>	120.9	120.9	120.9	121.0
C <sub>7</sub>	111.5	111.0	111.6	111.3
C <sub>8</sub>	153.6	153.7	154.7	154.2
C <sub>9</sub>	111.0	110.9	111.0	110.9
C <sub>9a</sub>	138.5	138.8	138.9	138.4
C <sub>11</sub>	55.4	57.8	56.1	57.6
C <sub>11a</sub>	110.9	118.5	109.2	110.5
C <sub>1'</sub>	155.0	154.9	154.9	154.8
C <sub>2'</sub>	129.0	140.7	129.1	129.4
C <sub>3'</sub>	130.5	131.3	131.2	131.4
C <sub>4'</sub>	123.2	123.5	123.4	123.7
C <sub>5'</sub>	126.8	126.8	128.1	127.0
C <sub>6'</sub>	118.2	118.6	118.3	118.9
C <sub>11''</sub>	141.2	135.9	133.5	132.3
C <sub>2''</sub>	135.1	128.8	139.9	128.4
C <sub>3''</sub>	131.2	127.0	129.6	128.3
C <sub>4''</sub>	126.7	129.2	126.8	142.2
C <sub>5''</sub>	125.2	127.0	126.1	128.3
C <sub>6''</sub>	125.7	128.8	127.6	128.4
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	16.0	16.0	16.0	16.0
C <sub>2'</sub> -CH <sub>3</sub>	19.5	-	-	-
C <sub>4'</sub> -CH <sub>3</sub>	-	20.9	-	-
C <sub>4''</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 4. Continuación.**

Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN <sup>13</sup>C de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	o-Br	p-Br	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>
C <sub>1</sub>	193.2	193.3	193.6	193.7
C <sub>2</sub>	49.7	49.6	49.6	49.7
C <sub>3</sub>	32.3	32.0	32.4	32.3
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.4; 28.2	28.6; 27.6	28.6; 27.8	28.8; 27.8
C <sub>4</sub>	46.2	45.4	46.2	46.3
C <sub>4a</sub>	154.7	154.8	153.8	153.2
C <sub>5a</sub>	127.0	127.0	127.8	127.0
C <sub>6</sub>	121.0	121.6	121.1	121.0
C <sub>7</sub>	111.6	111.6	111.9	112.2
C <sub>8</sub>	154.0	153.6	153.3	153.3
C <sub>9</sub>	111.1	110.9	111.34	111.0
C <sub>9a</sub>	138.8	137.7	138.6	138.5
C <sub>11</sub>	58.3	57.6	55.5	57.8
C <sub>11a</sub>	109.5	109.4	110.9	111.0
C <sub>1'</sub>	154.9	154.2	155.3	155.3
C <sub>2'</sub>	129.1	129.1	130.2	130.0
C <sub>3'</sub>	131.3	131.2	117.7	118.0
C <sub>4'</sub>	123.5	123.34	129.9	132.3
C <sub>5'</sub>	126.7	126.9	117.7	118.0
C <sub>6'</sub>	118.4	118.5	130.2	130.0
C <sub>7''</sub>	129.1	129.1	130.4	136.0
C <sub>2''</sub>	141.4	128.9	135.5	127.0
C <sub>3''</sub>	132.9	130.9	132.2	128.8
C <sub>4''</sub>	128.4	142.4	126.9	140.5
C <sub>5''</sub>	126.8	130.9	125.4	128.8
C <sub>6''</sub>	127.7	128.90	125.8	127.0
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	16.0	15.9	-	-
C <sub>2'</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	19.6	-
C <sub>4'</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	20.58	21.0
C <sub>4''</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	20.6

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 4. Continuación**

Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN <sup>13</sup>C de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	o-Cl	p-Cl	o-Br	p-Br
C <sub>1</sub>	192.7	193.8	193.6	193.8
C <sub>2</sub>	49.2	49.7	49.7	49.7
C <sub>3</sub>	32.3	32.3	32.4	32.3
C <sub>3</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.4; 28.1	28.7; 27.8	28.5; 28.2	27.9; 28.6
C <sub>4</sub>	46.0	46.2	46.3	46.4
C <sub>4a</sub>	156.0	153.5	153.4	153.3
C <sub>5a</sub>	126.8	126.9	127.4	126.8
C <sub>6</sub>	122.0	121.4	120.9	121.1
C <sub>7</sub>	112.7	112.4	112.7	112.4
C <sub>8</sub>	153.7	153.7	154.4	153.8
C <sub>9</sub>	112.0	112.1	112.3	112.1
C <sub>9a</sub>	139.7	138.3	138.7	138.3
C <sub>11</sub>	56.1	57.6	58.3	57.7
C <sub>11a</sub>	109.2	110.3	109.6	110.4
C <sub>1'</sub>	155.2	155.1	155.2	155.1
C <sub>2'</sub>	129.9	130.1	130.0	130.1
C <sub>3'</sub>	117.8	118.1	117.7	118.2
C <sub>4'</sub>	132.3	132.3	132.6	132.6
C <sub>5'</sub>	117.8	118.1	117.7	118.2
C <sub>6'</sub>	129.9	130.1	130.0	130.1
C <sub>1''</sub>	133.6	132.5	132.6	129.0
C <sub>2''</sub>	139.7	128.3	142.5	131.2
C <sub>3''</sub>	129.6	128.5	133.0	128.9
C <sub>4''</sub>	128.2	142.2	128.4	142.8
C <sub>5''</sub>	126.2	128.5	126.7	128.9
C <sub>6''</sub>	127.6	128.3	127.7	131.2
C <sub>2'</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
C <sub>2''</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
C <sub>4'</sub> -CH <sub>3</sub>	20.6	20.6	20.6	20.7
C <sub>4''</sub> -CH <sub>3</sub>	-	-	-	-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Espectrometría de Masas.

El espectro de masas fue obtenido utilizando la técnica de impacto electrónico para inducir la ionización y llevar a cabo la fragmentación. Los espectros de masas de todos los compuestos se muestran en el anexo.

Tabla 5.

Abundancia relativa de los fragmentos más significativos en los espectros de masas de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

m/z	% Abundancia Relativa					
	-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-Br	p-Br
M <sup>+</sup>	55	49	38	41	24	32
[M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	24	6	4	3	3	2
[M-CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	14	9	9	6	8	4
[M-R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	24	-	20	-	36	-
[M-(R <sub>1</sub> +CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	-	-	-	-	7	-
[M-28] <sup>+</sup>	-	2	1	2	-	-
[M-57] <sup>+</sup>	4	6	2	6	-	4
[M-84] <sup>+</sup>	6	7	3	6	2	5
[M-85] <sup>+</sup>	2	6	2	6	1	4
[M-(76+R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	100
363	-	-	3	-	1	2
83	3	1	1	-	-	-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 5. Continuación.**

Abundancia relativa de los fragmentos más significativos en los espectros de masas de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metil)fenoxi]-11-[(o-; p-R<sub>1</sub>)fenil]-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona.

m/z	% Abundancia Relativa					
	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>3</sub>						
R <sub>1</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-Br	p-Br
M*	52	44	36	36	25	24
[M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	19	8	3	3	8	2
[M-CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	12	6	5	5	8	3
[M-R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	25	-	20	-	34	-
[M-(R <sub>1</sub> +CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	2	2	-	-	14	-
[M-28] <sup>+</sup>	2	3	2	1	1	-
[M-57] <sup>+</sup>	3	8	5	5	2	3
[M-84] <sup>+</sup>	5	10	6	6	4	4
[M-85] <sup>+</sup>	2	9	4	5	2	3
[M-(76+R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	100
363	-	2	2	2	2	2
83	5	2	3	4	5	-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ANÁLISIS DE RESULTADOS.

### Espectroscopia de Infrarrojo.

Una vez obtenidos los espectros de infrarrojo se interpretaron con ayuda de las tablas correspondientes<sup>27</sup>; se encontró que la mayoría de los compuestos presentaban las mismas bandas de absorción en intervalos bien definidos, las excepciones se indican también.

#### R<sub>2</sub>N-H

Los espectros de infrarrojo de todos los compuestos finales presentan una banda de absorción de intensidad media a débil, definida entre los 3415 y los 3299 cm<sup>-1</sup>, debida a los movimientos de tensión del enlace N-H.

#### C=O

Entre 1600y 1620 cm<sup>-1</sup> se observa la banda de absorción característica de la tensión del enlace carbonilo, la intensidad es en casi todo los casos de media a fuerte con excepción del derivado [o-metil; R<sub>1</sub> = p-cloro] en la que aparece como débil y con mala definición.

#### C=C

La banda de absorción correspondiente se observa como una banda aguda de intensidad fuerte, bien definida entre los 1513 y 1524 cm<sup>-1</sup>, para el movimiento de tensión del enlace correspondiente.

#### C-N

La absorción correspondiente al movimiento de tensión de este enlace se expresa en el espectro como dos bandas que aparecen en 1263-1377 cm<sup>-1</sup>, y sirven para confirmar la estructura del compuesto pues aparecen en la zona de huellas digitales.

#### C-O-C

Las bandas de absorción correspondientes a los movimientos de tensión de este enlace se presentan en el intervalo comprendido entre los 1012 y 1185 cm<sup>-1</sup>, como dos bandas de intensidad débil.

#### Csp<sup>2</sup>-H

Las bandas de absorción es de intensidad débil se encuentra definida y se sitúa entre los 3063 y los 3032 cm<sup>-1</sup> en casi todos los casos excepto en el derivado [o-metil; R<sub>1</sub> = (p-cloro)]<sup>28</sup> en el que se le observa deformada y es difícil asignarla.

#### Csp<sup>3</sup>-H

La banda de absorción para los enlaces Csp<sup>3</sup>-H se encuentra bien definida con una intensidad media en un el intervalo de los 2962-2950 cm<sup>-1</sup>, para los movimientos de tensión del enlace.

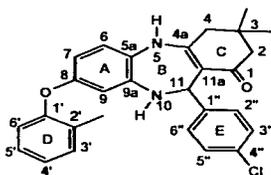
<sup>28</sup> El espectro de Infrarrojo, así como los de RMN de este derivado se encuentran en el anexo.

## Resonancia Magnética Nuclear

Se inició el trabajo con los espectros de RMN de protones  $^1\text{H}$ ; en ellos se propuso la multiplicidad que la señal debería presentar para cada núcleo, tomando en cuenta la regla "n+1", y los acoplamientos a larga distancia hasta cuatro sigmas, después con los espectros de hidrógeno interpretados fue posible llevar a cabo las asignaciones para las diferentes señales de carbono en RMN  $^{13}\text{C}$  IV.

Se observó un comportamiento similar para todos núcleos en los diferentes derivados, además, las diferencias notables en el desplazamiento de los núcleos (sobre todo en  $^1\text{H}$ ) fueron provocadas por la naturaleza de los sustituyentes, mientras que los cambios en la forma de las señales eran provocados por la posición de los mismos. Debido a las similitudes mencionadas, se expone como demostración la interpretación de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metifenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona, como ejemplo explicar la forma en la que se realizó la asignación de las señales.

### RMN $^1\text{H}$ .



Una vez propuestas la multiplicidad teórica de las señales para cada núcleo, y de acuerdo con su entorno y la zona en donde se esperaba estuvieran las señales fue posible localizar asignar las siguientes señales:

- En el espectro de la página 63, dos señales simples en 1.14 y 1.08 ppm correspondientes a los metilos enlazados al carbono  $\text{C}_3$ , no se observa acoplamiento entre los núcleos de hidrógeno por ser estos equivalentes.
- Inmediatamente después (moviéndose de derecha a izquierda en el mismo espectro) se observa una señal simple en 2.08 ppm correspondiente al metilo de  $\text{C}_2$ .

<sup>N</sup> El disolvente que se empleó para determinar los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fue  $\text{CDCl}_3$  y en algunos casos donde la solubilidad de la muestra era poca, se efectuaron en una mezcla de  $\text{CDCl}_3$  y DMSO.

- En la ampliación del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la página 64 pueden verse las señales correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos de las posiciones  $\text{H}_{2a}$ ;  $\text{H}_{2b}$  y  $\text{H}_{4a}$ ;  $\text{H}_{4b}$ , en los dos casos las constantes de acoplamiento experimentales concuerdan con los valores reportados en la bibliografía, para proponer la posición de cada uno se consideró la deslocalización del doble enlace  $\text{C}_{4a}-\text{C}_{11a}$  hacia el carbonilo con lo que la carga positiva se sitúa en el carbono  $\text{C}_{2a}$  de modo que los hidrógenos de  $\text{C}_4$  están más desprotegidos que los del  $\text{C}_2$  y por lo tanto salen a campo más bajo que estos. Así las señales se sitúan en 2.31; 2.22 para los hidrógenos de  $\text{C}_2$  y en 2.6 y 2.42 ppm para los hidrógenos de  $\text{C}_4$ , la asignación de estas señales se confirma en el COSY de la página 66. En cuanto a las señales sobrepuestas sobre  $\text{H}_{2a}$ ;  $\text{H}_{2b}$  es posible asignarlas al disolvente (Dimetilsulfóxido) así como la señal que se observa en 3.64ppm corresponde a los protones del agua.
- En el espectro de la página 63, en 5.85 ppm se observa una señal simple que caracteriza al  $\text{H}_{11}$ .
- En la ampliación referida (página 64) se puede distinguir sin dificultad las señales de los protones enlazados a nitrógeno en 6.45 ppm como una señal simple amplia y la señal AA'BB' en 7.10 y 6.96 correspondiente a los protones aromáticos del anillo E. Para asignar las señales a los dos pares de protones se tomó en cuenta el efecto inductivo del cloro y las estructuras de resonancia en el anillo E. Las asignaciones se comprobaron con el COSY de la página 65, donde se observan las interacciones protón-protón.
- El anillo A presenta una señal doble situada en 5.94 ppm correspondiente a  $\text{H}_9$ , a un desplazamiento de 6.36 ppm se observa una señal doble de doble con  $J = 2.5$  y 8.5 Hz que corresponde al  $\text{H}_7$ ; y en 6.68 ppm se muestra una señal doble con  $J = 8.7$  Hz que pertenece al  $\text{H}_6$  (páginas 63 y 64 respectivamente). Se corroboró la asignación de estas señales con el experimento COSY (página 65) en donde se observa la interacción entre los protones  $\text{H}_6$  y  $\text{H}_7$  vecinales y una débil interacción entre el  $\text{H}_7$  y el  $\text{H}_9$ .
- Las señales de algunos núcleos de los anillos D y E se encuentran sobrepuestas: para el  $\text{H}_6$  se presenta una señal doble ancha en 6.58 ppm la cual debería ser una doble de doble por los acoplamientos con los núcleos  $\text{H}_5$  y  $\text{H}_4$ . Hacia campo bajo se observan las señales para los protones  $\text{H}_5$  y  $\text{H}_4$  como dos doble de triple en 7.0 y 7.11 ppm con  $J = 8.7$  Hz, estas señales se encuentran sobrepuestas con el sistema AA'BB' de los protones aromáticos del anillo E en 6.96 y 7.01 ppm con  $J = 8.7\text{Hz}$  y por último se presenta una señal doble ancha (que debería aparecer en teoría como doble de doble) que se asigna al  $\text{H}^3$  en 7.17 ppm (ver página 64). Las señales de los protones del anillo D y E fueron corroboradas por el experimento COSY (página 65), en donde se pueden observar las interacciones entre los siguientes núcleos;  $\text{H}_2$  con  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_6$  con  $\text{H}_5$  para los protones aromáticos del anillo E. Además en este experimento se corrobora que la señal del  $\text{H}_5$  se encuentra sobrepuesta con las señales de los protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ , ya que se observa la interacción del  $\text{H}_6$  con el  $\text{H}_5$ . En este mismo experimento se observa la interacción del  $\text{H}_3$  con el  $\text{H}_4$  confirmando así la correcta asignación de las señales a los núcleos.

## RMN $^{13}\text{C}$

La asignación de las señales en el espectro de carbono fue más sencilla en el caso de aquellos núcleos enlazados directamente a un átomo de hidrógeno, y cuyo acoplamiento con se reflejó en correlaciones entre los núcleos en el estudio de resonancia en dos dimensiones HETCOR. Además, el estudio de protones unidos a carbono APT se utilizó para diferenciar entre los diferentes tipos de carbonos y de este modo confirmar las asignaciones. Para los estudios de RMN  $^{13}\text{C}$  se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente, su señal aparece aproximadamente a 75 ppm en el espectro de la página.

Con las consideraciones anteriores se describen primero todos aquellos núcleos que tienen enlazado al menos un átomo de hidrógeno.

- Las señales de los metilos enlazados a  $\text{C}_3$  fueron asignadas con el espectro de HETCOR de la página 72, en el que se observe claramente la correlación entre las señales de los hidrógenos de los metilos situados en 1.08 y 1.14 ppm con las señales de carbono en 28.6 y 27.9 ppm.
- Del mismo modo se asignó la señal para el metilo sustituido en  $\text{C}_2$  en el anillo D con un desplazamiento de 2.08 ppm, que correlaciona con el carbono situado en 16.0 ppm.
- En este mismo espectro se observan otras correlaciones entre ellas las de los protones  $\text{H}_{2a}$  y  $\text{H}_{2b}$  con desplazamientos de 2.31 y 2.22 ppm (respectivamente), que correlacionan con el  $\text{C}_2$  situado en 49.7 ppm en  $^{13}\text{C}$ . También se observa la correlación entre las señales de los hidrógenos  $\text{H}_{4a}$  y  $\text{H}_{4b}$  situados en 2.58 y 2.42 ppm, con la señal del núcleo de carbono  $\text{C}_4$  situada en 40.5 ppm. Estas señales fueron confirmadas con el espectro APT de la página 70.
- La interacción del  $\text{H}_{11}$  situado en 5.85 ppm con el  $\text{C}_{11}$  (57.7 ppm) se observa en el espectro de la página 72 y puede confirmarse en el APT.
- Por medio de las observaciones en el espectro HETCOR de la página 71 se asignó al  $\text{C}_9$  la señal situada en 110.9 ppm, pues se observa una correlación de esta con una señal doble en 5.94 ppm correspondiente al  $\text{H}_9$ . En el mismo espectro se asignó la señal situada en 111.3 ppm al núcleo  $\text{C}_7$ , pues correlaciona con la una señal doble de doble que corresponde al  $\text{H}_7$ . Por otro lado en 6.58 ppm se observa la señal doble correspondiente a  $\text{H}_5$  que correlaciona con la señal del  $\text{C}_5$  que se encuentra en 121.0 ppm.
- En 6.96 y 7.10 ppm se observa la señal característica de un sistema AA'BB' que corresponde a los protones aromáticos del anillo E y correlaciona con los carbonos  $\text{C}_2$ ;  $\text{C}_8$  y  $\text{C}_3$ ;  $\text{C}_6$  que se encuentran en 128.4 y 128.3 ppm (HETCOR página 71).
- Con un desplazamiento de 7.0 ppm se observa la señal doble de triple que corresponde al  $\text{H}_4$  y correlaciona con la señal del  $\text{C}_4$  que se encuentra en 123.4 ppm. La señal del núcleo  $\text{H}_5$  se encuentra aproximadamente en 7.11 ppm, superpuesta con una de las señales del sistema AA'BB', pero en el HETCOR de la página 71 se distingue perfectamente la correlación con la señal de  $\text{C}_5$  situada en 127 ppm.
- Por último a un desplazamiento de 7.17 ppm se observa una señal doble de doble perteneciente al  $\text{H}_3$  y que correlaciona la señal del  $\text{C}_3$  que se encuentra desplazada a 131.4 ppm. El experimento HETCOR fue de gran ayuda para establecer las conectividades directas

protón carbono.

En el caso de las señales correspondientes a los átomos de carbono cuaternarios, estas se asignaron utilizando los espectros de HMBC que se encuentran en el anexo, con los que se verifican las correlaciones entre núcleos C-H hasta a dos y tres sigmas de distancia. La forma en la que se hicieron las asignaciones fue la siguiente, primero se escoge un núcleo de hidrógeno que ya ha sido asignado y comprobada su asignación por COSY, después se buscan las interacciones a 2 o 3 enlaces sigmas con los carbonos cuaternarios. Reunida esta información se busca en los gráficos las correlaciones correspondientes y se asigna la señal. Puede ocurrir que más de un núcleo de carbono cuaternario pueda interactuar con el mismo núcleo de hidrógeno, como ejemplo se toma los carbonos C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> del anillo D, en este caso ambos deberían tener correlación con el H<sub>6</sub> y el H<sub>3</sub> puesto que estos núcleos se encuentran a la distancia adecuada, sin embargo, cada núcleo de carbono tiene también interacciones que lo caracterizan en el caso de C<sub>1</sub> es la interacción con H<sub>5</sub> y para C<sub>2</sub> es la correlación con H<sub>4</sub> (Ver HMBC página 74 ). Estas interacciones son las que se buscan para asignar las señales a cada núcleo de esta naturaleza, de manera que:

- La señal correspondiente a C<sub>1</sub> (193.71 ppm) se asigno considerando las correlaciones de esta con las señales correspondientes a los núcleos H<sub>2a</sub>; H<sub>2b</sub> (2<sub>α</sub>) (HMBC página 73 )
- En cuanto a C<sub>3</sub> (46.46 ppm), se observan en el espectro de la página 76 las correlaciones de este con los hidrógenos; H<sub>2a</sub>; H<sub>2b</sub> (2<sub>α</sub>), H<sub>4a</sub>; H<sub>4b</sub> (2<sub>α</sub>) y con C<sub>3</sub>-(CH<sub>3</sub>) (2<sub>α</sub>).
- La señal correspondiente al carbono C<sub>4a</sub> (153.15 ppm) se asignó tomando en cuenta la correlación con H<sub>11</sub> (3<sub>α</sub>) que se observa en el HMBC de la página 74, la asignación se hizo después de asignar al C<sub>11a</sub>.
- El C<sub>11a</sub> (110.46 ppm) se asigno mediante las correlaciones que se observaron de la señal de este núcleo con las de los hidrógenos H<sub>4a</sub>; H<sub>4b</sub> (2<sub>α</sub>) y H<sub>11</sub> (2<sub>α</sub>) en el HMBC de la página 73.
- Del mismo modo se asignó primero el C<sub>9a</sub> (138.98 ppm) por las correlaciones con H<sub>6</sub>(3<sub>α</sub>), NH (2<sub>α</sub>) y H<sub>11</sub> (3<sub>α</sub>), y luego al C<sub>5a</sub> (126.40 ppm) que mostró correlaciones con H<sub>7</sub> (3<sub>α</sub>) y H<sub>9</sub> (3<sub>α</sub>), HMBC página 74.
- La señal correspondiente a C<sub>8</sub> (154.14 ppm) se asignó casi por inspección puesto que muestra correlación con las señales correspondientes a los hidrógenos H<sub>6</sub> (2<sub>α</sub>), H<sub>7</sub> (3<sub>α</sub>) y H<sub>9</sub> (3<sub>α</sub>), página 74.
- El carbono C<sub>1</sub> (154.78 ppm) se asigno considerando las correlaciones que presentó su señal con las de los hidrógenos H<sub>3</sub> (3<sub>α</sub>) y H<sub>5</sub> (3<sub>α</sub>), mientras que el C<sub>2</sub> se asignó por las correlaciones con H<sub>6</sub> (3<sub>α</sub>) y H<sub>4</sub> (3<sub>α</sub>) ver HMBC página 74 .
- El carbono C<sub>1</sub> se asignó en 142.26 ppm, considerando las interacciones que presenta con los hidrógenos H<sub>11</sub>(2<sub>α</sub>) y H<sub>2</sub>:H<sub>6</sub>(2<sub>α</sub>) que pueden observarse en el espectro HMBC de la página 74.
- Por último el C<sub>4</sub> presenta interacciones con los hidrógenos H<sub>2</sub>:H<sub>6</sub>(3<sub>α</sub>) y H<sub>3</sub>:H<sub>5</sub>(3<sub>α</sub>) con las cuales es posible asignar al núcleo la señal situada en 132.30 ppm.

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

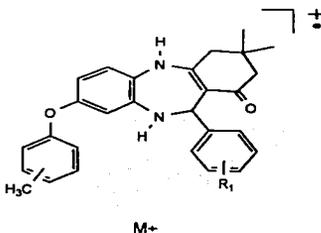
El patrón de fragmentación fue propuesto una vez que se identificaron los fragmentos representativos, se obtuvieron sus abundancias relativas y se contó con la información procedente de dos experimentos:

La espectrometría de masas de alta resolución, que proporcionó la composición elemental del ion molecular, y de los iones más significativos, así como las masas exactas de cada uno de ellos<sup>v</sup>.

La disociación por Colisión Inducida, con la que se confirmaron todas las rutas de fragmentación propuestas para cada fragmento, pues este experimento indica los iones que dan origen a otros.

### 1. -Ion Molecular

El ion molecular aparece en todos los compuestos con una abundancia relativa que permite confirmar la estabilidad de la carga en el radical iónico, que otorga la estructura heterocíclica. Se observa una disminución en la abundancia de este ion cuando el sustituyente R<sub>1</sub> se encuentra en posición orto.



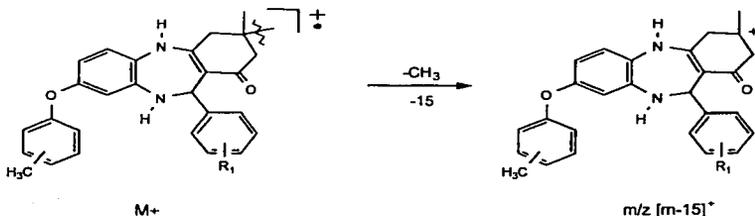
M+

Esquema 5

<sup>v</sup> En el anexo se muestran los estudios de espectrometría de masas de alta resolución y CID de uno de los derivados (páginas 80-86).

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

Este ion se forma cuando el ion molecular pierde uno de los grupos metilo, enlazados en posición tres y da origen a un carbocatión terciario, cuya estabilidad se refleja en la abundancia relativa del fragmento. El mecanismo de fragmentación se propone en el esquema 6.



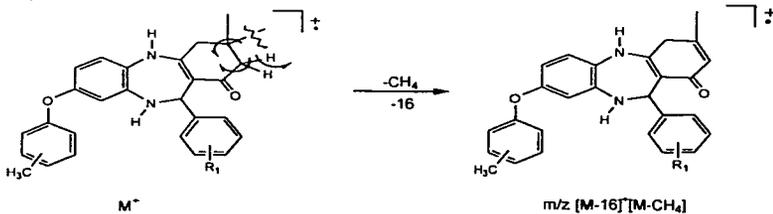
Esquema 6

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

El ion de  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$  puede ser generado a partir de dos iones los cuales son el  $M^+$  y el fragmento  $[M-15]^+$ , y en cada caso existen dos maneras para formar el ion citado.

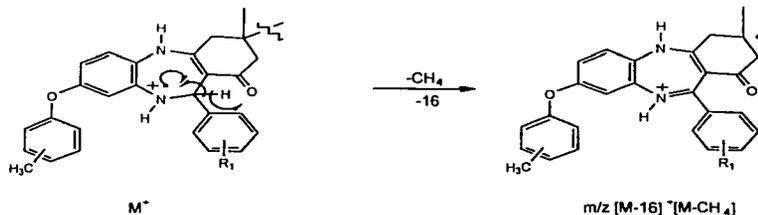
Ruta A) Partiendo del ion molecular.

(1) En este caso se lleva a cabo una doble ruptura homolítica en uno de los hidrógenos  $\alpha$  al grupo carbonilo, y en uno de los metilos enlazados al  $C_3$  y se forma un nuevo enlace entre  $C_2$  y  $C_3$  perdiéndose el hidrógeno y el grupo metilo, para dar origen al ion  $m/z$   $[M-16]^+$   $[M-CH_4]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 7.



Esquema 7

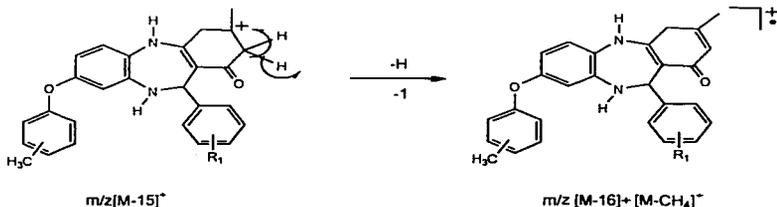
(2) La segunda forma en la que se puede obtener el fragmento  $[M-16]^+$  es por otra doble ruptura homolítica. En este caso el catión del ion molecular se sitúa sobre el nitrógeno y la diferencia estriba en que una de las rupturas se lleva a cabo en el hidrógeno  $\beta$  al nitrógeno de la posición 10 ( $H_{11}$ ), y uno de los electrones del enlace C-H se combina con el del radical para formar un nuevo enlace de manera que la carga positiva es soportada por el nitrógeno. La pérdida del metilo en  $C_3$  se efectúa por otra ruptura homolítica rinde un radical iónico. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el esquema 8.



Esquema 8

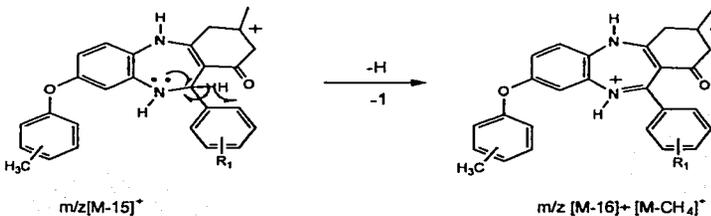
Ruta B) Partiendo del fragmento  $[M-15]^+$ :

(1) Para explicar la formación del fragmento de  $m/z [M-16]^+ [M-CH_4]^+$  partir del fragmento  $[M-15]^+$ , se sitúa el catión sobre el  $C_3$ , se propone la pérdida de uno de los hidrógenos  $\alpha$  al grupo carbonilo por ruptura homolítica; uno de los electrones se combina con la carga positiva para formar un doble enlace y de este modo origina el ion antes mencionado. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 9.



Esquema 9

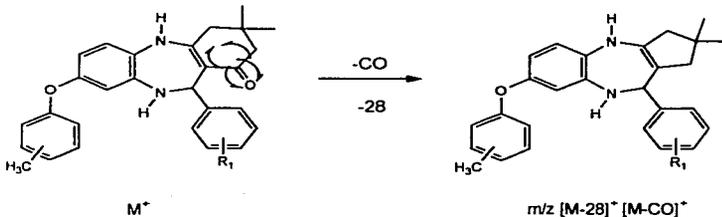
(2) Otra manera para generar el ion de  $m/z$   $[M-16]^+$  es mediante una ruptura homolítica en el hidrógeno  $\beta$  al nitrógeno y la combinación de uno de los electrones resultantes de la ruptura, con uno de los electrones de no enlace del nitrógeno para formar un doble enlace y un radical iónico. Esquema 10.



Esquema10

#### 4. - Formación del ion $m/z$ $[M-28]^+$ $[M-CO]^+$ .

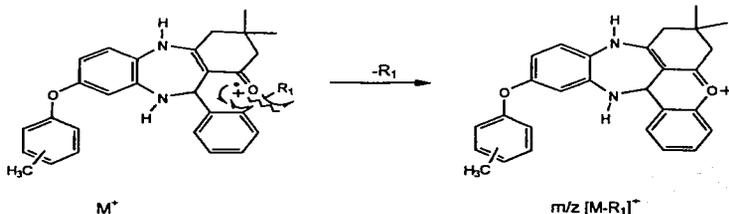
Se presentan una doble ruptura  $\alpha$  al grupo carbonilo con pérdida de CO, posteriormente se lleva a cabo una ciclización para obtener el fragmento  $[M-CO]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 11.



Esquema 11

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

Partiendo del ion molecular, se observa la pérdida del sustituyente  $R_1$ , cuando se encuentra en posición "orto" por una ruptura homolítica, después uno de los electrones del enlace C-R<sub>1</sub> se combina con el electrón del radical en el oxígeno del carbonilo para formar el fragmento de  $m/z$   $[M-R_1]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 12.



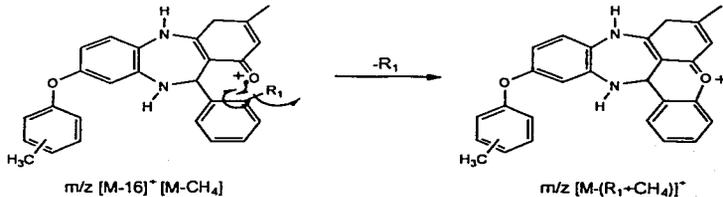
Esquema 12

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

Existen dos rutas para la formación del ion de  $m/z$   $[M-(R_1+CH_4)]^+$ :

Ruta A.

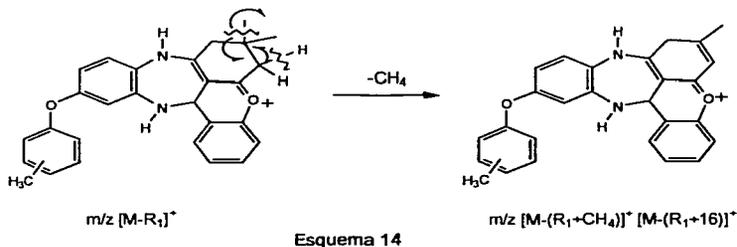
Partiendo del fragmento de  $m/z$   $[M-16]^+$  cuando  $R_1$  se encuentra en posición "orto", se propone la ruptura homolítica del enlace C<sub>2</sub>-R<sub>1</sub> perdiéndose el sustituyente y dando lugar a la formación de un nuevo enlace con el electrón del radical iónico que es soportado sobre el oxígeno del carbonilo. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 13.



Esquema 13

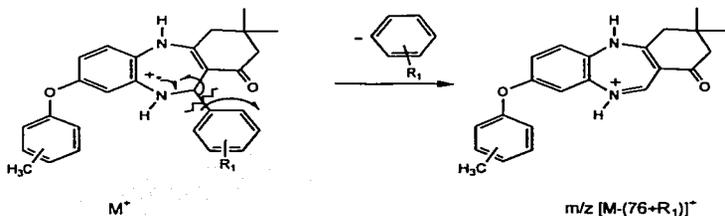
### Ruta B

En este caso el fragmento  $[M-(R_1+CH_4)]$ , se forma por una doble ruptura homolítica; de uno de los enlaces  $C_3-CH_3$  y de uno de los hidrógenos  $\alpha$  al grupo carbonilo del fragmento  $[M-R_1]^+$ . Por lo tanto, se observa la pérdida de un grupo metilo y un hidrógeno, y la formación de una doble ligadura en  $C_2-C_3$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el esquema 14.



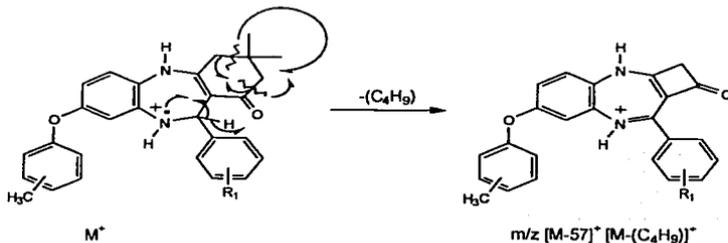
### 7. - Formación del ion $m/z$ 379 $[M-(76+R_1)]^+$ .

Este fragmento corresponde al pico base en el espectro, se puede formar a partir del ion molecular por una ruptura del anillo benzodiazepínico, lo que ocasiona la eliminación del  $R_1$ -fenilo, después compartiendo los electrones se forma una doble ligadura entre  $N_{10}-C_{11}$ , quedando cargado positivamente el nitrógeno. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se muestra en el esquema 15.



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

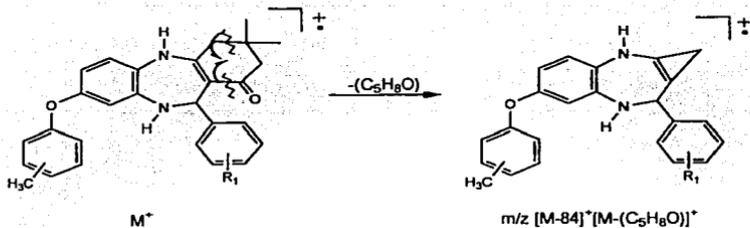
A partir del ion molecular, el ion de  $m/z$   $[M-57]^+$  se forma por la eliminación del  $H_{11}$  lo que ocurre mediante una ruptura  $\alpha$  al heteroátomo ( $N_{10}$ ) del anillo benzodiazepínico, posteriormente los electrones se comparten para formar una doble ligadura entre  $N_{10}-C_{11}$  que deja al nitrógeno cargado positivamente, al mismo tiempo se elimina  $C_4H_9$  por una doble ruptura de las ligaduras  $C_1-C_2$ ,  $C_3-C_4$  para formar un nuevo ciclo de cuatro miembros. El mecanismo de fragmentación que se propone se muestra en el esquema 16.



Esquema 16

### 9. - Formación del ion de $m/z$ $[M-84]^+$ $[M-(C_5H_8O)]^+$ .

Partiendo del ion molecular, se verifica una ruptura  $\alpha$  al grupo carbonilo en el enlace  $C_{11a}-C_1$  y otra ruptura del enlace entre  $C_3-C_4$ ; que da como resultado la eliminación de  $C_5H_8O$ , que posteriormente se combinan los electrones y se forma un nuevo ciclo de tres miembros para dar el ion de  $m/z$   $[M-84]^+$   $[M-(C_5H_8O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que propone se muestra en el esquema 17.



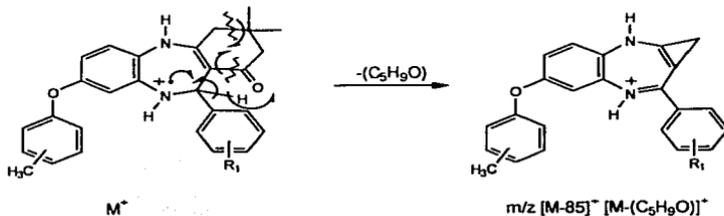
Esquema 17

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

Existen tres rutas de formación para el ion de  $m/z [M-85]^+$ :

Ruta A.

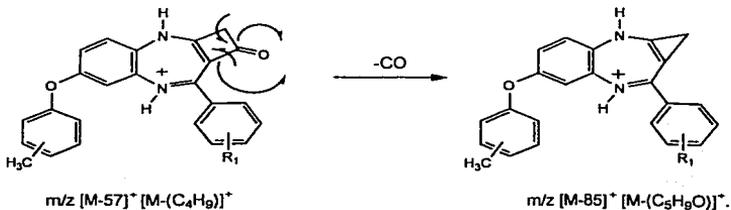
El ion molecular como precursor, se propone situar el radical iónico sobre el N<sub>10</sub> y una ruptura homolítica β al mismo, eliminándose el hidrógeno del C<sub>11</sub>-H, posteriormente la combinación de electrones da como resultado una doble ligadura N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, y al nitrógeno queda cargado positivamente. Por otro lado se verifica una doble ruptura en las ligaduras C<sub>11a</sub>-C<sub>1</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y una nueva ciclización para terminar con la formación del ion de  $m/z [M-85]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se propone se muestra en el esquema 18.



Esquema 18

### Ruta B.

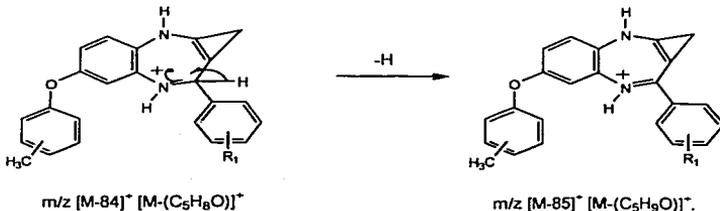
Otra forma de obtener el ion de  $m/z$   $[M-85]^+$  es partiendo del fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$ , el cual experimenta una doble ruptura homolítica en los enlaces  $C_{11a}-C_1$ ,  $C_1-C_2$ , que ocasiona la pérdida del grupo carbonilo y una nueva ciclización, aparece el ion de  $m/z$   $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación propuesto se muestra en el esquema 19.



Esquema 19

### Ruta C

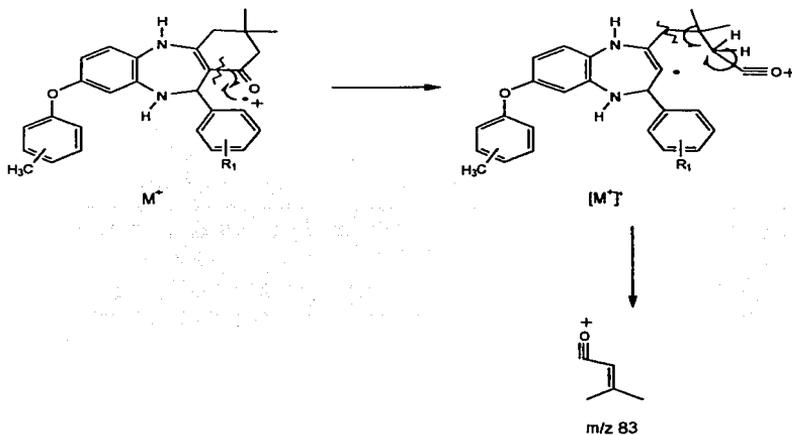
Partiendo del fragmento  $[M-84]^+$ , se sitúa el radical sobre el  $N_{10}$  y se verifica la pérdida de un hidrógeno mediante una ruptura  $\beta$  al heteroátomo ( $N_{10}$ ) de la ligadura  $C_{11}-H$ ; cuando los electrones se comparten se origina un doble enlace  $C_{11}-N_{10}$  que deja el nitrógeno con la carga positiva, para formar el fragmento  $[M-85]^+$   $[M-(C_5H_9O)]^+$ . El mecanismo de fragmentación propuesto se muestra en el esquema 20.



Esquema 20

## 11. - Formación del ion de m/z 83

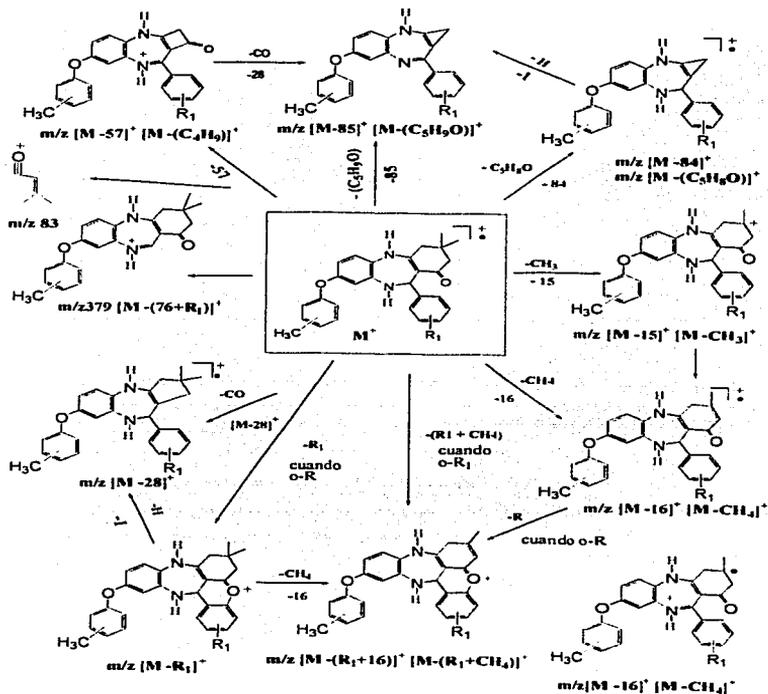
Se observa una ruptura homolítica  $\alpha$  al grupo carbonilo en los enlaces  $C_{11a}-C_1$ , el radical iónico se mantiene sobre oxígeno y al compartirse el electrón se forma el radical ( $M^*$ ), en donde posteriormente se verifica una ruptura  $\gamma$  al grupo carbonilo (que se encuentra cargado positivamente) y una transposición de hidrógeno desde el  $C_2$  hacia el anillo benzodiazepínico, que deja un radical el cual comparte los electrones con el radical de la ruptura dando origen al ion de m/z 83. El mecanismo de fragmentación que se propone se muestra en el esquema 21.



Esquema 21

De acuerdo con los mecanismos de fragmentación propuestos y confirmados por los experimentos de alta resolución y CID (antes mencionados), para los iones más característicos en los espectros de masas de los compuestos analizados se propone el Patrón General de Fragmentación para los derivados obtenidos. Esquema 22

Patrón General de Fragmentación



Esquema 22

## CONCLUSIONES.

Una vez que fueron desarrolladas las actividades correspondientes al trabajo de tesis, que se obtuvieron y analizaron los resultados correspondientes es posible hacer las siguientes conclusiones:

Con respecto al objetivo general:

Fue posible desarrollar experimentalmente una ruta de síntesis novedosa en cuatro pasos por medio de la cual se obtuvo una serie de doce nuevos derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o- p-metil)fenoxi] -11- [(o-, p-R.)fenil]-11H-dibenzo-[b, e][1,4]-diazepin-1-ona, el desarrollo de la ruta de síntesis permitió aplicar los conocimientos habilidades y destrezas relacionadas con el trabajo.

De acuerdo con los objetivos particulares:

- I. La estructura de todos los compuestos finales fue determinada por medio de un análisis espectroscópico de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y los experimentos bidimensionales correspondientes; COSY, HETCOR, APT y HMBC.
- II. El estudio de espectrometría de masas para todos los intermediarios y productos finales así como los experimentos de Alta resolución y Disociación Inducida por Colisión, hizo posible proponer mecanismos de fragmentación para obtener los iones más importantes, y con estos se estableció un Patrón General de Fragmentación de los nuevos derivados.

## ANEXO.

### Índice de Espectros.

#### Infrarrojo

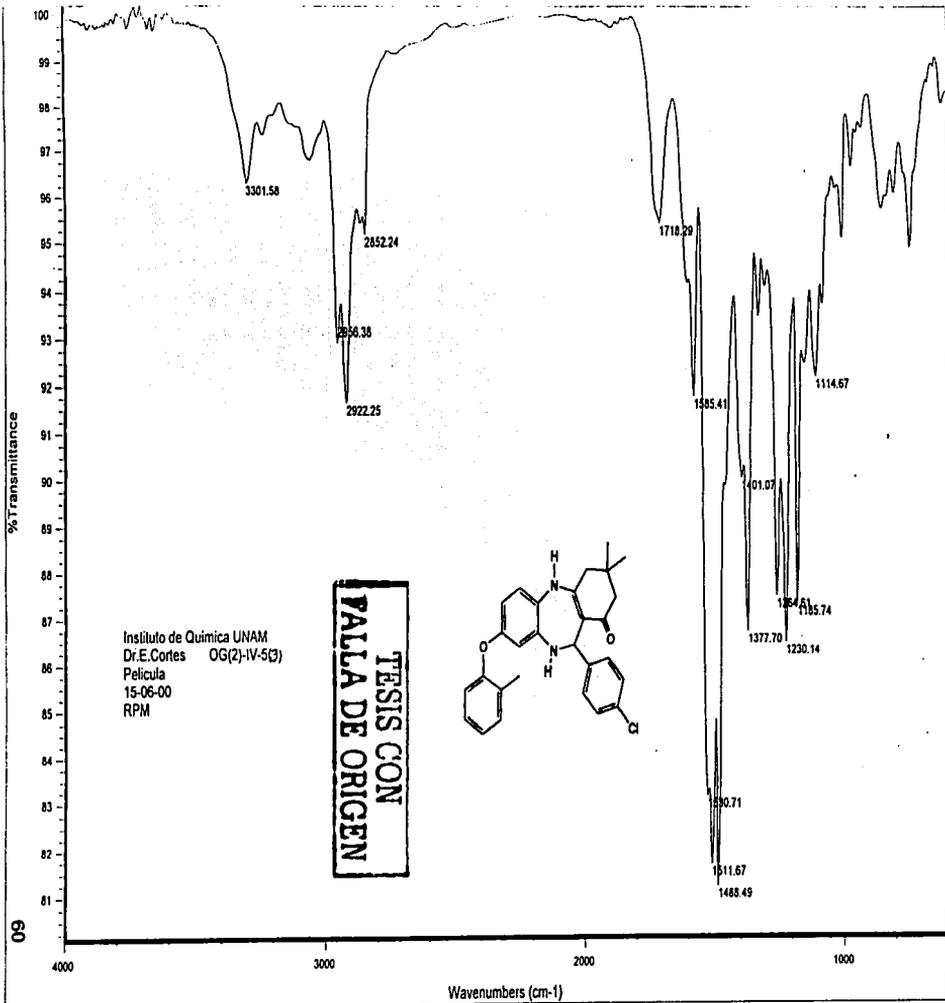
1.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona.....	60
2.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(o-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona. ....	61

#### Resonancia Magnética Nuclear

1.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	62
2.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	63
3.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona COSY.....	64
4.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona COSY.....	65
5.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	66
6.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	67
7.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	68
8.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona APT.....	69
9.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	70
10.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	71
11.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona HMBC.....	72
12.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona HMBC.....	73
13.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona HMBC.....	74

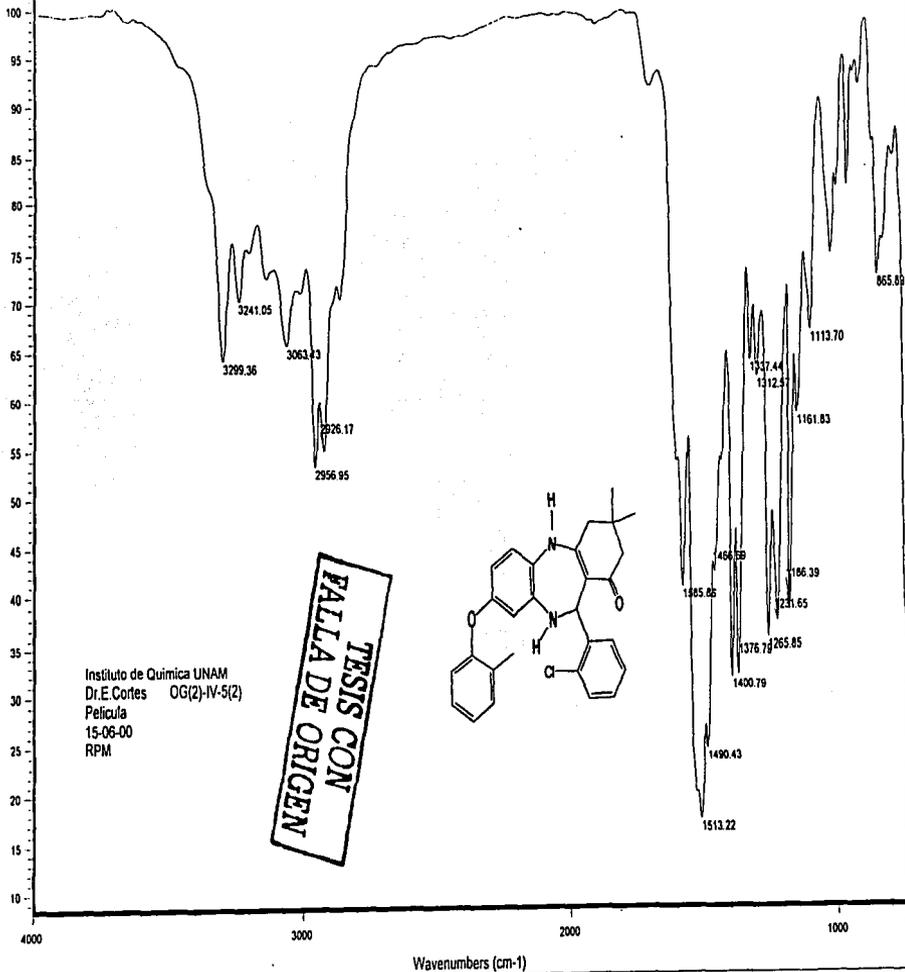
## Espectrometría de Masas.

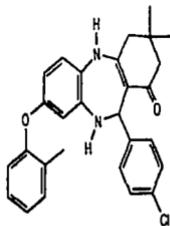
1.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(o-metilfenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	75
2.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-metilfenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	76
3.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(o-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	77
4.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE, <b>Alta Resolución y CID</b> .....	78 84
5.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(o-bromofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	85
6.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(o-metilfenoxi)-11-(p-bromofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	86
7.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(o-metilfenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	87
8.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(p-metilfenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	88
9.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(o-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	89
10.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(p-clorofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	90
11.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(o-bromofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	91
12.	3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-(p-metilfenoxi)-11-(p-bromofenil)-1H-dibenzo- [b, e][1,4]-diazepin-1-ona EM-IE .....	92



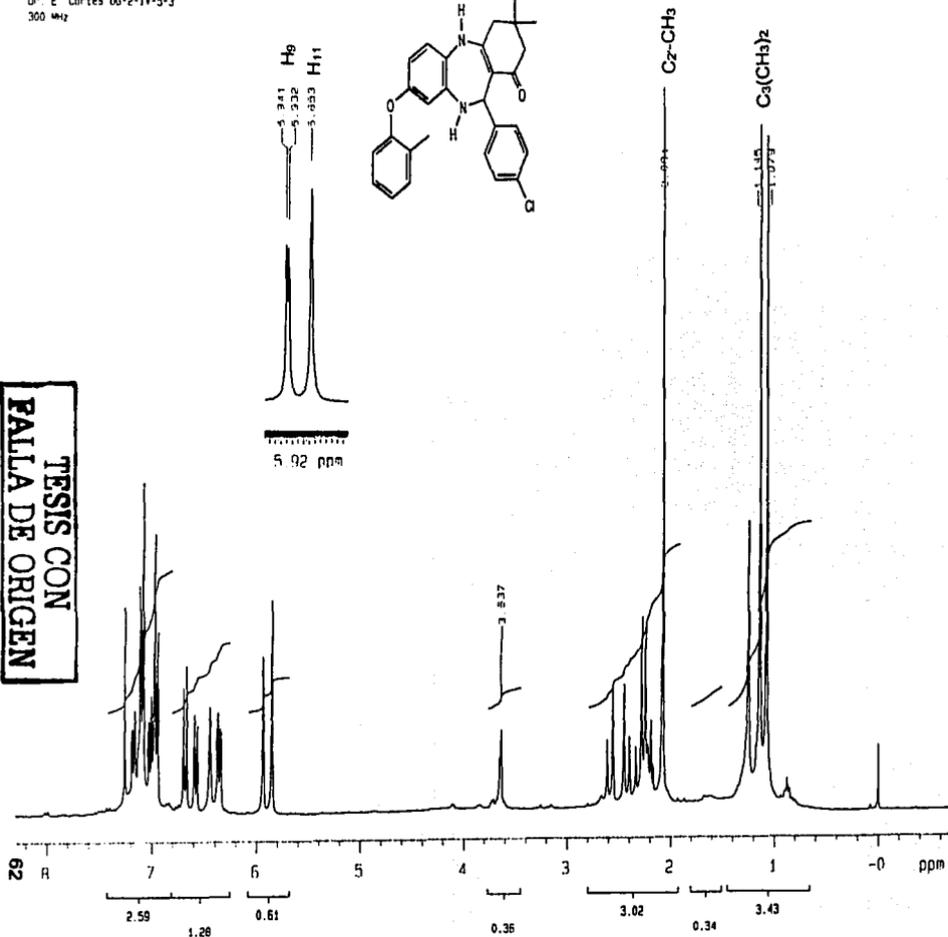
% Transmittance

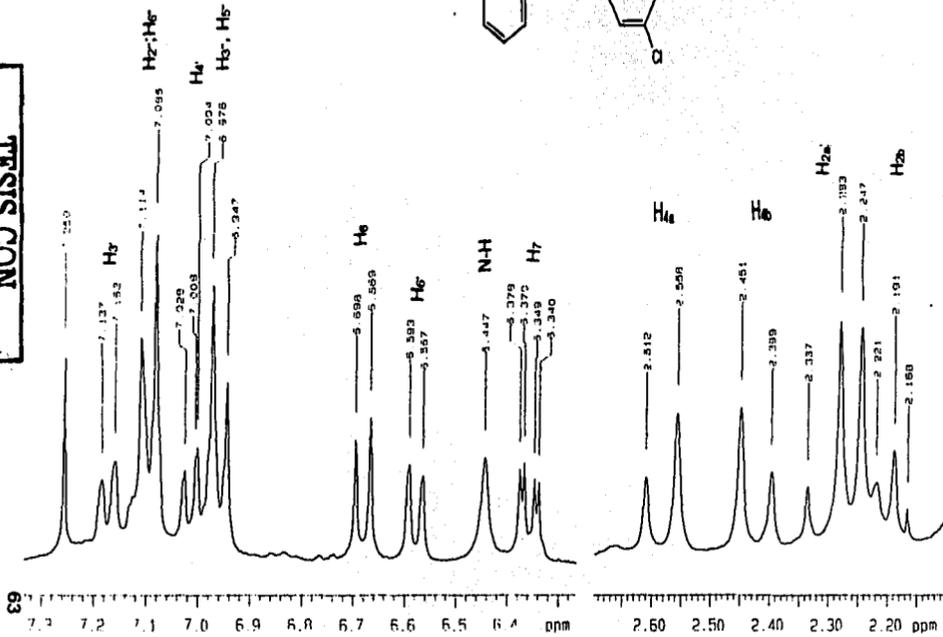
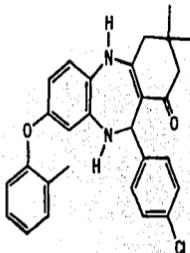
61



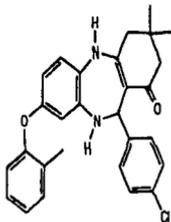


TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

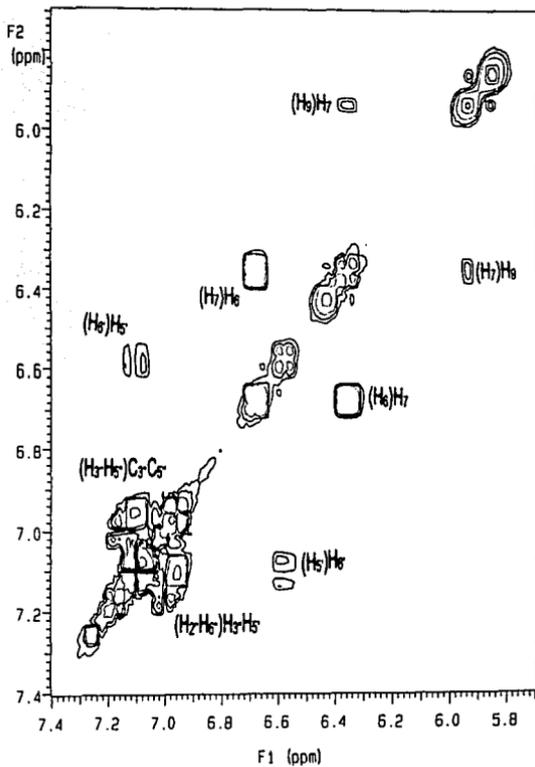
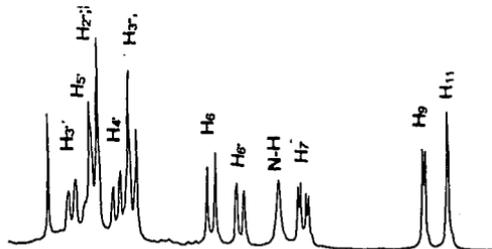
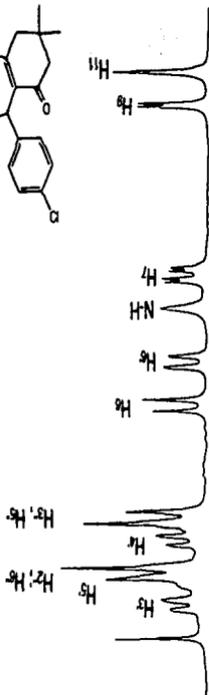




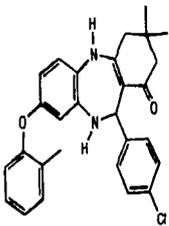
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



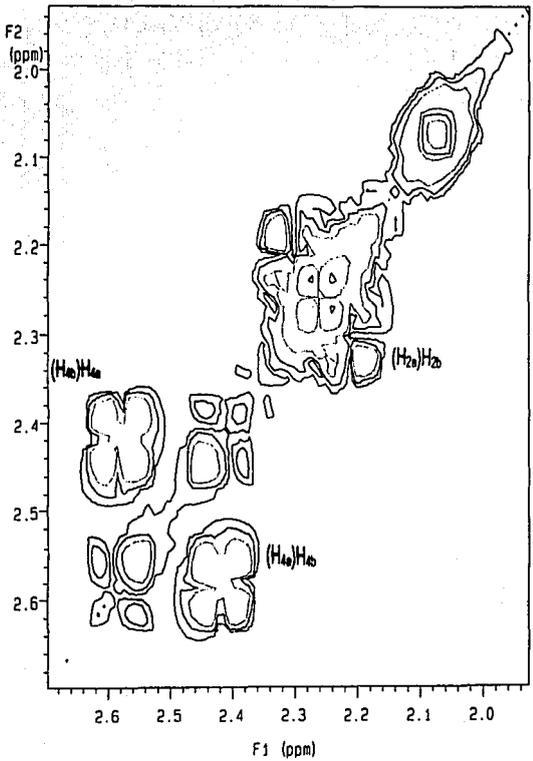
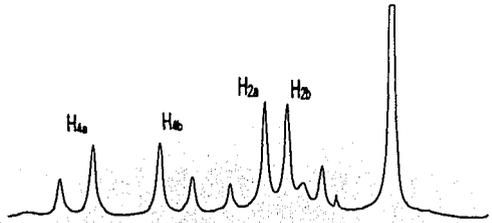
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



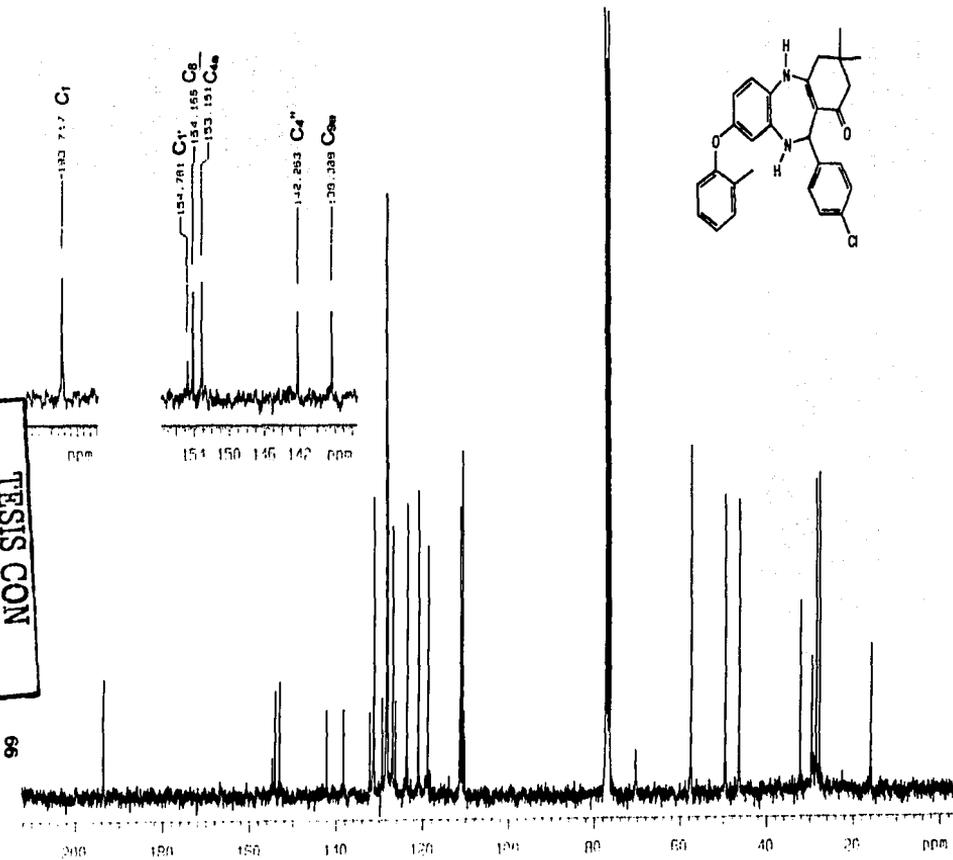
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



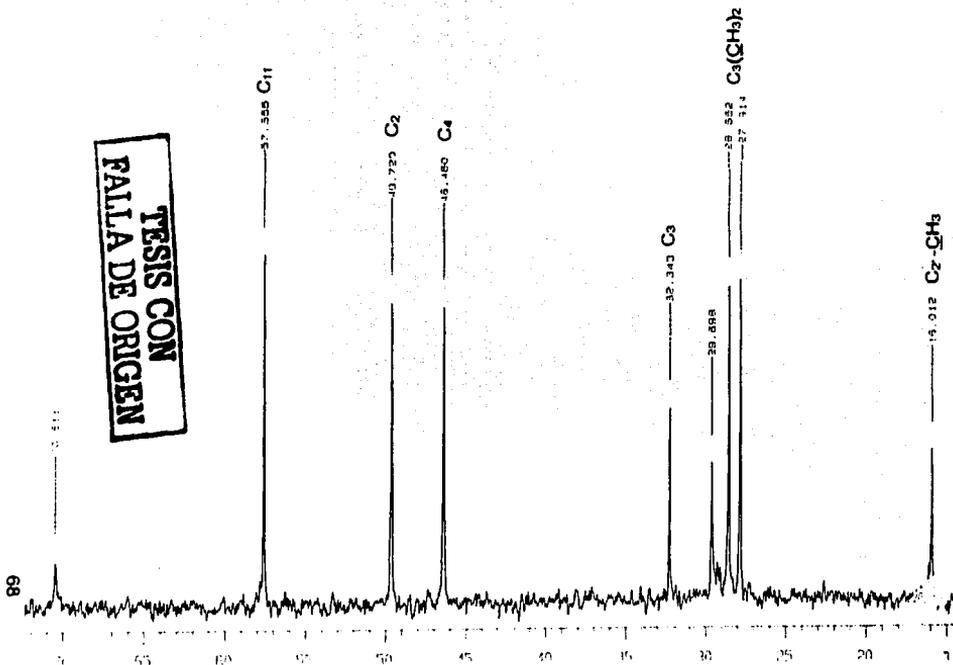
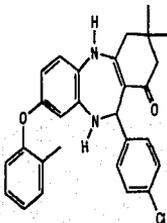
65

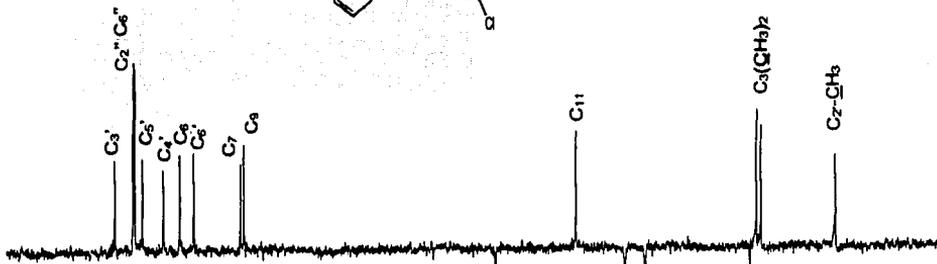
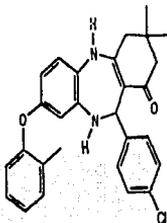


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

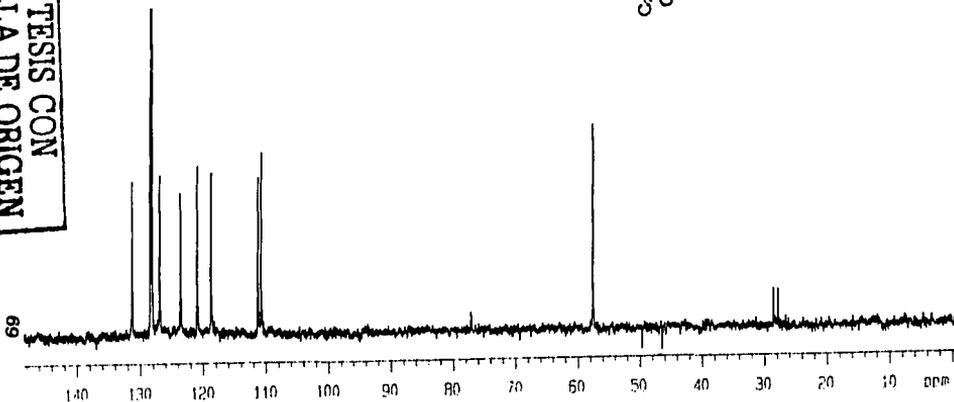


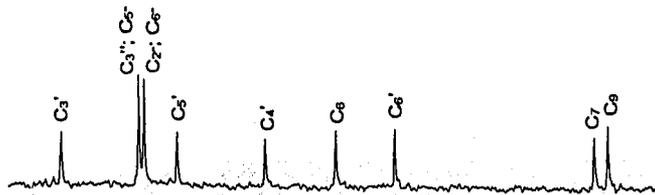




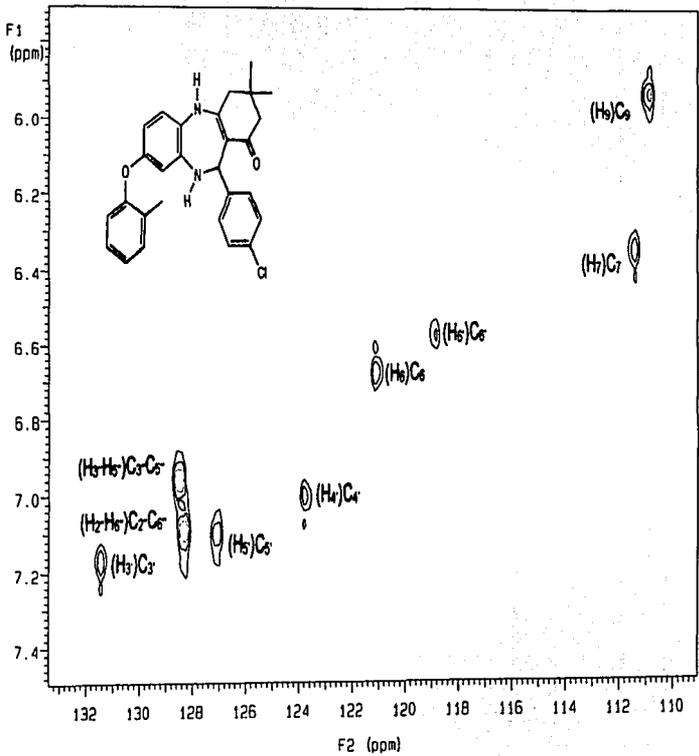
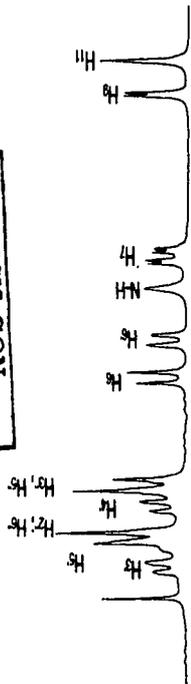


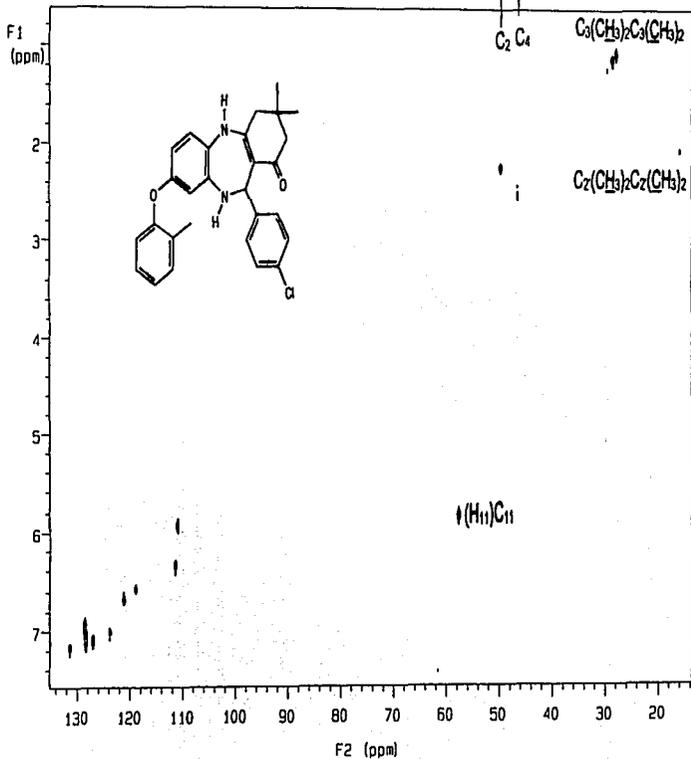
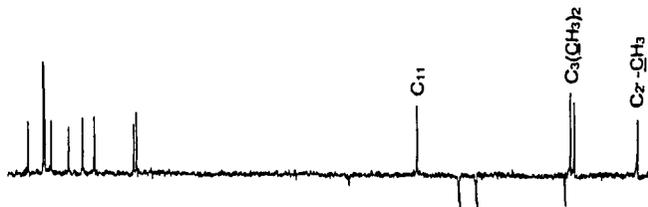
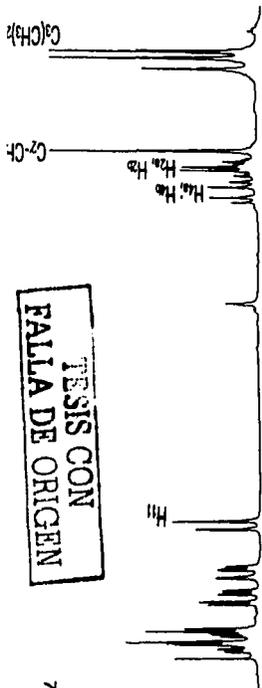
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN





TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

$^{13}\text{C}$ -ZS

H<sub>2a</sub> H<sub>2b</sub>

H<sub>4a</sub>

H<sub>4b</sub>

F2

(ppm)

2.0

2.1

2.2

2.3

2.4

2.5

2.6

(H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>)C<sub>1</sub>

C<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)C<sub>1</sub>

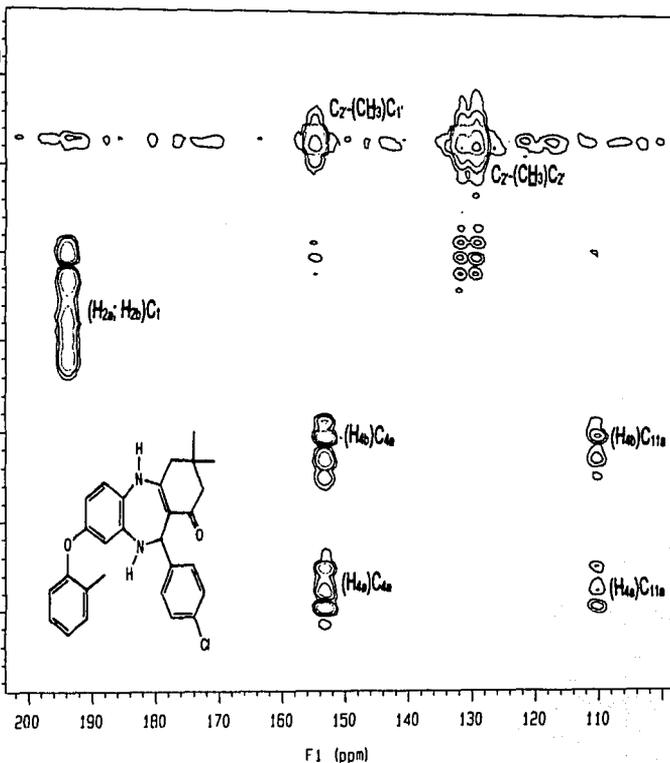
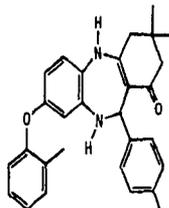
C<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>

(H<sub>4a</sub>)C<sub>4a</sub>

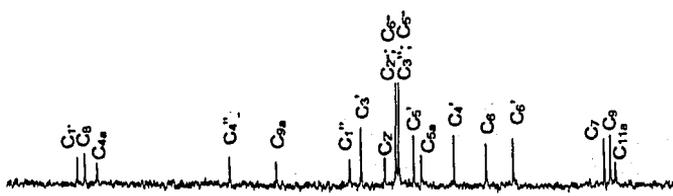
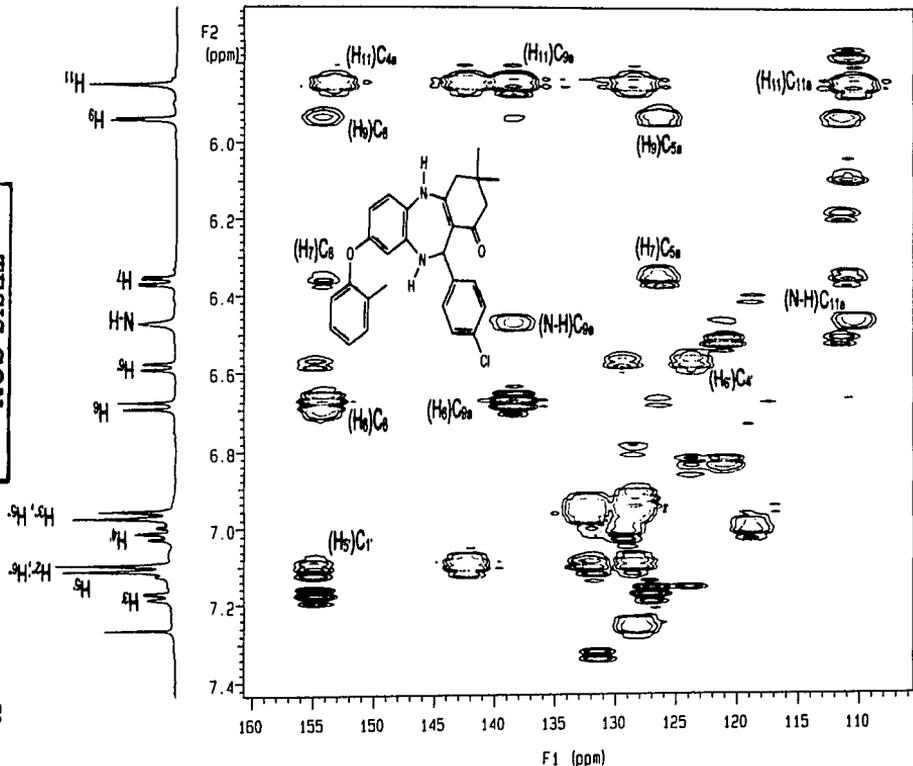
(H<sub>4a</sub>)C<sub>11a</sub>

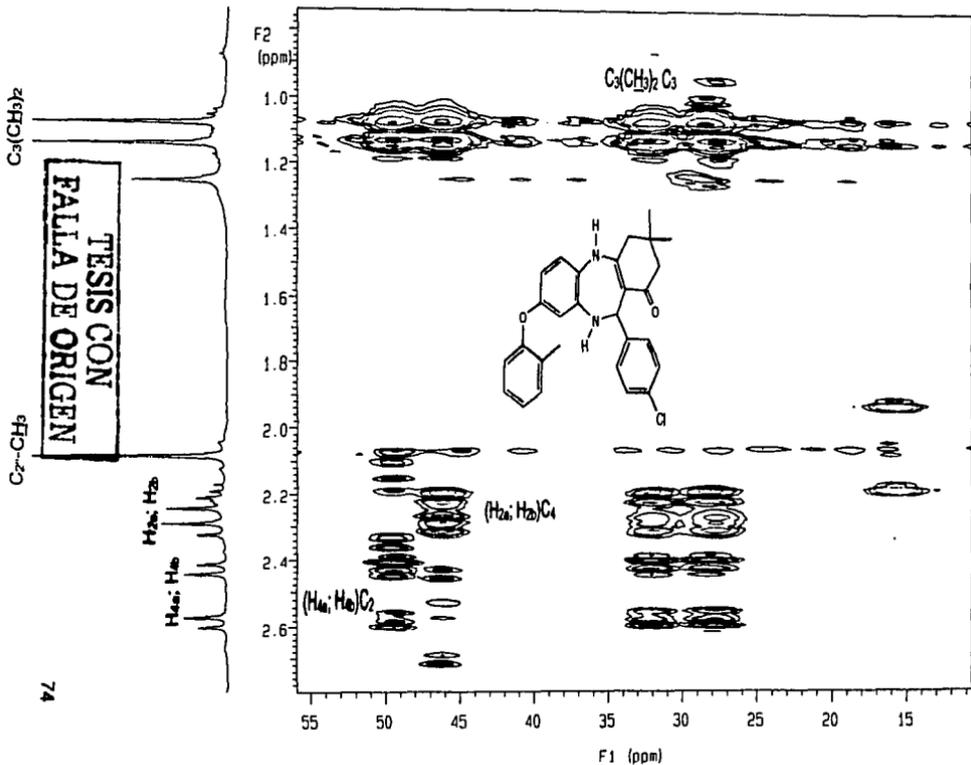
(H<sub>4b</sub>)C<sub>4b</sub>

(H<sub>4b</sub>)C<sub>11b</sub>

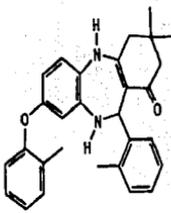


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



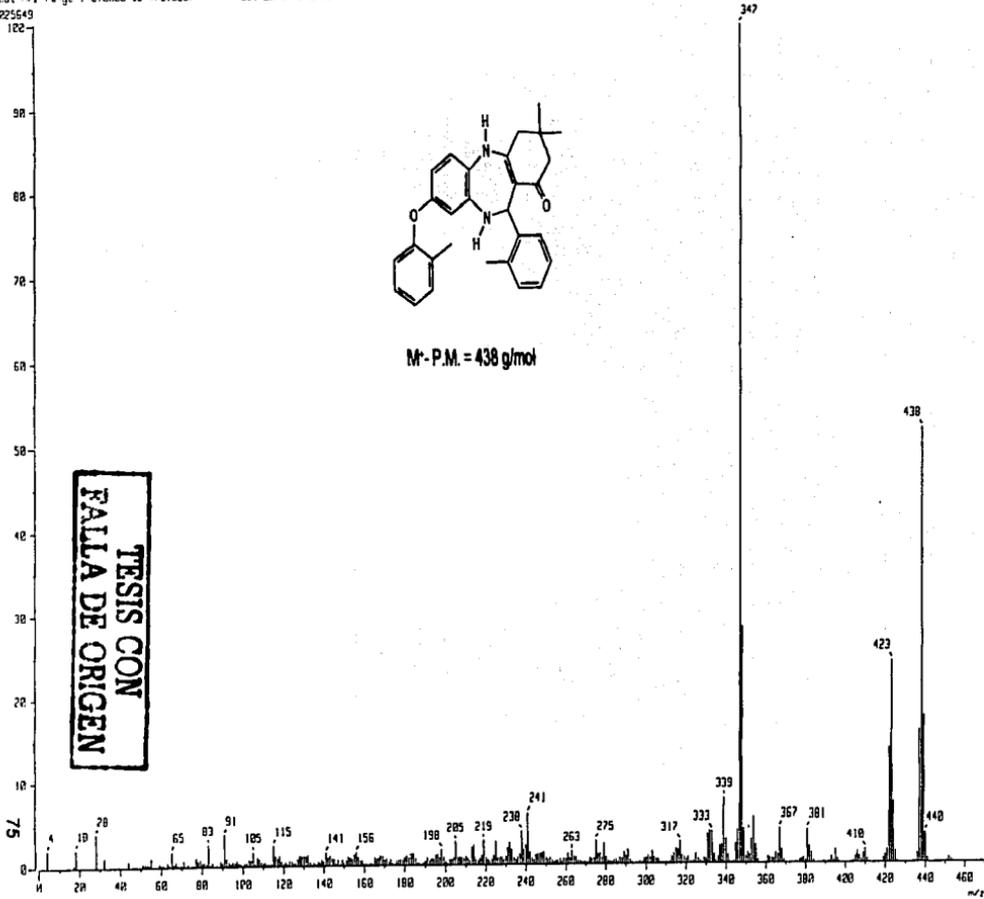


1 Mass Spectrum 1  
Date: 09-Sep-18 20:09  
Operator: [REDACTED]  
Vials: 1  
Inlet: Direct Ion Mode: E+  
Spectrum Type: Normal Ion (M+Linear)  
RT: 1.88 min Scan#: (22,483)-116,241 Temp: 133.3 deg.C  
RF: 2.747,0000 Int.: 573.00  
Output m/z range: 2.0000 to 478.0297 Cut Level: 0.00 %



M<sup>r</sup>-P.M. = 438 g/mol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

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

RT : 2.14 min Scan# : (68,84)-(68,84)

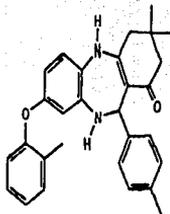
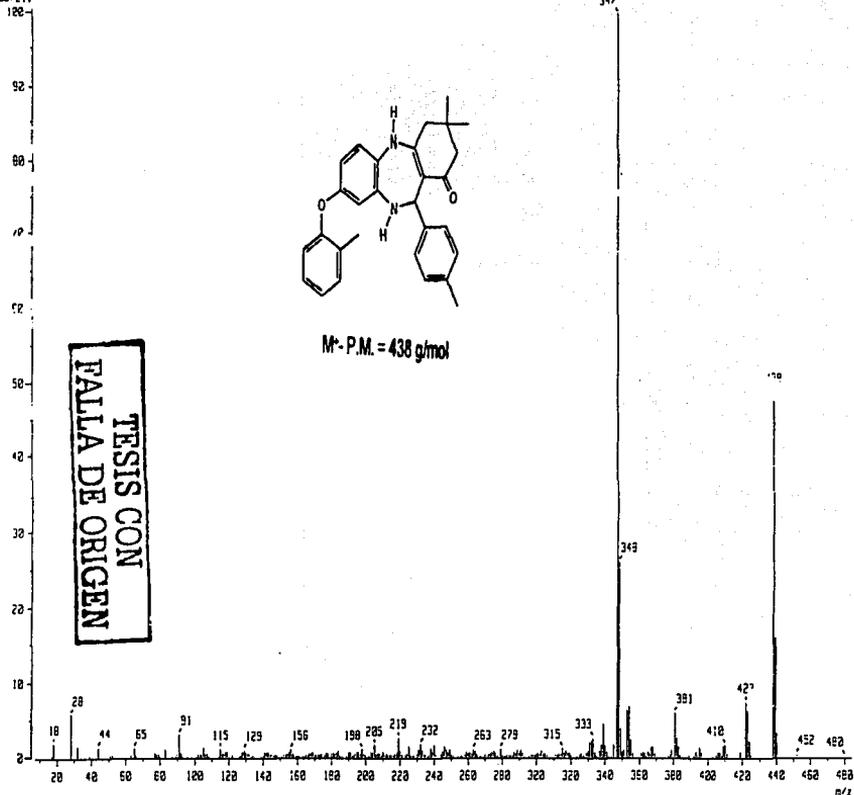
Temp : 257.1 deg.C

BP : +/- 347.0300 Int. : 479.52

Output +/- range : 7.1217 to 464.2738

Cut Level : 8.20 %

5257211



M<sup>w</sup>-P.M. = 438 g/mol

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

[ Mass Spectrum ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-036

Date : 18-Oct-99 21:41

Serial: GG-2-(V-5-2

Met: -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

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

RT : 2.02 min Scan# : (45,921)-(45,633)

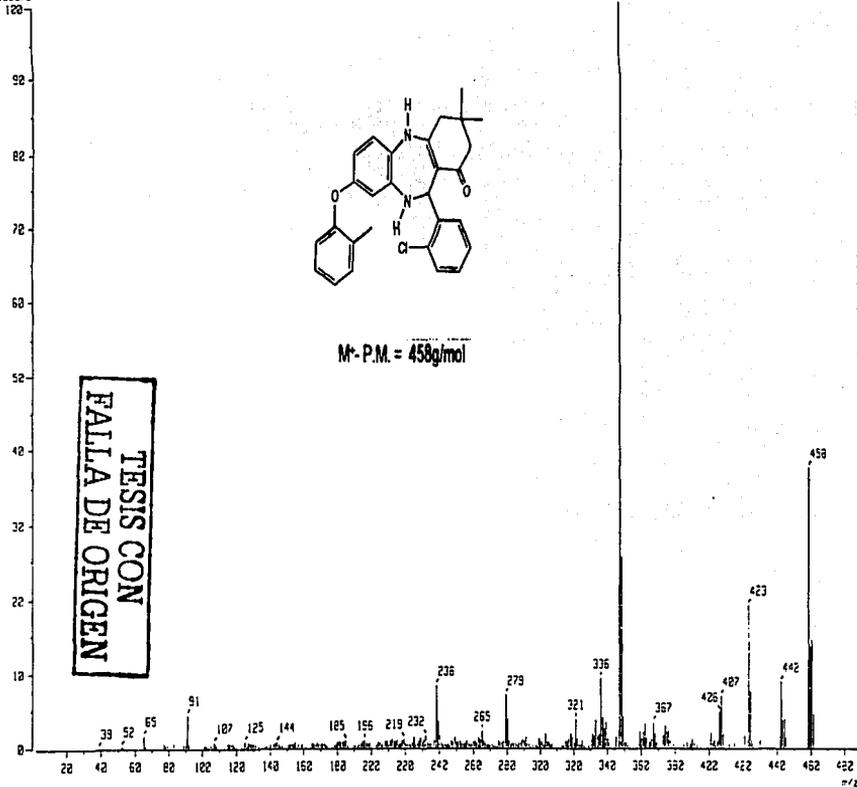
Temp : 181.4 deg.C

BP : m/z 347.0000 Int. : 300.99

Output m/z range : 2.3739 to 497.8339

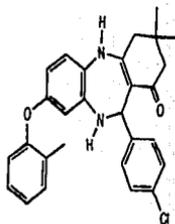
Cut Level : 0.00 %

3165275

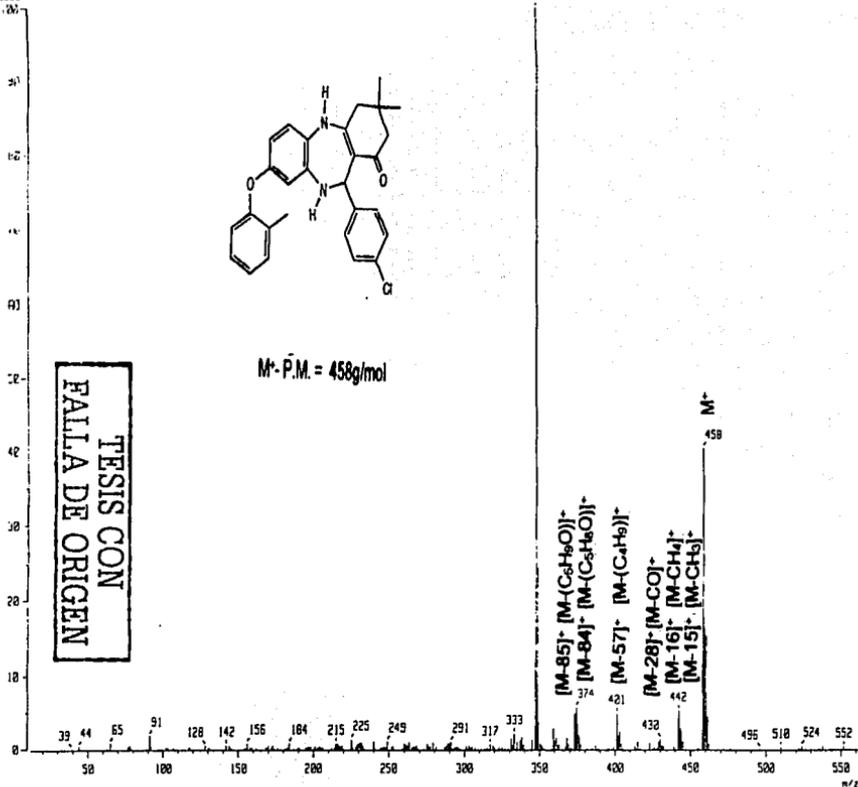


M<sup>+</sup>-P.M. = 458g/mol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



M<sub>r</sub> - P.M. = 458g/mol



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

[ Elemental Composition ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-026  
Sample: OG-2-IV-5-3c

Date : 15-Feb-98 07:15

Page: 1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.16 min

Scan#: (4,11)

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

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

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 16.0

Observed m/z

Int%

458.1749

41.0

Estimated m/z

Error[ppm]

458.1761

-2.7

U.S.

16.0

C

28

H

27

O

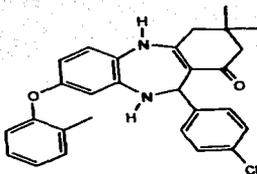
2

N

2

Cl

1



Fórmula Molecular

$C_{28}H_{27}O_2N_2Cl$

m/z observada

458.1749

m/z estimada

458.1761

Error estimado

-2.7

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA  
DE ORIGEN

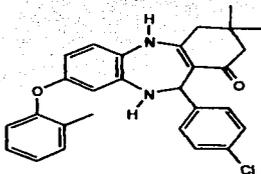
[ Elemental Composition ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-026  
Sample: OG-2-IV-5-3c

Date : 15-Feb-98 07:15

Page: 1

Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
RT : 3.16 min Scan#: (4,11)  
Elements : C 30/0, H 30/0, O 2/0, N 2/0, Cl 1/0  
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000  
Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 16.0

Observed m/z	Int%						
347.1759	100.0						
Estimated m/z	Error (ppm)	U.S.	C	H	O	N	Cl
347.1760	-0.1	12.5	22	23	2	2	-
347.1778	-5.4	7.5	21	28	2	-	1



Fórmula Molecular	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl
m/z observada	458.1749
m/z estimada	458.1761
Error estimado	-2.7

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( Mass Spectrum )

Para : Dr-Cortez-Eduardo-RDR

Date : 18-Jan-98 11:25

Sample : 062-IV-5-3c

Rate :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum type : Product Ion

RT : 2.41 min

Scan# : (2,6)

Temp : 152.9 deg.C

BP : m/z 459.1443

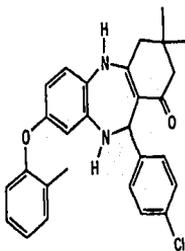
Int. : 91.16

Output m/z range : 184.9537 to 459.3131

Cut Level : 8.00 %

M+

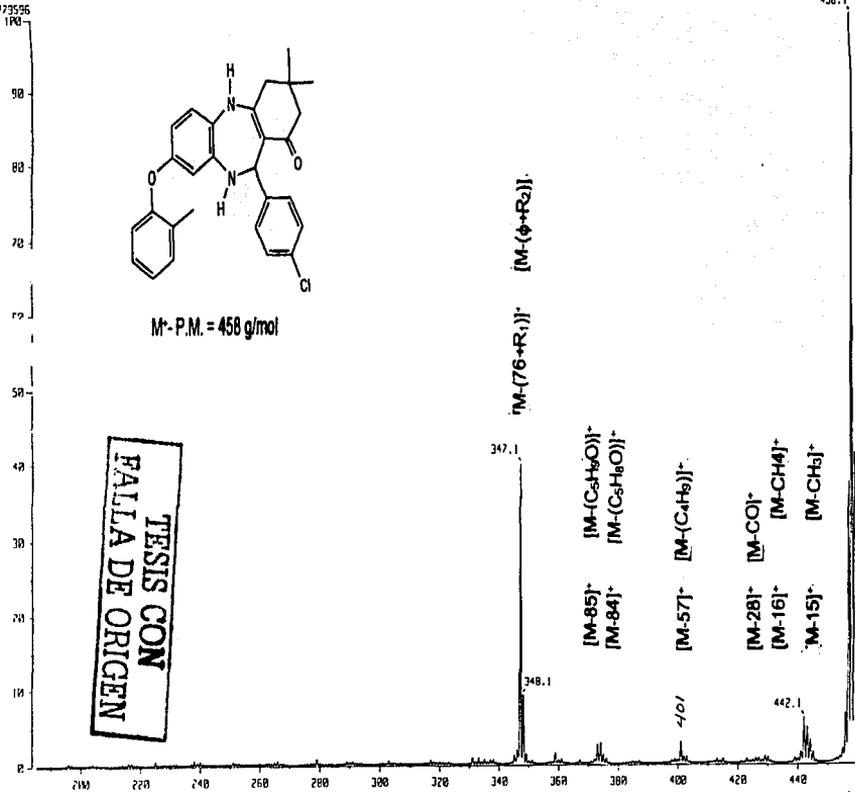
458.1



M<sup>+</sup>-P.M. = 458 g/mol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

81



m/z

Mass Spectrum 1

Date: Dr-Fortes-Eduardo-019

Date: 18-Jan-99 11:11

Sample: 052-IV-5-3c

Note: -

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

Spectrum Type: Product (m/z 442.00, 1st FER, FC: 0.00eV)

RT: 2.10 min

Scan#: (14, 19)

Temp: 82.5 deg.C

BP: m/z 442.2039

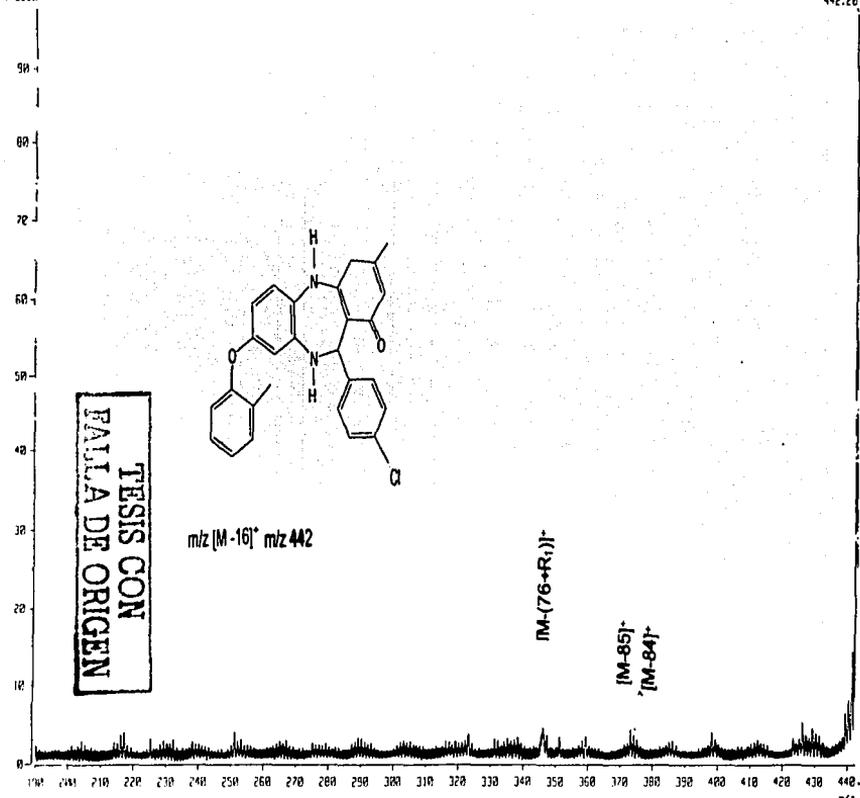
Int.: 2.93

Output m/z range: 189.7399 to 442.5829

Cut Level: 0.00 %

[M-16]<sup>+</sup>

442.20



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

m/z [M-16]<sup>+</sup> m/z 442

[M-(76+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>

[M-85]<sup>+</sup>

[M-84]<sup>+</sup>

82

m/z

( Mass Spectrum )

Date : [ Cortes Eduardo-021

Date: 18-Jan-99 11:30

Sample: 052-IV-01-0c

Note: -

Inlet: Direct

Ion Mode: [E+]

Spectrum Type: Product (m/z 373.00), 1st FFR, FC: 0 (00.4)

NI : 0.36 min

Scan# : (2,61)

Temp : 146.7 deg.C

BI : m/z 373.1210

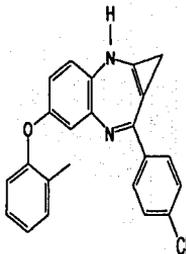
Int. : 5.02

Output m/z range : 79.4556 to 373.9413

Cut Level : 0.00 %

265804

373.1



m/z [M-85]<sup>+</sup> m/z 373

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

[M-(76+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>

338.8

347.2

80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 m/z

[ Mass Spectrum ]

Data : [D-Cortes-Eduardo-020

Date : 18-Jan-99 11:25

Sample: 002-IV-S-3c

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : E1+

Spectrum Type : Product (m/z 374.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

Q1 : 2.03 min Scan# : 114,181

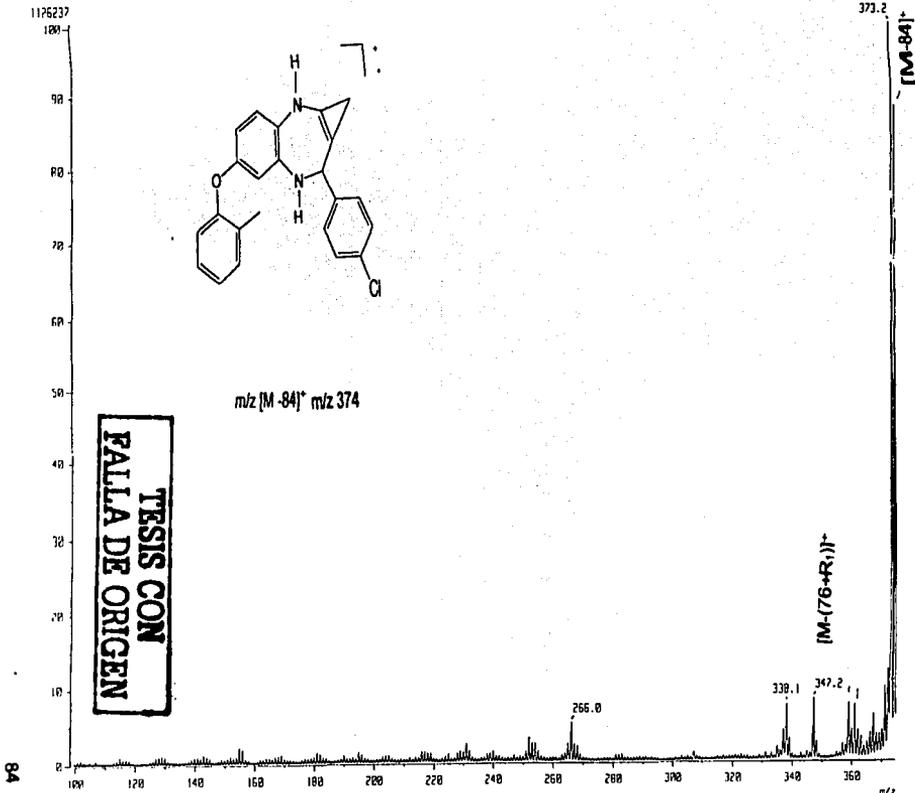
Temp : 129.6 deg.C

SP : m/z 373.1563

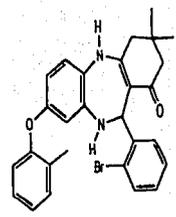
Int. : 21.32

Output m/z range : 99.6316 to 374.6300

Cut Level : 0.00 %

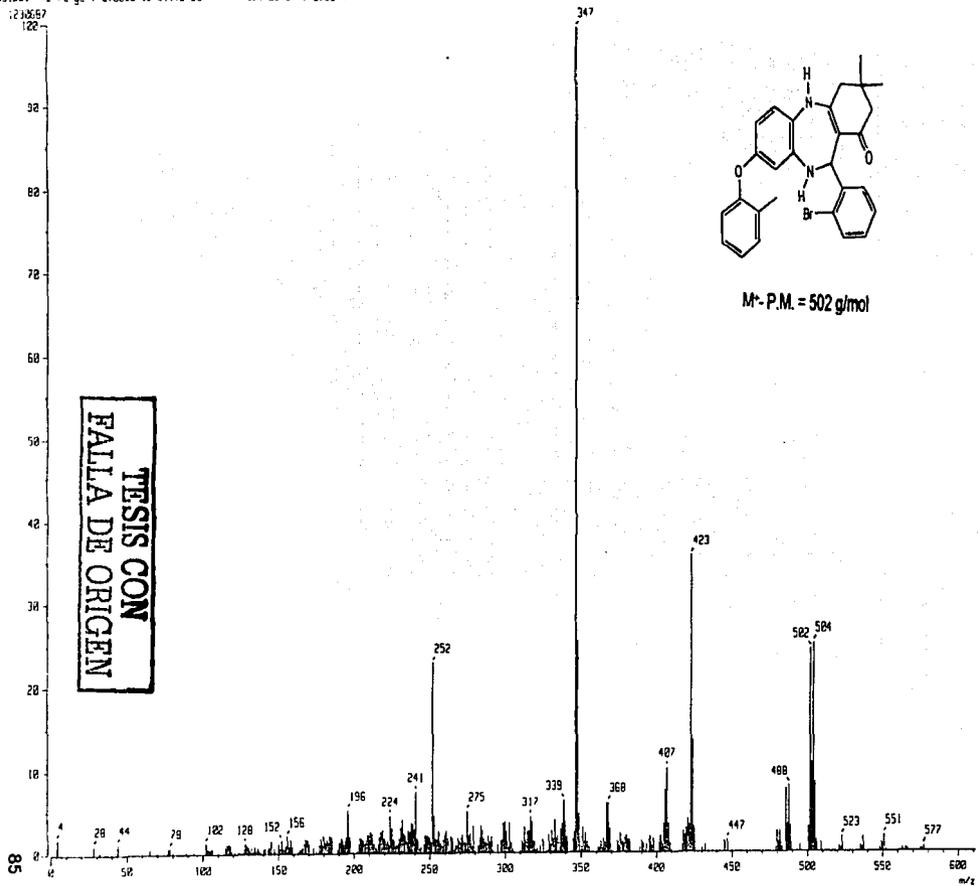


Date: Dr/Cortes-Eduardo-2024 Date: 2024-06-20  
Sample: 2024-06-20-20-B  
Method: Direct Ion Mode: E1+  
Detector Type: Normal Ion (90-Linear)  
Scan: 125,821-123,331 Temp: 139 deg.C  
Gain: 347,0000 Int.: 117,37  
Output m/z range: 2.000 to 611.2762 Cut Level: 2.00 %

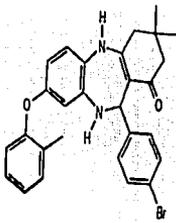


M<sup>r</sup>-P.M. = 502 g/mol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

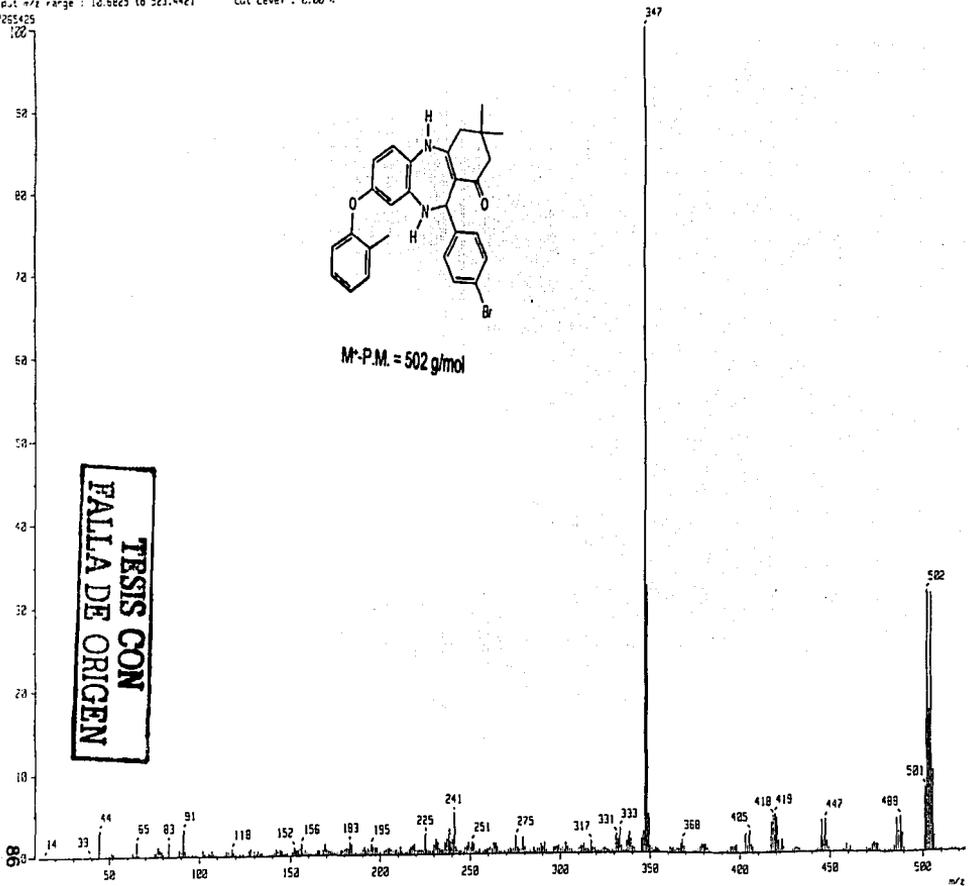


Met: Direct Ion Mode: E+  
Scan Type: Normal Ion (MS/Scan)  
TI: 1.01 min Scan: 125.851-129.411 Temp: 253.3 deg.C  
SP: 100 347.2002 Int.: 592.69  
Output % range: 10.6825 to 523.4421 Cut Level: 0.00 %

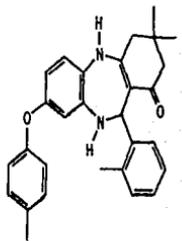


M<sup>w</sup>-P.M. = 502 g/mol

TRISIS CON  
FALLA DE ORIGEN

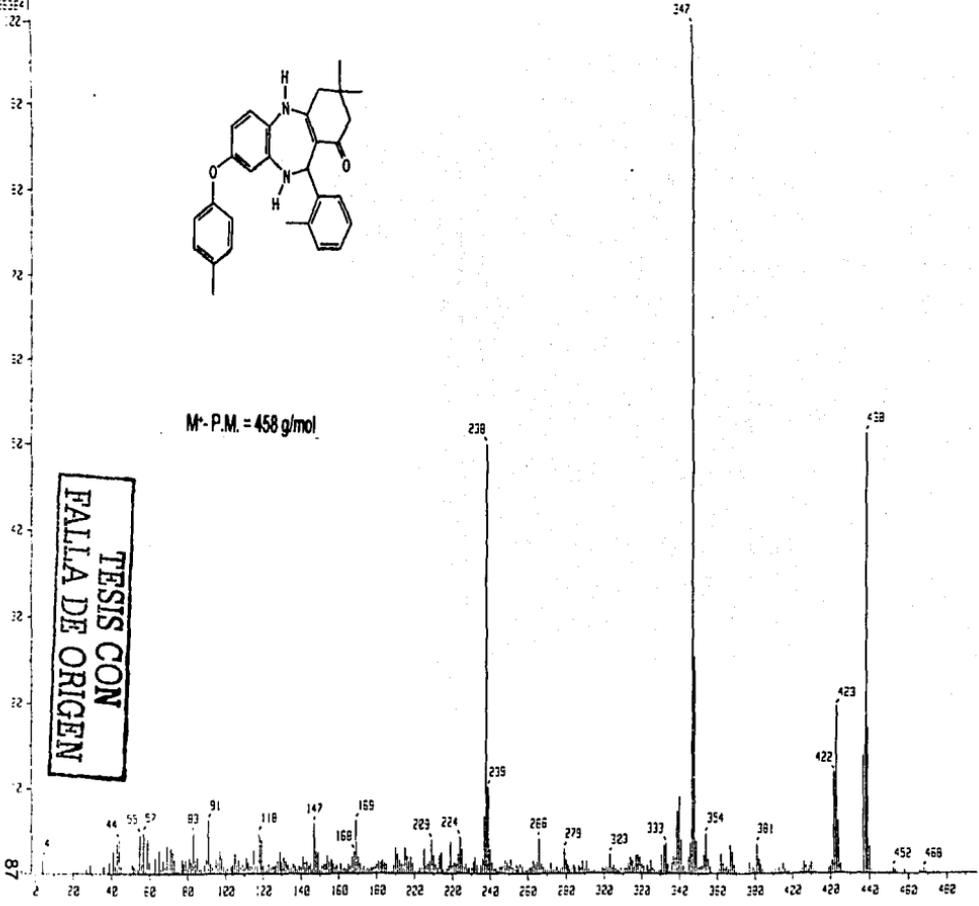


Mass Spectrometry  
Date: 26/01/2016 16:23  
File: 26011601.D  
Scan: 455  
Ion Mode: ESI  
Electron Type: Normal Ion (MS/MS)  
Scan: 455 (433.053)-455.461  
Temp: 175.4 deg.C  
AP: 347.2222 V Int.: 319.86  
Output File Range: 0.2222 to 455.1424 Cut Level: 0.20 %

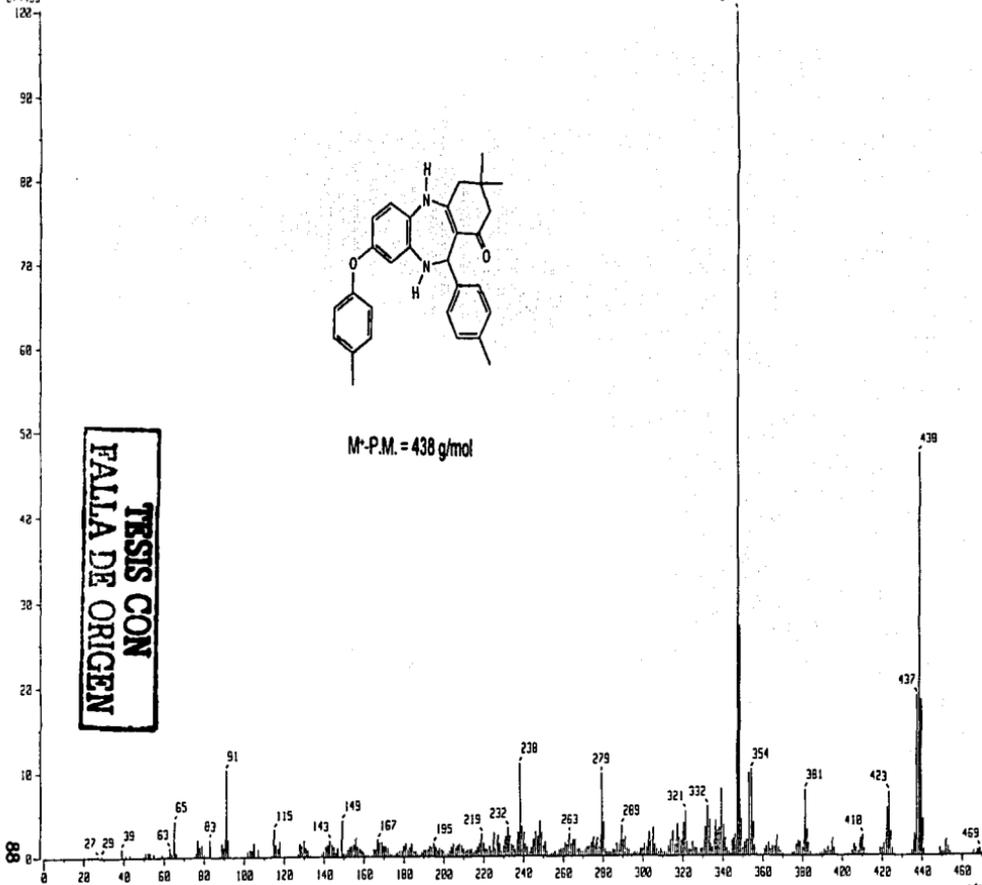


M<sub>r</sub>-P.M. = 458 g/mol

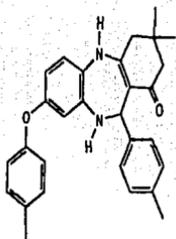
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



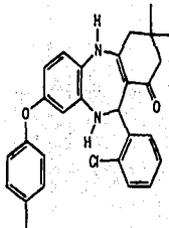
874433



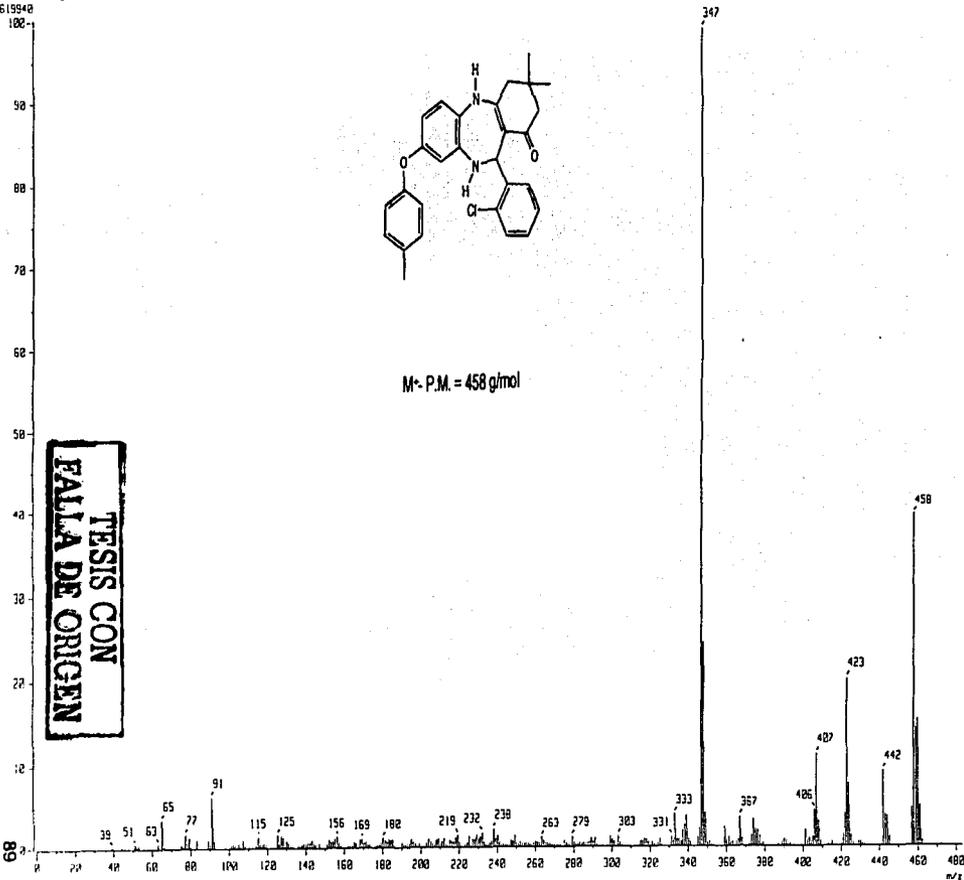
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Sample: [R]-IV-6-2-22  
Date: 08-14-2010  
Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
Spectrum Type: Normal Ion (M+-Linear)  
RT: 1.39 min Scan#: (24,613)-(29,42) Temp: 254.7 deg.C  
BP: m/z 347.0000 Int.: 154.04  
Output m/z range: 0.0020 to 483.8651 Cut Level: 0.00 %  
1615940



M<sup>-</sup> P.M. = 458 g/mol



**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

Sample: EA-IV-6-1-5

Note: -

Inlet: Direct Ion Mode: EI+

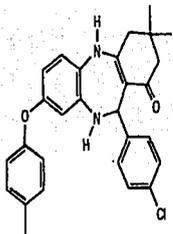
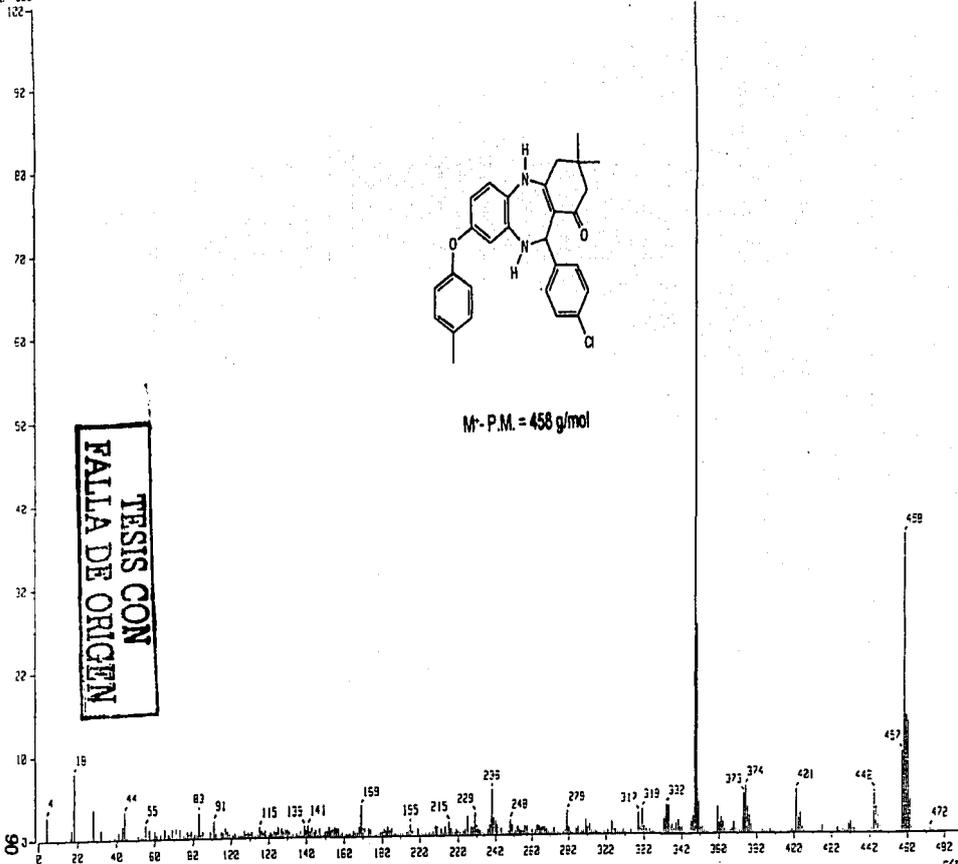
Spectrum Type: Normal Ion (MF-Linear)

RT: 1.23 min Scan: (15,55)-(16,25) Temp: 131.4 deg.C

EO: 349.0022 Int.: 289.78

Output % range: 0.0002 to 497.8338 Cut Level: 0.00 %

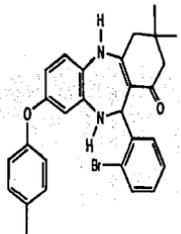
349.0022



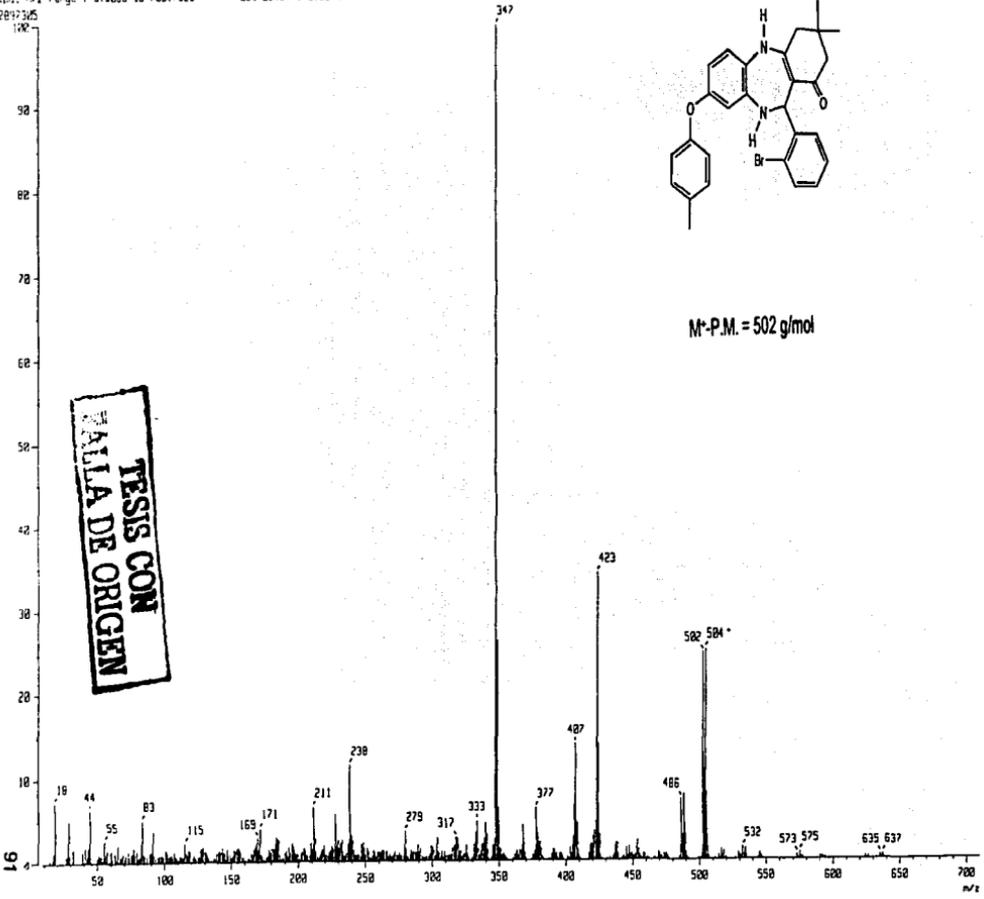
M- P.M. = 458 g/mol

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Exp: Dr-Cortes-Eduardo-232 Date: 28-Oct-10 14:33  
Série: [E]-[V]-6-4-11  
Note:   
Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
Detector Type: Normal Ion (M-Linear)  
RT: 1.93 min Scans: (134,95)-(128,45) Temp: 192.7 deg.C  
BP: -> 347.0002 Int.: 276.31  
Output: m/z range: 9.3285 to 709.7923 Cut Level: 0.00 %

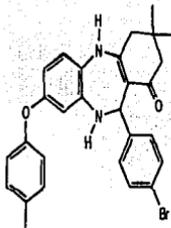
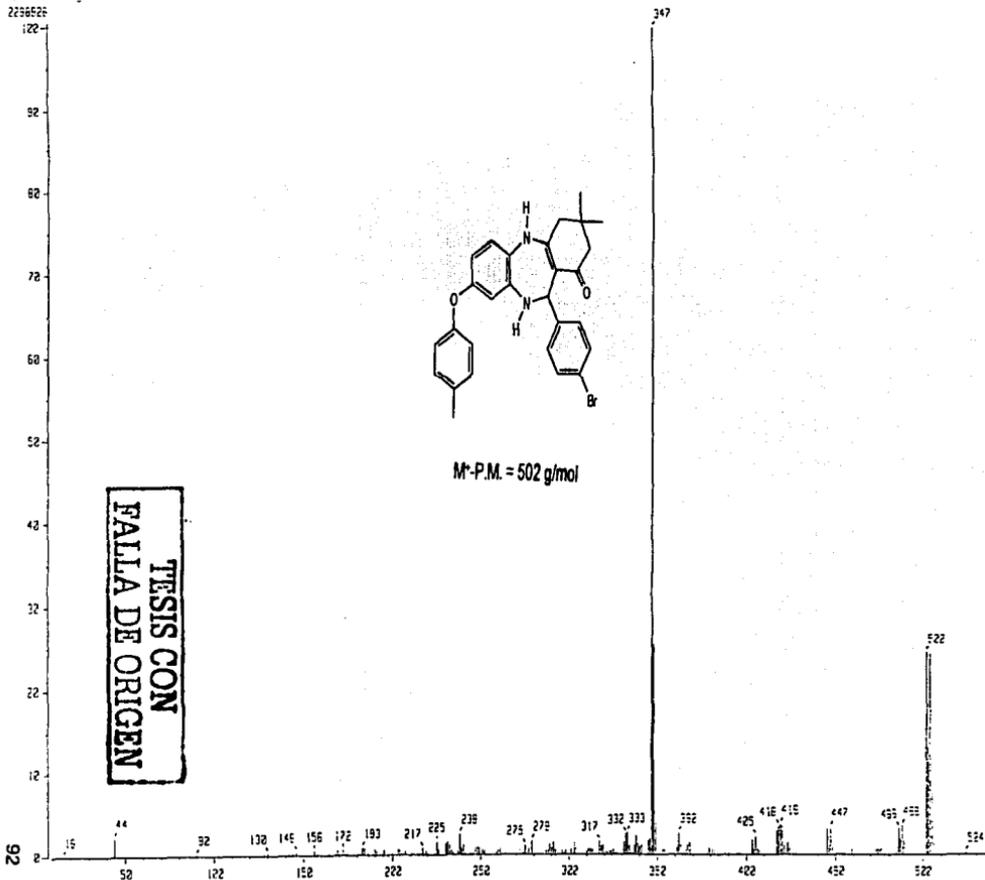


M<sup>r</sup>-P.M. = 502 g/mol



TESIS CON  
FAMILIA DE ORIGEN

Mode : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (M+Linear)  
RT : 2.55 min Scan : (73,53)-(169,75) Temp : 233.4 deg.C  
DB : m/z 347.2202 Int. : 217.97  
Current m/z range : 9.4955 to 535.3115 Cut Level : 0.00 %



M<sup>w</sup>-P.M. = 502 g/mol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GLOSARIO.

**Ansiedad:** 1(psicología) Actitud de las emociones o sentimientos relacionada con el futuro y caracterizada por una mezcla de miedo y esperanza. 2(medicina) Sentimiento de angustia o tensión relacionado con un hecho imaginario o real, que algunas veces se traduce en taquicardia, sudación, alteración de la respiración y en casos extremos parálisis.

**Ansiolíticos:** Grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos mentales leves como neurosis o ansiedad.

**Ataxia:** Se llama así a la pérdida de la coordinación en la actividad muscular voluntaria, se debe a interferencias en las vías del sistema nervioso central que controlan este tipo de movimientos.

**Dosis eficaz media:** Se define como la dosis precisa que provoca un efecto terapéutico deseado para el 50% de los animales estudiados.

**Dosis letal media:** Es aquella que es letal para el 50% de la población en estudio.

**Espectro electromagnético:** Se define como el intervalo de todas las frecuencias de radiación posibles ordenadas en orden creciente desde  $10^4$  hasta  $10^{22}$  Hz. El espectro electromagnético se divide en diferentes regiones o subintervalos de frecuencia desde de la radiofrecuencia hasta la radiación ultravioleta.

**Espín:** El espín o impulso de rotación propia se explica como un efecto recíproco de la partícula en cuestión con su campo, de manera más sencilla se entiende como espín al movimiento rotacional de una partícula.

**Fármaco:** Agente o droga medicinal.

**Farmacología:** Ciencia que se ocupa del estudio de la naturaleza, propiedades y modos de acción de los medicamentos.

**Hipnótico:** Se dice de cualquier fármaco utilizado para promover el sueño

**Índice terapéutico:** El índice terapéutico se define como la relación entre la dosis letal media y la dosis eficaz media.

**Modulación alostérica:** Mecanismo de regulación enzimática, por el cual las interacciones que ocurren entre un ligando y su sitio de unión específico son influenciadas por la unión de otro ligando en un sitio diferente.

**Nicturia:** Emisión de orina por la noche.

**Precisión:** Fenómeno físico que se observa cuando un cuerpo que se encuentra en rotación es sometido a la acción de una fuerza externa, y por efecto de esta describe una trayectoria circular respecto al eje definido por la fuerza.

**Receptor:** Se dice de cualquier estructura que interactúa según diversos grados de especificidad con un fármaco para producir un efecto biológico determinado.

**Sedante:** Agente que disminuye las actividades de un organismo o bien del sistema nervioso central.

**Sedación:** Variedad de efectos tranquilizantes relacionados con la depresión del SNC. Estado de disminución de las actividades funcionales.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Goodman Louis s., Gilman Alfred, *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 5ª edición, tr. castellana de José Rafael Blengio Pinto, México, Nueva Editorial Interamericana, 1978, pp. (32-35), (423-424), (433), (448-450)
2. Sternbach Leo H., "The Benzodiazepin Story", *Journal of Medicinal Chemistry*, **22**, 1, (1979).
3. Craig Charles R., Stitzel Robert E, *Farmacología Médica*, tr. castellana de Alberto Ipi Folch y Roberto Espinoza Zarza, México, Nueva Editorial Interamericana, 1984, pp.(466). (503), (520-523), (104-113), (125-126), (166-168), (176-178), (184-185), (204-206), (242-243), (257).
4. Herrera Rodríguez Leonor, Ruvalcaba Miranda René, Penieres Camillo José Guillermo, Bejarano Velasco Benjamin, *Nomenclatura sistematizada en química heterocíclica*, México, Universidad Nacional Autónoma de México, 1995, pp.(13-23).
5. Braun Roland U., Zeitter Kirsten, Muller Thomas JJ. , "A Novel 1,5-Benzoheteroazepine Synthesis via One-Pot Coupling-Isomerization-Cyclocondensation Sequence", *Organic Letters*, **2**, 26,(2000),4181-4184.
6. Cortés Cortés Eduardo, García Mellado Olivia, Hernández Cruz Elide, "Synthesis an Spectral Properties of 5-Methylthio-4H-1-(p-substituted-phenyl)-3a-(p-substituted-phenyl)-9-[(m-; and p-substituted)-phenoxy]-3a,4-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[4,5-a][1,5]benzodiazepines", *Journal Heterocyclic Chemistry*, **36**, 477, (1999), 477-480.
7. Cortés Cortés Eduardo, García Mellado Olivia, Hernández Sanabria Ana María, "Synthesis and Spectral Properties of 11- [(o-; and p-substituted)-phenyl]-8- [(o-; m-; p-methoxy)phenylthio] -3,3- dimethyl-2,3,4,5,10,11- hexahydro-1H-dibenzo [b,e][1,4] diazepin-1-ones". *Journal Heterocyclic Chemistry*, **38**, 1, (2001), 1-5.
8. Kametani Tetsuji, Ihara Masataka, Takahashi Keichi, "Synthesis of 3,3-dimethyl-2,3,4,5,10, 11-hexahydro-11-phenyl-1H-dibenzo [b,e][1,4] diazepin-1-one, a New Tricyclic System", *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **20**, 7, (1972), 1588-1589.
9. Matsuo Keizo, Yoshida Mitsuhiro, Ohta Masonobu, Tanaka Kuniyoshi, "Synthesis and Reactions of 11-substituted 3,3-Dimethyl-2,3,4,5- tetrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4] diazepin-1-ones.". *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 9, (1985), 4057-4062.
10. Bevan John A., et. al., *Fundamentos de Farmacología*, 2ª edición tr. Castellana de José Rafael Blengio Pinto, México, Editorial Harla, 1982, pp. (270), (272-274).
11. Ganog William F., *Fisiología Médica*, 9ª edición, tr. castellana de Ingrid Mascher Gromilch, México, Editorial El Manual Moderno, 1984, pp. (63-72), (78-80).
12. Hetser Jackson B Jr., Rudik Alan D., Von Voigtlander Philip, "2,4-Dihydro-6-phenyl-1H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-ones with Antianxiety and Antidepressant Activity", *Journal of Medicinal Chemistry*, **23**, 4, (1980), 402-405.
13. Smith Cedric M., Reynard Alan M., *Farmacología*, tr. castellana de Alejandro Kaufman (y otros), México, Editorial Médica Panamericana, 1993.

14. Clark Wesley, Brater Craig D., et. al., *Farmacología Médica de Goth*, 43ª edición, España, Editorial Mosby, 1993, pp. (79-80), (234), (239-240), (263-267).
15. Herpin Timothy F., Van Kirk Katy, Salvino M Joseph, "Synthesis of a 10 000 Member 1,5 Benzodiazepine-2-one Library by the Directed Sorting Method", *Journal of Combinatorial Chemistry*, 3, (2000), 88-96.
16. Parker Kathlyn A., Coburn Craig A., "A Four-Step Synthesis of TIBO R82150", *Journal of Organic Chemistry*, 56, (1991), 4600-4601.
17. Parker Kathlyn, Dermatakis Apostolos, "Tetrahydroimidazol [1,5,4-ef][1,5] benzodiazepinones (isoTIBOs): Synthesis and Evaluation as HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors", *Journal Organic Chemistry*, 62, (1997), 4164,4167.
18. Pauwels Rudi, Andries Koen, Desmyter Jan, Dominique et. al., "Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives", *Nature*, 343, (1990), 470-474.
19. Wu Joe C. Warren Thomas C., Adams Julian, et. al. , "A Novel Dipyridodiazeponone Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase Acts through a Nonsubstrate Binding Site", *Biochemistry*, 30, 8, (1991), 2022-2026.
20. Skogog Douglas A., Leary James J., *Análisis Instrumental*, 4ª edición, tr. castellana de Cristina Ariño Blasco (y otros), España, Mc. Graw Hill, 1993, pp. (66-67), (634-377), (389-390)
21. Crews Phillip, Rodriguez Jaime, Jaspars Marcel, *Organic Structure Analysis*, U.S.A., Oxford University Press, 1998, pp.(61-73),
22. Harwood Laurence M., Claidge Timothy D.W., *Introduction to Organic Spectroscopy*, Great Britain, Oxford University Press, 1997, pp. (39-40), (46-52) (59-68), (78-80).
23. Wade L.G., *Química Orgánica*, 2ª edición, tr. castellana de Virgilio González Pazo, México, Prentice Hall Hispanoamericana, s.f., pp. (489-498), (510-516), (528-544), (548-563), (576-582).
24. Wingrove Alan S., Caret Robert L., *Química Orgánica*, tr. castellana de Alicia Mei Mei, México, Editorial Harla 1984, pp (559-560), (569), (606-609), (709-715), (725), (819-822).
25. Pérez Martínez Carlos, *Resonancia Magnética Nuclear*, México; Instituto Politécnico Nacional/Ministerio de Educación Superior de Cuba, 1999, pp. (9-20), (32-33).
26. Gottlieb Richard Otto, Filho Braz Raimundo, *Introducción a la Espectrometría de Masa de Sustancias Orgánicas*, tr. castellana de Eduardo Luis Sánchez, E.U.A., Departamento de Asuntos Científicos Secretaría General de la Organización de Estados Americanos, 1976, pp. (3), (7-11), (17-24), (33-35)
27. Prestch E., Clerc T., Seibl J., *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos*, 2ª edición, tr. castellana de Castells y Camps, España, Editorial Alhambra 1985. pp.(H20),(H185), (H235), (H245), (H365), (I5), (I45), (I90), (I100-1105)

## Bibliografía Complementaria.

- Banwell N. C., *Fundamentos de Espectroscopia Molecular*, tr. Castellana de Otilio de la Cruz Jiménez, España, Ediciones del Castillo, 1977.
- Benz Wolfgang, Vane Floie M., Rapp Uwe, "The Fragmentation of 5-Phenyl-1,4-benzodiazepin-2-ones. Mechanism for the formation of [M-H]<sup>+</sup>", *Organic Mass Spectrometry*, **14**, 3, (1979), 154-158.
- Cabaj Robert Paul, "Management of Depression and Anxiety in HIV-Infected Patients", International Association of Physicians in AIDS Care, Chicago, Illinois, Education Advocacy Publications, June 1996, <http://www.iapac.org>
- De la Vega Lezama Carlos F., La comunicación Científica, México, Instituto Politécnico Nacional, 1997, pp. (45-49), (71-74)
- Eco Umberto, *Cómo se hace una tesis, Técnicas y procedimientos de investigación, estudio y escritura*, España, Editorial Gedisa, s.f., pp. (106-107), (188-195) (200-205).
- Greeff Ooppel BW, "The different modes of action of Benzodiazepine and Non-Benzodiazepine Hypnotics: A review of clinical benefits.", *Geneeskunde, The Medicine Journal*, **43**, 8, (2001). [www.medpharm.co.za/tmj/2001/sept\\_01/benzodia.html](http://www.medpharm.co.za/tmj/2001/sept_01/benzodia.html)
- Guyton Arthur C., *Fisiología Humana*, 5ª edición, tr. castellana de Alberto Ipi Folch, Roberto Espinoza Zarza, México, Nueva Editorial Interamericana, 1983, pp. (261-267).
- Kerkut Gerald, "Librium: how it was almost not discovered", University of Southhamton, England, United Kingdom, [www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk)
- Lambert Joseph B., Shurvell Herbert F., Lightner David A., "Organic Structural Spectroscopy", Prentice Hall, 1998, pp. (64-66), (351-355), (438-444).
- Pine H Stanley, Cram Donald J., Química Orgánica, 2ª edición, tr. castellana de Javier Mendoza Sanz, México, Mc, Graw Hill, 1992 pp. 30-70.
- Rachamandani Dilip, "The Librium Story", Temple University Hospital, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Philadelphia Pennsylvania. [www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk)
- Stachulski Andrew V., "Drug Metabolism: The Bodys Defense Againsts Chemical Attack", *Journal Chemical Education*, **77**, 3, (2000), 349-353.