

18
2 Ejerc



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "CUAUTITLAN"

"Síntesis y Espectrometría de Masas de: 2-(o-R₂-anilina)-7-(p-R₁-fenil)-8-metoxi- 4,5-benzo-3-aza-2-nonem y sus derivados"

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



T E S I S

Que para obtener el título PROFESIONALES Y DE GRADO

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

RAMIRO MANUEL HERNANDEZ SILVA



V N A M

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

I. INTRODUCCION

II. PARTE TEORICA

III. PARTE EXPERIMENTAL

A) OBTENCIÓN DE COMPUESTOS

B) ANÁLISIS

IV. DISCUSION DE ESPECTROS Y RESULTADOS

V. CONCLUSIONES

VI. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

La espectrometría de masas es un método de análisis que consiste en la separación y medida de los iones producidos en una molécula neutra al ser ionizada. El método se basa en el comportamiento que los iones presentan con relación a su masa, puesto que pueden ser acelerados y desviados por medio de campos eléctricos y magnéticos de una manera rápida y precisa, de tal manera que al llegar a un colector se mide la masa exacta de los fragmentos característicos de la molécula estudiada, permitiendo obtener el espectro de masas característico.

A través del tiempo y desde que J. J. Thompson en (1913)¹ dió los principios en los que se fundamenta la espectrometría de masas, han ocurrido logros de magnitud insospechable, tanto de innovación en el instrumento con técnicas cada vez más sofisticadas, como nuevas aplicaciones dentro de la química y ciencias afines.

Los primeros instrumentos de precisión fueron construidos por J. Dempster² en 1918 y por T. W. Aston³ en 1919, para medir la abundancia relativa de algunos isótopos. El espectrógrafo de Aston fue particularmente útil para la medida exacta de las masas, porque los iones fueron enfocados hacia un plano ocupado por una placa fotográfica. El instrumento de Dempster permitió tomar medidas más exactas

de las abundancias relativas y posteriormente, al ser mejorados ambos diseños fue posible construir aparatos en las que ambas características se unieran.

El proceso que se sigue en un espectrómetro de masas es el siguiente :

Se introduce una sustancia orgánica en estado gaseoso a la cámara de ionización a una temperatura de 200-215 °C, en donde se bombardea con un haz de electrones producido por un filamento incandescente de renio o Wolfranio cuya energía es de 70-75 eV (energía suficiente para ionizar cualquier sustancia orgánica), produciéndose fragmentos positivos (99%), negativos y neutros (1%), a una presión en el sistema de 10^{-6} mmHg como máximo para evitar colisiones en los fragmentos formados con gases componentes del aire; los iones producidos son acelerados en un campo eléctrico de alto potencial de aceleración y enfocados hacia un campo magnético donde son ionizados y separados por sus distintas relaciones de m/z; inmediatamente pasan a un colector generando una señal cuya intensidad es proporcional a la cantidad de iones que llegan. El registro de las señales constituye el Espectro de Masas ($m/z = \text{masa/carga}$).

La introducción de la muestra depende de las propiedades de las sustancias y se clasifican en :

Sistema de Introducción Directa. Se introduce la muestra directamente en la cámara de ionización ya que los compuestos que se introducen son de punto de vaporiza-

ción alto y de posible descomposición térmica o se encuentran en una cantidad muy pequeña.

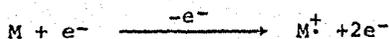
Sistema de Introducción Normal. Las muestras en estado gaseoso, líquido y sólido de bajo punto de vaporización y sin sufrir descomposición térmica son introducidos en un depósito de reserva del cual fluye a través de un pequeño orificio a la cámara de ionización.

Sistema de Introducción por Cromatografía de Gases. Cuando la muestra analizada es una mezcla compleja lo conveniente es separarla por cromatografía de gases e identificarla por espectrometría de masas.

CONCEPTOS DE ESPECTROMETRIA DE MASAS EN QUIMICA ORGANICA ⁴

1. El Espectro de Masas. Es una gráfica de abundancia relativa contra valores de masa-carga (m/z) que resulta de la introducción de una muestra al espectrómetro de masas.

2. Ion Molecular. Una molécula por impacto electrónico pierde un electrón, formándose un ion, denominado ion molecular o ion principal, de acuerdo a la siguiente expresión:



El ion molecular en el espectro de masas, co-

responde al peso molecular y es el precursor de todos los demás iones registrados en el espectro y requiere la energía mínima para su formación.

Algunos compuestos presentan espectros en los que la intensidad del ion molecular es muy pequeña y en algunos casos no es detectable.

3. Pico Base. Se llama así al fragmento cuya abundancia relativa en el espectro es la mayor y arbitrariamente se le ha dado el valor de 100% y está considerado como el más estable con respecto a los demás iones formados.

4. Picos Metaestables. El ion de masas M_1^+ , formado por impacto electrónico, es acelerado, deflectado y graficado de acuerdo a su número de masa expresado por:

$$n = \frac{M_1}{z^-} \quad n = \text{No. de masa} \quad M_1 = \text{Masa}$$

$$z = \text{Voltaje}$$

Este ion puede fragmentarse antes de ser acelerado para dar otro fragmento M_2^+ el cual es graficado de acuerdo con su número de masa; perdiéndose un fragmento neutro del ion inicial:

$$n = \frac{M_2^+}{z^-}$$

Pero si M_2^+ se fragmenta durante el vuelo, una fracción de la energía cinética de los fragmentos M_2^+ formado durante el vuelo será diferente, por lo cual el ion

M^* formado durante el vuelo será graficado en una posición que corresponde a iones de peso más bajo, puesto que sufren una mayor desviación. El pico graficado se llama Pico Metaestable y podemos calcular su posición por la fórmula:

$$M^* = \frac{(M_2)^2}{M_1}$$

Y su valor teórico respecto al valor experimental debe de tener una aproximación de ± 0.2 unidades de masa. La aplicación más común es para probar que los iones pertenecen al espectro de masas de un componente si una mezcla está siendo analizada.

También, si se propone un mecanismo de fragmentación para una determinada estructura, ésta puede confirmarse por la presencia de los Picos Metaestables en el correspondiente Espectro de Masas.

5. Potencial de Ionización. Se define como la energía mínima requerida para remover un electrón de una molécula y así formar el ion molecular. Si la energía transferida por impacto electrónico excede al potencial de ionización da lugar a la formación de otros iones.

6. Patrón de Fragmentación. El patrón de fragmentación de un compuesto orgánico analizado es la presentación de todos los fragmentos y sus posibles rutas de fragmentación, por medio del cual se podrá hacer la interpretación de un compuesto semejante.

7. Contribución isotópica. Todos los elementos que aportan sus formas isotópicas en un espectro de masas se observan como pequeños picos después del ion molecular y se reportan como $(M^+ + 1)$, $(M^+ + 2)$, $(M^+ + 4)$, etc., dependiendo del tipo de isótopo y del número de éstos que se encuentran formando parte en la molécula orgánica.

8. Marcado isotópico. La sustitución de un átomo por sus isótopos en una posición en particular en una molécula orgánica, dará como resultado una ganancia en la masa del fragmento que contiene el átomo isotópico.

REGLAS GENERALES DE FRAGMENTACION

Las siguientes reglas fueron establecidas por medio de la experimentación en los Espectros de Masas.⁵

Estas bases son fundamentales para la interpretación de espectros, entre las principales reglas se tienen:

1. La abundancia relativa del ion molecular disminuye a medida que aumentan las ramificaciones en la molécula.

2. La abundancia relativa del ion molecular disminuye a medida que aumenta el peso molecular de los compuestos en una serie homóloga.

3. En un compuesto ramificado la ruptura más probable para dar lugar al pico base es en la ligadura adyacente al carbono ramificado y no en uno alejado de éste.

4. Las dobles ligaduras, estructuras cíclicas, especialmente aromáticas y heteroaromáticas estabilizan al ion molecular aumentando su abundancia relativa.

5. Las dobles ligaduras favorecen la ruptura alílica debido a la formación de un ion estabilizado por resonancia.

6. Los anillos saturados tienden a fragmentarse en la ligadura de la cadena lateral, quedando el anillo cargado positivamente para dar lugar al pico base.

7. La ruptura de los compuestos aromáticos alquil sustituidos será en la ligadura β al anillo dando como pico base el ion tropilium siempre que la ligadura γ al anillo no sea de mayor o de igual energía de union que la doble ligadura del anillo aromático.

8. En los heteroátomos la ligadura β frecuentemente se fragmenta dejando la carga en el fragmento que contiene el heteroátomo siendo éste el pico base.

9. Tomando en cuenta las reglas ya descritas, cuando se tengan dos o más sustituyentes en la posición α fragmentarse, la pérdida del sustituyente de mayor peso dará lugar a la formación del Pico Base.

REGLA DEL NITROGENO

La regla del nitrógeno es aplicada a compuestos que tienen C,H,O,N,S, y halógenos; su aplicación es:⁶

I. Cuando se tiene un ión molecular de masa impar el compuesto orgánico posee un número impar de nitrógenos, además los fragmentos que aparecen en el espectro como cationes serán de masa par y los fragmentos que aparecen como radicales iónicos serán de masa impar.

II. Si la masa del ion molecular es par se dice que hay presencia de nitrógenos par o carece de ellos y en éste los fragmentos que aparezcan como cationes serán impares y los fragmentos que existan como radicales iónicos serán de masa par.

La Espectrometría de Masas también participa de los grandes avances técnicos. La combinación cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas (CG-EM) representa un gran adelanto instrumental para la Química Orgánica, siendo posible la determinación de espectros de alta resolución de productos naturales directamente de una columna de cromatografía gas-líquido con unos pocos miligramos de muestra.⁷ El espectrómetro de masas es tan sensitivo que puede detectar 10^{-10} moles de efluente de una columna capilar^{8,9} y si a esta se le integra un computador resulta inmejorable técnica para determinar estructuras moleculares y análisis cualitativo y cuantitativo de componentes de mezclas simples o complejas.¹⁰

Las aplicaciones modernas de gran interés de la Espectrometría de Masas en todas sus variantes abarcan singulares campos de investigación :

Su aplicación en investigaciones biomédicas es cada vez más importante, haciendo posible la detección "in vivo" de la conversión metabólica de inhibidores de neurotransmisores del sistema nervioso central, como es el caso de la 2-pirrolidinona a ácido γ -amino butírico en el cerebro de ratas.¹¹

También existen análisis de masas exactas de fragmentos de DNA.¹² Recientemente se implemento una metodología utilizando isótopos estables y CG-EM para estudios farmacocinéticos de fenobarbital en pacientes epilépticos.¹³

Dentro de las investigaciones agrícolas existen estudios sobre identificación de metabolitos de pesticidas, utilizando Desorción de Campo-Espectrometría de Masas (DC-EM) determinando la contaminación de la tierra cultivable.¹⁴ También en el área de la contaminación ambiental se han identificado varios componentes del smog, como son los compuestos carbono halogenados, empleando CG-EM.¹⁵

La Geología la utiliza en el cuanteco de isótopos para determinar y verificar la edad de diversos minerales.¹⁶

La Química Ambiental la ha utilizado para estudiar la composición de diversos estratos atmosféricos, incluyendo sustancias naturales y contaminantes producidos por el hombre¹⁷ y ha establecido que compuestos se encuentran presentes en el aire de submarinos y cápsulas espaciales,^{18, 19} además de haber analizado aguas, suelos y resi-

duos de tipo vegetal, animal y microbiano.²⁰

Para la Cosmoquímica, la Espectrometría de Masas ha resultado ser una herramienta efectiva en estudios para determinar los procesos evolutivos químicos fundamentales; algunos componentes de los meteoritos que han caído a la tierra²¹ y los efectos del viento solar sobre cristales lunares.²²

La Espectrometría de Masas también ha servido a la Farmacología para detectar, cuantificar y realizar estudios metabólicos de diversos fármacos.^{23,24} Se ha llegado a cuantificar niveles bajos de drogas psicotrópicas tales como anfetaminas (10^{-7} a 10^{-9} g/ml) en pequeños volúmenes de plasma después de la administración en humanos empleando de la técnica CG-EM.²⁵

La Neurobiología se ha servido del auxilio de las diversas técnicas de la Espectrometría de Masas en la identificación y determinación de metabolitos y neurotransmisores;²⁶ la Química Clínica, en gran variedad de trabajos como identificación de estructuras de compuestos fisiológicos,^{27,28} investigación de agentes mutagénicos,²⁹ caracterización de desórdenes metabólicos humanos mediante el análisis de fluidos corporales,³⁰ detección prenatal de anomalías bioquímicas, por análisis del líquido amniótico³¹ y en estudios de fisiología pulmonar³² y metabolitos corporales,³³ por mencionar unos cuantos.

En la Química Orgánica ha ayudado en la diferenciación de alcoholes isómeros de tipo primario, secundario y

terciario;³⁴ en la identificación de hidrocarburos bicíclicos y tricíclicos en fracciones saturadas de petróleo crudo. Así también en Química Orgánica se tiene infinidad de compuestos identificados por espectrometría de masas, para ser estudiados en cualquier parte que se requiera.

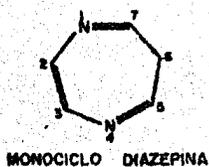
De este modo, la Espectrometría de Masas ha contribuido a la comprensión de un gran número de fenómenos naturales e inducidos por el hombre y es de esperarse que su aportación a la ciencia crezca aún más en los años venideros.

II. PARTE TEORICA

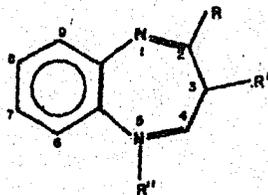
Un gran número de compuestos heterocíclicos, obtenidos por síntesis en el laboratorio, poseen propiedades quimioterapéuticas.

Las Benzodiazepinas³⁵ poseen propiedades que disminuyen la actividad neural, son compuestos heterocíclicos con un núcleo benzénico fusionado a un anillo de siete miembros conteniendo dos átomos de nitrógeno.

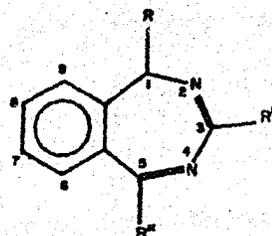
El anillo benzodiazepínico esta básicamente representado por las siguientes cinco fórmulas :



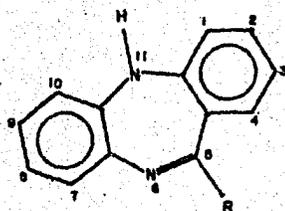
I



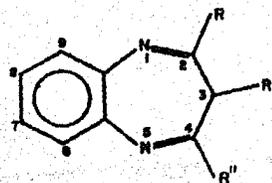
II



III



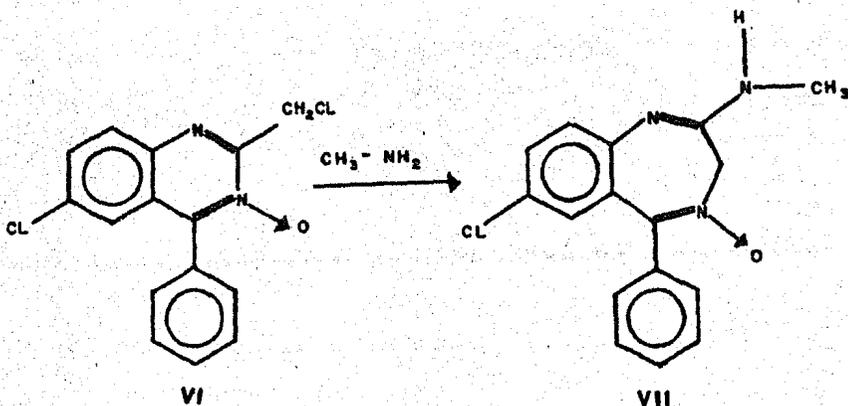
IV



V

La investigación sobre un grupo de derivados de las 1,4-benzodiazepinas con actividad en el sistema nervioso central empieza a mediados del año 1950, cuando los tranquilizantes, una nueva clase de agentes terapéuticos, demostraron poseer un considerable valor clínico, de tal forma que los laboratorios Roche decidieron iniciar un programa dirigido a la síntesis de productos de este tipo.

Uno de los iniciadores de esta época fue Leo H. Sternbach³⁶ quien después de muchos compuestos sintetizados logró obtener en 1957 un producto con gran actividad biológica, al tratar el derivado N-oxi-Quinazolina (VI), con metil amina para obtener el derivado 1,4-Benzodiazepínico (VII).



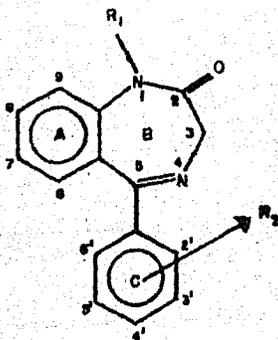
Las propiedades aparentes que este derivado benzodiazepínico poseía como un gran tranquilizante, fueron comprobados cuando en un corto tiempo cientos de pacientes fueron tratados positivamente con este compuesto.

Y así el compuesto 7-cloro-2 [metil-amino] -5-

fenil-3H-1,4-benzodiazepín-4-óxido [VII] salió al mercado bajo el nombre comercial de Librium en 1960.

Posteriormente se comprobó que las únicas características comunes a todos los compuestos biológicamente activos era el anillo de la 1,4-benzodiazepina teniendo el cloro en posición 7 y un grupo fenilo en posición 5.

Sustituyentes en los anillos B y C tienen efectos adicionales, lo cual se resume en lo siguiente :



ANILLO A

Posición 7. Generalmente aumenta la actividad cuando poseé grupos electroatrayentes como $-NO_2$, $-CF_3$ y decrece por grupos electrorepulsores tales como CH_3- y $-OCH_3$; y decrece para los sustituyentes en las posiciones diferentes de 7 en el anillo A.

ANILLO B

Aumenta su actividad por un grupo metilo en

posición 1, y decrece con el tamaño del sustituyente; así derivados con terbutilo son inactivos.

ANILLO C

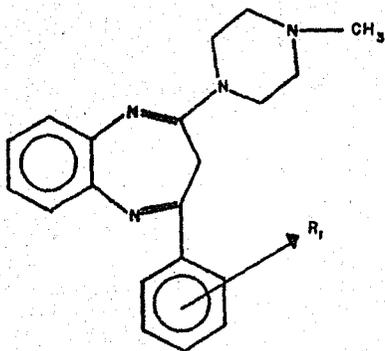
Aumenta la actividad con halógenos en posición 2' (ejem. Cl y F) y decrece con sustituyentes en la posición 4'.

La investigación de la serie de las benzodiazepinas ha estado muy activa, se continúa modificando su estructura básica; y es de esperarse que ésta continúe por años para proporcionar productos que tengan un espectro de aplicación limitada tales como: relajantes musculares, anti-convulsivos, causando leve sedación, ansiolíticos o compuestos con pronunciadas propiedades antidepressivas.

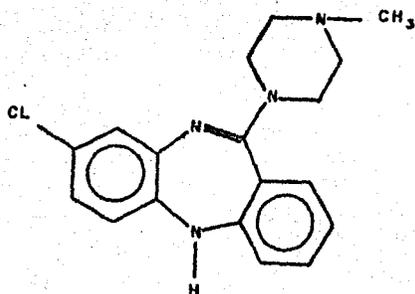
Una evidencia que demuestra el gran interés de investigación en el campo de las benzodiazepinas es que en los últimos 5 años más de 1600 patentes originales aparecieron publicadas sobre 12000 trabajos concernientes con la química, farmacología y aspectos clínicos de este tipo de productos.

En trabajos recientemente publicados³⁷, se comprobó que estructuras semejantes a la clozapina (VIII), presentan gran actividad neuroléptica³⁸. De éstas podemos citar a la 2-[4-metil-piperazino]-3H-4 aril-[sustituido]-1,5-benzodiazepina (IX), la cual presenta también, aunque en menor proporción, la misma actividad. Este tipo de drogas psicotrópicas presentan muy disminuidos sus efectos co-

laterales.



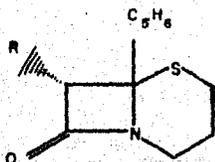
VIII



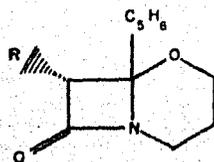
IX

No obstante la gran cantidad de trabajos de síntesis sobre derivados de diazepinas, existen muy pocos estudios de Espectrometría de Masas sobre este tipo de compuestos, con excepción de algunos estudios de fragmentación de derivados de 5-fenil-1,4-benzodiazepín-2-tionas,^{39,40} así como en algunas [R-fenil]-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepín-2-tionas.⁴¹

Desde la presentación de antibióticos de amplio espectro de actividad antibacteriana, como las Cepamas (X) y Oxacepamas (XI), han sido reportadas en la literatura, un intenso estudio de síntesis.⁴²



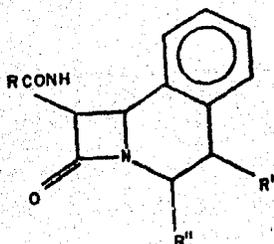
X



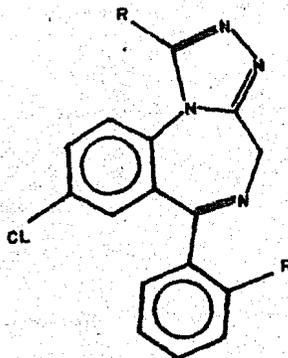
XI

Así mismo la búsqueda de compuestos con estructuras análogas a la de las cefalosporinas y penicilinas con actividad biológica específica y por lo tanto con posibles aplicaciones terapéuticas ha sido intensa⁷.

Recientemente se ha reportado la síntesis de compuestos del tipo (XII)⁴³, los que han mostrado poseer actividad antibacteriana. Por otra parte los compuestos que tienen en su estructura un anillo de 1,5 benzodiazepina puede exhibir un amplio espectro de actividades biológicas. Así los compuestos de fórmula general (XIII)⁴⁴ son hipnóticos.



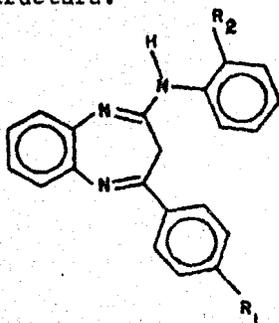
XII



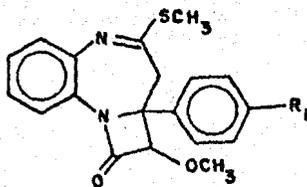
XIII

También se ha informado de la síntesis de compuestos del tipo (XIV)⁴⁵ y (XV)⁴⁶ y el análisis de su comportamiento bajo impacto electrónico. Los compuestos de tipo (XV) presentan una β -lactama en su estructura la cual le puede proporcionar su posible actividad biológica de igual manera que en la β -cefalosporina que posee una β -lactama

en su estructura.



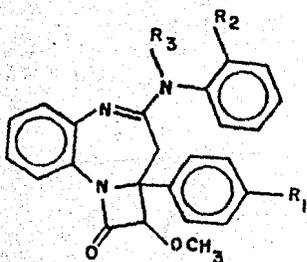
XIV



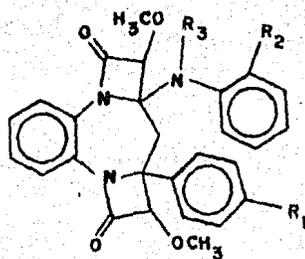
XV

Por lo antes mencionado nos pareció de gran interés sintetizar compuestos en los cuales se combinaran ambas funcionalidades: una β -lactama y una benzodiazepina.

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo la síntesis y estudio por Espectrometría de Masas de los compuestos de fórmula general XVI y XVII.



XVI



XVII

DONDE :

$R_1 = H, Br, Cl, CH_3$

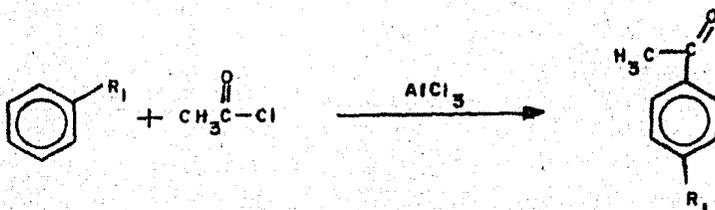
$R_2 = H, Br, Cl, OMe, CH_3$

$R_3 = H, [O=C-CH_2-OCH_3]$

III. PARTE EXPERIMENTAL

A) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS

1. Obtención de Acetofenonas.



En un matraz de 2 bocas se colocaron 0.025 moles del correspondiente derivado sustituido del benceno, se agregaron 10 ml de disulfuro de carbono; y con agitación magnética se agregaron 0.056 moles de tricloruro de aluminio en una de las bocas se colocó un refrigerante en posición de reflujo y en la otra un embudo de goteo, se calienta ligeramente el matraz hasta aproximadamente 70°C y por el embudo de adición se agregaron lentamente 0.02 moles de cloruro de acetilo (aproximadamente durante una hora).

Al terminar de agregar el cloruro de acetilo se continúa el calentamiento con agitación durante una hora más, a una temperatura de 70-75°C.

2. Obtención del ter-amilato de sodio.



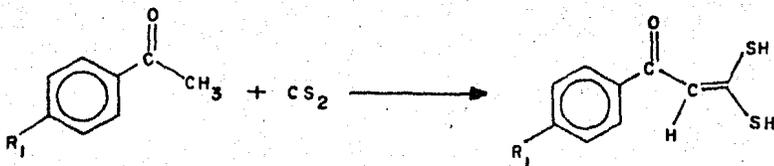
Se colocaron 150 ml de o-xileno (previamente seco) en un matraz de bola de dos bocas, perfectamente seco; se calienta a 130-140°C, colocando en una de las bocas el embudo de adición y en la otra el refrigerante de agua en posición de reflujo.

Cuando empezó a reflujar el o-xileno se le agregaron 0.1 moles de sodio metálico en pequeños trozos y se continuó el calentamiento hasta fusión total de sodio, formándose perlas; se adicionaron por el embudo 0.1 moles de alcohol ter-amílico gota a gota (15 a 20 min.).

Se continuó el reflujo hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno (aprox. 3 horas). Se dejó enfriar la reacción y se decantó.

El ter-amilato de sodio obtenido se utilizó inmediatamente en la obtención de los ácidos p-R₇benzoilditioacéticos.

3. Obtención de los compuestos p-R₁-Benzoil-ditioacéticos.



El ter-amilato de sodio, recientemente preparado; se colocó en un matraz de 2 bocas de tamaño adecuado, se colocó en baño de hielo y con agitación magnética; en una de las bocas se colocó una válvula de alivio o tubo desecador y en la otra un embudo de adición y se comenzaron a gotear 0.05 moles de p-R₁-acetofenona (15 a 20 min.). Por el mismo embudo de goteo se agregaron 6 ml de disulfuro de carbono y una cantidad suficiente de o-xileno (aprox. 200 ml) para que el medio esté totalmente en solución.

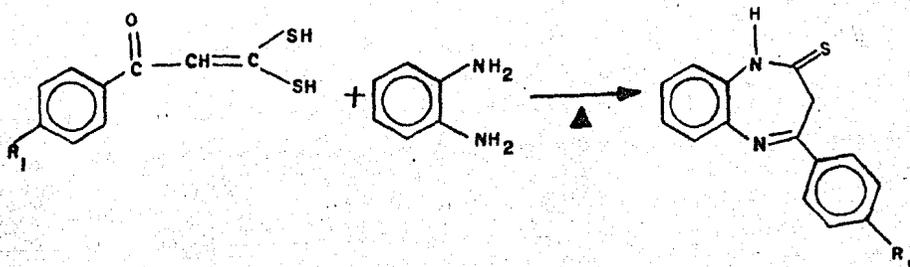
Al terminar de agregarse todo el o-xileno, se quitó el enfriamiento exterior y se continuó la agitación durante toda la noche (10-12 horas). El producto de reacción se vertió en un embudo de separación y se le agregaron de 100 a 200 ml de agua, haciéndose varias extracciones de fase acuosa.

Las fracciones acuosas se acidularon a un pH aproximado de 2 con ácido sulfúrico al 10% en agua; posteriormente se extrajo con porciones de 15 a 20 ml de éter el cual se secó con sulfato de sodio anhidro; se filtró y con-

centró a presión reducida,

Los cristales obtenidos corresponden al p-R₁-benzoilдитioacético respectivo. Con rendimientos aproximados del 45-55%.

4. Obtención de las 2,3-dihidro-4-(p-R₁-Fenil)-(1H)-1,5-benzodiazepín-2-tionas.



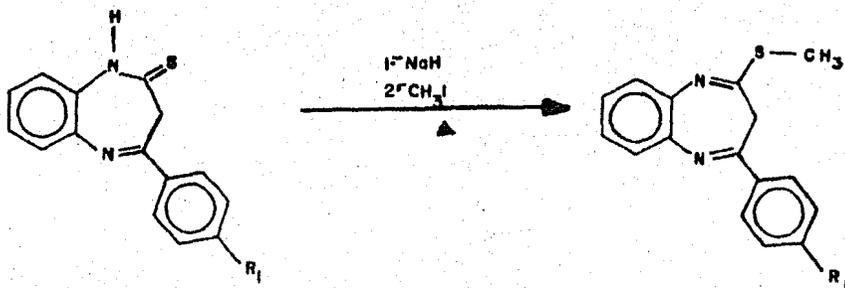
En un matraz de una boca se colocaron 0.024 moles del p-R₁-benzoilдитioacético respectivo y 0.024 moles de la o-fenilendiamina; después se agregaron 100 ml de o-xileno, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a una temperatura de 130-140°C y agitación magnética durante dos horas y media.

Terminada la reacción se dejó enfriar y se obtuvo un precipitado, el cual se filtró y lavó con hexano.

El precipitado obtenido es la 2,3-dihidro-4-(p-R₁-Fenil)-(1H)-1,5-benzodiazepín-2-tiona correspondiente.

Con rendimiento aproximado del 50-55%.

5. Obtención de las 2-tiometil-3H,4-(p-R₁-Fenil)-1,5-benzodiazepinas.



En un matraz de dos bocas (bién seco) se colocaron 0.005 moles de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona respectiva y 150 ml de o-xileno; en una de las bocas se colocó un refrigerante a reflujo y en la otra un embudo de adición, se calentó a reflujo y se agregaron 0.014 moles de hidruro de sodio poco a poco. Se continuó el reflujo por espacio de 1-2 horas, después de ese tiempo se agregaron por el embudo de adición 0.014 moles de yoduro de metilo con un poco de o-xileno (5-10 ml) gota a gota durante (10-15 min) y se continuó el reflujo durante toda la noche (10-12 horas).

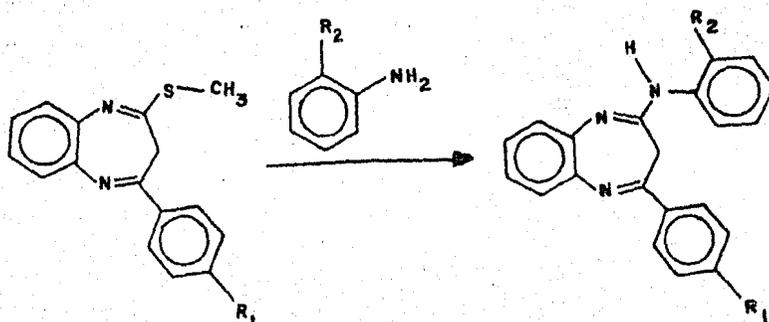
La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y con agitación.

Se obtuvo un aceite rojo que corresponde a la 2-tiometil-3H-4-(p-R₁-fenil)-1,5-benzodiazepina e inmediatamente se pasa a la siguiente reacción.

Con rendimiento aproximado del 80-90%.

6. Obtención de las 2-(o-R₂-Fenilamino)-3H-4-

(p-R₁-Fenil)-1,5-benzodiazepinas.



En un matraz de una boca se colocaron 0.037 moles de tio-metil-éter correspondiente, 0.047 moles de la correspondiente anilina y 150 ml de tolueno, provisto de un refrigerante a reflujo y con agitación mecánica, posteriormente se agregaron 0.1 a 0.4 ml de ácido acético y se continuó el reflujo durante toda la noche (10-12 horas).

La mezcla de reacción se lavó con agua (150-200 ml) y la porción orgánica se trató con una solución acuosa de ácido acético diluido al 10%.

Nuevamente la fase orgánica se trató con una solución al 10% de ácido clorhídrico, obteniéndose un precipitado, el cual se filtra y recristaliza de éter.

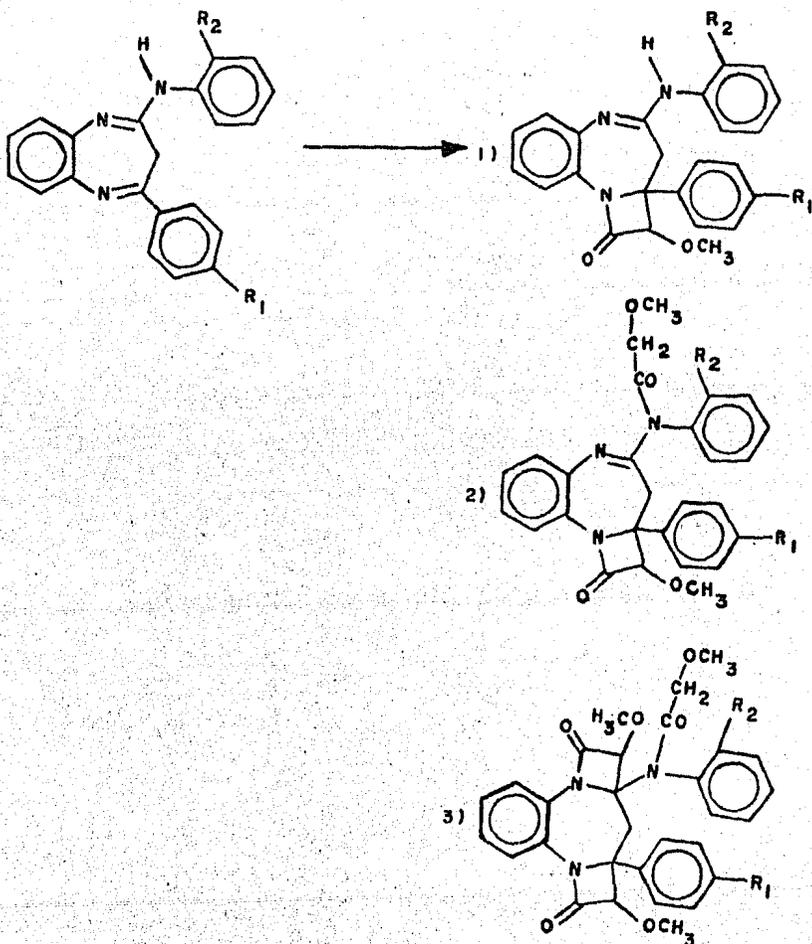
El producto obtenido era el 2-(o-R₂-fenilamino)-3H,4-(p-R₁-fenil)-1,5-benzodiazepina respectiva. Con rendimiento aproximado del 30-35%.

7. Obtención de los compuestos.

1) 2-(o-R₂-anilina)-7-(p-R₁-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem.

2) 2-[N-(metoxi aceto), o-R₂-anilina]-7-(p-R₁-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem.

3) 2-[N-(metoxi aceto), o-R₂-anilina]-7-(p-R₁-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza,2-3-β-(metoxi-lactama)-2-nonam.



En un matraz de dos bocas se colocaron 0.0027 moles de la 2-(o-R₂-fenilamino)-3H-4-(p-R₁-fenil)-1,5-benzodiazepina, se agregaron 100 ml de benceno (perfectamente seco); se calienta a reflujo, colocando en una de las bocas el embudo de adición y en la otra el refrigerante de agua.

Cuando empezó a reflujar el benceno, se le agregaron gota a gota (durante 10-15 min) por el embudo de adición 0.011 moles de cloruro de metoxiacético.

Se continuó el reflujo con agitación magnética durante 2 horas. Posteriormente por el embudo de adición se agregaron lentamente 0.011 moles de trietilamina (aproximadamente durante una hora).

Se continuó el reflujo con agitación magnética durante toda la noche (10-12 horas).

El producto se dejó enfriar y posteriormente se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó el disolvente quedando un líquido verde claro.

Los productos de reacción fueron separados por cromatografía preparativa, utilizando la mezcla de elución 70% de acetato de etilo y 30% de hexano, obteniéndose los productos (1,2,3).

El rendimiento es de 15-20%.

B) ANALISIS

Los compuestos obtenidos se analizaron en el espectrómetro de masas, Hewlett Packard 59854 A. Se utili-

zó el sistema de introducción directa con temperatura en la cámara de ionización de 195°C. El voltaje de ionización de 70 eV.

La cantidad de muestra utilizada fue de 1 mg aproximadamente.

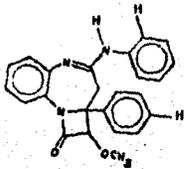
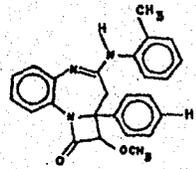
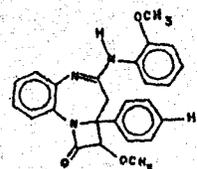
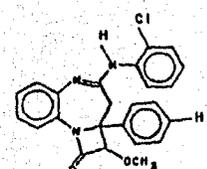
Los espectros de infrarrojo fueron determinados en espectrofotómetros Perkin Elmer, utilizándose la técnica de pastilla de KBr.

Los análisis de la técnica de resonancia magnética nuclear protónica se determinaron en un instrumento Varian modelo T-60.

Las dos últimas técnicas fueron utilizadas como complemento y apoyo en la determinación de pureza de cada compuesto estudiado.

T A B L A I

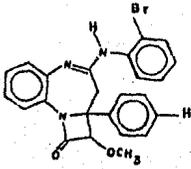
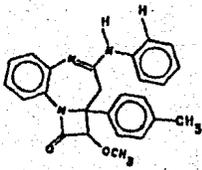
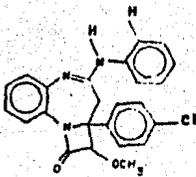
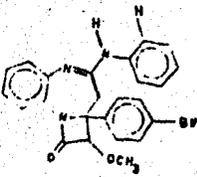
COMPUESTOS DE LA SERIE A

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
A-1	I	20	Aceite	
A-2	II	20	73	
A-3	III	20	88	
A-4	IV	15	Aceite	

continuación...

T A B L A I

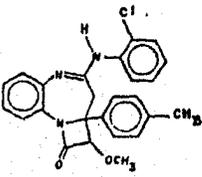
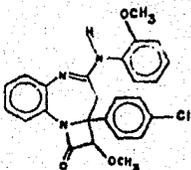
COMPUESTOS DE LA SERIE A

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
A-5	V	15	Aceite	
A-6	VI	15	Aceite	
A-7	VII	16	Aceite	
A-8	VIII	14	Aceite	

continuación...

T A B L A I

COMPUESTOS DE LA SERIE A

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
A-9	IX	14	106	
A-10	X	16	90	

T A B L A II

COMPUESTOS DE LA SERIE B

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
B-1	XI	10	Aceite	
B-2	XII	13	Aceite	
B-3	XIII	12	10	
B-4	XIV	12	62	

continuación...

T A B L A II

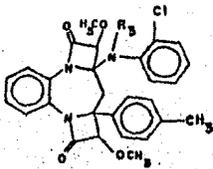
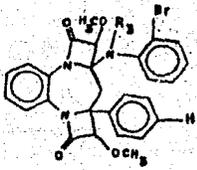
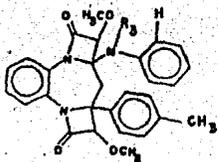
COMPUESTOS DE LA SERIE B

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
B-5	XV	12	Aceite	
B-6	XVI	10	88	
B-7	XVII	10	Aceite	
B-8	XVIII	10	Aceite	

continuación...

T A B L A II'

COMPUESTOS DE LA SERIE B

No. Comp.	No. Esp.	Rend. %	Pto. Fus. °C	Fórmula
B-9	XIX	10	Aceite	
B-10	XX	10	86	
B-11	XXI	12	220	

$R_3 = \text{O}=\underset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$

IV. DISCUSION DE ESPECTROS

SERIE A

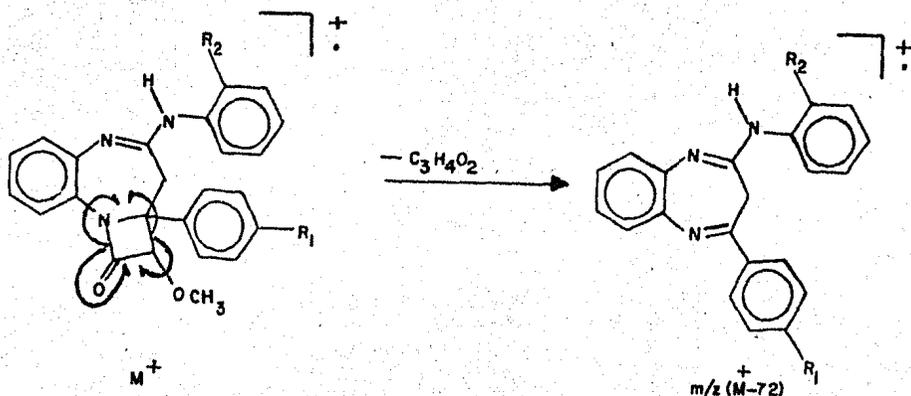
Todos los Espectros de Masas analizados presentan un mismo patrón de fragmentación, con diferencia en la abundancia relativa de los fragmentos, la cual es influenciada por los sustituyentes en los anillos aromáticos, por lo tanto la discusión de los mecanismos de fragmentación será en forma general para todos los compuestos sintetizados.

1. Ion Molecular

Los iones moleculares presentan diferentes abundancias relativas, estas diferencias se deben a la influencia de los grupos R_1 y R_2 . Puede apreciarse que el Ion Molecular disminuye considerablemente cuando el volumen del sustituyente R_1 aumenta de tamaño en comparación con R_2 ; cuando el volumen de R_1 y R_2 son semejantes, la abundancia relativa tiende a ser media.

2. Formación del Ion m/z (M^+-72)

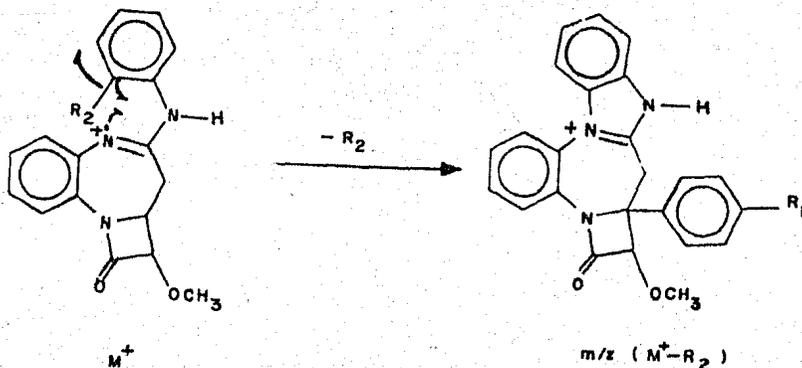
A partir del Ion Molecular se verifica la pérdida del anillo β -lactámico, llevándose a cabo un compartimiento de cargas entre el N_5 y C_4 formándose un doble enlace; regenerándose así el anillo benzodiazepínico obteniéndose el fragmento de m/z (M^+-72), al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 1.



ESQUEMA 1

3. Formación del Ion $m/z (M^+-R_2)$.

El Ion de $m/z (M^+-R_2)$ es de los de mayor abundancia relativa, se obtiene a partir del Ion Molecular, el cual sufre la pérdida del sustituyente R_2 , formándose un nuevo enlace entre el anillo aromático y el nitrógeno de la posición 1, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2.

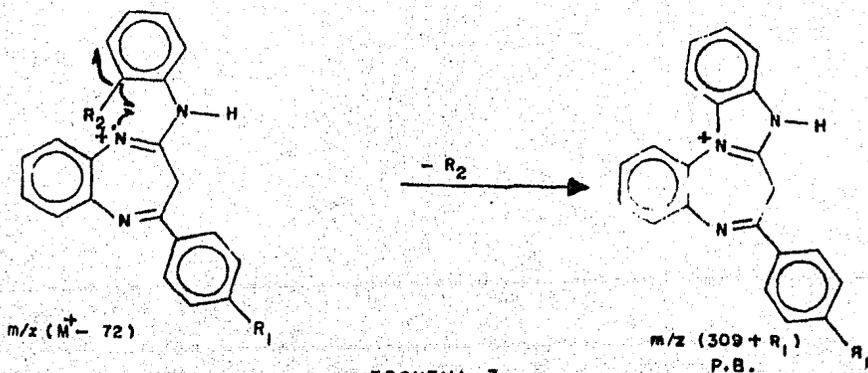


ESQUEMA 2

4. Formación del Pico Base

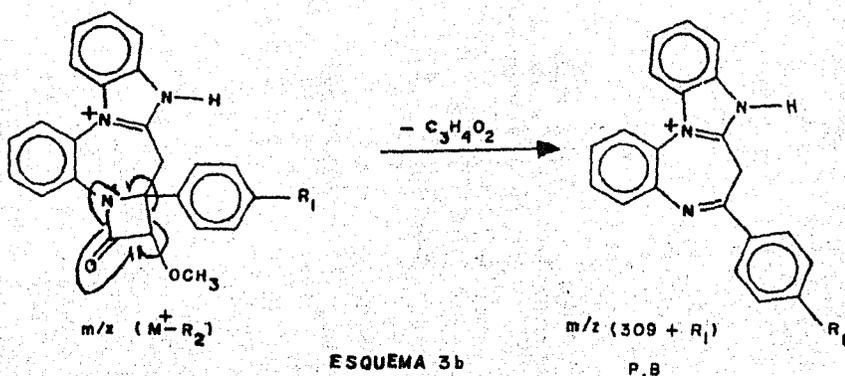
La formación del Pico Base para la serie analizada se origina a través de dos rutas principales.

a) A partir del fragmento de $m/z (M^+ - 72)$, el cual sufre la pérdida del sustituyente R_2 , uniéndose el N_1 con la posición orto del anillo aromático con respecto al grupo amino, obteniéndose así el Pico Base de $m/z (309 + R_1)$, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 3a.



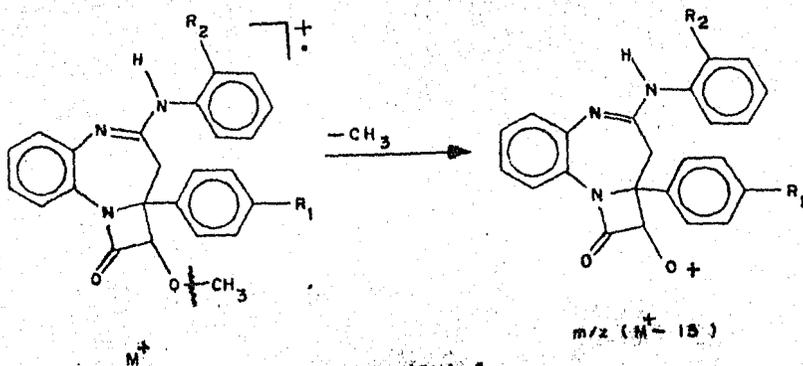
ESQUEMA 3a

b) A partir del fragmento de $m/z (M^+ - R_2)$, se verifica la pérdida del anillo lactámico ($-C_3H_4O_2$), formándose un doble enlace entre el N_5 y C_4 regenerándose así el anillo benzodiazepínico para dar el fragmento de $m/z (309 + R_1)$ pico base en los compuestos analizados, el mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo esta representado en el Esquema 3b.



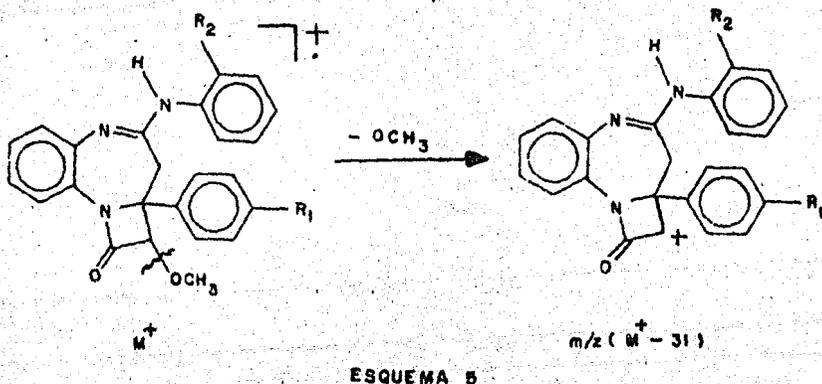
5. Formación del Ion de $m/z (M^+ - 15)$

A partir del Ion Molecular (M^+), se verifica la pérdida de metilo ($-CH_3$) del grupo metoxilo, obteniendo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4.



6. Formación del Ion de m/z ($M^+ - 31$)

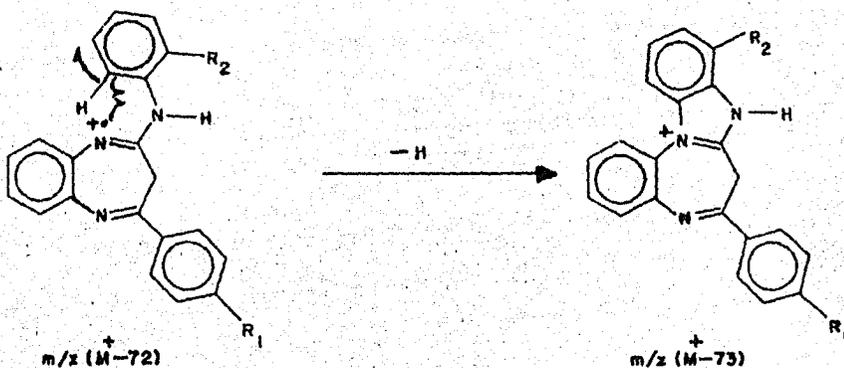
A partir del Ion Molecular se verifica la pérdida del grupo metoxilo ($-OCH_3$) unido al anillo β -lactámico, dando origen al fragmento de m/z ($M^+ - 31$), al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5.



7. Formación del Ion de m/z (M^+-73)

Para la formación de este fragmento se proponen los mecanismos de fragmentación:

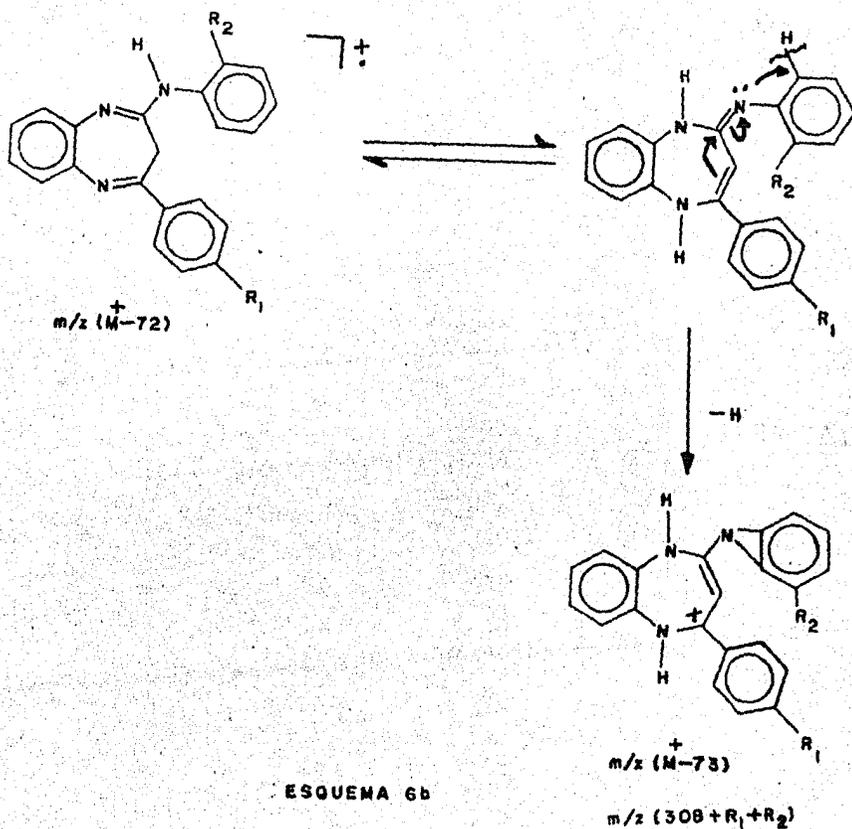
a) A partir del fragmento de m/z (M^+-72) se verifica la pérdida de un átomo de hidrógeno del anillo aromático orto a la posición del grupo amino dando origen al fragmento de m/z (M^+-73), en el Esquema 6a se propone el mecanismo de fragmentación, para la formación de este ion.



ESQUEMA 6a

b) El ion de m/z (M^+-73) también se puede obtener por un rearrreglo de las dobles ligaduras del anillo benzodiazepínico del fragmento de m/z (M^+-72), llevándose a cabo la pérdida del hidrógeno de la posición orto del anillo aromático con respecto al grupo amino para dar el ion de m/z (M^+-73), el mecanismo de fragmentación se plantea en

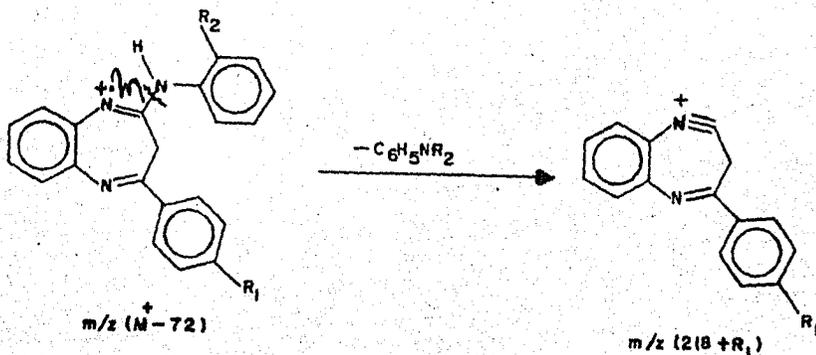
el Esquema 6b.



8. Formación del Ion de $m/z (218+R_1)$

A partir del ion de $m/z (M^+-72)$, se verifica la pérdida del grupo anilina, compartiéndose el radical del

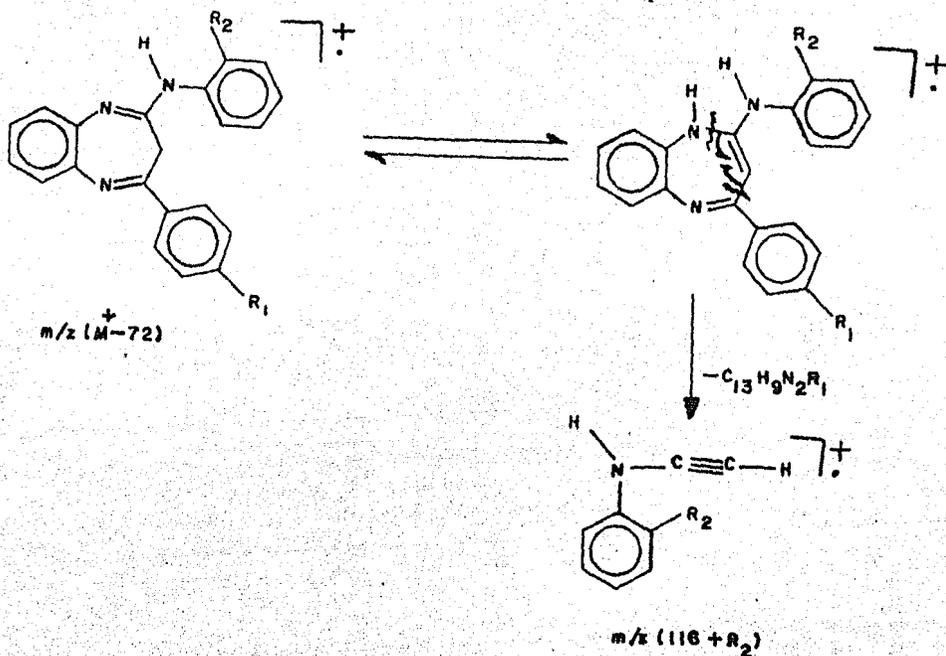
C₂ con el electrón del N₁ dando origen al ion de m/z (218+R₁), verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 7.



ESQUEMA 7

9. Formación del Ion de m/z (116+R₂)

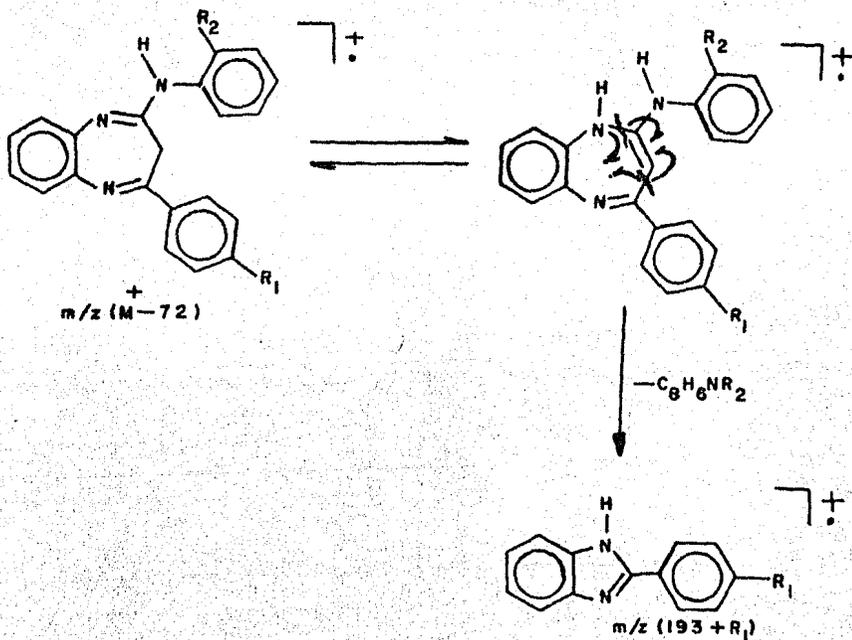
El ion de m/z (116+R₂) es de los fragmentos menos abundantes en los espectros de los compuestos analizados; este fragmento se origina a partir del ion de m/z (M⁺-72) por un rearrreglo con ruptura en los enlaces N₁-C₂ y C₃-C₄ dando lugar a la formación del fragmento acetil-anilina de m/z (116+R₂), el cual lleva a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8.



ESQUEMA 8

10. Obtención del fragmento de $m/z (193+R_1)$

A partir del fragmento de $m/z (M^+-72)$ se lleva a cabo las rupturas en las uniones N_3-C_2 y C_1-C_7 con pérdida de $C_8H_6NR_2$ para darnos el fragmento de $m/z (193+R_1)$ verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.



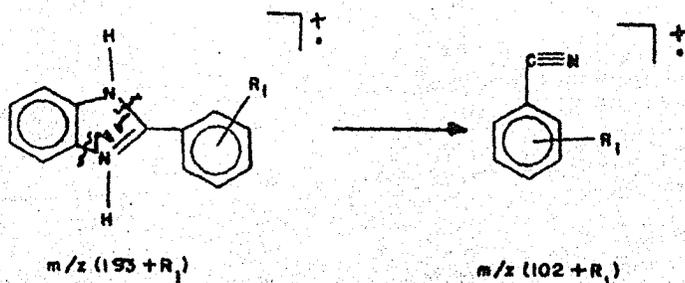
ESQUEMA 9.

11. Obtención del fragmento de $m/z (102+R_1)$

Aunque su abundancia relativa es pequeña el ion de $m/z (102+R_1)$ aparece en forma característica en todos los espectros analizados y se puede originar por dos

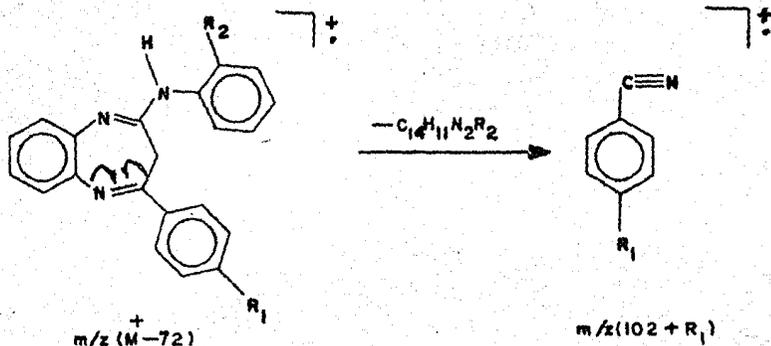
rutas posibles :

a) A partir del ion benzimidazol de m/z ($193 + R_1$) por una ruptura entre ligaduras $N_3-C_{\text{aromático}}$ y N_1-C_2 dando lugar a la formación del ion R_1 -bencil-nitrilo de m/z ($102 + R_1$); verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10a.



ESQUEMA 10a

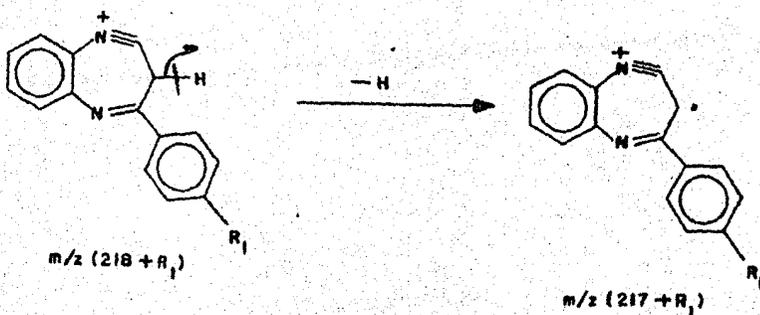
b) A partir del ion de m/z ($M^+ - 72$) verificándose la ruptura entre $N_5-C_{\text{aromático}}$ y C_3-C_4 para dar origen al ion R -bencil-nitrilo de m/z ($102 + R_1$) de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10b.



ESQUEMA 10b

12. Formación del Ion de $m/z (217+R_1)$

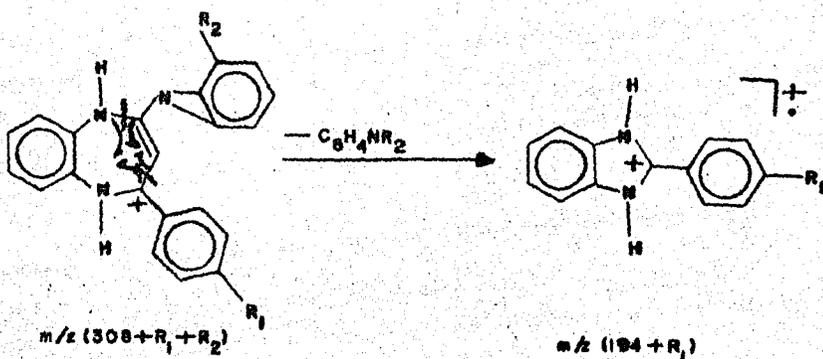
A partir del ion de $m/z (218+R_1)$ se verifica la pérdida del hidrógeno del C_3 dando origen al ion de $m/z (217+R_1)$, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 11.



ESQUEMA 11

13. Formación del Ion de m/z ($194+R_1$)

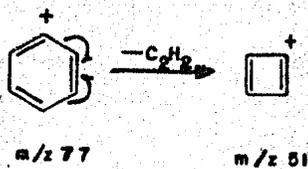
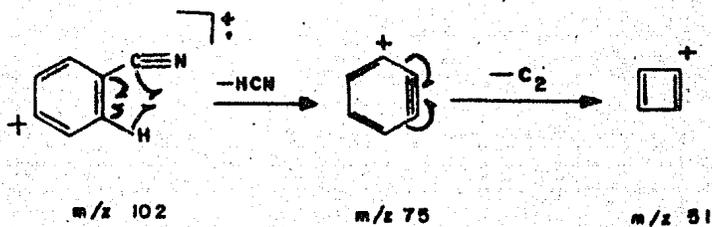
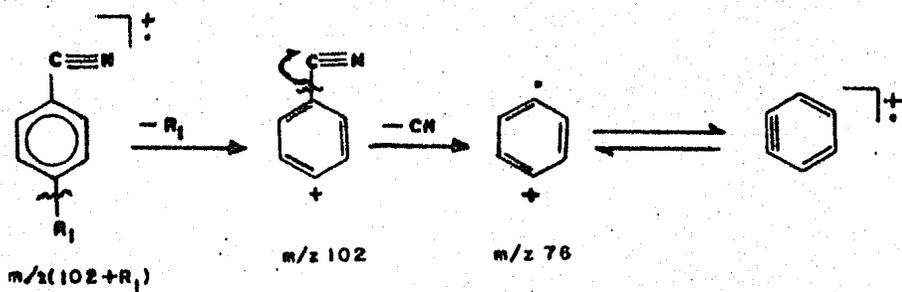
A partir del ion de m/z ($308+R_1+R_2$) se lleva a cabo una ruptura en las ligaduras N_1-C_2 y C_3-C_4 para perder el fragmento neutro $C_8H_8NR_2$ y volverse a ciclar dando origen al ion de m/z ($194+R_1$), este mecanismo de fragmentación se propone en el Esquema 12.



ESQUEMA 12

14. Formación de los Iones de m/z ($76+R_1$); 76 y 51.

Los iones de m/z ($76+R_1$); 76 y 51 se presentan con una abundancia relativa pequeña y son característicos de compuestos aromáticos, los cuales se originan degradativamente a partir de varios iones, verificándose los mecanismos de fragmentación propuestos en el Esquema 13.

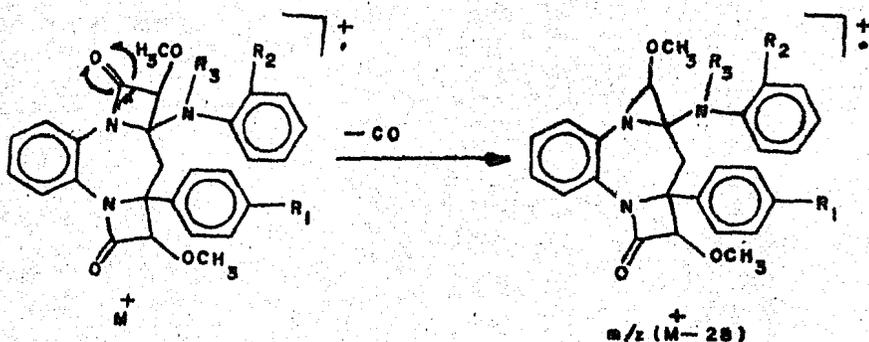


ESQUEMA 13

SERIE B

1. Formación del Ion de m/z (M^+-28)

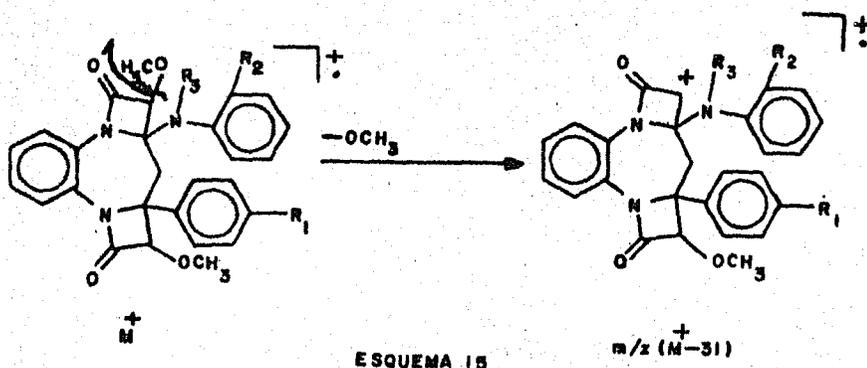
A partir del Ion Molecular se verifica la pérdida del grupo carbonilo (CO) del anillo lactámico, dando lugar a la formación del fragmento de m/z (M^+-28); el mecanismo de fragmentación propuesto se presenta en el Esquema 14.



ESQUEMA 14

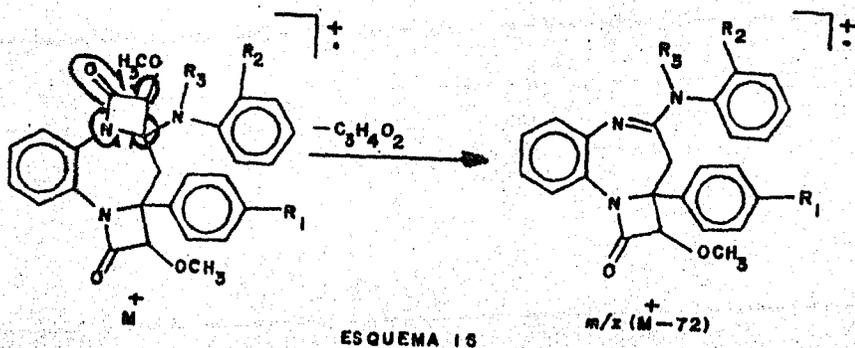
2. Formación del Ion de m/z (M^+-31)

A partir del Ion Molecular se verifica la pérdida del grupo metoxilo ($-OCH_3$) unido al anillo β -lactámico dando origen al fragmento de m/z (M^+-31), al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 15.



3. Formación del Ion de $m/z (M^+-72)$

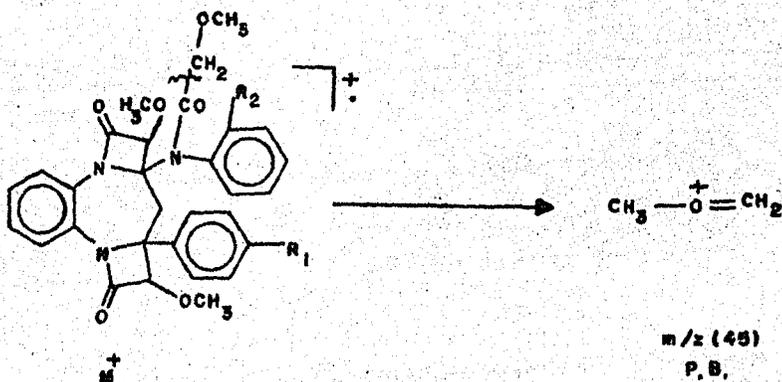
A partir del Ion Molecular se verifica la pérdida del anillo lactámico ($-C_3H_4O_2$) dando lugar a la formación del ion de $m/z (M^+-72)$, y el mecanismo de fragmentación propuesto se presenta en el Esquema 16. Este ion sufre la pérdida de R_2 para darnos el fragmento de $m/z [M^+-(72+R_2)]$ y la pérdida de un hidrógeno para darnos el fragmento de $m/z (M^+-73)$ discutidos en los Esquemas 3 y 7 respectivamente.



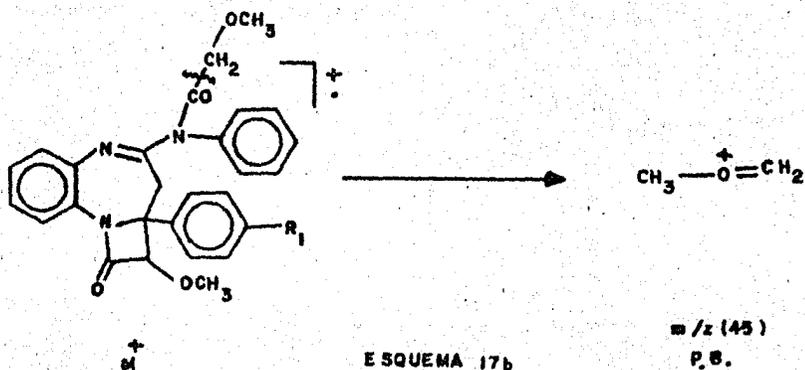
4. Formación del Pico Base

La formación del Pico Base para la serie analizada se origina a través de 2 rutas principales.

a) A partir del Ion Molecular se verifica una ruptura "α" al grupo carbonilo en la unión OC-CH₂, dando lugar a la formación del fragmento de m/z 45 que representa el Pico Base y el mecanismo de fragmentación propuesto se presenta en el Esquema 17a.

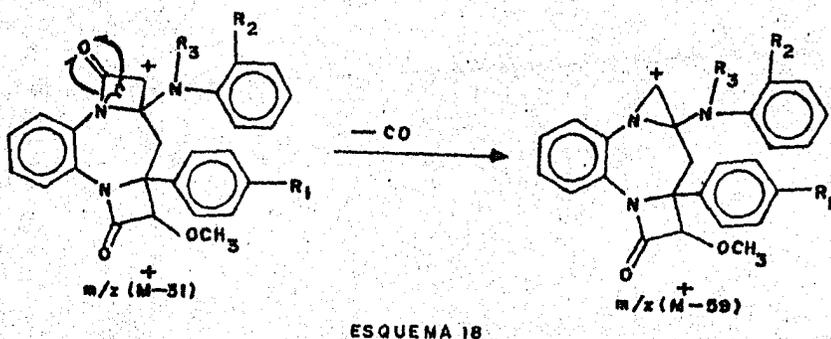


b) A partir del fragmento de m/z (M⁺-72) también se verifica una ruptura en la unión OC-CH₂ para dar lugar a la formación del fragmento de m/z 45 (Pico Base) y el mecanismo de fragmentación propuesto está dado en el Esquema 17b.



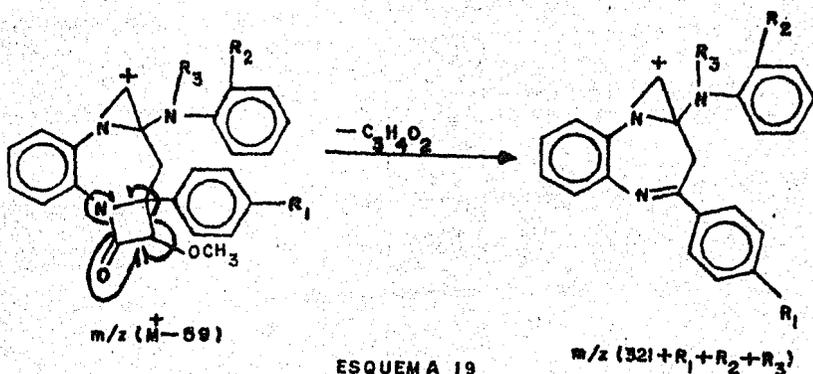
5. Formación del Ion de $m/z (M^+-59)$

A partir del Ion de $m/z (M^+-31)$ se verifica la pérdida del carbonilo (-CO) de una de las β -lactamas, para dar lugar a la formación del fragmento de $m/z (M^+-59)$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 18.

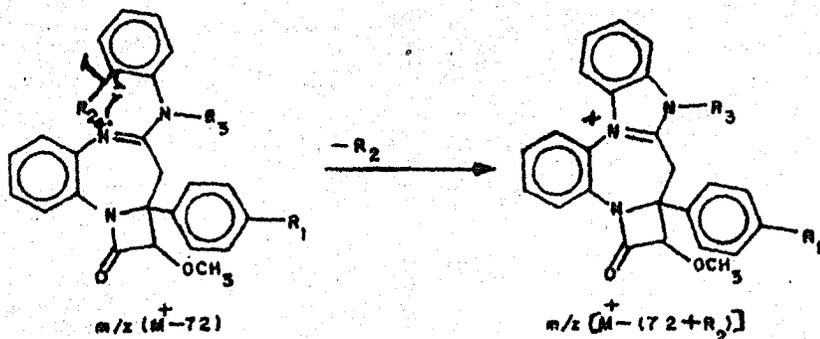


6. Formación del Ion de m/z ($321+R_1+R_2+R_3$)

A partir del Ion de m/z (M^+-59) se verifica la pérdida completa del otro anillo β -lactámico ($-C_3H_4O_2$) para regenerar el anillo benzodiazepínico formándose un doble enlace $N=C$ dando lugar así a la formación del fragmento de m/z ($321+R_1+R_2+R_3$), llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 19.

7. Formación del Ion m/z [$M^+-(72+R_2)$]

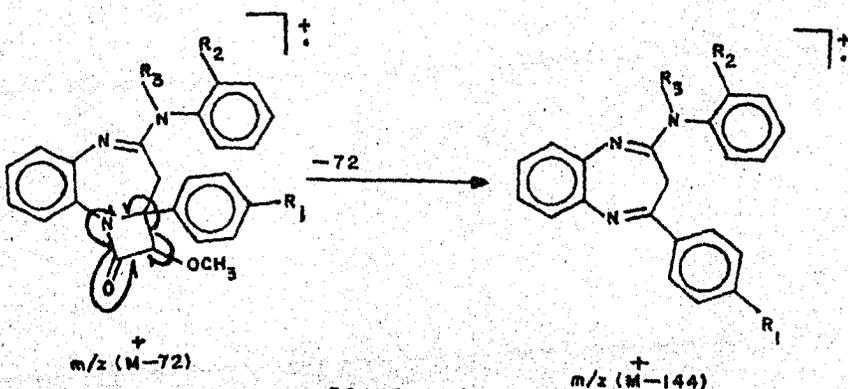
A partir del fragmento de m/z (M^+-72) se verifica la pérdida del sustituyente R_2 , dando lugar a la formación de un anillo de 5 miembros por medio de un nuevo enlace entre el anillo aromático y el nitrógeno de la posición 1 (Esquema 20).



ESQUEMA 20

8. Formación del Ion de $m/z (M^+-144)$

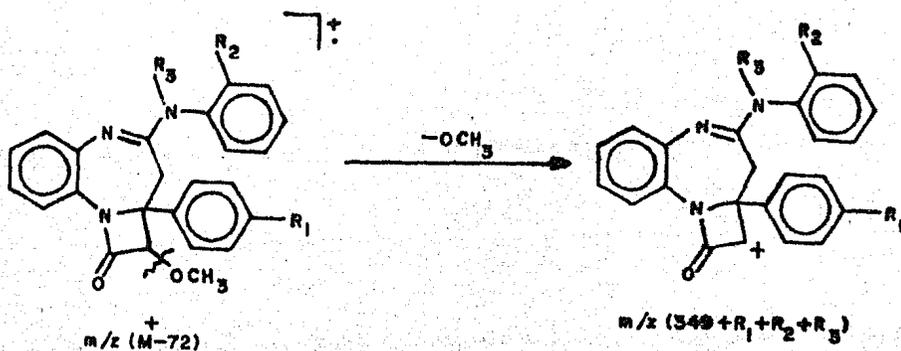
A partir del fragmento de $m/z (M^+-72)$ se verifica la pérdida del anillo β -lactámico, de tal manera que entre el N_5 y C_4 se forma un doble enlace para regenerar el anillo benzodiazepínico, obteniéndose así el fragmento de $m/z (M^+-144)$ el cual verifica el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 21.



ESQUEMA 21

9. Formación del Ion de m/z $(349+R_1+R_2+R_3)$

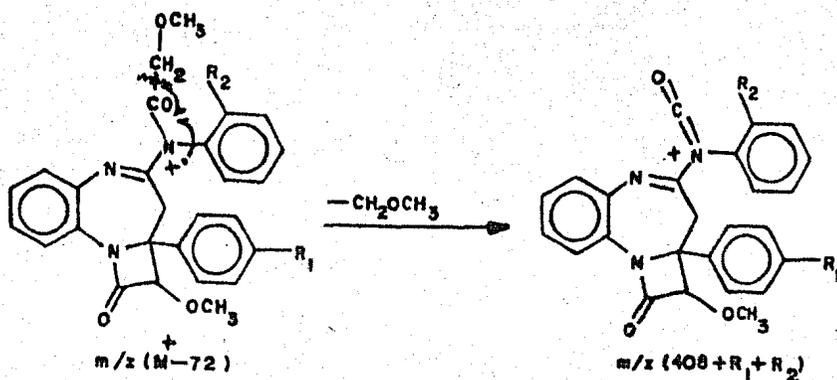
A partir del fragmento de m/z (M^+-72) se verifica la pérdida del grupo metoxilo ($-OCH_3$) del anillo β -lactámico, para dar lugar a la formación del catión de m/z $(349+R_1+R_2+R_3)$, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 22.



ESQUEMA 22

10. Formación del Ion de m/z $(408+R_1+R_2)$

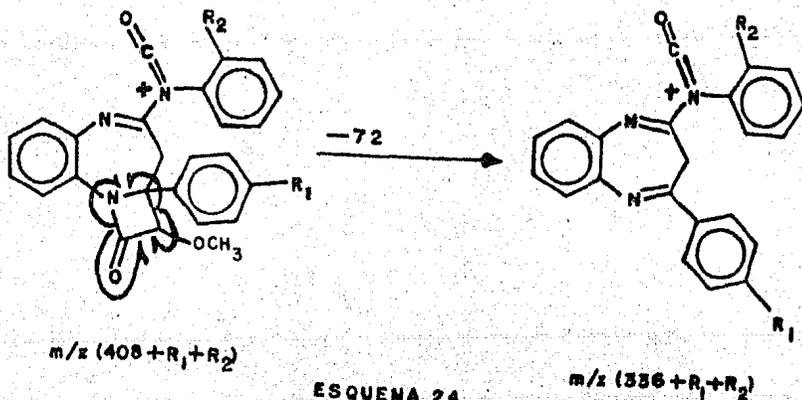
El fragmento de m/z $(408+R_1+R_2)$ proviene del fragmento de m/z (M^+-72) el cual sufre una ruptura en la unión $OC-CH_2$ verificándose la pérdida de CH_2OCH_3 al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 23.



ESQUEMA 23

11. Formación del Ion de $m/z (336 + R_1 + R_2)$

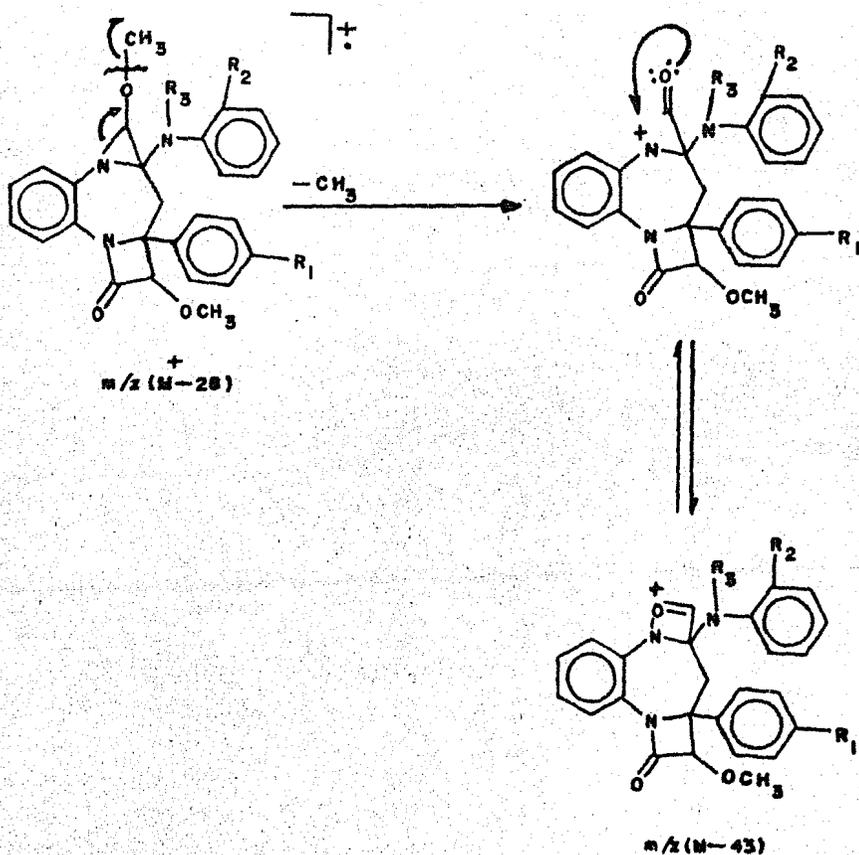
A partir del fragmento de $m/z (408 + R_1 + R_2)$ se verifica la pérdida del anillo β -lactámico dando lugar a la formación de un doble enlace entre el N_5 y C_4 regenerándose así el anillo benzodiazepínico, para darnos el fragmento de $m/z (336 + R_1 + R_2)$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 24.



ESQUEMA 24

12. Formación del Ion de m/z (M^+-43)

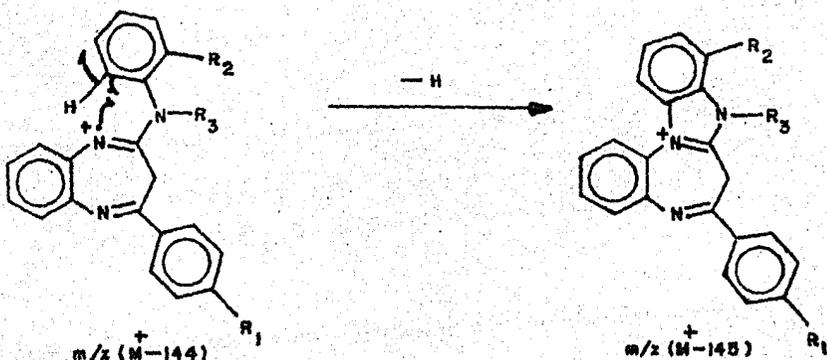
A partir del fragmento de m/z (M^+-28) se verifica la pérdida de metilo ($-\text{CH}_3$) para darnos el fragmento de m/z (M^+-43), proponiéndose el mecanismo de fragmentación presentado en el Esquema 25.



ESQUEMA 25

13. Formación del Ion de m/z (M^+-145)

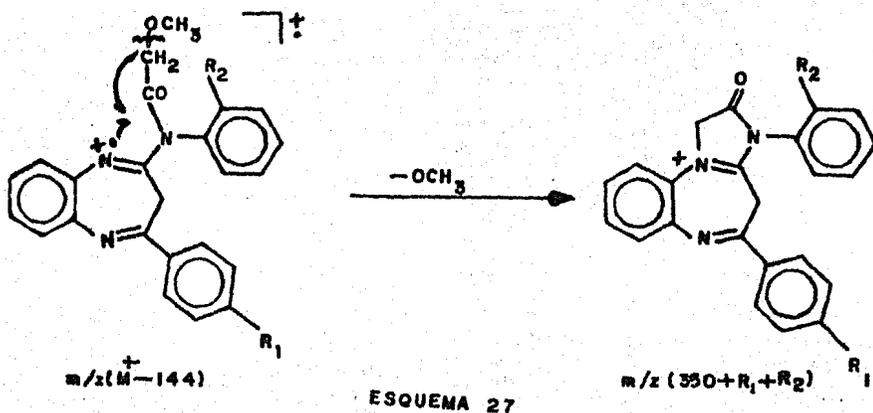
Uno de los fragmentos de mayor abundancia relativa es el fragmento de m/z (M^+-145) y aparece en forma característica en todos los espectros analizados; este ion se origina a partir del fragmento de m/z (M^+-144) verificándose la pérdida de un hidrógeno orto en el anillo aromático perteneciente a la amina, para dar lugar a la formación de un enlace $N_1-C_{aromático}$, proponiéndose para la formación de este ion, el mecanismo de fragmentación del Esquema 26.



ESQUEMA 26

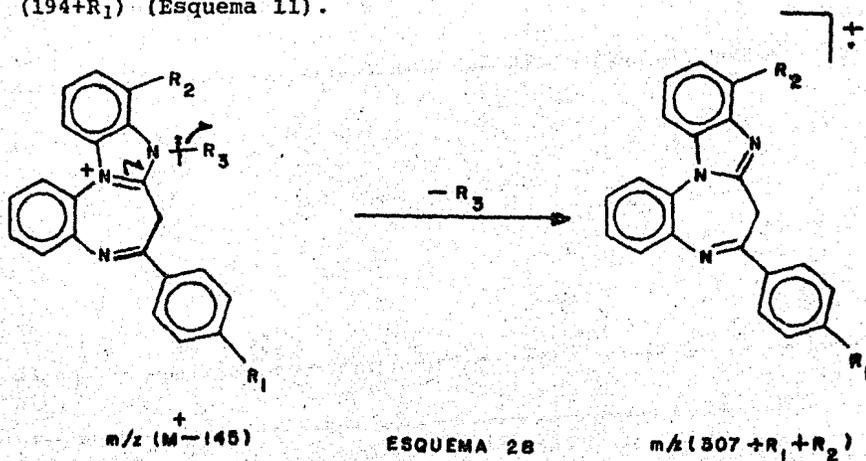
14. Formación del Ion de m/z ($350+R_1+R_2$)

A partir del fragmento de m/z (M^+-144) se verifica la pérdida del grupo metoxilo ($-OCH_3$) para darnos el fragmento de m/z ($350+R_1+R_2$), y el mecanismo de fragmentación propuesto puede observarse en el Esquema 27.



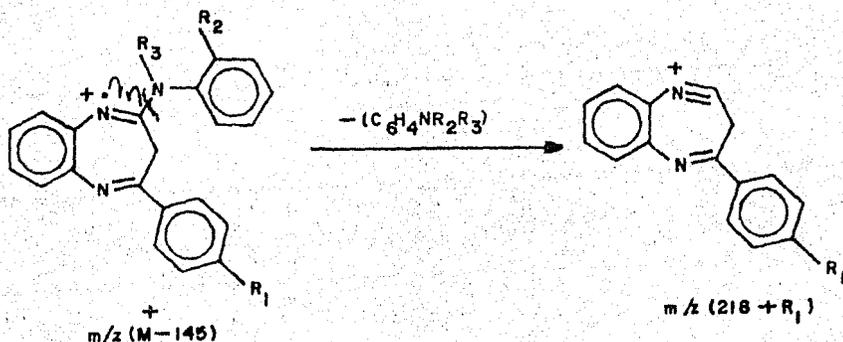
15. Formación del Ion de $m/z (307+R_1+R_2)$

A partir del ion de $m/z (M^+-145)$ se verifica la pérdida del sustituyente R_3 y después por resonancia de cargas la estructura sufre un rearrreglo para darnos el fragmento de $m/z (307+R_1+R_2)$ verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 28. Posteriormente este fragmento pierde $-C_8H_4NR_2$ obteniéndose el fragmento de $m/z (194+R_1)$ (Esquema 11).



16. Formación del Ion de m/z $(218+R_1)$

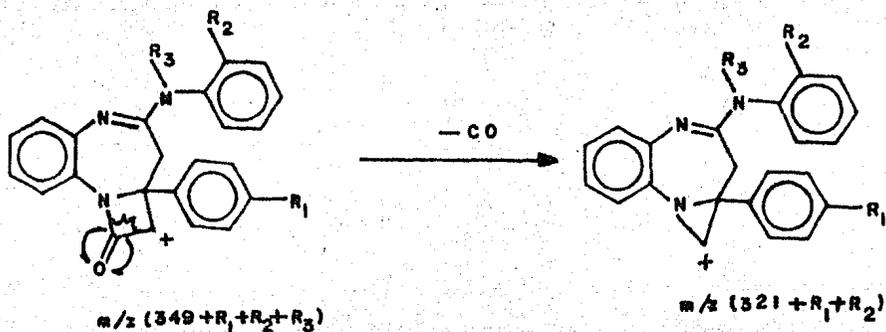
A partir del ion de m/z (M^+-145) se verifica la pérdida del grupo R_2 -anilina compartiéndose el electrón del C_2 con el electrón del N_1 dando el ion de m/z $(218+R_1)$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 29. Posteriormente este fragmento pierde 116 u.m.a. para darnos el fragmento de m/z $(102+R_1)$. También pierde un hidrógeno para darnos el ion de m/z $(217+R_1)$ (Esquema 10a y 10b y Esquema 11, respectivamente).



ESQUEMA 29

17. Formación del Ion de m/z $(321+R_1+R_2+R_3)$

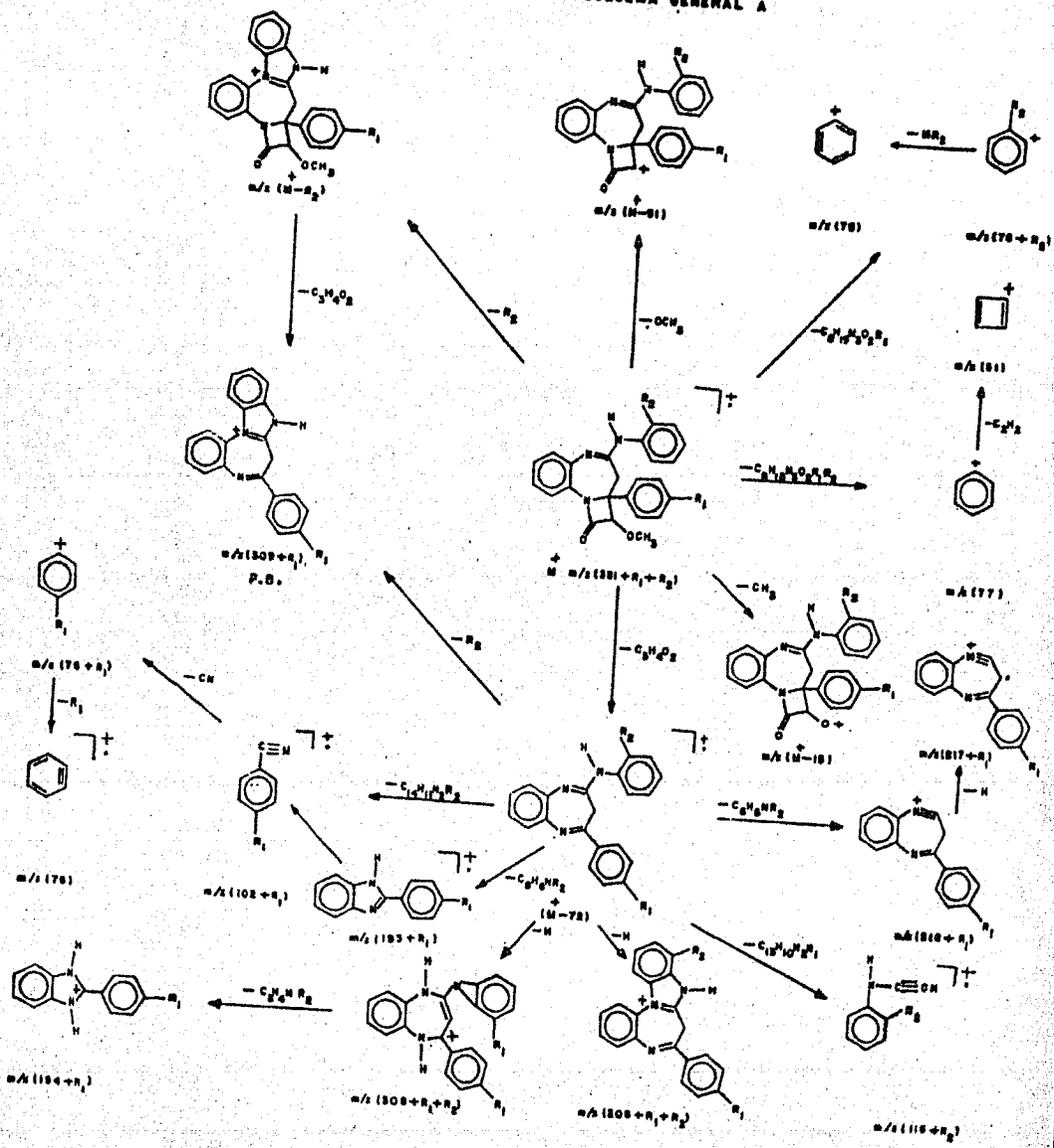
A partir del fragmento de m/z $(349+R_1+R_2+R_3)$ se verifica la pérdida del grupo (CO) para darnos el cation de m/z $(321+R_1+R_2+R_3)$; y el mecanismo de fragmentación propuesto para la formación de este ion está dado en el Esquema 30.



ESQUEMA 30

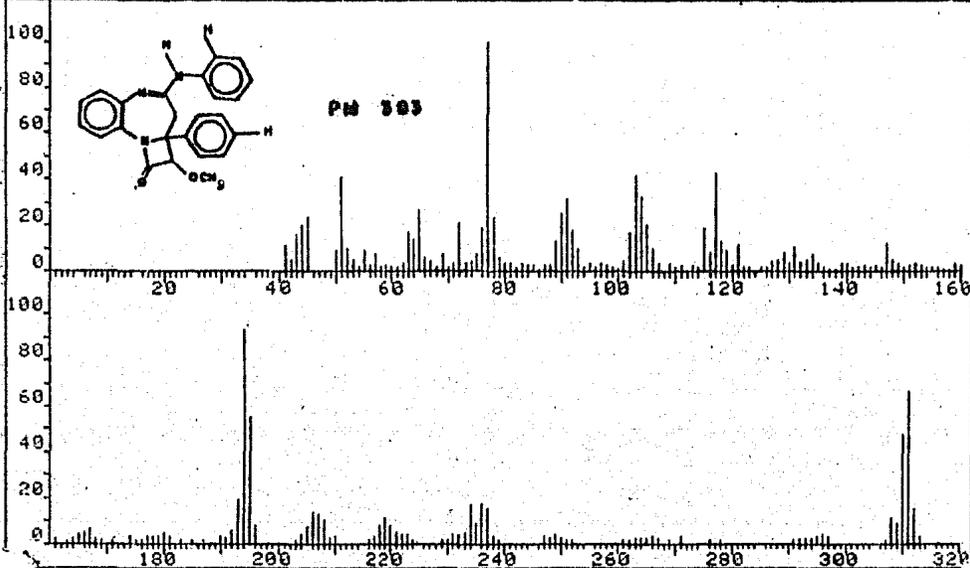
En base a la discusión de los espectros para las series A y B, se ha elaborado un Esquema General para cada una de esta series.

ESQUEMA GENERAL A

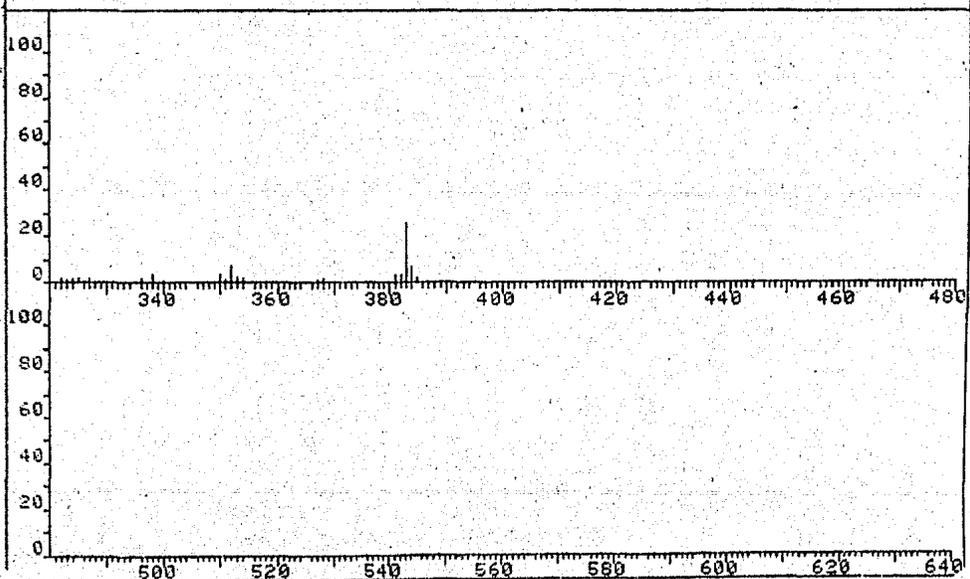


ESPECTRO 1

FRN 5713	SPECTRUM 104		RETENTION TIME 4.1	
LARGST 4:	77.2, 100.0	194.2, 92.7	311.2, 66.3	195.2, 55.7
LAST 4:	384.3, 6.2	385.3, 1.5	396.3, 1.6	399.3, 2.1
			PAGE 1 Y = 1.00	



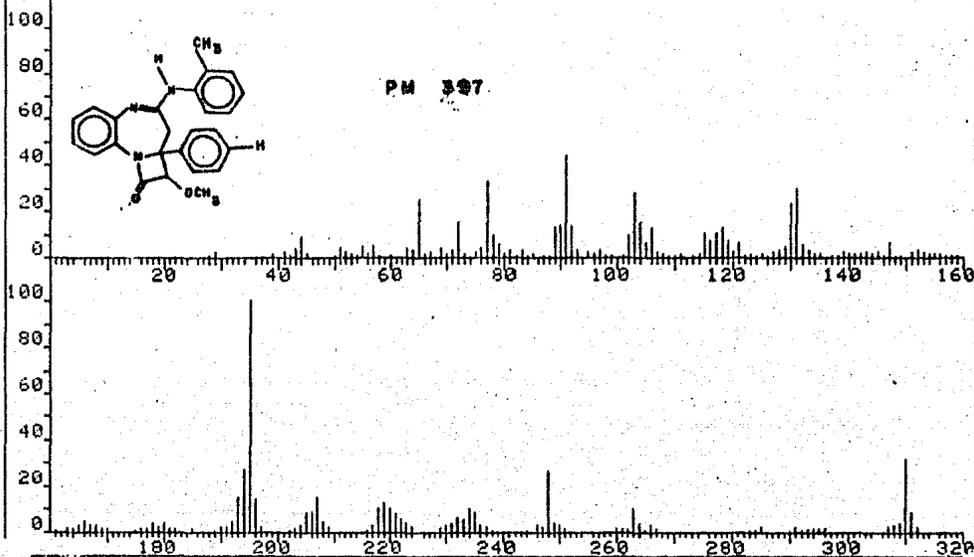
FRN 5713	SPECTRUM 104		RETENTION TIME 4.1	
LARGST 4:	77.2, 100.0	194.2, 92.7	311.2, 66.3	195.2, 55.7
LAST 4:	384.3, 6.2	385.3, 1.5	396.3, 1.6	399.3, 2.1
			PAGE 2 Y = 1.00	



ESPECTRO II

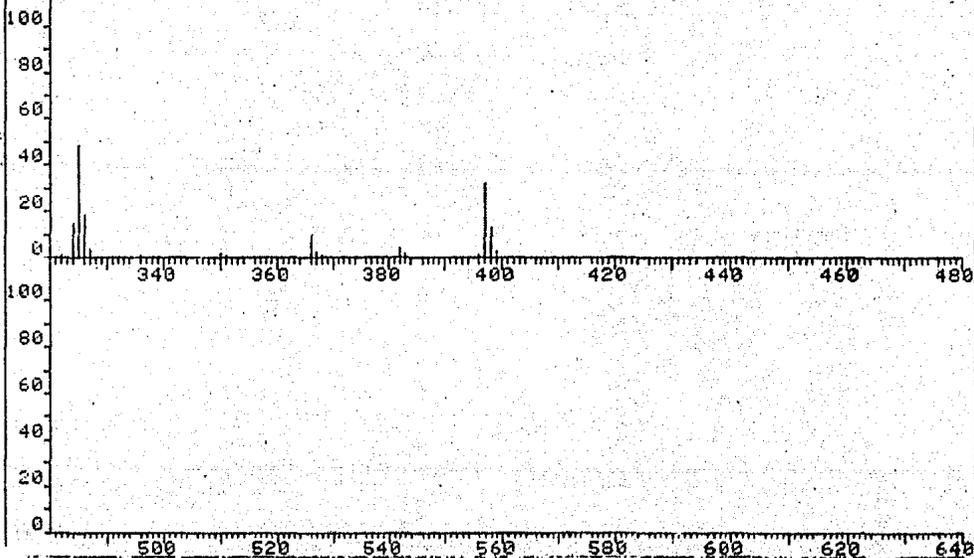
FRN 5137	SPECTRUM 44		RETENTION TIME 1.9	
LARGST 4:	195.3, 100.0	325.4, 48.4	91.2, 43.9	77.1, 33.5
LAST 4:	396.6, 1.0	397.5, 32.1	398.5, 12.5	399.5, 2.4

PAGE 1 Y = 1.00



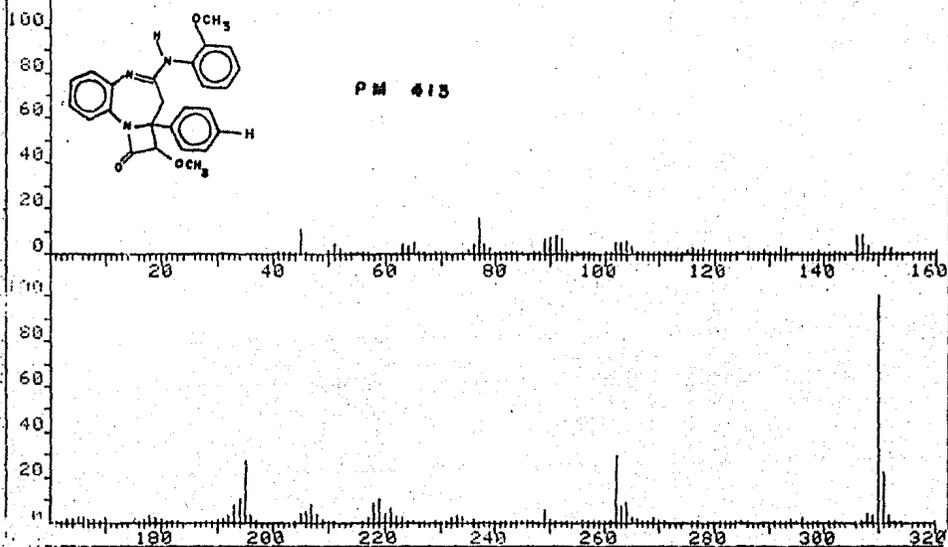
FRN 5137	SPECTRUM 44		RETENTION TIME 1.9	
LARGST 4:	195.3, 100.0	325.4, 48.4	91.2, 43.9	77.1, 33.5
LAST 4:	396.6, 1.0	397.5, 32.1	398.5, 12.5	399.5, 2.4

PAGE 2 Y = 1.00

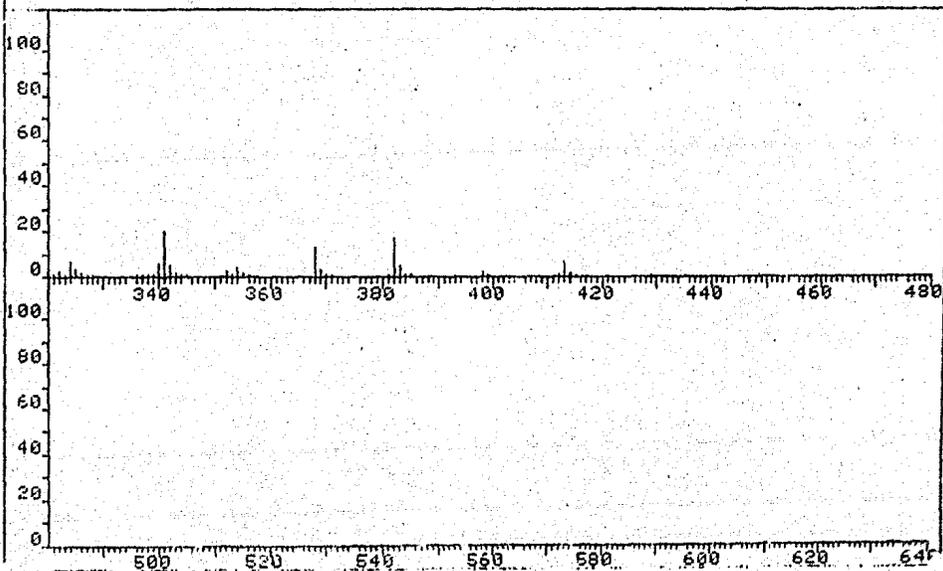


ESPECTRO III

FRN 5017	SPECTRUM 109		RETENTION TIME 4.4	
LARGST 4:	310.2, 100.0	262.1, 29.7	195.2, 27.0	311.2, 21.9
LAST 4:	413.1, 6.6	414.3, 1.6	415.1, .3	429.2, .4
				PAGE 1 Y = 1.00

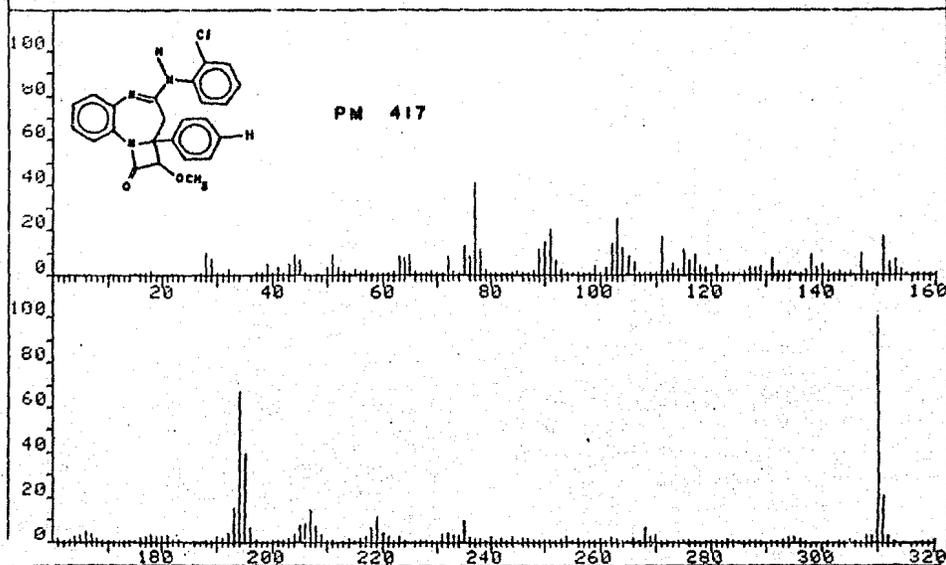


FRN 5017	SPECTRUM 109		RETENTION TIME 4.4	
LARGST 4:	310.2, 100.0	262.1, 29.7	195.2, 27.0	311.2, 21.9
LAST 4:	413.1, 6.6	414.3, 1.6	415.1, .3	429.2, .4
				PAGE 2 Y = 1.00

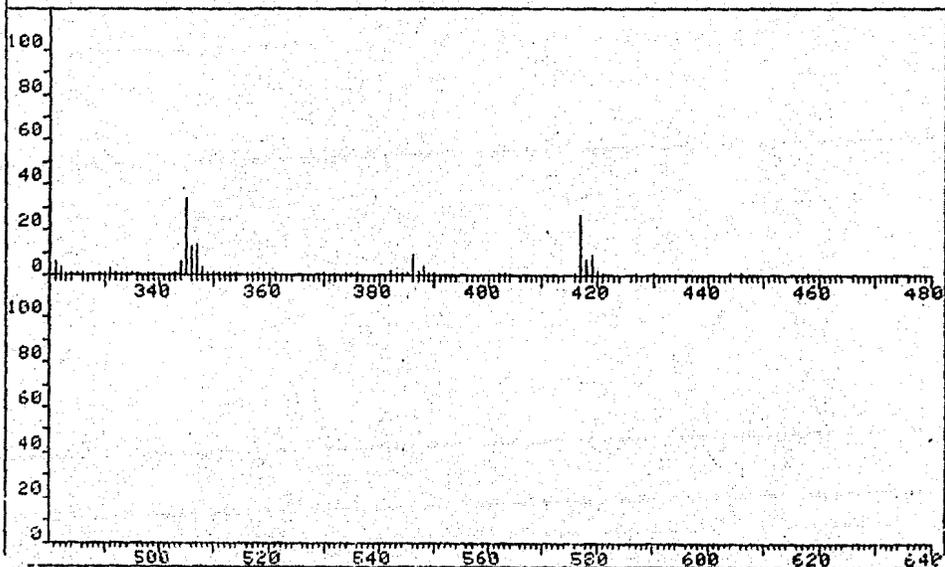


ESPECTRO IV

FRN 5067	SPECTRUM 58		RETENTION TIME 2.5	
LARGST 4:	310.1, 100.0	194.0, 66.2	77.0, 41.6	195.1, 39.4
LAST 4:	430.1, .2	444.1, .3	446.1, .2	458.1, .2
				PAGE 1 Y = 1.00



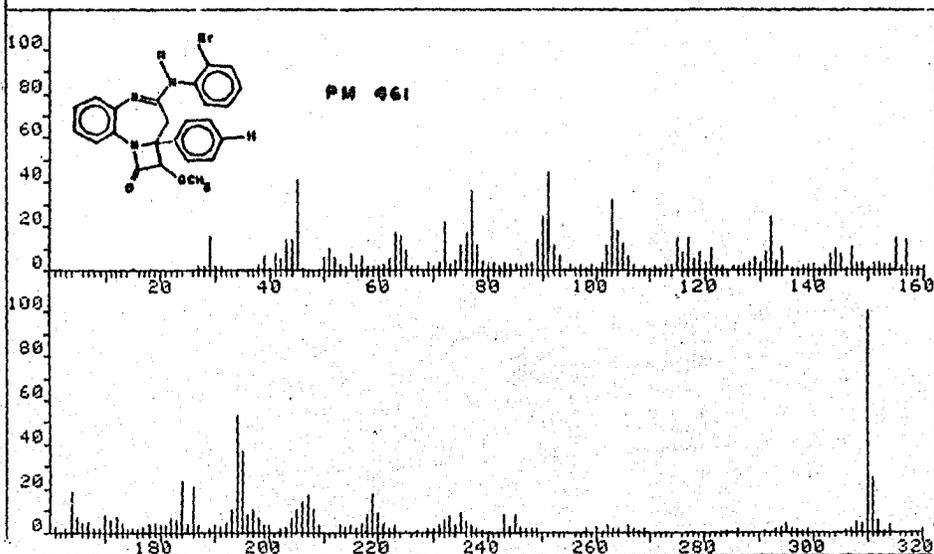
FRN 5067	SPECTRUM 58		RETENTION TIME 2.5	
LARGST 4:	310.1, 100.0	194.0, 66.2	77.0, 41.6	195.1, 39.4
LAST 4:	430.1, .2	444.1, .3	446.1, .2	458.1, .2
				PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO V

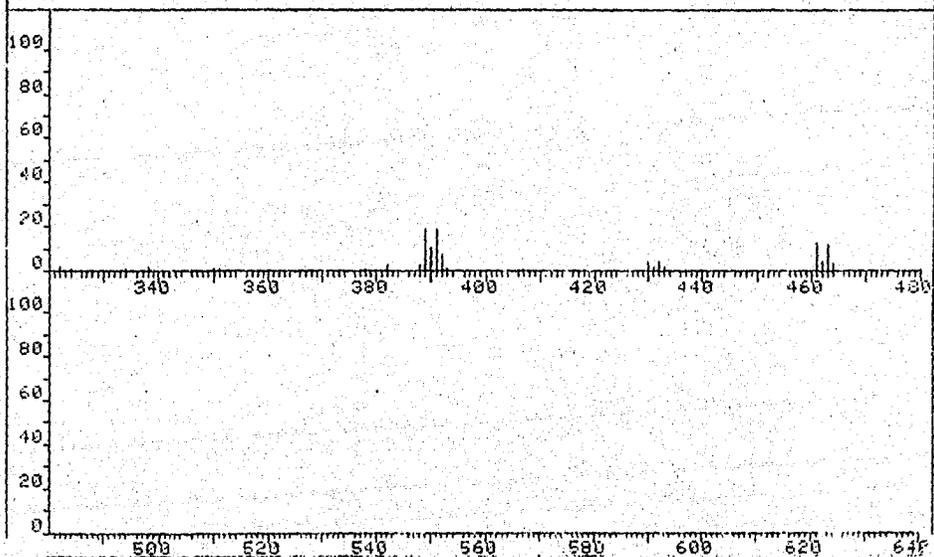
FRN 5145	SPECTRUM 71		RETENTION TIME 3.0	
LARGST 4:	310.3, 100.0	194.3, 52.8	91.2, 43.9	45.2, 41.6
LAST 4:	461.4, 13.4	462.5, 4.4	463.5, 12.3	464.4, 4.2

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5145	SPECTRUM 71		RETENTION TIME 3.0	
LARGST 4:	310.3, 100.0	194.3, 52.8	91.2, 43.9	45.2, 41.6
LAST 4:	461.4, 13.4	462.5, 4.4	463.5, 12.3	464.4, 4.2

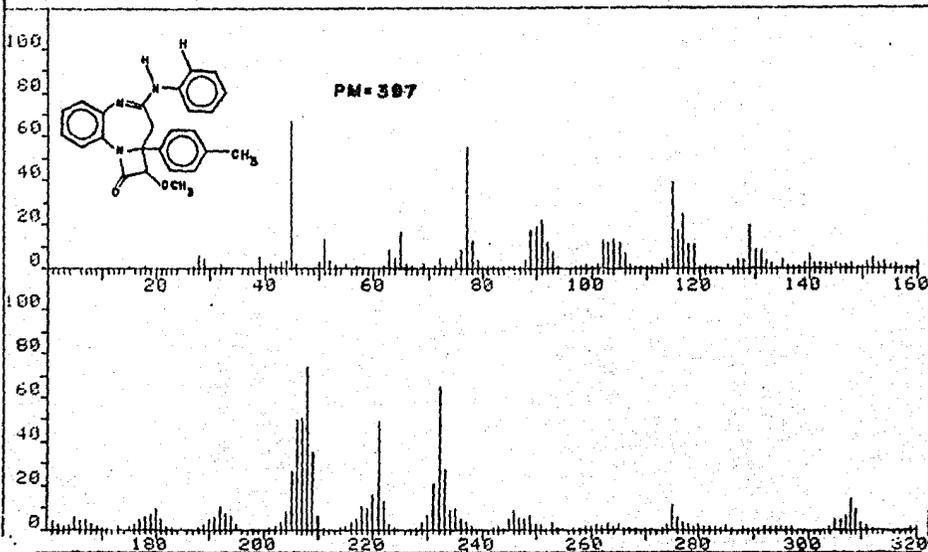
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO VI

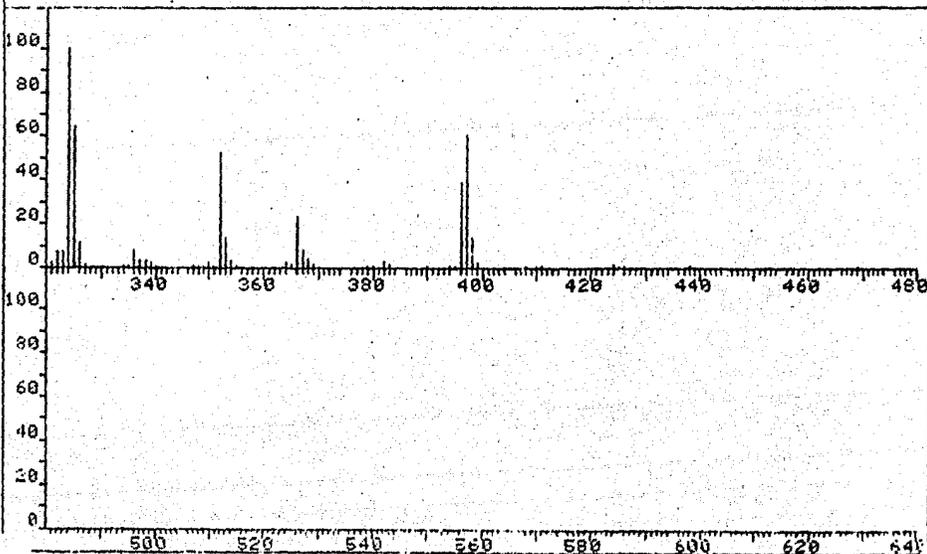
FRN 5093	SPECTRUM 114		RETENTION TIME 4.8	
LARGST 4:	324.3, 100.0	208.3, 73.8	45.1, 67.0	232.2, 64.1
LAST 4:	425.3, .6	426.3, .8	438.4, .8	469.3, 1.0

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5093	SPECTRUM 114		RETENTION TIME 4.8	
LARGST 4:	324.3, 100.0	208.3, 73.8	45.1, 67.0	232.2, 64.1
LAST 4:	425.3, .6	426.3, .8	438.4, .8	469.3, 1.0

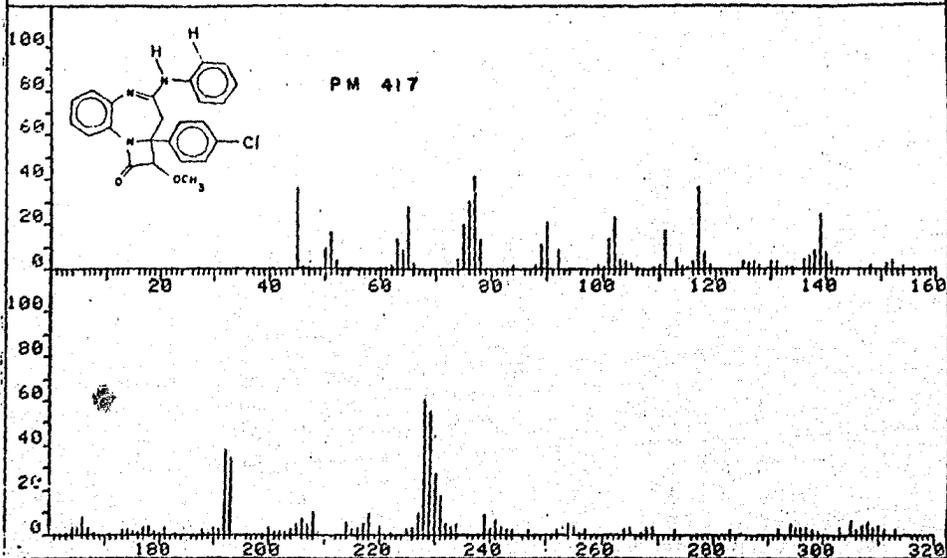
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO VII

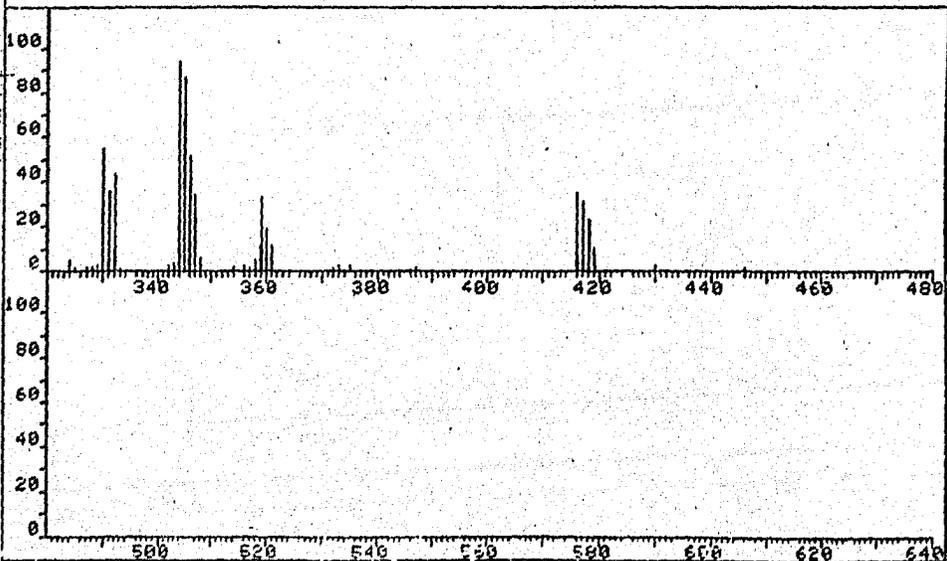
WORK AREA SPECTRUM FRN 5045

PAGE 1 Y = 1.00

LARGST 4:
LAST 4:
+ 116 -77

WORK AREA SPECTRUM FRN 5045

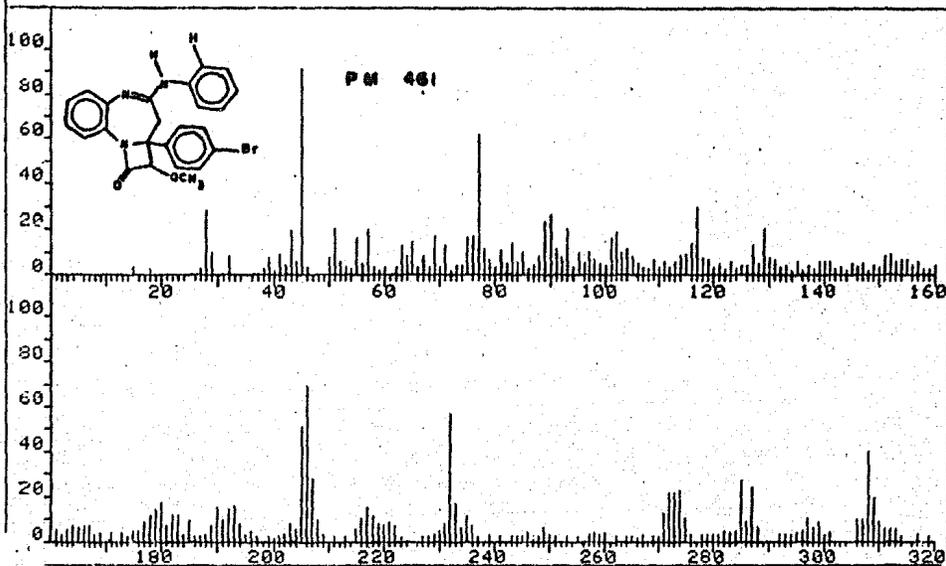
PAGE 2 Y = 1.00

LARGST 4:
LAST 4:
+ 116 -77

ESPECTRO VIII

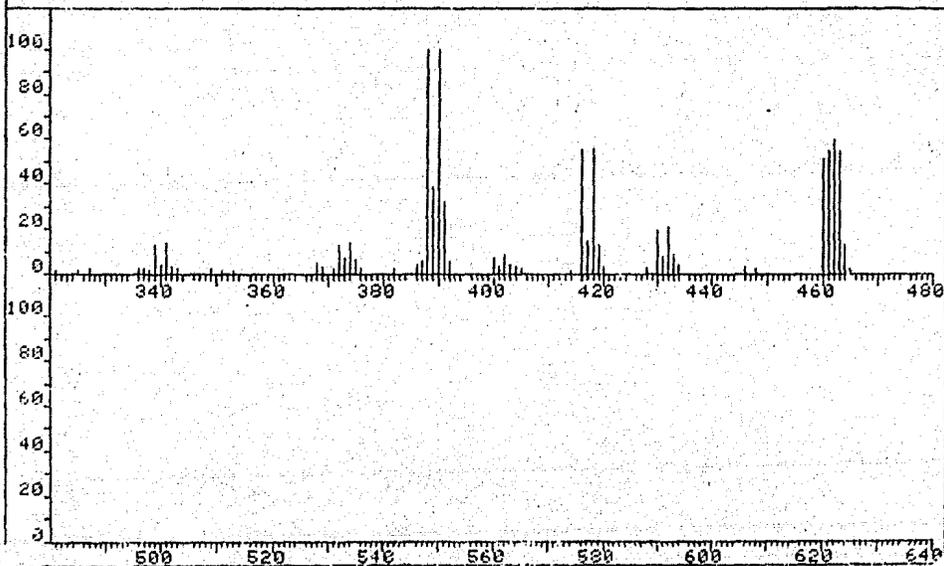
FRN 5210	SPECTRUM 114		RETENTION TIME 4.9	
LARGST 4:	388.2, 100.0	390.2, 100.0	45.1, 90.7	206.2, 68.5
LAST 4:	462.2, 59.3	463.2, 54.5	464.2, 12.5	465.3, 2.5

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5210	SPECTRUM 114		RETENTION TIME 4.9	
LARGST 4:	388.2, 100.0	390.2, 100.0	45.1, 90.7	206.2, 68.5
LAST 4:	462.2, 59.3	463.2, 54.5	464.2, 12.5	465.3, 2.5

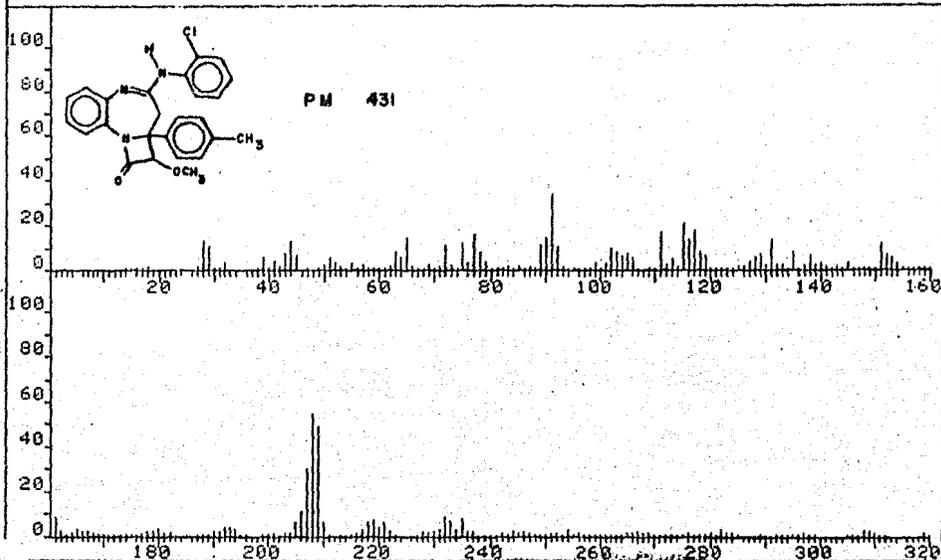
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO IX

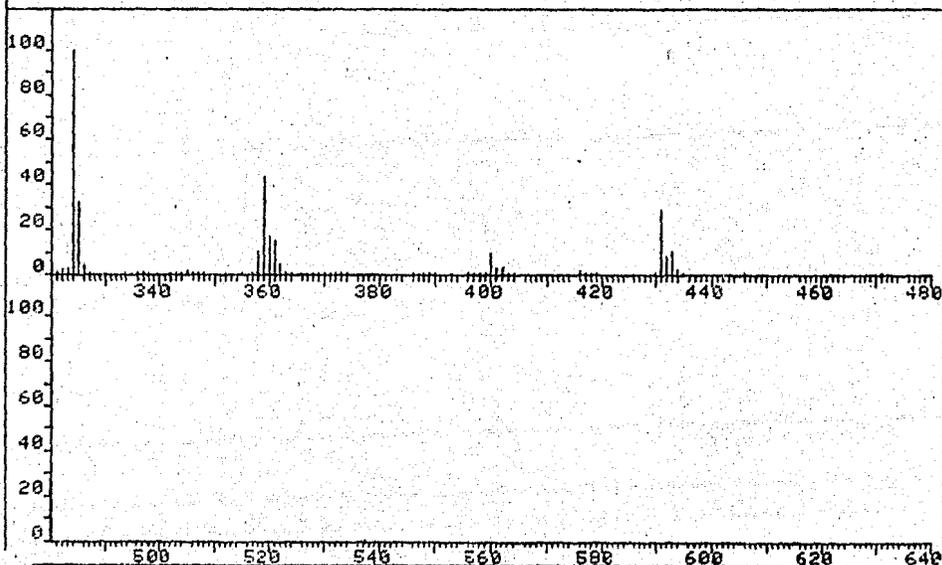
FRN 5060	SPECTRUM 73		RETENTION TIME 3.2	
LARGST 4:	324.1, 100.0	208.1, 54.5	209.1, 48.4	359.0, 43.4
LAST 4:	434.1, 2.8	435.1, .5	446.1, .3	471.1, .2

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5060	SPECTRUM 73		RETENTION TIME 3.2	
LARGST 4:	324.1, 100.0	208.1, 54.5	209.1, 48.4	359.0, 43.4
LAST 4:	434.1, 2.8	435.1, .5	446.1, .3	471.1, .2

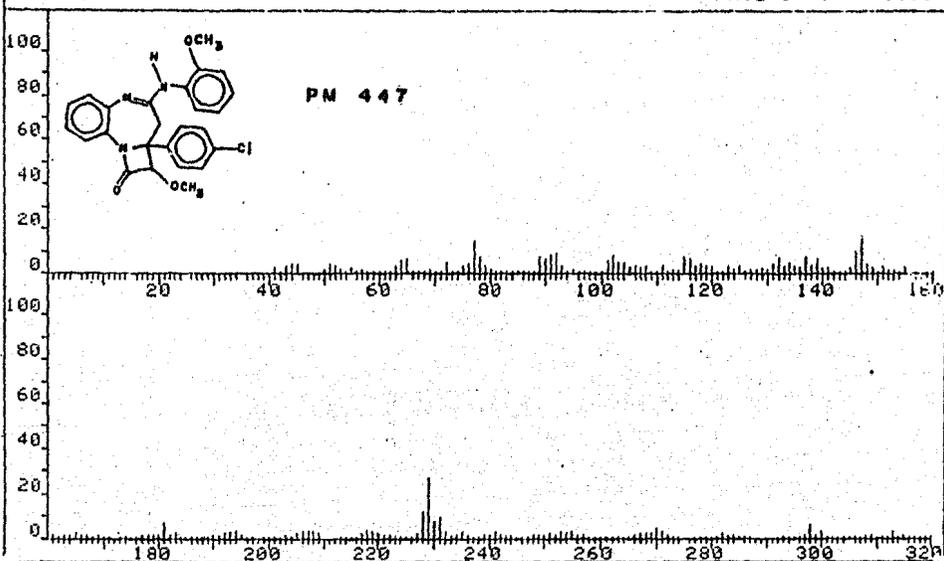
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO X

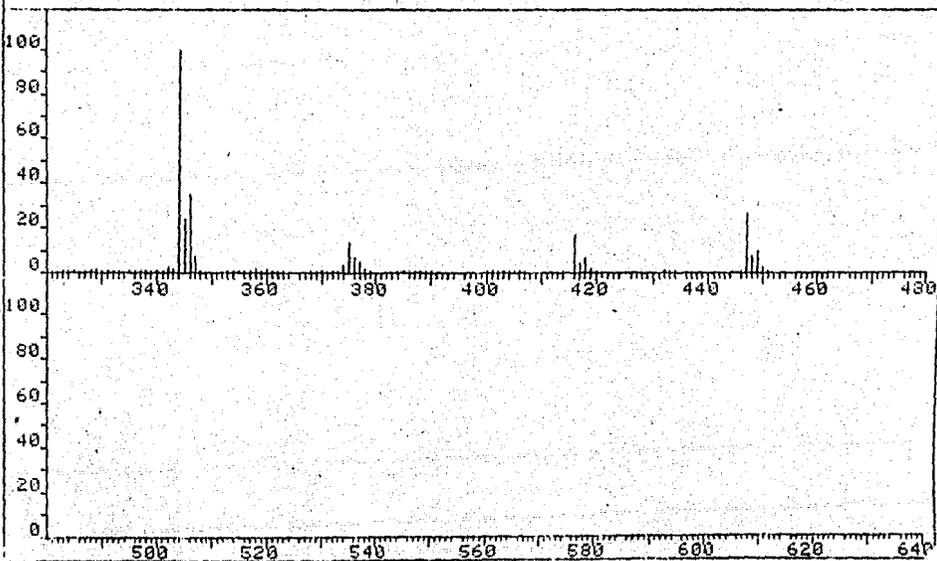
FRN 5607	SPECTRUM 77		RETENTION TIME 3.1	
LARGST 4:	344.3, 100.0	346.3, 34.6	229.2, 27.0	447.3, 26.4
LAST 4:	448.4, 7.4	449.3, 9.6	450.4, 2.4	451.4, .4

PAGE 1 Y = 1.00

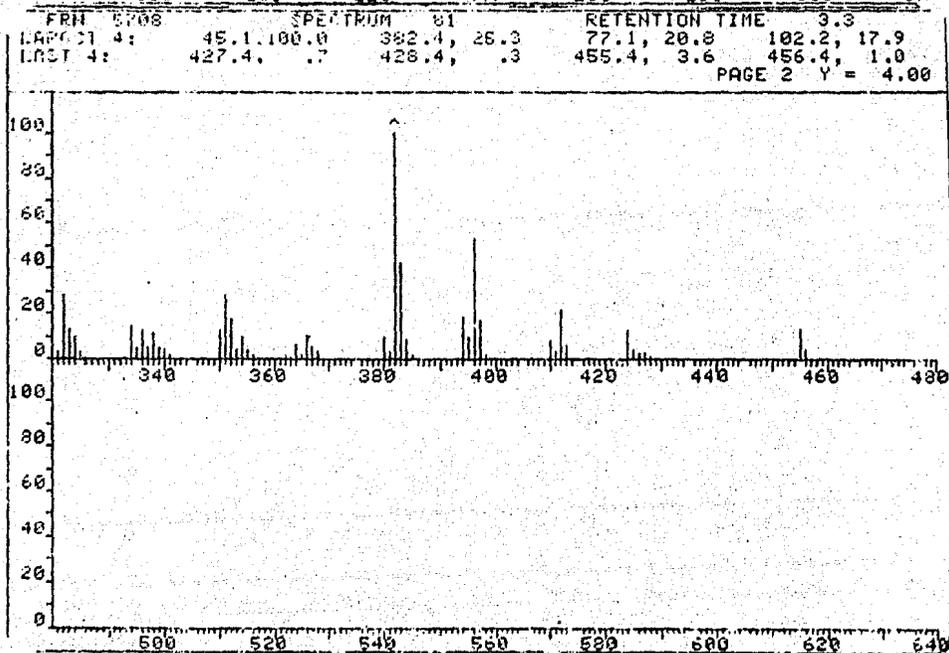
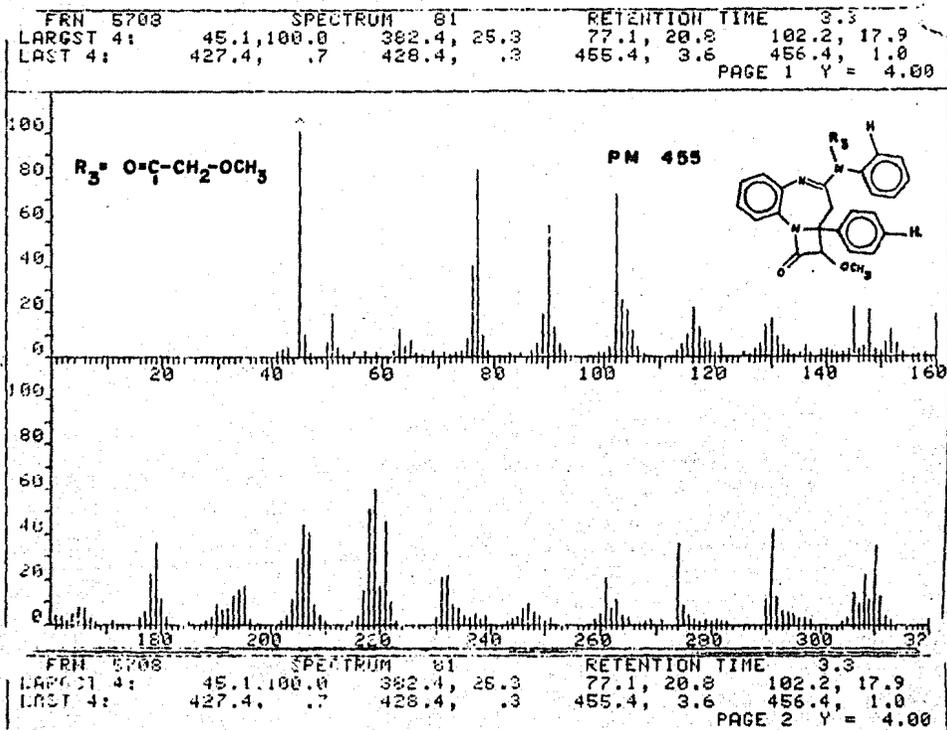


FRN 5607	SPECTRUM 77		RETENTION TIME 3.1	
LARGST 4:	344.3, 100.0	346.3, 34.6	229.2, 27.0	447.3, 26.4
LAST 4:	448.4, 7.4	449.3, 9.6	450.4, 2.4	451.4, .4

PAGE 2 Y = 1.00

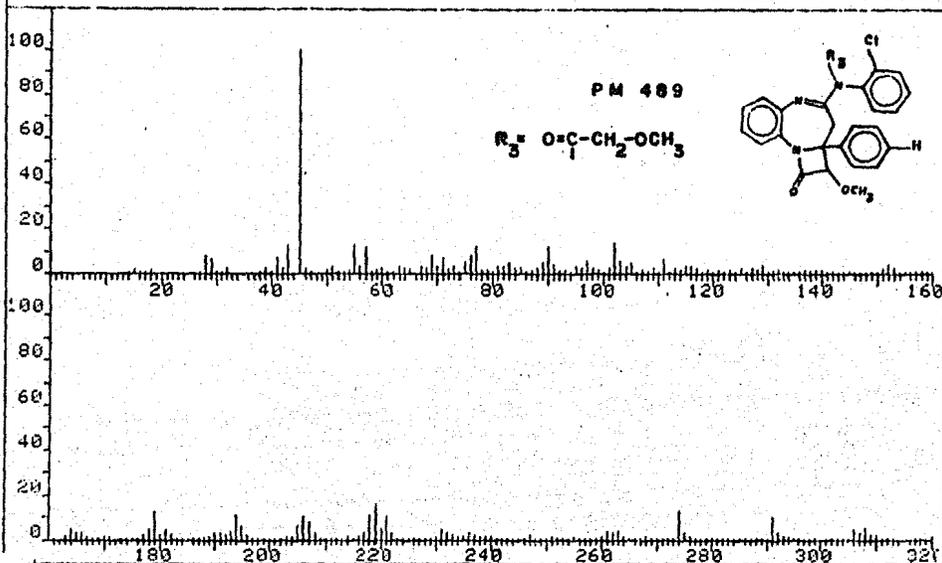


ESPECTRO XI

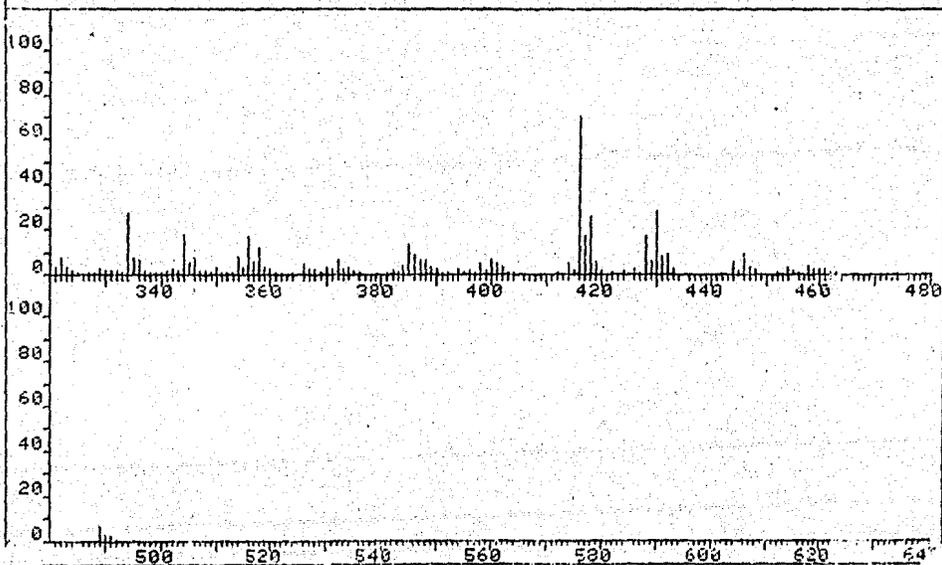


ESPECTRO XII

FRN 5066	SPECTRUM 68		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	416.1, 17.5	219.1, 15.7	102.1, 14.1
LAST 4:	489.2, 1.5	490.2, .6	491.1, .5	492.1, .2
			PAGE 1 Y = 1.00	



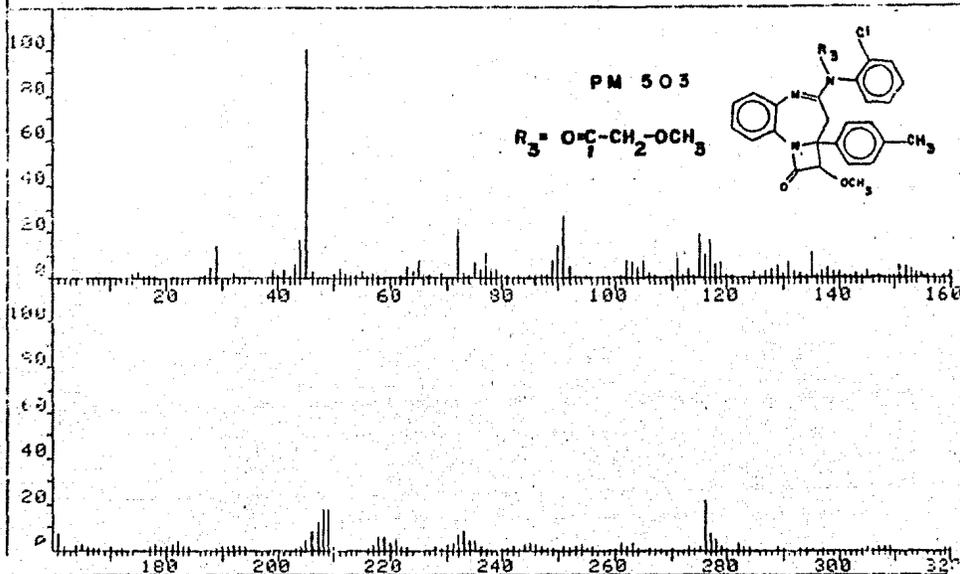
FRN 5066	SPECTRUM 68		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	416.1, 17.5	219.1, 15.7	102.1, 14.1
LAST 4:	489.2, 1.5	490.2, .6	491.1, .5	492.1, .2
			PAGE 2 Y = 4.00	



ESPECTRO XIII

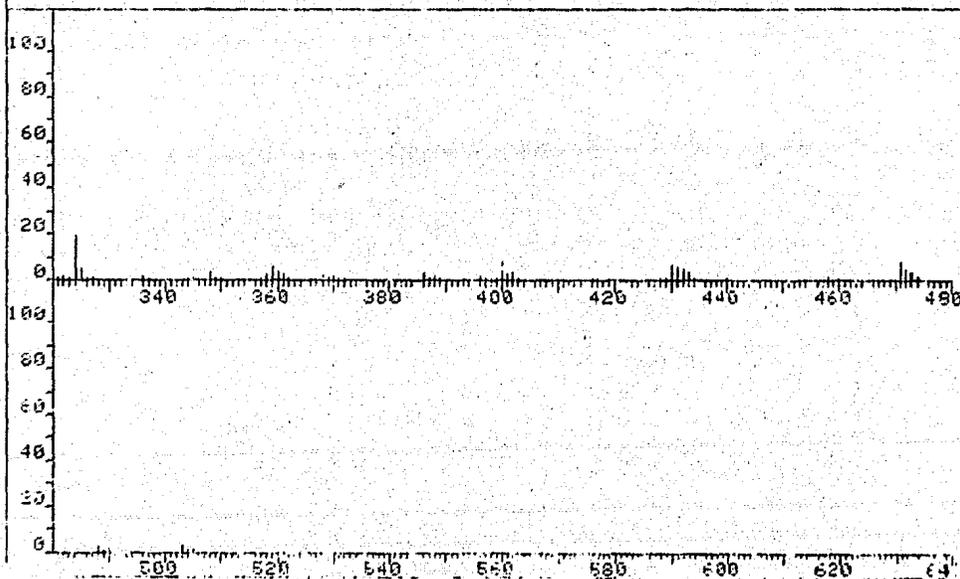
FRN 5058	SPECTRUM 58		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	91.1, 26.4	276.1, 21.2	72.1, 20.8
LAST 4:	490.2, 1.0	505.2, 2.6	504.2, .9	505.2, 1.0

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5058	SPECTRUM 68		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	91.1, 26.4	276.1, 21.2	72.1, 20.8
LAST 4:	490.2, 1.0	505.2, 2.6	504.2, .9	505.2, 1.0

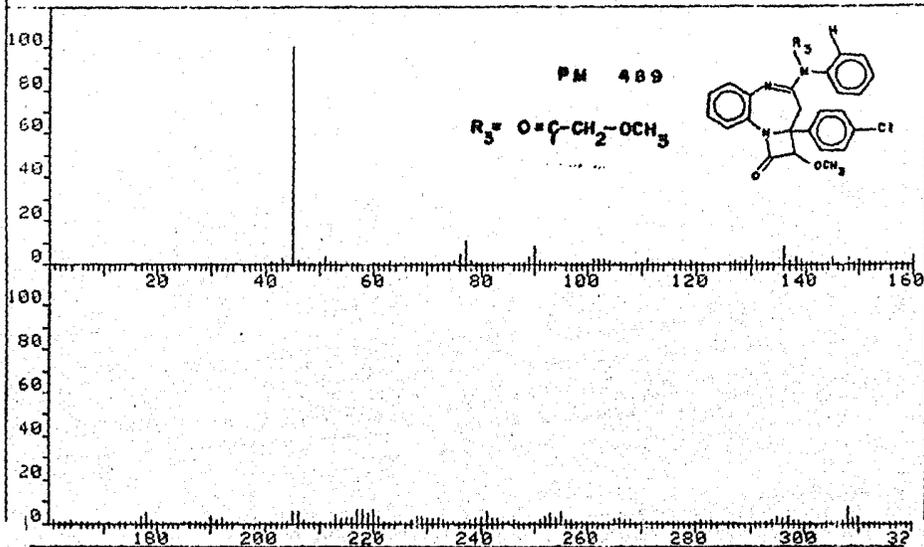
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO XV

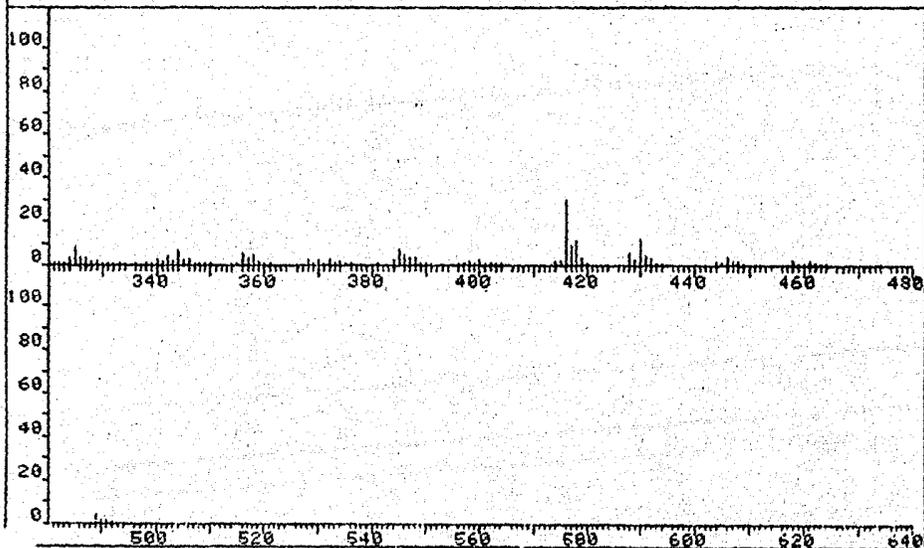
FRN 5029	SPECTRUM 69		RETENTION TIME 2.8	
LARGST 4:	45.2, 100.0	416.4, 30.1	430.5, 12.1	418.5, 11.5
LAST 4:	489.5, 4.1	490.5, 1.4	491.6, 1.4	492.6, 1.4

PAGE 1 Y = 1.00



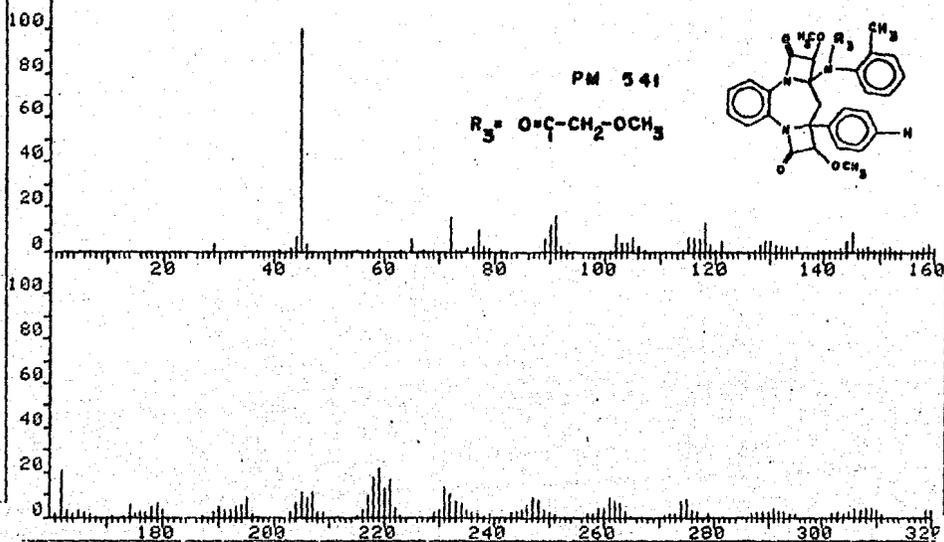
FRN 5029	SPECTRUM 69		RETENTION TIME 2.8	
LARGST 4:	45.2, 100.0	416.4, 30.1	430.5, 12.1	418.5, 11.5
LAST 4:	489.5, 4.1	490.5, 1.4	491.6, 1.4	492.6, 1.4

PAGE 2 Y = 1.00

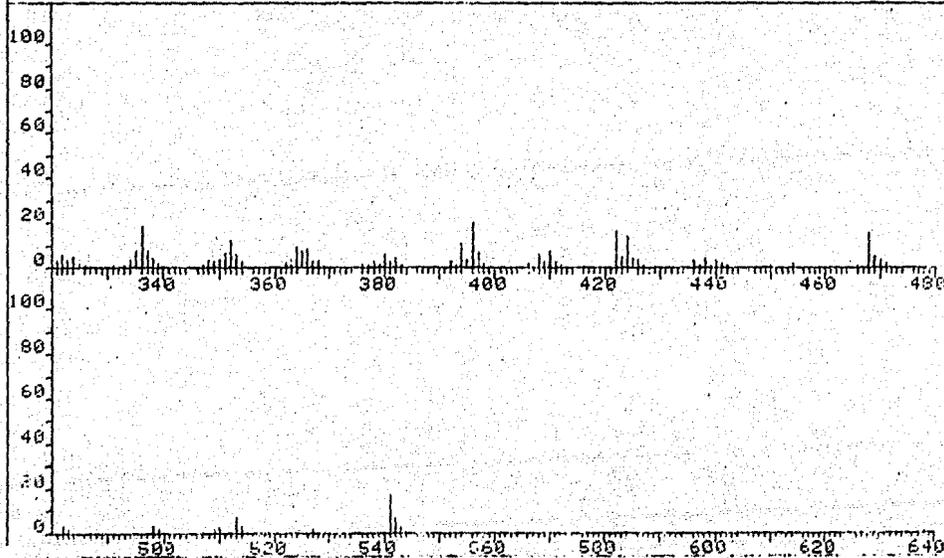


ESPECTRO XVI

FRN 5136	SPECTRUM 70		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	219.3, 21.2	162.2, 20.6	396.5, 20.3
LAST 4:	527.6, 1.1	541.6, 16.8	542.6, 6.2	543.6, 1.7
				PAGE 1 Y = 1.00

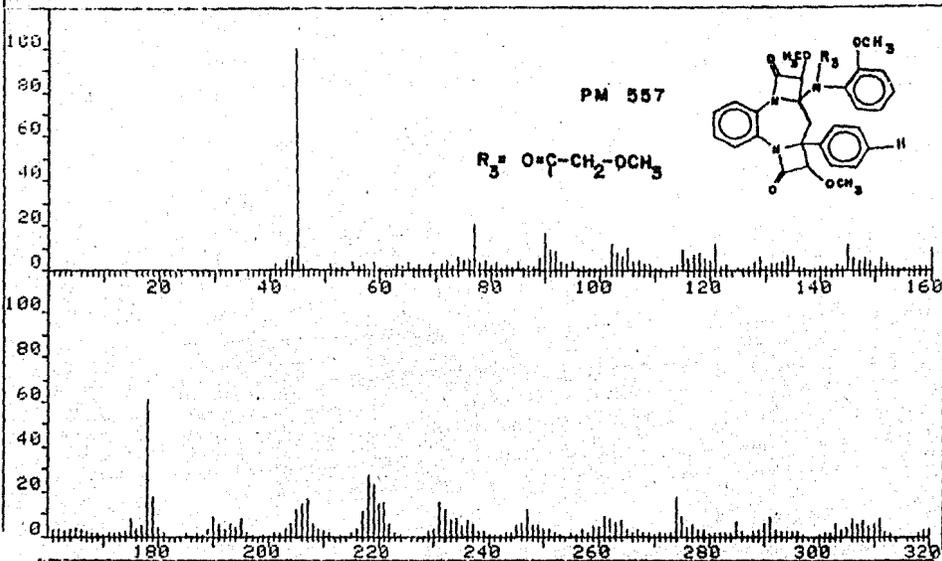


FRN 5136	SPECTRUM 70		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	219.3, 21.2	162.2, 20.6	396.5, 20.3
LAST 4:	527.6, 1.1	541.6, 16.8	542.6, 6.2	543.6, 1.7
				PAGE 2 Y = 1.00

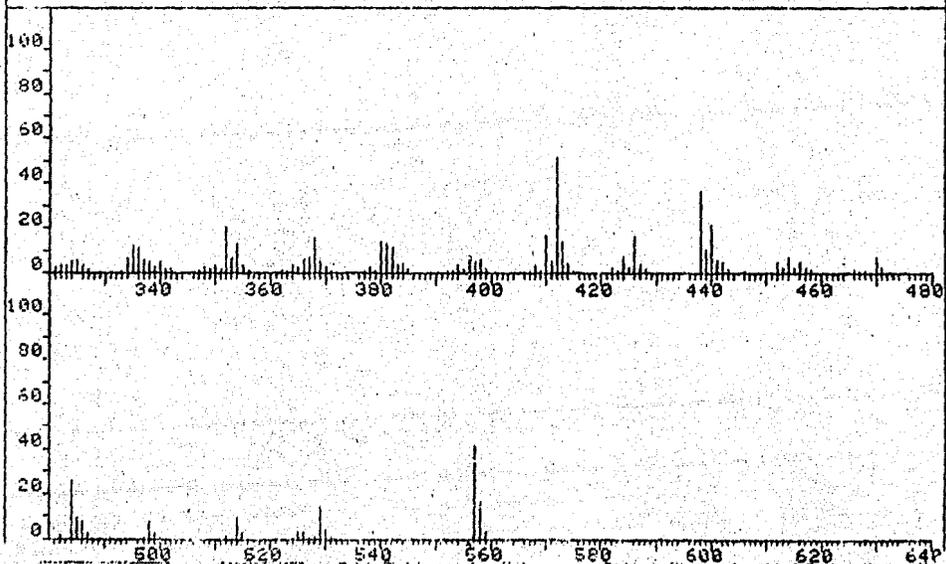


ESPECTRO XVII

FRN 5014	SPECTRUM 116		RETENTION TIME 4.7	
LARGST 4:	45.1, 100.0	178.2, 60.8	412.2, 51.6	557.3, 41.6
LAST 4:	531.3, 1.1	557.3, 41.6	558.3, 16.2	559.3, 3.3
			PAGE 1 Y = 1.00	

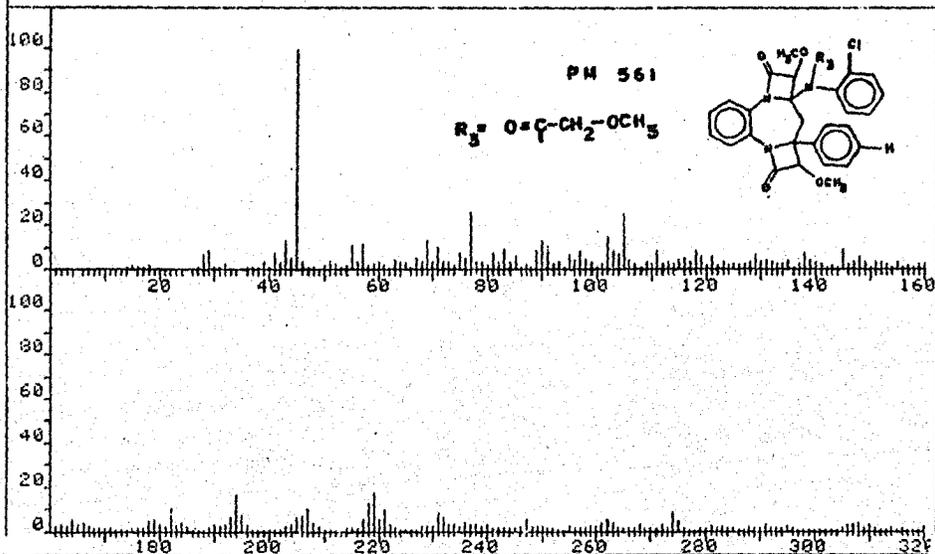


FRN 5014	SPECTRUM 116		RETENTION TIME 4.7	
LARGST 4:	45.1, 100.0	178.2, 60.8	412.2, 51.6	557.3, 41.6
LAST 4:	531.3, 1.1	557.3, 41.6	558.3, 16.2	559.3, 3.3
			PAGE 2 Y = 1.00	

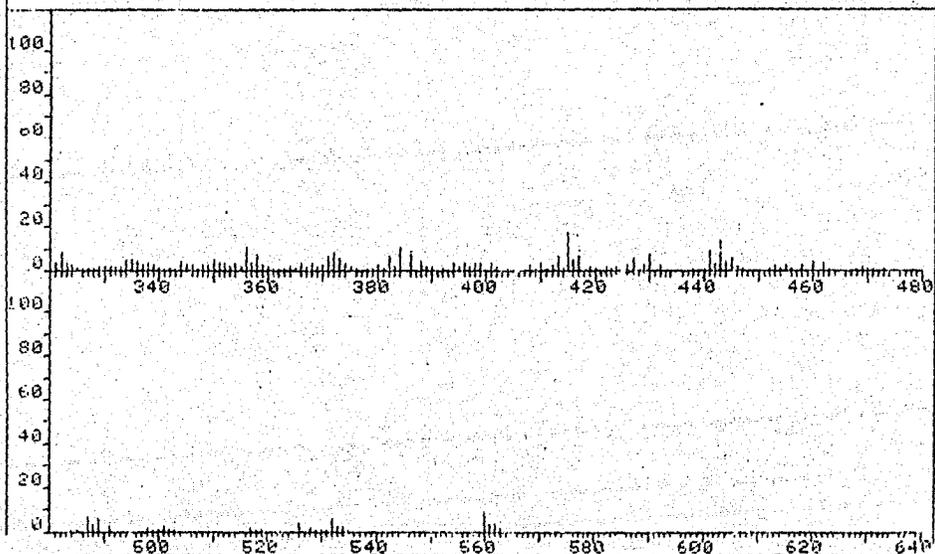


ESPECTRO XVIII

FRN 5389	SPECTRUM 67		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	77.0, 25.5	105.0, 24.7	218.9, 16.9
LAST 4:	560.6, 4.2	561.6, 1.6	562.6, 1.6	563.5, .6
			PAGE 1 Y = 1.00	

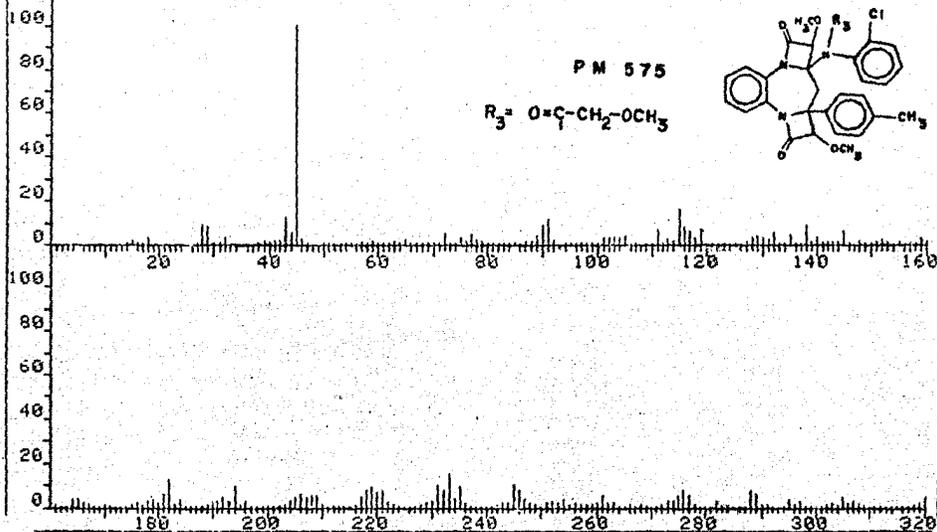


FRN 5389	SPECTRUM 67		RETENTION TIME 2.9	
LARGST 4:	45.1, 100.0	77.0, 25.5	105.0, 24.7	218.9, 16.9
LAST 4:	560.6, 4.2	561.6, 1.6	562.6, 1.6	563.5, .6
			PAGE 2 Y = 2.00	

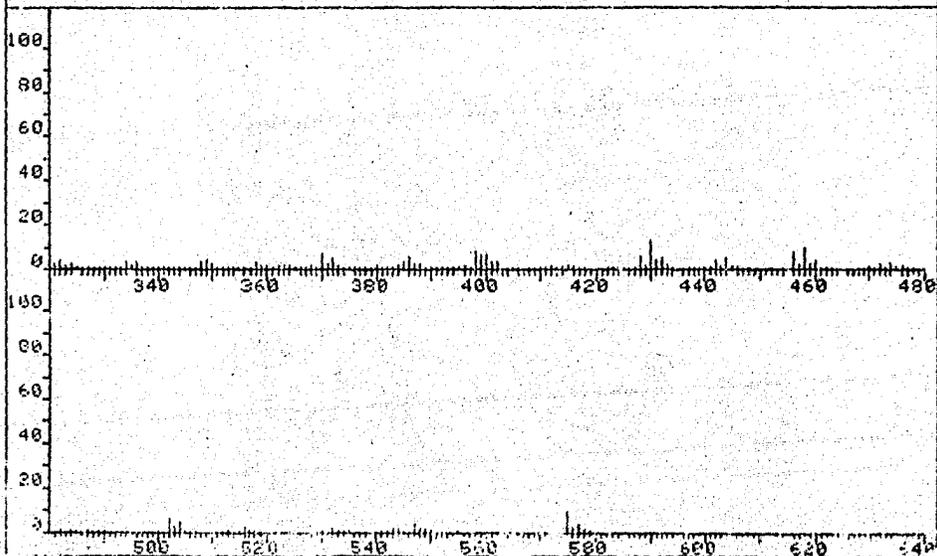


ESPECTRO IX

FRN	5065	SPECTRUM	86	RETENTION TIME	3.7
LARGST 4:	45.1, 100.0	115.0, 16.4	233.1, 15.3	430.1, 12.6	
LAST 4:	576.2, 3.5	577.2, 4.0	578.3, 1.2	579.2, .3	
					PAGE 1 Y = 1.00



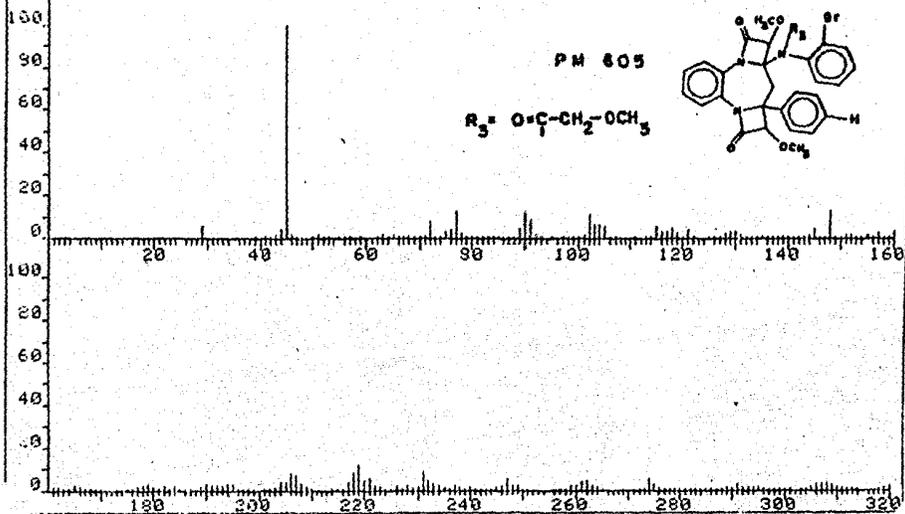
FRN	5065	SPECTRUM	86	RETENTION TIME	3.7
LARGST 4:	45.1, 100.0	115.0, 16.4	233.1, 15.3	430.1, 12.6	
LAST 4:	576.2, 3.5	577.2, 4.0	578.3, 1.2	579.2, .3	
					PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO X X

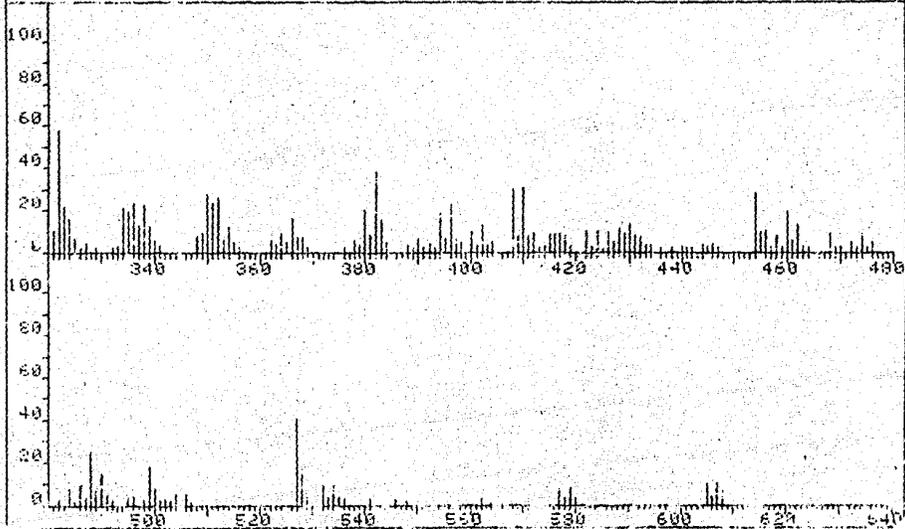
FRN	5143	SPECTRUM	96	RETENTION TIME	4.7
LARGST 4:	45.1, 100.0	90.2, 13.5	148.2, 13.2	77.1, 13.1	
LAST 4:	605.5, 1.3	606.5, .4	607.5, 1.3	608.4, .5	

PAGE 1 Y = 1.00



FRN	5143	SPECTRUM	96	RETENTION TIME	4.7
LARGST 4:	45.1, 100.0	90.2, 13.5	148.2, 13.2	77.1, 13.1	
LAST 4:	605.5, 1.3	606.5, .4	607.5, 1.3	608.4, .5	

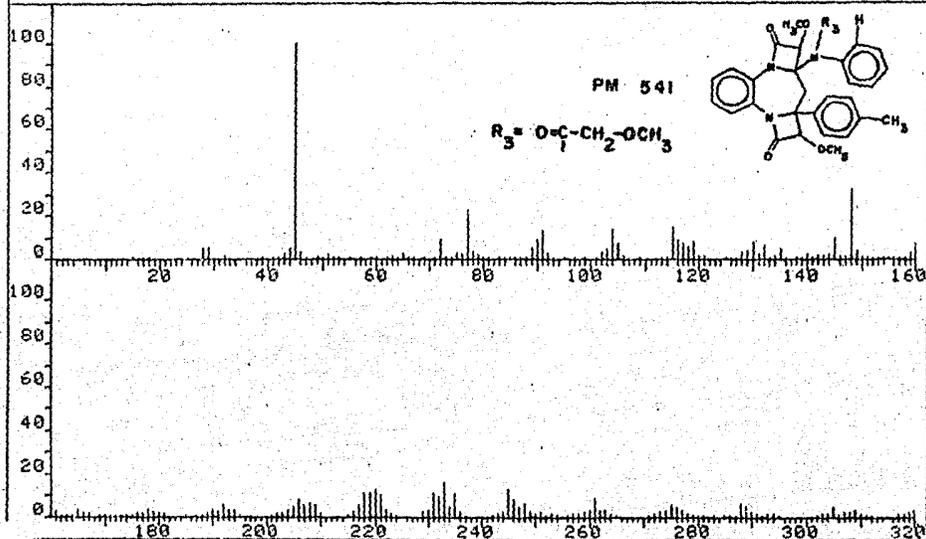
PAGE 2 Y = 8.00



ESPECTRO XXI

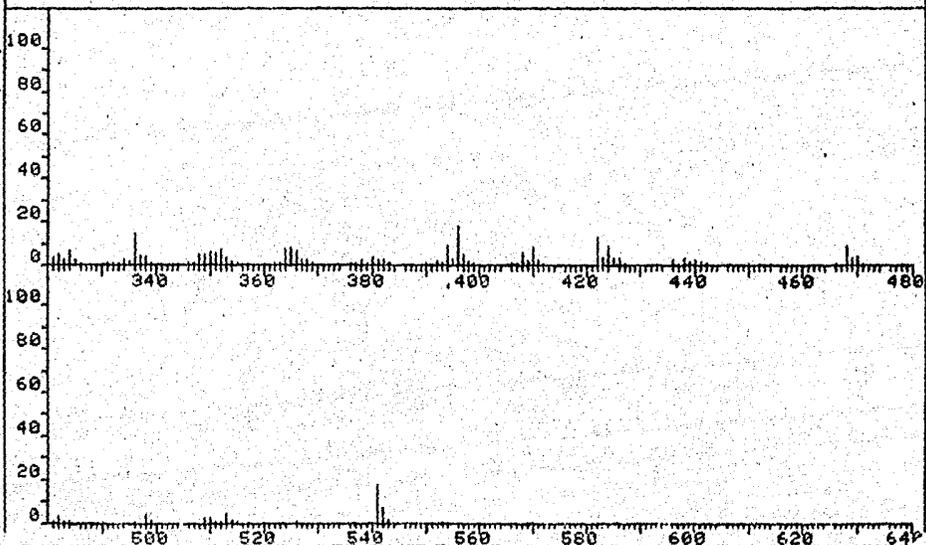
FRN 5091	SPECTRUM 100		RETENTION TIME 4.2	
LARGST 4:	45.1, 100.0	148.2, 32.1	77.1, 23.1	396.3, 18.2
LAST 4:	526.4, .8	541.4, 17.5	542.4, 6.9	543.4, 1.4

PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5091	SPECTRUM 100		RETENTION TIME 4.2	
LARGST 4:	45.1, 100.0	148.2, 32.1	77.1, 23.1	396.3, 18.2
LAST 4:	526.4, .8	541.4, 17.5	542.4, 6.9	543.4, 1.4

PAGE 2 Y = 1.00



V. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron 21 nuevos compuestos del 2-(o-R₂-fenil-amino)-7-(p-R₁-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem y sus derivados.
2. Los compuestos obtenidos fueron analizados por Espectrometría de Masas, elucidando los mecanismos de fragmentación de los iones más importantes presentes en los espectros de masas.
3. Se determinó en forma clara el patrón de fragmentación de ambas series.
4. El pico base de los compuestos sintetizados es característico de cada serie; en el caso de la serie A el pico base es el ion de m/z $[M^+ - (R_2 + 72)]$ y para la serie B el pico base es el ion de m/z 45.
5. Para los compuestos de la Serie A además de su pico base ya mencionado se presentan como fragmentos característicos de mayor abundancia los iones de m/z $(M^+ - R_2)$; $(M^+ - 72)$; $(M^+ - 73)$; $(194 + R_1)$; además de los fragmentos característicos para el anillo aromático.
6. Para los compuestos de la Serie B se obtienen además de su pico base característico a m/z 45 los fragmentos característicos a m/z $(M^+ - 145)$; $(350 + R_1 + R_2)$; $(M^+ - 144)$; $(307 + R_1 + R_2)$; $(194 + R_1)$; $(M^+ - 28)$; además de los fragmentos característicos para el anillo aromático.

7. Ambas series presentan también como fragmentos característicos los iones de m/z $(218+R_1)$; $(217+R_1)$; (M^+-31) ; (M^+-73) ; $[M^+-(72+R_2)]$, además de la fragmentación característica para los compuestos aromáticos.
8. Los compuestos sintetizados de ambas series presentan los iones correspondientes a la fragmentación de compuestos aromáticos, entre otros fragmentos se tienen los iones de m/z (77, 76, 75, 51, 50, 39).
9. Ambas series presentan fragmentos característicos con respecto a las benzodiazepinas,⁴⁵ los principales iones son a m/z (M^+-R_2) ; $(194+R_1)$; $(102+R_1)$; así como los fragmentos característicos para los compuestos aromáticos.
10. De igual manera también se presentan iones característicos de β -lactama,⁴⁷ a m/z $(218+R_1)$; $(102+R_1)$, así como los iones que caracterizan a los compuestos aromáticos.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1) J. J. Thomson, "Rays of Positive Electricity and Their Application to Chemical Analyses"; Longmans Green and Co. London, 56 (1913).
- 2) A. J. Dempster, Physical Rev., 11, 316 (1918).
- 3) F. W. Aston, Phil. Mag., 39, 709 (1919).
- 4) A. Maccoll, Org. Mass Spectrom., 14, 1 (1979).
- 5) J. Seibl.
Espectrometría de Masas
Ed. Alhambra, Madrid (1973).
- 6) E. Cortés
Apuntes de Espectrometría de Masas
D. E. S. Fac. de Química, UNAM (1968).
- 7) K. Bieman et al. Monatsh, 96, 305 (1965).
- 8) R. Ryhage, S. Wikstrom. Anal. Chem., 37, 435 (1965).
- 9) K. Grob. Helv. Chim. Acta, 49, 1968 (1966).
- 10) a) K. Biemann, et al. Teth. Lett., 1725 (1964).
b) K. Biemann, and W. McMurray Teth. Lett. 647 (1965).
- 11) P. S. Callery, M. Strognew and L. Ageeladr, Biomed.

- Mass Spectrom., 6, 23 (1979).
- 12) D. Gaudin and K. Jankouski, Org. Mass Spectrom., 15, 78 (1980).
 - 13) M. Kapetanovic and H. J. Kupferberg, Biomed. Mass Spectrom., 7, 47 (1980).
 - 14) Y. Yamato and M. Susuki, Biomed. Mass Spectrom., 6, 205 (1979).
 - 15) R. A. Saunders, I. R. Griffith and F. E. Saalfed, Biomed. Mass Spectrom., 17, 192 (1974).
 - 16) J. Waldron, (Ed.), Advances in Mass Espectrometry Pergamon Press, New York, p. 526-53 (1959).
 - 17) G. Eglinton (Sr. Reporter). Enviromental Chemistry, Vol. 1, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, 1975.
 - 18) J. Magyar, Chem. Abs., 83, 747 (1975).
 - 19) W. Bertsch. et al., J. Chromatogr., 99, 673 (1974).
 - 20) A. Burlingame, B. Kimble and P. Derrick, Ref. 4.
 - 21) W. Pereira et al. Geochim. Cosmochim. Acta, 39, 163 (1975).
 - 22) J. Bibring et al. Proc. Fifth Lunar, Sci. Conf., Geochim. Cosmochim. Acta, 2, 1747 (1974).

- 23) D. Jeden and A. Cho; *Ann Rev. Pharmacol.*, 13, 371 (1973).
- 24) A. Prox, *Xenobiotica*, 3, 473 (1973).
- 25) K. H. Powers and M. H. Elbert, *Biomed. Mass Spectrom.* 6, 187 (1979).
- 26) E. Costa and E. Holmstedt (Ed.). "Gas Chromatography Mass Spectrometry in Neurobiology Advances in Biochemical", *Psychopharmacology*, Vol. 7, Raven Press, New York, 1973.
- 27) F. Bruner and E.E. Brancaleoni. *Chim. Ind. (Miland)*, 57, 347 (1975).
- 28) I. Vollmin, *Clinical Biochemistry-Principles and Methods*, Vol. 1, H. Curtis and M. Roth, Ed., Walter de Gruyter, Berlin, p. 384 (1974).
- 29) B. Iclus, et al. *Anal. Chem.*, 46, 729 (1974).
- 30) W. Nyhan, Ed., *Heritable Disorders of Aminoacid Metabolism*. John Wiley & Sons, New York, 1974.
- 31) L. Hagenfeldt and K. Hagenfeldt *Clin. Chim. Acta*, 42, 219 (1972).
- 32) K. Muysers and W. Smid, *Biomedical. Applications of Mass Spectrometry*. G. R. Waller, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1972.

- 33) A. Lawson, *Clin. Chem.*, 21, 803 (1975).
- 34) H. M. Liebich, *J. Chromatogr.*, 146, 185 (1978).
- 35) G. A. Archer and L. H. Sternbach, *Chem. Rev.*, 68, 747 (1968)
- 36) L. H. Sternbach, *J. of Med. Chem.*, 22, 920 (1976).
- 37) C. R. Ellefson, et al., *J. of Med. Chem.*, 21, 953 (1978).
- 38) J. Shutz, *Arzneim Forsch.*, 25, 712 (1965).
- 39) W. Sadeé, *J. Med. Chem.*, 13, 475 (1970).
- 40) W. Benz, F. M. Vane and V. Rapp, *Org. Mass Spectrometry*, 14, 154 (1979).
- 41) G. Belvedere, A. Frigerio and D. Nardi Bull, *Chim. Farm.*, 114 (1975).
- 42) L. Fodor, J. Szabo and P. Sohar, presented in part at the conference of the Hungarian Chemical Society. Debrecen, Hungary, 26 August (1977).
- 43) A. K. Bose, B. Ram, W. A. Hoffman III, A. J. Hutchinson and M. S. Manhas, *J. Heterocyclic Chem.*, 16, 1313 (1979).
- 44) R. I. H. Wang and S. L. Stockale, *J. Int. Med. Res.*, 1, 600 (1973).

- 45) M. E. Maza, M. Galindez, R. Martínez and E. Cortés,
J. Heterocyclic Chem., 19 (1982).
- 46) A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla and M. S. Manhas,
Tetrahedron Letter, 2823 (1972).
- 47) E. Cortés and R. Martínez, J. Heterocyclic Chem., 20,
161 (1983).