

87  
Zej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Síntesis y Espectrometría de Masas  
De Los Derivados 5 - [ (o -, p -) - R - Tiofenil ] -  
1H-Benzimidazol-2-il -Metil Ester Del Acido Carbámico**

**Tesis Que Para Obtener El Título De  
Ingeniero Químico**

**Presenta  
Rafael Sosa Mendoza**

**México, D.F.**

**Marzo** 



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

**1999**

  
**TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN**

272803



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

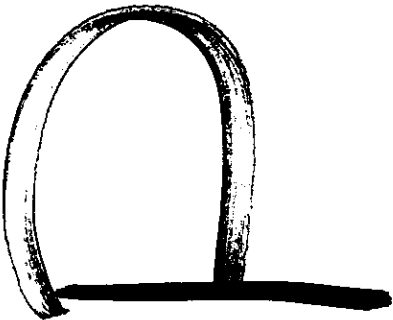
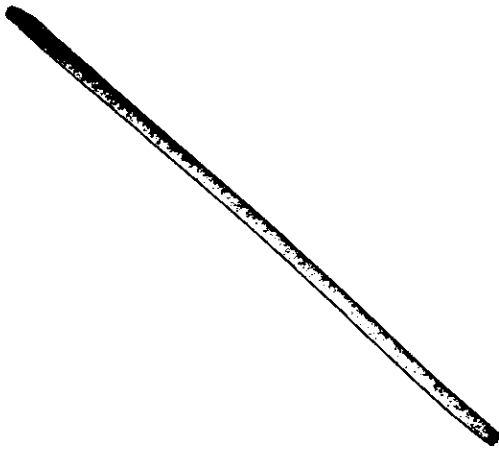
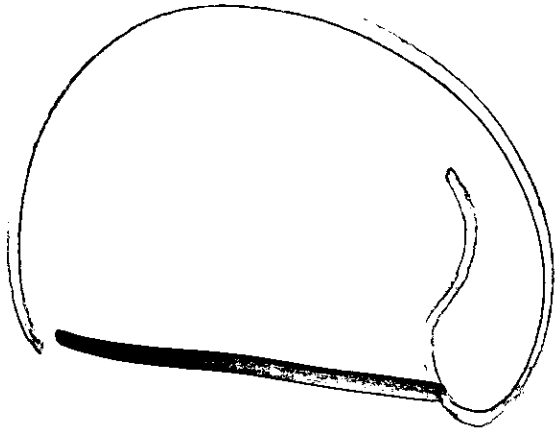


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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



## **Jurado Asignado**

<b>Presidente</b>	<b>Profa. Guerrero Gutierrez Blanca</b>
<b>Vocal</b>	<b>Prof. Cortés Cortés Eduardo</b>
<b>Secretario</b>	<b>Prof. Hernández Ortega Simón</b>
<b>1er. Suplente</b>	<b>Prof. Cruz Gómez Modesto Javier</b>
<b>2 do. Suplente</b>	<b>Profa. Domínguez Martínez Rosa María</b>

**Sitio donde se desarrolló el tema :**

**Lab. 1-2 del Instituto de Química de la U.N.A.M.**

**Asesor del Tema :**

**Dr. Eduardo Cortés Cortés**

**Sustentante :**

**Rafael Sosa Mendoza**

La siguiente tesis se realizó en el área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés.

**A mi Madre**, que siempre fué ,  
es y será mi mejor escuela en la vida.  
Gracias Madre sin tí nunca lo hubiera  
logrado.

**A mi Padre**, por apoyarme siempre  
y nunca perder la fé y la confianza en mi.

**A mi hermano**, quien es el único que  
ha compartido conmigo todos los momentos  
amargos y alegres en mi vida, quiero que este  
trabajo de tesis sea para ti más que un ejemplo  
a seguir, un objetivo común en nuestras vidas  
universitarias.

**A MI QUERIDA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**, por ser dentro de mi punto vista la institución  
más bella y noble que yo he conocido, me enorgullece ser  
egresado de esta gran **Casa de Estudios**.

**Al Dr. Eduardo Cortés**, por ser mi asesor  
y un gran consejero. Fué severo conmigo, comprensivo  
y amigo cuando lo necesité. Gracias por todo.

**A todos mis grandes amigos y familiares**, por que siempre  
creyeron en mi. Su amistad y cariño es para mi un gran privilegio  
y un compromiso de mejora personal y profesional.

## **CONTENIDO**

**Introducción**

**Antecedentes**

**Parte Teórica**

**Objetivos**

**Parte Experimental :**

**A) Metodología de la Síntesis**

**B) Ruta de Síntesis**

**C) Obtención de los compuestos**

**Tablas de Resultados**

**Análisis por Espectrometría de Masas**

**Discusión de resultados**

**Índice de Espectros**

**Conclusiones**

**Bibliografía**

## INTRODUCCION

### ¿ Cómo se elige una síntesis ?

La elección de un compuesto es obviamente el punto de partida para una síntesis. La síntesis de una molécula orgánica usualmente comienza con dos preguntas:

a) ¿Por qué fue esta molécula escogida como un compuesto objetivo? y b) ¿en dónde comienzo?. La respuesta (a) comunmente cae en las necesidades e intereses del compuesto químico a sintetizar. Estas pueden ser el reto de una estructura estereoquímica o la combinación de un grupo funcional. Una molécula puede poseer propiedades químicas y/o biológicas únicamente.

Aunque estas razones útiles son comunmente citadas para una síntesis, los problemas interesantes usualmente encontrados en una síntesis total proveen muchas oportunidades para encontrar nuevas reacciones, procesos o estrategias las cuales pueden ser de gran valor para otros químicos orgánicos.

Es comunmente cierto, sin embargo, que la síntesis de un compuesto en particular es para un gran campo de aplicación para un individuo u organización. El criterio de la importancia de una síntesis es siempre obvia para los investigadores. Para algunos es comenzar el estudio de reacciones orgánicas y síntesis, en este sentido se puede decir que :

En nuestros días, para un químico de síntesis interesado en hacer contribuciones fundamentales a su campo de investigación, la elección de un compuesto a sintetizar no debe de ser la razón más importante, la elección de un compuesto a sintetizar es simplemente una excusa para poner en práctica una nueva estrategia o para demostrar el valor de, ya sea una nueva reacción, o el establecimiento de unas nuevas condiciones de reacción. También, cuando un investigador escoge un producto de síntesis muy difícil bajo estos principios en mente, esto crea un sentido de innovar en lugar de tener algo con éxito. Dicho en otras palabras, puesto que el investigador se ha puesto a si mismo en una situación en donde los químicos orgánicos no han estado antes, las oportunidades de descubrir algo nuevo y original son grandes.



Lo anterior sugiere que lo más importante no es la elección del compuesto de síntesis dado, sino como se va a alcanzar la meta. En otras palabras, es la química que uno descubre a lo largo del camino el parámetro más importante, no el hecho de que uno tenga éxito en la síntesis de un compuesto dado.

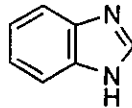
### **Actividad Biológica.**

Una razón obvia para una síntesis es la importancia del compuesto final en la medicina, agricultura, o en otros beneficios humanos y comerciales. Una molécula importante o interesante es usualmente aislada de una fuente natural en una cantidad muy pequeña. Si la molécula subsecuentemente muestra que posee actividad biológica significativa se requiere material adicional para estudiarla posteriormente o determinar su estructura. Las pequeñas cantidades separadas o las dificultades y la gran cantidad de especímenes naturales empleados comunmente sugiere una gran recolección de éstos. Si una molécula se requiere para un estudio biológico avanzado o para fines clínicos, la síntesis es el único medio para obtener material.

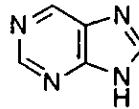
## ANTECEDENTES

El desarrollo de la química de los benzimidazoles (1:1) es paralela a la de las purinas (1:2) y es el resultado de la determinación de la estructura parcial de los ácidos nucleicos en 1950.<sup>1</sup>

Los benzimidazoles y compuestos relacionados son sustratos que podrían actuar como inhibidores en la biosíntesis de ácidos nucleicos, la relativa facilidad en su preparación y bajo costo de estos los hacen atractivos como agentes potencialmente farmacológicos.<sup>2</sup>

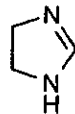


(1:1)



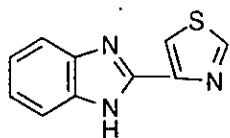
(1:2)

El año de 1950 fue un período importante con respecto al significado biológico de benzimidazoles y su cercana relación con las purinas, el rol vital de las purinas en sistemas biológicos se estableció al descubrirse que el 5,6 - dimetil -1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)benzimidazol es parte integral de la vitamina B12. Este descubrimiento estimuló el interés en la química de los imidazoles(1:3) y compuestos relacionados.<sup>3</sup>

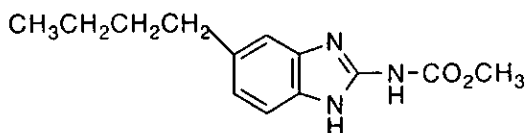


(1:3)

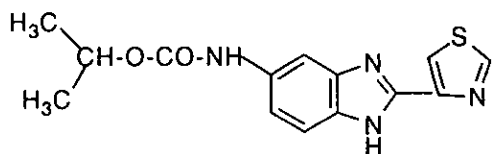
A partir de estos descubrimientos un considerable suceso comercial se incrementó. El Tiabendazol (1:4),<sup>4</sup> fue el primer antihelmintico de alta eficacia producido, el parbendazol (1:5),<sup>5</sup> cambendazol (1:6),<sup>6</sup> mebendazol (1:7),<sup>7</sup> y oxiabendazol (1:8)<sup>8</sup> fueron productos de investigación estimulada por la introducción del tiabendazol al mercado.



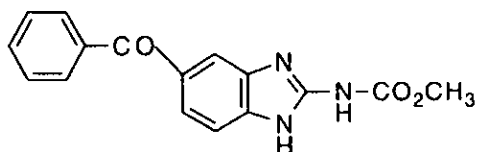
(1:4)



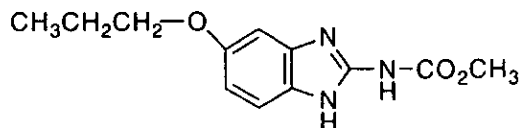
(1:5)



(1:6)

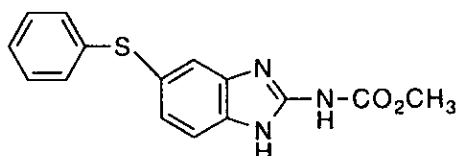


(1:7)

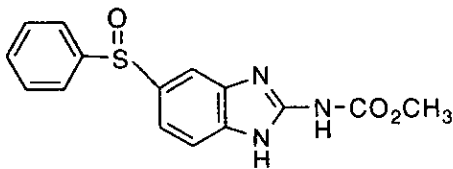


(1:8)

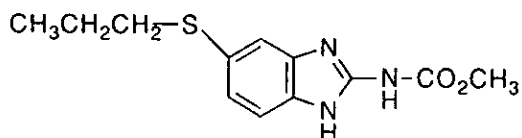
Se descubrió que los bezimidazoles fenbendazol (1:9),<sup>9</sup> oxfendazol (1:10)<sup>10</sup> y albendazol (1:11)<sup>11</sup> tienen gran eficacia contra parásitos pulmonares e inhiben las etapas larvares de ostertagia, sirviendo esto de gran ayuda en el campo.



(1:9)

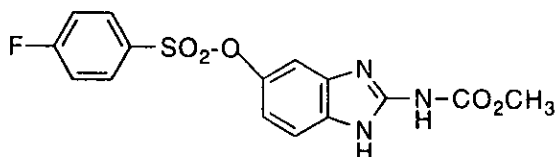


(1:10)



(1:11)

En 1986 un nuevo benzimidazol el luxabendazol(1:12)<sup>12</sup> con gran actividad contra nematodos, cestodos y trematodos se comercializó en SudAfrica por primera vez, esperándose en aquel tiempo que este benzimidazol se introdujera en cualquier parte del mundo, hoy es un hecho.



(1:12)

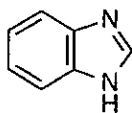
Desde su introducción hace ya 30 años, los benzimidazoles con una mejorada eficacia y un extenso espectro de actividad se han desarrollado de forma tal que actualmente capturan un mercado global de 300 millones de dólares.<sup>13</sup>

Publicaciones más recientes reportan que se están usando derivados de benzimidazoles para combatir infecciones de cryptococcus neoformans, incluyendo meningitis en pacientes con sida.<sup>14</sup>

Por lo tanto la búsqueda de benzimidazoles con un espectro de actividad mejorada, así como una mejor comprensión y conocimiento de su actividad bioquímica es un campo de interés para la investigación.

## PARTE TEORICA

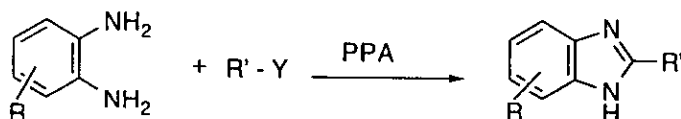
Los benzimidazoles son estructuras que contienen un anillo bencénico fusionado a un anillo de imidazol.



(1:1)

Los benzimidazoles comenzaron a sintetizarse a partir de o-arilendiaminas con ácidos carboxílicos (síntesis de Phillips) calentando los dos reactivos en ácido clorhídrico acuoso. El uso del ácido clorhídrico acuoso para este tipo de síntesis sólo era práctico para benzimidazoles con sustituyentes 2-alquilo, los derivados 2-arilo se obtienen con muy bajo rendimiento bajo condiciones más drásticas. Esta problemática era más marcada cuando la o-arilendiamina se encontraba sustituida en su anillo por grupos electrodonadores o electroattractores.

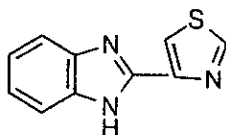
El uso de ácido polifosfórico como un catalizador más conveniente y efectivo para efectuar tales reacciones fue muy importante ya que la síntesis de 2 -alquil y 2-aril con sustituyentes en el anillo bencénico del benzimidazol pudo efectuarse (1:13)



PPA = Acido polifosfórico  
Y = COOH, COOR<sup>n</sup>, CONH<sub>2</sub>, CN  
R' = Aril, Alquil

(1:13)

Llevándose a cabo por esta ruta la síntesis del primer antihelmíntico de tipo comercial llamado Tiabendazol.



(1:4)

La espectrometría de masas es una técnica basada en la separación y medida de las masas de los iones con relación a su carga ( $m/z$ ).<sup>15</sup> El espectrómetro de masas es un instrumento en el cual las moléculas de una sustancia en fase gaseosa son ionizadas en la cámara de ionización por varios métodos entre los cuales destacan : Impacto electrónico e ionización química. Los iones producidos son acelerados por un campo eléctrico de alto potencial, y separados por campos magnéticos, diferencias de tiempo de vuelo o por medio de selección de voltajes de alta frecuencia. La corriente de iones es detectada generándose una señal cuya intensidad es proporcional a la abundancia relativa de cada fragmento graficado.

El acoplamiento del cromatógrafo de gases al espectrómetro de masas con la implementación de sistemas de computación ha extendido las aplicaciones de ambas técnicas, logrando tener información utilizando hasta picogramos de muestra. Así, la espectrometría de masas ha progresado a través de la interacción de las ciencias físicas e instrumentales, con las ciencias enfocadas hacia la investigación de la naturaleza de compuestos obtenidos de los seres vivos o bien por rutas sintéticas.

En otros tiempos, su potencialidad para elucidación de estructuras químicas fue sólo reconocida por algunos investigadores. Posteriormente siguió un período en el cual los espectros de masas de muchos compuestos fueron determinados estableciendo bases para la correlación de estructura fragmentación. En la actualidad la importancia de la espectrometría de masas está evidenciada en sus aplicaciones en :

Farmacología .- análisis cualitativo y cuantitativo de productos de biotransformación del metabolismo de drogas.<sup>16</sup>

Química orgánica .- determinación de estructuras químicas de los antihelmínticos benzimidazoles.<sup>17</sup>

Cosmoquímica .- Estudios del contenido isotópico en meteoritos.<sup>18</sup>

## OBJETIVOS.

1. Desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de los derivados de :

5-[(o-,p-)R-tiofenil]-1-H-benzimidazol-2-il Metil éster del ácido carbámico.

2. Caracterización de los nuevos derivados mediante la realización de un estudio espectroscópico de infrarrojo, resonancia magnética nuclear protónica, carbono trece y espectrometría de masas de alta resolución .

3. Realización de experimentos de CID (collision induced dissociation) en espectrometría de masas de los derivados obtenidos para la comprobación del patrón de fragmentación de este tipo de nuevos compuestos .

## PARTE EXPERIMENTAL .

La obtención de los productos finales se llevó a cabo mediante una síntesis de tres pasos :

### 1er Paso.

Obtención de la 5-[(o,p-)-R-tiofenil]-2 nitroanilina I. Se hace reaccionar la 5-cloro-2-nitroanilina con el R-tiofenol correspondiente, utilizándose como catalizador carbonato de potasio anhidro a reflujo en dimetil formamida. Después de aproximadamente 8 hrs de reacción se obtiene un sólido en ocasiones amarillo, anaranjado, o café, que corresponde al compuesto :

5-[(o,p-)-R-tiofenil]-2 nitroanilina, obteniéndose un rendimiento que varía de 60 al 98 %.

### 2o Paso

Obtención de los derivados 4-[(o,p-)-R-tiofenil]-1,2-fenilendiamina II. Se utilizan dos métodos, para derivados no halogenados se utiliza el método (A); y para derivados no halogenados se utiliza el método (B)

Método (A). - La 5-[(o,p-)-metoxitiofenil]-2-nitroanilina disuelta en etanol se coloca en un dispositivo especial para hidrogenar a una presión de 60 lb/in<sup>2</sup> utilizando como catalizador Pd/C al 10% durante aproximadamente 20 hrs, tiempo en el cual se lleva a cabo la reducción del grupo nitro obteniéndose la 4 -[(o,p-)-metoxitiofenil]-1,2- fenilendiamina con un rendimiento general del 86 al 90% .



Método (B) .- Para la obtención de los derivados halogenados se utilizó este método.

La 5-[(o-,p-)-clorotiofenil, bromotiofenil ]-nitroanilina se disuelve en etanol, y la reducción se lleva a cabo con cloruro estanoso dihidratado y borohidruro de sodio.

Después de 8 hrs de reacción se obtiene la 4 -[(o-,p-)-clorotiofenil,bromotiofenil]-1,2-fenildiamina, con un rendimiento general del 41 al 60%.

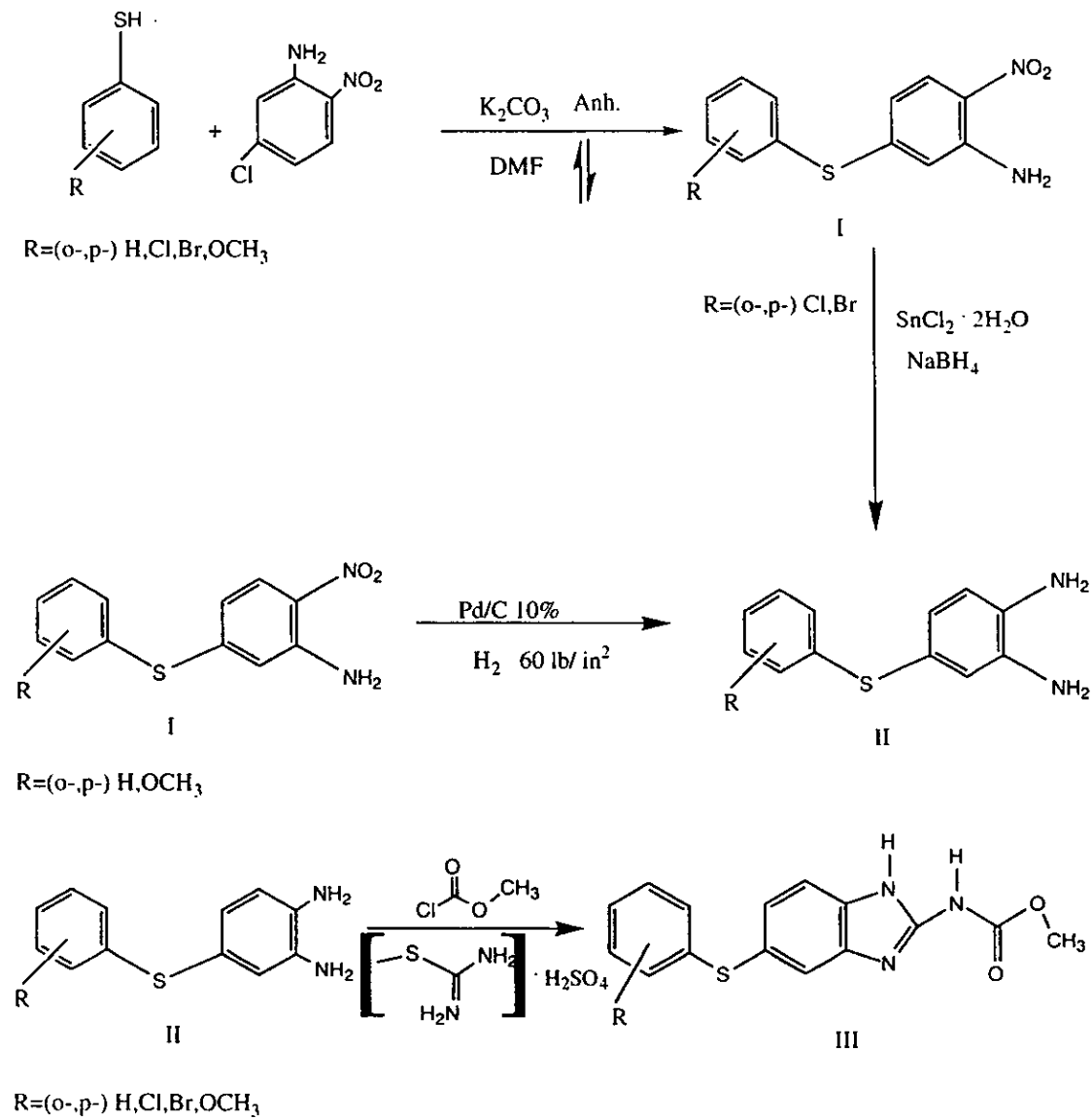
3er.Paso.

Obtención de los derivados 5-[(o-,p)-R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico III.

Los derivados 4 -[(o-,p)-R-tiofenil]1,2-fenilendiamina obtenidos se hacen reaccionar con sulfato de S-metil tiurea y cloroformiato de metilo en etanol acuoso durante un tiempo aproximado de 24 a 26 hrs a una temperatura de 95°C, obteniéndose los derivados 5-[(o-,p)-R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico con un rendimiento general del 50 al 90%.

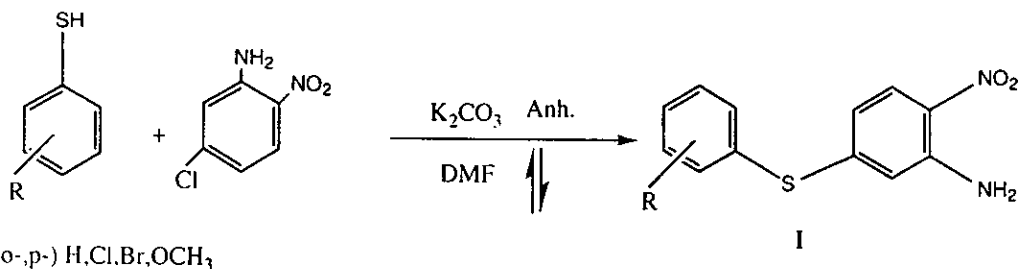
## RUTA DE SINTESIS.

Los compuestos intermediarios y productos finales se obtienen a través de la siguiente ruta de síntesis.



## OBTENCION DE LOS COMPUESTOS.

l) Obtención de los compuestos 5-[(o-,p-)-R-tiofenil]-2-nitroanilina, I.



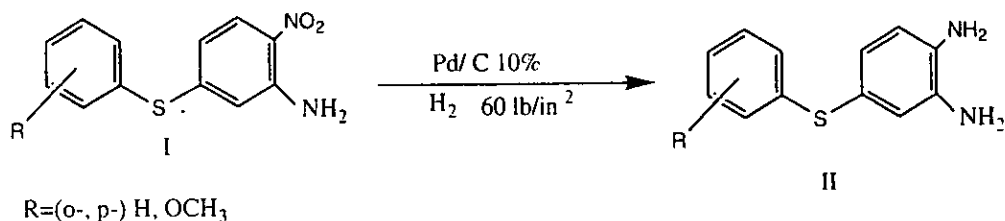
En un matraz de dos bocas de 50 ml, provisto de agitación magnética y calentamiento, se colocan 1g ( $5.8 \cdot 10^{-3}$  mol) de 5-cloro-2-nitroanilina y 0.8g ( $5.8 \cdot 10^{-3}$  mol) de carbonato de potasio anhidrido disuelto en la menor cantidad de dimetil formamida posible (aproximadamente 15 ml). Al mismo tiempo se pone a enfriar en hielo de agua el tiofenol correspondiente. Si el tiofenol correspondiente es sólido se disuelve en dimetil formamida fría y se adiciona gota a gota ( $5.8 \cdot 10^{-3}$  mol) y se calienta a reflujo hasta una transformación total del reactivo (6 a 8 hrs.).

Una vez terminada la transformación, el matraz de reacción se enfría a temperatura ambiente y posteriormente se enfría con hielo de agua, se agregan 15 ml de agua fría apareciendo un precipitado que se filtra a vacío. Estos precipitados tienen un punto de fusión definido dados en la tabla No.1 y su rendimiento es del 60 al 98%.

Tabla No 1		
R	P.F. (°C)	Rendimiento
H	110	90%
o-OCH <sub>3</sub>	114	78%
p-OCH <sub>3</sub>	126	60%
p-Cl	122	71%
o-Br	152	98%
p-Br	104	65%

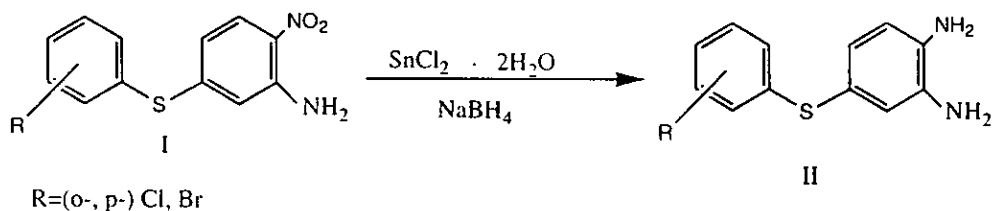
II) Obtención de los compuestos de 4-[(o-,p-)-R-tiofenil]-1,2-fenildiamina, II.

Método A).-



En un dispositivo especial para hidrogenar, se colocan 30 mg de Pd/C al 10% en 10 ml de etanol se prehidrógenan a 60 lb/in<sup>2</sup> de presión durante 30 minutos, posteriormente se agregan (1.0 E<sup>-3</sup> mol) de 5-[(o-,p-)-R-tiofenil]-2-nitroanilina correspondiente, previamente disueltos en la menor cantidad de etanol colocando a hidrogenar a una presión de 60 lb/in<sup>2</sup> para llevar a cabo la reducción del grupo nitro durante 20 a 24 hrs, después, el catalizador se remueve por filtración a vacío sobre celita obteniéndose el producto II con un rendimiento general del 75 al 90%, con puntos de fusión definidos dados en la tabla No. 2

Método B).-

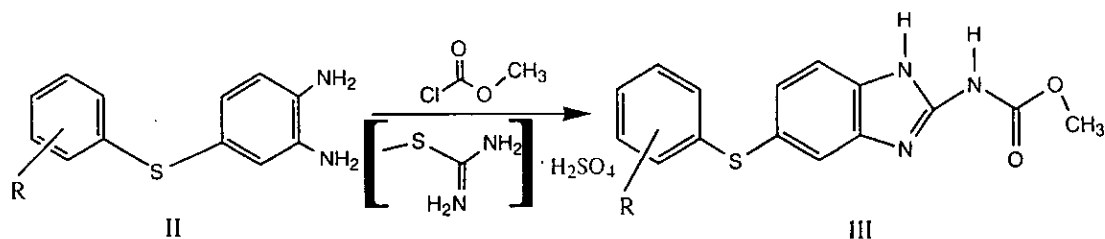


En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética y calentamiento se colocan  $3.25 \text{ E}^{-3}$  mol de 5-[(o-,p-)-R-tienil]-2-nitroanilina correspondiente, agregando etanol hasta disolución total, posteriormente se agrega poco a poco 4.3g ( $1.9 \text{ E}^{-2}$  mol) de cloruro estanoso dihidratado y 0.072g ( $1.9 \text{ E}^{-3}$  mol) de borohidruro de sodio, se deja agitando durante 10 minutos, pasando este tiempo se calienta a una temperatura de  $60^\circ\text{C}$  durante 3 a 5 hrs. Al término de este tiempo el matraz de reacción se coloca en hielo de agua a una temperatura de  $5$  a  $10^\circ\text{C}$  y se adiciona agua fría equivalente al etanol utilizado para la disolución del reactivo I. Después la reacción es neutralizada a un pH de 7 con una solución acuosa de sosa  $3.5 \text{ N}$ .

Se filtra a gravedad, la solución filtrada se evapora a vacío para eliminar el etanol, se vuelve a filtrar a gravedad y a la solución filtrada se le hacen extracciones con 7 ml de cloroformo, hasta que la fracción acuosa quede incolora. Se juntan todas las extracciones y se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtra a gravedad y el cloroformo se elimina al vacío obteniéndose el compuesto II con un rendimiento general del 41 al 90%, con puntos de fusión definidos dados en la tabla No.2

Tabla No 2		
R	P.F.( $^\circ\text{C}$ )	Rendimiento
H	semisólido	86%
o-OCH <sub>3</sub>	146	75%
p-OCH <sub>3</sub>	semisólido	90%
p-Cl	82	60%
o-Br	165	50%
p-Br	95	41%

III.- Obtención de los derivados 5-[(o-,p-)-R-tiofenil]-1H-benzimidazol-2-il-metil éster del ácido carbámico.



R=(o-,p-) H,Cl,Br,OCH<sub>3</sub>

En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética y un baño de agua fría con recirculación a una temperatura de 8°C se agregan 0.475g (2.5 E<sup>-3</sup> mol) de sulfato de S-metil tiurea disueltos en 3 ml de agua, inmediatamente después se adiciona gota a gota 0.43 g ( 4.6 E<sup>-3</sup> mol) de cloroformiato de metilo, para después agregar de la misma forma 1.05 ml de hidróxido de sodio al 25% en agua continuando con la agitación y el enfriamiento durante 40 minutos.

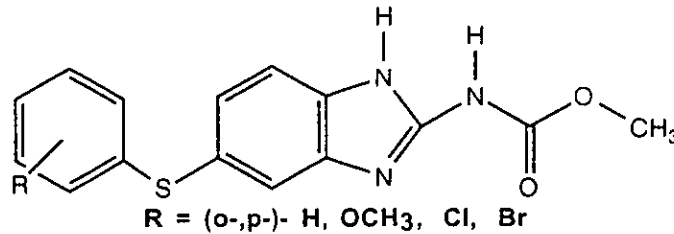
Al terminar este tiempo se quita el enfriamiento y se agrega 0.62 ml de ácido acético glacial diluido en 5 ml de agua y posteriormente se adiciona gota a gota (1.8E<sup>-3</sup> mol) de la 4-[(o-,p-)-R-tiofenil]-1,2-fenilendiamina correspondiente disuelta en 5 ml de etanol y se calienta el matraz de reacción hasta una temperatura de 95° C durante 24 a 26 hrs.

Transcurrido este tiempo se retira el calentamiento, se enfría a temperatura ambiente y después el matraz se introduce en hielo de agua durante una hora apareciendo un precipitado el cual se filtra a vacío y se lava con etanol hasta que el precipitado obtenga un color grisáceo. El precipitado es insoluble en agua, parcialmente soluble en cloroformo y se disuelve completamente en dimetil sulfóxido, tiene puntos de fusión definidos dados en la tabla No.3 . El rendimiento general es del 33 al 90%

Tabla No3		
R	P.F.(°C)	Rendimiento
H	217	88%
o-OCH <sub>3</sub>	198	57%
p-OCH <sub>3</sub>	220	67%
p-Cl	230	61%
o-Br	300	33%
p-Br	230	90%

TABLA No. 4

Absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de 5-[(o-,p-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il- Metil Ester del Acido Carbámico.



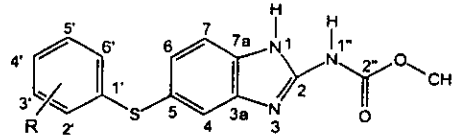
cm<sup>-1</sup>

R	NH	NH-CO	C=O	C=N	C-O	C-N	C=C
H	3339	de 2850 a 2667	1709	1630	1273 1098	1194 1025	2953 1589
o-CH <sub>3</sub> O	3396	de 2835 a 2625	1720	1647	1271 1068	1190 1024	2952 1593
p-CH <sub>3</sub> O	3365	de 2854 a 2674	1717	1639	1264 1050	1193 1024	2924 1588
p-Cl	3373	de 2854 a 2674	1701	1648	1280 1104	1190 1011	2956 1593
o-Br	3397	de 2854 a 2650	1721	1657	1278 1100	1196 1011	2953 1599
p-Br	3376	de 2855 a 2674	1698	1648	1272 1104	1198 1006	2924 1595



Tabla No. 5

Desplazamientos químicos en RMN.<sup>1</sup>H de los derivados de 5-[(o-,p-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester del Acido Carbámico.



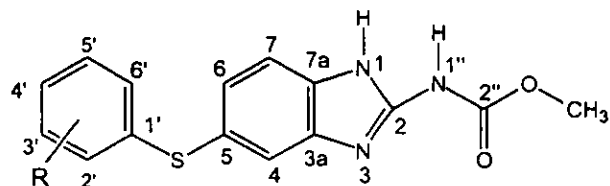
R= (o-,p-) H, CH<sub>3</sub>O, Cl, Br

ppm

R	H-N1	C4-H	C6-H	C7-H	C2'-H	C3'-H	C4'-H	C5'-H	C6'-H	O-CH3	R1
H	11.81	7.53	7.19	7.46	7.12	7.26	7.14	7.26	7.12	3.75	
	(b)	J=1.5	J=8.1	J=8.4	J=8.5	J=7.5	J=7.2	J=7.5	J=8.5		
		(d)	(d,d)	(d)	(d,d)	(t)	(t)	(t)	(d,d)	(s)	
o-CH3O	11.83	7.67	7.31	7.50		6.86	7.12	6.78	6.62	3.85	3.90
		J=1.4	J=8.4	J=8.4		J=8.1	J=8.1	J=8.1	J=8.3		
		(d)	(d,d)	(d)		(d,d)	(d,t)	(d,t)	(d,d)	(s)	(s)
	11.67	7.34	7.06	7.35	7.25	6.91		6.91	7.25	3.74	3.73
		J=1.5	J=8.1	J=8.4	J=8.4	J=8.7		J=8.7	J=8.4		
		(d)	(d,d)	(d)	AA' BB'	AA' BB'		AA' BB'	AA' BB'	(s)	(s)
p-Cl	11.68	7.53	7.19	7.46	7.32	7.08		7.08	7.32	3.75	
		J=1.5	J=8.1	J=8.4	J=8.7	J=8.7		J=8.7	J=8.7		
		(d)	(d,d)	(d)	AA' BB'	AA' BB'		AA' BB'	AA' BB'	(s)	
o-Br	11.80	7.58	7.23	7.51		6.58	7.04	7.18	7.59	3.76	
		J=1.5	J=8.4	J=8.4		J=8.1	J=8.1	J=8.1	J=7.8		
		(d)	(d,d)	(d)		(d,d)	(d,t)	(d,t)	(d,d)	(s)	
p-Br	11.63	7.53	7.19	7.45	7.44	7.04		7.04	7.44	3.76	
		J=1.5	J=8.1	J=8.4	J=8.4	J=8.4		J=8.4	J=8.4		
		(d)	(d,d)	(d)	AA' BB'	AA' BB'		AA' BB'	AA' BB'	(s)	

Tabla No. 6

Desplazamientos químicos presentados en la espectroscopía de  $^{13}\text{C}$  de los derivados de 5-[(*o*-,*p*-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester Del Acido Carbámico.

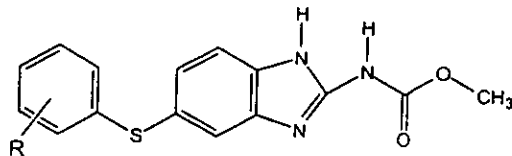


R=(*o*-,*p*-) H, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br

	H	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -Br	<i>p</i> -Br
C-2	148.3	149.0	148.0	148.2	148.4	148.2
C-3a	137.2	137.0	137.0	135.0	138.0	137.0
C-4	119.1	120.0	116.3	116.2	119.9	119.2
C-5	123.5	124.2	127.0	122.6	121.9	122.5
C-6	126.8	128.0	124.4	127.0	126.7	126.7
C-7	114.9	114.1	114.5	114.0	115.3	114.8
C-7a	137.0	137.0	136.0	134.1	137.0	136.0
C-1'	138.4	127.9	126.9	137.8	140.5	138.2
C-2'	127.6	156.0	132.6	129.1	119.0	131.7
C-3'	129.1	110.2	115.1	128.9	127.1	129.2
C-4'	125.8	127.0	158.7	130.3	126.6	118.4
C-5'	129.0	121.8	115.0	128.0	128.2	129.0
C-6'	127.0	128.2	132.0	129.0	132.6	131.0
C=O	154.5	155.8	154.6	154.4	154.4	154.4
OCH <sub>3</sub>	52.5	52.2	52.5	52.6	52.5	52.3
R1		56.0	55.2			

Tabla No. 7

Abundancia relativa de los fragmentos principales en espectrometría de masas de los derivados de Metil-5-[(*o*-,*p*-)R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol- 2-il- Metil Ester Del Acido Carbámico.



R= (*o*-,*p*-) H, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br

H	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -Br	<i>p</i> -Br
100	100	100	100	89	98
56	48	50	42	17	37
38	7	14	11	9	7
11	8	6	3	2	8
7	6	18	5	3	4
38	18	10	18	100	40
6	3	6	12	25	31
4	1	1	2	8	6
2	2	6	3	10	11
4	2	4	4	7	10
10	1	4	3	11	10
4	2	4		5	5
6	2	11		6	8

## **ANALISIS POR ESPECTROMETRIA DE MASAS.**

A continuación se presentan los fragmentos característicos de los derivados 5-[(o-,p-)-R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester Del Acido Carbámico.

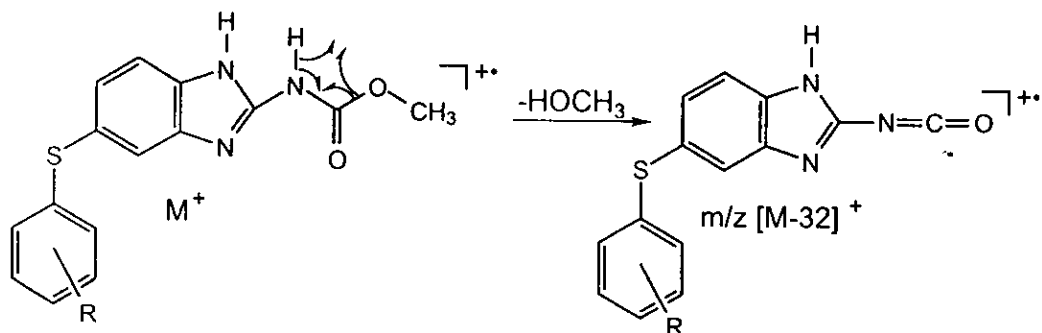
### **Mecanismos de fragmentación del patrón general de fragmentación I.**

#### **1.- Ión molecular.:**

El ión molecular  $M^+$  que en la mayoría de los derivados es el pico base y presenta una abundancia relativa de 93 a 100 % con lo que se confirma la gran estabilidad de los derivados de 5-[(o-,p-)-R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester Del Acido Carbámico al ser ionizado por impacto electrónico en el espectrómetro de masas, dando un radical iónico.

## 2.- Obtención del ión de $m/z [M-32]^+$ :

El fragmento de  $m/z [M-32]^+$  se origina a partir del ión molecular, lo cual ocurre con una ruptura "α" a carbonilo y ruptura del enlace que soporta el hidrógeno unido a nitrógeno "α" al carbonilo formándose un doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida de grupo  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 1.

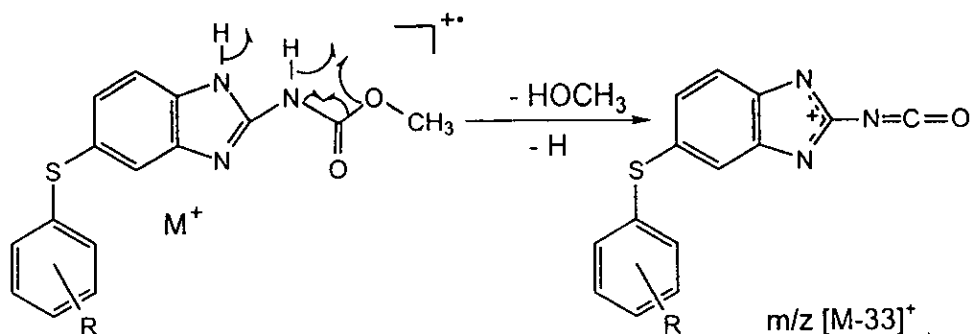


Esquema No. 1

### 3.- Obtención del ión de $m/z$ $[M-33]^+$ :

#### Ruta a).-

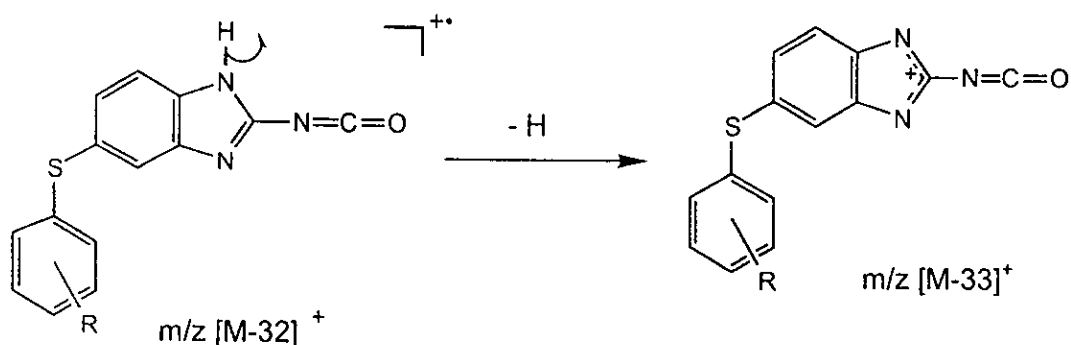
El fragmento de  $m/z$   $[M-33]^+$  se origina también a partir del ión molecular, ocurre una ruptura " $\alpha$ " al carbonilo y ruptura del enlace que soporta al hidrógeno unido al nitrógeno " $\alpha$ " al carbonilo formándose un doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida del grupo  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; al mismo tiempo hay una ruptura del enlace hidrógeno-nitrógeno, que está unido al anillo bencénico perdiendo así el hidrógeno y deslocaliza la carga positiva en el anillo de los nitrógenos, como se propone en el mecanismo de fragmentación dado en el Esquema No. 2a.



Esquema No. 2a

**Ruta b).-**

El ión de  $m/z$   $[M-33]^+$  se forma a partir del ión a  $m/z$   $[M-32]^+$  por pérdida del hidrógeno unido al nitrógeno del anillo dejando la carga positiva deslocalizada entre los dos nitrógenos del anillo imidazólico, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No.2b

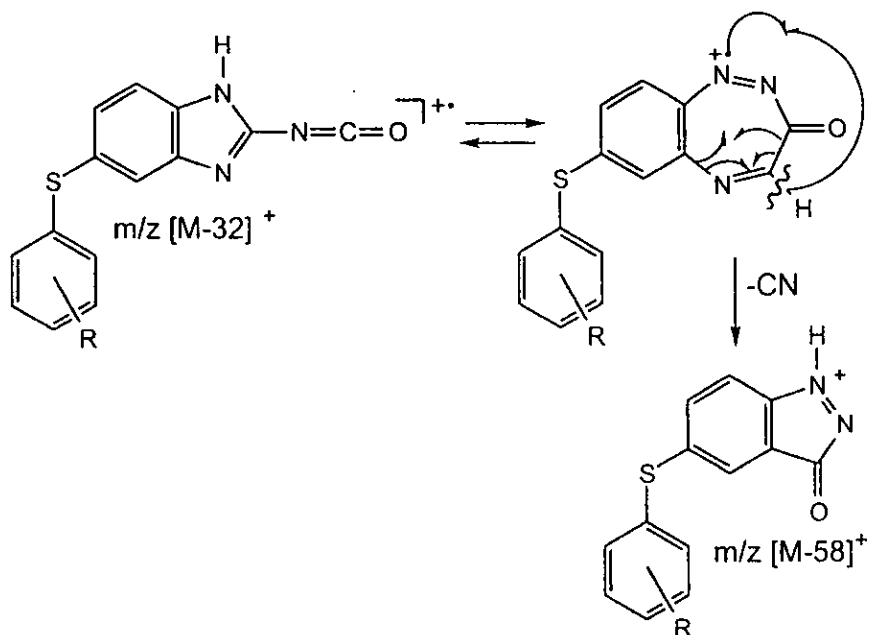


**Esquema No. 2b**

#### 4.- Formación del ión de $m/z$ [M-58]<sup>+</sup> :

Ruta a).-

A partir del ión de  $m/z$  [M-32]<sup>+</sup> se lleva a cabo una transposición intramolecular en el radical iónico para formar una triazepinona verificándose posteriormente una ruptura de enlace "α" al carbonilo, transposición del hidrógeno hacia nitrógeno y eliminación de CN<sup>-</sup> para formar el ión de  $m/z$  [M-58]<sup>+</sup> con la carga positiva sobre el nitrógeno aceptor del hidrógeno verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3a.

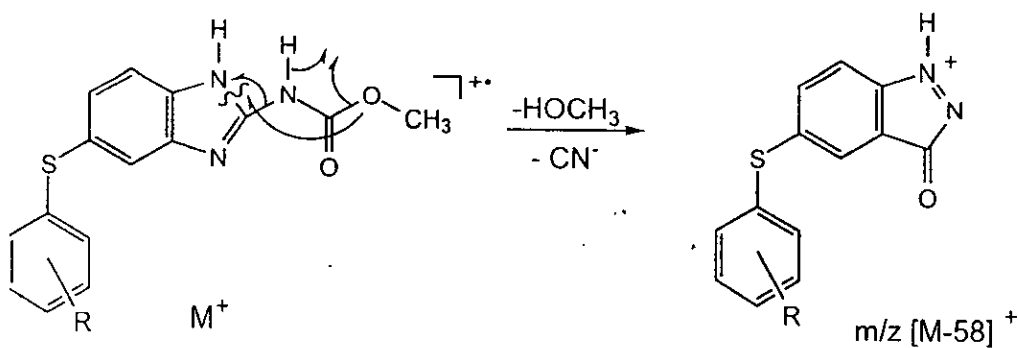


Esquema No. 3a



**Ruta b).-**

A partir del ión molecular hay una eliminación de metanol y pérdida del  $\text{CN}^-$  al llevarse a cabo una transposición intramolecular verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema No. 3b. Dando origen al ión de  $m/z$   $[\text{M}-58]^+$

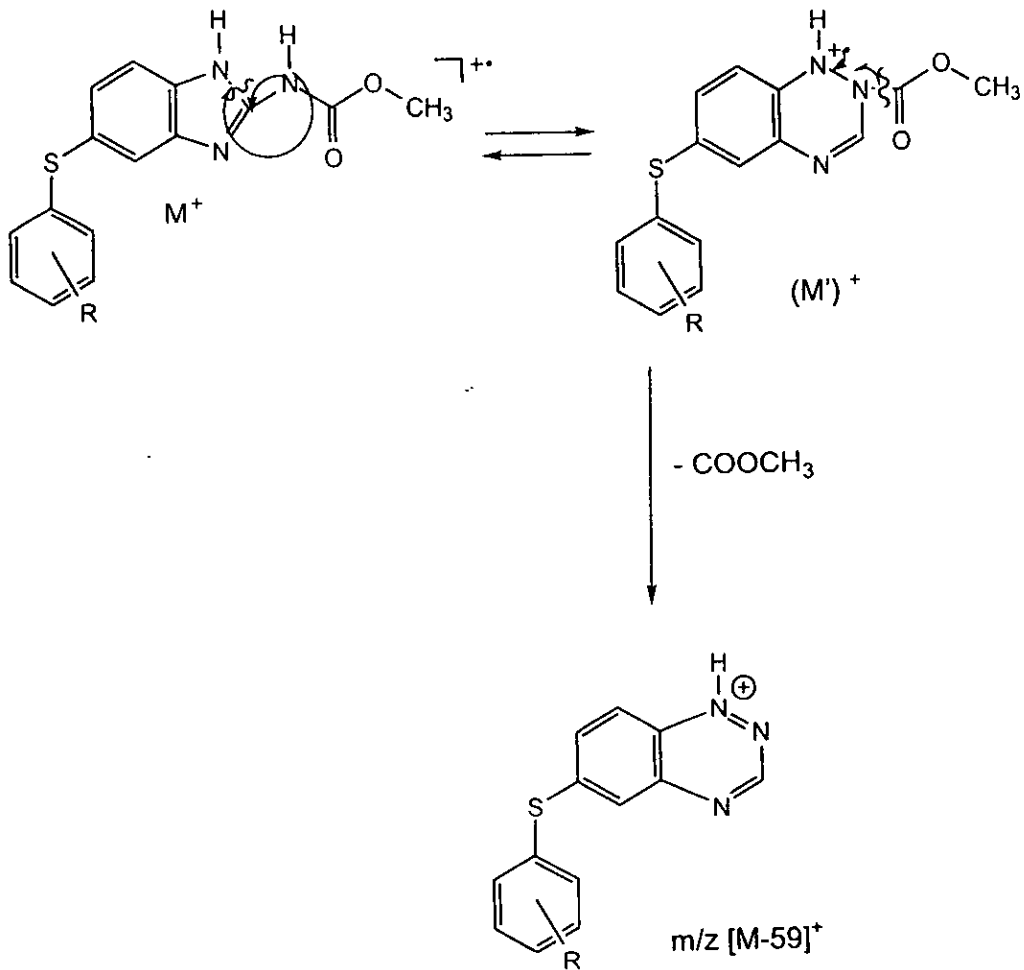


**Esquema No. 3b**

### 5.- Obtención del ión de $m/z$ $[M-59]^+$ :

Ruta a).-

A partir del ión molecular hay un rearrreglo para dar el ión  $(M')^+$ , el cual posteriormente elimina el grupo  $-COOCH_3$  dejando una carga positiva sobre el nitrógeno de la estructura para dar el ión de  $m/z$   $[M-59]^+$ ; al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 4.



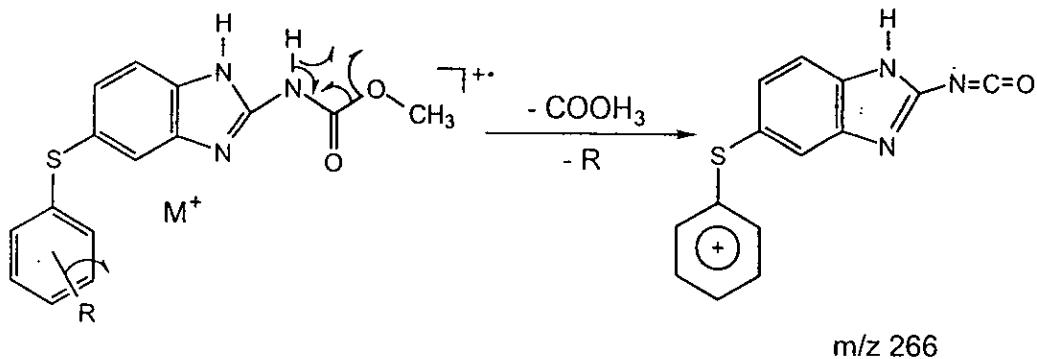
Esquema No. 4

## 6.- Obtención del fragmento de m/z 266 :

La formación del ión de m/z 266 se verifica a través de dos rutas:

### Ruta a)

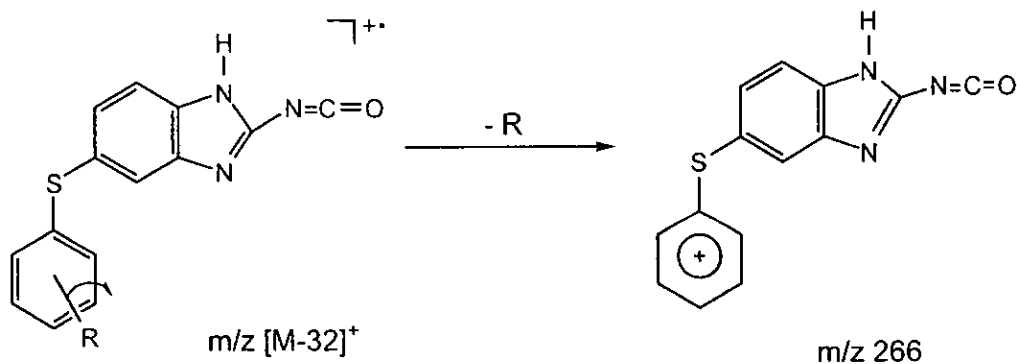
La obtención del ión de m/z 266 se verifica a partir del ión molecular, en el cual se lleva a cabo una ruptura "α" al carbonilo y ruptura del enlace que soporta al hidrógeno unido al nitrógeno "α" al carbonilo formándose un doble enlace entre nitrógeno y carbono con pérdida del grupo CH<sub>3</sub>OH; el grupo R se pierde del anillo de benceno deslocalizando la carga positiva en el anillo y proporcionando una estructura más estable. El mecanismo propuesto se muestra en el esquema No. 5a.



Esquema No. 5a

### Ruta b)

La obtención del ión de  $m/z$  266 se lleva a cabo apartir del ión de  $m/z$   $[M-32]^+$  el grupo R se pierde llevándose un electrón y dejando la carga positiva deslocalizada en el anillo bencénico, dando un ión muy estable. Lo anterior se propone en el mecanismo de fragmentación del Esquema No. 5b .

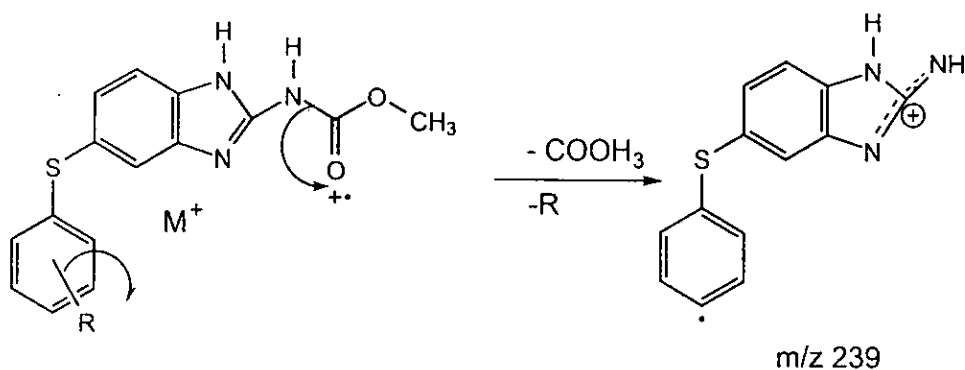


Esquema No. 5b

## 7.- Formación del ión de m/z 239 :

### Ruta a).-

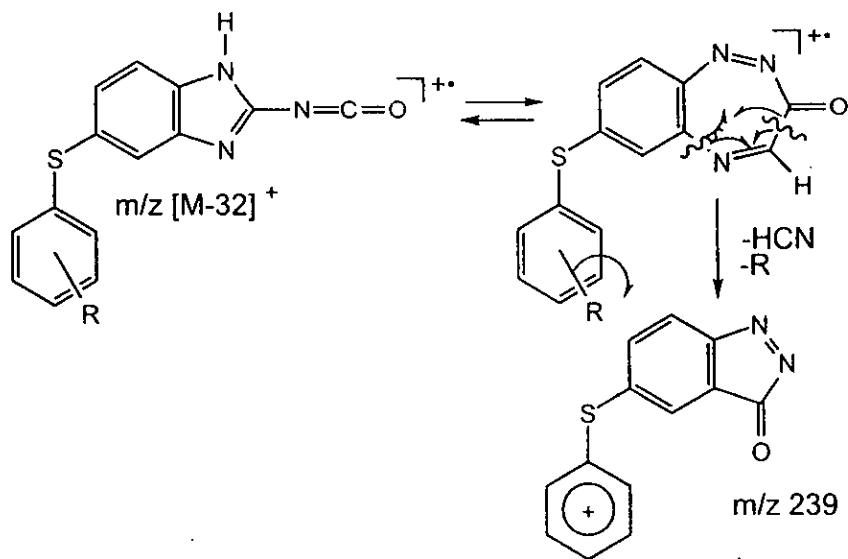
A partir del ión molecular en el cual el radical iónico está localizado en el grupo carbonilo, hay una ruptura "α" al carbonilo en la cual el electrón que se lleva el carbonilo hace que la carga positiva se neutralice. En el anillo bencénico se pierde al mismo tiempo el grupo R, en esta ocasión la carga positiva se localiza en los nitrógenos del heteroanillo. El mecanismo propuesto se presenta en el Esquema 6a.



Esquema 6a

### Ruta b)

Apartir del ión de  $m/z [m-32]^+$ , hay una transposición intramolecular formándose una triazepina verificándose una pérdida de ácido cianhídrico y del grupo R dejando la carga positiva deslocalizada en el anillo bencénico verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 6b.

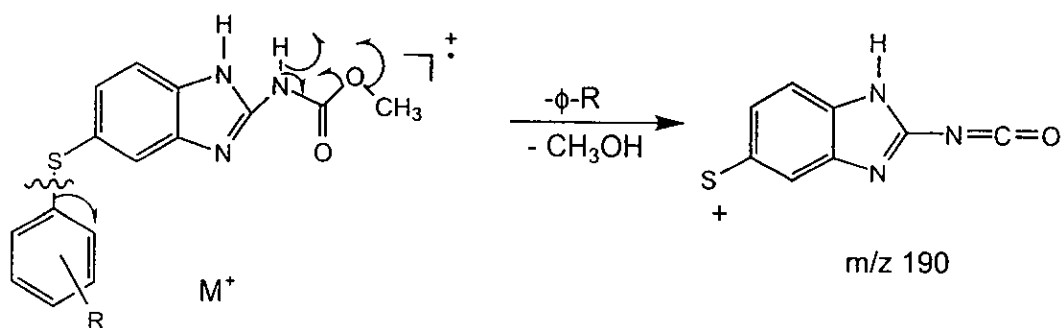


Esquema No. 6b

## 8.- Formación del ión de m/z 190:

Ruta a).-

A partir del ión molecular se forma el fragmento de m/z 190, mediante la pérdida de metanol. Verificándose además una ruptura en la ligadura "α" al azúfre con eliminación del R-Fenilo, quedando la carga positiva sobre el azúfre, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 7a



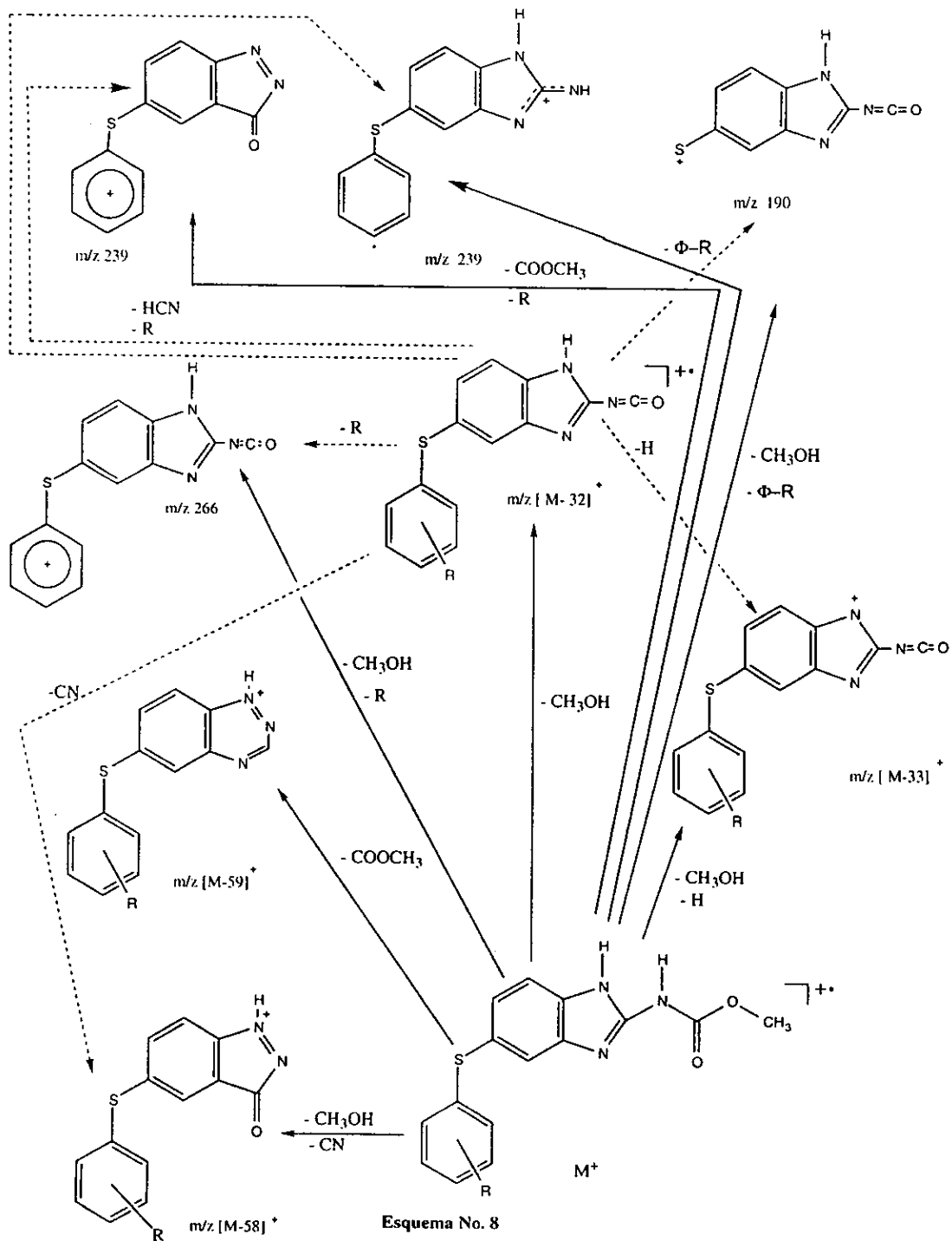
Esquema 7a.

### **9.- Patrón general de Fragmentación :**

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos para los iones más importantes en los espectros de masas de los compuestos analizados, se propone un Patrón General de Fragmentación para los compuestos 5-[(o-,p)-R-Tiofenil]-1H- Benzimidazol - 2-il- Metil Ester del Acido Carbámico, el cual se presenta en el esquema No. 8



Patrón General de Fragmentación

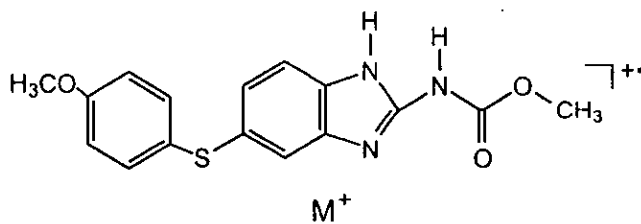


Esquema No. 8

## ANALISIS DE MASAS / CID

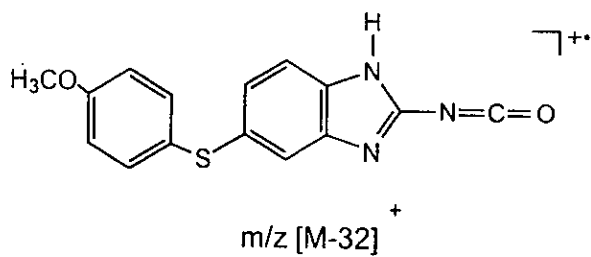
Fragmentos por alta resolución para R= OCH<sub>3</sub>

### ION MOLECULAR



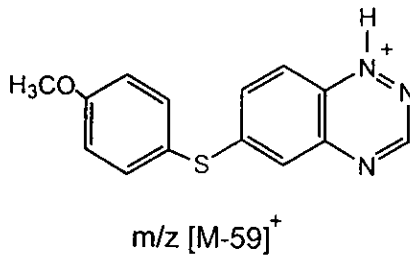
Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S
m/z Observada	329.0830
m/z Estimada	329.0834
Error Estimado [ppm]	-1.3

ION DE  $m/z$   $[M-32]^+$



Fórmula Molecular	C15 H11 O2 N3 S
$m/z$ Observada	297.0564
$m/z$ Estimada	297.0572
Error Estimado [ppm]	-2.6

ION DE m/z [M-59]<sup>+</sup>



Fórmula Molecular	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>1</sub> N <sub>3</sub> S
m/z Observada	270.0702
m/z Estimada	270.0701
Error Estimado [ppm]	+ 0.2

[ Elemental Composition ]

Data : RSM-III-6-1

Date : 13-Jan-21 06:42

Sample: \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.37 min

Scan#: (1,16)

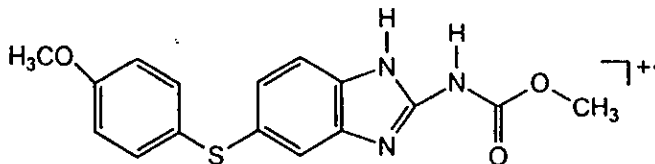
Elements : C 25/0, 1H 40/0, O 3/1, N 4/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 22.0

Observed m/z	Int%						
329.0830	100.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	1H	O	N	S
329.0841	-3.3	20.0	24	11	1	1	-
329.0800	+8.9	16.0	19	11	3	3	-
329.0874	-13.5	16.0	21	15	1	1	1
329.0834	-1.3	12.0	16	15	3	3	1

ION MOLECULAR



M<sup>+</sup>, PM 329

Elemental Composition ]

Data : RSM-III-6-1

Date : 13-Jan-21 06:42

Sample: \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.37 min

Scan#: (1,16)

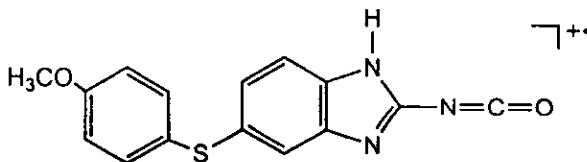
Elements : C 25/0, 1H 40/0, O 3/1, N 4/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 20mmu if m/z > 2000

Insaturation (U.S.) : -0.5 - 22.0

Observed m/z	Int%						
297.0564	30.9						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	1H	O	N	S
297.0552	+4.2	16.5	20	9	3	-	-
297.0538	+8.8	17.0	18	7	2	3	-
297.0585	-7.1	12.5	17	13	3	-	1
297.0572	-2.6	13.0	15	11	2	3	1

ION DE m/z [M - 32] <sup>+</sup>



m/z [M-32] <sup>+</sup>

## [ Elemental Composition ]

Data : RSM-III-6-1

Date : 13-Jan-21 06:42

Sample: \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.37 min

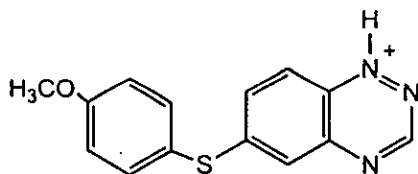
Scan#: (1,16)

Elements : C 25/0, 1H 40/0, O 3/1, N 4/0, S 1/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z &lt; 500, 20mmu if m/z &gt; 2000

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 22.0

Observed m/z	Int%						
270.0702	14.5						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	1H	O	N	S
270.0681	+7.7	15.0	19	10	2	-	-
270.0667	+12.7	15.5	17	8	1	3	-
270.0715	-4.8	11.0	16	14	2	-	1
270.0701	+0.2	11.5	14	12	1	3	1

ION DE m/z [M - 59]<sup>+</sup>m/z [M-59]<sup>+</sup>

## DISCUSION DE RESULTADOS

Para la elucidación de las estructuras de los compuestos finales se realizaron estudios de espectrometría de masas, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear y de carbono trece. Los siguientes espectros muestran los estudios realizados a los compuestos obtenidos.

Los espectros del 1 al 6 son los espectros de masas de los compuestos finales. El primer dato que nos presenta este estudio es el peso molecular, con este dato tenemos una comprobación de que nuestro producto de reacción es el esperado, además del peso molecular se obtienen los fragmentos característicos para estos compuestos, con la experiencia adquirida con la interpretación de estos espectros de masas también se puede determinar la estructura de la molécula analizada lo cual es útil debido a que esto nos permite comprobar que nuestro producto de reacción es el deseado.

El espectro no. 7 presenta los fragmentos más característicos de este tipo de derivados que forman parte de este trabajo experimental. El espectro no. 8 es el experimento de espectrometría de masas llamado CID, el cual es el experimento de alta resolución, los resultados que nos presenta este último son los fragmentos más importantes en el patrón de fragmentación de los derivados obtenidos, además tenemos el peso molecular de los fragmentos con una gran precisión.

El espectro no.9 es el experimento de resonancia magnética nuclear protónica, este estudio nos ayuda a comprobar el número de hidrógenos presentes en la molécula, con este estudio se determinan también grupos funcionales conteniendo hidrógeno. Los espectros no. 10 y 11 es el estudio de  $^{13}\text{C}$  el cual nos ayuda a comprobar el número de carbonos presentes en la molécula, al igual que en la resonancia magnética nuclear protónica también pueden comprobarse la presencia de grupos funcionales.

Los espectros 12,13 y 14 son los estudios HETCOR Y FLOCK los cuales nos ayudan a asignar los hidrógenos a los carbonos presentes en la molécula, correspondiendo cada punto del espectro a una interacción entre los carbonos y los hidrógenos.



Por último el espectro no. 15 es un estudio de infrarrojo, en este experimento los grupos funcionales de la molécula se excitan, cada grupo absorbe radiación a diferentes frecuencias las cuales son características de cada grupo funcional, con esto comprobamos la presencia de los grupos funcionales esperados en nuestro compuesto final.

La posible actividad farmacológica que puedan presentar estos derivados obtenidos va a determinarse en otra serie de experimentos que no están contemplados en este trabajo de tesis.

**ESTA TESIS NO SA  
DE LA BIBLIOTECA**

## INDICE DE ANALISIS ESPECTROSCOPICO

NUMERO DE ESPECTRO	EXPERIMENTO
1 - 6	ESPECTROMETRIA DE MASAS
7	PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION
8	CID(COLLISSION INDUCED DISSOCIATION)
9	RMN <sup>1</sup> H
10 - 11	DEPT <sup>13</sup> C
12 - 13	HETCOR
14	FLOCK
15	I.R.

## CONCLUSIONES

Se llevó a cabo una ruta de síntesis de tres pasos para la obtención de los derivados 5-[(o-,p-)-R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester del Acido Carbámico, usando como materias primas R-Tiofenoles y 5-Cloro-2-Nitroanilina.

Mediante la ruta de síntesis desarrollada se obtuvieron 6 nuevos derivados de 5-[(o-,p-)-R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol-2-il-Metil Ester del Acido Carbámico con posible actividad farmacológica como antihelmíntico, la estructura y comprobación de la obtención de estos productos de reacción se determinó mediante técnicas espectroscópicas de : Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$ , Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$ , experimentos bidimensionales de RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  tales como HETCOR y FLOCK , y Espectrometría de Masas de Alta Resolución.

Se comprueban las rutas que dan origen a los iones característicos de los compuestos finales obtenidos, así como el patrón general de fragmentación propuesto en el Esquema No. 8 mediante el análisis de Espectrometría de Masas de Alta Resolución CID ( Collision Induced Dissociation).

El ión molecular presenta una abundancia relativa de 89 a 100 %, lo que confirma su gran estabilidad como radical iónico.

Los nuevos derivados presentan el mismo patrón de fragmentación, sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos característicos es variable. se puede observar que los derivados que contienen halógenos presentan un pico que es  $[\text{M}+2]^+$  como es el caso del bromo, esto se debe a la contribución isotópica de los halógenos y ésta es una prueba inmediata de que la molécula estudiada tiene un halógeno en su estructura.

Todos los derivados del 5-[(o-,p-)-R-Tiofenil]-1H-Benzimidazol -2-il-Metil Ester del Acido Carbámico presentan los iones  $[\text{M}-32]^+$ ,  $[\text{M}-33]^+$ ,  $[\text{M}-59]^+$ ,  $[\text{M}-58]^+$ ,  $m/z$  266,  $m/z$  239 y  $m/z$  190.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wriqth,J.B. Chem. Rev. , **48** 397 (1951). "the chemistry of the heterocyclic compounds"Part I. Weissberger,A. Ed. Interscience, New York, p 247(1953) . Grinnmett,M.R. Advn. Heterocyclic Chem, **5**, 156 (1970).
- 2.- Preston,D.N. Benzimidazoles and congeneric tricyclic compounds, Wiley Interscience New York, The chemistry of the heteocyclic compounds. Part I Vol **40** p 6-20 (1981)
- 3.- Bonnet,R. Chem. Rev. **63**, 573 (1953) . Hill,H.H.,Pratt,J.M. and Williams,R.J. Chem. Brt. **5**, 156 (1969).
- 4.- Brown, H.D. Matzak, A.R. , Ilves, I.R. (1961) Antiparasitic drugs IV. 2-(4'-thiazolyl) -benzimidazole : a new anthelmintic. Journal of American Chemical Society, **83**, 1764-1765.
- 5.- Actor, P., Anderson, E.L., DiCuiollo, C.J.(1967) New broad spectrum anthelmintic, methyl 5(6)-butyl-2-benzimidazol carbamase. Nature **215**,321-322.
- 6.- Huff, D.R., Fisher , M.H., Bochis, R.J. (1970) A new broad spectrum anthelmintic : 2-(4-thiazolyl)- 5-isopropoxy carbonyl amino-benzimidazole . Experientia,**26**,550-551.
- 7.- Brugman, J.P. , Thienpont,D.C., Van Winjngarden, I. (1971) Mebendazole in enterobiasis. Radio chemical and pilot clinical study in 1278 subjects. Journal of American Medical Association, **217**, 313-316.
- 8.- Theorides, V.J. Chang, J. , DiCuiollo, C.J., Grass, G.M., Parish, R.C. Scott,G.C. (1973) Oxibendazole: A new broad spectrum anthelmintic effective against gastrointestinal nematodes of domestic animals. British Veterinary Journal, **129**,97.
- 9.- Baeder, C., Bahr,H ., Christ,O. Fenbendazole : a new highly effective anthelmintic. Experientia, **30** , 753-754.

- 10.- Averkin, E.A., Beard,C.C., Dvorak, C.A. (1975) Methyl5(6)-phenyl sulfinyl -2-benzimidazole carbamate : a new potent anthelmintic. *Journal of Medical Chemistry* , **18**, 1164-1166.
- 11.- Theodorides, V.J., DiCuiollo, C.J. , Nawalinski, T. (1977) Toxicology and teratologic studies of oxibendazole in ruminants and laboratory animals. *American Journal of Veterinary Research*, **30**,809-814.
- 12.- Corba,J., Hovoka,J., Spaldonova,R., Staffa, P., Legeny, J (1987) Efficacy of luxabendazole in sheep naturally infected wiht the most important helminths. *Helminthology*, **24**, 227-235.
- 13.- De latour,P., (1987) Pharmakinetics and metabolism of anthelmintics in ruminants . 12th Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Montreal, p. 41
- 14.- Edlin, T., Cruz, M. C. ( Medical College of Pennsylvania ) *PCT Int. WO 94*, **26**,271
- 15.- Frigerio, A. *Essential Aspects of Mass Spectrometry* , spectrum publication Inc. New York, New York. 1974, Chap. I
- 16.- Barker, S., Hsieh, L., McDowell,T., Short, C. (1987). *Qualitative and Quantitative Analysis of Anthelmintic Fenbendazole and its metabolites . Biomedical and enviromental Mass Spectrometry*, **14**, 161-165
- 17.- McKellar, Q.A., Scott,E.W. (1990) The benzimidazoleanthelmintic agents a review . *J.Vet. Pharmacology*, **13**, 223-247.
- 18.- Lee,T., Papanastassiou,D.A (1976) *J.Geophys. Res. Lett.*, **4**,229-302

[ Mass Spectrum ]

Data : RSM-III-1

Date : 12-Nov-96 12:32

Sample : \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-RX505

Inlet : Direct

Ion Mode : E1+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 1.46 min Scan# : (35,47)

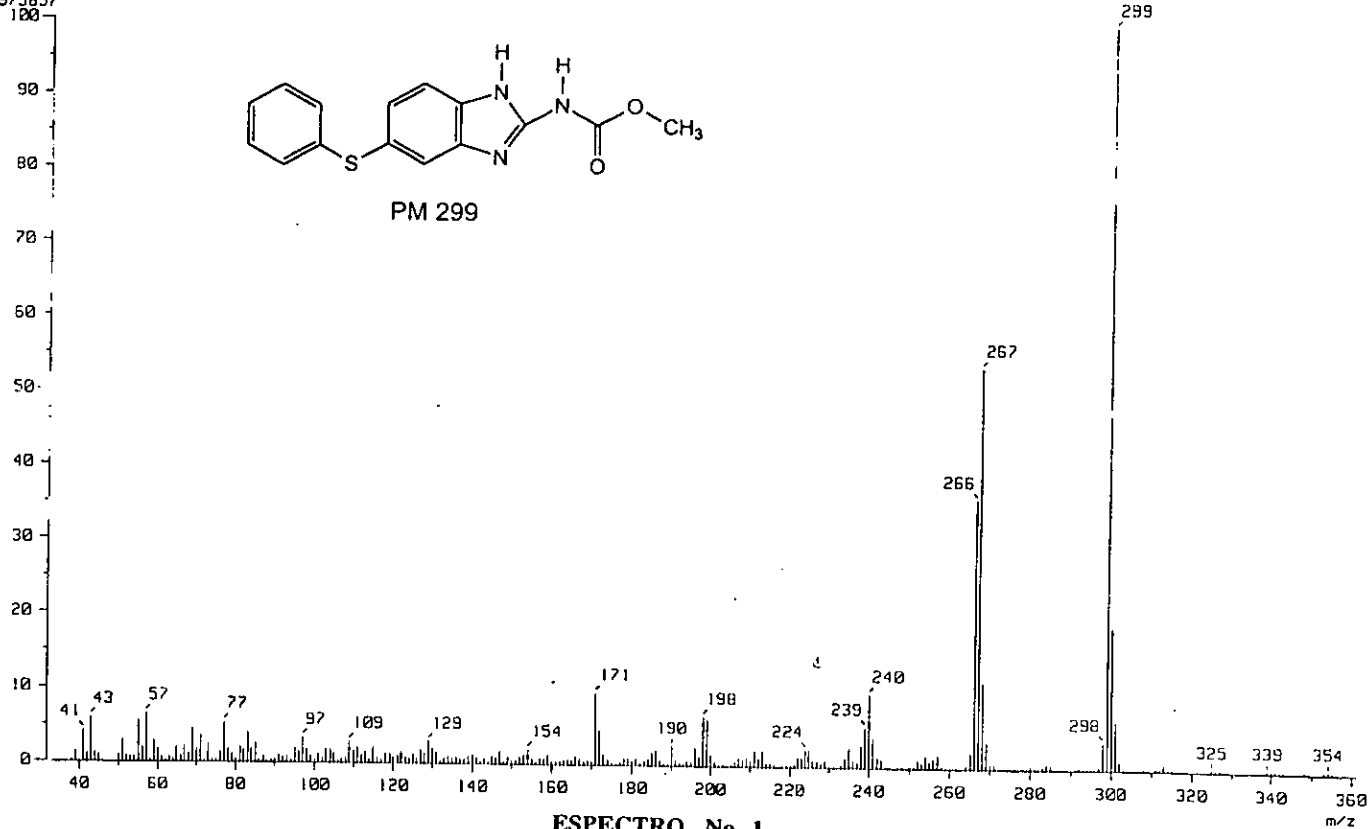
Temp : 146.8 deg.C

BP : m/z 299.0000 Int. : 203.00

Output m/z range : 33.0000 to 361.1740

Cut Level : 0.00 %

2975857

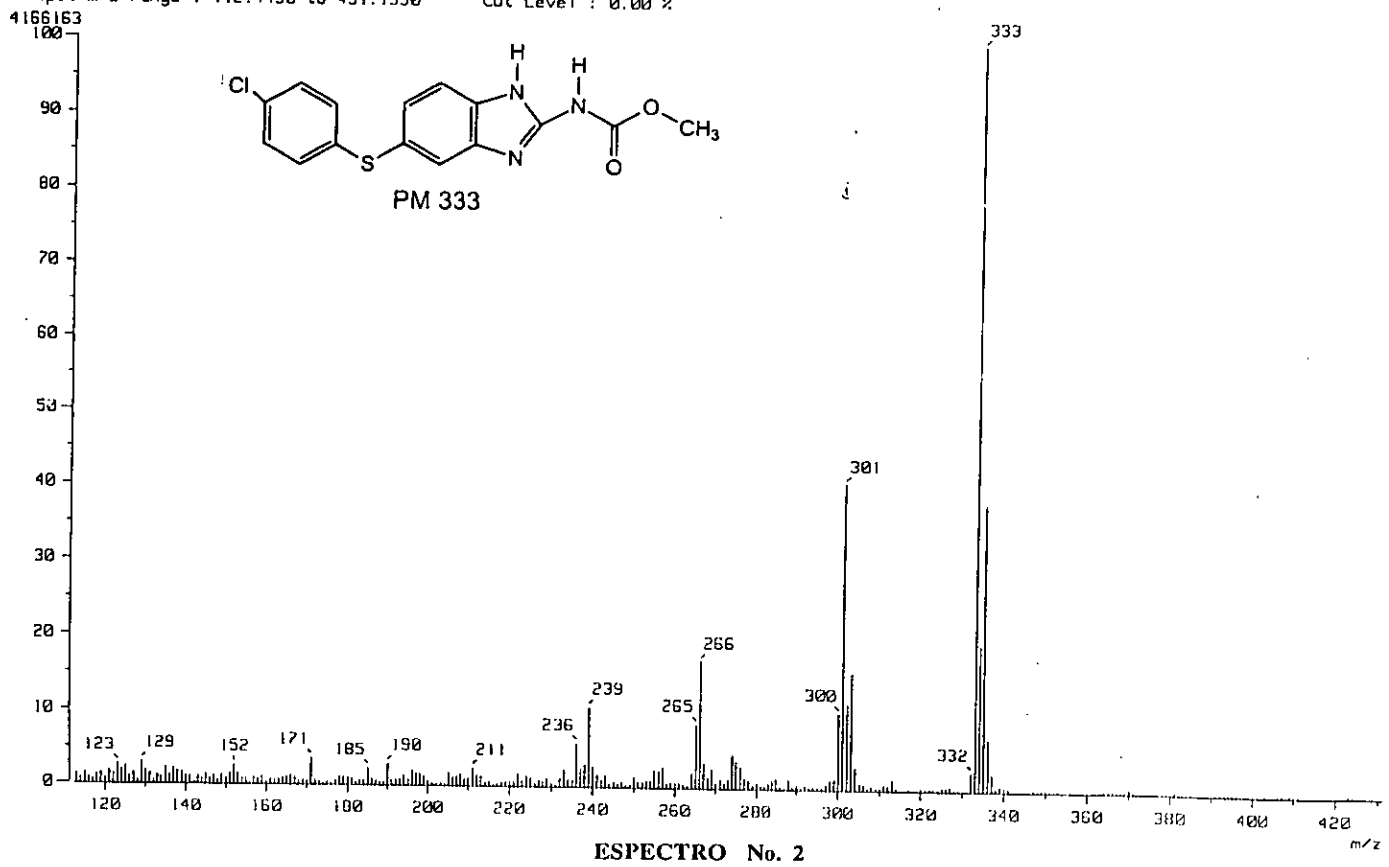
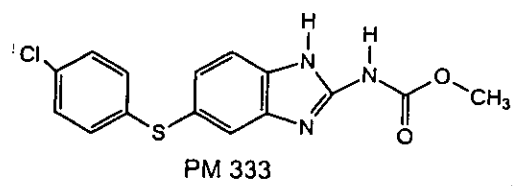


PM 299

ESPECTRO No. 1

m/z

[ Mass Spectrum ]  
Data : RSM-III-2-1H Date : 09-Feb-97 17:47  
Sample : \*  
Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505  
Inlet : Reserv. Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)  
RT : 3.42 min Scan# : (83,108)  
BP : m/z 333.0000 Int. : 397.32  
Output m/z range : 112.4430 to 431.1590 Cut Level : 0.00 %



ESPECTRO No. 2

[ Mass Spectrum ]

Data : RSM-III-4-IL

Date : 30-Dec-96 17:19

Sample : \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 2.19 min

Scan# : (55,68)

Temp : 252.0 deg.C

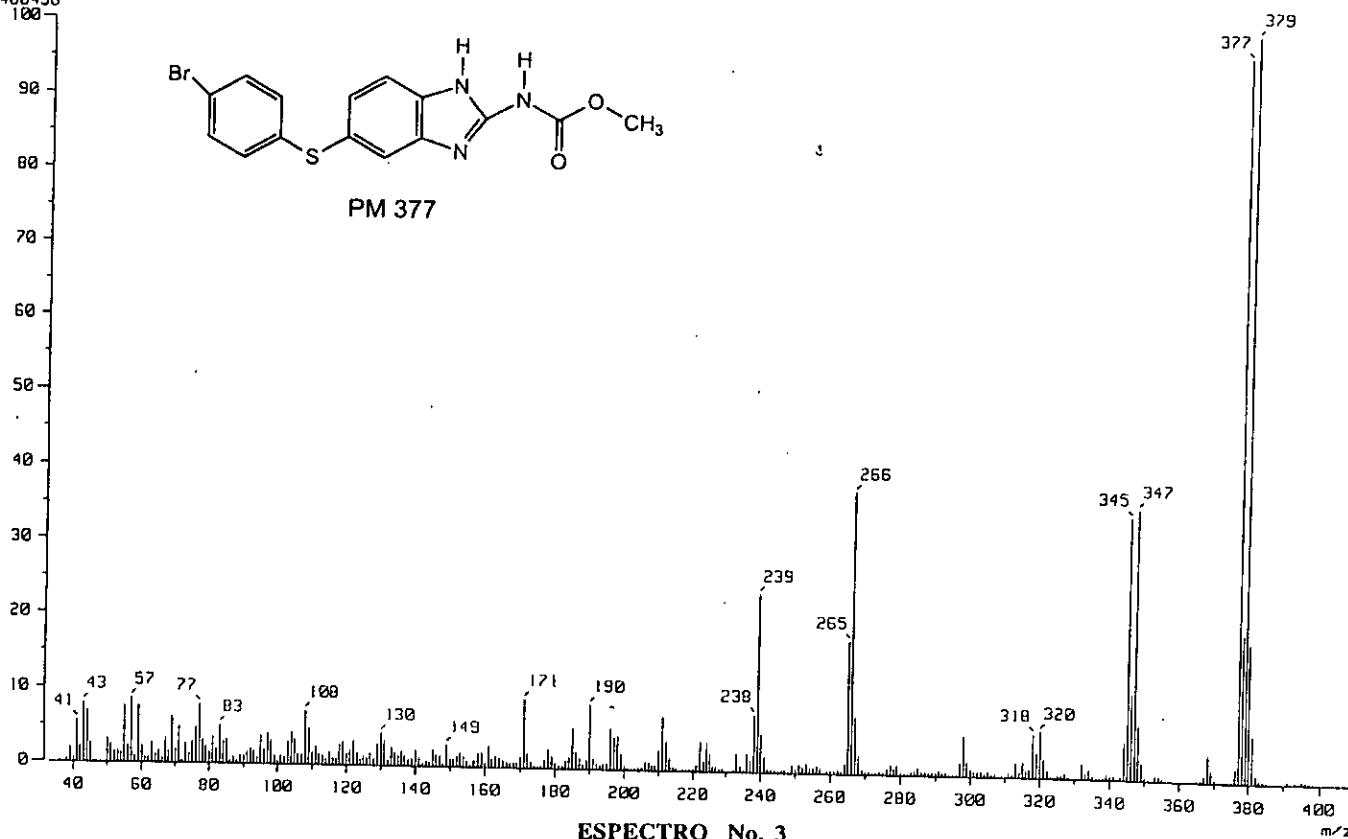
BP : m/z 379.0000

Int. : 140.05

Output m/z range : 33.0000 to 409.4070

Cut Level : 0.00 %

1468496



ESPECTRO No. 3

m/z



[ Mass Spectrum ]

Data : RSM-III-5-2F2

Date : 21-Nov-96 22:57

Sample: \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 1.13 min

Scan# : (29,36)

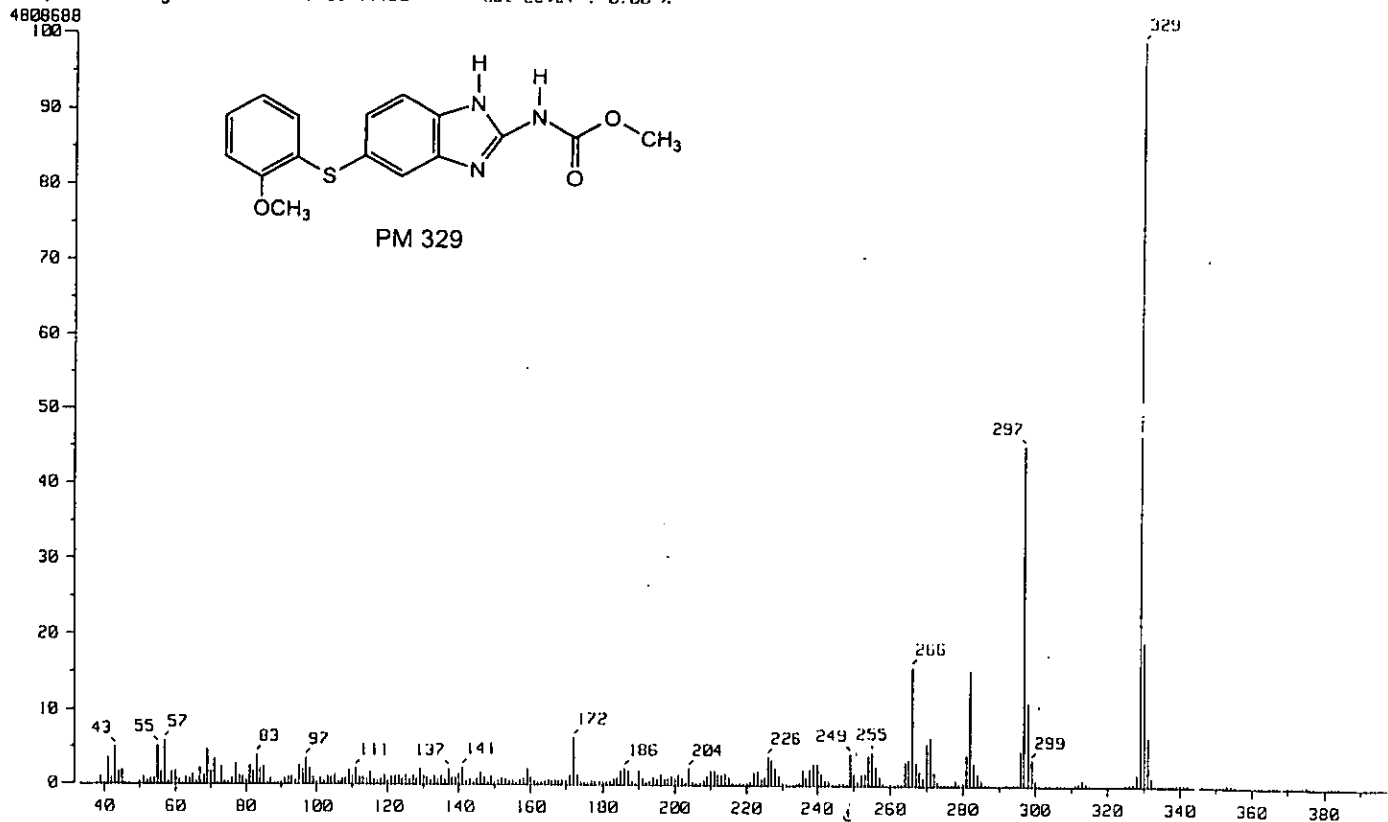
Temp : 58.3 deg.C

BP : m/z 329.0000

Int. : 458.59

Output m/z range : 33.0000 to 397.1120

Cut Level : 0.00 %



( Mass Spectrum )

Data : RSM-III-6-1

Date : 27-Dec-96 02:54

Sample: \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-AX505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 2.44 min

Scan# : (62,74)

Temp : 127.4 deg.C

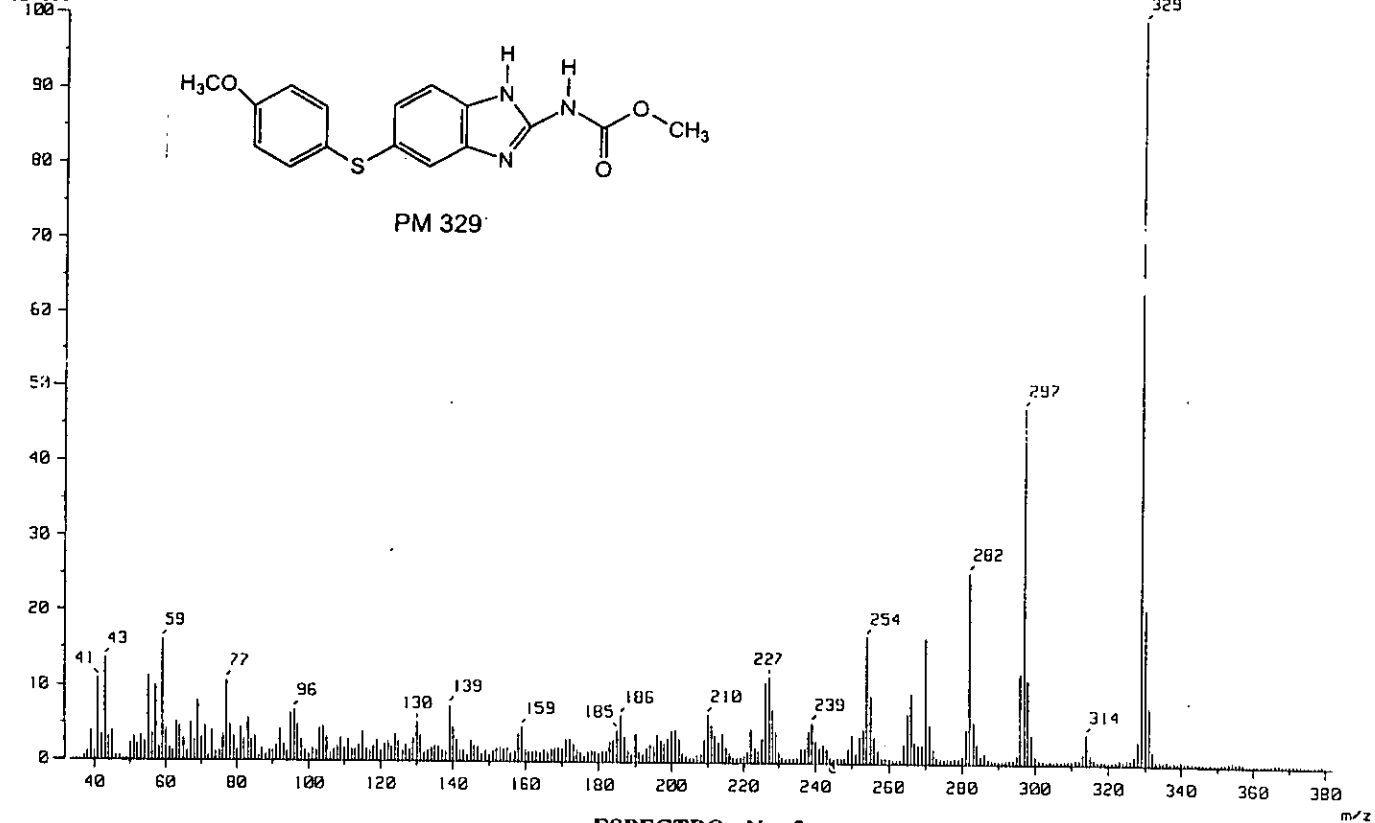
BP : m/z 329.0000

Int. : 11.91

Output m/z range : 33.0000 to 392.3830

Cut Level : 0.00 %

124856



PM 329

ESPECTRO No. 5

m/z

[ Mass Spectrum ]

Data : RSM-II-7

Date : 01-Jan-97 11:56

Sample : \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-AXS05

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 2.30 min Scan# : (54,75)

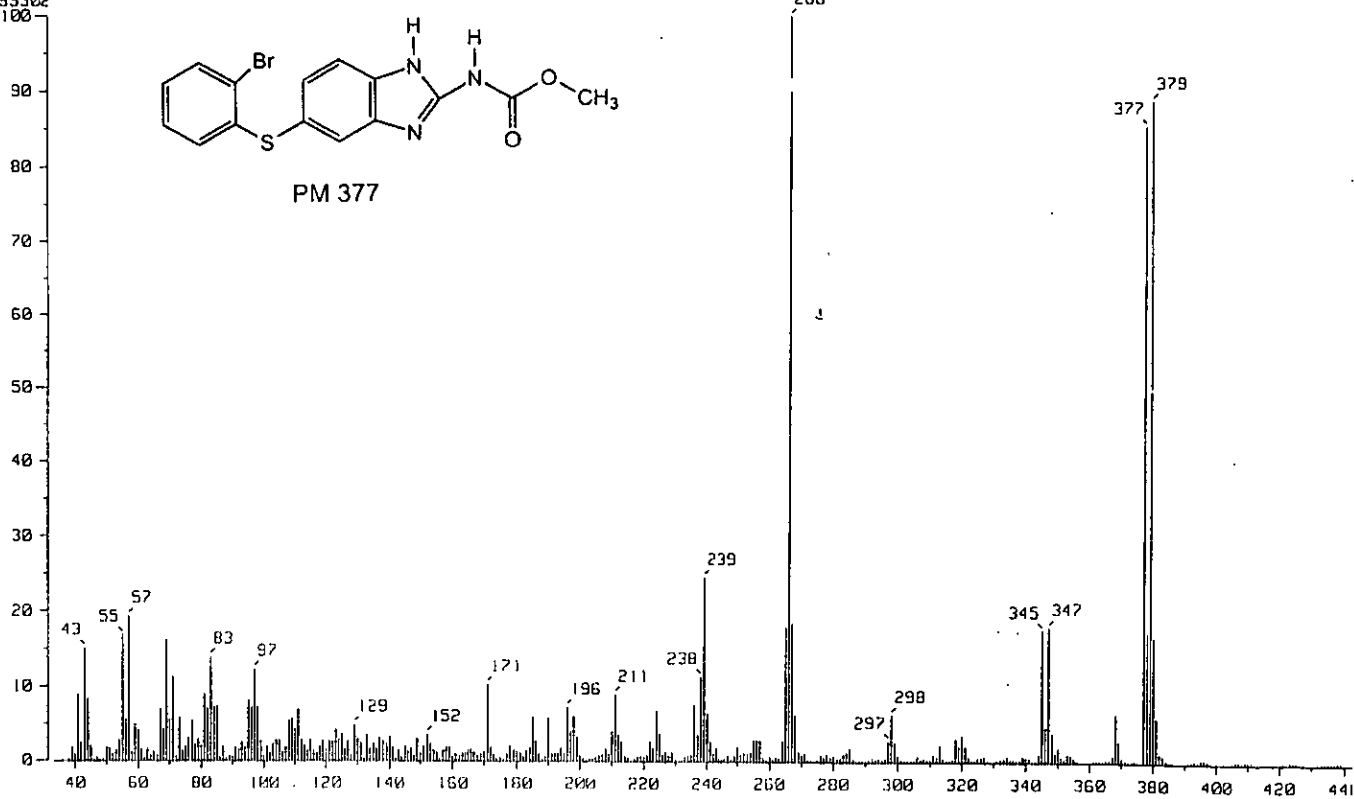
Temp : 285.6 deg.C

BP : m/z 266.0000 Int. : 161.70

Output m/z range : 33.0000 to 444.3990

Cut Level : 0.00 %

1695502



ESPECTRO No. 6

m/z

[ Mass Spectrum ]

Data : RSM-III-6-2

Date : 27-Dec-96 10:40

Sample : \*

Note : Dr-Eduardo-Cortes-RX505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 4.56 min Scan# : (115,137)

Temp : 219.7 deg.C

BP : m/z 329.0000 Int. : 3.19

Output m/z range : 33.0000 to 377.2520

Cut Level : 0.00 %

33477

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

40

60

80

100

120

140

160

180

200

220

240

260

280

300

320

340

360

380

400

420

440

460

480

500

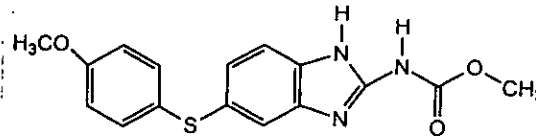
520

540

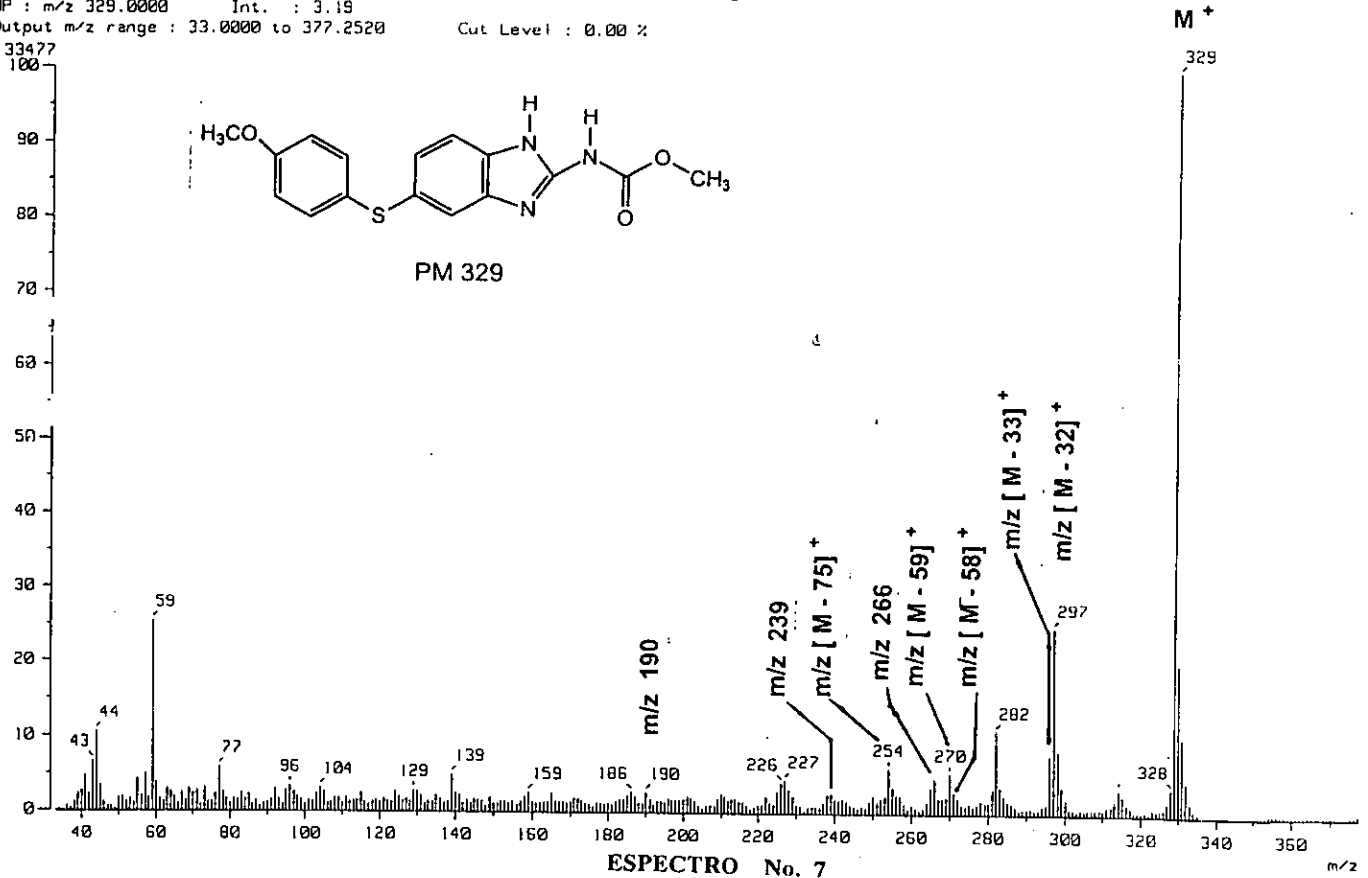
560

580

600



PM 329



ESPECTRO No. 7

m/z

[ Mass Spectrum ]

Data : 329

Date : 15-Feb-97 23:23

Sample: RSM-III-6-1

Note : Dr-Eduardo-Cortes

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 329.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 1.35 min

Scan# : (10,21)

Temp : 113.7 deg.C

BP : m/z 329.7653

Int. : 135.22

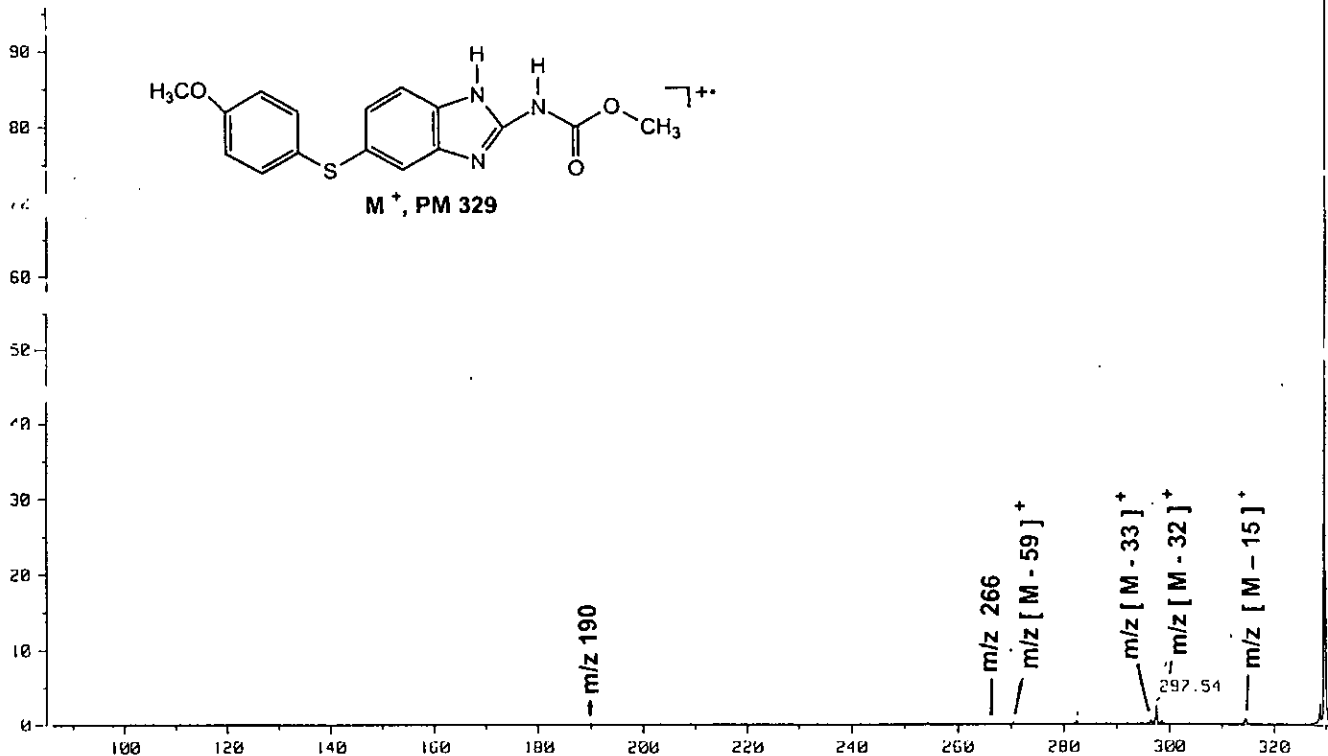
Output m/z range : 85.9037 to 320.4970

Cut Level : 0.00 %

17014000

100-

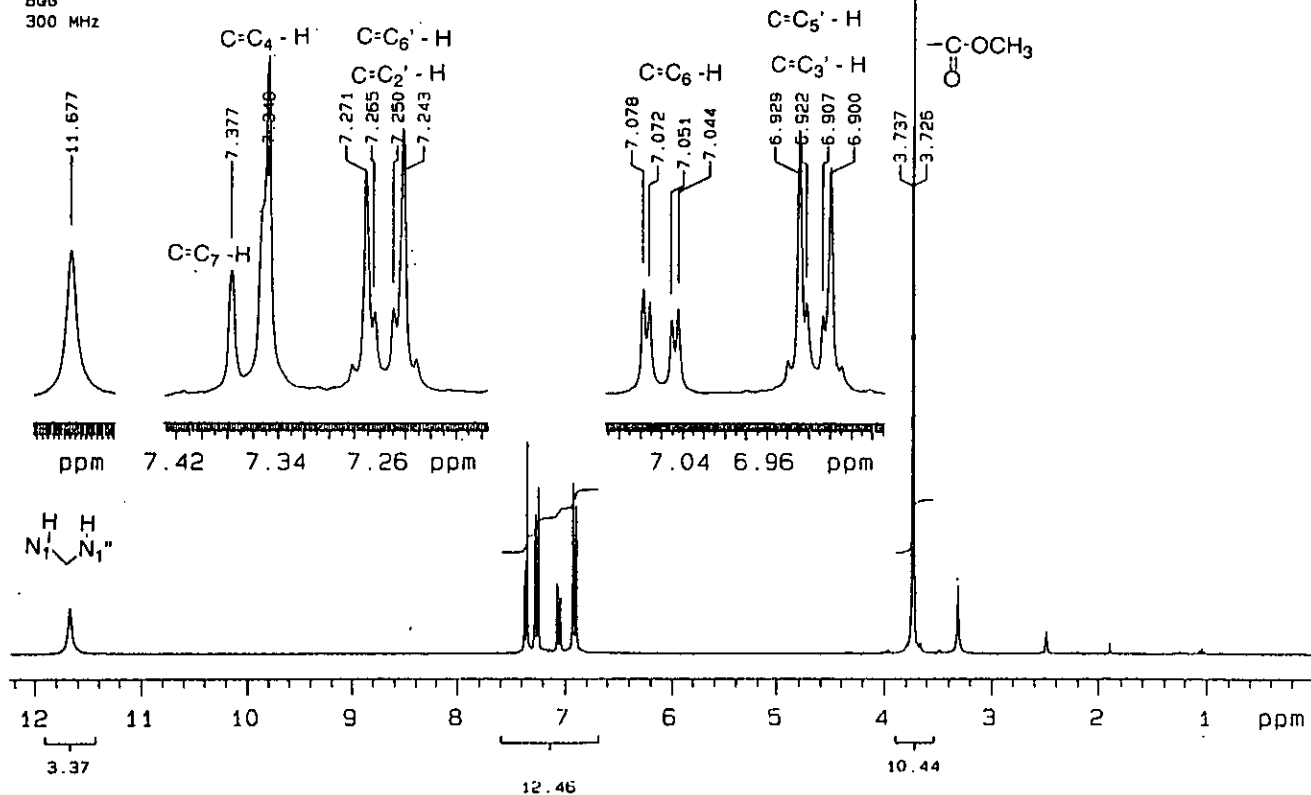
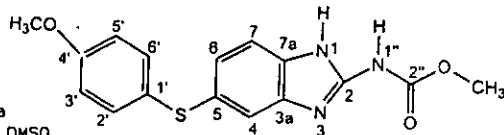
M<sup>+</sup>  
329.77



ESPECTRO No. 8

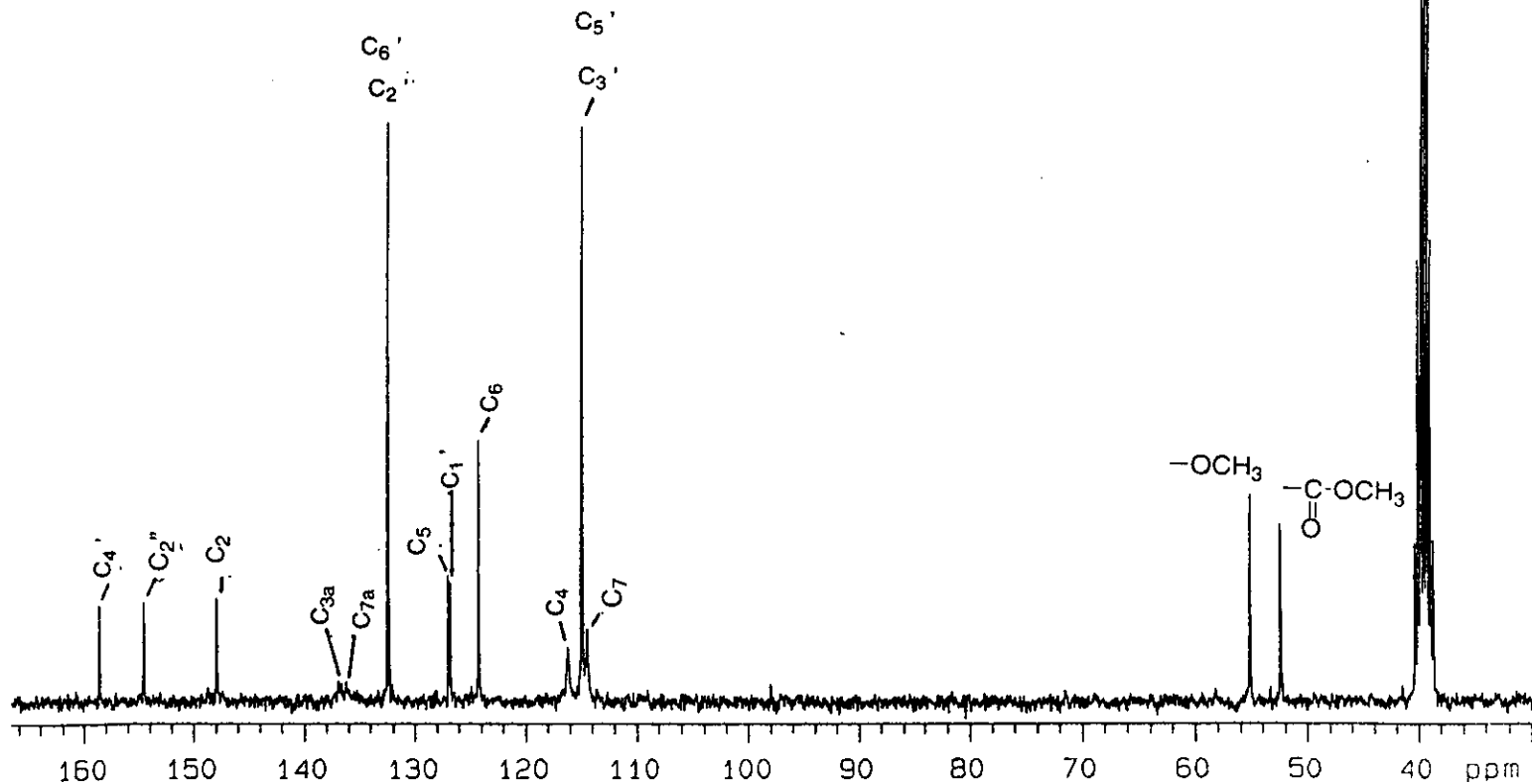
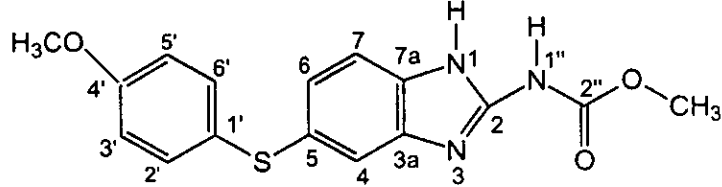
m/z

U.N.A.M. Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes RSM-III41 en DMSO  
 BQG  
 300 MHz



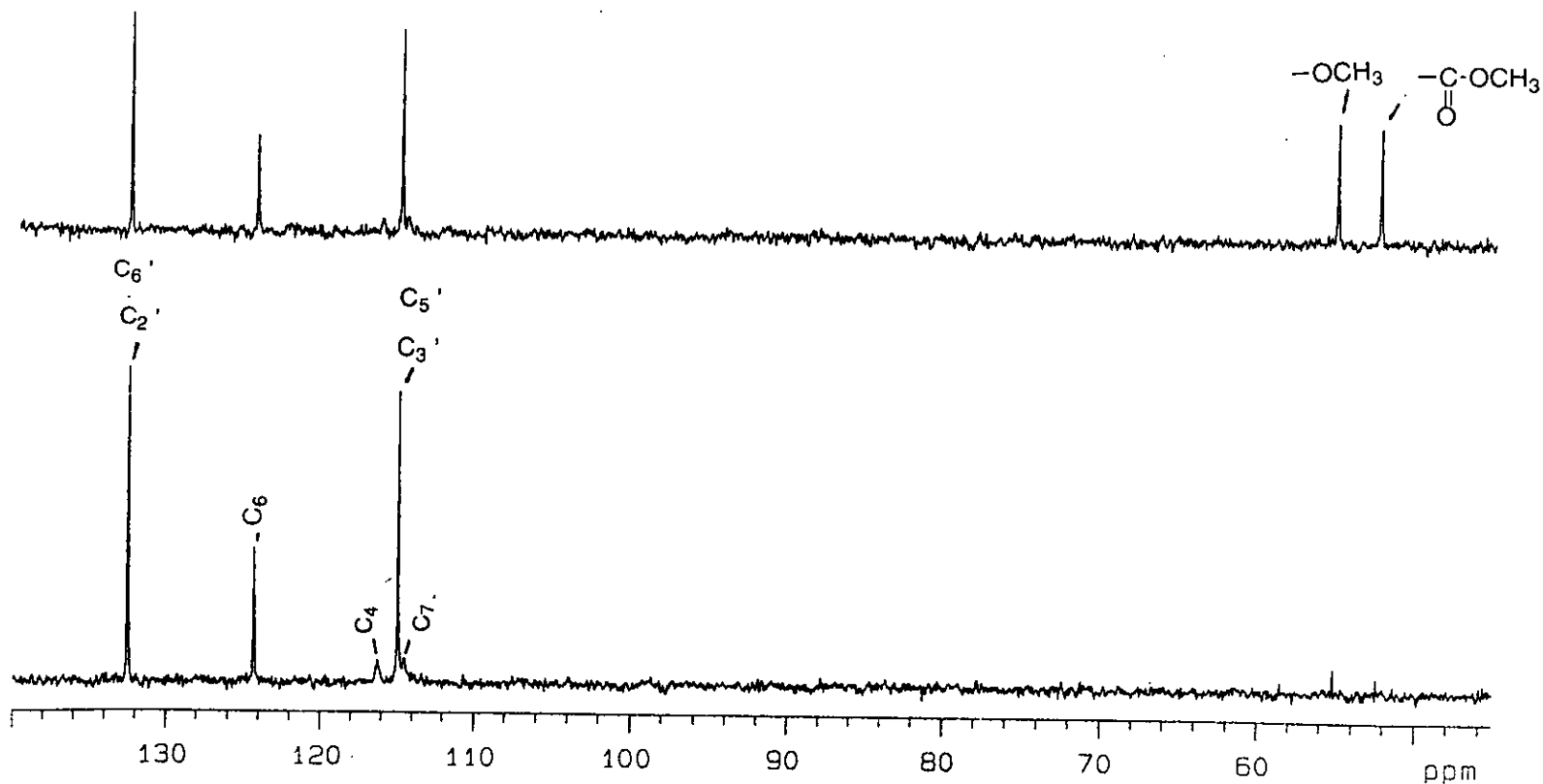
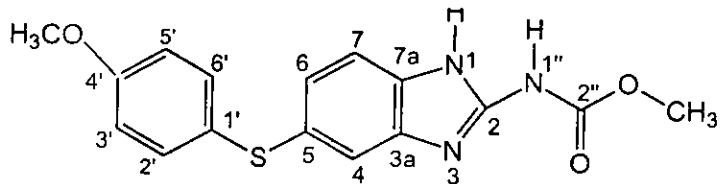
ESPECTRO No. 9

U.N.A.M. Instituto de Quimica  
Dr. E. Cortes RSM-III-6-1 en DMSO  
BGG  
75 MHz



ESPECTRO No. 10

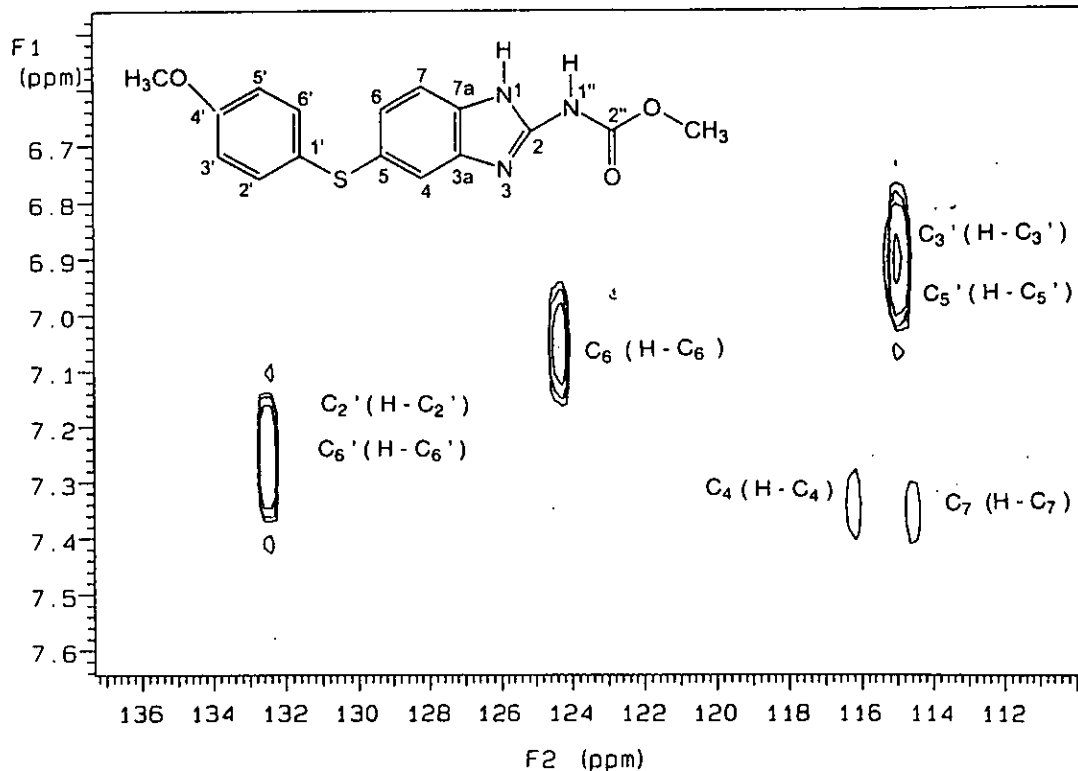
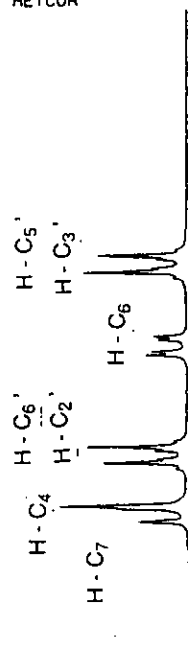
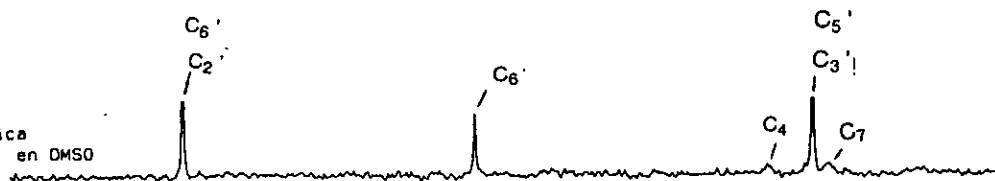
U.N.A.M. Instituto de Quimica  
Dr. E. Cortes RSM-III-6-1 en DMSO  
BGG  
75 MHz



ESPECTRO No. 11

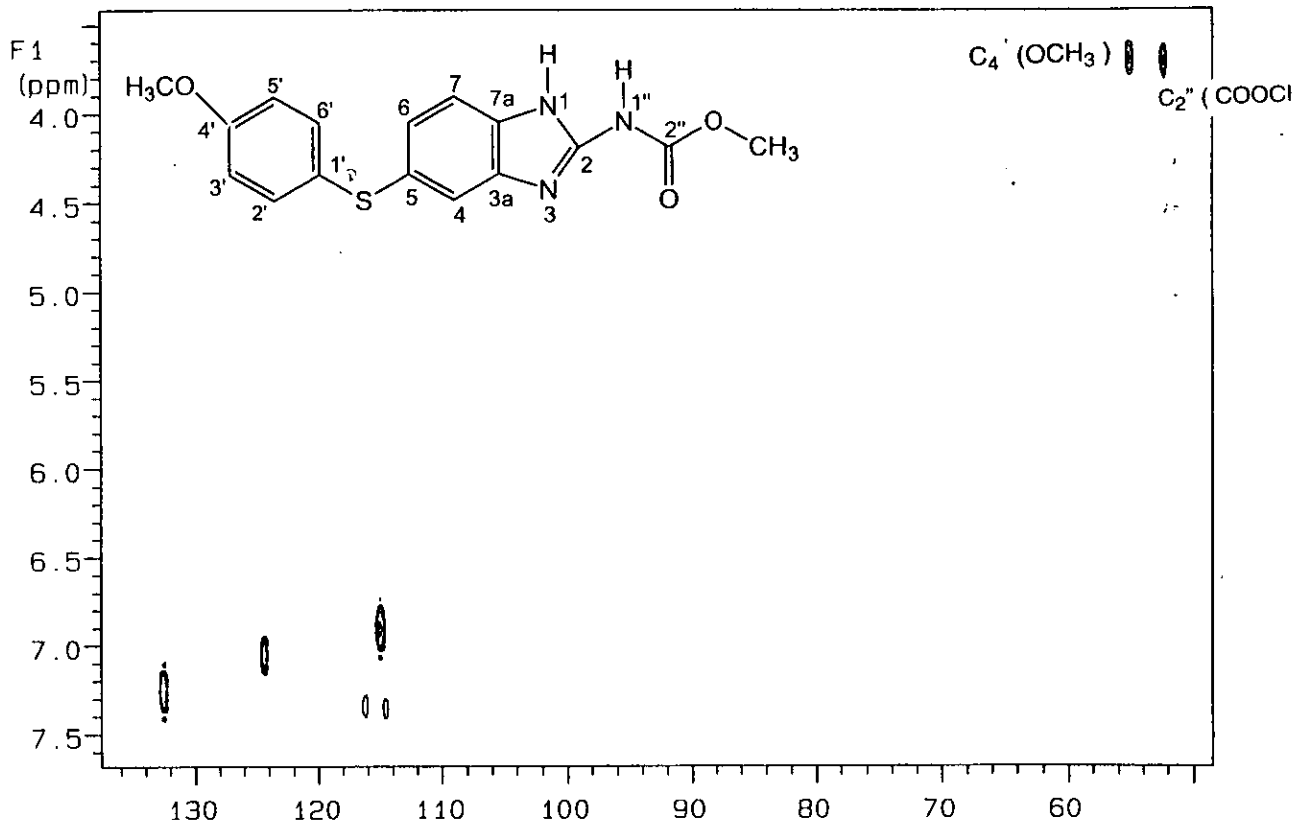
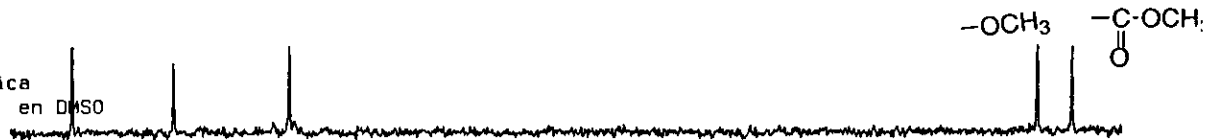


U.N.A.M. Instituto de Química  
 Dr. E. Cortes RSM-III-6-1 en DMSO  
 B06  
 75 MHz  
 HETCOR



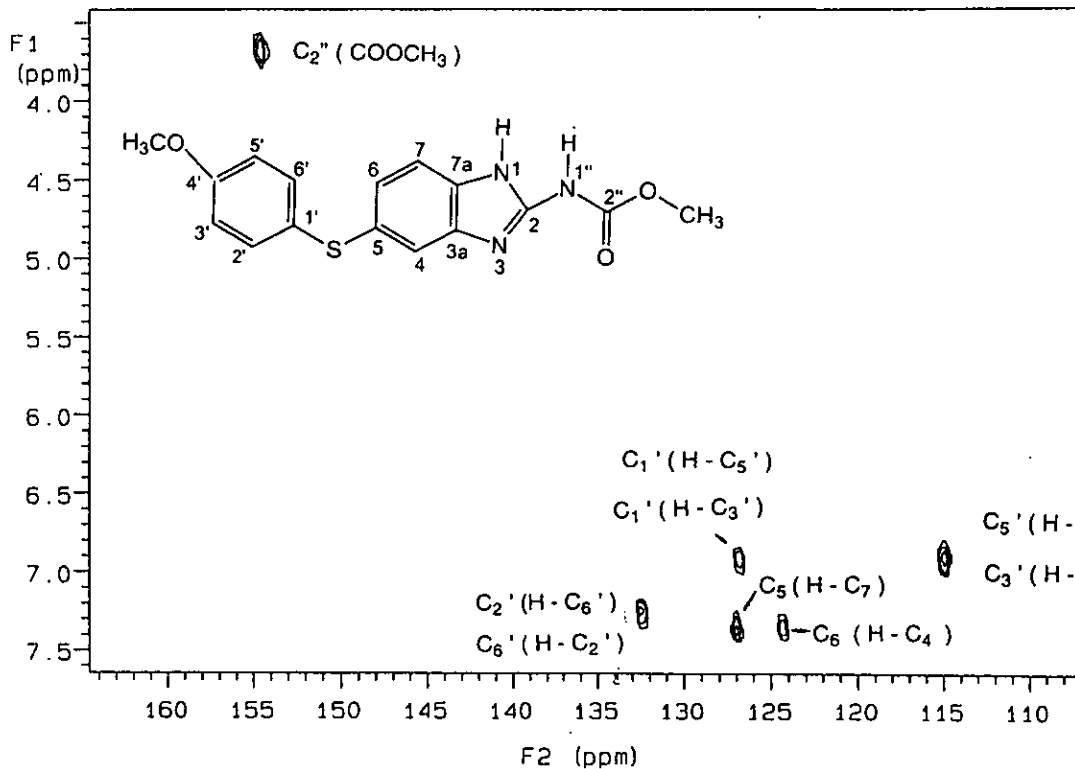
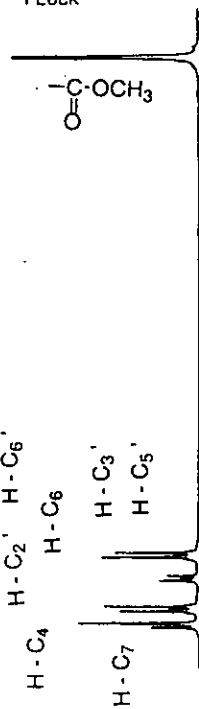
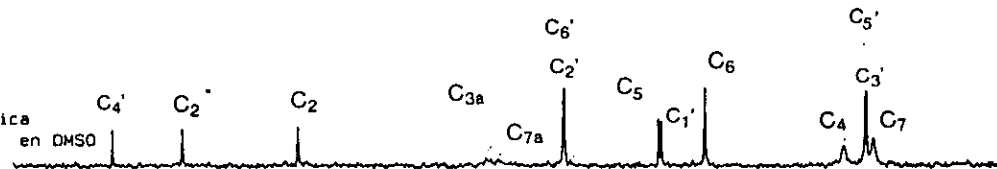
ESPECTRO No. 12

U.N.A.M. Instituto de Química  
 Dr. E. Cortes RSM-III-6-1 en DMSO  
 BGG  
 75 MHz  
 HETCOR

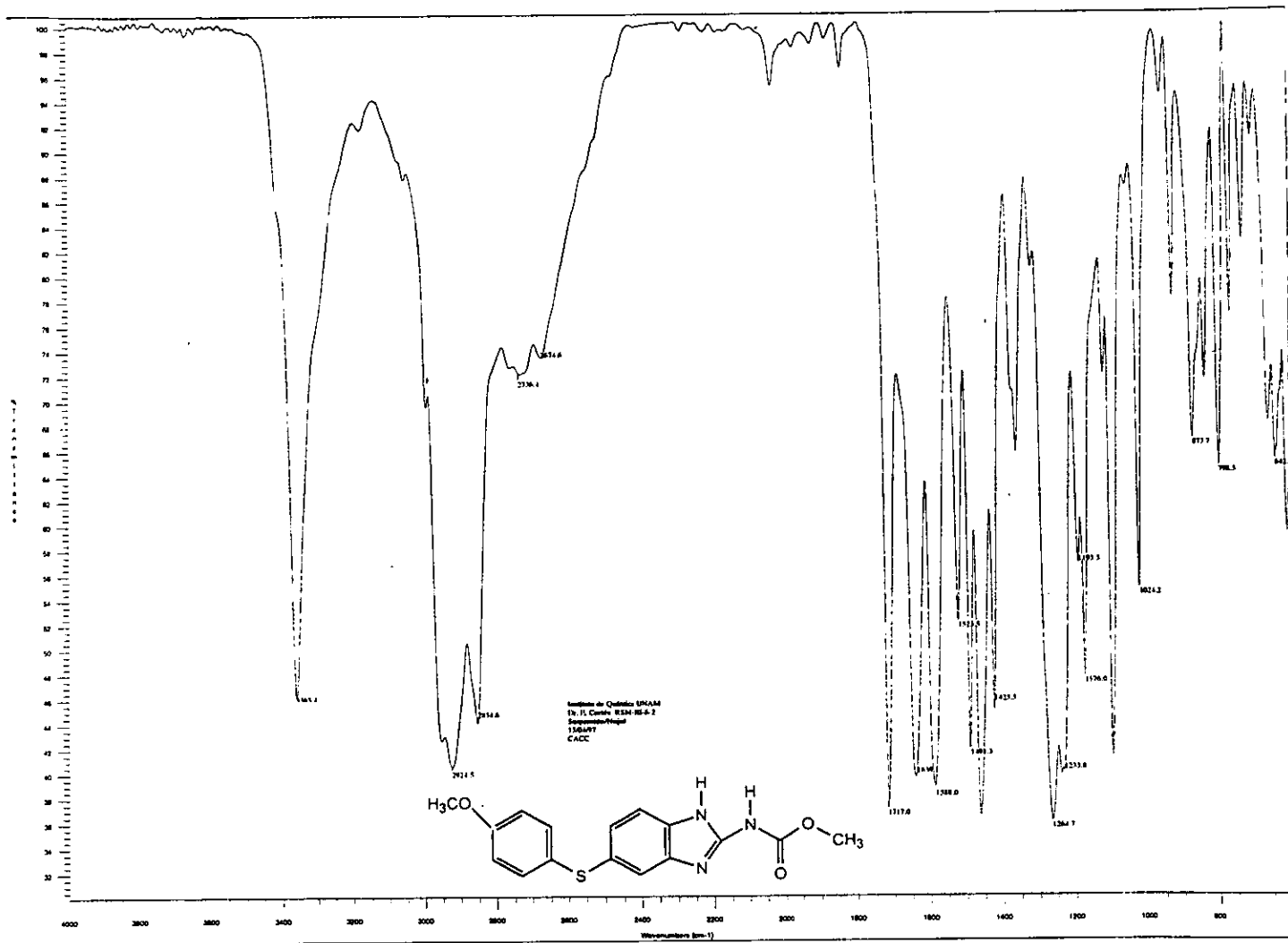


F2 (ppm)  
**ESPECTRO No. 13**

U.N.A.M. Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes ASM-III-6-1 en DMSO  
 806  
 75 MHz  
 FLOCK



ESPECTRO No. 14



ESPECTRO No. 15