



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**SINTEISIS Y DIFERENCIACION DE ISOMEROS { (5) y (12
N-METIL}-11-(o;p-R-ANILINA)-5H-DIBENZO (b,e) (1,4
DIAZEPINA POR ESPECTROMETRIA DE MASAS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A

RAYMUNDO ROJAS CORREA



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. INTRODUCCION
- II. PARTE TEORICA
- III. PARTE EXPERIMENTAL
 - A) SINTESIS
 - B) ANALISIS
 - C) DISCUSION DE ESPECTROS
- IV. CONCLUSIONES
- V. ESPECTROS
- VI. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCTION

EXISTE UN AMPLIO NUMERO DE TECNICAS DE ANALISIS INSTRUMENTAL QUE EN LA ACTUALIDAD SON EMPLEADAS EN LA INVESTIGACION; ENTRE ELLAS SE ENCUENTRA LA ESPECTROMETRIA DE MASAS, QUE ES DE LAS MAS MODERNAS E IMPORTANTES.

ESTA TECNICA SE BASA EN LA SEPARACION Y MEDIDA DE LOS IONES OBTENIDOS DE UNA MOLECULA NEUTRA AL SER IONIZADA; DE ACUERDO A SU RELACION DE MASA-CARGA (m/z) (1), QUE AL SER ACCELERADOS Y DESVIADOS POR MEDIO DE CAMPOS ELECTRICOS Y MAGNETICOS SE PRODUCE UNA SEPARACION DE MASAS, QUE AL LLEGAR A UN DETECTOR MIDE LA MASA DE LOS IONES FRAGMENTADOS CARACTERISTICOS DE LA MOLECULA A INVESTIGAR. LOS CUALES SON REPRESENTADOS POR PICOS EN UN ESPECTRO DE MASAS, LLAMADOS PATRON DE FRAGMENTACION, Y QUE AYUDAN A ACLARAR ESTRUCTURAS MOLECULARES O DISTINGUIR ENTRE DOS O MAS ISOMEROS.

LOS PRINCIPIOS BASICOS DE LA ESPECTROMETRIA DE MASAS FUERON SENTADOS A PARTIR DE 1898, CUANDO WEIN, DEMOSTRO QUE LOS IONES POSITIVOS PODIAN SER DESVIADOS POR CAMPOS ELECTRICOS Y MAGNETICOS; ESTO, AYUDO EN 1913 A J. J. THOMSON A DISEÑAR EL PRIMER INSTRUMENTO PARA LA DETERMINACION DE MASA-CARGA DE LOS IONES Y EL DESCUBRIMIENTO DE ISOTOPOS DE ELEMENTOS ESTABLES, REGISTRANDOSE LOS PRIMEROS ESPECTROS DE MASA DE MOLECULAS SENCILLAS DE PESO MOLECULAR BAJO (2).

LOS PRIMEROS PROTOTIPOS DE INSTRUMENTOS EN FORMA INDEPENDIENTE FUERON CONSTRUIDOS EN 1919, POR ASTON Y DEMPSTER, EL DISEÑO DE ASTON FUE UTIL PARA LA MEDIDA EXACTA DE LAS MASAS, PORQUE LOS IONES FUERON ENFOCADOS HACIA UN PLANO DONDE SE ENCONTRABA UNA PLACA FOTOGRAFICA, Y EN EL DE DEMPSTER, -- LOS CAMPOS MAGNETICOS DEFLECTABAN EL HAZ DE LOS IONES 180°, PERMITIENDO TOMAR MEDIDAS MAS EXACTAS DE LAS ABUNDANCIAS RELATIVAS, Y POSTERIORMENTE SE MEJORARON LOS DISEÑOS, UNIENDO AMBAS CARACTERISTICAS.

YA EN 1940, SE DISEÑARON LOS PRIMEROS ESPECTROMETROS DE TIPO COMERCIAL PARA SUBSTANCIAS ORGANICAS DE PESO MOLECULAR MEDIO, Y A FINALES DE LOS AÑOS 50, BEYNON, BIEMANN Y Mc LAFFERTY (3) DEMOSTRARON CLARAMENTE LA IMPORTANCIA DE LOS GRUPOS FUNCIONALES SOBRE LA DIRECCION DE LA FRAGMENTACION DE -- LOS COMPUESTOS ORGANICOS, EMPEZANDOSE A DESARROLLAR LA CAPACIDAD DE LOS ESPECTROMETROS DE MASAS PARA DETERMINAR ESTRUCTURAS ORGANICAS.

LA GRAN UTILIDAD DE LA ESPECTROMETRIA DE MASAS, ES INDEPENDIENTE DE LA CONSTITUCION ATOMICA Y MOLECULAR DE LAS -- SUBSTANCIAS ANALIZADAS, SIEMPRE QUE ESTAS, PUE DAN SER TRANSFORMADAS EN IONES POSITIVOS Y NEGATIVOS, USANDO DIVERSAS --- TECNICAS DE IONIZACION, CONSERVANDOSE LA COMPOSICION ELEMENTAL Y ESTRUCTURAL DE LAS MOLECULAS ORIGINALES.

LOS ASPECTOS BASICOS EN ESPECTROMETRIA DE MASAS EN QUIMICA ORGANICA [4] SON:

1.- EL ESPECTRO DE MASAS QUE ES UNA GRAFICA DE ABUNDANCIAS RELATIVAS CONTRA VALORES DE m/z QUE RESULTA DE LA INTRODUCCION DE UNA MUESTRA A UN ESPECTROMETRO DE MASAS.

2.- EL ION MOLECULAR ES EL ION FORMADO POR LA PERDIDA DE UN ELECTRON EN UNA MOLECULA ORGANICA Y AL PICO CORRESPONDIENTE EN EL ESPECTRO DE MASAS SE LE LLAMA PICO ION MOLECULAR. REPRESENTADO POR M^+ , DANDO COMO PRIMERA INFORMACION ACERCA DE LA MUESTRA EXAMINADA, SU PESO MOLECULAR.

3.- EL PICO BASE ES EL ION CUYA ABUNDANCIA RELATIVA EN EL ESPECTRO ES LA MAYOR, O SEA QUE ES EL PICO MAS ALTO EN EL ESPECTRO DE MASAS Y ARBITRARIAMENTE SE LE DA EL VALOR DE 100% Y LA ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS DEMAS FRAGMENTOS SE CALCULA EN BASE A ESTE PICO.

4.- MARCADO ISOTOPICO ES UN MEDIO DE CONFIRMACION DE LOS PATRONES Y MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTOS PARA LA MOLECULA ANALIZADA, PUESTO QUE SE PUEDE CONFIRMAR EL FRAGMENTO QUE CONTIENE EL ATOMO ISOTOPICO.

5.- EL PATRON DE FRAGMENTACION DE UN COMPUESTO ORGANICO ANALIZADO ES LA PRESENTACION DE TODOS LOS FRAGMENTOS Y SU POSIBLE RUTA DE FRAGMENTACION, POR MEDIO DEL CUAL SE PODRA HACER LA INTERPRETACION DE UN COMPUESTO SEMEJANTE O IGUAL.

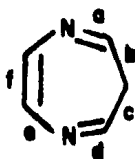
EN ESPECTROMETRIA DE MASAS, SE PUEDEN MANEJAR GASES, -- LIQUIDOS Y SOLIDOS, PUDIENDOSE SEPARAR LOS IONES OBTENIDOS - (EN LA CAMARA DE IONIZACION) SEGUN SU MASA, ENERGIA CINETICA O MOMENTANEA, Y ESTUDIAR LAS PROPIEDADES ESPECIFICAS DE LOS IONES SEPARADOS TALES COMO SU CONDUCTA DE FRAGMENTACION UNIMOLECULAR O REACCIONES ESPECIFICAS INDUCIDAS POR COLISION -- CON GASES NEUTROS O CON RAYO LASER.

TAMBIEN PARTICIPA DE LOS GRANDES AVANCES TECNICOS, COMBINADA CON TECNICAS DE SEPARACION COMO LA CROMATOGRAFIA DE - GASES-ESPECTROMETRIA DE MASAS (CG-EM) (5). TODO ESTE SISTEMA ACOPLADO A COMPUTADORAS, REPRESENTA UN GRAN ADELANTO INSTRUMENTAL PARA LA INVESTIGACION EN LA QUIMICA ORGANICA E INORGANICA.

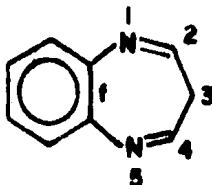
PARTE TEORICA

LA SINTESIS ORGANICA HA APORTADO COMPUESTOS HETEROCICLICOS CON PROPIEDADES QUIMIOTERAPEUTICAS, COMO LAS BENZODIAZEPINAS, QUE DISMINUYEN LA ACTIVIDAD NEURONAL (6), Y EN LOS ULTIMOS AÑOS HAN DOMINADO LAS AREAS FARMACOLOGICAS DE LA TERAPIA ANTICONVULSIVA, ANTIANSIEDAD Y SEDANTE-HIPNOTICA, DEMOSTRANDO GRAN ESPECIFICIDAD DE ACTIVIDAD DEPRESORA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

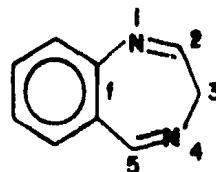
LAS BENZODIAZEPINAS ESTAN FORMADAS POR UN NUCLEO BENZENICO FUSIONADO A UN ANILLO DE SIETE MIEMBROS CONTENIENDO DOS ATOMOS DE NITROGENO. COMO EJEMPLO SE CITAN CINCO FORMULAS QUE REPRESENTAN LAS ESTRUCTURAS BASICAS DEL SISTEMA BENZODIAZEPINICO:



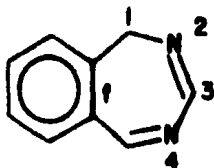
MONOCICLO
DIAZEPINA



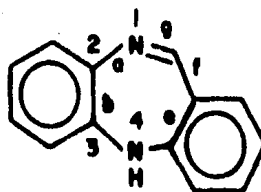
3H-BENZO (f)
1,5 DIAZEPINA



3H-BENZO (f)
1,4 DIAZEPINA

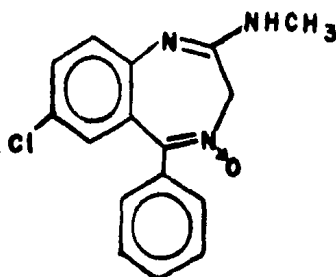


1H-BENZO (f)
2,4 DIAZEPINA

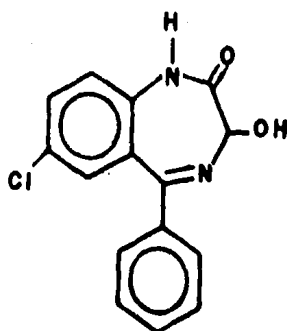


DIBENZO (b, e)
1,4 DIAZEPINA

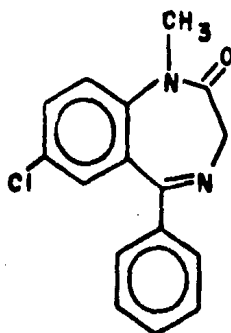
EN 1957, LOS ESTUDIOS REALIZADOS POR L.H. STERNBACH [7] SOBRE LA SINTESIS DE ENTIDADES QUÍMICAMENTE NUEVAS, CULMINARON CON EL DESCUBRIMIENTO DE UNA NUEVA CLASE DE AGENTES BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS; ESPECIFICAMENTE CON EL DESARROLLO DEL GRUPO DE CENTRO ACTIVO 1-4 BENZODIAZEPINA, CON EL COMPUESTO QUE RECIBE EL NOMBRE GENÉRICO CLORDIAZEPOXIDO, QUE ES EL COMPUESTO ACTIVO DEL LIBRIUM, Y MEDIANTE VARIOS REORDENAMIENTOS DE SU ESTRUCTURA OPTUVIERON EL OXAZEPAM, EL CUAL FUE PATENTADO CON EL NOMBRE DE SERAN EN EE. UU. EN 1965. DE IGUAL MANERA SIGUIENDO DOS MÉTODOS DIFERENTES ESTE FUE TRANSFORMADO A UN NUEVO COMPUESTO, CON MUCHO MAYOR VALOR CLÍNICO, EL DIAZEPAM, RESULTANDO DE 3 A 10 VECES MÁS POTENTE QUE EL CLORDIAZEPOXIDO.



CLORDIAZEPOXIDO



OXAZEPAM

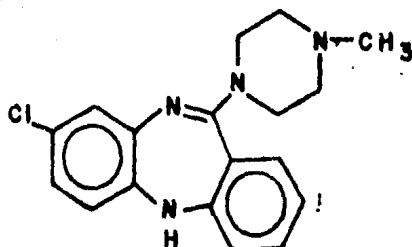


DIAZEPAM

EL DIAZEPAM (7-CLORO-1,3-DIHI-DRO-1-METIL-5-FENIL-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA), Y SUS DERIVADOS FUERON LOS PRIMEROS -- EMPLEADOS EN MEDICINA, COMO AGENTES TRANQUILIZANTES Y RE- -- CIENTEMENTE HAN DEMOSTRADO POSEER ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA, INDICANDO UN POTENCIAL CLINICO PARA EL TRATAMIENTO DE VARIOS TIPOS DE EPILEPSIA, COMO LA PSICOMOTORA, GRAN MAL Y PEQUERO MAL (8).

LOS TRABAJOS REALIZADOS POR DE ANGELIS (9), HAN DEMOS- TRADO QUE DESPUES DE DIMETILAR EL DIAZEPAM, EL N-DIMETILOIA- ZEPAM TIENE MAYOR ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA, ASI MISMO EL -- CLORO-DIMETIL DIAZEPAM TIENE MAYOR ACTIVIDAD QUE EL N-DIME- TIL DIAZEPAM, EL DICLORO-METIL DIAZEPAM NO PRESENTA ACTIVI- DAD ANTICONVULSIVA, PERO SI PUEDE ACTUAR COMO SEDANTE Y RE- LAJANTE MUSCULAR. ESTO DEMUESTRA QUE AL CAMBIAR LOS SUSTITU- VENTES EN LAS ESTRUCTURAS BENZODIAZEPINTICAS, PUEDEN VARIAR - LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS, TENIENDO ACTIVIDAD CARACTERISTI- CA CADA COMPUESTO.

LA CLOZAPINA, ES UN EJEMPLO DE UNA NUEVA CLASE DE PIRE- RAZIMILDOBENZOAZEPINAS NEUROLEPTICAS (10), CON MENORES EFEC- TOS SECUNDARIOS EN LOS HUMANOS. ESTO HA DADO UN RENOVADO IM- PULSO A LA BUSQUEDA DE NUEVAS DROGAS PSICOTROPICAS, COMPARA- DAS CON DROGAS ESTANDAR COMO CLORPROMAZINA Y HALOPERIDOL. - DEBIDO A QUE LA CLOZAPINA NO SE PARECE ESTRUCTURALMENTE A -- OTROS AGENTES PSICOTROPICOS CLINICAMENTE ACTIVOS, ESTO ES -- INTERESANTE, YA QUE EN 1-4 Y 1-5 BENZODIAZEPINAS, UNA POR- - CION DE ELLAS ESTA CONTENIDA EN LA CLOZAPINA.



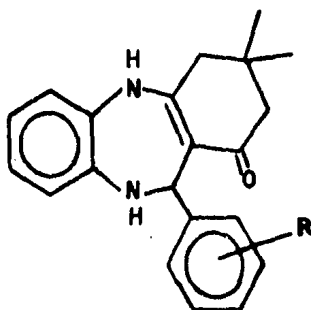
CLOZAPINA

A PESAR DE LA GRAN IMPORTANCIA FARMACOLOGICA DE LAS ---
 BENZODIAZEPINAS Y DE LOS GRANDES AVANCES QUE HA TENIDO LA --
 ESPECTROMETRIA DE MASAS EN LOS ULTIMOS AÑOS, EXISTEN HASTA -
 LA FECHA MUY POCOS ESTUDIOS SOBRE LAS 1-4 BENZODIAZEPINAS, -
 DONDE LA ESPECTROMETRIA DE MASAS SE REQUIERE COMO UN MEDIO -
 ANALITICO PARA LA ELUCIDACION DE LA ESTRUCTURA DE NUEVOS ---
 COMPUESTOS, PARTIENDO DE LA INFORMACION OBTENIDA EN LOS ES-
 PECTROS DE MASAS.

EXISTE UN GRAN NUMERO DE TRABAJOS DE DIFERENCIACION POR
 ESPECTROMETRIA DE MASAS DE ISOMEROS DE COMPUESTOS ORGANICOS,
 PERO AUN NO EXISTEN REPORTES DE DIFERENCIACION DE ISOMEROS -
 DE COMPUESTOS 1-4 BENZODIAZEPINICOS.

DESPUES DE REVISAR LO ANTERIOR, EL AREA DE INVESTIGA- -
 CION EN SINTESIS ORGANICA HETEROCICLICA Y ESPECTROMETRIA DE
 MASAS DEL INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNAM, HA PUESTO GRAN --
 INTERES EN LA SINTESIS DE DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS Y SU -
 CORRESPONDIENTE ESTUDIO EN ESPECTROMETRIA DE MASAS, REALI- -
 ZANDO TRABAJOS DE 1-4 Y 1-5 BENZODIAZEPINAS [1] Y [2]. SIEN-
 DO UNO DE ELLOS EL ESTUDIO POR IMPACTO ELECTRONICO DE DERI-

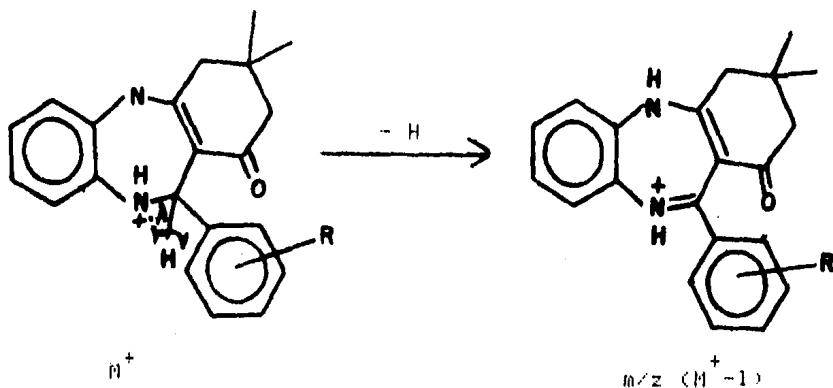
VADOS 3,3-DIMETIL-2,3,4,5,10,11-HEXAHIDRO-11-(ORTO Y PARA -- FENIL SUSTITUIDOS)-1H DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPIN-1-ONA, DE FORMULA GENERAL (I):



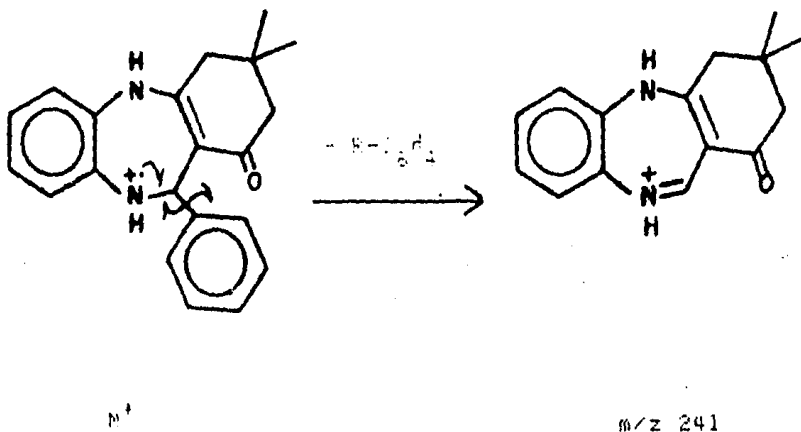
(I)

DONDE:

EL ION MOLECULAR ES EL SEGUNDO FRAGMENTO EN ABUNDANCIA RELATIVA, REPRESENTADO POR M^+ , Y EL ION $m/z (M^+ - 1)$ SE FORMA POR PERDIDA DEL HIDROGENO BENCILICO UNIDO AL COMPARTIR UN ELECTRON DEL ENLACE $C_{11}-H$ Y EL DE LA CARGA IONICA DEL H_{10} EL CUAL QUEDA CARGADO POSITIVAMENTE.



EL PICO BASE ES EL ION DE m/z 241, EL CUAL SE ORIGINA -
 POR LA PERDIDA DEL SUSTITUYENTE UNIDO AL C_{11} (PERDIDA DE ---
 $R-C_8H_9$) A PARTIR DEL ION MOLECULAR.

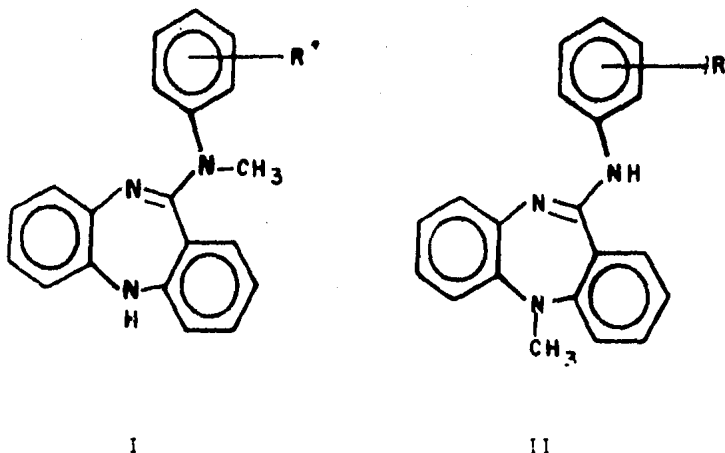


CONSIDERANDO LA GRAN IMPORTANCIA ANALITICA QUE REPRESENTA LA ESPECTROMETRIA DE MASAS EN LA SINTESIS ORGANICA DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS, SE PLANTEO EL INTERES DE REALIZAR EL ESTUDIO DE LA SINTESIS Y DIFERENCIACION DE ISOMEROS (15) Y (12)-N-METIL-11-(6- β -R-ANILINA)-5H-DIBENZO-(B,9) (1-4)-DIAZEPINA, POR ESPECTROMETRIA DE MASAS. POR LO TANTO, EL DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO ES EL OBJETIVO DE LA PRESENTE TESIS.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

II. - SINTESIS.

EN EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACION SE SINTETIZARON LOS ISOMEROS (15) Y (12) N-METIL-11-(OIP-R-ANILINA)-5H-DIBENZO (6,7) (1,4) DIAZEPINA CON FORMULAS GENERALES I Y II. - RESPECTIVAMENTE (ESQUEMA # 1).



ESQUEMA # 1

DONDE:

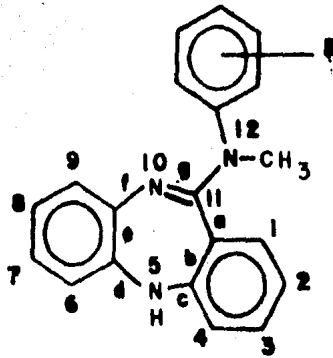
o-R = H, CH₃, Cl, Br.

p-R = Cl, Br.

EN LAS TABLAS 1 Y 2 SE PRESENTAN LOS 12 COMPUESTOS SINTETIZADOS CON SUS RESPECTIVOS PUNTO DE FUSION, RENDIMIENTO Y NUMERO DE ESPECTRO DE MASAS.

TABLE I

(12-N-METIL)-11-(O-F-R-ANILINA)-
5H-DIBENZO-(b,e)-(1,4)-DIAZEPINA

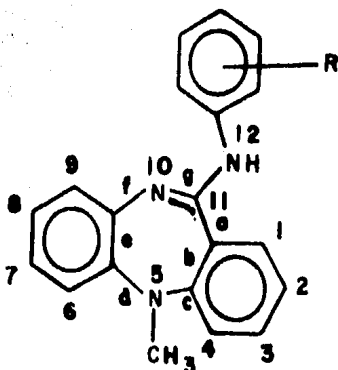


COMPUESTO	R	P. f. (°C)	RENDIMIENTO %	ESPECTRO
1	H	70	51.0	I
2	o-CH ₃	55	48.2	II
3	o-Cl	65	47.9	III
4	o-Br	53	26.5	IV
5	p-Cl	198	26.0	V
6	p-Br	195	33.7	VI

TABLA 2

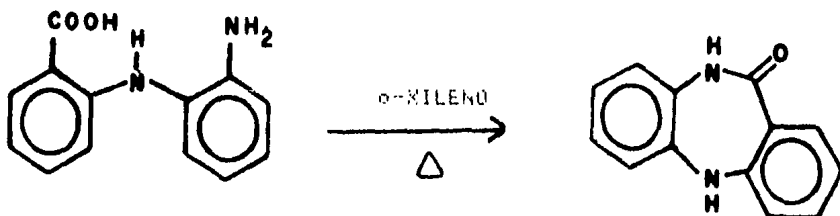
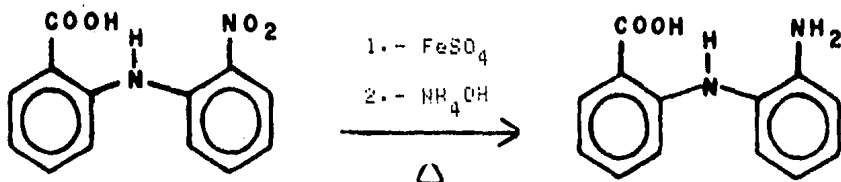
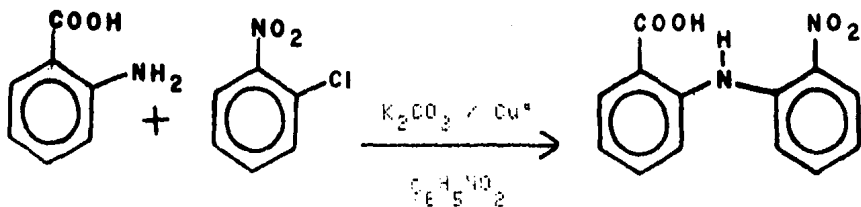
(5-N-METIL)-11-(*o*)-P-R-ANILINA

5H-DIBENZO-(b,e)-(1,4)-DIAZEPINA

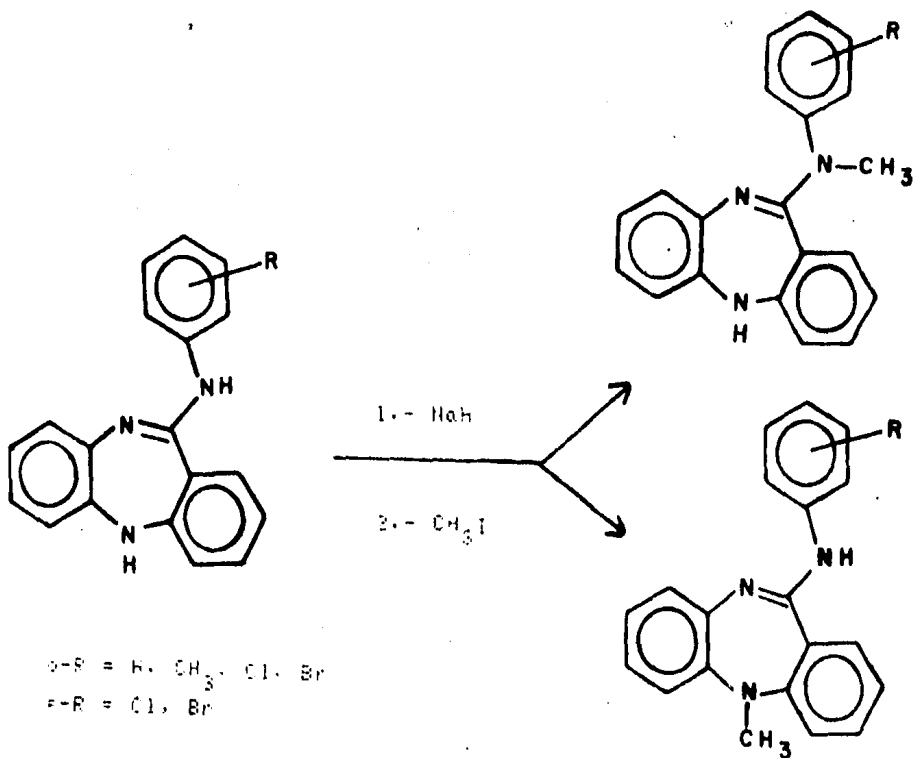
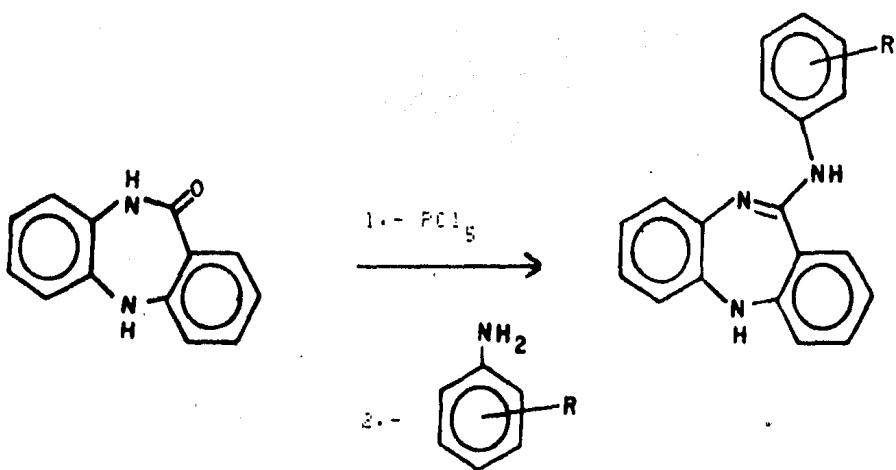


COMPUESTO	R	P. f. (°C)	RENDIMIENTO %	ESPECTRO
7	H	195	32.0	VII
8	<i>o</i> -CH ₃	135	40.6	VIII
9	<i>o</i> -Cl	192	38.3	IX
10	<i>o</i> -Br	64	32.7	X
11	<i>p</i> -Cl	158	10.4	XI
12	<i>p</i> -Br	140	12.2	XII

LOS COMPUESTOS DADOS EN LAS TABLAS 1 Y 2 FUERON OBTENIDOS, SIGUIENDO LA RUTA GENERAL DE LOS ESQUEMAS 2 Y 3.



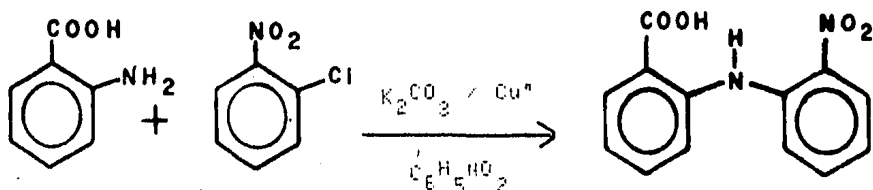
ESQUEMA 2



o-R = H, CH_3 , Cl, Br
 p-R = Cl, Br

ESQUEMA 2

SINTESIS DEL ACIDO N-(o-NITROFENIL) ANTRANILICO (13).



UNA MEZCLA DE 0.375 MOLES DE o-CLORONITROBENCENO, 0.375 MOLES DE ACIDO ANTRANILICO, 0.375 MOLES DE CARBONATO DE POTASIO Y 0.003 MOLES DE COBRE EN POLVO, SE MEZCLARON USANDO COMO DISOLVENTE 100 ML DE NITROBENCENO, LENTAMENTE Y CON --- AGITACION MAGNETICA SE CALENTA HASTA 195°C, MANTENIENDO ESTA TEMPERATURA DURANTE 3 HORAS A REFLUJO, INMEDIATAMENTE DES- PUES SE ELIMINA TODO EL NITROBENCENO POR AFRASTRE DE VAPOR Y EL RESIDUO SE FILTRA EN CALIENTE, AL FILTRADO UNA VEZ FRIO SE AGREGA HCl AL 10% HASTA pH=4, DANDO ORIGEN A LA FORMACION DE UN PRECIPITADO VERDOSO, EL CUAL SE FILTRA Y SE RECRISTALIZA DE ACETATO DE ETILO.

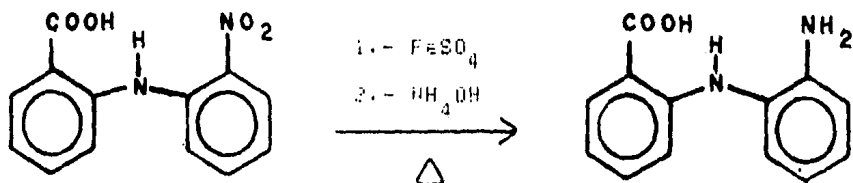
LOS CRISTALES FINALES FUERON DE COLOR NARANJA, PRESEN- TANDO P.M. = 258 G/MOL Y P.f. = 205°C.

I.R. : ACIDO CARBOXILICO (Ar-COOH) 1685 cm^{-1} , (-COOH) 2750 cm^{-1} ; AMINA SECUNDARIA (Ar-NH-Ar) 3360 cm^{-1} , (-NH) 1280 cm^{-1} ; NITRO (Ar-NO₂) 1585 cm^{-1} , (-NO₂) 1350 cm^{-1} . AROMATICOS 1610 Y 1510 cm^{-1} .

R.M.N. 'H. : ,s' 5.7-6.3 ppm, (-NH-, 1H) INTERCAMBIABLE CON D₂O); m 7.9-8.5 ppm, m 7.4-7.8 ppm Y m 7.0-8.5 ppm -- H_{Arom.}, 9H); ,s' 11.5 ppm (-OH DE ACIDO CARBOXILICO, 1H) (INTERCAMBIABLE CON D₂O).

RENDIMIENTO : 52.4%

SINTESIS DEL ACIDO N-(o-AMINOFENIL) ANTRANILICO (14).



0.828 MOLES DE SULFATO FERROSO Y 200 ML DE AGUA DESTI-
LADA SE CALENTARON A 90°C A REFLUJO. POR OTRO LADO SE DISOL-
VIERON 0.05 MOLES DE ACIDO N-(o-NITROFENIL) ANTRANILICO EN -
300 ML DE UNA MEZCLA DE HIDROXIDO DE AMONIO/AGUA (1:1). ESTA
MEZCLA SE AGREGO LENTAMENTE A LA SOLUCION DE SULFATO FERROSO
DURANTE 30 MINUTOS CON AGITACION MAGNETICA, POSTERIORMENTE -
SE CONTINUO EL CALENTAMIENTO A REFLUJO DURANTE 20 MINUTOS, -
DESPUES DE ESTE TIEMPO LA SOLUCION SE FILTRO EN CALIENTE Y -
EL FILTRADO SE LAVO CON HIDROXIDO DE AMONIO/AGUA (1:4) VA-
RIAS VECES. A LA SOLUCION SE LE BURBUJEO DIOXIDO DE AZUFRE -
(SO₂) HASTA PH=4, OBTENIENDOSE UN PRECIPITADO CAFE, EL CUAL
SE FILTRO Y SE RECRISTALIZO DE ACETONA-BENCENO.

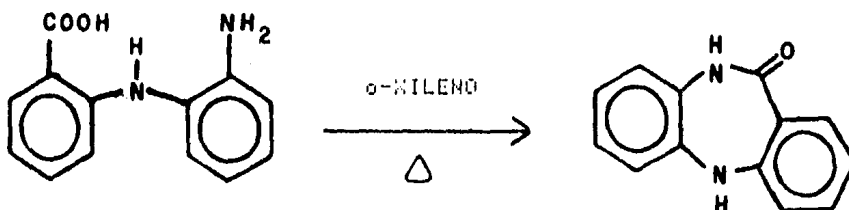
SE OBTUVIERON CRISTALES COLOR CREMA CON P.M. = 228 G/MOL
(P.F. = 195°C).

I.R. : ACIDO CARBOXILICO (Ar-COOH) 1655 Y 1275 cm⁻¹, --
(-COOH), 3250 cm⁻¹; AMIDA SECUNDARIA (Ar-NH-Ar) 3320 cm⁻¹, --
(-NH-) 1355 cm⁻¹; AMIDA PRIMARIA (Ar-NH₂) 3450 Y 3350 cm⁻¹;
AROMATICOS 1610 Y 1510 cm⁻¹.

R.M.H. (H₂O) : δ, s' 6.8-7.7 PPM (-NH- Y -NH₂, 3H) (INTERCAM-
BIABLE CON D₂O) m 6.1-7.3 PPM, m 7.35-7.85 PPM Y 7.9-8.5
PPM (H_{arom}), 3H δ, s' 11.5 PPM (-OH DE ACIDO CARBOXILICO, 1H)
(INTERCAMBIABLE CON D₂O).

RENDIMIENTO : 52.4%

SINTEISIS DE 10, 11-DIHIORO-5H-DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPIN-11-ONA [14].



SE SOMETIERON A REFLUJO Y AGITACION MAGNETICA 0.0087 -- MOLES DE ACIDO N-(o-AMINOFENIL) ANTRANILICO EN 50 ML DE --- o-XILENO. DURANTE 24 HORAS. POSTERIORMENTE SE ELIMINO TOTALMENTE EL o-XILENO, A PRESION REDUCIDA HASTA OBTENER CRISTALES, LOS CUALES SE RECRISTALIZARON DE METANOL.

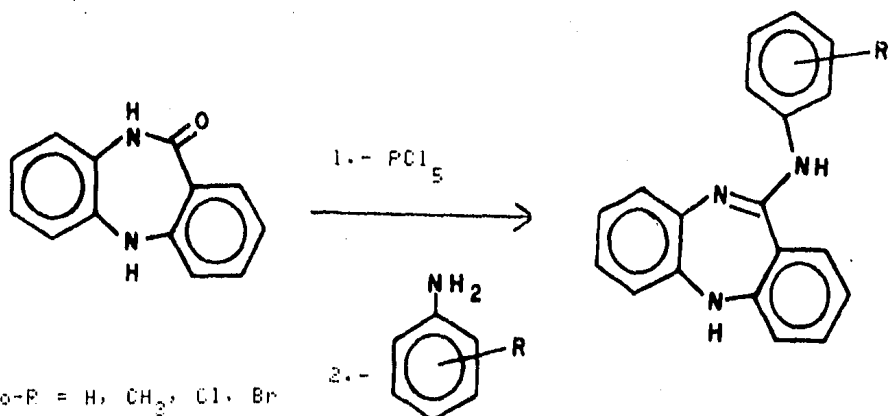
SE ENCONTRARON CRISTALES VERDES DE P.M. = 210 G/MOL Y -- P.t. = 245°C.

I.R. : ANIDA (-NH-CO-) 3230 cm^{-1} , (-CO-NH-) 1640 cm^{-1} , (Ar-CO-NH-Ar) 3170 cm^{-1} ; AMINA (Ar-NH-Ar) 3310 cm^{-1} , (-NH-) 1250 cm^{-1} ; AROMATICOS 1610 Y 1505 cm^{-1} .

R.M.N. 'H. : τ 6.8-7.65 PPM Y 7.75-8.0 PPM ($\text{H}_{\text{Arom.}}$, 8H), δ 7.85 PPM (-NH-, 1H) (INTERCAMBIABLE CON D_2O); δ 9.8 PPM (-NH- DE ANIDA, 1H) (INTERCAMBIABLE CON D_2O).

RENDIMIENTO : 64.8%

SINTESIS DE 11-(o: F-R-ANILINA)-5H-DIBENZO (b,e) (1,4) - DIAZEPINA [15].



o-R = H, CH_3 , Cl, Br

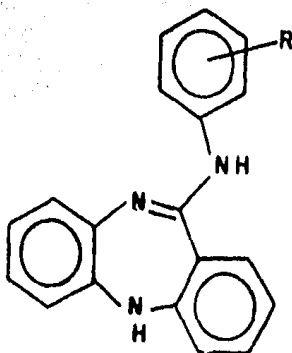
p-R = Cl, Br

SE PUSIERON 0.019 MOLES DE PENTAFLUORURO DE FOSFORO Y -- 100 ML DE BENCENO A REFLUJO Y AGITACION MAGNETICA DURANTE 2 HORAS; SE DEJO ENFRIAR A TEMPERATURA AMBIENTE Y SE AGREGARON 0.0095 MOLES DE 10,11-DIHIORO-5H-DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPIN-11-ONA. SE PUSO A REFLUJO 2 HORAS MAS, SE DEJO ENFRIAR - NUEVAMENTE A TEMPERATURA AMBIENTE Y SE AGREGO 0.019 MOLES DE LA CORRESPONDIENTE ANILINA SUSTITUIDA, SE CONTINUO EL REFLUJO DURANTE 16 HORAS. LA REACCION SE ENFRIO Y SE FILTRO, HACIENDO VARIOS LAVADOS CON BENCENO. EL PRECIPITADO OBTENIDO - SE DISOLVIO EN 5 ML DE ETANOL Y SE LE AGREGO HIDROXIDO DE AMONIO HASTA $\text{pH} = 10$. FORMANDOSE UN PRECIPITADO COLOR AMARILLO. EL CUAL SE RECRISTALIZO DE HEXANO.

LOS SEIS COMPUESTOS SINTETIZADOS SE IDENTIFICARON POR - ESPECTROMETRIA DE MASAS Y EN LA TABLA 3 SE PRESENTAN EL P. f. EL ION MOLECULAR (M^+) Y EL PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DE CADA UNO.

TABLA 3

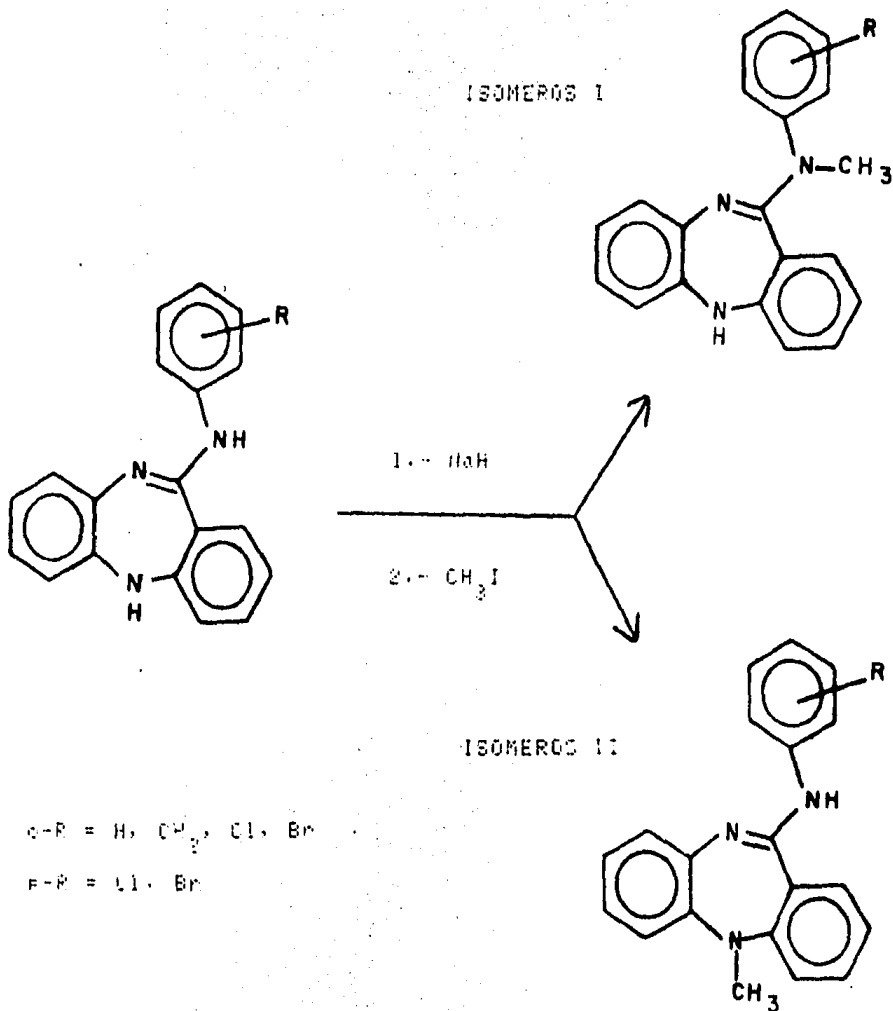
11-(o;p-R-ANILINA)-5H-DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPINAS



o-R = H, CH₃, Cl, Br
 p-R = Cl, Br

R	P. f. (°C)	M ⁺	RENDIMIENTO (%)
H	160	285	55.5
o-CH ₃	125	299	82.5
o-Cl	160	319	75.7
o-Br	75	363	46.1
p-Cl	55	319	55.9
p-Br	65	363	74.2

SINTESIS DE (5-R-112) N-METIL 11-(5-R-ANILINA)-5H-
 DIBENZO (5,6) (1,4) DIAZEPINAS (163).



SE DISOLVIERON 0.0035 MOLES DE 11-(O:R-R-ANILINA)-5H- -
DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPINA EN 100 ML DE BENCENO; SE SOME-
TIQ A REFLUJO CON AGITACION MAGNETICA, AGREGANDO 0.00525 MO-
LES DE NaH POCO A POCO; SE CONTINUO EL REFLUJO DURANTE 2 HO-
RAS Y SE AGREGARON 0.00525 MOLES DE CH₃I GOTA A GOTA, CONTI-
NUANDO EL REFLUJO 36 HORAS MAS.

LA MEZCLA DE REACCION SE DEJO ENFRIAR, SE FILTRO Y EL -
FILTRADO SE CONCENTRO A PRESION REDUCIDA, OBTENIENDOSE UN --
RESIDUO SOLIDO.

COMO PRODUCTO DE LA REACCION SE ENCONTRARON LOS ISOME-
ROS I Y II, LOS CUALES SE SEPARARON POR CROMATOGRAFIA PREPA-
RATIVA, USANDO COMO SISTEMA ELUYENTE ACETATO DE ETILO/BENCE-
NO 10:90.

LOS 12 ISOMEROS SINTETIZADOS SE ANALIZARON POR ESPEC- -
TROMETRIA DE MASAS Y LOS DATOS CORRESPONDIENTES SE PRESENTAN
EN LAS TABLAS 1 Y 2.

5.- ANALISIS

LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS SE ANALIZARON EN UN ESPECTROMETRO DE MASAS, HEWLETT PACKARD 59854A. SE UTILIZO EL SISTEMA DE INTRODUCCION DIRECTA CON TEMPERATURA EN LA CAMARA DE IONIZACION DE 195°C. EL VOLTAJE DE IONIZACION DE 70 eV Y EL VOLTAJE DE ACELERACION DE 1.9 KV. LA CANTIDAD DE MUESTRA UTILIZADA FUE DE 0.1 MG APROXIMADAMENTE.

LAS TECNICAS DE ESPECTROFOTOMETRIA POR INFRA ROJO Y DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR, FUERON USADAS COMO COMPLEMENTO Y APOYO EN LA DETERMINACION DE PUREZA Y CARACTERIZACION DE CADA COMPUESTO SINTETIZADO. ASI COMO EN LOS ANALISIS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS EN CADA PASO DE LAS SINTESIS REALIZADAS.

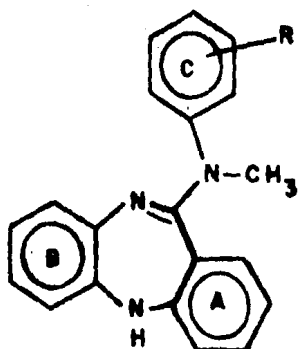
LOS ESPECTROS DE INFRA ROJO SE DETERMINARON EN UN ESPECTROFOTOMETRO NICOLET FT-55X. USANDO LA TECNICA DE DILUCION EN CHCl_3 .

LOS ANALISIS CON LA TECNICA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR PROTONICA SE DETERMINARON EN UN INSTRUMENTO VARIAN MODELO FT-60, UTILIZANDO CCl_3 COMO DISOLVENTE Y COMO REFERENCIA INTERNA TETRAMETILSILANO.

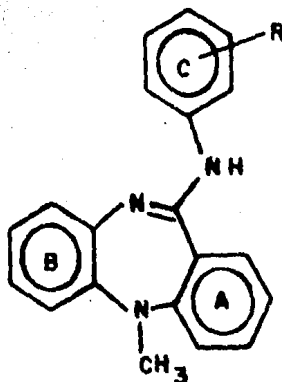
C.- DISCUSION DE ESPECTROS.

LA DISCUSION DE LOS ESPECTROS CON SUS RESPECTIVOS MECANISMOS Y PATRONES DE FRAGMENTACION, SE HARA POR SEPARADO PARA LA SERIE DE ISOMEROS I Y II.

ISOMEROS



(I)



(II)

o-R = H, CH₃, Cl, Br

p-R = Cl, Br

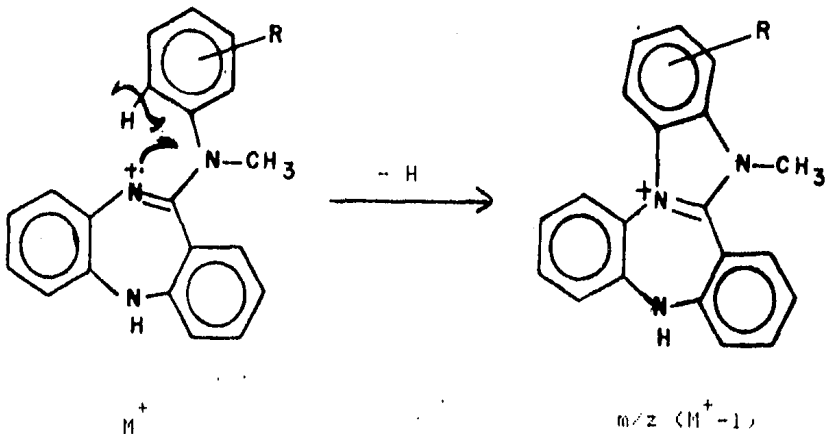
SERIE DE ISOMEROS I

ION MOLECULAR (M^+).

EL ION MOLECULAR EN ESTA SERIE DE COMPUESTOS TIENE UNA ABUNDANCIA RELATIVA MENOR EN COMPARACION CON LA DEL ION DE $m/z (M^+ - 1)$, PERO SU ABUNDANCIA RELATIVA ES MAYOR CUANDO EL SUSTITUYENTE R ES Br Y SE ENCUENTRA EN POSICION ORTO, SU ABUNDANCIA RELATIVA VARIA DE UN 25 A UN 75%.

FORMACION DEL ION DE $m/z (M^+ - 1)$.

EL FRAGMENTO DE $m/z (M^+ - 1)$ SE FORMA A PARTIR DEL ION MOLECULAR POR LA PERDIDA DE UNA UNIDAD, DESIDO A LA RUPTURA DE ENLACE C-H DE LA POSICION ORTO DEL ANILLO AROMATICO "C" Y LA CICLIZACION CON EL NITROGENO EN POSICION 10, FORMANDOSE UN CATION TIPO IMIDAZOLONIO (ESQUEMA 4).



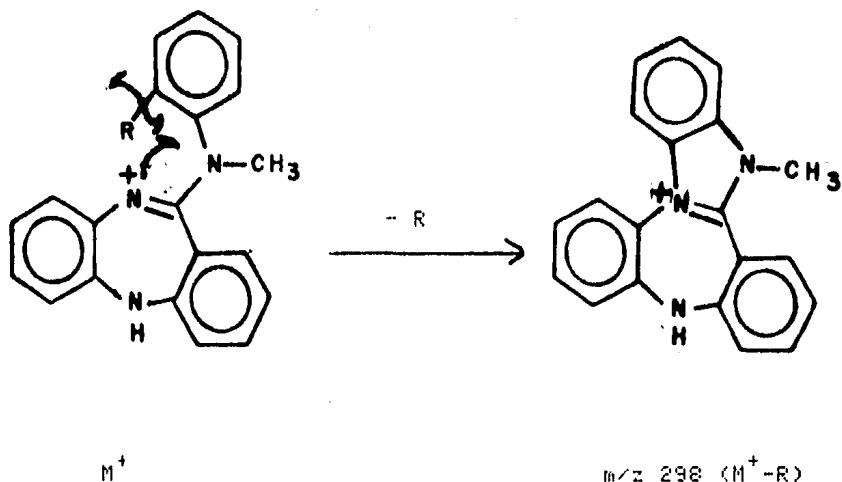
ESQUEMA 4

LA ABUNDANCIA RELATIVA DEL FRAGMENTO DE m/z $(M^+ - 1)$ DE LOS COMPUESTOS CON SUSTITUYENTES R EN POSICION PARA ES DEL 100%, LO QUE CORRESPONDE AL PICO BASE. EN ESTA SERIE EL UNICO CASO EN QUE LA ABUNDANCIA RELATIVA ES MENOR, ES CUANDO R ES Br EN POSICION ORTO.

FORMACION DEL ION DE m/z 298 $(M^+ - R)$.

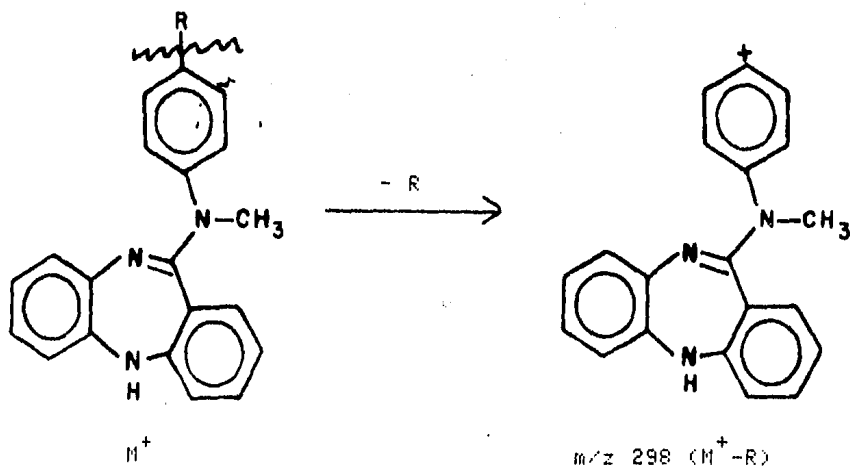
EL FRAGMENTO DE m/z 298 $(M^+ - R)$ SE ORIGINA A PARTIR DEL ION MOLECULAR DE DOS FORMAS, DEPENDIENDO DE LA POSICION DEL SUSTITUYENTE R.

a) CUANDO R ESTA EN POSICION ORTO, EL ION MOLECULAR SUFRE LA RUPTURA DEL ENLACE C-R, FORMANDOSE UN NUEVO ENLACE ENTRE EL ANILLO AROMATICO "C" Y EL NITROGENO DE LA POSICION 10, DANDO ORIGEN A UN ION DE TIPO IMIDAZOLONIO QUE TIENE ABUNDANCIA RELATIVA DEL 100% Y QUE CORRESPONDE AL PICO BASE (ESQUEMA 5)



ESQUEMA 5

b) CUANDO R ESTA EN POSICION PARA, EL FRAGMENTO SE FORMA POR LA PERDIDA NORMAL DEL SUSTITUYENTE R, QUEDANDO CARGADO POSITIVAMENTE EL ANILLO AROMATICO "C" (ESQUEMA 6).

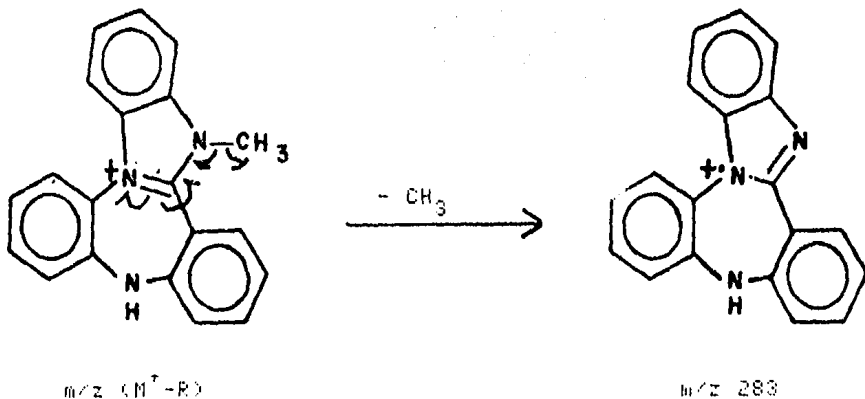


ESQUEMA 6

EN EL COMPUESTO DONDE R ES H LOS FRAGMENTOS DE m/z ---- (M^+-1) Y m/z 298 (M^+-R), CORRESPONDEN AL MISMO PICO EN EL ESPECTRO DE MASAS (ESPECTRO I), Y TIENE ABUNDANCIA RELATIVA DEL 100%, SIENDO EL PICO BASE.

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 283.

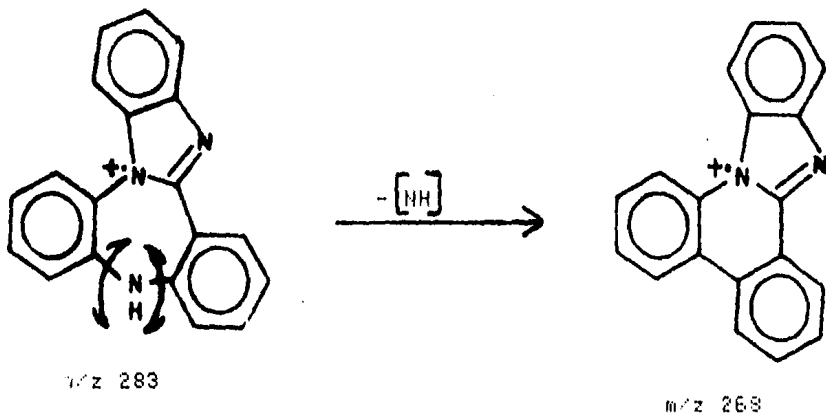
EL FRAGMENTO DE m/z 283 SE FORMA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z (M^+-R), POR LA PERDIDA DEL METILO UNIDO AL NITROGENO DE LA POSICION 12, DE ACUERDO AL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 7.



ESQUEMA 7

FORMACION DEL ION DE $m/z 268$.

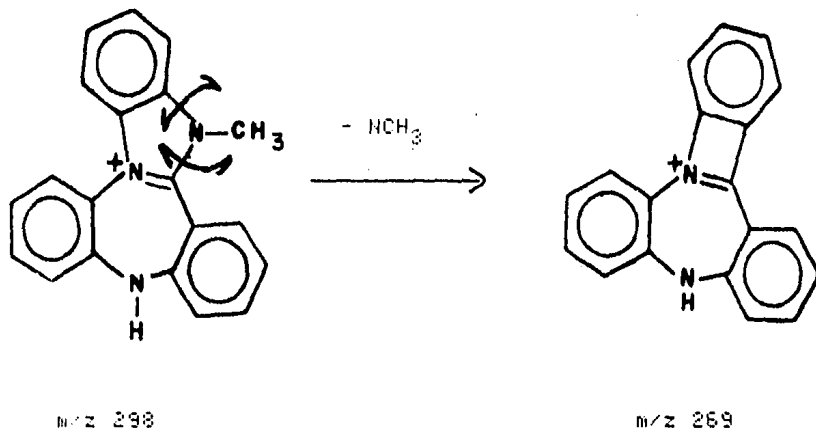
EL FRAGMENTO DE $m/z 268$ SE ORIGINA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE $m/z 283$, POR LA PERDIDA DE 15 UNIDADES DE MASA DEL GRUPO $-NH$, DE LA POSICION 5 DEL ANILLO BENZODIAZEPINICO (ESQUEMA 8).



ESQUEMA 8

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 269.

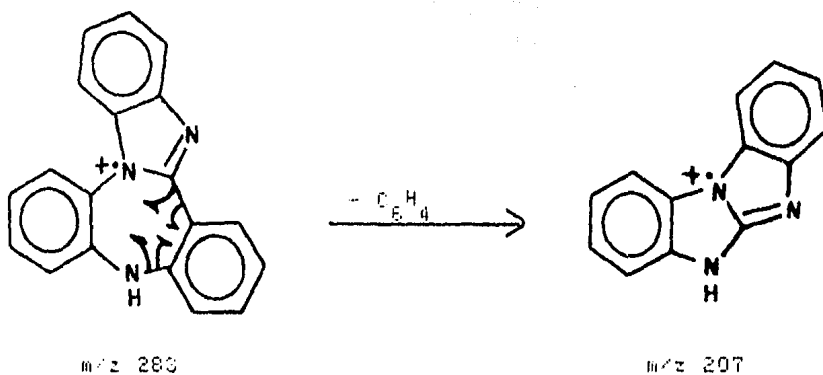
EL FRAGMENTO DE m/z 269 A PARTIR DEL ION DE m/z 398 SE MANIFIESTA POR LA PERDIDA DE 29 UNIDADES DE MASA DEL GRUPO $-NCH_3$ DEL IMIDAZOL, VOLVIENDOSE A CICLAR LA ESTRUCTURA, DANDO ORIGEN A UN RADICAL IONICO DE TIPO BENZOAZETONIO, COMO SE MUESTRA EN EL ESQUEMA 9.



ESQUEMA 9

FORMACION DEL ION DE m/z 207.

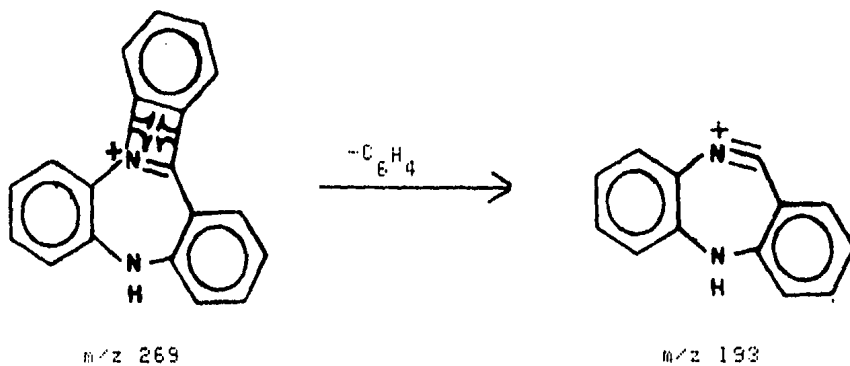
EL FRAGMENTO DE m/z 207 SE PUEDE ORIGINAR DEL FRAGMENTO DE m/z 283, POR LA PERDIDA DE 76 UNIDADES DE MASA (C_6H_4) CON LA RUPTURA DE LOS ENLACES DE LAS CARAS e y g DEL ANILLO DIAZEPINICO, CICLANDOSE NUEVAMENTE LA ESTRUCTURA DE ACUERDO AL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 10.



ESQUEMA 10

FORMACION DEL ION DE m/z 193.

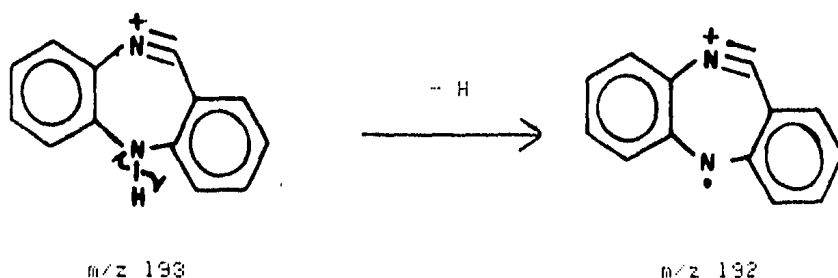
EL FRAGMENTO DE m/z 193 SE FORMA POR LA PERDIDA DE C_6H_4 DEL ANILLO AROMATICO "C", A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 269 AL LLEVARSE A CABO EL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO - EN EL ESQUEMA 11.



ESQUEMA 11

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 192.

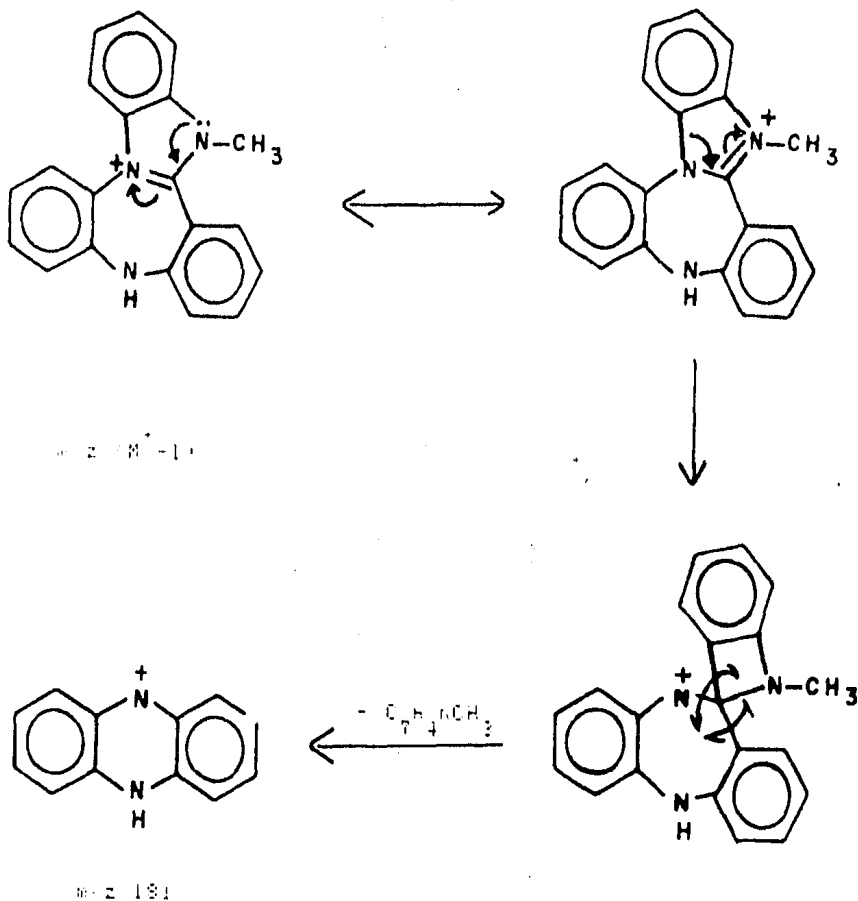
A PARTIR DEL ION DE m/z 193 SE VERIFICA LA ELIMINACION DEL HIDROGENO UNIDO AL NITROGENO N₂, DANDO ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 192 (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 181.

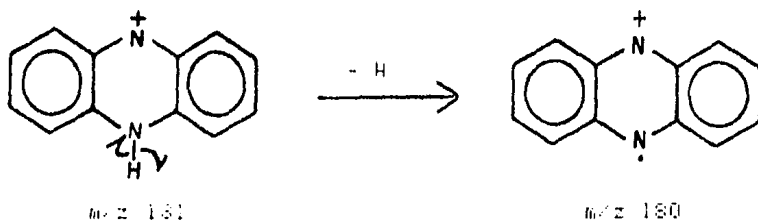
EL ION DE m/z 181 SE GENERA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z (M⁺-1), POR LA PERDIDA DE UN FRAGMENTO NEUTRO DEBIDO A LA DESLOCALIZACION DE LA CARGA POSITIVA DE UNO A OTRO DE LOS ATOMOS DE NITROGENO QUE FORMAN EL ANILLO DEL IMIDAZOL FORMANDO UN ION DE TIPO ESPIRO EN EL CARBON DE LA POSICION 11, ELIMINANDOSE (C₇H₄-NCH₃), CON LA RUPTURA DE LAS LIGADURAS 8 Y 9 DEL ANILLO DIAZEPINICO, AL VERIFICARSE EL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 13.



ESQUEMA 13

FORMACION DEL ION DE m/z 160.

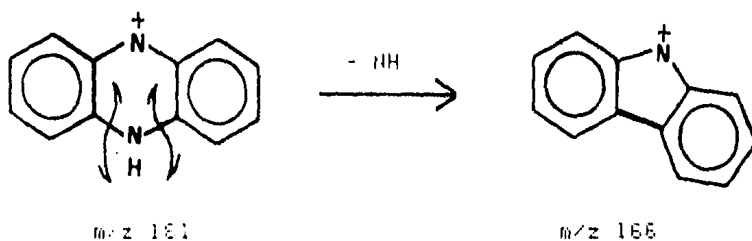
EL FRAGMENTO DE m/z 160 SE ORIGINA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 181, POR LA PERDIDA DEL HIDROGENO UNIDO AL NITROGENO N_2 (ESQUEMA 14).



ESQUEMA 14

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 166.

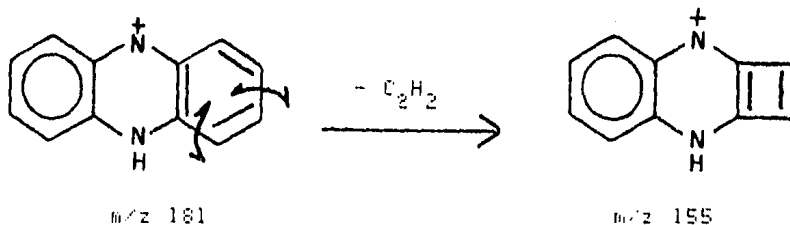
EL FRAGMENTO DE m/z 166 SE FORMA A PARTIR DEL ION DE m/z 181, POR LA PERDIDA DE 15 UNIDADES QUE CORRESPONDEN A LA ELIMINACION DEL NITROGENO-HIDROGENO DE LA POSICION 5, VOLVIENDO A CICLAR LA ESTRUCTURA, DE ACUERDO AL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 15.



ESQUEMA 15

FORMACION DEL ION DE m/z 155.

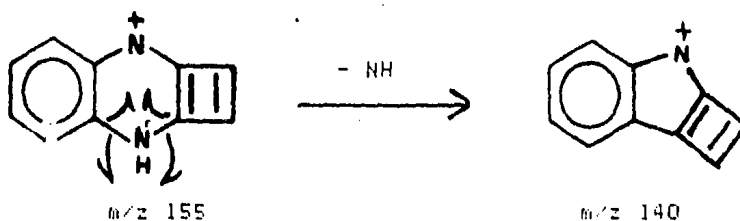
A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 181 SE MANIFIESTA LA PERDIDA DE ACETILENO (C_2H_2) DEL ANILLO AROMATICO "A", FORMANDOSE EL ION DE m/z 155 (ESQUEMA 16).



ESQUEMA 16

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 140.

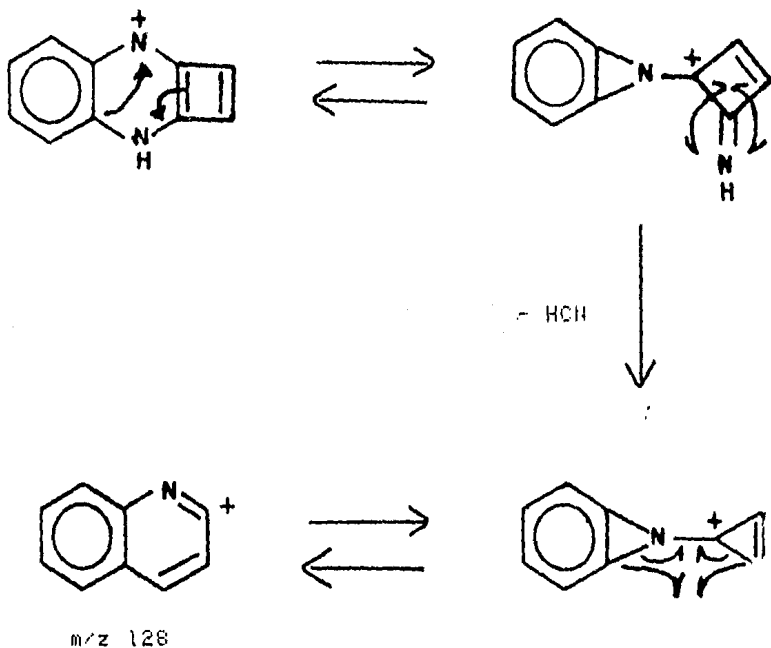
LA ELIMINACION DEL GRUPO -NH Y CICLIZACION POSTERIOR A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 155, DA ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 140 AL LLEVARSE A CABO EL MECANISMO DE FRAGMENTACION --- PROPUESTO EN EL ESQUEMA 17.



ESQUEMA 17

FORMACION DEL IÓN DE m/z 128.

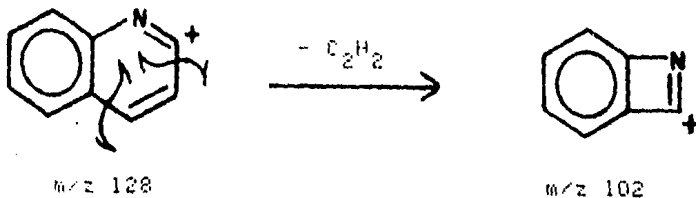
EL FRAGMENTO DE m/z 128 SE FORMA A PARTIR DEL IÓN DE m/z 155, POR LA PERDIDA DE 27 UNIDADES (HCN), DE ACUERDO AL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 18.



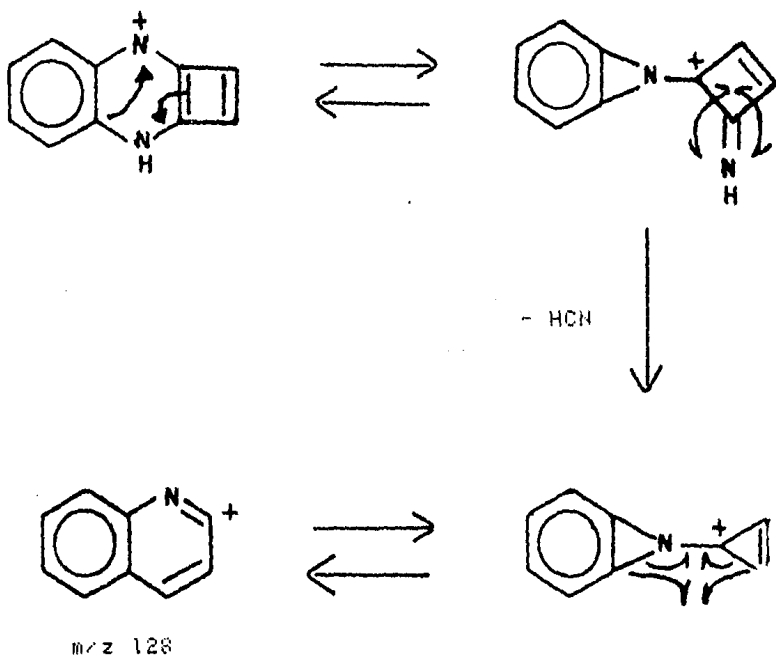
ESQUEMA 18

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 102.

EL FRAGMENTO DE m/z 128, POR LA PERDIDA DE 26 UNIDADES (C_2H_2), DA ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 102 (ESQUEMA 19).



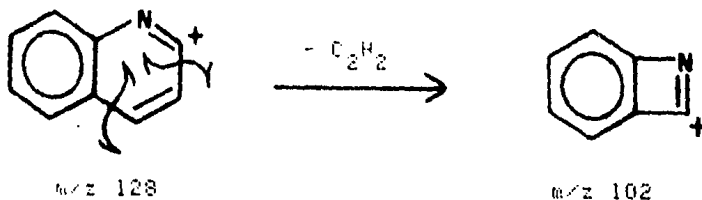
ESQUEMA 19



ESQUEMA 18

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 102.

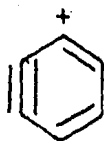
EL FRAGMENTO DE m/z 128, POR LA PERDIDA DE 26 UNIDADES (C_2H_2), DA ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 102 (ESQUEMA 19).



ESQUEMA 19

FORMACION DE LOS IONES DE m/z 77, 75 Y 51.

LOS FRAGMENTOS DE m/z 77, 75 Y 51, SON CARACTERISTICOS DE COMPUESTOS AROMATICOS; LOS CUALES PUEDEN ORIGINARSE A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 102 (ESQUEMA 20).



m/z 75



m/z 77



m/z 51

ESQUEMA 20

SERIE DE ISOMEROS II

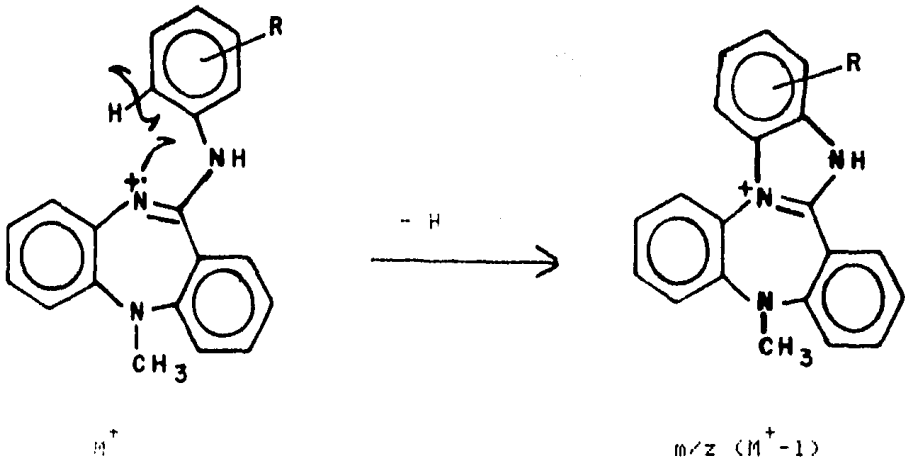
ION MOLECULAR (M^+).

LOS IONES MOLECULARES PRESENTAN DIFERENTES ABUNDANCIAS RELATIVAS. ESTAS DIFERENCIAS SE DEBEN A LA INFLUENCIA DEL TAMAÑO Y POSICION ORTO Y PARA DE LOS SUSTITUYENTES R.

CUANDO EL ION MOLECULAR TIENE ABUNDANCIA RELATIVA DEL 100% ES EL PICO BASE, EL CUAL CORRESPONDE AL COMPUESTO SUSTITUIDO CON $-CH_3$ (METILO) EN POSICION ORTO. SI R ES H Y R SE ENCUENTRA EN POSICION PARA, LA ABUNDANCIA RELATIVA DEL ION MOLECULAR ES CONSIDERABLE, PERO SI R ESTA EN ORTO, LA ABUNDANCIA RELATIVA ES BAJA (TABLA 5). ESTO SE DEBE A LA ESTABILIDAD DE LA CARGA (RADICAL IONICO) EN LAS DOBLES LIGADURAS DE LOS ANILLOS AROMATICOS "A" Y "B".

FORMACION DEL FRAGMENTO DE $m/z (M^+ - 1)$.

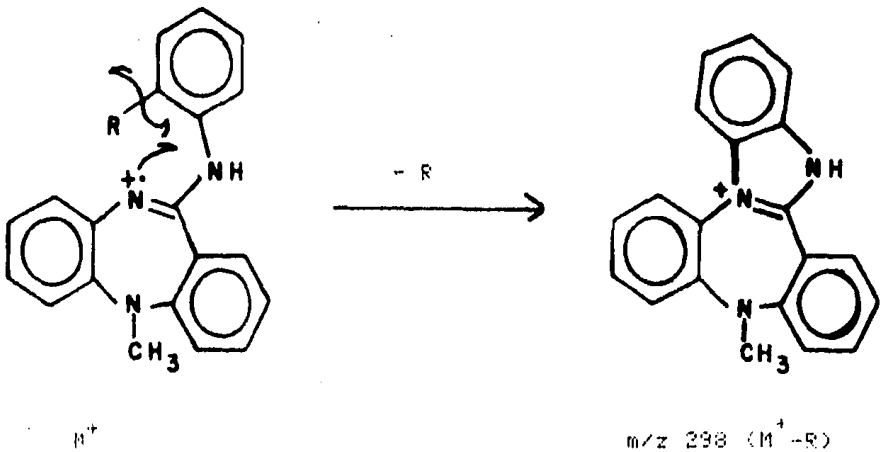
EL FRAGMENTO DE $m/z (M^+ - 1)$ SE ORIGINA A PARTIR DEL ION MOLECULAR POR LA PERDIDA DE UNA UNIDAD, DEBIDO A LA RUPTURA DEL ENLACE C-H DE LA POSICION ORTO DEL ANILLO AROMATICO "C" Y LA CICLIZACION CON EL NITROGENO DE LA POSICION 10, FORMANDOSE UN CATION TIPO IMIDAZOLONIO, AL VERIFICARSE EL MECANISMO DE FRAGMENTACION IGUAL AL DE LOS ISOMEROS I EN EL ESQUEMA 21.



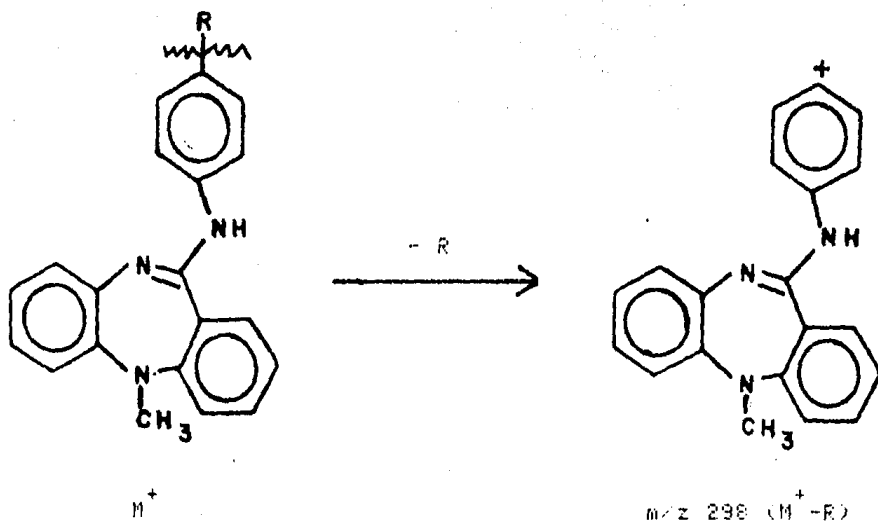
ESQUEMA 21

FORMACION DEL ION DE m/z 298 ($M^+ - R$).

EL FRAGMENTO DE m/z ($M^+ - R$), DE IGUAL MANERA QUE LOS ISOMEROS 1, SE FORMA A PARTIR DEL ION MOLECULAR, SIGUIENDO DOS MECANISMOS DIFERENTES, UNO PARA LOS SUSTITUYENTES R EN POSICION ORTO (ESQUEMA 22), Y OTRO PARA LOS SUSTITUYENTES EN POSICION PARA (ESQUEMA 23).



ESQUEMA 22



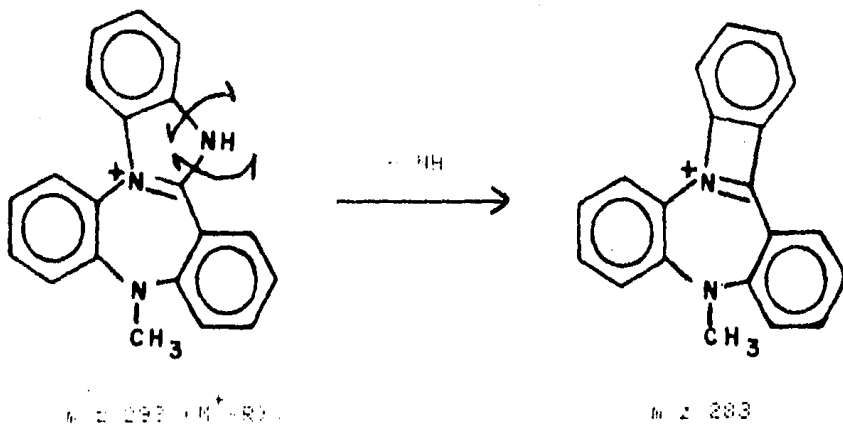
ESQUEMA 23

LA ABUNDANCIA RELATIVA DEL ION DE $m/z\ 298\ (M^+-R)$ AUMENTA CUANDO EL SUSTITUYENTE R SE ENCUENTRA EN POSICION ORTO Y DISMINUYE CONSIDERABLEMENTE CUANDO R SE ENCUENTRA EN LA POSICION PARA.

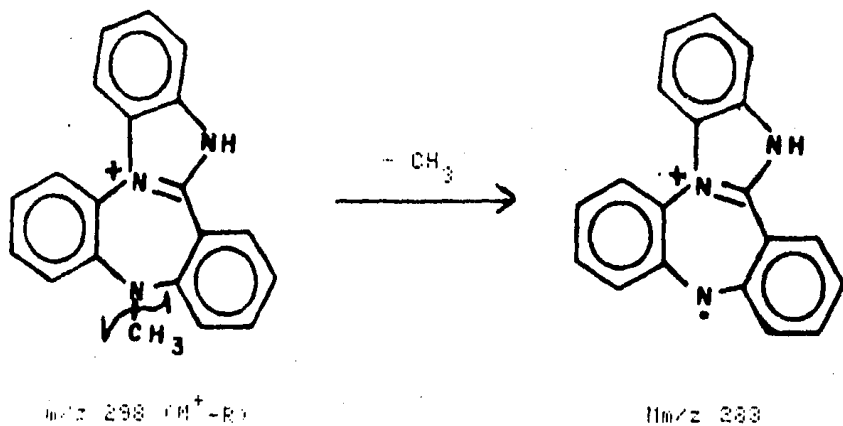
FORMACION DEL FRAGMENTO DE $m/z\ 283$.

EL FRAGMENTO DE $m/z\ 283$ SE FORMA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE $m/z\ (M^+-R)$, POR LA PERDIDA DE 15 UNIDADES DE MASA DEL --- GRUPO -NH DEL IMIDAZOL Y RECICLANDO LA ESTRUCTURA FORMANDO UN RADICAL IONICO DE TIPO BENZAZETONIO (ESQUEMA 24).

ESTE FRAGMENTO TAMBIEN SE FORMA POR LA PERDIDA DEL METILO UNIDO AL NITROGENO DE LA POSICION 5 (ESQUEMA 25).



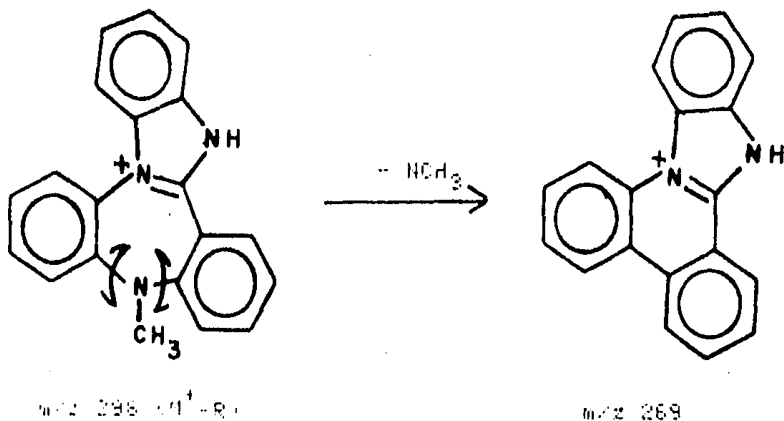
ESQUEMA 24



ESQUEMA 25

FORMACION DEL ION DE m/z 269.

LA ELIMINACION DE -NCH₃ CARACTERISTICA PARA ESTA SERIE DE ISOMEROS A PARTIR DEL ION DE m/z 298 (M^+ -R) DE ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 269 AL LLEVARSE A CABO EL MECANISMO DE ---- FRAGMENTACION PROPUUESTO EN EL ESQUEMA 26.

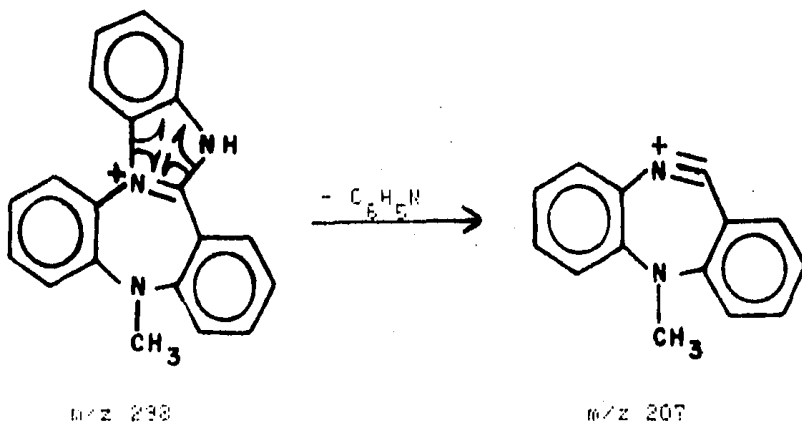


ESQUEMA 26

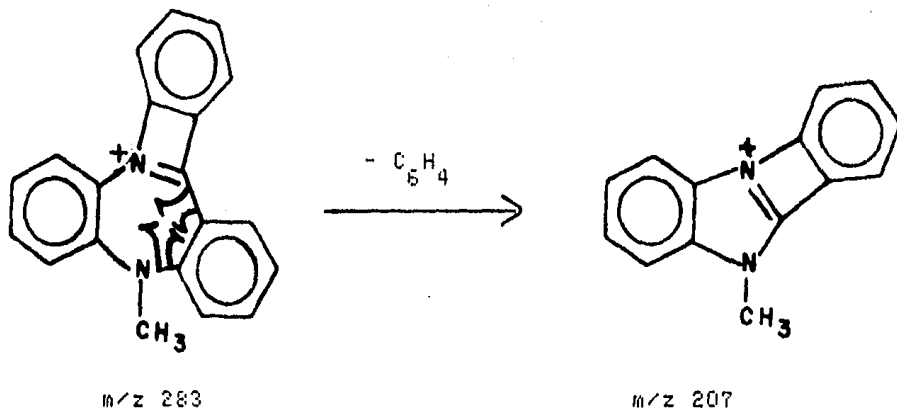
FORMACION DEL ION DE $m/z\ 207$.

EL FRAGMENTO DE $m/z\ 207$ SE FORMA POR DOS MECANISMOS:
 a) A PARTIR DEL FRAGMENTO DE $m/z\ 298\ (M^+R)$ POR LA PERDIDA -
 DE $-C_6H_5N$, CON LA RUPTURA DE LOS ENLACES C-N DE LAS POSI-
 CIONES 10 Y 11 (ESQUEMA 27).

b) A PARTIR DEL FRAGMENTO DE $m/z\ 283$ POR LA PERDIDA DE $-C_6H_4$
 (76 UNIDADES DE MASA), CON LA RUPTURA DE LOS ENLACES C-C DEL
 ANILLO AROMATICO "A" (ESQUEMA 28).



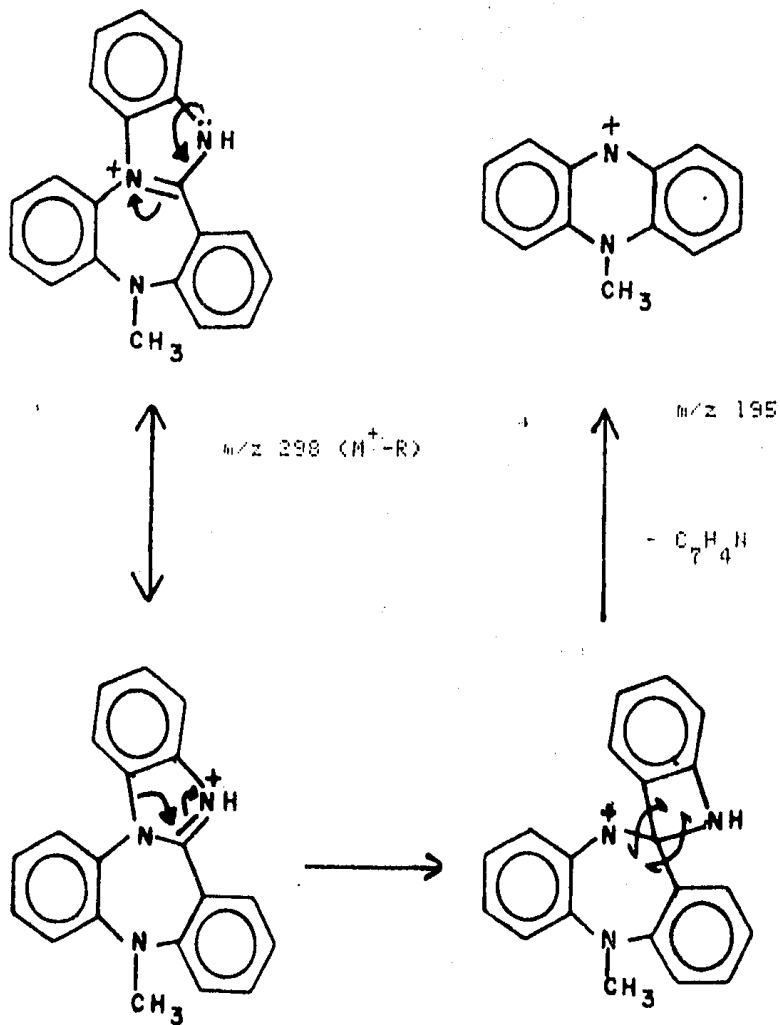
ESQUEMA 27



ESQUEMA 28

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 195.

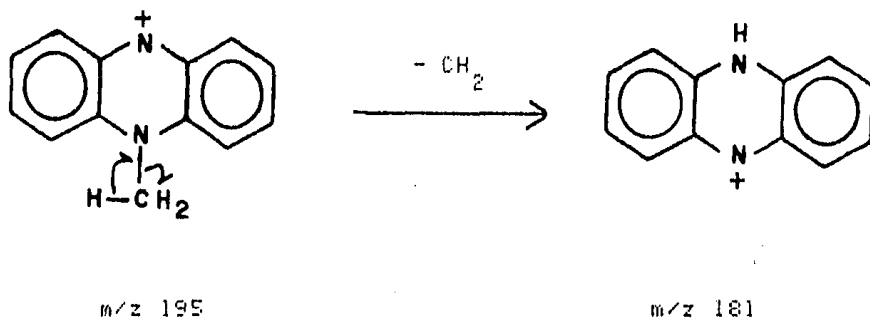
EL FRAGMENTO DE m/z 195 SE HACE PATENTE A PARTIR DEL ION DE m/z 298 ($\text{M}^+ - \text{R}$) POR LA PERDIDA DE C_7H_5 . ESTE FRAGMENTO TIENE ABUNDANCIA RELATIVA DE 100%, POR LO TANTO CORRESPONDE AL PICO BASE, EXCEPTO CUANDO R ES CH_3 EN POSICION ORTO CON ABUNDANCIA RELATIVA DE 95%.



ESQUEMA 29

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 181.

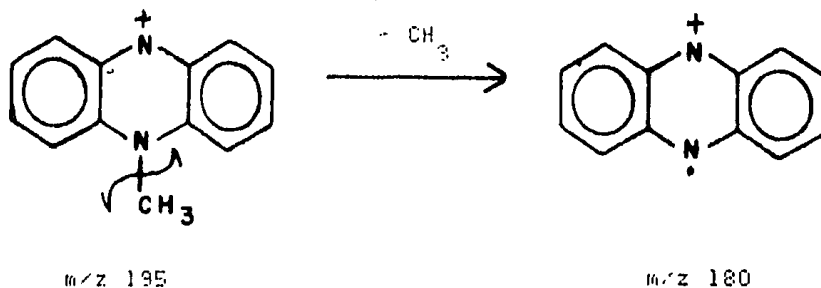
EL FRAGMENTO DE m/z 181 SE OBTIENE A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 195, POR LA PERDIDA DE 14 UNIDADES (CH₂) DEL METILO UNIDO AL N₅ (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30

FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z 180.

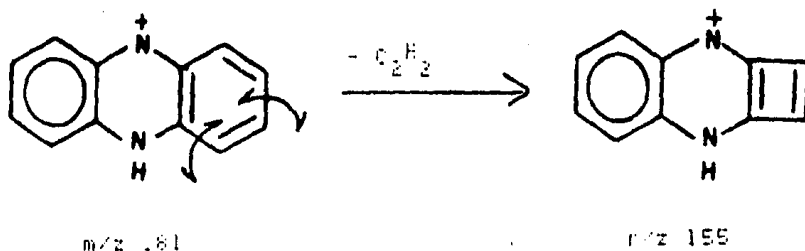
LA ELIMINACION DEL METILO UNIDO AL N₅ EN EL ION DE m/z 195 DA ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 180, DE ACUERDO AL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 31.



ESQUEMA 31

FORMACION DEL ION DE m/z 155.

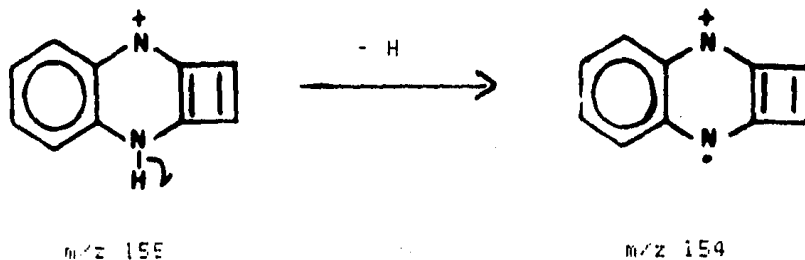
EL FRAGMENTO DE m/z 155 SE ORIGINA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 181, POR LA PERDIDA DE 26 UNIDADES DE MASA C_2H_2 (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32

FORMACION DEL ION DE m/z 154.

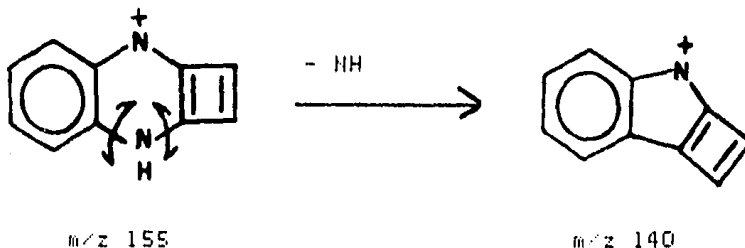
EL FRAGMENTO DE m/z 154 SE FORMA A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 155, POR LA PERDIDA DE UN HIDROGENO (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33

FORMACION DEL ION DE m/z 140.

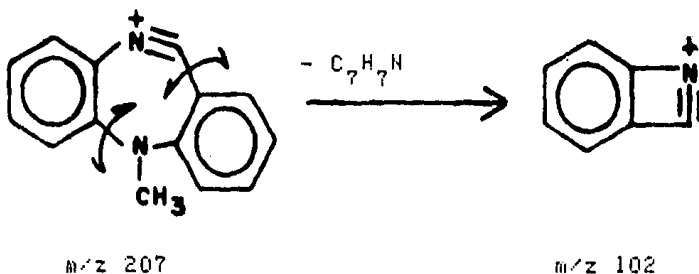
LA ELIMINACION DEL GRUPO -NH A PARTIR DEL ION DE m/z -- 155 DA ORIGEN AL FRAGMENTO DE m/z 140 (ESQUEMA 34).



ESQUEMA 34

FORMACION DEL ION DE m/z 102.

EL FRAGMENTO DE m/z 102 SE ORIGINA A PARTIR DEL ION DE m/z 207, POR LA PERDIDA DE 105 UNIDADES DE MASA (C_7H_7N) AL LLEVARSE A CABO EL MECANISMO DE FRAGMENTACION PROPUESTO EN EL ESQUEMA 35.



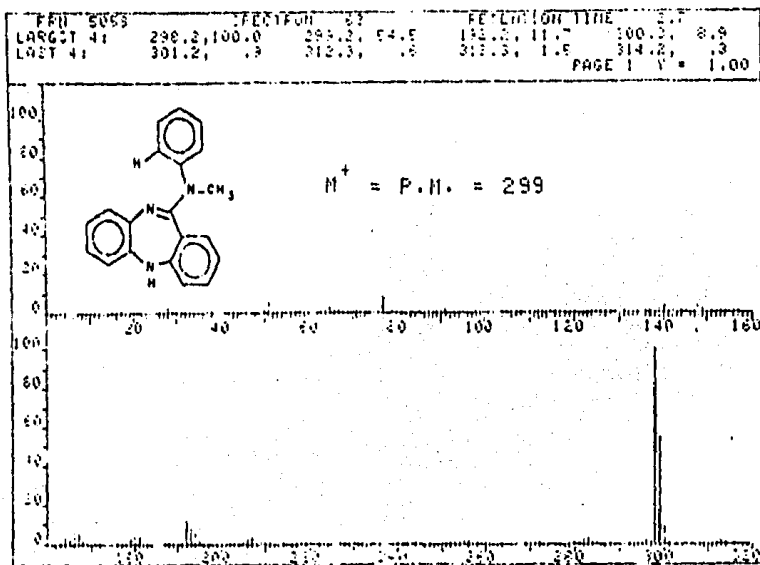
ESQUEMA 35

LOS FRAGMENTOS DE m/z 77, 75 Y 51, IGUAL QUE EN LA SERIE I, SON CARACTERISTICOS DE COMPUESTOS AROMATICOS Y PUEDEN ORIGINARSE A PARTIR DEL FRAGMENTO DE m/z 102.

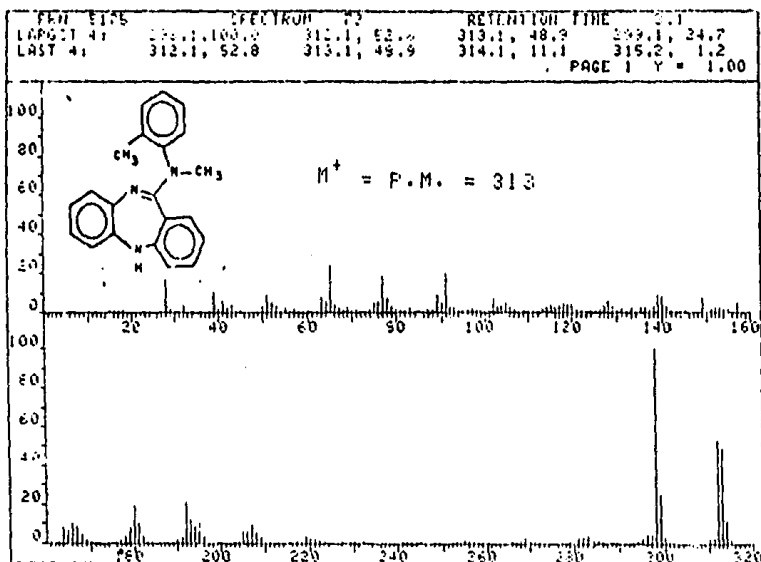
CONCLUSIONES

- 1.- SE SINTETIZARON 12 NUEVOS COMPUESTOS [(5) Y (12) N-METIL]-11-(o;p-R-ANILINA)-5H-DIBENZO (b,e) (1,4) DIAZEPINAS, - CON POSIBLE ACTIVIDAD FARMACOLOGICA.
- 2.- SE PROFUSIERON LOS MECANISMOS DE FRAGMENTACION Y EL PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION CARACTERISTICO PARA CADA - SERIE.
- 3.- LA DIFERENCIACION DE LOS ISOMEROS SE DETERMINO POR LA -- ELUCIDACION DE CADA UNA DE LAS ESTRUCTURAS DE LOS COM- - PUESTOS MEDIANTE SU ESTUDIO POR ESPECTROMETRIA DE MASAS, EN BASE A LOS CORRESPONDIENTES PATRONES DE FRAGMENTACION AGRUPANDOLOS EN 2 SERIES.
- 4.- EN LA SERIE I, EL FRAGMENTO DE $m/z (M^+ - 1)$ ES EL PICO BA- SE PARA LOS COMPUESTOS CON SUSTITUYENTE R EN POSICION -- PARA, PERO CUANDO R ESTA EN POSICION ORTO LA ABUNDANCIA RELATIVA DISMINUYE, SI EL TAMANO DEL SUSTITUYENTE AUMEN- TA (TABLA 4).
- 5.- LOS COMPUESTOS DE LA SERIE II TIENEN COMO PICO BASE AL - FRAGMENTO DE $m/z 195$, EXCEPTO PARA EL COMPUESTO DONDE R ES ORTO METILO, PUES SU ABUNDANCIA RELATIVA ES DEL 95%, POR LO QUE EL PICO BASE PARA ESTE, ES EL ION MOLECULAR.

- 6.- PARA EL FRAGMENTO DE m/z 298 ($M^+ - R$) LA ABUNDANCIA RELATIVA ESTA EN BASE A LA POSICION DEL SUSTITUYENTE, SIENDO ESTO VALIDO PARA LAS 2 SERIES. SI R ESTA EN POSICION ORTO, LA ABUNDANCIA ES DEL 100% CORRESPONDIENDO AL PICO -- BASE PARA LA SERIE I, MIENTRAS QUE PARA LA SERIE II, LA ABUNDANCIA ESTA ENTRE 70 Y 55%, Y PARA AMBAS SERIES, SI R ESTA EN PARA, LA ABUNDANCIA DE ESTE FRAGMENTO ES MUY PEQUEÑA (2.5%).
- 7.- CUANDO EL SUSTITUYENTE R ES H, TANTO EN LA SERIE I Y II, EL ION DE m/z ($M^+ - 1$) Y EL ION DE m/z 298 ($M^+ - R$) CORRESPONDE AL MISMO PICO EN LOS ESPECTROS DE MASAS (ESPECTROS I Y VII). PARA EL COMPUESTO DE LA SERIE I, LA ABUNDANCIA RELATIVA ES DEL 100%, SIENDO EL PICO BASE Y PARA EL DE LA SERIE II, LA ABUNDANCIA ES DEL 67.5%.
- 8.- SE LLEGO A LA DIFERENCIACION DE ISOMEROS DE LAS 2 SERIES DE ISOMEROS POR LA PRESENCIA DE m/z 195 CARACTERISTICO DE LA SERIE II, EL CUAL NO SE PRESENTA EN LA FRAGMENTACION DE LA SERIE I. ESTE ION SE DEBE A LA PRESENCIA DEL GRUPO $-CH_3$ (METILO) UNIDO AL NITROGENO DE LA POSICION 5 EN EL ANILLO BENZODIAZEPINICO; SIN EMBARGO, EN LA SERIE I EL $-CH_3$ ESTA EN EL NITROGENO DE LA POSICION 12.

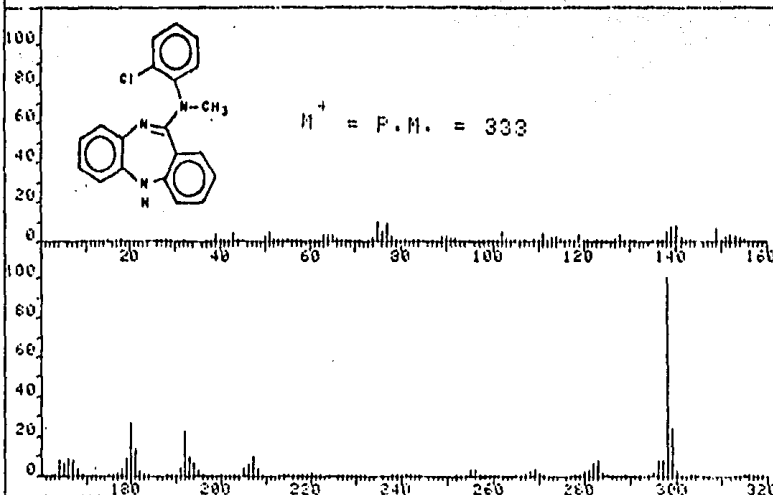


ESPECTRO I

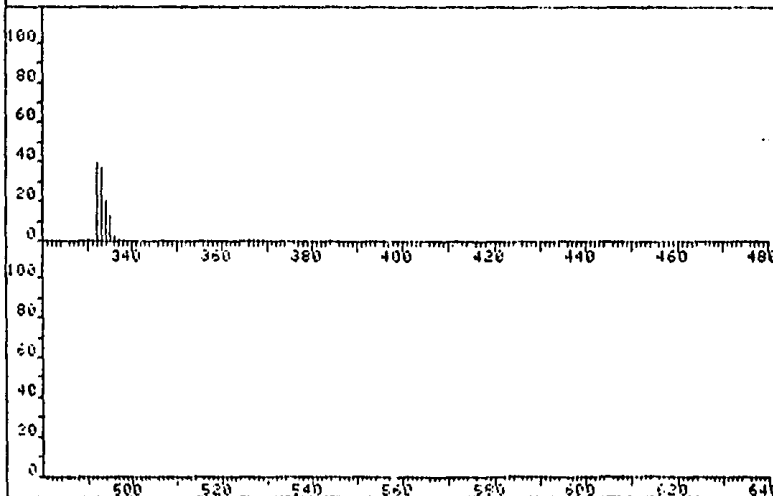


ESPECTRO II

FRI 6084	SPECTRUM 54		RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4:	298.2, 100.0	332.1, 39.4	333.1, 36.9	180.2, 26.4
LAST 4:	366.1, .2	367.1, .2	368.1, .2	369.1, .2
				PAGE 1 Y = 1.00

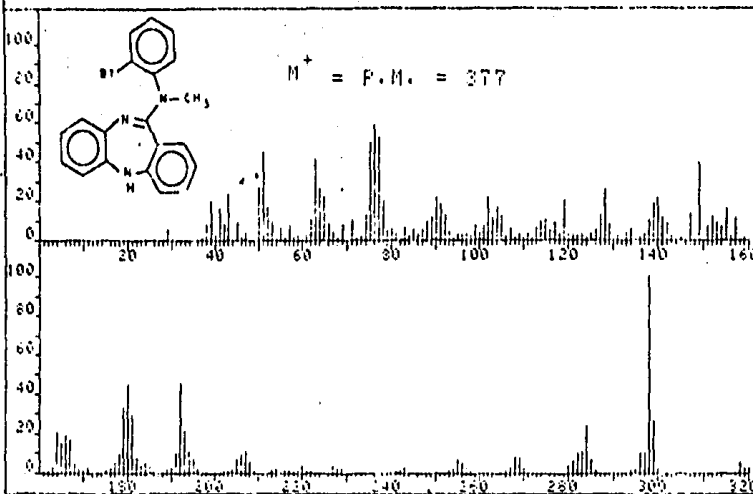


FRI 6084	SPECTRUM 54		RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4:	298.2, 100.0	332.1, 39.4	333.1, 36.9	180.2, 26.4
LAST 4:	366.1, .2	367.1, .2	368.1, .2	369.1, .2
				PAGE 2 Y = 1.00

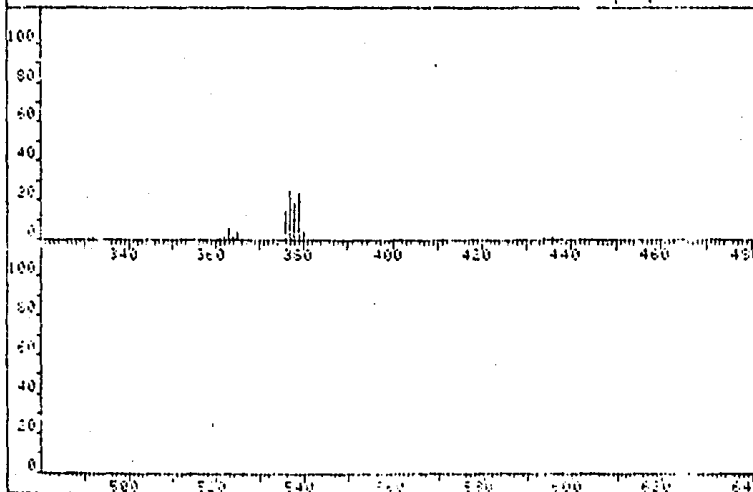


ESPECTRO 111

FRN 5054	SPECTRUM 195		RETENTION TIME 7.9	
LARGST 4:	293.2, 100.0	76.1, 56.6	77.1, 52.2	75.0, 49.9
LAST 4:	330.2, 4.3	434.1, 1.5	436.2, 1.7	438.2, 2.2
				PAGE 1 Y = 1.00

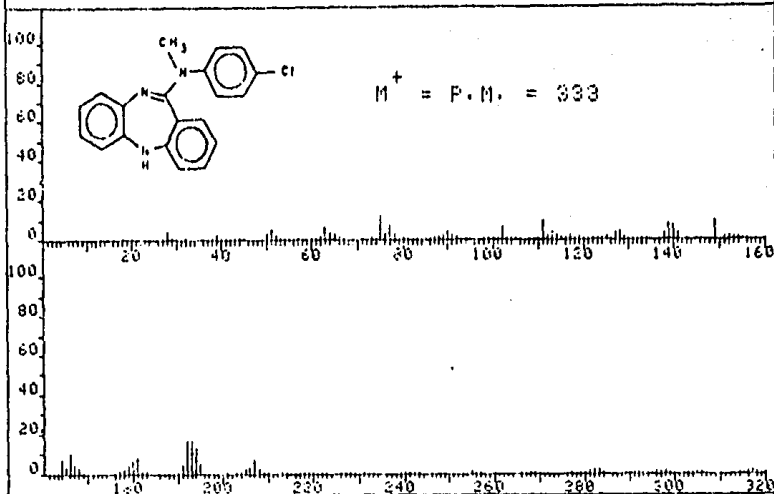


FRN 5054	SPECTRUM 195		RETENTION TIME 7.9	
LARGST 4:	293.2, 100.0	76.1, 56.6	77.1, 52.2	75.0, 49.9
LAST 4:	330.2, 4.3	434.1, 1.5	436.2, 1.7	438.2, 2.2
				PAGE 2 Y = 1.00

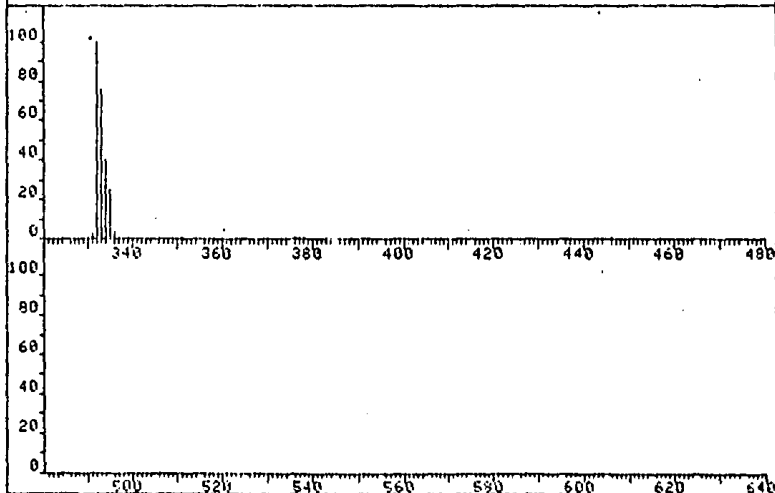


ESPECTRO IU

FRN 5250	SPECTRUM 46		RETENTION TIME 2.0	
LARGST 4:	332.3, 100.0	333.3, 75.5	334.3, 39.8	335.3, 24.7
LAST 4:	376.2, .4	377.3, .2	378.3, .3	446.4, .3
			PAGE 1 Y = 1.00	

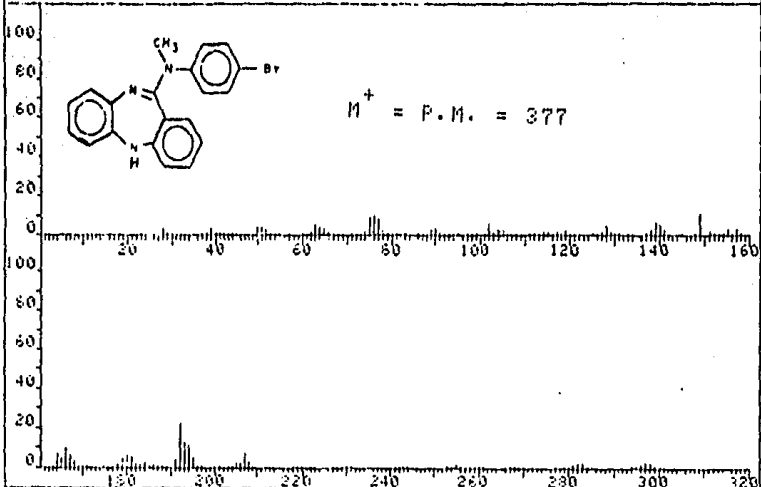


FRN 5260	SPECTRUM 46		RETENTION TIME 2.0	
LARGST 4:	332.3, 100.0	333.3, 75.5	334.3, 39.8	335.3, 24.7
LAST 4:	376.2, .4	377.3, .2	378.3, .3	446.4, .3
			PAGE 2 Y = 1.00	

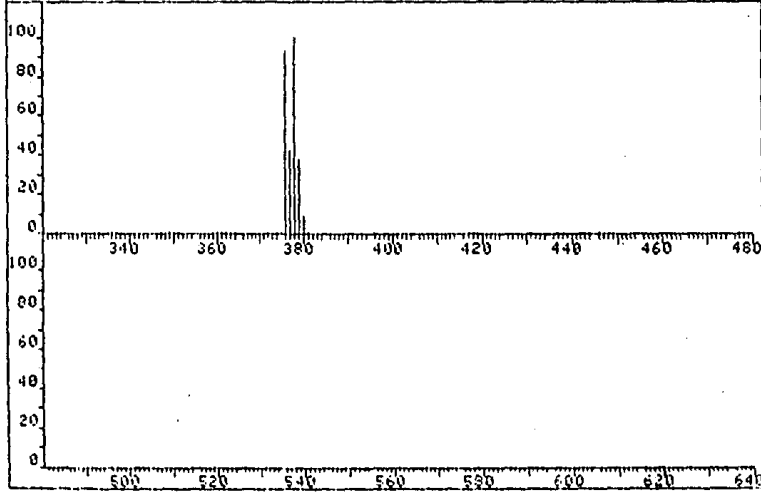


ESPECTRO U

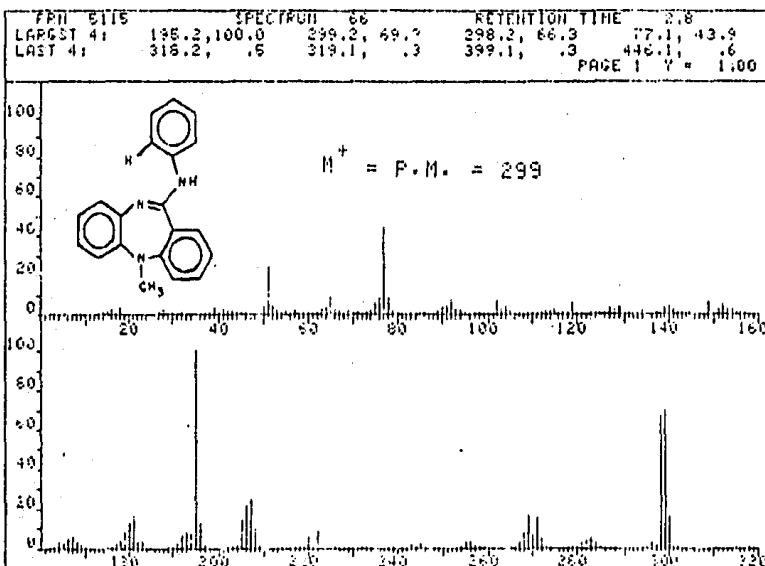
PK#	SCAN	SPECTRUM	59	RETENTION TIME	2.5
LARGST 4:	379.3, 100.0	376.2, 93.7	377.3, 42.5	379.3, 37.7	
LAST 4:	379.3, 37.7	380.2, 9.4	381.2, .7	446.3, .2	
				PAGE 1	Y = 1.00



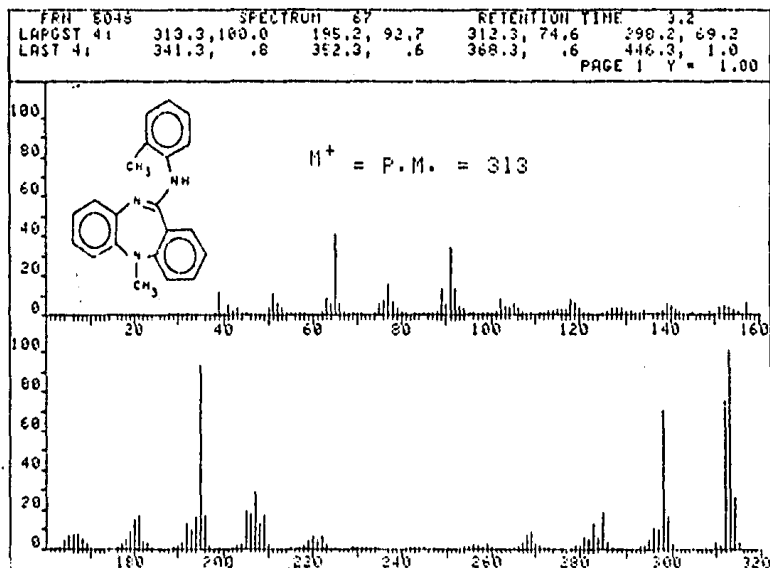
PK#	SCAN	SPECTRUM	59	RETENTION TIME	2.5
LARGST 4:	379.3, 100.0	376.2, 93.7	377.3, 42.5	379.3, 37.7	
LAST 4:	379.3, 37.7	380.2, 9.4	381.2, .7	446.3, .2	
				PAGE 2	Y = 1.00



ESPECTRO VI

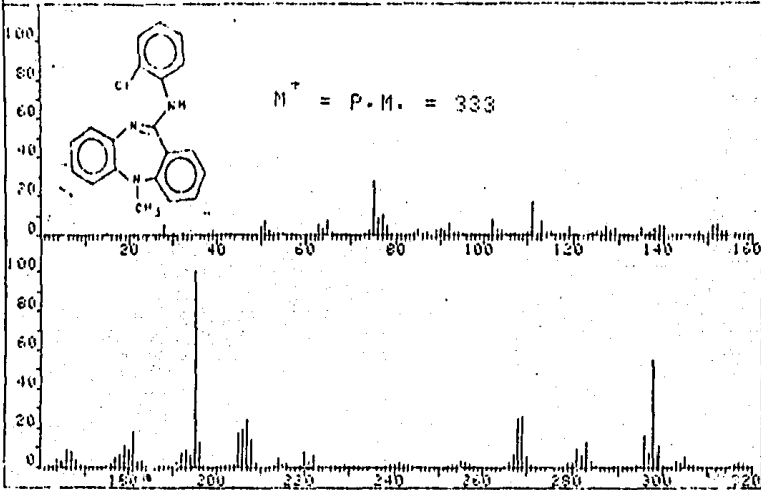


ESPECTRO VII

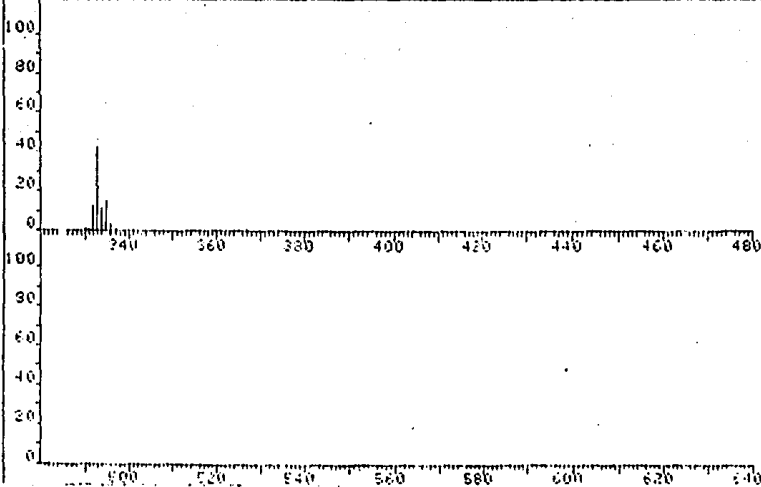


ESPECTRO VIII

PKT 6050	SPECTRUM 33		RETENTION TIME 1.4	
LARGST 4:	195.1, 100.0	298.2, 54.5	333.1, 42.5	75.1, 27.2
LAST 4:	335.1, 15.0	336.1, 3.0	337.1, .4	367.1, .3
				PAGE 1 Y = 1.00

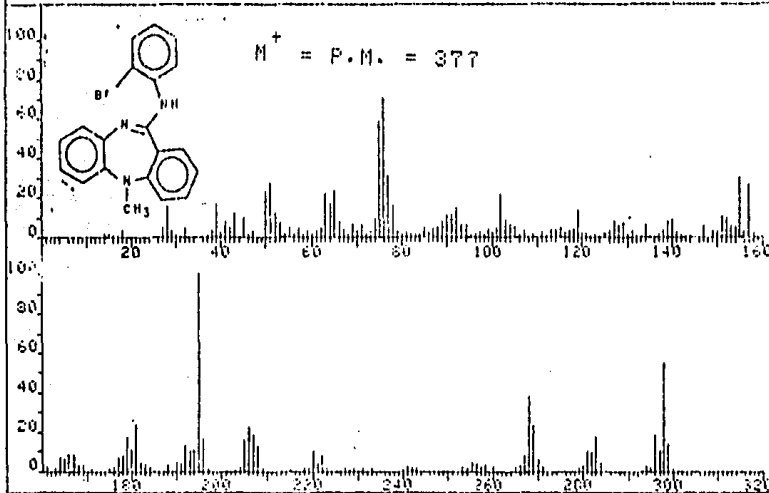


PKT 6050	SPECTRUM 33		RETENTION TIME 1.4	
LARGST 4:	195.1, 100.0	298.2, 54.5	333.1, 42.5	75.1, 27.2
LAST 4:	335.1, 15.0	336.1, 3.0	337.1, .4	367.1, .3
				PAGE 2 Y = 1.00

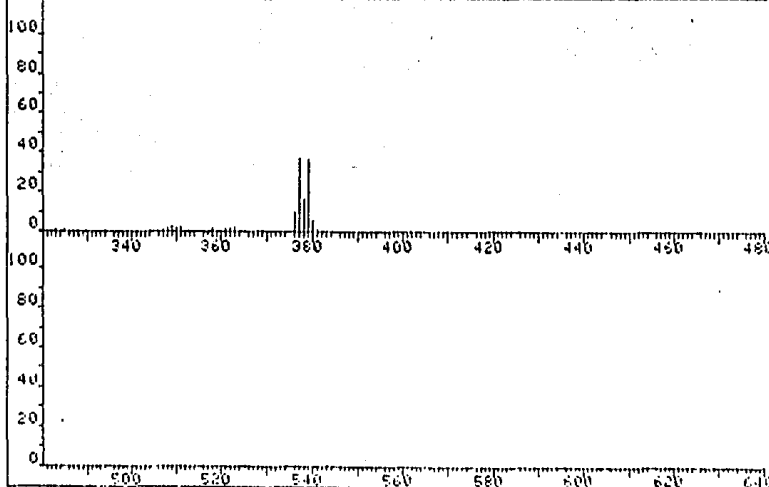


ESPECTRO IV

FRN 5009	SPECTRUM 87	RETENTION TIME 3.7
LARGST 4: 195.1, 100.0	76.0, 70.7	75.0, 58.8
LARGST 4: 378.1, 16.0	379.0, 36.1	380.0, 5.8
		298.1, 64.5
		381.0, 1.1
		PAGE 1 Y = 1.00

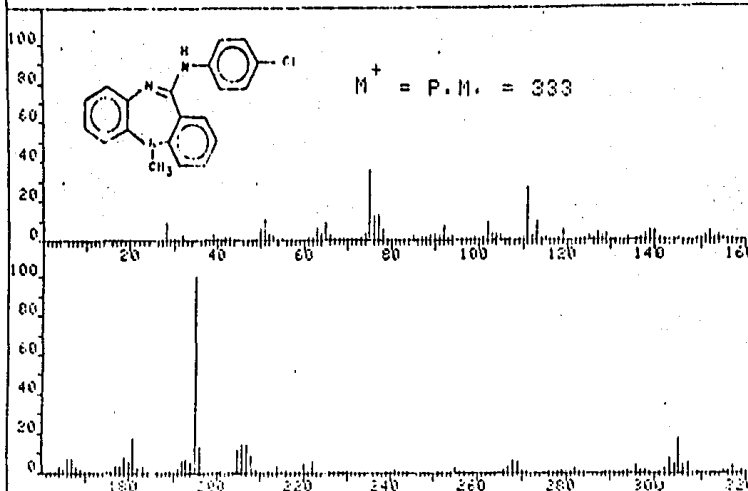


FRN 5009	SPECTRUM 87	RETENTION TIME 3.7
LARGST 4: 195.1, 100.0	76.0, 70.7	75.0, 58.8
LARGST 4: 378.1, 16.0	379.0, 36.1	380.0, 5.8
		298.1, 64.5
		381.0, 1.1
		PAGE 2 Y = 1.00

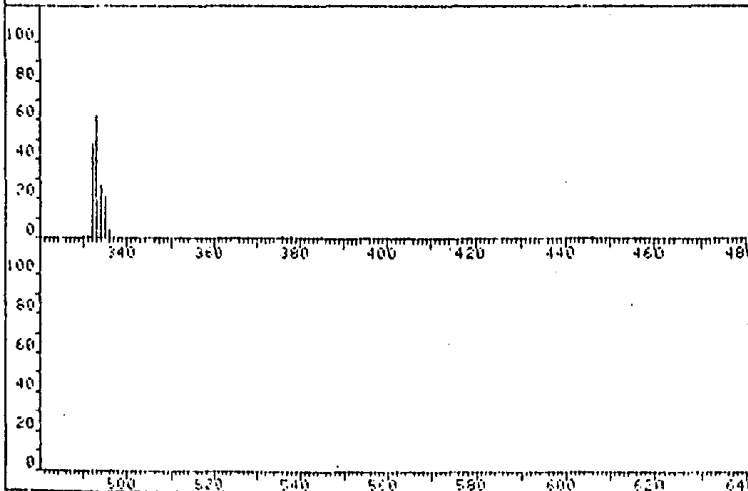


ESPECTRO X

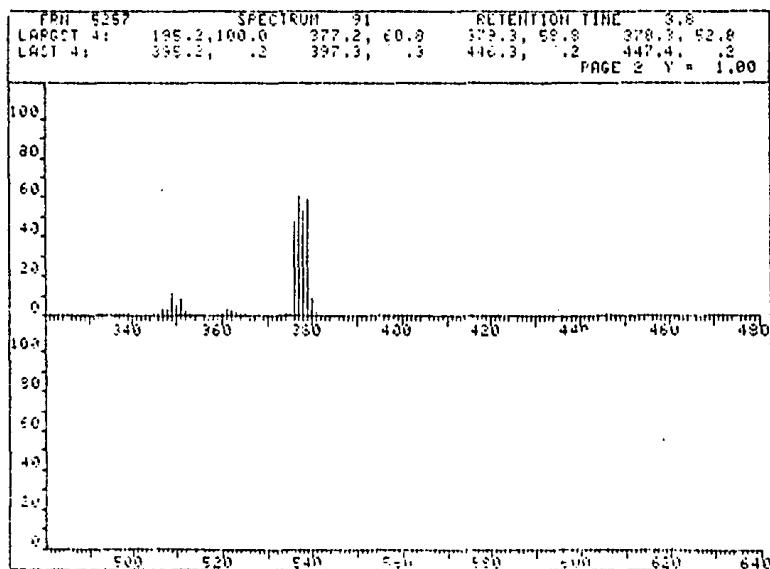
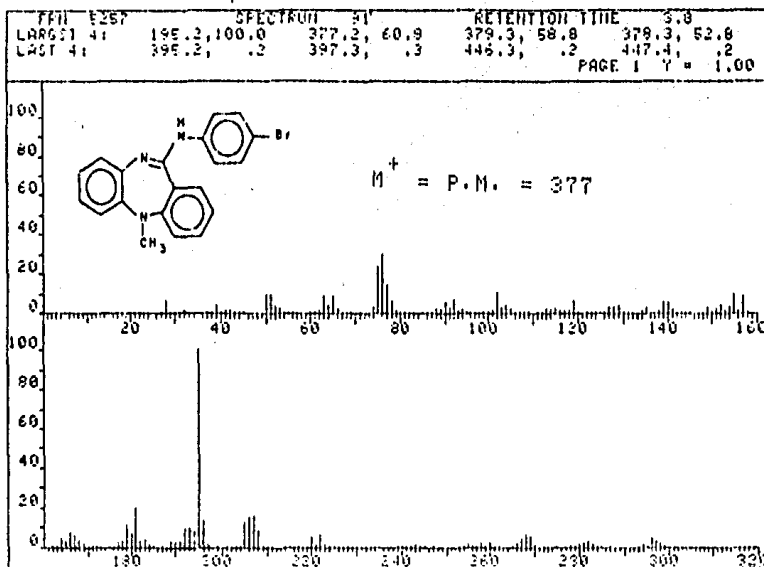
FRN 5258	SPECTRUM 60		RETENTION TIME 2.6	
LARGST 41	195.2, 100.0	333.2, 62.1	332.2, 47.9	75.1, 35.7
LAST 41	376.2, .2	378.3, .2	385.3, .2	446.3, .3
PAGE 1 Y = 1.00				



FRN 5258	SPECTRUM 60		RETENTION TIME 2.6	
LARGST 41	195.2, 100.0	333.2, 62.1	332.2, 47.9	75.1, 35.7
LAST 41	376.2, .2	378.3, .2	385.3, .2	446.3, .3
PAGE 2 Y = 1.00				

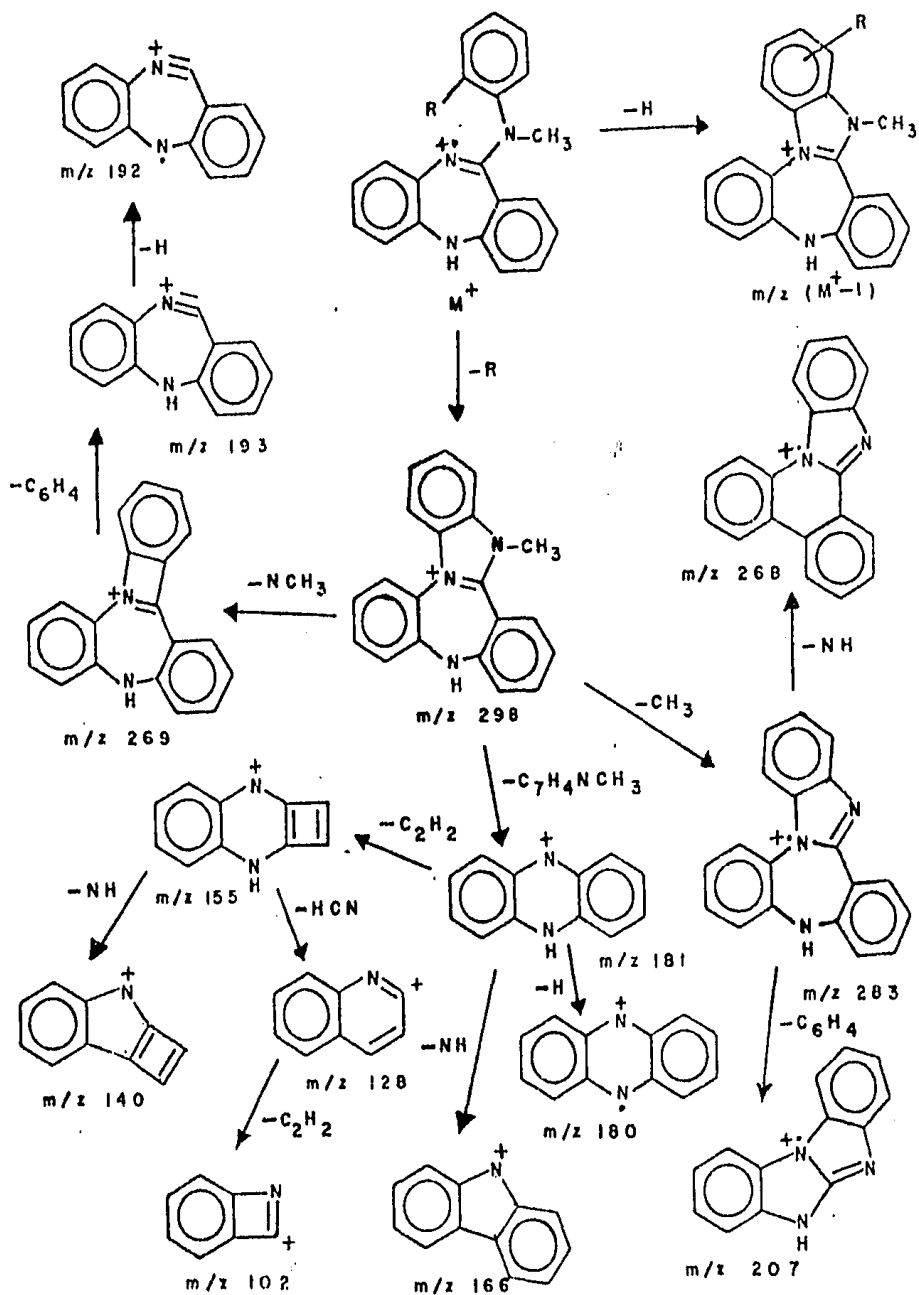


ESPECTRO XI



ESPECTRO XII

PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION PARA ISOMEROS I



PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION PARA ISOMEROS II

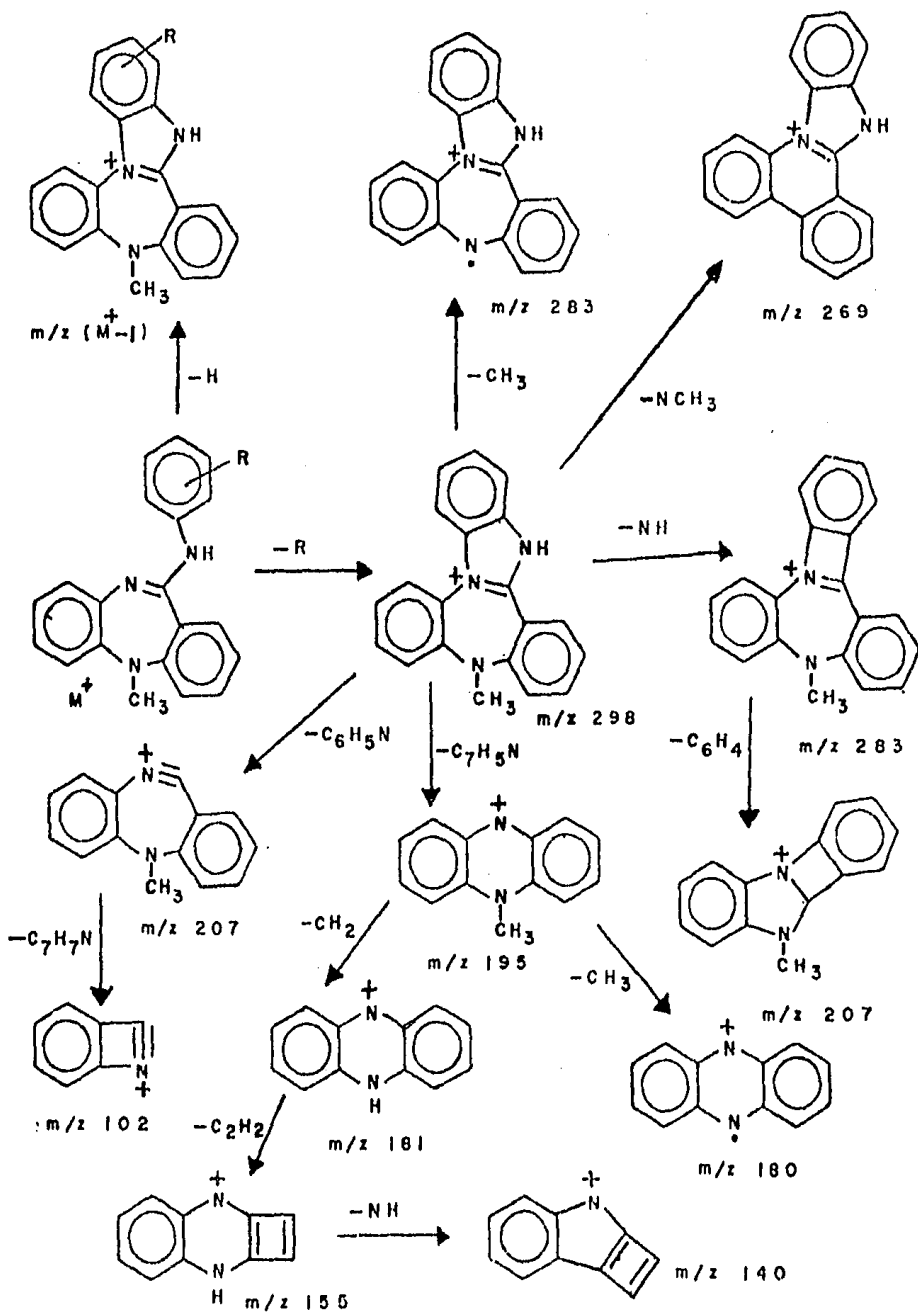


TABLA 4

ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS FRAGMENTOS DE m/z
DE ISÓMEROS DE LA SERIE I

COMPUESTO	I	II	III	IV	V	VI
R	I	o-CH ₃	o-Cl	o-Br	p-Cl	p-Br
M ⁺	55.0	50.0	37.5	25.0	75.0	42.5
M ⁺ -1	100.0	52.5	40.0	15.0	100.0	100.0
M ⁺ -R	100.0	100.0	100.0	100.0	2.5	2.5
283	2.5	5.0	7.5	12.5	2.5	2.5
269	2.5	3.75	3.75	7.5	1.25	1.25
268	1.25	2.5	2.5	7.5	1.25	1.25
207	2.5	10.0	10.0	12.5	7.5	7.5
193	7.5	12.5	10.0	22.5	17.5	12.5
193	12.5	20.0	22.5	46.25	17.5	22.5
181	5.0	10.0	13.75	30.0	7.5	5.0
180	5.0	20.0	22.7	45.0	6.25	6.25
166	5.0	10.0	8.25	20.0	10.0	10.0
155	1.25	2.5	2.5	15.0	1.25	2.5
140	2.5	10.0	7.5	22.5	7.5	5.0
128	2.5	5.0	2.5	25.0	5.0	5.0
102	1.25	7.5	5.0	22.5	7.5	5.0

TABLA 5

ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS FRAGMENTOS DE m/z
DE ISOMEROS DE LA SERIE II

COMPUESTO	VII	VIII	IX	X	XI	XII
R	H	o-CH ₃	o-Cl	o-Br	p-Cl	p-Br
M ⁺	70.0	100.0	42.5	37.5	62.5	62.5
M ⁺ -1	67.5	75.0	12.5	10.0	47.5	47.5
M ⁺ -R	67.5	70.0	55.0	55.0	2.5	2.5
283	5.0	12.5	12.5	17.5	1.25	2.5
269	17.5	2.5	25.0	23.7	5.0	5.0
207	25.0	30.0	25.0	22.5	15.0	16.25
195	100.0	95.0	100.0	100.0	100.0	100.0
181	17.5	17.5	17.5	25.0	17.5	20.0
180	12.5	15.0	8.75	11.25	5.0	7.5
155	1.25	2.5	12.5	30.0	1.25	10.0
140	3.75	5.0	5.0	8.75	5.0	5.0
102	7.5	7.5	7.5	22.5	10.0	10.0

BIBLIOGRAFIA

1. MASS SPECTROMETRY OF ORGANIC COMPOUNDS.
H. BUOZIKIEWICZ, C. DJERASSI.
CHAPTER 33. HOLDEN-DAY U.S.A. (1967).
2. J. H. BEYNON. BIOLOGICAL MASS SPECTROMETRY, 8, 9, (1981).
3. DETERMINACION DE ESTRUCTURAS QUIMICAS.
PASTO-JOHNSON, CAP. 8.
ED. REVERTE S.A. (1977).
4. APUNTES ESPECTROMETRIA DE MASAS.
E. CORTES C.
FAC. QUIMICA, UNAM, (1968).
5. H. L. EURLINGAME. ANAL. CHEM., 52, 214R-258R, (1980).
6. G. ARCHER AND L. STERNBACH, CHEM. REV., 58, 747, (1968).
7. L. H. STERNBACH, J. OF MED. CHEM., 22, 1, (1979).
8. A. AND H. CAMERMAN, J. AMER. CHEM. SOC., 94, 268, (1972).
9. M. COHEN. ANNUAL REPORTS IN MEDICAL CHEMISTRY, 10, 30, (1975).
10. C. R. ELLEFSON., J. OF MED. CHEM., 21, 952 (1978).
11. E. MAZA, M. GALINDEZ, F. MARTINEZ AND E. CORTES, J. HETERO-CYCLIC CHEM., 19, 107, (1982).

12. R. ARELLANO, R. MARTINEZ AND E. CORTES, J. HETEROCYCLIC CHEM., 19, 321, (1982).
13. T. S. MORE, M. T. NARRAC AND A. K. PROUD, J. AMER. CHEM. SOC., 28, 617, (1906).
14. H. BURTON AND C. S. GIBSON, J. AMER. CHEM. SOC., 124, 2501, (1922).
15. J. HILL AND M. COX, J. AMER. CHEM. SOC., 48, 3214, (1926).
16. MICHAEL J. KUKLA, J. HETEROCYCLIC CHEM., 14, 933, (1977).