



00550

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**Síntesis y análisis espectrométrico de masas para los derivados**

**de la 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-  
10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina.**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
PRESENTA EL Q. F. B.  
ERIK PÉREZ RAMÍREZ**



**Ciencias  
Químicas**

**TUTOR: DR. EDUARDO CORTÉS CORTÉS**

**MÉXICO DF**

**(2005)**

m 346253



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.




---

---

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Francisco Yuste López
Vocal	M. en C. Santiago Capella Vizcaino
Secretario	Dr. Benjamín Nogueta Torres
Primer Suplente	Dr. Francisco Hernández Luis
Segundo Suplente	Dr. René Miranda Ruvalcaba

Asesor:



---

Dr. Eduardo Cortés Cortés  
Instituto de Química, UNAM  
Laboratorio 1-2

Sustentante



---

Q.F.B. Erik Pérez Ramírez

---

---



---

---

*Agradecimientos:*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Pérez Ramírez Erik

FECHA: 29/06/05

FIRMA: *[Firma]*

Doy gracias a Dios por darme las fuerzas necesarias para salir adelante. Agradezco a mis padres, Salvador Pérez Luna y Tomasa Ramírez Chávez, ambos me han dado su apoyo incondicional durante todos estos años, a ellos me debo y por ellos estoy aquí.

Agradezco a Miguel Ángel y Salvador, mis hermanos. Su apoyo, afecto y confianza han sido de mucho valor para mí. Al igual que mis hermanos, el resto de mi familia ha sido parte importante en mí formación y por ello les doy las gracias.

Quiero agradecer al Dr. Eduardo Cortés Cortés, no solo por la excelente dirección de mi trabajo de tesis para obtener el grado de Maestro, también le doy gracias por que durante éstos dos últimos años, su apoyo y confianza me dieron fuerzas para terminar éste proyecto.

Brindo también las gracias a Jorge Alberto, Miriam y Holber. Junto a ellos comparto el deseo de saber más, el gusto de realizar las cosas bien, la euforia de vivir y el deseo de mejorar junto a los nuestros para iniciar la construcción de un mundo nuevo y mejor.

---

---





---

---

*Dedicado a Salvador y Tomasa*

---

---



---

---

La presente Tesis se realizó en el laboratorio 1-2 de  
Síntesis Orgánica Heterocíclica en el Instituto de Química de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés.

Agradezco al Consejo de Ciencia y Tecnología  
(CONACYT) por el apoyo económico proporcionado durante  
mis estudios de posgrado en el Programa de Ciencias Químicas  
de la UNAM, así como durante la realización de la tesis de grado.

---

---



---

---

## Índice

	Página:
Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
• Benzodiazepinas.....	2
• Efecto farmacológico y mecanismo de Acción de las benzodiazepinas.....	6
• Relación estructura actividad y Principios para el diseño de benzodiazepinas.....	11
Objetivos.....	20
Discusión de Resultados.....	21
• Paso 1: Obtención de los derivados 2-amino-5-clorofenil-(o;p)-R <sub>1</sub> -benzofenona.....	22
• Paso 2: Obtención de los derivados 2-bromoacetamido-5-clorofenil- (o;p)-R <sub>1</sub> -benzofenona.....	29
• Paso 3: Obtención de los derivados 7-cloro-5-[(o;p)-R <sub>1</sub> -fenil]-3H- 1,4-benzodiazepin-2-ona.....	35
• Paso 4: Obtención de los derivados de la 7-cloro-5-[(o;p)-R <sub>1</sub> -fenil]-3H- 1,4-benzodiazepin-2-tiona.....	42
• Paso 5: Obtención de los derivados 2-tiometil-5-[(o;p)-R <sub>1</sub> -fenil]-7-cloro-3H- 1,4-benzodiazepina.....	43
• Paso 6: Obtención de los derivados p-R <sub>2</sub> -benzaldoxima.....	49

---

---



---

---

## Índice

	Página:
• Paso 7: Obtención de los derivados	
Cloruro de p-R <sub>2</sub> -benzohidroximinoilo.....	53
• Paso 8: Obtención de los derivados	
1-(p-R <sub>2</sub> -fenil)-3a-[(o;p)-R <sub>1</sub> -fenil] -5-cloro-9-tiometil-10,3a- dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.....	56
• Análisis por Espectrometría	
de Masas de Alta Resolución.....	67
• Mecanismos de Fragmentación.....	69
Conclusiones.....	76
Bibliografía.....	77
Anexos.....	79

---

---



---

---

## Espectros contenidos en el Anexo

Número:

### Espectros de Masas por Impacto Electrónico de Baja Resolución de los Compuestos Intermedios

- 1.3.1. [2-Amino-5-clorofenil]-[*o*-fluorofenil]-cetona.
  - 1.3.2. [2-Amino-5-clorofenil]- [*p*-fluorofenil]-cetona.
  - 1.3.3. [2-Amino-5-clorofenil]-[*o*-clorofenil]-cetona.
  - 1.3.4. [2-Amino-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona.
  
  - 2.3.1. [2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [*o*-fluorofenil]-cetona.
  - 2.3.2. [2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [*p*-fluorofenil]-cetona.
  - 2.3.3. [2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [*o*-clorofenil]-cetona.
  - 2.3.4. [2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [*p*-clorofenil]-cetona.
  
  - 3.3.1 7-Cloro-5-[*o*-fluorofenil]-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.
  - 3.3.2 7-Cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.
  - 3.3.3 7-Cloro-5-[*o*-clorofenil]-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.
  - 3.3.4 7-Cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ona.
  
  - 5.3.1. 7-Cloro-5-[*o*-fluorofenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.
  - 5.3.2. 7-Cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.
  - 5.3.3. 7-Cloro-5-[*o*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.
  - 5.3.4. 7-Cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.
  
  - 6.3.1. *p*-Cloro-benzaldoxima.
  - 6.3.2. *p*-Bromo-benzaldoxima.
- 
-



- 
- 
- 7.3.1. Cloruro de *p*-cloro-benzohidroximinoilo.  
7.3.2. Cloruro de *p*-bromo-benzohidroximinoilo.

Número:

Espectros de IR:

- 8.1.1. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.2. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.3. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.4. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.5. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.7. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.1.8. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 
-



---

---

Número:

Espectros de RMN para los núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

8.2.1. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.1.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.1.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.1.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.1.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.1.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.1.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.2. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.2.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.2.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.2.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.2.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

---

---



---

---

8.2.2.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.2.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.3. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.3.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.3.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.3.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.3.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.3.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.3.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.4 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.4.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.4.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.4.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.4.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

---

---





---

---

8.2.4.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.4.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.5. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.5.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.5.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.5.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.5.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.5.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.5.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.6. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.6.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.6.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.6.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

---

---



---

---

8.2.6.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.6.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.6.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.7. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.7.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.7.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

8.2.7.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.7.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.7.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.7.6. Espectro de RMN (HETCOR).

8.2.8. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

8.2.8.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.8.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación)

---

---



---

---

8.2.8.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ .

8.2.8.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$ . (ampliación).

8.2.8.5. Espectro de RMN (COSY).

8.2.8.6. Espectro de RMN (HETCOR).

Número:

Espectros de Masas por Impacto Electrónico de Baja Resolución de los Compuestos Intermedios

- 8.3.1. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.2. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.3. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.4. 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.5. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.6. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.
- 
-



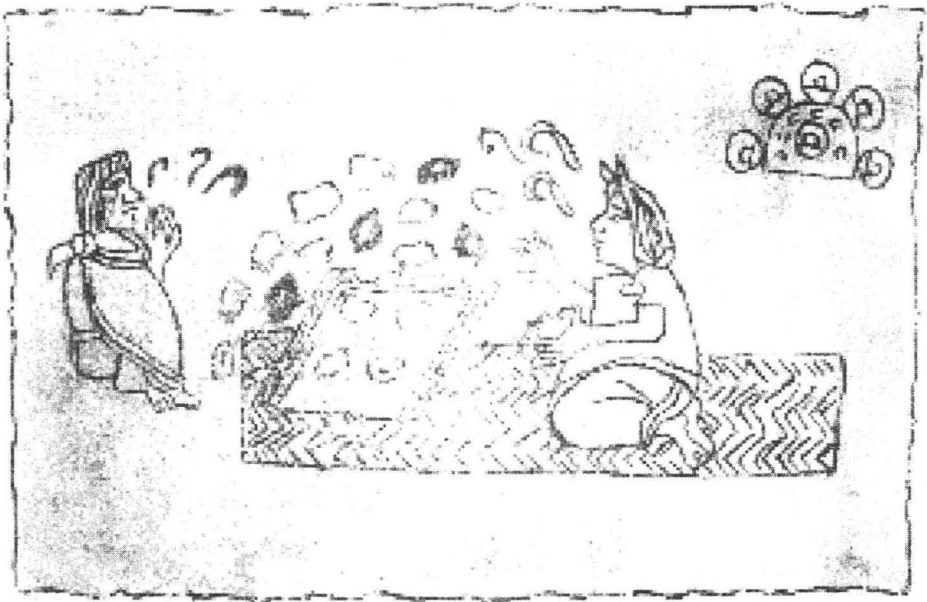
- 8.3.7. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- 8.3.8. 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.

Número:

Experimento CID para el derivado: 1-(*p*-clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina.

- 8.4.1.1 Ión Molecular.
- 8.4.1.2 Ión de  $m/z$   $[M - (76 + R_1)]^+$ .
- 8.4.1.3 Ión de  $m/z$   $[M - (118 + R_2)]^+$ .
- 8.4.1.4 Ión de  $m/z$   $[M - (133 + R_2)]^+$ .
- 8.4.1.5 Ión de  $m/z$   $[M - (130 + R_2)]^+$ .

# Introducción



*"Medicina Nahuatl" Códice*



---

---

## INTRODUCCIÓN

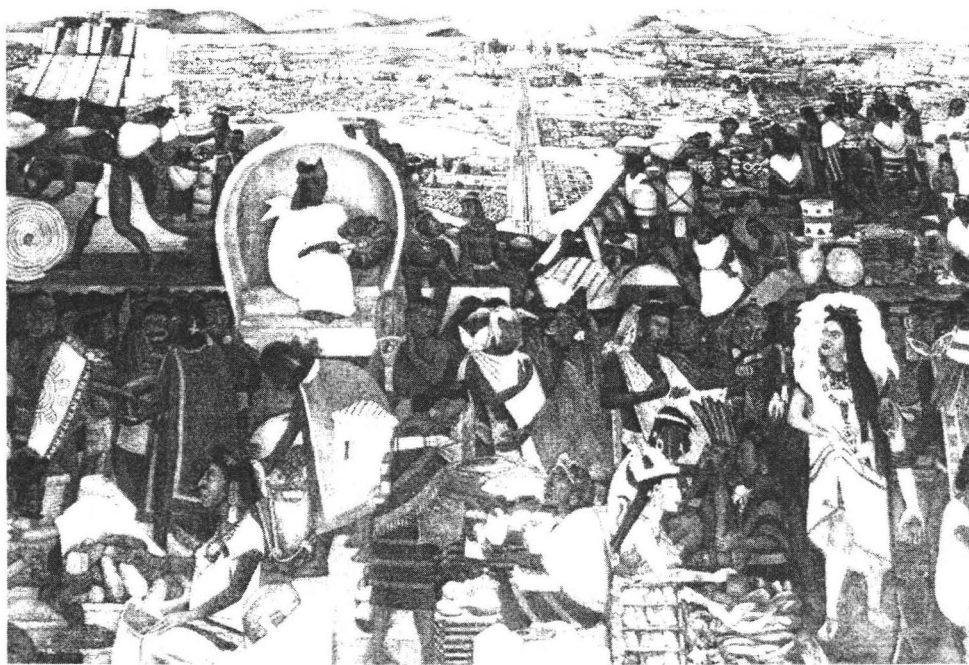
El desarrollo de nuevos fármacos es una tarea ardua que involucra la interacción de varias disciplinas del conocimiento; en particular la química orgánica tiene el desafío de crear a partir de las reacciones de síntesis necesarias, las nuevas moléculas que serán ensayadas como fármacos (prototipos).

La obtención de benzodiazepinas tiene su origen hacia 1960 cuando L.H. Sternbach preparó la primer benzodiazepina, a la que llamó clordiazepóxido.<sup>1</sup> Librium, el nombre comercial que recibió ésta primer benzodiazepina, resultó ser una molécula con propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas e hipnótico sedantes. A partir de entonces muchos investigadores han buscado mejorar la actividad biológica asociada a las benzodiazepinas a través de la modificación de su estructura molecular, creando así una amplia familia de éstos compuestos con mejor actividad biológica y menos efectos adversos.

El éxito de las benzodiazepinas como agentes terapéuticos radica en su mecanismo de acción, mismo que se relaciona con el sitio de unión específico para benzodiazepinas propio del receptor GABA<sub>A</sub>, el cual regula numerosas funciones neurológicas como lo son: convulsiones, ansiedad, sueño, memoria y procesos de aprendizaje. Por lo anterior son empleadas en la terapéutica de enfermedades como: la ansiedad, trastornos del sueño y epilepsia entre otras. En la actualidad, algunas modificaciones al anillo benzodiazepínico han generado compuestos con potencial utilidad en la terapéutica del cáncer<sup>2,3</sup> y el SIDA.<sup>4</sup>

Al respecto de lo anterior, el presente trabajo ofrece una aportación al estudio de las benzodiazepinas mediante la síntesis y el análisis espectrométrico de masas para una serie de derivados de la 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o;-p)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. Dichos compuestos fueron sintetizados a través de una ruta de 8 pasos, donde primero se prepara la correspondiente 1,4-benzodiazepina, a continuación se agrega la función tiometilo y finalmente se adiciona un grupo fenilo al mismo tiempo que se realiza el cierre de un anillo oxadiazolo.

# Antecedentes



*"Mercado de Tlatelolco" Diego Rivera*



## ANTECEDENTES

### Benzodiazepinas

En 1960 H.L. Sternbach intentó elaborar 3,1,4-benzoxadiazepina a través de la deshidratación de la 2-aminoacilbenzofenona. Sin embargo una modificación en el transcurso de la síntesis lo llevó a la obtención accidental de una estructura 1,4-benzodiazepínica en lugar del compuesto metilaminometilénico esperado. Esta primer benzodiazepina se modificó y dio origen al clordiazepóxido, mejor conocido como Librium.<sup>1</sup>

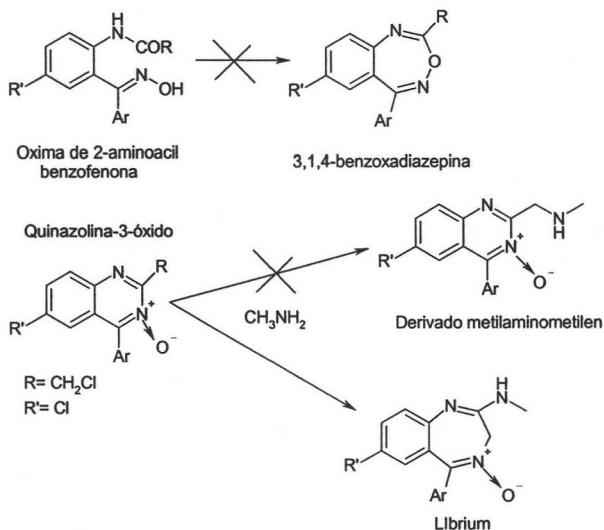


Figura 1. Síntesis accidental de Librium realizada por Sternbach (1960).

Sorpresivamente este nuevo compuesto mostró una singular actividad como agente ansiolítico y relajante muscular. Estudios posteriores permitieron a Sternbach desarrollar una segunda benzodiazepina a la cual llamó diazepam. Este compuesto obtuvo el mismo éxito que Librium y fue introducido en el mercado hacia 1963 bajo el nombre de Valium.





---

---

Con el paso del tiempo ésta se convertiría en la estructura prototipo de las 1,4-benzodiazepinas.

A partir de entonces algunos investigadores modificaron la estructura del Diazepam en busca de una mejor actividad biológica. Como resultado se obtuvo un gran número de nuevas estructuras, en algunos casos con actividad más prolongada, en otros con actividad menos duradera y a la vez menos tóxica.

El Esquema 1 presenta un amplio grupo de 1,4-benzodiazepinas, como se puede apreciar la numeración que reciben estos compuestos la toman a partir del heterociclo diazepina. Al comparar clordiazepoxido y diazepam con las demás estructuras fácilmente podemos identificar cada una de las modificaciones que a sufrido la estructura base. Prazepam y medazepam por ejemplo, son las primeras modificaciones realizadas a la estructura base; ambos poseen actividad farmacológica sin embargo son tóxicos, es por eso que no están disponibles como medicamentos.

Por su parte, lorazepam y oxazepam son 1,4-benzodiazepinas hidroxiladas en la posición 3. Esta característica permite a las 1,4-benzodiazepinas aumentar su solubilidad sin disminuir su actividad biológica. Precisamente en el cuerpo humano una de las reacciones mas importantes del metabolismo de 1,4-benzodiazepinas es la hidroxilación en la posición 3 para formar compuestos mas hidrosolubles que son eliminados rápidamente del cuerpo.<sup>3</sup> La transformación de 1,4-benzodiazepinas en sus metabolitos 3-hidroxilados la lleva a cabo el citocromo P450.

Otras benzodiazepinas como clorazepato, se emplean en su forma iónica para mejorar su absorción vía oral. La descarboxilación de clorazepato en el estómago generar desmetildiazepam, otra benzodiazepina de mejor actividad biológica, que es ampliamente absorbida en el intestino.<sup>1</sup> Los fármacos de poca actividad biológica que se transforman en moléculas de mayor actividad se conocen como profármacos. También ketazolam y oxazolam son profármacos. En este caso la 1,4-benzodiazepina esta unida a un ciclo

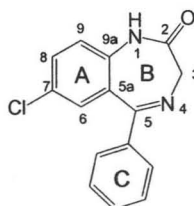
---

---

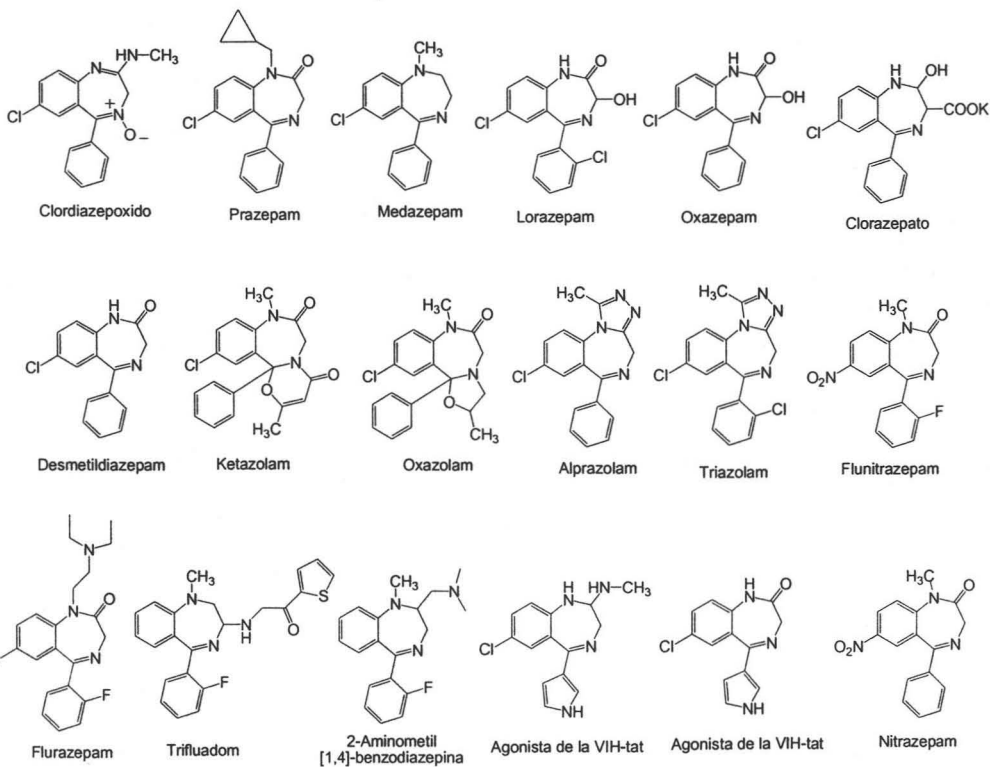


hemiaminal. Después de ingresar en el organismo estos compuestos se transforman en benzodiazepinas clásicas por efecto del metabolismo.<sup>2</sup>

### Esquema 1. Familia de 1,4-benzodiazepinas



Diazepam





---

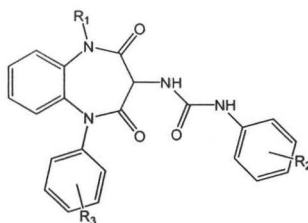
---

Alprazolam y triazolam tienen un anillo de triazol fusionado entre N1 y C2 del anillo diazepina; ésta modificación les confiere un efecto de corta duración, por ello son benzodiazepinas de primera elección en padecimientos tales como el insomnio y la agarofobia.<sup>2</sup>

Flunitrazepam y flurazepam también son empleados como agentes hipnóticos pero de larga duración, su estructura incorpora un átomo de fluor en el anillo "C"; el resultado se manifiesta como un aumento del tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) de estos fármacos con respecto a otras benzodiazepinas.<sup>3,4</sup>

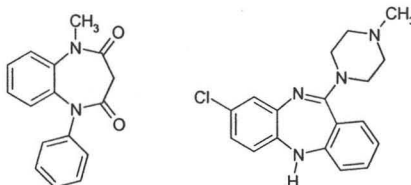
Recientes modificaciones a la estructura base de 1,4-benzodiazepinas llevaron a este grupo de compuestos a formar parte de los posibles medicamentos de uso en otras enfermedades; un ejemplo es el cambio del anillo bencénico "C" por un anillo pirrol, que genera compuestos con actividad antagonista de la VIH-tat, mismos que pueden tener uso en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).<sup>5</sup>

Otra aplicación reciente, tiene que ver con la incorporación de cadenas alquilo en las posiciones C2 o C3 del anillo diazepina para crear compuestos con actividad agonista a la fracción "κ" de receptores opiáceos y actividad antagonista de colecistoquina (CCK); tal es el caso de trifluadom y la 2-aminometil-1,4-benzodiazepina. CCK es una hormona peptídica de 33 aminoácidos que se localiza en el tracto gastrointestinal y en el cerebro; se le atribuyen efectos fisiológicos como: hipotermia, analgesia, hiperglicemia y estimulación para la liberación de la hormona pituitaria. Recientemente se ha encontrado que algunas: 1-alquil-5-aril-3-ureido-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas (Figura 2), que al igual que el Trifluadom, se comportan como antagonistas del CCK.<sup>5</sup>



**Figura 2. 1-alkuil-5-aril-3-ureido-1,5-benzodiazepin-2,4-diona (prototipo de antagonistas para la CCK).**

La Figura 2 presenta otro grupo de benzodiazepinas, las 1,5-benzodiazepinas, importantes desde el punto de vista del diseño de benzodiazepinas, ya que implican un cambio en el anillo diazepínico; como ejemplo de estas benzodiazepinas tenemos: clobazam y clozapina (Figura 3). Dentro de esta serie de compuestos, menos tóxicos y menos potentes, no se encuentran fármacos tan exitosos como aquellos que derivan de la familia de las 1,4-benzodiazepinas.<sup>6</sup>



**Figura 3. Clobazam (izquierda) y clozapina (derecha).**

### **Efecto farmacológico y mecanismo de acción de las benzodiazepinas**

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas se producen por acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC). Entre los efectos más relevantes causados por las benzodiazepinas se tienen: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. En tejidos periféricos pueden encontrarse efectos como vasodilatación coronaria y bloqueo muscular, sin embargo ambos efectos solo aparecen al aplicar altas concentraciones de benzodiazepinas.<sup>2</sup>



Por sus efectos *in vivo*, las benzodiazepinas pueden dividirse en 3 grupos: agonistas completos (cuando poseen un efecto igual o comparable a Diazepam), agonistas parciales (menor efecto máximo con respecto a Diazepam) y agonistas inversos parciales (cuando tienen efectos opuestos a los de Diazepam en ausencia de agonistas del tipo de las benzodiazepinas). Así mismo el antagonista por excelencia de las benzodiazepinas es el flumazenilo<sup>2</sup> (Figura 4).

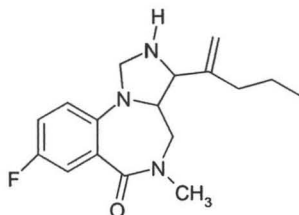


Figura 4. Flumazenilo.

Entre los efectos adversos más comunes encontrados en las benzodiazepinas están: aturdimiento, laxitud, incoordinación motora, trastornos de las funciones mentales, confusión y en concentraciones altas: agitación, pánico, paranoia, mialgias, taquicardia y alucinaciones; a pesar de ello se considera que las benzodiazepinas son fármacos relativamente seguros. El mayor problema que se tiene con las benzodiazepinas se relaciona a su uso crónico (ya que el paciente puede desarrollar tolerancia y/o dependencia) e incluso mala administración (son fármacos teratogénicos).<sup>3</sup>

La Tabla 1 presenta otra forma de dividir al grupo de las benzodiazepinas según su tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), tanto del compuesto padre como del metabolito.<sup>2</sup>

Los principales "blancos" moleculares de las benzodiazepinas residen en el SNC y son los receptores de un neurotransmisor inhibitor llamado ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). El principal tipo de receptores GABA en el cerebro es el GABA<sub>A</sub>, el cual es un canal de cloruro integral a la membrana, formado de 5 subunidades (Figura 5), estos canales regulan la mayor parte de la neurotransmisión inhibitora rápida en el SNC. La acción de



---

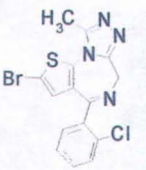
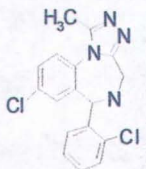
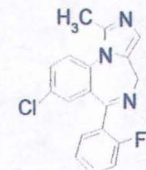
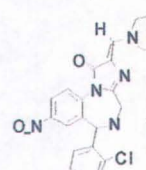
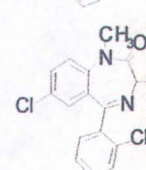
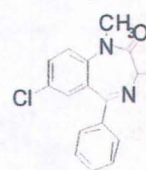
---

las benzodiazepinas no altera al receptor GABA<sub>B</sub> que tiene 7 dominios de amplitud en la membrana y está acoplado a un mecanismo de transmisión de señales por proteínas G.<sup>2</sup>

Estudios electrofisiológicos *in vitro* mostraron que la intensificación que causan las benzodiazepinas de las corrientes de cloruro inducidas por el GABA, son resultado del incremento en la frecuencia de descargas de apertura de los canales de cloruro producidos por cantidades submáximas de GABA.<sup>1</sup>



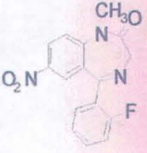
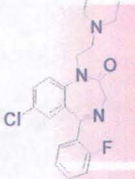
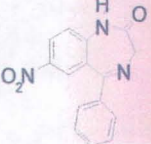
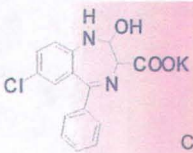
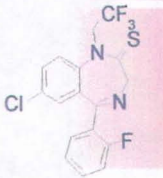
**Tabla 1. Familia de 1,4-benzodiazepinas. En azul tres ejemplos de benzodiazepinas de corta duración, en amarillo tres de duración media y en rojo algunos ejemplos de benzodiazepinas de larga duración.**

Fármaco	Tiempo de Vida Media (h) Compuesto Padre	Metabolito	Tiempo de Vida Media (h) Metabolito
 Brotizolam	5.0	1-metilenhidroxido	Corta
 Triazolam	2.3	1-metilenhidroxido	Corta
 Midazolam	2.5	1-metilenhidroxido	Corta
 Loprazolam	6.3	Ninguno	
 Lorazepam	9.9	Ninguno	
 Temazepam	12.0	Ninguno	

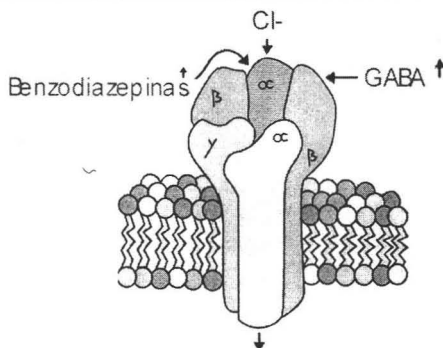




Continuación Tabla 1.

Fármaco	Tiempo de Vida Media (h) Compuesto Padre	Metabolito	Tiempo de Vida Media (h) Metabolito
 Flunitrazepam	150	7-amino derivado	23
 Flurazepam	Muy corto	N-desalquil-flurazepam	87
 Nitrazepam	28	Ninguno	
 Clorazepato	1	Desmetildiazepam	64
 Quazepam	39	Oxiquazepam N-desalquil-flurazepam	40 87

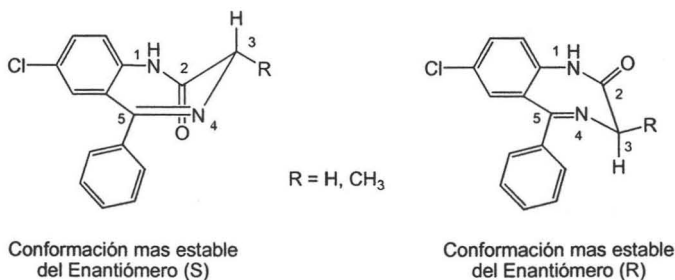




**Figura 5. Receptor GABA<sub>A</sub>.** Observe las 5 subunidades que componen a este receptor, el sitio de unión a benzodiazepinas y su ubicación como puente integral a la membrana.

### Relación Estructura Actividad y Principios para el Diseño de Benzodiazepinas

Al observar la amplia variedad de benzodiazepinas que han demostrado tener actividad biológica, es factible realizar una serie de relaciones que pueden ayudar a realizar un diseño razonado de las 1,4-benzodiazepinas. A continuación se resumen algunas de estas relaciones.



**Figura 6. Conformaciones asociadas a los enantiómeros (S) y (R) de las 1,4-benzodiazepinas sustituidas en C-3 por un alquilo.**

Es conveniente señalar que los sistemas 1,4-benzodiazepínicos con un sustituyente alquilo en posición C-3 (Figura 6) presentan tanto el enantiómero (S) como el enantiómero (R). De ambos sólo los enantiómeros (S) poseen actividad biológica; este



---

---

fenómeno se debe a la conformación que adquiere el enantiomero (S) y no el enantiomero (R).<sup>1</sup>

Por otra parte los diferentes grupos funcionales propios de cada benzodiazepina contribuyen en menor o mayor grado a su efecto farmacológico intrínseco. Partiendo de este hecho se han realizado algunas generalizaciones, mismas que se presentan a continuación.<sup>1</sup>

- El anillo bencénico fusionado a la diazepina puede ser sustituido por tiofeno, tal y como sucede con el Clotiazepam y Brotiazolam.
- El sistema 1,4-benzodiazepina debe tener sustituyentes electrón atrayentes preferentemente en posición 7. Cuando se emplean grupos electrón donadores o grupos voluminosos disminuye la actividad biológica.
- La función lactámica en las 1,4-benzodiazepinas es importante para desarrollar un efecto farmacológico. La alquilación de la posición N-1 aumenta el carácter hidrofóbico de la molécula y por lo tanto su actividad. Esto mismo ocurre con aquellos sistemas que tienen un anillo fusionado entre N1 y C2.
- Colocar un grupo "OH" en posición C-3 del anillo 1,4-benzodiazepinico es útil en el diseño de benzodiazepinas de rápida eliminación que pueden ser usadas como hipnóticos.
- El grupo fenilo en C-5 puede sustituirse por otros sistemas como el 2-piridilo o el 1-ciclohexenilo. A su vez, la halogenación en C-2', confiere carácter hidrofóbico y favorece una conformación adecuada para una mejor actividad biológica.

Aún cuando desde hace tiempo se conocen estas reglas que asocian la estructura molecular de las benzodiazepinas con su actividad biológica, poco se sabía de las bases

---

---



moleculares que daban origen a estas relaciones. A continuación se presentan y comentan dos estudios que aportan nuevas evidencias para comprender por que dichas reglas de asociación.

Danni L. Harris, Timothy M. DeLorey y colaboradores<sup>7</sup> realizaron un estudio donde se ensayó la actividad sedante de 21 compuestos de unión al receptor de benzodiazepinas ( $GABA_A$ ), posteriormente calcularon el número de conformeros de mínima energía, entalpías de protonación, hidrofobicidades de grupos funcionales y distribución electrónica. Partiendo de todos los datos anteriores realizaron un estudio cuantitativo de relación estructura actividad en tercera dimensión, con el cual identificaron el farmacóforo asociado a la sedación, mismo que se presenta a continuación en la Figura 7.<sup>7</sup>

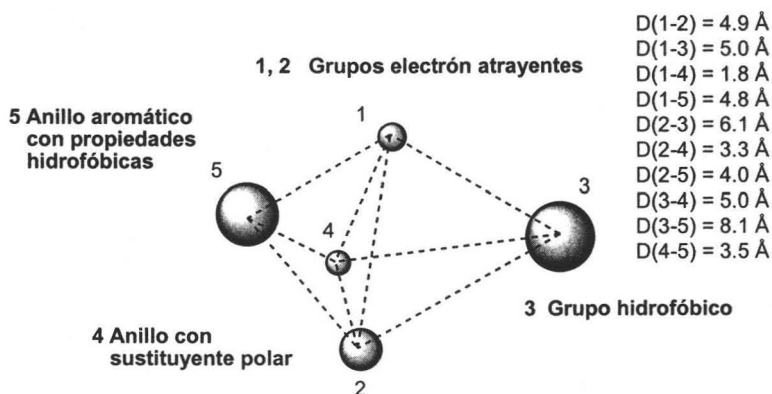


Figura 7. Farmacóforo común a 21 compuestos de unión al receptor  $GABA_A$ . La distancia entre cada punto aparecen a la derecha en Å = Ångstrom.

Como se puede apreciar el farmacóforo se define por 5 puntos de 4 propiedades fisicoquímicas correspondientes a los grupos funcionales de las 21 moléculas analizadas. Aún cuando las distancias entre grupos funcionales no es muy exacta por tratarse de un promedio de 21 compuestos muy diferentes, se puede obtener información muy valiosa a partir de éstos datos.



Danni L. Harris y colaboradores proponen que debe haber al menos un par de grupos funcionales que formen puentes de hidrógeno. De igual forma es importante la presencia de un grupo funcional hidrofóbico y un anillo con sustituyentes polares.

El grupo funcional hidrofóbico pueden interaccionar con aminoácidos hidrofóbicos y electrón donadores respectivamente. Entre los aminoácidos que cumplen con éstas características encontramos a treonina, arginina, serina y lisina (Figura 8).

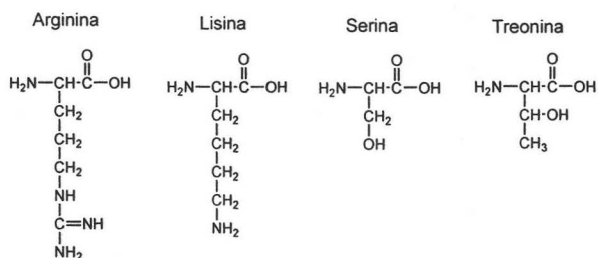


Figura 8. Estructura de los aminoácidos: treonina, arginina, serina y lisina.

La presencia de grupos polares y grupos fenilo apuntan hacia una interacción de aminoácidos con grupos hidrofóbicos y electrostáticos, tales como tirosina y triptófano (Figura 9).

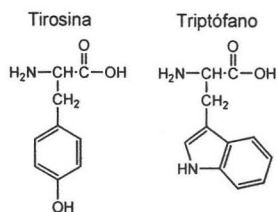


Figura 9. Estructura de los aminoácidos: tirosina y triptófano.

Por su parte Kuo-Chen Chou <sup>8</sup> del "Instituto de Bioinformática y Descubrimiento de Fármacos de Tianjin" en China, realizó un estudio de computo para determinar el sitio específico de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA<sub>A</sub>. Para ello tomo algunos



---

---

estudios de rayos X, la secuencia de aminoácidos del receptor GABA<sub>A</sub> y un paquete de computo que identifica la posición de cada uno de los residuos contenidos en las diferentes subunidades que integran al receptor.

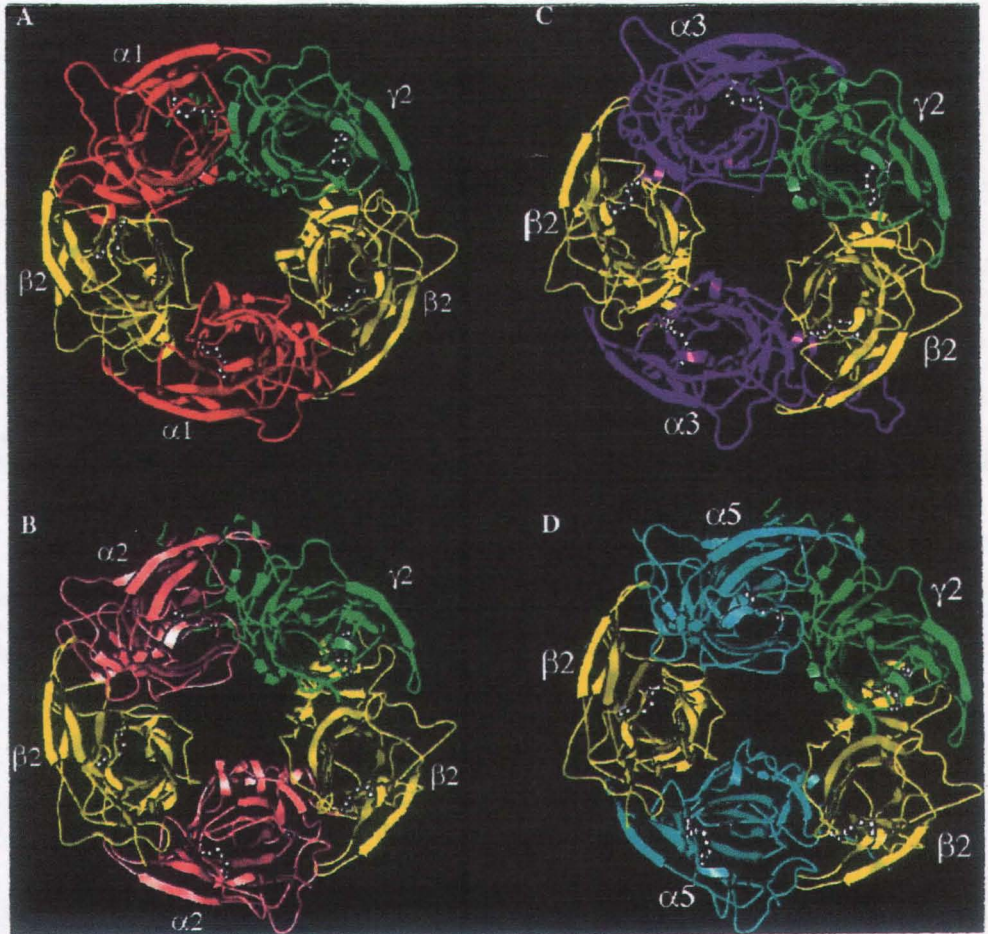
El resultado es un modelo del receptor GABA<sub>A</sub> que se compone de 5 subunidades: 2 subunidades  $\alpha$ , 2 subunidades  $\beta$  y 1 subunidad  $\gamma$ . Estudios previos le permitieron a Kuo-Chen Chou identificar la interfase entre la subunidad  $\gamma$  (isoforma 2) y la subunidad  $\alpha$  (isoformas 1, 2, 3 y 5) como el sitio específico de unión a benzodiazepinas. La Figura 10 presenta la estructura de los 4 subtipos de receptores GABA<sub>A</sub>, compuestos a su vez por 5 subunidades cada uno de ellos.

Una vez obtenido el modelo del receptor GABA<sub>A</sub> se estudiaron las interacciones entre las subunidades  $\alpha_1/\beta_2$  y  $\alpha_1/\gamma_2$ , poniendo particular interés en el sitio de unión a benzodiazepinas. La información que podemos tomar de este trabajo es muy amplia e interesante; los siguientes puntos resumen el mecanismo de acción de benzodiazepinas sobre el receptor GABA<sub>A</sub> y el tipo de interacciones químicas que se presentan en el sitio de unión a benzodiazepinas. Estos puntos pueden ser una guía importante en el desarrollo de benzodiazepinas de unión al receptor GABA<sub>A</sub>

- La interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\beta_2$  realiza un cambio conformacional alostérico que incrementa el flujo de iones a través del canal. Éste cambio en el receptor GABA<sub>A</sub> es dependiente del sitio de unión a benzodiazepinas (interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\gamma_2$ ).
- Por su parte la unión de benzodiazepinas a la interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\gamma_2$ , incrementa la afinidad de GABA por la interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\beta_2$ , favoreciendo el cambio conformacional alosterico del receptor.
- Los aminoácidos relacionados con la interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\beta_2$  son:  $\alpha_1$ -Fenilalanina 92 (Phe-92),  $\alpha_1$ -Arginina 147 (Arg-147),  $\beta_2$ -



Tirosina 181 (Tyr-181),  $\beta_2$ -Treonina 184 (Thr-184),  $\beta_2$ -Treonina 226 (Thr) y  $\beta_2$ -Tirosina 229 (Tyr-229).



**Figura 10. Vista de los cuatro subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> (del C a N terminal), en rojo  $\alpha_1$ , en rosa  $\alpha_2$ , en morado  $\alpha_3$ , azul  $\alpha_5$ , en amarillo  $\beta_2$ , en verde  $\gamma_2$ . Observe la unión de las cinco subunidades para formar el canal de cloro.**





- El sitio de unión específico para benzodiazepinas se localiza en la interfase entre las subunidades  $\alpha_1$  y  $\gamma_2$ , los aminoácidos relacionados con éste sitio de unión son:  $\alpha_1$ -Histidina 129 (His-129),  $\alpha_1$ -Tirosina 187 (Tyr-187),  $\alpha_1$ -Glicina 228 (Gly),  $\alpha_1$ -Treonina 234 (Thr-234),  $\alpha_1$ -Tirosina 237 (Tyr-237),  $\gamma_2$ -Metionina 96 (Met-96),  $\gamma_2$ -Fenilalanina 116 (Phe-116),  $\gamma_2$ -Serina 130 (Ser-130),  $\gamma_2$ -Glicina 143 (Gly-143) y  $\gamma_2$ -Metionina 169 (Met-169).

Las Figuras 11 y 12 exponen claramente las interfases  $\alpha_1/\beta_2$  y  $\alpha_1/\gamma_2$ ; así como una vista detallada de los aminoácidos que posiblemente participan en el reconocimiento de las benzodiazepinas por su sitio de unión dentro del receptor GABA<sub>A</sub>.

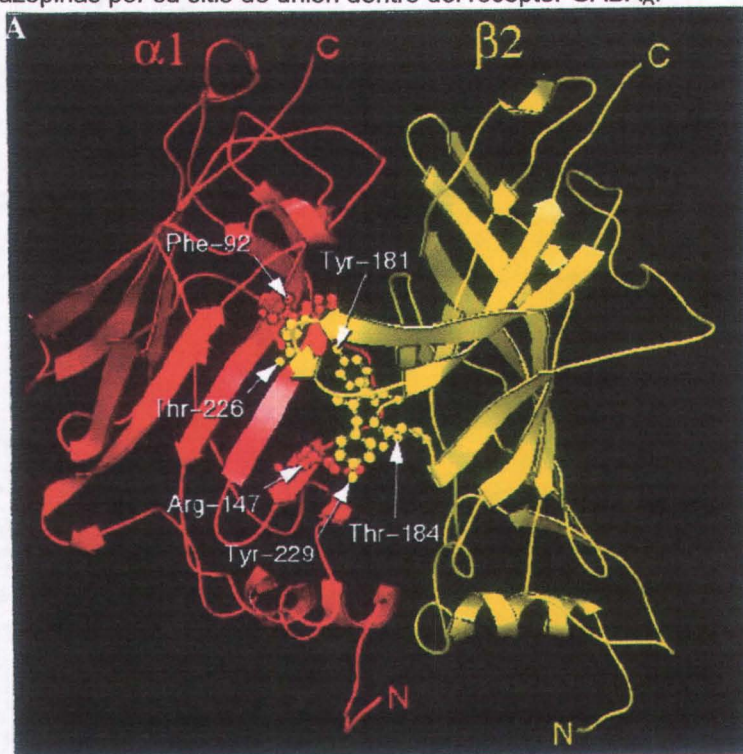
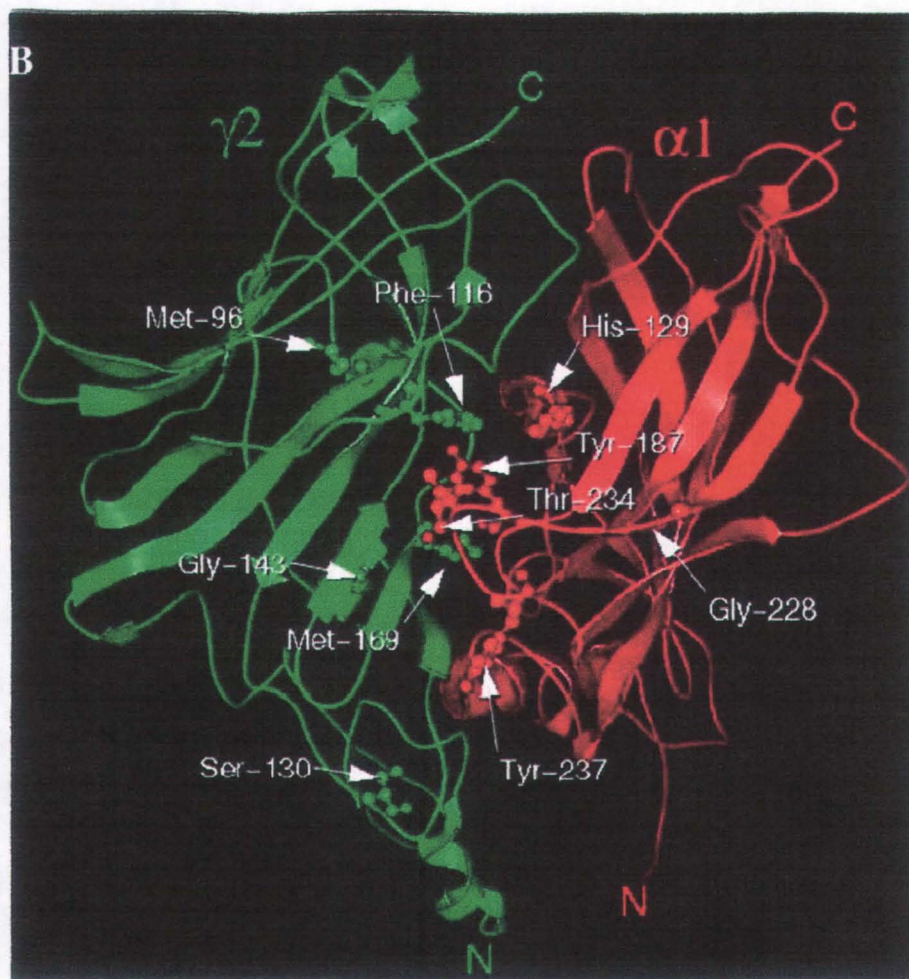
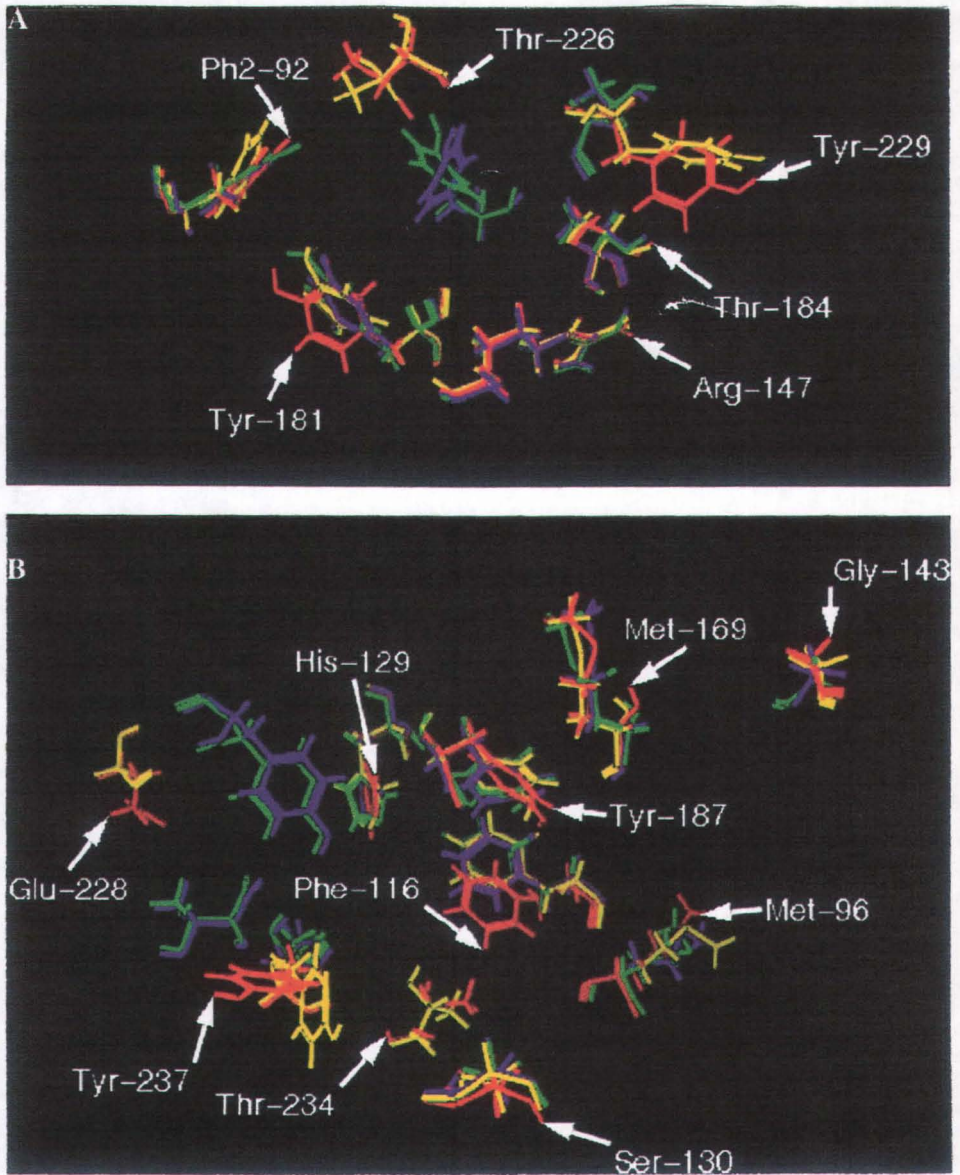


Figura 11. Vista cerrada de las interfases  $\alpha_1/\beta_2$  y  $\alpha_1/\gamma_2$ , del receptor GABA<sub>A</sub>.



Continuación de la Figura 11. Vista cerrada de las interfases  $\alpha_1/\beta_2$  y  $\alpha_1/\gamma_2$ , del receptor GABA<sub>A</sub>.





**FFigura 12.** Observe el sitio de unión a las interfases  $\alpha_{1,2,3,5}/\beta_2$  (**A**) y  $\alpha_{1,2,3,5}/\gamma_2$  (**B**). Los residuos responsables de la unión a benzodiazepinas aparecen en ésta figura.

# Objetivos



*"Durmiendo" José Clemente Orozco*



---

---

## OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar un grupo nuevo de benzodiazepinas cuya innovación es la fusión del anillo 1,4-benzodiazepina con la función oxadiazolo. Así mismo, en un trabajo posterior se evaluará la actividad farmacológica de dichos compuestos.

## OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar una ruta de síntesis para la obtención de los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas, con R<sub>1</sub>= *o*-Cl, *p*-Cl, *o*-F y *p*-F y R<sub>2</sub>= *p*-Br y *p*-Cl.
- Realizar el estudio por espectrometría de masas (EM) de impacto electrónico (IE), espectrometría de masas de alta resolución y el experimento de disociación por colisión inducida (CID), para proponer un patrón general de fragmentación de los compuestos 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.
- Caracterizar las moléculas obtenidas mediante espectrofotometría de Infrarrojo (IR) y espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C mono y bidimensional (experimento HETCOR y COSY).

# Discusión de Resultados



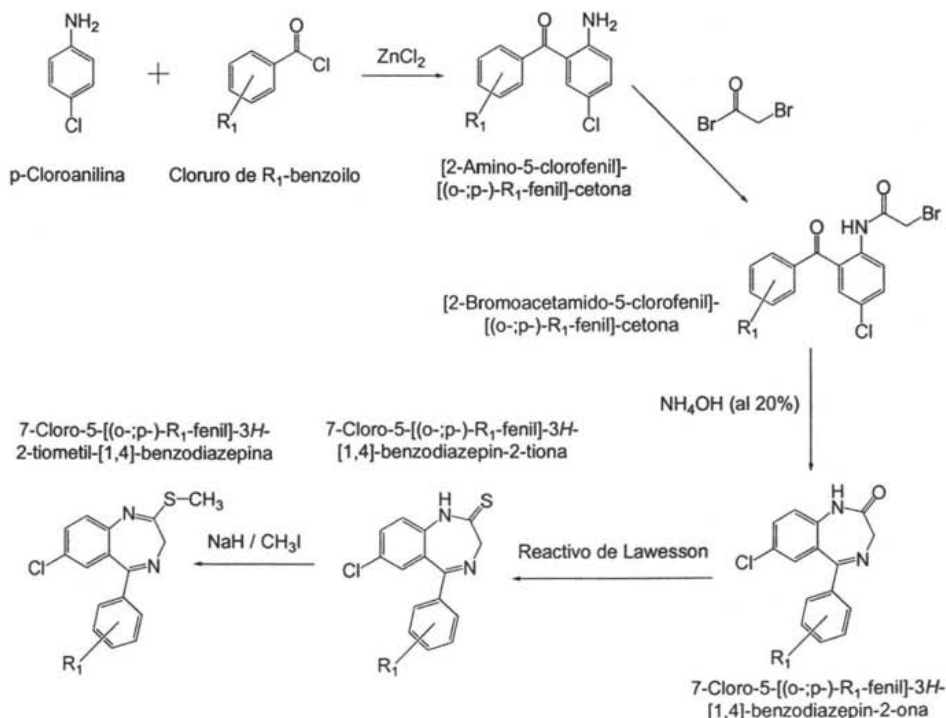
"Zapata" Diego Rivera



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

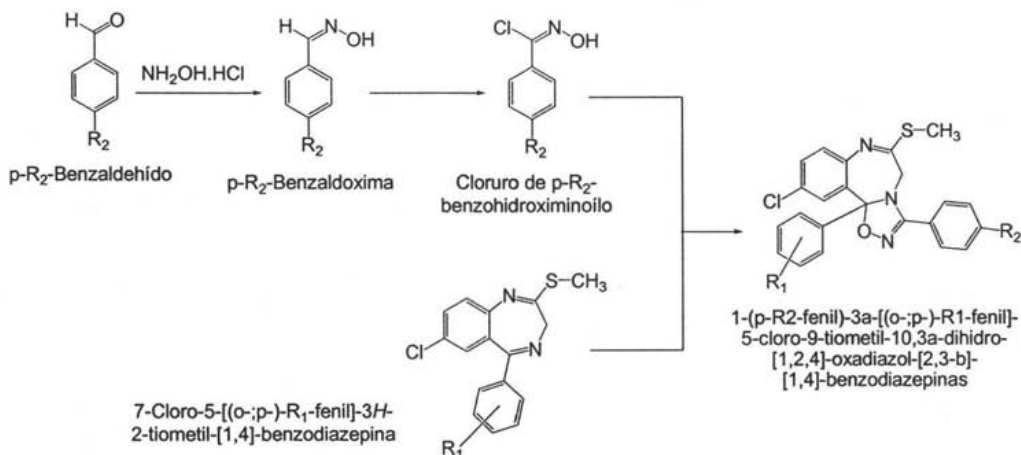
La síntesis de los ocho derivados de la 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas se realizó por medio de una ruta sintética de 5 pasos <sup>9,10</sup> para formar la 7-cloro-5-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina (Esquema 2). Los pasos restantes comprenden la elaboración del cloruro de *p*-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoilo y su adición en los derivados 7-cloro-5-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tiometil-1,4-benzodiazepina para formar el anillo de oxadiazolo.

**Esquema 2. Ruta general para la síntesis de los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**





## Continuación del Esquema 2.



### Paso 1: Obtención de los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(o;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona.

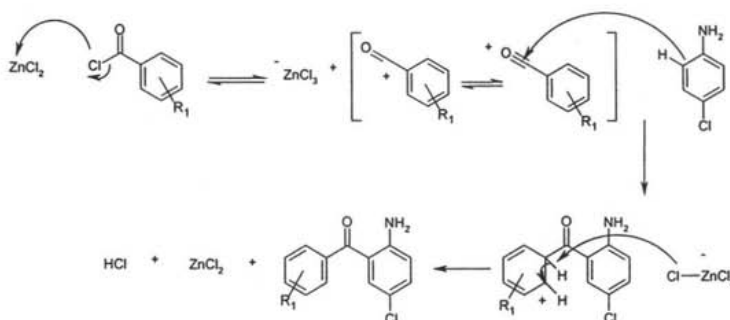
En un matraz de dos bocas provisto con un sistema de refrigeración en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento, se coloca 21 mmol de cloruro de R<sub>1</sub>-benzoilo. Se calienta hasta 120°C y se adiciona lentamente 4.2 mmol de p-cloroanilina (en tres porciones). Una vez disuelta la p-cloroanilina se agregan 4.2 mmol de ZnCl<sub>2</sub> y se aumenta la temperatura gradualmente hasta 220-230°C, donde se mantiene constante durante un periodo de 3 horas.

La mezcla de reacción se enfría a 80 °C, se lava con agua y se decanta la fase acuosa, el residuo resultante se disuelve en una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5mL), CH<sub>3</sub>COOH (3.5mL) y H<sub>2</sub>O (3mL), y se calienta a reflujo durante un periodo de 15 a 24 horas, llevando a cabo el seguimiento de la reacción a través de cromatografía en capa fina. Al término de la reacción, la mezcla se vierte sobre una mezcla de agua-hielo. El producto se extrae utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con agua e NH<sub>4</sub>OH (al 5%) hasta alcanzar un pH neutro. El producto se seca a vacío y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo (98:2) como eluyente. En



todos los casos se obtienen sólidos de color amarillo intenso con un punto de fusión definido entre 83 y 112 °C. El rendimiento de la reacción es del 40 al 47%.

Un posible mecanismo de reacción es el que se presenta a continuación (Figura 13).



**Figura 13. Mecanismo de reacción para la síntesis de los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(o;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona.**

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por medio de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).

Análisis IR:

- Del estudio por espectroscopia de infrarrojo (IR) en CHCl<sub>3</sub> realizado a los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(o;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona, se identificaron como señales características de este grupo de compuestos la siguiente serie de vibraciones: N-H (amina primaria), =C-H (sistema aromático), C=O, C=C, y C-N. A continuación se presentan los resultados obtenidos para la [2-amino-5-clorofenil] –[p-fluorofenil]-cetona (Figura 14).

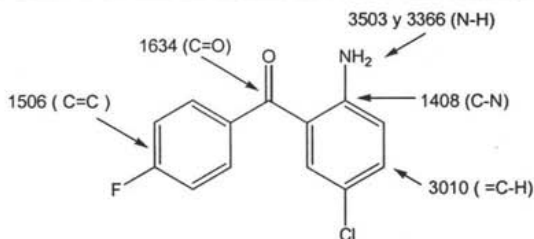


Figura 14. Señales características de IR (en CHCl<sub>3</sub>) para la [2-amino-5-clorofenil] –[p-fluorofenil]-cetona. Las señales de vibración molecular para cada grupo funcional están dadas en cm<sup>-1</sup>.

#### Análisis RMN:

- A través del estudio por RMN de <sup>1</sup>H, se determinó que los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(o-;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona presentan ciertos desplazamientos químicos "δ" y constantes de acoplamiento "J" que describen a esta serie de compuestos.
- La Figura 15 presenta el ejemplo de la [2-amino-5-clorofenil]-[p-fluorofenil]-cetona, donde cabe resaltar la aparición del sistema AA'BB' para los protones H<sub>2'</sub>; H<sub>6'</sub> y H<sub>3'</sub>; H<sub>5'</sub>, que forman parte del entorno de un sistema aromático que tiene un F en posición "para" que genera las constantes <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> y <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub>. Las constantes <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> y <sup>4</sup>J<sub>H,F</sub> son de suma importancia para la identificación adecuada de este sistema de protones, no siendo así con <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> en los sistemas con F en posición "orto", ya que el valor de esta constante es muy pequeño.





- Por otra parte se observa la aparición de una señal doble a campos bajos propia de los protones de  $-NH_2$ .

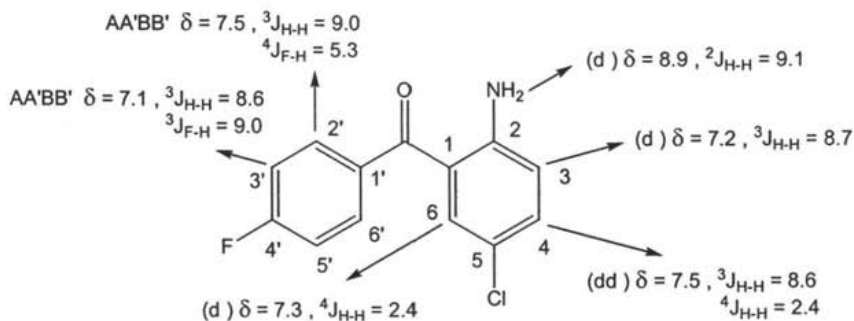


Figura 15. Señales características de RMN  ${}^1H$  para una muestra de [2-amino-5-clorofenil]-[p-fluorofenil]-cetona en  $CDCl_3$  a 300MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

- Con ayuda de RMN  ${}^{13}C$  y HETCOR, se llevó a cabo la asignación de los desplazamientos químicos para cada uno de los carbonos del esqueleto [2-amino-5-clorofenil]-[p-fluorofenil]-cetona (Figura 16).

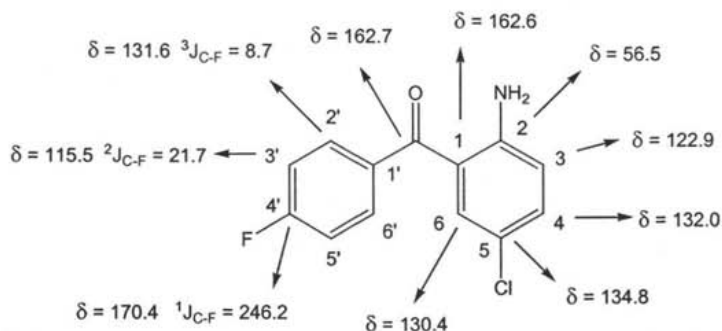


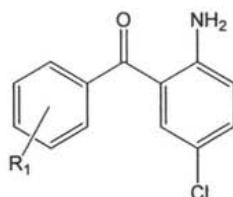
Figura 16. Señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para una muestra de [2-amino-5-clorofenil]-[p-fluorofenil]-cetona en  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

#### Análisis por EM –IE:

Los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)- $\text{R}_1$ -fenil]-cetona se estudiaron a través de EM – IE y con los resultados obtenidos se construyó la Tabla 2, misma que presenta el porcentaje de abundancia relativa para los fragmentos mas importantes. Con la información obtenida se propuso el Patrón General de Fragmentación de esta serie de compuestos (Figura 17).



Tabla 2. Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por Espectrometría de Masas (EM-IE) para los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona.



Fragmento	Porcentaje de Abundancia Relativa			
	R <sub>1</sub>			
m / z	<i>o</i> - F	<i>p</i> - F	<i>o</i> - Cl	<i>p</i> - Cl
* [M + 2] <sup>+</sup>	65	25	57	61
M <sup>+</sup>	100	78	83	95
[M - 1] <sup>+</sup>	98	100	27	100
[M - 17] <sup>+</sup>	33	7	5	8
[M - R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	39	2	100	19
[M - (R <sub>1</sub> + 1)] <sup>+</sup>	27	1	14	8
[M - 36] <sup>+</sup>	10	10	14	8
* [156] <sup>+</sup>	18	5	10	6
[154] <sup>+</sup>	54	15	30	18
* [128] <sup>+</sup>	9	3	7	3
[126] <sup>+</sup>	27	8	20	10
* [106 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	—	—	10	7
[104 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	80	29	39	22
* [78 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	—	—	11	7
[76 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	33	23	31	18
[90] <sup>+</sup>	11	4	14	5
[75] <sup>+</sup>	11	5	21	8
[63] <sup>+</sup>	9	4	14	5
[52] <sup>+</sup>	3	2	4	2

(\*) Contribución isotópica de Cl.

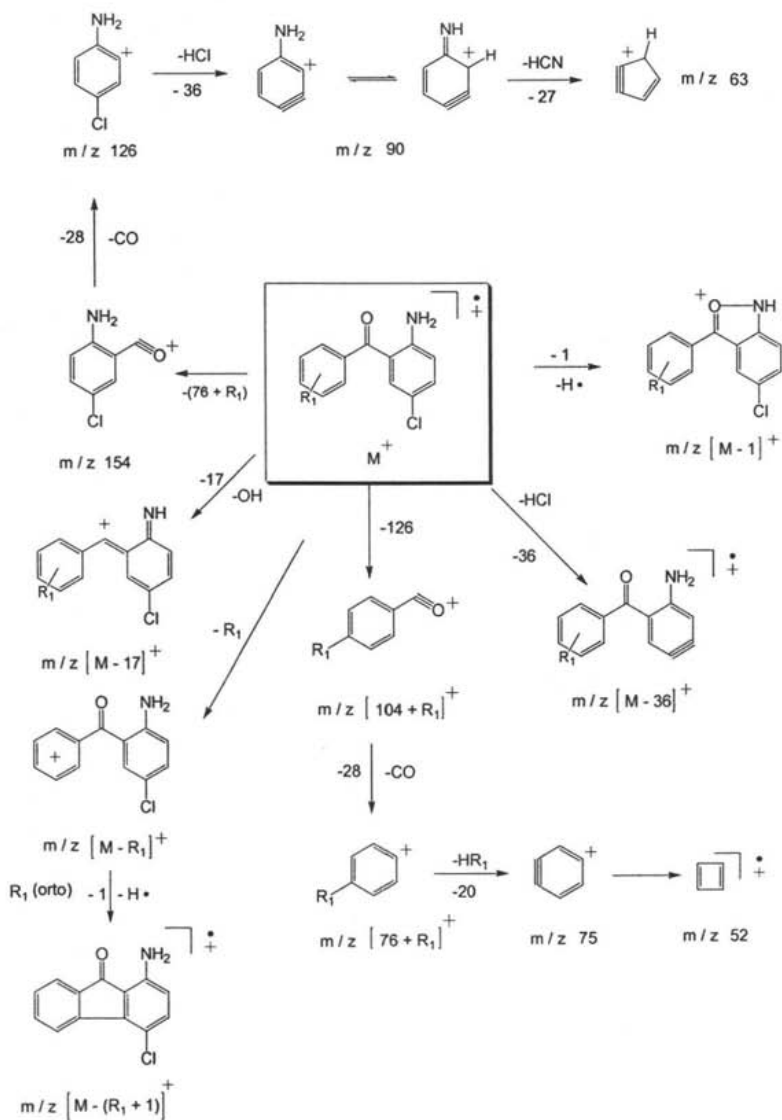


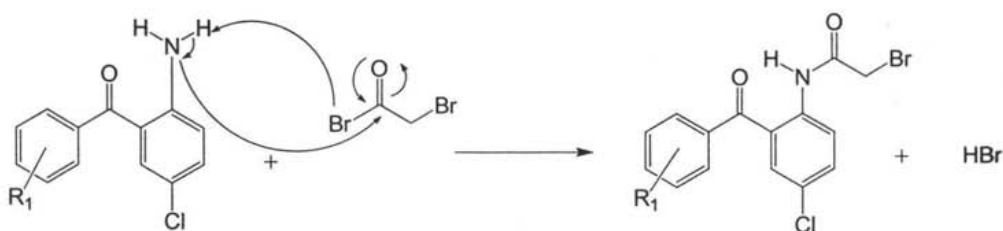
Figura 17. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(*o*;*p*)- $R_1$ -fenil]-cetona a partir del estudio EM-IE.



**Paso 2: Obtención de los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona.**

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética se disuelven 15 mmol de [2-amino-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona en éter anhidro (30mL) y empleando un baño de hielo-agua para obtener una temperatura de 10°C y se adicionan 37.5 mmol de bromuro de bromoacetilo, la agitación se continua por 2 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se lava con 15 ml de NH<sub>4</sub>OH (al 5%), se recupera la fase etérea y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El rendimiento de la reacción es de 90 a 98%. Los sólidos obtenidos tienen color amarillo tenue, con puntos de fusión definidos entre 90 a 126 °C.

A continuación en la Figura 18, se propone uno de los posibles mecanismos de reacción para la obtención de los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona.



**Figura 18. Mecanismo de reacción para la síntesis de los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona.**

La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó por medio de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>, y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).



## Análisis IR:

- A diferencia de los derivados [2-amino-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona, los compuestos [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona presentan una sola vibración para N-H característica de aminas secundarias, vibraciones para CH<sub>2</sub>-Br y una señal de C=O para cetona diferente a la señal de C=O de amida. La Figura 19 muestra el registro de las señales encontradas para el derivado [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona.

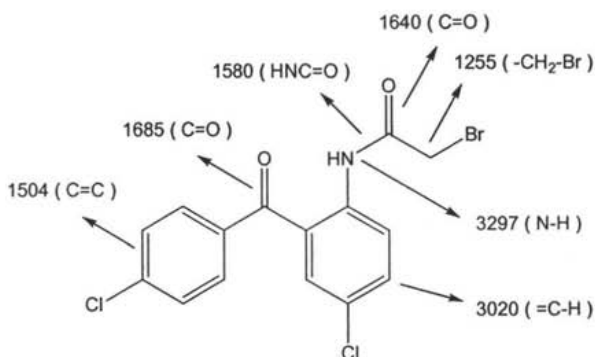


Figura 19. Señales características de IR (en CHCl<sub>3</sub>) para la [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona.

El registro de vibración molecular para cada grupo funcional están dadas en cm<sup>-1</sup>.

## Análisis RMN:

- Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona tienen como características comunes: una señal en 11.20 ppm, debida al desplazamiento que sufre el protón de NH a causa de su cercanía con C=O y una señal en 4.01 ppm que revela la presencia de



protones de  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al  $\text{C}=\text{O}$  y unidos a Br. La Figura 20 muestra las señales características del derivado [2-acetamido-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona.

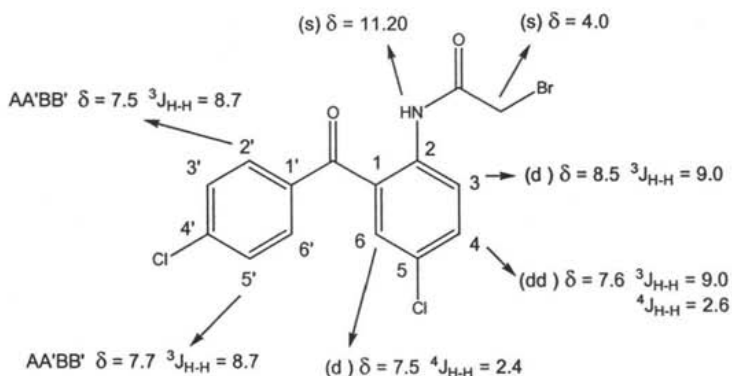


Figura 20. Señales características de RMN  $^1\text{H}$  para una muestra de [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona en  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

- En la figura 21 se presenta el análisis RMN  $^{13}\text{C}$  del derivado [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[*p*-clorofenil]-cetona. Al igual que éste, los demás derivados [2-acetamido-5-clorofenil]-[*o*;-*p*-] $\text{R}_1$ -fenil]-cetona muestran dos señales características: la primera debida a  $\text{C}=\text{O}$  del grupo amida  $\delta=164.9$  y la segunda es un desplazamiento químico  $\delta=132.3$  debido al  $\text{CH}_2$  ubicado  $\alpha$  al  $\text{C}=\text{O}$  y unido a Br.

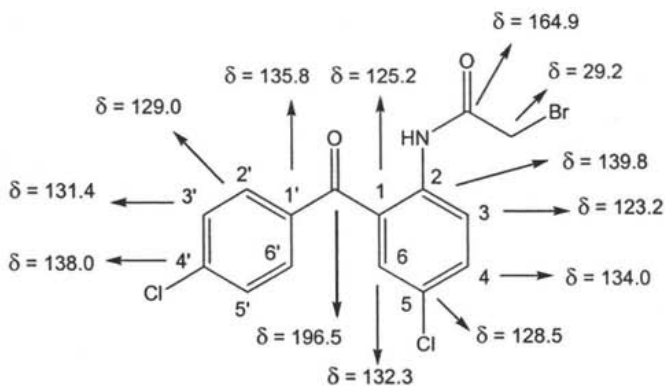


Figura 21. Señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para una muestra de [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[p-clorofenil]-cetona en  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

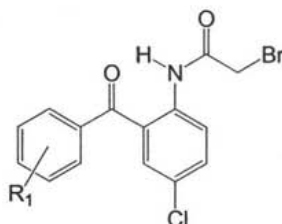
#### Análisis EM- IE:

- El estudio por EM – IE de los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(o-;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona permitió obtener la Tabla 3, misma que contiene los porcentajes de abundancia relativa para los fragmentos mas representativos de los espectros analizados; partiendo de dicha información se propone el Patrón General de Fragmentación (Figura 22).





**Tabla 3. Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por espectrometría de masas (EM-IE) para los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona.**



Fragmento	Porcentaje de Abundancia Relativa			
	<i>R</i> <sub>1</sub>			
<i>m/z</i>	<i>o</i> -F	<i>p</i> -F	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl
* [M + 6] <sup>+</sup>	—	—	7	7
* [M + 4] <sup>+</sup>	20	22	45	48
* [M + 2] <sup>+</sup>	76	79	100	100
M <sup>+</sup>	69	65	65	57
[M - 79] <sup>+</sup>	5	8	5	9
[M - 93] <sup>+</sup>	20	23	15	20
[M - 120] <sup>+</sup>	100	100	46	33
[M - 121] <sup>+</sup>	92	85	18	75
[M - 137] <sup>+</sup>	17	8	28	33
[M - 138] <sup>+</sup>	10	8	4	3
[M - (121 + <i>R</i> <sub>1</sub> ) <sup>+</sup>	21	2	18	10
[104 + <i>R</i> <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	73	41	32	42
[76 + <i>R</i> <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	44	24	18	36
230	19	5	69	15
154	17	7	8	9
126	11	5	7	6
90	5	3	3	3
75	19	5	11	14
63	11	3	5	7
52	2	1	2	2
(*) Contribución isotópica de Cl y Br.				

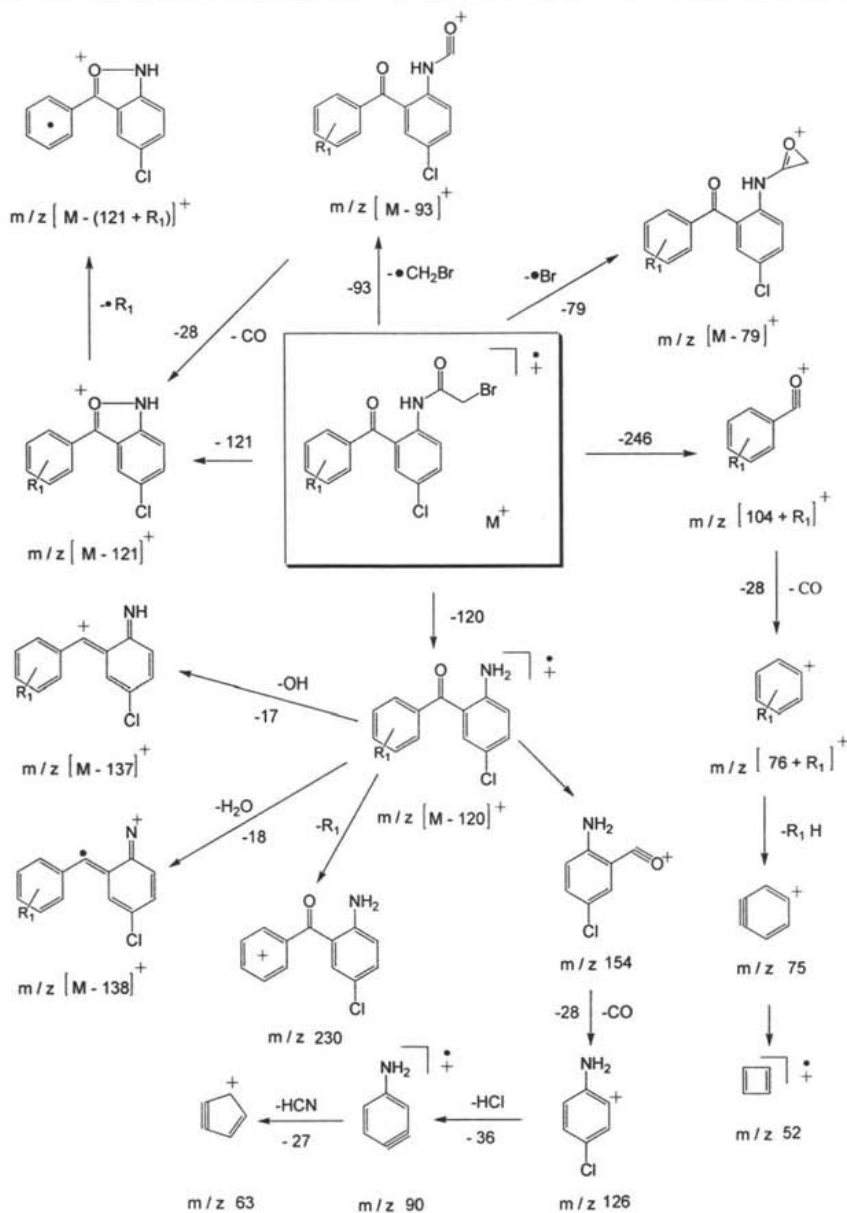


Figura 22. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*;*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-cetona a partir del estudio EM – IE.



### Paso 3: Obtención de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.

En un matraz de dos bocas equipado con un refrigerante de hielo seco, una válvula de alivio y agitación magnética, se disuelven 16 mmol de [2-bromoacetamido-5-clorofenil]-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-cetona en éter (100mL). Posteriormente se adicionan 180 mL de una mezcla NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH al 20% y la agitación se continua por 48 horas a 25 °C. El final de la reacción se confirma por cromatografía en capa fina., La mezcla de reacción se lava con 10 ml de agua, después se recupera la fase orgánica y se seca con NaSO<sub>4</sub> . Los compuestos obtenidos son sólidos de color amarillo tenue con puntos de fusión definidos en el rango de 199 y 248 °C. La reacción tiene un rendimiento que varía del 80 al 94%.

Uno de los posibles mecanismos de reacción es el que se propone a continuación en la Figura 23.

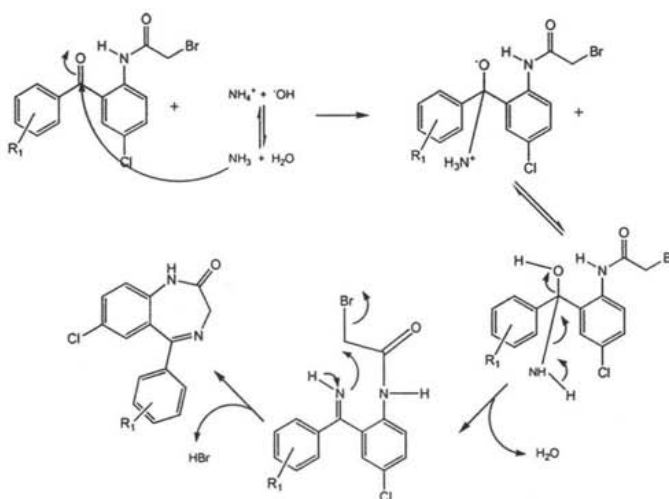


Figura 23. Mecanismo de reacción para la síntesis de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.



La identificación y caracterización de los compuestos obtenidos se realizó con Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos  $H^1$  y  $C^{13}$ , y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).

#### Análisis IR:

- El estudio por espectroscopia de infrarrojo (IR /  $CHCl_3$ ) de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-) $R_1$ -fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona permitió identificar el siguiente grupo de vibraciones características para estos compuestos: N-H, =C-H, -CH-H, C=O, C=C y C=N. La Figura 24 expone los valores registrados del derivado 7-cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.

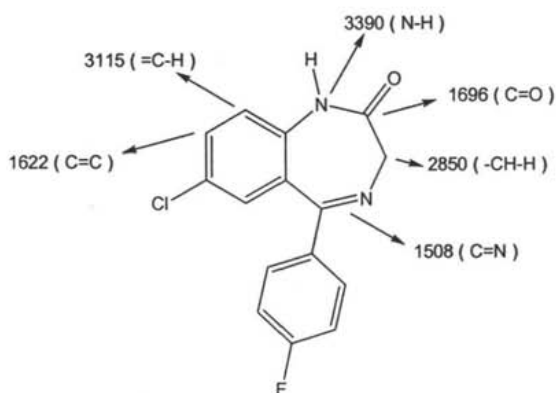


Figura 24. Señales características de IR (en  $CHCl_3$ ) para la 7-cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona. Las señales de vibración molecular de cada grupo funcional está dada en  $cm^{-1}$ .



---

---

### Análisis RMN:

- El análisis RMN  $^1\text{H}$  permitió identificar los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento que caracterizan a los derivados 7-cloro-5-[*o*-;*p*-] $\text{R}_1$ -fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.
- Una característica de estos compuestos son las señales que indican la presencia de los sistemas AA'BB' para los compuestos cuya  $\text{R}_1$  está en posición "para", mientras que la posición "orto" puede identificarse a través de señales dobles de dobles y dobles de triples; ambos sistemas (para y orto) son a su vez doblados cuando  $\text{R}_1$  es F.
- La desprotección que sufren los protones de  $\text{CH}_2$  en C-3 ( $\delta = 4.3$ ) se debe a su posición  $\alpha$  al  $\text{C}=\text{O}$  y a la unión de un átomo de nitrógeno al C-3. En algunas ocasiones cuando el experimento de RMN no se realiza adecuadamente la señal  $\delta = 4.3$ , puede convertirse en una señal no muy bien definida en  $\delta = 5.6$ , lo cual indica una posible conversión del producto a su forma enólica. También es importante observar como los protones  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_8$  y  $\text{H}_9$  se manifiestan como señales fáciles de reconocer. La Figura 25 presenta el registro de resultados del derivado 7-cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.

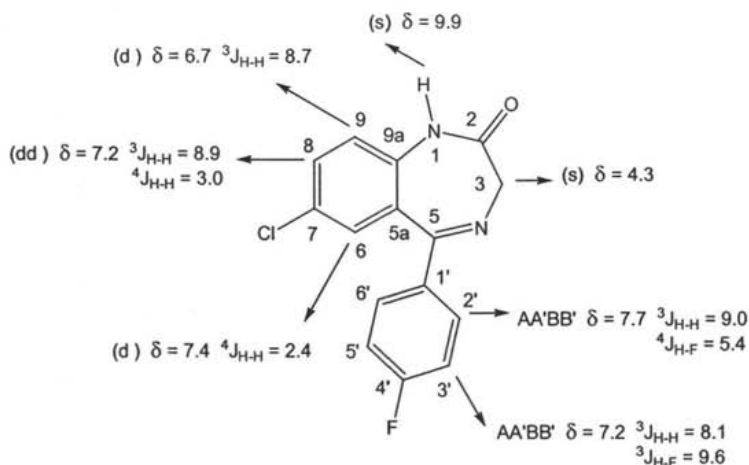


Figura 25. Señales características de RMN  ${}^1\text{H}$  para una muestra de 7-cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona en  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz; los ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

- Los espectros RMN  ${}^{13}\text{C}$  de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-/*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona indican varias señales características de estos compuestos.
- Al igual que el experimento de RMN  ${}^1\text{H}$ , una medición no adecuada puede llevarnos a una interpretación imprecisa, ya que la señal debida a C-3 puede desplazarse de campos altos ( $\delta = 56.6$ ) a campos bajos. Finalmente otra característica importante es la presencia de las constantes de acoplamiento en los sistemas donde R<sub>1</sub> es flúor. La Figura 26 muestra los registros obtenidos para la 7-cloro-5-[*p*-fluorofenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.

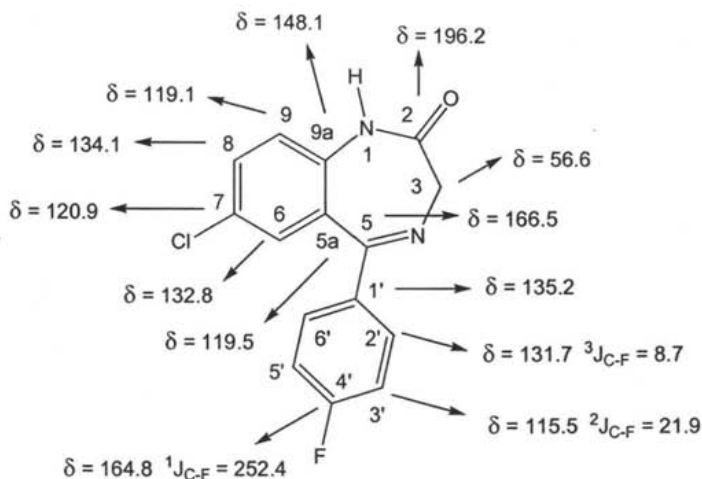


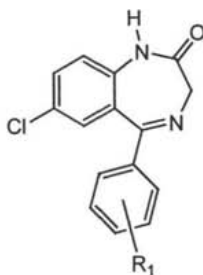
Figura 26. Señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para una muestra 7-cloro-5-[p-fluorofenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona en  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz,; los ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

#### Análisis por EM –IE:

El estudio de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)-R<sub>1</sub>-fenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona a través de EM – IE permitió construir la Tabla 4, en ésta podemos apreciar el porcentaje de abundancia relativa para los fragmentos mas importantes. A partir de la información obtenida se propuso el patrón general de fragmentación de estos derivados, mismo que se presenta en la Figura 27.



**Tabla 4. Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por espectrometría de masas (EM-IE) para los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona.**



Fragmento	Porcentaje de Abundancia Relativa			
	<i>R</i> <sub>1</sub>			
<i>m/z</i>	<i>o</i> -F	<i>p</i> -F	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Cl
[ <i>M</i> + 4] <sup>+</sup>	—	—	13	9
[ <i>M</i> + 2] <sup>+</sup>	33	25	65	49
<i>M</i> <sup>+</sup>	100	75	100	75
[ <i>M</i> - 1] <sup>+</sup>	78	71	63	67
[ <i>M</i> - 35] <sup>+</sup>	5	10	98	25
[ <i>M</i> - 28] <sup>+</sup>	80	100	57	100
[ <i>M</i> - 29] <sup>+</sup>	65	69	99	65
[ <i>M</i> - 63] <sup>+</sup>	5	10	30	17
[ <i>M</i> - 91] <sup>+</sup>	4	6	7	7
[ <i>M</i> - (104 + <i>R</i> <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	3	3	6	4
[ <i>M</i> - (106 + <i>R</i> <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	4	5	14	8
[ <i>M</i> - <i>R</i> <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	20	2	98	25
[103 + <i>R</i> <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	2	3	16	9
[76 + <i>R</i> <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	3	7	8	2
138	5	5	16	9
102	9	5	17	9
75	5	6	17	11
51	3	1	5	3

(\*) Contribución isotópica de Cl.



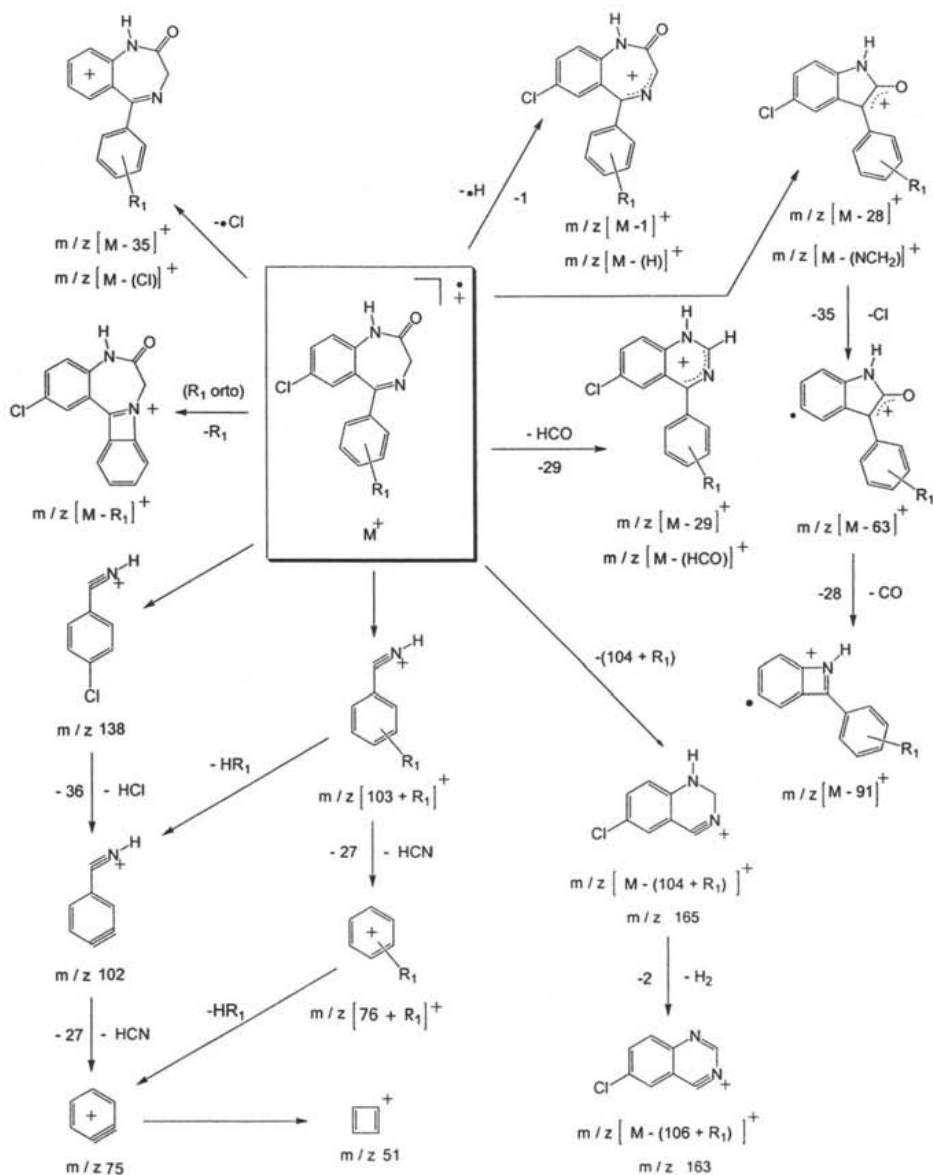


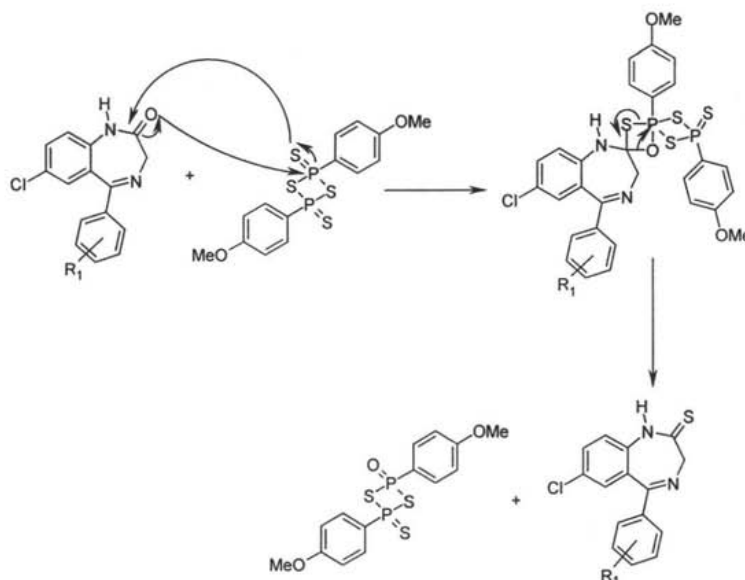
Figura 27. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados 7-cloro-5-[(*o*;*p*)-R<sub>1</sub>-fenil]-3H-[1,4]-benzodiazepin-2-ona a partir del estudio por EM – IE.



**Paso 4: Obtención de los derivados de la 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-tiona.**

En un matraz de dos bocas provisto de sistema de refrigeración en posición de reflujo, calentamiento, agitación magnética y atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) se disuelven 9 mmol de 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona y 4.5 mmol del reactivo de Lawesson en tolueno anhidro. La reacción se coloca a reflujo por 2 horas, pasado este tiempo, inmediatamente se emplea esta mezcla para la obtención de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina (paso 5).

A continuación se presenta uno de los posibles mecanismos de reacción para la obtención de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-tiona. (Figura 28)



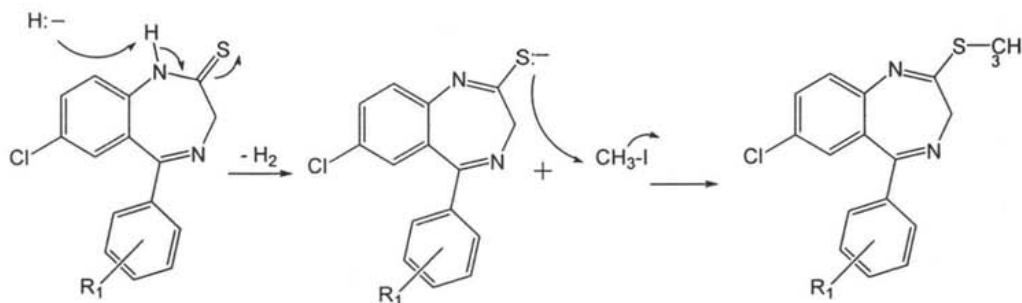
**Figura 28. Mecanismo de reacción para la formación de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-tiona.**



**Paso 5: Obtención de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tioetil [1,4]-benzodiazepina.**

A la mezcla de reacción obtenida del paso anterior se adicionan 27 mmol de NaH y se continúa el reflujo durante 1 hora. Posteriormente se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y por goteo se añaden 27 mmol de CH<sub>3</sub>I y se lleva nuevamente la reacción a reflujo hasta el término de la reacción. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se seca al vacío. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, para ello se emplea una mezcla hexano – acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtienen semisólidos color naranja con puntos de fusión definidos en el rango de 115° C y 134 °C. El rendimiento de la reacción varía de 60 a 70%.

Uno de los posibles mecanismos de reacción que sucede durante el transcurso de ésta reacción, es el que se propone a continuación en la Figura 29.



**Figura 29. Mecanismo de reacción para la formación de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)*R*<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tioetil-[1,4]-benzodiazepina.**



Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por medio de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos  $H^1$  y  $C^{13}$ , y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).

#### Análisis IR:

- A diferencia de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-[1,4]-benzodiazepin-2-ona, los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina presentan la vibración de S-CH<sub>3</sub> en 1198 cm<sup>-1</sup>. Otras señales características son: C=N, C=C, =C-H, -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>3</sub>. La Figura 30 presenta el registro de señales características del derivado 7-cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina,

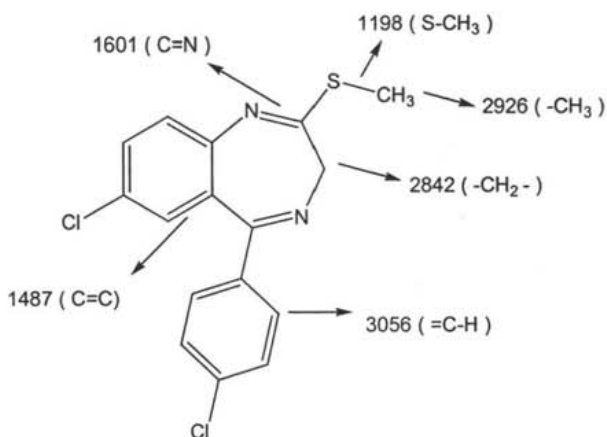
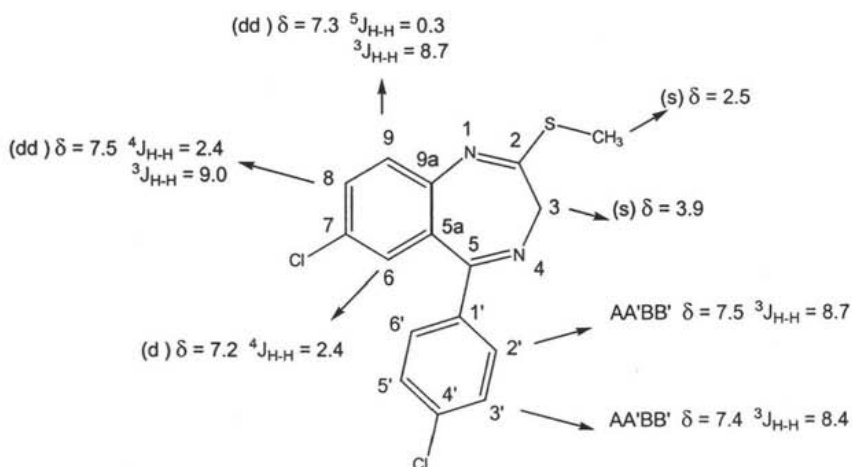


Figura 30. Señales características de IR (en CHCl<sub>3</sub>) para la 7-cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina. Las señales de vibración molecular de cada grupo funcional está dada en cm<sup>-1</sup>.



## Análisis RMN:

- Después de realizar el análisis por RMN  $^1\text{H}$  de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-; *p*-)- $\text{R}_1$ -fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina, se observa que éstos presentan un desplazamiento químico en  $\delta = 2.5$  ppm debido al grupo  $\text{S}-\text{CH}_3$ . Otro desplazamiento característico de estos compuestos se presenta en  $\delta = 3.5 - 4.0$  ppm, éste es debido al grupo  $\text{CH}_2$  de C-3.



**Figura 31. Señales características de RMN  $^1\text{H}$  para una muestra de 7-cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina en  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.**

- En el estudio RMN  $^{13}\text{C}$  y HETCOR, los derivados 7-cloro-5-[(*o*-; *p*-)- $\text{R}_1$ -fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina presentan el desplazamiento químico  $\delta = 13.20 - 13.30$  ppm del grupo  $\text{S}-\text{CH}_3$ . También se aprecia el desplazamiento químico del enlace C-S, éste tiene un valor de  $\delta = 166.1$  a  $168.5$  ppm, según se muestra en la Figura 32.

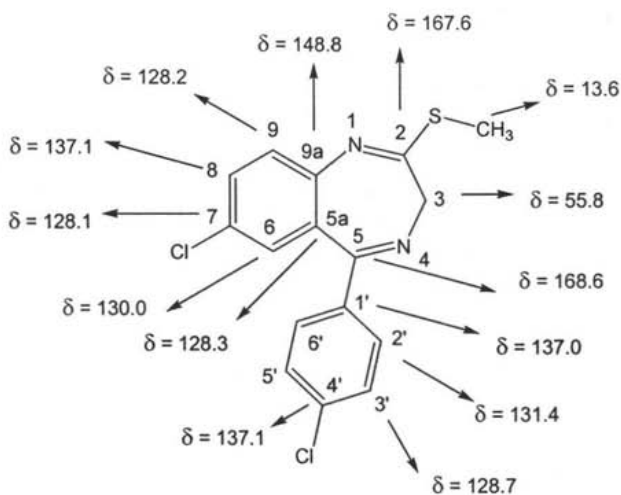


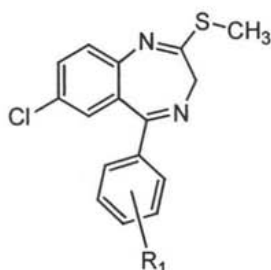
Figura 32. Señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para una muestra 7-cloro-5-[*p*-clorofenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina en  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

#### Análisis EM – IE:

- El estudio de los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-) $\text{R}_1$ -fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina a través de EM –IE, permitió construir la Tabla 5, misma que presenta el porcentaje de abundancia relativa para los fragmentos más representativos. Con ayuda de estos datos se propuso el Patrón General de Fragmentación, de la Figura 33.



**Tabla 5. Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por espectrometría de masas (EM-IE) para los derivados 7-cloro-5-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-3*H*-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina.**



Fragmento	Porcentaje de Abundancia Relativa			
	R <sub>1</sub>			
m / z	o - F	p - F	o - Cl	p - Cl
(*) [M + 4] <sup>+</sup>	—	—	11	5
(+)(*) [M + 2] <sup>+</sup>	35	19	50	35
M <sup>+</sup>	90	50	70	50
[M - 1] <sup>+</sup>	100	100	36	100
[M - R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	60	—	100	—
[M - 15] <sup>+</sup>	21	7	31	9
[M - 16] <sup>+</sup>	17	3	2	3
[M - 46] <sup>+</sup>	11	5	15	7
[M - 47] <sup>+</sup>	13	6	10	5
[M - 48] <sup>+</sup>	18	10	20	10
[M - 50] <sup>+</sup>	3	2	20	5
[M - 82] <sup>+</sup>	5	2	17	7
[M - 192] <sup>+</sup>	1	1	2	4
[M - (82 + R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	4	2	5	18
[90 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	16	25	27	2
[76 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	3	5	7	4
75	3	3	7	4

(\*) Contribución isotópica de Cl.

(+) Contribución isotópica de S.

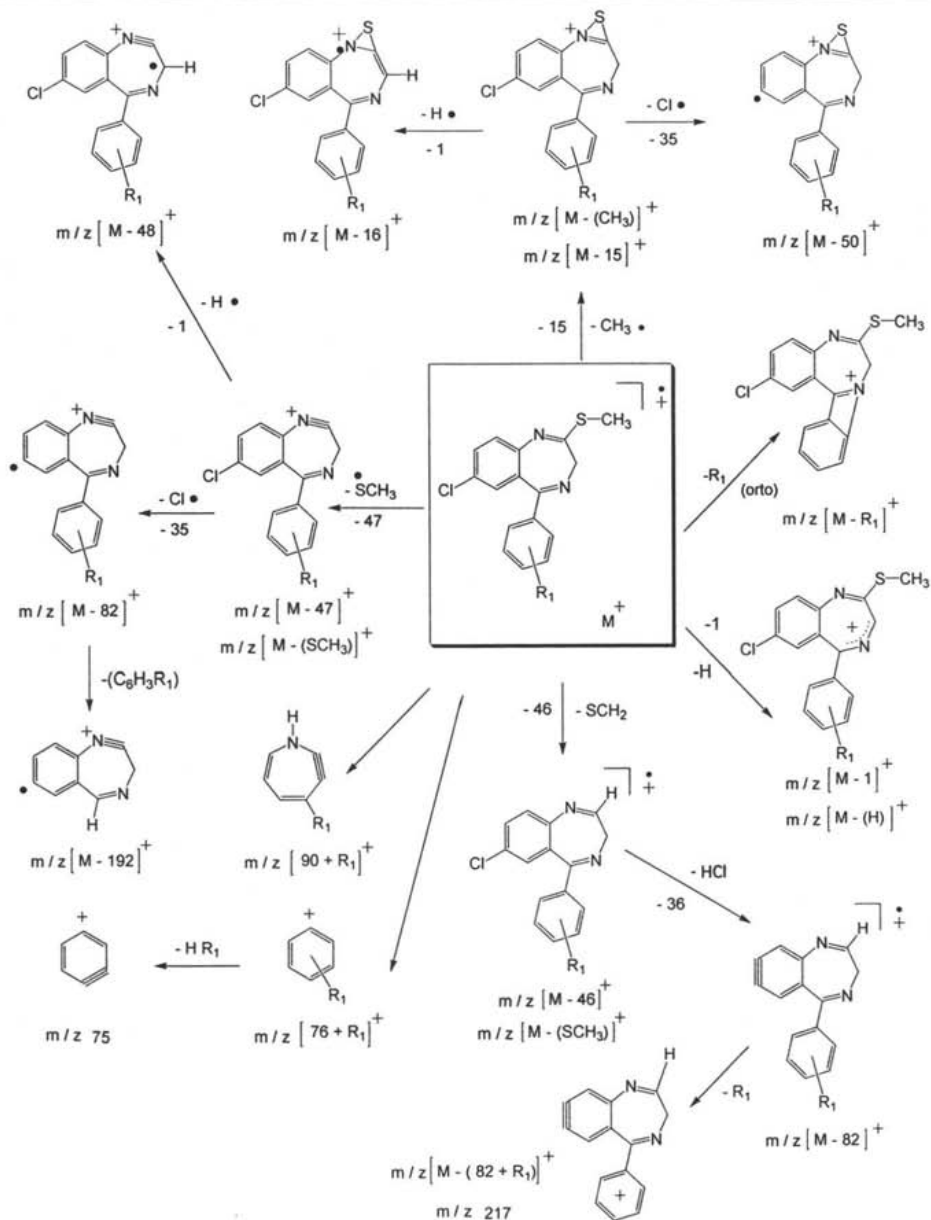


Figura 33. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados 7-cloro-5-[(o;p)-R<sub>1</sub>-fenil]-3H-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina a partir del estudio EM-IE.

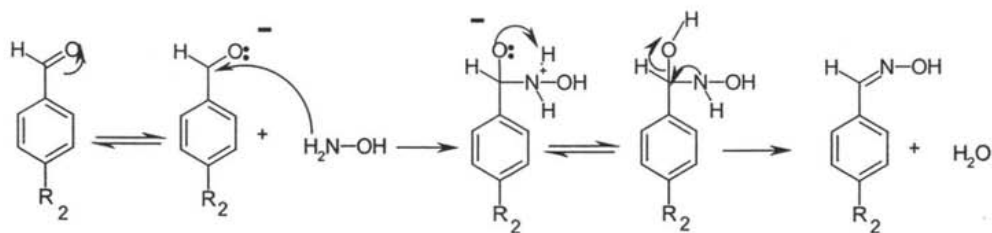




### Paso 6: Obtención de los derivados *p*-R<sub>2</sub>-benzaloxima.

En un matraz de dos bocas, provisto de un sistema refrigerante en posición de reflujo, calentamiento y agitación magnética, se coloca una disolución de 30 mmol de *p*-R<sub>2</sub>-benzaldehído en etanol (20mL). En otro matraz se disuelven 20 mmol de clorhidrato de hidroxilamina en 40 mL de una solución de NaOH al 10%. La mezcla de reacción se pone a reflujo por un periodo aproximado de 3 horas. Terminada la reacción se adiciona lentamente una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (al 10%) hasta que la mezcla de reacción adquiera un pH de 6; se obtiene un precipitado de color blanco, el cual se filtra al vacío y se lava con hexano. Los sólidos obtenidos, con un rendimiento del 70 al 80%, tienen un punto de fusión definido entre 105 y 102 °C.

A continuación en la Figura 34 se propone uno de los posibles mecanismos de reacción:



Esquema 34. Mecanismo para la síntesis de los derivados *p*-R<sub>2</sub>-benzaloxima



---

---

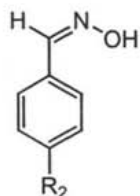
Los compuestos obtenidos se identificaron y caracterizaron a través de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos  $H^1$  y  $C^{13}$ , y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).

#### Análisis EM –IE:

- Después de realizar el estudio por EM–IE de los derivados p-R<sub>2</sub>-benzaldoximas, se construyó la Tabla 6, en la que podemos observar el porcentaje de abundancia relativa de los fragmentos más importantes. A su vez el estudio de estos datos permitieron proponer el Patrón General de Fragmentación, mismo que se muestra en la Figura 35.



**Tabla 6** Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por Espectrometría de Masas (EM-IE) para los derivados *p*-R<sub>2</sub>-benzaldoxima.



Fragmento	Porcentaje de Abundancia Relativa	
	R <sub>2</sub>	
m / z	Cl	Br
* [M + 2] <sup>+</sup>	31	98
M <sup>+</sup>	100	100
[M - 16] <sup>+</sup>	4	7
[M - 18] <sup>+</sup>	5	5
[M - 27] <sup>+</sup>	16	16
[M - 28] <sup>+</sup>	4	1
[M - 56] <sup>+</sup>	4	1
[77 + R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	47	41
[76 + R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	20	29
[M - R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	27	11
102	32	20
93	4	14
92	15	24
75	27	33
65	12	24
63	9	10
50	11	22

(\*) Contribución isotópica de Cl y Br.

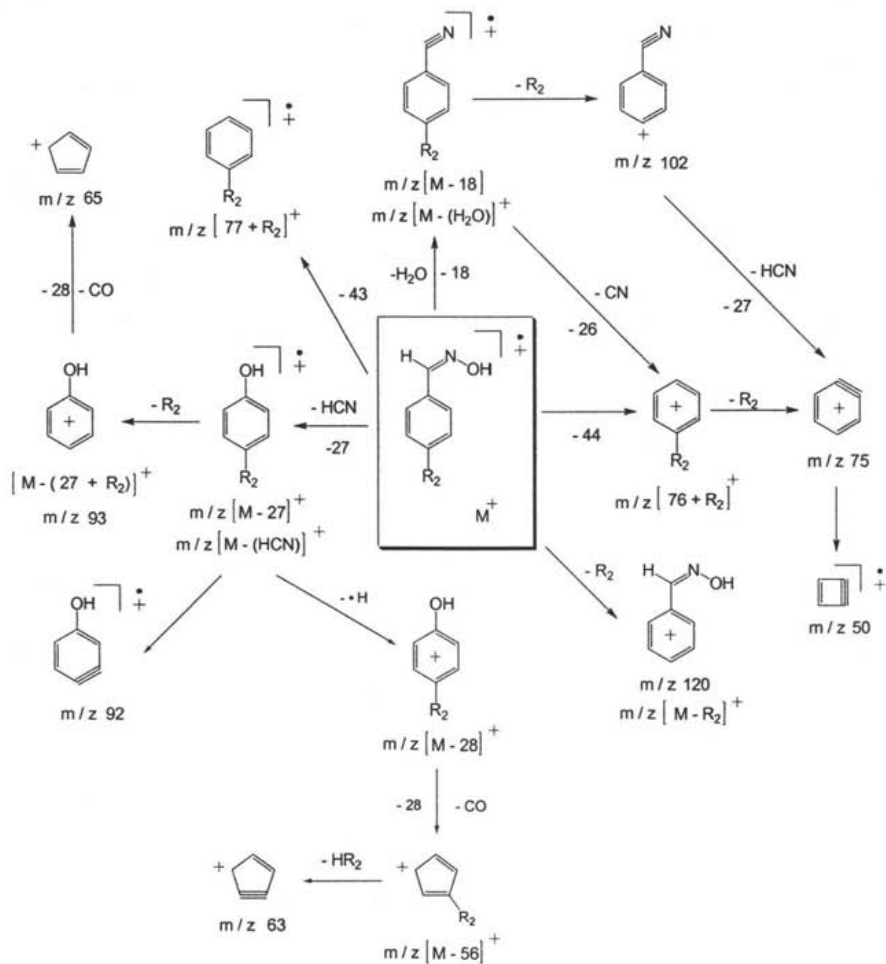


Figura 35. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados  $p$ - $R_2$ -benzaldoxima a partir del estudio EM-IE.



---

---

### Paso 7: Obtención de los derivados cloruro de *p*-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoilo.

En un matraz de dos bocas provisto de un sistema de refrigeración en posición de reflujo y agitación magnética se disuelven 20 mmol de *p*-R<sub>2</sub>-benzaloxima en N,N-dimetilformamida (20mL); aparte se disuelven 3 mmol de N-clorosuccinimida en N,N-dimetilformamida (10 mL), y primeramente sólo se añade la séptima parte de esta disolución al medio de reacción, dejando en agitación durante un periodo de 1 hora. Posteriormente la mezcla de reacción es burbujeada con HCl<sub>(g)</sub> por 60 segundos (durante este periodo es importante evitar que la temperatura supere los 37°C). A continuación se vierte el resto de la solución de N-clorosuccinimida y se deja reaccionar por dos horas (aproximadamente). Al termino de la reacción se realiza un 3 lavados con 50 mL de H<sub>2</sub>O fría, posteriormente se realiza una extracción con éter 50 mL de. Las fracciones etéreas se juntan y secan con NaSO<sub>4</sub> anhidro, finalmente se evapora el disolvente para obtener cristales blancos con un rendimiento del 63 al 67%. Los puntos de fusión de estos compuestos son 86 y 88 °C.

El análisis de los compuestos obtenidos se realizó por medio de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>, y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).

#### Análisis EM –IE:

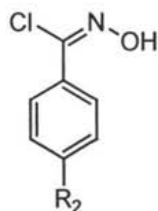
Una vez hecho el estudio de EM –IE de los derivados cloruro de *p*-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoil, se construyó la Tabla 7, en ésta podemos ver el porcentaje de abundancia relativa de los fragmentos más característicos de estos derivados. A partir de estos datos se propone el Patrón General de Fragmentación de la Figura 36.

---

---



Tabla 7. Abundancia relativa de los picos más importantes encontrados en el estudio por Espectrometría de Masas (EM-IE) para los derivados cloruro de *p*-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoilo.



Fragmento:	Porcentaje de Abundancia Relativa	
	R <sub>2</sub>	
m / z	Cl	Br
* [M + 4] <sup>+</sup>	10	24
* [M + 2] <sup>+</sup>	55	100
M <sup>+</sup>	94	75
[M - R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	100	1
[M - (1 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	36	2
[M - 35] <sup>+</sup>	100	60
[M - 78] <sup>+</sup>	55	21
[M - 52] <sup>+</sup>	49	25
[M - (35 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	1	8
[M - (52 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	19	20
[75] <sup>+</sup>	23	11
[50] <sup>+</sup>	14	7
[90] <sup>+</sup>	25	11

(\*) Contribución isotópica de Cl y Br.

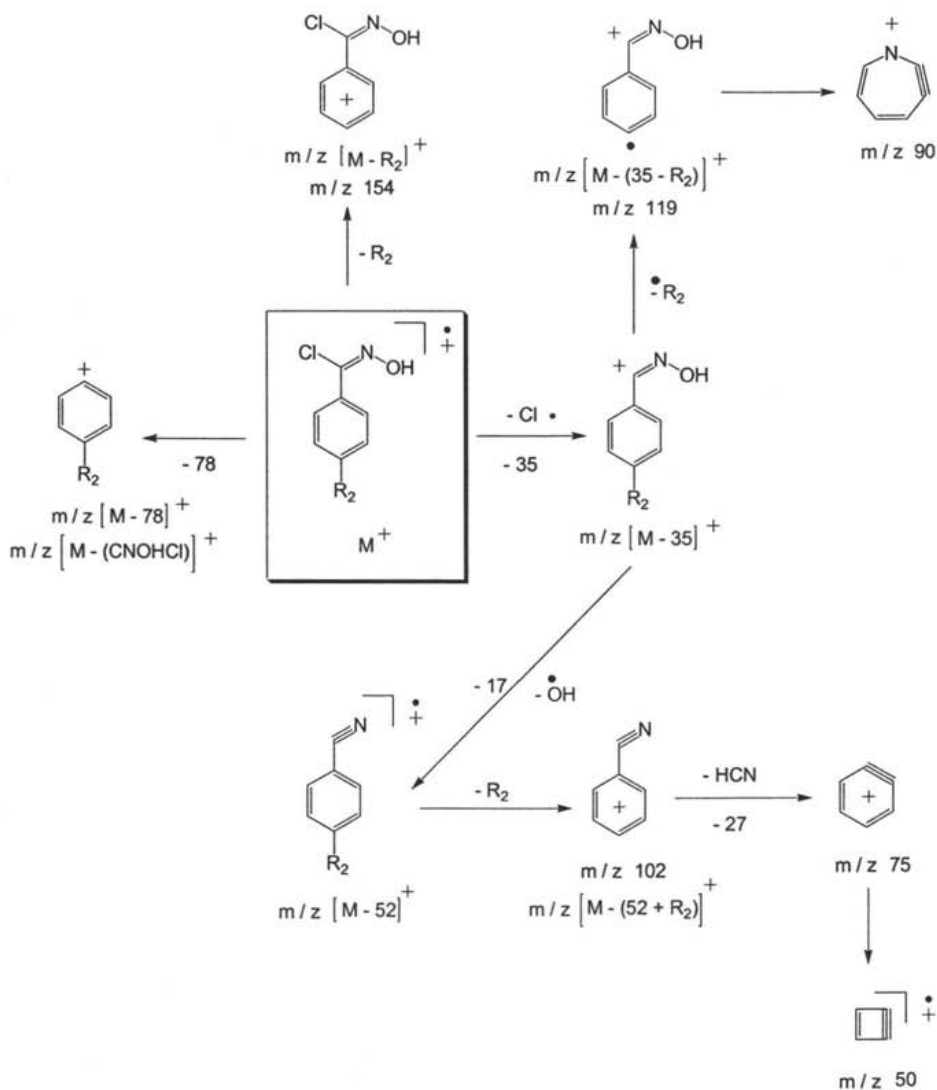


Figura 36. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados cloruro de *p*-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoylo a partir del estudio por EM-IE.



**Paso 8: Obtención de los derivados 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o-,p)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

En un matraz de dos bocas, provisto de un refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética, calentamiento y atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), se disuelven 0.55 mmol de 7-cloro-5-[(o-,p)-R<sub>1</sub>-fenil]-3H-2-tiometil-[1,4]-benzodiazepina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL). A esta disolución se añade por goteo 1.1 mmol de trietilamina disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL), y se calienta a reflujo por un periodo de 1 hora (aproximadamente). Posteriormente se se enfría a temperatura ambiente y se añade lentamente una disolución de 1.1 mmol del cloruro de p-R<sub>2</sub>-benzohidroximinoilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL), y se reanuda el calentamiento a reflujo hasta el termino de la reacción (aproximadamente 2 horas). Finalmente se evapora la mezcla de reacción, el semisólido resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando para ello una mezcla hexano – acetato de etilo (98:2) como eluyente. Las características físicas de estos compuestos así como su rendimiento se presenta en la Tabla 8.

**Tabla 8. Propiedades Físicas del los derivados 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o-,p)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Sustituyentes		Aspecto Físico	Punto de Fusión ( °C )	*Rendimiento (%)
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
o - Cl	p - Cl	Sólido color naranja	180	34
p - Cl	p - Cl	Sólido color naranja	177	33
o - F	p - Cl	Sólido color naranja	185	18
p - F	p - Cl	Sólido color naranja	205	19
o - Cl	p - Br	Sólido color rojizo	203	29
p - Cl	p - Br	Sólido color rojizo	158	35
o - F	p - Br	Sólido color naranja	175	22
p - F	p - Br	Sólido color rojizo	157	20

\* Rendimiento del paso 8





Como se puede ver en la Tabla 8, los puntos de fusión para de los derivados *o*-R<sub>1</sub> generalmente son superiores a los *p*-R<sub>1</sub>. Esta diferencia se acentúa más en los derivados R<sub>2</sub> = Br que en los R<sub>2</sub> = Cl.

A continuación en la Figura 37 se propone uno de los posibles mecanismos de reacción para la obtención de los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

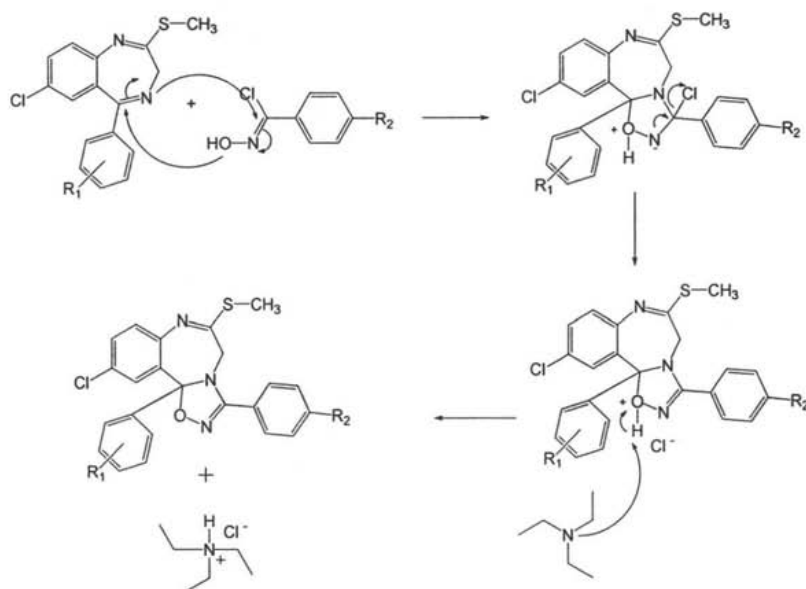


Figura 37. Mecanismo de reacción para la síntesis de los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*;-*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

Los compuestos obtenidos fueron analizados por medio de: Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los núcleos H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>, y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EM – IE).



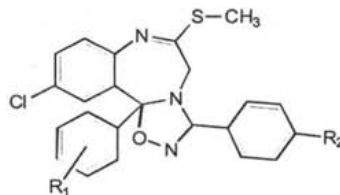
---

---

#### Análisis IR:

- El estudio por espectroscopia de infrarrojo (IR /  $\text{CHCl}_3$ ) de los derivados 1-(*p*- $\text{R}_2$ -fenil)-3a-[(*o*-;*p*-) $\text{R}_1$ -fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas, reveló el conjunto de vibraciones moleculares características de estos compuestos (Tabla 9).
- En los espectros IR de los derivados 1-(*p*- $\text{R}_2$ -fenil)-3a-[(*o*-;*p*-) $\text{R}_1$ -fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas, podemos ver fácilmente las señales para los grupos  $\text{C}=\text{N}$  ( $1602\text{-}1609\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C}-\text{O}$  ( $1072\text{-}1096\text{ cm}^{-1}$ ) y  $\text{C}=\text{C}$  ( $1487\text{-}1506$  y  $1460\text{-}1465\text{ cm}^{-1}$ ).
- Otra señal característica es la debida al grupo  $\text{S}-\text{CH}_3$  ( $1194\text{-}1267\text{ cm}^{-1}$ ), sin embargo se debe tener cuidado en la asignación de ésta señal, ya que en varios casos no es muy intensa de manera contraria la señal para  $-\text{CH}_3$  no es muy difícil de localizar ( $2924\text{-}2929\text{ cm}^{-1}$ ), y puede ser tomada como una señal que confirma la presencia de  $\text{S}-\text{CH}_3$ .
- Al igual que en el caso anterior, las señales debidas a halógenos ( $\text{C}-\text{F}$ ,  $\text{C}-\text{Cl}$  y  $\text{C}-\text{Br}$ ) no son muy intensas y su identificación generalmente se dificulta.

Tabla 9. Vibraciones moleculares características obtenidas en el estudio por espectroscopia de infrarrojo (IR), de los derivados 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o;-p)-R,-fenil]-5-cloro-9-tiofenil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.



Compuestos Finales		Vibraciones Moleculares ( cm <sup>-1</sup> )							
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Grupos Funcionales							
		=C-H	-CH <sub>2</sub> -H	-CH-H	C=N	C=C	C-N	S-CH <sub>3</sub>	C-O
p - Cl	p - Cl	3080	2924	2849	1602	1489 1460	1400 1382	1205	1090
o - Cl	p - Cl	3050	2928	2854	1609	1493 1466	1402 1364	1267	1094
p - F	p - Cl	2993	2929	2850	1603	1502 1462	1406 1381	1195	1096
o - F	p - Cl	3000	2927	2854	1604	1489 1462	1406 1383	1200	1095
o - Cl	p - Br	3004	2929	2850	1608	1500 1465	1400 1363	1195	1072
p - F	p - Br	3001	2929	2854	1604	1506 1464	1404 1379	1194	1078
o - F	p - Br	3001	2927	2856	1606	1487 1460	1404 1381	1240	1078





---

---

### Análisis RMN:

- El estudio de los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*-,*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas a través de RMN <sup>1</sup>H permitió conocer las señales características de estos compuestos. Los resultados se muestran en la Tabla 10.
- Como se puede ver en los espectros la señal de H<sub>SCH<sub>3</sub></sub> con un desplazamiento químico  $\delta = 2.1$  a 2.3 sobresale por encima de las demás. De la misma forma, a campos altos podemos identificar las señales de H<sub>10(a)</sub> ( $\delta = 3.9$  a 4.2 ) y H<sub>10(b)</sub> ( $\delta = 3.5$  a 3.6). A partir de éste resultado no solo podemos inferir la protección que tienen los protones en C-10 con respecto a los demás, sino también es posible diferenciar entre H<sub>10(a)</sub> y H<sub>10(b)</sub>, debido a que son protones diasterotópicos.
- El resto de las señales encontradas corresponden a los diferentes sistemas aromáticos que hay en los derivados 1-(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*-,*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas. En el caso de F fue posible asignar las constantes de acoplamiento "J<sub>H-F</sub>".
- Así mismo, el análisis de RMN <sup>13</sup>C y el experimento HETCOR, permitió identificar los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento (J) que describen a esta serie de derivados. La colección de resultados obtenidos se presenta en la Tabla 11.
- De igual forma que en los espectros RMN <sup>1</sup>H, los desplazamientos asociados al grupo S-CH<sub>3</sub> sobre salen y facilitan la interpretación del espectro. El C de S-CH<sub>3</sub> por ejemplo, se identifica a campos altos con un desplazamiento de



---

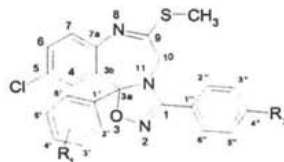
---

$\delta = 13.3$  a  $13.5$ ; también a campos altos podemos ver la señal de  $C_{10}$  con un  $\delta = 48.2$  a  $48.8$ . Finalmente la presencia del átomo azufre, y su diferencia de electronegatividad con respecto al carbono se hace más notoria al observar la señal para  $C-9$  se presenta a campos bajos con un  $\delta = 166.4$  a  $166.9$ .

- Otra señal importante es la que  $C-3a$  presenta con un desplazamiento  $\delta = 99.9$  a  $102.0$ . Es importante notar que el  $C-3a$  tiene un enlace con oxígeno y otro con nitrógeno, pese a ello la desprotección del carbono no es mayor que aquella alcanzada por el  $C-9$ . Éste hecho se debe a la interacción del  $C-3a$  con los dos sistemas aromáticos a los que se encuentra unido.
- Finalmente se advierte que la presencia de los átomos bromo y cloro promueven la desprotección de carbono al cual se encuentran unidos, hecho que ocurre en el siguiente orden  $F > Cl > Br$  (Tabla 11).

#### Análisis EM –IE:

- El análisis de los derivados 1-(*p*- $R_2$ -fenil)-3a-[(*o*-;*p*-) $R_1$ -fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas por medio de EM –IE, reveló los porcentajes de abundancia relativa para los fragmentos más característicos de este grupo de compuestos (Tabla 11). Con esta información, EM de alta resolución y el experimento CID fue posible proponer el Patrón General de Fragmentación de esta serie de compuestos, misma que se presenta en la Figura 38.

Tabla 10. Desplazamientos químicos "δ" (ppm) de RMN <sup>1</sup>H y constantes de acoplamiento "J" (Hz) de los derivados1-(p-R<sub>1</sub>-fenil)-3a-[(o;-p)-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina.

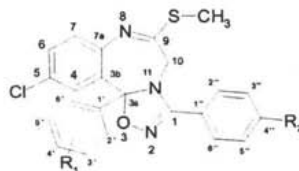
Compuestos Finales		Desplazamientos Químicos "δ" (ppm) y Constantes de Acoplamiento "J" (Hz)					
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Protón Número:					
		2", 6"	3", 5"	2'	3'	4'	5'
p - Cl	p - Cl	AA'BB' 7.64 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.49 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	AA'BB' 7.36 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	AA'BB' 7.27 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	AA'BB' 7.27 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7
o - Cl	p - Cl	AA'BB' 7.60 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	AA'BB' 7.42 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.1	-----	dd 7.31 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 2.1	dt 7.32 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.8	dt 7.28 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.6, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.8
p - F	p - Cl	AA'BB' 7.64 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.49 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.39 <sup>4</sup> J <sub>FH</sub> = 5.1, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	AA'BB' 6.99 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 12.3, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	AA'BB' 6.99 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 12.3, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7
o - F	p - Cl	AA'BB' 7.63 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.47 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	dd 6.99 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 11.7, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.1, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.3	dt 7.31 <sup>4</sup> J <sub>FH</sub> = 5.2, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.1, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.8	dt 7.10 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.6, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.2
p - Cl	p - Br	AA'BB' 7.64 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4	AA'BB' 7.56 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.36 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4	AA'BB' 7.27 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	-----	AA'BB' 7.27 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0
o - Cl	p - Br	AA'BB' 7.58 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.0	AA'BB' 7.52 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	dd 7.33 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 2.1	dt 7.32 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 2.1	dt 7.27 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.8
p - F	p - Br	AA'BB' 7.65 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.57 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	AA'BB' 7.39 <sup>4</sup> J <sub>FH</sub> = 5.1, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.1	AA'BB' 6.99 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 11.7, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	AA'BB' 6.99 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 11.7, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7
o - F	p - Br	AA'BB' 7.63 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4	AA'BB' 7.56 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.7	-----	dd 6.84 <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 11.8, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.2, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.5	dt 7.30 <sup>4</sup> J <sub>FH</sub> = 5.4, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.8	dt 7.10 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5, <sup>4</sup> J <sub>HH</sub> = 1.2

Nota: AA'BB' = sistema aromático tipo AA'BB', dd = doble de dobles, dt = sistema dobles de triples, s = sistema simple o singuleto, J<sub>HH</sub> = Constante de acoplamiento de H (Hz), J<sub>FH</sub> = Constante de acoplamiento de F (Hz) y δ = desplazamientos químicos (ppm)



Continuación de Tabla 10. Desplazamientos químicos " $\delta$ " (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  y constantes de acoplamiento " $J$ " (Hz) de los derivados

1-(p- $R_2$ -fenil)-3a-[(o;p)-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina.



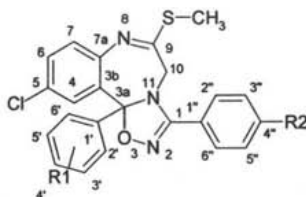
Compuestos		Desplazamientos Químicos " $\delta$ " (ppm) y Constantes de Acoplamiento " $J$ " (Hz)								
Finales		Protón Número:								
$R_1$	$R_2$	6'	4	6	7	SCH <sub>3</sub>	10 <sub>(a)</sub>	10 <sub>(b)</sub>		
p - Cl	p - Cl	AA'BB' 7.36 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 9.0	d 7.92 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.38 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.0 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.20	d 3.85 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3	d 3.57 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3		
o - Cl	p - Cl	dd 7.38 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.81 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.38 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.12 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.36	d 4.17 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 14.4	d 3.55 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 14.1		
p - F	p - Cl	AA'BB' 7.39 <sup>4</sup> J <sub>F-H</sub> = 5.1, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 9.0	d 7.93 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.39 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 6.97 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.17	d 3.85 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3	d 3.56 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3		
o - F	p - Cl	dd 7.64 <sup>4</sup> J <sub>F-H</sub> = 5.7, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 7.5, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 1.9	d 7.79 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.36 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.01 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4	s 2.29	d 3.39 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 13.2	d 3.60 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.9		
p - Cl	p - Br	AA'BB' 7.36 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4	d 7.91 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.38 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.0 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4	s 2.19	d 3.85 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.6	d 3.56 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3		
o - Cl	p - Br	dd 7.43 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 7.5, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 1.8	d 7.80 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.38 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 7.12 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.36	d 4.17 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 14.4	d 3.55 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 13.8		
p - F	p - Br	AA'BB' 7.39 <sup>4</sup> J <sub>F-H</sub> = 5.1, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 9.1	d 7.93 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.39 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	d 6.97 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.17	d 3.84 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3	d 3.55 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.3		
o - F	p - Br	dd 7.63 <sup>4</sup> J <sub>F-H</sub> = 6.0, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 7.3, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 1.8	d 7.79 <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.4	dd 7.36 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.4, <sup>4</sup> J <sub>H-H</sub> = 2.3	d 7.02 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 8.7	s 2.29	d 3.93 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 12.9	d 3.59 <sup>2</sup> J <sub>H-H</sub> = 13.2		

Nota: AA'BB' = sistema aromático sp AA'BB', dd = doble de dobles, dt = sistema dobles de triples, s = sistema simple o singulete, J<sub>H-H</sub> = Constante de acoplamiento de H (Hz), J<sub>H-F</sub> = Constante de acoplamiento de F (Hz) y  $\delta$  = desplazamientos químicos (ppm).





Tabla 11. Desplazamientos químicos "δ" (ppm) de RMN <sup>13</sup>C y constantes de acoplamiento "J" (Hz) de los derivados de 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o;-p)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas



Compuestos Finales		Desplazamientos Químicos "δ" (ppm) y Constantes de Acoplamiento "J" (Hz)							
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carbono Número:							
		C <sub>1</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>3a</sub>
p-Cl	p-Cl	156.35	122.70	129.38	129.58	137.52	129.58	129.38	100.90
o-Cl	p-Cl	168.43	122.96	129.68	129.37	137.40	129.37	129.68	101.96
p-F	p-Cl	156.31	122.82	129.39	129.59	137.48	129.59	129.39	100.86
o-F	p-Cl	156.04	122.86	129.54	129.54	137.43	129.54	129.54	99.94
p-Cl	p-Br	156.38	123.17	132.53	129.52	125.79	129.52	132.53	100.79
o-Cl	p-Br	157.18	123.47	132.33	129.83	125.78	129.83	132.33	102.00
p-F	p-Br	156.39	123.29	132.56	129.56	125.78	129.56	132.56	100.90
o-F	p-Br	156.13	123.35	132.40	129.68	125.75	129.68	132.40	99.97

Nota: J<sub>F</sub> = Constante de acoplamiento para el enlace C-F (Hz)

Compuestos Finales		Desplazamientos Químicos "δ" (ppm) y Constantes de Acoplamiento "J" (Hz)							
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carbono Número:							
		C <sub>3b</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>3'</sub>
p-Cl	p-Cl	129.58	139.71	127.50	128.30	134.85	129.30	134.85	128.30
o-Cl	p-Cl	128.09	137.35	133.51	130.54	129.97	128.09	129.97	126.32
p-F	p-Cl	129.96	136.99, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> = 3.3	128.07, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 8.2	115.00, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 21.8	162.94, <sup>1</sup> J <sub>F,H</sub> = 246.7	129.96	129.96	115.00, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 21.8
o-F	p-Cl	129.22	128.36, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 9.0	160.44, <sup>1</sup> J <sub>F,H</sub> = 249.1	116.67, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 23.0	130.99, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 6.9	129.22	130.99	123.14, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> = 5.8
p-Cl	p-Br	129.70	139.68	127.48	128.26	134.78	129.70	134.78	128.26
o-Cl	p-Br	128.18	137.34	133.53	130.51	129.96	128.18	129.96	126.30
p-F	p-Br	129.94	136.97, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> = 3.0	128.07, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 8.2	115.02, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 21.9	162.95, <sup>1</sup> J <sub>F,H</sub> = 247.3	129.94	129.94	115.02, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 21.9
o-F	p-Br	129.19	128.30, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 11.7	160.43, <sup>1</sup> J <sub>F,H</sub> = 251.5	116.67, <sup>2</sup> J <sub>F,H</sub> = 23.0	131.00, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 9.2	129.19	131.00	123.13, <sup>4</sup> J <sub>F,H</sub> = 4.5

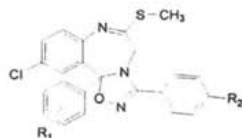
Nota: J<sub>F</sub> = Constante de acoplamiento para el enlace C-F (Hz)

Compuestos Finales		Desplazamientos Químicos "δ" (ppm) y Constantes de Acoplamiento "J" (Hz)									
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carbono Número:									
		C <sub>6'</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>7a</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	SCH <sub>3</sub>	
p-Cl	p-Cl	127.50	126.45	130.48	130.02	126.45	143.22	166.90	48.49	13.27	
o-Cl	p-Cl	131.53	128.76	130.54	130.33	128.19	145.91	168.43	48.80	13.47	
p-F	p-Cl	128.07, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 8.2	128.76	130.54	130.33	128.19	145.91	168.43	48.80	13.47	
o-F	p-Cl	127.37, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 3.7	127.84	130.58	129.99	126.55	143.77	166.10	49.15	13.24	
p-Cl	p-Br	127.48	126.41	130.98	130.01	126.44	143.21	165.51	48.47	13.28	
o-Cl	p-Br	131.53	130.33	130.51	130.33	128.18	145.89	168.37	48.82	13.43	
p-F	p-Br	128.07, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 8.2	126.47	130.99	129.99	126.41	143.31	165.44	48.52	13.30	
o-F	p-Br	127.37, <sup>3</sup> J <sub>F,H</sub> = 3.2	127.84	130.58	129.99	126.55	143.77	166.10	48.15	13.24	

Nota: J<sub>F</sub> = Constante de acoplamiento para el enlace C-F (Hz)



Tabla 12.. Abundancia relativa de los picos mas importantes encontrados en el estudio por espectrometría de masas (EM-IE) de los derivados 1-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(o;-p-)-R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.



Compuestos		Porcentaje de Abundancia Relativa									
Finales		Fragmentos (m/z):									
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	* [M + 6] <sup>+</sup>	* [M + 4] <sup>+</sup>	* [M + 2] <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	[M 30] <sup>+</sup>	[M 35] <sup>+</sup>	[M 47] <sup>+</sup>	[M (76 + R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	[M (118 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	[M (119 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>
o - Cl	p - Cl	3	20	59	57	5	7	1	100	25	21
p - Cl	p - Cl	2	10	30	29	4	*****	1	100	9	29
o - F	p - Cl	1	9	46	63	5	*****	1	100	22	45
p - F	p - Cl	1	4	29	40	5	*****	1	100	15	49
o - Cl	p - Br	6	12	64	37	3	4	1	74	22	17
p - Cl	p - Br	3	12	64	18	3	*****	1	72	7	31
o - F	p - Br	2	18	62	45	3	*****	1	78	22	43
p - F	p - Br	1	13	38	30	6	*****	1	73	15	49

(\*) Contribuciones isotópicas de Cl y Br.

Compuestos		Porcentaje de Abundancia Relativa								
Finales		Fragmentos (m/z):								
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M (118 + R <sub>1</sub> + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	[M (133 + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	[147 + R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[140 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	[130 + R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[90 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	[76 + R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	[76 + R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[75] <sup>+</sup>
o - Cl	p - Cl	72	26	10	20	69	12	23	23	11
p - Cl	p - Cl	*****	3	4	9	59	5	11	11	4
o - F	p - Cl	38	9	9	15	60	7	7	10	6
p - F	p - Cl	*****	5	5	12	55	7	7	8	4
o - Cl	p - Br	61	13	2	8	31	5	4	4	4
p - Cl	p - Br	*****	3	1	8	35	4	5	4	4
o - F	p - Br	25	8	1	10	34	4	4	4	3
p - F	p - Br	*****	4	1	11	38	7	7	4	4

(\*) Contribuciones isotópicas de Cl y Br.



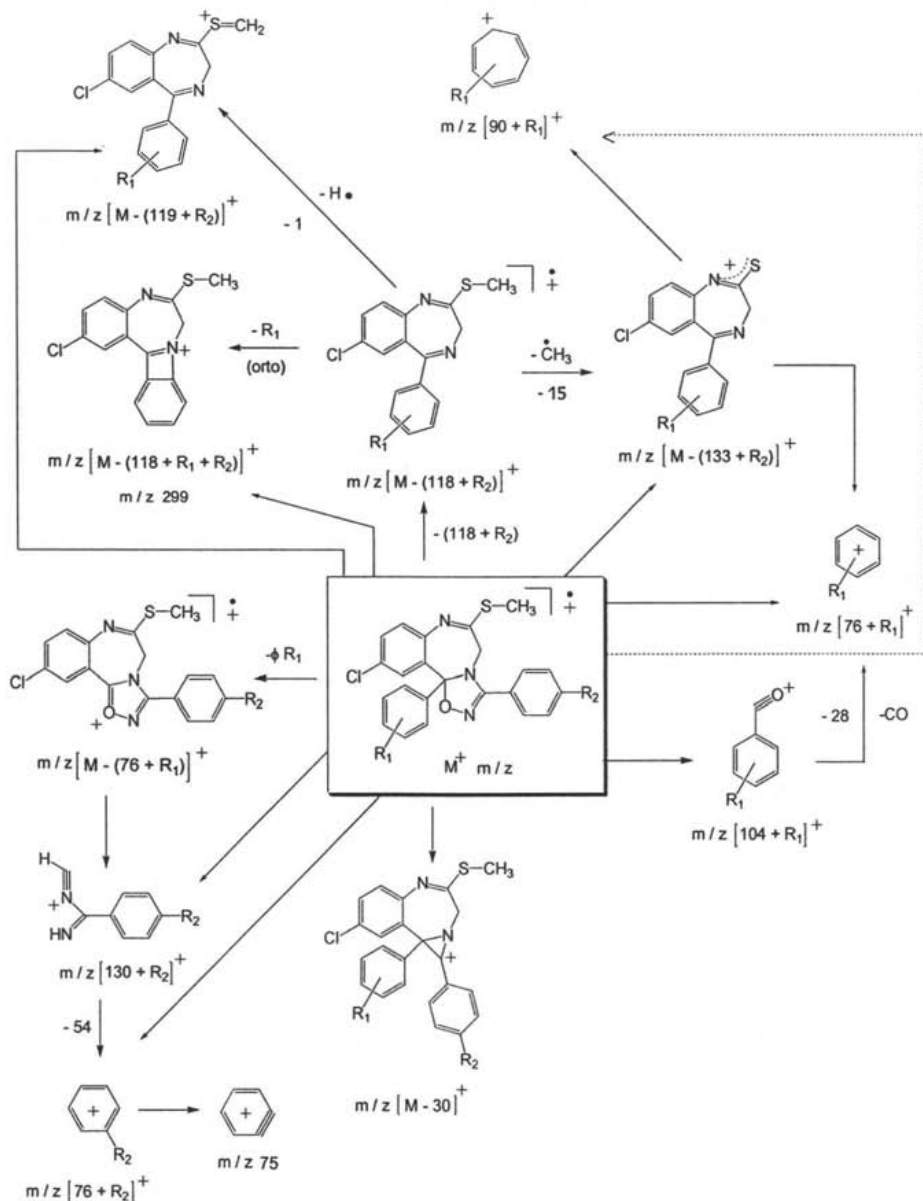
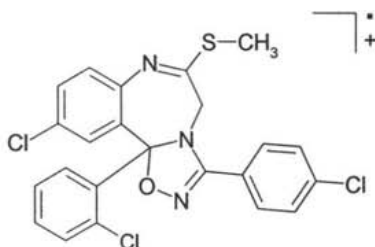


Figura 38. Patrón General de Fragmentación propuesto para los derivados 1-(*p*- $R_2$ -fenil)-3a-[(*o,p*- $R_1$ )-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas a partir del estudio por EM-IE.



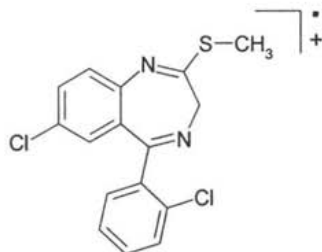
## Análisis por Espectrometría de Masas de Alta Resolución:

### Ión Molecular $M^+$ :



- Fórmula molecular:  $C_{23}H_{16}O N_3Cl_3S$
- $m/z$  Observado: 487.0097
- $m/z$  Estimado: 487.0080
- Error estimado (ppm): +3.6

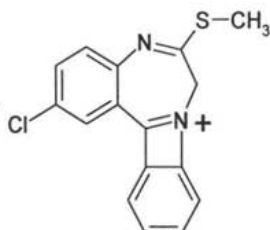
### Ión de $m/z [M - (118 + R_2)]^+$



- Fórmula molecular:  $C_{16}H_{12}N_2Cl_2S$
- $m/z$  Observado: 334.0067
- $m/z$  Estimado: 334.0098
- Error estimado (ppm): -9.3

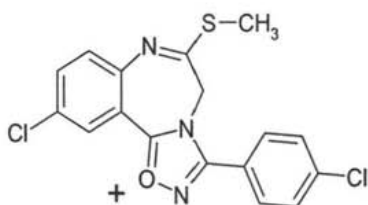


ión de m / z  $[M - (118 + R_1 + R_2)]^+$



- Formula molecular:  $C_{16}H_{12}N_2ClS$
- m / z Observado: 299.0411
- m / z Estimado: 299.0410
- Error estimado (ppm): +0.4

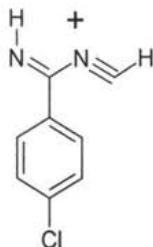
ión de m / z  $[M - (76 + R_1)]^+$



- Formula molecular:  $C_{17}H_{12}O N_3Cl_2S$
- m / z Observado: 376.0061
- m / z Estimado: 376.0078
- Error estimado (ppm): -4.6



ión de  $m/z$   $[130 + R_2]^+$



- Formula molecular:  $C_8H_6N_2Cl$
- $m/z$  Observado: 165.0230
- $m/z$  Estimado: 165.0220
- Error estimado (ppm): +6.6

### Mecanismos de Fragmentación:

#### 1. Ión Molecular:

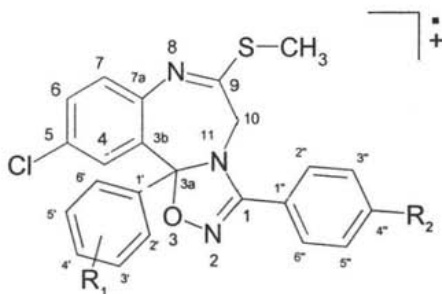


Figura 39. Ión Molecular  $M^+$ .

El Ión Molecular " $M^+$ " (Figura 39) se obtiene al ionizar una muestra de producto final por Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico a 70eV. Los valores del  $M^+$  para el grupo de los derivados 1-(*p*- $R_2$ -fenil)-3a-[(*o*-;*p*-) $R_1$ -fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas se presentan en



la Tabla 12. Dada la presencia de elementos como lo son: Cl y Br, es posible observar las contribuciones isotópicas  $[M + 6]^+$ ,  $[M + 4]^+$  y  $[M + 2]^+$  en algunos compuestos.

## 2. Formación del Fragmento de $m/z [M - (\text{NO})]^+$ ; $[M - 30]^+$ :

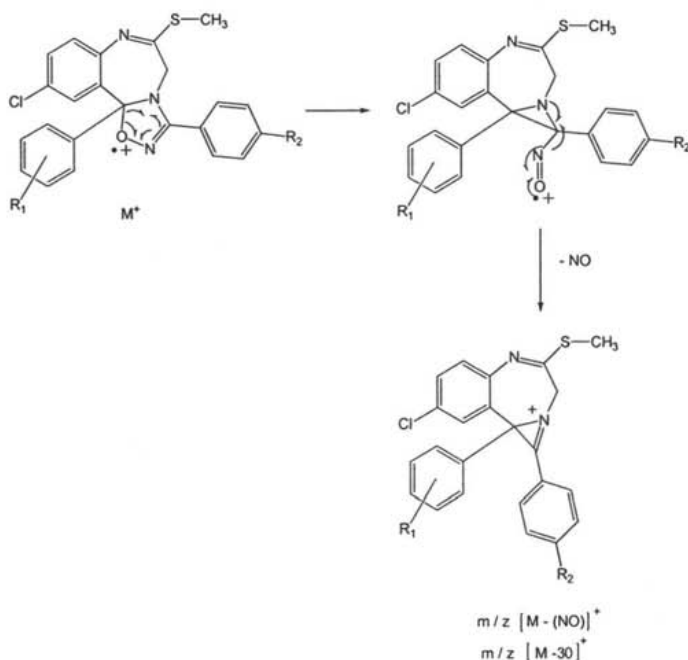


Figura 40. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (\text{NO})]^+$ ;  $[M - 30]^+$ .

El Fragmento de  $m/z [M - (\text{NO})]^+$ ;  $[M - 30]^+$  se obtiene a partir de  $M^+$ , primero por dos rupturas homolíticas de los enlaces  $C_3-C_{3a}$  y el enlace  $\pi C_1-N_2$  para formar el enlace  $C_{3a}-C_1$  y el enlace  $\pi O_3-N_2$ . A continuación se forma un segundo enlace  $\pi O_3-N_2$  gracias a la ruptura homolítica entre  $C_1-N_2$ , liberando así NO. Inmediatamente se forma un enlace  $\pi C_1-N_{11}$  dando origen al ión molecular de  $m/z [M - (\text{NO})]^+$  ó  $[M - 30]^+$ , según se propone en la Figura 40.



### 3. Formación del Fragmento de $m/z [M - (76 + R_1)]^+$ :

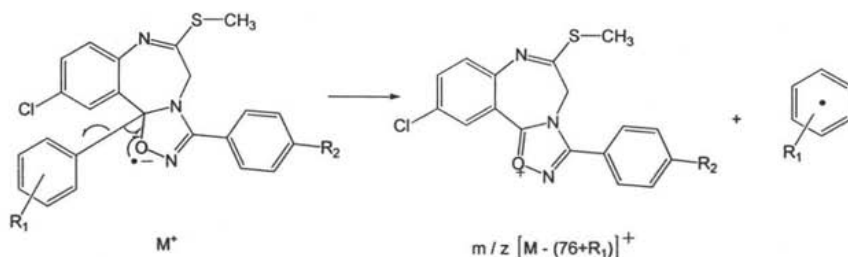


Figura 41. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (76 + R_1)]^+$ .

El Fragmento de  $m/z [M - (76 + R_1)]^+$  se origina a partir del ión  $M^+$ , por la ruptura homolítica de  $C_1-C_{3a}$  y la formación de un enlace  $\pi O_3-C_{3a}$ , donde  $O_3$  conserva la carga positiva para llegar así al Fragmento de  $m/z [M - (76 + R_1)]^+$ , según se propone en la Figura 41.

### 4. Formación de los Fragmentos de $m/z [130 + R_2]^+$ , $[76 + R_2]^+$ y 75 :

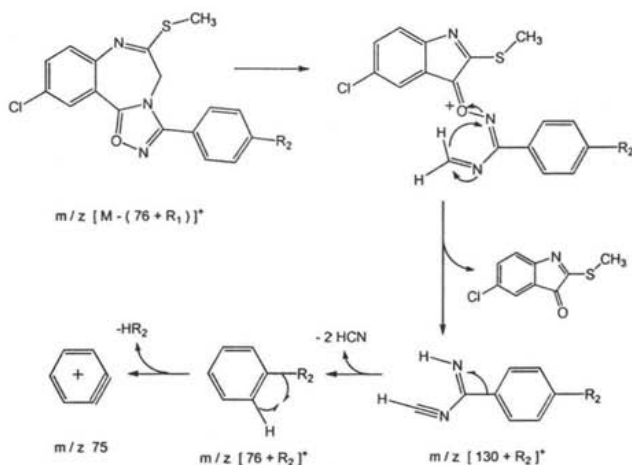


Figura 42. Formación de los iones de  $m/z [130 + R_2]^+$ ,  $[76 + R_2]^+$  y 75.



El Fragmento de  $m/z [130 + R_2]^+$  se origina del ión de  $m/z [M - (76 + R_1)]^+$ , para ello ocurren dos rupturas homolíticas, una en  $C_{3a}-N_{11}$  y la otra  $C_9-C_{10}$ , a continuación se forman el enlace  $C_{3a}-C_9$ , seguido de la formación de un enlace  $\pi C_{10}-N_{11}$ . La formación de otro enlace  $\pi N_{11}-C_{10}$  y la ruptura heterolítica en  $O_3-N_2$  permiten la obtención del ión de  $m/z [130 + R_2]^+$ .

Partiendo del Fragmento de  $m/z [130 + R_2]^+$  se llega al ión de  $m/z [76 + R_2]^+$ , para ello ocurre una ruptura heterolítica en  $C_1-C_{1'}$ , lo cual libera 2 moléculas de HCN. El Fragmento formado pierde el hidrácido correspondiente a causa de la ruptura heterolítica  $C_4-R_2$  y la pérdida del protón vecino por la misma vía, como resultado se obtiene el fragmento de  $m/z 75$  mismo que por la pérdida del hidrácido forma un enlace  $\pi$ , según se propone en la Figura 42.

### 5. Formación del Fragmento $[M - (118 + R_2)]^+$ :

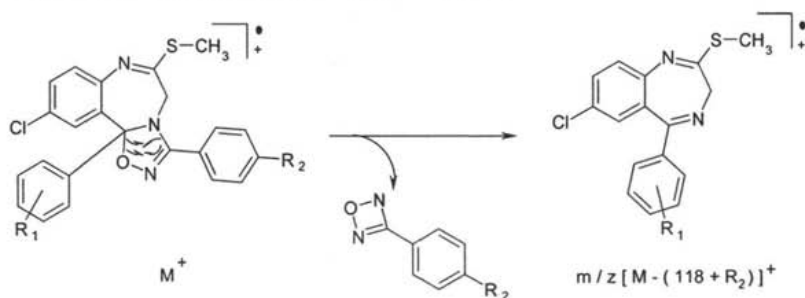


Figura 43. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (118 + R_2)]^+$ .

A partir del ión molecular  $M^+$  se origina el ión de  $m/z [M - (118 + R_2)]^+$ , para ello ocurren dos rupturas homolíticas, una en  $C_{3a}-O_3$  y la otra en  $C_1-N_{11}$ , a continuación se forma un enlace  $\pi$  en  $C_{3a}-N_{11}$ , con lo cual se origina el ión de  $m/z [M - (118 + R_2)]^+$ , según se propone en la Figura 43.





## 6. Formación del Fragmento de $m/z [M - (119 + R_2)]^+$ :

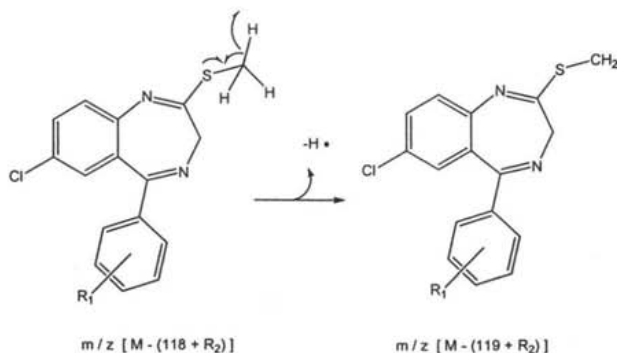


Figura 44. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (119 + R_2)]^+$  .

La formación del Fragmento de  $m/z [M - (119 + R_2)]^+$  se origina del ión de  $m/z [M - (118 + R_2)]^+$ , para ello ocurre la ruptura homolítica de un enlace C-H del S-CH<sub>3</sub> (S-Metilo), a continuación se forma un enlace  $\pi$  entre S y CH<sub>2</sub>, según se propone en la Figura 44.

## 7. Formación del Fragmento de $m/z [M - (118 + R_1 + R_2)]^+$ :

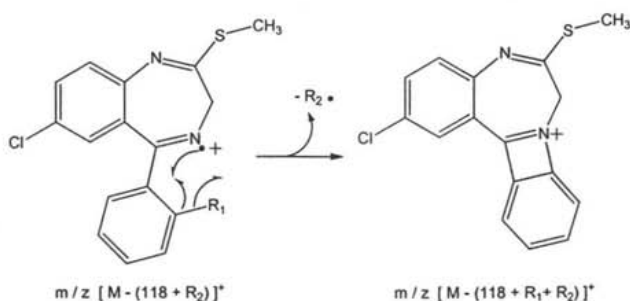


Figura 45. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (118 + R_1 + R_2)]^+$  .

El ión de  $m/z [M - (118 + R_1 + R_2)]^+$  se origina a partir del Fragmento  $[M - (118 + R_2)]^+$  solo en aquellos compuestos donde R<sub>1</sub> está ubicado en posición orto, para ello ocurre una ruptura homolítica entre C<sub>2</sub>-R<sub>1</sub>, a continuación se forma el enlace



$N_{11}-C_2$ , así la carga positiva del Fragmento se ubica en  $N_{11}$ , según se propone en la Figura 45.

### 8. Formación del Fragmento de $m/z [M - (133 + R_2)]^+$ :

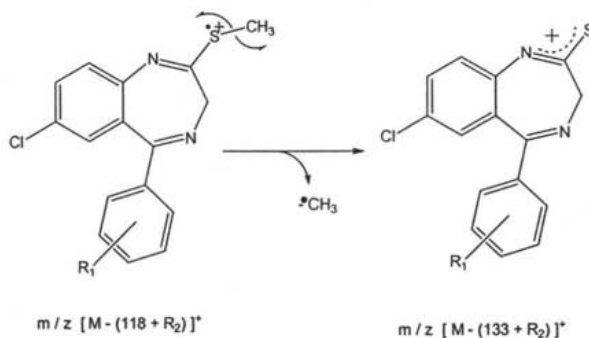


Figura 46. Formación del Fragmento de  $m/z [M - (133 + R_2)]^+$  .

A partir del Fragmento de  $m/z [M - (188 + R_2)]^+$  se origina el Fragmento de  $m/z [M - (133 + R_2)]^+$ , para ello ocurre una ruptura homolítica en el  $C_9-S$ , a continuación la carga queda distribuida entre  $N_8$ ,  $C_9$  y  $S$ , según se propone en la Figura 46.



9. Formación de los Iones de  $m/z [104 + R_1]^+$  y  $[76 + R_1]^+$  :

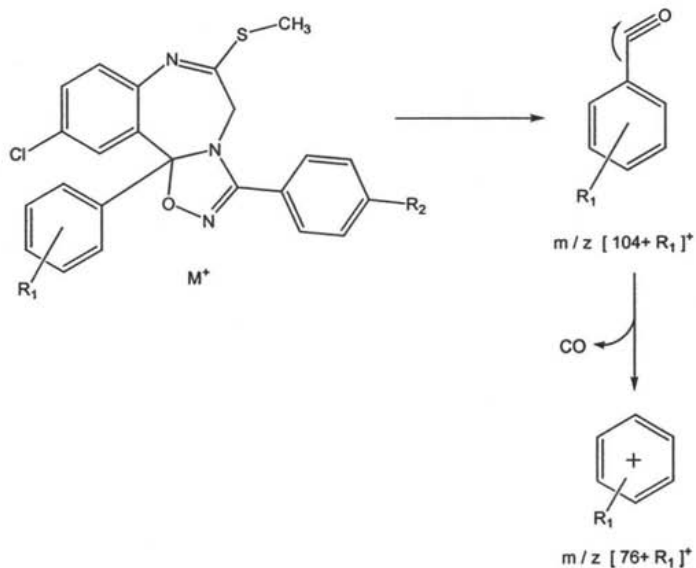


Figura 47. Formación de los Fragmentos de  $m/z [104 + R_1]^+$  y  $[76 + R_1]^+$ .

El ión de  $m/z [104 + R_1]^+$  se origina por las rupturas homolíticas en  $C_{3b}-C_{3a}$ ,  $O_3-N_2$  y  $C_{3a}-N_{11}$ , a continuación se forman dos enlaces  $\pi$ , ambos en  $C_{3a}-O_3$ . Según se propone en la Figura 45, podemos observar que la carga positiva del Fragmento queda retenida en  $O_3$ . El ión de  $m/z [104 + R_1]^+$  puede sufrir una ruptura de tipo heterolítica dando lugar al ión de  $m/z [76 + R_1]^+$ , por pérdida de  $CO$ , como se propone en la Figura 47.

# Conclusiones



*"Cristo destruyendo su cruz" José Clemente Orozco*

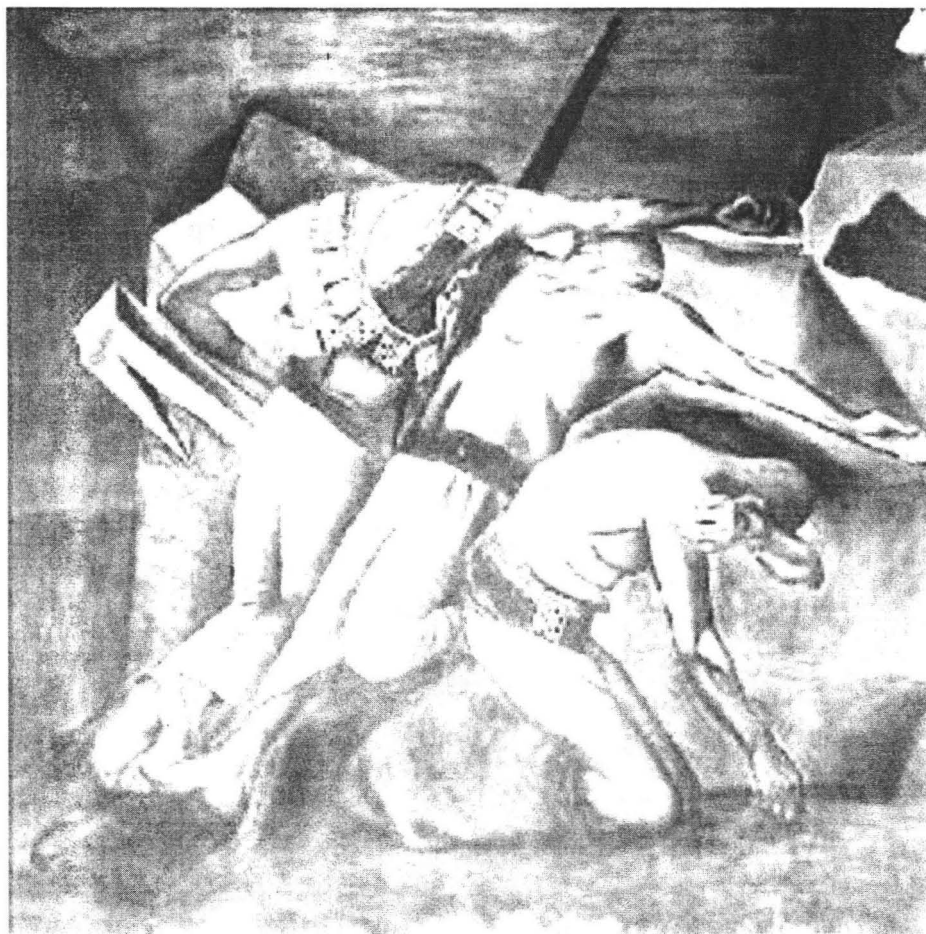


## Conclusiones:

En el presente trabajo se obtuvieron una serie de resultados, mismos que se han expuesto ampliamente en el capítulo anterior. A continuación se presentan las conclusiones:

- Se desarrolló una ruta de síntesis de 8 pasos para obtener 8 derivados de las 1-[(*p*-R<sub>2</sub>)-fenil]-3a-[(*o*,*p*-;R<sub>1</sub>)-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas; empleando 3 pasos de síntesis no reportados en la literatura.
- Los productos obtenidos así como sus productos intermedios fueron caracterizados por Espectroscopía Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y análisis bidimensional) y Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico, en alta y baja resolución.
- Partiendo del análisis de los espectros de masas de los productos intermedios se propusieron los Patrones Generales de Fragmentación para cada grupo de ellos.
- Con ayuda del análisis de Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico de Baja, Espectrometría de Alta Resolución y el experimento CID, se determinó el Patrón General de Fragmentación (Figura 37) para los 8 derivados 1-[(*p*-R<sub>2</sub>-fenil)-3a-[(*o*-;*p*-)R<sub>1</sub>-fenil]-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

# Bibliografía



*"La Trinchera" José Clemente Orozco*



---

---

## Bibliografía

1. Avendaño, C.; "Introducción a la Química Farmacéutica" Ed. McGraw-Hill & Interamericana; 2ª ed. **España; 2001. pag: 33, 426 – 431.**
2. Goodman, G.A.; Hardman J.G.; Limbird L.E.; Molinoff P.B. y Ruddon R.W.; "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica"; Ed. McGraw-Hill & Interamericana, 9ª ed. **México; 2000. pag: 385 – 398.**
3. Burger, A.; Wolff, M. E.; "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery"; Ed. John Wiley and Sons – Wiley-Interscience P.; ed.5 ; **New York-1996; Capítulo 38 (Vida, A.J.; "Sedatives and Hipnotics-Benzodiazepines"); pag: 127-157.**
4. Adries, K.; Breslin, J.H.; D'Clercq, E.; Gauthier, D.A.; Hitchens, K.T.; Ho, Ch.Y.; Ho, W.; Kukla, J.M.; Jassen, M.A.C.; Jassen, P.A.J.; Leo, G.; Ludovici, W.D.; Mohrbacher, R.; Miranda, M.; Pauwels, R.; Rodgers, D.J. y Scott, K.M.; "Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-metilimidazol-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) Derivatives. 3."; *J. Med. Chem.* **1995, 38, 771 – 793.**
5. Padmkar, V.K.; Ruchi, S.K. y Vijak, K.A.; "Quantitative Structure – Activity Relationship Studies on 5-phenyl-3-ureido-1,5-benzodiazepine as cholecystokinin-A Receptor Agonist"; *Bioorg. Med. Chem.* **2002, 10, 3571-3581.**
6. Sánchez, M.K.E.; "Síntesis y Espectrometría de Masas de derivados de 2-tiometil-3H-4-[(p-R<sub>2</sub>)-fenil]-[(o;p-R<sub>1</sub>)-tiofenil]-1,5-benzodiazepina" Tesis Químico Farmacéutico Biólogo; **Universidad Nacional Autónoma de México - Facultad de Química; México 2004.**



- 
- 
7. Cook, J.M.; DeLorey, T.M.; Harris, L.D.; He, X. y Gilda, G.H; "Determinants of Recognition of Ligant Binding to Benzodiazepine Receptor / GABA<sub>A</sub> Receptors Initiating Sedation"; *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 401, 271 – 287.
  8. Chou, K.Ch.; "Modelling Extracellular Domains of GABA-A Receptor Subtypes 1,2,3 and 5"; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 316, 636 – 642.
  9. Cortés, C.E.; Embromares, M.I. y Mellado, O.G.; "Synthesis and Spectral Properties of 7-Chloro-5-[ (o- and p-R<sub>1</sub>) phenyl ]-1-R<sub>2</sub>-3H-[1,4]benzodiazepin-2-ones"; *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 1189 –1193.
  10. Cortés, C.E., Mellado, O.G.; y Salazar, F.R.; "Synthesis and Spectral Properties of 2-[ (o- and p-Substituted) aminophenyl ]-3H-5-[(o- and p-substituted)-phenyl]-7-chloro-1,4-benzodiazepines"; *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 663 – 669.



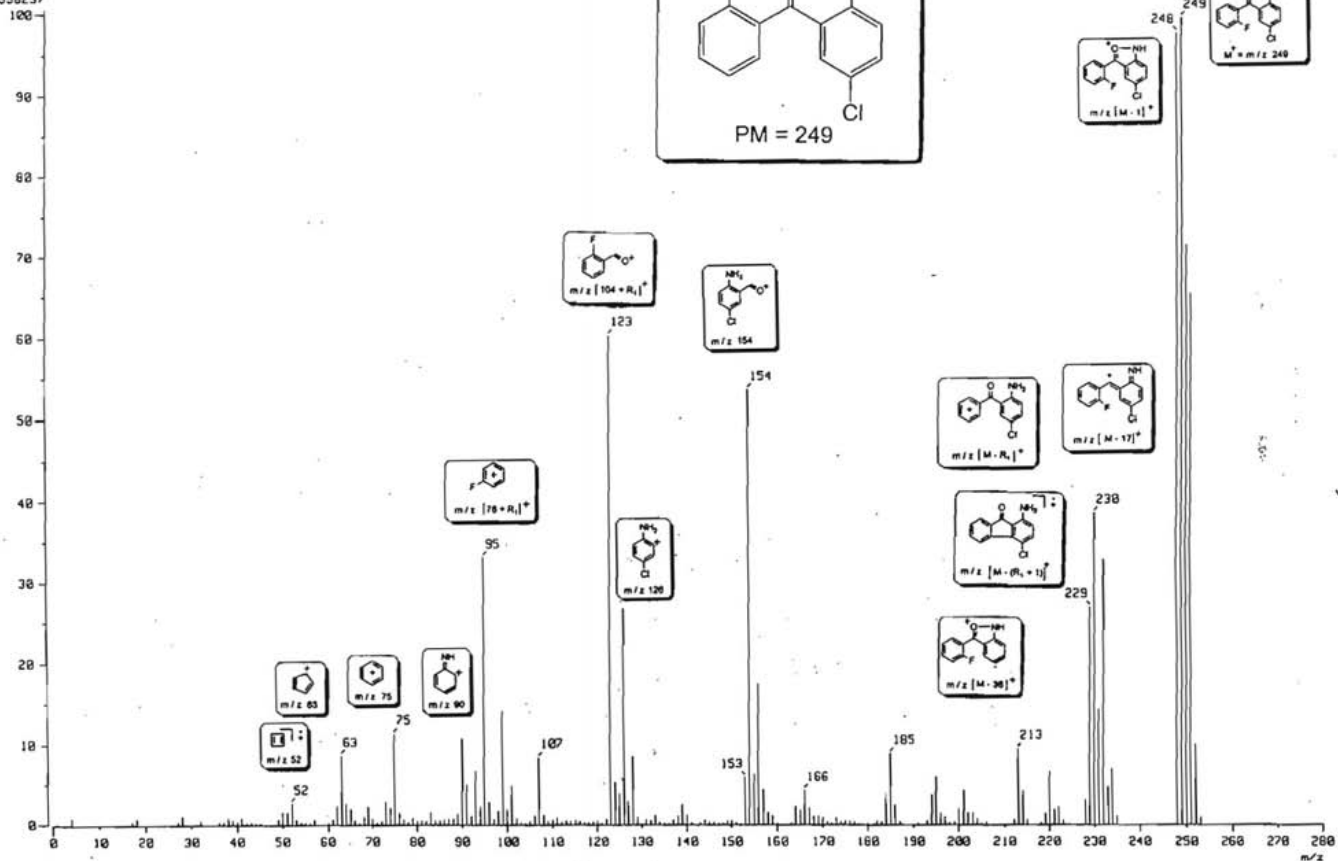
# Anexos



"Calaveras" Posadas

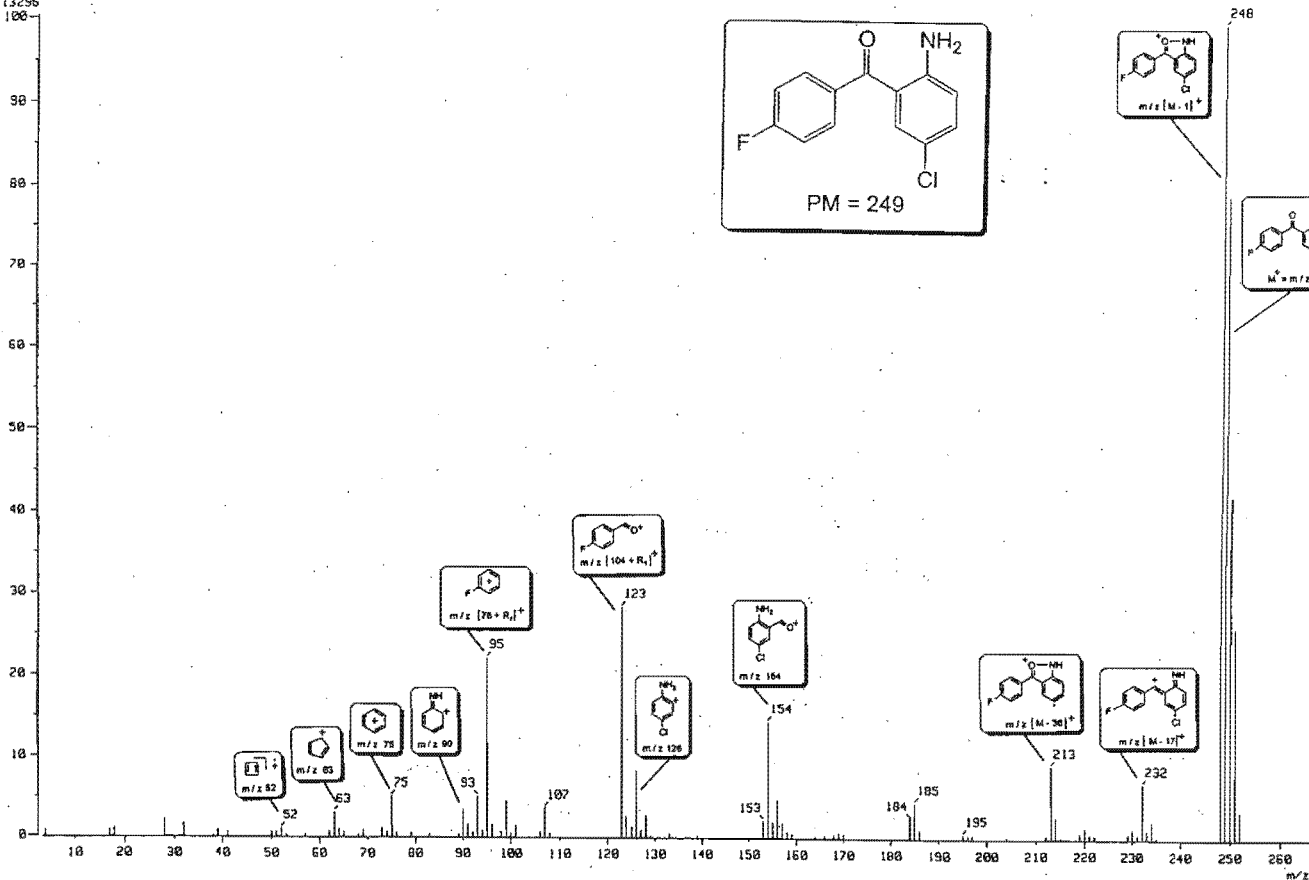
[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Correa-Eduardo-086

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (F-Linear)  
RT : 8.89 min Scan# : (2,4)  
BP : m/z 249.0000 Int. : 568.75 Temp : 69.3 deg.C  
Output m/z range : 0.0000 to 280.1187 Cut Level : 0.00 %  
.5598237



Espectro 1.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
[2-Amino-5-clorofenil]-[o-fluorofenil]-cetona.

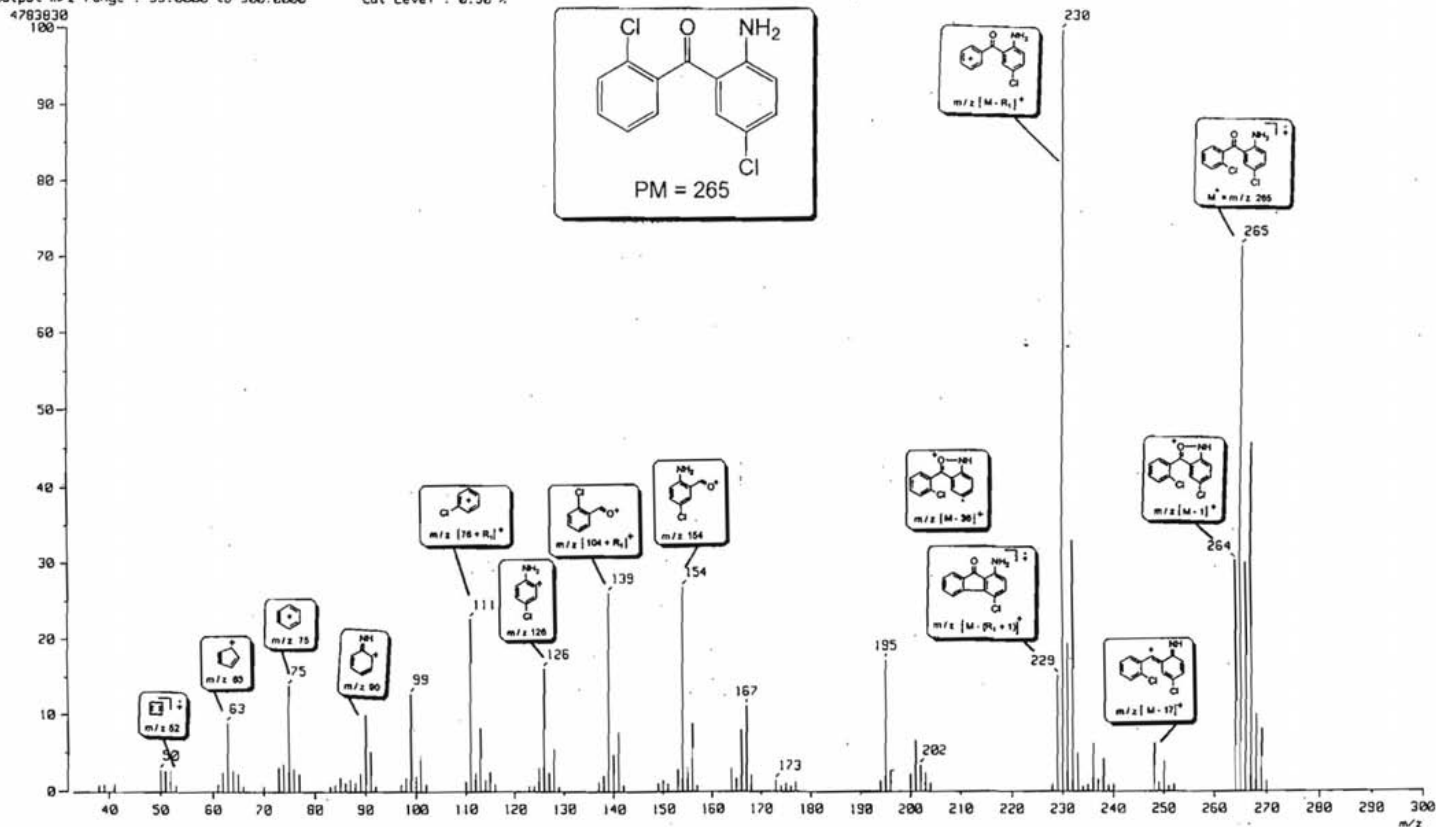
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.48 min Scan# : (9,12) Temp : 135.6 deg.C  
BP : m/z 248.0000 Int. : 305.56  
Output m/z range : 3.5600 to 265.8754 Cut Level : 0.00 %  
3213295



Espectro 1.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
[2-Amino-5-clorofenil]- [p-fluorofenil]-cetona.

[ Mass Spectrum ]

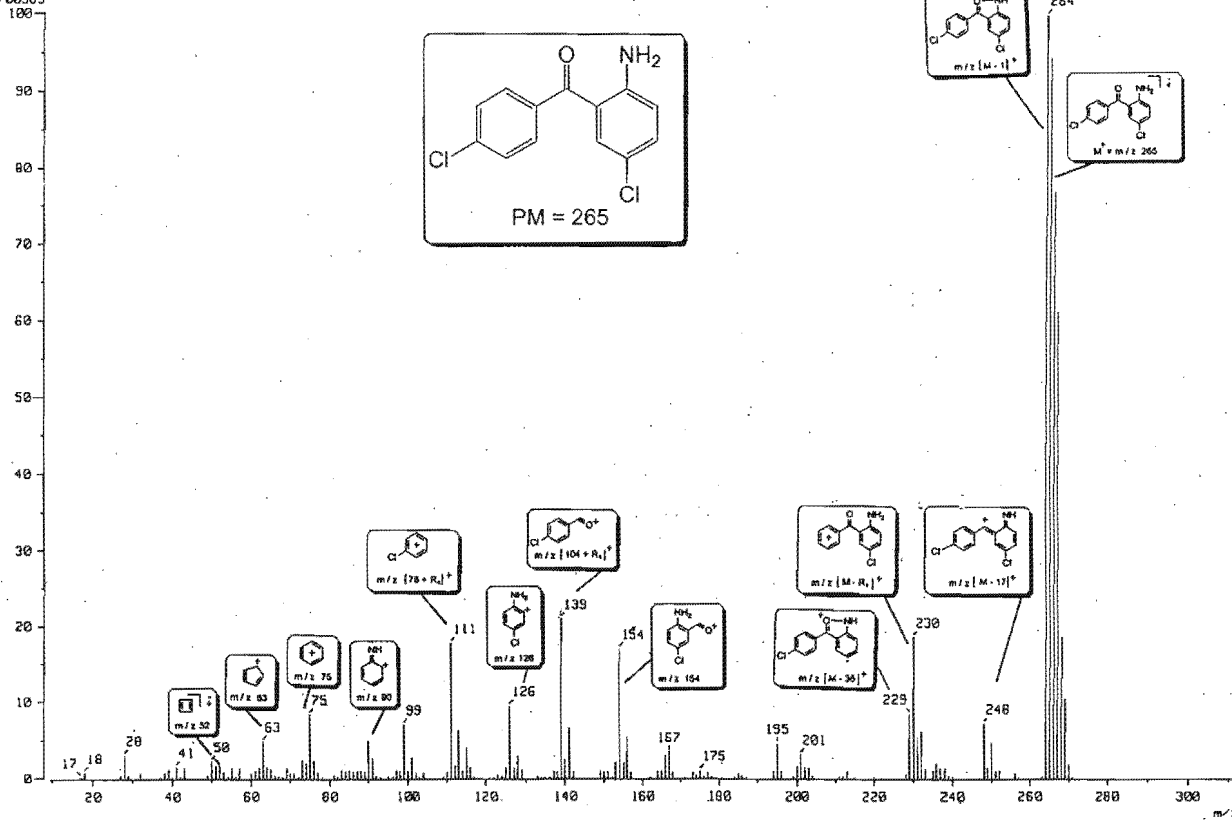
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.42 min Scan# : (15,17)-k(31,39)(k=1.0)  
BP : m/z 230.0000 Int. : 456.22  
Output m/z range : 33.0000 to 300.0000 Cut Level : 0.50 %



**Espectro 1.3.3. Espectro de Masas por IE del compuesto:**  
**[2-Amino-5-clorofenil]-[o-clorofenil]-cetona.**

( Mass Spectrum )  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-084

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 8.39 min Scan# : (8,21)-(8,18) Temp : 59.1 deg.C  
BP : m/z 264.0000 Int. : 255.84  
Output m/z range : 9.4955 to 312.1662 Cut Level : 0.00 %  
2700965

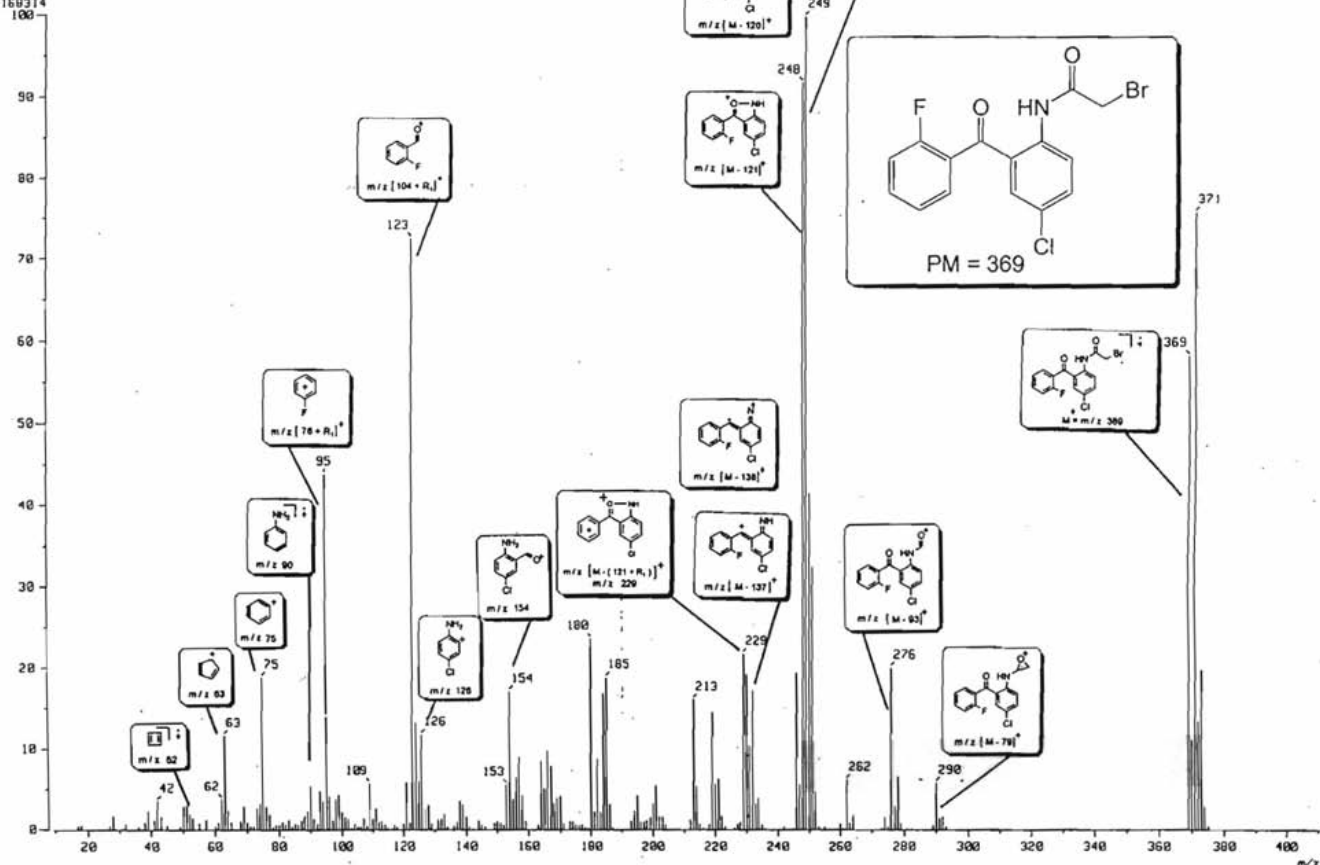


Espectro 1.3.4. Espectro de Masas por IE del compuesto:

[2-Amino-5-clorofenil]-[p-clorofenil]-cetona.

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduarín-087

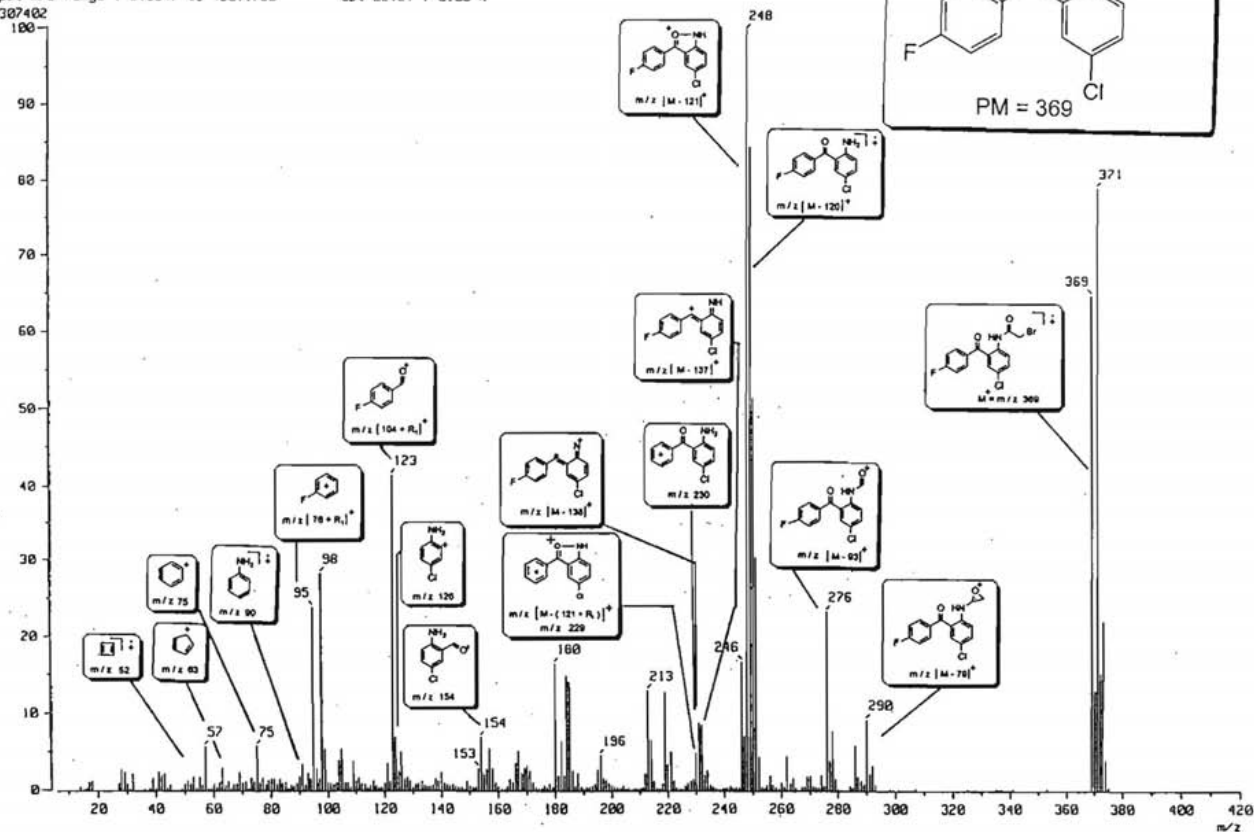
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.53 min Scan# : (18, 16) Temp : 212.8 deg.C  
BP : m/z 249.0000 Int. : 206.75  
Output m/z range : 9.4955 to 410.6825 Cut Level : 0.00 %  
2169314



**Espectro 2.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
[2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [o-fluorofenil]-cetona.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-885

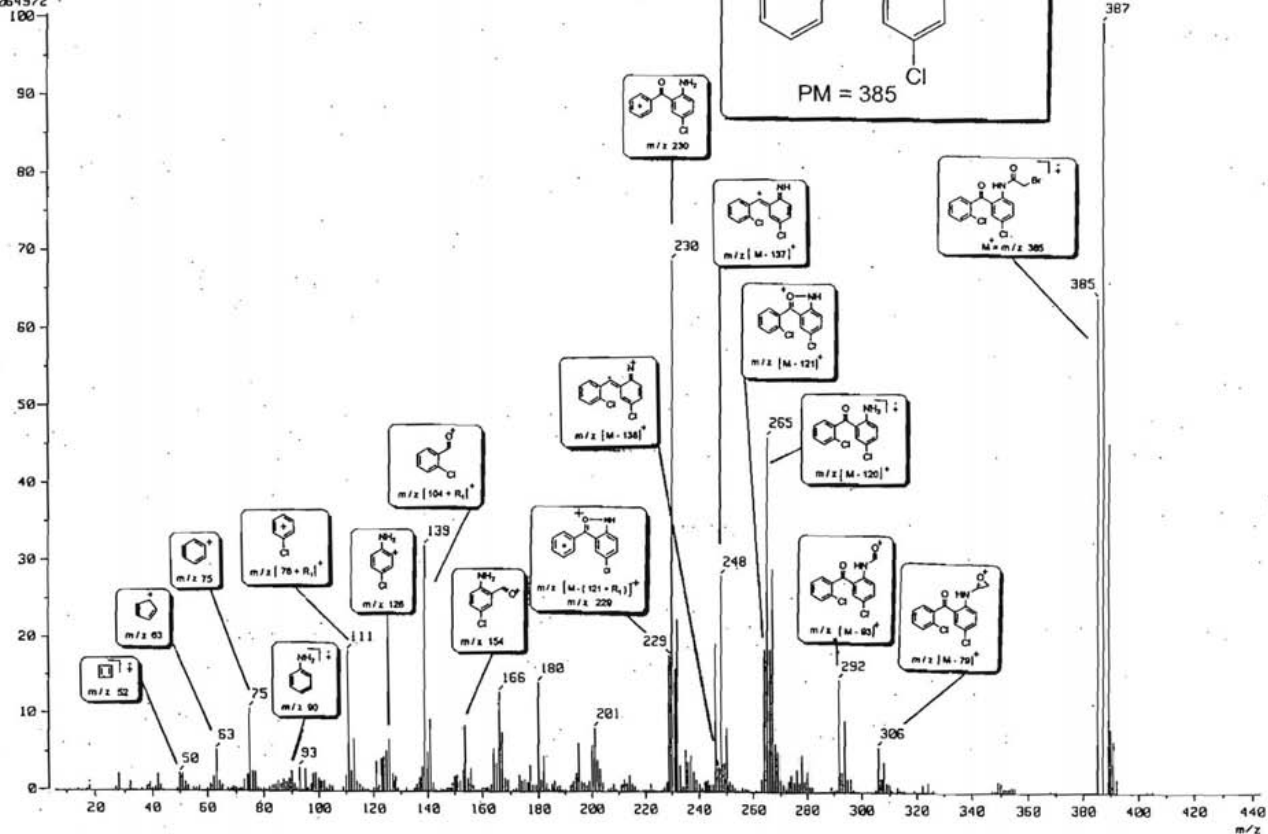
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.85 min Scan# : (21,38)-(21,25) Temp : 69.2 deg.C  
BP : m/z 248,0000 Int. : 504.70  
Output m/z range : 5.9347 to 420.1780 Cut Level : 0.00 %  
5307402



**Espectro 2.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto:**  
**[2-Bromoacetamido-5-clorofenil]- [p-fluorofenil]-cetona.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-883

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [M<sup>+</sup>-Linear]  
RT : 0.76 min Scan# : (22,30)-(22,24) Temp : 114.5 deg.C  
BP : m/z 387.0000 Int. : 291.46  
Output m/z range : 5.9347 to 442.7300 Cut Level : 0.00 %  
3064972

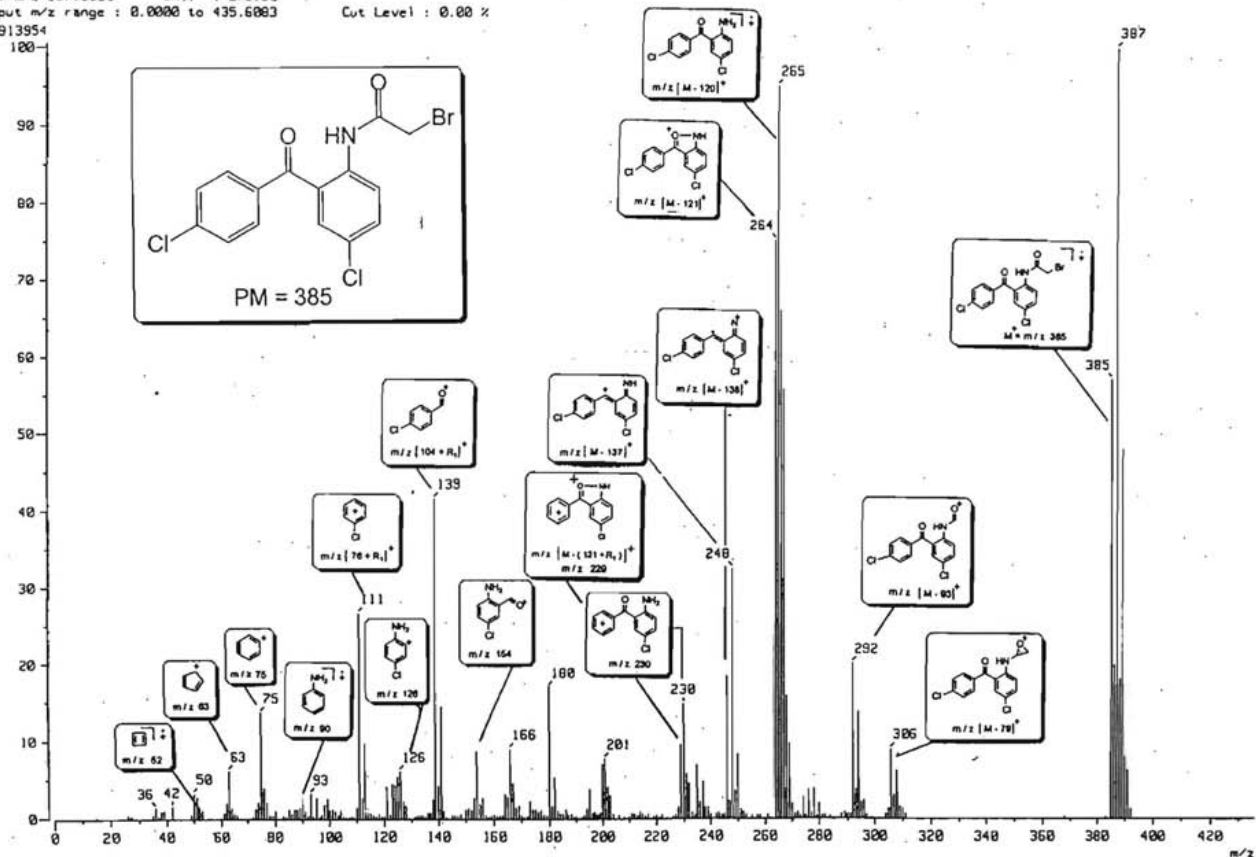


Espectro 2.3.3. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
[2-Bromoacetamido-5-clorofenil]-[o-clorofenil]-cetona.



[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-899

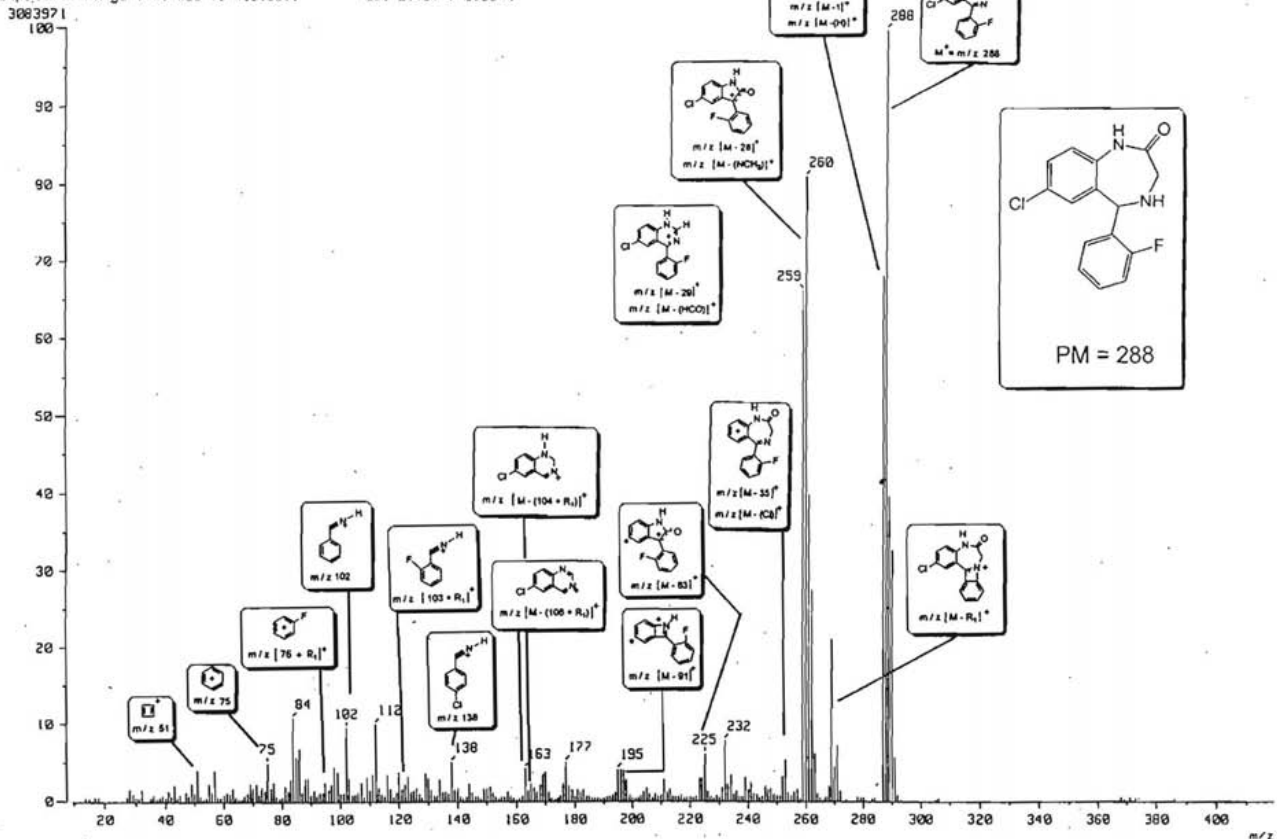
Inlet : Direct Ion Mode : E1+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 1.15 min Scan# : (35,43)-(35,37) Temp : 109.8 deg.C  
BP : m/z 387.0000 Int. : 276.30  
Output m/z range : 0.0000 to 435.6083 Cut Level : 0.00 %  
2913954



**Espectro 2.3.4. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
[2-Bromoacetamido-5-clorofenil]-[p-clorofenil]-cetona.**

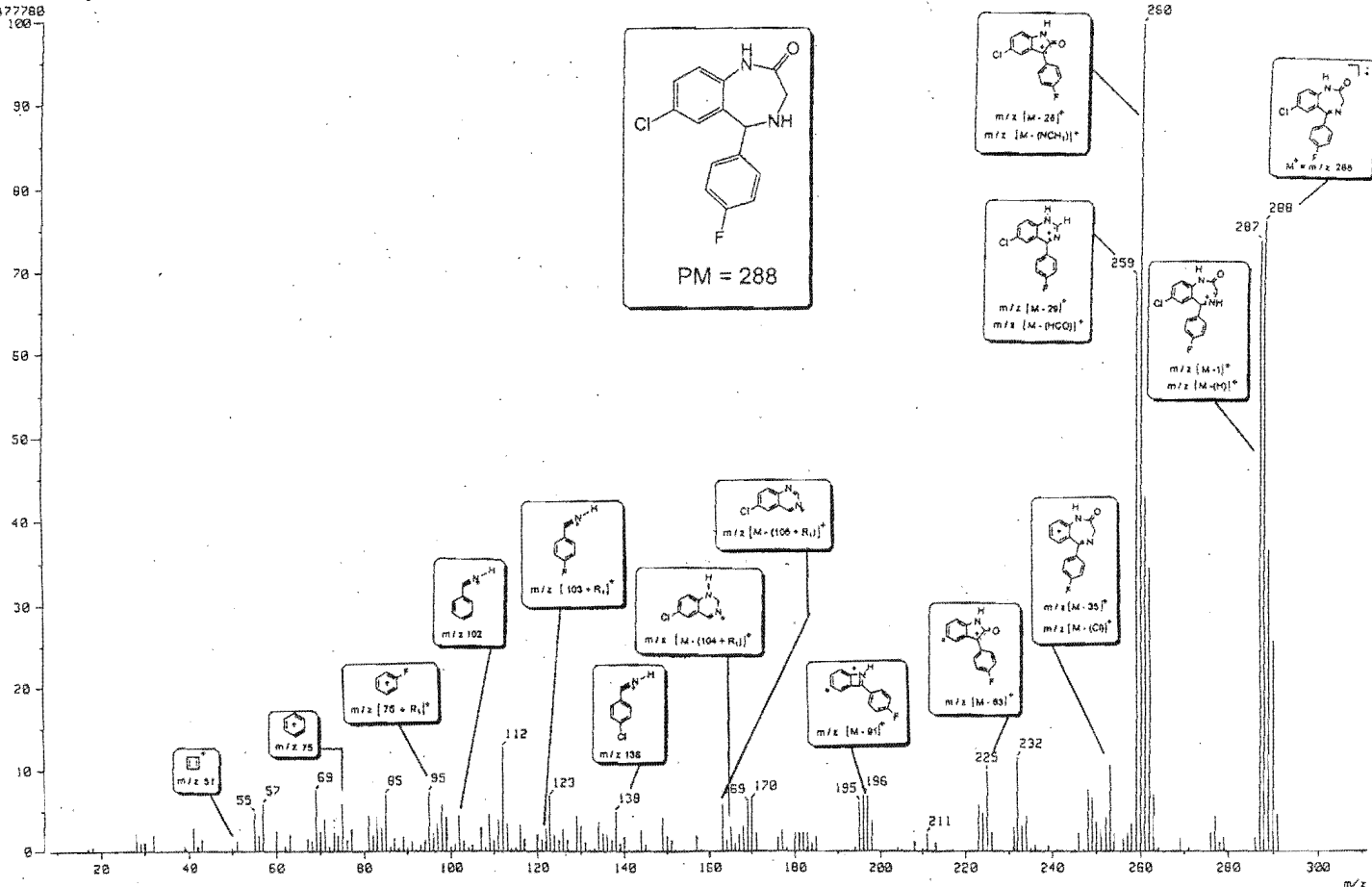
[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Cortez-Eduardo-894

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 0.73 min Scan# : (16,34)-(16,23) Temp : 91.7 deg.C  
 BP : m/z 288.0000 Int. : 293.26  
 Output m/z range : 9.4955 to 410.9911 Cut Level : 0.00 %



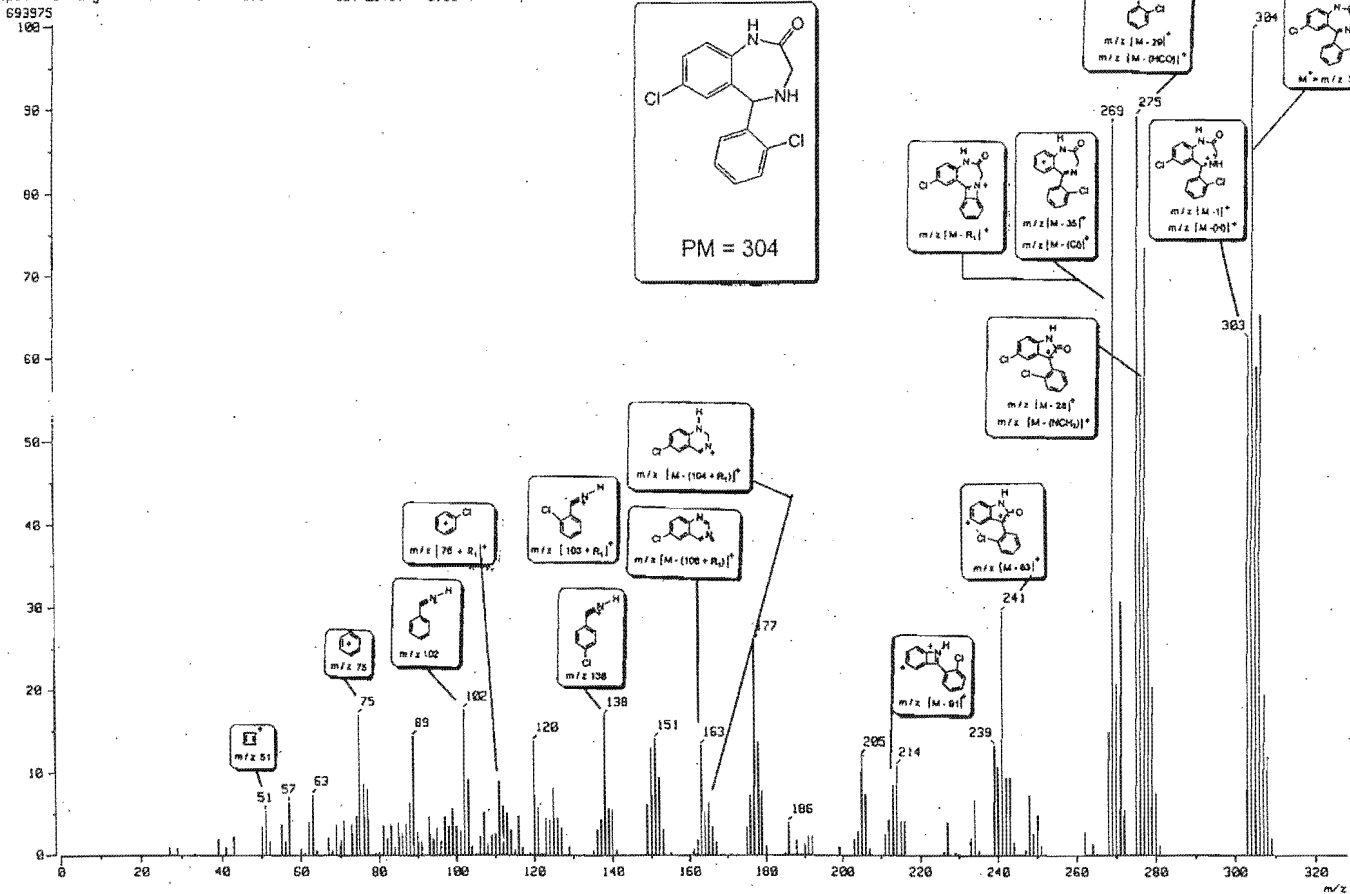
Espectro 3.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto: 7-cloro-5-[o-fluorofenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.97 min Scan# : (14,33)  
 BP : m/z 260.0000 Int. : 140.93 Temp : 172.6 deg.C  
 Output m/z range : 0.3085 to 310.9792 Cut Level : 0.00 %



Espectro 3.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto: 7-cloro-5-[p-fluorofenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

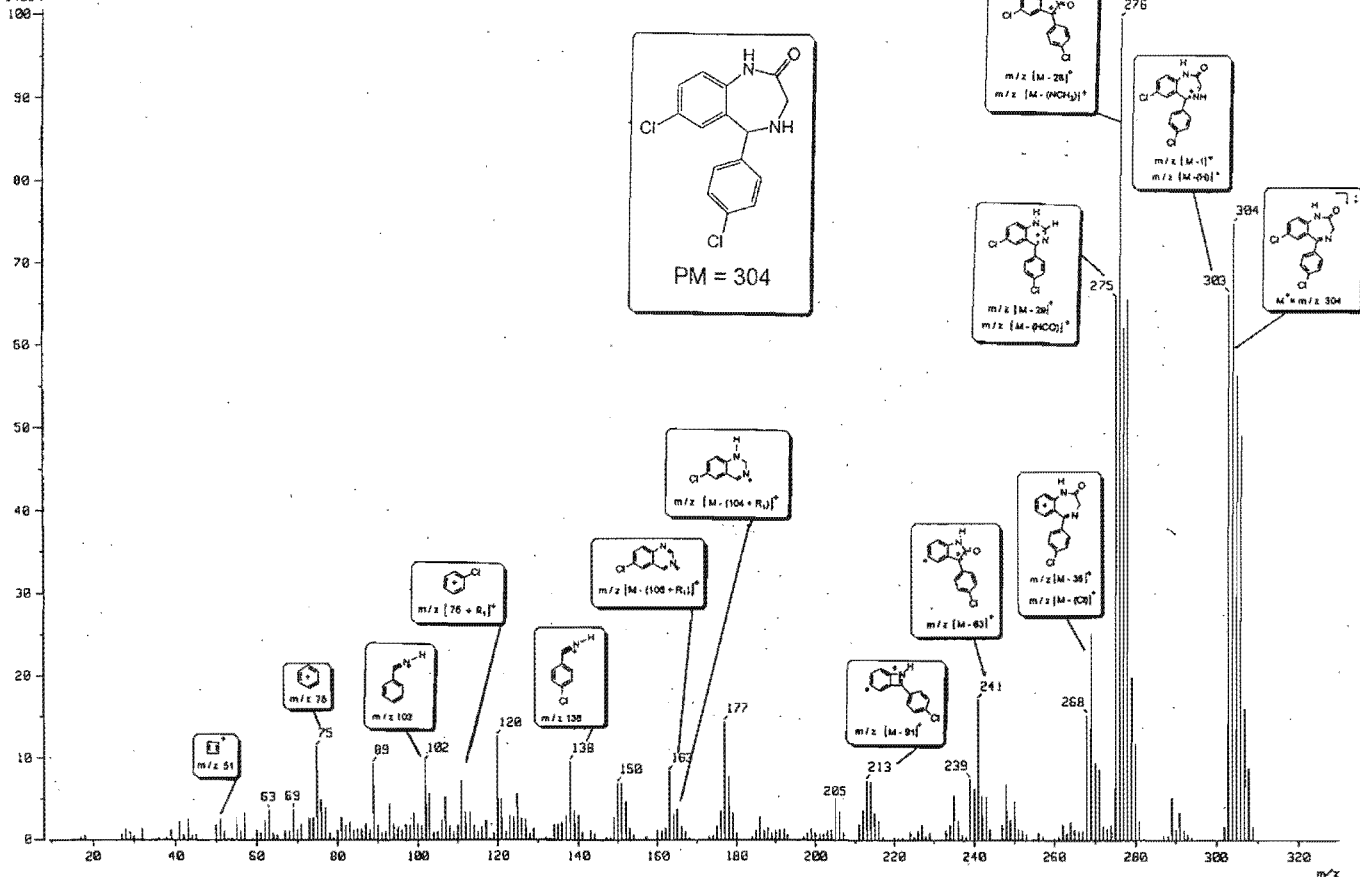
Inlet : Direct Ion Made : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (PF-Linear)  
 RT : 1.32 min Scan# : (18,53)-(45,55) Temp : 135.1 deg.C  
 BP :  $m/z$  304.0000 Int. : 65.99  
 Output  $m/z$  range : 0.0000 to 327.5564 Cut Level : 0.00 %



Espectro 3.3.3. Espectro de Masas por IE del compuesto: 7-cloro-5-[o-clorofenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Mass spectrum  
Data : Dr-Cortes Eduardo-073

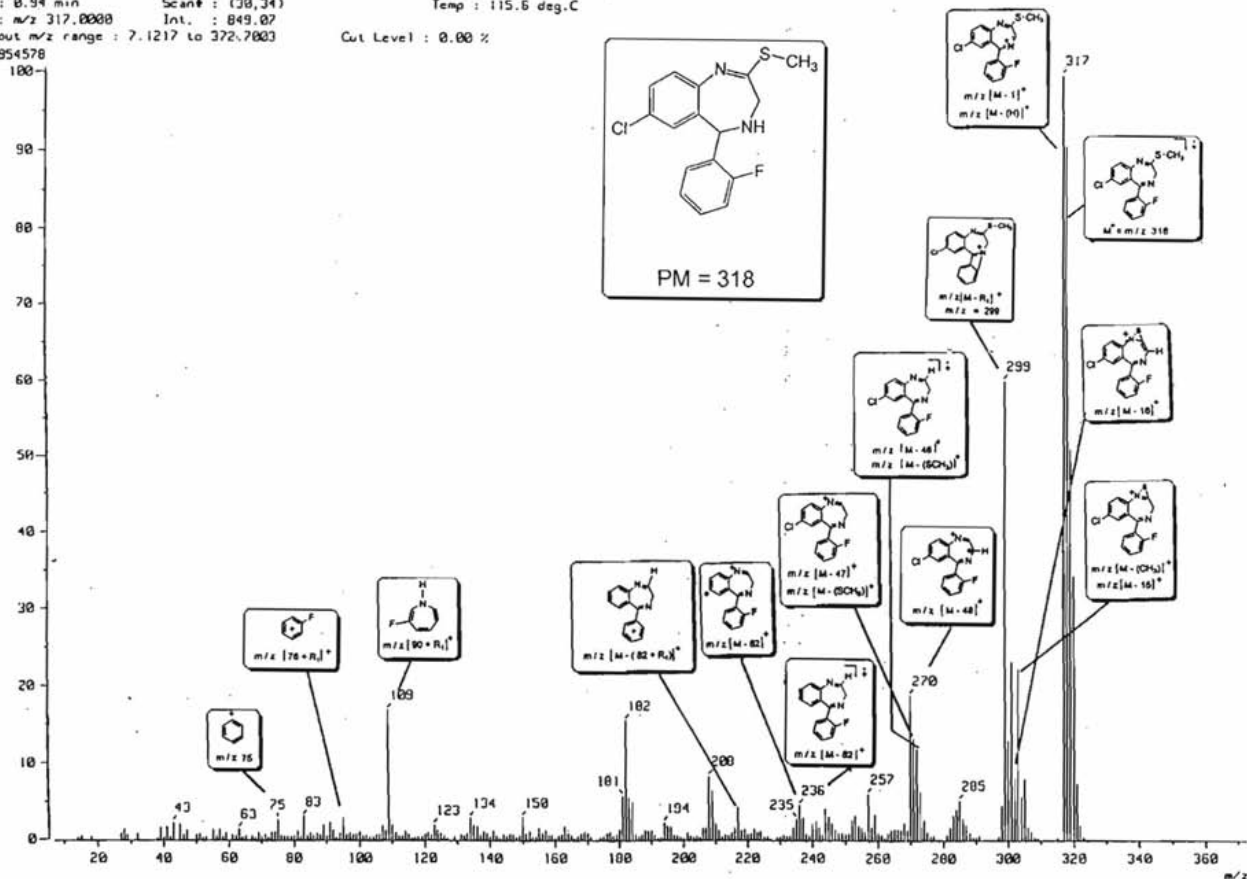
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [HF-Linear]  
RT : 0.75 min Scan# : (8,29) Temp : 116.7 deg.C  
BP : m/z 276.0000 Int. : 352.15  
Output m/z range : 9.4955 to 329.9703 Cut Level : 0.00 %  
3714364



Espectro 3.3.4. Espectro de Masas por IE del compuesto: 7-cloro-5-[p-clorofenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortez-Eduardo-856

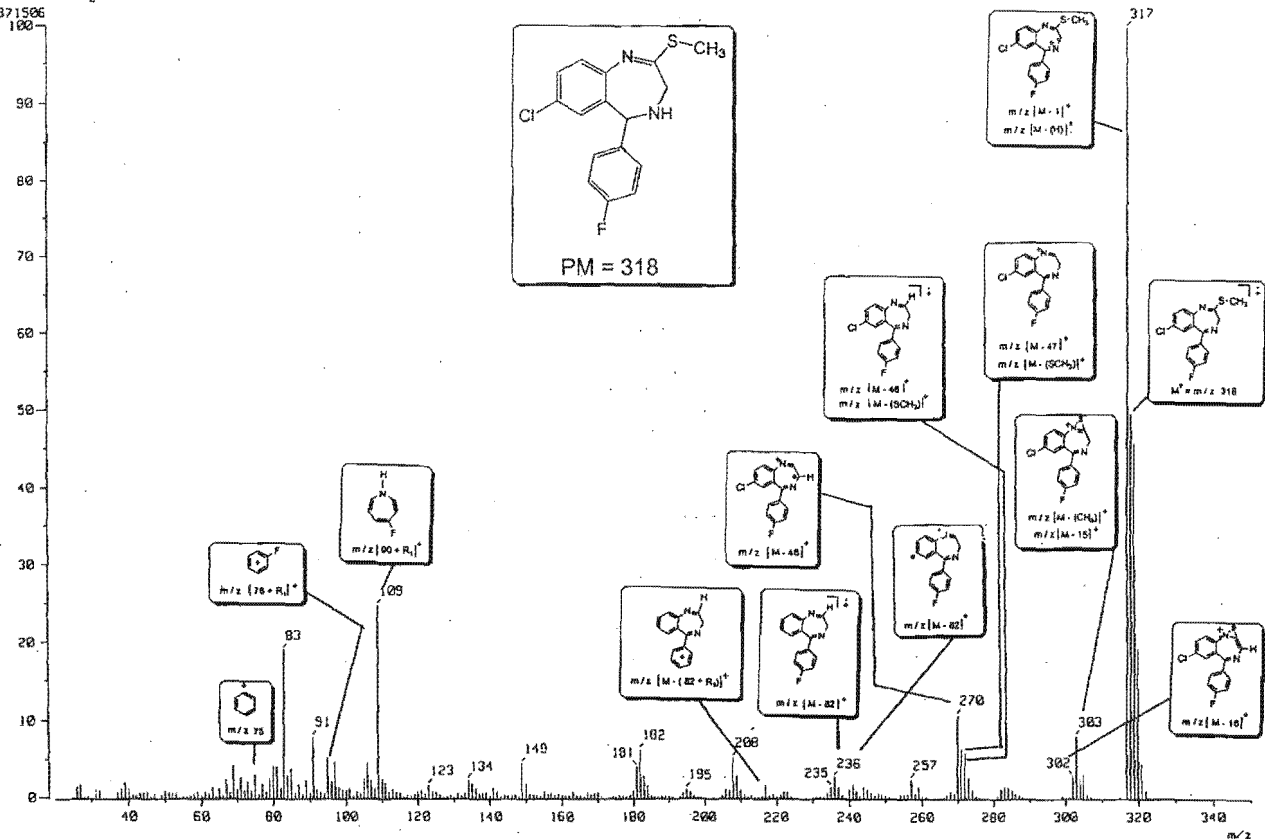
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [HF-Linear]  
RT : 8.94 min Scan# : (38,34) Temp : 115.6 deg.C  
BP : m/z 317.0000 Int. : 849.07  
Output m/z range : 7.1217 to 372.7803 Cut Level : 0.00 %  
8954578



**Espectro 5.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
7-Cloro-5-[o-fluorofenil]-3H-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-049

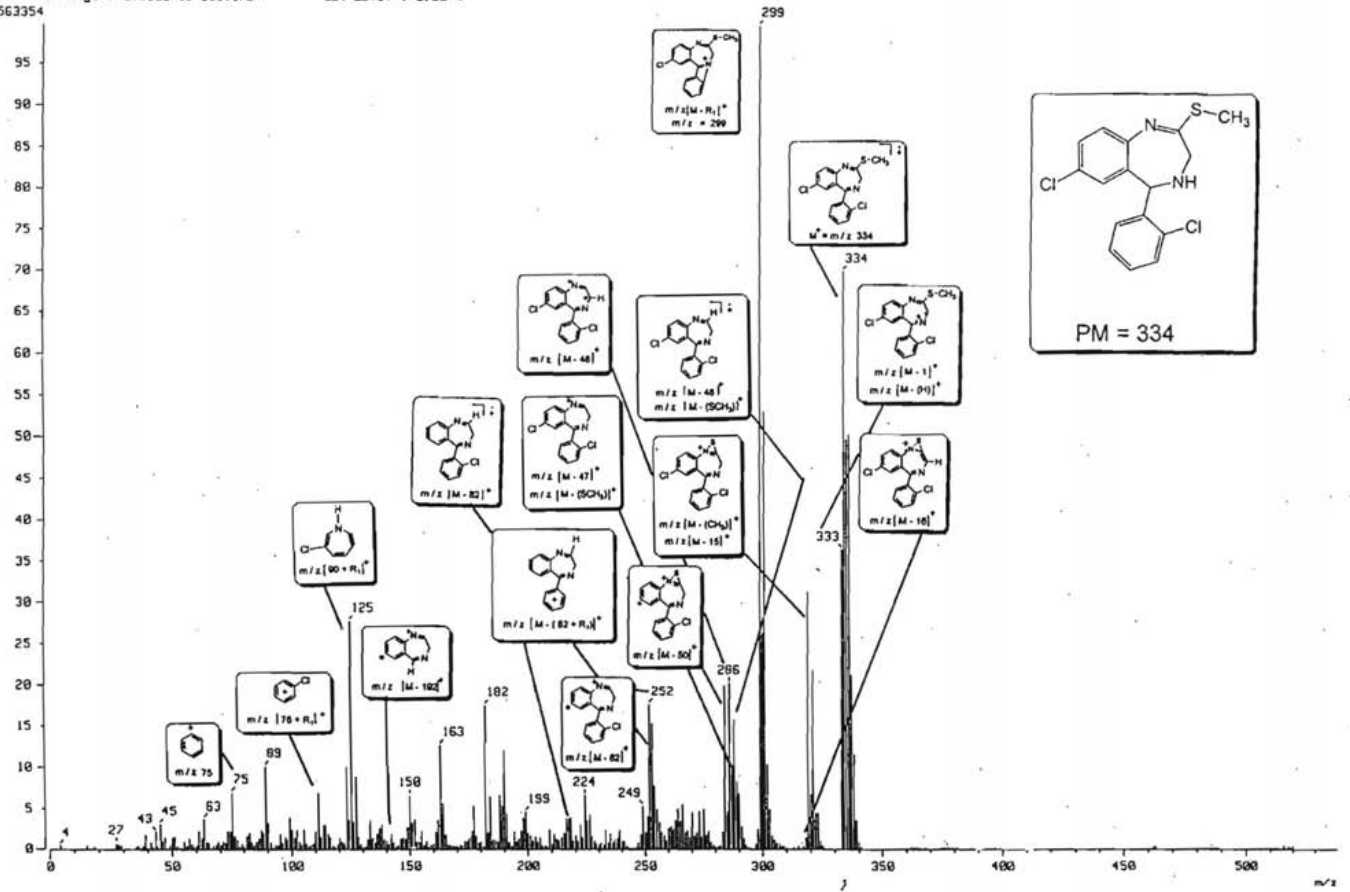
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.52 min Scan# : (15,21) Temp : 72.4 deg.C  
BP : m/z 317.0000 Int. : 655.32  
Output m/z range : 20.1700 to 350.1404 Cut Level : 0.00 %  
6871506



Espectro 5.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
7-Cloro-5-*Ip*-fluorofenil-3H-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.

[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-888

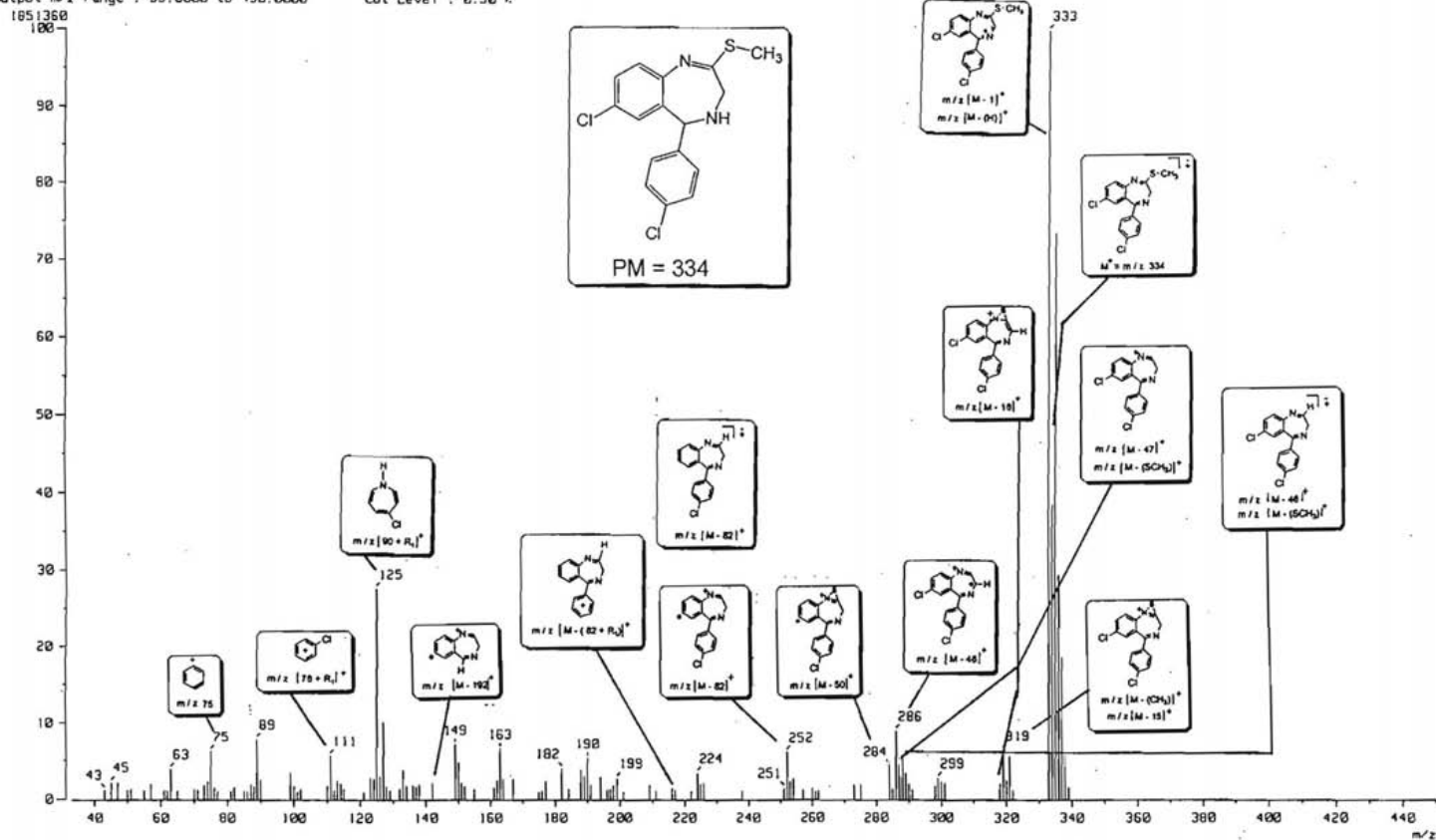
Inlet : Direct Ion Mode : E1+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.27 min Scan# : (5.9) Temp : 148.1 deg.C  
 BP : m/z 299.0000 Int. : 1488.54  
 Output m/z range : 0.0000 to 538.6724 Cut Level : 0.00 %  
 15563354



**Espectro 5.3.3. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
 7-Cloro-5-[o-clorofenil]-3H-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.**



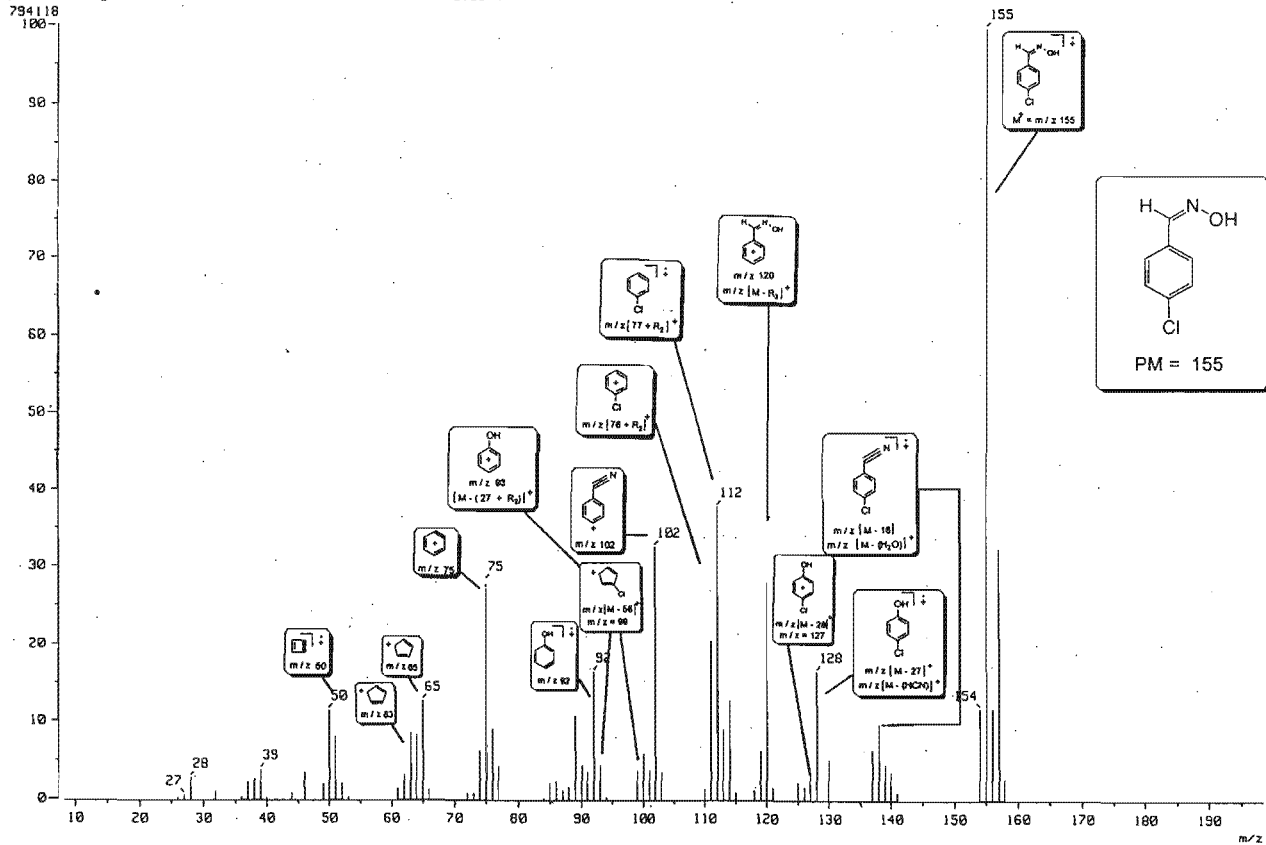
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.42 min Scan# : 16  
 BP : m/z 333.0000 Int. : 176.56  
 Output m/z range : 33.0000 to 450.0000 Cut Level : 0.50 %



**Espectro 5.3.4. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
 7-Cloro-5-[p-clorofenil]-3H-2-tiometil-1,4-benzodiazepina.**

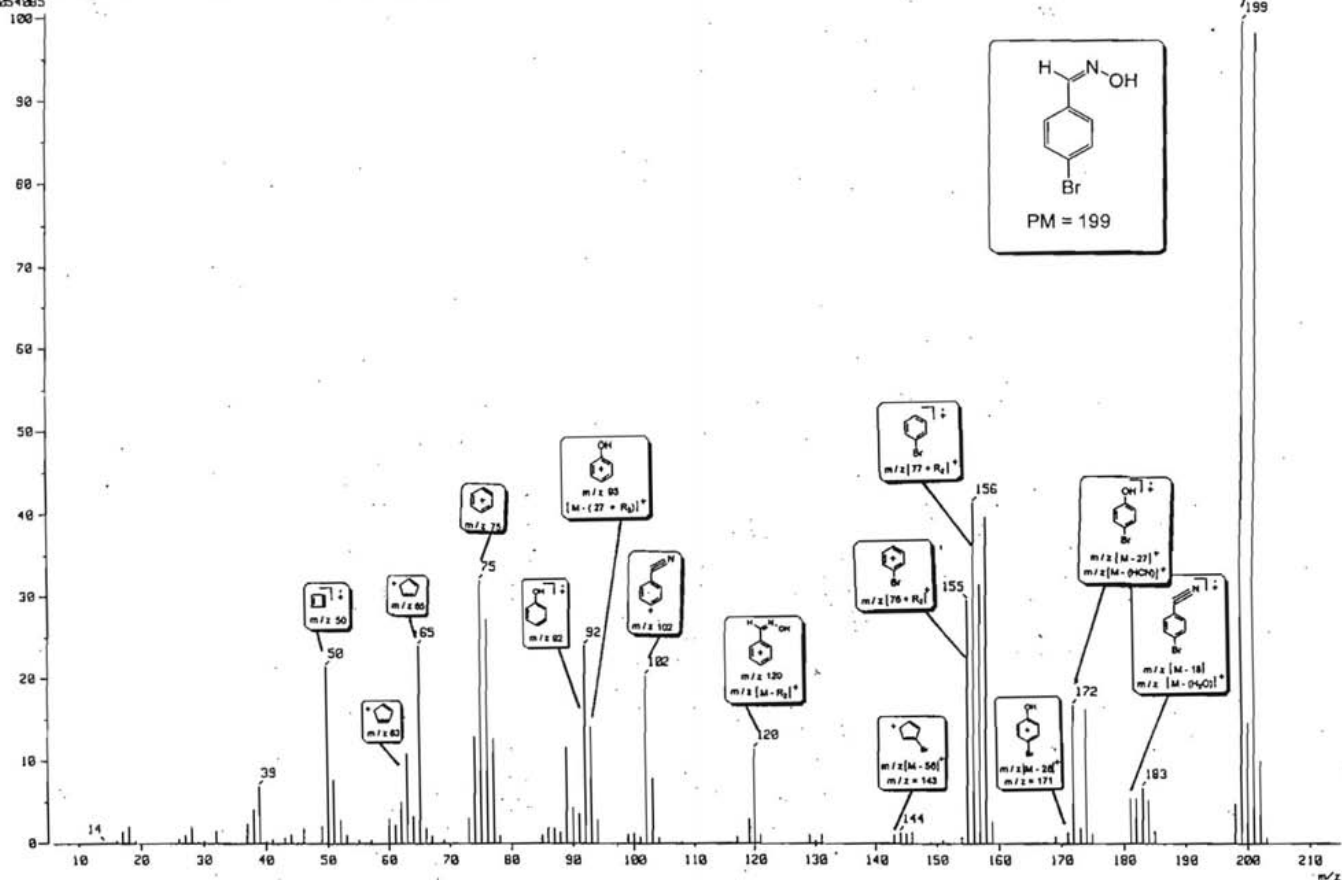
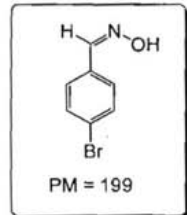
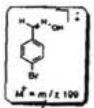
( Mass Spectrum )  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-095

Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.34 min Scan# : (4,21)-(14,21) Temp : 45.6 deg.C  
BP : m/z 155.0000 Int. : 75.73  
Output m/z range : 8.3086 to 198.2196 Cut Level : 0.00 %



Espectro 6.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto: p-cloro-benzaldoxima.

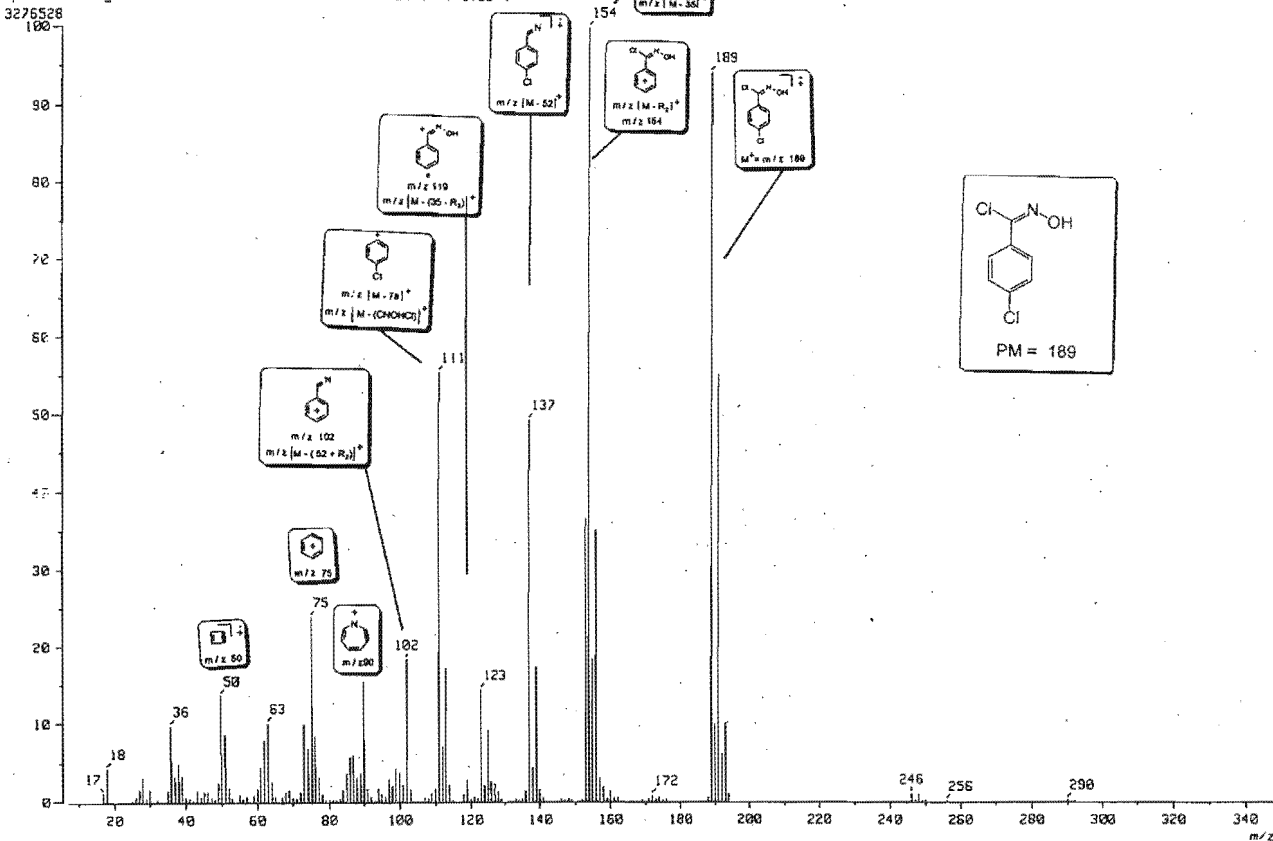
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 8.48 min Scan# : (3,18) Temp : 35.8 deg.C  
BP : m/z 199.0000 Int. : 384.41  
Output m/z range : 5.9347 to 214.8368 Cut Level : 0.00 %  
4054065



Espectro 6.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto: p-bromo-benzaldoxima.

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-053

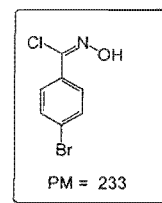
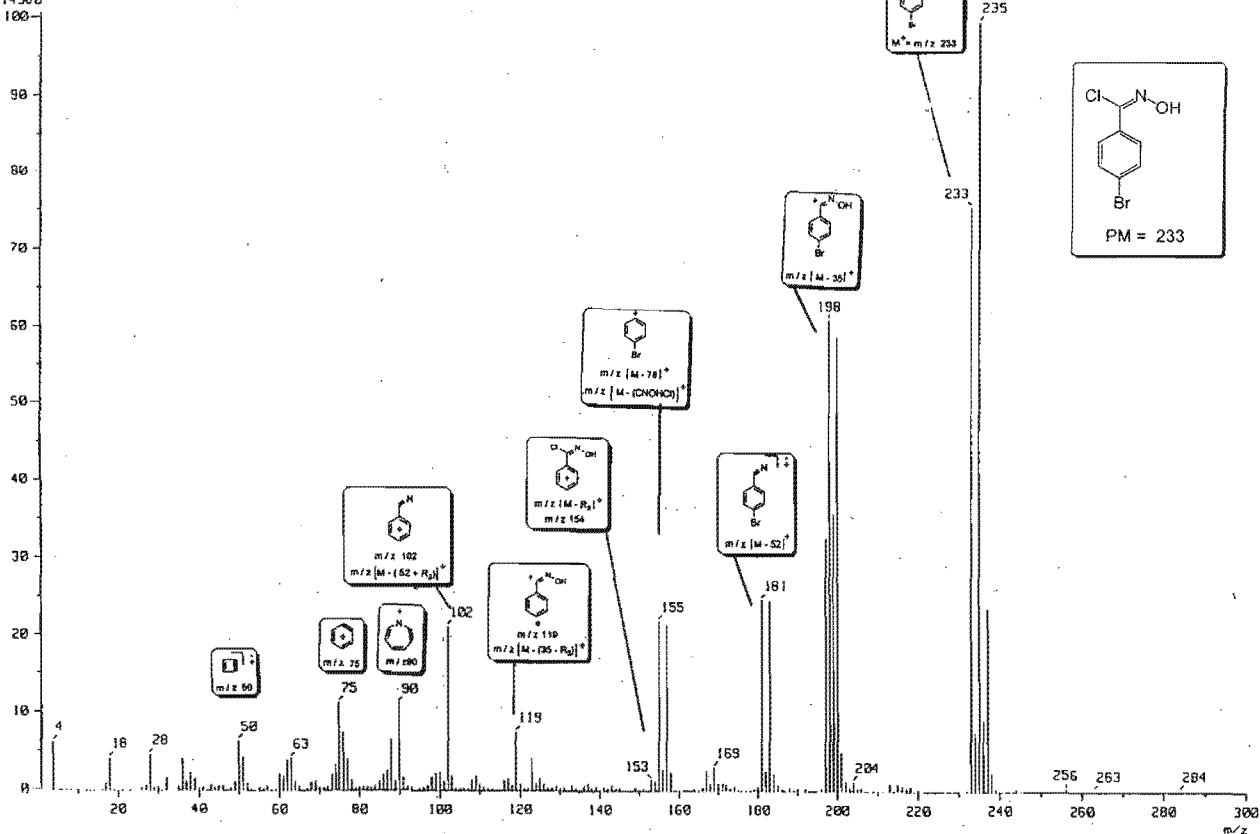
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.30 min Scan# : (8,15)-(8,9)  
BP : m/z 154.0000 Int. : 312.47 Temp : 49.8 deg.C  
Output m/z range : 7.1217 to 347.7745 Cut Level : 0.00 %



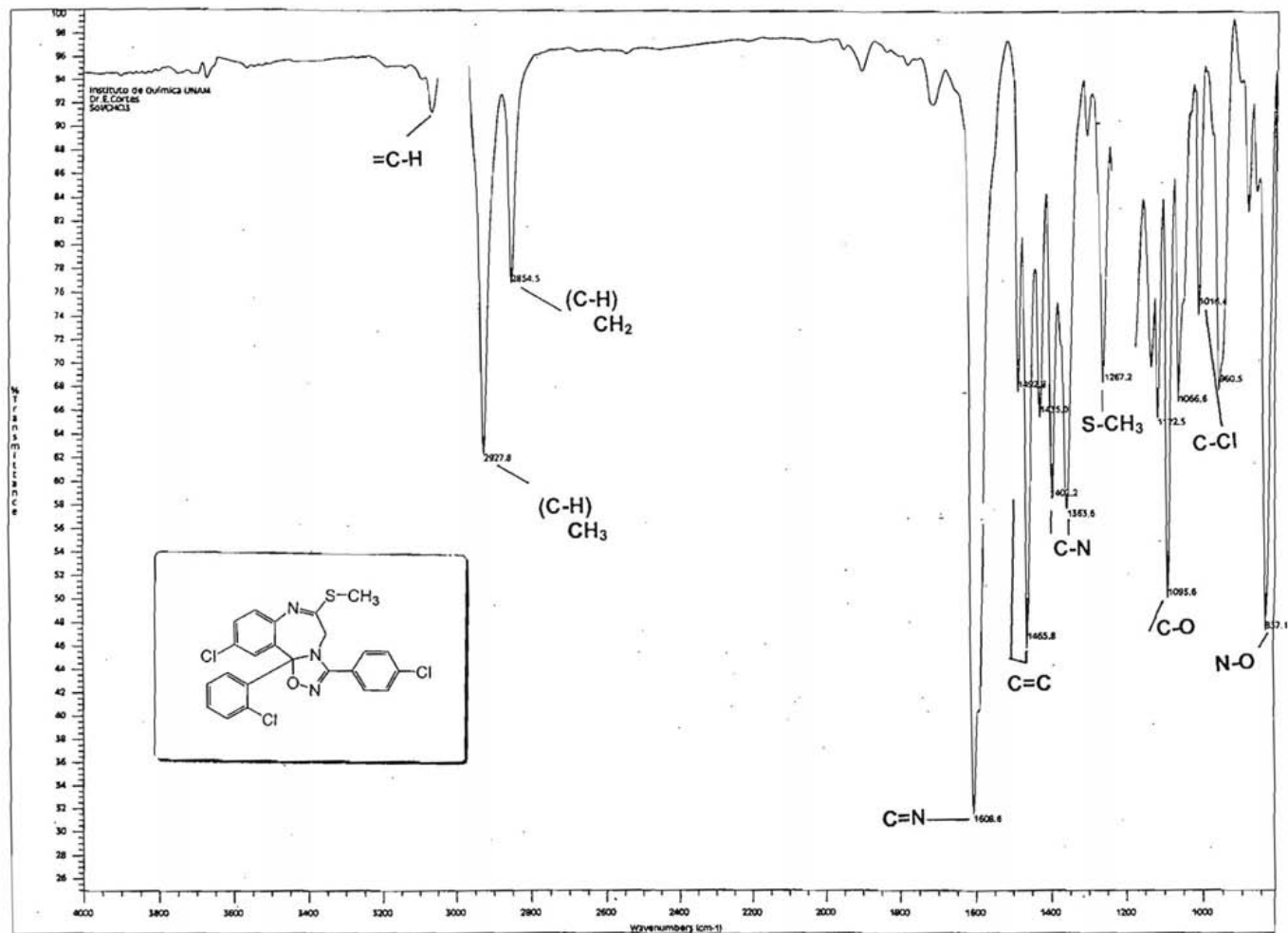
Espectro 7.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
Cloruro de p-cloro-benzohidroximinoilo

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-089

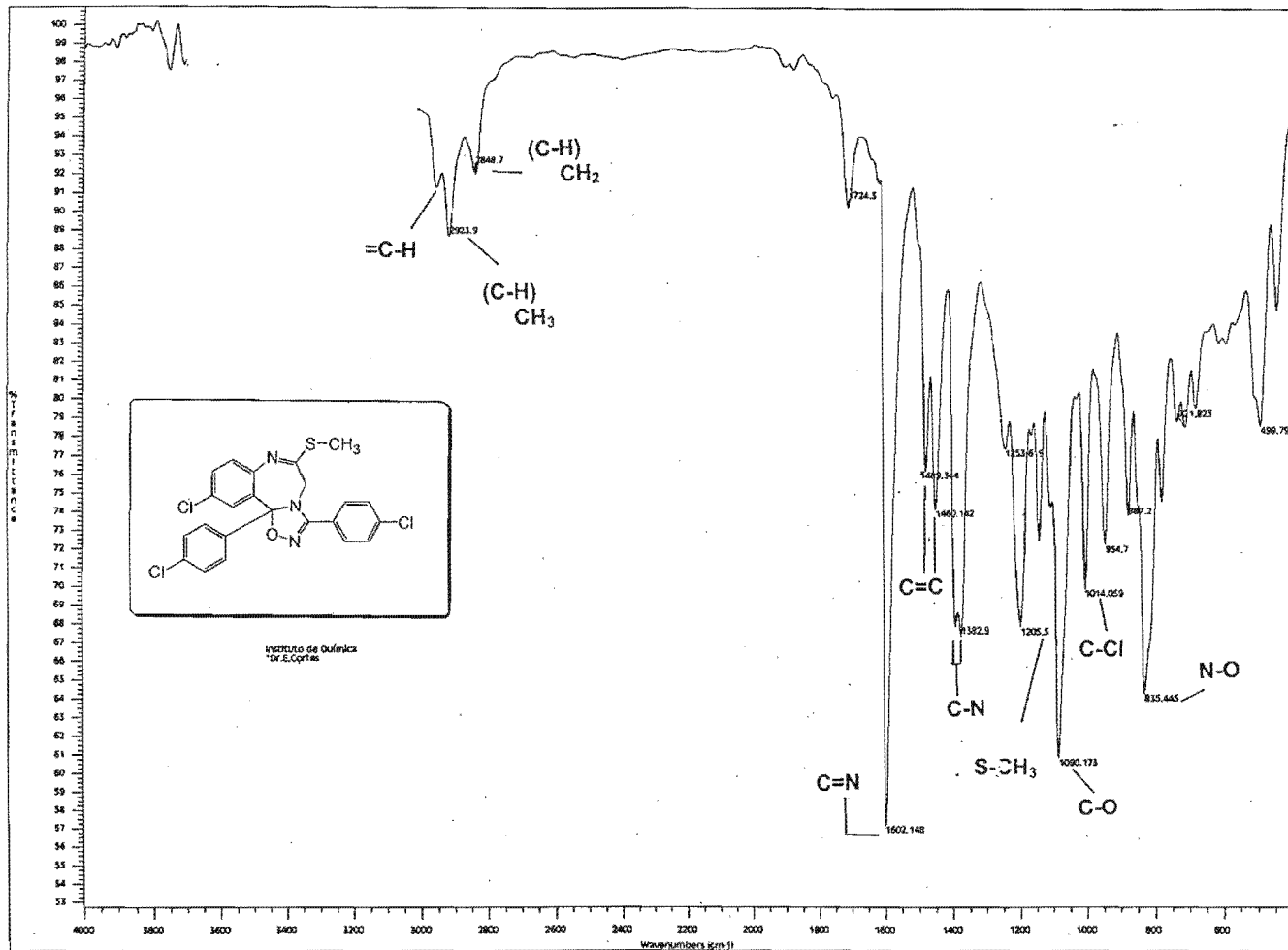
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.76 min Scan# : (21,32)-(28,22) Temp : 34.4 deg.C  
BP : m/z 235.0000 Int. : 646.15  
Output m/z range : 2.3739 to 300.2967 Cut Level : 0.00 %  
6814560



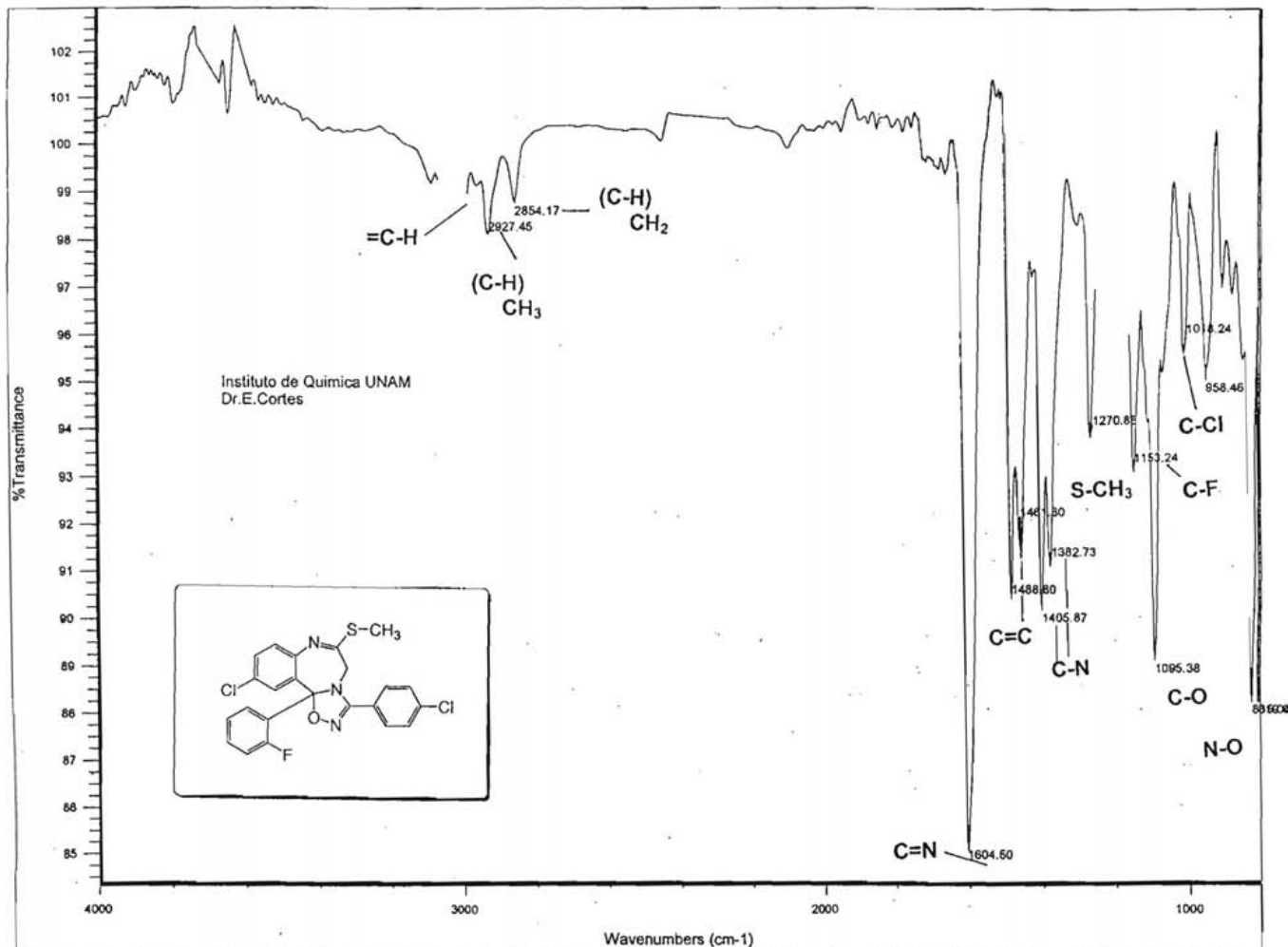
Espectro 7.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto:  
Cloruro de p-bromo-benzohidroximinoilo



**Espectro 8.1.1. Espectro de IR del compuesto: 1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

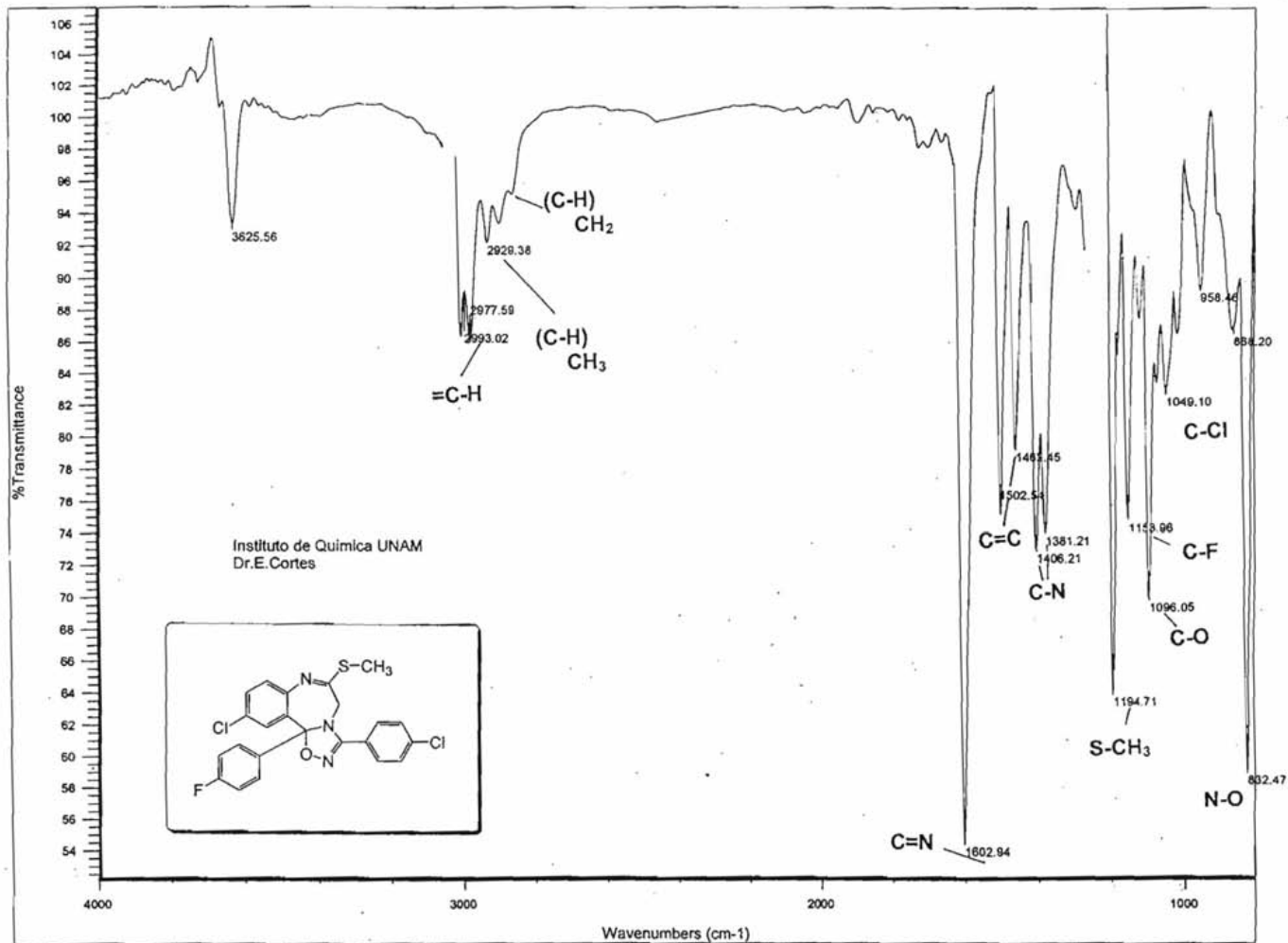


**Espectro 8.1.2. Espectro de IR del compuesto: 1-(p-Chlorofenil)-3a-(p-chlorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10.3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

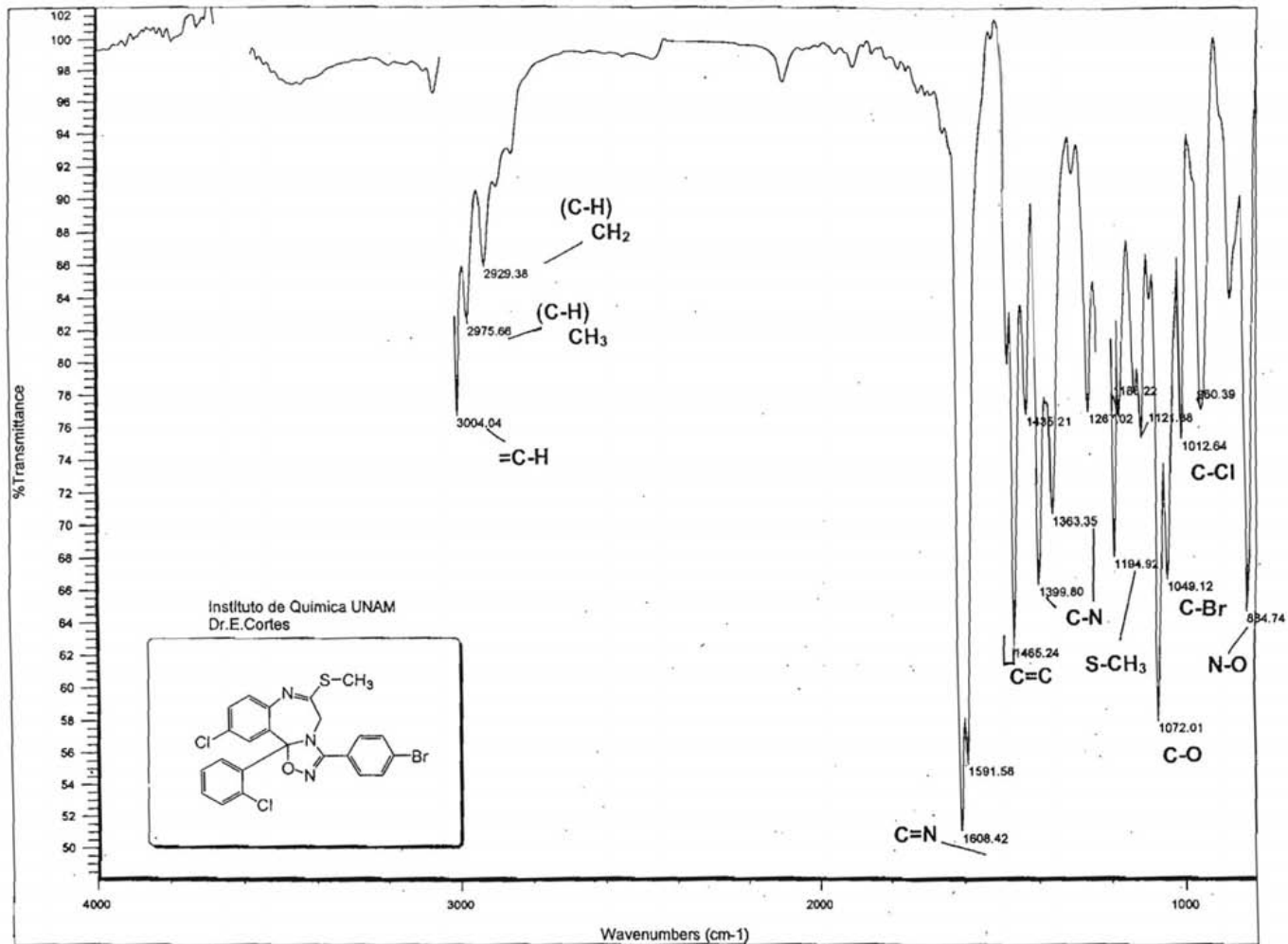


**Espectro 8.1.3. Espectro de IR del compuesto: 1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-timetil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

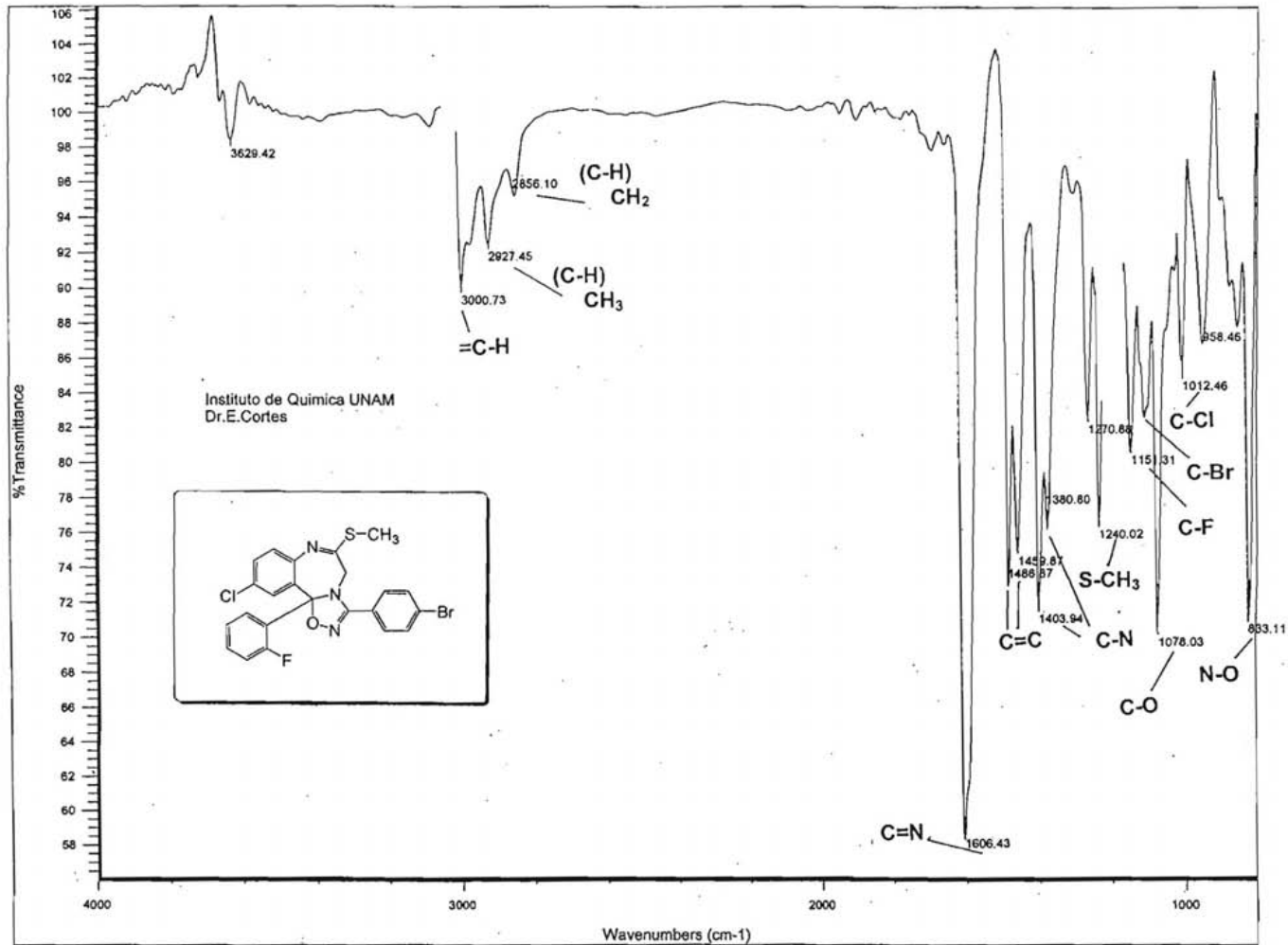




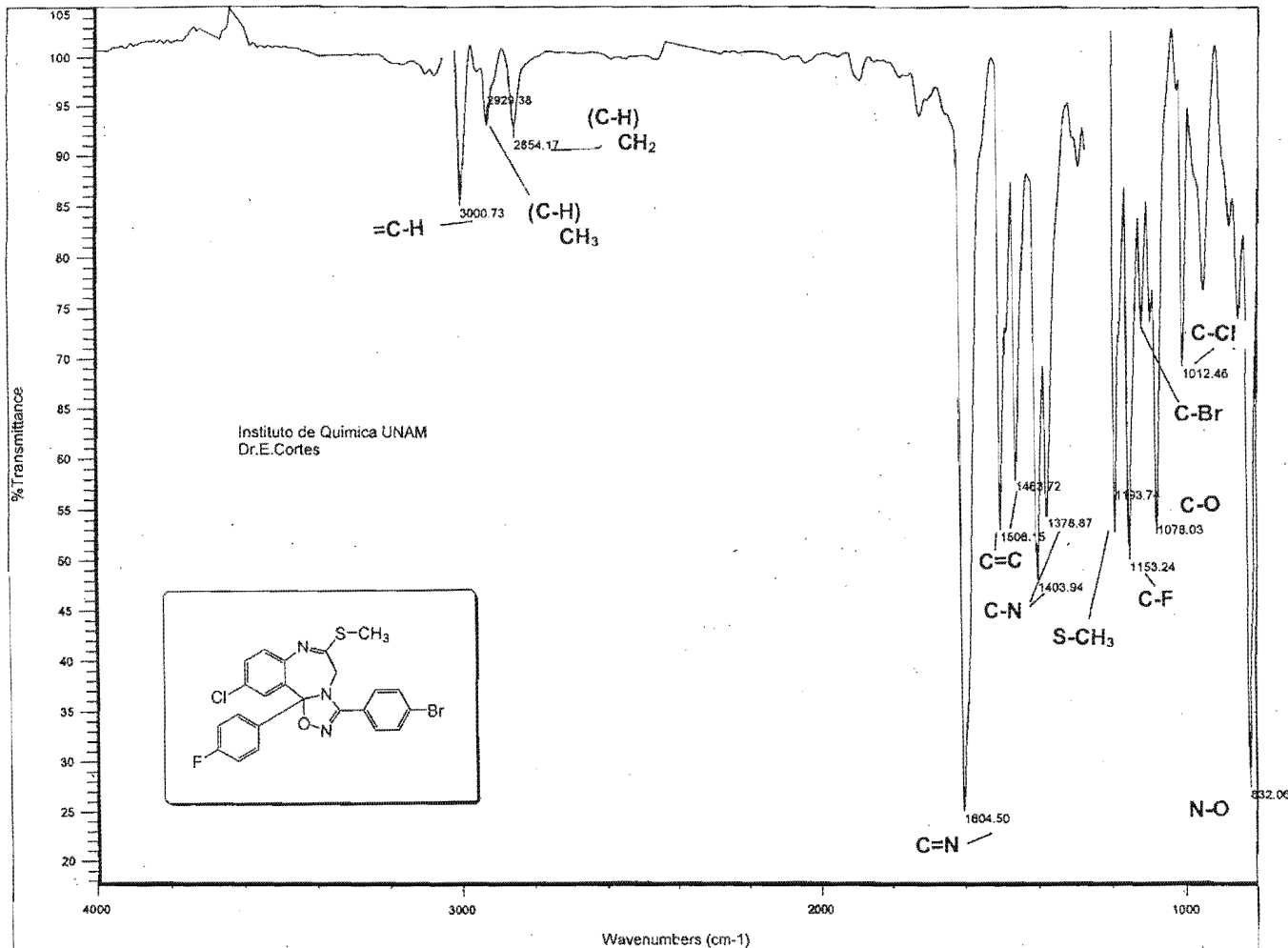
**Espectro 8.1.4. Espectro de IR del compuesto: 1-(p-Clorofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**



**Espectro 8.1.5. Espectro de IR del compuesto: 1-(p-Bromofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-timetil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

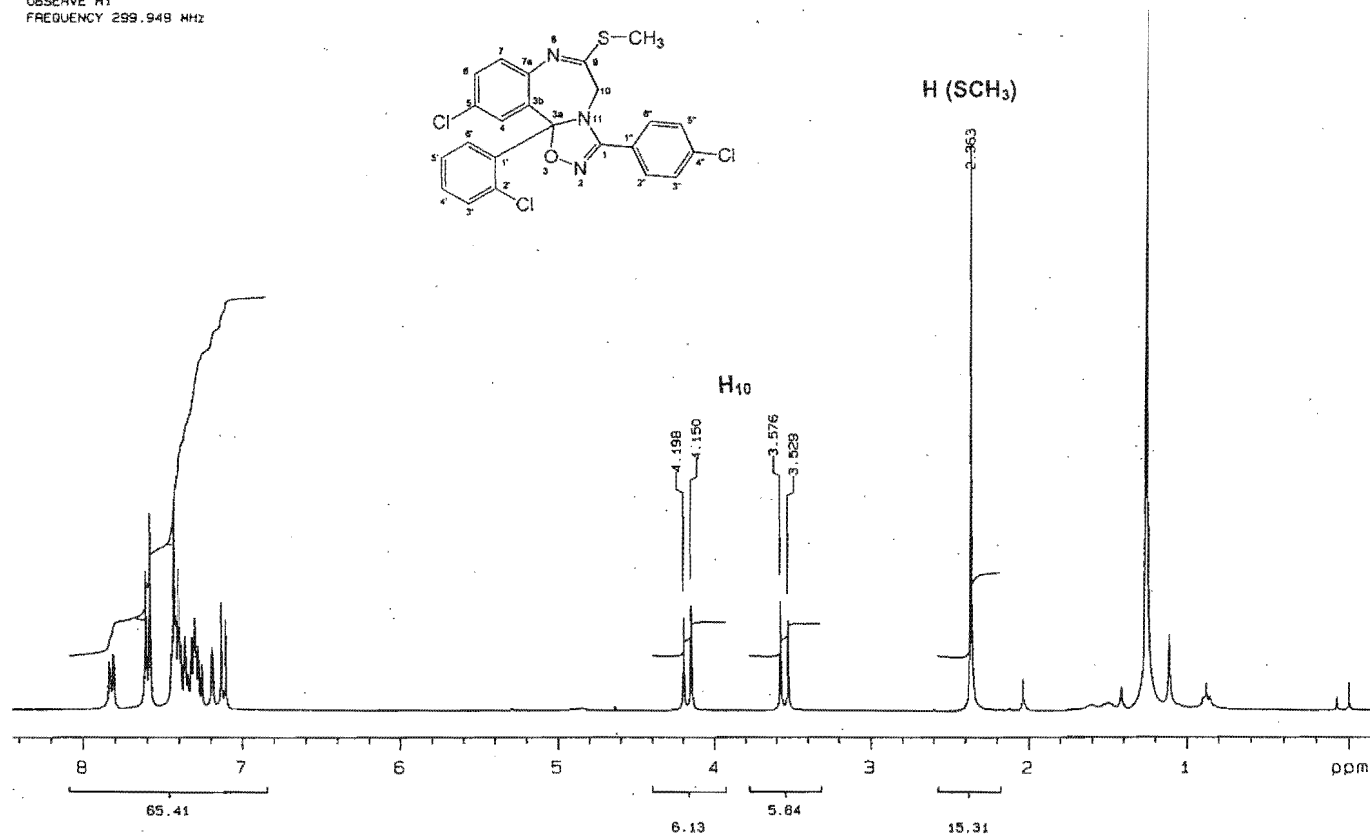


**Espectro 8.1.7. Espectro de IR del compuesto: 1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

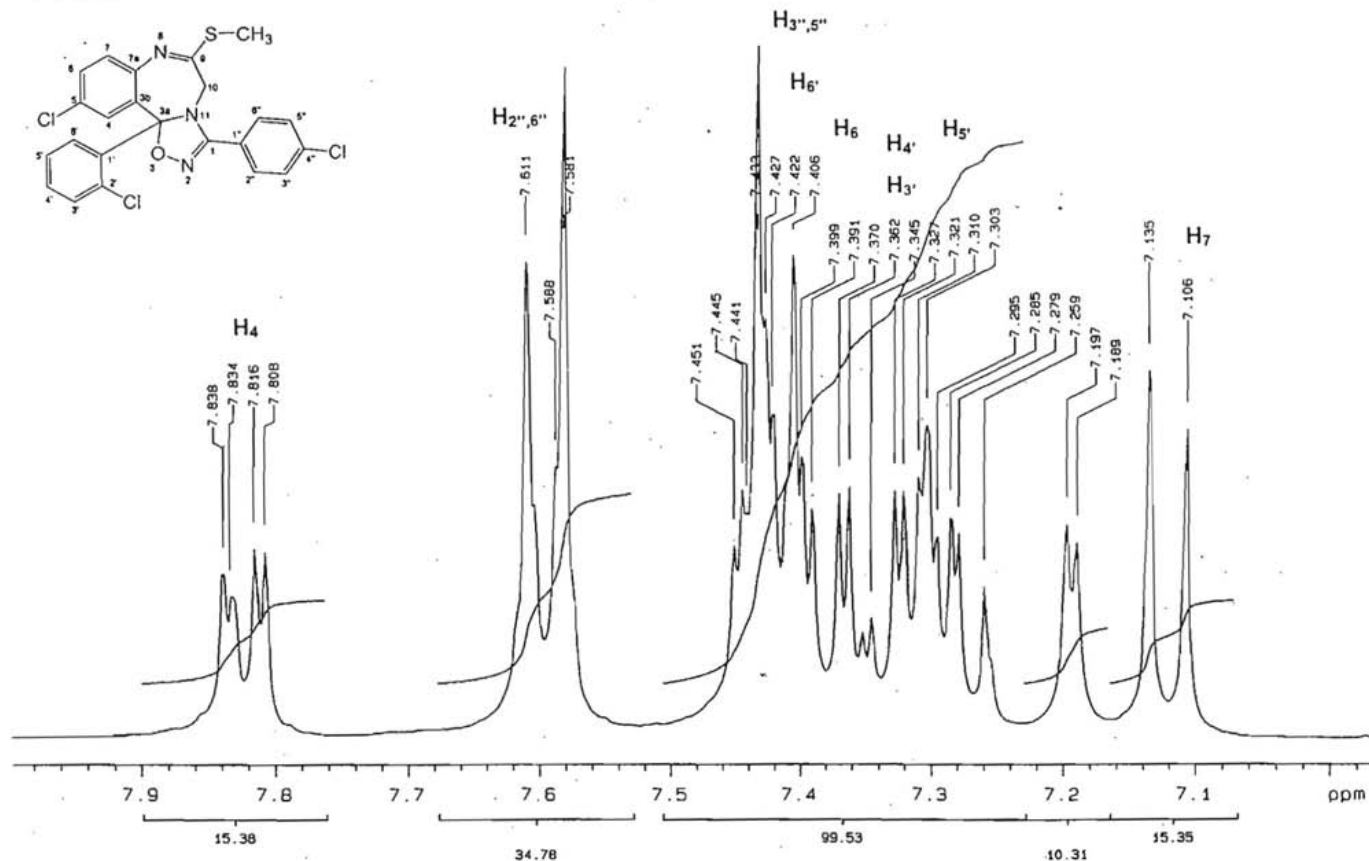


**Espectro 8.1.8. Espectro de IR del compuesto: 1-(p-Chlorofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr-E-Cortes  
Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
OBSERVE H1  
FREQUENCY 299.949 MHz

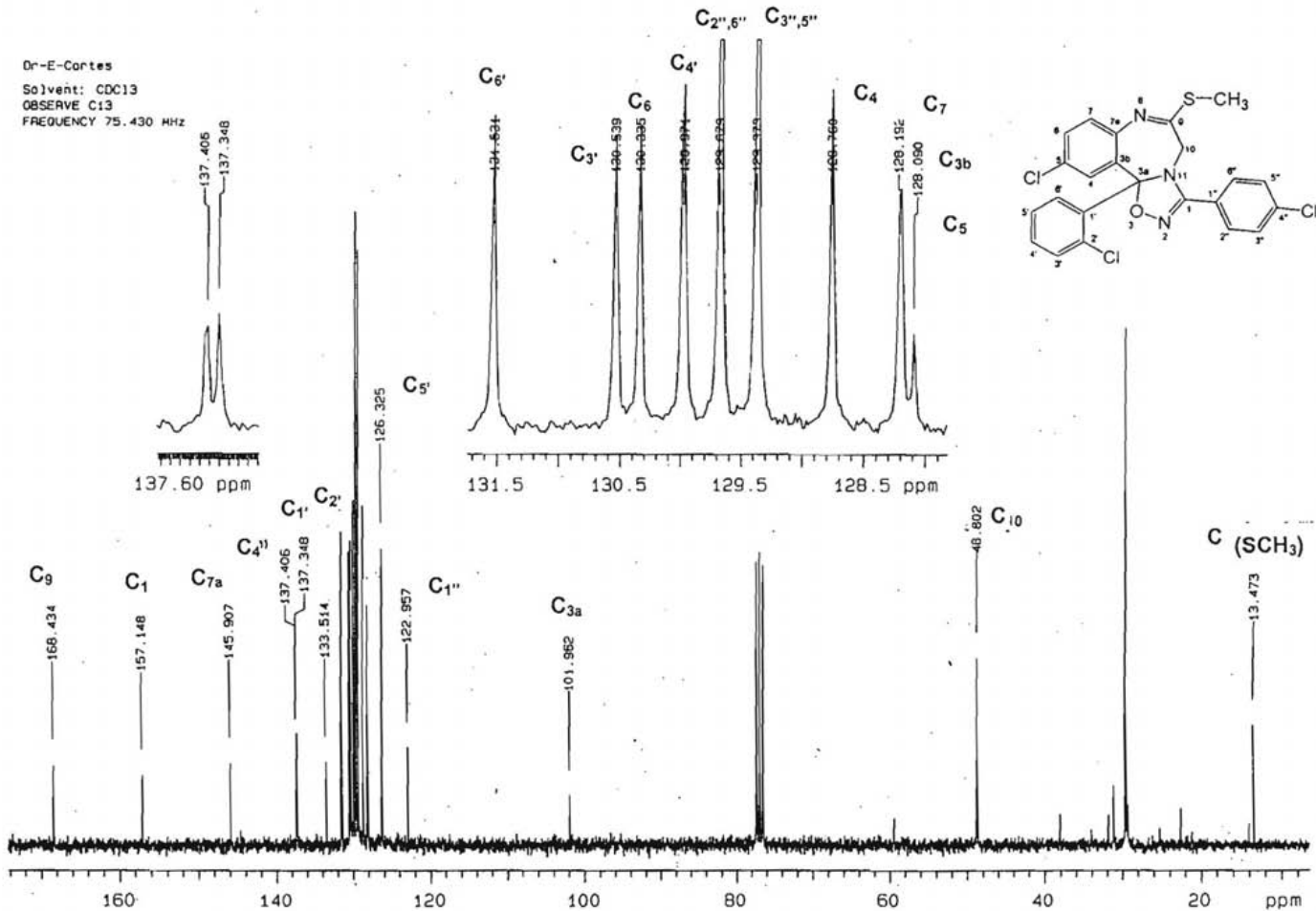


**Espectro 8.2.1.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**  
**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**



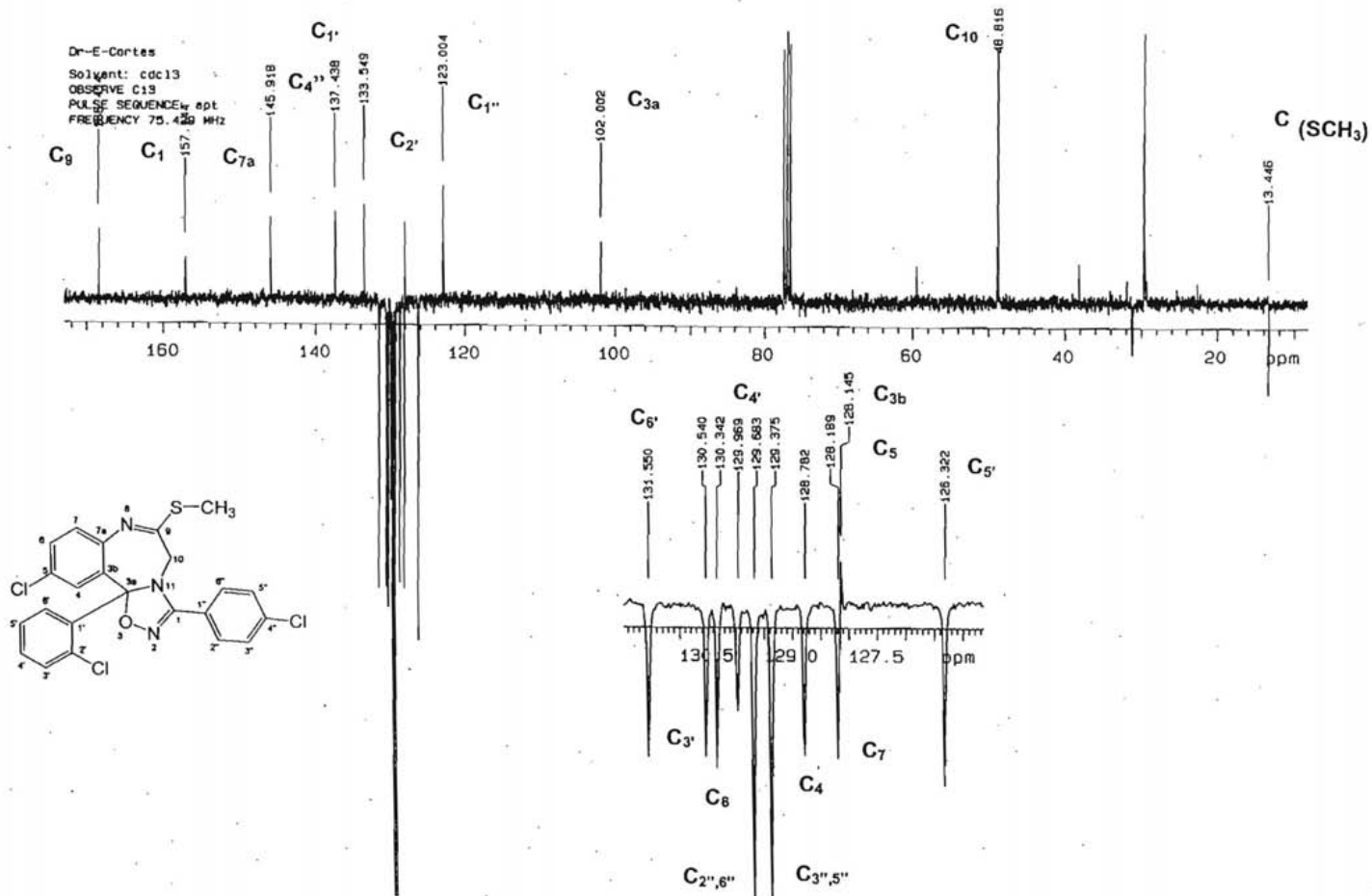
**Espectro 8.2.1.2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 300 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**  
**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr-E-Cortes  
 Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.430 MHz



**Espectro 8.2.1.3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
 [1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

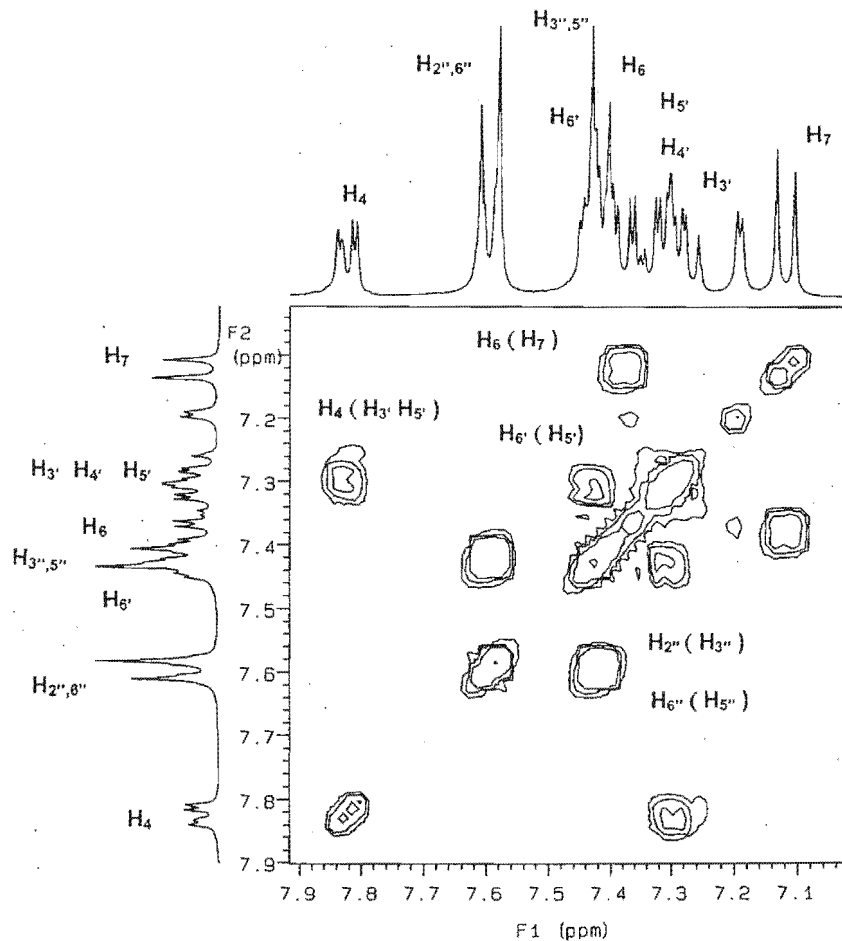
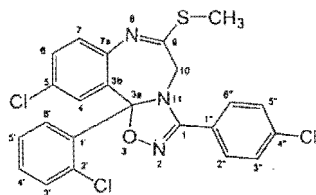


**Espectro 8.2.1.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
 [1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**



Dr-E-Cortes  
 Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
 OBSERVE H1  
 PULSE SEQUENCE: relayh  
 FREQUENCY 299.948 MHz



**Espectro 8.2.1.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

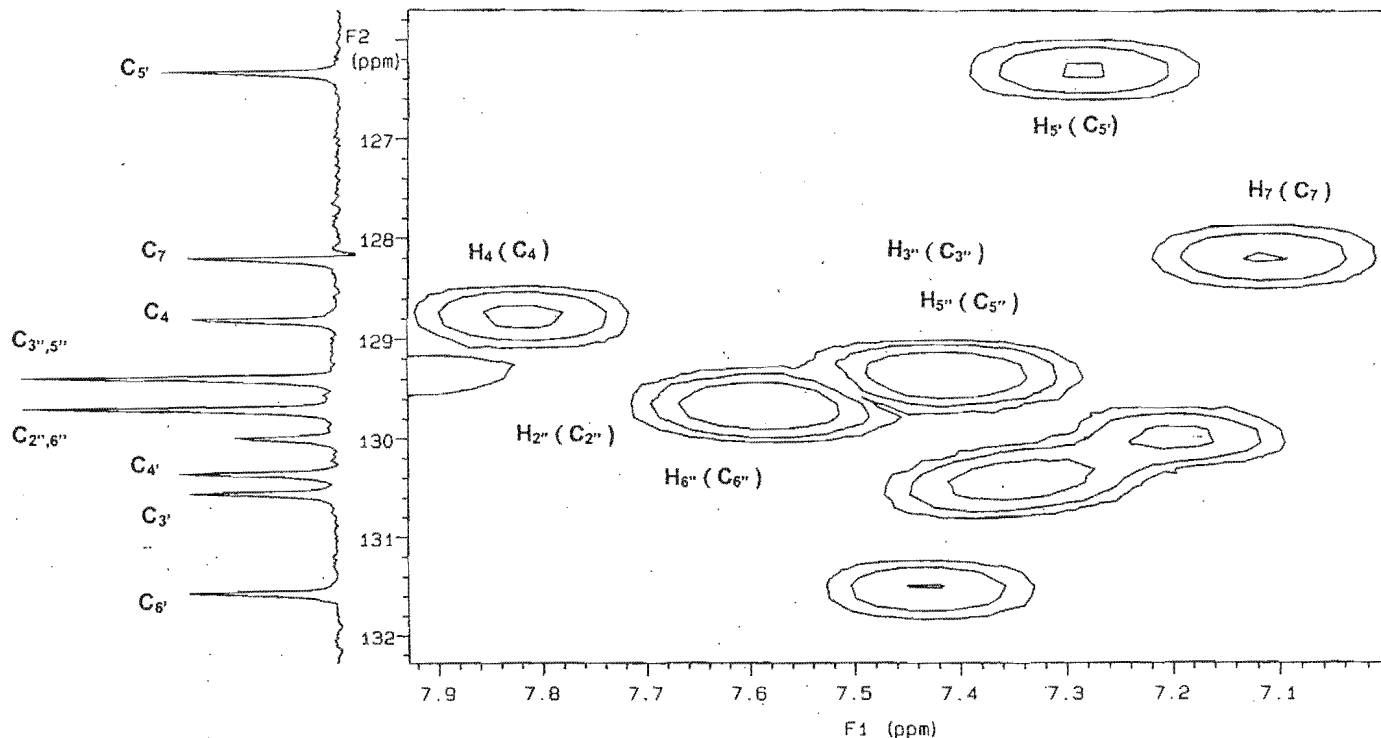
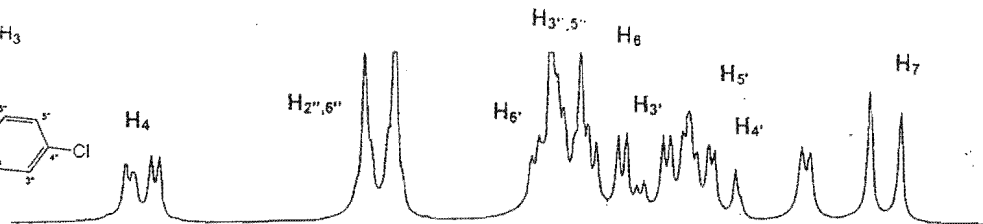
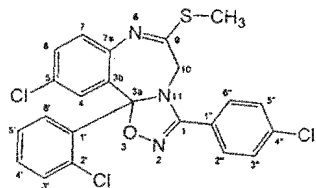
Dr-E-Cortes

Solvent: CDCl<sub>3</sub>

OBSERVE C13

PULSE SEQUENCE:

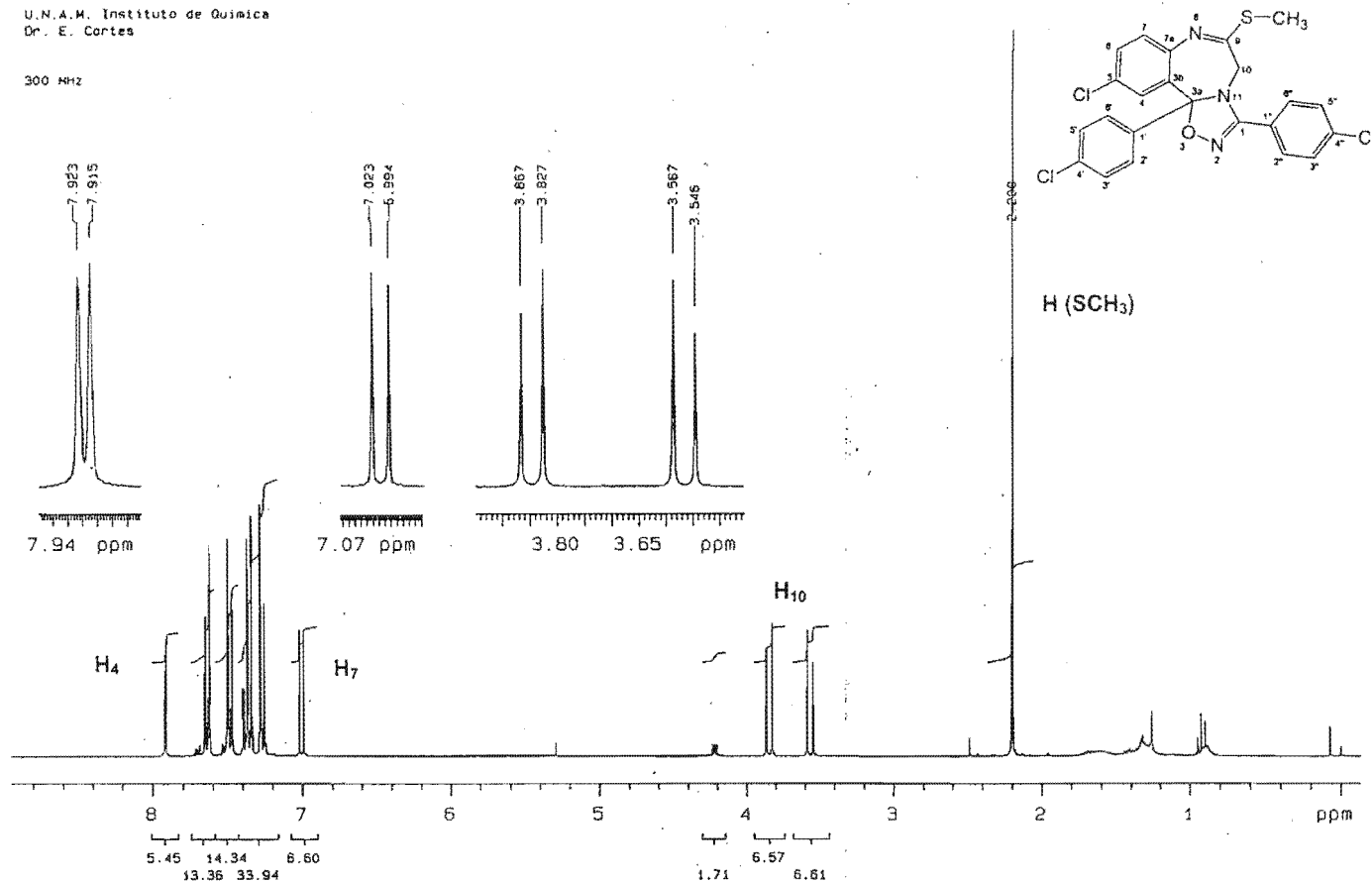
FREQUENCY 75.42



**Espectro 8.2.1.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

300 MHz



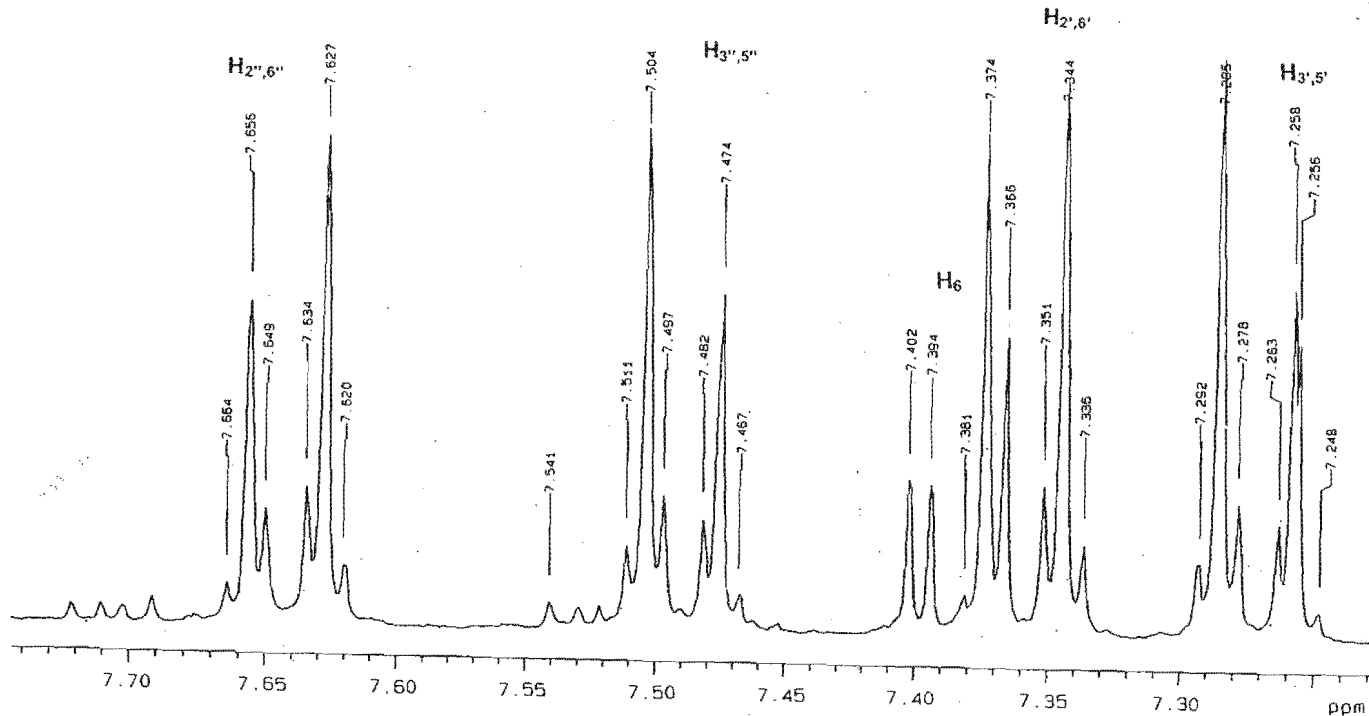
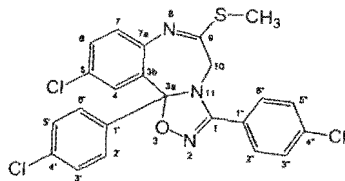
**Espectro 8.2.2.1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 Mz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**

**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

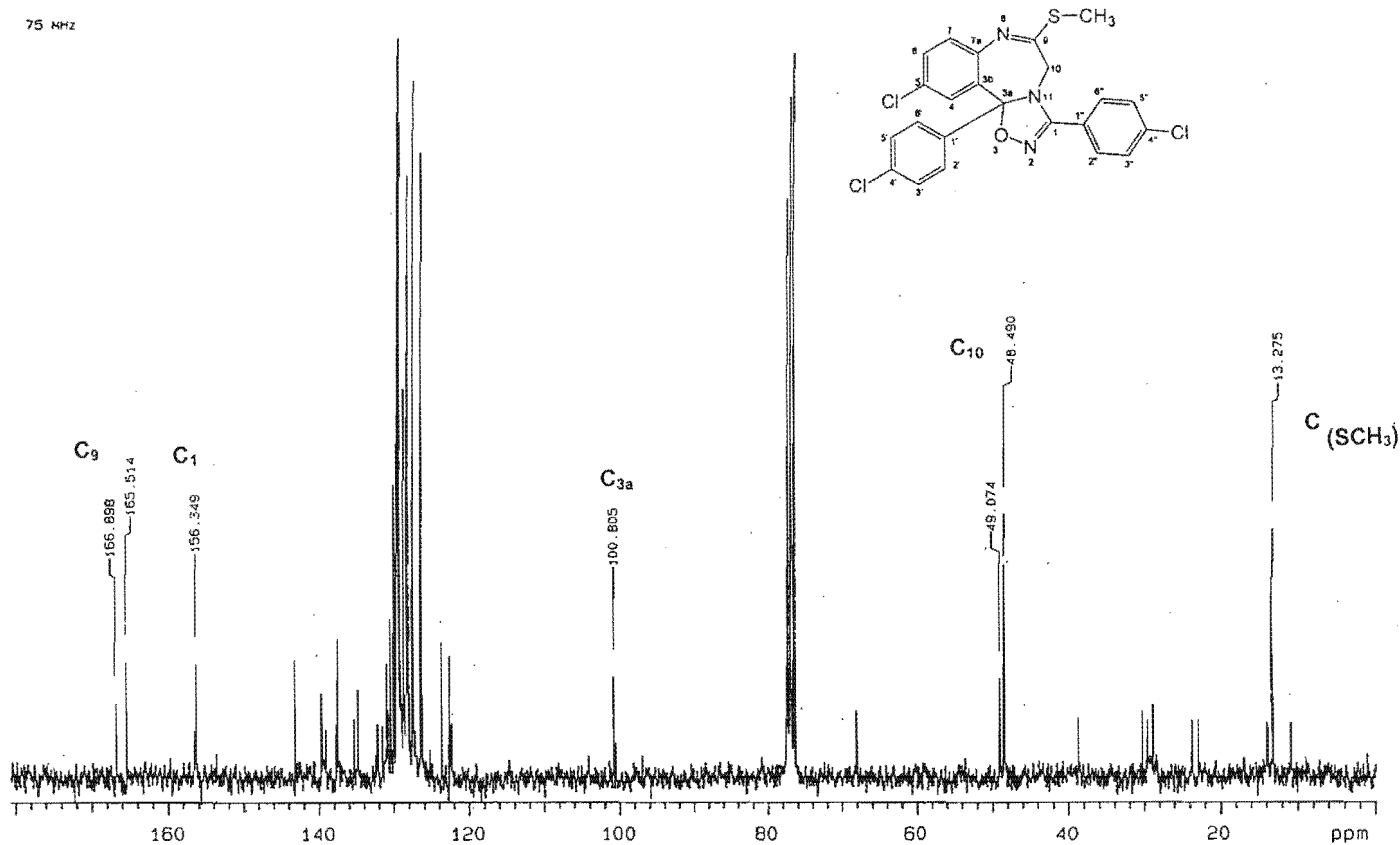
300 MHz



**Espectro 8.2.2.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

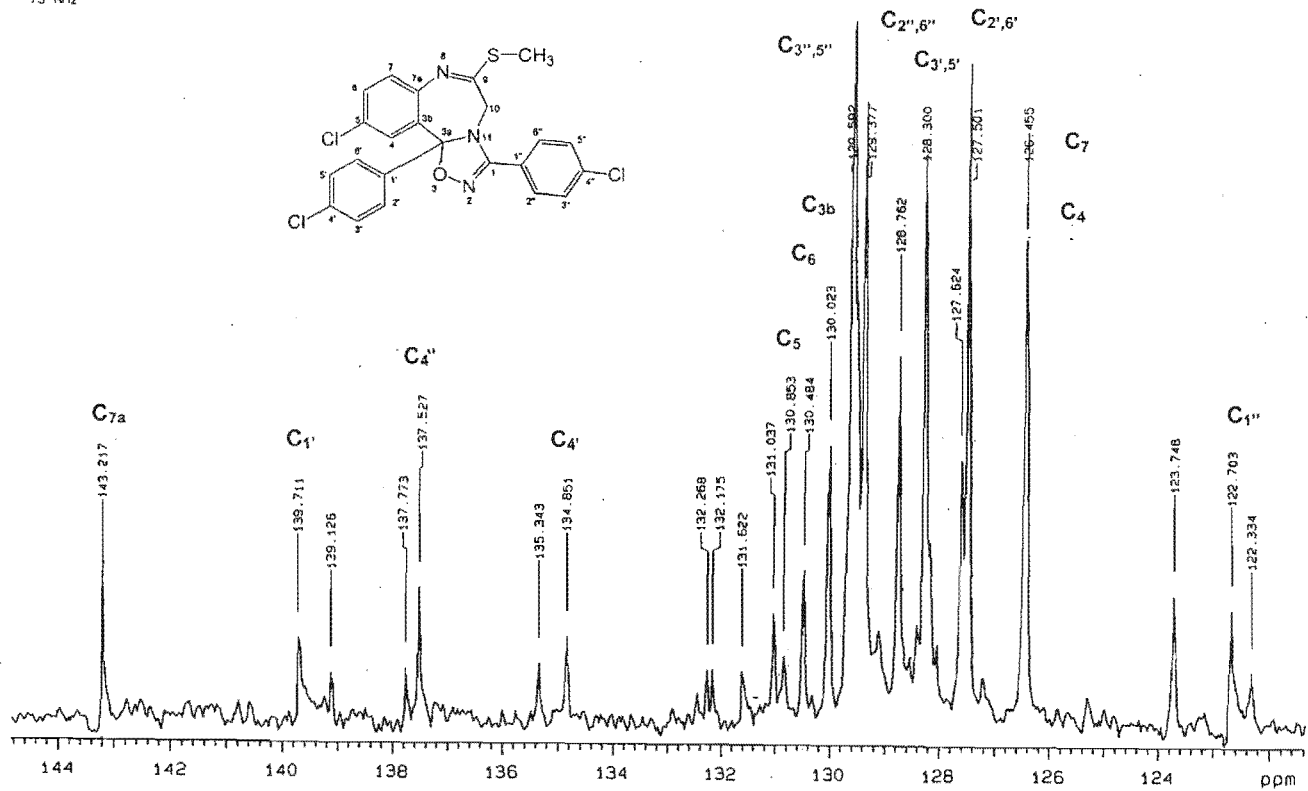
75 MHz



**Espectro 8.2.2.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

75 MHz



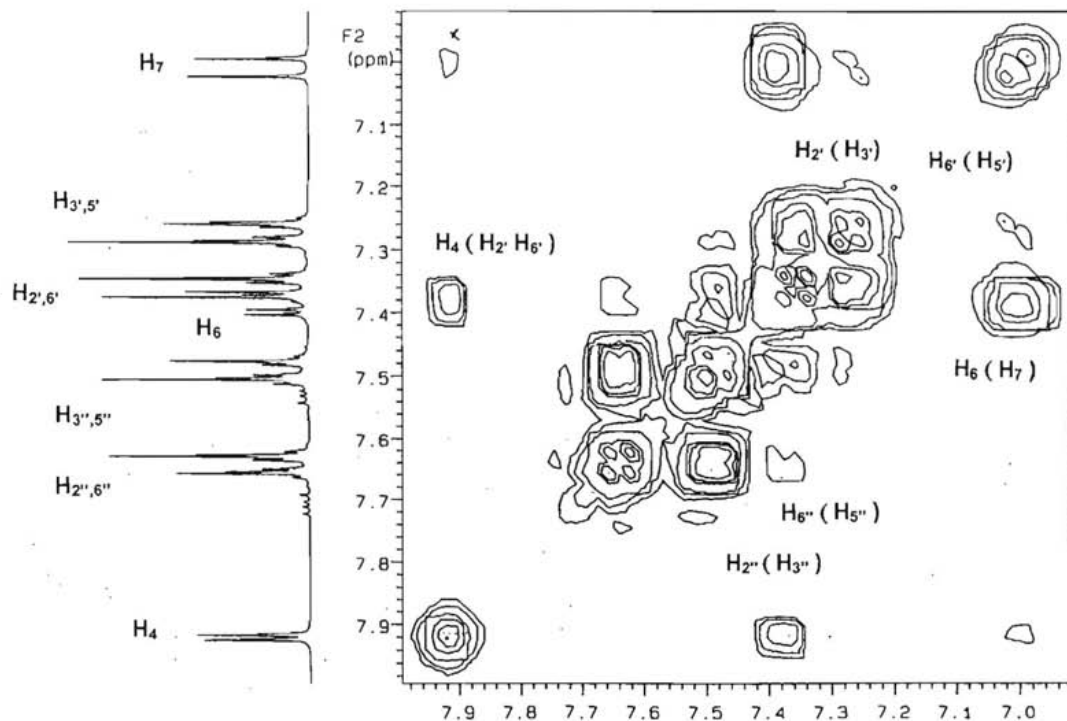
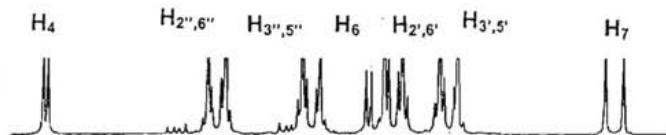
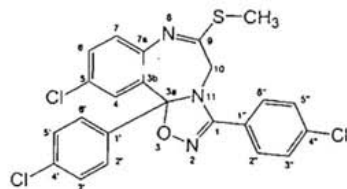
**Espectro 8.2.2.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tometil-10,3a-dihidro-**

**1,2,4-oxadiazol-12,3-bi-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

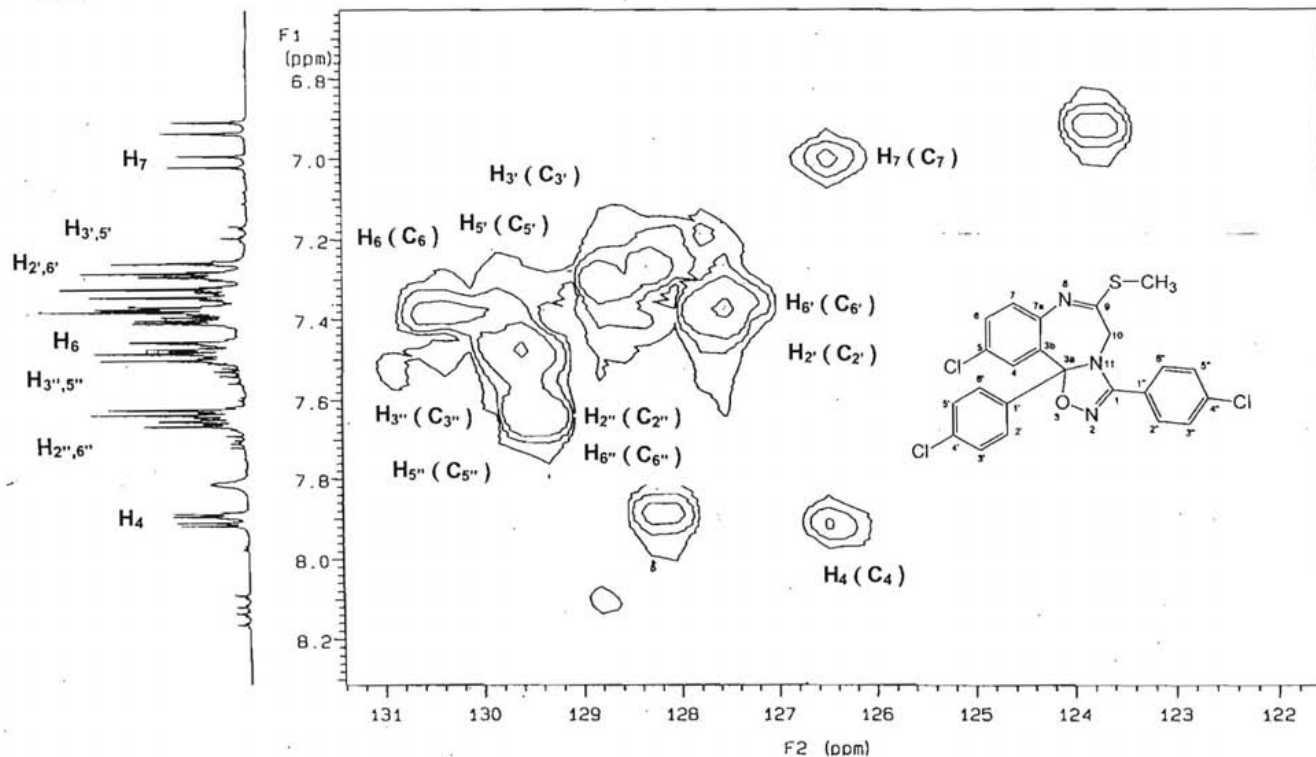
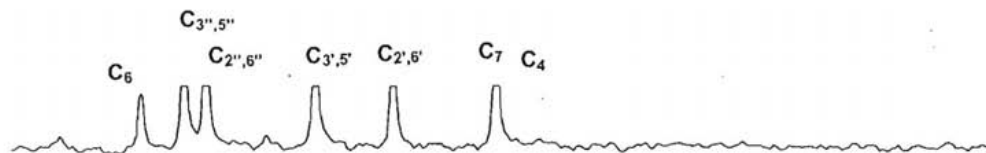
300 MHz  
COSY



**Espectro 8.2.2.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Quimica  
Dr. E. Cortes

75 MHz  
HETCOR

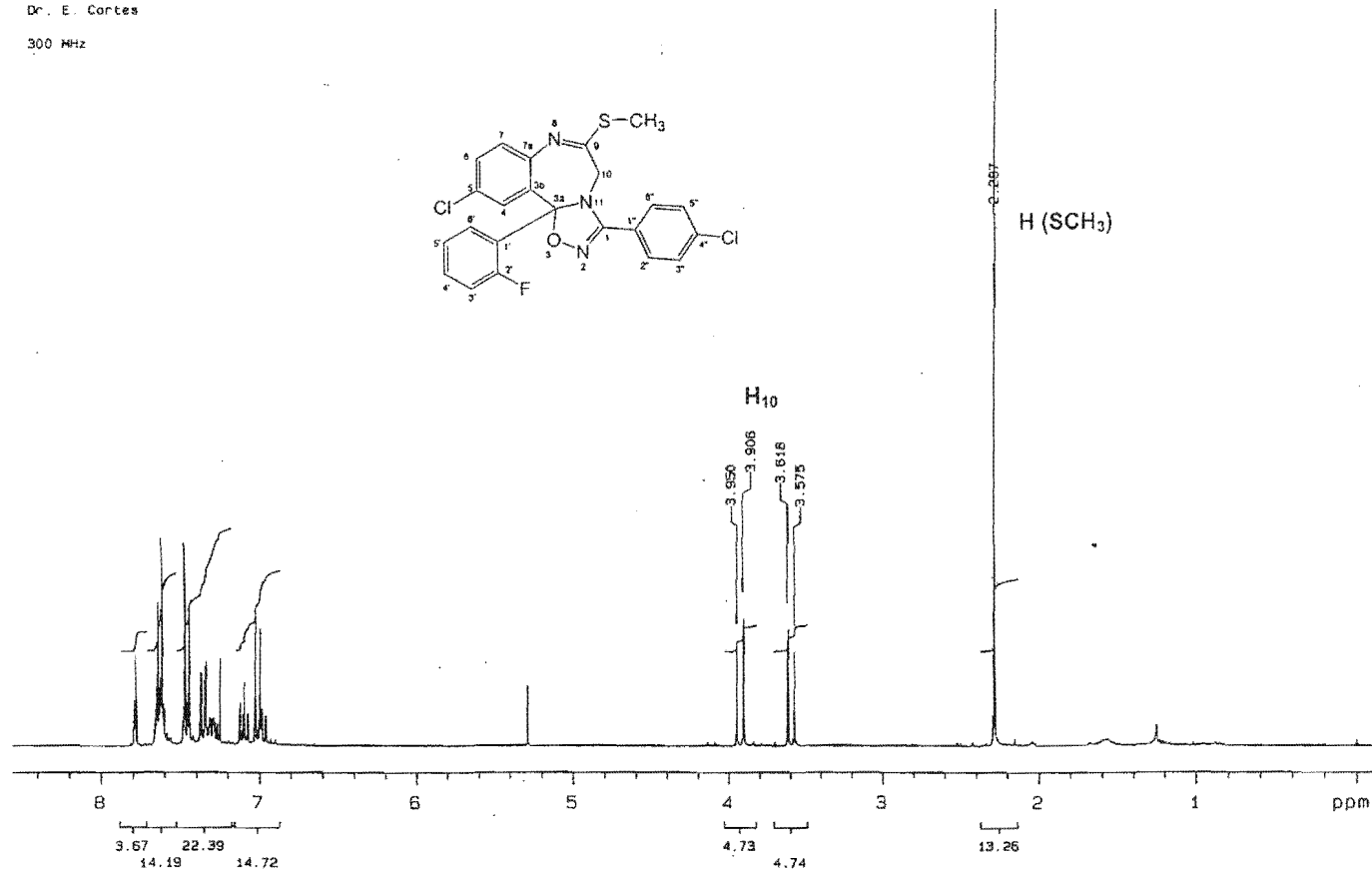


**Espectro 8.2.2.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(p-Clorofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**



U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortés

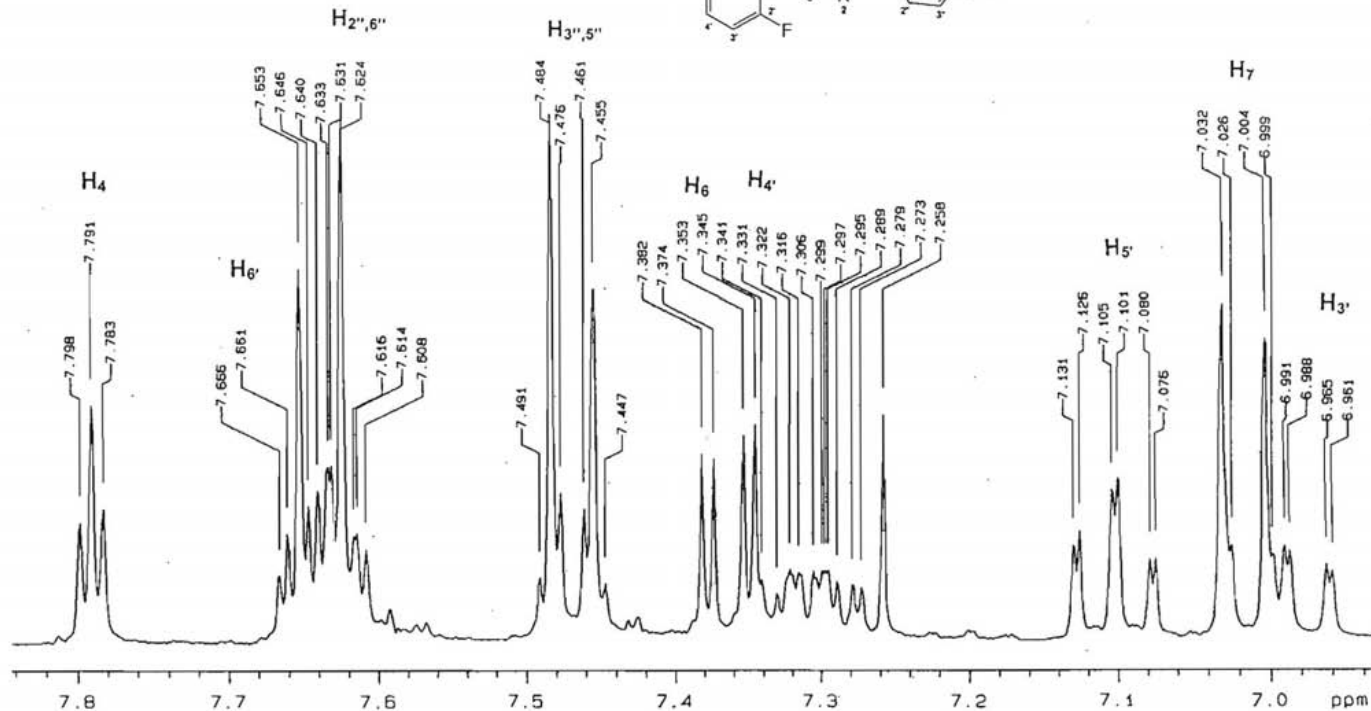
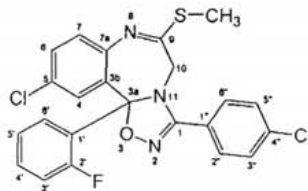
300 MHz



**Espectro 8.2.3.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:  
1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

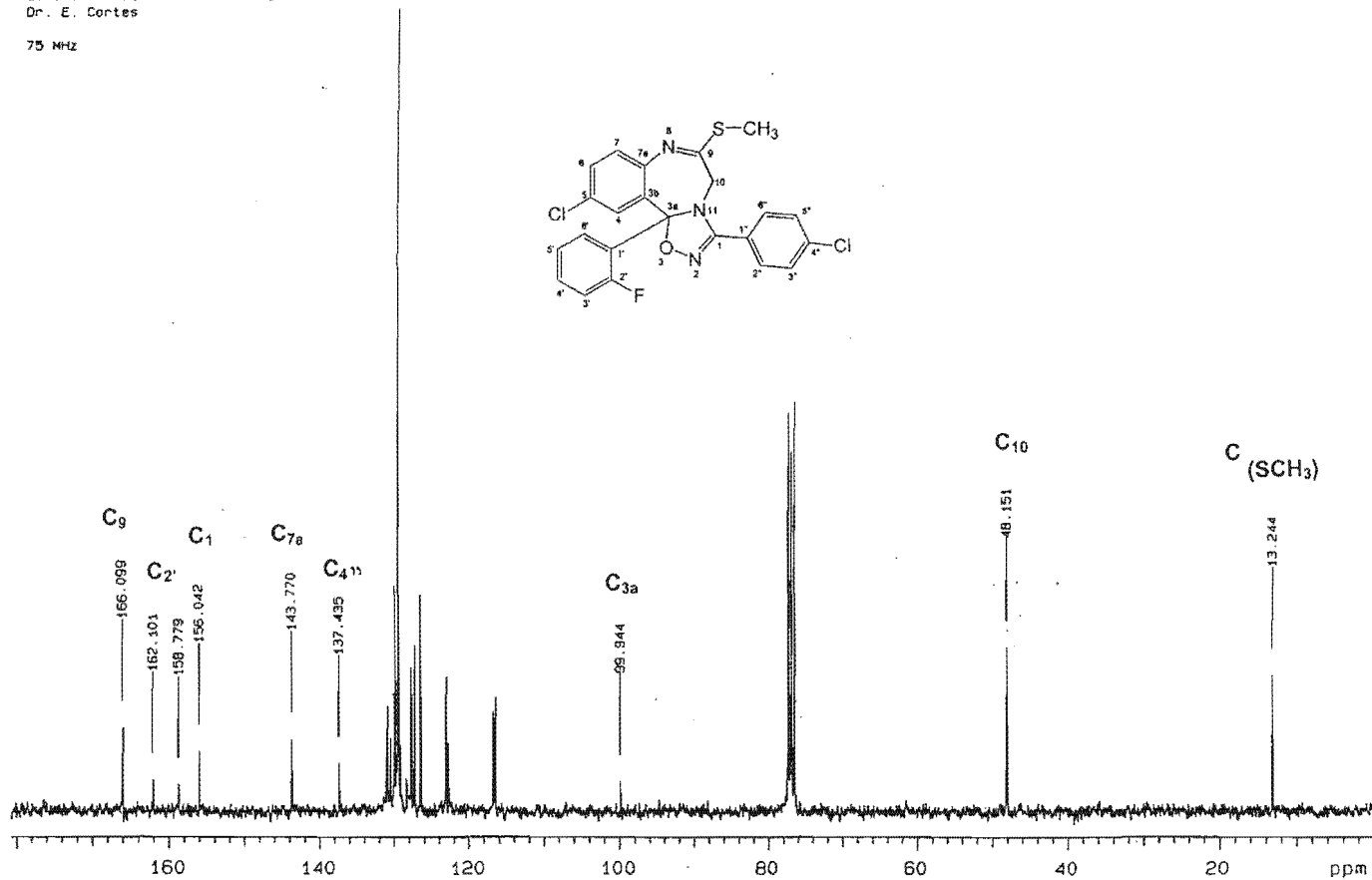
300 MHz



**Espectro 8.2.3.2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 300 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

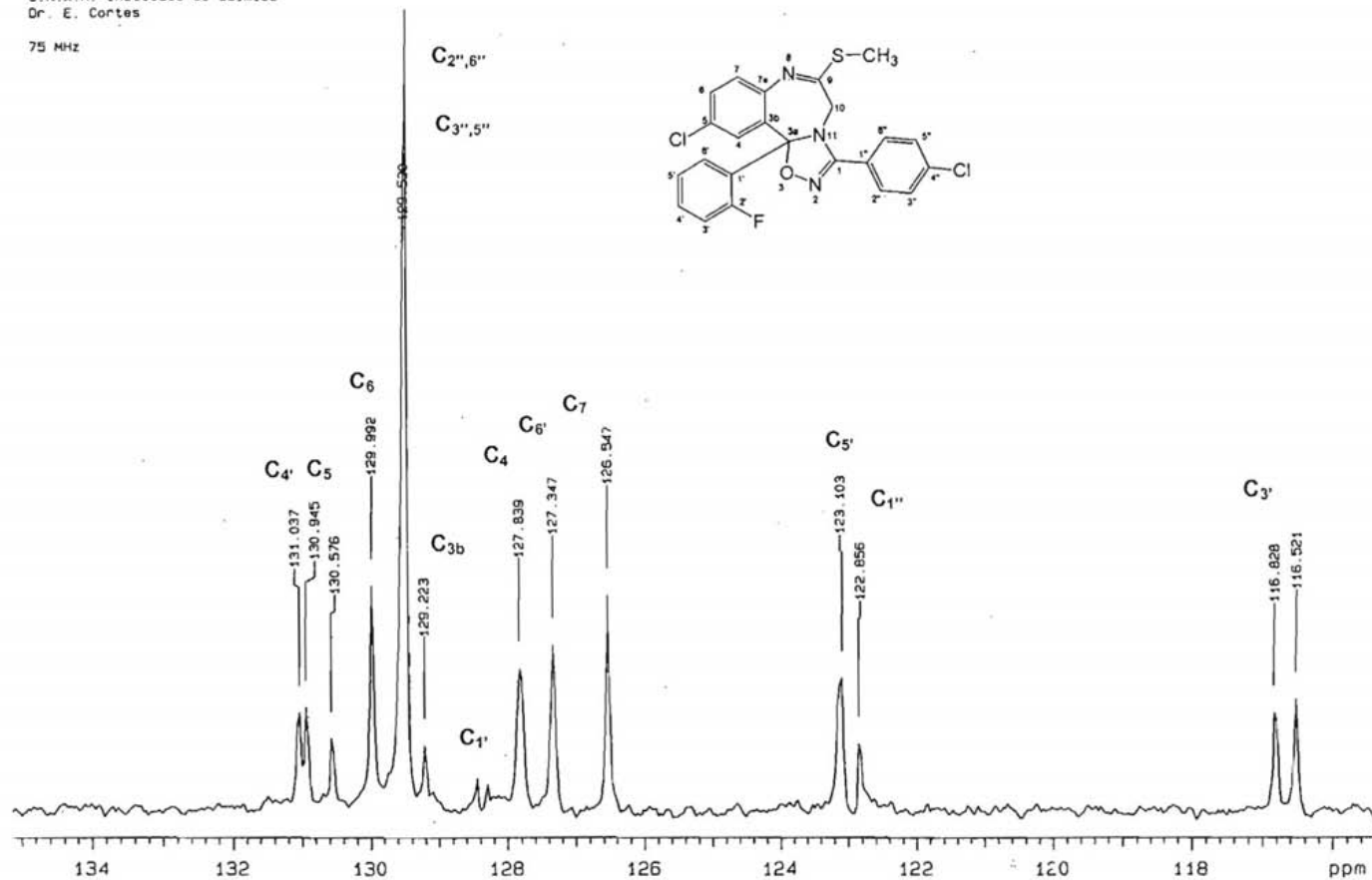
**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1.2.4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

75 MHz



**Espectro 8.2.3.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**



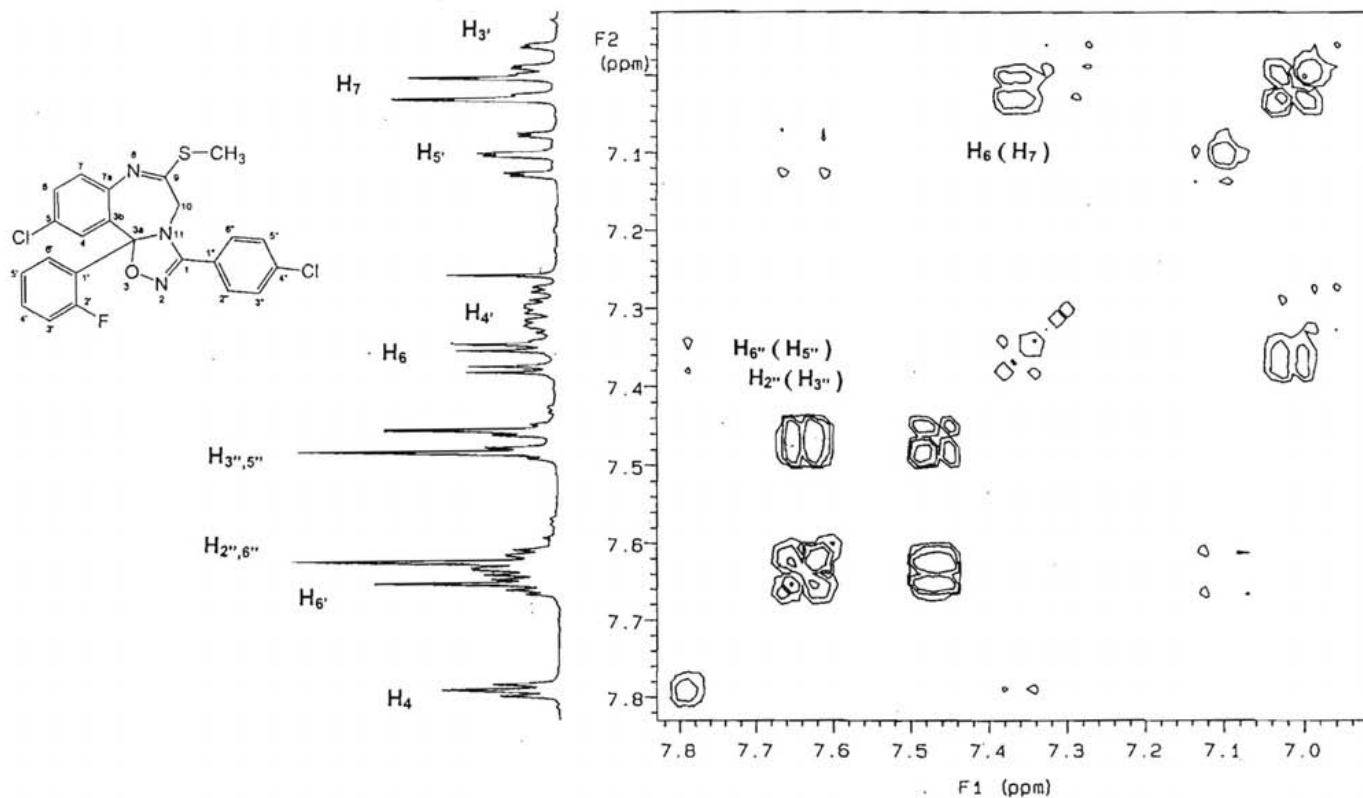
**Espectro 8.2.3.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

300 MHz

COSY

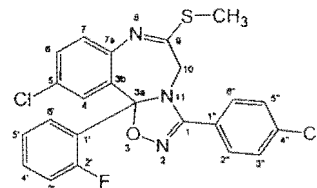
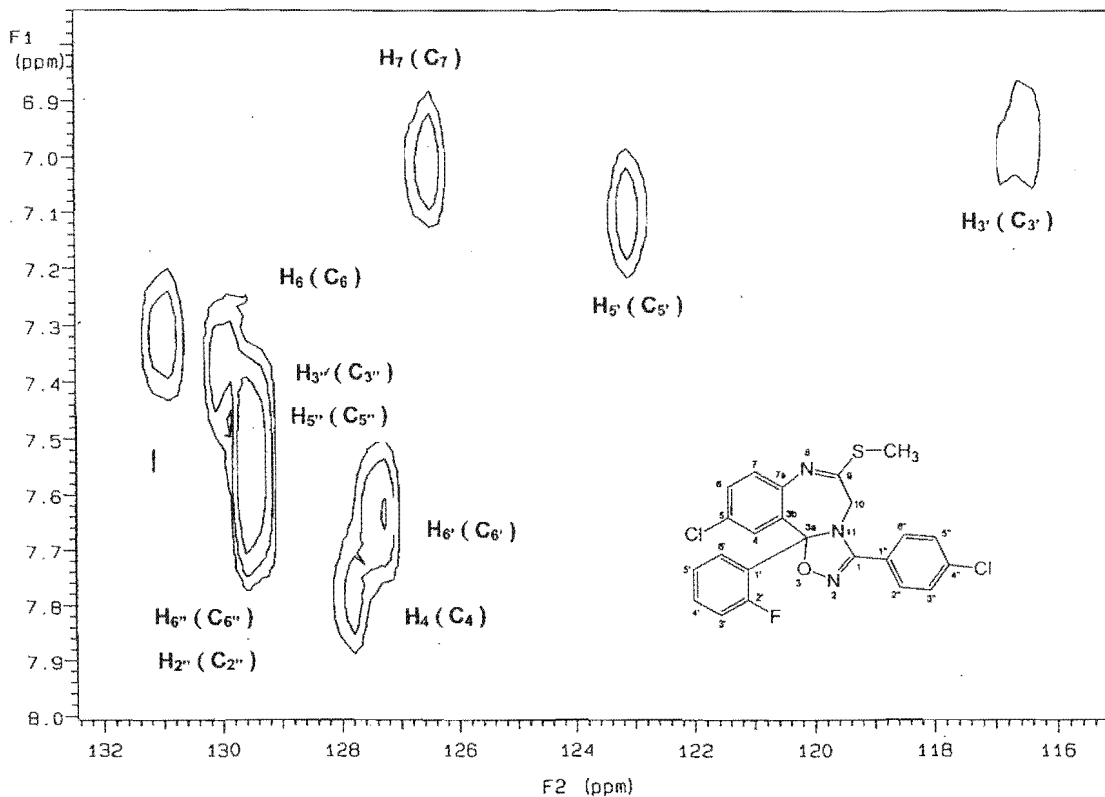
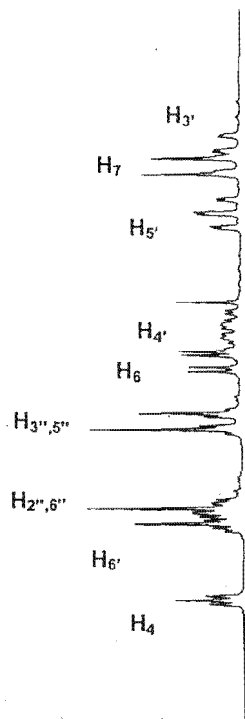
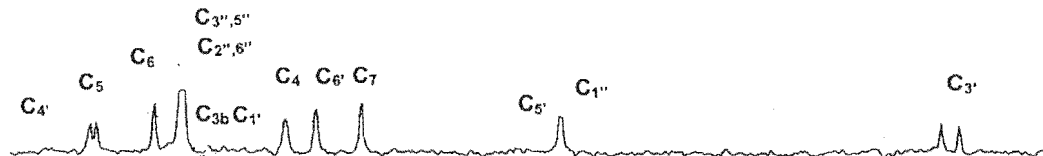


**Espectro 8.2.3.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

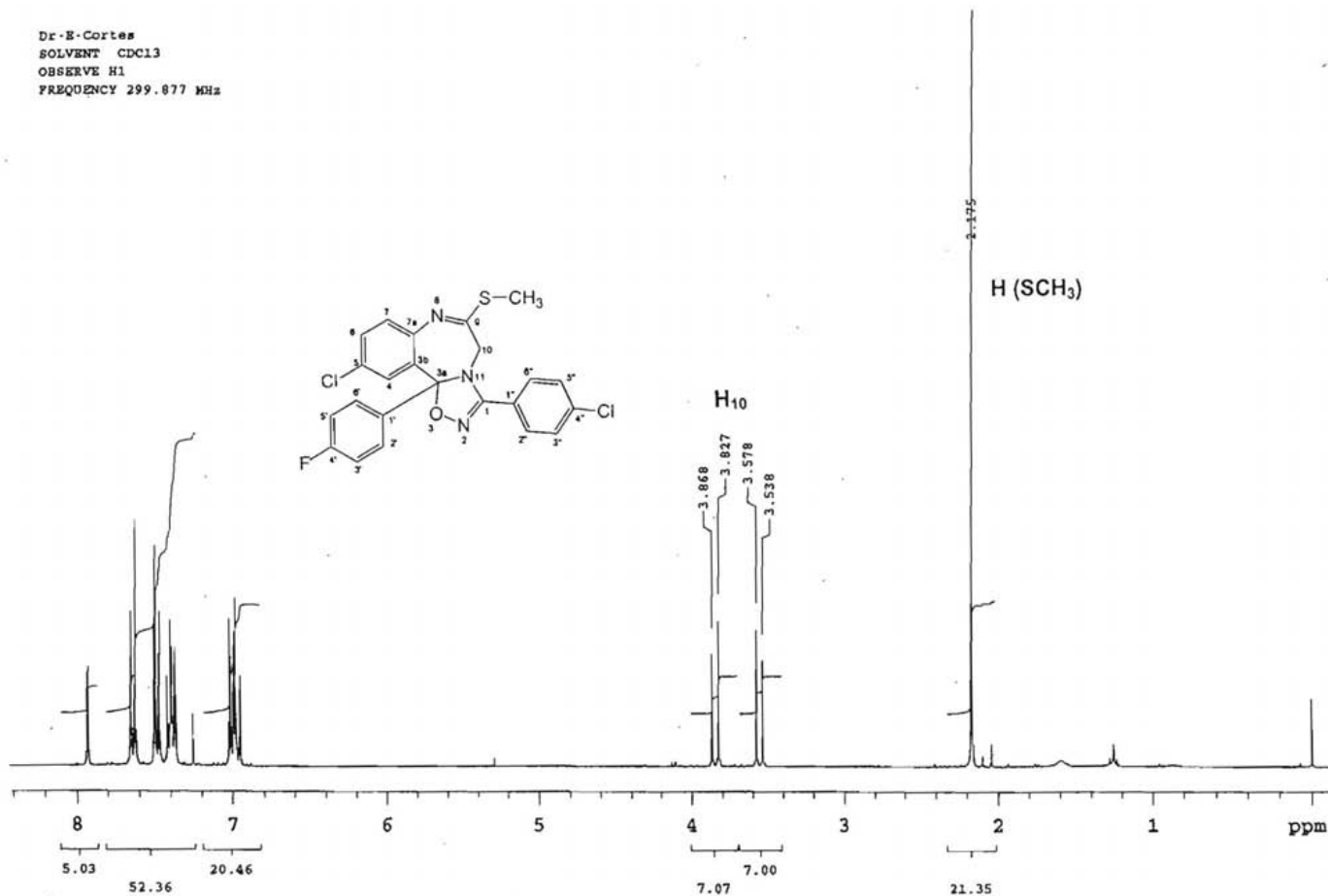
75 MHz

HETCOR



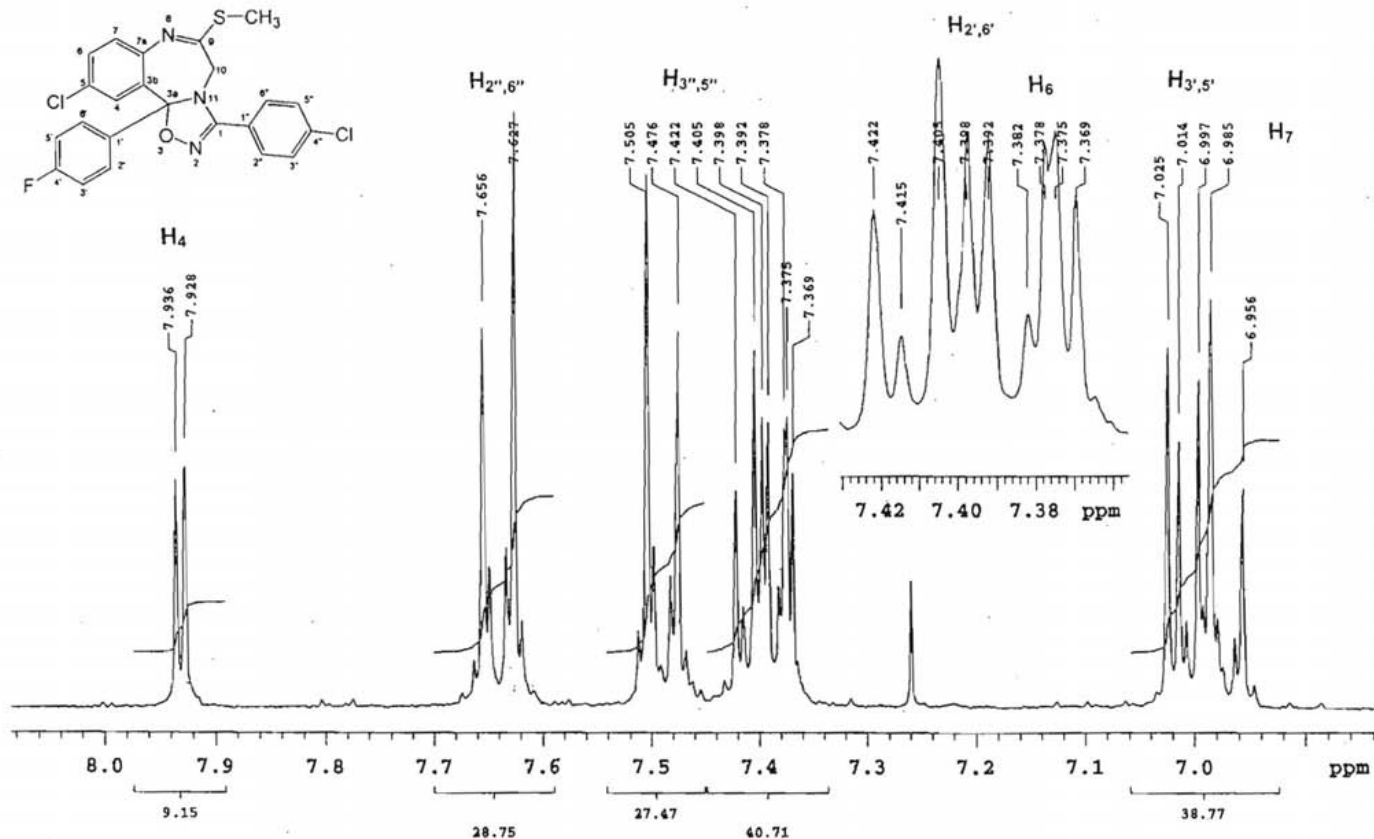
**Espectro 8.2.3.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr-E-Cortes  
SOLVENT CDCl3  
OBSERVE H1  
FREQUENCY 299.877 MHz



**Espectro 8.2.4.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Clorofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

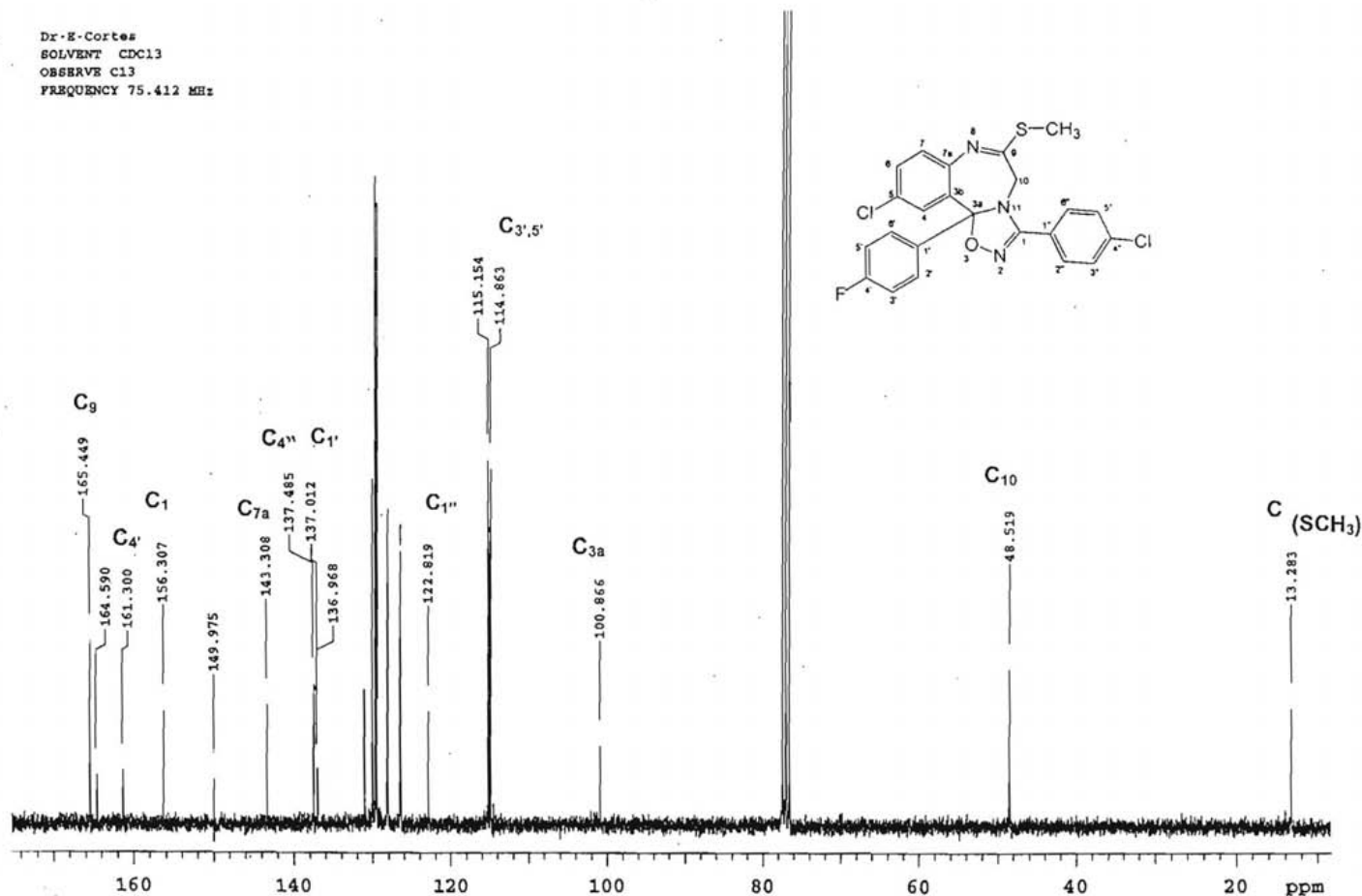


**Espectro 8.2.4.2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 300 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Chlorofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

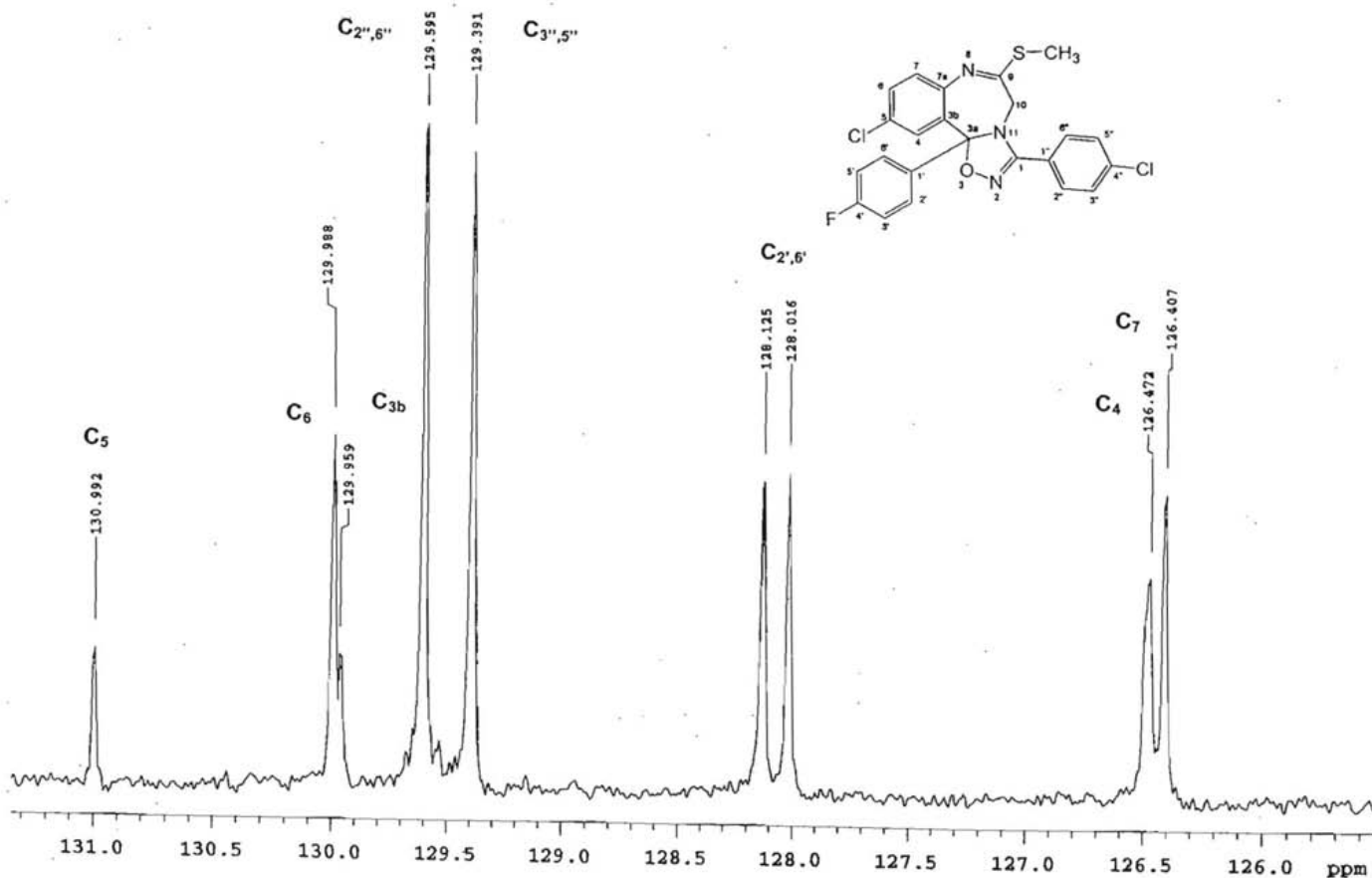


Dr. E. Cortes  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
OBSERVE C13  
FREQUENCY 75.412 MHz



Espectro 8.2.4.3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:

1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.



**Espectro 8.2.4.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**

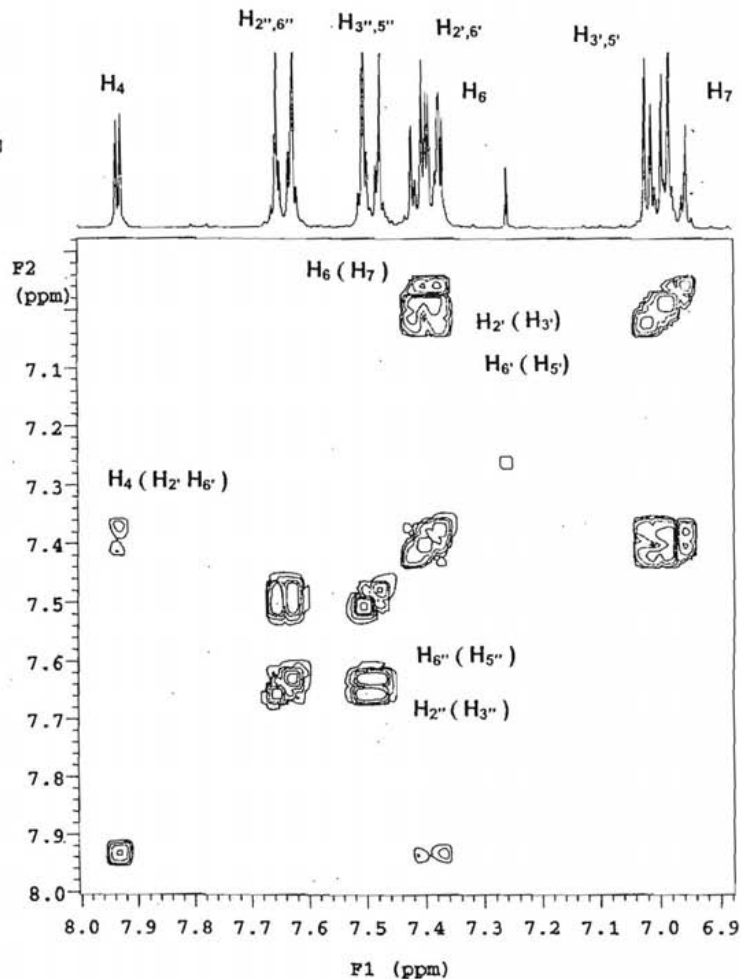
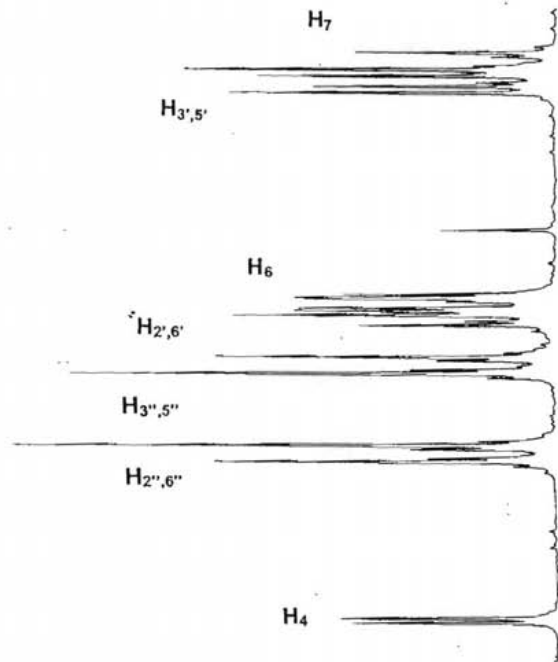
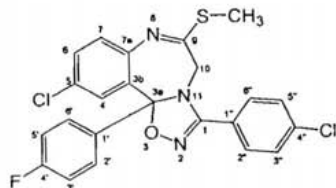
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr-E-Cortes

SOLVENT CDCl<sub>3</sub>

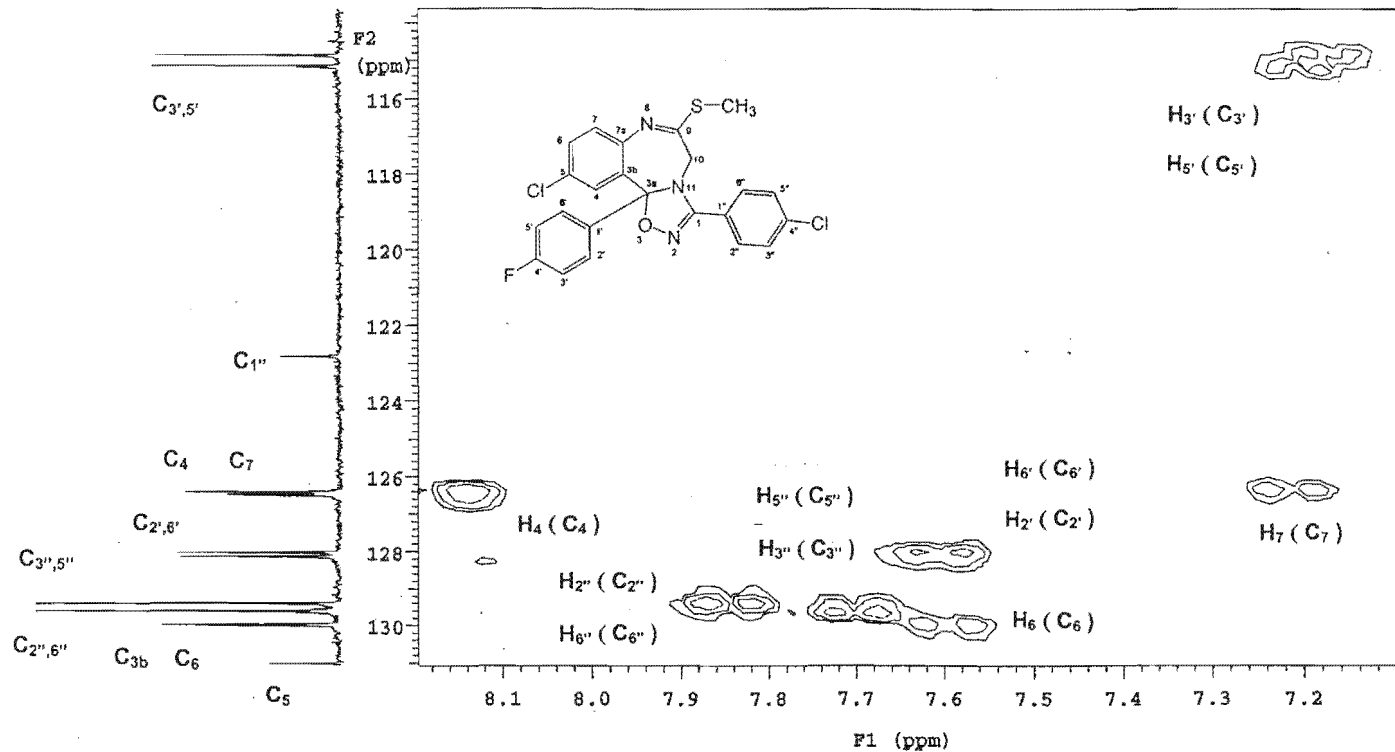
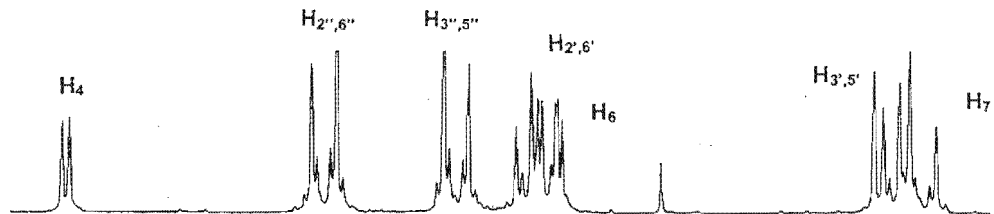
OBSERVE H1

FREQUENCY 299.877 MHz

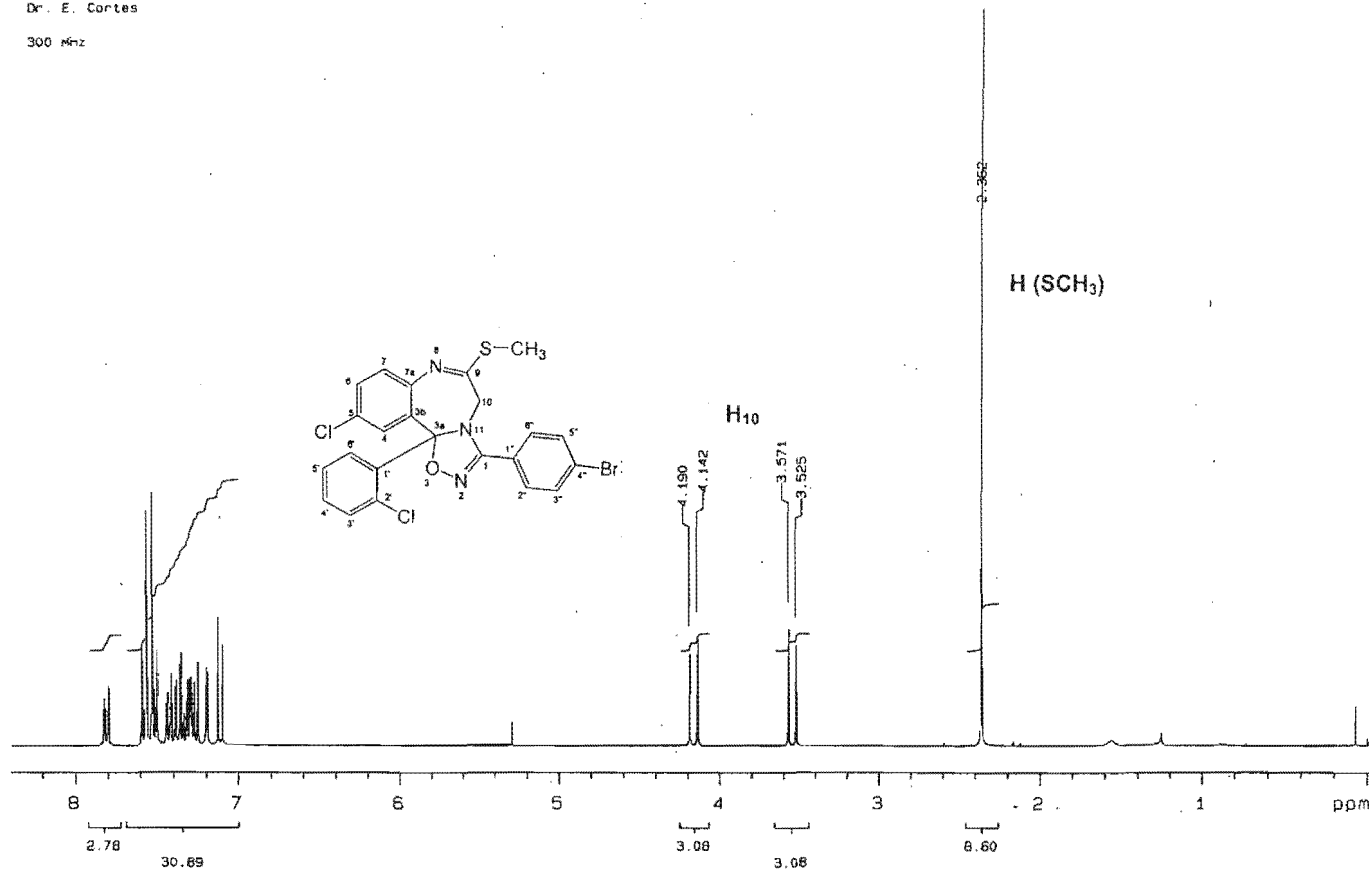


**Espectro 8.2.4.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(p-Clorofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr. E. Cortes  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSER SEQUENCE hctcor  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.409 MHz



**Espectro 8.2.4.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(*p*-Clorofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

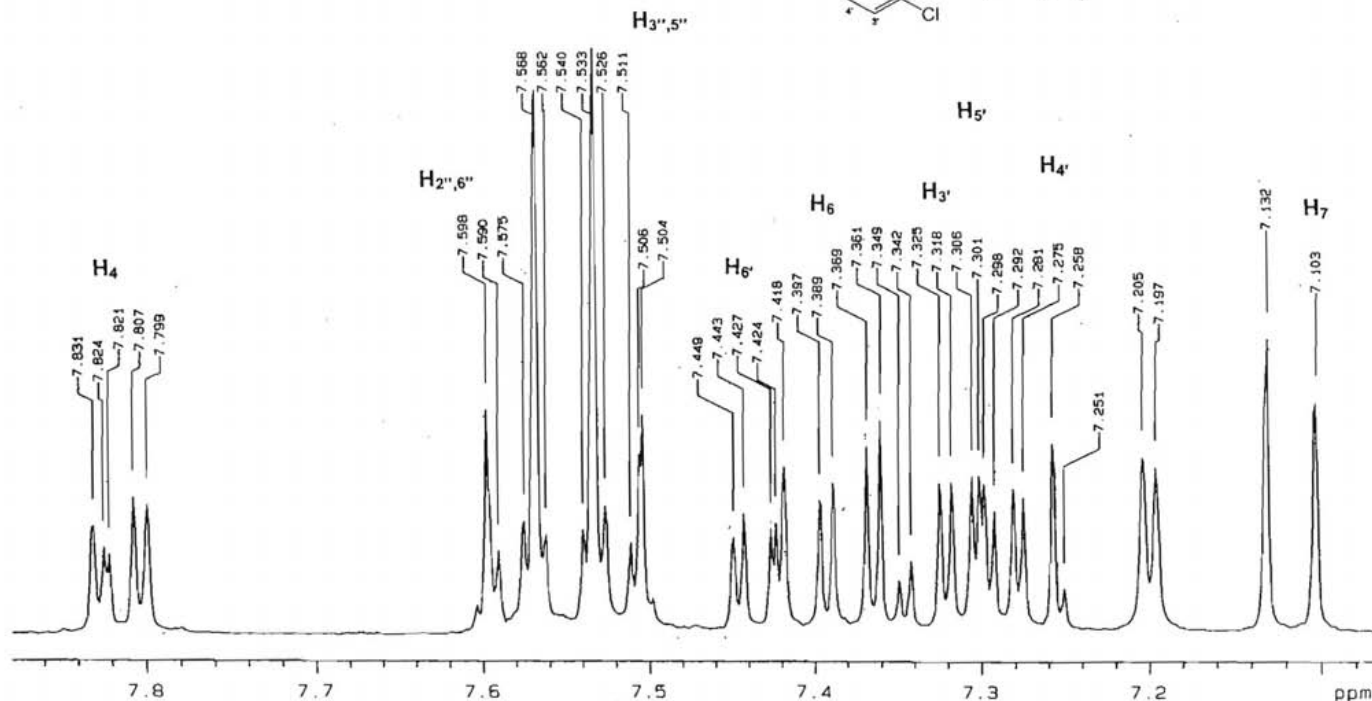
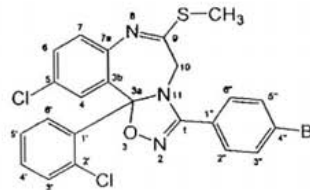


**Espectro 8.2.5.1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 Mhz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

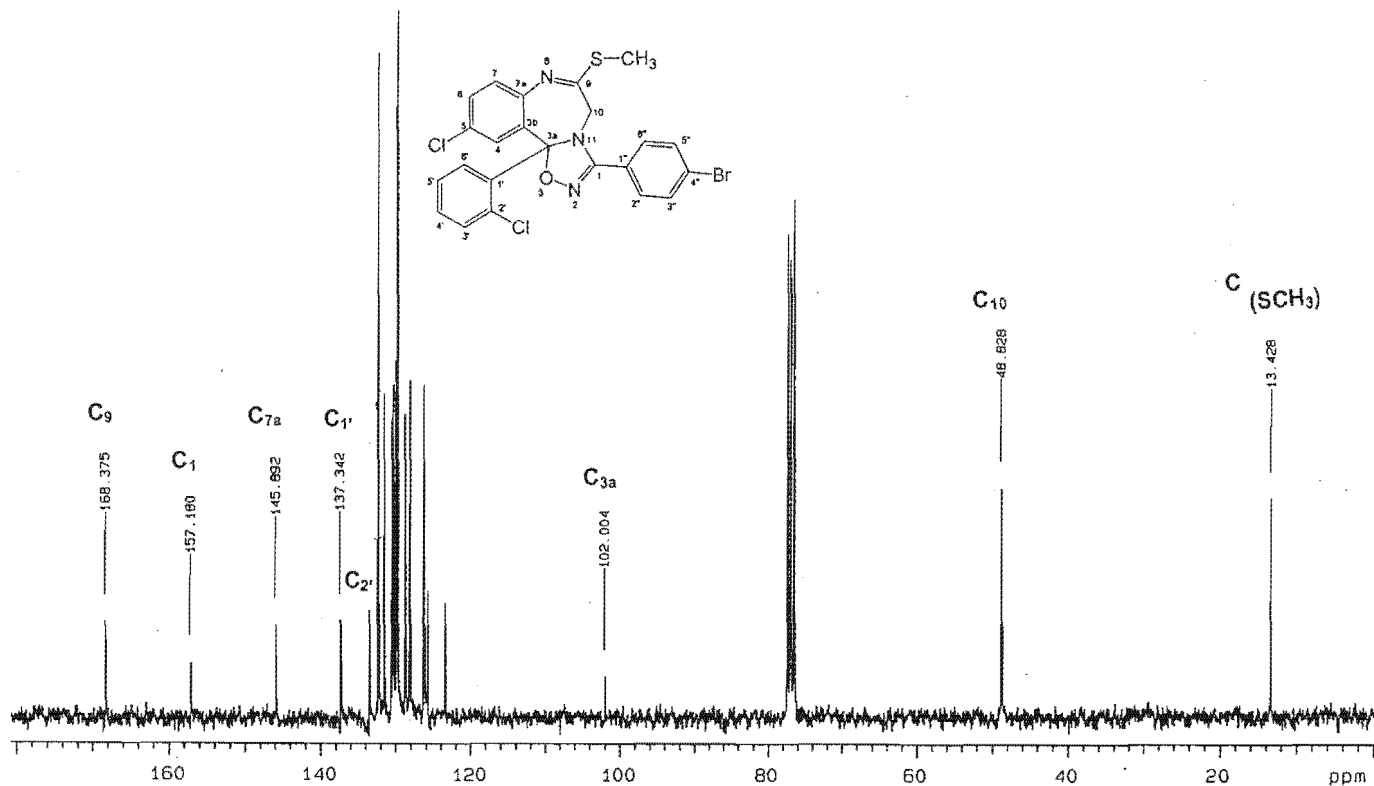
U.N.A.M. Instituto de Quimica  
Dr. E. Cortes

300 MHz



Espectro 8.2.5.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:

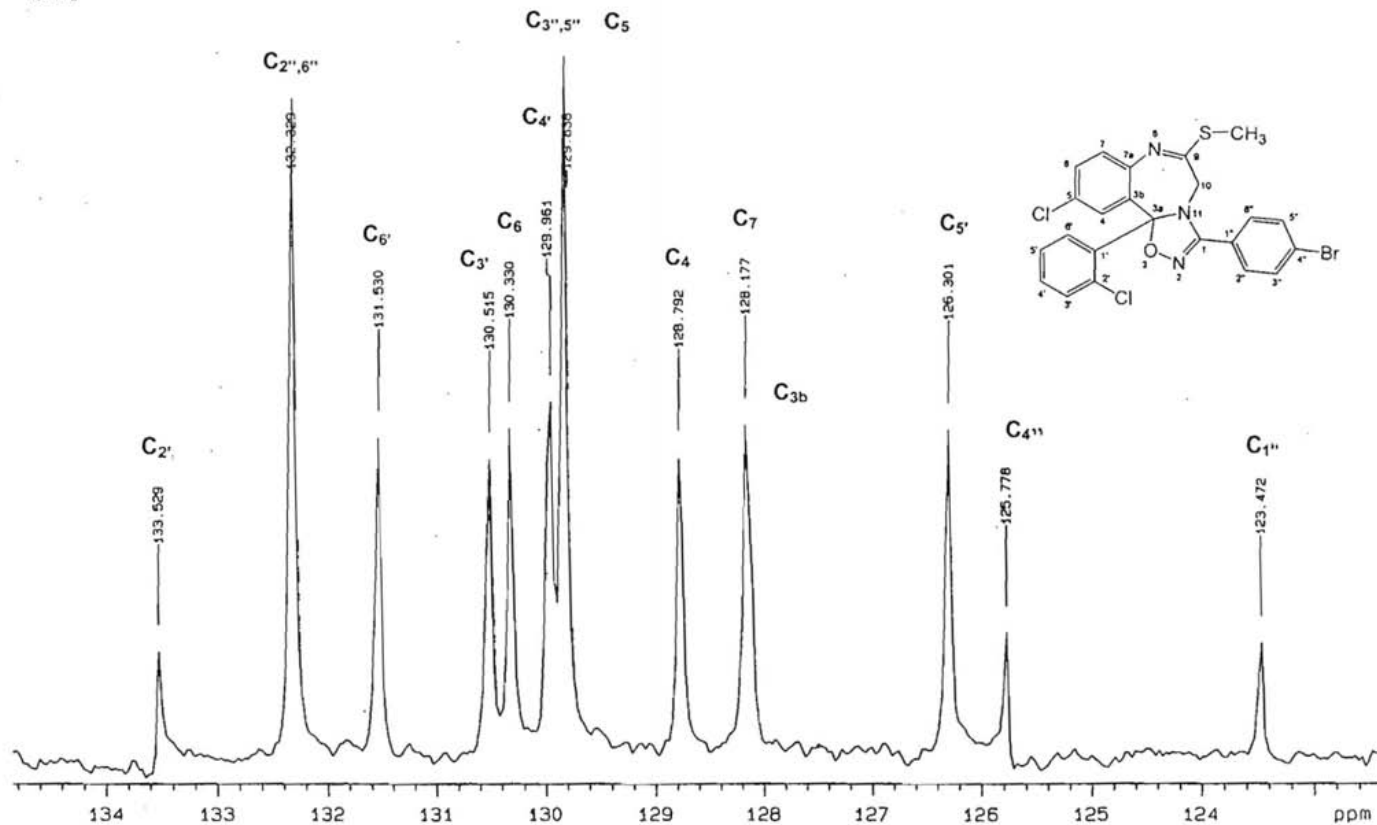
1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.



Espectro 8.2.5.3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:

1-(p-Bromofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-

[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.



Espectro 8.2.5.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:

1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-

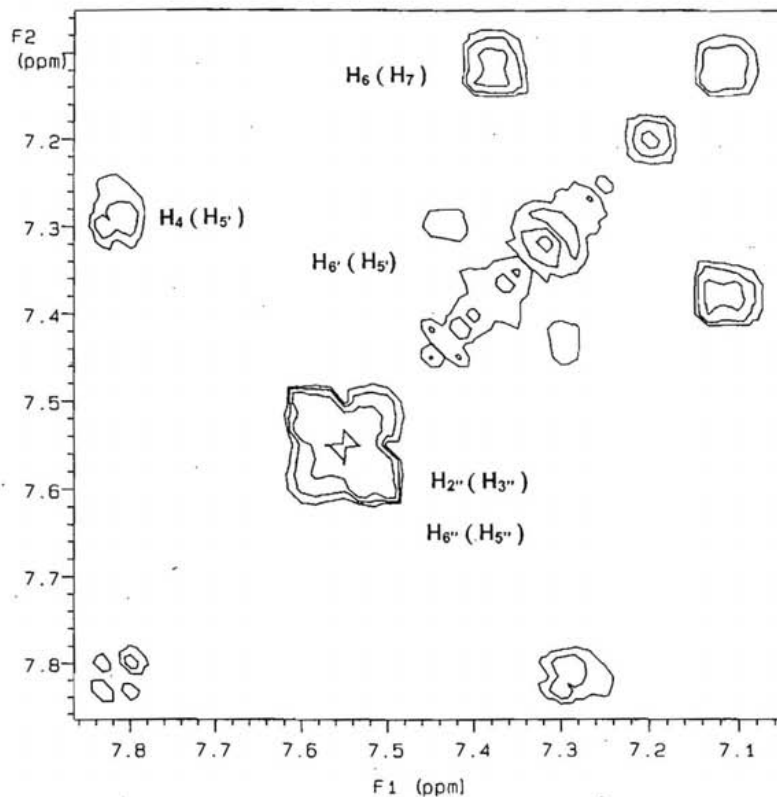
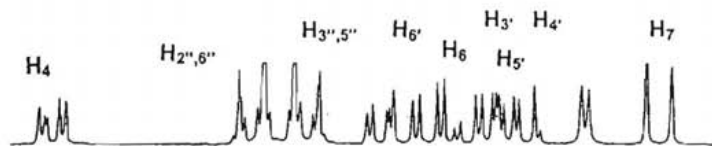
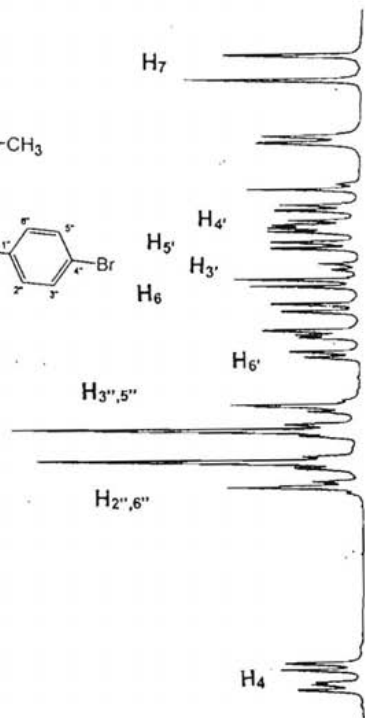
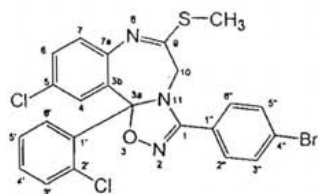
11.2.41-oxadiazol-12.3-b1-1.4-benzodiazepinas.



U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

300 MHz

COSY



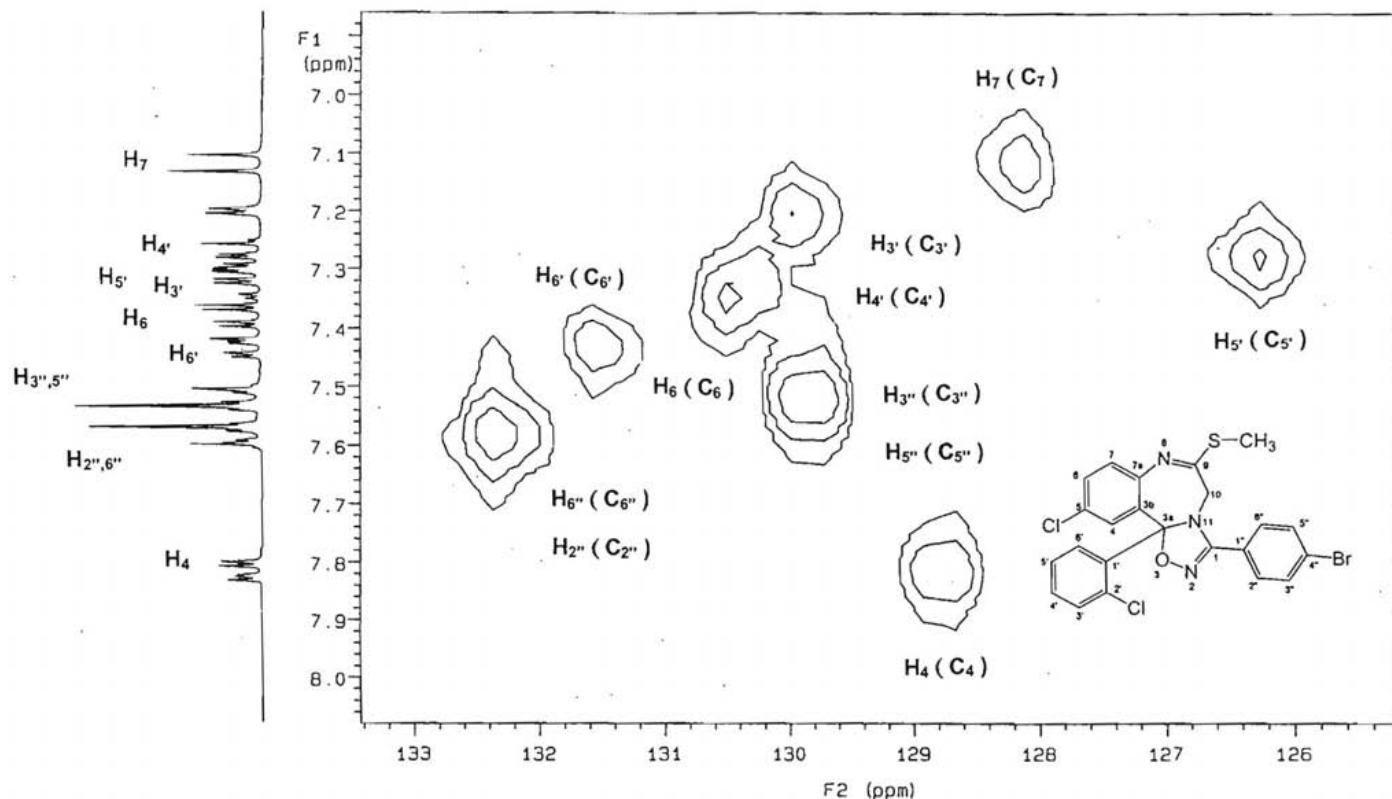
**Espectro 8.2.5.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**

**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortes

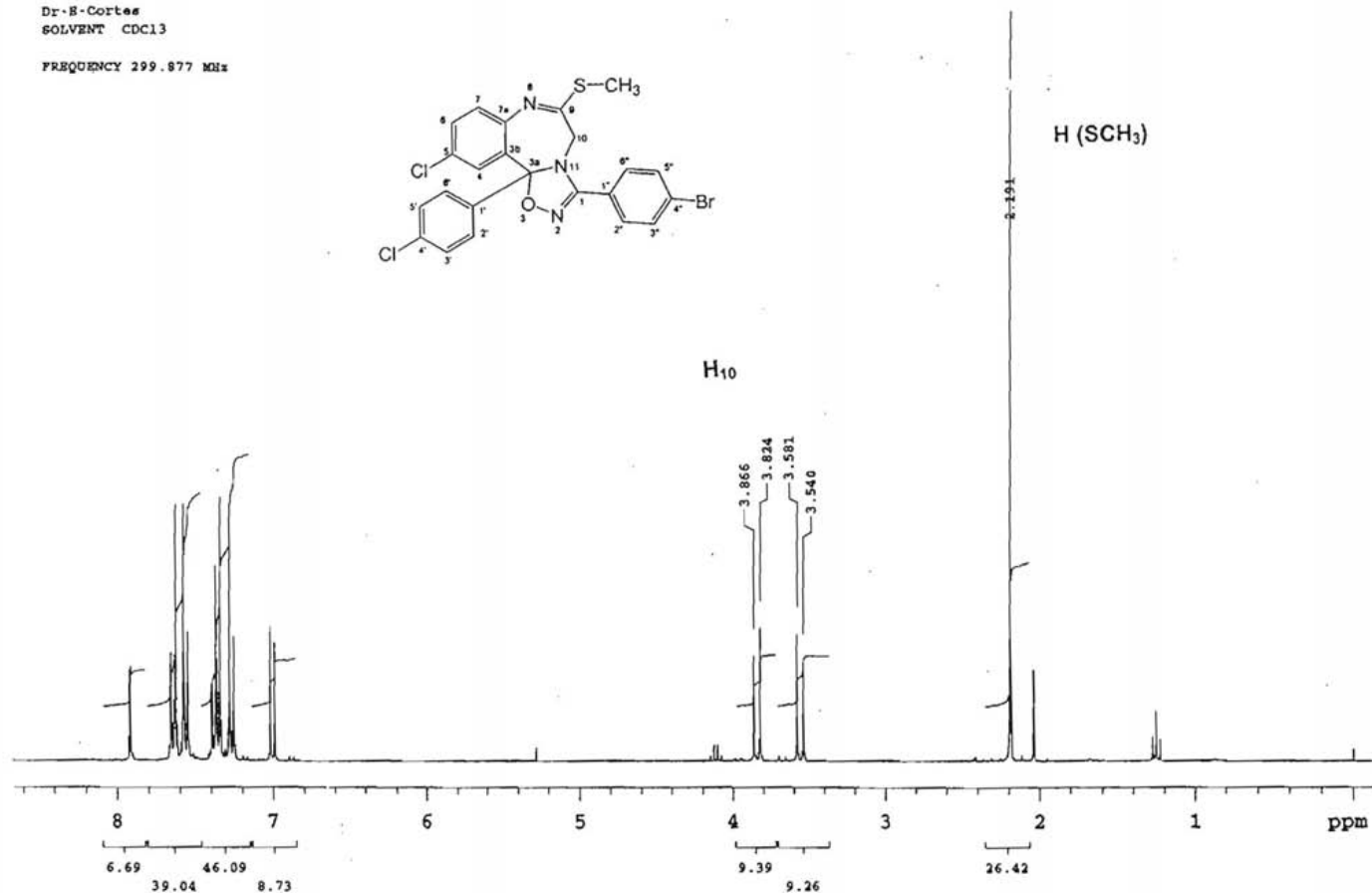
75 MHz

HETCOR

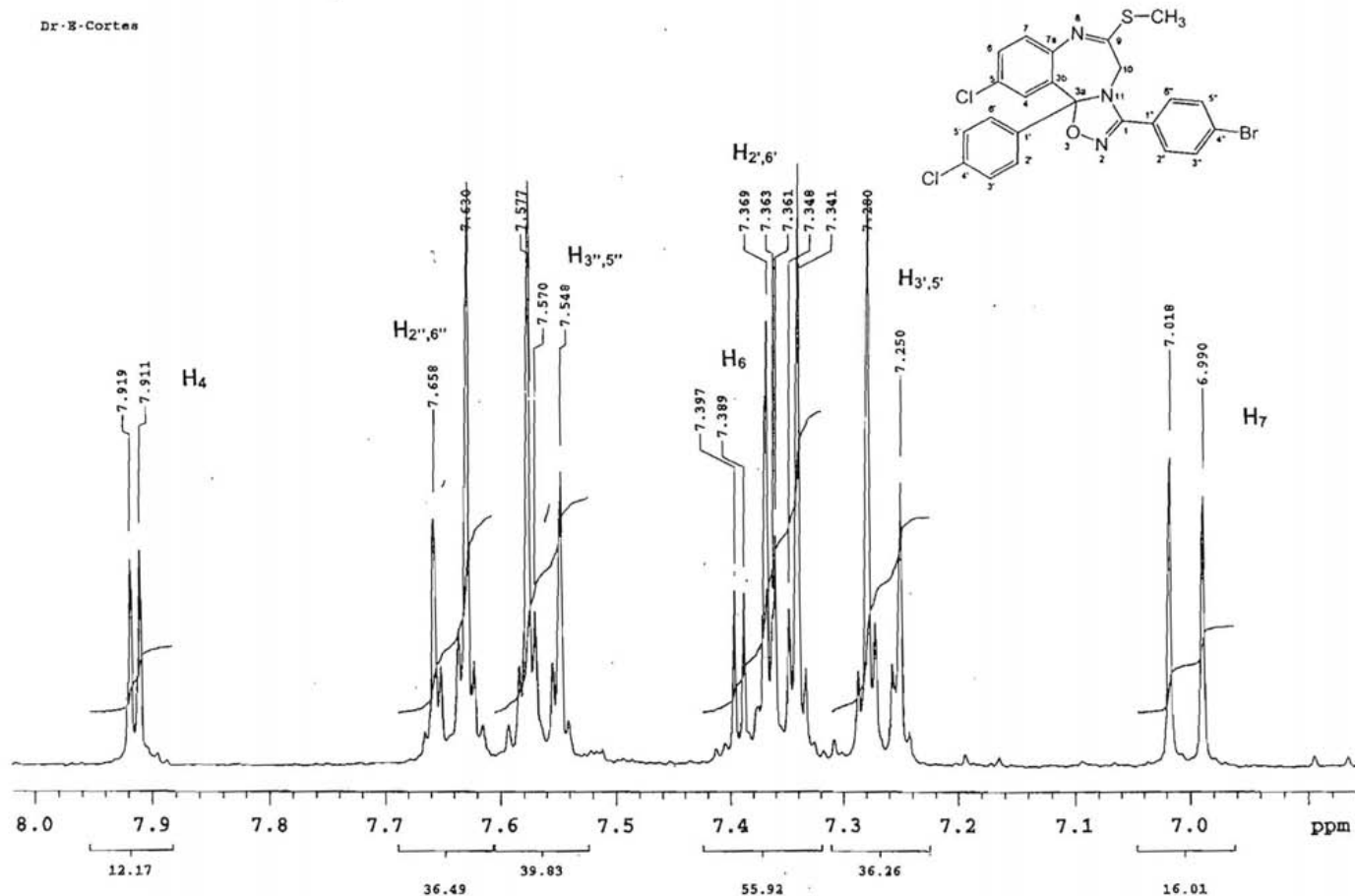


**Espectro 8.2.5.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr. B. Cortes  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
FREQUENCY 299.877 MHz



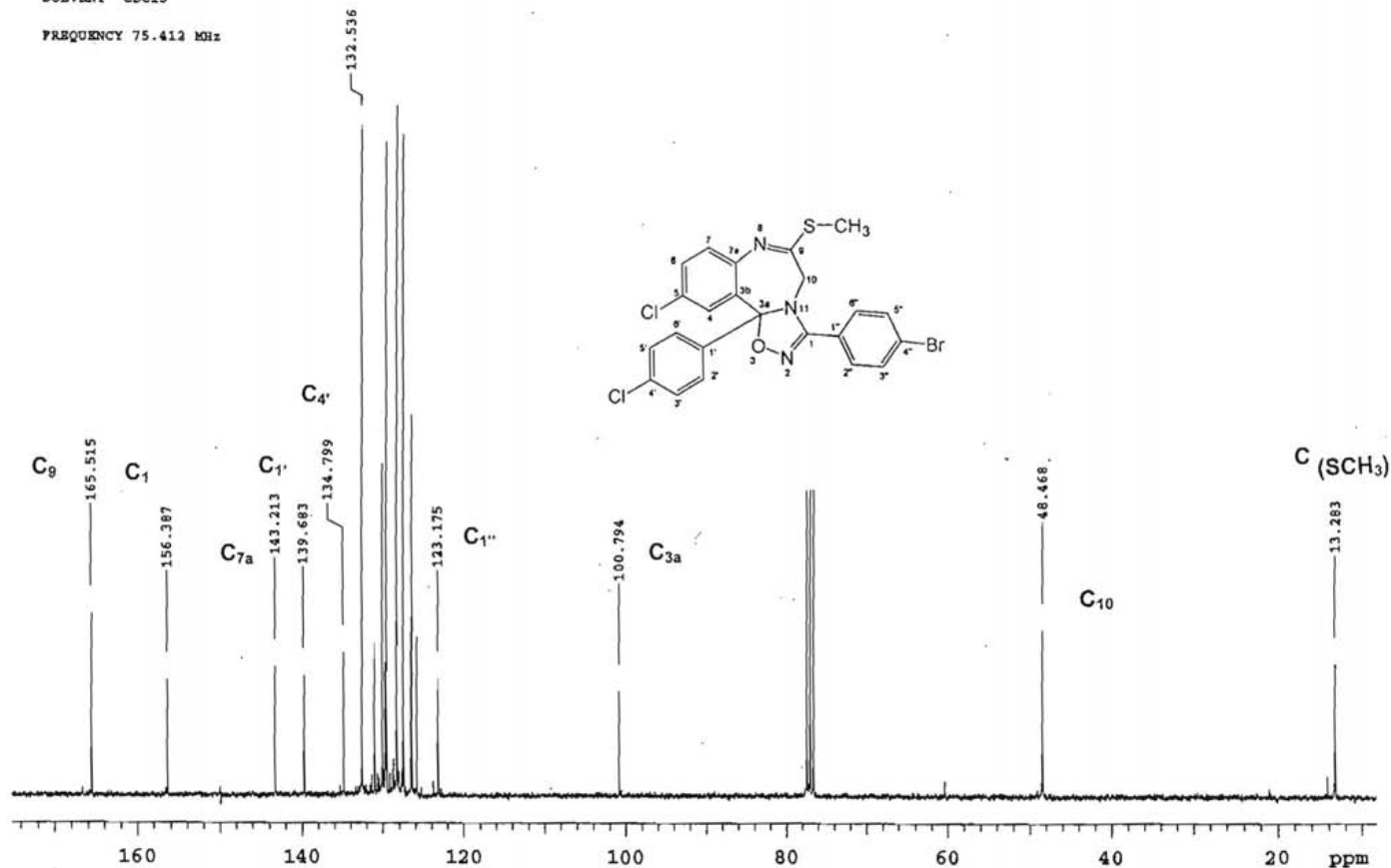
**Espectro 8.2.6.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:  
1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**



**Espectro 8.2.6.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

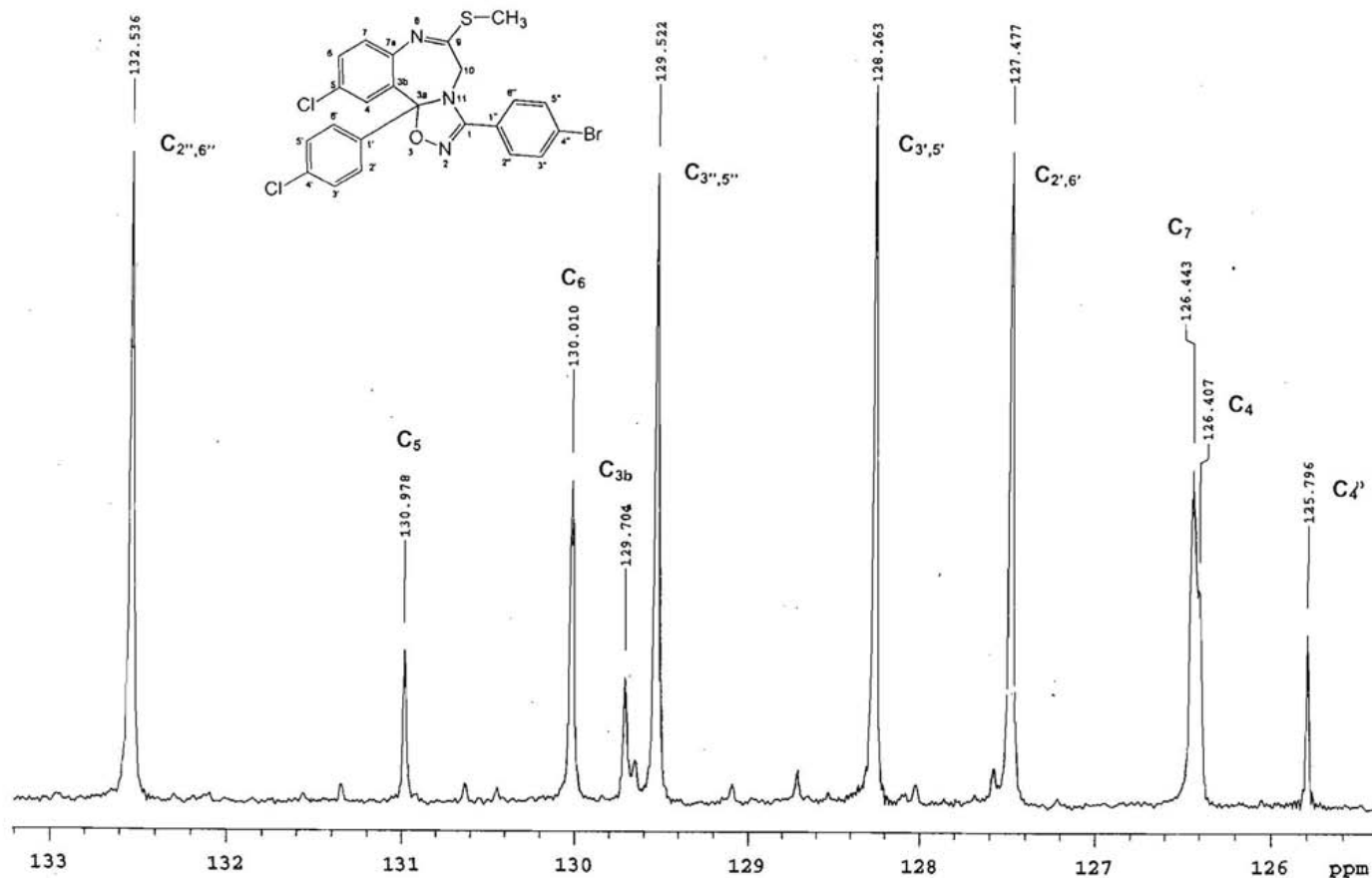
**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr. E. Cortes  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 FREQUENCY 75.412 MHz



**Espectro 8.2.6.3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
 [1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

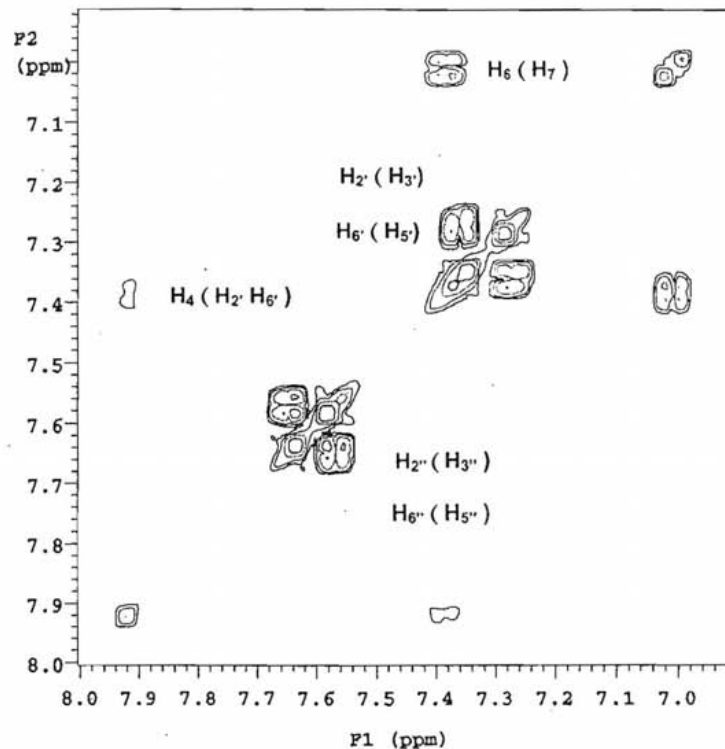
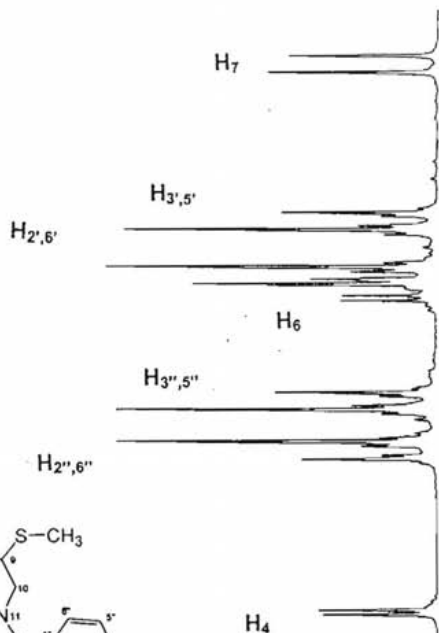
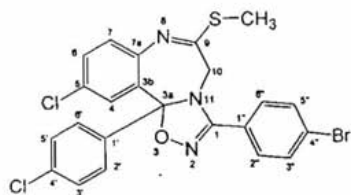


Espectro 8.2.6.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:

1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-clorofenil)-5-cloro-9-tioetil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.

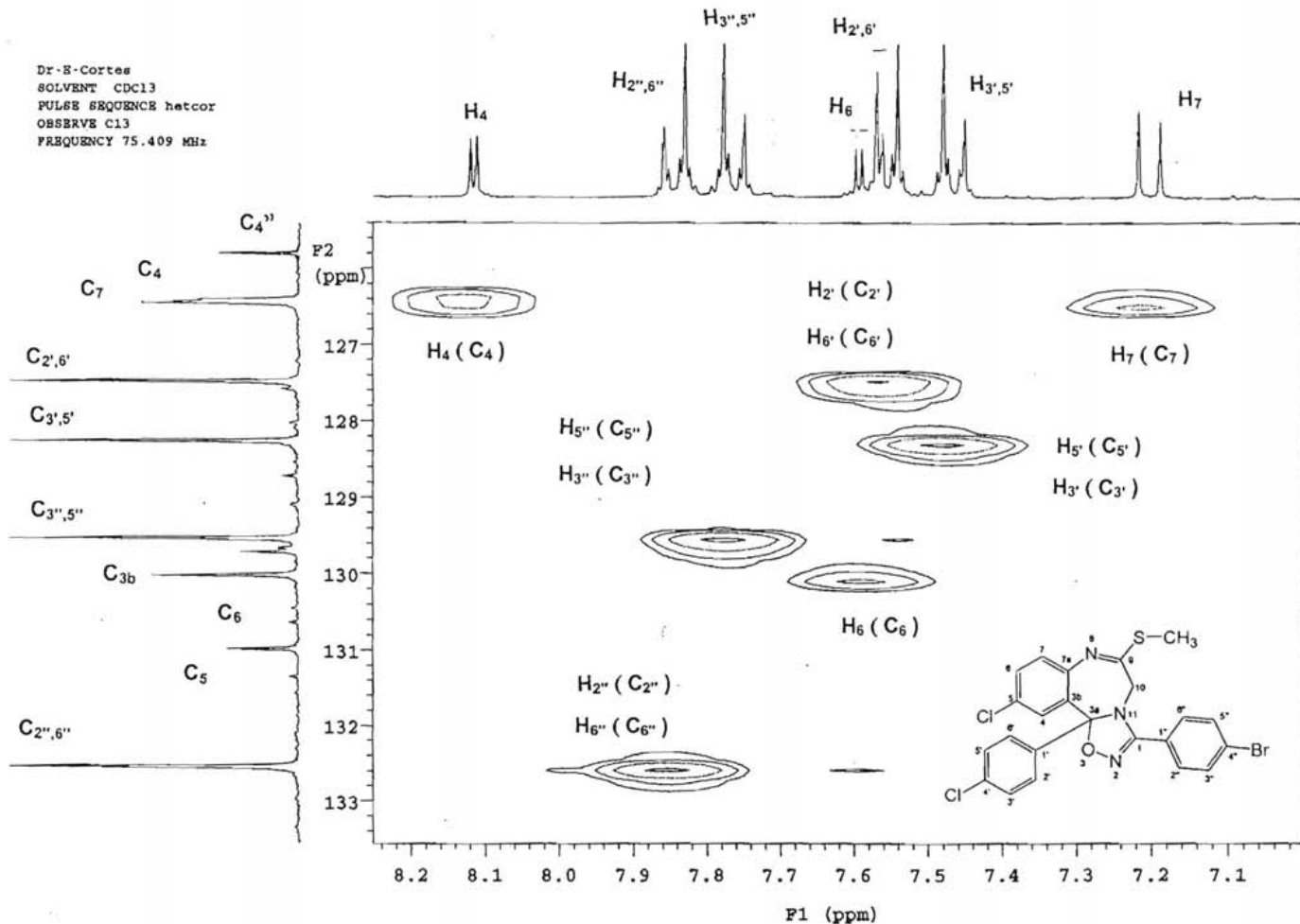
Dr. S. Cortes  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>

FREQUENCY 299.877 MHz



**Espectro 8.2.6.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(p-Bromofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

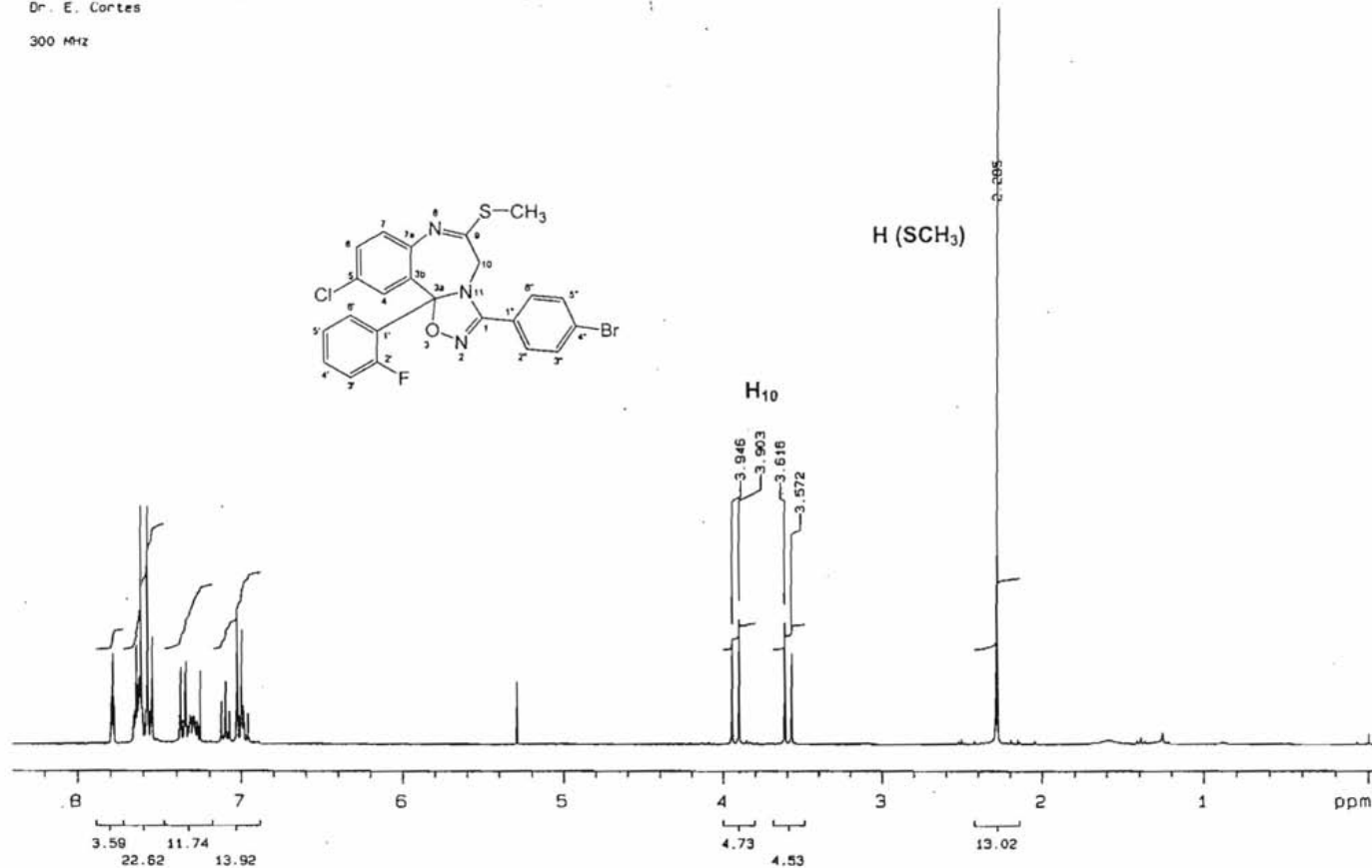
Dr. S. Cortes  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE hetcor  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.409 MHz



**Espectro 8.2.6.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**

**1-(p-Bromofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
 [1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

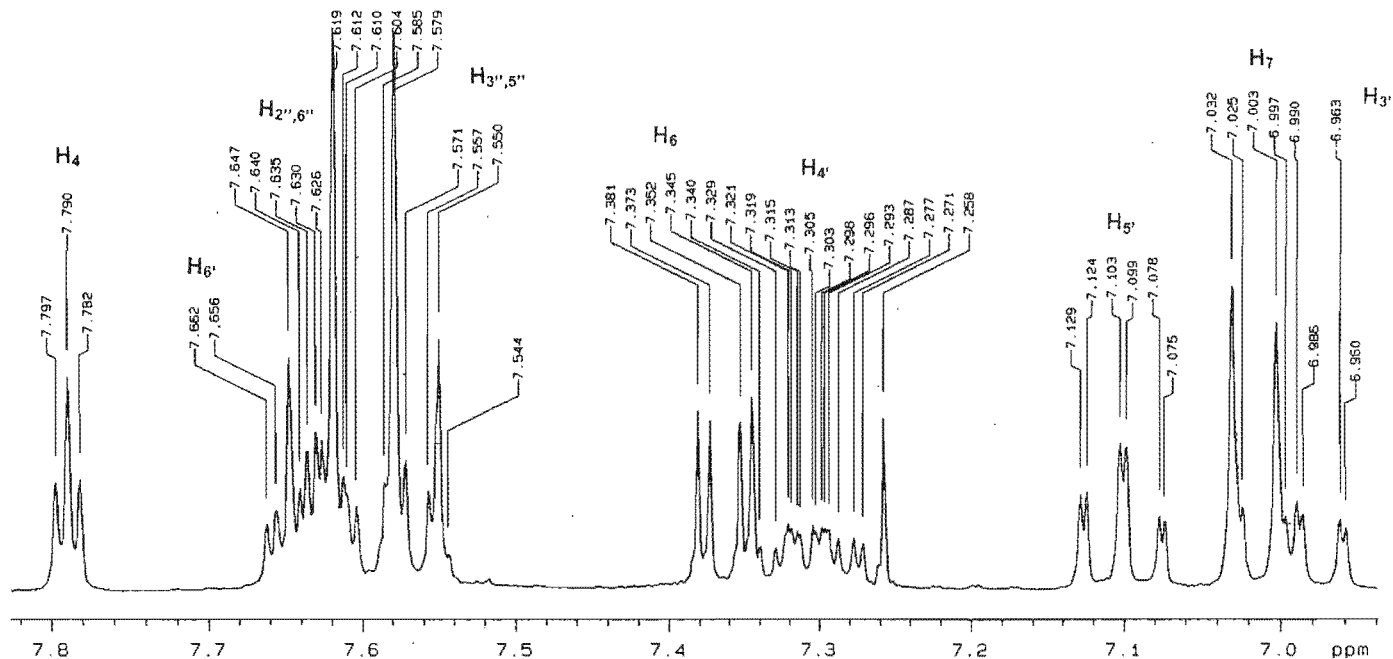
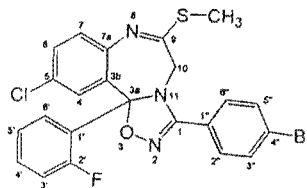




**Espectro 8.2.7.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:  
1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
Dr. E. Cortés

300 MHz

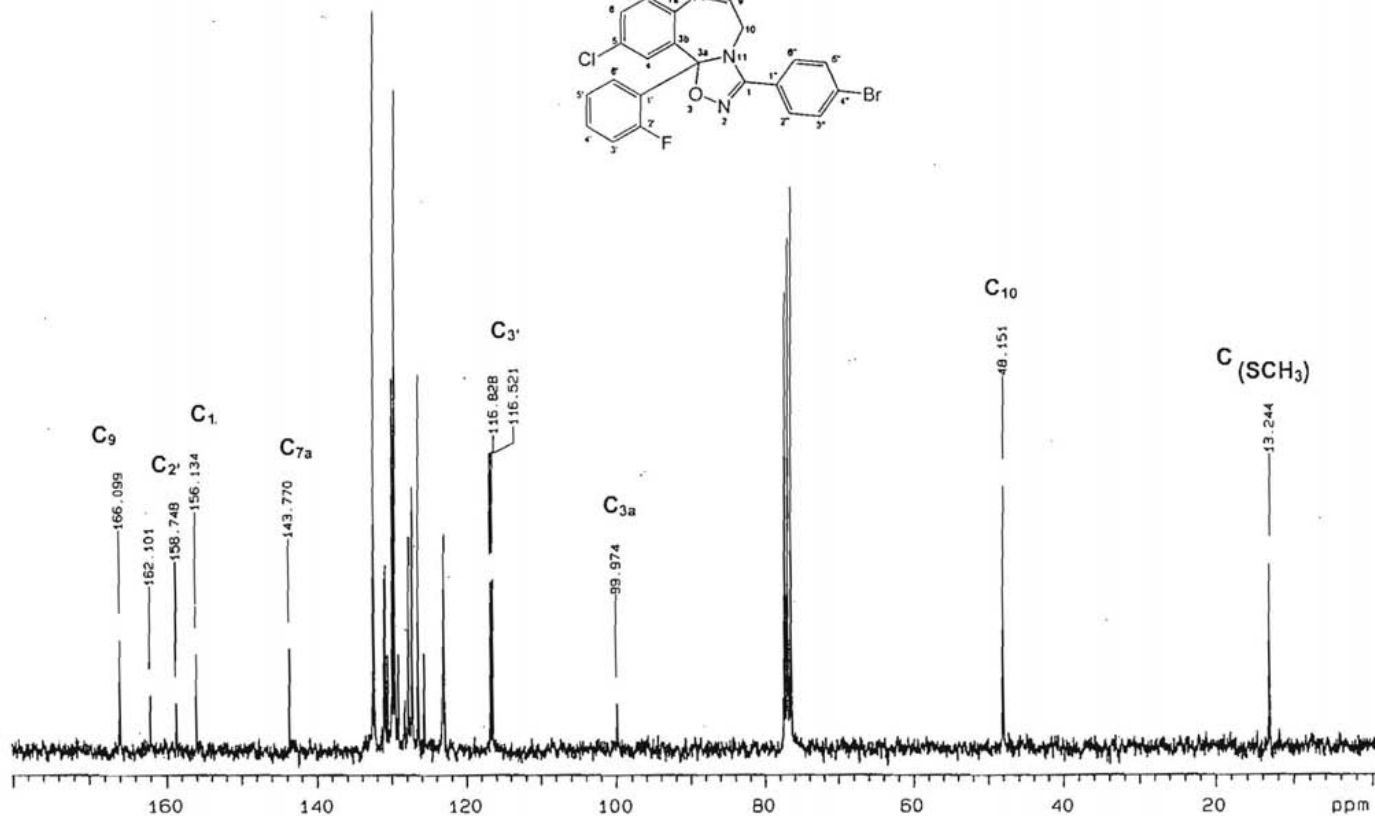
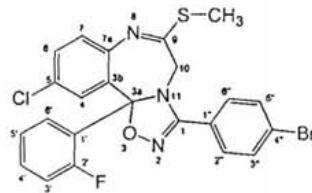


**Espectro 8.2.7.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 Mz (ampliación) en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:**

**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**

**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

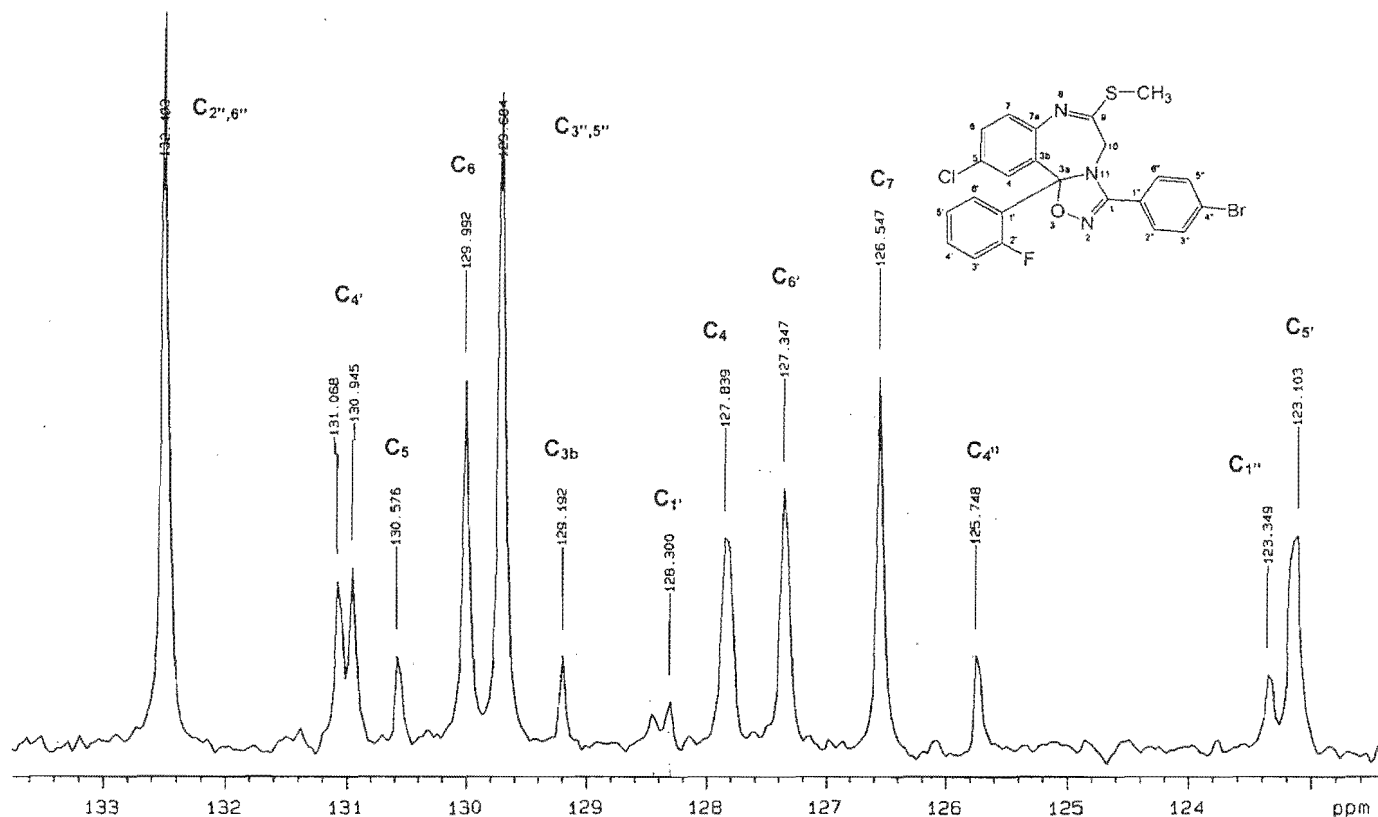
75 MHz



Espectro 8.2.7.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 Mz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto:

1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.

75 MHz



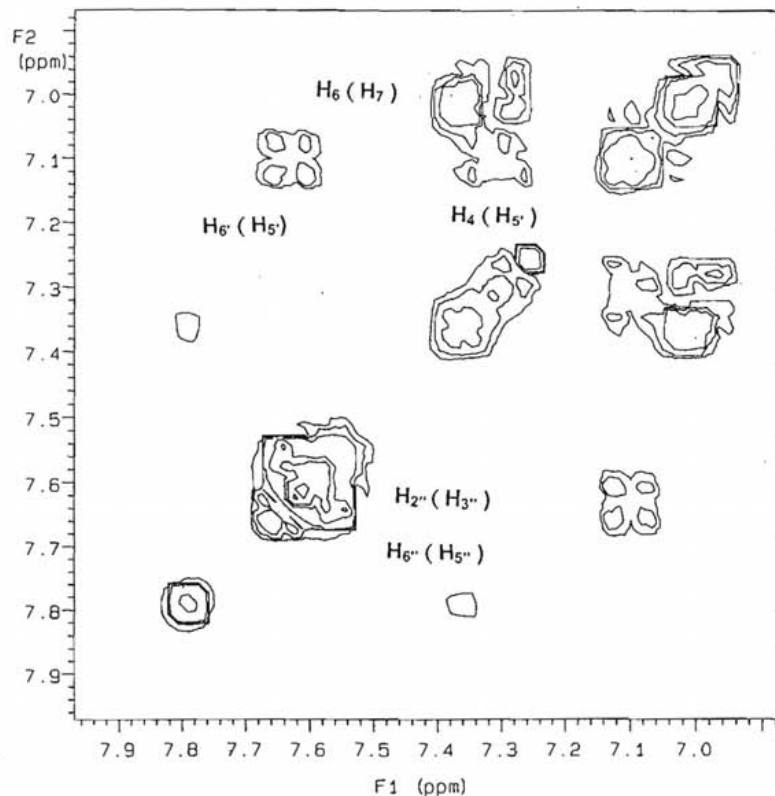
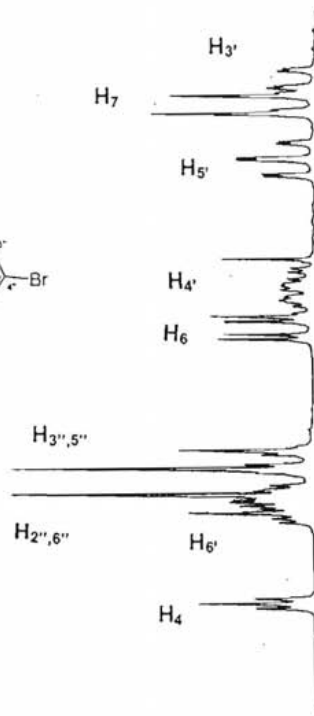
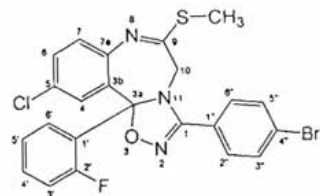
**Espectro 8.2.7.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Quimica  
Dr. E. Cortes

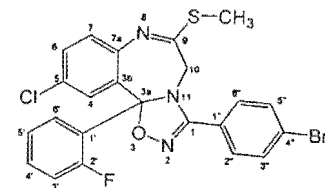
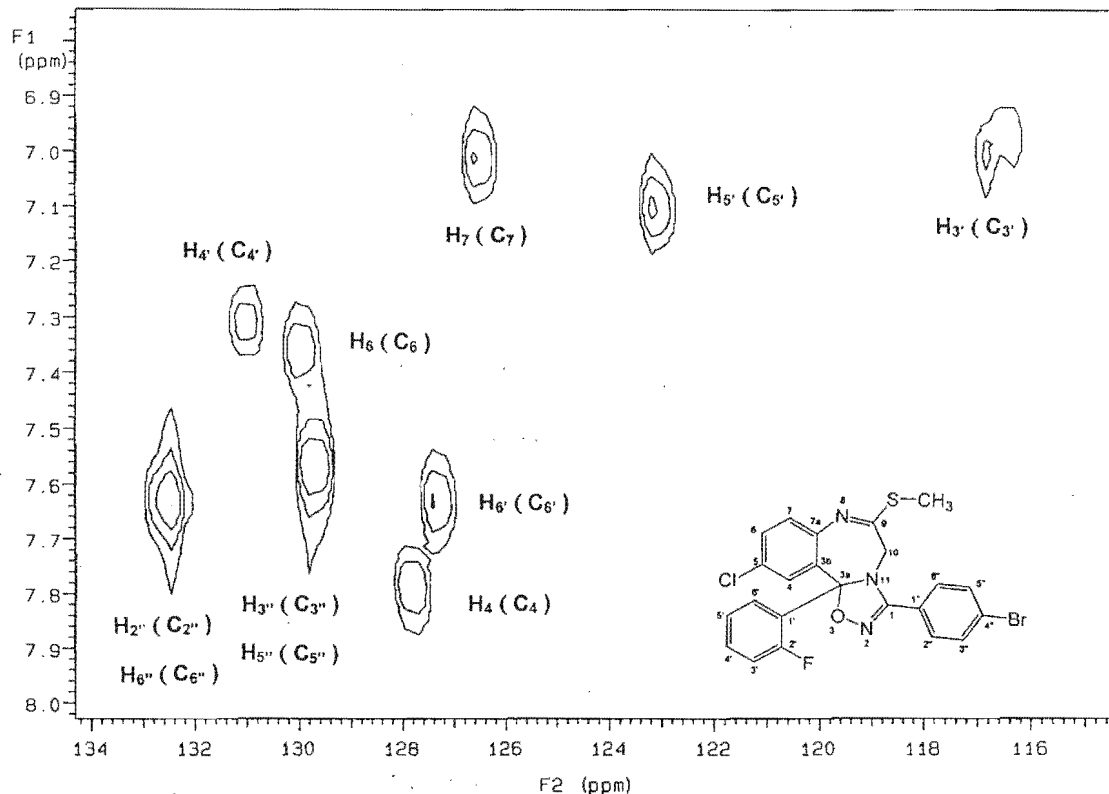
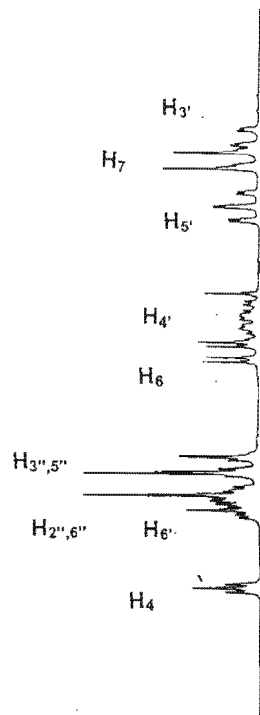
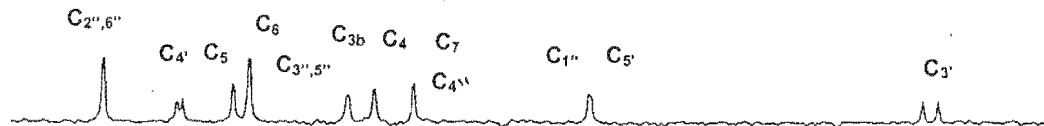
300 MHz

COSY



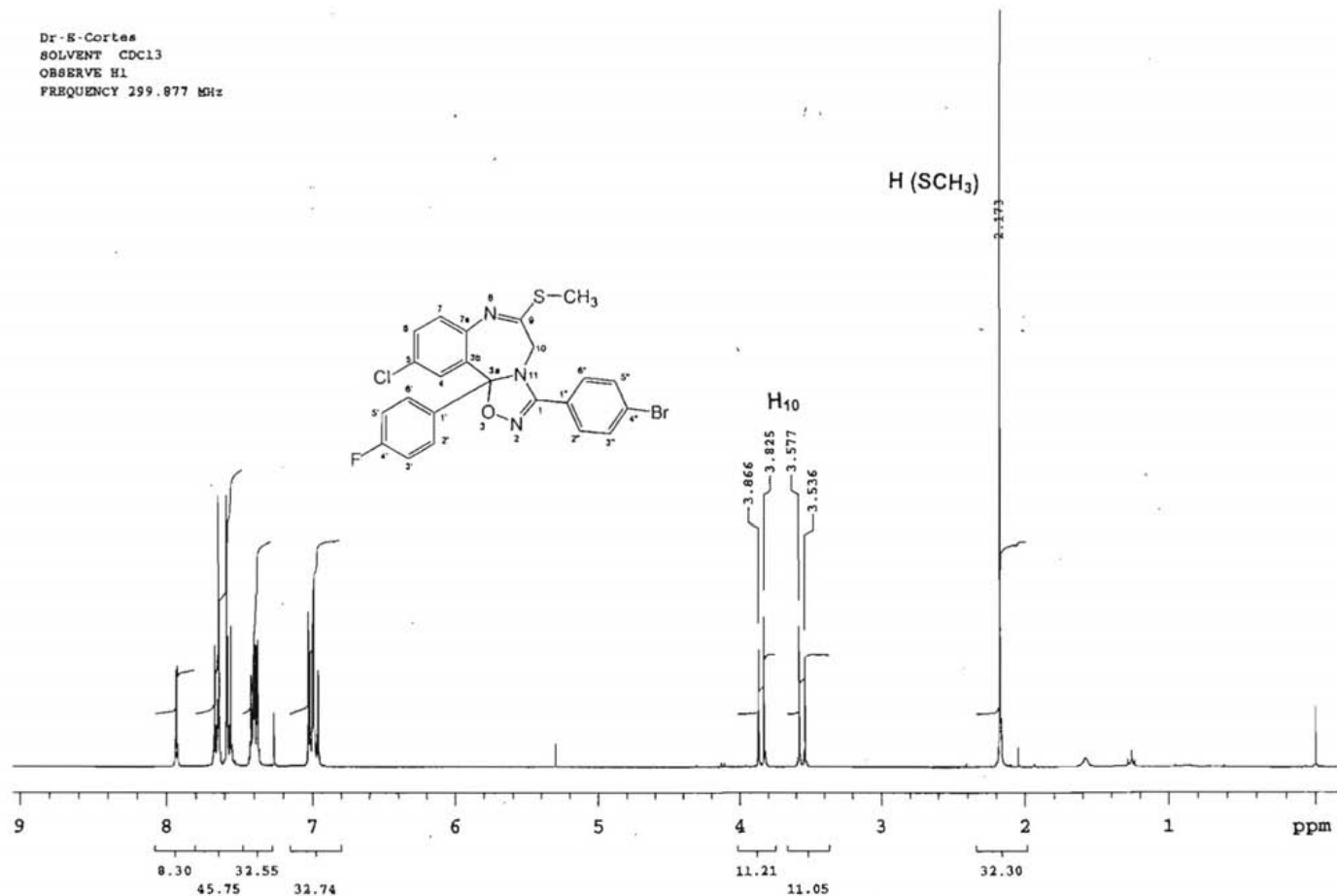
**Espectro 8.2.7.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(p-Bromofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

U.N.A.M. Instituto de Química  
 Dr. E. Cortes  
 75 MHz  
 HETCOR



**Espectro 8.2.7.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*o*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

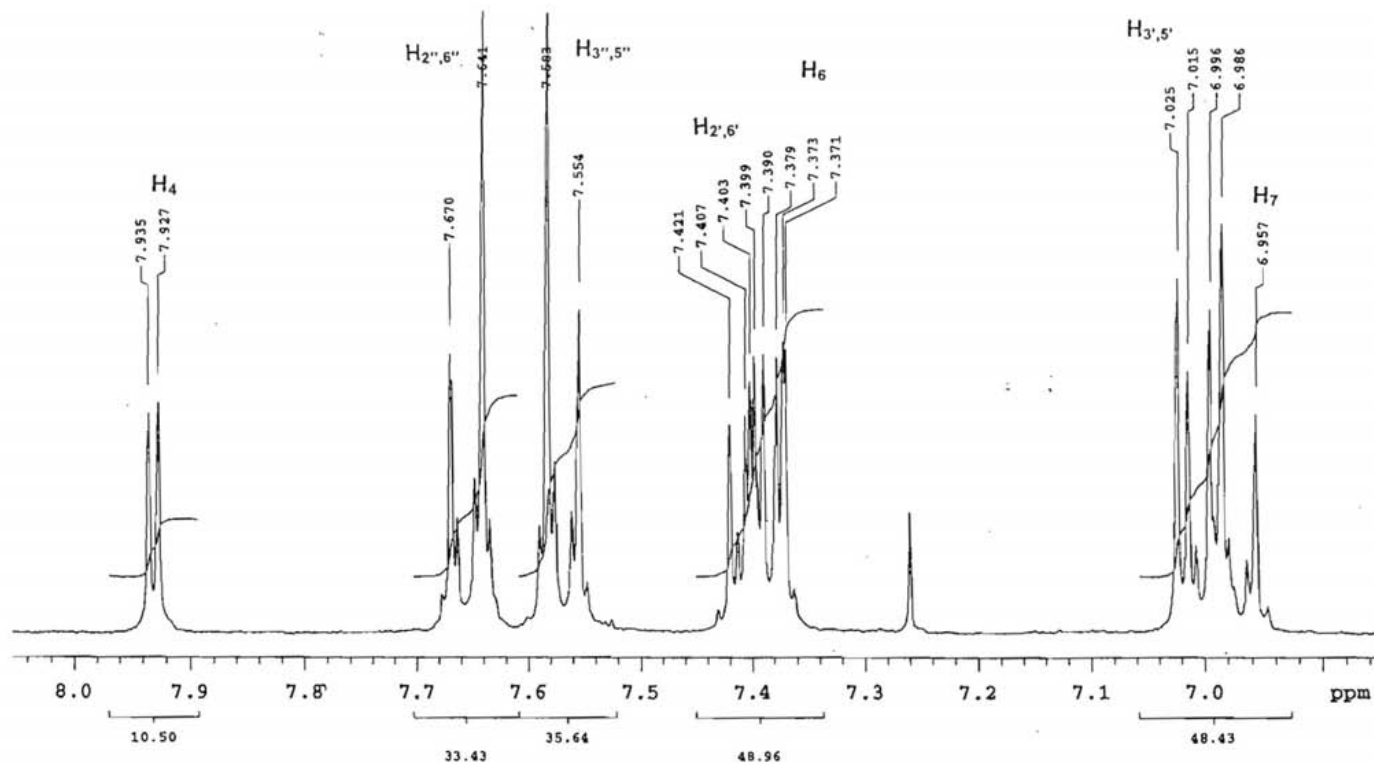
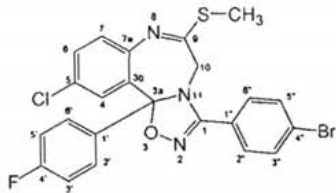
Dr-E-Cortes  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
OBSERVE H1  
FREQUENCY 299.877 MHz



**Espectro 8.2.8.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

**1-(p-Bromofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr. E. Cortes

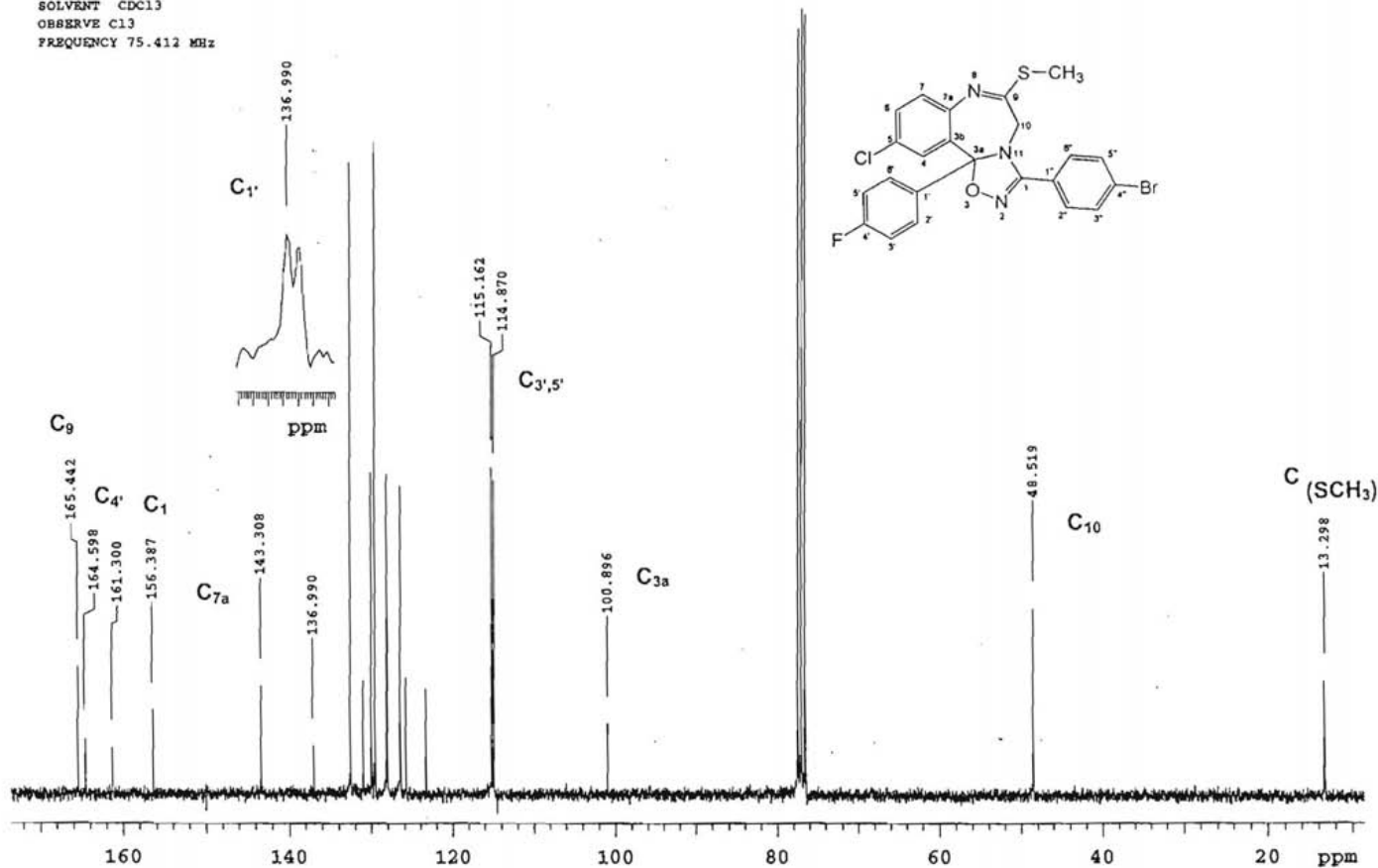


Espectro 8.2.8.2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 300 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:

1-(p-Bromofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.



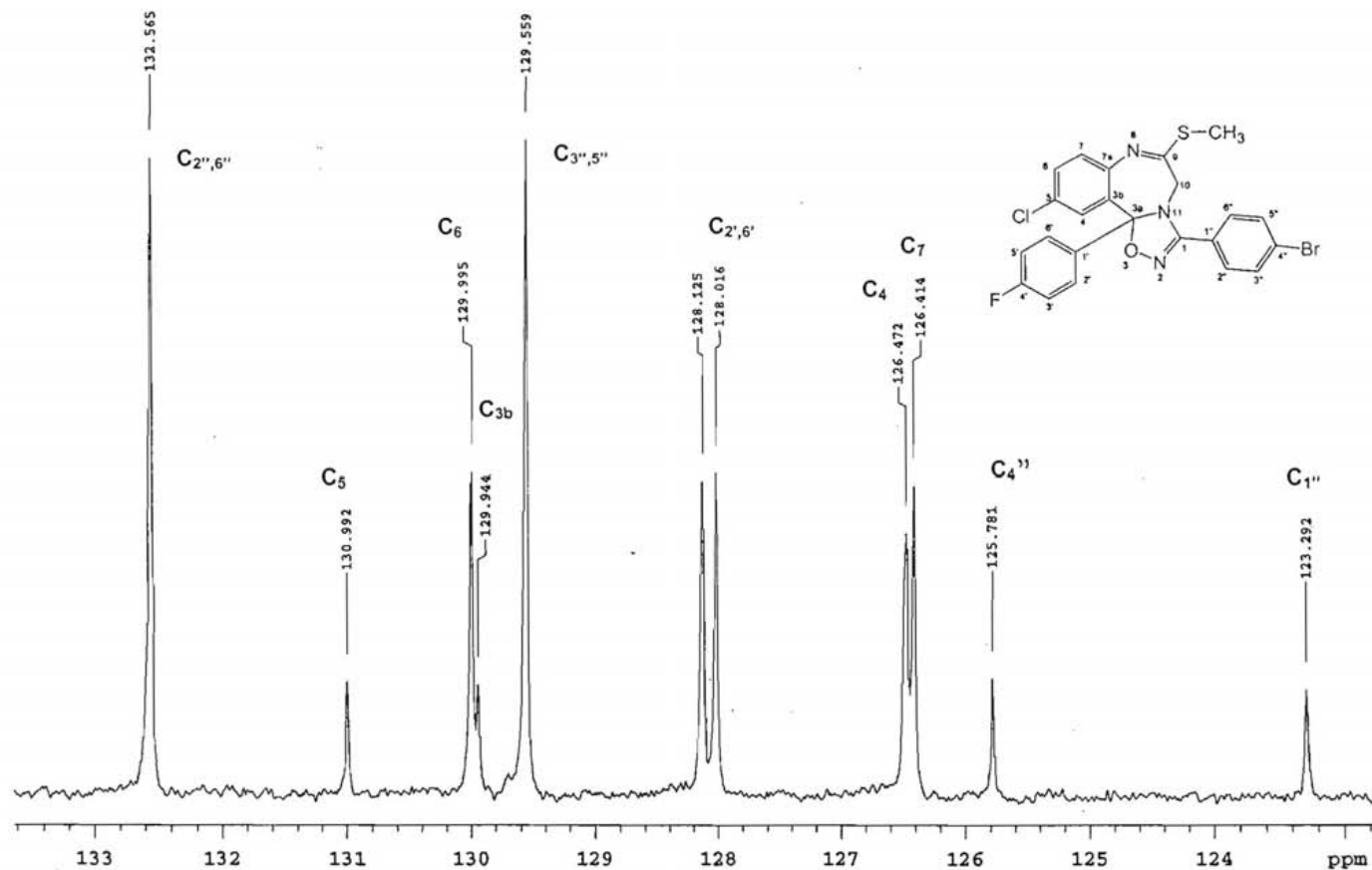
Dr. E. Cortes  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
OBSERVE C13  
FREQUENCY 75.412 MHz



Espectro 8.2.8.3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:

1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-

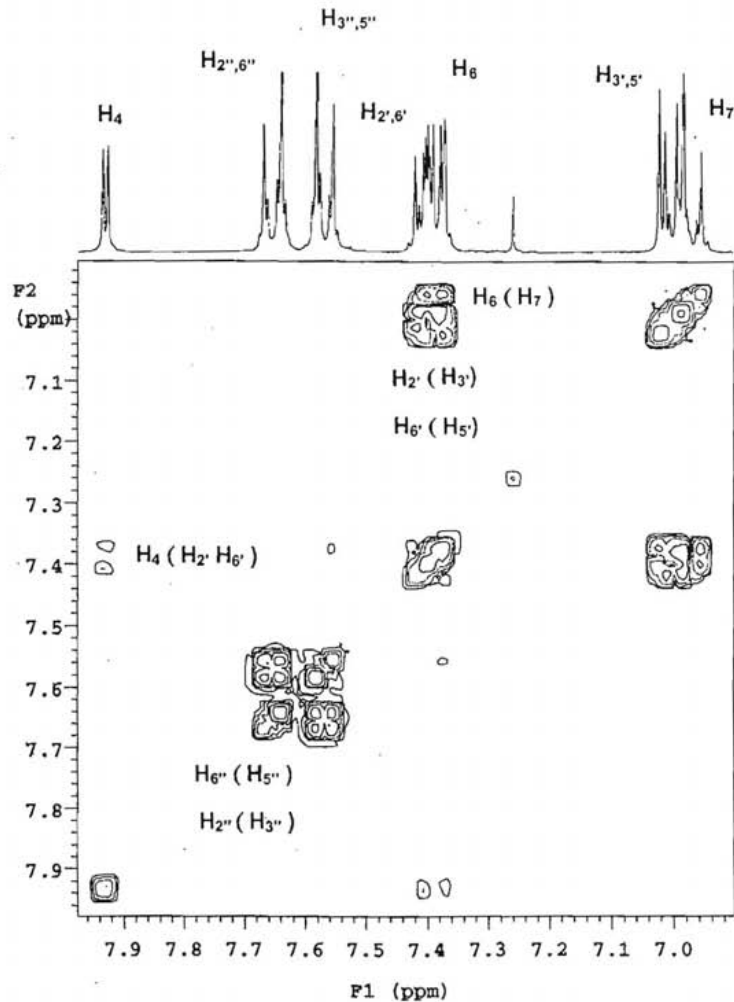
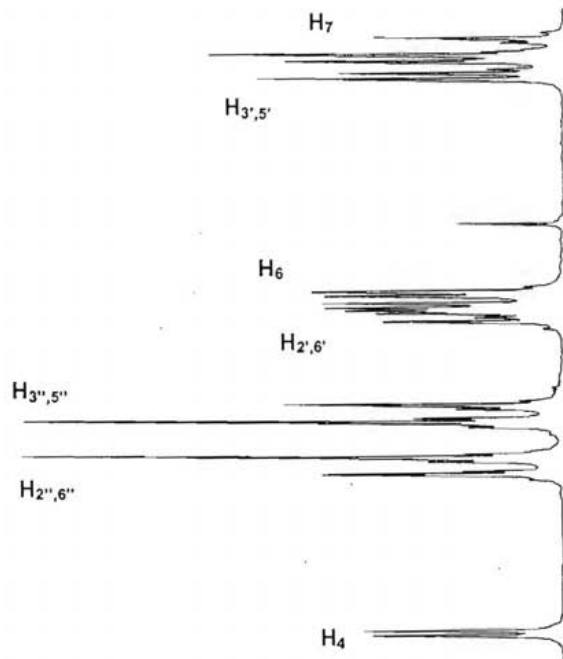
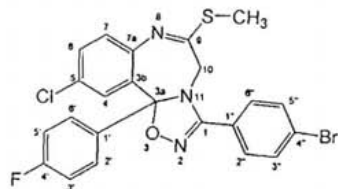
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.



**Espectro 8.2.8.4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 Mz (ampliación) en CDCl<sub>3</sub> del compuesto:**

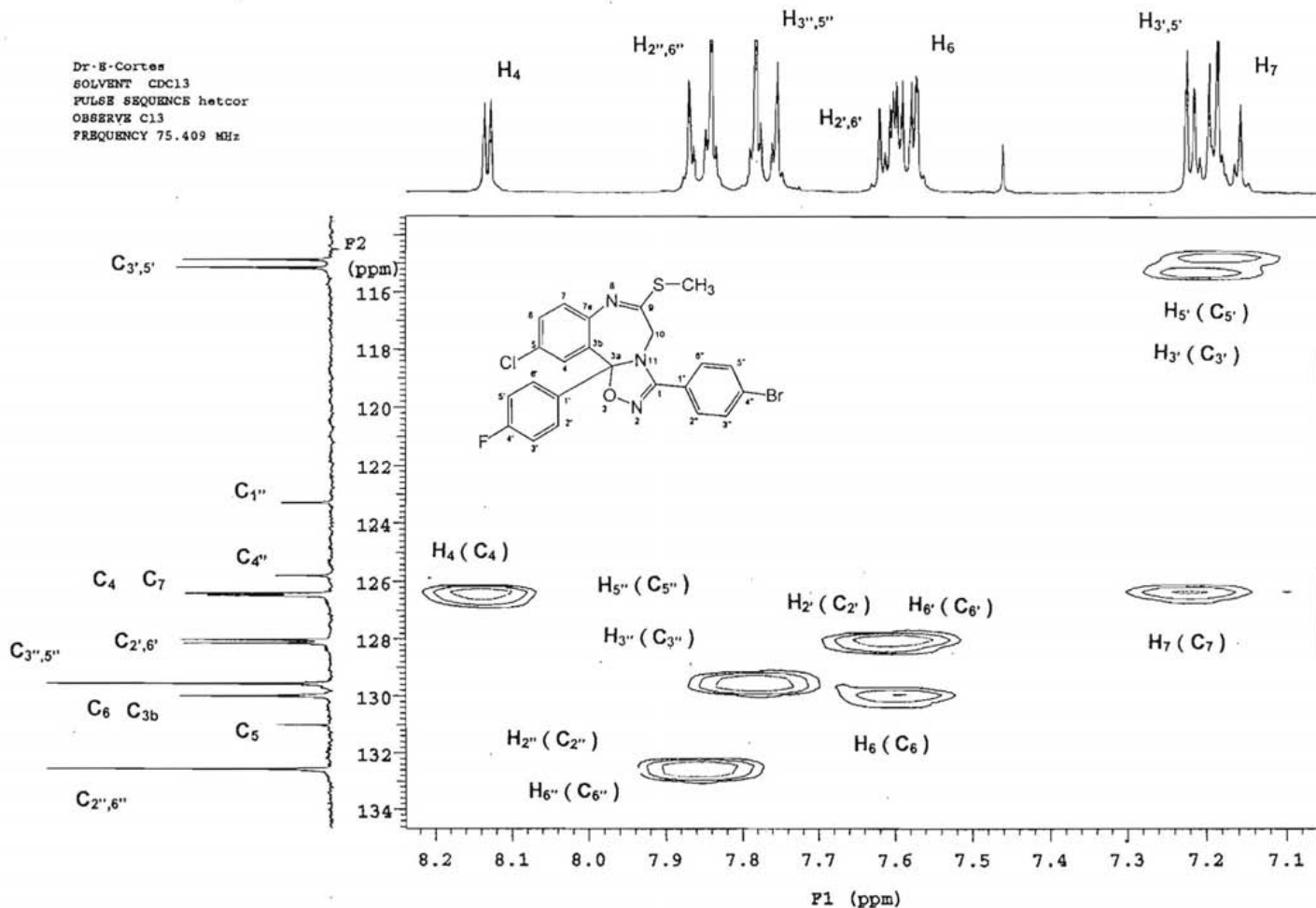
**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-  
[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-*b*]-1,4-benzodiazepinas.**

Dr. E. Cortes  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.877 MHz



**Espectro 8.2.8.5. Espectro de RMN (COSY) del compuesto:**  
**1-(p-Bromofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**1,4-oxadiazol-2,3-bi-1,4-benzodiazepinas.**

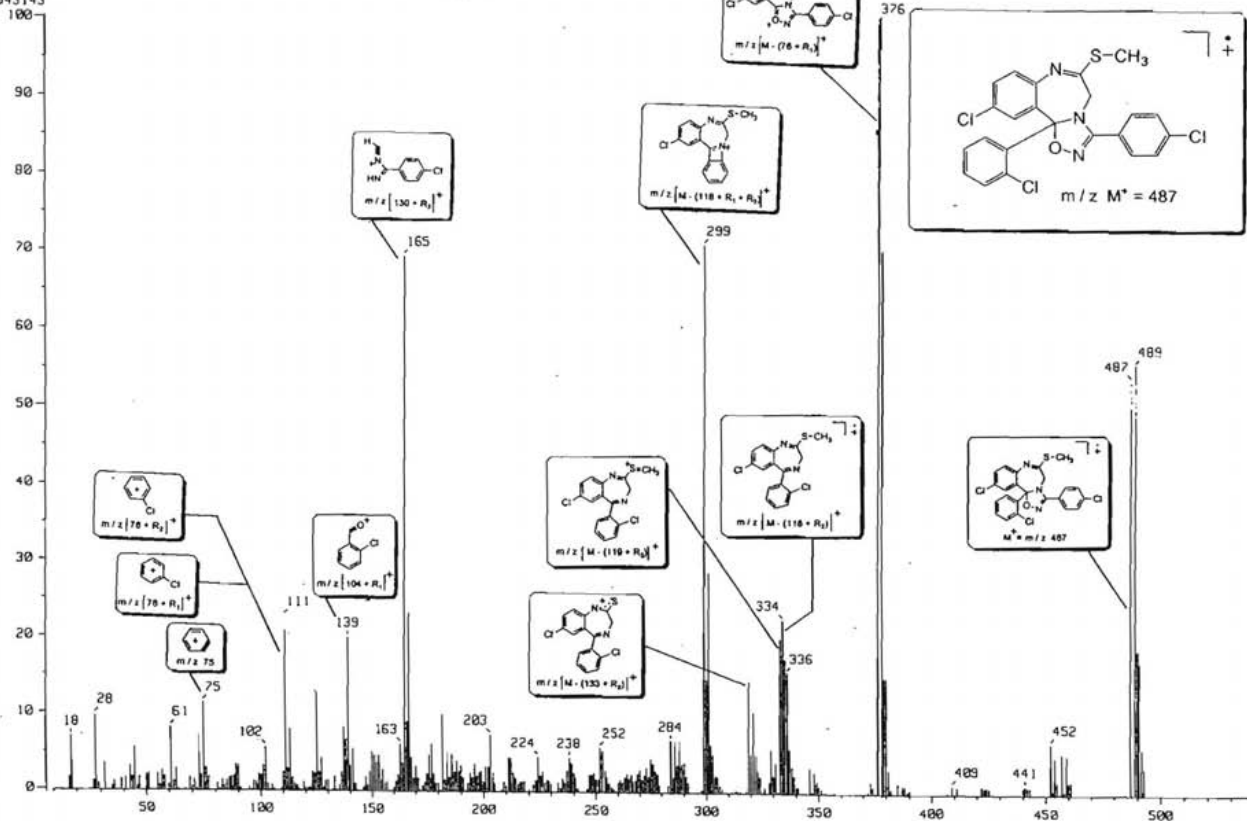
Dr. E-Cortes  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE hetcor  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.409 MHz



**Espectro 8.2.8.6. Espectro de RMN (HETCOR) del compuesto:**  
**1-(*p*-Bromofenil)-3a-(*p*-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-**  
**[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-054

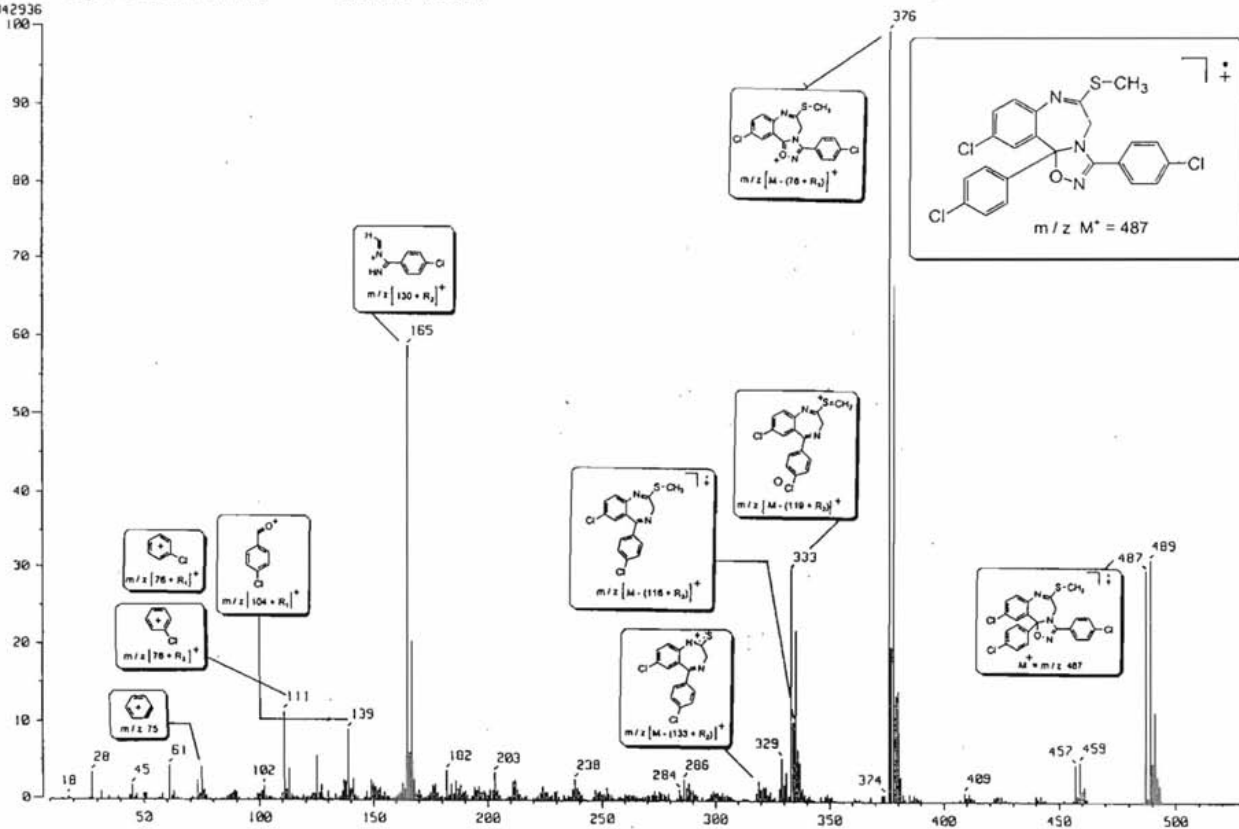
Note  
 Inlet : Direct Ion Mode : E1+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 2.35 min Scan# : (59,100)-(59,120) Temp : 256.0 deg.C  
 BP : m/z 376.0000 Int. : 175.27  
 Output m/z range : 9.4955 to 538.8724 Cut Level : 0.00 %  
 1843143



**Espectro 8.3.1. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Clorofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-045

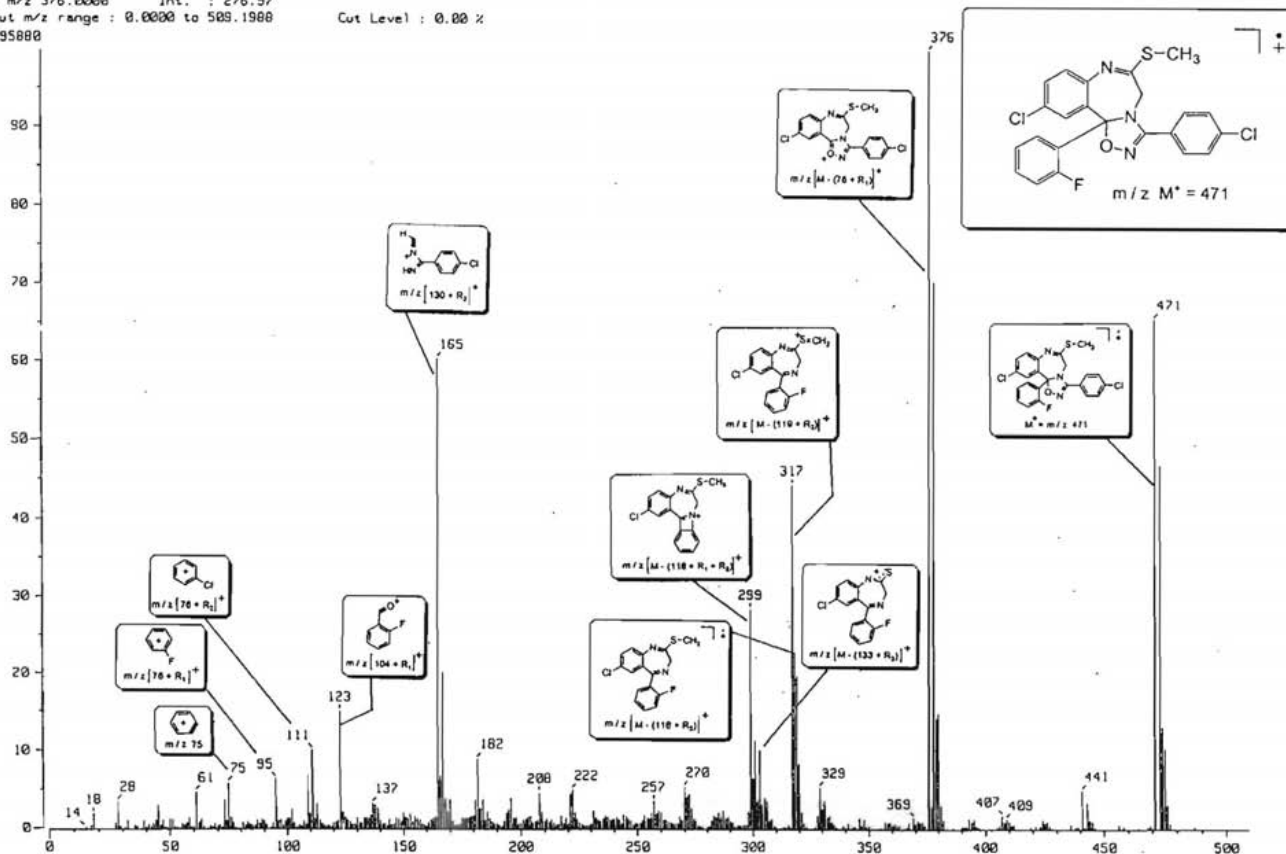
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : [E+]  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 1.30 min Scan# : (27,62)-(27,36) Temp : 182,3 deg.C  
BP : m/z 376.0000 Int. : 508.07  
Output m/z range : 9.4955 to 531.7507 Cut Level : 0.00 %  
5342936



**Espectro 8.3.2. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Clorofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-henzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-867

Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (HF-Linear)  
RT : 1.78 min Scan# : (52,68)-(52,55) Temp : 247.0 deg.C  
BP : m/z 376.0000 Int. : 276.97  
Output m/z range : 0.0000 to 509.1988 Cut Level : 0.00 %  
2895888



**Espectro 8.3.3. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Clorofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-035

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

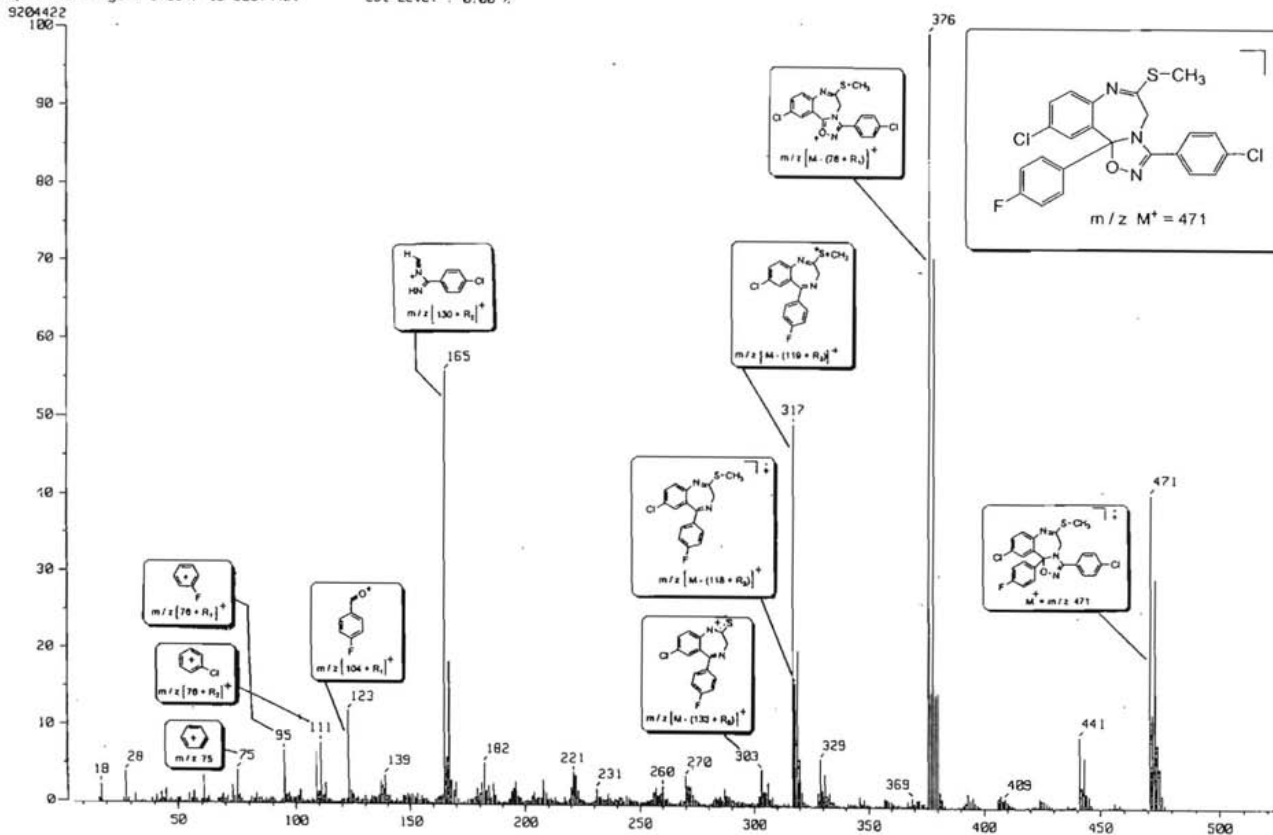
RT : 1.36 min Scan# : (42,58)

Temp : 223.3 deg.C

BP : m/z 376.0000 Int. : 877.80

Output m/z range : 5.9347 to 523.4421

Cut Level : 0.00 %



**Espectro 8.3.4. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Chlorofenil)-  
3a-(p-fluorofenil)-5-chloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-  
benzodiazepinas.**



[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortez-Eduardo-032

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 1.57 min

Scan# : (42,64)-(41,49)

Temp : 195.1 deg.C

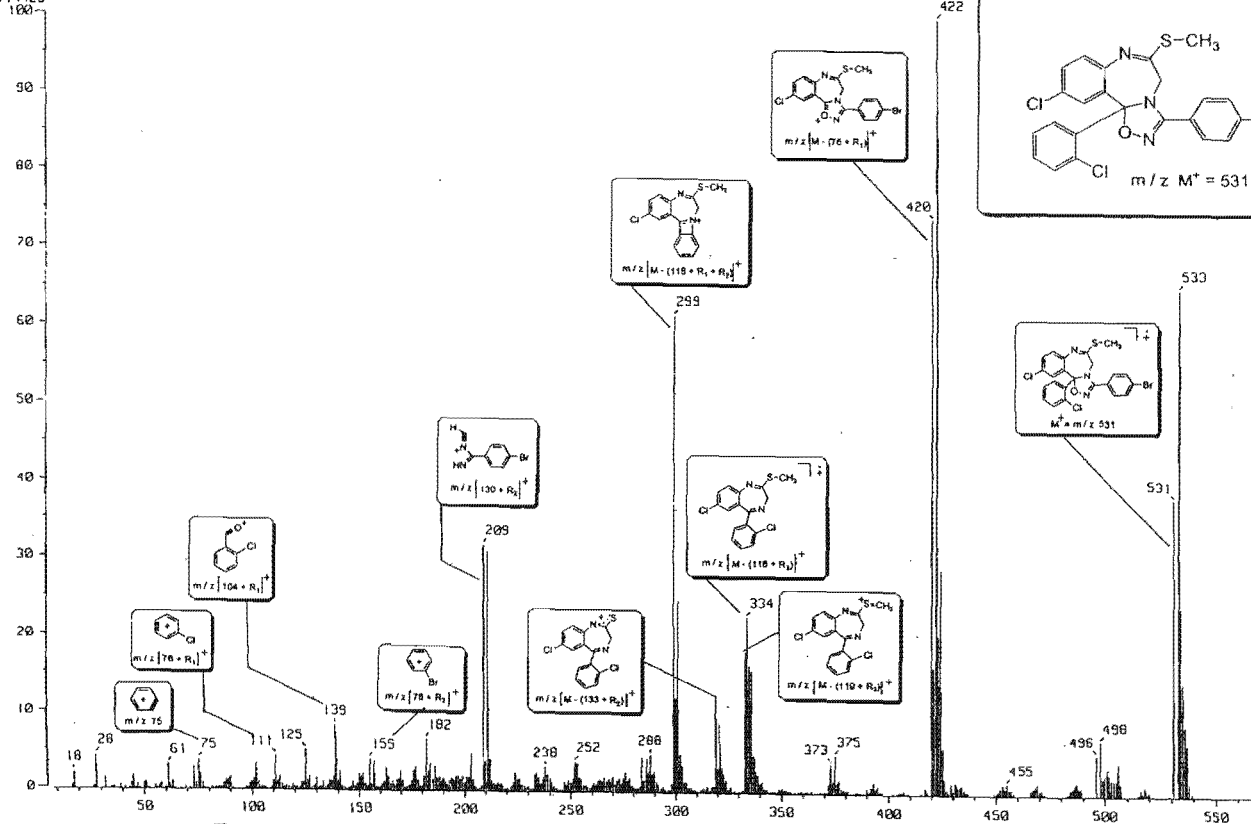
BP : m/z 422.0000

Int. : 392.38

Output m/z range : 8.3086 to 568.5460

Cut Level : 0.00 %

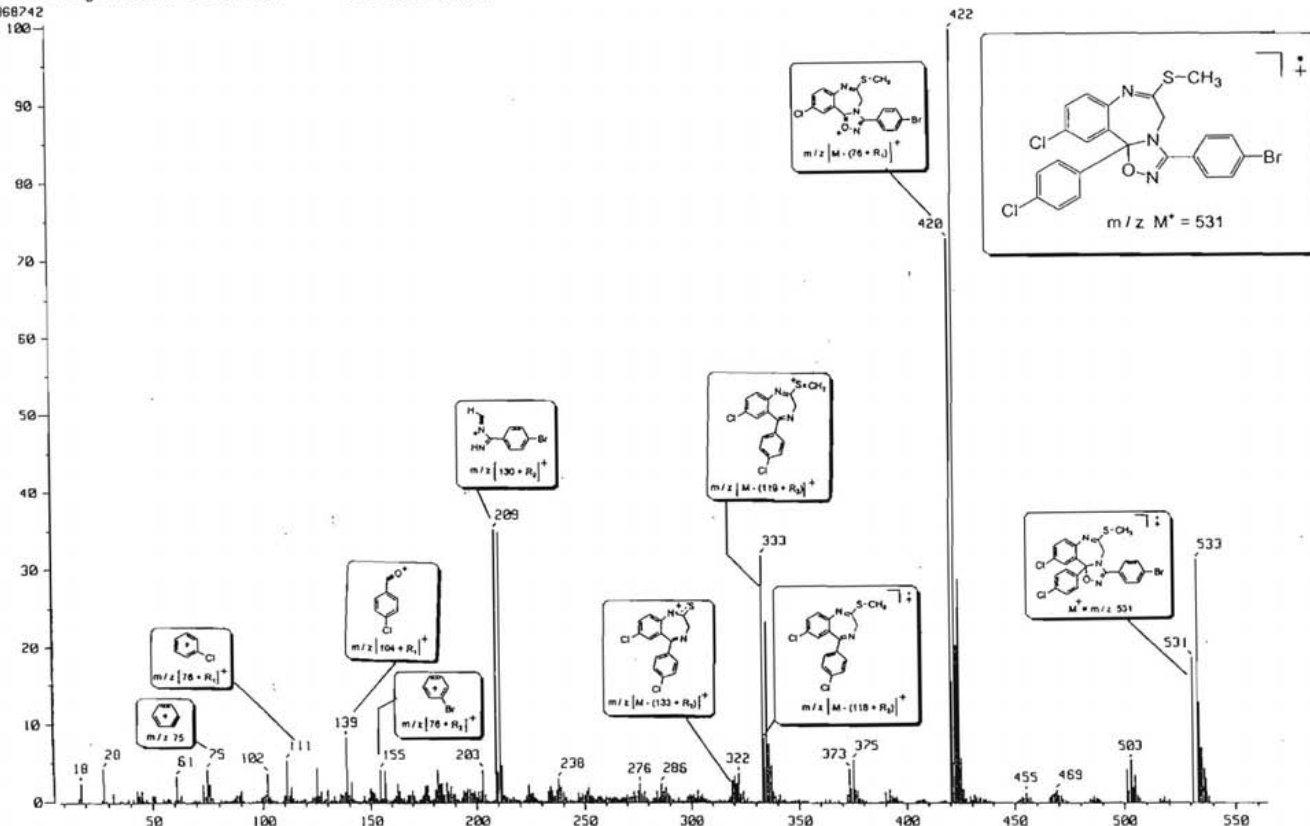
4114429



**Espectro 8.3.5. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Bromofenil)-3a-(o-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-034

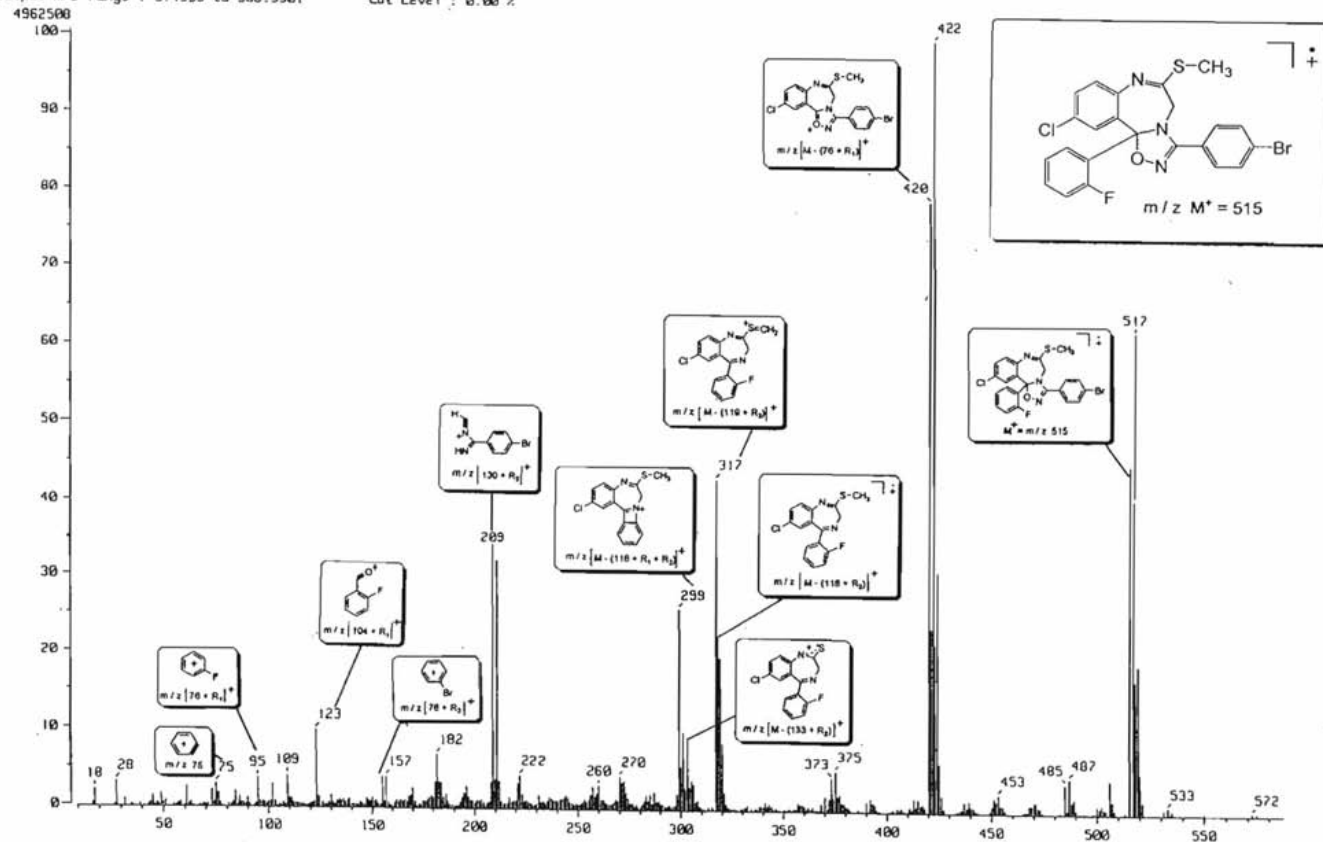
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (M-Linear)  
RT : 1.39 min Scan# : (38,57) Temp : 186.3 deg.C  
BP : m/z 422.0000 Int. : 565.95  
Output m/z range : 0.3086 to 563.7982 Cut Level : 0.00 %  
5968742



**Espectro 8.3.6. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Bromofenil)-3a-(p-clorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-031

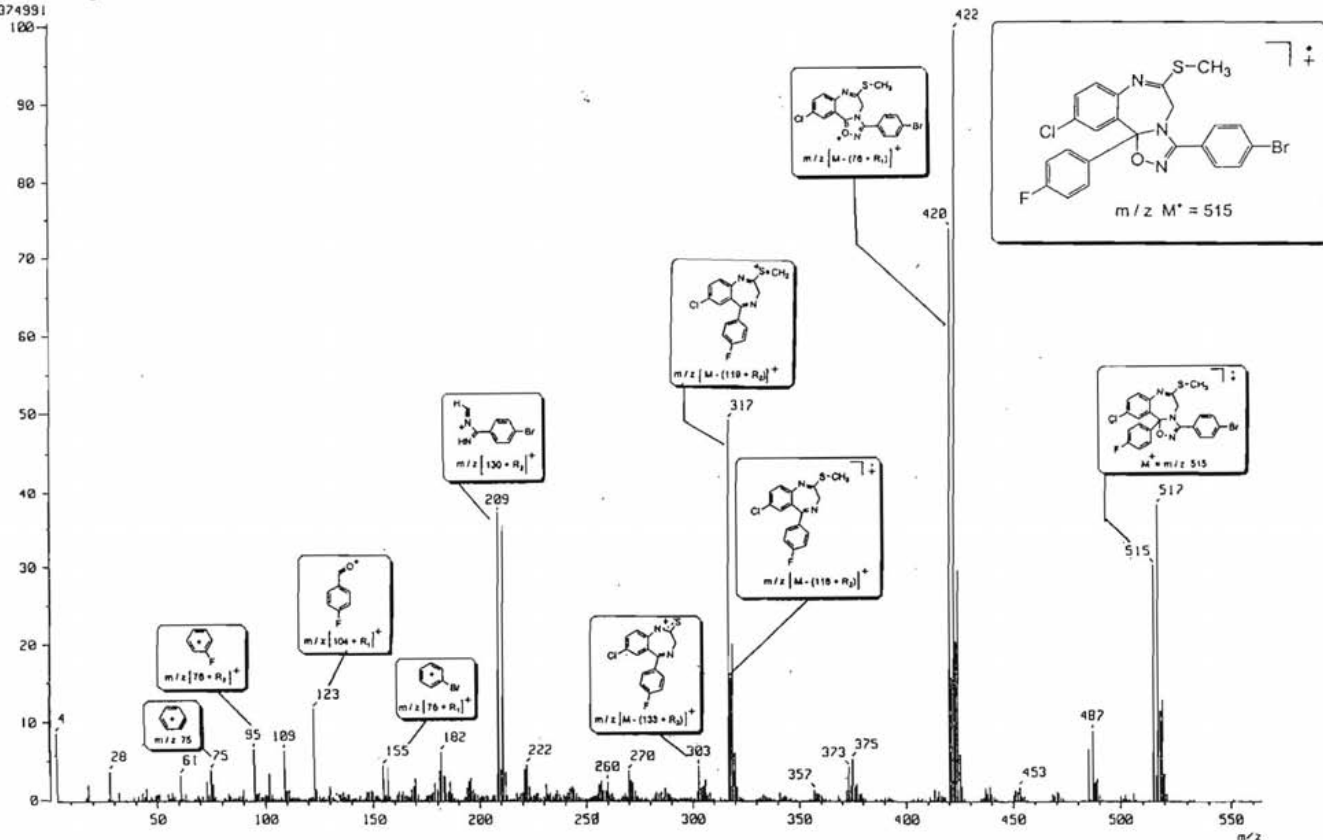
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 1.54 min Scan# : (41,64)-(41,48) Temp : 170.8 deg.C  
BP : m/z 422.0000 Int. : 470.54  
Output m/z range : 9.4955 to 586.3501 Cut Level : 0.00 %



**Espectro 8.3.7. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Bromofenil)-3a-(o-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

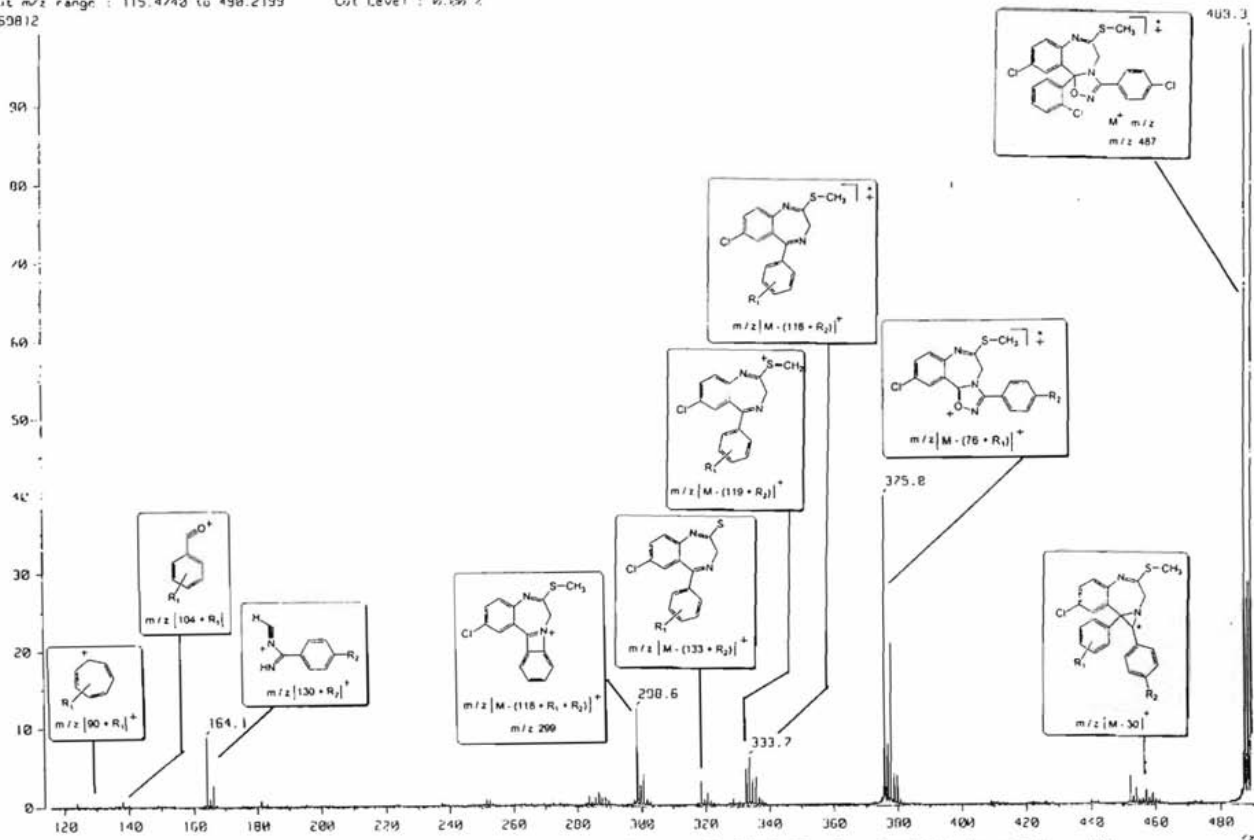
[ Mass Spectrum ]  
 Data : Ur-Cortes-Eduardo-633

Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
 RT : 1.60 min Scan# : (48,61) Temp : 217.2 deg.C  
 BP : m/z 422,0000 Int. : 699.29  
 Output m/z range : 3.5608 to 563.7982 Cut Level : 0.00 %  
 7374991



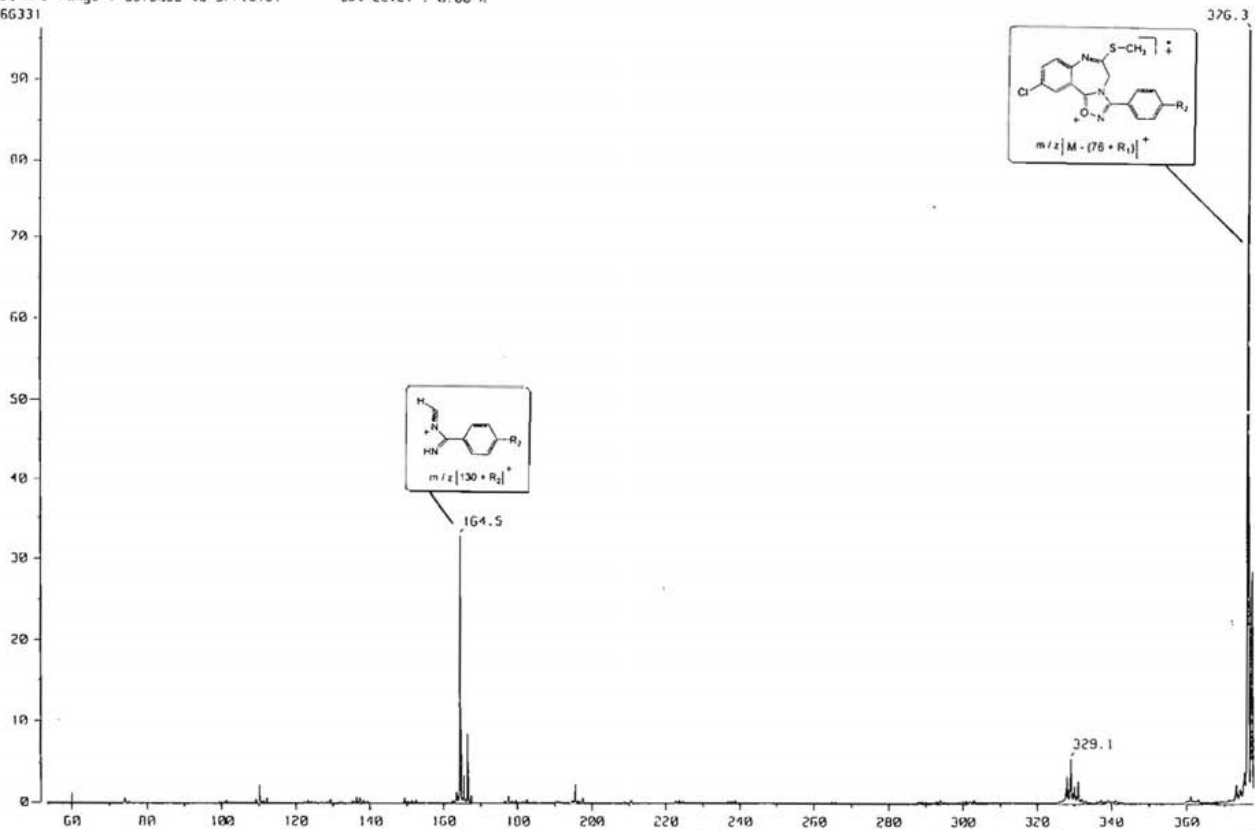
**Espectro 8.3.8. Espectro de Masas por IE del compuesto: 1-(p-Bromofenil)-3a-(p-fluorofenil)-5-cloro-9-tiometil-10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepinas.**

I Mass Spectrum )  
 Date : 2011-04-26 11:44  
 Sample: FD-VIII-1c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Inj Mode : CI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 487.94, 1st IFR, FC: 0.98kV)  
 RT : 8.42 min Scan# : (2,6) Temp : 101.7 deg.C  
 BP : m/z 489.2686 Int. : 24.40  
 Output m/z range : 115.4743 to 498.2199 Cut Level : 0.50 %  
 1269812



Espectro 8.4.1.1. Experimento CID del: 1-[p-clorofenil]-3a-[o-clorofenil]-5-cloro-9-tiometil-  
 10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. El cual comprende al  
 Ión Molecular.

( Mass Spectrum )  
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-107  
 Sample: FO-VIII-1c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 376.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 RT : 1.94 min Scan# : (13,17)  
 BP : m/z 376.2500 Int. : 95.36 Temp : 00.6 deg.C  
 Output m/z range : 53.3039 to 377.8131 Cut Level : 0.00 %  
 4056331

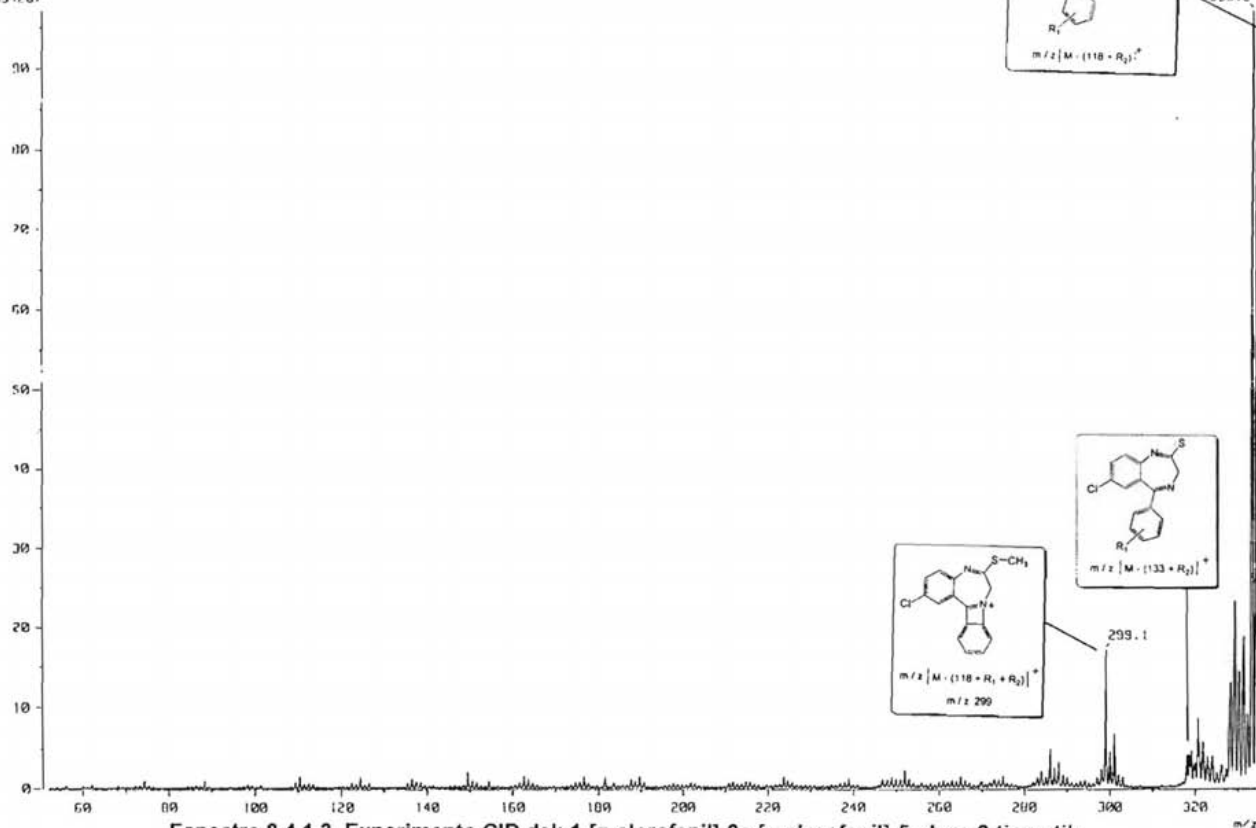


Espectro 8.4.1.2. Experimento CID del: 1-[p-clorofenil]-3a-[o-clorofenil]-5-cloro-9-tiometil-

10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. El cual comprende al

ión de  $m/z [M - (76 + R_1)]^+$ .

( Mass Spectrum )  
 Data : Dr-Cortez-Eduardo-118  
 Sample: PD-VIII-1c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 334.00), 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 RT : 8.36 min Scan# : (2,6) Temp : 62.4 deg.C  
 BP : m/z 333.2300 Int. : 6.96  
 Output m/z range : 52.1002 to 334.5015 Cut Level : 0.00 %  
 354207



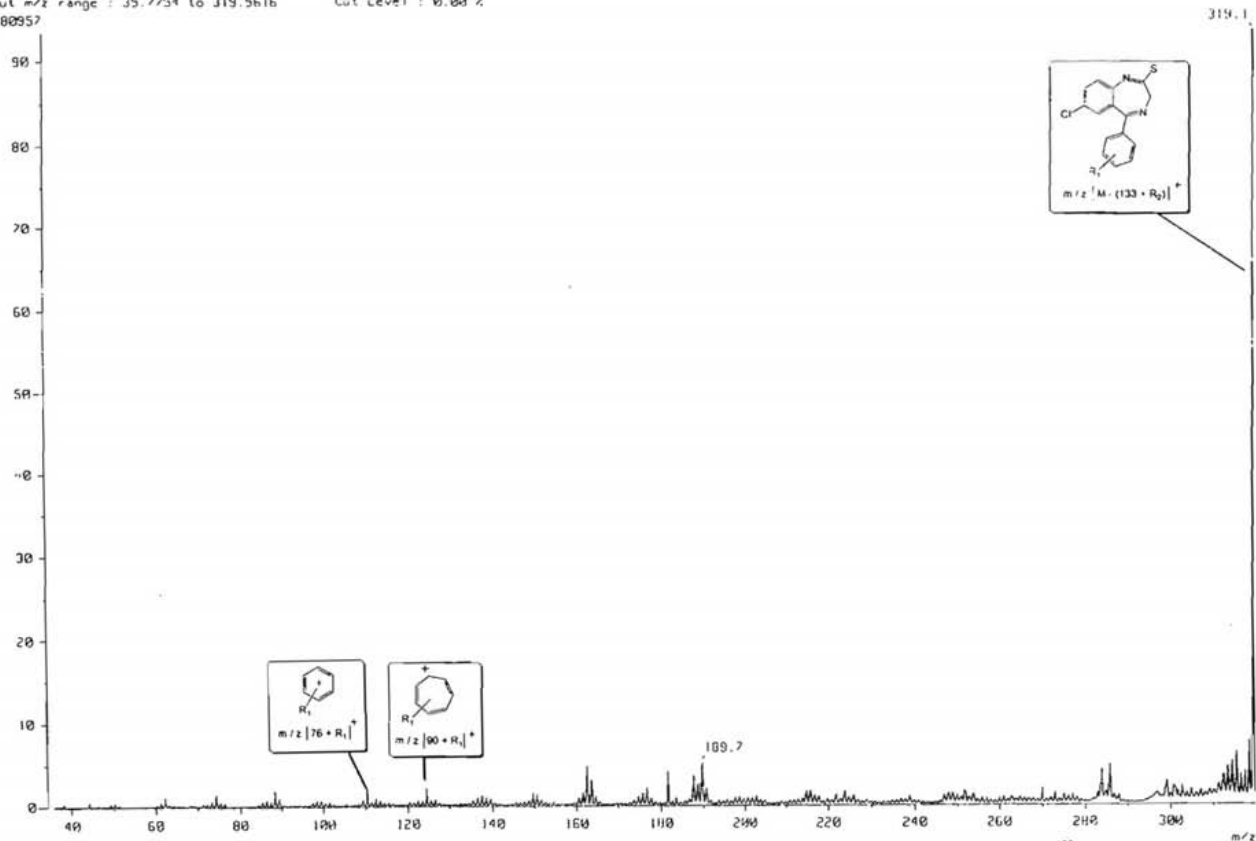
**Espectro 8.4.1.3. Experimento CID del: 1-[p-clorofenil]-3a-[o-clorofenil]-5-cloro-9-tiometil-**

**10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. El cual comprende al**

**lón de  $m/z [M - (118 + R_1)]^+$ .**

1 Mass Spectrum 1  
 Data : Dr-Cortes-Louanna 110  
 Sample: FO-VIII-1c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : E1+  
 Spectrum Type : Product (m/z 316.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 R1 : 2.09 min Scan# : (16,21) Temp : 23.6 (ing.C)  
 BP : m/z 319.1106 Int. : 32.92  
 Output m/z range : 35.7254 to 319.5616 Cut Level : 0.00 %

188057



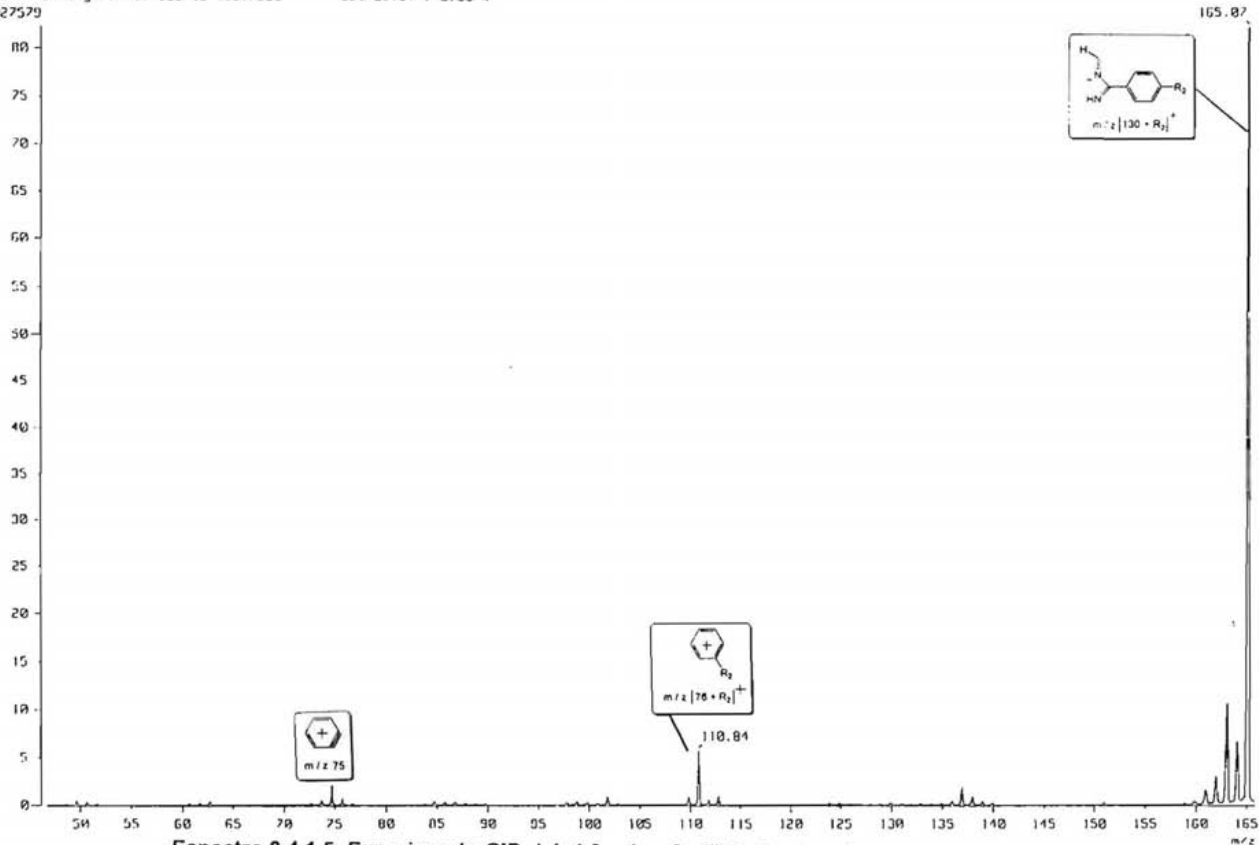
Espectro 8.4.1.4. Experimento CID del: 1-[p-clorofenil]-3a-[o-clorofenil]-5-cloro-9-tiometil-

10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. El cual comprende al

ión de  $m/z [M - (133 + R_2)]^+$ .



( Mass Spectrum )  
 Data : Dr-Cortes-Eduardo-184  
 Sample: FO-VIII-1c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 165.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 RT : 1.94 min Scan# : (14,16) Temp : 00.5 deg.C  
 BP : m/z 165.0733 Int. : 39.67  
 Output m/z range : 46.7026 to 165.7956 Cut Level : 0.00 %  
 1027579



Espectro 8.4.1.5. Experimento CID del: 1-[p-clorofenil]-3a-[o-clorofenil]-5-cloro-9-tiometil-

10,3a-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-b]-1,4-benzodiazepina. El cual comprende al

ión de  $m/z$  [ M - ( 130 +  $R_2$  ) ]<sup>+</sup>.