

24/12



Universidad Nacional Autónoma
de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

Espectroscopía de Varios Derivados de
2H-1,4-Benzodiazepin-1,3-Dihidro-2-ona
de Interés Farmacológico en México

Tesis Profesional

Que para obtener el Título de
Químico Farmacéutico Biólogo
p r e s e n t a
V́ctor Manuel Grifaldo Monroy



México, D. F.

1 9 8 6



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 está 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.

CONTENIDO.

I.- Introducción	1
II.- Fundamento del Tema:	
Historia de la Síntesis de las Benzodiazepinas ...	2
Farmacología de las Benzodiazepinas	6
Espectroscopia	9
III.- Objetivos	16
IV.- Hipótesis	18
V.- Material y Métodos:	
Material y Reactivos	19
Patrones Benzodiazepínicos	20
Equipos y Métodos	21
VI.- Resultados	25
Estructura de las Benzodiazepinas en Estudio	25
Tabla I.- Frecuencia (cm^{-1}) de los Grupos Funcionales del Núcleo Benzodiazepínico	27
Tabla II.- Desplazamiento Químico (ppm) de los Protónes del Núcleo Benzodiazepínico	28
Tabla III.- Espectrometría de Masas de Alta Resolución del Diazepán	29
Tabla IV.- Pérdidas, m/z y Abundancias Relativas Características para las Benzodiazepinas-Sustituidas en C-3	30
VII.- Discusión de Resultados:	
Interpretación y Análisis de los Espectros de I.R.	31

Interpretación y Análisis de los Espectros - de R.M.N.	42
Interpretación y Análisis de los Espectros - de E.M.	57
VIII.- Conclusiones	81
IX.- Espectros	83
X.- Bibliografía	126

I.- INTRODUCCION.

Dentro del grupo de fármacos más comúnmente empleados - en la terapéutica clínica, destacan los derivados benzodiazepínicos por su uso como relajantes musculares, tranquilizantes, hipnóticos, sedantes y anticonvulsivos.

Este tipo de fármacos se ha sintetizado bajo protección de patentes, razón por la cual la información química sobre ellos no se encuentra o bien se haya dispersa en la bibliografía científica.

La discusión de las características espectroscópicas de 13 benzodiazepinas análogas al diazepam, su sistematización y generalización de las propiedades espectrales, representan un recurso analítico de gran utilidad e importancia. La integración de esta información permitirá tener un material de referencia que facilite las operaciones de identificación de este tipo de compuestos en laboratorios oficiales y/o privados, proporcionará parámetros de control inmediato en operaciones de síntesis y será un magnífico material de referencia y trabajo para los profesionales y estudiantes interesados por la identificación espectroscópica de compuestos químicos.

El propósito del presente trabajo de tesis es la recopilación y ampliación de la información espectroscópica más relevante en Química Analítica-Orgánica.

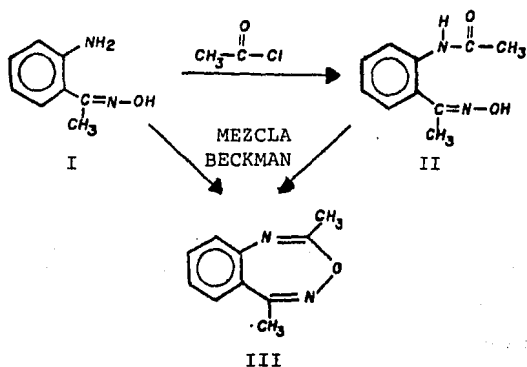
II.- FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Historia de la Síntesis de las Benzodiazepinas.

La química y el uso farmacéutico de las benzodiazepinas (derivados de 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona), se ha desarrollado ampliamente durante las últimas décadas y representa uno de los grupos de fármacos de mayor interés y uso a nivel nacional.

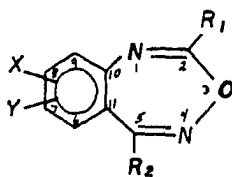
La familia de benzoheptoxidiazepinas fue el primer grupo de fármacos que sirvió como precursor para otros derivados químicos y que posteriormente permitió la síntesis de las 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas que actualmente conocemos.

Los primeros compuestos de la familia de benzodiazepinas, fueron sintetizados en 1891 por Auwers y Von Meyenburg (1) quienes por tratamiento de la oxima de la amino acetofenona (I) o la oxima de la acetamino acetofenona (II) con una mezcla de Beckman obtenían el compuesto (III).



La estructura (III) de la heptoxidiazina fue establecida en 1924⁽²⁾, por métodos no espectroscópicos.

La heptoxidiazina (III) sirvió de modelo para sintetizar una gran variedad de compuestos, como el compuesto (IV), en el que se introdujo al núcleo fundamental distintos sustituyentes, principalmente en el anillo bencénico, en C-2 y en C-5. El objeto de esta síntesis fue el de obtener productos con propiedades farmacológicas.



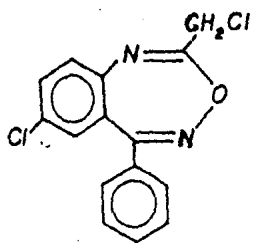
IV

En los años de 1950 a 1960 la mayoría de los compuestos químicos conocidos que poseían actividad farmacológica contenían en su estructura un grupo funcional básico, es por esto que se buscó introducir uno de estos grupos en el compuesto (IV). Para llevar a cabo lo anterior, se buscó introducir los siguientes sustituyentes: $R_1 = -CH_2Cl$, $R_2 =$ fenil, $X = H$ y $Y = Cl$ con lo cuál se debería obtener la estructura (V).

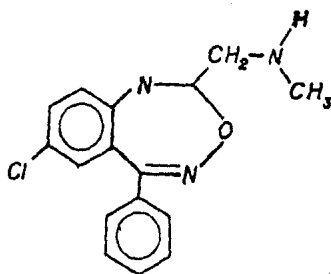
Posteriormente al hacerla reaccionar con una amina primaria, generaría la estructura (VI) la cuál ya contendría un grupo funcional básico.

Sin embargo en las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción de sustitución de $R_1 = -CH_2Cl$ y $R_2 =$ fenilo, -

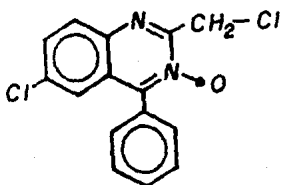
no se pudo obtener el compuesto (V), lo que no fue detectado sino hasta después de haber efectuado la reacción para tratar de obtener (VI). Con éste esquema de síntesis se obtuvo como producto el compuesto 6-cloro-2-clorometil-4-fenil quinazolina-3-oxido (VII) y no el compuesto (V) (3,4).



V



VI

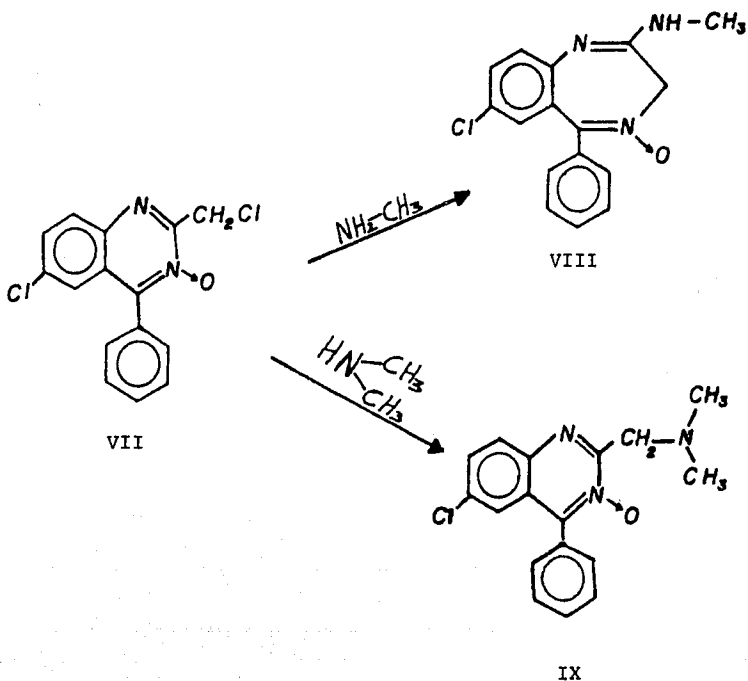


VII

Sternbach y Reeder (4) establecieron que al hacer reaccionar la 6-cloro-2-clorometil-4-fenil quinazolina-3-oxido (VII) con aminas apropiadas por ejemplo: NH_4^+ o metil amina, el anillo quinazolinico aumentaba el número de átomos de carbono generando el producto denominado clordiazepóxido (VIII). Si (VII) se hiciera reaccionar con aminas secundarias el pro

ducto obtenido sería (IX), donde ocurre un aumento en el número de átomos de carbono de la cadena sustituida en C-2.

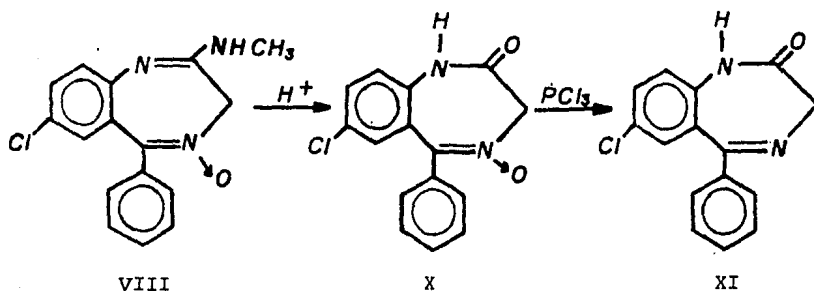
El clordiazepóxido (VIII) cuyo nombre químico es 3H-1,4 benzodiazepin-7-cloro-2-metilamino-5-fenil-4-oxido, posee propiedades farmacológicas como sedante y tranquilizante. Las pruebas de comparación se realizaron en ratones y gatos empleando fenobarbital como referencia (5).



El clordiazepóxido (VIII) fue introducido comercialmente como tranquilizante en 1960 en forma de elixir y/o jarabe

pediátrico y geriátrico. Sin embargo en las presentaciones farmacéuticas pasado un tiempo, se formaba un precipitado debido a la inestabilidad del clordiazepóxido en solución; posteriormente se demostró ⁽⁶⁾ que la sustitución en el C-2 era la responsable de esta inestabilidad y se eliminó al someter a dicho compuesto a una hidrólisis ácida, con la cuál se obtuvo el compuesto (X) cuyo nombre químico es 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-oxido, cuya actividad farmacológica resultó ser mayor ⁽⁶⁾.

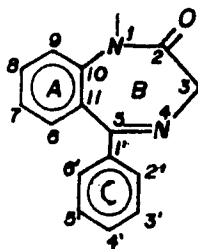
Al eliminar el N-oxido del compuesto (X), por medio de una reducción con tricloruro de fosforo (PCl_3), se obtiene el compuesto 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (XI), que mantiene la actividad farmacológica, este compuesto fue el que sirvió de modelo para la síntesis de las benzodiazepinas que actualmente conocemos.



Farmacología de las Benzodiazepinas.

En los estudios que se realizaron sobre la relación estructura-actividad de las 2H-1,4-benzodiazepin-2-onas se en-

contró, que la actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central (SNC) está relacionado con la carga neta del átomo de oxígeno del carbonilo y el momento dipolar total de la molécula (7), encontrándose también que el efecto de los sustituyentes juega un papel muy importante en la actividad farmacológica (6,8).



Los distintos tipos de sustituyentes que han tenido éxito farmacológico y comercial, han sido:

Sustitución en el anillo A.- En la posición C-7 la actividad se incrementa por grupos electro-atrayentes como halógenos, NO_2 , CF_3 y disminuye por grupos electro-donadores como CH_3 y OCH_3 . La actividad se ve disminuida por el efecto de cualquier otro sustituyente.

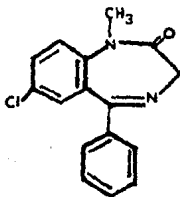
Sustitución en el anillo B.- En la posición N-1 la actividad se incrementa por grupos CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂ y disminuye con t-butil. En la posición C-3 la actividad se ve incrementada por grupos OH y OCOCH_3 .

Sustitución en el anillo C.- En la posición C-2' la acti-

vidad se incrementa con halógenos. En la posición C-4' la actividad disminuye y en la posición C-3' no se ha reportado ningún efecto. Al sustituir el anillo C por un anillo heterocíclico (piridina) se observó una mayor actividad farmacológica (9).

Las rutas metabólicas de las 2H-1,4-benzodiazepin-2-onas son tres (10): la N-desmetilación, la hidroxilación en C-3 y/o N-desmetilación y la hidroxilación en C-3. De las investigaciones realizadas sobre las rutas metabólicas de las benzodiazepinas (diazepán) se pudieron identificar una serie de metabolitos que resultaron con una mayor actividad farmacológica. Este mayor potencial farmacológico condujo rápidamente a la síntesis de estos metabolitos (11) como son: el oxazepán y el temazepán.

El diazepán es la benzodiazepina más conocida de esta familia química y fue sintetizado a principios de la década de los 60's (12). Sin embargo su forma cristalina y estructura molecular no fue estudiada sino hasta 12 años más tarde (13).



DIAZEPAN

Espectroscopia.

Ultimamente se han realizado muchos estudios sobre esta familia de fármacos para tratar de elucidar su estructura, - por técnicas espectroscópicas (Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas), tanto en estado sólido como en distintas disoluciones (14-19).

Estos métodos espectroscópicos de análisis orgánicos son de gran aplicación ya que tan solo se necesita de una mínima cantidad de muestra ($\approx 30\text{mg}$) para realizar el análisis y esto en tiempos muy cortos. Lo más importante de estas metodologías es la cantidad de la información estructural que proporcionan y que además se pueden derivar algunas técnicas de cuantificación directas en mezclas.

La espectroscopia (20,21) se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda. Por consiguiente, es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.

Estas diferentes radiaciones al interaccionar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares que son la representación gráfica o fotográfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación. De esta representación, es posible obtener información detallada sobre la estructura de las moléculas, simetría molecular, distancias de enlace, ángulos

gulo de enlace, distribuciones electrónicas, fuerzas de enlace, procesos intra e intermoleculares, etc.

La espectroscopia se divide en dos clases:

- a) Emisión
- b) Absorción

Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética-cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o de su frecuencia mediante un espectrógrafo o espectrómetro.

Los espectros de absorción se obtienen por irradiaciónde una muestra como una película, con radiación continua determinando la diferencia en las intensidades de los haces incidentes y transmitidos.

Dentro de la espectroscopia se estudian también diferentes tipos de partículas cuya separación se consigue por su -distinta energía, masa u otras propiedades. Por ejemplo la -espectrometría de masas, donde se obtienen espectros de io-nes atómicos, moleculares o fragmento de acuerdo con su relación masa a carga, mientras que en la espectroscopia de ra-yos "A" se determina el contenido de energía de los electrones emitidos por los núcleos activados.

Este trabajo de tesis involucra tres formas de espectroscopia de absorción (Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas).

INFRARROJO

La absorción de radiación infrarroja (22-24) consiste -

en la irradiación de la materia con una energía en el rango de frecuencia de 200 a 4000 cm^{-1} , lo que originará en las moléculas un cambio en el momento dipolar generando un campo magnético cambiante periódico dando lugar a vibraciones específicas dentro de la molécula, de acuerdo a los grupos funcionales presentes y a la radiación de diferente frecuencia incidente. Entre los diferentes momentos vibracionales se reconocen los de alargamiento (stretching) que pueden ser aisladas o acopladas; éstas últimas a su vez pueden ser simétricas o asimétricas requiriendo todas ellas de una gran cantidad de energía radiante; por otro lado tenemos las vibraciones de flexión o deformación que se caracterizan por un cambio en los ángulos de enlace y pueden ser de fase, de balance, de torsión o de tijera.

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular. La detección diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La resonancia magnética nuclear (25-30) se basa en el cambio de orientación del momento magnético nuclear, lo que provoca el desdoblamiento de líneas de los espectros atómicos de muchos núcleos al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria

aplicada a 90° con respecto al campo principal. Las transi -
ciones del momento magnético nuclear se obtienen por efecto
de una radiación de frecuencia adecuada, así como un valor -
para el campo magnético dependiendo del núcleo en examen.

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica -
ca para su identificación como su número de masa y ningún -
otro núcleo tendrá una frecuencia igual. El valor actual del
número cuántico del espín del núcleo se relaciona con su masa -
sa y su número atómico; si el número de masa es un número en -
tero impar, entonces el número de espín será la mitad del va -
lor, si el número de masa es par, entonces el quantum del es -
pín será cero y si el número atómico es par o impar se ten -
drá un valor entero.

Cuando ésta metodología se aplica al análisis del núcl -
cleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=\frac{1}{2}$) permite
la definición de dos estados energéticos diferentes asocia -
dos a la probabilidad de orientación en el campo magnético. -
Las transiciones de un estado a otro se asocian a las corres -
pondientes absorciones o emisiones de energía que, convenien -
temente detectadas, producen los espectros de Resonancia Mag -
nética Protónica (R. M. P.).

Para la interpretación de los espectros de resonancia -
magnética protónica debe considerarse lo siguiente:

1) Desplazamiento Químico.- La distancia en ppm " δ "
, " τ " o cps. que existe entre la posición de la señal de la
muestra y la referencia cero (tetrametil silicio).

2) Multiplicidad.- Resultado de las interacciones es pin-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos.

3) Integración.- La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra, es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas a diferencia de las otras metodologías espectroscópicas es un método de análisis destru tivo. El principio sobre el cuál opera es el establecido por J.J. Thomson en 1913 "un haz de iones es desviado de su tra yectoria por la presencia de campos eléctricos y/o magnéti cos y el grado de desviación del haz depende de su relación de masa a carga". Es entonces la espectrometría de masas una técnica que busca generar iones a partir de las moléculas de una muestra y posteriormente separar e identificar las dis tintas relaciones masa/carga (m/z) de los iones generados - por la muestra.

El proceso de análisis involucra una fuente de genera ción de iones, un analizador o separador másico, un detector y por último alguna forma de registro que permita el regis trar en forma permanente de señales generadas. En la biblió grafía se encuentran magníficas descripciones de los distin tos equipos para espectrometría de masas ^(31,32).

El punto mas importante de la espectrometría de masa la constituye la generación de iones a partir de las moléculas-

de una muestra, proceso de ionización. En la mayoría de los espectrómetros de masas comerciales esto se logra permitiendo o procurando la interacción de electrones con un alto contenido energético (≈ 70 eV) con las moléculas de la muestra. La energía que se aplica en el proceso de ionización (por problemas de reproducibilidad entre equipos) es mucho mayor que la energía necesaria para provocar la ionización (potencial de ionización) razón por la cual las moléculas se fragmentan produciendo iones de distinto tipo y obviamente con relaciones m/z distintas.

Los distintos tipos de iones que se registran en los espectros de masas de moléculas orgánicas son:

1) Ion Molecular.- Corresponde al ion de máximo valor m/z en el espectro. Su intensidad se relaciona con la estabilidad de la estructura molecular de la muestra ante la carga y deficiencia electrónica inducida.

2) Iones Isotópicos.- Corresponden a los iones que involucran en su composición especies isotópicas, generalmente de baja abundancia (^{13}C , ^2H , ^{18}O , ^{15}N , etc.). Las cuales permiten calcular las fórmulas mínimas de los iones registrados, bajo condiciones de contribución isotópica probabilística.

3) Iones Fragmento.- Corresponden a todos aquellos iones de masa integral y valor inferior al correspondiente ion molecular que resultan de procesos de descomposición unimolecular, dentro de la cámara de ionización y contiene la información relativa a la estructura de la molécula original.

4) Iones Metaestables.- Se detectan como iones de baja abundancia, anchos y difusos cuyo centroide se localiza a valores m/z no integrales; que resultan de iones moleculares o fragmentos, que después de haber sido acelerados se encuentran en proceso de descomposición unimolecular durante su trayecto. De la determinación de estos iones se deriva la información mecanística de los procesos de fragmentación que caracterizan a la muestra analizada.

5) Iones Múltiple Cargados.- Es común, para moléculas altamente conjugadas, que durante el proceso de ionización pierdan más de un electrón. Los iones resultantes cuando provienen de especies de masa impar, se detectan en la escala m/z a valores no integrales y con abundancias variables. La aparición de estos iones en los espectros de masas dan una idea de la aromaticidad y/o conjugación de la molécula original.

6) Iones de Reagrupamiento.- Estos iones resultan de reacciones de descomposición unimolecular a partir de iones moleculares o fragmento, que se caracterizan por pérdidas de masa pares racionalizadas a través de reagrupamientos intramoleculares de radicales.

III.- OBJETIVO.

Objetivo General: Reunir la espectroscopia de 13 benzo diazepinas importadas del tipo de - 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-- ona que se encuentran en el mercado nacional y forman parte del cuadro - básico del Sector Salud. Se estudia- rán y se racionalizarán las espec - troscopías de estas benzodiazepinas:

Objetivos Específicos:

- 1) La correlación entre la posición, - frecuencia e intensidad (transmitan- cia) de las bandas de absorción de - estos compuestos en el espectro de - infrarrojo con su estructura.
- 2) La correlación entre la posición - (desplazamiento químico), integración (número de protones asignables a ca- da señal) y multiplicidad (interac- ción con otros protones) de las seña- les de resonancia de los distintos - protones de una molécula con su es - tructura.
- 3) La correlación entre los patrones de - fragmentación de estas moléculas ba- jo ionización por impacto electróni-

co con la estructura de las benzodia
zepina.

IV,- HIPOTESIS.

El estudio cualitativo en la elucidación ó de comprobación de estructura de productos farmacéuticos por técnicas modernas de análisis han desplazado poco a poco a los métodos tradicionales que resultan lentos, tediosos y en ocasiones confusos, al compararlos con las metodologías más modernas.

El principal problema que se presenta al tratar de incorporar estas metodologías a los análisis de rutina es el desconocimiento que existe sobre estas técnicas espectroscópicas. Sin embargo técnicas como Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas son cada vez más comunes y empleadas en diversos laboratorios.

Se espera que el presente trabajo sobre la caracterización espectroscópica de este grupo de fármacos ayuden a la incorporación de estas metodologías, en los distintos tipos de laboratorios que existen en nuestro país. Asimismo se espera que la forma de organización de el trabajo espectroscópico y de interpretación puedan servir de guía para trabajos posteriores con otros tipos de productos farmacéuticos.

V.- MATERIAL Y METODOS.

A) Material: Cristal de cloruro de sodio

Embudos de separación

Espatula

Frascos ambar de 5ml

Gradilla

Mortero con pistilo

Papel indicador pH

Pipetas Pasteur

Probetas

Soporte universal con anillo

Tubos de ensaye

Tubos capilares para espectrometría de ma-
sas

Tubos para resonancia magnética nuclear

Vasos de precipitados

B) Reactivos: Acetona deuterada conteniendo tetrametil-

silano (TMS) como referencia interna.

Acido clorhídrico

Agua destilada

Agua deuterada

Bromuro de potasio

Cloroformo

Cloroformo deuterado conteniendo TMS

Dimetil sulfoxido deuterado conteniendo -
TMS

Hidroxido de sodio

C) Patrones de Benzodiazepinas* :

- Diazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,
4-benzodiazepin-2-ona
- Flunitrazepán.- 7-nitro-1,3-dihidro-1-metil-5-(2-fluoro-
rofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Flurazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-1[2(diethyl amino)--
etil]-5(2'-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Lactán.- 7-cloro-1,3-dihidro-1(2,2,2-trifluor etil)-
5(2'-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Prazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-1-ciclopropil metil-5-
fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Nitrazepán.- 7-nitro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Clorazepán.- 7-nitro-1,3-dihidro-5(2'-clorofenil)-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Bromazepán.- 7-bromo-1,3-dihidro-5(2'-piridina)-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- Temazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidróxi-1-metil-5-
fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- Lormetazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidróxi-1-metil-
5(2'-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

* Los patrones de referencia utilizados fuerón proporcionados por la Dirección del Laboratorio Central de la S.H.C.P.

Oxazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidróxi-5-fenil-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona

Lorazepán.- 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidróxi-5(2'-cloro
fenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Acetato de Lorazepán

D) Equipos: Espectrómetro de Infrarrojo de Transformada
de Fourier

Marca: Perkin-Elmer

Modelo: 1710 FTIR

Espectrómetro de Resonancia Magnética Protó
nica de 90 MHz

Marca: Varian

Modelo: EM 390

Espectrómetro de Masas*

Marca: Hitachi-Perkin-Elmer

Modelo: RMU 7H

E) Métodos: 1) Método para liberar el clorhidrato de -
flurazepán.- Se disolvieron en agua desti
lada, aproximadamente 300mg de clorhidra-
to de flurazepán en un vaso de precipita-
dos de 25ml y se le adicionaron unas go -
tas de hidroxido de sodio 0.5N hasta al -

* Los espectros de alta resolución reportados en este traba-
jo fueron obtenidos en un equipo AEI-MS902 en la Universi-
dad de Cornell, Ithaca N.Y.

canzar un pH aproximado de 10 (medido con papel indicador de pH), la disolución resultante se extrajo con tres porciones de 10ml de cloroformo. Los extractos cloroformicos se reunieron y se evaporaron en un baño de agua, hasta la eliminación del disolvente. El residuo fue el flurazepán en forma de base libre, el cuál se conservó en un frasco ambar de 5 ml hasta su análisis.

- 2) Método para la preparación de las muestras para obtener los espectros de infrarrojo.- Se colocaron aproximadamente 2mg de muestra en un mortero, se agregó aproximadamente 8mg de bromuro de potasio, previamente seco a 140°C por 8hrs. Se procedió a moler la mezcla y obtener la pastilla correspondiente en cada compuesto. La pastilla se colocó en el portamuestras del Espectrómetro de Infrarrojo, se fijaron las condiciones de barrido y se procedió a trazar el espectro. En el caso del flurazepán base libre que es un líquido muy viscoso de color amarillo, se hizo una película en un cristal de cloruro de sodio y se procedió a fijar las condiciones de barrido y a obtener el espectro.

3) Método para la preparación de las muestras para obtener los espectros de resonancia magnética protónica.- Se pesaron aproximadamente 30mg de muestra, colocándose en un tubo de ensaye. Se disolvieron con aproximadamente 0.5ml de cloroformo ó dimetil sulfóxido ó acetona deuterados, conteniendo TMS como referencia interna. Se filtró y se colocó la disolución en un tubo de resonancia magnética nuclear. Se procedió a fijar las condiciones de barrido y se trazaron los espectros.

4) Métodos para la preparación de las muestras para obtener los espectros de masas.- Se determinó el punto de fusión de cada una de las benzodiazepinas, con excepción del flurazepán que se tenía en forma libre. Una vez determinado el punto de fusión, se colocaron en un portamuestras del Espectrómetro de Masas. Se procedió a fijar las condiciones de barrido y se trazaron los espectros de masas.

Los espectros así obtenidos se interpretaron con respecto a los lineamientos generales de cada una de las metodologías, pero realizándose en una forma integrada; esto es, bus

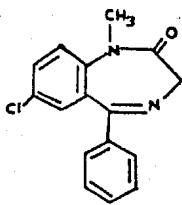
cando la coherencia entre los resultados obtenidos en cada -
una de las metodologías. De esta interpretación integral es -
que se podrá lograr obtener las generalizaciones para esta fa-
milia de compuestos.

VI.- RESULTADOS.

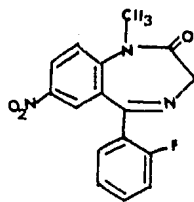
Las tablas I, II, III y IV contienen los resultados con densados de las distintas técnicas espectroscópicas practica das. En dichas tablas se incluyen fundamentalmente las seña les generadas en cada técnica espectroscópica que son comu nes al núcleo benzodiazepínico.

El análisis detallado de los espectros y las influen cias de cada sustituyente se discuten dentro de cada texto particular.

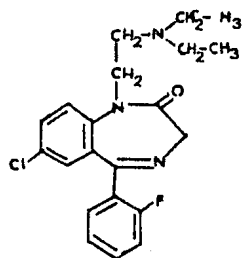
A continuación se presentan las estructuras moleculares y las tablas de los resultados del estudio del grupo de ben zodiazepinas analizadas.



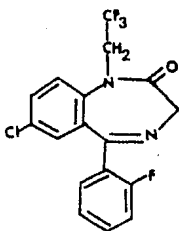
DIAZEPAN



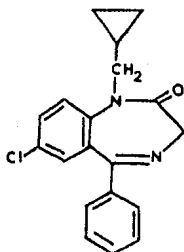
FLUNITRAZEPAN



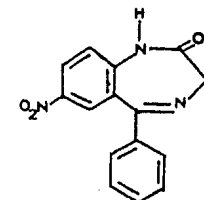
FLURAZEPAN



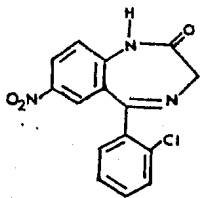
LACTAN



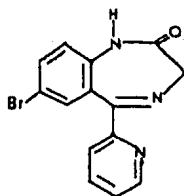
PRAZEKAN



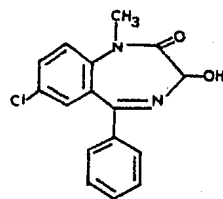
NITRAZEPAN



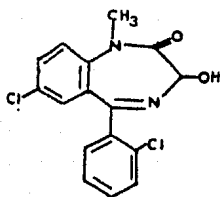
CLONAZEPAN



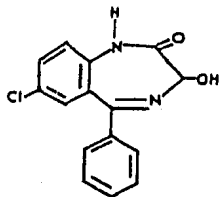
BROMAZEPAN



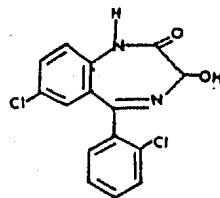
TEMAZEPAN



LORMETAZEPAN



OXAZEPAN



LORAZEPAN

TABLA I. Frecuencia (cm⁻¹) de los Grupos Funcionales del Núcleo Benzodiazepínico.

	C-H aromáticos	C-H alifáticos	C=O	C=N	C=C aromático	C-N C-N	-H en el plano	-H fuera del plano
DIAZAPAN	3073	2973 2949 2914	1686	1605	1574 1560	1483,1444,1403, 1341,1316	1128,1075	815,740,708
FLUNITRAZEPAN	3067	3003 2923 2861	1687	1610	1582 1523	1483,1452,1417, 1351	1128,1108, 1073	819,776,764, 745,728,695
FLURAZEPAN	3067	2970 2935 2873	1680	1613	1562	1484,1452,1408, 1359,1326	1139,1105, 1070	828,805,769, 753
LACTAN	3082	2979 2925 2865	1697 1682	1611	1569 1536 1509	1486,1454,1408, 1360,1326	1148,1106, 1086	831,812,771, 756,733
PRAZEPAN	3075	2996 2943 2846	1672	1607	1575 1562	1480,1445,1409, 1364,1323	1151,1100, 1070	832,813,782, 740,695,668
NITRAZEPAN	3091	2962 2929 2891	1695	1610	1574 1536	1483,1446,1398, 1336	1159,1139, 1097,1015	833,814,782, 742,711,697
CLONAZEPAN	3055	2972 2931 2846	1694	1615	1581 1538	1488,1433,1401, 1338	1166,1100, 1059,1015	845,772,751, 742,691
BROMAZEPAN	3050	2979 2927 2850	1695	1613	1586 1568	1484,1462,1433, 1380,1337	1139,1089, 1048,1010	823,798,745, 712
TEMAZEPAN	3059	2991 ----- 2900	1690 1670	1604	1575 1559	1482,1442,1395, 1345,1328	1163,1032, 1016	837,817,782, 751,707,684
LORMETAZEPAN	3065	2921 ----- 2889	1682	1606	1591 1568	1487,1471,1437, 1398,1347,1328	1121,1057, 1030,1008	818,767,756, 734,728,706, 690,671
OXAZEPAN	3134	2947 ----- 2855	1713 1692	1602	1564	1479,1447,1356, 1327	1135,1100, 1029	826,744,698
LORAZEPAN	3057	2930 2916 2860	1704 1688 1674	1619	1593 1570	1479,1426,1387 1324,1297	1131,1100, 1059,1026	828,762,750, 733,700
ACETATO DE LORAZEPAN	3067	2930 ----- ----- -----	1728 1707	1630	1596 1571	1481,1439,1390, 1325	1084,1070, 1003	834,769,739, 755,705

TABLA III
 Espectrometría de Masas de alta
 Resolución del Diazepán.

m/z	MASA EXACTA		FORMULA	PERDIDA
	EXPERIMENTAL	CALCULADA	MINIMA	MASICA FRACCION
286	286.0661	286.0687	$C_{16}H_{13}N_2O^{37}Cl$	--
285	285.0602	285.0609	$C_{16}H_{12}N_2O^{37}Cl$	H
284	284.0695	284.0716	$C_{16}H_{13}N_2O^{35}Cl$	--
283	283.0638	283.0638	$C_{16}H_{12}N_2O^{35}Cl$	H
259	259.0515	259.0533	$C_{14}^{13}CH_{11}NO^{37}Cl$	CH_2N
	259.0515	259.0577	$C_{15}H_{12}NO^{37}Cl$	HCN
	258.0459	258.0500	$C_{15}H_{11}NO^{37}Cl$	H_2CN
258	258.0678	258.0738	$C_{15}H_{13}N_2^{37}Cl$	CO
	257.0565	257.0607	$C_{15}H_{12}NO^{35}Cl$	pequeño HCN
257	257.0644	257.0659	$C_{15}H_{12}N_2^{37}Cl$	HCO
	256.0525	256.0529	$C_{15}H_{11}NO^{35}Cl$	H_2CN
256	256.0720	256.0767	$C_{15}H_{13}N_2^{35}Cl$	CO
	255.0639	255.0689	$C_{15}H_{13}N_2^{35}Cl$	HCO
241	241.0529	241.0533	$C_{14}H_{10}N_2^{35}Cl$	H_3C_2O
228	228.0581	228.0580	$C_{14}H_{11}N^{35}Cl$	H_2C_2NO
	221.0834	221.0841	$C_{15}H_{11}NO$	H_2CNC1
221	221.1070	221.1079	$C_{15}H_{13}N_2$	COCl
205	205.0765	205.0766	$C_{14}H_9N_2$	H_4C_2OC1
193	193.0887	193.0891	$C_{14}H_{11}N$	H_4C_2NOCl

TABLA IV. Pérdida, m/z y abundancias Relativas Características para las Benzodiazepinas Sustituidas en C-3.

	M^+		$M^+ - HCO$		$M^+ - HOCN$		$M^+ - (HCO + CO)$		$M^+ - (HCO + CO + Cl)$		$M^+ - (HCO + CO + HCl)$	
	m/z	Ab. Rel.	m/z	Ab. Rel.	m/z	Ab. Rel.	m/z	Ab. Rel.	m/z	Ab. Rel.	m/z	Ab. Rel.
TEMAZEPAN	300	16.6%	271	100%	255	17.1%	243	4.9%	---	-----	---	-----
LORMETAZEPAN	334	18.4%	305	100%	289	21.9%	277	2.9%	242	3.0%	241	3.0%
OXAZEPAN	286	11.0%	257	100%	241	17.7%	229	21.9%	194	6.7%	193	2.6%
LORAZEPAN	320	8.3%	291	100%	275	14.9%	263	9.5%	228	3.2%	---	-----
ACETATO DE LORAZEPAN-COMO LORAZEPAN	320	68.3%	291	100%	275	26.8	263	11.7%	228	4.9%	227	1.7%

VII.- DISCUSION DE RESULTADOS.

1.- Interpretación y Análisis de los Espectros de I. R.

A) Benzodiazepinas no sustituidas en C-3.

Con objeto de sistematizar el estudio espectroscópico de I.R. para esta familia de compuestos, se ha tomado como referencia al espectro de diazepán, a partir de éste, se asignan las bandas de absorción características para el núcleo benzodiazepínico.

El espectro para el diazepán (espectro IR-1) las bandas de absorción se encuentran resumidas en la tabla I, en ésta se encuentran consignadas las principales señales para este compuesto.

3073 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν C-H de carácter aromático, es una banda ancha y de baja intensidad.

2973, 2949 y 2914 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de tensión ν C-H de carácter alifático, se encuentran señales simétricas y asimétricas, son de baja intensidad.

1686 cm^{-1} , esta señal se genera por vibración de tensión ν C=O es una señal intensa y aguda. Característica para carbonilo de tipo amida (20,21).

1605 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν C=N y corresponde a una intensidad media a baja y aguda. Resulta característica de un grupo imida.

1574 y 1560 cm^{-1} , estas dos señales son generadas por vibraciones de tensión ν C=C del esqueleto aromático, son

bandas débiles y anchas.

1483, 1444, 1401, 1341 y 1316 cm^{-1} , en esta región se observa un grupo de señales de distintas intensidades, destacando las señales a 1483, 1401 y 1316 cm^{-1} como las más intensas, todas estas señales son asignables a vibraciones de tensión y deformación de enlaces ν C-N y ν C-N. Las posibles contribuciones para vibraciones de flexión asimétrica δ C-H (1450 cm^{-1}) y vibraciones de flexión simétrica δ C-H (1375 cm^{-1}) son fácilmente distinguibles, por lo que su efecto en este caso es prácticamente nulo.

1128 y 1075 cm^{-1} , estas dos señales de intensidad media a baja y muy agudas, corresponden a vibraciones de deformación δ ϕ -H en el plano para los protones aromáticos.

815, 740 y 708 cm^{-1} , estas señales agudas y de intensidad media a baja, corresponden a vibraciones de deformación δ ϕ -H fuera del plano para los protones aromáticos. La señal correspondiente a la vibración de deformación δ ϕ -Cl se debería encontrar en esta zona, por lo tanto es probable que alguna de las señales asignadas para δ ϕ -H se encuentre superpuesta con la señal correspondiente al ϕ -Cl. La señal a 708 cm^{-1} resulta indicativa de un anillo aromático monosustituido y las bandas a 815 y 740 cm^{-1} son indicativas de un sistema aromático 1,2,4-trisustituido.

FLUNITRAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para flunitrazepán (espectro IR-2) se encuentran en la tabla

I. Las posiciones e intensidades de estas señales se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán ya que en este compuesto existen dos sustituyentes: el grupo NO₂ en C-7 (anillo A) y F en C-2' (anillo C).

Las señales características para este compuesto son las relativas al sustituyente NO₂ y F. Estas son:

1523 cm⁻¹, esta señal es generada por vibraciones de tensión ν N-O (aromático-NO₂) asimétrica de intensidad media a baja.

1337 cm⁻¹, esta señal es generada por vibraciones de tensión ν N-O (aromático-NO₂) simétrica de intensidad alta y muy aguda.

776, 745 y 695 cm⁻¹, estas señales son generadas por vibraciones de flexión δ C-H fuera del plano y se encuentran deformadas por la interacción del grupo NO₂ y del F por lo cual la asignación del tipo de sustitución aromática no resulta evidente.

FLURAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para flurazepán (espectro IR-3) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán, ya que en este compuesto existen dos sustituciones, el grupo dietil amino etil sobre N-1 y F en C-2' (anillo C). Las señales características para este compuesto son las siguientes:

2970, 2935 y 2873 cm⁻¹, estas señales son generadas por

vibraciones de tensión ν C-H simétricas y asimétricas de carácter alifático, la intensidad de estas señales va de media a baja. A diferencia del diazepán, que presenta intensidades bajas en esta zona del espectro, la cadena alquílica sobre N-1 contribuye a intensificarlas.

1484, 1452, 1408, 1359 y 1326 cm^{-1} , de estas señales la señal a 1484 cm^{-1} es la más intensa; estas señales, de intensidad media a baja son asignables a vibraciones de tensión y deformación de enlaces ν y δ (C-H, C-N y C-F). A diferencia del diazepán, en esta región si se puede observar el sobretono para C-H alifático a 1452 cm^{-1} .

828, 805, 769 y 753 cm^{-1} , estas señales agudas y de intensidad media a baja, corresponden a vibraciones de deformación $\delta\phi$ -H fuera del plano. Las señales correspondientes a vibraciones de deformación $\delta\phi$ -F, se encuentra en esta región del espectro. Es probable que algunas de las señales para $\delta\phi$ -H y $\delta\phi$ -Cl se encuentren superpuestas con las señales $\delta\phi$ -F. La intensidad y posición de las señales a 828 y 753 cm^{-1} pueden ser asignables por analogía al diazepán la 1,2,4-trisustitución (anillo A); y la disustitución en el anillo C no esta bien definida.

LACTAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para lactán (espectro IR-4) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán, ya que en este compuesto exis-

ten dos sustituciones diferentes al diazepán: el grupo 1,1,1-trifluór etil en N-1 y F en C-2'.

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

1326 y 1148 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de tensión y de deformación ν y δ (C-F) alifático, -son de intensidad media a alta y alta respectivamente.

831, 812, 771, 752 y 733 cm^{-1} , estas señales agudas y -de intensidad media a baja corresponden a vibraciones de de-
formaciones $\delta\phi$ -H fuera del plano. Las señales correspon -
dientes a las vibraciones de deformación $\delta\phi$ -F y δ C-F (ali-
fático), se encuentran en esta región del espectro y es pro-
bable que alguna de estas señales para $\delta\phi$ -H y $\delta\phi$ -Cl se -
encuentren superpuestas con las señales $\delta\phi$ -F y δ C-F (ali-
fático. Las señales a 831 y 752 cm^{-1} se asignan a la 1,2,4--
trisustitución en el anillo A; y las bandas correspondientes
a la disustitución del anillo C no se observa con la sufi -
ciente claridad en el espectro como para asignarlas.

PRAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para prazepán (espectro IR-5), se encuentran en la tabla I.- Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modi-
ficadas con respecto al diazepán ya que este compuesto posee un sustituyente ciclopropil metil en N-1.

La única señal característica para este compuesto ocu -
rre en 1323 cm^{-1} la cuál es generada por el grupo ciclopropi

lo y es debida a vibraciones de deformación ν_{C-H} (cíclico) - de intensidad media a alta.

NITRAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para nitrazepán (espectro IR-6) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán, por la presencia del grupo NO_2 en C-7.

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3187 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν_{N-H} y resulta de baja intensidad y poco definida. La deformación observable en el espectro para las señales ν_{C-H} (alifáticos y aromáticos) es debida a la falta de sustituyente en N-1.

1336 cm^{-1} , esta señal es intensa y muy aguda, es característica a vibraciones de tensión $\nu_{N=O}$ (del grupo NO_2).

833, 782, 742 y 697 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de flexión $\nu_{\phi-H}$ fuera del plano, estas señales se encuentran deformadas por la interacción del grupo NO_2 (igual que flunitrazepán), pudiéndose asignar las señales de 782 y 742 cm^{-1} a la 1,2,4-trisustitución del anillo A y la señal a 697 cm^{-1} es asignada a la monosustitución del anillo C.

CLONAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para clonazepán (espectro IR-7) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades de estas señales se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán, ya que en este compuesto los sustituyentes son: NO_2 en C-7 y Cl - en C-2'.

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3185 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión N-H y resulta de baja intensidad y poco definida.

1338 cm^{-1} , esta señal de alta intensidad y muy aguda es característica de vibraciones de tensión N=O (de NO_2).

845, 772, 751 y 742 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de flexión $\phi\text{-H}$ fuera del plano, son asignadas las señales de 772 y 751 cm^{-1} a la 1,2,4-trisustitución del anillo A, la disustitución en el anillo C no se logró definir.

BROMAZEPAN

Las señales correspondientes al grupo benzodiazepínico para bromazepán (espectro IR-8) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades de estas señales se encuentran modificadas con respecto al diazepán, ya que en este compuesto el grupo fenilo en C-5 ha sido sustituido por piridina y Br en C-7.

Las señales características para este compuesto son las

siguientes:

3130 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν N-H y resulta de baja intensidad y poco definida.

1600, 1586 y 1568 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de tensión ν C=C del esqueleto aromático y se encuentran modificadas por el grupo 2-piridino en C-5, son de baja intensidad y poco resueltas.

823, 798 y 712 cm^{-1} , estas señales son generadas por vibraciones de flexión δ ϕ -H fuera del plano, no fue posible asignar la posición aromática.

B) Benzodiazepinas sustituidas en C-3.

TEMAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para el temazepán (espectro IR-9) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades de estas señales se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepán ya que en este compuesto existe un sustituyente diferente al diazepán: el grupo OH en C-3 (anillo B).

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3453 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν O-H, es de intensidad media a baja y aguda. Se puede explicar este efecto por medio de una interacción intramolecular, ya que se sometieron estos compuestos a diferentes concentraciones en solución con cloroformo, no observándose

efecto sobre la intensidad sobre esta banda del grupo OH.

1698 cm^{-1} , esta señal es generada por vibración de tensión ν C=O, es una señal aguda y es característica para la amida conjugada. En esta región se observa otra señal (1978- cm^{-1}) de la misma intensidad que se presenta para la amida, esta señal es probable que sea a causa de una interacción entre los grupos C=O y OH, (22).

1115 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta aguda es asignable a la vibración de tensión ν C-O del OH sustituido en C-3.

LORMETAZEPAN.

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para lormetazepán (espectro IR-10) se encuentra en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepam, ya que en este compuesto existen dos sustituyentes diferentes al diazepam: el grupo OH en C-3 (anillo B) y Cl en C-2' (anillo C).

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3424 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν O-H, es de alta intensidad y aguda.

1682 cm^{-1} , en esta región de carbonilos no se observa el desdoblamiento de señales, como en el caso del temazepam, esto puede ser debido al efecto del sustituyente Cl en C-2' (anillo C). Por consiguiente esta señal es generada por vibraciones de tensión ν C=O asignable a la amida en C-2 (anillo B).

llo B), es de alta intensidad y aguda.

1121 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta y aguda es asignable a la vibración de tensión: ν C-O del OH en C-3 (anillo B).

OXAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para el oxazepán (espectro IR-11) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepam, ya que en este compuesto existen dos sustituyentes diferentes al diazepam: el grupo N-H en N-1 y el grupo OH en C-3 ambos en el anillo B.

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3343 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν O-H, es de intensidad media a baja y aguda.

3209 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν N-H, es de intensidad media a baja y aguda.

1710 y 1692 cm^{-1} , en esta región de carbonilos ocurre un desdoblamiento en dos señales, una correspondiente a la amida en C-2 a 1692 cm^{-1} por analogía al diazepam y la otra señal a 1710 cm^{-1} puede ser causada por una interacción entre los grupos C=O y OH. Estas señales son generadas por vibraciones de tensión ν C=O, son de alta intensidad y agudas.

1135 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta y aguda es asignable a la vibración de tensión ν C-O del grupo OH en C-3.

LORAZEPAN

Las señales correspondientes al grupo benzodiazepínico para lorazepán (espectro IR-12) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran ligeramente modificadas con respecto al diazepam, ya que en este compuesto existen tres sustituyentes distintos al diazepam: el grupo N-H en N-1, el grupo OH en C-3 (ambos en el anillo B) y Cl en C-2' (anillo C).

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3365 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν O-H, es de intensidad media a baja y aguda.

3189 cm^{-1} , esta señal es generada por vibraciones de tensión ν N-H, es de intensidad media a baja y aguda.

1704 y 1688 cm^{-1} , en esta región de carbonilos ocurre un desdoblamiento en dos señales, una correspondiente a la amida en C-2 a 1688 cm^{-1} por analogía al diazepam y la otra señal tal vez sea causada por la interacción de los grupos C=O y OH a 1704 cm^{-1} . Estas señales son generadas por vibraciones de tensión ν C=O, son de alta intensidad y agudas.

1131 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta y aguda es asignable a vibraciones de tensión ν C-O del OH.

ACETATO DE LORAZEPAN

Las señales correspondientes al núcleo benzodiazepínico para el acetato de lorazepán (espectro IR-13) se encuentran en la tabla I. Las posiciones e intensidades se encuentran -

ligeramente modificadas con respecto al diazepán, ya que en este compuesto existen tres sustituyentes diferentes al diazepán: el grupo N-H en N-1, el grupo acetato (OCOCH_3) en C-3 (ambos en el anillo B) y Cl en C-2' (anillo C).

Las señales características para este compuesto son las siguientes:

3332 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta generada por vibraciones de tensión ν N-H en N-1.

1728 y 1707 cm^{-1} , estas señales se encuentran en la región de carbonilos, se asignó la señal a 1728 cm^{-1} al carbonilo del acetato en C-3 y la señal a 1707 cm^{-1} al carbonilo de la amida en C-2. Estas señales se generan por vibraciones de tensión ν C=O, son de alta intensidad y aguda.

1247 cm^{-1} , esta señal de intensidad media a alta muy aguda, es asignable a la vibración de tensión ν C-O del acetato en C-3.

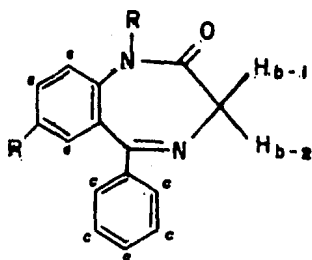
2.- Interpretación y Análisis de los Espectros de R.M.N.

A) Benzodiazepinas no Sustituídas en C-3.

Con objeto de sistematizar la interpretación de los espectros de resonancia magnética protónica para esta familia de compuestos, resulta conveniente discutir en primer instancia y con detalle el núcleo fundamental benzodiazepínico y por analogía discutir los espectros de los demás compuestos.

Por simplicidad, es conveniente el emplear la misma no-

menclatura para los protones comunes a todos los compuestos; - en este trabajo se propone el siguiente modelo:



H_a) Todos los protones del anillo

A.

H_{b-1} y H_{b-2}) Protones en C-3 que pueden o no ser equivalentes.

H_c) Todos los protones del anillo

C.

Es importante hacer notar que todos los compuestos pre - sentan sustitución en el anillo A (C-7) y algunos también en el anillo C (C-2'); por lo tanto al referirnos a los protones H_a y/o H_c estaremos hablando de tres protones del anillo A y cuatro o cinco del anillo C, que se aclararán en cada caso. - De igual manera, cualquier sustitución en C-3, producirá cam - bios en el espectro que serán discutidos particularmente.

Todos los valores de desplazamiento químico fueron deter min - ados utilizando tetrametil silano (TMS) como referenciá in - terno y se expresarán como partes por millon (ppm) en la esca la - delta "δ".

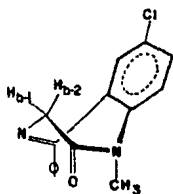
DIAZEPAN

El espectro del diazepán (espectro RMN-1) presenta una se - ñal múltiple y compleja entre 7.28 y 7.80 ppm que integra - para ocho protones aromáticos; tres del anillo "A" y cinco - del anillo "C".

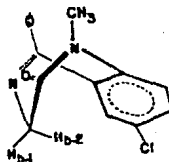
Las señales localizadas a 3.78 y 4.86 ppm integran para -

dos protones que resultan ser magnéticamente no equivalentes y cuyas interacciones espin-espin producen un sistema del tipo AB con un valor de la constante de acoplamiento "J" de -10.6 Hz. Si se considera que el anillo "B" (diazepínico) no es planar, existen dos conformaciones posibles: conformación bote ó pseudo-bote (14-18) que provocarán que los protones del metilo C-3 se encuentren en ambientes magnéticos diferentes. El protón H_{b-1} que se encuentra orientado hacia el carbonilo de C-2, sufrirá el efecto de protección diamagnético de éste lo que genera la señal a campo bajo (4.86 ppm) como un doblete, mientras que el protón H_{b-2} estará sujeto a el efecto de protección paramagnético del anillo fenilo del núcleo diazepínico y aparecerá a campo alto (3.78 ppm), lo cuál explica la no equivalencia de los protones del metileno de C-3. Los estudios realizados por Cazaux L. y col. (37) demostraron que al sustituir el N-1 por un sustituyente alquilo (metilo, alquil aminas, metil ciclopropano y trifluor etil), la velocidad de inversión del anillo diazepínico aumenta considerablemente, presentando solo la conformación pseudo-bote a temperatura ambiente.

Por último, la señal que aparece a 3.40 ppm y que integra para tres protones se debe al metilo sobre N-1.



Bote



Pseudo-bote

FLUNITRAZEPAN

En el espectro de RMN del flunitrazepán (espectro RMN-2) se puede observar una magnífica definición para los protones aromáticos H_a y H_c como consecuencia de los efectos del sustituyente NO_2 en C-7 (anillo A) y F en C-2' (anillo C). Se pueden observar seis multipletes (señalados con las letras de la "a" a la "f") de los cuales los multipletes "a", "b" y "d" son atribuibles al anillo A. El multiplete "a" es un doblete dobleteado a 8.41 ppm asignable a H_{a-8} , dado por su acoplamiento orto con H_{a-9} y meta con H_{a-6} . El multiplete "b" es un doblete centrado en 8.12 ppm asignable a H_{a-6} para el cuál se identifica un acoplamiento meta con H_{a-8} y el multiplete "d" es un doblete a 7.52 ppm asignable a H_{a-9} el cuál presenta un acoplamiento orto con H_{a-8} .

Los multipletes "c", "d", "e" y "f" son atribuibles al anillo aromático C: el multiplete "c" resulta ser un triplete dobleteado a 7.77 ppm asignable a H_{c-6} el cuál se encuentra acoplado en orto con H_{c-5} y doblemente meta con H_{c-4} y con el F de la posición C-2'. El multiplete "d" a 7.52 ppm resulta ser una señal compleja, pero se puede asignar a H_{c-4} el cuál está doblemente acoplado orto con H_{c-3} y con H_{c-5} y doblemente meta con F en C-2' y con H_{c-6} ; la poca definición de esta señal, se debe a la sobreposición con las señales de H_{a-9} , ya que este multiplete integra para dos protones. El multiplete "e" es un triplete dobleteado en 7.30 ppm asignable a H_{c-5} el cuál presenta acoplamientos dobles en orto con H_{c-4} y H_{c-6} y meta con H_{c-3} . El multiplete "f" es una señal-

compleja a 7.08 ppm asignable a H_{C-3} y presenta acoplamiento dobles en orto con F en C-2' y con H_{C-4} y meta con H_{C-5} .

Se presentan dos señales bastante anchas y poco definidas en 4.93 y 3.83 ppm asignables a H_{b-1} y H_{b-2} respectivamente. La poca definición de las señales solo puede ser debida a interacciones a larga distancia con el F en C-2' y/o al NO_2 en el C-7. Al obtener el espectro en otros disolventes (acetona y dimetil sulfóxido deuterados) no se logró definir estas señales; sin embargo R. Haran y J. P. Tuchagues (33), al obtener el espectro con un instrumento de 250 MHz, en cloroformo deuterado, reportan estas señales como dos dobletes característicos de un sistema AB.

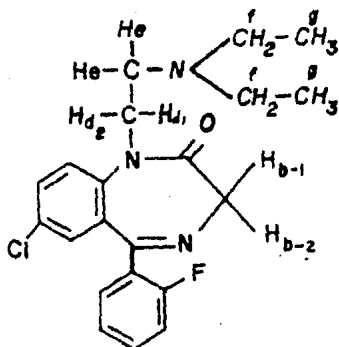
El singulete a 3.51 ppm que integra para tres protones asignable al metilo sobre N-1.

FLURAZEPAN

El espectro de RMN del flurazepán (espectro RMN-3) presenta las señales características del núcleo benzodiazepínico presentes en la tabla II. En este caso no existe una clara definición para los protones aromáticos y las señales correspondientes a los protones H_{b-1} y H_{b-2} no sufren cambios con respecto al diazepán.

Las señales correspondientes al sustituyente [2(diethylamino etil)] sobre N-1 son:

El multiplete correspondiente a los protones H_d se representa como un sistema ABX_2 por ser magneticamente no equivalentes y por estar acoplados con los protones H_e (magneti-



camente equivalentes) esperando teóricamente seis señales - para cada protón H_d . Como se muestra en el espectro RMN-3, los protones H_d se observan cinco señales para cada protón, por lo que se deduce que existe una sobreposición de una de las señales como se observa en la experiencia de doble irradiación*, al irradiar los protones H_e , los cuales están interactuando con los protones H_e ; las señales de los protones H_d se simplifican observándose un doblete para cada protón en lugar de las cinco señales que presentaba, lo que nos confirma la no equivalencia de estos protones y su acoplamiento con los protones H_e , por ende simplificándose el sistema ABX_2 a un sistema AB , con una $J=10$ Hz. Se asigna en 4.38 ppm al H_{d-1} siendo su desplazamiento químico característico para una interacción con carbonilo y en consecuencia es asignable en 3.78 ppm al protón H_{d-2} .

* El fenómeno de doble irradiación consiste en irradiar un núcleo o grupos de núcleos con una frecuencia más alta que la normal. Al irradiar un grupo de núcleos no se afecta el otro, excepto en el acoplamiento "multiplicidad".

El multiplete entre 2.50 y 2.80 ppm que integra para seis protones, se asigna a los protones H_e y H_f : su desplazamiento químico obedece a su unión con nitrógeno terciario alquílico. En esta señal es posible distinguir un triplete y un cuádruplete superpuestos. Como se observa en la experiencia de doble irradiación, al irradiar el metilo sobre N-1 (protones H_d), la señal debida a metileno H_e se simplifica observándose un singulete al cuál esta sobrepuesto con el cuádruplete correspondiente a los protones H_f .

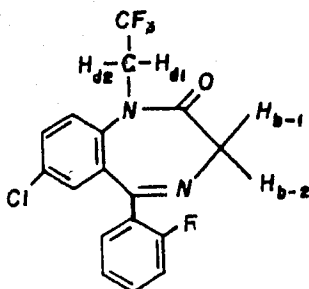
El triplete a 0.96 ppm que integra para seis protones es asignable a los protones H_g ; por presentar una multiplicidad y un desplazamiento químico característico para metilo unido a metileno.

LACTAN

El espectro de RMN del lactán (espectro RMN-4) presenta las señales características del núcleo benzodiazepínico mostradas en la tabla II. En este caso no existe una clara definición para los protones aromáticos y las señales correspondientes a H_{b-1} y H_{b-2} no sufren cambios con respecto al diazepam.

Las señales correspondientes al sustituyente 2,2,2-trifluor etil sobre N-1, son las siguientes:

Multipletes dispuestos en 5.23 y 4.15 ppm son asignables a los protones H_{d-1} y H_{d-2} respectivamente, por ser magnéticamente no equivalentes y se encuentran acoplados con los tres flúor del C-12 presentando un sistema ABX_3 . En el -



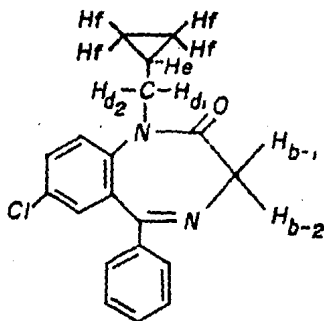
trazo superior del espectro RMN-4 se presenta el espectro - parcial obtenido después de adicionar un reactivo de despla- zamiento (34-36) del tipo sales de europio $\text{Eu}(\text{Fod})_3$ (Fod es- 6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimetil-3,5-octanediona). El - multiplete originalmente localizado en 5.23 ppm sufrió un - desplazamiento hacia campo bajo pudiendose distiguir enton - ces el doblete correspondiente a $\text{H}_{\text{b}-1}$ y un multiplete (sext $\underline{\text{e}}$ to) correspondiente a $\text{H}_{\text{d}-1}$; teóricamente se esperaba un octe - to, como se observa con la adición del reactivo de despla $\underline{\text{z}}$ - miento el sexteto presenta dos señales sobrepuestas; esta ex - periencia permitió observar las ocho señales. El sitio de - unión para formar el complejo entre sales de europio y lac $\underline{\text{t}}$ - tán es en el carbonilo en C-2 (18,37).

PRAZEPAN

El prazepán de RMN del prazepán (espectro RMN-5) presen - ta las señales características del núcleo benzodiazepínico - mostradas en la tabla II. En este caso no existe una clara de - finición para los protones aromáticos y las señales correspon

dientes a H_{b-1} y H_{b-2} no sufren cambios con respecto al diazepam.

Las señales correspondientes al sustituyente ciclopropil metil sobre N-1, son las siguientes:



Los multipletes en 4.23 y 3.51 ppm que presentan cuatro señales cada uno y son asignables a los protones H_{d-1} y H_{d-2} respectivamente por ser magnéticamente no equivalentes y por estar acoplados con H_e (metino del ciclopropano) dandonos un sistema del tipo ABX (37).

El multiplete a 0.93 ppm es un septeto asignable al protón H_e ya que tiene seis protones vecinos. La señal múltiple compleja dispuesta entre 0.57 y 0.03 ppm que integra para cuatro protones, es asignable a los metilenos H_f que es característico para metilenos del ciclopropano.

NITRAZEPAN

El espectro de RMN del nitrazepam (espectro RMN-6) a diferencia del diazepam, presenta definición para algunos de los protones aromáticos del anillo A debido al efecto induc-

tivo del grupo NO_2 en C-7. En esta zona se observan tres multipletes (señalados con las letras "a", "b" y "c"); el multiplete "a" señal correspondiente a un doblete dobleteado a 8.36 ppm es asignable a H_{a-8} el cuál se encuentra acoplado orto con H_{a-9} y meta con H_{a-6} ; el multiplete "b", corresponde a un doblete a 8.20 ppm asignable a H_{a-6} el cual está acoplado en meta con H_{a-8} y el multiplete "c", es una señal compleja entre 7.26 y 7.70 ppm la cuál es asignable a H_{a-9} y a los protones H_c . Es posible observar en el multiplete "b", correspondiente a H_{a-6} , un desplazamiento a campos más bajos en comparación con flunitrazepán por no tener interacción con C-2'.

El singulete a 4.33 ppm que integra para dos protones, asignable a H_{b-1} y H_{b-2} que resultan ser magneticamente equivalentes, lo que sugiere que la conformación que adopta el nitrazepán en solución a temperatura ambiente es la de tipo bote (14,17), donde no se presentan interacciones ni con el carbonilo en C-2 ni con el fenilo del anillo diazepínico.

El singulete a 11.02 ppm integra para un protón; esta señal desaparece con la adición de agua deuterada, lo que evidencia a un protón sobre nitrógeno tipo amida, se asigna a H-1.

CLONAZEPAN

El espectro de RMN del clonazepán (espectro RMN-7) al igual que en el nitrazepán se observa el efecto de desprotección que ocasiona el grupo NO_2 en C-7, sobre el sistema ar-

mático ya que se observa tres multipletes (señalados con las letras "a", "b" y "c"); el multiplete "a" presenta un doblete a 8.20 ppm asignable a H_{a-8} el cuál se encuentra acoplado en orto con H_{a-9} ; el multiplete "b", presenta un doblete a 7.88 ppm asignable a H_{a-6} el cuál esta acoplado en meta con H_{a-8} , éste protón a H_{a-6} a diferencia del correspondiente a nitrazepán, se encuentra desplazado acampos altos debido a que se encuentra impedido estericamente por el Cl en C-2' y el multiplete "c" es una señal multiple y compleja entre 7.23 y 7.66 ppm asignable a H_{a-9} y a los protones H_c .

La señal a 4.33 ppm es un singulete que integra para dos protones, asignable a H_{b-1} y H_{b-2} al igual que en el nitrazepán.

El singulete a 11.00 ppm que integra para un protón es asignable a H-1 de forma análoga al nitrazepán.

BROMAZEPAN

El espectro de RMN del bromazepán (espectro RMN-8) presenta tres multipletes señalados con las letras "a", "b" y "c"; el multiplete "a", esta constituido por un doblete dobleteado a 8.68 ppm asignable a H_{c-3} el cuál se encuentra acoplado en orto con H_{c-4} y en meta con H_{c-5} , este multiplete se encuentra muy desplazado a campos bajos por el efecto inductivo del nitrógeno de la piridina (sustituida en C-5); el multiplete "b", presenta una señal multiple y compleja entre 7.38 y 8.20 ppm asignable a los protones H_{a-6} , H_{a-7} y al resto de los protones H_c y el multiplete "c", presenta un do

blete a 7.35 ppm asignable a H_{a-9} el cuál se encuentra acoplado en orto con H_{a-8} . El efecto de desdoblamiento de las señales aromáticas es en este caso debido al efecto del bromo sustituido en C-7, aunque como se puede observar este efecto no es tan importante como en los casos que se tiene un grupo NO_2 en C-7, debido a la diferencia del grupo electroatrayente ($NO_2 >$ halógenos).

La señal a 4.33 ppm es un singulete que integra para dos protones, asignable a H_{b-1} y H_{b-2} de donde se infiere la presencia de adoptar la conformación tipo bote al poner este compuesto en solución, analogamente con nitrazepán.

B) Benzodiazepinas Sustituidas en C-3.

TEMAZEPAN

El espectro de RMN del temazepán (espectro RMN-9) presenta una señal múltiple y compleja entre 7.26 y 7.80 ppm, la integración de la señal evidencia la presencia de ocho protones. Con base en el desplazamiento químico y a la integración esta señal es asignable a los protones aromáticos H_a y H_c al igual que el diazepán.

La señal a 5.00 ppm presenta un doblete asignable al protón de la función OH sustituido en C-3 y la señal a 4.75 ppm presenta un doblete asignable a H_{b-1} ; estas asignaciones se corroboran ya que la señal a 5.00 ppm se intercambia con agua deuterada y la señal a 4.75 ppm se simplifica en un singulete por estar éste acoplado con el protón del grupo OH. -

Poniendo de manifiesto la formación de un sistema AB y presentando la conformación pseudo-bote, que era de esperarse dado el sustituyente en N-1.

El singulete a 3.46 ppm que integra para tres protones de donde su asignación para el metilo sobre N-1 resulta evidente.

LORMETAZEPAN

El espectro RMN del lormetazepán (espectro RMN-10) presenta las señales características del núcleo benzodiazepínico mostrándose en la tabla II. En este caso, dado los sustituyentes Cl en C-7 y C-2', se observa una mejor definición del sistema aromático; sin embargo, solo el doblete a 7.15 ppm es asignable al protón H_{a-6} por razones de impedimento estérico similar al observado en el clonazepán.

Las señales correspondientes a H_{b-1} y al OH sustituidos en C-3 son asignables, de igual forma que en el caso del temazepán; como un sistema AB presentando un doblete a 5.08-ppm (OH) y 4.81 ppm (H_{b-1}).

El singulete a 3.57 ppm que integra para tres protones es asignable al metilo sobre N-1 de forma análoga con el temazepán.

OXAZEPAN

El espectro de RMN del oxazepán (espectro RMN-11) presenta una señal múltiple entre 7.23 y 7.80 ppm que integra para ocho protones. De este múltiple, destacan dos señales

que se indican con las letras "a" y "b"; el multiplete "a", - presenta un doblete a 7.39 ppm asignable a H_{a-9} y el multiplete "b", presenta un doblete a 7.27 ppm asignable a H_{a-6} . Una señal multiple y compleja entre 7.42 y 7.80 ppm, que integra para seis protones es asignable a los protones aromáticos H_{a-8} y los protones H_c .

La señal a 6.33 ppm presenta un doblete asignable al protón de la función OH en C-3 y la señal a 4.88 ppm asignable a H_{b-1} , estas señales integran para un protón cada una. Se observa que se mantiene el sistema AB, análogamente al temazepán, con un desplazamiento grande entre cada acoplamiento en comparación con el temazepán y el lormetazepán, lo que evidencia la preferencia por la conformación tipo bote al igual que el nitrazepán.

El singulete a 10.96 ppm que integra para un protón que se intercambia con agua deuterada, es asignable a H_{a-1} de forma análoga al nitrazepán.

LORAZEPAN

El espectro de RMN del lorazepán (espectro RMN-12) presenta una señal multiple y compleja entre 6.96 y 7.80 ppm que integra para seis protones. De este multiplete destacan tres señales que se indican con las letras "a", "b" y "c"; los multipletes "a" y "b" presentan un doblete cada uno de ellos, asignables a los protones H_{a-9} y H_{a-6} respectivamente; el multiplete "c" presenta una señal compleja entre 7.50 y 7.80 ppm es asignable a los demás protones aromáticos (H_{a-8}).

y los H_c).

Las señales a 6.43 y 4.90 ppm son asignables a los protones del OH en C-3 y H_{b-1} respectivamente, manteniendo el sistema AB de forma análoga al oxazepán antes discutido.

El singulete a 11.05 ppm que integra para un protón, es asignable a H-1, de forma análoga al nitrazepán.

ACETATO DE LORAZEPAN

El espectro de RMN del acetato de lorazepan (espectro RMN-13) presenta una señal múltiple entre 7.03 y 7.73 ppm que integra para seis protones. De este multiplete destacan tres señales que se indican con las letras "a", "b" y "c"; - las señales "a" y "b" presentan un doblete cada una de ellas, en 7.33 y 7.00 ppm asignables a H_{a-9} y H_{a-6} respectivamente, el multiplete "c" presenta una señal compleja entre 7.40 y 7.73 ppm la cuál es asignable al resto de los protones aromáticos (H_{a-8} y a los H_c).

El singulete a 5.91 ppm que integra para un protón es asignable a H_{b-1} el cuál está desplazado a campos más bajos, con respecto al temazepán, lormetazepán, oxazepán y lorazepán por el efecto inductivo de los grupos carbonilo en C-2 y del acetato en C-3.

El singulete a 2.28 ppm integra para tres protones, es asignable por el desplazamiento químico que presenta, el metilo del acetato (sustituido en C-3).

El singulete a 11.02 ppm que integra para un protón, es asignable a H-1, de forma análoga al nitrazepán.

3.- Interpretación y Análisis de los Espectros de Masas.

A) Benzodiazepinas no Sustituídas en C-3.

DIAZEPAN

En el espectro de masas correspondiente al diazepán (espectro EM-1), destacan tres grupos de señales por su alta intensidad, el grupo de señales alrededor de $m/z=284$, el grupo alrededor de $m/z=256$ y el de $m/z=221$.

Del grupo de señales que aparecen a la mayor relación de m/z , la correspondiente a $m/z=284$ fue asignada como ion molecular⁽³¹⁾. Esta señal es el pico base (PB) del espectro, lo que hace presuponer una alta estabilidad para esta molécula; se aprecia en esta zona las señales a $m/z=285$ (53.7%), - 286 (27.3%) y 287 (4.9%). La relación de abundancias entre 284 y 286 corresponde a la esperada para una contribución isotópica obtenida por la presencia de un átomo de Cl en la molécula original. La señal a $m/z=285$ resulta normalmente intensa para provenir tan solo de la contribución isotópica de ^{13}C y/o ^2H y/o ^{15}N de ésta molécula, sin embargo podemos observar una señal intensa a $m/z=283$ (78.5%) que unicamente puede provenir de la pérdida de un protón a partir de $m/z=284$, si consideramos que $m/z=286$ corresponde a un ion isotópico, deberemos entonces esperar una señal significativa por la pérdida de un protón a partir de $m/z=286$ lo que daría lugar a la señal intensa que aparece a $m/z=285$. En estas condiciones se deberían esperar intensidades semejantes a las que presentan 284 y 283, sin embargo en el caso de $m/z=286$ y 285

es $m/z=285$ quien resulta más intensa. La explicación de esto es que la señal a $m/z=283$ corresponde a un ion que aún contiene Cl y la isotopía correspondiente debe ocurrir a $m/z=285$. Por lo tanto las señales discutidas están constituidas en la siguiente forma:

m/z

283	$(M.^{+35}\text{Cl})\text{-H}$
284	$(M.^{+35}\text{Cl})$
285	$(M.^{+37}\text{Cl})\text{-H}$, $(M.^{+35}\text{Cl } ^2\text{H})$, $(M.^{+35}\text{Cl } ^{15}\text{N})$ y $(M.^{+35}\text{Cl } ^{13}\text{C})$
286	$(M.^{+37}\text{Cl})$, $(M.^{+35}\text{Cl } ^2\text{H } ^{15}\text{N})$, $(M.^{+35}\text{Cl } ^2\text{H } ^{13}\text{C})$ y $(M.^{+35}\text{Cl } ^{15}\text{N } ^{13}\text{C})$.

El siguiente grupo de señales alrededor de $m/z=256$ son las señales a $m/z=255$ (51.2%), 256 (99.3%), 257 (58.5%), 258 (39.0%) y 259 (14.6%), y de estas señales son importantes las de $m/z=255$, 256 y 257 que corresponden a pérdidas de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, el resto de las señales provienen de los correspondientes iones isotópicos.

La señal a $m/z=221$ (39.0%) corresponde a una señal única que no presenta ya la isotopía correspondiente a ^{37}Cl y que se encuentra a 63 unidades de la masa del ion molecular ($M.^+(28+\text{Cl})$). Queda tan solo por discutir una señal pequeña a $m/z=269$ (5.4%) acompañada por isotopía de ^{37}Cl a $m/z=271$; esta señal corresponde a la pérdida de 15 unidades de masa a partir del ion molecular, lo que corresponde a la pérdida del CH_3 sobre N-1, su baja intensidad evidencia la estabili-

dad de este enlace.

De la estructura de la molécula resulta difícil asignar cuál de los protones es el que se pierde originando a $m/z = 283$, la literatura (14,17) describe que esta molécula en solución adopta dos configuraciones; lo cuál desde el punto de vista de Espectrometría de Masas, hace igualmente probable la pérdida de un protón de C-3 ó de C-6 (anillo A) ó de C-2' (anillo C). Por otro lado la pérdida de 28 unidades de masa de $m/z=284$ puede corresponder a la eliminación de CO o bien de H_2CN que para esta molécula implica la ruptura de dos enlaces en cualquiera de los dos casos.

En base a estas interrogantes se obtuvo el espectro de Masa de Alta Resolución, en la tabla III se presentan los resultados obtenidos, con una incertidumbre dentro del rango de milionidades de masa entre los valores experimentales y calculados para las composiciones elementales indicadas. Con los valores presentados en la tabla III es posible precisar que las diferencias de masa antes discutidas se deben a las pérdidas de H ($m/z=283$); HCN ($m/z=257$); H_2CN ó CO ($m/z=256$); HCO ($m/z=255$) y H_2CNC1 ó $COCl$ ($m/z=221$). En el doblete más íco observado a $m/z=256$ destaca la pérdida de elementos de H_2CN 20 veces más abundante que la correspondiente a CO lo cuál ésta de acuerdo con las observaciones de Sadeé (39).

De la misma manera, en el doblete observado para el ion $m/z=221$, el ion secundario correspondiente a $M^+(\cdot H_2CN-Cl)$ presenta mayor abundancia que el correspondiente a $M-(CO+Cl)$, evidencias que minimizan la probabilidad de la pérdida de CO-

a partir del ion molecular y apoyan la pérdida isobárica de elementos de H_2CN . En el ion $m/z=255$ (M^+-29) solamente interviene la pérdida de elementos de HCO y a diferencia de los otros iones, la pérdida de elementos de H_3CN no se observó, no obstante que el poder requerido de resolución para este doblete es del orden de 10,700.

De toda la información obtenida hasta el momento no se podía concluir sobre los mecanismos involucrados en las principales fragmentaciones de esta molécula; con el objeto de definir mecanísticamente el patrón de fragmentación y correlacionar los resultados, se obtuvieron los espectros de desafocamiento de iones metaestables de la segunda región libre de campo en un espectrómetro de masas de Geometría Inversa (40), que proporcionaría la información mecanística requerida. Los espectros DADI* obtenidos para los principales iones del espectro de masas del diazepán indican que existen cinco procesos primarios por destacar. Del espectro DADI obtenido para el ion molecular (espectro DADI-a) se puede establecer que los iones hijos producidos unimolecularmente a partir de $m/z=284$ mayoritariamente involucran las pérdidas de HCN y H_2CN . Por el contrario el ion $m/z=255$ (M^+-29) no es producido por el ion molecular, observación que va de acuerdo con los resultados de análisis de alta resolución antes discutido. El ion $m/z=255$ como se puede apreciar en el espectro DADI de $m/z=283$ (espectro DADI-b) corresponde a un ion secundario.

* Espectros proporcionados por el director de esta tesis que constituye un trabajo de investigación pendiente de publicación.

dario originado por la pérdida de CO a partir del ion M^+-H .- Analogamente el ion a $m/z=221$ es un ion secundario originado mayoritariamente a partir del ion $m/z=256$ (M^+-H_2CN) (espec tro DADI-c).

Las observaciones anteriores permiten definir con mayor objetividad cinco rutas de fragmentación del diazepán las que servirán para sistematizar el estudio de los procesos de fragmentación de las demás benzodiazepinas no sustituidas en C-3.

Generalización del Patrón de Fragmentación de Diazepán.

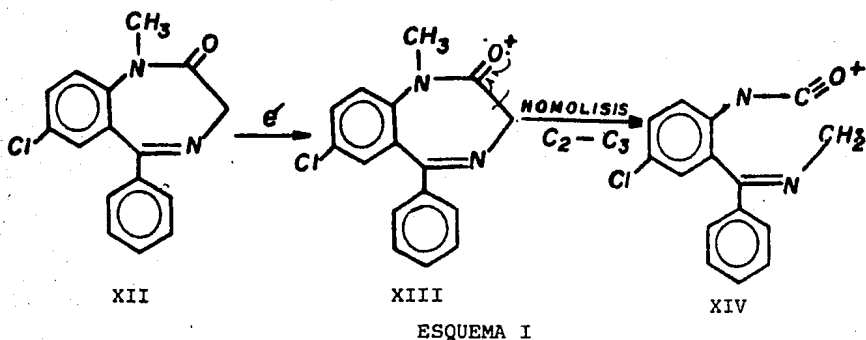
Ruta "A". Origen del ion M^+-H .

A partir de compuestos selectivamente deuterados Benz y colaboradores (19) establecieron que la principal pérdida del hidrógeno en el N-desmetil diazepán proviene de las posiciones C-6 y C-2' ó C-6' de los anillos A y C respectivamente y en segundo lugar la pérdida de un hidrógeno de C-3, solamente contribuye en este proceso un 4% del calculo total.

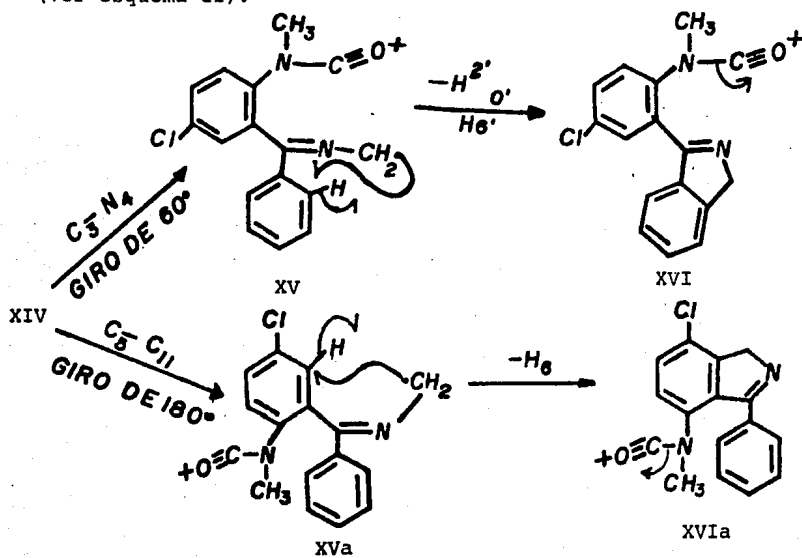
Por otra parte, el enlace entre los C_2-C_3 del diazepán puede distinguirse como potencialmente débil por encontrarse en posición " α " a carbonilo y doblemente " β " a nitrógeno.- Por consiguiente, la ionización del carbonilo provocará la homólisis del enlace C_2-C_3 dejando un ion molecular de tipo oxonio con un sitio radical sobre el C-3 (ver estructura XIV en el esquema I).

Es posible que el ion molecular así presentado sea el origen de una gran cantidad de reacciones de descomposición,

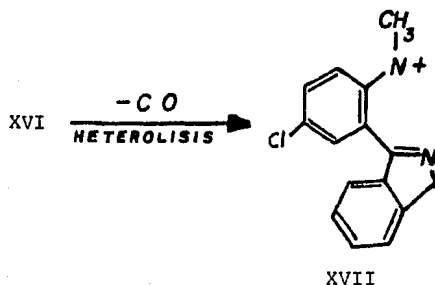
pero para efectos de definición de esta ruta, se puede considerar dos tipos de reagrupamiento mediante las cuales el si-



radical de C-3 se aproxima a las posiciones de C-2' ó 6' del anillo C, así como a la posición de C-6 del anillo A. Lo anterior se puede visualizar al girar el enlace C_3-N_4 para el primer proceso ó el enlace C_5-C_{11} para el segundo proceso (ver esquema II).



Como antes se indicó el ion M^+-H es el precursor de otro de los iones importantes en el espectro, $M^+-(H+CO)$, por consiguiente, cualquiera de las estructuras XVI ó XVIIa del esquema II puede generar este ion secundario si se considera la heterólisis del enlace $N-C\equiv O^+$ (ver estructura XVII).



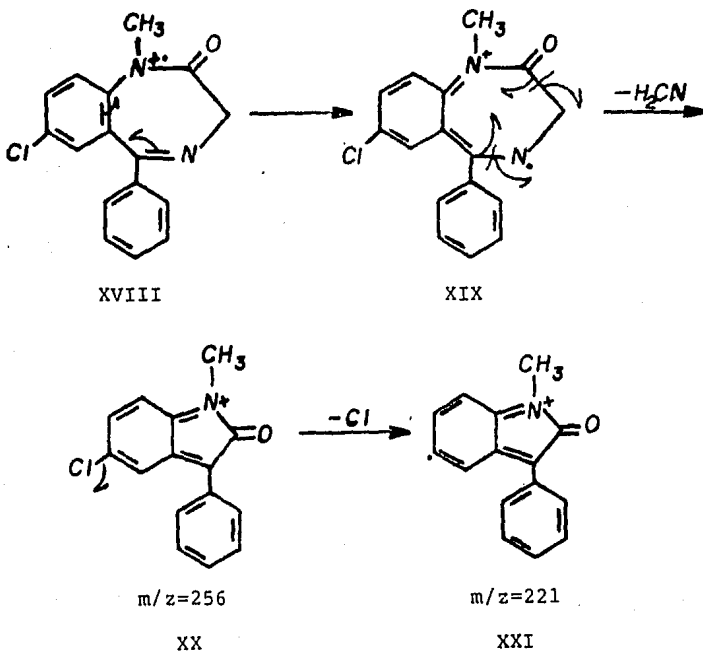
Ruta "B". Origen del ion M^+-28 .

Partiendo de la ionización del N-1 se puede entender la formación del ion M^+-H_2CN mediante el rearrreglo electrónico que propicia la conjugación de los anillos A y C y desprotección de los enlaces C_2-C_3 y N_4-C_5 . La fenil indolona resultante (estructura XX esquema III), corresponde a una estructura de gran estabilidad, lo que va de acuerdo con la intensidad relativa para este ion.

En forma alterna se puede proponer otra estructura para este ion en la que se involucra la pérdida isobárica de CO, sin embargo, por los resultados de alta resolución antes descritos, la contribución del primer proceso se encontró más favorecida, razón por la cuál no se detallará esa posibilidad.

Como ya antes se indicó, en el caso del diazepam, la -

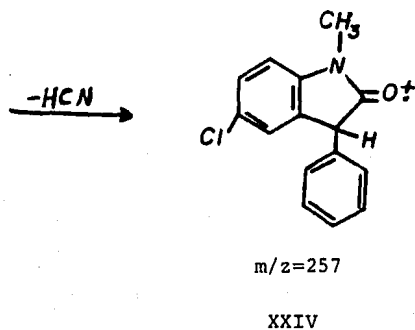
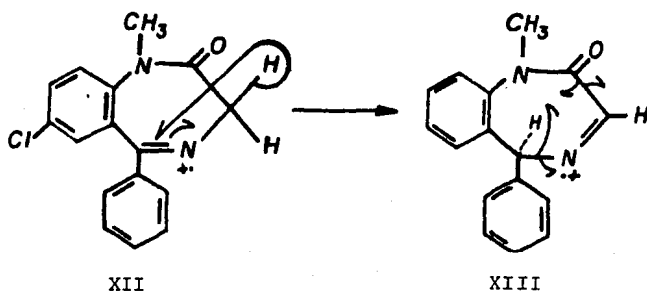
formación del ion $m/z=221$ resulta de un proceso secundario a partir del ion M^+-28 con pérdida del sustituyente en C-7 (ver estructura XXI del esquema III).



Ruta "C". Origen del ion M^+-27 .

Por los resultados mecanísticos y de alta resolución antes discutidos, el ion M^+-27 se origina a partir del ion molecular con pérdida de los elementos HCN, después de un reagrupamiento de un hidrógeno. Es probable que este reagrupamiento ocurra como otra alternativa de estabilización del ion molecular (ver estructura XXIII del esquema IV), median-

te la migración de un hidrógeno de C-3 hacia C-5 (39). El radical iónico de la fenil indolona resultante de la pérdida de los elementos HCN, puede originar otros iones del espectro - por descomposiciones consecutivas en los que se involucran - pérdidas de CO ó HCl de poca importancia mecanística por su baja intensidad relativa, por consiguiente no serán discutidos en la presente tesis.



FLUNITRAZEPAN

El espectro de masas del flunitrazepán (espectro EM-2), del ion molecular de esta especie aparece a $m/z=315$ (73.4%) - lo que nos indica que el flunitrazepán es una estructura es-

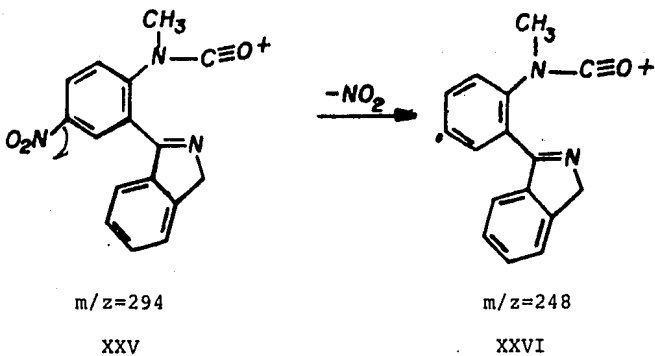
table. Por el efecto orto del sustituyente NO_2 en C-7, se activa el hidrógeno de C-6, lo que provoca su eliminación generando el ion a $m/z=312$ (95.6%), que resulta el segundo ion en abundancia relativa del espectro, dicha pérdida se explica según la ruta "A" (estructura XVIIa esquema II) del diazepán. Alternativamente, la pérdida de 19 unidades de masa a partir del ion molecular genera la especie a $m/z=294$ (31,0%) (M^+-F), se explica según la ruta "A" (estructura XVI esquema II) del diazepán.

La interpretación de las pérdidas de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, es análoga a las rutas "C", "B" y "A", propuestas para el diazepán, generando los iones a $m/z=286$ (76.8%), 285 (100.0%) y 284 (19.5%) respectivamente.

La pérdida del sustituyente NO_2 en C-7 ocurre, con un reagrupamiento de un hidrógeno de origen incierto a partir del ion molecular para generar el ion $m/z=266$ (69.5%). Esta a su vez puede descomponerse perdiendo 27, 28 y 29 unidades de masa para generar el grupo de señales a $m/z=239$ (36.6%), 238 (48.8%) y 237 (19.0%) respectivamente.

El origen del ion a $m/z=248$ (26.1%) se puede atribuir a la pérdida, sin reagrupamiento, del grupo NO_2 en C-7 a partir del ion $m/z=294$ (M^+-F) (ver estructura XXVI esquema V).

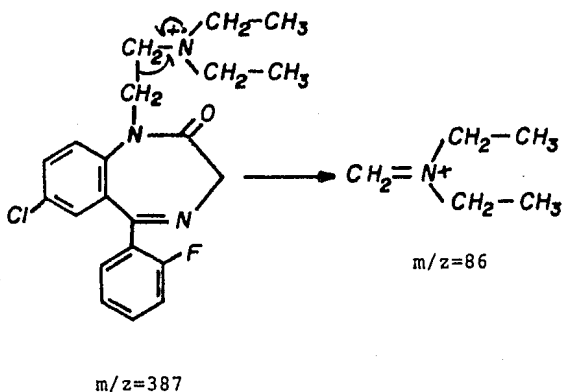
El resto de los iones del espectro en su mayoría provienen de varias fragmentaciones sucesivas,



ESQUEMA V

FLURAZEPAN

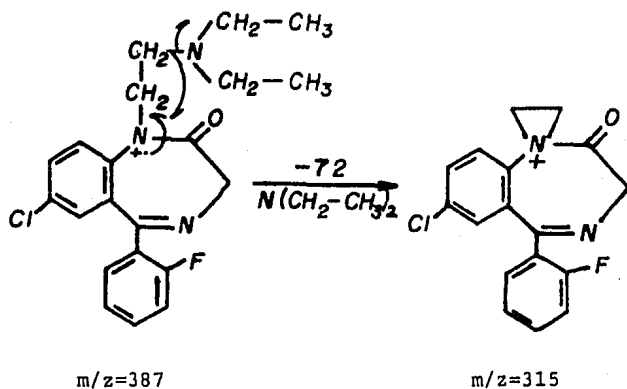
El espectro de masas del flurazepán (espectro EM-3), el ion molecular de esta especie aparece a $m/z=387$ (3.0%) y presenta un prominente pico base (PB) a $m/z=86$ (100.0%) que se debe al siguiente proceso de descomposición unimolecular.



Proceso característico (41) para compuestos N/N-dial -

quíl aminas lineales.

El ion molecular a $m/z=387$ (3.0%) presenta isotopía para un átomo de Cl, la fragmentación más obvia resulta en la formación del ion a $m/z=315$ (1.2%) (M^+-72) que puede racionalizarse como sigue:



De lo anterior, se puede concluir que para el caso de benzodiazepinas N-1 sustituidas por grupos alquil-aminas, la fragmentación característica del grupo benzodiazepínico se pierde por la formación de iones amonio de mayor estabilidad.

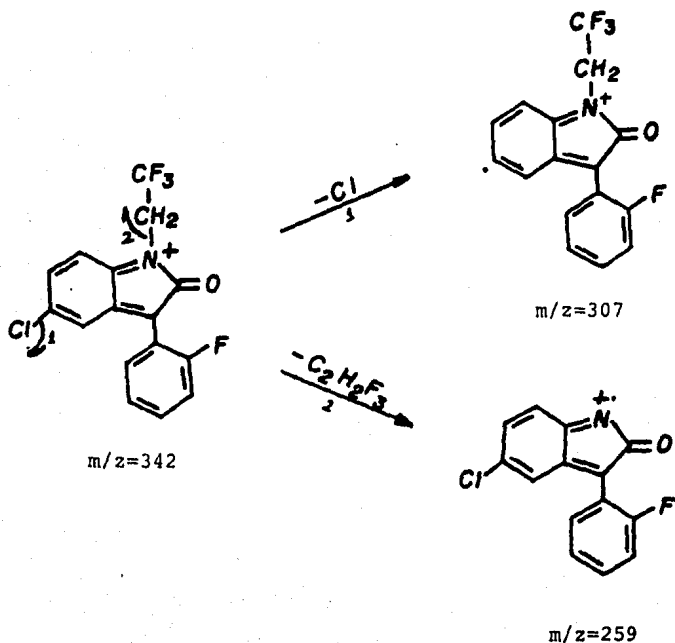
LACTAN

El espectro de masas del lactán (espectro EM-4), presenta un ion molecular a $m/z=370$ (46.1%). La pérdida de un hidrógeno genera el ion a $m/z=369$ (38.5%), dicha pérdida se explica por la ruta "A" del diazepán. Alternativamente, la pérdida de 19 unidades de masa a partir del ion molecular, genera la especie a $m/z=351$ (17.0%) (M^+-F) se explica según la -

ruta "A" del diazepán.

La interpretación de la pérdida de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, es análoga a las rutas "C", "B" y "A" propuestas para el diazepán, generando los iones a $m/z=343$ (53.2%), 342 (100.0%) y 341 (70.7%) respectivamente.

El ion a $m/z=307$ (14.6%) resulta de un proceso secundario a partir del ion $m/z=342$ (100.0%) con pérdida de Cl análoga a la ruta "B" del diazepán. Alternativamente, la pérdida del sustituyente N-1 alquilico (72 unidades de masa a partir del ion $m/z=342$), produce el ion a $m/z=259$ (33.2%) [$M^+ - (28+C_2H_2F_3)$].



EL resto de los iones del espectro en su mayoría provienen de varias fragmentaciones sucesivas, difíciles de interpretar.

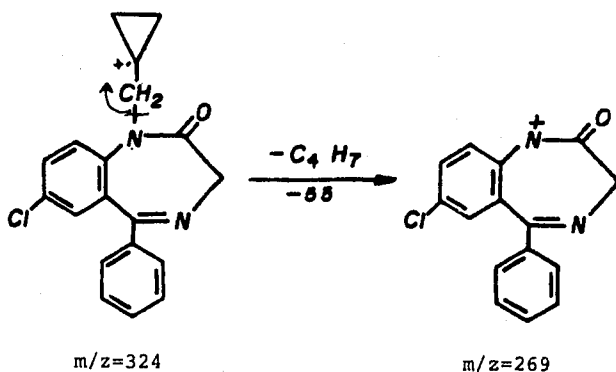
PRAZEPAN

El espectro de masas del prazepán (espectro EM-5), el ion molecular de esta especie aparece a $m/z=324$ (43.9%) con isotopía de un Cl.

La interpretación de las pérdidas de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, es análoga a las rutas "C", "B" y "A" propuestas para el diazepán, generando los iones a $m/z=297$ (26.8%), 296 (50.2%) y 295 (58.8%) respectivamente.

El ion a $m/z=241$ (41.0%) resulta de dos procesos secundarios, el primero a partir del ion $m/z=296$ (50.2%) (M^+-28), con pérdida del sustituyente en N-1 (ciclopropil metil) 55 unidades de masa ; el segundo a partir del ion $m/z=269$ (89.3%) el cuál se obtiene por la pérdida del ciclopropil metil (55 unidades de masa) a partir del ion molecular, posteriormente pierde 27, 28 y 29 unidades de masa, análoga a las rutas "C", "B" y "A" del diazepán, generando los iones a $m/z=242$ (23.4%), 241 (41.0%) y 240 (17.6%) respectivamente.

Un aspecto característico del espectro de masas de este compuesto lo constituye el pico base (PB) a $m/z=91$ (100%) el cuál resulta de un reagrupamiento complejo; Vane y colaboradores (42) han propuesto un modelo, con base a experimentos de deuteración selectiva y estudios de desplazamiento másico, mediante el cuál se explica la formación de este ion -

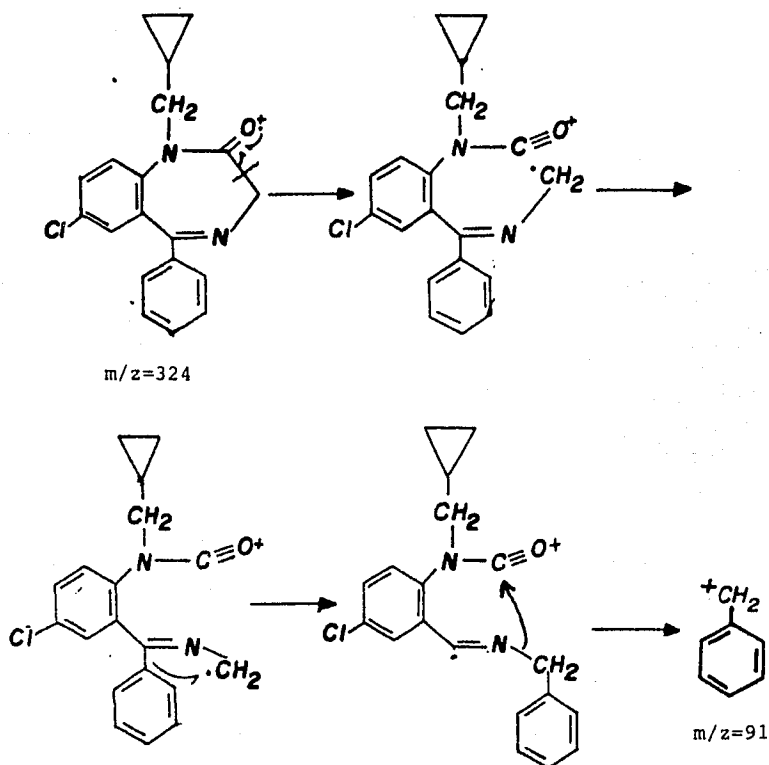


por la migración del grupo fenilo de C-5 al C-3 después de la ruptura del anillo benzodiazepínico entre los enlaces de C₂-C₃. Perdiéndose el ion bencilio ó tropilio (ver esquema - VI).

El resto de los iones del espectro en su mayoría provienen de varias fragmentaciones sucesivas, razón por la cuál es difícilmente el asignar un mecanismo de fragmentación, además su baja intensidad los hace poco importantes.

NITRAZEPAN

El espectro de masas del nitrazepán (espectro EM-6), el ion molecular de esta especie aparece a $m/z=281$ (92.9%), lo que nos indica que el nitrazepán es muy estable; por el efecto en orto del sustituyente NO₂ en C-7 se activa el hidrógeno de C-6 generando la pérdida de este átomo, y dando lugar al ion a $m/z=280$ (100.0%) que es el pico base. Esta pérdida es interpretable de acuerdo a la ruta "A" (estructura XVIIa -



esquema II) del diazepán.

La interpretación de la pérdida de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, es análoga a las rutas "C", "B" y "A" propuestas para el diazepán generando los iones a $m/z=254$ (69.0%), 253 (93.4%) y 252 (62.2%) respectivamente, con una alta estabilidad.

Al igual que el flunitrazepán, la pérdida del sustituyente

yente NO_2 de C-7 ocurre con un reagrupamiento de un hidrógeno de origen incierto, para generar el ion a $m/z=234$ (56.8%) a partir del ion molecular. Este a su vez puede descomponerse perdiendo 27, 28 y 29 unidades de masa para generar el grupo de señales a $m/z= 207$ (26.8%), 206 (76.8%) y 205 (46.8%) respectivamente.

El resto de los iones del espectro en su mayoría proviene de varias fragmentaciones sucesivas razón por la cual es difícil el asignar un mecanismo de fragmentación, además su baja intensidad los hace poco importantes.

CLONAZEPAN

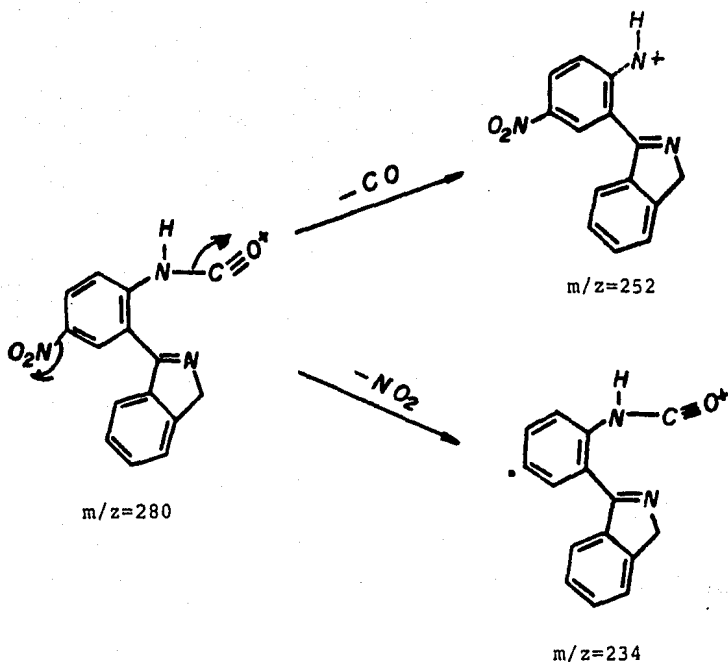
El espectro de masas del clonazepán (espectro EM-7), el ion molecular de esta especie aparece a $m/z=315$ (91.9%) lo que nos indica que el clonazepán es muy estable, en el espectro se observa la isotopía característica de un átomo de Cl. En este caso no se observa el efecto orto del NO_2 en C-7, lo cual se puede deber al sustituyente Cl en C-2' que es más voluminoso (en comparación con el F en el caso del flunitrazepán); sin embargo se sigue observando la pérdida de un átomo de hidrógeno generando el ion a $m/z=314$ (68.5%), dicha pérdida se explica según la ruta "A" (estructura XVIIa esquema II) propuesta para el diazepán. Alternativamente, la pérdida de 35 unidades de masa a partir del ion molecular genera la especie a $m/z=280$ (100.0%) (M^+-Cl) que es el pico base, y se interpreta según la ruta "A" (estructura XVI esquema II) propuesta para el diazepán.

La interpretación de pérdidas de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular es análoga a las rutas "C", "B" y "A" propuestas para el diazepán, generando los iones a $m/z=288$ (66.1%), 287 (29.5%) y 286 (65.4%) respectivamente. A diferencia del diazepán las pérdidas de 27 ($m/z=288$) y 29 ($m/z=286$) unidades de masa resulta ser de mayor importancia que la correspondiente a la pérdida de 28 ($m/z=287$) unidades de masa; lo que probablemente se debe al efecto del sustituyente Cl en C-2'.

Al igual que el flunitrazepán la pérdida del sustituyente NO_2 en C-7 ocurre con un reagrupamiento de un hidrógeno de origen incierto, para generar el ion a $m/z=268$ (21.9%) a partir del ion molecular, este a su vez puede descomponerse perdiendo 27, 28 y 29 unidades de masa para generar el grupo de señales a $m/z=241$ (24.4%), 240 (46.3%) y 239 (19.8%) respectivamente.

El origen de los iones a $m/z=252$ (12.4%) y 234 (63.7%) corresponden a las pérdidas de 28 (CO) y de 46 (NO_2) unidades de masa a partir del ion $m/z=280$ (100.0%) (M^+-Cl) respectivamente.

El resto de los iones del espectro en su mayoría provienen de varias fragmentaciones sucesivas, razón por la cuál es difícil el asignar un mecanismo de fragmentación.



BROMAZEPAN

El espectro de masas del bromazepán (espectro EM-8), el ion molecular de esta especie aparece a $m/z=315$ (87.6%) lo que nos indica que el bromazepán es estable, en el espectro se observa la isotopía característica de un átomo de Br a $m/z=317$ (98.3%). La pérdida de un hidrógeno nos genera un ion a $m/z=314$ (34.4%), dicha pérdida se explica según la ruta "A" propuesta para el diazepán.

La interpretación de las pérdidas de 27, 28 y 29 unidades de masa a partir del ion molecular, es análoga a las rutas "C", "B" y "A" propuestas para el diazepán, generando los iones a $m/z=288$ (80.5%), 287 (41.2%) y 286 (75.6%) res -

pectivamente al igual que el clonazepán las pérdidas de 27 - ($m/z=288$) y 29 ($m/z=286$) unidades de masa resultan ser de ma - yor importancia que la correspondiente a la pérdida de 28 - ($m/z=287$) unidades de masa, lo que probablemente se debe al efecto del sustituyente 2-piridina en C-5. Este grupo de io - nes se descompone por la pérdida de 27 unidades de masa en - cada uno de ellos, estas unidades de masa son asignables a - la especie HCN de la piridina, se genera los iones siguien - tes: $m/z=288$ da origen al ion $m/z=261$ (24.9%), $m/z=287$ da - origen al ion $m/z=260$ (12.7%) y $m/z=286$ da origen al ion - $m/z=259$ (26.3%). El ion a $m/z=236$ (100.0%) que es el pico ba - se del espectro, es originado por la pérdida del sustituyente - Br de C-7 a partir del ion molecular, ya que éste no pre - senta isotopía característica de Br. Este a su vez puede - descomponerse perdiendo 27, 28 y 29 unidades de masa generando - el grupo de señales a $m/z=209$ (15.1%), 208 (26.8%) y 207 - (29.3%) respectivamente. Este grupo de señales también pue - den ser originadas a partir de los iones $m/z=288$, 287 y 286 - perdiendo cada uno de éstos Br.

El resto de los iones del espectro en su mayoría provie - nen de varias fragmentaciones sucesivas, razón por la cuál - es difícil el asignar un mecanismo de fragmentación.

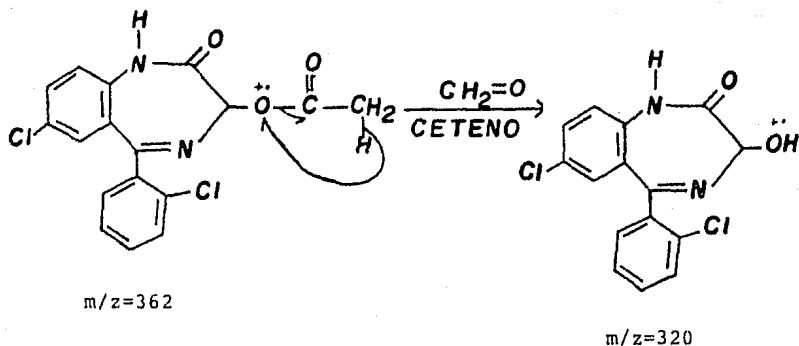
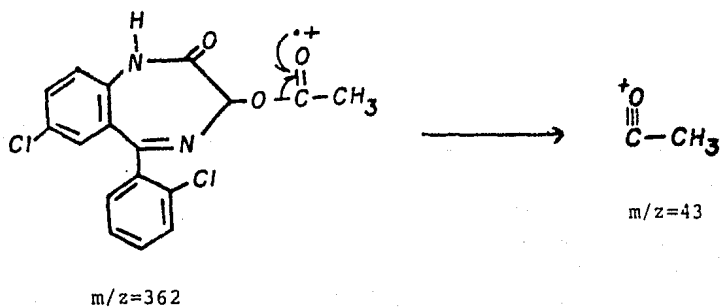
B) Benzodiazepinas Sustituidas en C-3.

Las benzodiazepinas que comprenden este grupo son: - temazepán, lormetazepán, oxazepán, lorazepán y acetato de lorazepán (espectros EM-9, 10, 11, 12 y 13 respectivamente). -

Este tipo de benzodiazepinas presentan espectros de masas que no pueden ser interpretados con los mismos criterios que los del grupo antes discutido (benzodiazepinas no sustituidas en C-3). Este tipo de benzodiazepinas no presentan las pérdidas características: $M^+ - H$, $M^+ - HCN$, $M^+ - H_2CN$, $M^+ - (H+CO)$, $M^+ - (H_2CN+CO)$, $M^+ - (H_2CN+sustituyente en C-7)$ y/o $M^+ - sustituyente en C-7$.

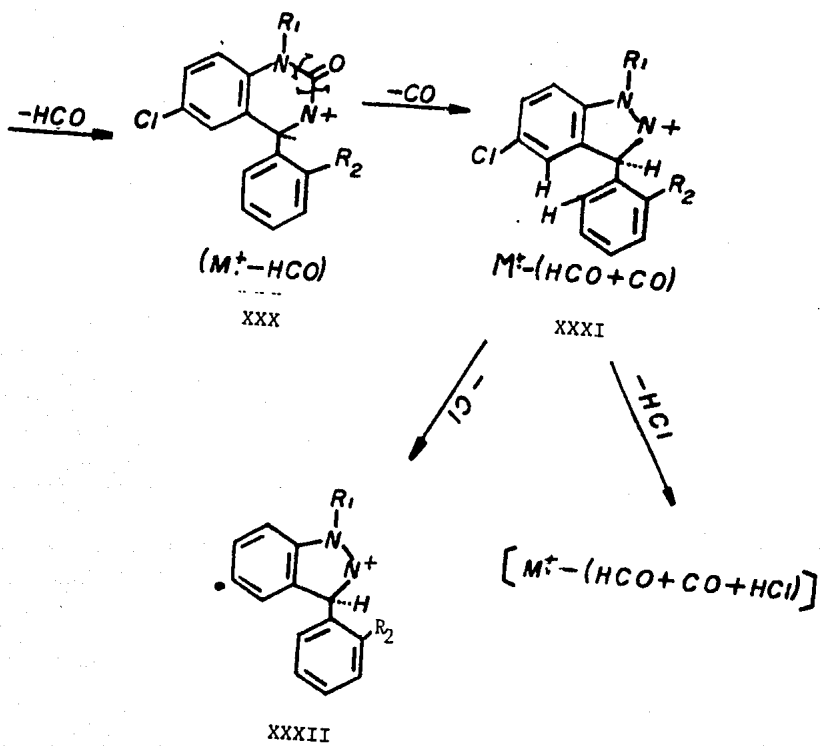
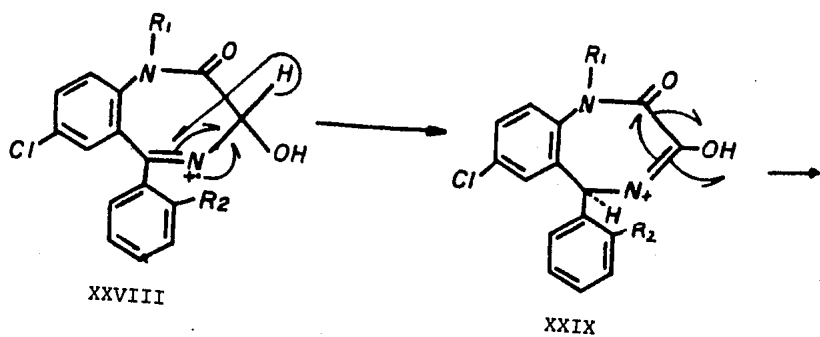
En todos los casos, estas benzodiazepinas pierden 29 unidades de masa a partir del ion molecular, para generar el pico base del espectro, con excepción del acetato de lorazepán; que primero pierde el grupo acetato en un reagrupamiento del tipo Mc. Lafferty para generar un ion con la estructura de lorazepán con una mayor estabilidad que el compuesto original (esquema VII).

La pérdida de 29 unidades de masa para estos compuestos se interpreta según W. Sadeé⁽³⁹⁾, asignándola al radical formilo (HCO) a partir del ion molecular, a través de localizar el sitio radical en el N-4 y con la migración de un hidrógeno del C-3 al C-5; perdiéndose el radical HCO lo que origina una quinazolona (ver estructura XXX) esquema VIII), cuya estructura resulta más estable que el ion molecular, siendo la responsable de generar el pico base. A partir de esta estructura se origina otros iones del espectro por descomposición consecutiva, involucrando la pérdida de CO que origina la indazola (ver estructura XXXI esquema VIII), perdiendo posteriormente Cl ó HCl de C-7, dándonos origen a la estructura XXXII del esquema VIII.

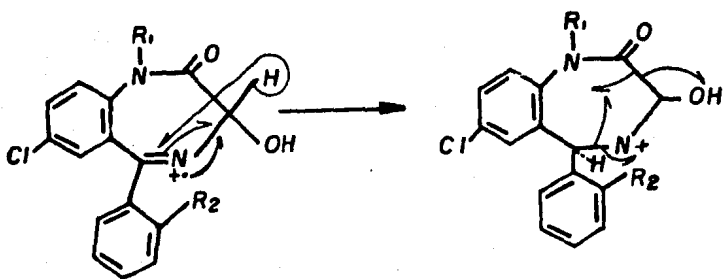


ESQUEMA VII.

El último ion de importancia de este grupo de benzodiazepinas, es la pérdida de 45 unidades de masa a partir del ion molecular, la cuál se asigna a la especie HOCN análogamente con la ruta mecanísticamente de la pérdida de 27 unidades de masa (HCN) propuesta para el diazepam, (ver esquema IX).

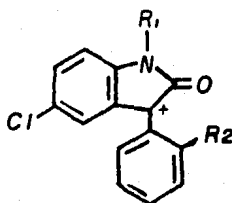
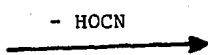


ESQUEMA VIII



XXVIII

XXIXa



XXXIII

ESQUEMA IX

R ₁	R ₂	
CH ₃	H	Temazepán
CH ₃	Cl	Lormetazepán
H	H	Oxazepán
H	Cl	Lorazepán

En la tabla IV se presentan las abundancias relativas de cada ion formado para las cinco benzodiazepinas consideradas en este grupo.

VIII.- CONCLUSIONES.

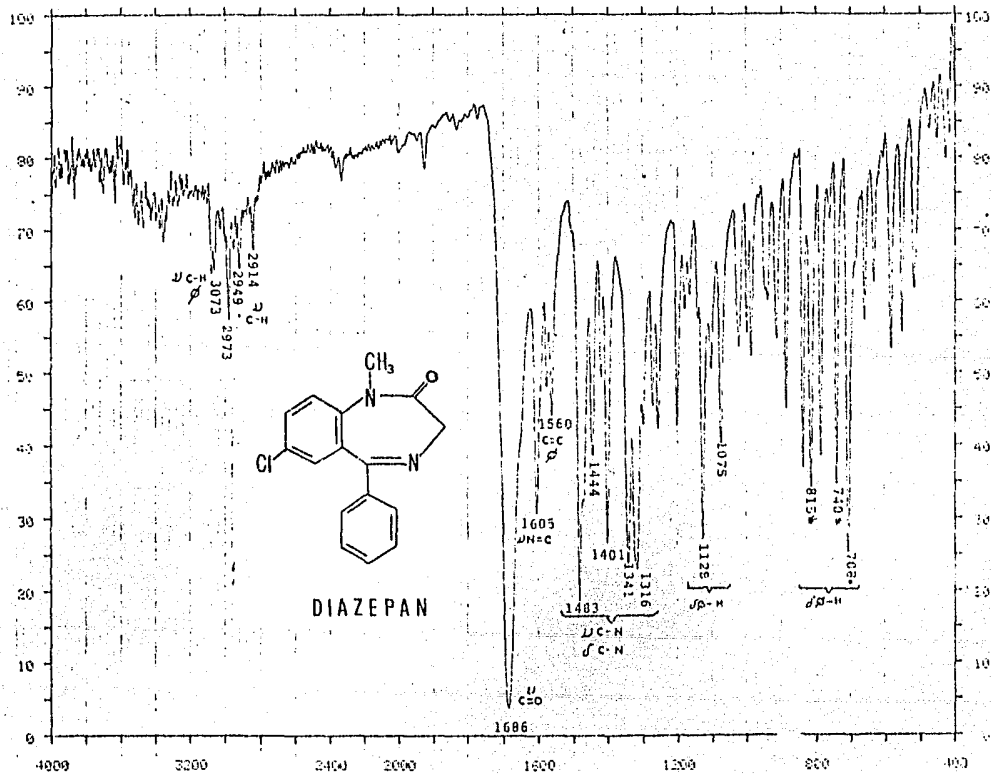
Del estudio espectroscópico que se realizó a 13 benzodiazepinas de importación, se puede concluir lo siguiente:

- 1.- Se establecieron las principales bandas de absorción en el infrarrojo para cada compuesto, señalando las bandas características de la familia y de los diferentes grupos funcionales involucrados.
- 2.- Se asignaron las señales para cada tipo de protón en el espectro de resonancia magnética protónica, por medio de su desplazamiento químico, multiplicidad, integración, experiencias de irradiación y reactivos de desplazamiento químico.
- 3.- Los resultados obtenidos de los espectros de masas de esta familia, son explicados mediante las consideraciones de localización de carga y sitios radicales, como centros directrices de reacciones de descomposición unimoleculares inducidas por impacto electrónico, análisis de alta resolución y experiencias de desafocamiento de iones metaestables (DADI).
- 4.- La interpretación de las informaciones espectroscópicas obtenidas para cada compuesto, resultó congruente con las estructuras moleculares de cada derivado benzodiazepínico.

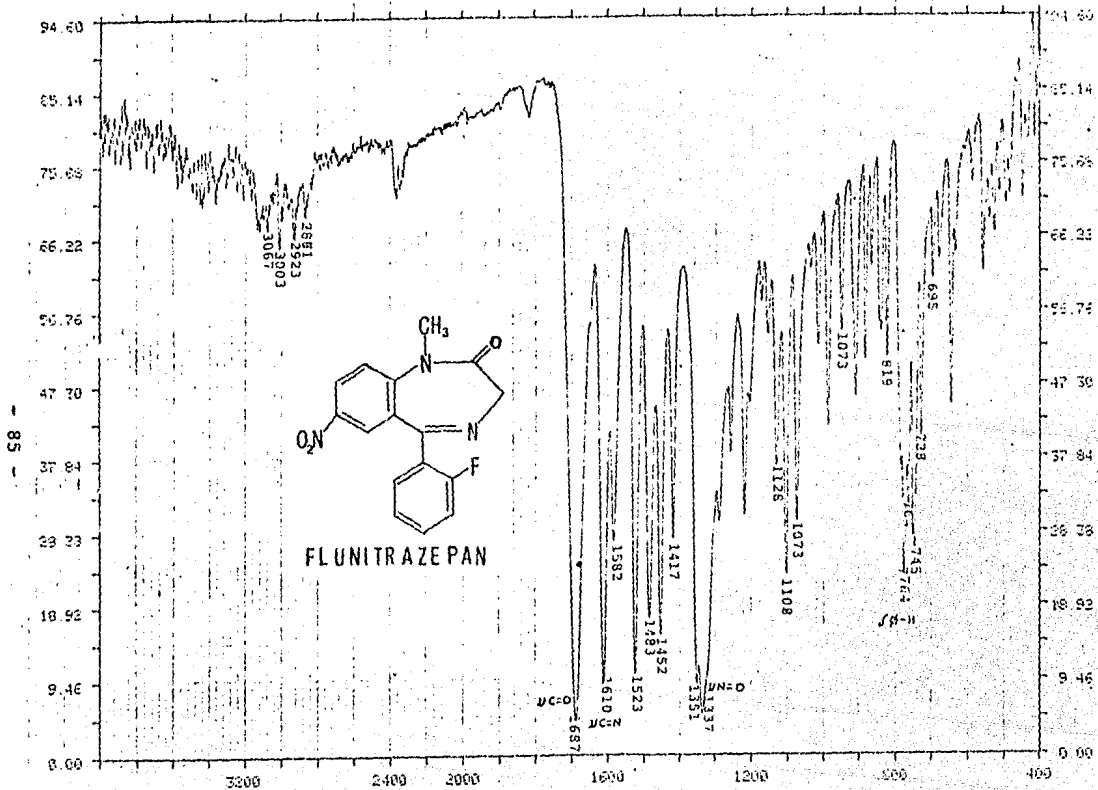
La interpretación espectroscópica de esta familia de fármacos (benzodiazepinas), resulta ser de gran importancia ya que en la actualidad no se cuenta con acervos bibliográficos

nacionales para la identificación de fármacos por métodos modernos (I.R., R.M.P. y E.M.); por ende este trabajo servirá como punto de partida para la integración de la información espectroscópica de otras familias de fármacos, lo que conducirá a un mayor conocimiento de las propiedades moleculares y constituirá una fuente rápida de información y referencia para programas de control de calidad, desarrollo e investigación y apoyo didáctico en cursos de espectroscopia orgánica.

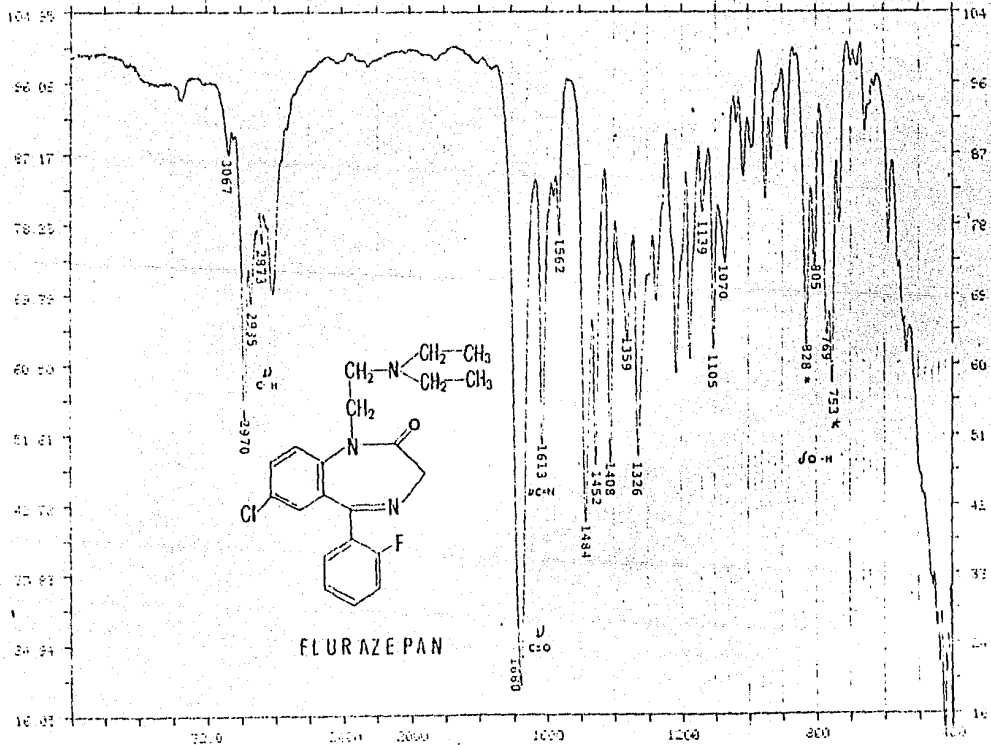
ESPECTROS:



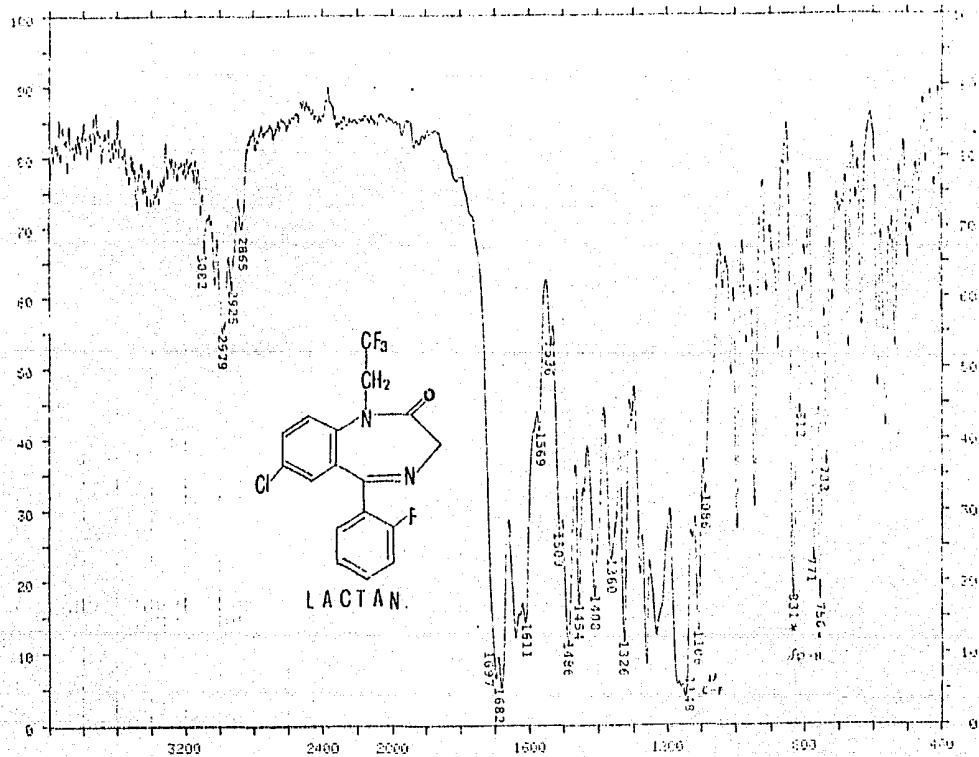
Espectro I.R. - 1



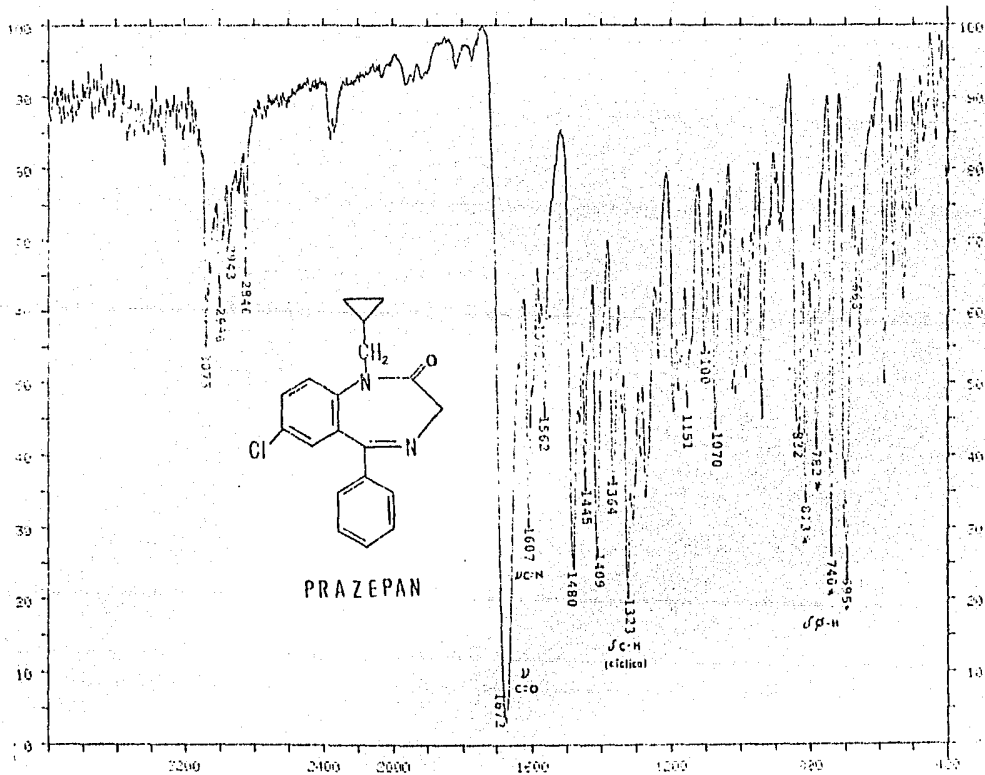
Espectro I.R. - 2

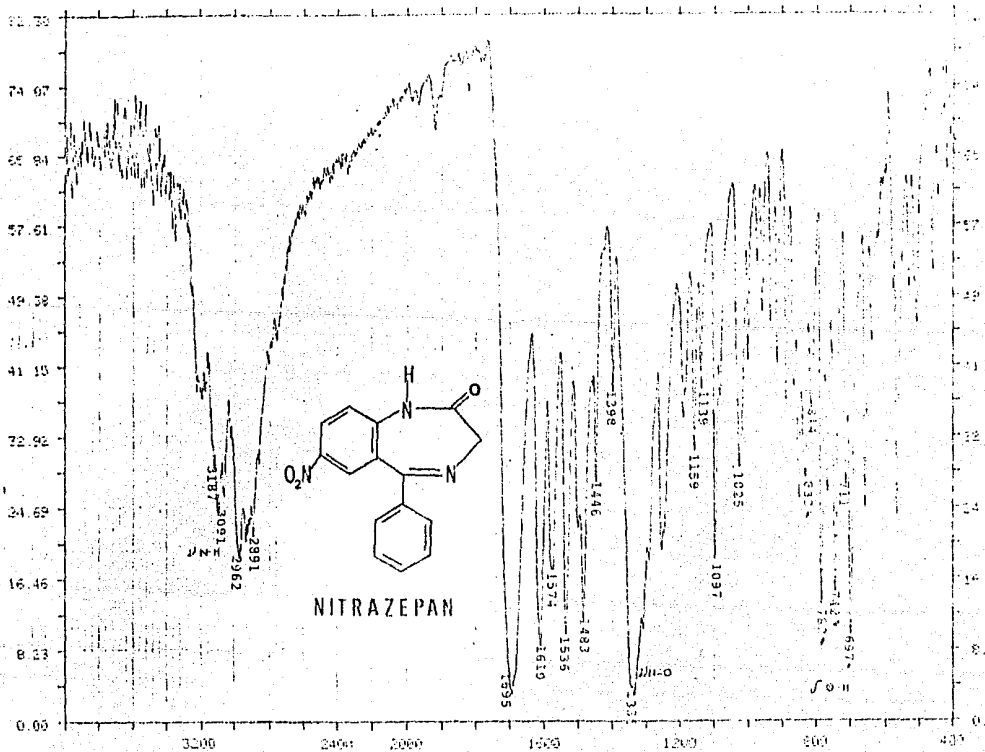


Espectro I.R. - 3

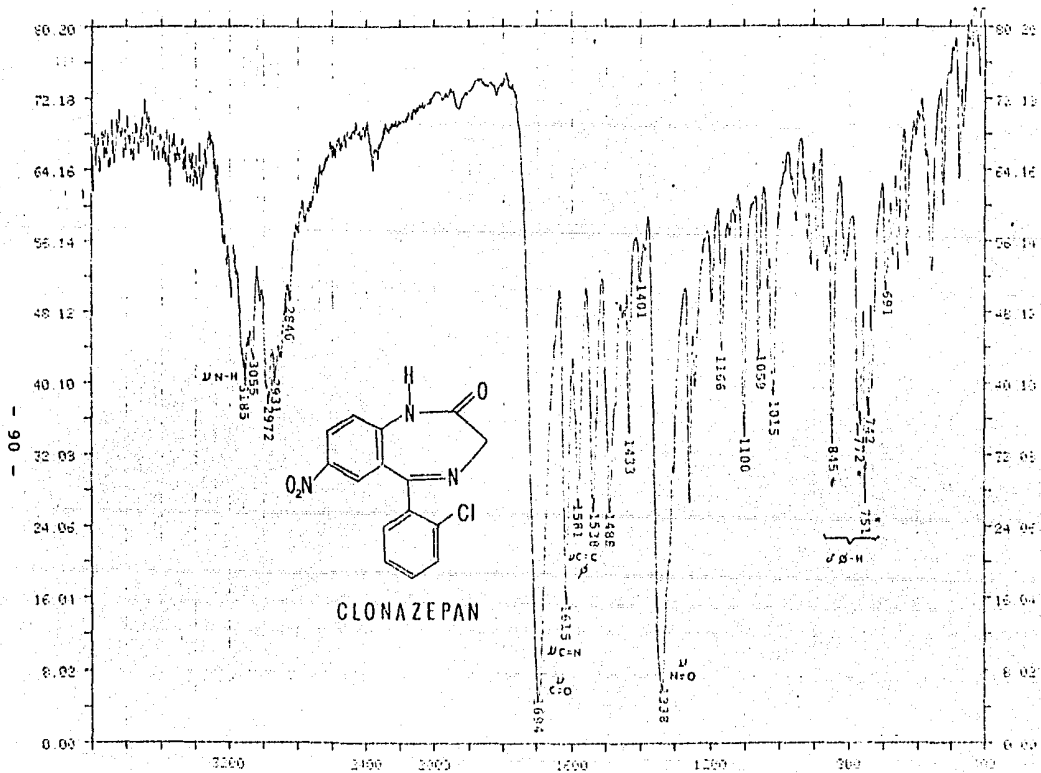


Espectro I.R. - 4

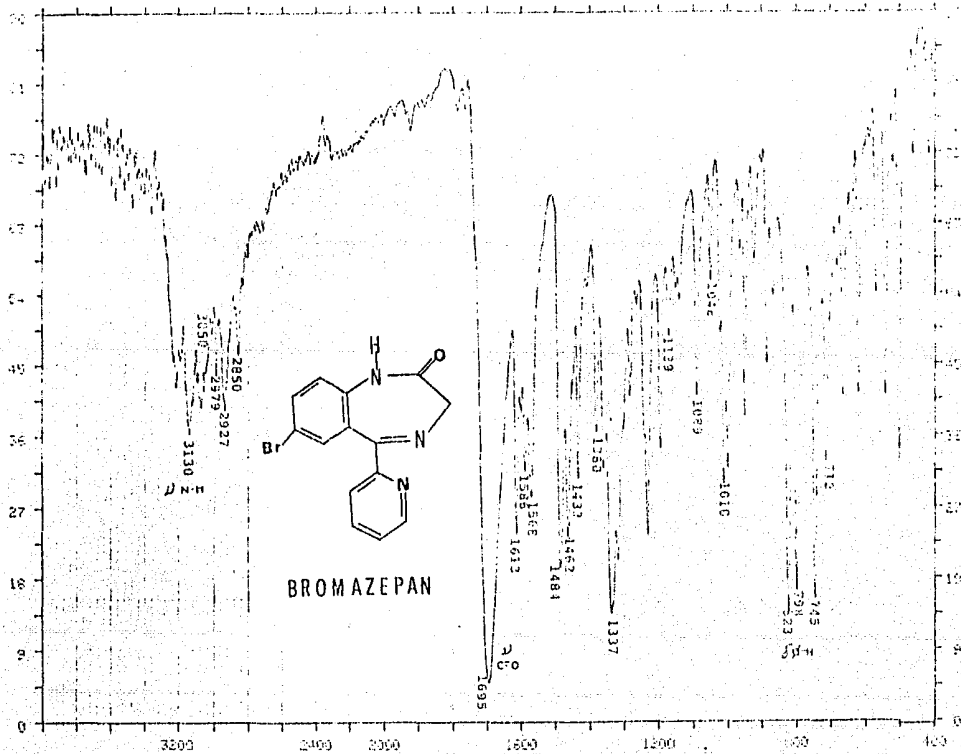




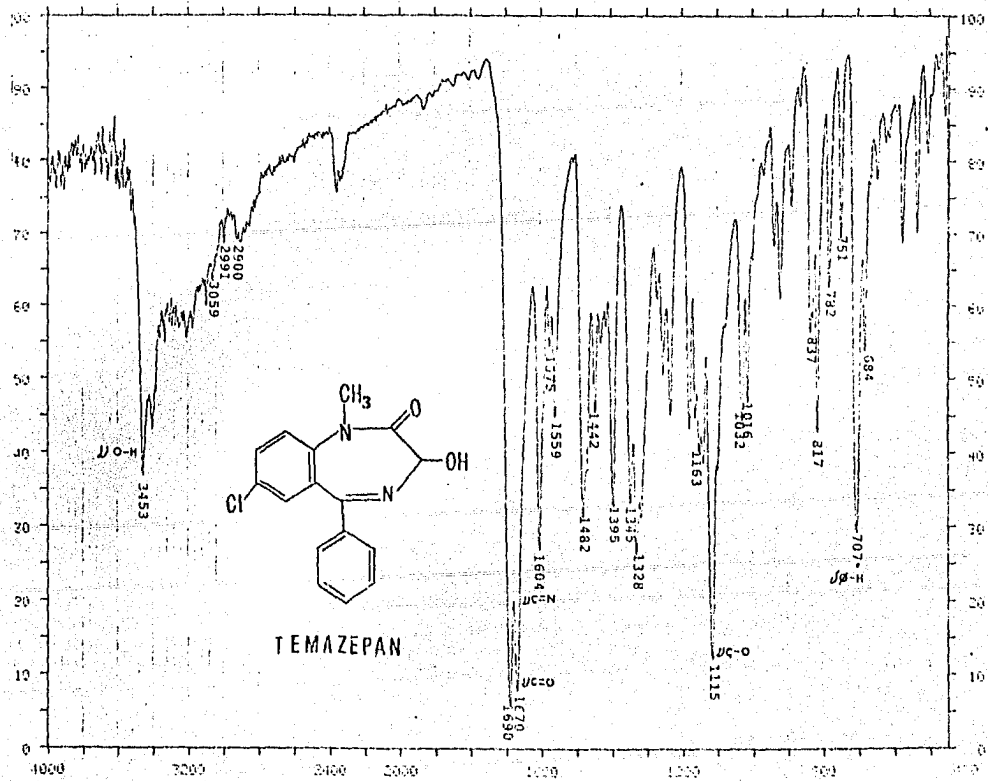
Espectro I.R. - 6



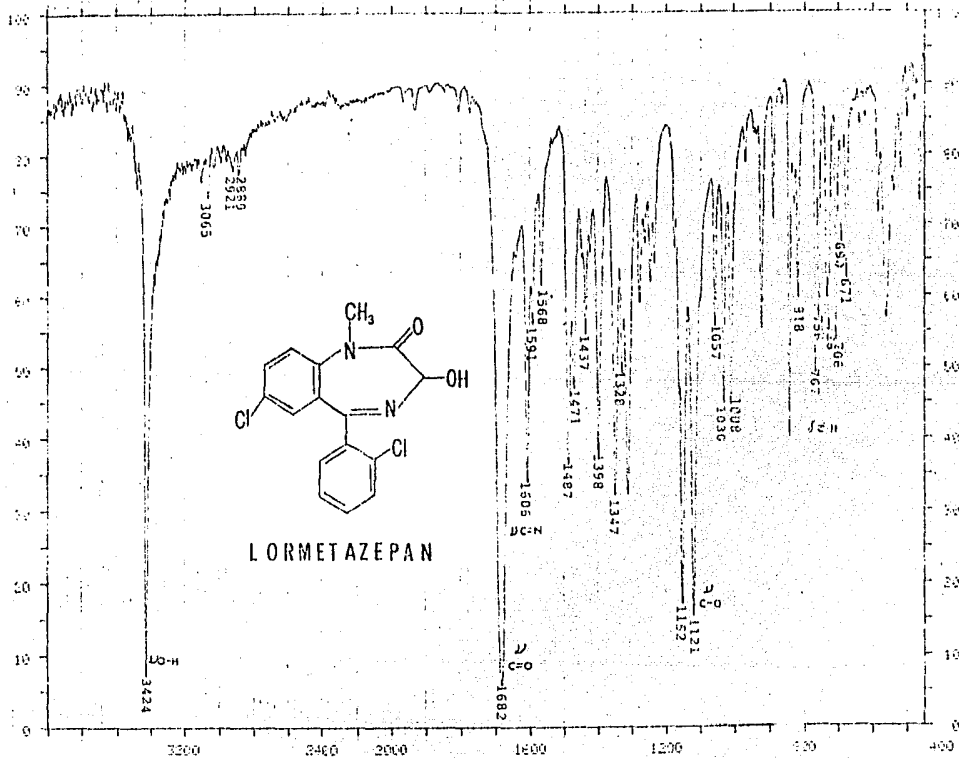
Espectro I.R. - 7



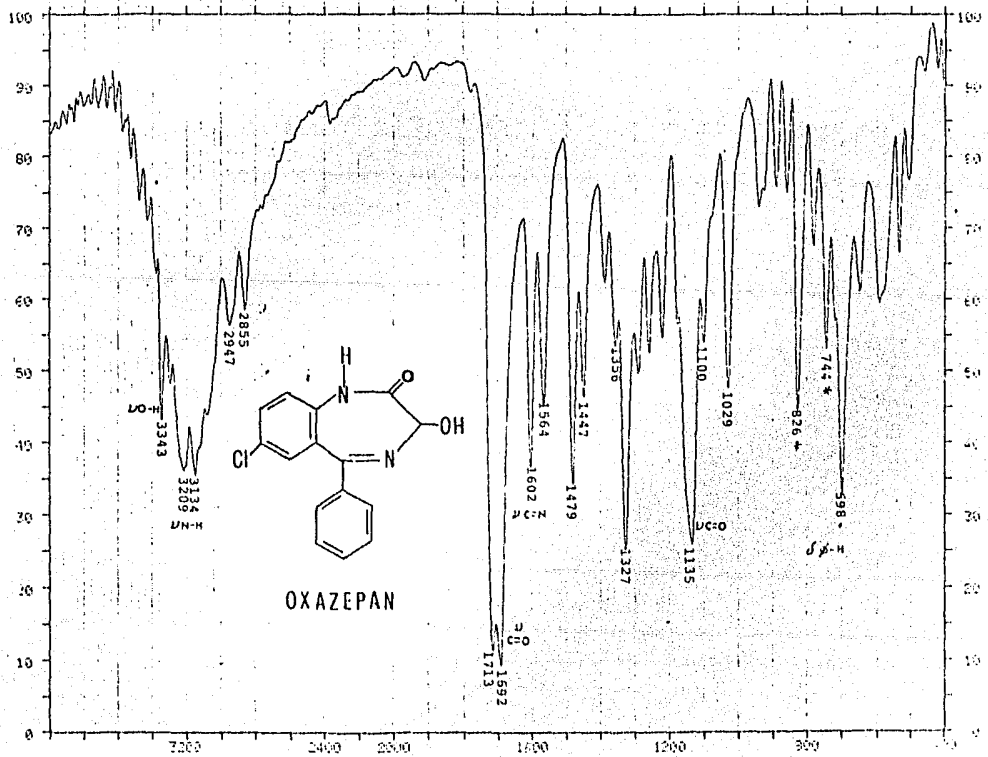
Espectro I.R. - 8



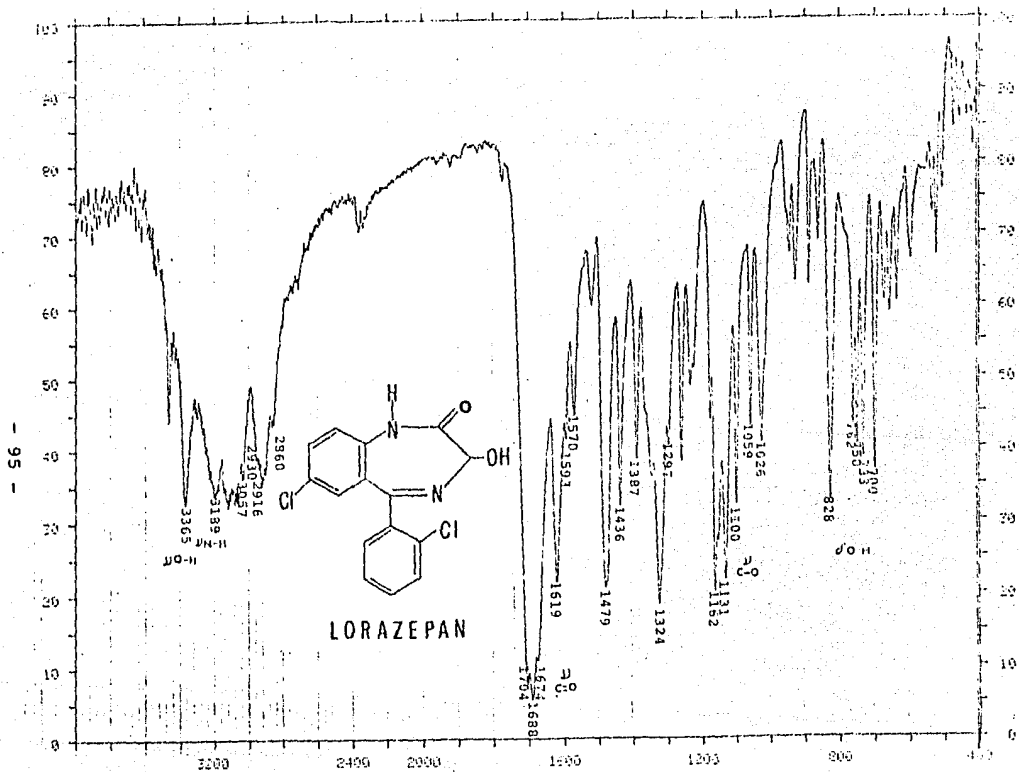
Espectro I.R. - 9



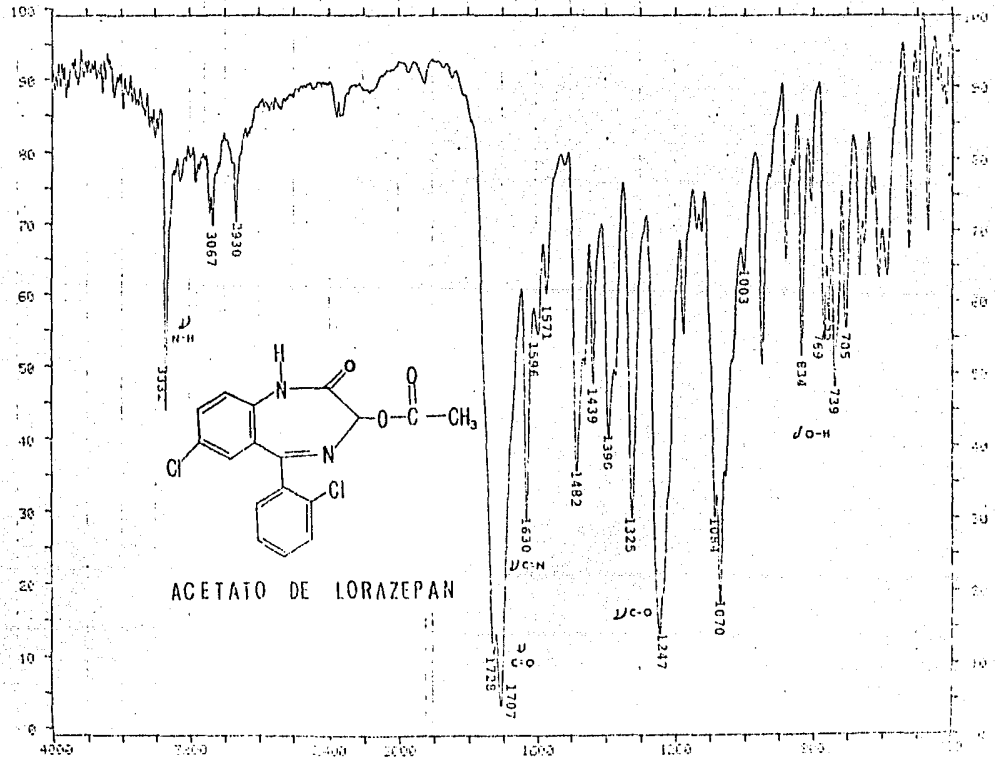
Espectro I.R. 10



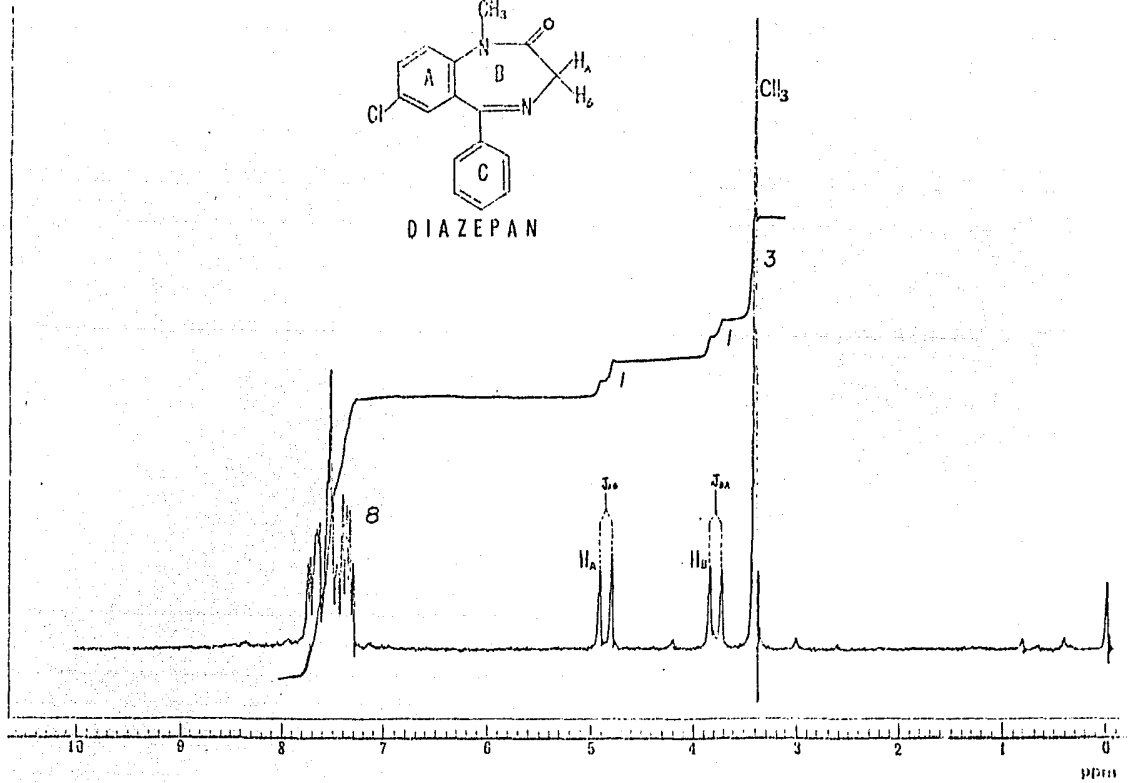
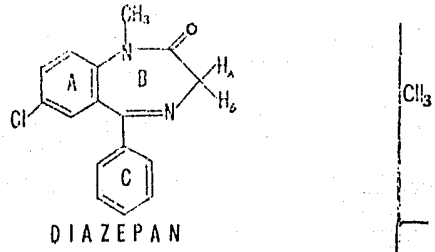
Espectro I.R. - 11



Espectro I.R. 12

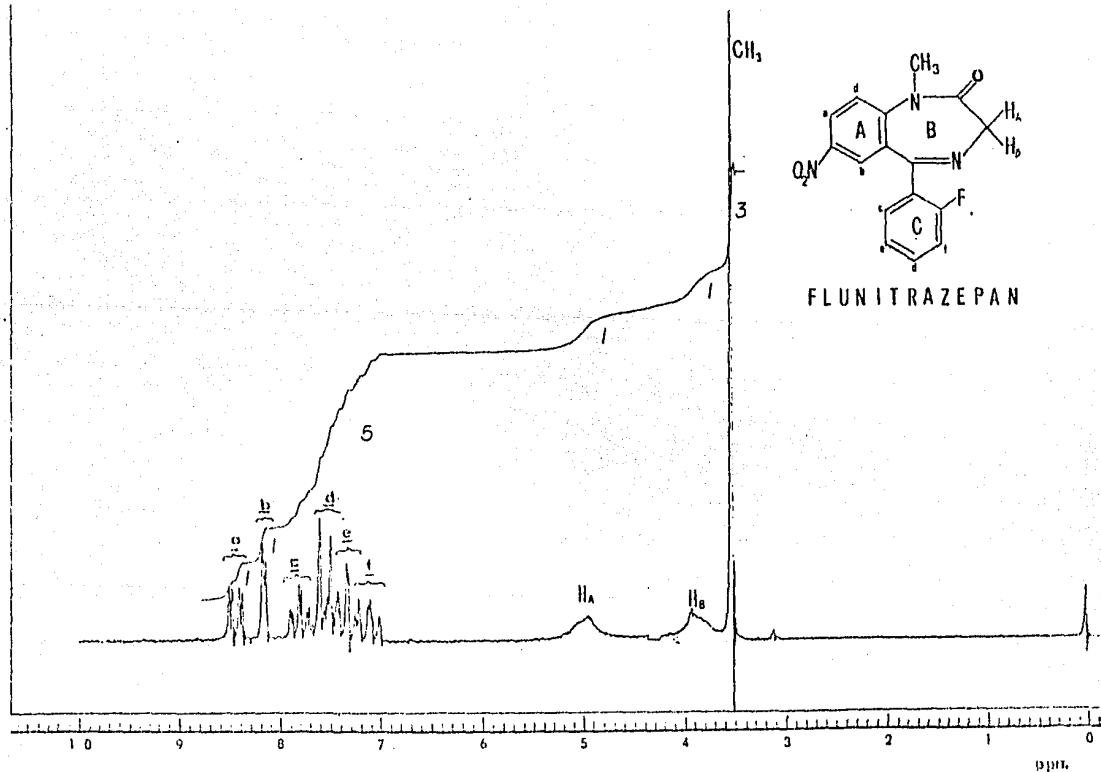


Espectro I.R. - 13

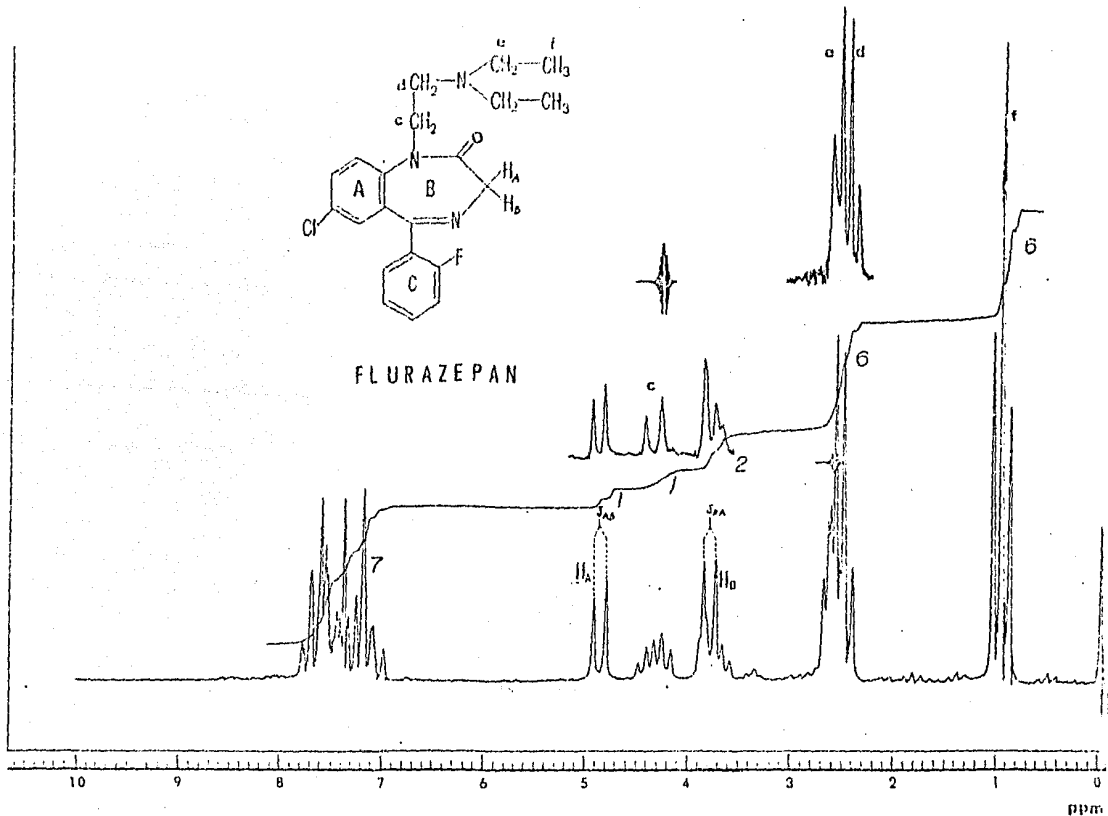


Espectro R.M.N. - 1

- 86 -

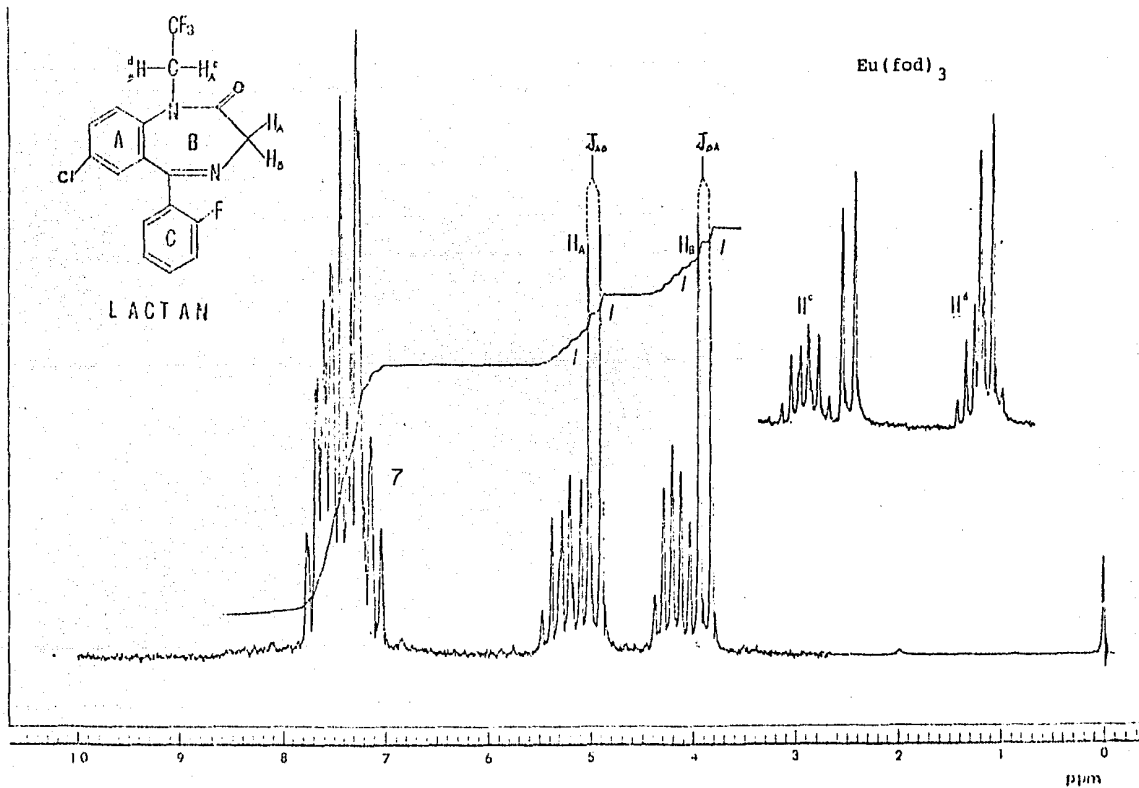
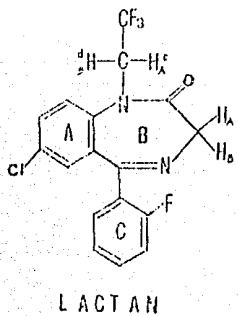


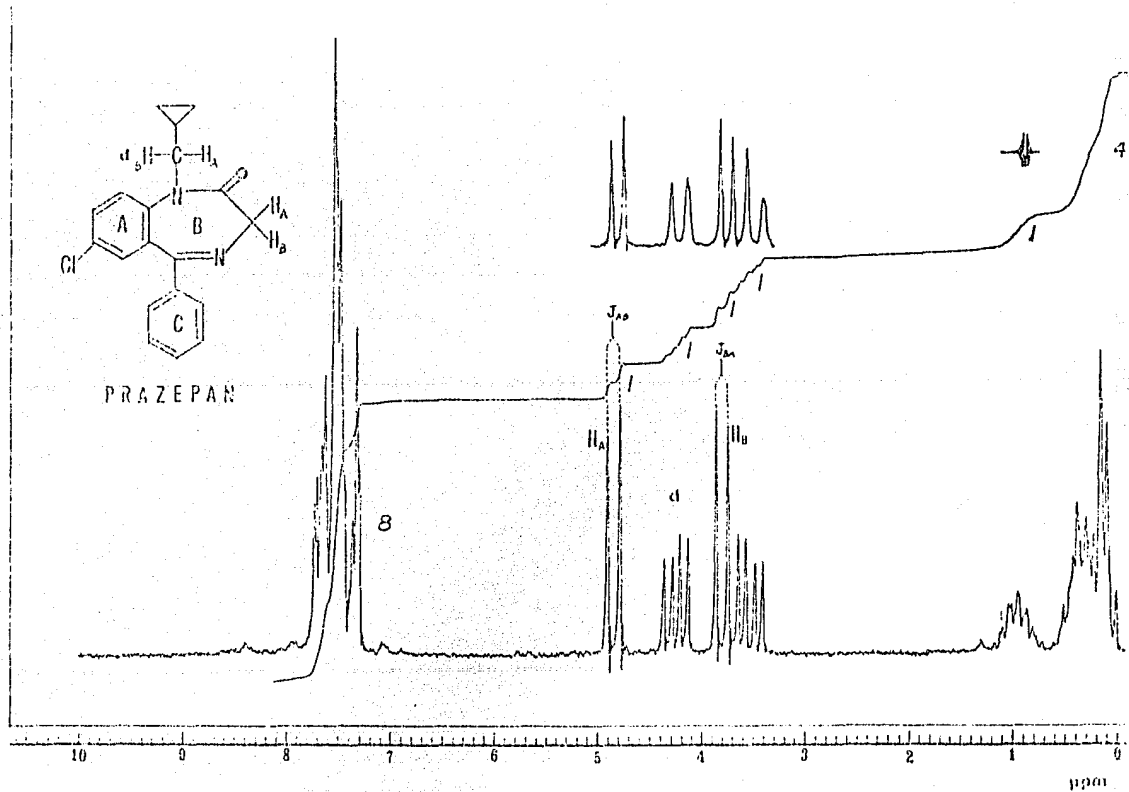
Espectro R.M.N. - 2



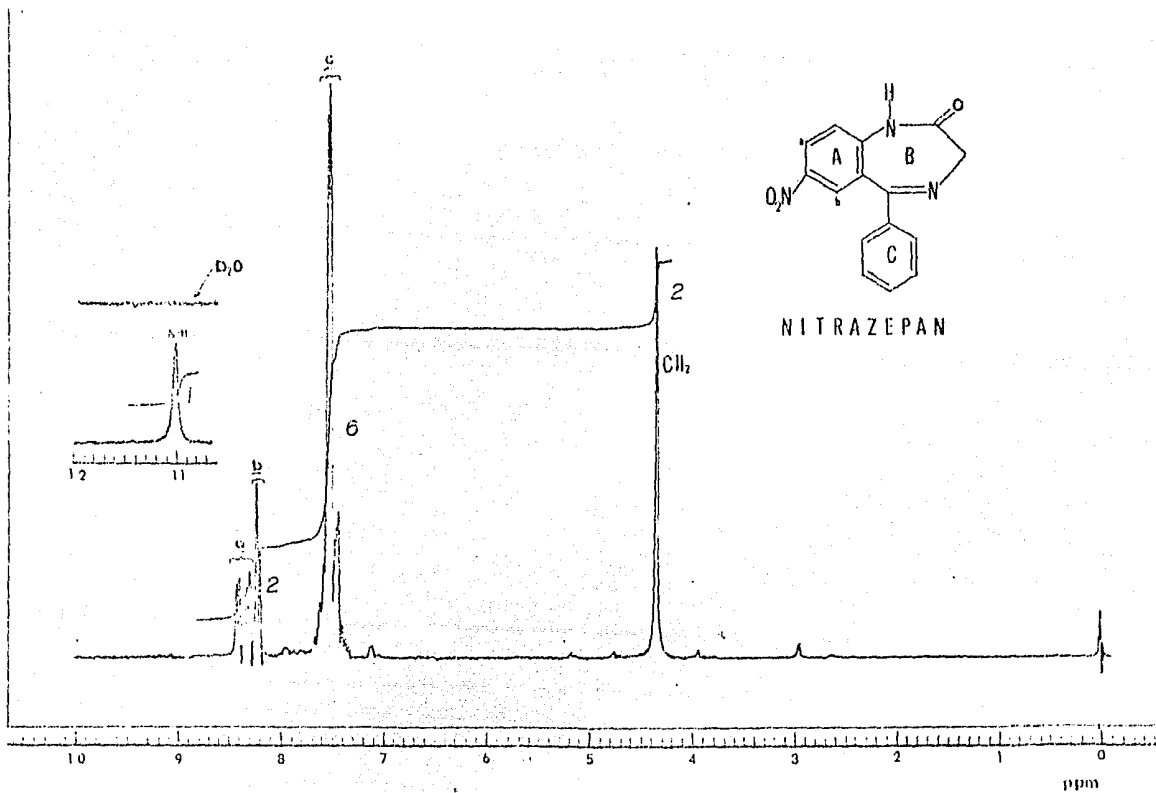
FLURAZEPAN

- 100 -

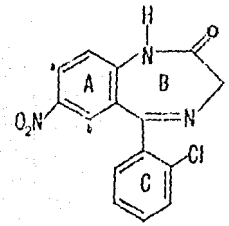
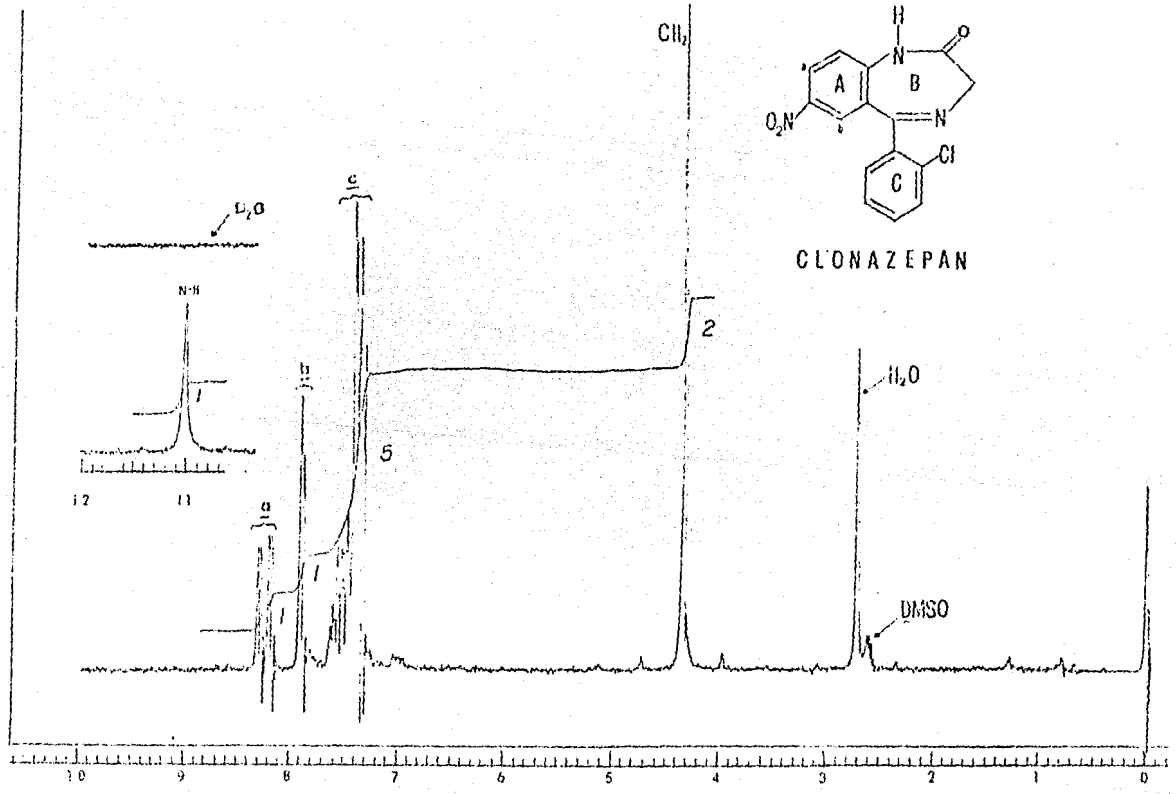




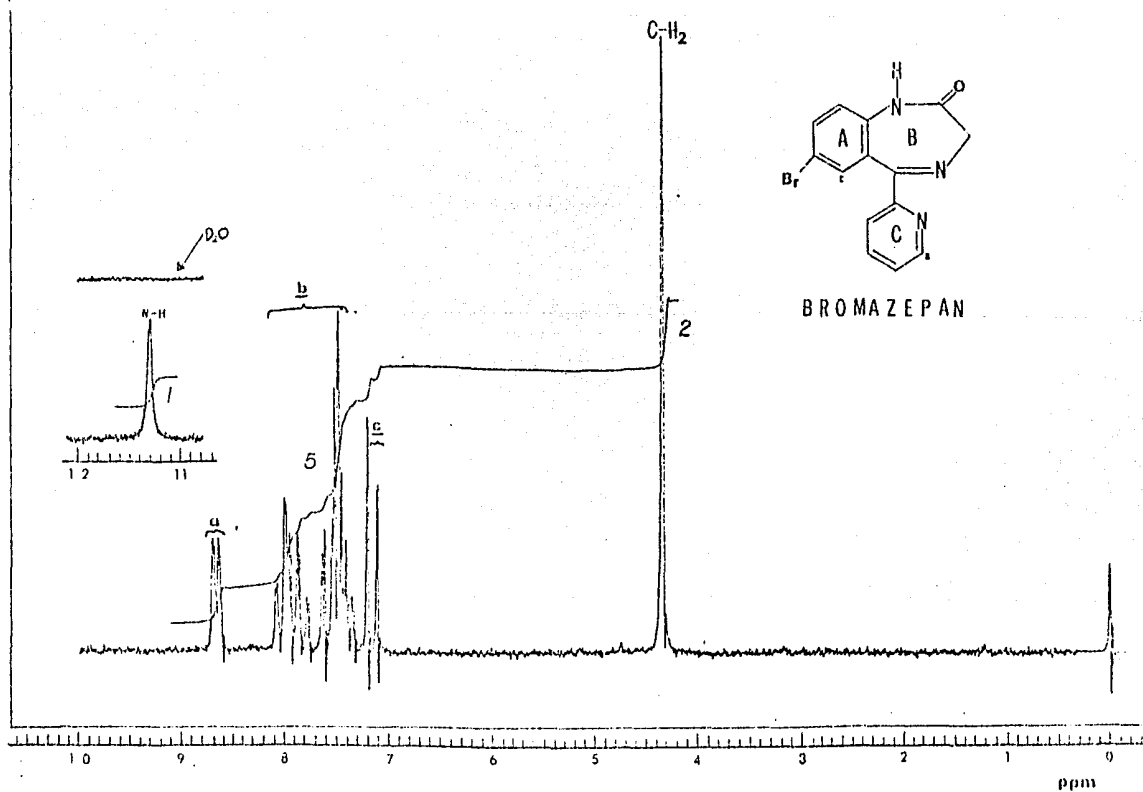
Espectro R.M.N. - 5



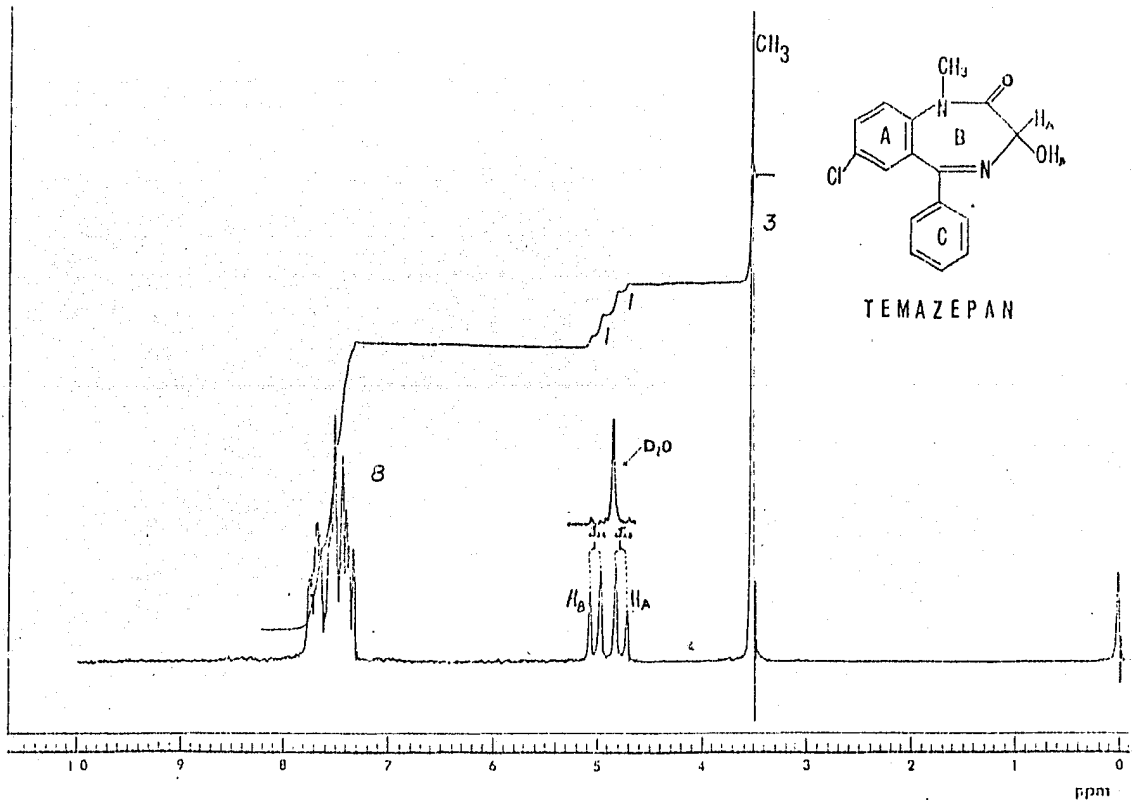
Espectro R.M.N. - 6



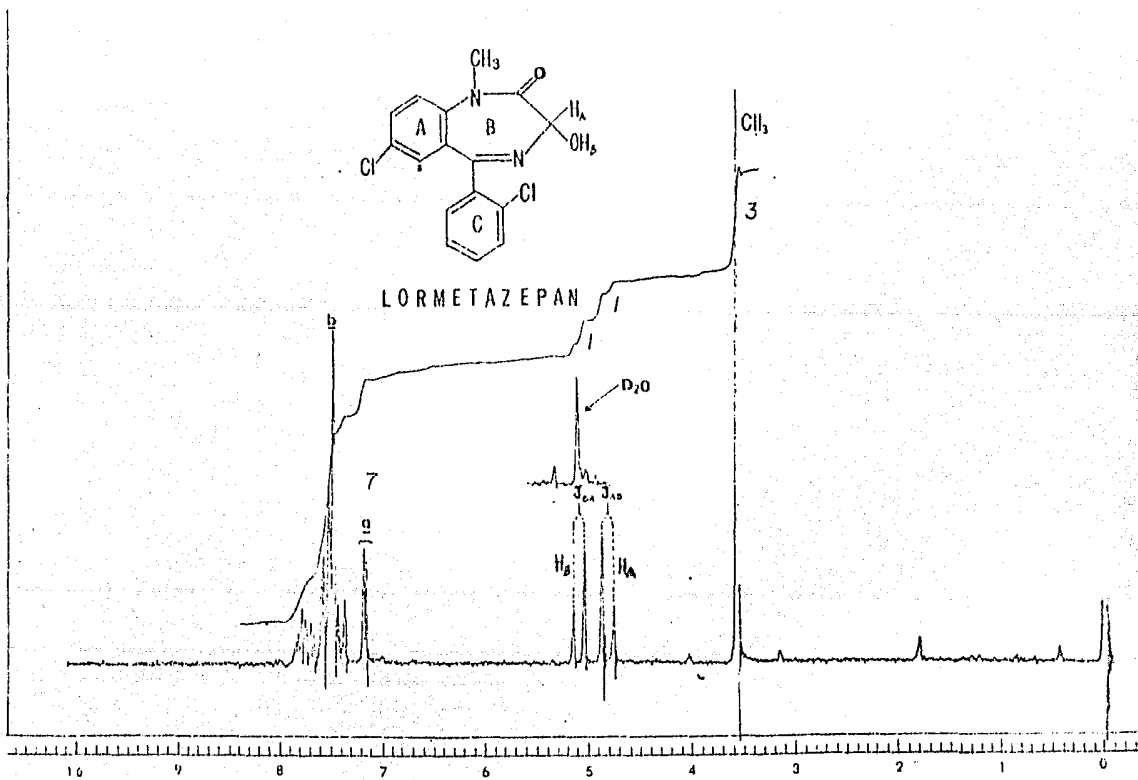
CLONAZEPAN

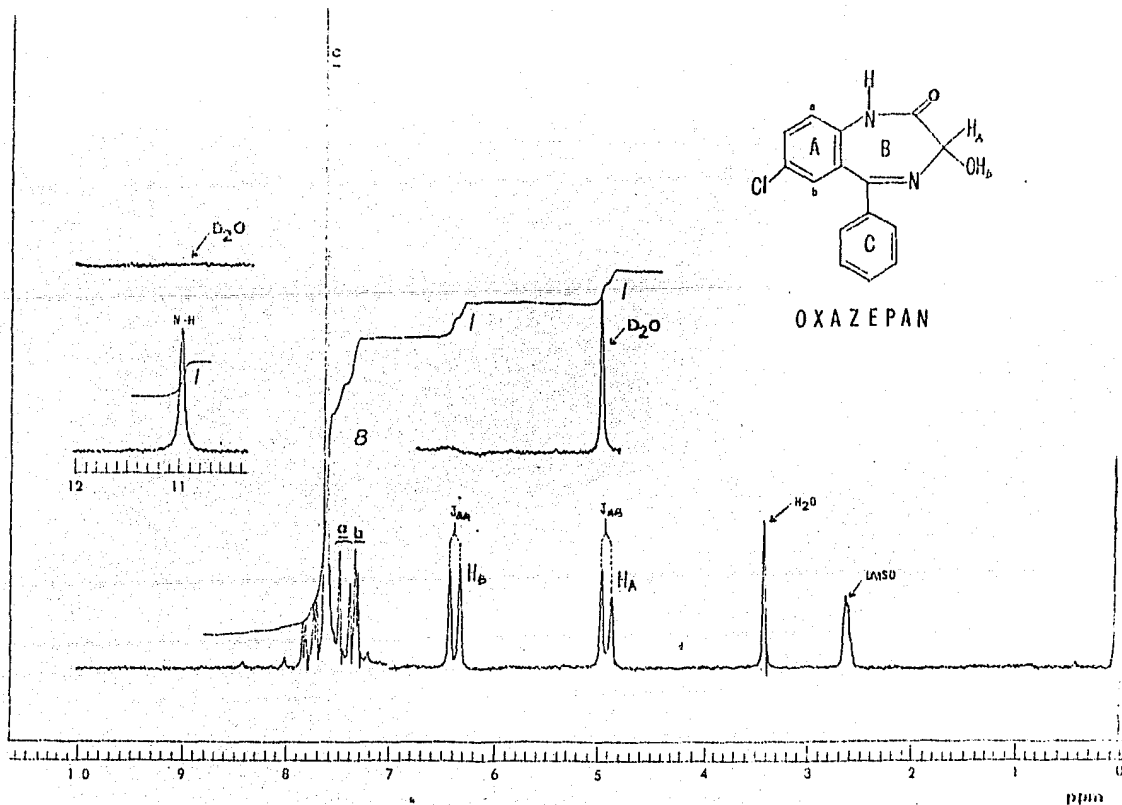


BROMAZEPAN

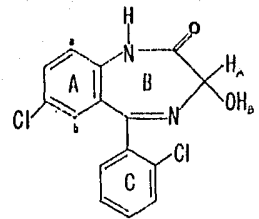
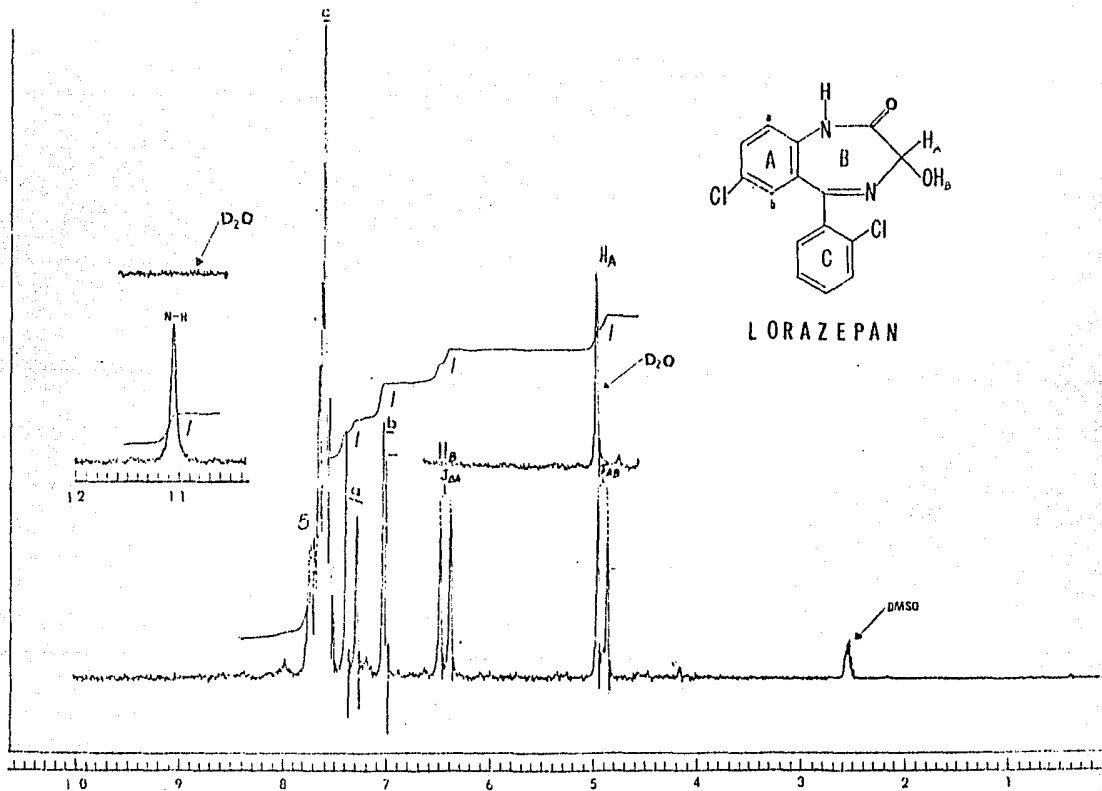


Espectro R.M.N - 0

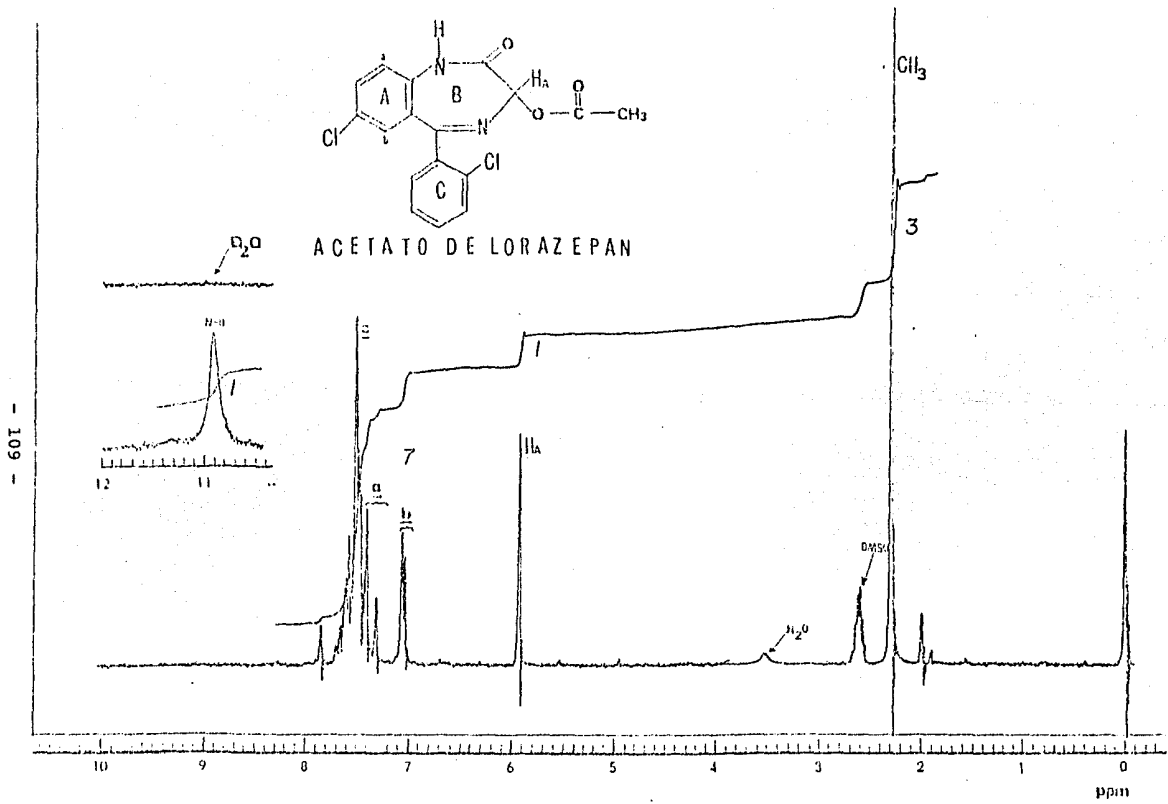




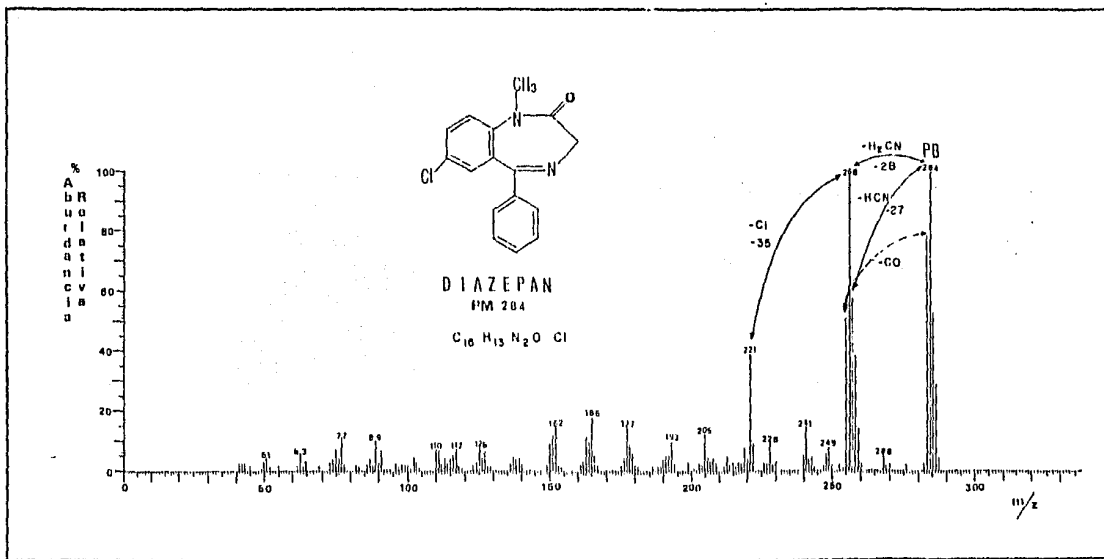
Espectro R.M.N. - 11



LORAZEPAN

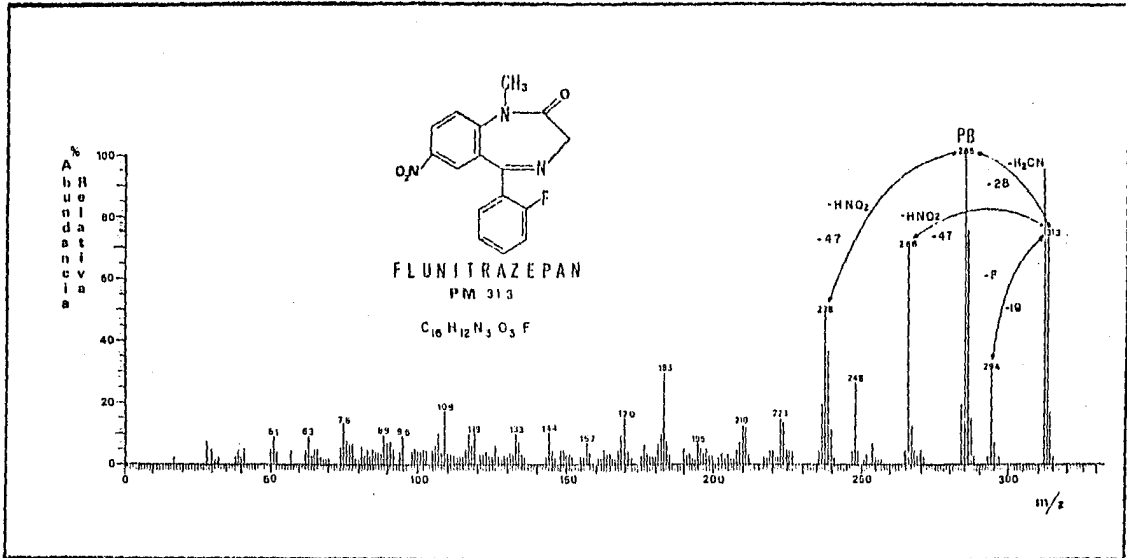


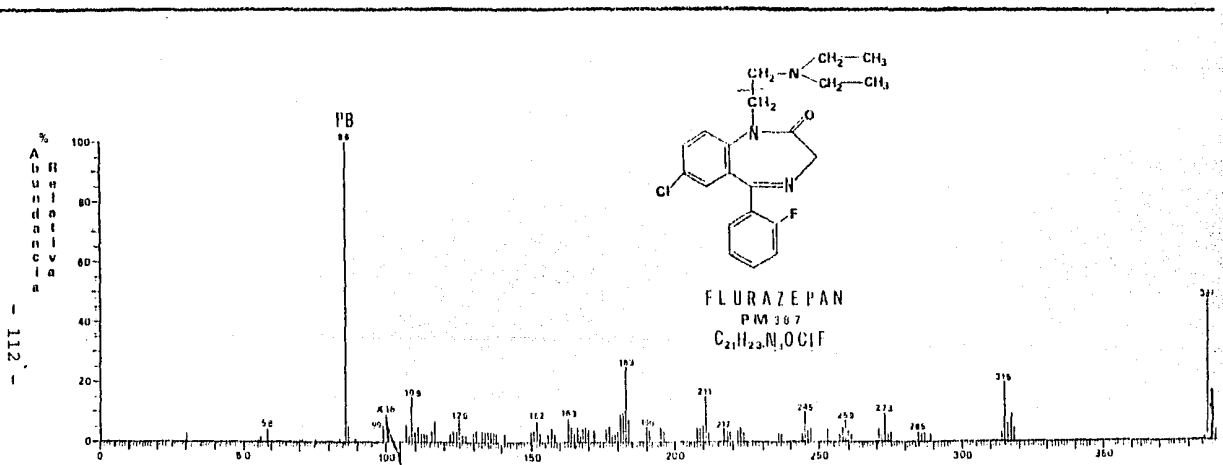
Espectro R.M.N. - 13

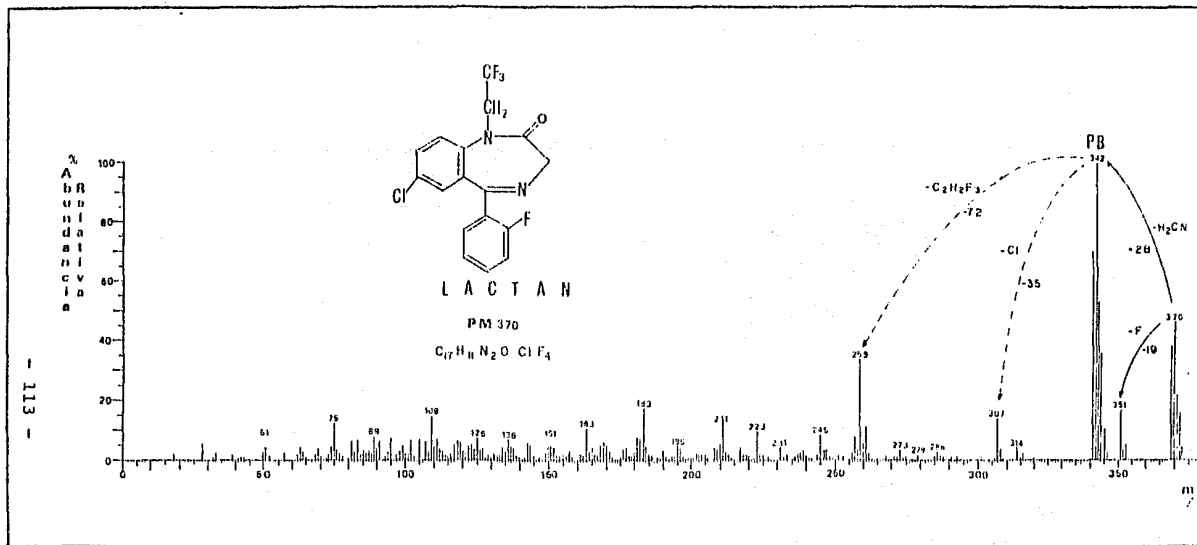


Espectro E.M. - 1

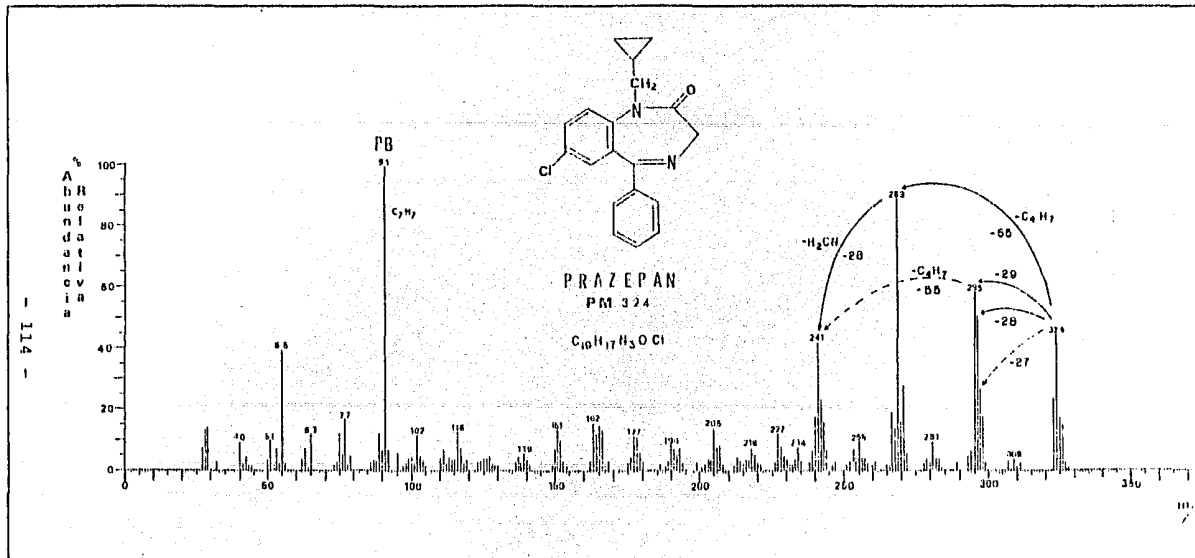
I
111
I



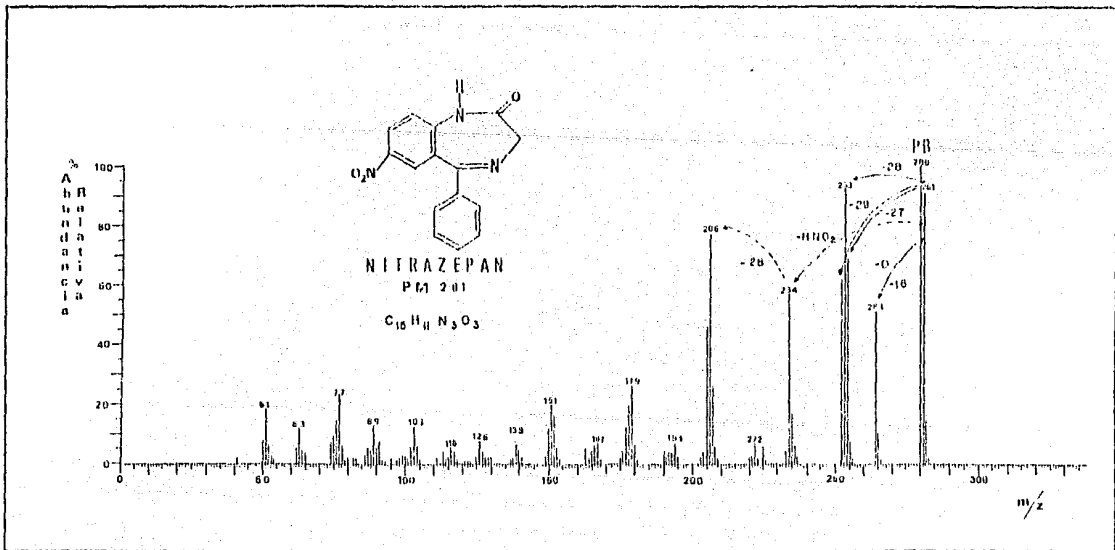




Espectro E.M. - 4

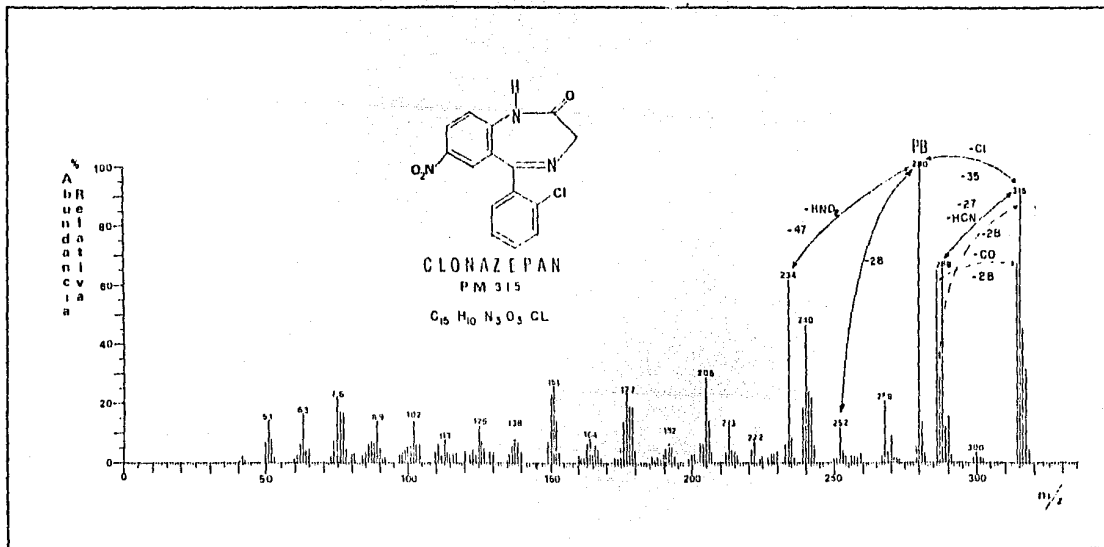


Espectro E.M. - 5



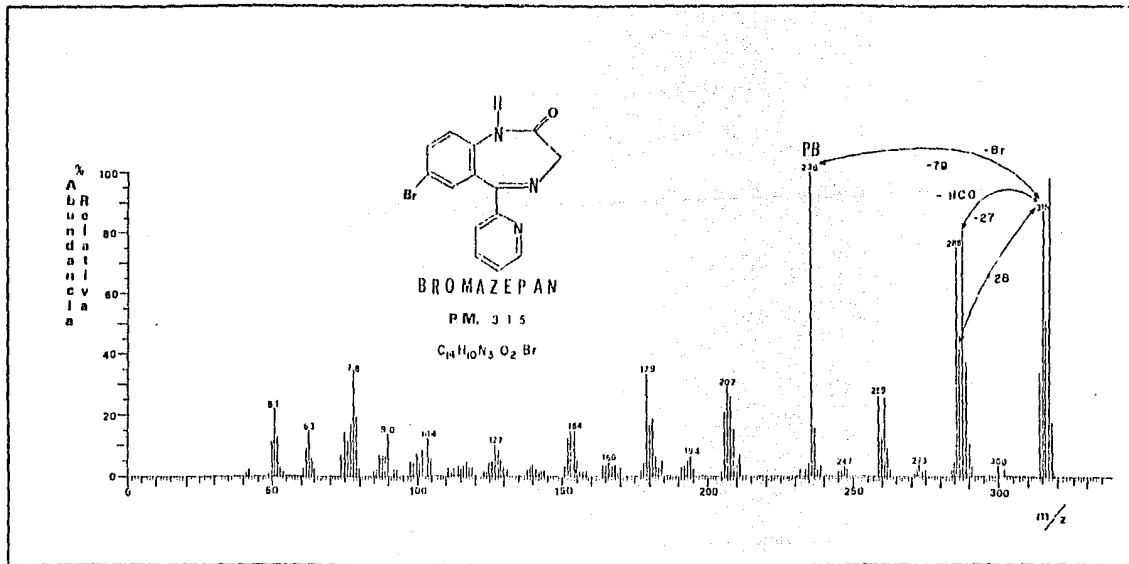
Espectro E.M. - 6

- 116 -

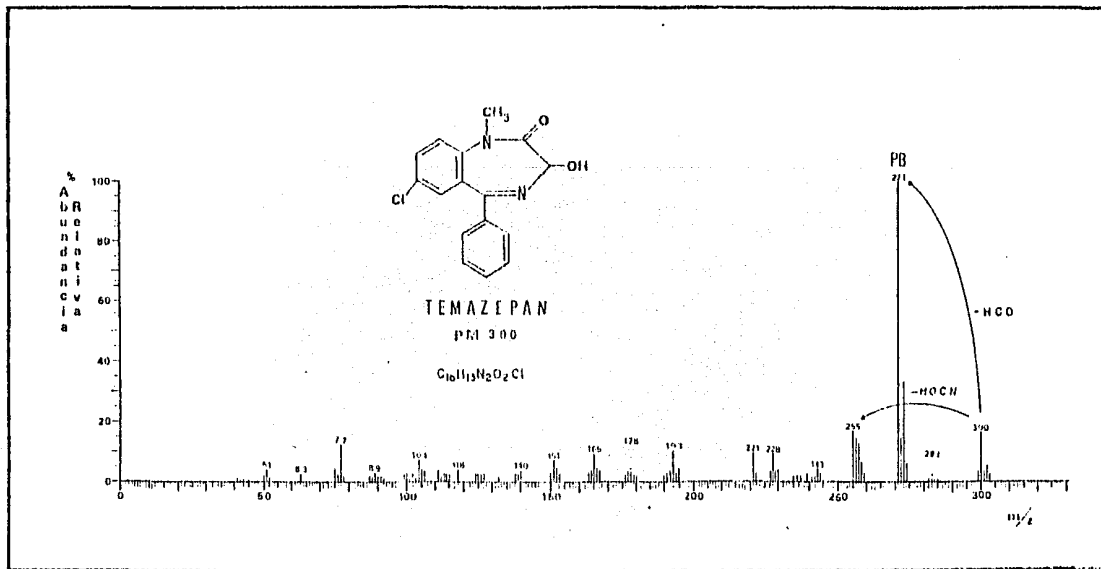


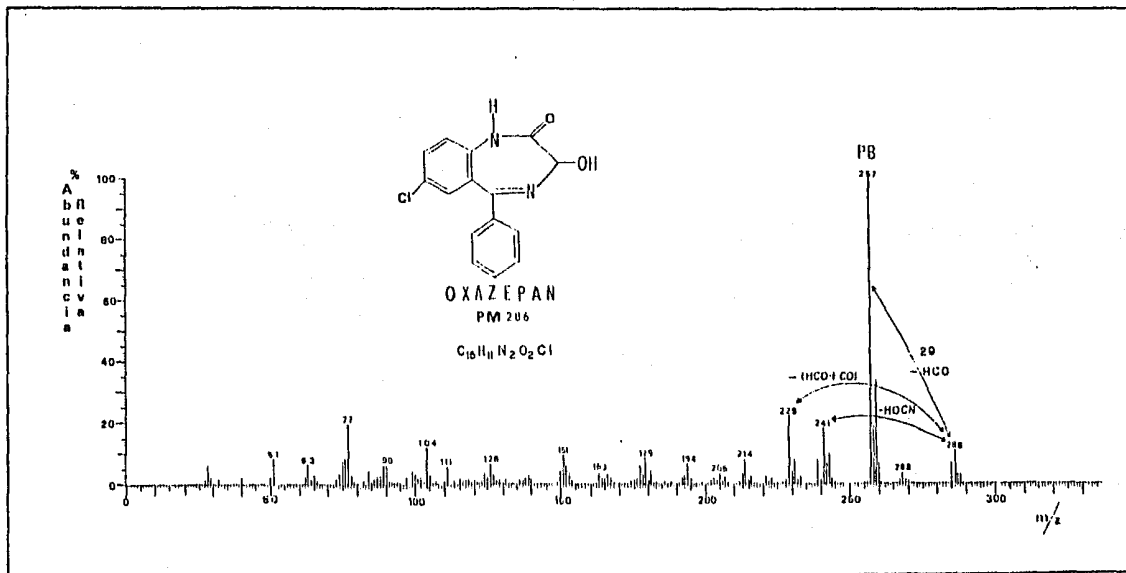
Espectro E.M. - 7

- 117 -

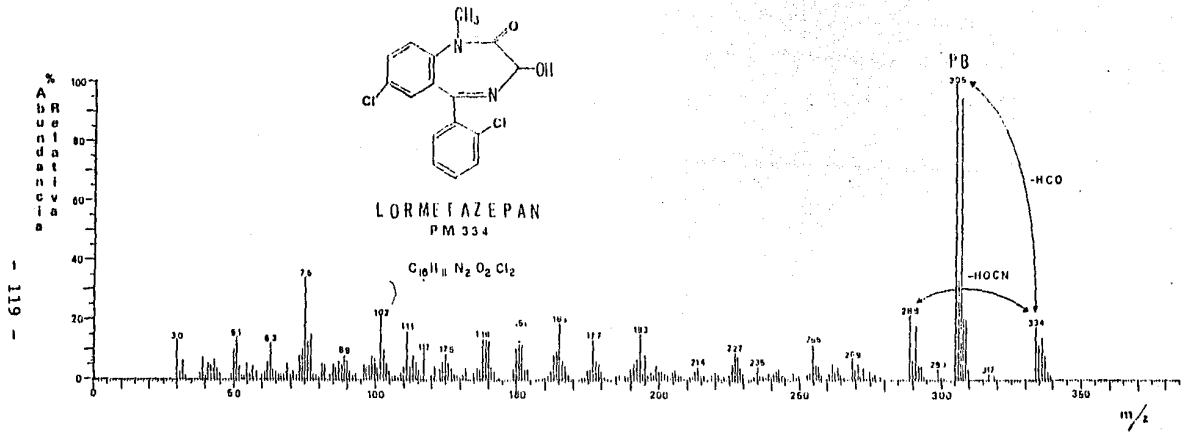


Espectro E.M. - 8

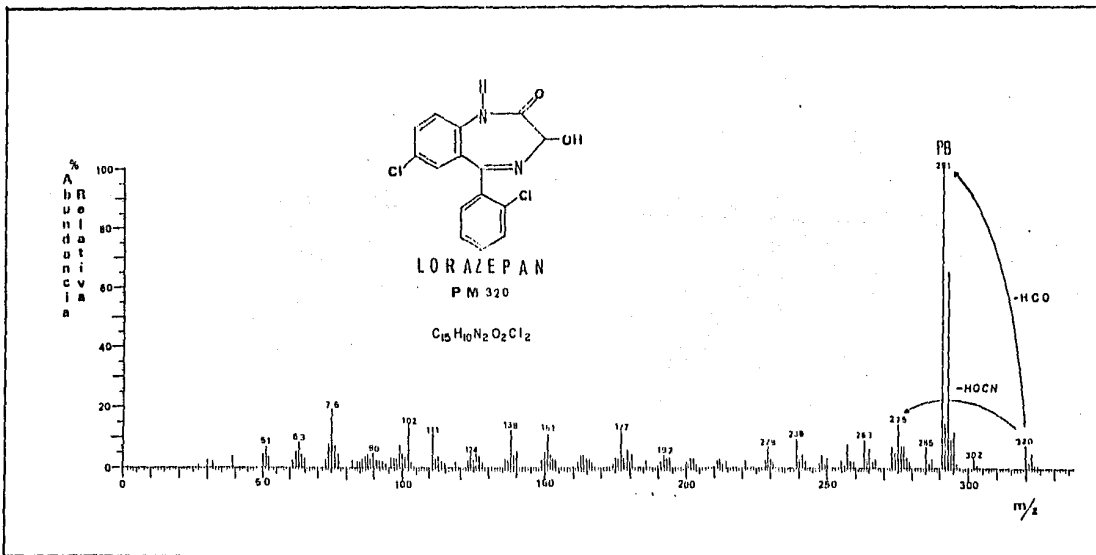




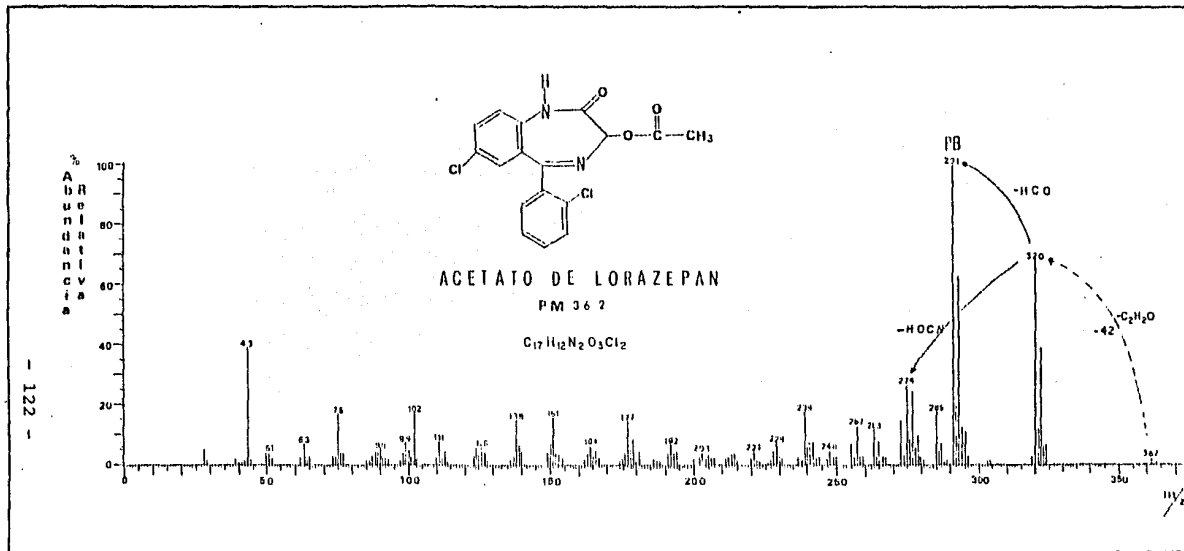
Espectro E.M. - 11



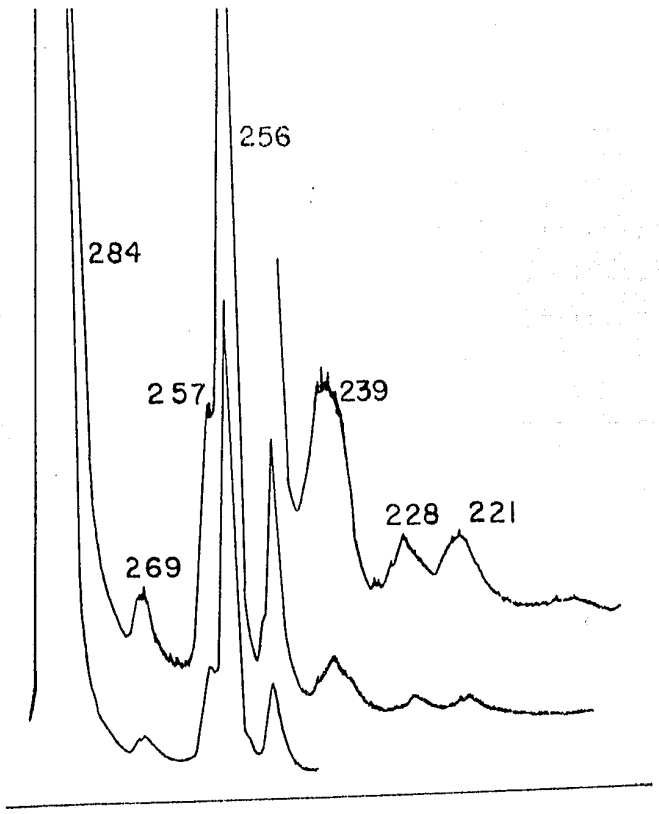
- 121 -



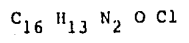
Espectro E.M. - 12



- 123 -

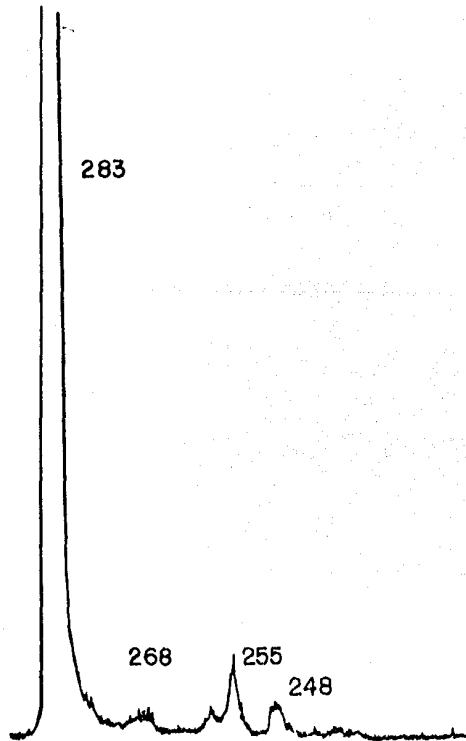


DIAZEPAN (284)



Espectro DADI - a

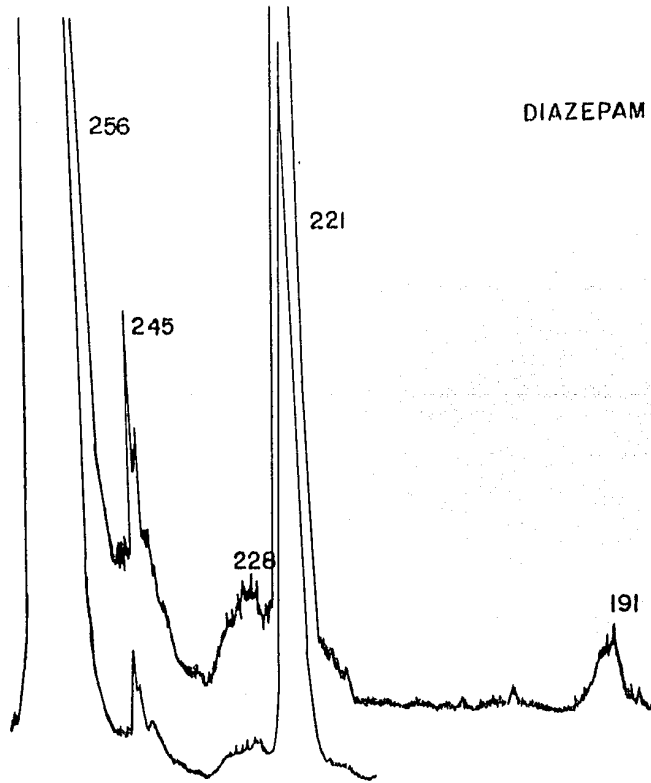
- 124 -



DIAZEPAM (M-I)

Espectro DADI - b

DIAZEPAM (M-28)



- 125 -

Espectro DADI - c

IX.- BIBLIOGRAFIAS.

- 1.- Auwers, K. and Von Meyenburg, F., Chem. Ber. 24, -
2370 (1891).
- 2.- Meisenheimer, J. and Diedrich, A., Chem, Ber., 57, -
1715 (1924). Von Auwers, K., 57, 1723 (1924).
- 3.- Sternbach, L. and Kaiser, S., J. Am. Chem. Soc., -
82, 475 (1960).
- 4.- Sternbach, L. and Reeder, E., J. Org. Chem., 26, -
1111 (1961).
- 5.- Randall, L.O., Dis. Nerv. Syst., Suppl.: 7, 22, -
Sect. 2 (july-1961); Randall, L.O. and Shallek, W.:
J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 163 (1960).
- 6.- Sternbach, L. and Randall, L.O., CNC Drugs, Symp., -
Hyderabad, India 53 (1966).
- 7.- Blair, T. and Webb, G.A., J. Med. Chem., 20, 1206 -
(1977).
- 8.- Sternbach, L. and Randall, L.O., "Medicinal Research
Series", Vol. 2, A. Burger, Ed., Marcel Dekker, New
York, N.Y., 1968 pp237.
- 9.- Fryer, R.I. and Schmidt, R.A., J. Pharm. Sci. 53, -
264 (1964).
- 10.- Schwartz, M.A. Koechlin, B.A. and Postma, E., -
J. Pharmacol. Exp. Ther. 149, 423 (1965).
- 11.- Woo, G.K. Kollie, S.J. and Schwartz, M.A., J. Pharma
col. Exp. Ther. 149, 783 (1965).
- 12.- Sternbach, L., J. Med. Chem. 22, 1 (1979)
- 13.- Cmerman, A. and Camerman, N., J. Am. Chem. Soc. 94,

268 (1972).

- 14.- Linscheid, P. and Lehn, J.M., Bulletin de la Société Chimique de France, 3, 992 (1967).
- 15.- Noggle, F.T. and Clark, C.R., J. Assoc. Off. Chem., 52, 799 (1979).
- 16.- Osamu, O. and Tomoyuk, T., Kagaku Keisatsu Kenkyusho Hokoku, Hokagaku Hen., 36(2), 98 (1983).
- 17.- Sarrazin, M. and Bourdeau-Ponier, M., J. Org. Magn. Reson., 7, 89 (1975).
- 18.- Romeo, G. and Aversa, M.C., Org. Magn. Reson., 12, - 593 (1979).
- 19.- Benz, W. and Vane, F.M., Org. Mass. Spectrom., 14, - 154 (1979).
- 20.- Silverstein, R.M. and Basller, G.C., Identificación Espectrométrica de compuestos Orgánicos, Ed. Diana- 1^a ed. (1980).
- 21.- Nakanishi, K., Infrared Absorption Spectroscopy. Ed. Holden-Day, San Francisco (1962).
- 22.- Bellamy, L.J.; The Infrared Spectra of Complex Molecules, Ed. Chapman and Hall, 3th ed. (1975).
- 23.- Norman B. and Lawrence H.; Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy. Ed. Academic Press (1964).
- 24.- Sadtler Research Laboratories, Inc, Colección: The Sadtler Standard Spectra Copyright (1976 y 1981).
- 25.- Purcell, E.M. and Torrey, H.C.; Phys. Rev., 69, 37 - (1946).
- 26.- Bloch, F. and Hansen, W.W.; Phys. Rev 69, 127 (1946)

- 27.- Tiralti, M.C. and Brunelli, C.; *Boll. Chem. Farm.*, -
121(2), 80 (1982).
- 28.- Bible, H. and Searle G.D.; *Interpretation of NMR -
Spectra an Empirical Approach.*, Ed. Plenum Press, -
1^a ed. (1965).
- 29.- Abraham, R.J.; *The Analysis of High Resolution NMR -
Spectra*, Ed. Elsevier Publishing Company, 1^aed. (1971)
- 30.- *Catalogos Varian: High Resolution NMR Spectra Cata -
log.* Varan Analytical Instrument Division Copyright-
Varian Associates (1962).
- 31.- Robert T. Conley; *Espetroscopia Infrarroja*, Ed. Alham
bra, versión en español, Calderón Martínez J. y Aven
draño Ruiz R. Impreso en España, 1^a ed. (1979).
- 32.- *Aplications of Mass Spectrometry to Organic Chemis -
try*, Ed. Academic Press London and New York (1966).
- 33.- Haran, R. and Tuchagués, J.P.; *J. Heterocy. Chem.*, -
17, 1483 (1980).
- 34.- Cockerill, A.F.; *Chem. Rev.*, 73, 553 (1973).
- 35.- Lenkiski, R.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 40 (1976).
- 36.- Breaney, B. and Dobson, B.A.; *J. Chem. Soc. Chem. -
Commun.*, 18, 791 (1972).
- 37.- Casaux, L. Vidal, C. and Padeloup, M., *Org. Magn. -
Nucl.* 21, 190 (1983).
- 38.- *Seibl. J. Espetrometria de Masas*. Ed. Alhambra. 1^a-
ed. en español. 1973.
- 39.- Sadeé, W., *J. Med. Chem.*, 13, (3), 475 (1970).
- 40.- Jauregui, J. F., *Proceso de la Inversión de la Geome*

tría de un Espectrómetro de masas Comercial y sus -
Aplicaciones Analíticas. XII Congreso Nacional de -
Química Pura y Aplicada, Toluca Méx. (1977).

41.- Stenhager, E. Abrahamsson, S. Mc. Lafferty, F.W., -
Atlas of Mass Spectral Data. vol. I, 264, Ed. Inter-
science Publishers 1^a ed. 1969.

42.- Vane, F.M. AND Benz, W., Org. Mass Spectrometry, 14-
(5), 233 (1979).