



1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

"Síntesis y Espectrometría de masas de derivados de
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-
[(o-; m-; p-R) fenil] -1H-dibenzo [b,e]
[1,4] - diazepín-1-ona"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
MIRYAN A DAYA BAÑOS



MEXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Eduardo Cortés Cortés
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Dr. José Federico del Río Portilla
1er. Suplente	Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe
2do. Suplente	M. en C. Minerva Carrasco Fuentes

Sitio donde se desarrollo el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor:



Dr. Eduardo Cortés Cortés

Sustentante:



Miryam Adaya Baños

A mis padres:

Josefina y Alfonso

A mi esposo:

Lino

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por brindarme su amor y apoyo incondicional, por creer en mí.

A Lino por permitirme llegar hasta el final de esta meta, y por todo el amor y paciencia que me ha dado, por soportar mis "crisis".

A mis hermanos Ruth, Ariadna y Alfonso por el cariño que me han brindado.

A mis sobrinos Haydee, Miguel y Luis por las travesuras que han alegrado mi vida.

A Jessica, Claudia y Gloria por su amistad y por tantos momentos gratos que pasamos juntas en la Fac.

Al Dr. Eduardo Cortés por la asesoría y apoyo en la realización de esta tesis.

A mis compañeros del Lab-1-2: Ana, Raúl O., Abraham, Issis, Ociel, Max, Oliver, Raúl S. y la Dra. Oli por haber hecho más grata mi estancia.

ÍNDICE

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- ANTECEDENTES	3
3.- MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS	10
3.1 Generalidades	11
3.2 Espectroscopía de Infrarrojo	12
3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	13
3.4 Espectrometría de masas	15
4.- OBJETIVOS	18
5.- PARTE EXPERIMENTAL	20
5.1 Ruta de síntesis	21
5.2 Metodología experimental.....	23
6.- RESULTADOS	26
6.1 Rendimientos y características físicas de los compuestos finales.....	27
6.2 Espectroscopía de Infrarrojo.....	28
6.3 Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C	29
6.4 Espectrometría de masas	33
7.- Conclusiones	52
8.- Apéndice	54
9.- Bibliografía	81

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Algunos de los problemas que esta enfrentando la sociedad urbana en la actualidad son las enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como la ansiedad, depresión, tensión y manía, ocasionadas por el ritmo acelerado que se vive en las grandes ciudades, como son la contaminación ambiental, problemas económicos, la sobrepoblación, etc. Lo anterior ha llevado a la síntesis de nuevos fármacos que actúan como sedantes o tranquilizantes, tales como los compuestos benzodiazepínicos.

Las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos que tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina (anillo de siete miembros que contiene dos átomos de nitrógeno). Éste grupo de fármacos producen dilación en las funciones nerviosas, teniendo un efecto selectivo sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), por lo que producen relajación o sensación de calma. Se utilizan para tratar cuadros de pánico, contracturas musculares, insomnio, ansiedad, estados epilépticos o convulsivos y desordenes emocionales.

Uno de los inconvenientes del uso prolongado de este tipo de medicamentos es que provoca dependencia al igual que reacciones secundarias, por lo que se recomienda utilizarlos en tratamientos cortos.

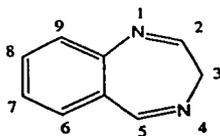
El presente trabajo forma parte de un programa de estudio, dirigido hacia la síntesis y determinación de propiedades espectroscópicas de nuevos compuestos 1,4 benzodiazepínicos. Dada la importancia que tienen estos fármacos a nivel clínico, se pretende obtener benzodiazepinas con mayor actividad, selectividad y con menores efectos secundarios; En este trabajo se realizó la síntesis para la obtención de derivados 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11- hexahidro -8 -cloro -11-[(o-; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona, con posible actividad sobre el sistema nervioso central (SNC) y fueron caracterizados por Espectrometría de Masas (EM), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e Infrarrojo (IR).

ANTECEDENTES

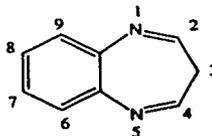
ANTECEDENTES

Las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos que tiene un núcleo bencénico unido a una diazepina (anillo de siete miembros que contiene dos nitrógenos), siendo el componente activo de una serie de fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central.

De acuerdo a la posición del átomo de nitrógeno en el anillo diazepínico, se tienen diversas series de compuestos benzodiazepínicos entre las más conocidas se encuentran las 1,4-benzodiazepinas (1) y las 1,5-benzodiazepinas (2).¹



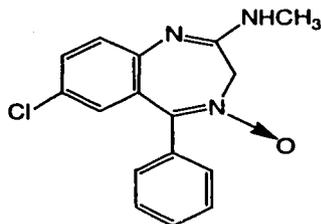
1



2

A mediados de 1950 Leo H. Sternbach² y su grupo de investigadores inician un proyecto que tiene como objetivo la síntesis de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas superiores a agentes terapéuticos ya existentes.

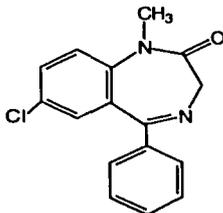
Después de varios años de intenso trabajo da como resultado el descubrimiento del primer tranquilizante 1,4-benzodiazepínico que recibe el nombre genérico de clordiazepóxido y es el ingrediente activo del "Librium" (3), el cual comienza a comercializarse en 1960 y es utilizado por miles de pacientes.³⁻⁴



3

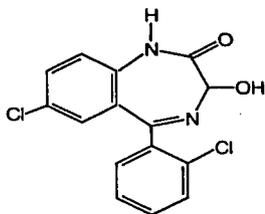
Sternbach también consigue que se comience una amplia e intensa línea de investigación basada en la modificación molecular del compuesto benzodiazepínico. La nueva clase de compuestos era fácil de sintetizar, permitiendo una multitud de variaciones y transformaciones en su estructura básica, tenía perspectivas farmacológicas y en esa época era una área relativamente poco explorada.

Por lo consiguiente, se dio pauta para la síntesis de compuestos análogos 1,4-benzodiazepínicos, siendo el más importante el diazepam (4) conocido también con el nombre de Valium, y resultó ser de 3 a 10 veces más potente que el clordiazepóxido, teniendo una toxicidad relativamente baja, además de que actúa como ansiolítico, hipnótico, relajante muscular y sedante.⁵⁻¹⁰

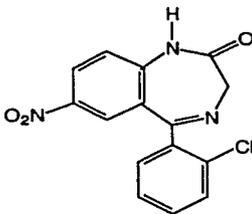


4

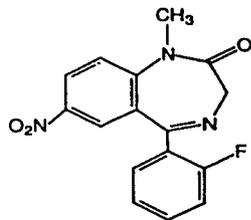
En la actualidad, además del clordiazepóxido y diazepam se utilizan otras benzodiazepinas en Estados Unidos y México,⁴ como son: Lorazepam (5) anticonvulsivo, sedante, ansiolítico; Clonazepam (6) hipnótico; Flunitrazepam (7) hipnótico; Oxazepam (8) ansiolítico; Nitrazepam (9) hipnótico y anticonvulsivo.



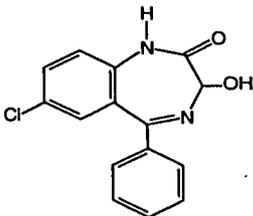
5



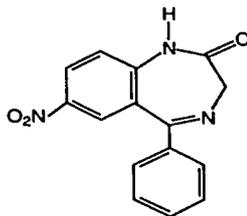
6



7



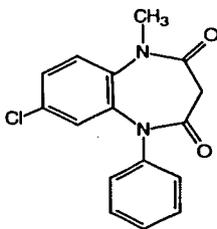
8



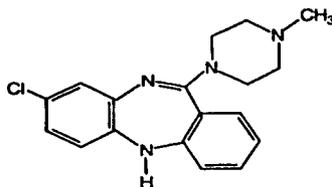
9

A pesar de que las 1,4-benzodiazepinas han dominado el mercado debido a su gran eficacia, tienen el inconveniente de que al ser suministrados por tiempos prolongados producen efectos secundarios en los pacientes, como son, debilidad, somnolencia, visión borrosa, vértigos, náuseas, etc.²⁸ Por lo que una de las muchas variaciones estructurales llevadas a cabo sobre la 1,4-benzodiazepinas fue el cambio de posición de uno de los nitrógenos del anillo diazepínico a un carbono adyacente al anillo bencénico para formar las 1,5-benzodiazepinas. Estos compuestos provocan menores efectos colaterales.

Ejemplos de la 1,5-benzodiazepinas farmacológicamente activas son el clobazam¹¹ (10) y la clozapina¹² (11), esta última presenta actividad neuroléptica (sedante y ansiolítico) con efectos secundarios mucho menores que la mayoría de las 1,4-benzodiazepinas.

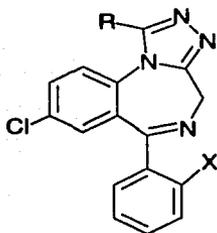


10

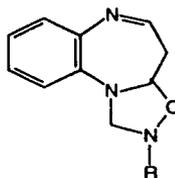


11

Posteriormente las investigaciones se orientaron a la síntesis de 1,4 y 1,5-benzodiazepinas, con anillos heterocíclicos fusionados a diferentes caras del sistema diazepínico.¹³⁻¹⁵ De este tipo de sistemas las más interesantes resultaron ser las triazolobenzodiazepinas¹⁶ (12), las cuales fueron más potentes que las correspondientes 1-metilbenzodiazepinas y las oxadiazolo-1,5-benzodiazepinas¹⁷ (13), que presentaron actividades similares a las benzodiazepinas de las cuales provienen.



12

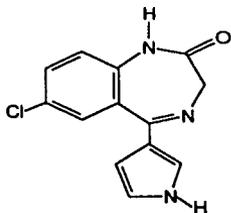


13

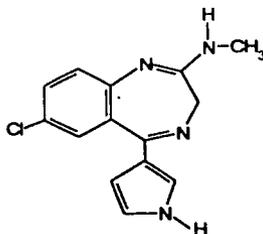
En los últimos años el grupo de E. Cortés ha continuado con la búsqueda de nuevos compuestos benzodiazepínicos.¹⁸⁻²⁴ Dentro de las variaciones estructurales llevadas a cabo destacan, benzodiazepinas con anillos fusionados a diferentes caras del anillo diazepínico, el uso de una gran variedad de sustituyentes así como la combinación de estructuras con diferentes actividades farmacológicas.

Así mismo este grupo de investigación, no solo se ha limitado en la síntesis de numerosos derivados, sino también en la caracterización de los mismos, especialmente en el área de Espectrometría de Masas y RMN.

Cabe mencionar que algunas benzodiazepinas con estructuras semejantes a los compuestos (14) y (15), han recibido especial interés ya que son antagonistas de la VIH-tat y actualmente están siendo evaluadas en terapias para el tratamiento del SIDA.²⁵⁻²⁸



14



15

MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

3.1 Generalidades

La espectroscopía es la medición e interpretación de la radiación electromagnética absorbida o emitida cuando las moléculas, átomos o iones de una muestra se desplazan de un estado energético permisible a otro. Se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda. Es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.^{29,35}

Estas radiaciones diferentes al interactuar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares que son representación graficas de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación. De esta representación es posible obtener información detallada sobre la estructura de las moléculas, simetría molecular, fuerzas de enlace, proceso intra e intermolecular, distribución electrónica, distancias de enlace, ángulo de enlace.

La espectroscopía se divide en dos clases:

- a) Emisión. Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o frecuencia mediante un espectrógrafo o espectrómetro.
- b) Absorción. Los espectros de absorción se obtiene por irradiación de una muestra como una película, con radiación continua, determinando la diferencia en las intensidades de los ases incidentes y transmitidos.

En la espectroscopía se estudian también diferentes tipos de partículas cuya separación se consigue por su distinta energía, masa u otras

propiedades. Un ejemplo es la espectrometría de masas, donde se obtienen espectros de iones atómicos, moleculares o fragmentos de acuerdo con su relación masa/carga, entre tanto la espectroscopía de rayos β se determina el contenido de energía de los electrones emitidos por los núcleos activados.³⁰⁻³¹

3.2 Espectroscopía de Infrarrojo

La espectroscopía de infrarrojo es una técnica que se fundamenta en la absorción de energía por los enlaces de las moléculas, pasando de un estado vibracional basal a uno excitado, con un cambio neto en el momento dipolar.²⁹

La absorción de radiación infrarroja consiste, en la irradiación de la materia con una energía en el rango de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, la cual es absorbida, generando vibraciones moleculares. La frecuencia o longitud de onda de una absorción de este tipo, depende de la masa relativa de los átomos involucrados, la constante de fuerza, y la geometría de los mismos.

Existen dos tipos de vibraciones moleculares:

- a) Estiramiento. Es aquella vibración que se verifica a lo largo de la ligadura, es decir aquella distancia entre dos átomos que aumenta o disminuye.
- b) Flexión. Consiste en un cambio en los ángulos de las ligaduras que une a los átomos pudiendo aumentar o disminuir el tamaño del ángulo.

Únicamente aquellas vibraciones que producen un cambio, en el momento dipolar de la molécula, pueden ser observadas en el infrarrojo. Al interaccionar la frecuencia radiante, con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía, que se traduce en un aumento en la amplitud, de la vibración molecular. La absorción de la energía, produce una banda en el sistema de registro, que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo, de tal manera que el espectro de infrarrojo consiste en una gráfica de transmitancia (T) y en función del número de onda (ν), donde se presentan las

bandas de absorción características del compuesto en estudio. La información que proporciona el infrarrojo nos permite saber que grupos funcionales se encuentran dentro de la molécula.

3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La espectroscopía de RMN se basa en la medida de la absorción de radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 600 MHz, en el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos. Además es necesario colocar el analito en un intenso campo magnético, con el fin de que aparezcan los estados de energía de los núcleos que hagan posible la absorción.³⁶

Los núcleos de ciertos isótopos poseen un movimiento rotatorio (espín) intrínseco alrededor de sus ejes. Los núcleos con espín tienen un momento angular p . Además, la componente observable máxima de este momento angular está cuantizada, y debe ser un entero o un semientero múltiplo de $h/2\pi$, donde h es la constante de Planck. El número máximo de componentes de espín o valores de p para un núcleo en particular, depende de su número cuántico de espín I ; por lo tanto, un núcleo tendrá $(2I+1)$ estados discretos.

Puesto que un núcleo posee una carga, su espín origina un campo magnético análogo al campo que se produce cuando una corriente eléctrica fluye a través de una bobina. El momento magnético resultante μ se orienta a lo largo del eje del espín y es proporcional al momento angular p . Por lo que, $\mu = \gamma p$, donde la constante de proporcionalidad γ es la relación giromagnética, la cual difiere para cada núcleo.

La interrelación entre el espín nuclear y el momento magnético conduce a una serie de estados cuánticos magnéticos observables m , dados por $m = I, I-1, I-2, \dots, -I$

De esta forma, los núcleos ^1H , ^{13}C y ^{19}F , tienen dos números cuánticos magnéticos, $m = +\frac{1}{2}$ y $m = -\frac{1}{2}$. Cuando un núcleo con un número cuántico de espín de $\frac{1}{2}$ se somete a un campo magnético externo B_0 , su momento magnético tiende a orientarse en una de las dos direcciones posibles con respecto al campo, en función de su estado cuántico magnético. La diferencia de energía potencial ΔE en esas orientaciones, esta dada por

$$\Delta E = \mu B_0 / I$$

Las transiciones entre los niveles de energía se pueden producir por absorción o emisión de una radiación electromagnética con una frecuencia ν_0 que corresponda en energía a ΔE . Como $h\nu_0 = \Delta E$, entonces la expresión anterior en términos de la relación giromagnética, se obtiene la frecuencia de la radiación necesaria para producir la transición

$$\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$$

En ausencia de un campo magnético externo, todos los estados de espín tienen la misma energía potencial, pero bajo la acción de un campo externo, toman valores diferentes. El origen de la técnica de RMN radica en esta diferencia de energía. En consecuencia, un conjunto grande de protones contiene un número cuántico de núcleos con números cuánticos magnéticos de $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$. Pero cuando se colocan en un campo magnético, los núcleos tienden a orientarse de modo que predomine el estado de menor energía, por lo que puede ser medida a partir de la ecuación de Boltzmann:

$$N_j / N_0 = \exp(\Delta E / kT)$$

Donde N_j es el número de protones en estado de mayor energía, N_0 es el número de menor energía, k es la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta.

Ya que existe un ligero exceso de núcleos alineados con el campo B_0 , el sistema puede absorber energía, igualando la población en ambos estados y posteriormente, retornar a la condición inicial, disipando la energía absorbida, a través de un mecanismo molecular conocido como relajación.

El diferente entorno electrónico de los núcleos provocan que no todos presenten resonancia a la misma frecuencia. Este hecho permite que la técnica de RMN sea útil para diferenciar los núcleos que están presentes dentro de una molécula determinada.³²

De lo anterior se tiene que, el registro del espectrómetro imprime una grafica de absorción en función de la frecuencia, denominada espectro de RMN.

3.4 Espectrometría de Masas.

La espectrometría de masas es una técnica de análisis destructivo. Lo que difiere de los otros métodos espectroscópicos. Es una técnica microanalítica que requiere de muy poca cantidad de muestra para obtener información característica relacionada con el peso molecular y la estructura del compuesto analizado. Se basa en la ionización, y fragmentación de una sustancia, por medio del bombardeo de electrones de alta energía (70 eV), y su posterior separación y registro, en función de la relación masa/carga (m/z).

La energía cinética transferida por el haz de electrones provoca que las moléculas del analito se fragmenten, produciendo iones. Comúnmente se tiene un poco más de 99% de iones positivos, los cuales están en estado altamente excitado, por lo cual se descomponen en una variedad de fragmentos neutros y cargados, cuya naturaleza depende de la estructura de la molécula original. Por lo consiguiente en un espectrómetro de masas se analizan los iones positivos llamados radicales iónicos (cuando se ha perdido un electrón en el fragmento) y cationes (cuando el fragmento ha perdido dos electrones).

El patrón de fragmentación resultante junto con el ion molecular, constituyen el espectro de masas, el cual, es una gráfica de barras donde se presentan valores de abundancia relativa contra valores de m/z (relación masa/carga).

Algunos de los parámetros, en un espectro de masa, que nos proporciona mayor información para caracterizar un compuesto son los siguientes:

- a) **Ion molecular:** Es el ion que resulta de la pérdida de un electrón en la molécula. Éste es el precursor de todos los fragmentos que serán de menor peso que componen el espectro de masas. El pico del ion molecular aparece a un valor m/z numéricamente igual al peso molecular nominal del compuesto.
- b) **Pico base:** Se le llama pico base al ion cuya abundancia relativa en el espectro es la mayor, es decir, es el pico más alto en el espectro de masas, y arbitrariamente se le da el valor del 100%; y la abundancia relativa de todos los demás fragmentos es calculada con respecto a este pico.
- c) **Abundancia relativa:** Por convención, la abundancia o intensidad relativa de cualquier pico en el espectro de masas, es indicado por la ordenada que se encuentra en el lado izquierdo de la gráfica de barras. Por definición la abundancia relativa del pico base es de 100%.
- d) **Contribución isotópica:** Todos los elementos que presentan formas isotópicas naturales, proporcionan contribuciones a los pesos moleculares, obteniéndose pequeños picos después del Ion Molecular en el espectro. Se representan como (M+1) cuando la contribución es de una unidad de masa, (M+2) cuando la contribución es de dos unidades de masa, etc.. La abundancia relativa de los isótopos en una molécula o en un fragmento, depende de su distribución estadística. Por ejemplo, el átomo de cloro presenta dos formas isotópicas naturales ^{35}Cl y ^{37}Cl , con abundancias de 75.77% y 24.23% respectivamente. De acuerdo con la probabilidad estadística de encontrar un átomo de cloro en la naturaleza,

un compuesto que contenga un átomo de cloro, presentará un ion isotópico (M+2) con una intensidad relativa de 32%.

- e) **Patrón de fragmentación:** 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 o igual.

Conjuntamente del análisis convencional donde se obtiene el peso molecular nominal de un compuesto pueden hacerse otro tipo de experimentos que permiten obtener datos adicionales para establecer la estructura de una molécula. Como es la Alta Resolución y el CID (Disociación Inducida por Colisión).

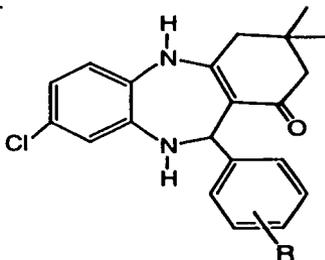
La Alta Resolución permite, en principio, la determinación de la composición elemental. Una vez que el espectrómetro de masas ha obtenido el peso exacto del compuesto, la computadora asociada a este instrumento, busca en su base de datos que combinación de elementos puede producir el peso encontrado. Actualmente, la sensibilidad de estos aparatos es del orden de 10^{-4} unidades de masa, por lo que el resultado obtenido por este tipo de análisis es muy confiable.

El CID (Disociación Inducida por Colisión), permite conocer el precursor de cada fragmento en el espectro de masas. Este tipo de análisis se basa en la selección de un ion particular (ion padre, obtenido por el método convencional de impacto electrónico) para posteriormente introducirlo en una segunda celda de ionización, y obtener un registro de los fragmentos a los cuales da origen (iones hijos). Si se hace esto repetidamente con los demás fragmentos del espectro de masas, puede saberse el precursor de cada fragmento, y si se cuenta con los datos de Alta Resolución de cada fragmento, puede proponerse un mecanismo de fragmentación inequívoco del compuesto.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.- Sintetizar 11 nuevos derivados de 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, compuestos con posible actividad farmacológica.



R = [-o-; -m-; -p (-Cl, -OCH₃, -Br, -NO₂)]

2.- Identificar los productos intermedios, así como determinar los patrones y mecanismos de fragmentación de los productos benzodiazepínicos finales, por medio de un estudio completo de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y del análisis de la Disociación Inducida por Colisión (CID).

3.- Caracterizar los nuevos derivados mediante el estudio espectroscópico de Infrarrojo, Espectrometría de Masas, Resonancia Magnética Nuclear ¹H y ¹³C y experimentos bidimensionales.

**PARTE
EXPERIMENTAL**

5.1 Ruta de síntesis.

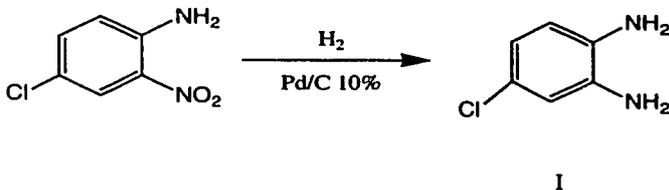
La síntesis de los derivados la 3,3 - dimetil - 2,3,4,5,10,11- hexahidro -8 - cloro -11-[(o-; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona se llevó a cabo mediante una ruta sintética de tres pasos.

En el primer paso se llevó a cabo la reducción del grupo nitro de la 4-cloro-2-nitroanilina, por medio de una hidrogenación catalítica, utilizando Pd/C al 10% como catalizador, etanol como disolvente y una presión de hidrógeno de 60 lb/pulg² para obtener la diamina I.

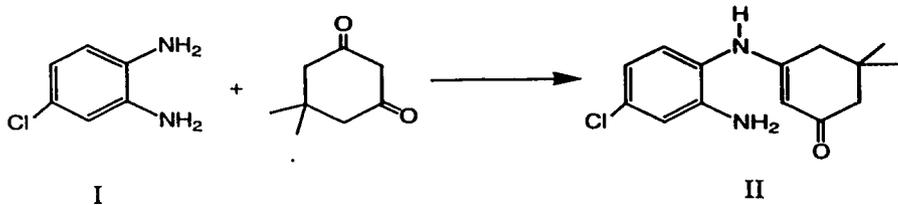
En el segundo paso consistió en una reacción de condensación entre la diamina I y la dimedona, para obtener el compuesto II, y en el tercer paso el compuesto II es condensado y ciclizado con los R-benzaldehídos para formar los derivados de 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-; m-; p-R) fenil] - 1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.

RUTA GENERAL DE SÍNTESIS

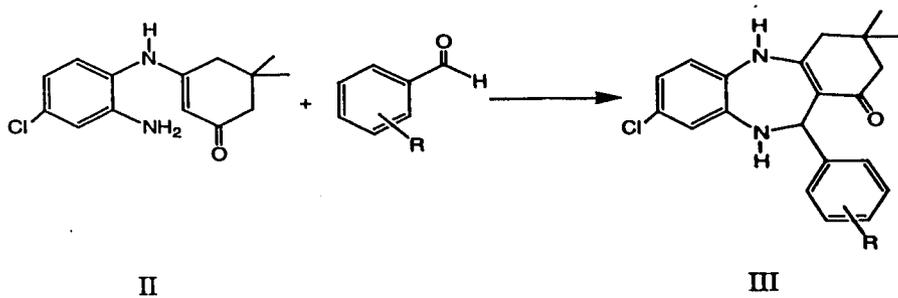
Primer paso:



Segundo paso:

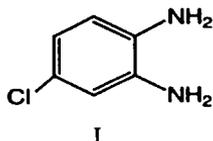


Tercer paso:



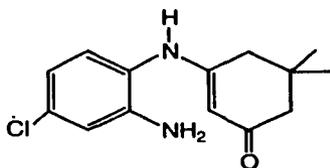
5.2 Metodología experimental

1.- Obtención del compuesto 4-cloro-1,2-fenilendiamina, I



En un frasco de vidrio de paredes gruesas (especifico para hidrogenar a presiones de 100-150 lb/pulg²), se colocan 20 mg de Pd/C al 10% en 5 ml de etanol y se prehidrogenan durante una hora a 60 lb/pulg² de presión. Posteriormente se agregan 0.001 moles de 4-cloro-2-nitroanilina, previamente disuelta en la mínima cantidad de etanol, y se coloca nuevamente a hidrogenar, para llevar a cabo la reducción del grupo nitro. Después de 24 horas el catalizador se remueve por filtración a vacío sobre celita. El filtrado obtenido se concentra a presión reducida con agitación magnética. Obteniéndose así la 4-cloro-1,2-fenilendiamina (I) con un rendimiento del 95-98%.

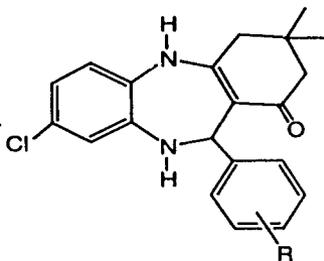
2.- Obtención del compuesto 3 - [4 - cloro - 1,2 - fenilendiamina] -5,5 - dimetil - 2 - ciclohexenona, II



II

En un matraz de dos bocas de 100 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo con agitación magnética y calentamiento, y un aparato de Dean-Stark, se colocan 0.01 mol de dimedona y 0.01 mol de 4-cloro-1,2-fenilendiamina, en 20 ml de benceno anhidro a reflujo durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se concentra a sequedad a presión reducida, el producto obtenido se purifica por medio de una cromatografía en columna de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo: hexano (9 : 1). Se obtiene un sólido café con punto de fusión definido y con un rendimiento del 50%.

3.- Obtención de compuestos 3,3- dimetil - 2,3,4,5,10,11- hexahidro -8- cloro-11- [(o; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo- [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, III



III

R = [-o; -m; -p (-Cl, -OCH₃, -Br, -NO₂)]

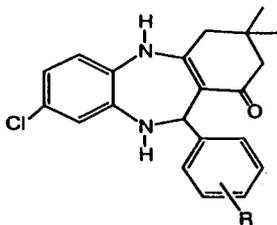
En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con refrigerante en posición de reflujo, con agitación magnética y calentamiento, se colocan 0.001 mol de 3-[4-cloro-1,2-fenilendiamina]-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (II) y 0.001 mol del compuesto (o-; m-; p-R) aldehído, en 5 ml de etanol y 0.5 ml de ácido acético glacial, durante 90 minutos. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida; el producto obtenido se purifica por recristalización con hexano-acetato de etilo. Finalmente el precipitado obtenido, se filtra a vacío y se lava con hexano. Se obtienen sólidos cafes con puntos de fusión que van de 145 a 220 °C para los distintos derivados obtenidos, con rendimientos del 51-90%.

RESULTADOS

6.1 Rendimiento y características físicas de los compuestos finales.

Los productos finales, derivados de 3,3- dimetil - 2,3,4,5,10,11- hexahidro - 8- cloro-11-[(o; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo- [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, fueron sólidos coloridos. Los puntos de fusión fueron entre 145–230 °C y los rendimientos del 51 al 90 %. En la tabla 1 se detallan las características de cada uno de los nuevos compuestos.

Tabla 1. Características físicas de los compuestos finales.



R	Peso Molecular	Rendimiento %	Punto de fusión °C	Apariencia
o-Cl	386	83	210	Polvo café
m-Cl	386	85	205	Polvo café
p-Cl	386	84	160	Polvo café oscuro
o-OCH ₃	382	51	230	Polvo café claro
m-OCH ₃	382	75	220	Polvo café claro
p-OCH ₃	382	90	145	Polvo café oscuro
o-Br	430	51	220	Polvo café oscuro
m-Br	430	76	228	Polvo café claro
p-Br	430	85	155	Polvo café claro
m-NO ₂	397	62	150	Polvo café
p-NO ₂	397	86	165	Polvo café

6.2 Espectroscopía de infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo de los nuevos compuestos, presentaron una señal entre 3414–3411 cm^{-1} la cual es generada por las vibraciones de tensión N-H, una banda aguda entre 1621-1618 cm^{-1} de vibración para C=O, así como las bandas de absorción características de vibraciones de los enlaces C=C, C-H, C-O, C-N y sistemas aromáticos presentes. Todos los espectros de IR fueron realizados en disolución de CHCl_3 . En la tabla 2 se presenta una descripción detallada de las absorciones en el infrarrojo de cada uno de los compuestos finales

Tabla 2. Bandas de absorción en el infrarrojo (IR) de los compuestos finales.

ν (cm^{-1})							
R	N-H	C-Harom	C-H	C=O	C=C	C-O	C-N
o-Cl	3413	3019	2961	1621	1578 1501	1392	1367 1330
m-Cl	3413	3010	2963	1618	1591 1525	1391	1367 1331
p-Cl	3413	3027	2962	1618	1590 1525	1390	1368 1330
o-OCH ₃	3414	3009	2963	1618	1589 1524	1394	1368 1316
m-OCH ₃	3414	3008	2962	1619	1590 1526	1393	1368 1330
p-OCH ₃	3414	3008	2962	1616	1590 1525	1392	1368 1317
o-Br	3413	3007	2963	1618	1590 1523	1393	1367 1329
m-Br	3413	3008	2963	1619	1590 1526	1392	1368 1330
p-Br	3413	3008	2962	1618	1590 1525	1390	1368 1330
m-NO ₂	3411	3008	2962	1619	1590 1527	1392	1351 1324
p-NO ₂	3411	3032	2962	1620	1590 1525	1391	1367 1271

6.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.

En la tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos en ppm de ^1H , y en la tabla 4 los desplazamientos químicos de ^{13}C de cada uno de los compuestos sintetizados. Los disolventes utilizados fueron CDCl_3 , DMSO y una mezcla de los dos. La asignación de las diferentes señales de RMN ^1H y ^{13}C se corroboró con ayuda de la técnicas bidimensionales, como son COSY (para el caso de las señales de ^1H); así como HETCOR, COLOC y APT (para el caso de las señales de ^{13}C).

En los espectros de RMN de ^1H de los nuevos compuestos presentan las siguientes características:

- Una señal entre 2.05-3.31 ppm originada por los hidrógenos de los grupos metilos correspondientes a los carbonos 2 y 4.
- El grupo metoxi se encuentra entre 3.65-3.94 ppm.
- Señales entre 6.27-7.96 ppm originadas por los protones aromáticos.
- Entre 8.22-9.02 ppm se presenta una señal ancha característica del hidrógeno unido al nitrógeno.

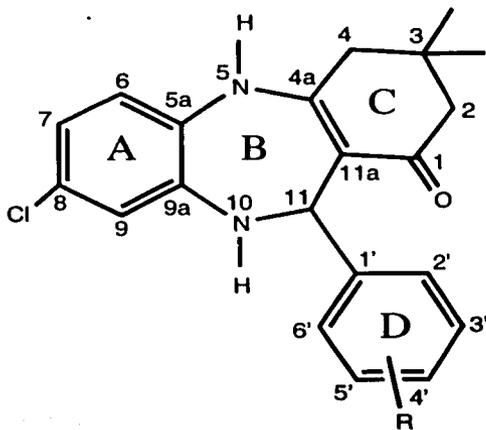
En la tabla 3 se indica entre paréntesis la multiplicidad de las señales con la siguiente nomenclatura:

(d)= doblete (dd) = doble de doble (dt) = triple de doble

En los espectros de RMN de ^{13}C presentan las siguientes características:

- Señales entre 43.87-49.76 ppm que corresponde al carbono de los grupos metilos correspondientes a los carbonos 2 y 4.
- Una señal entre 54.41-55.07 ppm que corresponde al carbono del grupo metoxilo, cuando $\text{R} = \text{OCH}_3$
- La señal del grupo carboxilo, aparece entre 192.30-194.02 ppm.
- Las señales de los carbonos aromáticos, aparecen entre 119.61-158.20 ppm.

Estructura numerada para las tablas 3 y 4.



$R = [-o; -m; -p (-Cl, -OCH_3, -Br, -NO_2)]$

Tabla 3.- Desplazamientos químicos (ppm) de RMN ¹H del derivado 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[p-metoxi-fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona.

$\delta(\text{ppm})$											
R	o-Cl	o-OCH ₃	o-Br	m-Cl	m-OCH ₃	m-Br	m-NO ₂	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂
H2a (d)	2.04 J=16.5	2.21 J=16.1	2.22 J=16.3	2.21 J=16.5	2.20 J=16.2	2.01 J=16.0	2.22 J=16.3	2.19 J=15.8	2.05 J=16.2	2.20 J=15.3	2.18 J=16.7
H2b (d)	2.18 J=15.9	2.25 J=16.1	2.31 J=16.3	2.30 J=16.2	2.30 J=16.2	2.2 J=16.0	2.32 J=16.2	2.30 J=16.3	2.21 J=16.3	2.30 J=15.8	2.28 J=16.2
H4a (d)	2.62 J=16.1	2.55 J=16.3	2.47 J=16.0	2.52 J=16.2	2.60 J=16.2	2.58 J=16.1	2.43 J=16.2	2.52 J=16.2	2.38 J=16.0	2.50 J=16.8	2.61 J=16.2
H4b (d)	2.62 J=16.3	2.55 J=16.3	2.47 J=16.0	2.59 J=16.0	2.50 J=16.2	2.57 J=16.1	2.45 J=16.2	2.60 J=16.0	3.31 J=15.8	2.58 J=15.9	2.61 J=16.2
N-H (b)	9.02	8.31	8.25	8.22	8.35	8.91	8.52	8.47	8.40	8.24	8.80
H6 (d)	6.48 J=8.4	6.27 J=8.3	6.36 J=8.3	6.40 J=8.5	6.42 J=8.4	6.54 J=8.4	6.45 J=8.4	6.41 J=8.4	6.33 J=8.4	6.38 J=8.4	6.50 J=8.4
H7 (dd)	6.49 J=2.1; 8.7	6.55 J=2.1; 8.6	6.61 J=2.1; 8.4	6.55 J=2.2; 8.5	6.60 J=2.1; 8.4	6.67 J=2.1; 8.4	6.62 J=2.4; 8.7	6.62 J=2.0; 8.5	6.66 J=1.9 8.7	6.64 J=2.1 8.5	6.96 J=2.0 9.3
H9 (d)	6.56 J=2.4	6.34 J=2.0	6.43 J=2.0	6.51 J=2.2	6.51 J=2.2	6.60 J=2.4	6.54 J=2.3	6.52 J=2.1	6.44 J=1.8	6.49 J=2.2	6.61 J=2.2
H11 (s)	5.98	6.13	6.16	5.87	5.87	5.67	5.99	5.86	5.86	5.85	5.92
H2'	-	-	-	7.07 J=1.6 (d)	6.63 J=2.1 (d)	7.06 J=2.1 (d)	7.02 J=2.3 (d)	7.05 AA'BB' J=8.5	6.67 AA'BB' J=9.0	6.97 AA'BB' J=8.5	7.32 AA'BB' J=8.6
H3'	7.00 J=1.2; 7.2 (dd)	6.67 J=1.1; 5.8 (dd)	6.93 J=2.3; 9.7 (dd)	-	-	-	-	7.08 AA'BB' J=2.1; 8.5	6.96 AA'BB' J=2.0; 9.0	7.24 AA'BB' J=2.1; 8.5	7.96 AA'BB' J=2.2; 8.6
H4'	6.76 J=1.8; 7.5 (dt)	6.62 J=1.7; 7.3 (dt)	6.73 J=2.7; 5.1 (dt)	6.98 J=1.8; 9.6 (dd)	7.05 J=2.2; 7.8 (dd)	7.11 J=1.8; 7.5 (dd)	7.50 J=1.8; 7.71 (dd)	-	-	-	-
H5'	7.35 J=1.2; 7.6 (dt)	7.05 J=1.1; 7.4 (dt)	7.48 J=2.5; 9.04 (dt)	7.05 J=9.0 (dd)	6.70 J=8.0 (dd)	7.05 J=7.8 (dd)	7.32 J=7.9 (dd)	7.08 AA'BB' J=2.1; 8.5	6.96 AA'BB' J=2.0; 9.0	7.24 AA'BB' J=2.1; 8.5	7.96 AA'BB' J=2.2; 8.6
H6'	7.09 J=1.8 6.0 (dd)	6.81 J=1.6; 8.1 (dd)	6.93 J=2.3; 9.0 (dd)	7.06 J=1.1; 9.0 (dd)	7.02 J=1.5; 9.0 (dd)	7.11 J=1.2; 7.5 (dd)	7.91 J=1.0; 8.1 (dd)	7.06 AA'BB' J=8.5	6.67 AA'BB' J=9.0	6.97 AA'BB' J=8.5	7.32 AA'BB' J=8.6
OCH ₃ (s)	-	3.94	-	-	3.65	-	-	-	3.69	-	-

- Espectro a 300 MHz.
- Los valores de las constantes de acoplamiento, J, están dados en Hz.

Tabla 4.- Deplazamientos quimicos (ppm) de RMN ^{13}C del derivado 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[p-metoxi-fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona.

$\delta(\text{ppm})$											
R	o-Cl	o-OCH ₃	o-Br	m-Cl	m-OCH ₃	m-Br	m-NO ₂	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂
C1	192.30	192.96	193.85	193.55	193.18	193.20	193.03	192.90	194.02	193.35	192.90
C2	49.31	49.42	49.72	49.51	49.36	49.26	49.20	49.26	49.76	49.52	49.24
CH ₃ (a)	28.18	27.72	28.61	28.63	27.06	28.40	28.39	28.36	28.87	28.65	28.21
CH ₃ (b)	27.38	27.41	28.04	27.47	27.01	27.26	27.11	27.67	27.66	27.38	27.26
C4	43.93	44.74	46.01	44.93	44.70	43.87	44.60	44.57	46.10	45.04	44.30
C4a	155.08	156.41	154.35	154.33	153.88	146.93	154.60	142.13	153.03	142.76	151.66
C5a	130.79	129.65	130.14	129.74	129.60	130.20	135.33	129.57	129.67	129.75	129.50
C6	122.02	122.13	122.40	121.97	120.80	122.14	121.60	120.90	122.48	122.80	119.65
C7	119.68	120.02	121.55	122.75	119.20	121.68	122.60	119.82	122.88	120.37	119.60
C8	136.51	136.64	135.93	135.74	135.67	137.15	145.61	135.74	135.75	135.75	135.90
C9	119.93	119.31	120.82	120.19	119.76	121.34	120.20	119.82	122.78	120.21	119.52
C9a	138.90	139.05	138.31	138.23	138.30	139.52	147.45	138.28	138.44	138.26	138.41
C11	54.04	53.04	58.03	56.95	56.94	55.43	56.22	56.08	57.26	56.64	55.92
C11a	109.29	109.80	110.13	119.74	110.44	119.10	109.66	110.12	111.97	110.46	109.15
C1'	133.28	132.00	132.50	133.58	132.08	132.23	137.90	132.02	132.12	132.25	131.90
C2'	133.03	154.90	127.90	126.52	124.61	125.83	119.61	128.13	128.12	130.87	127.07
C3'	126.30	120.66	126.91	127.30	153.87	127.90	127.90	127.56	113.66	128.74	122.60
C4'	127.28	126.90	127.42	121.15	128.46	130.11	133.11	127.16	158.20	127.69	127.74
C5'	129.31	127.66	133.15	125.12	119.85	128.00	128.53	127.56	113.66	128.74	122.60
C6'	128.26	126.90	128.76	126.35	128.50	130.02	121.05	128.13	128.12	130.87	127.07
OCH ₃	-	54.99	-	-	54.41	-	-	-	55.27	-	-

6.4 Espectrometría de masas.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante Espectrometría de Masas. Este estudio reveló que todos los derivados presentan el mismo patrón de fragmentación. En todos los casos el pico base es el fragmento $[M-(76+R)]^+$.

De acuerdo al espectro de CID se observa que el ion molecular, M^+ , da origen a los fragmentos: $[M-H]^+$, $[M-CH_3]^+$, $[M-(NH_2)]^+$, $[M-R]^+$, $[M-(R+NH_2)]^+$, $[M-(\Phi+R)]^+$, $[M-(C_4H_9)]^+$, $[M-(C_5H_8O)]^+$, $[M-(C_5H_9O)]^+$, m/z 83. El ion más estable es el fragmento $[M-(\Phi+R)]^+$ de acuerdo a la abundancia relativa.

Los fragmentos $[M-(NH_2)]^+$ y/o $[M-R]^+$, también dan origen al pico $[M-(R+NH_2)]^+$.

De los resultados de Alta Resolución, se obtuvo la composición elemental de los fragmentos más importantes, al igual que el peso exacto.

Por lo tanto, mediante el análisis de la Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID), fue posible establecer el patrón de fragmentación y consecuentemente, proponer los mecanismos de fragmentación para los nuevos derivados 1,4-benzodiazepínicos.

En la tabla 5 se presentan los iones más característicos, así como su abundancia relativa (en %).

En el apéndice se presentan los Espectros de Masas de los once compuestos sintetizados y uno de CID.

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

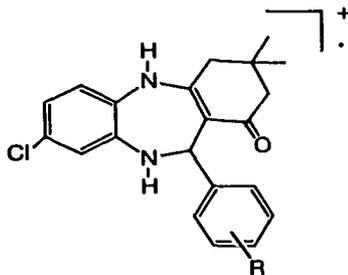
	100%											
R	o-Cl	o-OCH ₃	o-Br	m-Cl	m-OCH ₃	m-Br	m-NO ₂	p-Cl	p-OCH ₃	p-Br	p-NO ₂	
M ⁺	23	33	16	21	27	13	34	27	47	18	24	
[M-H] ⁺	4	9	2	6	15	4	4	11	37	7	4	
[M-CH ₃] ⁺	4	8	2	3	2	2	11	4	12	2	3	
[M-(NH ₂)] ⁺	9	11	6	4	4	-	11	5	6	3	6	
[M-R] ⁺	24	24	36	-	2	-	3	-	2	2	2	
[M-(R+NH ₂)] ⁺	6	3	5	-	-	-	-	-	-	2	2	
[M-(Φ+R)] ⁺	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
[M-(C ₆ H ₅)] ⁺	2	-	-	4	5	2	2	6	-	4	2	
[M-(C ₂ H ₅ O)] ⁺	4	4	2	5	5	3	4	6	9	4	4	
[M-(C ₃ H ₇ O)] ⁺	2	2	-	5	4	2	4	5	8	3	4	
83	9	3	4	3	3	2	3	4	4	5	2	
[M+2] ⁺	17	12	21	14	10	17	12	17	16	23	9	
[M+4] ⁺	2	2	6	2	-	5	-	3	-	6	-	

Discusión del patrón de fragmentación en Espectrometría de Masas

La discusión de los mecanismos de reacción y del patrón de fragmentación de los derivados 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-; m-; p-R) fenil]-1H-dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, es basada en las técnicas de Alta Resolución, la cual nos da información sobre los elementos que conforman cada fragmento y las proporciones en que se encuentran; y la de Disociación Inducida por Colisión (CID) nos indica que iones dan origen a cada uno de los fragmentos de m/z más importantes.

1.- Ion Molecular

En todos los compuestos analizados el Ion Molecular es abundante, excepto para cuando R=Br, aún con esto, se puede afirmar la estabilidad de la estructura heterocíclica. Esquema 1.



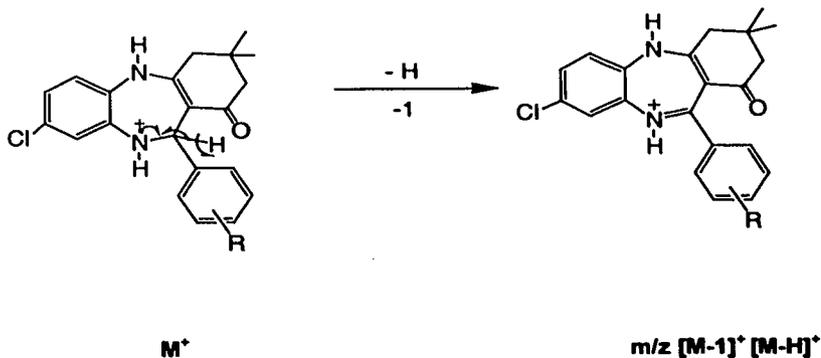
M^+

Esquema 1

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

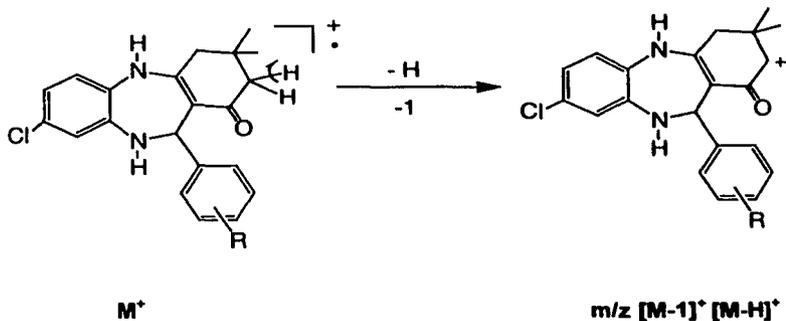
El ion de m/z $[M-1]^+$ se puede originar a través de dos rutas:

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



Esquema 2

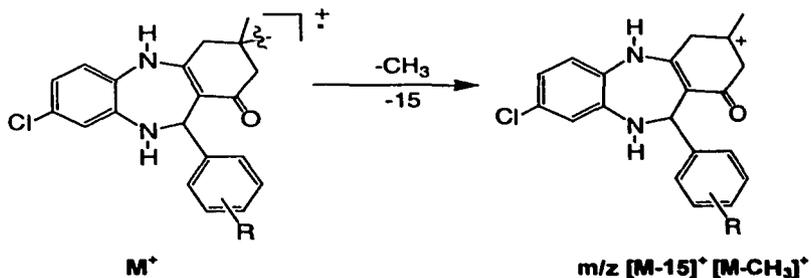
Ruta b).- A partir del Ion Molecular, M^+ , se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno "α" al grupo carbonilo por medio de una ruptura homolítica. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 3.



Esquema 3

3.- Formación del ion de $m/z [M-15]^+ [M-CH_3]^+$

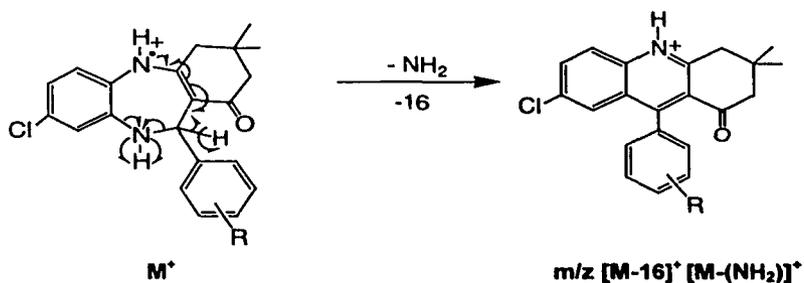
A partir del ion molecular, M^+ , se lleva a cabo la pérdida del grupo metilo, dando la formación de un carbocatión de tipo terciario debido a su estabilidad. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

4.- Formación del ion de m/z $[M-16]^+ [M-(NH_2)]^+$

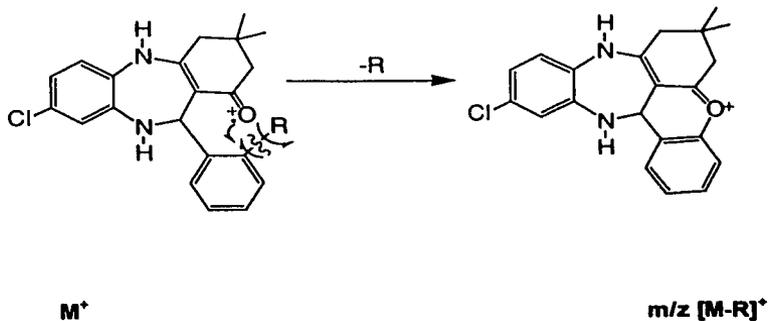
A partir del ion molecular, M^+ , se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno del C_{11} , "β" al grupo NH por medio de una ruptura homolítica, y la pérdida del NH de la posición 10 para volverse a ciclar, quedando la carga positiva sobre el NH de la posición 5, para dar el ion de m/z $[M-16]^+ [M-(NH_2)]^+$. En el esquema 5 se ilustra el mecanismo de fragmentación propuesto.



Esquema 5

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

A partir del ion molecular, M^+ , se pierde el sustituyente R de la posición orto, compartiendo su electrón con la carga iónica del grupo carbonilo, para dar origen al ion de m/z $[M-R]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 6.

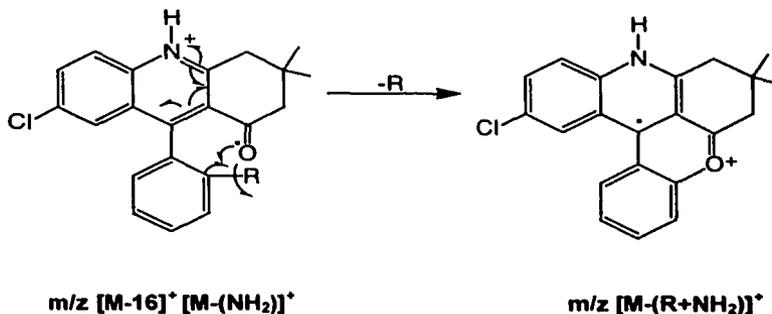


Esquema 6

6.- Formación del ion de $[M-(R+16)]^+ [M-(R+NH_2)]^+$

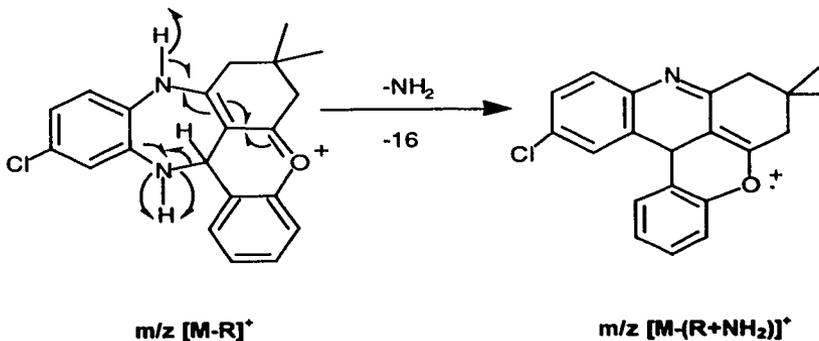
El ion de $[M-(R+16)]^+ [M-(R+NH_2)]^+$ se puede originar por dos distintas rutas:

Ruta a).- Cuando el sustituyente se encuentra en posición orto, en el fragmento de $m/z [M-16]^+ [M-(NH_2)]^+$, se pierde el sustituyente R debido a la ruptura del enlace $C_2'-R$, dando lugar a la formación de un nuevo enlace con el oxígeno del carbonilo, para dar origen al ion de $m/z [M-(R+16)]^+$. Dicho mecanismo de fragmentación se ilustra en el Esquema 7.



Esquema 7

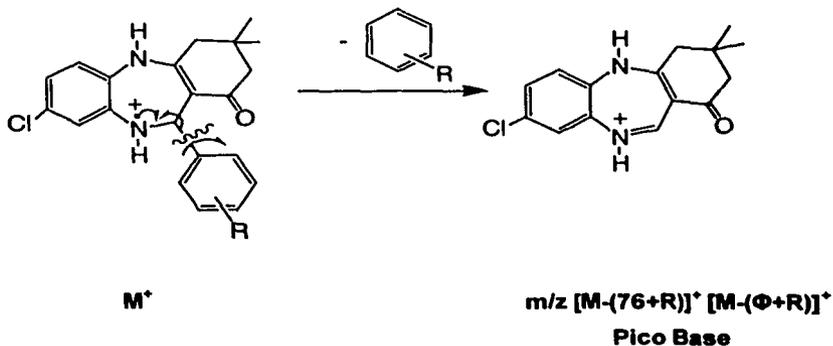
Ruta b).- A partir del fragmento de m/z $[M-R]^+$, el nitrógeno de la posición 5 pierde al hidrógeno, por medio de una ruptura homolítica, al igual que la pérdida del NH de la posición 10 volviéndose a ciclar y dar origen al ion de m/z $[M-(R+16)]^+$ $[M-(R+NH_2)]^+$. El mecanismo de fragmentación que se propone se ilustra en el Esquema 8.



Esquema 8

7.- Formación del ion de m/z 275 $[M-(76+R)]^+$ $[M-(\Phi-R)]^+$

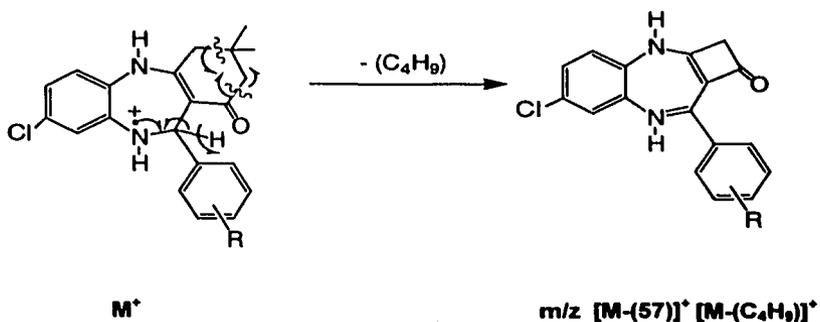
A partir del Ion Molecular, M^+ , por una ruptura "β" al heteroátomo N_{10} del anillo dibenzodiazepínico se pierde el grupo R-fenilo, y al compartirse los electrones se origina una doble ligadura $N_{10} = C_{11}$, quedando con una carga positiva el nitrógeno, obteniéndose el ion de m/z 275 $[M-(76+R)]^+$, que en todos los compuestos analizados es el Pico Base. El mecanismo de fragmentación propuesto se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9

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

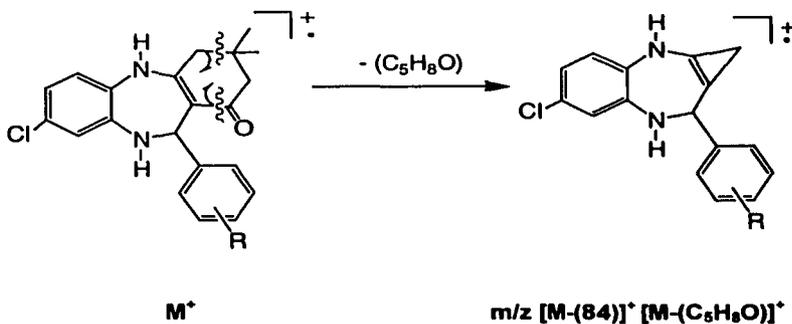
A partir del Ion Molecular, M^+ , se lleva a cabo la pérdida del hidrógeno del C_{11} "β" al nitrógeno de la posición 10, al compartirse los electrones se origina una doble ligadura $N_{10} = C_{11}$, quedando con una carga positiva el nitrógeno y la eliminación de C_4H_8 por el rompimiento de las ligaduras entre el C_1-C_2 y C_3-C_4 , volviéndose a ciclar y dar origen al ion de m/z $[M-(57)]^+ [M-(C_4H_9)]^+$. En el Esquema 10 se ilustra el mecanismo propuesto.



Esquema 10

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

A partir del Ion Molecular, M^+ , se lleva a cabo una ruptura "α" al carbonilo en el enlace $C_{11a}-C_1$ y una ruptura entre C_3-C_4 , eliminándose C_4H_8O , compartiéndose los electrones para volverse a ciclar y así dar el ion de m/z $[M-(84)]^+ [M-(C_5H_8O)]^+$. El mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 11.

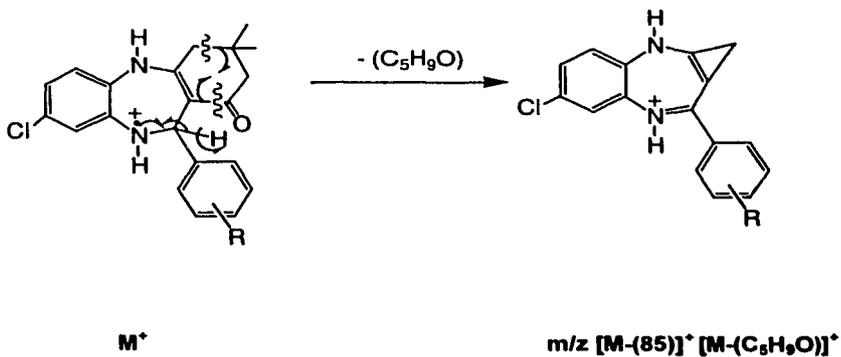


Esquema 11

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

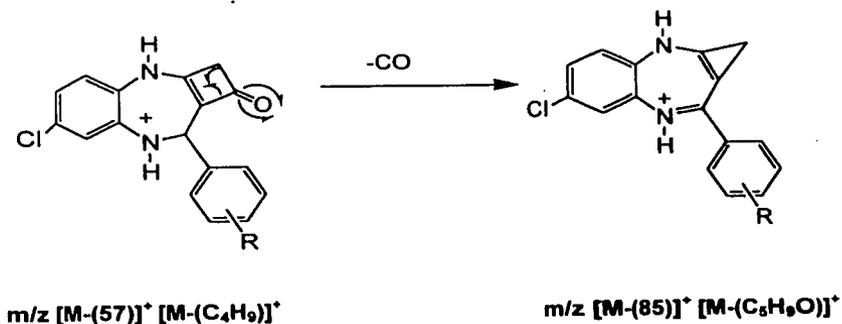
El ion de $[M-(85)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$ se puede originar por tres distintas rutas:

Ruta a).- A partir del Ion Molecular, M^+ , se lleva a cabo una ruptura "β" al heteroátomo N_{10} del anillo benzodiazepínico, eliminándose el hidrógeno del C_{11} compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre el $N_{10}=C_{11}$, quedando positivo el nitrógeno y una ruptura en las ligaduras $C_{11a}-C_1$ y C_3-C_4 compartiéndose los electrones para volverse a ciclar, y así formar el ion de m/z $[M-(85)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$. Dicho mecanismo de fragmentación propuesto se ilustra en el Esquema 12.



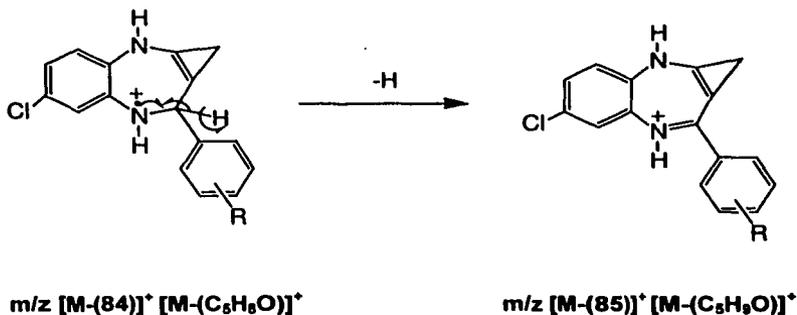
Esquema 12

Ruta b).- Otra manera de obtener el ion de m/z $[M-(85)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$ es a partir del fragmento de m/z $[M-(57)]^+ [M-(C_4H_9)]^+$, mediante una doble ruptura eliminándose el carbonilo y ciclizándose nuevamente para dar el fragmento de m/z $[M-(85)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$. En el Esquema 13 se ilustra el mecanismo de fragmentación propuesto.



Esquema 13

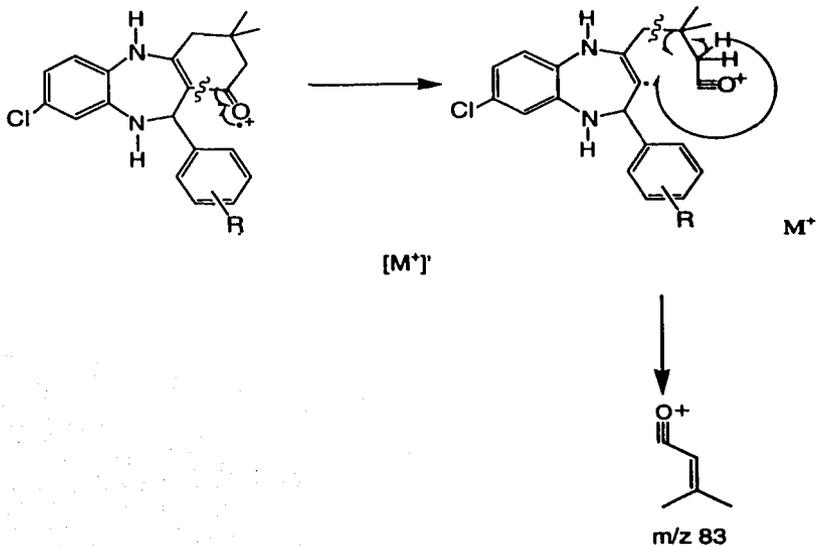
Ruta c).- A partir del fragmento de m/z $[M-(84)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$, se lleva a cabo la pérdida de un hidrógeno mediante una ruptura "β" al heteroátomo N_{10} de la ligadura $C_{11}-H$, compartiéndose los electrones para dar una doble ligadura entre el $N_{10} = C_{11}$, quedando cargado positivo el nitrógeno para dar el correspondiente ion de m/z $[M-(85)]^+ [M-(C_5H_9O)]^+$. Dicho mecanismo de fragmentación se muestra en el Esquema 14.



Esquema 14

11.- Formación del ion de m/z 83

A partir del Ion Molecular, M^+ , se lleva a cabo una ruptura homolítica "α" al carbonilo compartiéndose el electrón con carga radical iónica del carbonilo, dando el ion (M^+); posteriormente se verifica una ruptura "γ" al carbonilo cargado positivamente, y la transposición de un hidrógeno al anillo benzodiazepínico que deja un radical el cual se comparte con el radical de la ruptura "γ", dando origen al ion de m/z 83. En el Esquema 15 se muestra el mecanismo de fragmentación propuesto para la formación de dicho fragmento.

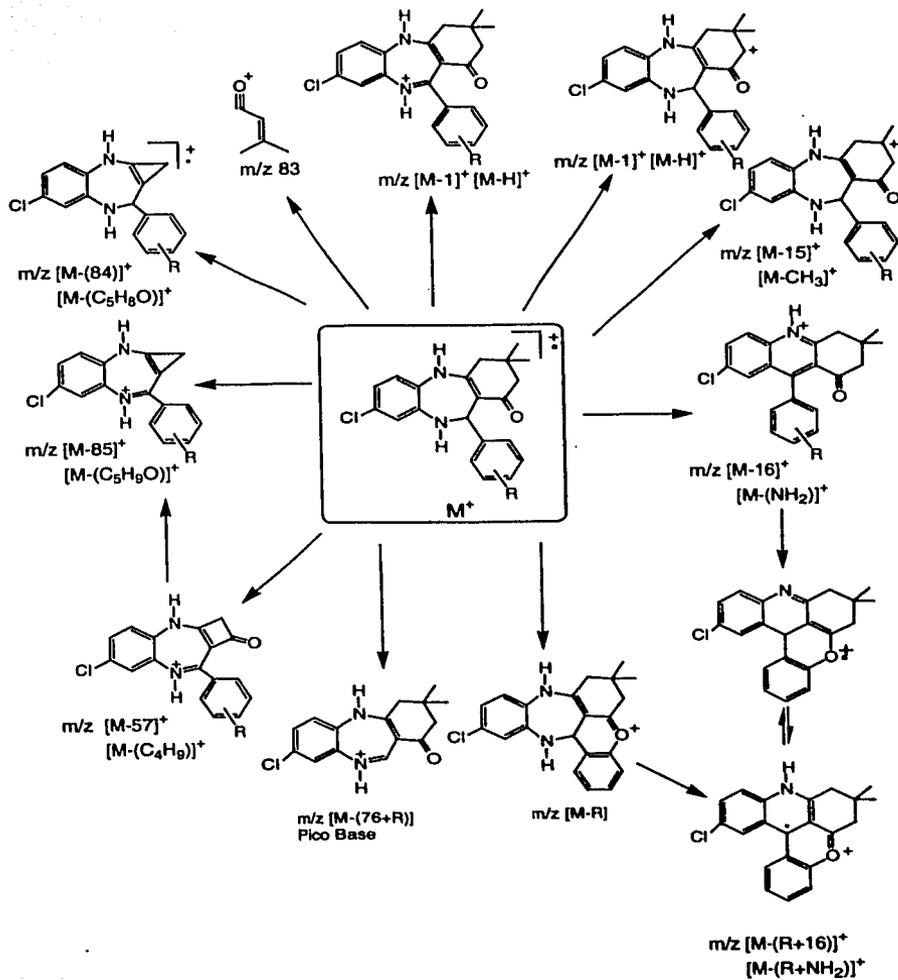


Esquema 15

12.- Patrón General de Fragmentación.

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos y confirmados por los experimentos CID y Alta Resolución para los iones más característicos en los Espectros de Masas de los compuestos analizados, se propone un Patrón General de Fragmentación para los compuestos 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-; m-; p-R) fenil] -1H -dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, en el Esquema 16.

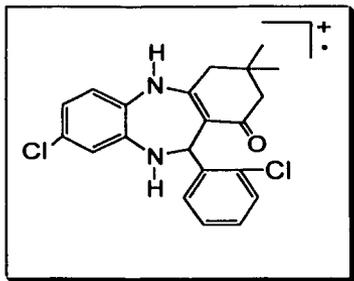
Patrón de fragmentación



Esquema 16

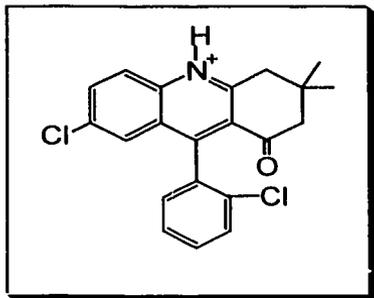
Estudio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución.

A continuación se presenta el análisis elemental de los fragmentos más importantes del espectro de masas de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-Cloro) fenil] -1H -dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.



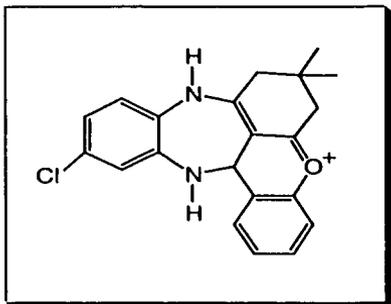
ION MOLECULAR [M]⁺

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₀ O ₁ N ₂ Cl ₂
m/z observada	386.0939 uma
m/z estimada	386.0953 uma
Error estimado	-3.5 ppm



Ion de m/z [M-NH₂]⁺

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₈ O ₁ N ₁ Cl ₂
m/z observada	370.0768 uma
m/z estimada	370.0765 uma
Error estimado	+0.8 ppm



Ion de m/z $[M-R]^+$

Fórmula molecular

$C_{21}H_{20}O_1N_2Cl_1$

m/z observada

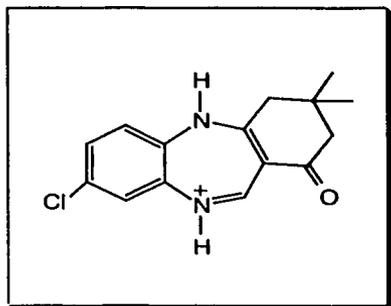
351.1286 uma

m/z estimada

351.1264 uma

Error estimado

+6.3 ppm



Ion de m/z $[M-(\phi+R)]^+$

Fórmula molecular

$C_{15}H_{16}O_1N_2Cl_1$

m/z observada

275.0965 uma

m/z estimada

275.0951 uma

Error estimado

+5.0 ppm

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Se obtuvieron mediante una ruta sintética de tres pasos, once nuevos derivados de la 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-; m-; p-R) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.

2.- Se determinaron los mecanismos de fragmentación y además se estableció un Patrón General de Fragmentación de los nuevos derivados, realizando un estudio completo por Espectrometría de Masas (utilizando las técnicas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID).

3.- Con respecto al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente:

- Todos los compuestos finales sintetizados presentan el mismo Patrón de Fragmentación.
- En todos los compuestos, el pico base es el fragmento $[M-(76+R)]^+$.
- Los iones más importantes en los Espectros de Masas, de estos nuevos derivados benzodiazepínicos son: M^+ , $[M-H]^+$, $[M-CH_3]^+$, $[M-(NH_2)]^+$, $[M-R]^+$, $[M-(R+NH_2)]^+$, $[M-(\Phi+R)]^+$, $[M-(C_4H_9)]^+$, $[M-(C_5H_9O)]^+$, $[M-(C_5H_6O)]^+$, m/z 83.

4.- Se realizó un estudio completo por Resonancia Magnética Nuclear 1H y ^{13}C y Espectroscopía de Infrarrojo, los cuales sirvieron como apoyo para la identificación de los nuevos derivados 1,4-benzodiazepínicos.

APÉNDICE

Infrarrojo

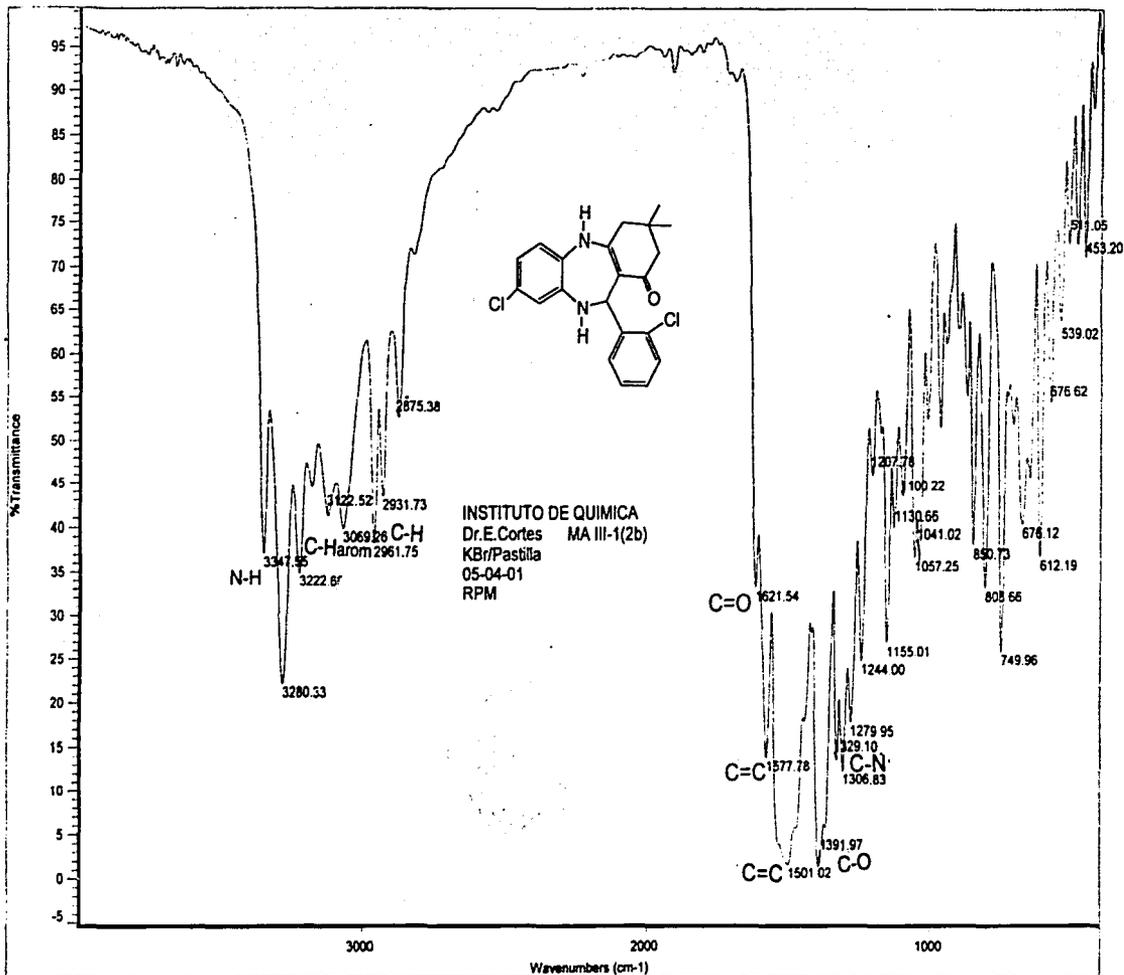
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e][1,4]-diazepín-1-ona	57
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	58

Resonancia Magnética Nuclear

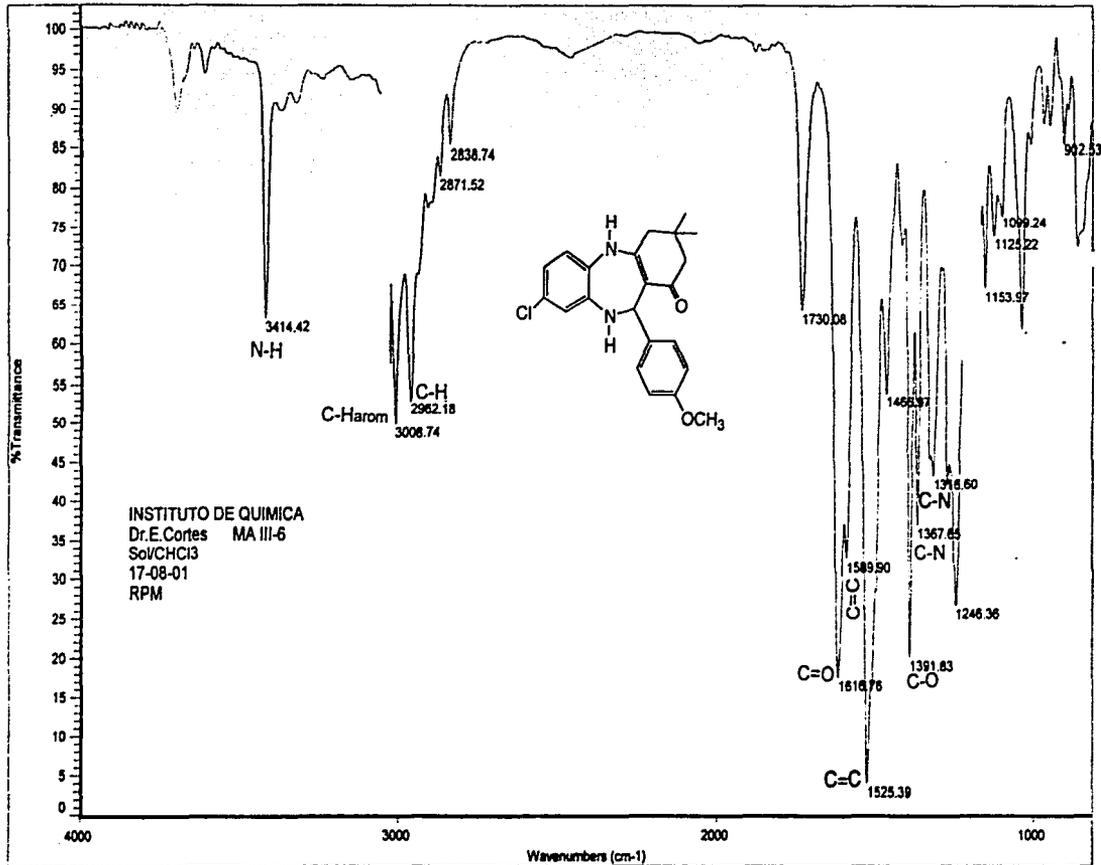
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, ¹ H.....	59
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, ¹ H.....	60
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, ¹ H.....	61
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, ¹³ C.....	62
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, ¹³ C.....	63
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, DEPT.....	64
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, HETCOR.....	65
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, COLOC.....	66

Espectrometría de Masas

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.....	67
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona, CID.....	68
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	71
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-bromo) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	72
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	73
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	74
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-bromo) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.....	75
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-nitro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	76
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	77
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	78
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-bromo) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona	79
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-nitro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona.....	80

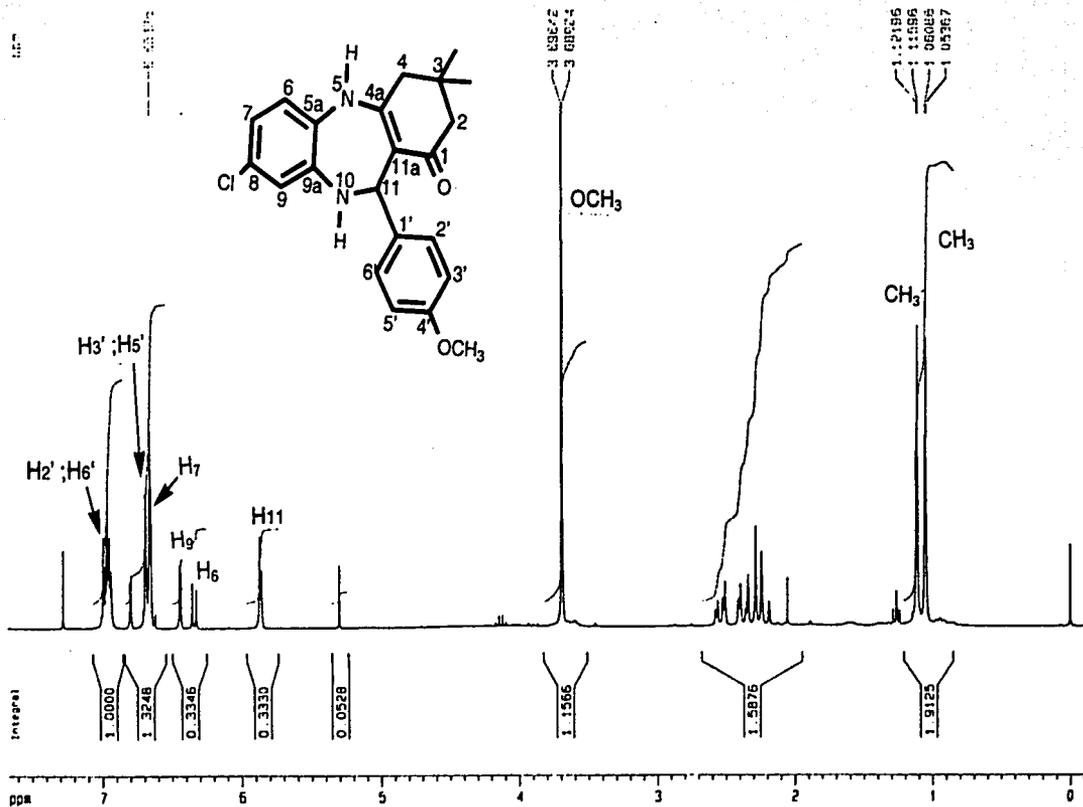
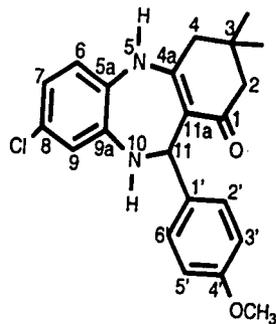


3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro)fenil]-1H-dibenzo [b,e][1,4]-diazepin-1-ona



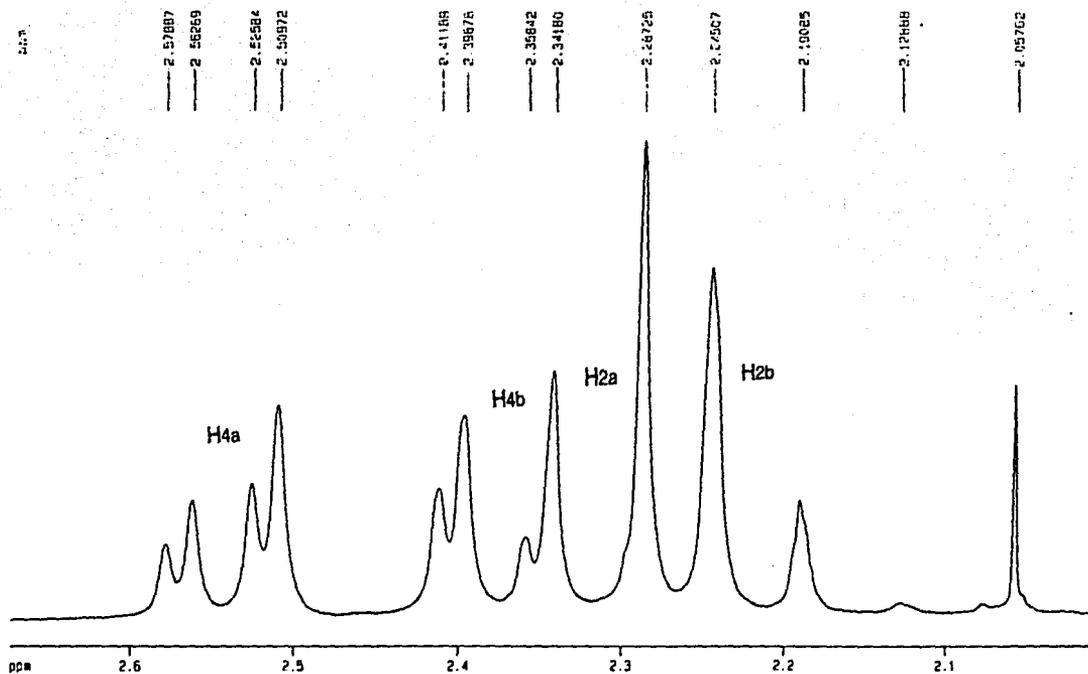
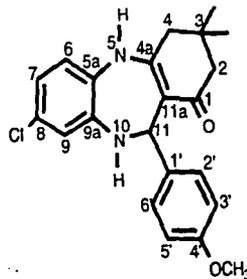
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona

Dr-E-Cortes M111-6 hr
 Solvent: CDCl3
 Observe: H1
 Bruker-300-MHz



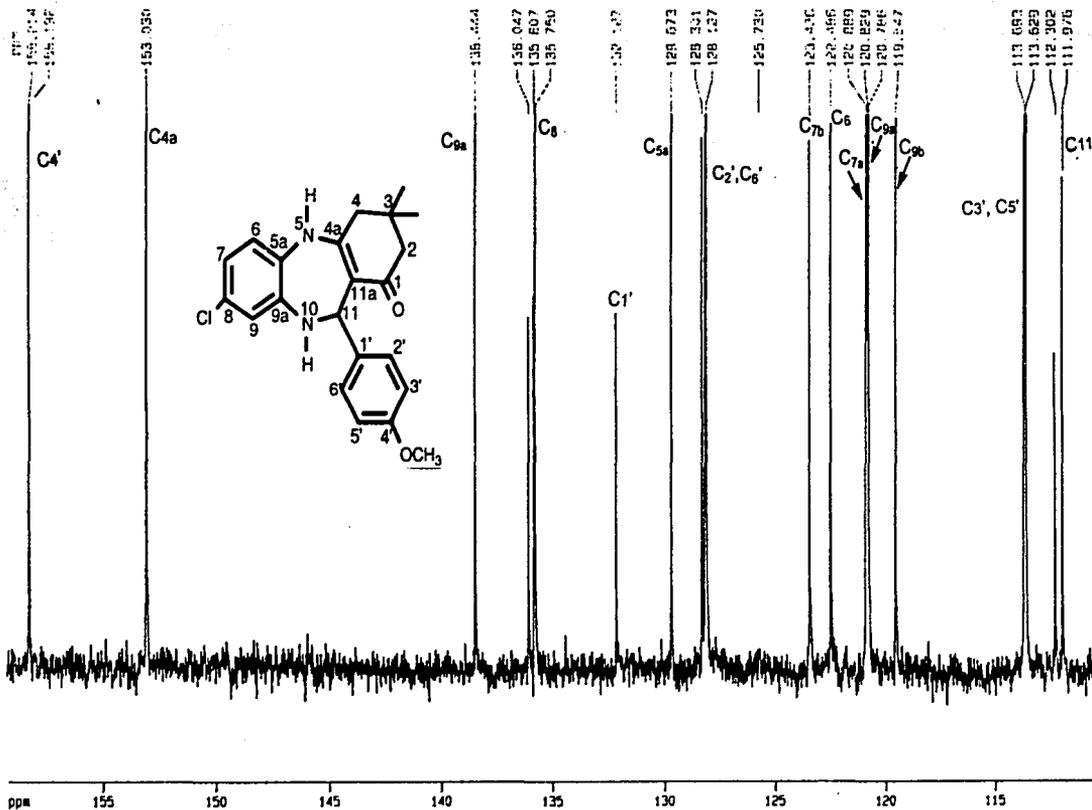
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil]-1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona, ¹H

Dr-E-Cortes MA111-6 hr
Solvent: COCL₂
Observe: H1
Bruker-300-MHz



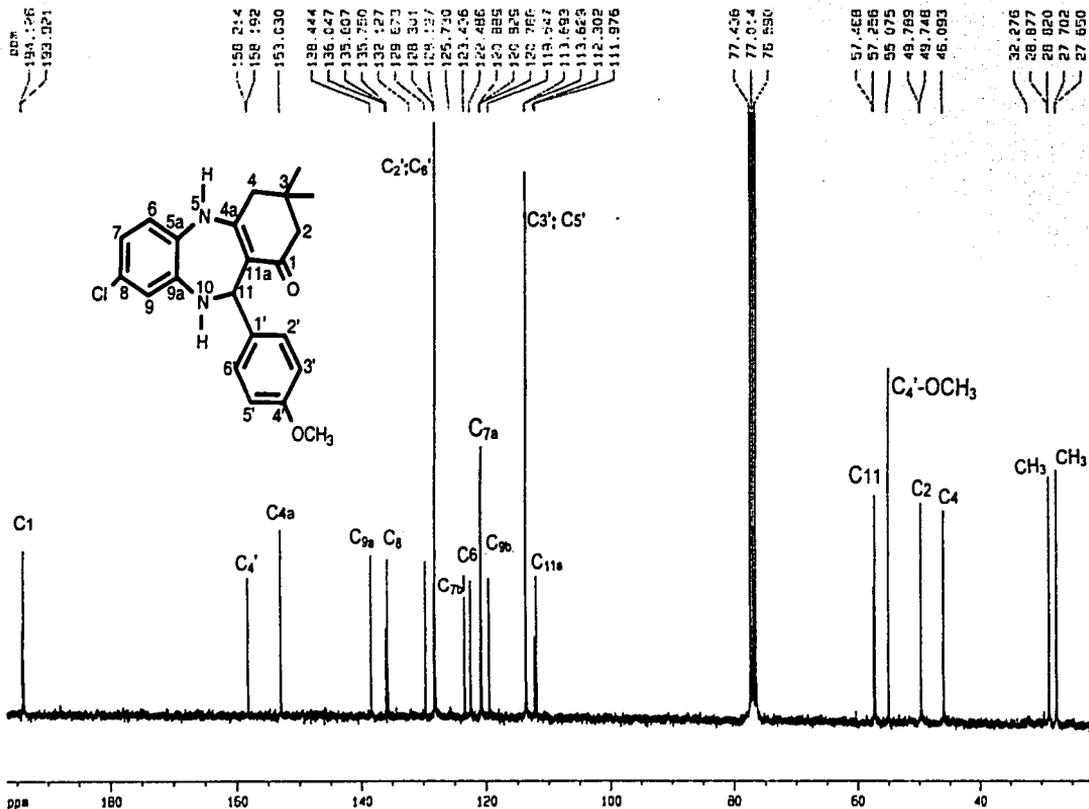
3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona, ¹H

Dr-E-Cortes MAIII-6 hr
 Solvent: CDCL3
 Observe: C13
 Bruker-75-MHz



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-1-ona, ¹³C

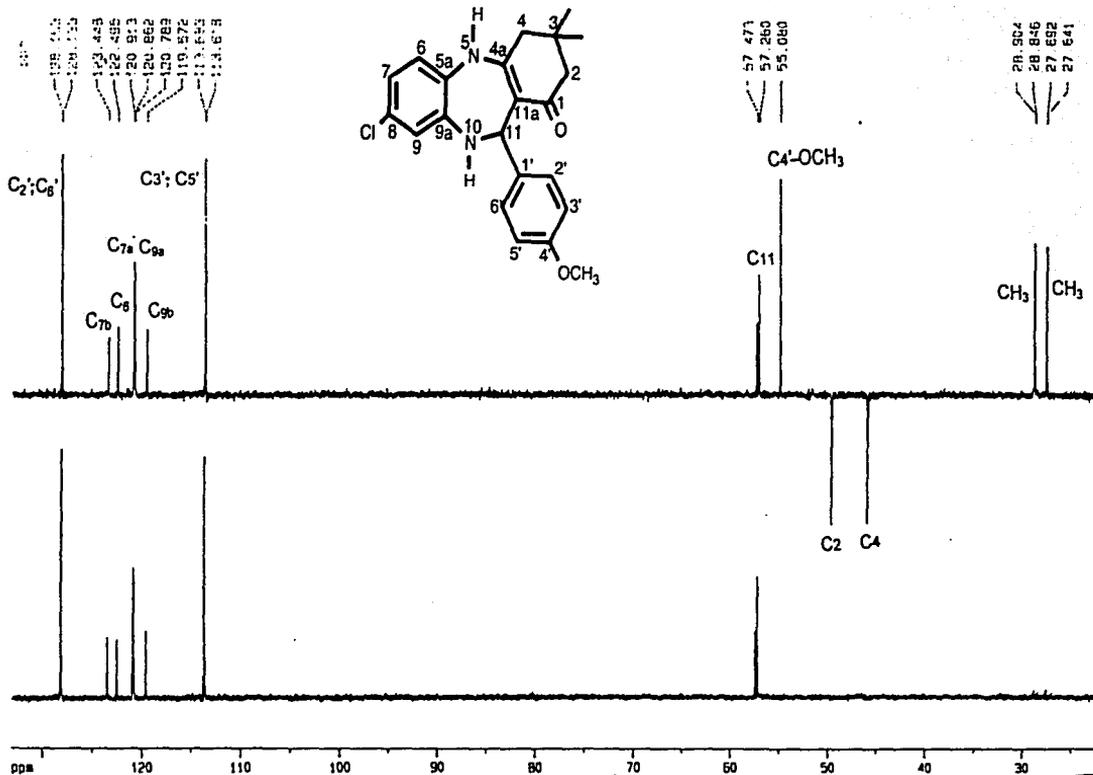
Dr-E-Cortes MA111-6 hr
 Solvent: CDCL3
 Observe: C13
 Bruker-75-MHz



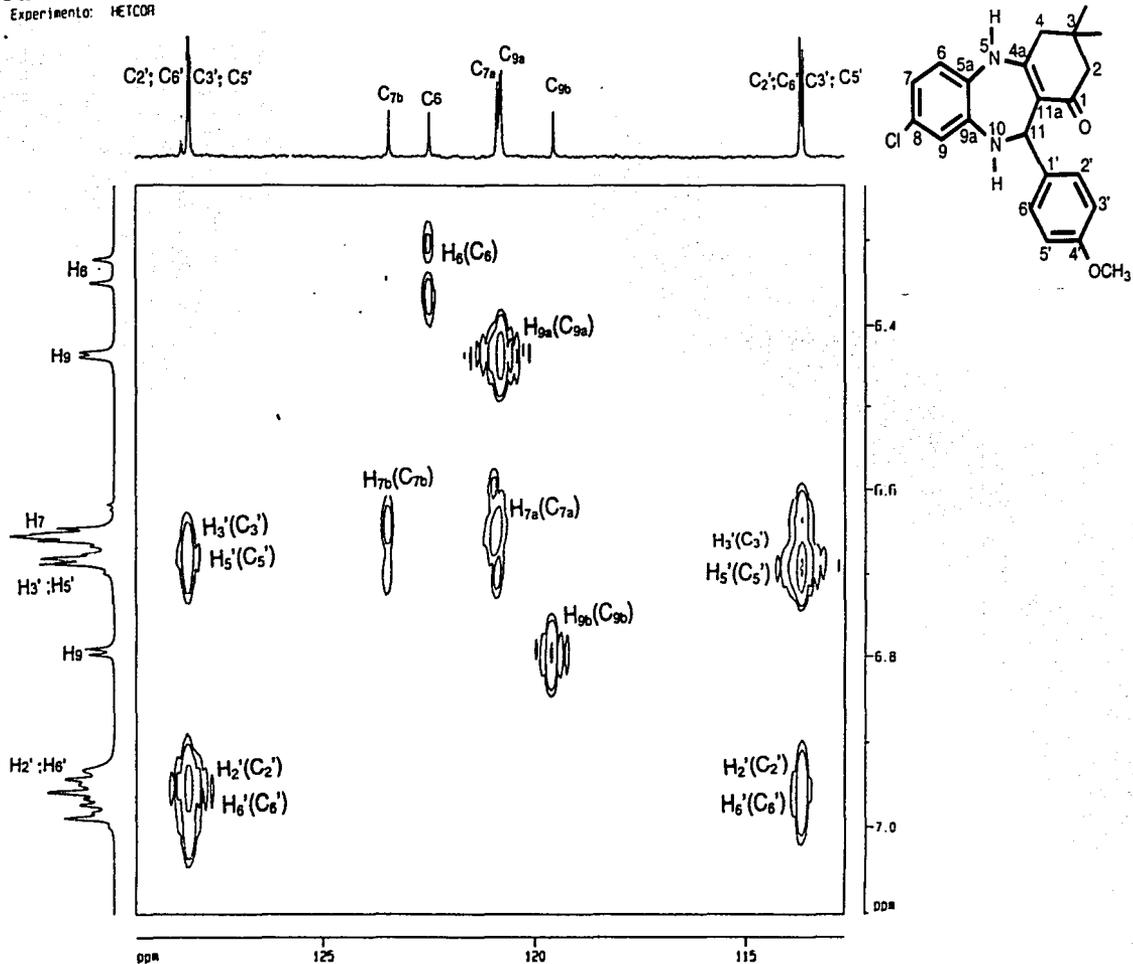
63

3,3-dimetil-2.3.4.5.10.11-hexahidro-8-cloro-11-f (p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1.4] - diazepín-1-ona.¹³C

Dr-E-Cortes MA111-6 hr
 Experimento: DFPT

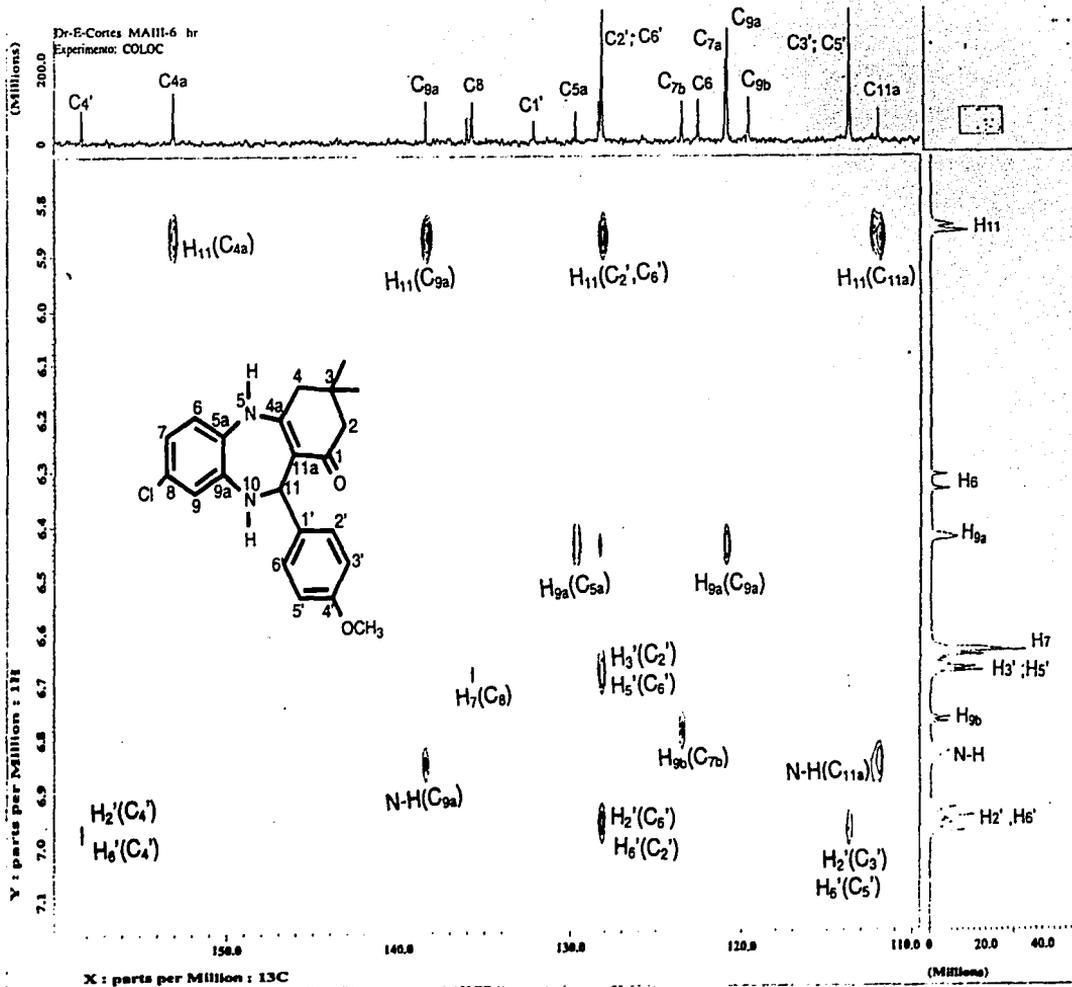


3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi)fenil]-1H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepín-1-ona, DEPT



3.3-dimetil-2.3.4.5.10.11-hexahidro-8-cloro-11-f (p-metoxi) fenil | -1H- dibenzo [b,e] [1.4]- diazepin-1-ona. HETCOR

Dr-E-Cortes MAIII-6 hr
Experimento: COLOC



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona, COLOC

Mass spectrum

Date : Dr-Cortes-Eduardo-1967

Date : 13-May-1982 16:21

Sample: MF 111-4 b

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 1.27 min

Scan# : 16,811-(5,26)

Temp : 39.9 deg.C

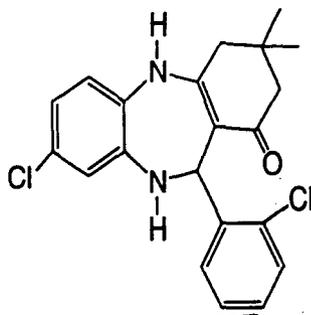
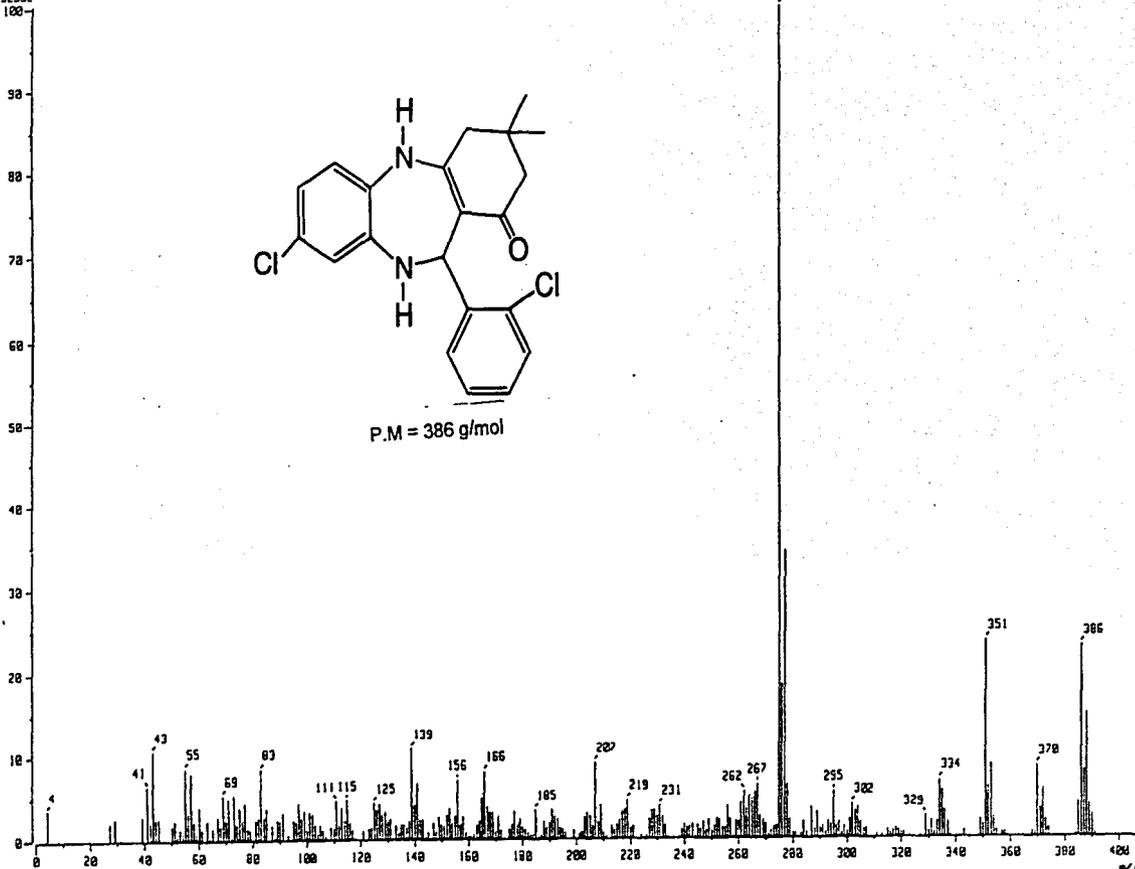
BP : m/z 275.0000

Int. : 117.19

Output m/z range : 0.0000 to 407.1217

Cut Level : 0.00 %

1232352



P.M = 386 g/mol

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-104

Date : 15-May-100 16:39

Sample: FRI11-1-4b

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 386.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

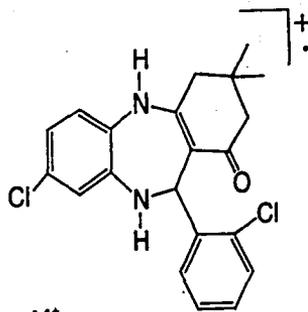
RT : 0.30 min Scan# : (1,7)

Temp : 44.2 deg.C

BP : m/z 275.0490 Int. : 1.11

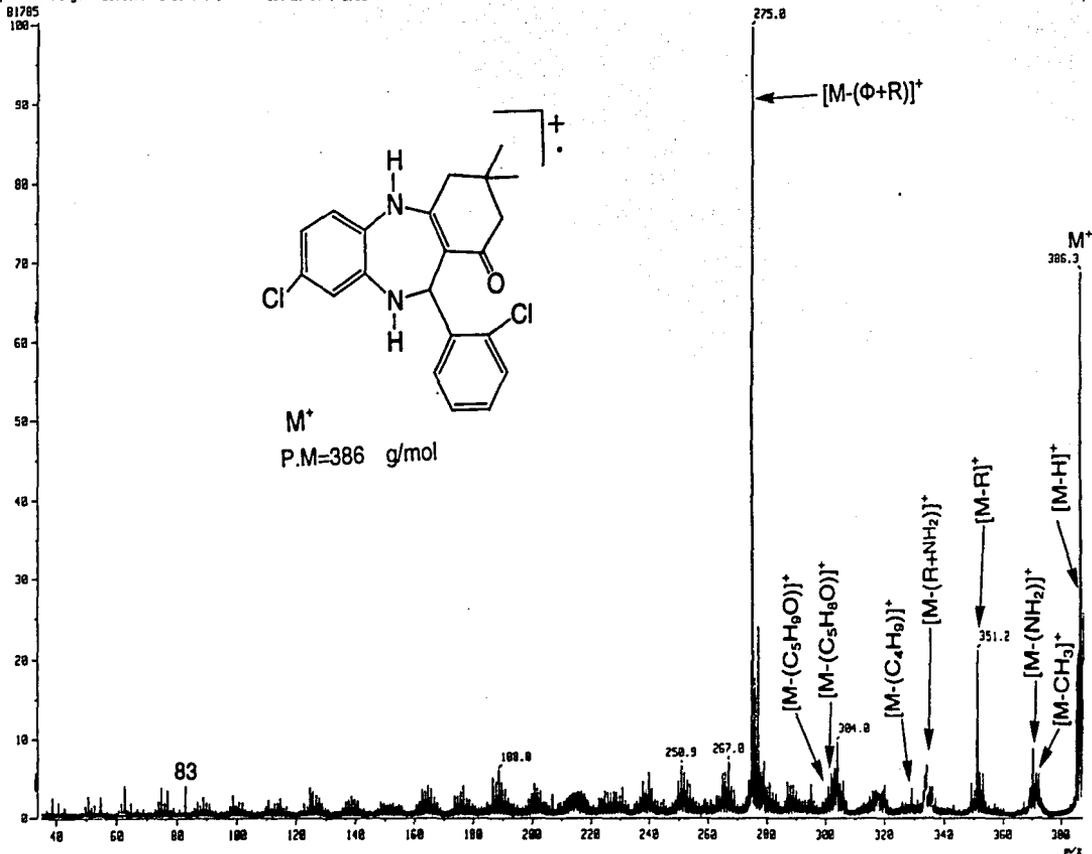
Output m/z range : 35.1153 to 387.4191

Cut Level : 0.00 %



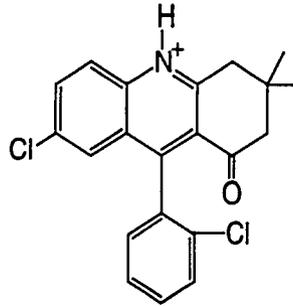
M⁺

P.M.=386 g/mol

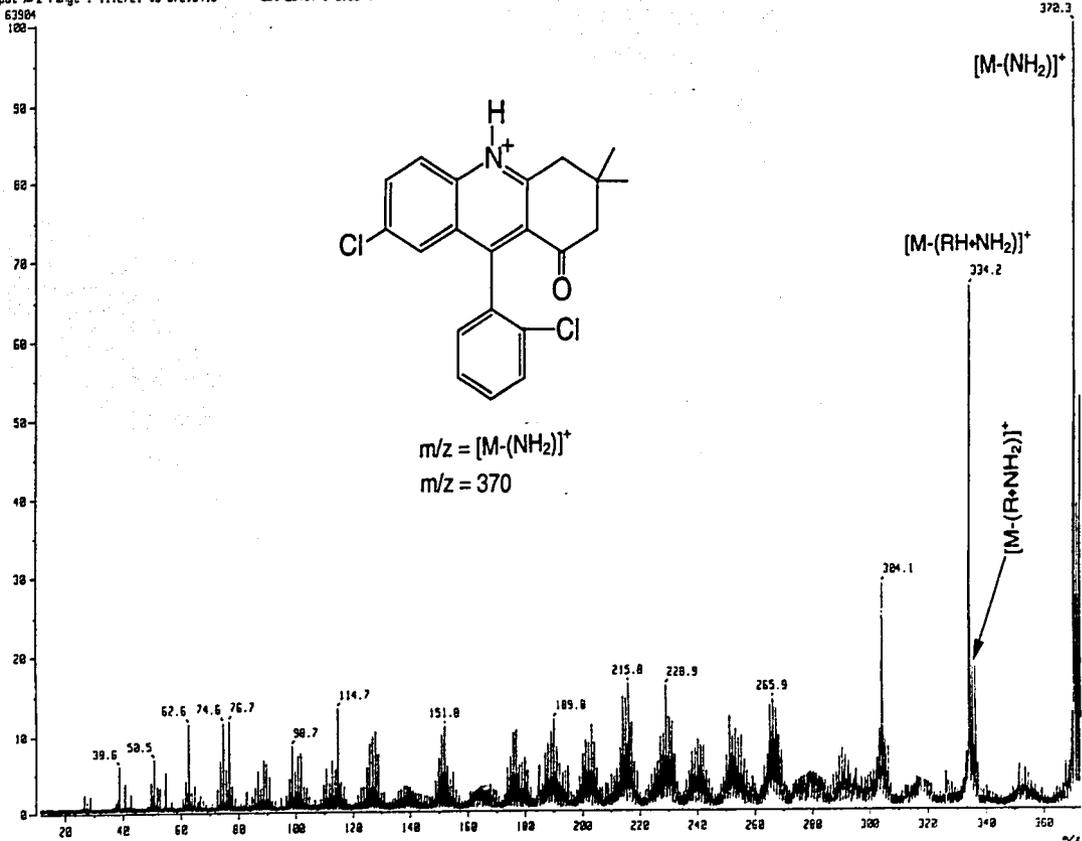


3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona. CID de m/z [M+]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-104 Date : 15-May-198 16:33
 Sample: M1111-1-4b
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Product (m/z 370.00, 1st FFR, FC: 0.20kV)
 RT : 1.26 min Scan# : (9,13) Temp : 50.0 deg.C
 BP : m/z 370.2816 Int. : 1.22
 Output m/z range : 11.2721 to 372.5415 Cut Level : 0.00 %



$m/z = [M-(NH_2)]^+$
 $m/z = 370$



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-(o-cloro fenil) -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona.
 CID de m/z $[M-NH_2]^+$

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortes-Eduardo-104

Date : 15-May-100 16:39

Sample: MR11[-]-4b

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Product (m/z 351.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)

RT : 2.02 min

Scan# : (15,19)

Temp : 55.4 deg.C

BP : m/z 351,3367

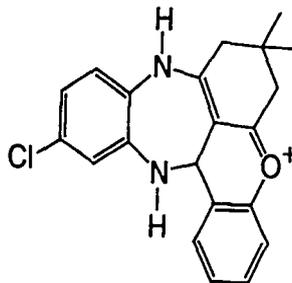
Int. : 2,76

Output m/z range : 22.9660 to 353.2393

Cut Level : 0.00 %

351.3

[M-R]⁺

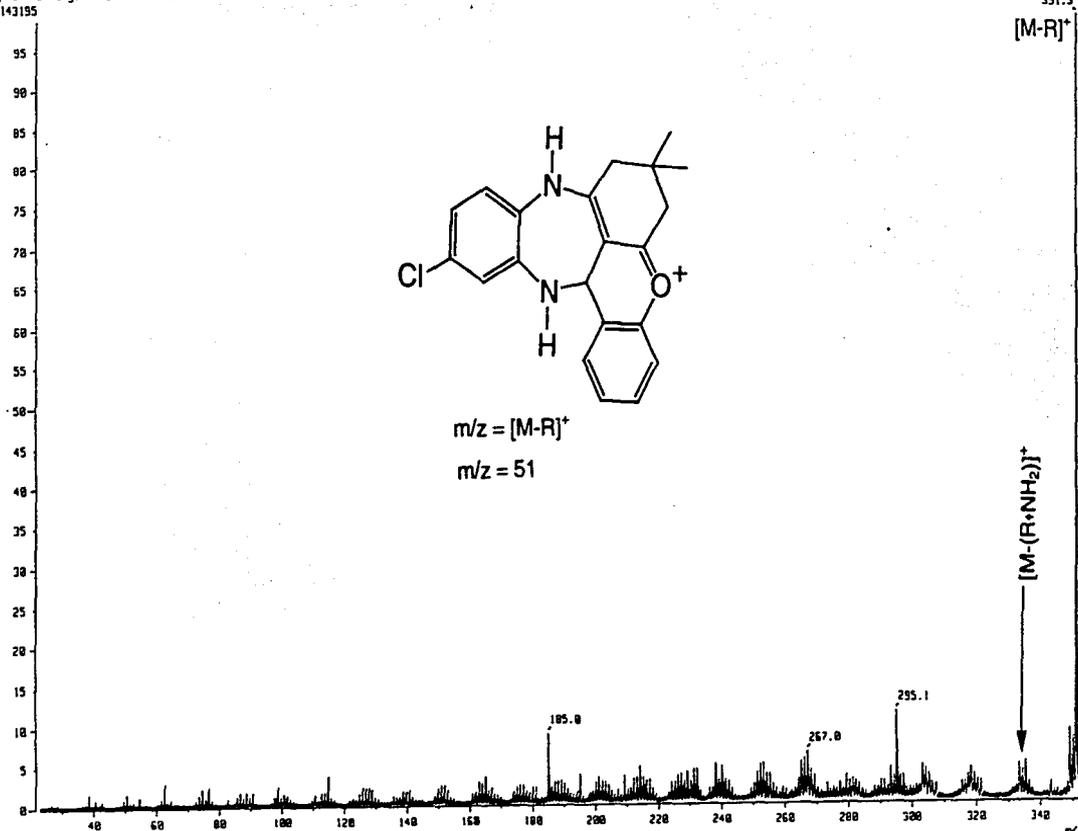


m/z = [M-R]⁺

m/z = 51

[M-(R+NH₂)⁺

70



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona.
CID de m/z [M-R]⁺

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Cortez-Eduardo-031

Date : 20-May-100 09:42

Sample: M1111-4a

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]

RT : 1.57 min

Scan# : (25,81)-(25,54)

Temp : 147.8 deg.C

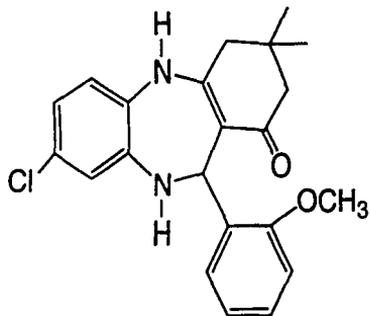
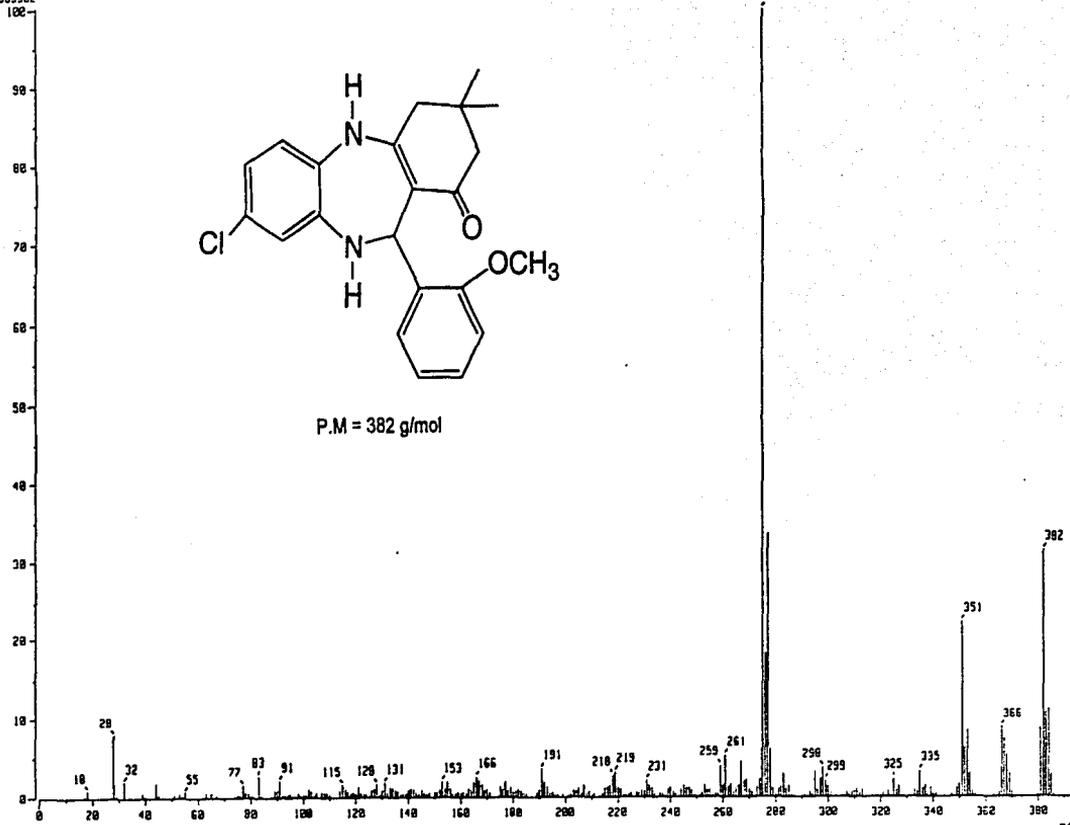
BP : m/z 275.0000

Int. : 226.66

Output m/z range : 0.0000 to 355.2522

Cut Level : 0.20 %

2383582



P.M = 382 g/mol

3.3-dimetil-2.3.4.5.10.11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-metoxi) fenil]-1H- dibenzo [b,e] [1.4]- diazolin-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-R38

Date : 28-May-10 09:37

Sample: M1111-7

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI*

Spectrum Type : Normal Ion (PF-Linear)

RT : 1.33 min

Scan# : (26,65)-(25,48)

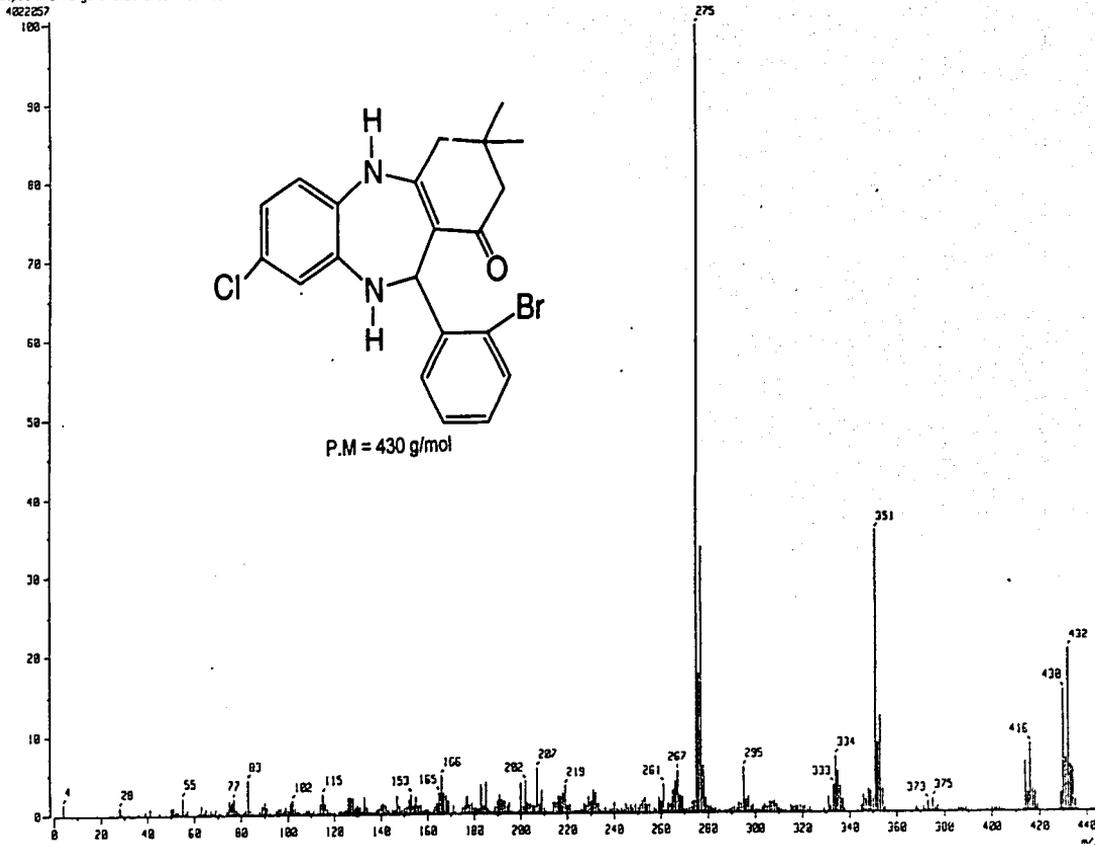
Temp : 123.4 deg.C

BP : m/z 275.0000

Int. : 281.37

Output m/z range : 0.0000 to 445.1039

Cut Level : 0.00 %



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(o-bromo) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortés-Eduardo-065

Date : 13-May-10 16:12

Sample: PA 111-2 1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [4F-Linear]

RI : 2.17 min

Scan1 : (50,36)-150,60

Temp : 199.7 deg.C

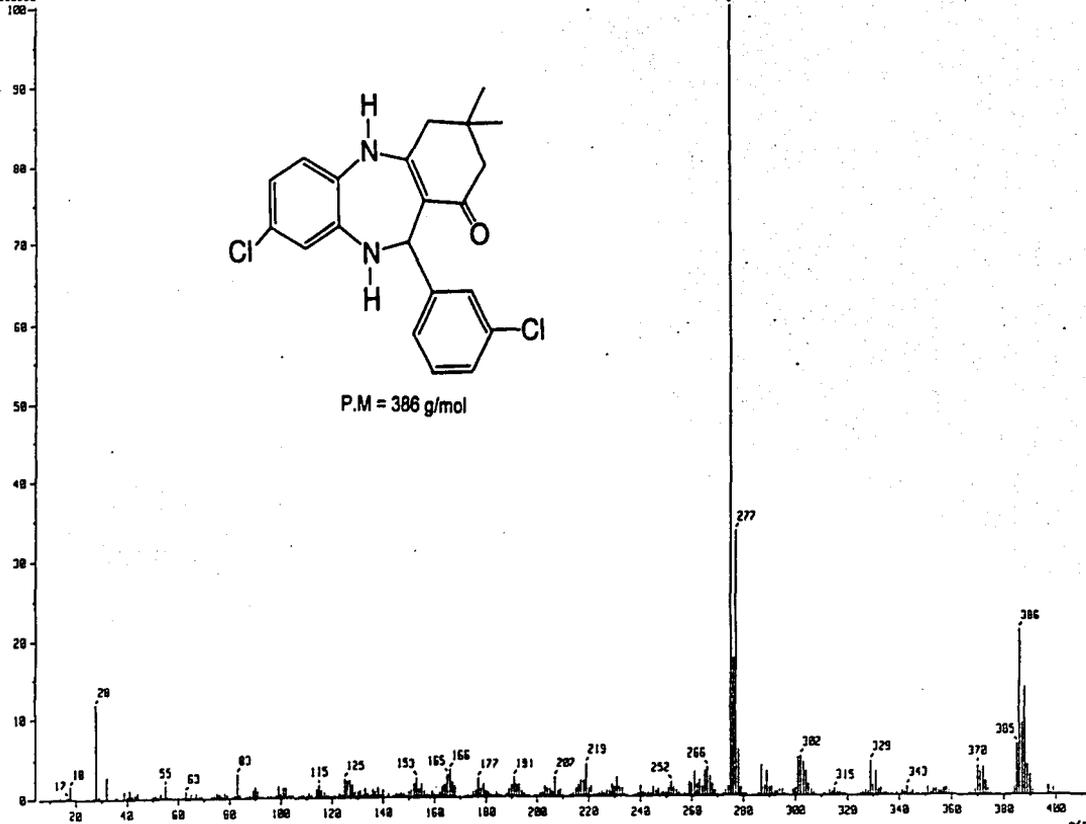
BF : m/z 275.0000

Int. : 531.27

Output m/z range : 5.9347 to 411.6654

Cut Level : 0.00 z

5506002



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-056

Date : 25-May-00 04:25

Sample: PH111-5

Note :

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [PF-Linear]

RT : 1.84 min Scan# : (45,83)-(137,58)

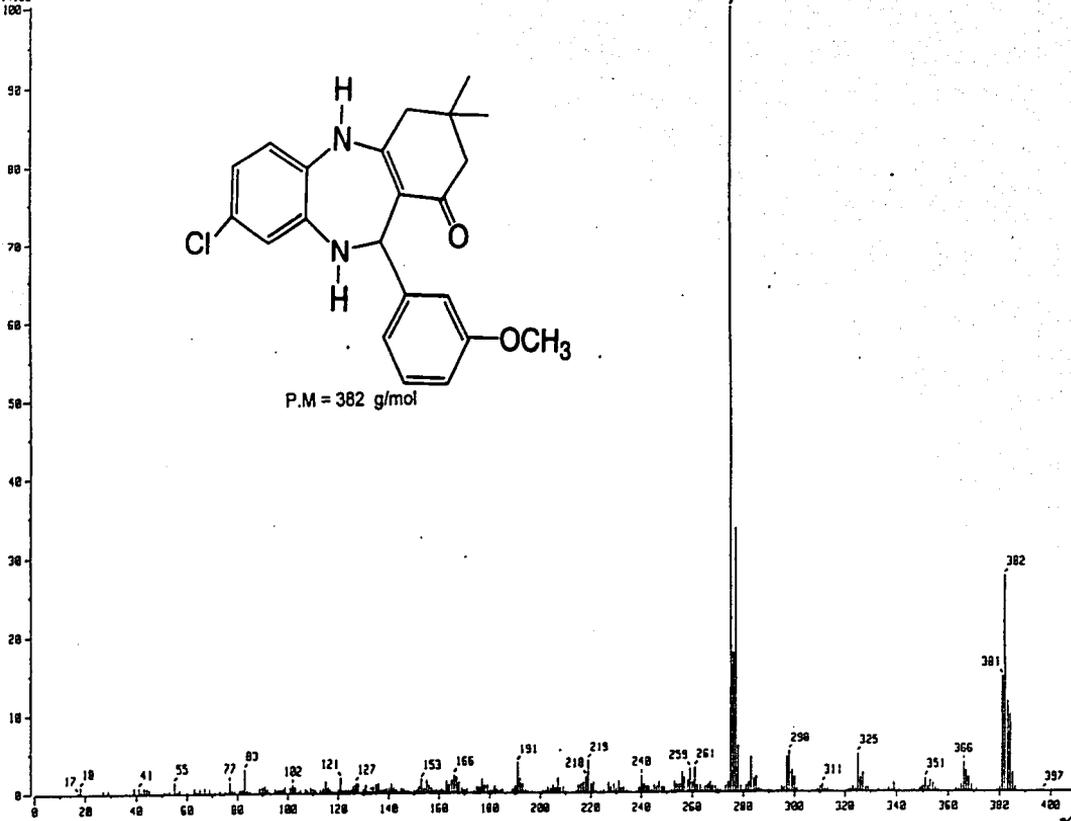
Temp : 213.1 deg.C

BP : m/z 275.0000 Int. : 267.58

Output m/z range : 0.0000 to 410.0025

Cut Level : 0.00 %

2814132



P.M = 382 g/mol

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(m-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-037

Date : 23-May-10 04:38

Sample: M111-B

Note :

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

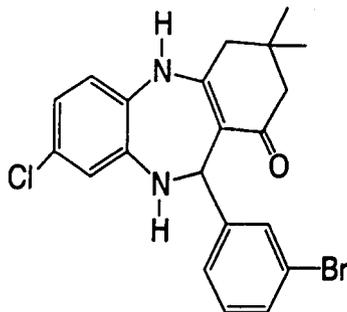
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 1.48 min Scan# : (31,69)-(38,49) Temp : 162.9 deg.C

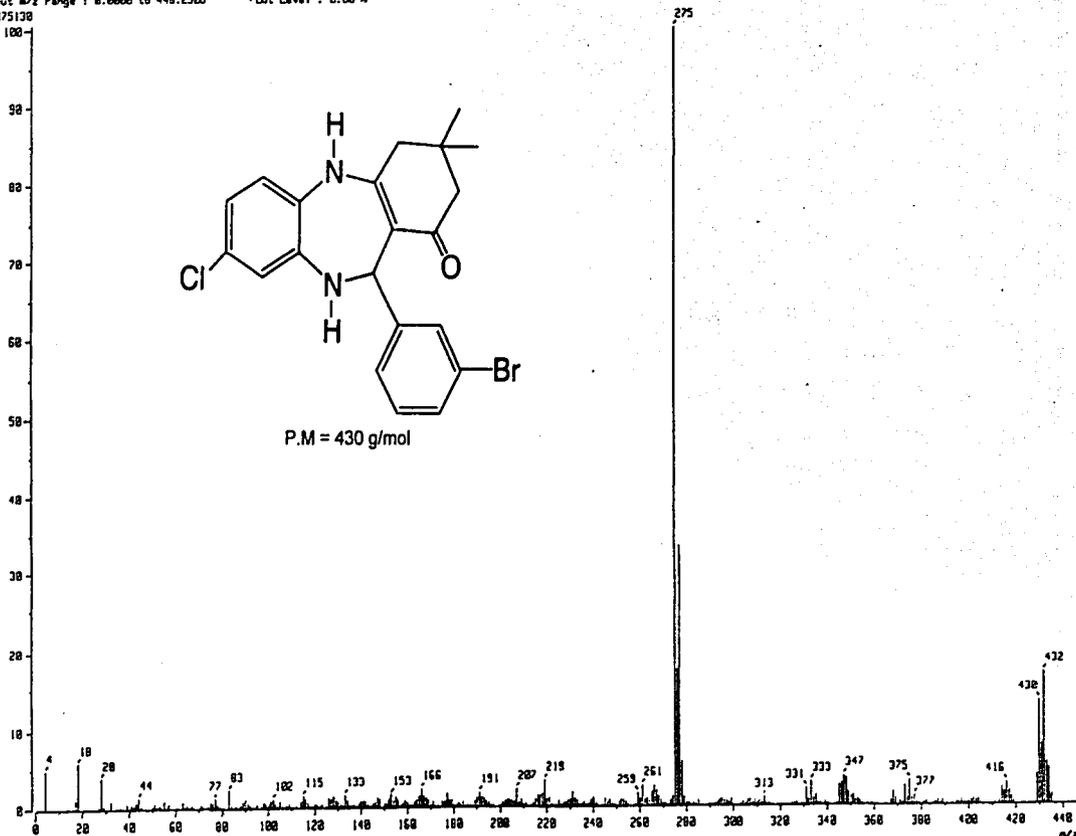
SP : m/z 275.8000 Int. : 367.44

Output m/z range : 0.0000 to 445.2968 Cut Level : 0.00 %

3875138



P.M = 430 g/mol



3,3-dimetil-2.3.4.5.10.11-hexahidro-8-cloro-11-(m-bromo) fenil 1 -1H- dibenzo [b.e] [1.4] - diazepin-1-

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-904

Date : 29-May-199 21:18

Sample: #1111-11

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [HF-Linear]

RT : 2.82 min

Scan# : (43,94)-(48,65)

Temp : 192.3 deg.C

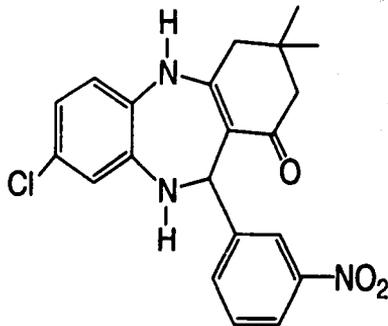
BP : m/z 275.0000

Int. : 362.13

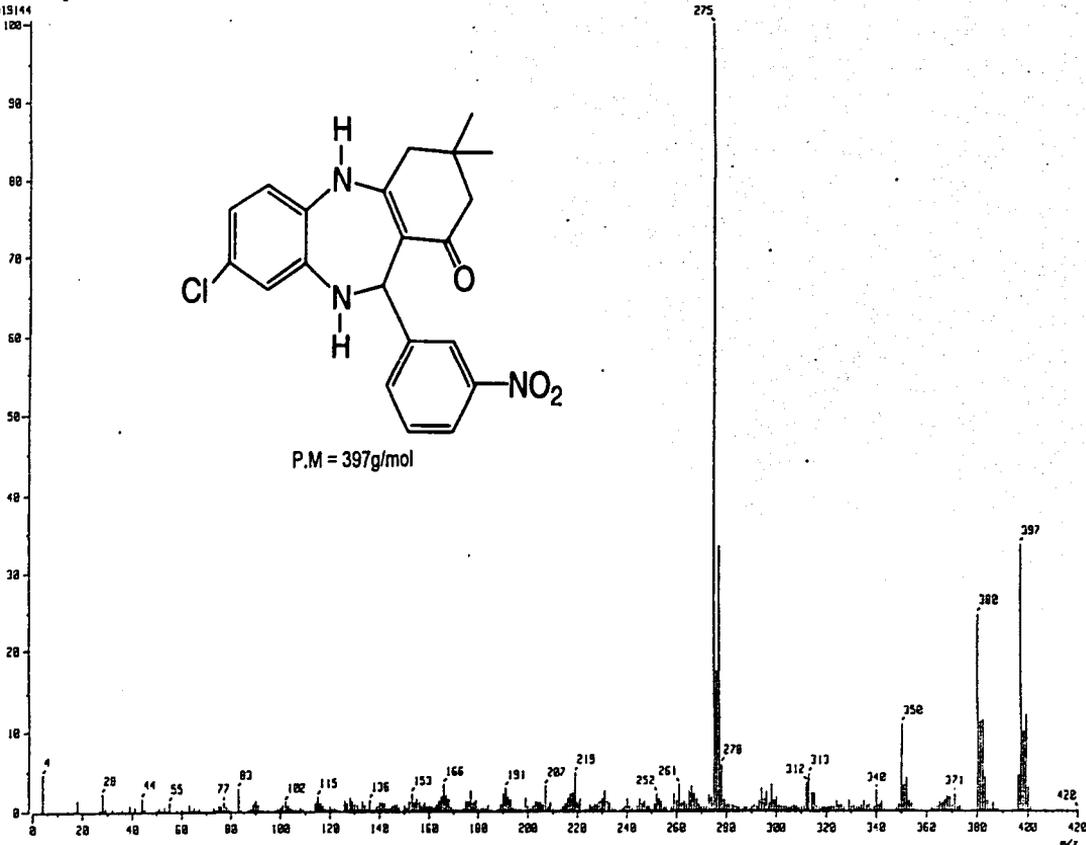
Output m/z range : 0.0000 to 420.1788

Cut Level : 0.00 %

3819144

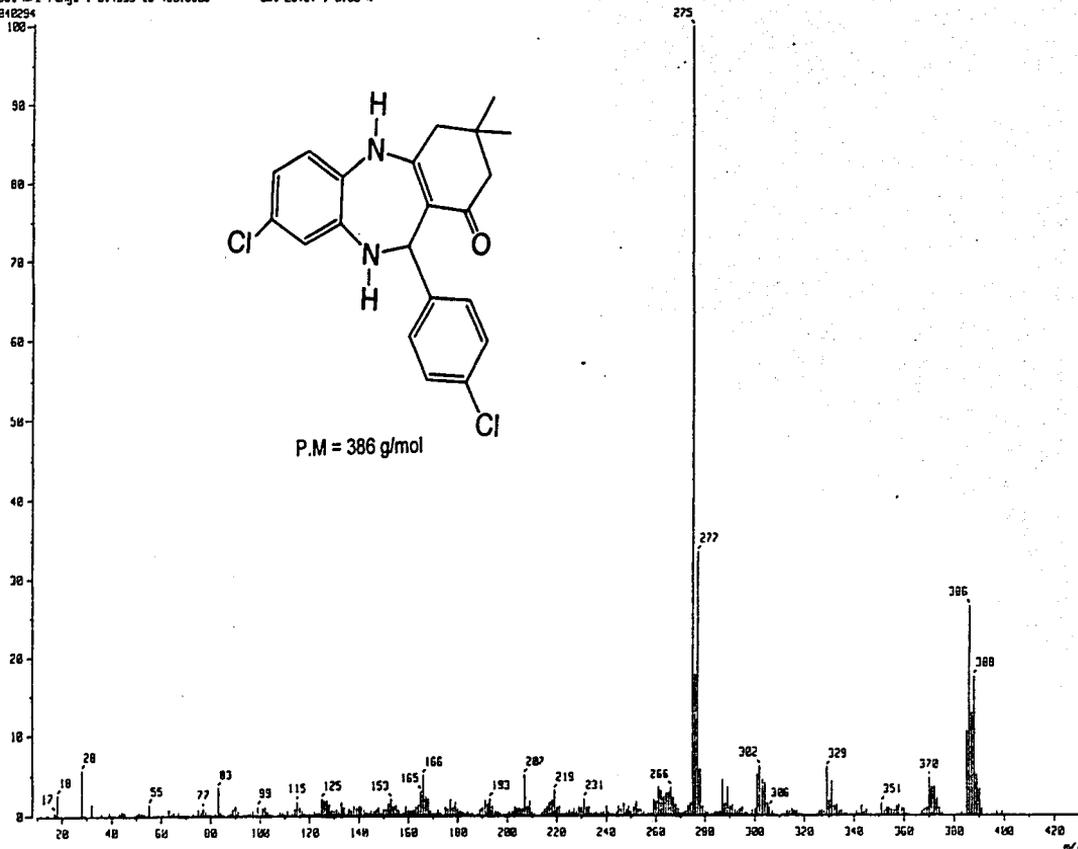
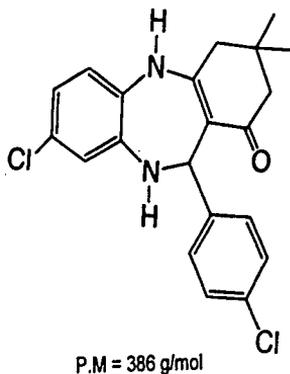


P.M = 397g/mol



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-(m-nitro fenil) -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

Mass spectrum
 Date : Dr-Cortes-Eduardo-2006 Date : 15-May-2006 07:53
 Sample: MR111-3
 Note : -
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 1.00 min Scan : (43,56)-(43,54) Temp : 191.5 deg.C
 SP : m/z 275.0000 Int. : 365.18
 Output m/z range : 9.4955 to 438.6665 Cut Level : 0.00 %



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-cloro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepín-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-R32

Date : 10-May-198 07:59

Sample: MA III-6

Note : -

Inlet : Direct

[Ion Mode : EI+]

Spectrum Type : Normal Ion [PF-Linear]

RT : 1.87 min

Scan# : (46,81)-(46,68)

Temp : 253.6 deg.C

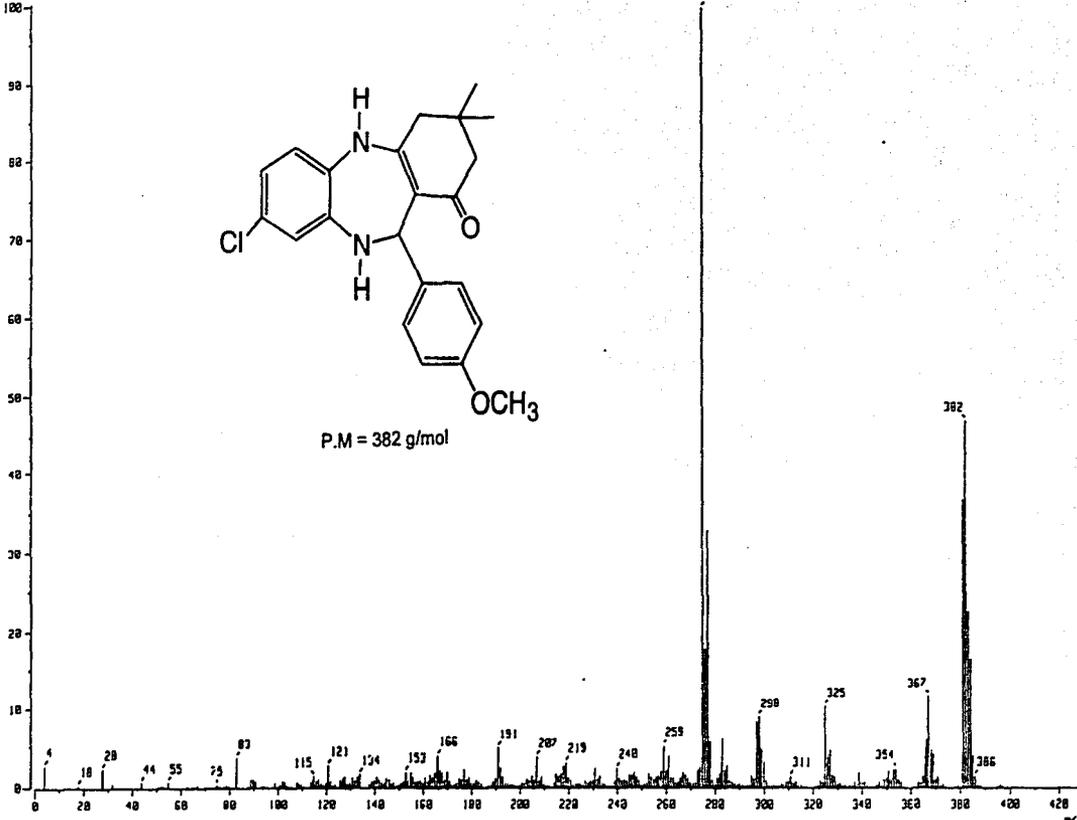
BP : m/z 275.0004

Int. : 473.37

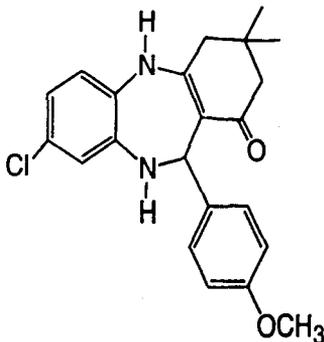
Output m/z range : 0.0000 to 429.6736

Cut Level : 0.00 %

4978204



P.M = 382 g/mol



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-metoxi) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Cortez-Eduardo-066

Date : 23-May-100 00:43

Sample: M1111-9

Note : -

Inlet : Direct

[Ion Mode : EI+]

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

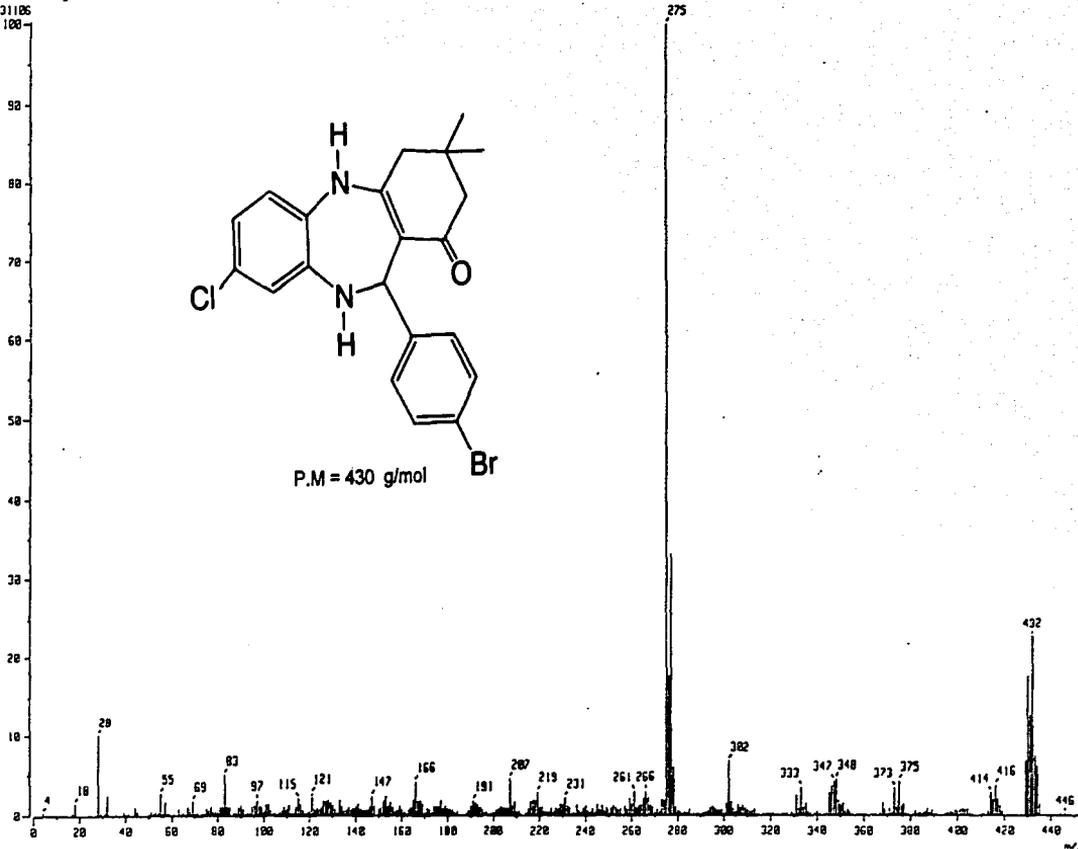
RT : 1.18 min Scan : (16,65)-(16,47)

Temp : 144.8 deg.C

BP : m/z 275.0200 Int. : 231.18

Output m/z range : 0.0000 to 453.4125 Cut Level : 0.00 z

2431106



3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-bromo) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

79

[Mass Spectrum]

Date : Dr-Curtes-Eduardo-080

Date : 29-May-1988 21:07

Sample: M9111-12

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : E[+]

Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)

RT : 2.35 min

Scan# : (59,180)-(57,84)

Temp : 282.1 deg.C

BP : m/z 275,8000

Int. : 181.24

Output m/z range : 0.0000 to 423.7389

Cut Level : 0.00 %

1067748

275

100

90

80

70

60

50

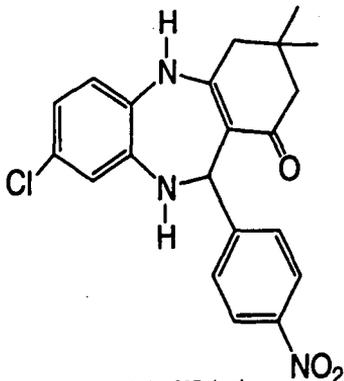
40

30

20

10

0



P.M = 397g/mol

NO₂

397

0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 m/z

3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-8-cloro-11-[(p-nitro) fenil] -1H- dibenzo [b,e] [1,4] - diazepin-1-ona

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sternbach, L.H.; *J. Med. Chem.*; **1979**, *22*, 1.
- 2.- Sternbach, L.H.; Reeder E.; S  ller O.; Metlesics W.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *26*, 4488.
3. Rosenstein E.; *Diccionario de Especialidades Farmac  uticas*, 43^a ed., Ediciones P.L.M., México, D.F., **1995**, pp.43-67.
4. *Consumer Reports Books Complete Drug Referencie*; Edition United States Pharmacopeia, **1995**.
5. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *26*, 4488.
6. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *26*, 4936.
7. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *27*, 3781.
8. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *27*, 3788.
9. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *28*, 3013.
10. Sternbach, L.H.; *J. Org. Chem.*; **1961**, *29*, 231.
11. Hansch C.; Sammes P.G.; Taylor J.B., *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Vol. 6. Pergamon Press., Londres, **1990**, p.394.
12. Schmutz J.; *Arzneim-Forsch.*, **1965**, *25*, 712.
- 13.- Meguro, K. and Kuwada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4039.
- 14.- Herter, J. B. *J. Med. Chem.*; **1971**, *14*, 1071.
- 15.- Gilman, N.W. and Fryer, R.J.; *J. Heterocyclic Chem.*; **1977**, *14*, 1171.
- 16.- Capazzi, G. Chimirri, A.; *Heterocycles*; **1985**, *23*, 2051.
17. Ellefson, C.; Woo, M.; *J. Med. Chem.*; **1978**, *21*, 952.
18. Cortés, E.; Mart  nez, R.; Gal  ndez, M.; *J. Heterocyclic Chem.*; **1982**, *19*, 107.
19. Cortés, E.; Mart  nez, R.; *J. Heterocyclic Chem.*; **1983**, *20*, 161.
20. Cortés, E.; Mart  nez, R.; Zarza A.; *J. Heterocyclic Chem.*; **1983**, *20*, 1615.
21. Cortés, E.; Martínez, R.; Ceballos I.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 119.
22. Cortés, E.; Martínez, R.; Ugalde M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 365.
23. Cortés, E.; Mendoza A.M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1159.

24. Cortés, E.; Araluce, L.A.; Zepeda M.O.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 745.
25. Coffey, S.; *Science*; **1990**, 1411.
26. Zniber, R.; *Science*; **1991**, 1799.
27. Pardee, A.B.; Biswas, D.; Bruce, J. US 5641, 773, Appl. 159, 509, 24 Jun **1997**.
28. Goodman G. A.; *Las bases de la terapéutica*; 9a ed.; vol I; Mc Graw-Hill; **1996**
29. Silverstein, R.M.; *Spectrometric Identification of Organic compounds*; 5a.ed. John Wiley and Sons, New York, **1991**.
30. Coleman, B.O.; *Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis*; 2a. ed. C.R.C. Press. New York, **1993**.
31. Duddek, H.; *Structure Elucidation by Modern NMR*; Ed. Stein kopff Verlag. New York, **1989**.
32. Akitt, J. W. *An introduction to modern NMR spectroscopy*. Chapman & Hall. 3a. ed., Great Britain, **1992**.
33. Hoffman, E.-Charette, J. *Mass Spectrometry Principles and Applications*; John Wiley & Sons, Paris, **1996**.
34. Wattson, J.T. *Introduction to Mass Spectrometry*; 3a.ed., Lippincott-Raven., USA, **1997**.
35. Struve W.S; *Fundamentals of Molecular Spectroscopy*; 2a. ed; Ed. John Wiley & Sons, USA, **1983**
36. Skoog, D.A; *Análisis Instrumental*; 4a ed; McGraw-Hill; **1994**