



10523  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO 9

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

"SÍNTESIS Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE DERIVADOS  
DE LA 3,3-DIMETIL-2,3,4,5,10,11-HEXAHIDRO-8-[(o-;p-  
METOXI) FENOXI]-11-[(o-;p-R) FENIL]-1H-DIBENZO-  
[b,e] [1,4]-DIAZEPIN-1-ONA."

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Q U I M I C A  
P R E S E N T A :  
ANA LILIA VALENCIA CORNEJO

ASESORES: DR. EDUARDO CORTES CORTES  
DRA. OLIVIA GARCIA MELLADO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. MEX.

2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



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

**ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS**

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

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

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

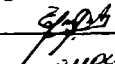
"Síntesis y Espectrometría de Masas de Derivados de la 3,3-  
dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxil)fenoxil]-11-  
[(o-; p-R)fenil]-1h-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona".

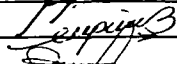
que presenta la pasante: Valencia Cornejo Ana Lilia  
con número de cuenta: 09501126-6 para obtener el título de :  
Química


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


**A T E N T A M E N T E  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**


Cuatitlán Izcalli, Méx. a 8 de enero de 2003

**PRESIDENTE** Dr. Eduardo Cortés Cortés 

**VOCAL** Dr. Enrique Angeles Anquiano 

**SECRETARIO** Q.F.B. Marina L. Morales Galicia 

**PRIMER SUPLENTE** Q. Ma. del Rocio Ramirez Salgado 

**SEGUNDO SUPLENTE** M. en C. Juan Carlos Rueda Jackson 

La presente tesis se realizó en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en el L-121 de la Sección de Química Orgánica y 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 de la Dra. en Química Orgánica Olivia García Mellado y el Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), proyecto IN204300; y del Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación (PROBETEL).

*A mis padres , hermanos, tíos, primos y abuelos por brindarme su comprensión, apoyo y tolerar todas mis locuras.*

*A mis compañeros de generación (Q 25); en especial a Sandy, Ray, Eva, Alejandro y Esaú (Q 24) por brindarme su amistad.*

*A la Dra. Olivia García y al Dr. Eduardo Cortés por asesorarme y apoyarme en el transcurso de la elaboración del presente trabajo.*

*A mis amigos del CCH, Alejandrina, Blanca, Eric y Juan Carlos; porque pese al tiempo que ha transcurrido seguimos siendo unidos y puedo contar con ustedes en todo momento.*

*A todos mis profesores que contribuyeron en mi formación académica; en especial a dos de ellos que no solo fueron profesores sino amigos Ofelia Vega y Antonio Osornio.*

*A la memoria de un ser humano maravilloso que constituyó el pilar de mi mundo y fue la responsable de momentos muy felices en mi vida. Gracias abuela por apoyarme y quererme hasta el último momento. Seguirás siendo parte de mi.*

*A ti, esa persona especial que me comprende, apoya y alienta para seguir adelante. Gracias por todo este tiempo, porque pese a sus inconvenientes me la he pasado muy bien.*

## ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	1
2.-ANTECEDENTES.....	3
3.-OBJETIVOS.....	10
4.-PARTE EXPERIMENTAL.....	12
• Ruta general de síntesis.....	13
• Metodología experimental.....	15
5.-RESULTADOS.....	19
• Rendimientos y características físicas de los compuestos I, II y III.....	20
• Rendimientos y características físicas de los compuestos finales.....	21
• Espectroscopia de infrarrojo.....	22
• Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	24
• Espectrometría de Masas.....	29
• Espectrometría de Masas de Alta Resolución.....	44
6.-CONCLUSIONES.....	49
7.-ANEXO.....	51
8.-APÉNDICE.....	91
9.-BIBLIOGRAFÍA.....	92

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCION.

Desde hace algún tiempo los habitantes de la mayor parte del mundo padecen de enfermedades relacionadas con el Sistema Nervioso Central (SNC); tales como ansiedad, tensión, etc. Esto ha dado lugar a que se incremente el interés para sintetizar nuevos fármacos que contribuyan al tratamiento de dichas enfermedades, como son los compuestos 1,4- y 1,5- benzodiazepínicos.

Las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos constituidos por la fusión de un anillo bencénico a una diazepina. Esta familia de compuestos actúan en enfermedades que afectan el Sistema Nervioso Central (SNC), presenta propiedades anticonvulsivas, sedantes y ansiolíticas, entre otras.

Debido a la amplia gama de aplicaciones que se les puede dar a las benzodiazepinas, es que la síntesis de sus derivados se ha hecho tan importante que actualmente el desarrollo de series de benzodiazepinas es muy activa en la industria farmacéutica y en instituciones dedicadas a la investigación.

El presente trabajo forma parte de un programa de estudio cuya trascendencia radica en el hecho de sintetizar y determinar propiedades espectroscópicas de nuevos derivados de la [1,4]-dibenzodiazepin-1-ona que pudieran presentar actividad biológica y que de ser posible mejoren las propiedades de aquéllos que están siendo utilizados, reduciendo además los efectos colaterales que estos últimos pudieran provocar.

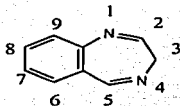


# ANTECEDENTES

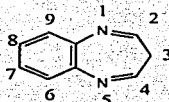
## ANTECEDENTES.

Las benzodiazepinas constituyen una amplia familia de compuestos heterocíclicos que se caracterizan por tener en común una estructura cerrada formada por un anillo benzénico fusionado con un anillo heterocíclico de 7 miembros; entre los cuales se encuentran 2 átomos de nitrógeno.<sup>1</sup>

Por la posición de los átomos de nitrógeno se clasifican en 1,4 benzodiazepinas (1) y 1,5 benzodiazepinas (2).



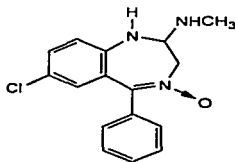
(1)



(2)

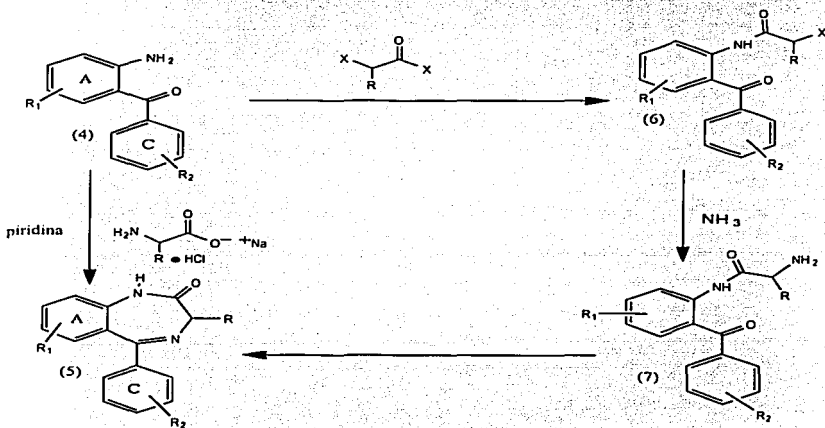
Estos compuestos fueron descubiertos<sup>2</sup> de forma inesperada a mediados de los 50's como consecuencia de un estudio que tenía el fin de desarrollar nuevas sustancias con acción sobre el Sistema Nervioso Central (SNC); siendo en el año de 1960 cuando se introdujeron clínicamente.

El primer compuesto benzodiazepínico fue sintetizado por Sternbach y colaboradores<sup>3</sup> y recibió el nombre de clordiazepóxido (3). A este compuesto se le realizaron estudios y se lograron conocer sus propiedades anticonvulsivas y sedantes.<sup>2</sup>



(3)

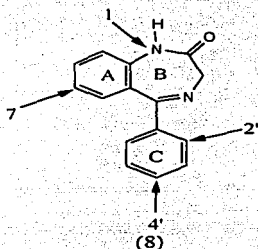
Sternbach trabajó con compuestos derivados de la 1,4-benzodiazepin-2-ona; los cuales fueron sintetizados por 2 métodos. En uno de los métodos, la aminobenzofenona (4) se calienta en piridina con un exceso de clorhidrato de aminoácido para dar lugar a la benzodiazepina (5). En el otro método a partir de la aminobenzofenona (4) se preparan las respectivas haloacetamidas (6), las cuales al reaccionar con amoníaco dan lugar a derivados de aminoacetamida (7) que se ciclizan para dar los derivados de la 1,4-benzodiazepin-2-ona (5).<sup>4</sup>



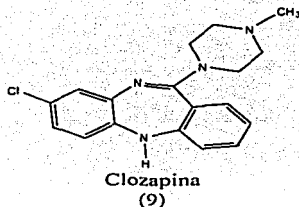
Las benzodiazepinas han constituido una clase de agentes terapéuticos muy importantes; con amplias aplicaciones en tratamientos relacionados con la ansiedad y los desórdenes emocionales.<sup>5</sup>

Comenzando así otros estudios que llevaron a la investigación de nuevos derivados de benzodiazepinas<sup>4-9</sup>; los cuales con el paso del tiempo demostraron que el patrón de sustitución constituía un rol importante y tenía efecto sobre la actividad biológica.<sup>2</sup>

La actividad biológica de este tipo de compuestos se incrementa con grupos electroattractores tales como halógenos y nitro en posición 7 del anillo A, con grupo metilo en posición 1 del anillo B y con halógenos como cloro y flúor en posición 2' del anillo C. Por otra parte, la actividad biológica disminuye con grupos electrodonadores como metilo en posición 7 del anillo A, con sustituyentes ramificados como el terbutilo es inactivo cuando se encuentra en el anillo B y con sustituyentes en posición 4' del anillo C. Todo esto de acuerdo al siguiente esquema (8).

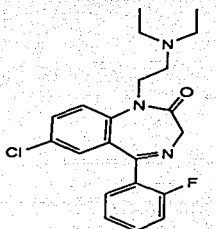


Posteriormente otros cambios sobre la estructura, dieron lugar a la obtención de las 1,5-benzodiazepinas; muchas de las cuales resultaron farmacológicamente activas. Dentro de estas tenemos a la Clozapina (9).

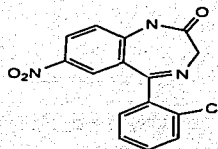


La Clozapina es un neuroléptico (sedante y ansiolítico) que se caracteriza por la alta eficacia en el manejo de la esquizofrenia; además de tener mínimos efectos colaterales.<sup>10-11</sup>

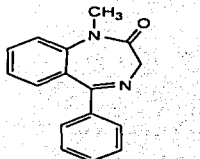
A las benzodiazepinas se les clasifica por su indicación en: ansiolíticos, anticonvulsivos e hipnóticos.<sup>12</sup> Un ejemplo de hipnótico es el flurazepam (10), un anticonvulsivo es el clonazepam (11); mientras que compuestos como el clordiazepóxido (3), diazepam (12), oxazepam (13), clorazepato (14), lorazepam (15) y prazepam (16) se consideran ansiolíticos.<sup>13</sup>



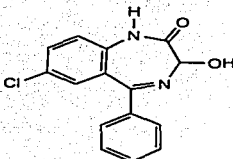
Flurazepam  
(Dalmane, 1970)  
(10)



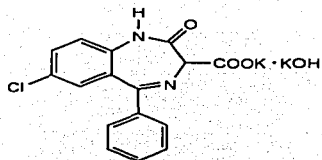
Clonazepam  
(Clonopin, 1975)  
(11)



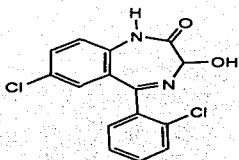
Diazepam  
(Valium, 1963)  
(12)



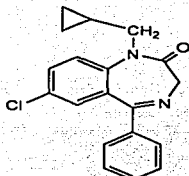
Oxazepam  
(Serax, 1965)  
(13)



**Clorazepato**  
(Tranxene, 1972)  
(14)



**Lorazepam**  
(Ativan, 1977)  
(15)



**Prazepam**  
(Verstran, 1977)  
(16)

El uso de las benzodiazepinas no se limita a esto; la obtención de derivados tan variados ha dado lugar a que se les pueda dar otro uso. En la actualidad la estructura básica de las benzodiazepinas se encuentra en compuestos que poseen diferentes actividades biológicas que incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria<sup>14</sup>, actividad como antibióticos<sup>15-17</sup>, en prevención de ataques al corazón<sup>18</sup> y hasta el bloqueo de la acción de proteínas que participan en la replicación del virus VIH.<sup>14</sup>

Las benzodiazepinas son activas en el SNC, disminuyen la actividad motora y tienen efectos tranquilizantes; también calman la tensión y alivian el insomnio; la reducción de la ansiedad se acompaña de relajación muscular.<sup>19</sup> A dosis relativamente elevadas provocan somnolencia, por esto es que las benzodiazepinas deben clasificarse además como tranquilizantes y tranquilo-sedantes, ya que producen sedación; por calmar la ansiedad se les denomina ansiolíticos. Son potentes anticonvulsivos, lo cual se observa con el diazepam tanto en convulsiones de origen espinal como el tétanos; así como las de origen cerebral, en el caso de convulsiones infantiles y epilepsia.<sup>19</sup>

Con frecuencia, las acciones ansiolíticas de las benzodiazepinas se acompañan de efectos colaterales que resultan de sus propiedades sedantes e hipnóticas. Otros efectos colaterales son la fatiga pasajera, mareo, taquicardia, aumento de peso, irregularidad menstrual y depresión.<sup>14</sup> Pero los efectos indeseables más serios surgen a raíz del uso repetido de estas sustancias ya que producen tolerancia y dependencia física y psicológica<sup>20</sup>, por lo que existen problemas para suspender el tratamiento prolongado. Pese a esto se les considera drogas poco tóxicas y de aquí se deriva que sean de gran uso.

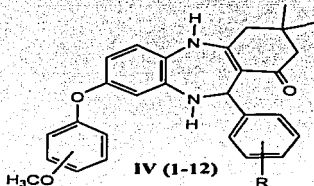
Recientemente E. Cortés y su grupo de investigación<sup>21-23</sup> han informado la síntesis de una gran gama de derivados 1,4 y 1,5 benzodiazepínicos; los cuales han sido caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas como EM, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IR, etc. Además, se espera que dichos derivados presenten actividad farmacológica; puesto que algunos ya la han presentado.<sup>24-25</sup>

# OBJETIVOS



## OBJETIVOS.

1) Proponer y desarrollar una ruta de síntesis de cuatro pasos con el fin de obtener una serie de nuevos derivados de la 3,3 -dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.



*Posición del metoxilo*

*o-OCH<sub>3</sub>*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*

*R*

*o-CH<sub>3</sub>*  
*p-CH<sub>3</sub>*  
*o-Cl*  
*p-Cl*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*  
*o-CH<sub>3</sub>*  
*p-CH<sub>3</sub>*  
*o-Cl*  
*p-Cl*  
*o-OCH<sub>3</sub>*  
*p-OCH<sub>3</sub>*

2) Caracterizar tanto los productos finales como los intermediarios utilizando la técnica de Espectrometría de Masas, y los derivados de la [1,4]-dibenzodiazepin-1-ona por Espectrometría de Masas, Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), experimentos bidimensionales y Espectroscopia de Infrarrojo.

3) Proponer el patrón general y mecanismos de fragmentación de los productos finales con la ayuda de la Espectrometría de Masas, empleando experimentos de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID).

PARTE  
EXPERIMENTAL

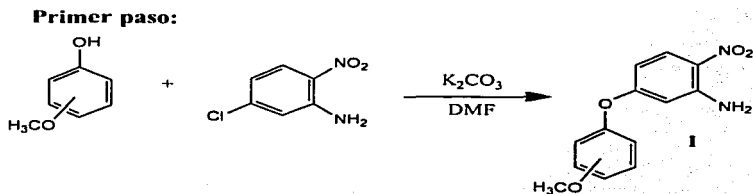
## RUTA GENERAL DE SÍNTESIS.

La ruta de síntesis de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona, se desarrolló en cuatro pasos.

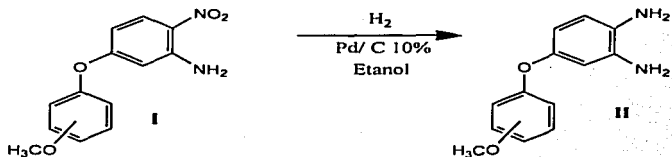
En el primer paso se efectúa la sustitución del cloro de la 5-cloro-2-nitroanilina por el grupo fenoxi sustituido para darnos el compuesto **I**; este compuesto se somete a una reducción de grupo nitro mediante hidrogenación catalítica empleando Pd/C al 10% como catalizador, para obtener una diamina (**II**).

En el tercer paso se lleva a cabo la condensación de la diamina con la dimedona para obtener el compuesto **III**. En el cuarto paso, el intermediario **III** es condensado nuevamente y ciclizado con los R-aldehídos para obtener los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona, **IV (1-12)**<sup>23</sup>.

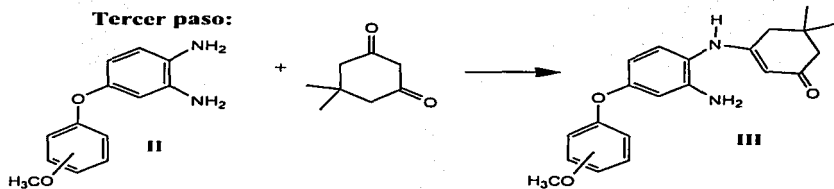
### Ruta General de Síntesis



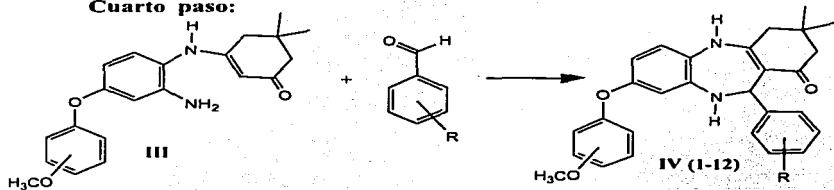
**Segundo paso:**



**Tercer paso:**

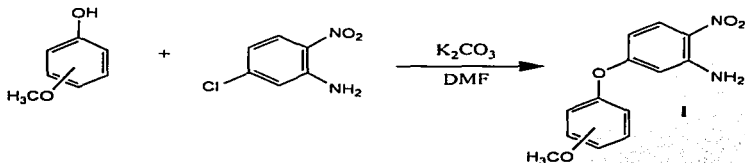


**Cuarto paso:**



## METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

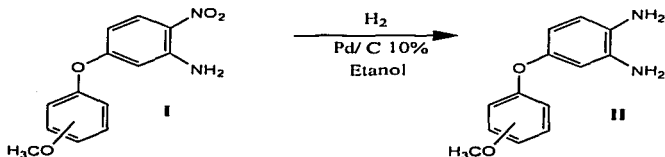
### Obtención de 5-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-2-nitroanilina.



En un matraz bola de dos bocas de 100 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento se colocan  $12.4 \times 10^{-3}$  mol del correspondiente (o-; p-metoxi)fenol,  $12.4 \times 10^{-3}$  mol de 5-cloro-2-nitroanilina y  $12.4 \times 10^{-3}$  mol de carbonato de potasio anhidro disuelto en 20 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se calienta hasta temperatura de reflujo, 10 minutos después de haber alcanzado el reflujo se adicionan 20 ml más de DMF y se deja a esa temperatura durante 5 horas más. La conclusión de la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina.

Transcurrido este tiempo se retira el calentamiento y se enfría exteriormente con baño de hielo, se adicionan 30 ml de agua helada y se observa la aparición de un precipitado de color amarillo después de lo cual se procede a filtrar a vacío, se lava el sólido con agua y se seca a vacío el sólido (I) para posteriormente determinar el punto de fusión.

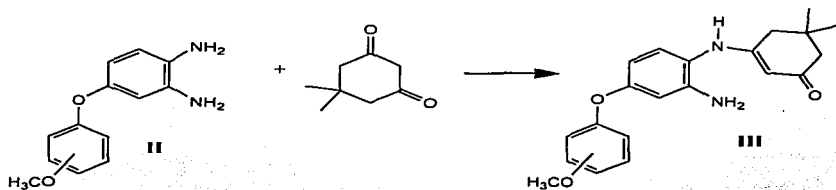
### Obtención de compuestos 4-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina.



Se pesan 160 mg de Pd/C (10%) y se prehidrogenan durante 50 minutos en 10 ml de etanol anhidro a 60 lb/plg<sup>2</sup>, en un dispositivo especial para hidrogenación. Mientras tanto se toman  $3 \times 10^{-3}$  mol de la correspondiente 5-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-2-nitroanilina (I) y se disuelven en la mínima cantidad de etanol anhidro. Una vez concluida la prehidrogenación del catalizador, se retira la botella del hidrogenador y cuidadosamente se adiciona la disolución a hidrogenar, la botella se coloca una vez más en el hidrogenador y se deja reaccionando con agitación durante 24 horas para lograr la reducción del grupo nitro. La reacción se monitora por medio de cromatografía en capa fina.

Concluido el tiempo de hidrogenación se filtra sobre celita para remover el catalizador y se recupera el producto por destilación a presión reducida con agitación magnética. El producto (II) obtenido se seca a alto vacío durante 5 horas.

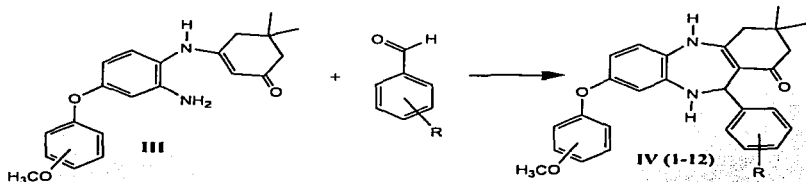
**Obtención de la 3-[4-(o-; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina}-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.**



En un matraz de dos bocas de 100 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo con agitación magnética, calentamiento y un aparato Dean-Stark, se colocan  $1 \times 10^{-2}$  mol de dimedona y  $1 \times 10^{-2}$  mol de 4-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina (II), en 20 ml de benceno a reflujo durante 24 hrs.

Transcurrido este tiempo, se concentra a sequedad a presión reducida, el producto obtenido se purifica por medio de lavados con hexano-AcOEt. Se obtiene un sólido (III) al que se le determina punto de fusión.

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



En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética y calentamiento se colocan  $1 \times 10^{-3}$  mol de la correspondiente 3-[4-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina]-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (III) y  $1 \times 10^{-3}$  mol de (o-; p)-R-aldehído, en 10 ml de etanol y 0.5 ml de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se refluxe durante un intervalo de tiempo entre dos y cuatro horas. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina hasta el término de la reacción. Posteriormente se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y el producto (IV) obtenido se purifica mediante lavados con hexano-AcOEt. Al sólido obtenido se le determina el punto de fusión.



# RESULTADOS

## RENDIMIENTOS Y CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS I, II y III.

### Paso 1. Obtención de 5-[(o; p-metoxi)fenoxi]-2-nitroanilina (I)

Se obtuvieron sólidos de color amarillo con rendimientos que van desde 96 hasta 99%.

Compuesto	Posición de metoxilo	Peso Molecular	Rendimiento %	Aspecto Físico	P.f. °C
1	o-OCH <sub>3</sub>	260	96	Sólido Amarillo	131-132
2	p-OCH <sub>3</sub>	260	99	Sólido amarillo	168-170

### Paso 2. Obtención de compuestos 4-[(o; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina (II)

Los productos obtenidos en este paso fueron semisólidos de color naranja con rendimientos que van desde un 72 hasta un 85%.

Compuesto	Posición de metoxilo	Peso Molecular	Rendimiento %	Aspecto Físico	P.f. °C
1	o-OCH <sub>3</sub>	230	85	Semisólido naranja	-----
2	p-OCH <sub>3</sub>	230	72	Semisólido naranja	-----

### Paso 3. Obtención de la 3-{4-[(o; p-metoxi)fenoxi]-1,2-fenilendiamina}-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.(III)

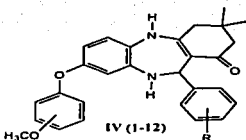
Se obtuvieron sólidos de color café con rendimientos del 72-78%.

Compuesto	Posición de metoxilo	Peso Molecular	Rendimiento %	Aspecto Físico	P.f. °C
1	o-OCH <sub>3</sub>	352	72	Sólido café	83-86
2	p-OCH <sub>3</sub>	352	78	Sólido café	66-68

## RENDIMIENTOS Y CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS FINALES.

Los compuestos finales, derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona, se obtuvieron como sólidos coloridos con puntos de fusión definidos. En la siguiente tabla se muestran las características de los nuevos compuestos.

**TABLA 1.** Características físicas y rendimientos de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.



Compuesto	Posición de Metoxilo	R	Peso Molecular	Rendimiento %	Aspecto físico	P.f. °C
1	o-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	454	90	Sólido color café-rojizo	106-108
2	o-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	454	93	Sólido color café-rojizo	101-103
3	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	474	91	Sólido color café-rojizo	115-116
4	o-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	474	90	Sólido color Naranja	112-114
5	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	470	87	Sólido color Café rojizo	77-79
6	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	470	79	Sólido color café-rojizo	82-84
7	p-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	454	98	Sólido color café-rojizo	80-82
8	p-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	454	91	Sólido color café-rojizo	118-120
9	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	474	98	Sólido color café-rojizo	94-96
10	p-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	474	82	Sólido color café-rojizo	131-133
11	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	470	76	Sólido color Amarillo	194-196
12	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	470	78	Sólido color café-rojizo	126-128

## ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Todos los espectros de Infrarrojo fueron realizados en disolución con  $\text{CHCl}_3$  con excepción de los compuestos 7 y 9, los cuales fueron realizados en película. En la Tabla 2 se muestran las absorciones en IR de cada uno de los compuestos finales.

**TABLA 2.** Bandas de absorción en  $\text{cm}^{-1}$  de IR del derivado de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-metoxi)fenoxi]-11-[(o-metilo)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona. Pág. 55

Compuesto	$\sqrt{\text{cm}^{-1}}$					
	1	2	3	4	5	6
-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
N-H	3415	3415	3414	3414	3416	3409
=C-H	3053	3049	3062	3061	3059	3042
C-H	2837	2870	2841	2840	2840	2833
C=O	1620	1619	1619	1619	1620	1616
C=C	1596	1596	1598	1597	1599	1595
	1522	1523	1523	1524	1524	1521
C-N	1371	1371	1371	1370	1373	1368
	1313	1319	1309	1313	1320	1318
C-O	1261	1261	1261	1263	1259	1260
	1116	1116	1115	1114	1116	1111

**TABLA 2. (Continuación)** Bandas de absorción en  $\text{cm}^{-1}$  de IR de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

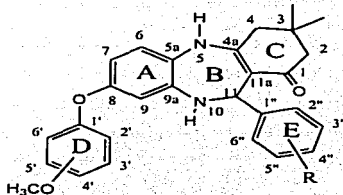
Compuesto	$\nu \text{ cm}^{-1}$					
	7	8	9	10	11	12
-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
N-H	3416	3416	3415	3415	3416	3416
=C-H	3052	3062	3058	3048	3061	3055
C-H	2843	2871	2842	2838	2839	2838
C=O	1620	1619	1620	1619	1619	1619
C=C	1597	1596	1597	1596	1597	1597
	1524	1526	1527	1525	1524	1525
C-N	1371	1370	1371	1370	1372	1371
	1318	1319	1320	1315	1320	1325
C-O	1267	1268	1268	1268	1265	1265
	1116	1112	1116	1112	1114	1117

## ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

En la Tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos en ppm de  $^1\text{H}$ ; mientras que en la Tabla 4 se muestran los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  de cada uno de los compuestos sintetizados.

Se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente; para efectuar los espectros de RMN. Para corroborar la asignación de las diferentes señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se utilizaron técnicas bidimensionales como COSY (en el caso de señales de hidrógeno); HETCOR, FLOCK y APT ó DEPT (para el caso de señales de carbono).

A continuación se presenta la estructura numerada para las tablas 3 y 4.



$-\text{OCH}_3 = \text{o-OCH}_3; \text{p-OCH}_3$

$\text{R} = \text{o-CH}_3; \text{p-CH}_3; \text{o-Cl}; \text{p-Cl}; \text{o-OCH}_3; \text{p-OCH}_3$

**TABLA 3.** Desplazamientos químicos en ppm; así como constantes de acoplamiento en Hz de RMN <sup>1</sup>H de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona. Espectros de RMN <sup>1</sup>H: Págs. 56-58, 67, 70, 71, 77.

Compuesto	δ ppm					
	1	2	3	4	5	6
-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	p-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> ; H <sub>2b</sub> (d)	2.25; 2.15 J = 16.3	2.28; 2.19 J = 16.2	2.31; 2.23 J = 16.2	2.29; 2.20 J = 16.5	2.32; 2.27 J = 16.5	2.30; 2.21 J = 16.2
H <sub>4a</sub> ; H <sub>4b</sub> (d)	2.57; 2.45 J = 15.6	2.55; 2.40 J = 15.8	2.61; 2.49 J = 15.8	2.56; 2.42 J = 16.2	2.59; 2.45 J = 15.6	2.55; 2.38 J = 15.9
H <sub>6</sub> (d)	6.76 J = 8.7	6.73 J = 8.6	6.69 J = 8.8	6.70 J = 8.4	6.67 J = 8.8	6.68 J = 8.4
H <sub>7</sub> (d,d)	6.34 J = 8.5; 2.4	6.35 J = 8.6; 2.5	6.34 J = 8.6; 2.5	6.39 J = 8.5; 2.4	6.30 J = 8.5; 2.5	6.38 J = 8.7; 2.7
H <sub>8</sub> (d)	5.95 J = 2.5	6.03 J = 2.5	6.10 J = 2.5	6.01 J = 2.7	6.00 J = 2.7	6.04 J = 2.7
H <sub>11</sub> (s)	6.10	5.86	6.20	5.85	6.14	5.86
H <sub>3</sub> ' (d,d)	7.50 J = 8.0; 1.2	7.14 J = 7.8; 1.2	7.33 J = 8.1; 1.4	7.03 J = 8.0; 1.5	7.14 J = 8.1; 1.2	6.94 J = 8.1; 1.5
H <sub>4</sub> ' (d,t)	7.03 J = 6.5; 1.1	7.03 J = 7.7; 1.6	7.02 J = 7.4; 1.4	6.92 J = 7.7; 1.5	7.02 J = 7.5; 1.4	7.03 J = 7.8; 1.5
H <sub>5</sub> ' (d,t)	6.80 J = 7.4; 1.2	6.80 J = 7.7; 1.5	6.79 J = 6.9; 1.6	6.85 J = 7.7; 1.5	6.79 J = 6.9; 1.5	6.82 J = 7.7; 1.5
H <sub>6</sub> ' (d,d)	6.49 J = 7.9; 1.4	6.49 J = 7.9; 1.5	6.49 J = 7.9; 1.7	6.43 J = 7.9; 1.5	6.45 J = 7.6; 1.5	6.63 J = 7.9; 1.5
H <sub>3</sub> '' (d,d)	7.57 J = 7.3; 1.3	-	7.39 J = 6.5; 1.6	-	7.15 J = 7.0; 1.3	-
H <sub>4</sub> '' (d,t)	7.26 J = 6.4; 1.2	-	7.26 J = 7.8; 1.2	-	7.00 J = 7.4; 1.2	-
H <sub>5</sub> '' (d,t)	6.91 J = 7.1; 1.4	-	7.01 J = 6.9; 1.5	-	6.76 J = 7.0; 1.4	-
H <sub>6</sub> '' (d,d)	6.97 J = 7.9; 1.4	-	6.92 J = 8.4; 1.4	-	6.66 J = 8.4; 1.4	-
H <sub>2</sub> ''; H <sub>6</sub> ''	-	6.90 (s)	-	7.08 (AA'BB') J = 8.4	-	6.95 (AA'BB') J = 8.7
H <sub>3</sub> ''; H <sub>5</sub> ''	-	6.90 (s)	-	6.96 (AA'BB') J = 8.7	-	6.62 (AA'BB') J = 8.7
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	3.72	3.74	3.75	3.74	3.79	3.72
C <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s)	1.09; 1.03	1.08; 1.03	1.14; 1.11	1.12; 1.05	1.14; 1.12	1.12; 1.06
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	2.48	-	-	-	-	-
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	-	2.19	-	-	-	-
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	-	3.76	-
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	-	-	3.70
N-H (bs)	6.64	6.31	-	6.69	7.24	7.22

<sup>a</sup>Espectros a 300Mhz.

<sup>b</sup>Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) están dados en Hz.

**TABLA 3. (Continuación)** Desplazamientos químicos en ppm; así como constantes de acoplamiento en Hz de RMN <sup>1</sup>H de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

Compuesto	δ ppm					
	7	8	9	10	11	12
-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>
H <sub>2a</sub> ; H <sub>2b</sub> (d)	2.28; 2.18 J = 16.2	2.29; 2.20 J = 16.2	2.32; 2.23 J = 16.2	2.30; 2.21 J = 16.2	2.2; 2.11 J = 16.1	2.29; 2.20 J = 16.5
H <sub>4a</sub> ; H <sub>4b</sub> (d)	2.61; 2.48 J = 15.6	2.55; 2.40 J = 15.9	2.61; 2.48 J = 15.6	2.55; 2.42 J = 15.9	2.61; 2.51 J = 15.9	2.53; 2.38 J = 15.9
H <sub>6</sub> (d)	6.76 J = 8.8	6.69 J = 8.7	6.67 J = 8.7	6.71 J = 8.1	6.89 J = 8.1	6.69 J = 8.7
H <sub>7</sub> (d,d)	6.32 J = 8.7; 2.4	6.32 J = 8.4; 2.4	6.29 J = 8.4; 2.4	6.35 J = 8.6; 2.4	6.19 J = 7.4; 2.7	6.33 J = 8.6; 2.4
H <sub>8</sub> (d)	5.93 J = 2.4	6.03 J = 2.4	6.07 J = 2.7	6.0 J = 2.7	6.0 J = 2.4	6.02 J = 2.7
H <sub>11</sub> (s)	6.10	5.86	6.21	5.85	5.94	5.85
H <sub>2'</sub> ; H <sub>6'</sub> (AA'BB')	6.76 J = 9.0	6.78 J = 9.0	6.78 J = 9.1	6.81 J = 9.0	6.81 J = 9.0	6.79 J = 9.3
H <sub>3'</sub> ; H <sub>5'</sub> (AA'BB')	6.63 J = 9.3	6.70 J = 9.3	6.64 J = 9.3	6.70 J = 9.0	6.61 J = 9.0	6.69 J = 9.3
H <sub>3''</sub> (d,d)	7.07 J = 6.9; 1.2	-	7.28 J = 10.5	-	6.86 J = 7.8	-
H <sub>4''</sub> (d,t)	6.98 J = 7.1; 1.2	-	7.04 J = 7.7; 1.5	-	7.09 J = 6.9; 1.8	-
H <sub>5''</sub> (d,t)	6.82 J = 7.1; 1.3	-	6.91 J = 7.2; 1.2	-	6.87 J = 7.3; 1.8	-
H <sub>6''</sub> (d,d)	6.63 J = 7.9; 1.8	-	6.77 J = 10.2; 1.8	-	6.81 J = 9.3; 1.8	-
H <sub>2''</sub> ; H <sub>6''</sub>	-	6.92 (s)	-	7.09 (AA'BB') J = 8.4	-	6.95 (AA'BB') J = 8.1
H <sub>3''</sub> ; H <sub>5''</sub>	-	6.92 (s)	-	6.95 (AA'BB') J = 8.1	-	6.66 (AA'BB') J = 8.1
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	3.77	3.77	3.77	3.77	3.83	3.77
C <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (s)	1.13; 1.07	1.11; 1.05	1.15; 1.12	1.11; 1.05	1.13; 1.12	1.10; 1.05
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	2.51	-	-	-	-	-
C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (s)	-	2.22	-	-	-	-
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	-	3.74	-
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (s)	-	-	-	-	-	3.69
N-H (bs)	6.72	9.96	6.73	6.85	8.8	7.26

\*Especetros a 300Mhz.

†Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) están dados en Hz.



**TABLA 4.** Desplazamientos químicos en ppm de RMN  $^{13}\text{C}$  de derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ : Págs. 59-66, 68, 69, 72-76.

Compuesto	1	2	3	4	5	6
-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>
R	o-Cl <sub>1</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
C <sub>1</sub>	193.9	193.8	193.6	193.7	193.6	193.6
C <sub>2</sub>	49.7	49.7	49.6	49.7	49.8	49.7
C <sub>3</sub>	32.3	32.2	32.3	32.3	32.3	32.3
C <sub>4</sub>	46.1	46.1	46.2	46.3	46.2	46.3
C <sub>5a</sub>	153.9	153.7	154.6	154.0	156.8	158.1
C <sub>5b</sub>	127.5	126.8	127.1	126.5	130.0	126.8
C <sub>6</sub>	120.8	121.0	120.8	121.0	119.8	120.9
C <sub>7</sub>	111.7	111.3	112.0	111.4	111.6	111.3
C <sub>8</sub>	153.3	153.4	153.4	153.5	154.4	153.5
C <sub>9</sub>	111.2	111.2	111.3	110.9	111.3	111.2
C <sub>9a</sub>	141.2	140.6	138.6	138.2	139.6	138.6
C <sub>11</sub>	55.3	57.8	56.0	57.6	53.9	57.5
C <sub>11a</sub>	111	110.8	109.3	110.4	110.2	111.1
C <sub>1</sub>	153.3	153.7	145.9	153.4	153.2	153.0
C <sub>2</sub>	150.4	150.5	150.4	150.8	150.5	150.6
C <sub>3</sub>	131.1	129.6	129.6	124.3	129.9	128.2
C <sub>4</sub>	130.5	123.9	123.9	112.7	123.8	123.9
C <sub>5</sub>	125.2	120.8	127.6	121.0	120.9	120.8
C <sub>6</sub>	118.9	119.2	118.9	119.8	119.0	119.7
C <sub>1</sub>	146.1	135.9	133.6	145.6	146.3	145.9
C <sub>2</sub>	138.3	128.8	139.8	128.2	139.7	128.2
C <sub>3</sub>	129.7	127.0	129.6	128.5	128.0	113.5
C <sub>4</sub>	129.7	129.5	129.6	142.3	128.5	136.0
C <sub>5</sub>	112.5	127.0	128.2	128.5	124.2	113.5
C <sub>6</sub>	126.7	128.8	126.2	128.2	126.9	128.2
C <sub>3</sub> (Cl <sub>1</sub> ) <sub>2</sub>	28.5; 27.8	28.7; 27.7	28.5; 28.1	28.6; 27.8	28.7; 28.1	28.7; 27.8
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	55.8	55.8	55.8	55.9	55.8	55.8
C <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	55.2	-
C <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	55.0
C <sub>2</sub> -Cl <sub>1</sub>	19.5	-	-	-	-	-
C <sub>4</sub> -Cl <sub>1</sub>	-	20.9	-	-	-	-

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

Compuesto	7	8	9	10	11	12
-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
C <sub>1</sub>	193.9	193.8	193.7	193.8	191.7	193.7
C <sub>2</sub>	49.7	49.7	49.7	49.6	49.5	49.7
C <sub>3</sub>	32.4	32.3	32.3	32.3	31.7	32.2
C <sub>4</sub>	46.2	46.2	46.1	46.2	44.2	46.1
C <sub>4a</sub>	155.3	155.4	155.4	155.5	156.5	155.4
C <sub>5a</sub>	127.3	126.7	126.9	126.6	127.0	126.8
C <sub>6</sub>	120.9	121.0	120.9	121.1	120.8	121.0
C <sub>7</sub>	111.8	111.3	111.9	111.7	110.1	111.4
C <sub>8</sub>	153.9	153.7	154.2	153.8	154.5	153.6
C <sub>9</sub>	111.4	111.3	111.3	111.4	109.8	111.3
C <sub>9a</sub>	135.2	135.9	133.6	132.2	130.8	136.0
C <sub>11</sub>	55.4	57.8	56.1	57.6	52.6	57.6
C <sub>11a</sub>	111.0	110.9	109.2	110.2	108.4	110.9
C <sub>1'</sub>	154.0	154.1	154.8	154.4	155	154.1
C <sub>2'</sub>	114.6	114.6	114.6	114.8	114.3	114.6
C <sub>3'</sub>	119.4	119.6	119.5	119.7	119.0	119.6
C <sub>4'</sub>	150.8	150.8	150.7	150.7	150.4	150.8
C <sub>5'</sub>	119.4	119.6	119.5	119.7	119.0	119.6
C <sub>6'</sub>	114.6	114.6	114.6	114.8	114.3	114.6
C <sub>1''</sub>	141.1	140.6	139.8	142.3	140.0	138.7
C <sub>2''</sub>	138.4	127.0	138.8	128.3	139.9	128.1
C <sub>3''</sub>	130.6	128.9	129.6	128.5	127.0	113.4
C <sub>4''</sub>	126.7	138.7	128.2	138.3	127.5	136.0
C <sub>5''</sub>	125.2	128.9	126.2	128.5	126.5	113.4
C <sub>6''</sub>	125.7	127.0	127.6	128.3	126.6	128.1
C <sub>1</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.6; 27.9	28.7; 27.8	28.5; 28.1	28.6; 27.8	28.3; 27.7	28.7; 27.7
C <sub>4''</sub> -OCH <sub>3</sub>	55.6	55.6	55.6	55.6	54.9	55.5
C <sub>2''</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	55.1	-
C <sub>4'''</sub> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	55.0
C <sub>7''</sub> -CH <sub>3</sub>	19.6	-	-	-	-	-
C <sub>4'''</sub> -CH <sub>3</sub>	-	21.0	-	-	-	-

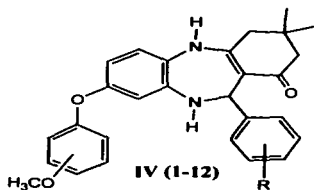
## ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron mediante Espectrometría de Masas; revelando que todos los derivados presentan el mismo patrón de fragmentación. En todos los casos el pico base es el fragmento  $[M-(76+R)]^+$ .

Mediante un análisis de la Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID), se logró establecer la procedencia y estructura de los fragmentos más importantes y con ello, proponer los mecanismos de fragmentación para los nuevos derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.

En la Tabla 5 se presentan los iones más significativos; así como su abundancia relativa en %.

**TABLA 5.** Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona. Espectros de Masas: Págs. 78-90



Compuestos	% Abundancia Relativa					
	1	2	3	4	5	6
-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
M <sup>+</sup>	43	47	36	46	60	68
[M-11] <sup>+</sup>	12	17	5	8	11	31
[M-H] <sup>+</sup>						
[M-15] <sup>+</sup>	19	7	4	4	9	12
[M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>						
[M-16] <sup>+</sup>	11	6	10	6	11	8
[M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>						
[M-R] <sup>+</sup>	-	-	21	-	29	-
[M-11R] <sup>+</sup>	-	-	6	-	25	-
[M-(NH <sub>2</sub> +R)] <sup>+</sup>	-	-	13	-	80	-
[M-57] <sup>+</sup>	4	6	3	5	3	9
[M-(C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> )] <sup>+</sup>						
[M-84] <sup>+</sup>	6	8	4	6	4	10
[M-(C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O)] <sup>+</sup>						
[M-85] <sup>+</sup>	3	6	2	5	1	8
[M-(C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O)] <sup>+</sup>						
[M-(76+R)] <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	100
[M-(o+R)] <sup>+</sup>						
330	15	22	-	-	-	-
83	6	4	6	1	6	10

**TABLA 5. (Continuación) Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona.**

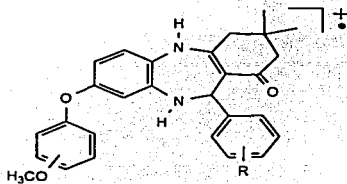
Compuestos	% Abundancia Relativa					
	7	8	9	10	11	12
-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
R	o-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
M'	58	49	35	38	52	58
[M-1] <sup>+</sup>	16	19	-	9	-	11
[M-H] <sup>+</sup>						
[M-15] <sup>+</sup>	23	8	4	4	10	11
[M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>						
[M-16] <sup>+</sup>	14	7	10	6	13	10
[M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>						
[M-R] <sup>+</sup>	-	-	18	-	26	-
[M-HR] <sup>+</sup>	-	-	3	-	10	-
[M-(NH <sub>2</sub> +R)] <sup>+</sup>	-	-	18	-	39	-
[M-57] <sup>+</sup>	4	6	3	5	3	9
[M-(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )] <sup>+</sup>						
[M-84] <sup>+</sup>	5	8	4	6	3	9
[M-(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)] <sup>+</sup>						
[M-85] <sup>+</sup>	3	6	2	5	1	8
[M-(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)] <sup>+</sup>						
[M-(76+R)] <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	100
[M-(o+R)] <sup>+</sup>						
330	4	6	-	-	-	-
83	4	4	3	3	4	11

## DISCUSIÓN DEL PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN EN ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

A continuación se proponen los mecanismos de fragmentación de los derivados de la 3,3 -dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona; para lo cual se utilizaron técnicas de Alta Resolución, la cual nos proporciona información sobre los elementos que conforman cada fragmento así como las proporciones en que se encuentran y la técnica de Disociación Inducida por Colisión (CID) que nos indica que iones dan origen a cada uno de los fragmentos  $m/z$  más importantes.

### 1.-Ion Molecular $M^+$

En todos los compuestos sintetizados y analizados, el Ion Molecular es muy abundante. Esto nos confirma la estabilidad del ion molecular, la cual está dada por la estructura heterocíclica. Esquema 1.

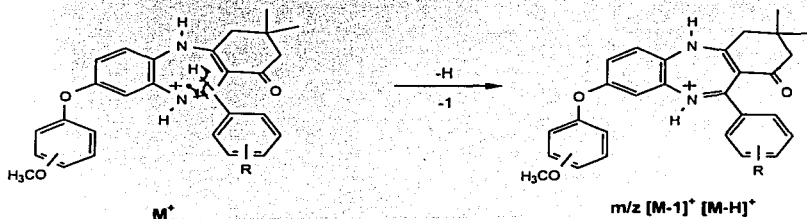


$M^+$   
Esquema 1

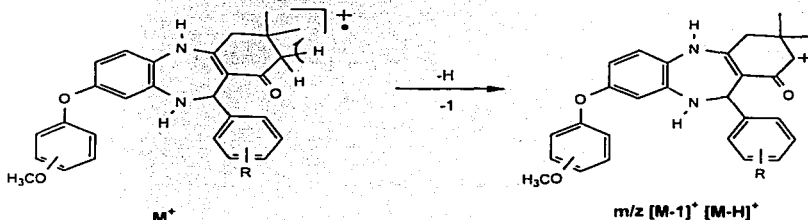
## 2.-Formación del ion de $m/z$ $[M-1]^+$ ; $[M-H]^+$

El ion de  $m/z$   $[M-1]^+$  se puede originar a través de dos rutas:

a) Ruta A: A partir del Ion Molecular, se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno "β" del  $C_{11}$  al nitrógeno de la posición 10, al compartirse los electrones, se origina una doble ligadura  $N_{10}=C_{11}$  quedando con una carga positiva el nitrógeno. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 2.

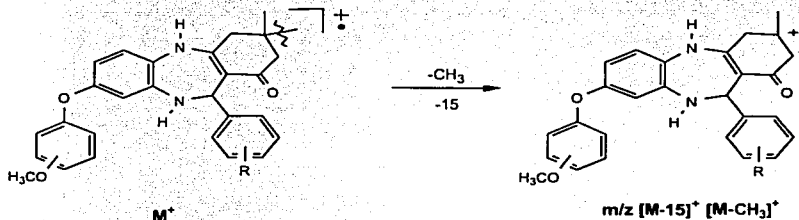


b) Ruta B: A partir del Ion Molecular, se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno "α" al grupo carbonilo por medio de una ruptura homolítica. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 3.



### 3.-Formación del ion de $m/z$ [M-15]<sup>+</sup>; [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

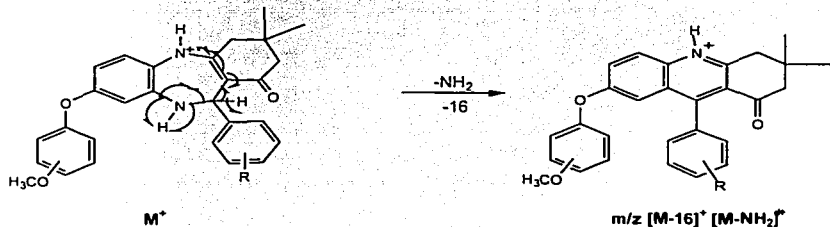
A partir del Ion Molecular M<sup>+</sup>, se pierde un grupo metilo dando lugar a la formación de un carbocatión terciario; el cual es estable. El mecanismo de fragmentación propuesto se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

### 4.-Formación del ion de $m/z$ [M-16]<sup>+</sup>; [M-(NH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>

A partir del ion molecular M<sup>+</sup>, se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno del C<sub>11</sub> "β" al grupo NH por medio de una ruptura homolítica, y la pérdida del NH de la posición 10 para volverse a ciclar, quedando la carga positiva sobre el NH de la posición 5, para dar el ion de  $m/z$  [M-16]<sup>+</sup> [M-(NH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>. En el Esquema 5 se ilustra el mecanismo de fragmentación propuesto.

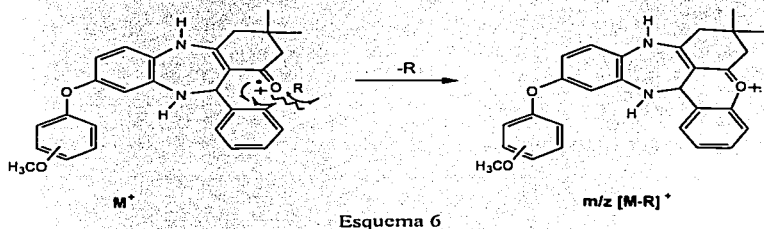


Esquema 5



### 5.-Obtención del ion de $m/z$ $[M-R]^+$

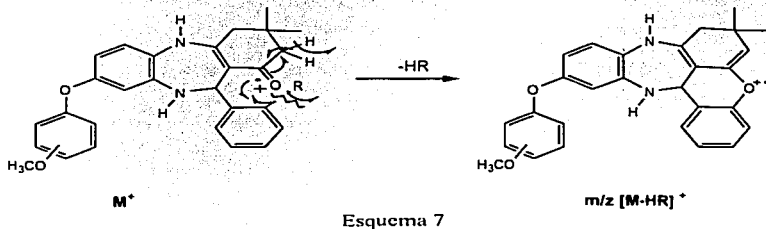
A partir del Ion Molecular  $M^+$ , se pierde el sustituyente R de la posición orto compartiendo su electrón con la carga iónica del grupo carbonilo para dar origen al ion de  $m/z$   $[M-R]^+$ . Cabe mencionar que esto se observa únicamente cuando se tiene Cl y  $OCH_3$  como sustituyente en la posición orto. El mecanismo de fragmentación que se propone se muestra en el Esquema 6.



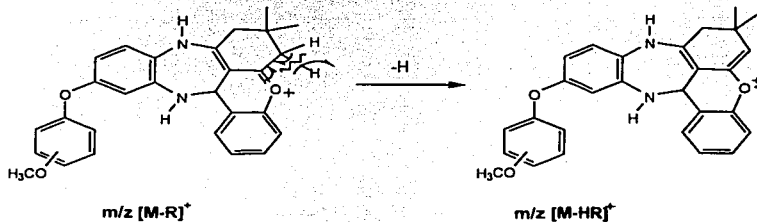
### 6.-Obtención del ion de $m/z$ $[M-(HR)]^+$

Este ion se obtiene a partir de dos rutas:

a) Ruta A: Cuando el sustituyente R se encuentra en posición orto en el Ion Molecular, se lleva a cabo la ruptura homolítica en el enlace  $C_2-R$  y el radical se comparte con el radical iónico del grupo carbonilo, además se elimina un hidrógeno "α" al grupo carbonilo para dar el ion de  $m/z$   $[M-(HR)]^+$ . Proponiéndose el mecanismo de fragmentación del Esquema 7.



b) Ruta B: A partir del ion de  $m/z$   $[M-R]^+$  se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno al efectuarse la ruptura homolítica en el enlace  $C_2-H$ , que al compartir su electrón con el rompimiento del enlace  $C=O$  origina un doble enlace formando el ion de  $m/z$   $[M-HR]^+$ . El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema 8.

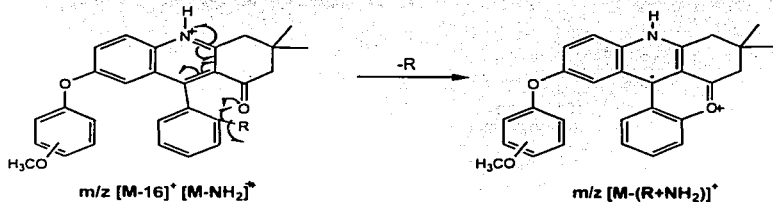


Esquema 8

#### 7.-Formación del ion de $m/z$ $[M-(R+16)]^+$ ; $[M-(R+NH_2)]^+$

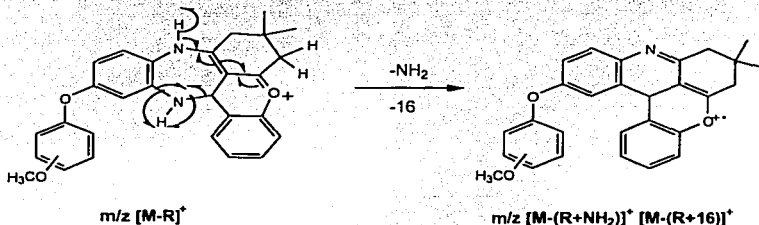
Este ion se puede originar por dos rutas diferentes:

a) Ruta A: cuando el sustituyente está en posición orto y es Cl o  $CH_3$ , en el fragmento  $m/z$   $[M-16]^+$ ;  $[M-NH_2]^+$  se lleva a cabo la pérdida del sustituyente R al romperse el enlace  $C_2-R$  dando así lugar a la formación de un nuevo enlace con el oxígeno del carbonilo, para dar origen al ion de  $m/z$   $[M-(R+16)]^+$ . El mecanismo propuesto se encuentra en el Esquema 9.



Esquema 9

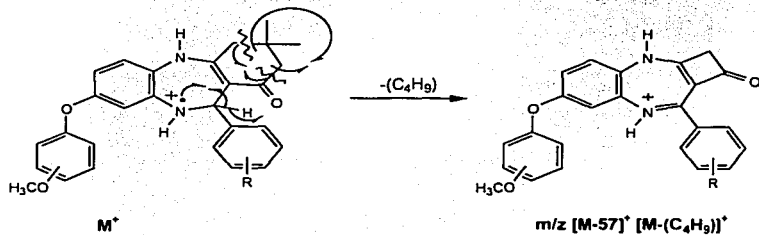
b) Ruta B: A partir del fragmento  $m/z$   $[M-R]^+$ , el nitrógeno de la posición 5 pierde al hidrógeno, por medio de una ruptura homolítica, al igual que la pérdida del NH de la posición 10 volviéndose a ciclar y dar origen al ion de  $m/z$   $[M-(R+NH_2)]^+$ ;  $[M-(R+16)]^+$  verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10

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

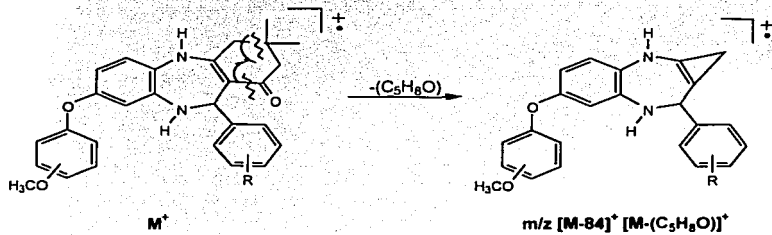
Partiendo del Ion Molecular  $M^+$  por una ruptura "α" al heteroátomo ( $N_{10}$ ) del anillo dibenzodiazepínico eliminándose un hidrógeno de la posición 11 compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura  $N_{10}=C_{11}$  quedando carga positiva el nitrógeno y la eliminación de  $C_4H_9$  por el rompimiento de las ligaduras entre el  $C_1-C_2$  y  $C_3-C_4$ , volviéndose a ciclar se forma el fragmento  $m/z$   $[M-(C_4H_9)]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se propone se puede observar en el Esquema 11.



Esquema 11

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

A partir del Ion Molecular  $M^+$  por una ruptura "α" al carbonilo en el enlace  $C_{11a}-C_1$  y una ruptura entre  $C_3-C_4$ , eliminándose  $C_5H_8O$ , compartiendo los electrones para volverse a ciclar y dar el ion de  $m/z$   $[M-84]^+$ . El mecanismo propuesto se presenta en el Esquema 12.

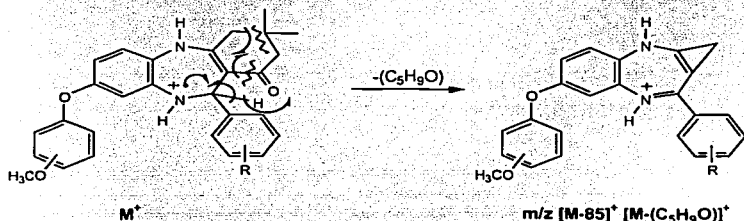


Esquema 12

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

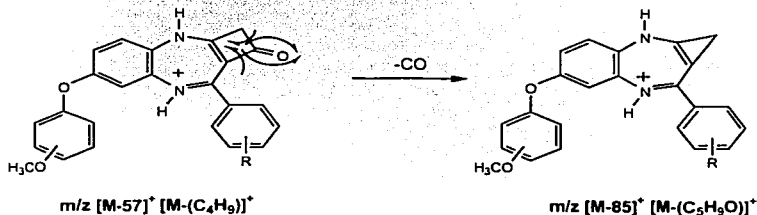
Este ion se puede obtener por tres rutas distintas:

a) Ruta A: A partir del Ion Molecular  $M^+$  se lleva a cabo una ruptura "β" al heteroátomo ( $N_{10}$ ) del anillo dibenzodiazepínico eliminándose el hidrógeno del  $C_{11}$ -H compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre  $N_{10}=C_{11}$  quedando positivo en nitrógeno y una ruptura en las ligaduras  $C_{11a}-C_1$  y  $C_3-C_4$  compartiéndose los electrones para volverse a ciclar y así formar el ion de  $m/z$   $[M-85]^+$ . El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo en para esta ruta se propone en el Esquema 13.



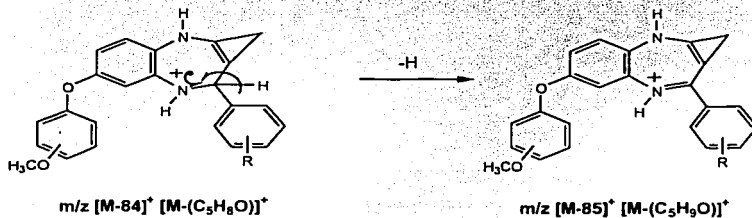
Esquema 13

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



Esquema 14

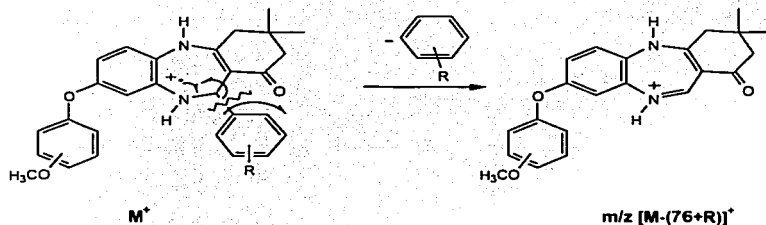
c) Ruta C: Partiendo del fragmento  $m/z$   $[M-84]^+$ ;  $[M-(C_5H_8O)]^+$  se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno mediante una ruptura "β" al heteroátomo ( $N_{10}$ ) de la ligadura  $C_{11}-H$  compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre  $C_{11}=N_{10}$  quedando cargado positivo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



Esquema 15

#### 11.-Obtención del ion de $m/z$ 379 $[M-(76+R)]^+$

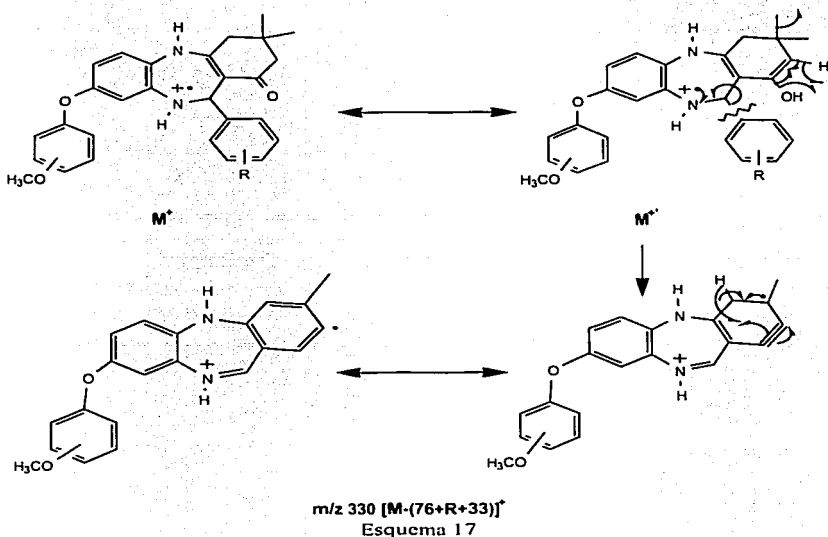
A partir del Ion Molecular por una ruptura "β" al heteroátomo ( $N_{10}$ ) del anillo dibenzodiazepínico eliminándose el R-fenilo y compartiendo los electrones para dar una doble ligadura  $N_{10}=C_{11}$  quedando cargado positivo el nitrógeno se obtiene el ion de  $m/z$  379  $[M-(76+R)]^+$ , de acuerdo con mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 16.



Esquema 16

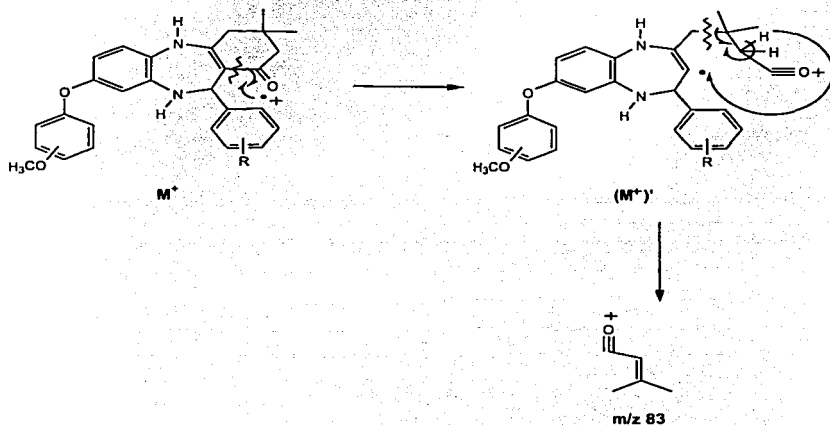
12.-Formación del ion de m/z 330 [M-(76+R+33)]<sup>+</sup>; [M-(φ+R+H<sub>2</sub>O+CH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>

El Ion Molecular se encuentra en equilibrio con la forma enólica M<sup>+</sup>. A partir de esta forma enólica se experimenta la pérdida de φ-R, agua y CH<sub>3</sub> para darnos el ion [M-(76+R+33)]<sup>+</sup>; el cual a su vez se encuentra en equilibrio con la forma aromática. Esto se observa únicamente cuando el sustituyente es o-CH<sub>3</sub> y p-CH<sub>3</sub>. El mecanismo propuesto se presenta en el Esquema 17.



### 13.-Formación del ion de m/z 83

A partir del Ion Molecular  $M^+$  se lleva a cabo una ruptura homolítica " $\alpha$ " al carbonilo compartiéndose el electrón con la carga radical iónica del carbonilo dando el ion  $(M^+)^{\cdot}$ ; posteriormente se verifica una ruptura " $\gamma$ " al carbonilo cargado positivamente y la transposición de un hidrógeno al anillo benzodiazepínico que deja un radical el cual se comparte con el radical de la ruptura " $\gamma$ " dando origen al ion de m/z 83. El mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema 18.



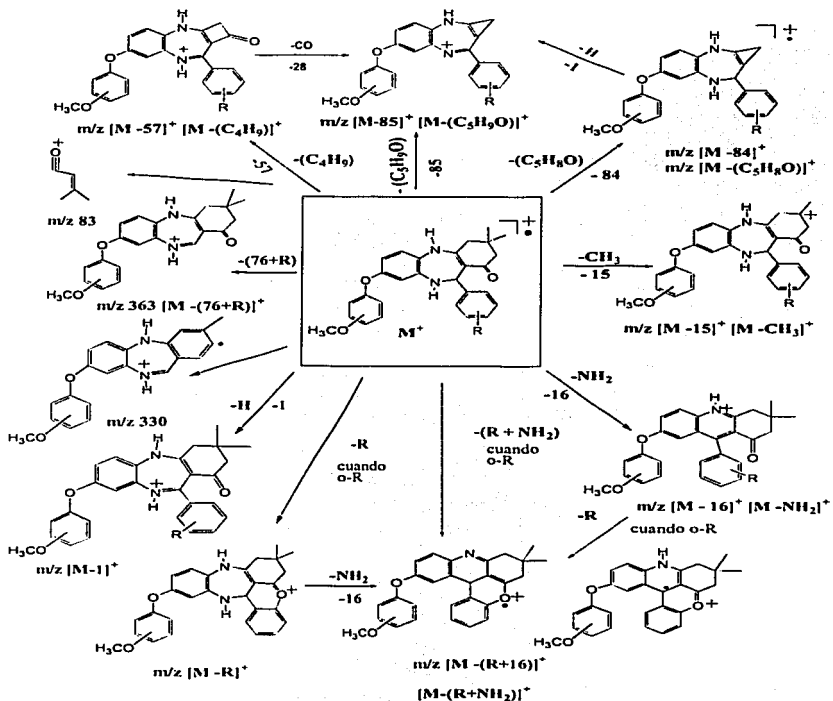
Esquema 18

### 14.-Patrón General de Fragmentación

Acorde con los mecanismos de fragmentación propuestos y confirmados por los experimentos CID y alta resolución para los iones más representativos en los Espectros de Masas de los compuestos analizados, se propone un Patrón General de Fragmentación para los derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,e][1,4]-diazepin-1-ona; como se presenta en el Esquema 19.



**Patrón General de Fragmentación.**



Esquema 19

# ESTUDIO DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN.

A continuación se presenta el análisis de Alta Resolución para los fragmentos más importantes del 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-171

Date : 05-Feb-102 12:06

Sample: pf 165-167

Notes : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.25 min

Scan#: (5,29)

Elements : C 31/0, H 35/0, O 3/0, N 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5sigma if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z

Int%

454.2258

66.5

Estimated m/z

Error [ppm]

U.S.

C

H

O

N

454.2256

+0.3

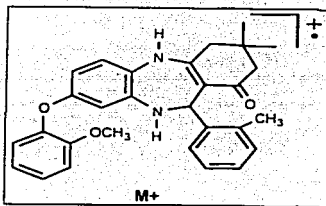
16.0

29

30

3

2



ION MOLECULAR M<sup>+</sup>

Fórmula molecular C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>

m/z observada 454.2258

m/z estimada 454.2256

Error estimado +0.3

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-187

Date : 22-Feb-102 12:37

Sample: OG-IV-1-1

Notes : Lab Espectrometria de masas IQ URM

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Run : 2.54 min

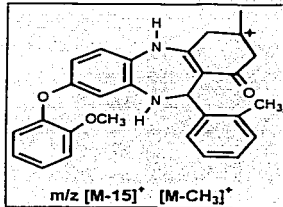
Scan#: 9

Elements : C 30/0, H 35/0, O 3/0, N 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5ppm if m/z < 500, 7ppm if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 18.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N
439.2020	16.3					
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N
439.2022	-0.5	16.5	28	27	3	2



Ion m/z [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
 Fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>  
 m/z observada 439.2020  
 m/z estimada 439.2022  
 Error estimado -0.5

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-187

Date : 22-Feb-102 12:37

Sample: CG-IV-1-1

Note : Lab Espectrometria de masas IQ UNAM

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

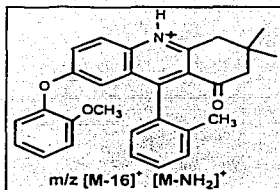
Scan#: 9

Elements : C 30/0, H 35/0, O 3/0, N 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 18.0

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N
438.2050	33.6	16.5	29	28	3	1
Estimated m/z	Error [ppm]					
438.2069	-4.4					



Ion m/z [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	
Fórmula molecular	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N
m/z observada	438.2050
m/z estimada	438.2069
Error estimado	-4.4

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-137

Date : 22-Feb-102 12:37

Sample : CG-I7-1-1

Note : Lab Espectrometria de masas IQ UNAM

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

PT : 4.92 min

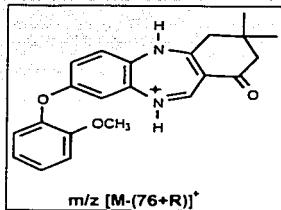
Scan#: (14,19)

Elements : C 30/0, H 35/0, O 3/0, N 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 18.0

Observed m/z	Int%						
363.1703	64.6						
Estimated m/z	Error (ppm)	U.S.	C	H	O	N	
363.1749	-12.3	15.5	27	23	1	-	
362.1709	-1.7	12.5	22	23	3	2	



Ion m/z [M-(φ+R)] <sup>+</sup>	
Fórmula molecular	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
m/z observada	363.1703
m/z estimada	363.1709
Error estimado	-1.7

[ Elemental Composition ]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-171

Date : 05-Feb-102 12:06

Sample: pf 165-167

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 3.04 min

Scan#: 16

Elements : C 31/0, H 35/0, O 3/0, N 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 5mmu if m/z < 500, 7mmu if m/z > 700

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z

Int%

330.1347

21.4

Estimated m/z

Error [ppm]

U.S.

C

H

O

N

230.1368

-6.5

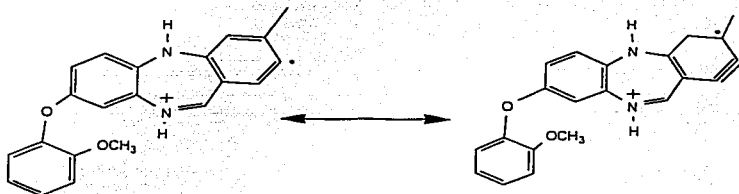
14.0

21

18

2

2



m/z 330 [M-(76+R+33)]<sup>+</sup>

Ion m/z [M-(φ+R+H<sub>2</sub>O+CH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>

Fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

m/z observada 330.1347

m/z estimada 330.1368

Error estimado -6.5

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1) Se sintetizaron doce nuevos derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona, mediante una ruta sintética de cuatro pasos con rendimientos del 82-98 % en el último paso.

2) Mediante técnicas de Espectrometría de Masas, Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) con técnicas bidimensionales como COSY, HETCOR y FLOCK; se ha podido comprobar que los productos obtenidos son derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[(o-; p-metoxi)fenoxi]-11-[(o-; p-R)fenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.

3) Se determinaron los mecanismos de fragmentación y se estableció un Patrón General de Fragmentación de los nuevos derivados realizando un estudio completo por Espectrometría de Masas utilizando técnicas de Alta Resolución y Disociación Inducida por colisión (CID).

4) Con respecto al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente:

- ❖ Todos los compuestos finales sintetizados presentan el mismo Patrón de Fragmentación.
- ❖ En todos los compuestos analizados, el pico base es el fragmento  $[\text{M}-(76+\text{R})]^+$ ;  $[\text{M}-(\phi+\text{R})]^+$ .
- ❖ Los iones más importantes en los Espectros de Masas de estos nuevos derivados benzodiazepínicos son:  $\text{M}^+$ ,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  se observa en casi todos los compuestos, con excepción de aquellos con sustituyentes  $\text{R} = \text{o}-\text{Cl}$ ;  $\text{p}-\text{OCH}_3$  y  $\text{p}-\text{OCH}_3$ ,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ,  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ ,  $[\text{M}-\text{R}]^+$  se presenta con sustituyentes  $\text{R} = \text{o}-\text{Cl}$  y  $\text{o}-\text{OCH}_3$ ,  $[\text{M}-\text{HR}]^+$  se observa con sustituyentes  $\text{o}-\text{Cl}$  y  $\text{o}-\text{OCH}_3$ ,  $[\text{M}-(\text{NH}_2 + \text{R})]^+$  cuando hay sustituyentes  $\text{o}-\text{Cl}$  y  $\text{o}-\text{OCH}_3$ ,  $[\text{M}-(\text{C}_4\text{H}_9)]^+$ ,  $[\text{M}-(\text{C}_5\text{H}_9\text{O})]^+$ ,  $[\text{M}-(\text{C}_5\text{H}_9\text{O})]^+$ ,  $[\text{M}-(\phi+\text{R})]^+$ , un pico característico en 330 cuando el sustituyente es  $\text{R} = \text{o}-\text{CH}_3$  y  $\text{p}-\text{OCH}_3$ , por último el ion de  $m/z$  83.



# ANEXO

## Espectros de Infrarrojo

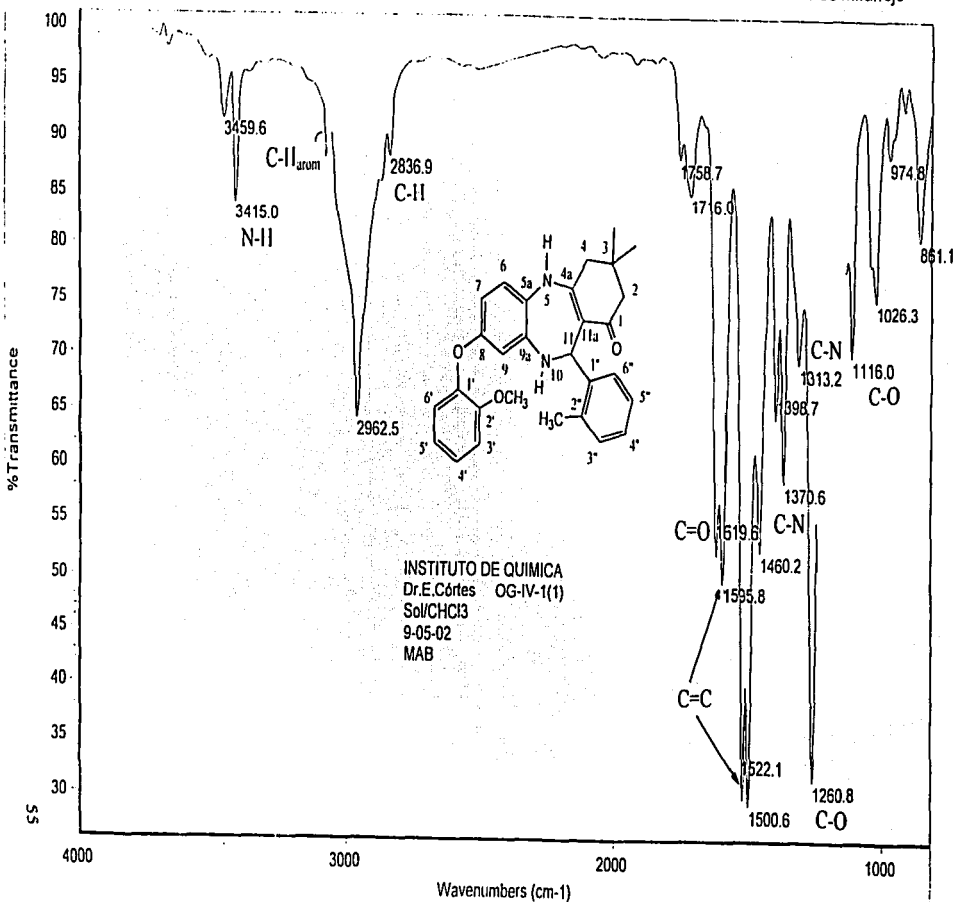
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	55
--	----

## Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

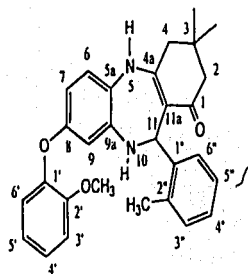
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	56
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	57
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	58
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	59
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	60
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	61
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	62
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona DEPT.....	63
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona DEPT.....	64
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	65
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	66
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona COSY.....	67

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona FLOCK.....	68
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona FLOCK.....	69
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	70
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>1</sup> H.....	71
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	72
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona <sup>13</sup> C.....	73
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona DEPT.....	74
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	75
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona HETCOR.....	76
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona COSY.....	77
<b>Espectros de Masas</b>	
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona(EM y CID).....	78
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	79
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[p-metilfenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	80
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-clorofenil]-1H-dibenzo- [b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	81

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	82
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[o-metoxifenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	83
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[o-metoxifenoxi]-11-[p-metoxifenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	84
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[o-metilfenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	85
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-metilfenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	86
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[o-clorofenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	87
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-clorofenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	88
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[o-metoxifenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	89
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-[p-metoxifenoxi]-11-[p-metoxifenil]-1H-dibenzo-[b,c][1,4]-diazepin-1-ona.....	90



Dr. E. Cortes GS-17-1111 hr  
 Solvent:  $CDCl_3$   
 Nucleo: M1  
 Bruker-300 MHz

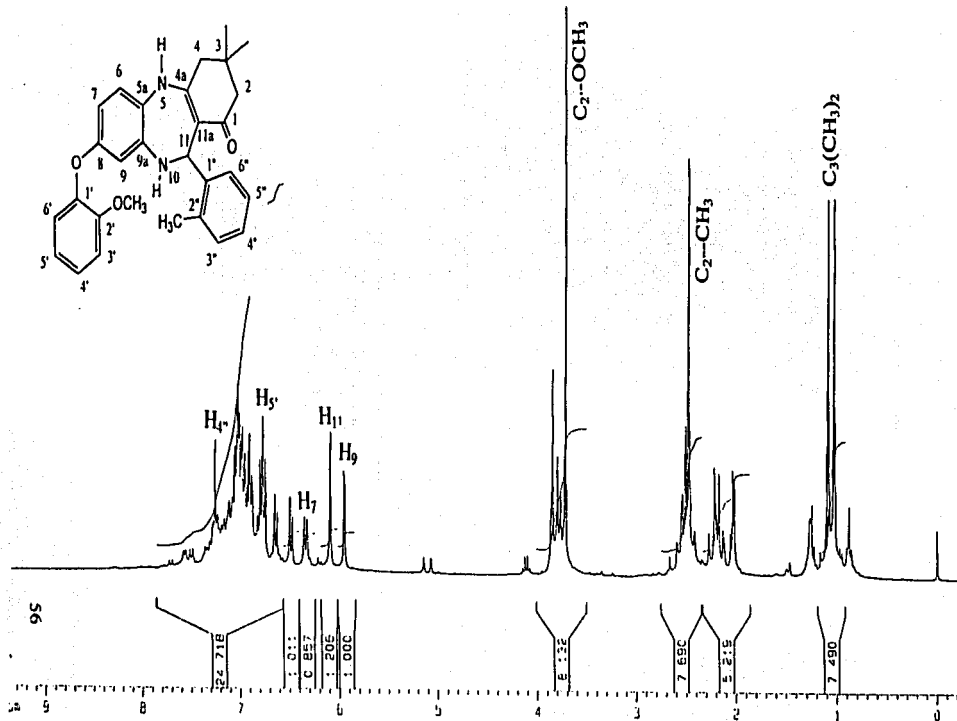


7 85965  
 7 85958  
 7 85956  
 7 81290  
 6 98294  
 6 95656  
 6 91000  
 6 88654  
 6 88226  
 6 79945  
 6 77463  
 6 74773  
 6 69660  
 5 93672  
 5 94651

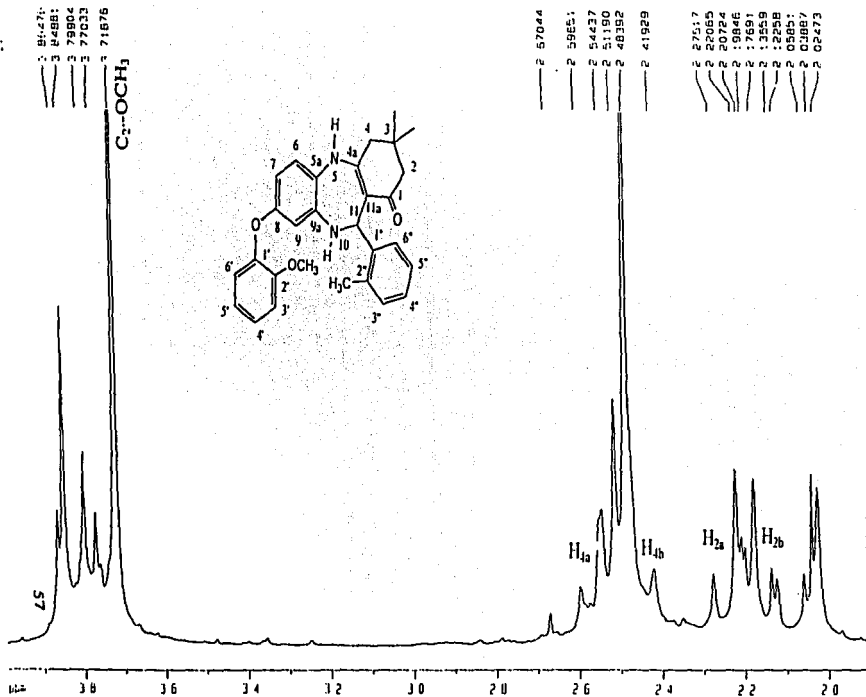
3 64881  
 3 79904  
 3 71876

2 51190  
 2 48352  
 2 22065  
 2 17691  
 2 03887  
 2 02473

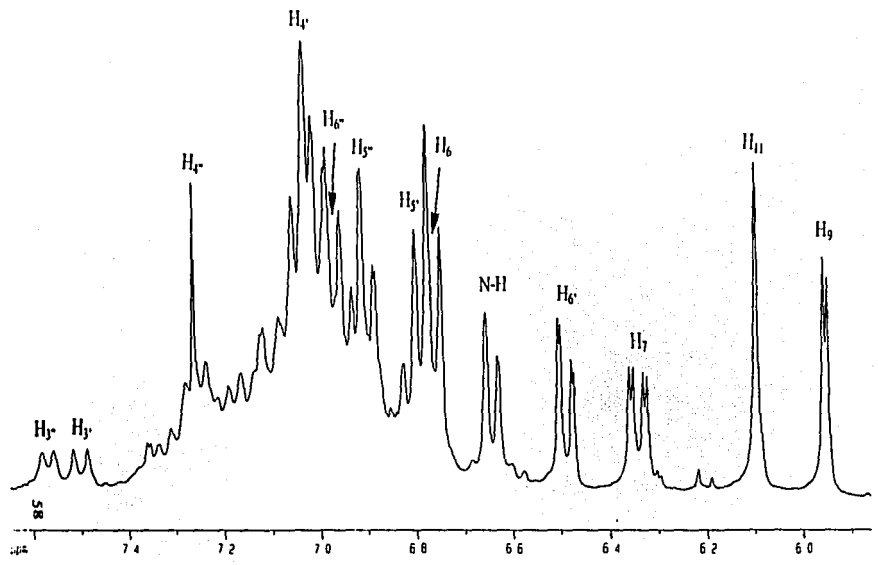
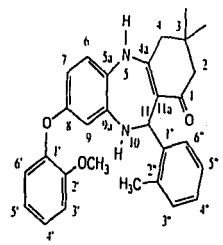
1 05287  
 1 03312



100 MHz, CDCl<sub>3</sub> (100 MHz)  
 100 MHz (100 MHz)  
 100 MHz (100 MHz)



12-1 (Lutes 06 IV 11) 14  
 10.100 (161)  
 10.100 (161)  
 10.100 (161)





Dr. J. Cortes de Villalón  
 Solvent:  $\text{CDCl}_3$   
 Nucleo: C13  
 Bruker 75 4-MHz

ppm  
 65.8574  
 55.8932  
 55.3041

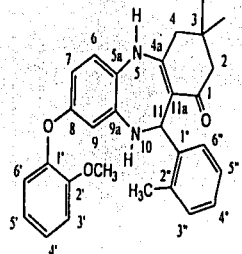
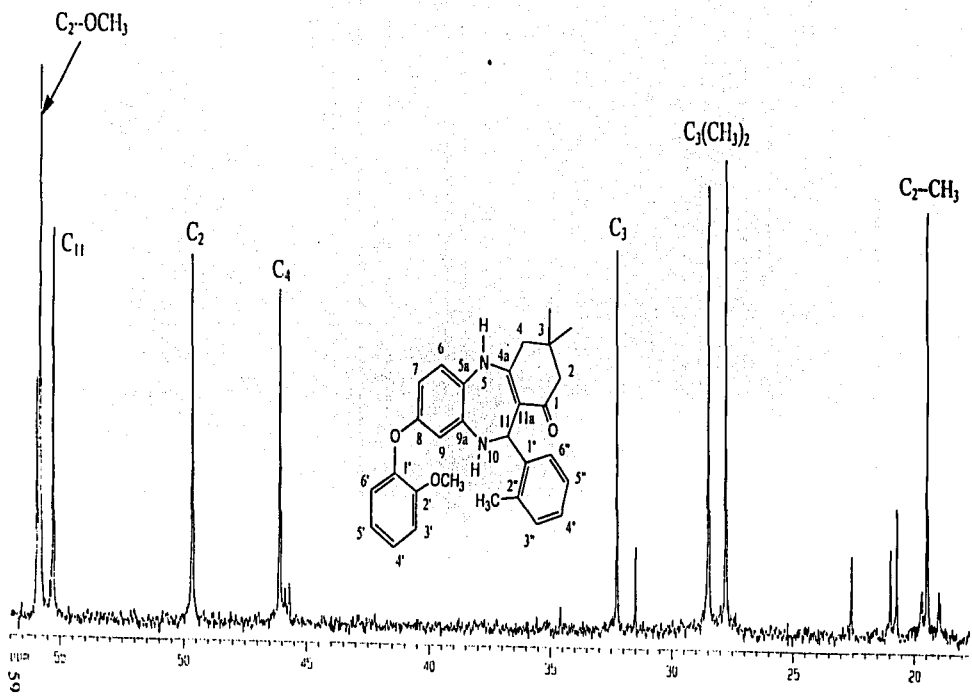
49.6960

46.1217

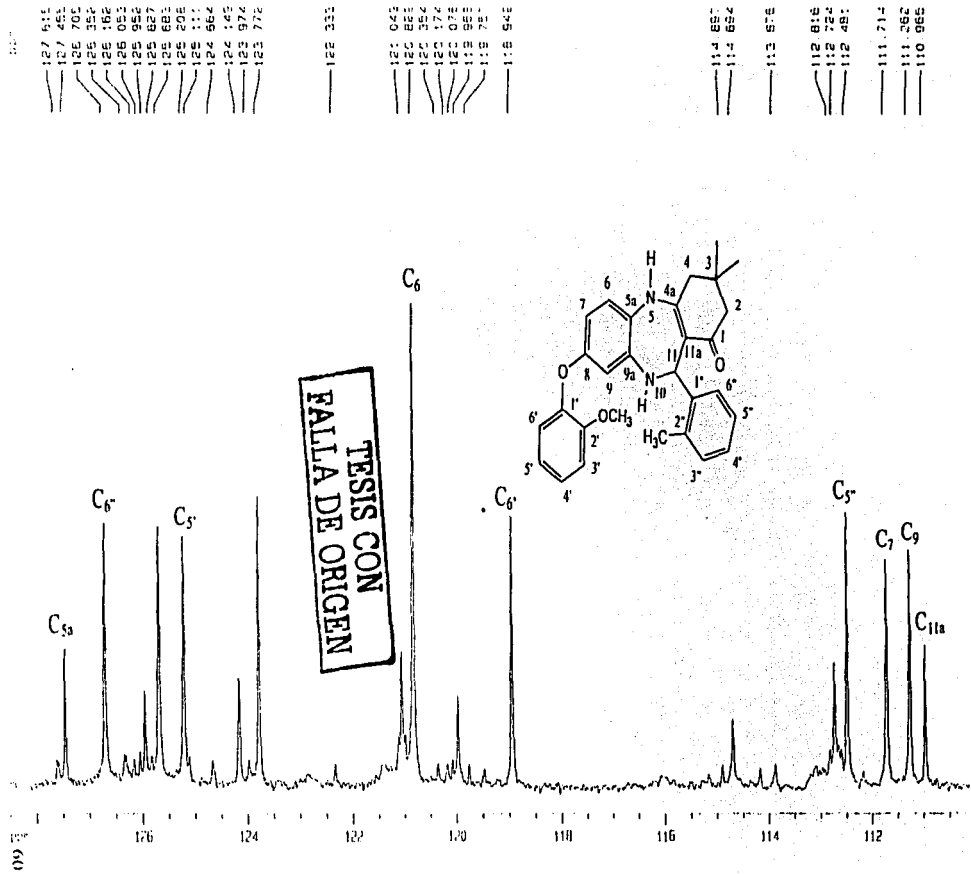
32.3009  
 31.5284

28.5377  
 27.8160

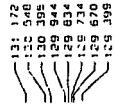
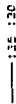
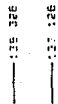
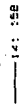
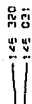
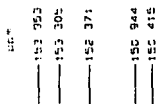
22.5954  
 20.9980  
 20.7359  
 19.7892  
 18.9973



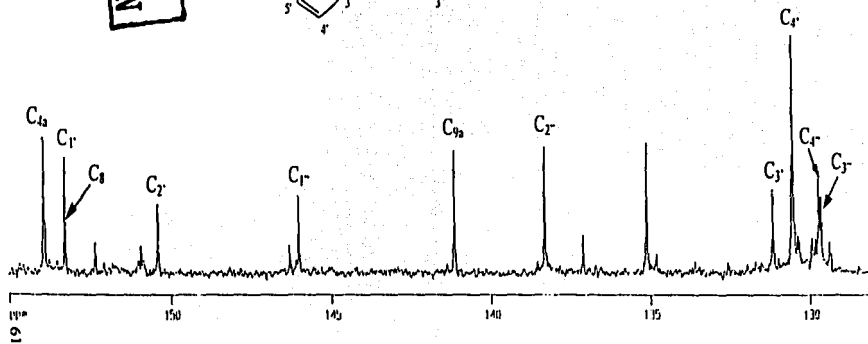
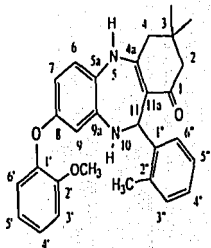
Dr. E. Cortes OS IV 1137 hr  
 Solvent CDCl<sub>3</sub>  
 Acquired 113  
 Printer 75 4-097



7.1 Curves 20 10 100 10  
 Solvent CDCl<sub>3</sub>  
 Pulsed 113  
 Bruker 75 4-1972

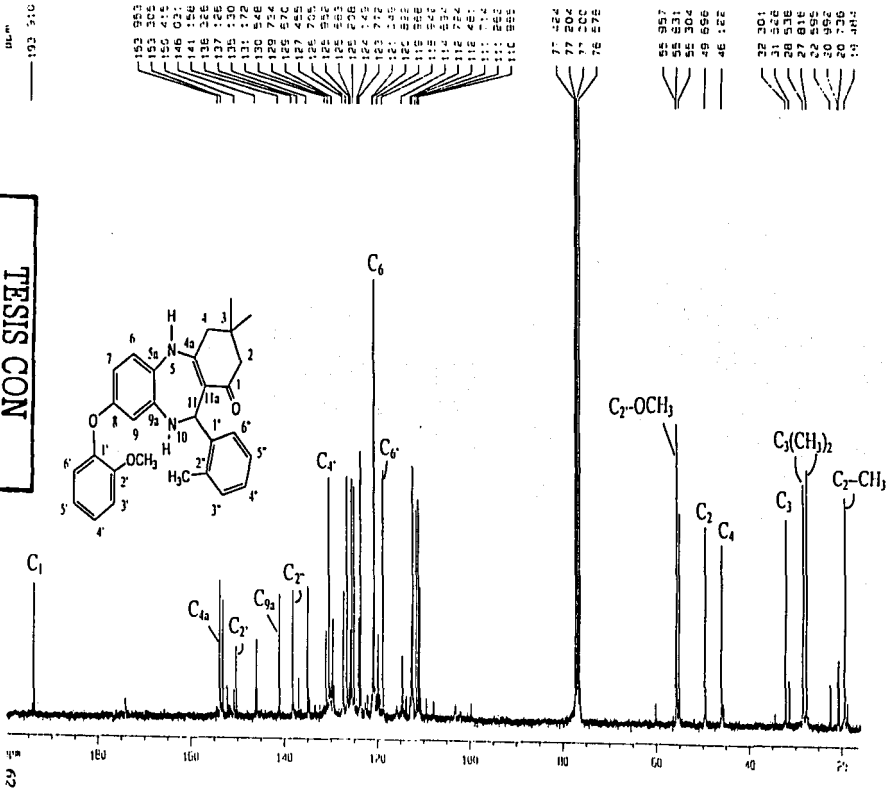


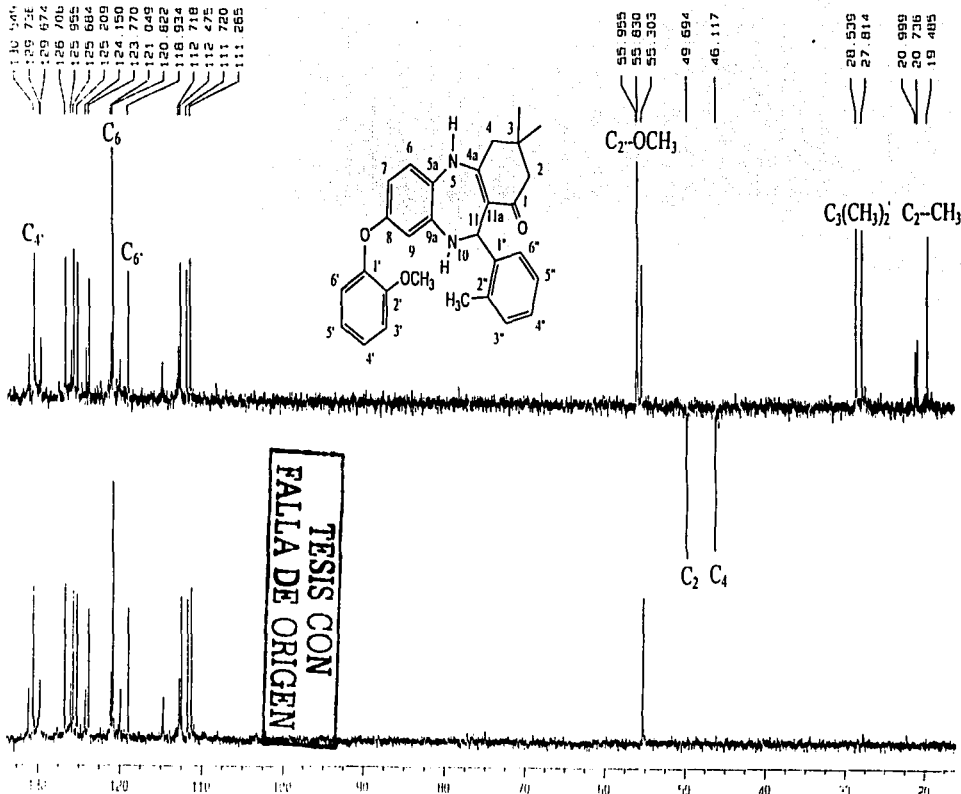
TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN



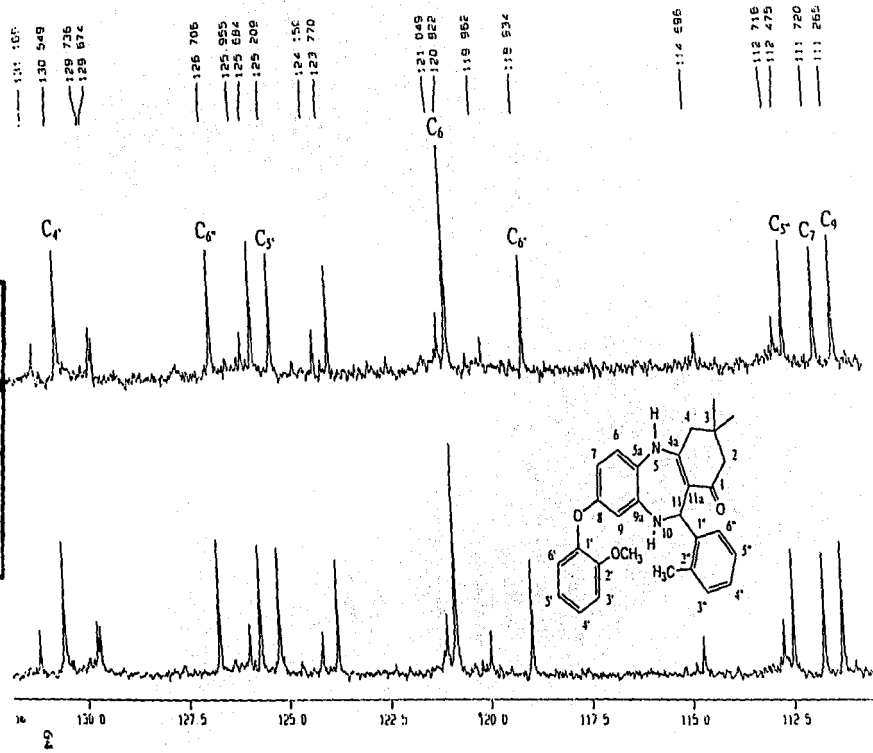
Dr. F. J. ...  
 Solvent:  $CCl_4$   
 Nucleo:  $C_{13}$   
 Bruker: PS 4-107

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

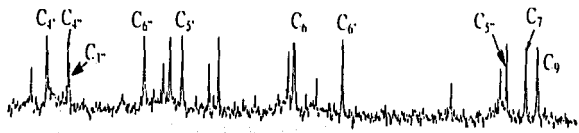




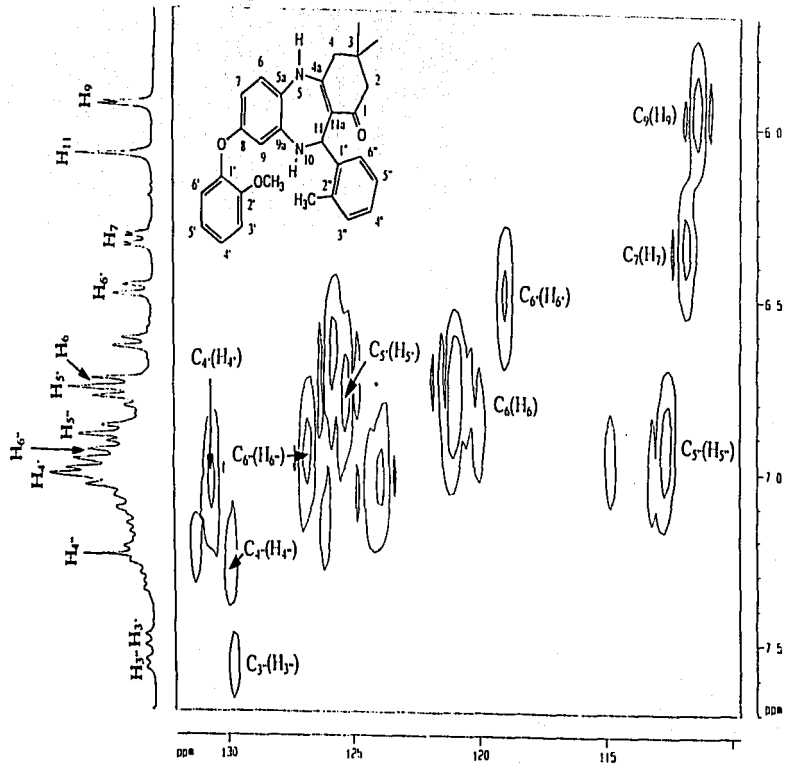
ada



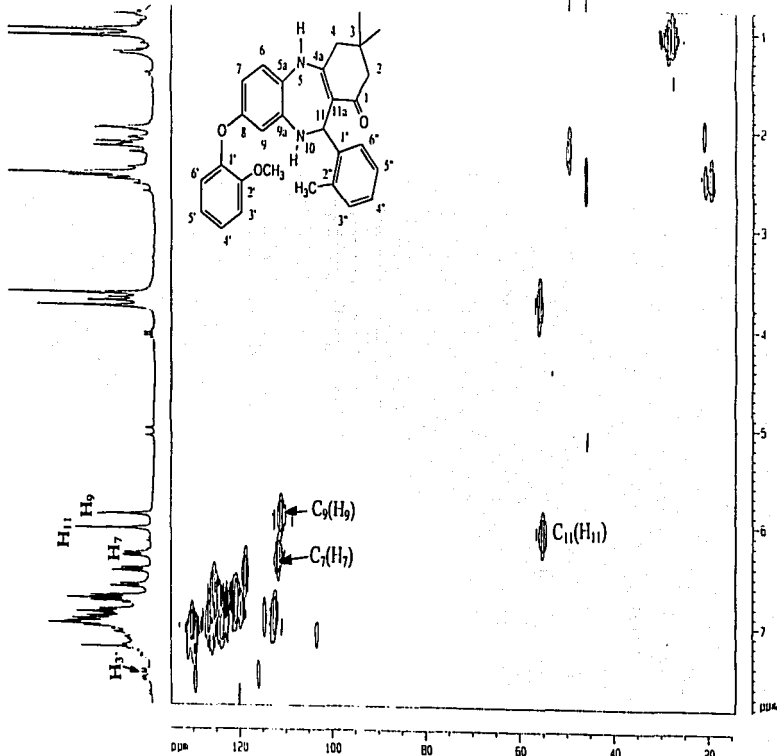
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

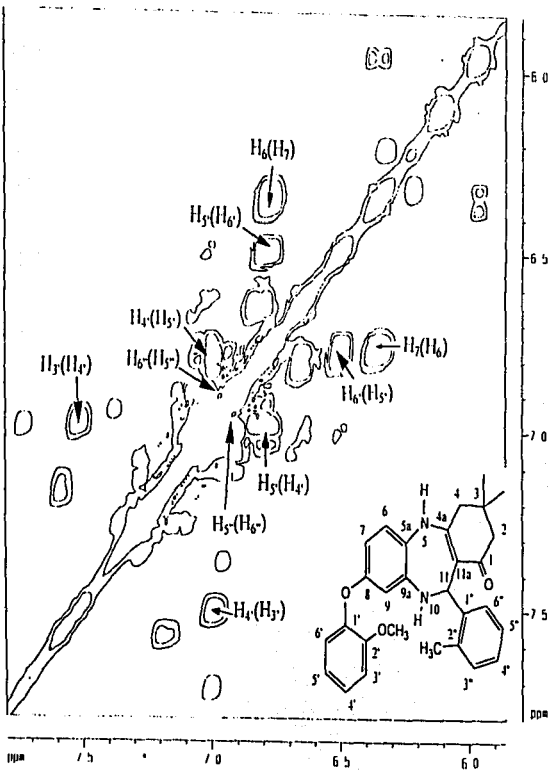
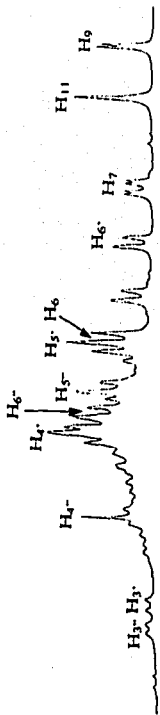
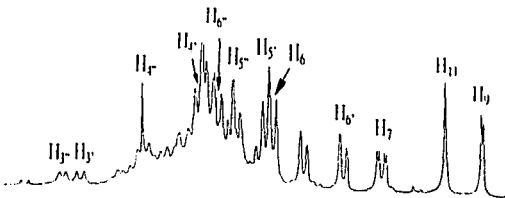


U. S. COLETS 65-11-1111 nr  
 Experimento 10120A



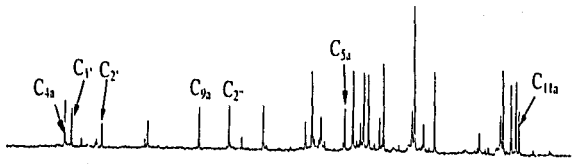
FRANK DE WITTE





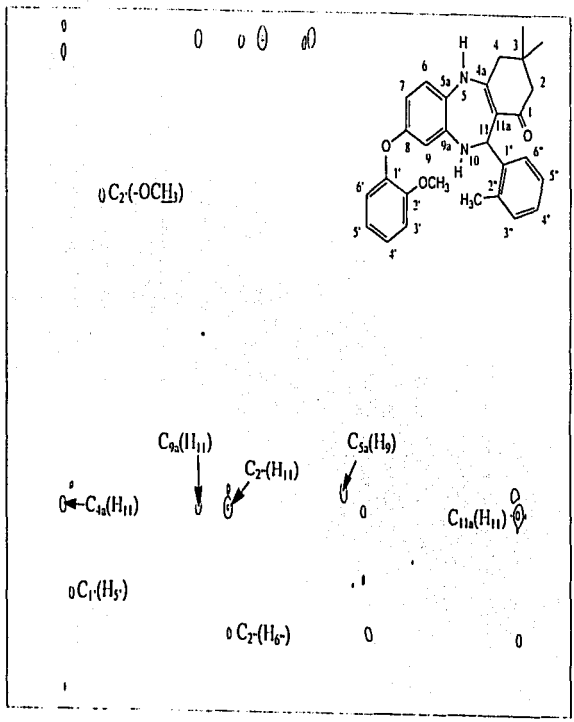
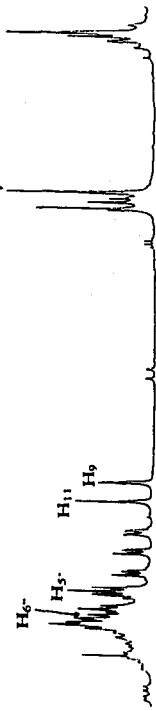
**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

U-13C-125 60 10-1111 m  
 INTERMEDIO FLÜCK



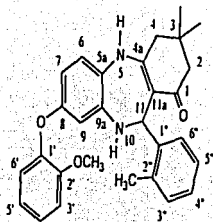
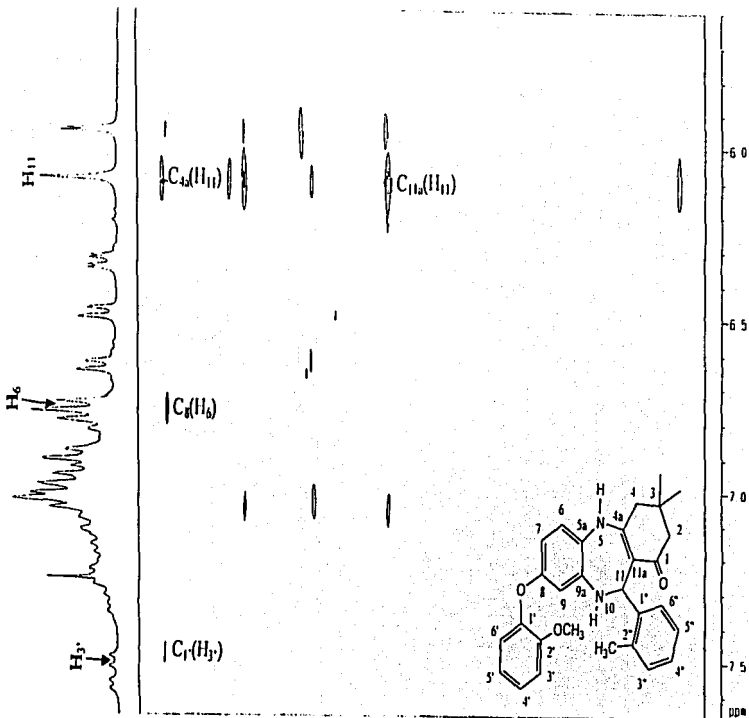
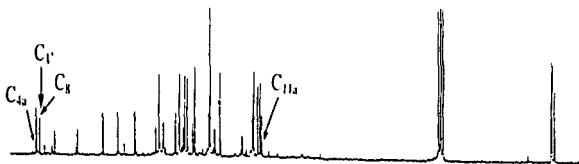
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

C<sub>2''</sub>-OCH<sub>3</sub>



ppm 150 140 130 120 110

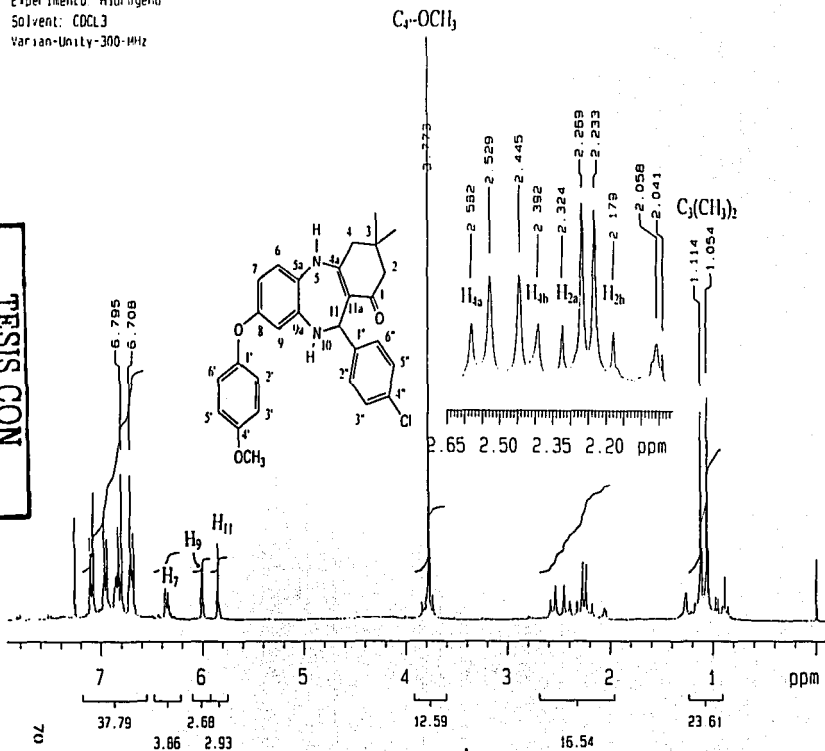
100 MHz, 100 MHz, 100 MHz  
100 MHz, 100 MHz



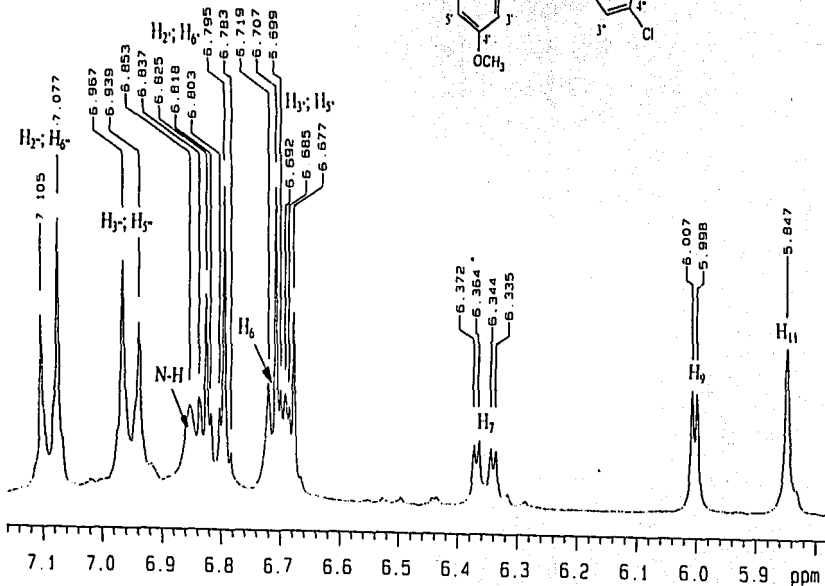
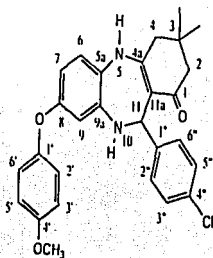
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Dr-E-Cortes OG-IV-12(2) nr  
 Experimento Hidrogena  
 Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
 Varian-Unity-300-MHz

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



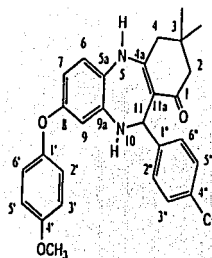
Dr-E-Cortes OG-IV-12(2) nr  
 Experimento: Hidrogeno  
 Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
 Varian-Unity-300-MHz



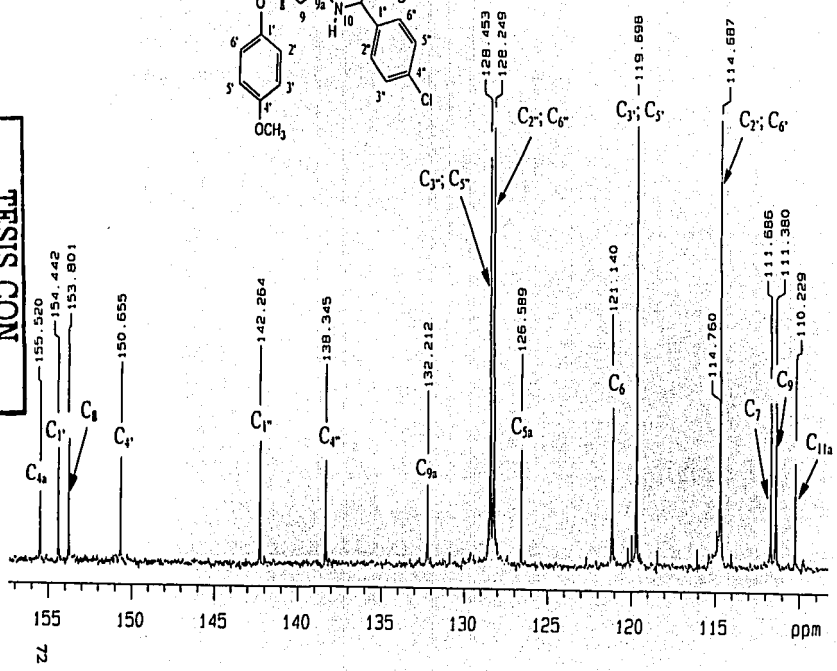
14

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

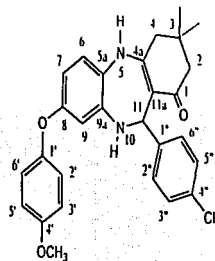
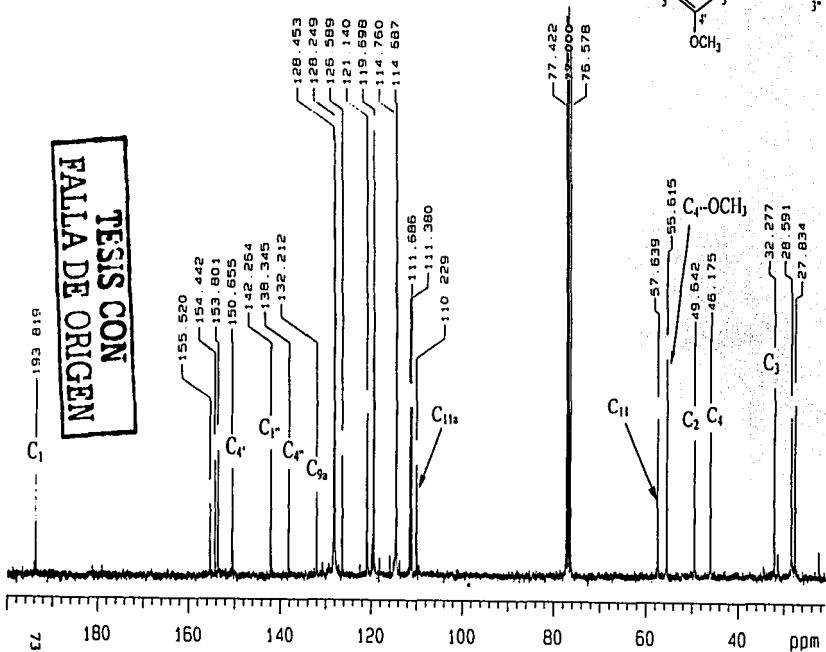
Dr-E-Cortes DG-IV-12(2) nr  
 Experimento: C13  
 Solvent: CDCL3  
 Varian-Unity-75.4 MHz



**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

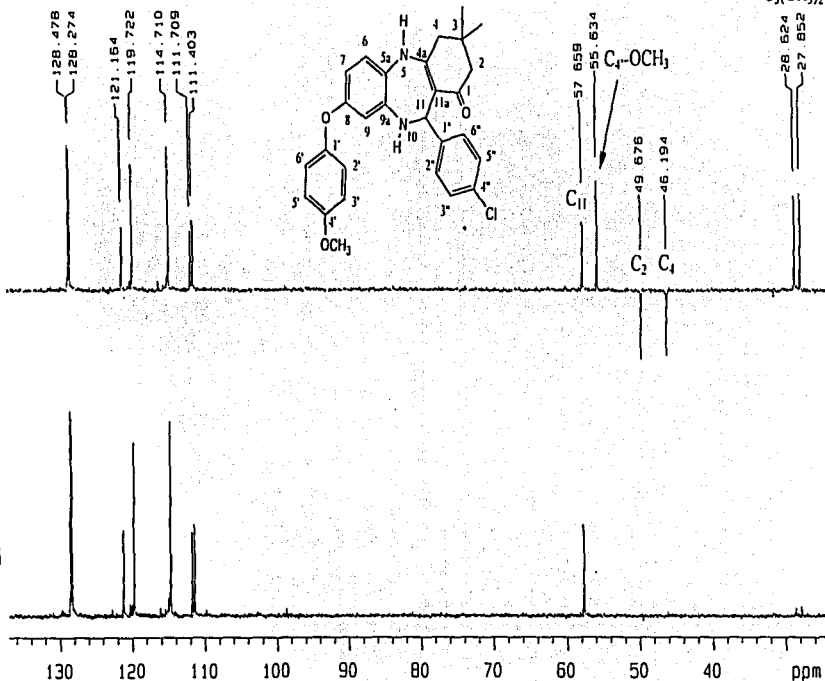


Dr-E-Cortes 06-IV-12(2) nr  
 Experimento: C13  
 Solvent: COCL3  
 Varian-Unity-75.4 MHz



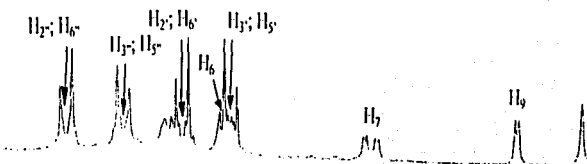
Dr. E. Cortes OG-IV-12(2) hr  
Experimento DEPT

$C_2(ClH)_2$

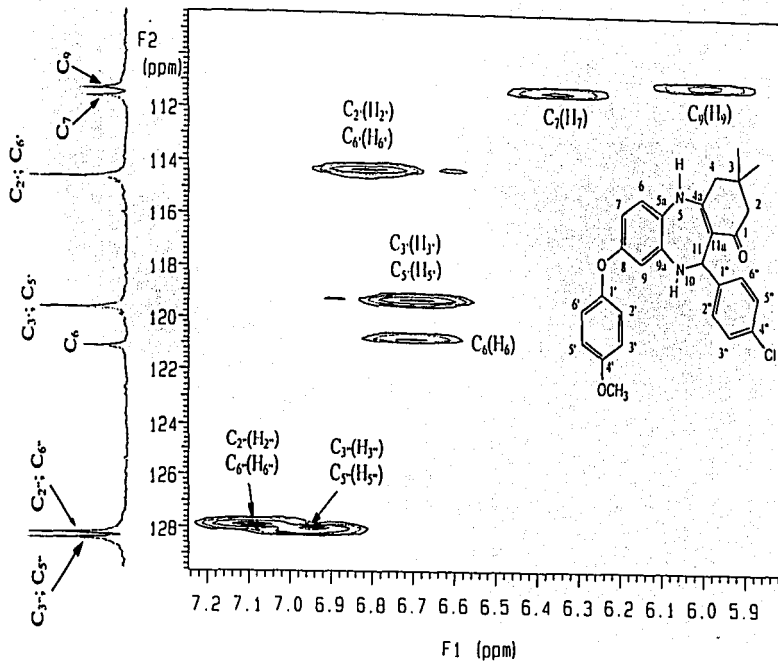




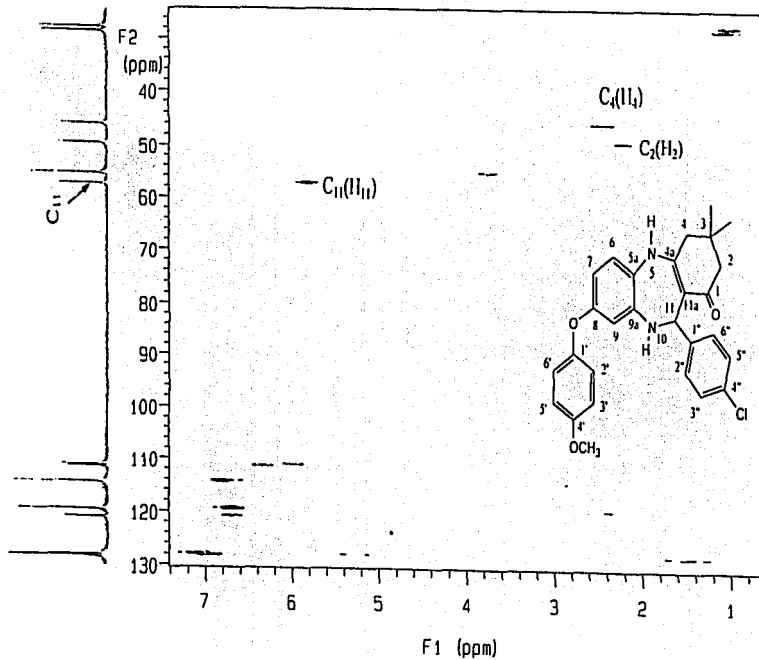
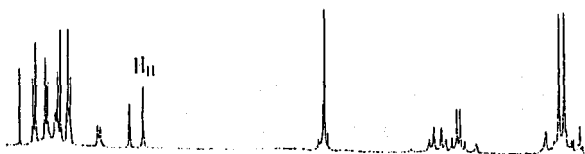
Dr. E. Cortes 06-IV-12/12 nr  
 Experimento: HETCOR



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

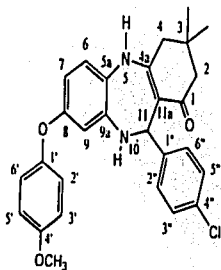


Dr-E-Cortes 06-IV-1212 nr  
Experimento HEICOR

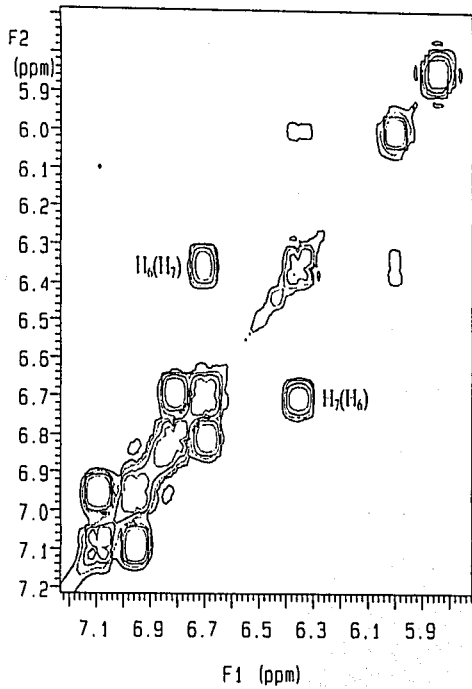
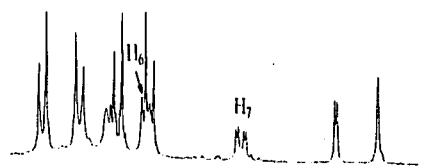
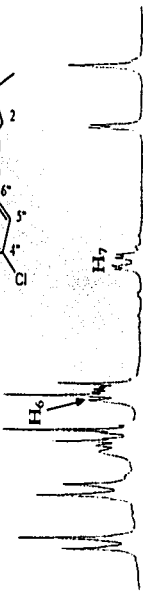


TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Dr-E-Cortes OG-IV-12(2) hr  
Experiment: COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



(Mass Spectrum)

Lab: Dr. Carlos Eduardo Ibarra

Date: 04-Feb-1982 07:57

Sample: 04-19-1-1

Site: Centro Masas Instituto de Quimica UFPA

Inst: UFPA

Ion Mode: EI+

Sample Type: Product Code: 454.020, lot: FFR, FC: B 884V)

Wt: 0.41 mg

Area: 12.61

Temp: 113.5 deg. C

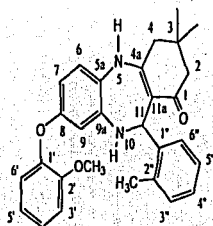
Detector: 454 1505

Int.: 2.02

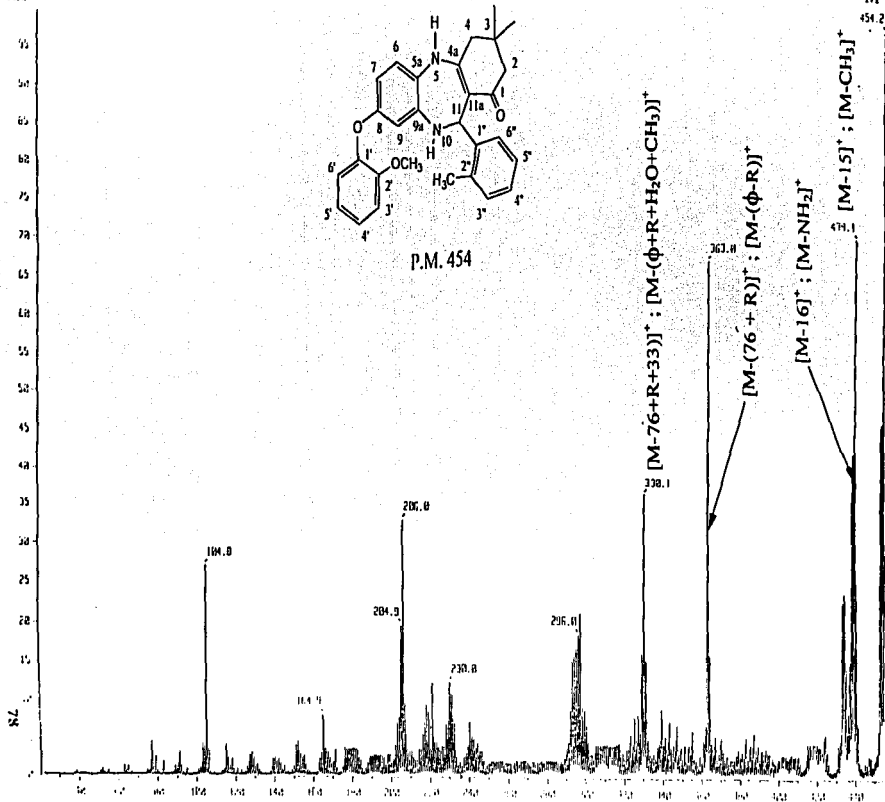
Retention range: 22.362 to 455.3198

Cut Level: 0.00 %

18.674



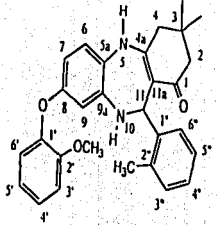
P.M. 454



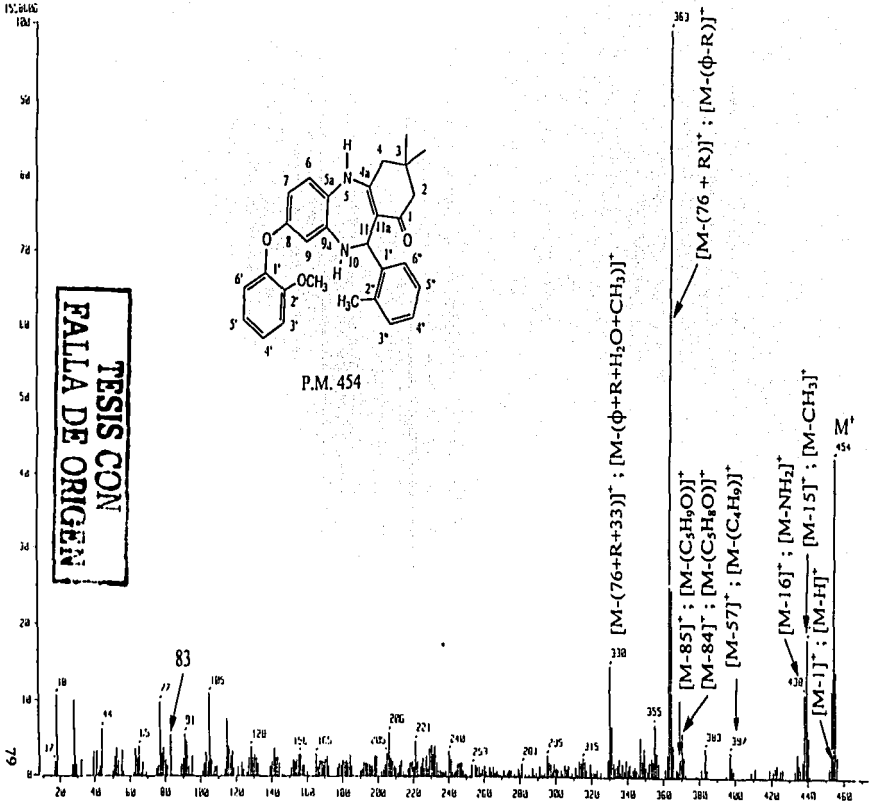
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Date: 01 Feb 1973  
 File: 14-00000-000  
 Title: 14-00000-000  
 Instrument: LKB-9000  
 Method: GC-MS  
 Sample: 14-00000-000  
 Output range: 9.4955 to 47.5965  
 Col Level: 0.008

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

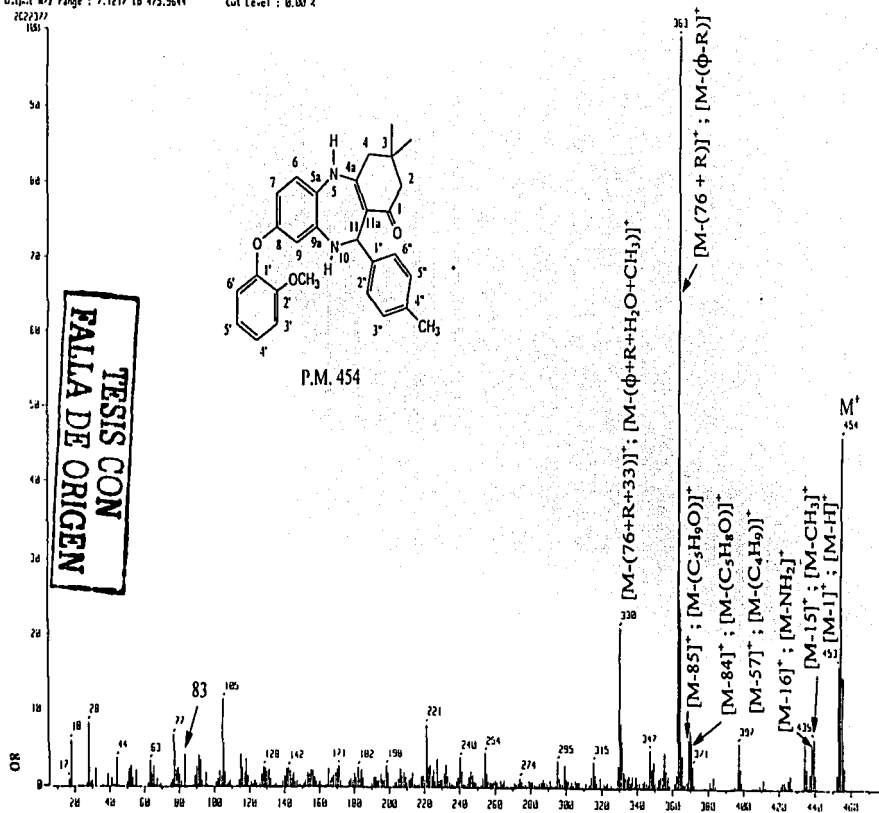
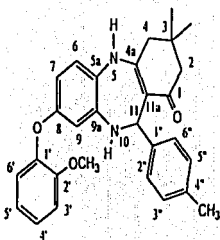


P.M. 454



DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Note:

Event: Direct [Ion Mode: EI]

Scanrate Type: Normal Ion (F-Timer)

Wavelength: 1.24 mm

Scan: (117,680)-(119,230)

Temp: 103.4 deg.C

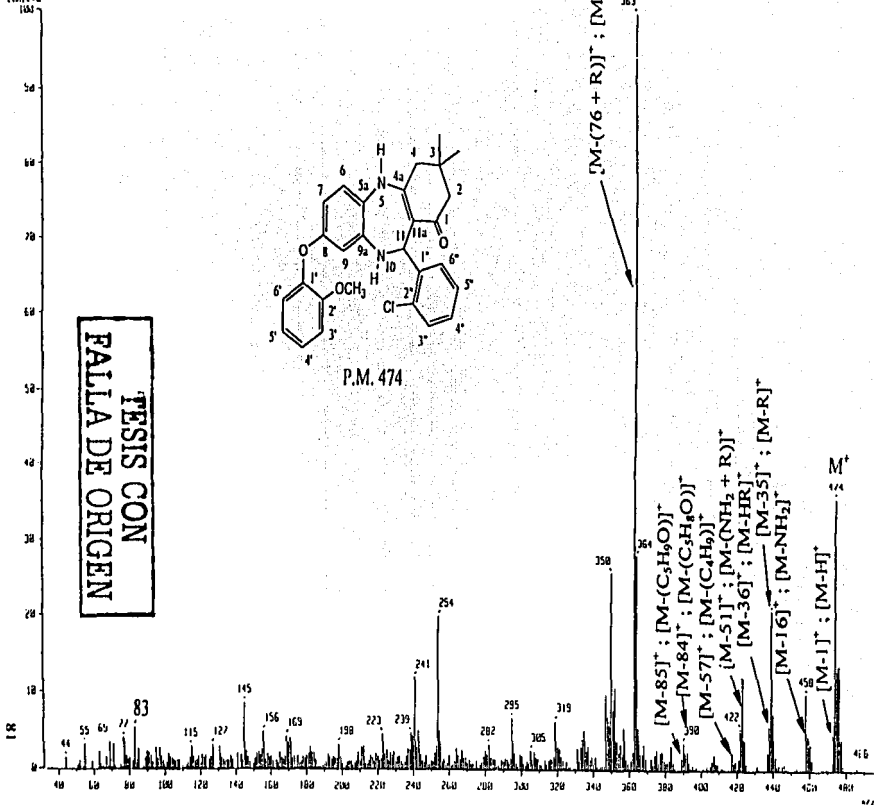
DP: 475.5(1) 0000

Int.: 158.58

Output range: 33.2344 to 436.1424

Cut Level: 0.103 %

001774



Mass Spectrum 1

Lab: Dr. Carlos-Franco H24

Date: 14-Feb-102 10:04

File: 05-19-0-1

Lab: Roberto

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

Detector Type: Amrad Inv. (P)-Linear

Time: 2.25 min

Scan: (42,561-431,451)

Temp: 194.6 deg. C

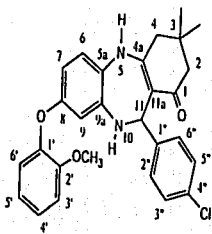
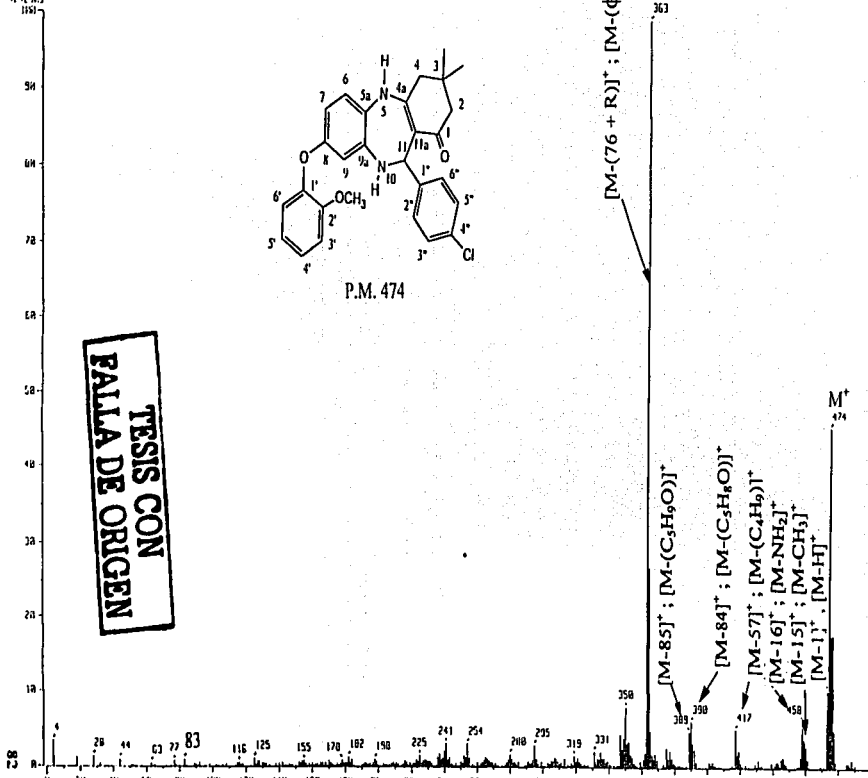
Pressure: 563 mmHg

Vol: 104.58

Mass Range: 0.0000 to 470.7013

Cut Level: 8.00 x

4242102

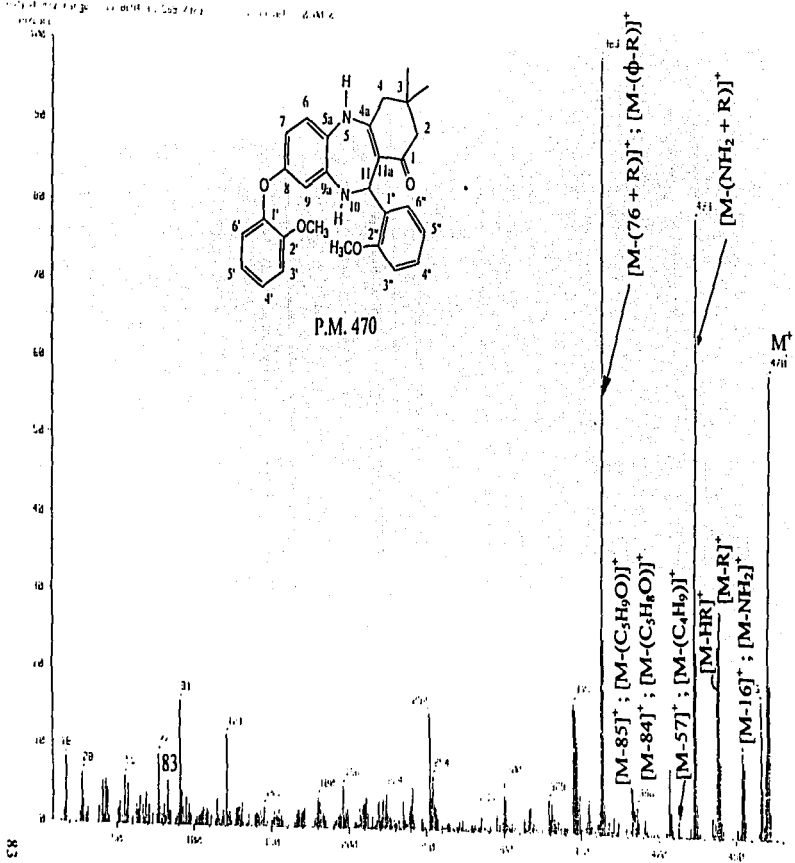


P.M. 474

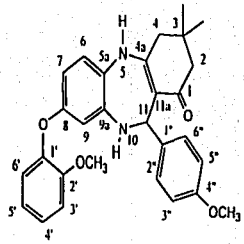
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

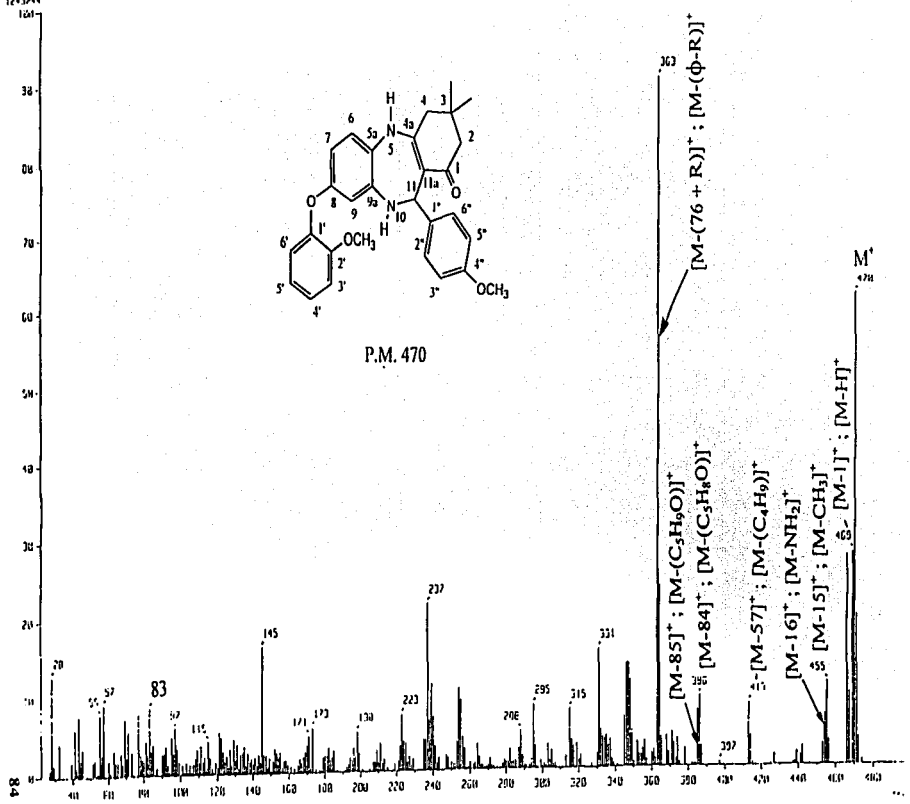


Model: FT/IR-200  
 File: 1245244.D  
 Date: 11/21/94  
 Time: 10:10:00  
 Scan Range: 4000-400  
 Resolution: 4.00  
 Acquisition Mode: Direct  
 Ion Mode: EI+  
 Spectrometry Type: Normal Scan (120 Lines)  
 Wavelength: 1.50 micrometers  
 Scan #: 126,781  
 Temp: 175.2 deg. C  
 ID: 00000000000000000000  
 Int.: 110.41  
 Output File Name: 23.0072 to 490.5163  
 Cut Level: 0.00 %



P.M. 470

**TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN**



1. Mass Spectrum 1

Date : Di-Carter-Edwards-829

Date : 81-Mar-192 10:03

Sample :

Inte. :

Inject : Direct

Ion Mode : CI+

Spectrum Type : Normal Ion (M<sup>+</sup>, 5, near)

RT : 2.41 min. Scan : (63, 100)

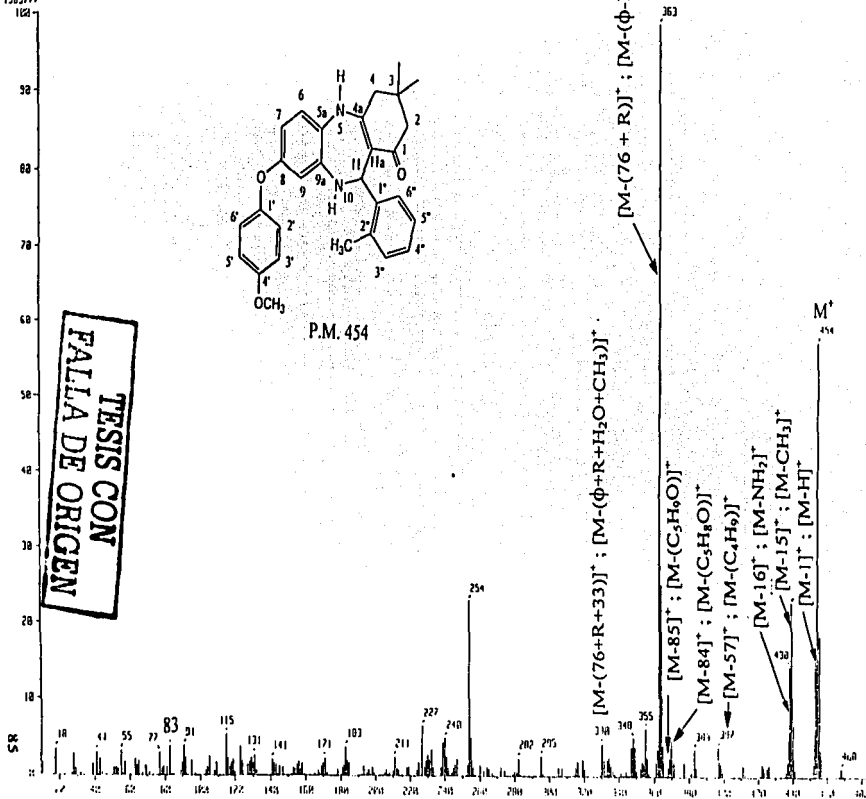
Temp : 250.7 deg.C

GP : 494 363.0290 Int. : 100.03

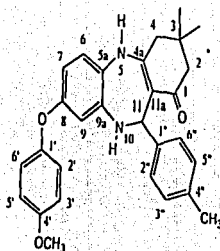
Output file range : 11.8630 to 484.2732

Col Level : 0.00 %

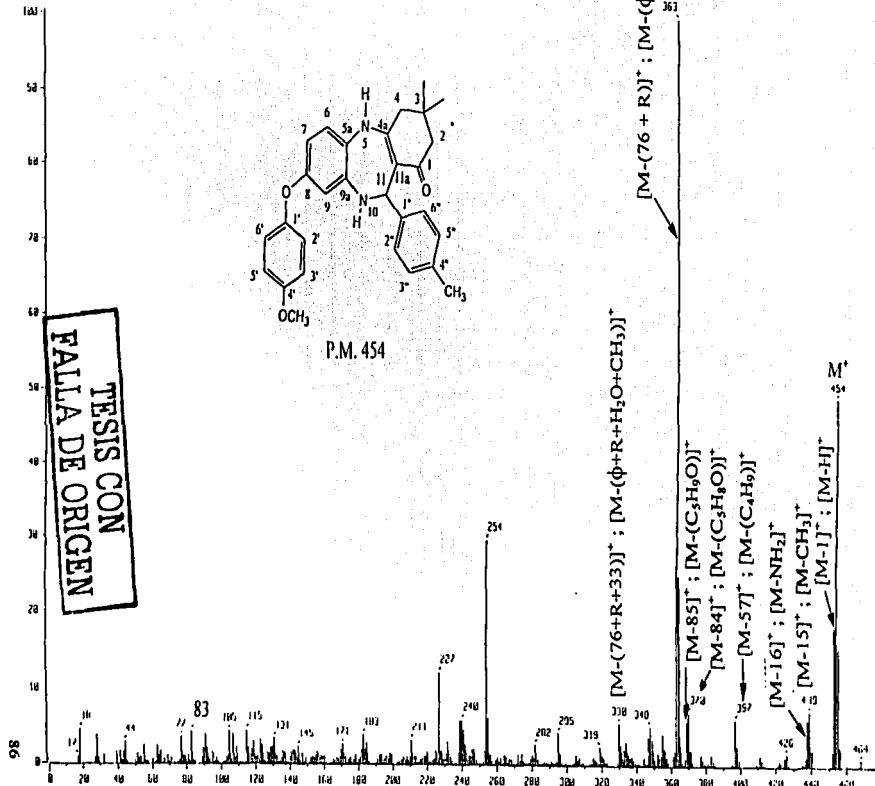
1585777



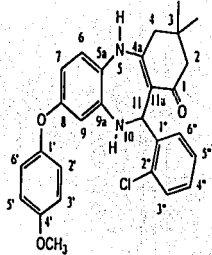
Date: 05/12/1972      Date: 05/12/1972  
 Sample: 05.12.102  
 Note: James Foster  
 Inlet: Direct      Ion Mode: LS  
 Spectrum Type: Normal Scan (10 Linear)  
 AT: 1.45 min      Scan#: 625, 611-116, 251      Temp: 235.0 deg C  
 HP: 497 363.0000      Int.: 248.84  
 Output file range: 0.0000 to 477.1512      Cut Level: 0.002  
 257955



P.M. 454

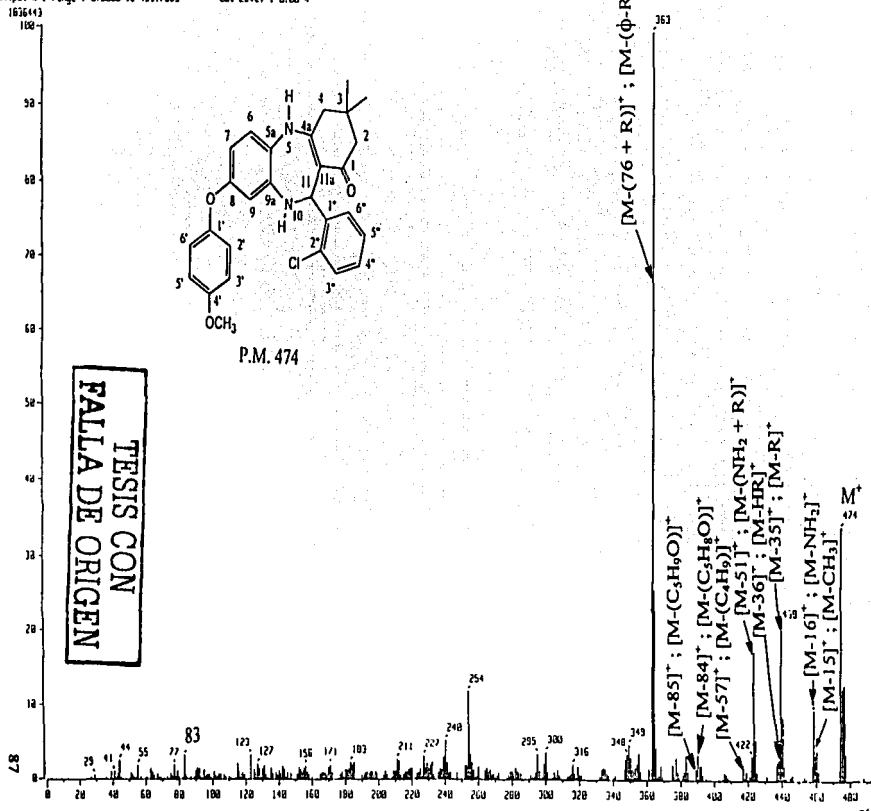


Date : Dr Carlos Eduardo Muz Date : 14 Mar 1982 11:58  
 Sample: M-14-11.1  
 Note : Javier-Perez  
 Inlet : Direct Ion Mode : L1  
 Spectrum Type : Normal Ion MS Linear  
 RT : 1.54 min Scan# : 119, 313-15, 221 Temp : 110.0 deg.C  
 GP : 47 363.0000 Int. : 174.63  
 Output range : 0.0000 to 493.7695 Cut Level : 0.00 %

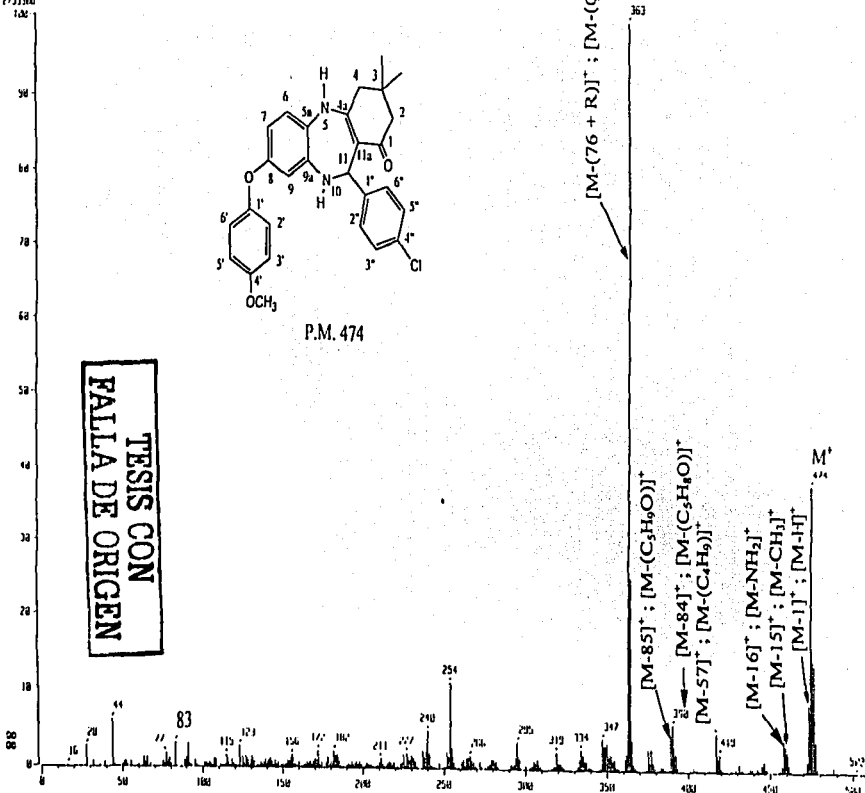


P.M. 474

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



77336



TESIS CON FALTA DE ORIGEN

1. Mass Spectrum

File: H-Extes Emuara-213

Date: 12-Nov-1982 13:21

Sample: CD-21-82 (G, IV 15-1)

Lab.: Javier Perez

Plot: Direct

Ion Mode: EI+

Detection Type: Normal Ion (F-Linear)

At: 7.32 min

Scan: 144, 213

Temp: 328.6 deg.C

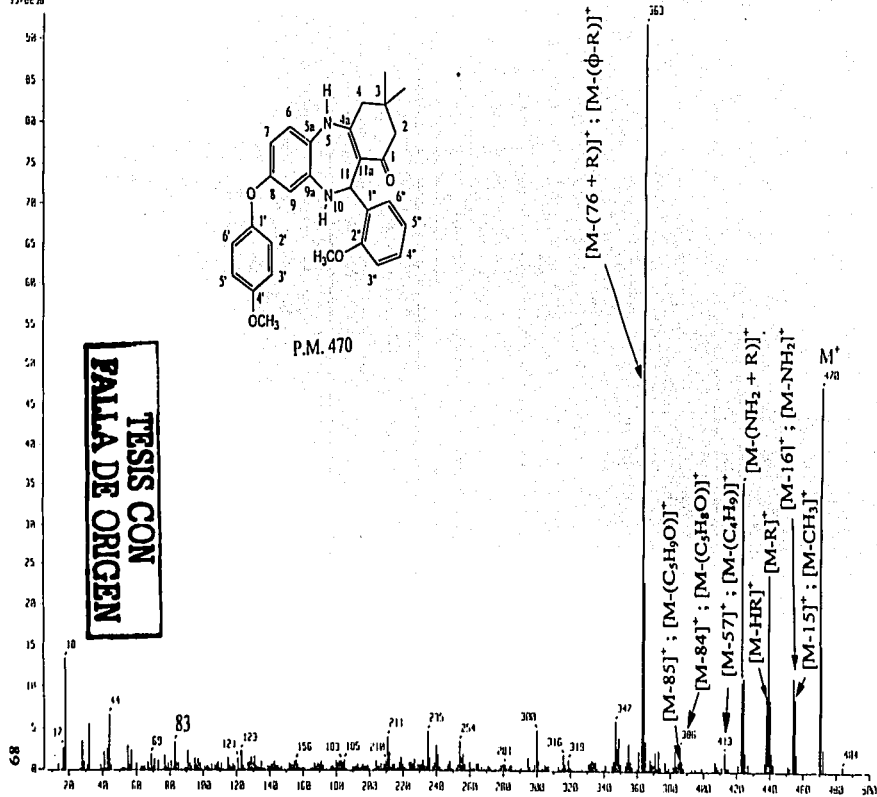
GC: exp 4 0228

Int.: 358.75

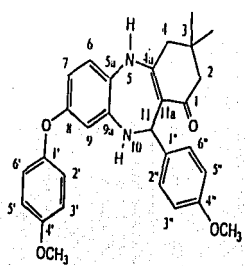
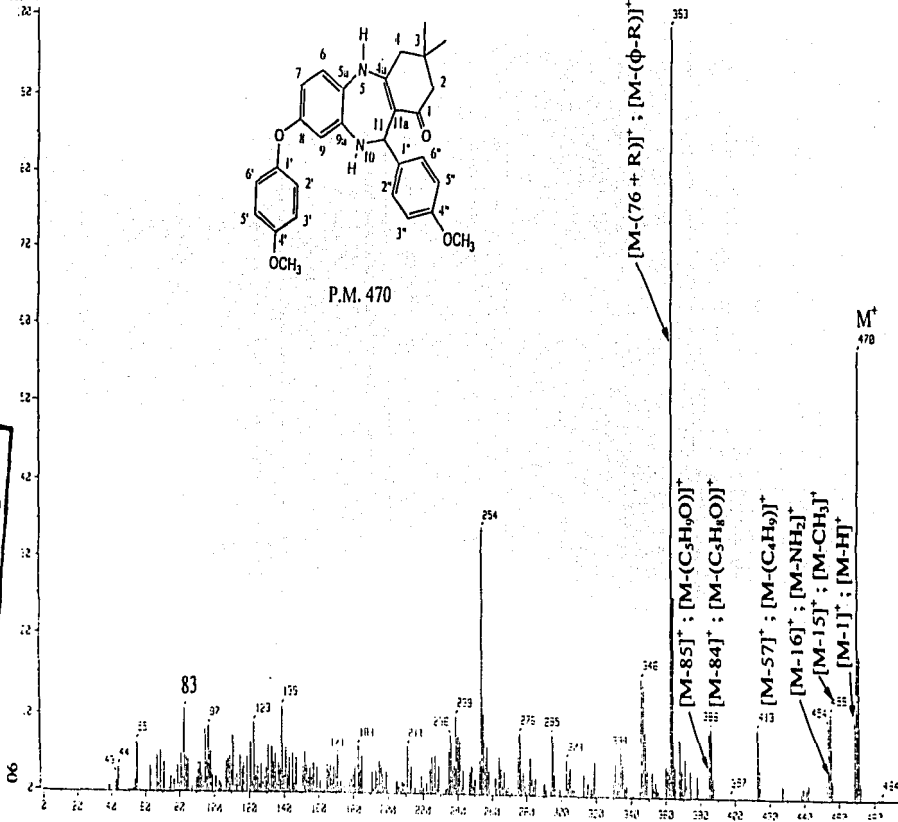
Detector range: 7 2782 to 508 5525

Cut Level: 8.00 %

%AGE



12/20/11



P.M. 470

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## APÉNDICE

APT: Attached Proton Test.

CID: Collision Induced Dissociation.

COSY: Correlated Spectroscopy.

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer.

HETCOR: Heteronuclear Correlation Experiment.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# BIBLIOGRAFÍA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

1. LOEBL, Manual de Farmacología, Edit.Limusa, México 1986. Págs. 6, 204-207.
2. STERNBACH, L.H., *J. of Medicinal Chemistry*, **22**, 1-7 (1979).
3. STERNBACH, L.H., REEDER, E., KELLER, O. y METLESICS, W., *J. of Organic Chemistry*, **26**, 4488-4497 (1961).
4. STERNBACH, L.H., FRYER, R. I., METLESICS, W., REEDER, E., SACH, G., SAUCY, G. y STEMPEL A., *J. of Organic Chemistry*, **27**, 3788-3796 (1962).
5. SUNG-SAU SO y KARPLUS, M., *J. of Medicinal Chemistry*, **39**, 5246-5256 (1996).
6. STERNBACH, L.H. y REEDER, E., *J. of Organic Chemistry*, **26**, 4936-4941 (1961).
7. STERNBACH, L.H., FRYER, R.I., METLESICS, W., SACH, G. y STEMPEL, A., *J. of Organic Chemistry*, **27**, 3781-3785 (1962).
8. STERNBACH, L.H., ARCHER, G.A. y REEDER, E., *J. of Organic Chemistry*, **28**, 3013-3016 (1963).
9. ARCHER, G.A. y STERNBACH, L.H., *J. of Organic Chemistry*, **29**, 231-233 (1964).
10. FANG MA, CHYAN E. LAU, *J. of Chromatography B*, **712**, 193-198 (1998).
11. SCHREIBER, S., GETSLEV, V., BACKER, M.M., WEIZMAN, R. y PICK, C.G., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **64**, 75-80 (1999).
12. [www.quik.guate.com/acropoli/neurociencias/bzd-clas.html](http://www.quik.guate.com/acropoli/neurociencias/bzd-clas.html)
13. WILLIAMS, M., *J. of Medicinal Chemistry*, **26**, 619-628 (1983).
14. [www.uady.mx/biomedic/rb98936.html](http://www.uady.mx/biomedic/rb98936.html)
15. SURMAN, M. D., MULVIHILL, M. J. y MILLER, M. J., *Organic Letters*, **4**, 139-141 (2002).
16. YALAMATI DAMAYANTHI, PRAVEEN REDDY, B.S. y LOWN, J., *J. of Organic Chemistry*, **64**, 290-292 (1999).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

17. WILSON, S., HOWARD, P.W., FORROW, S.M., HARTLEY, J.A., ADAMS, L.J., JENKINS, T.C., KELLAND, L.R. y THURSTON, D.E., *J. of Medicinal Chemistry*, **42**, 4028-4041 (1999).
18. ETRIDGE, S. K., HAYES, J.F., WALSGROVE, T. C. y WELLS, A. S., *Organic Process Research & Development*, **3**(1), 60-63 (1999).
19. LITTER, M., Compendio de Farmacología, 3ª Ed., El Atenco Editorial, Argentina 1986. Págs. 106-109, 117 y 118.
20. DA SETTIMO, A., PRIMOFIORE, G., DA SETTIMO, F., MARINI, A.M., NOVELLINO, E., GRECO, G., MARTÍN, C., GIANNACCINI, G. Y LUCACCHINI, A., *J. of Medicinal Chemistry*, **39**, 5083-5091 (1996).
21. CORTES, E. y SANCHEZ, M. P., *J. of Heterocyclic Chemistry*, **36**, 611-615 (1999).
22. CORTES, E., GARCIA, O. y HERNÁNDEZ, E., *J. of Heterocyclic Chemistry*, **36**, 477-480 (1999).
23. CORTES, E., HERNANDEZ, A. y GARCIA, O., *J. of Heterocyclic Chemistry*, **39**, 55-59 (2002).
24. CORTES, E.C., RODRIGUEZ, E.N., SERRATO, I.S., GARCIA, O., OSORNIO, A.O. y MARTINEZ, A.G., XIV World Congress of Pharmacology, San Francisco California, U.S.A., Julio 2002.
25. FARFAN, F.C., GARCIA, L.M., NARANJO, R.E., CORTES, E.C. y BECERRIL, H.M., XXXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Manzanillo, Colima, Noviembre 2001.
26. HESTER, J.B., RUDZIK, A.D. y KAMDAR, B.V., *J. of Medicinal Chemistry*, **14**, 1078-1081 (1971).
27. COOPER, J.W., Spectroscopic Techniques for Organic Chemists, WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION, U.S.A. 1980. Págs. 11-21, 59 y 60.
28. CREWS, P., RODRÍGUEZ, J. y JASPARS, M., Organic Structure Análisis, Oxford University Press, U.S.A., 1998. Págs. 184-207.

29. SANDERS, J.K.M., HUNTER, B.K., Modern NMR Spectroscopy, Oxford University Press, 2<sup>a</sup> Ed., U.S.A. 1986. Págs. 11-23, 98-102.