

29. 30



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"**

"ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE SULFAS"

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A :

MA. CECILIA ROSAS ALANIS



México, D.F.

1986



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

	Pag
Introducción	i
Generalidades	
Farmacología de las sulfonamidas	1
Espectroscopía	7
Espectroscopía de Ultra- violeta	8
Espectroscopía de Infra- rojo	13
Espectroscopía de reso- nancia magnética nuclear	20
Espectrometría de masas	27
Hipótesis	32
Objetivos	33
Parte experimental	
Material	37
Métodos	39
Análisis de resultados	
Espectroscopía de ultra- violeta	44
Espectroscopía de infra- rojo	52
Espectroscopía de Reso- nancia magnética nuclear	74
Espectrometría de masas	98
Conclusiones	135
Referencias	138

INTRODUCCION

Las Sulfonamidas pertenecen al grupo de compuestos que tuvieron gran utilidad en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Su uso indiscriminado provocó que las bacterias desarrollaran una resistencia contra estos compuestos.

Actualmente se ha incrementado su uso por la potenciación que presenta cuando se administra con otros compuestos, como es el caso de las diaminopirimidinas. Este efecto llamado sinergismo aumenta la eficiencia de la actividad bacteriostática de estos compuestos.

Por tal motivo es necesario contar con métodos rápidos y eficaces que permitan la identificación de cualquier compuesto, o bien, contar con medios de comparación como son los patrones o muestras de referencia.

El propósito del presente trabajo es realizar una recopilación de técnicas espectroscópicas de esta familia de compuestos que incluye: espectroscopía de ultravioleta, espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. Así mismo dichos espectros puedan tener utilidad como material didáctico.

GENERALIDADES

Sulfonamidas

El descubrimiento de las propiedades antibacterianas de las sulfonamidas dió paso a una de las épocas más brillantes en la historia de la Medicina. No sólo porque estos compuestos fueron los primeros en emplearse como agentes antibacterianos, sino porque además causó gran motivación para elucidar su mecanismo de acción.

El mérito del advenimiento de las sulfonamidas a la terapéutica se debe al alemán Gerhard Domagk, premio Nobel de medicina y fisiología en 1930. Posteriormente se comprobó la eficiencia del Prontosil en infecciones estreptococcicas. En otras investigaciones Trefouel, Bovet y Nitti describieron que la actividad antibacteriana de las sulfonamidas se encontraba ligada a la presencia del grupo paraaminofenilsulfonamida en la molécula; lo que disparó la producción de un gran número de derivados de este compuesto, por medios sintéticos.

Los progresos en éste campo siguieron con la introducción en la terapéutica de las sulfamidopiridinas, por el inglés Whilby en 1938; de los sulfatiazoles por los americanos Fosbinder y Walter en 1939; de las sulfadimetiltiazoles por el húngaro Fischer en 1939; de las sulfaguanidinas por los americanos Marshall, Bratton y otros colaboradores en 1940; de los tiodiazoles por los alemanes Von Kenner y

Kimming en 1941; igualmente se introducen las sulfonas, productos sulfamídicos con propiedades antituberculosas.

En los últimos años se ha sintetizado la sulfametazina que es eficaz en el tratamiento de pulmonías así como la sulfapirazina y la sulfasuxidina. Los logros más recientes son la producción de las polisulfonamidas que es el resultado en este campo de la asociación de numerosos productos sulfamídicos, lo que hace que se obtenga una eficiencia terapéutica mayor y una amplia gama de indicaciones clínicas.

Las sulfonamidas o las sulfamidas se designan a los derivados de la sulfanilamida o p-aminobencensulfonamida.

Existen aproximadamente 5 000 sulfonamidas de las cuales sólo unas cuantas son las que se utilizan en la terapéutica debido a que son más eficaces y menos tóxicas.

La estructura básica de las sulfonamidas contiene dos átomos de nitrógeno, uno amídico (N^1) y otro amínico (N^4) (fig. 1)

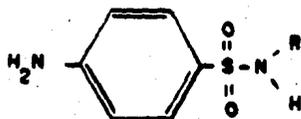


Fig.1. Sulfanilamida N^1 sustituida

Así, las diferentes sulfonamidas resultan de la sustitución de uno de los hidrógenos del nitrógeno amídico (N^1).

Las sulfonamidas presentan propiedades ácidas debido a la presencia del grupo sulfonilo, son poco solubles en agua pero pueden formar sales sódicas que resultan ser muy solubles en agua, dando lugar a disoluciones alcalinas (3).

El requisito mínimo y necesario para la acción antibacteriana es la presencia de la sulfanilamida (Fig. 1). Donde el grupo amino (N^4) debe de estar libre y en posición "para" en el anillo bencénico. Si el grupo amino se encuentra sustituido se pierde la actividad in vitro, pero in vivo se activa debido a la hidrólisis que sufre en el organismo.

En los casos en los que la sustitución se localiza en el grupo amídico (N^1) la actividad antibacteriana aumenta, como sucede cuando el sustituyente es algún anillo heterociclo.

Otro factor importante es la disociación, ya que los iones son más activos que los compuestos sin disociar. Por lo que la actividad farmacológica depende de la constante de disociación (pKa).

El mecanismo de acción de las sulfonamidas se explica por medio de la Teoría de Woods-Filder, que establece que las sulfonamidas actúan combinándose con el sistema enzimático que normalmente ejerce su acción sobre el ácido p-aminobenzoico (PABA), evitando la transformación del PABA en dihidrofolato necesario para la síntesis del tetrahidrofo-

lato que requieren las bacterias para su metabolismo normal.

Las sulfonamidas son eficaces in vitro e in vivo contra Streptococcus hemoliticus. Son efectivas en el tratamiento de infecciones causadas por ciertos cocos grampositivos y diplococcus, por diplococcus gramnegativos y por bacilos gramnegativos, tabla I (2).

No es efectiva en enfermedades virales, en infecciones por Rickettsias, en sífilis o en tuberculosis.

Actualmente se emplean en profilaxis de infecciones por Streptococcus, en el tratamiento de enteritis por Shigella, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario causada por Escherichia coli y Proteus mirabilis, en el tratamiento de nocardiasis y chancroide. Por su difusión en los líquidos cerebroespinales pueden ser empleadas en combinaciones con antibióticos en el tratamiento de infecciones de las meninges causada por bacterias sensibles a las sulfonamidas.

Son frecuentemente empleadas en el tratamiento de pacientes que experimentan reacciones tóxicas a los antibióticos.

Por ser estos compuestos bacteriostáticos (inhibidores del crecimiento), a concentraciones bajas sólo disminuye la velocidad del crecimiento de los microorganismos, a concentraciones medianas se inhibe el desarrollo, sufriendo las bacterias cambios morfológicos como lesiones celulares y degeneración. A concentraciones altas son bactericidas

pero éstas concentraciones no son terapéuticas.

Otra aplicación de las sulfanilamidas y de gran auge se presenta en el sinergismo, donde la asociación con otros compuestos produce fármacos de mayor eficiencia. Así las sulfonamidas y la penicilina G presentan sinergismo en la meningitis por cocos; otro caso es la sulfanilamida y la estreptomycinina en el tratamiento de la brucelosis. Otro sinergismo y de mayor importancia es el de la sulfonamida y las diaminopirimidinas, en especial, el trimetoprim que es un inhibidor de la reductasa de la dihidrofolato microbiana, enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato, lo que inhibe el crecimiento y desarrollo bacteriano.

TABLA I. Microorganismos susceptibles a las sulfonamidas.

Altamente sensibles	Moderadamente sensibles
Streptococcus (grupo A)	Streptococcus fecalis
Staphylococcus (algunas especies)	Strep. viridans
Diplococcus pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
Neisseria meningitidis	Aerobacter aerogenes
N. gonorrhoeae	B. proteus
N. intracellularis	Pseudomona aeruginosa
Escherichia coli	Clostridia
Pasteurella pestis	P. tularensis
Bacillus anthracis	Brucella
Especies de Shigella	Plasmodium falciparum
Vibrio cholerae	
Hemophilus ducreyii	
H. influenzae	
Granuloma inguinale	
Linfopatia venereum	
Ornithosis	
Psittacosis	
Actinomicosis	

ESPECTROSCOPIA

En toda molécula existen distintos movimientos de los enlaces que pueden ser rotacionales y vibracionales, debido a el movimiento de los electrones en su nube electrónica.

Cada movimiento presenta estados energéticos específicos, los cuales pueden ser cuantificados por medio de la ecuación siguiente:

$$E = h\nu$$

donde h es la constante de Planck

y ν es la frecuencia de la radiación electromagnética. La espectroscopía constituye un procedimiento experimental en el que se miden las diferencias de energía entre los estados permisibles de un sistema, determinando la frecuencia de la luz absorbida

Cada movimiento requiere de cierta radiación electromagnética (longitud de onda) considerada dentro del espectro electromagnético. Así la diferencia de energía entre dos estados vibracionales de enlace es de 1 a 10 Kcal/mol correspondiendo a la región del infrarrojo. Las transiciones electrónicas requieren de 70 a 300 Kcal/mol la que se obtiene de la región del ultravioleta. Las transiciones de spin requieren de poca energía, 0.0057 cal/mol, energía obtenida en la región de radiofrecuencia, formando así la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Otra técnica espectroscópica es la espectrometría de masas, la que no da lugar a una transición propiamente dicha, pero involucra la aplicación de energía, 1610 Kcal/mol.

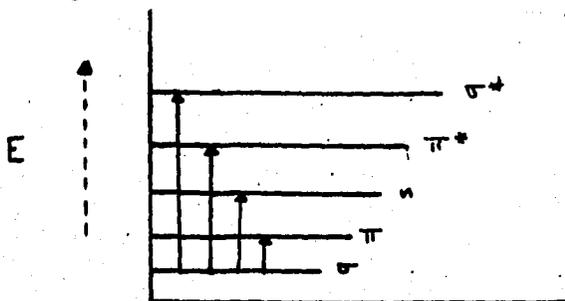
ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA

La región del ultravioleta abarca de 150 a 400 nm. Se divide en dos regiones: una denominada de ultravioleta al vacío, que va hasta 200 nm y que requiere de condiciones muy especiales para realizar las mediciones espectroscópicas, ya que el oxígeno del aire absorbe la radiación de esta zona con mucha intensidad; la segunda es la llamada de cuarzo y que abarca de 200 a 400 nm con un contenido energético de 143 a 71.5 Kcal/mol, siendo ésta la de mayor interés en la química orgánica. La energía contenida en esta región es suficiente para causar transiciones electrónicas a nivel de electrones de valencia.

Los contenidos de energía en esta región pueden excitar a los electrones de un estado electrónico a otro. En las transiciones a estados electrónicos más altos las moléculas pueden ir desde cualesquiera de sus subniveles, que son sus diferentes estados vibracionales y rotacionales basales a cualquiera de sus otros subniveles excitados, lo que requiere de la absorción de energía y que instrumentalmente se traduce en la presencia de bandas anchas de absorción (5) en el espectro de ultravioleta.

En una molécula orgánica existen diferentes tipos de electrones que presentan distintos entornos electrónicos, pudiendo diferenciar electrones sigma (σ) que forma parte de los enlaces simples en las moléculas; los electrones pi (π) forman parte de dobles enlaces en compuestos insa-

turados como son las olefinas y los alquinos y los electrones n que son electrones que no forman parte de un enlace, sino que son electrones no compartidos presentes en ciertos átomos como nitrógeno u oxígeno (6). Es entonces que estos diferentes tipos de electrones requieren de diferentes niveles de energía para ser promocionados a niveles energéticos mayores, de igual manera podrán sufrir transiciones entre distintos niveles, como se muestra en el siguiente esquema:



$$\Delta E : n \rightarrow \pi^* < \pi \rightarrow \pi^* < n \rightarrow \sigma^* \ll \sigma \rightarrow \sigma^*$$

Las transiciones de $\sigma \rightarrow \sigma^*$ requieren de una mayor energía 190.6 Kcal/mol, por lo que estas transiciones se llevan a cabo en la región del ultravioleta al vacío. Las transiciones de $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ se presentan en la región del ultravioleta de cuarzo y son las que se registran en los espectrómetros de ultravioleta comerciales.

Entonces, los espectros del ultravioleta son el registro de las absorciones de energía involucrada en las transiciones electrónicas de una molécula. Estos espectros re -

gistran dos parámetros, el primero es la posición de la banda que refleja la cantidad de energía requerida para que la transición ocurra y que es medida por la longitud de onda (λ) dada en nanómetros (nm); la segunda es la intensidad de la absorción de energía medida en Absorbancia (A) o en porcentaje de transmitancia (%T). Existe una relación definida entre la concentración de un compuesto con la absorbancia:

$$\log_{10} \frac{I_0}{I} = \epsilon bc$$

donde I_0 representa la intensidad de la radiación incidente, I es la intensidad de la radiación que sale de la celda que contiene la muestra.

ϵ representa el coeficiente de absorptividad molar, que es característico de un determinado compuesto.

b es el ancho de la celda, expresado en centímetros

c es la concentración de la muestra.

Como la molécula tiene diferentes tipos de electrones en su estructura, se registran bandas de absorción a distintos valores de longitud de onda y absorbancia.

Debido a que la energía que se aplica en el ultravioleta a una muestra es muy alta, se producen también absorciones de energía que se traducen en movimientos vibracionales y rotacionales. Dado que los detectores de ultravioleta no tienen un gran poder de resolución, todas las señales se sobreponen generando una banda ancha de absor-

ción.

La información estructural que se obtiene por esta técnica corresponde a los distintos arreglos electrónicos que posee una molécula, a estos arreglos se les llama grupos cromóforos.

Las transiciones pueden desplazarse hacia una longitud de onda mayor en disolventes polares causando un fenómeno llamado efecto batocrómico; este efecto también se presenta cuando se encuentran unidos un grupo cromóforo y un grupo auxocromo, siendo estos últimos los que inducen algunas transiciones por presentar electrones no compartidos y los que por si solos no causan absorción en la región del ultravioleta.

Cuando las moléculas son capaces de formar puentes de hidrógeno con los disolventes, en mayor grado en el estado basal que en el estado excitado, sufren un efecto llamado hipsocrómico o desplazamiento hacia longitudes de onda menores.

La posición de la banda de absorción de un compuesto en la región del ultravioleta puede ser predicha por medio de las Reglas de Woodward, donde se toma como estructura base al 1,3butadieno asignándole una longitud de onda de 217 nm o bien una cetona acíclica o un anillo de seis miembros alfa-beta insaturada asignándole 215 nm, a los cuales se les va sumando pequeños valores de longitud de onda de acuerdo al sustituyente presente en la estructura conside -

rada, así un sustituyente alquilo tiene un valor de 5 nm , un doble enlace de 30 nm, etc (7).

Como se puede deducir, la información que proporciona ésta técnica es muy poca y general, pues sólo registra la presencia de ciertos grupos funcionales.

Una aplicación muy importante es en el área cuantitativa ya que se pueden lograr análisis muy sensibles y selectivos.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

La región comprendida entre $13\ 333$ a $10\ \text{cm}^{-1}$ con un contenido energético de 38.13 a $0.028\ \text{Kcal/mol}$ es considerada dentro del espectro electromagnético como la región del infrarrojo. Esta se encuentra subdividida en tres regiones, la primera llamada del infrarrojo próximo, que va de $13\ 333$ a $4\ 000\ \text{cm}^{-1}$ con un contenido energético de 38.13 a $11.44\ \text{Kcal/mol}$. La segunda es la del infrarrojo medio y abarca de 4000 a $400\ \text{cm}^{-1}$ con un contenido energético de 11.44 a $1.144\ \text{Kcal/mol}$; esta región es la de mayor interés en la identificación de compuestos orgánicos. La última región, denominada infrarrojo lejano, abarca de 400 a $10\ \text{cm}^{-1}$ (1.144 a $0.028\ \text{Kcal/mol}$) (8).

En la región del infrarrojo medio la radiación es absorbida y convertida por la molécula, en energía vibracional. Cada transición vibracional producirá una banda en esta región, a condición de que tal transición sea capaz de producir un cambio en el momento dipolar de la molécula. Condición que se conoce como Regla de Selección. Así, si se cumple que, la absorción de energía se acompaña de un cambio en el momento dipolar producirá transiciones activas en el infrarrojo y las que no lo cumplan serán transiciones inactivas en esta región.

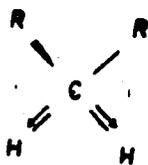
Las moléculas poseen movimientos vibracionales que pueden ser de dos tipos: un movimiento de alargamiento, siendo aquel movimiento a lo largo del eje de enlace que provoca

que la distancia interatómica se alargue o se acorte; existen dos tipos de alargamiento uno simétrico y el otro asimétrico. El segundo movimiento es el de flexión que consiste en el cambio del ángulo de enlace entre dos átomos o el movimiento de un grupo de átomos con respecto al resto de la molécula. Existen flexiones de tijera, de vaivén, de ondulación fuera del plano y de torsión, Fig. 2.

Cada uno de estos movimientos es producido por un grado de libertad vibracional, donde cada átomo de la molécula posee tres grados de libertad que son el número de coordenadas necesarias para describir la posición de un átomo en el espacio, de los cuales $3n-5$ corresponden a los grados de libertad vibracionales en las moléculas lineales y en las moléculas no lineales serán $3n-6$ grados de libertad vibracionales. Cada uno de éstos grados de libertad vibracionales producirá entonces un movimiento vibracional y por lo tanto una transición que generará una banda en la región del infrarrojo. El número de bandas en el infrarrojo se ve afectado por la presencia de sobretonos y combinaciones de tonos (se presentan cuando un fotón tiene la energía necesaria para causar dos transiciones) que aumentan el número de bandas o bien puede reducirse porque la frecuencia de las bandas no cae dentro de ésta región ó son bandas débiles para ser observadas o que sean bandas degeneradas (bandas ocasionadas por la presencia de dos bandas a la misma frecuencia) o que sean bandas inactivas.

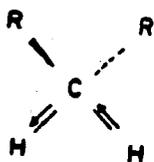
FIG 2 Modos de vibración del grupo metileno

Vibración de alargamiento



Simétrica

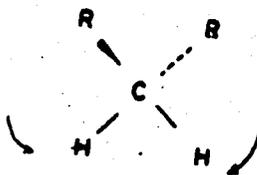
ν_s



Asimétrica

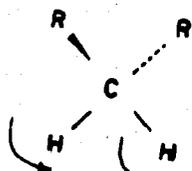
ν_{as}

Vibración de flexión



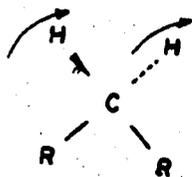
de tijera

δ



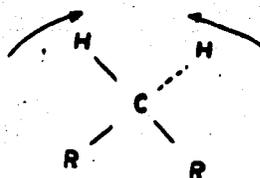
de vaivén

ρ



de ondulación

ω



de torsión

τ

Los espectros de infrarrojo consisten en una serie de bandas con intensidad variable dispuestas en un gráfico, presentan dos parámetros: el primero corresponde a la frecuencia o número de onda ($\bar{\nu}$) medida en cm^{-1} o en micrómetros (μ); el segundo corresponde a la intensidad de la banda que es una medida en absorbancia o en porcentaje de transmitancia.

La frecuencia de la banda de un grupo funcional puede ser estimada por medio de la Ley de Hooke donde se representa la molécula como un oscilador armónico simple estableciendo la relación entre la frecuencia, la masa de los átomos y la constante de fuerza del enlace, de la manera siguiente:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{\frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}}}$$

donde ν es la frecuencia de vibración (cm^{-1})

f es la constante de fuerza (dy/cm)

c es la velocidad de la luz (cm/seg)

m_1 y m_2 son las masas de los átomos 1 y 2.

De la cual se concluye que a mayor constante de fuerza mayor es la frecuencia en la que ocurre la vibración, por ejemplo los dobles enlaces requerirán del doble de energía para dar lugar a una transición en comparación con un enlace simple.

Con lo que respecta a la frecuencia de vibración, esta es inversamente proporcional a las masas de los átomos en el enlace, por ejemplo un enlace de F - H se presentará a frecuencia más baja que un enlace C - H; R - F se presenta entre $1\ 000 - 1\ 350\text{ cm}^{-1}$, R - Cl entre $750 - 850\text{ cm}^{-1}$ R - Br entre $500 - 680\text{ cm}^{-1}$ y R - I entre $200 - 500\text{ cm}^{-1}$

La estimación que se puede realizar a partir de la Ley de Hooke es imprecisa porque se ignora el efecto de los electrones que rodean al grupo funcional en estudio.

En la obtención del espectro no hay nada definido, pero se deben tener ciertas precauciones como las que siguen: que el espectro obtenido tenga una resolución e intensidad adecuada, que la muestra a analizar sea pura, el espectrómetro de infrarrojo debe calibrarse para que las bandas aparezcan a las frecuencias correspondientes (la calibración puede realizarse empleando una película de poliestireno), la técnica de obtención del espectro debe de ser la adecuada.

El espectro de infrarrojo puede ser interpretado de una manera empírica por comparación y extrapolación de bandas de moléculas simples. Estas frecuencias de absorción de grupos funcionales se encuentran descritas en la literatura (13).

Cada grupo funcional presenta un rango de frecuencias debido a la interacción que presenta en la molécula.

El espectro de infrarrojo se divide en regiones, una

arriba de 1500 cm^{-1} , llamada de grupo funcional y otra entre $909 - 650\text{ cm}^{-1}$ donde se presentan estructuras aromáticas. Existe también otra región intermedia comprendida entre 1300 y 909 cm^{-1} llamada de huellas digitales, que presenta modelos de absorción complejos. En esta región se pueden distinguir el grupo funcional que generó la banda, por ejemplo los alcoholes primarios presentarán una banda a 1050 cm^{-1} causada por el enlace C - O, un alcohol secundario la generará a 1125 cm^{-1} y un alcohol terciario la generara a 1200 cm^{-1} (14)(15)(16).

Existen ocho regiones importantes que pueden ser útiles en cualquier examen preliminar del espectro de infrarrojo.

TABLA II.

TABLA II

Regiones de absorción de algunos grupos
funcionales en la
región del infrarrojo.

Absorción (cm^{-1})	Asignación
3750 - 3000	-OH , -NH ₂ (alargamiento)
3300 - 2900	C = C - H, C = C - H, Ar - H (alargamiento)
3000 - 2700	CH ₃ - CH ₂ - (alargamiento)
2400 - 2100	C = C, C = N
1900 - 1650	C = O (ácidos, anhídridos cetonas, ésteres, aldehídos)
1650 - 1500	C = C (olefinas y aromáti- cos) , C = N
1475 - 1300	CH ₃ (flexión)
1000 - 650	C = C - H, Ar - H (flexión)

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

En la resonancia magnética nuclear se requiere que los átomos presenten un momento angular de spin que resulta de la rotación del núcleo alrededor de su eje. El momento angular de spin se presenta en átomos que tienen un núcleo con un número cuántico de spin nuclear (I) mayor que cero. Este tipo de núcleos se presenta en átomos con masa atómica (A) impar, donde I es fraccionario y cuando la masa atómica par y el número atómico (Z) sea impar, siendo I en este caso un número entero. Por ejemplo tenemos a los átomos siguientes C_6^{13} , F_9^{19} , P_{15}^{31} , N_7^{14} y H_1^1 . Siendo este tipo de protones los de utilidad en ésta técnica. Aquí sólo nos referiremos al átomo de hidrógeno, el cual da lugar a la resonancia magnética protónica.

Cuando un átomo de hidrógeno es sometido a un campo magnético presenta $2I + 1$ orientaciones con respecto al campo magnético aplicado. Cada una de estas orientaciones representa un estado energético particular del núcleo. Así el hidrógeno tendrá ($(2(1/2) + 1 = 2$), dos orientaciones posibles, una en favor del campo magnético externo y la otra en contra del campo. Cada estado energético presenta una energía de $\pm \mu_p B_0$, representada en la figura 3, donde μ_p es el momento magnético del protón y B_0 es la fuerza del campo magnético.

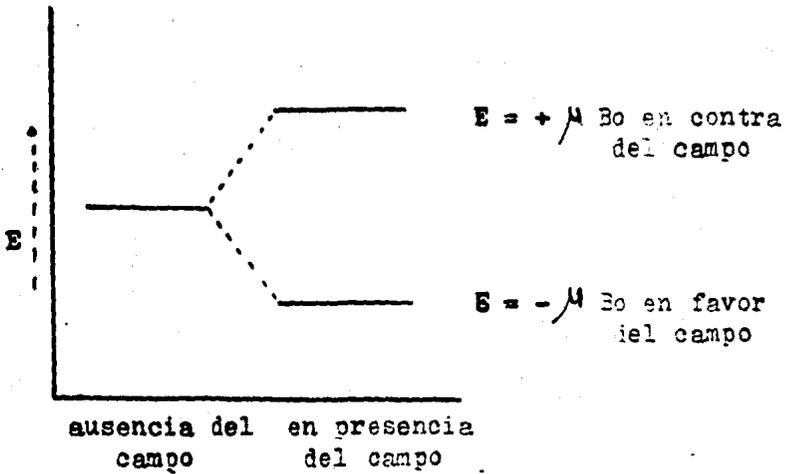


Fig. 3. Campo magnético experimentado por el protón.

La resonancia magnética protónica es la que se encarga de medir la absorción de energía requerida para la transición de un espín nuclear. Este incremento de energía será de $2 \mu B_0$, de lo cual se concluye que la cantidad de energía requerida es proporcional al campo magnético aplicado y dependerá del campo magnético característico de cada núcleo.

Esta energía requerida debe ser cedida por la radiación electromagnética la que deberá encontrarse en resonancia con la frecuencia del momento magnético del protón. Esta condición de resonancia se representa por la ecuación siguiente:

$$\nu = \frac{2 \mu_n}{h} B_0$$

donde ν es la frecuencia de la radiación

h es la constante de Planck

La condición de resonancia puede encontrarse por medio de dos rutas: una manteniendo constante B_0 y hacer variar ν

y la otra es mantener constante ν y variar B_0 . Siendo la primera la más empleada.

Los átomos de hidrógeno presentan una densidad electrónica que protege en cierta medida al núcleo del campo externo como en el caso de los enlaces covalentes. Produciendo un fenómeno de protección diamagnética o efecto de coraza representada por:

$$\text{efecto de coraza} = \sigma B_0$$

donde σ es una constante de proporcionalidad.

De manera que el campo magnético experimentado por el núcleo es menor, esto es:

$$B_n = B_0 - \sigma B_0$$

$$B_n = B_0(1 - \sigma)$$

Reacomodando términos en la expresión que representa la condición de resonancia tenemos:

$$\nu = \frac{2\mu}{h} (B_0 (1 - \sigma))$$

$$B_0 = \frac{\nu h}{2\mu} (1 - \sigma)$$

Como se puede observar el B_0 necesario para la resonancia dependerá del efecto de coraza, así cada protón según su entorno electrónico requerirá de un B_0 característico y por lo tanto generará diferentes señales.

En la práctica B_0 no puede determinarse exactamente por lo que B_0 de la sustancia a analizar debe compararse con el B_0 requerido para un estándar. Medida llamada desplazamiento químico (δ).

$$\delta = \frac{B - B_{ref}}{B_{ref}}$$

en otros términos tenemos:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_0} \times 10^6$$

donde ν es la frecuencia

y δ , el desplazamiento químico está dado en partes por millón (ppm).

Un espectro de resonancia magnética protónica (RMP) consta de una escala de desplazamiento químico en el eje de las abscisas, el cual parte de cero, representado por los protones del tetrametilsilano (TMS) que es el compuesto que requiere de un B_0 mayor. En esta escala se disponen las señales generadas por cada protón y otra escala que registra intensidad de las señales, las cuales pueden ser integradas para cuantificar el número de protones de un mismo tipo que dieron lugar a la señal.

Las orientaciones presentes en un protón A son $-1/2$ y $+1/2$, estas orientaciones pueden interactuar con las orientaciones de los spines de un protón B vecino (Fig. 4)

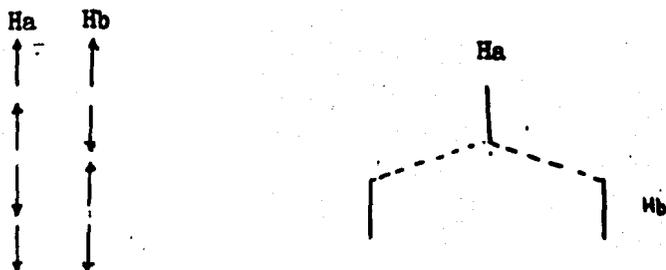


Fig 4. Interacción entre hidrógenos vecinos

produciendo dos efectos diferentes, cada uno de los cuales generará una señal. El número de señales generadas por los protones puede ser calculado por medio de la ecuación:

$$\# = 2nI + 1$$

donde # es el número de señales producidas

n es el número de núcleos que causan la separación, por ejemplo: el cloruro de etilo, presenta dos tipos de protones, los del metilo y los del metileno, empleando la fórmula anterior, tenemos para el metilo $((2(1/2)(2)+1) = 3$, tres señales, debido a que son dos protones los que producen la separación, éste triplete integrará para tres protones y el grupo metileno presentará $((2(1/2)(3)+ 1) = 4$) cuatro señales, que integrarán para dos protones.

Existe también una relación entre el área bajo cada señal (integración) y las formas en que los spines del núcleo

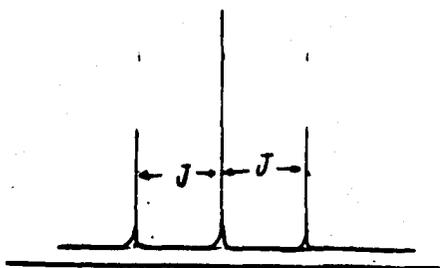
pueden arreglarse, representada de la manera siguiente:

$$(x + 1)^m$$

donde m es el número de picos menos uno.

Regresando al ejemplo anterior el grupo metilo con tres señales tendrá la expresión siguiente: $(x + 1)^3 - 1$, expresada de otra manera: $x^2 + 2x + 1$, correspondiendo los coeficientes de cada término a la relación de área del grupo metilo, Fig 5.

Fig 5. Constante de acoplamiento.



Cada señal está separada una de la otra por una distancia llamada constante de acoplamiento.

La constante de acoplamiento (J) puede emplearse como herramienta en la identificación de protones. Puede medirse por diferentes métodos, que se nombran a continuación: en función del ángulo diedro, por la ecuación de Karpus, por la constante de acoplamiento vecinal o bien puede ser comparada con los valores de J descritos en la literatura (19).

La interpretación de los espectros de RMP se realiza por comparación de los valores de los desplazamientos químicos generados por los protones de la muestra a analizar

con los valores de los desplazamientos químicos descritos en la literatura para los diferentes grupos funcionales. Por ejemplo los protones alifáticos presentan un δ entre 0 y 1.8 ppm, los protones de alquinos aparecen entre 3.8 y 1.8 ppm, los protones olefínicos entre 7.5 y 4.5 ppm, los protones de las aminas aromáticas se presentan entre 5.0 y 2.9 ppm, etc.

La constante de acoplamiento también se emplea en la identificación de la posición de los sustituyentes en los anillos aromáticos, así una sustitución orto en el anillo aromático genera señales que presentan una constante de acoplamiento de 6 a 10 Hz o si la constante de acoplamiento está entre 1 y 3 Hz indicará que estas señales son generadas por protones de un anillo aromático que tiene sustituyentes en posición meta y los protones del anillo aromático con sustituyentes en posición "para" causarán una constante de acoplamiento de 0 a 1 Hz (19).

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

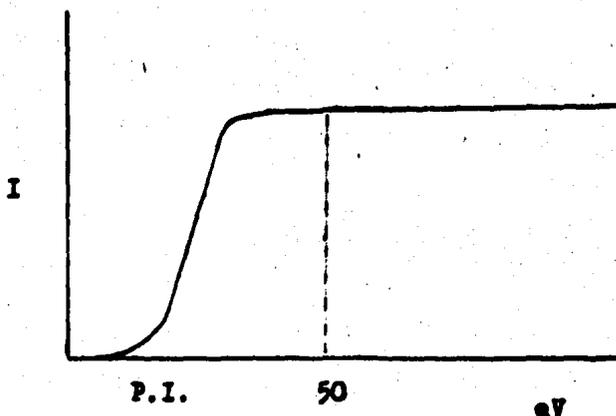
Esta técnica espectroscópica se basa en el principio establecido por J.J. Thomson en 1913. Donde un haz de iones es desviado de su trayectoria por la presencia de un campo eléctrico y/o magnético y el grado de desviación depende de la relación masa a carga (m/z) que posee cada ion de forma que si se logra generar un haz de iones que posean la misma carga se logrará separar iones de distinta masa.

La espectroscopía de masas es una técnica en la que se provoca la ionización de las moléculas de una muestra para posteriormente identificar o medir la masa asociada a dicho ion. En esta técnica la energía aplicada (70 eV) es mayor que la requerida para provocar la ionización de la mayoría de las moléculas orgánicas (10 - 20 eV), esto debido a la necesidad de obtener corrientes iónicas constantes y por lo tanto espectros reproducibles.

En la figura 6 se muestra la intensidad o bien el número de iones producidos de una especie iónica en función de la energía electrónica aplicada. En este se observa que se obtiene una corriente iónica estable cerca de los 50 eV.

Dado que la energía aplicada es superior al potencial de ionización de las moléculas, estas no pueden estabilizar el exceso de energía por lo que se fragmentan produciendo especies iónicas de relación m/z menores.

Fig 6



I es la intensidad o número de iones generados.
eV son electron Volt.

P.I. es el potencial de ionización.

Entonces un espectro de masas está constituido por una serie de señales dispuestas en un eje creciente de relaciones m/z y el otro eje corresponde a la intensidad o número de iones de un mismo valor de m/z formados durante el proceso de ionización-fragmentación.

Dentro de un espectro de masas se registran distintos tipos de iones, los cuales deben ser correctamente identificados para poder ser empleados en la interpretación, así tenemos:

a) Ion molecular (M^+). Se designa como ion molecular a los iones formados por la eliminación de un electrón de la molécula original, es portador de información importante como es el peso molecular, el cual es proporcionado con exactitud. El ion molecular es determinado por la inspec-

ción visual del espectro. El cual presenta las características siguientes:

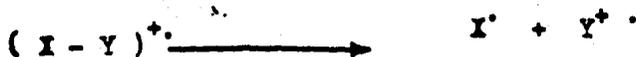
M^+ es el ion de mayor masa que un compuesto puede presentar

M^+ es el ión con un potencial de aparición más bajo.

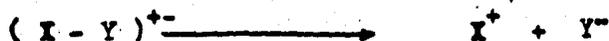
M^+ debe de contar con todos los elementos que se puedan identificar en los fragmentos.

Las diferencias de masa entre los fragmentos y el ion molecular deben de corresponder a pérdidas lógicas de masa. El ion molecular nunca se presenta como señal única debido a que los elementos en la naturaleza están constituidos por isótopos con distintas relaciones de masa y abundancia relativa (H^1 tiene una abundancia relativa de 99.99, H^2 presenta una de 0.01).

b) ion fragmento. son fragmentos formados por la ruptura del ion molecular. Se pueden formar por ruptura homolítica, ejem:

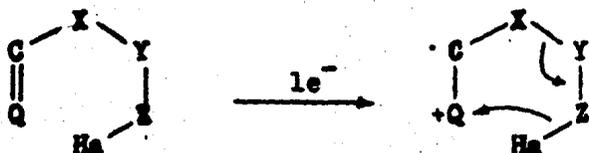


ruptura heterolítica, ejem:



Los átomos en la naturaleza se presentan, además de los más abundantes, los llamados isótopos que presentan una abundancia relativa, dando lugar a señales de iones isotópicos. La abundancia relativa de cada isótopo en una molécula puede calcularse por medio de la expresión siguiente:

La transposición de McLafferty donde las olefinas y compuestos insaturados antes de fragmentarse se transponen, ocurre la ruptura del enlace alílico y la transferencia del hidrógeno (Ha) al doble enlace ionizado, la carga del catión radical permanece en uno u otro de los fragmentos.



donde Q, X, Y y Z pueden ser cualquier combinación de C, O, N y S.

HIPOTESIS

La interpretación de los espectros de ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas se efectuará por medio de reglas generales que se han establecido en base al estudio de series análogas a las sulfonamidas. Por lo que se espera que al obtener e interpretar los espectros de UV, IR, RMP y EM de los fármacos sometidos a estudio se pueda llegar a la identificación de las sulfonamidas por medio de éstos métodos espectroscópicos.

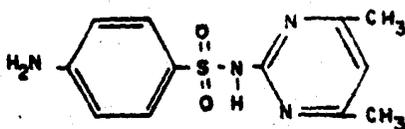
OBJETIVOS

Obtener los espectros de ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas con equipos modernos para éste grupo de sulfas y realizar su interpretación individual de cada una a la luz de las teorías más modernas desarrolladas para estas metodologías.

El grupo de sulfas se enlista a continuación:

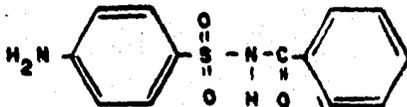
Sulfametazina:

4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)benzenosulfonamida.



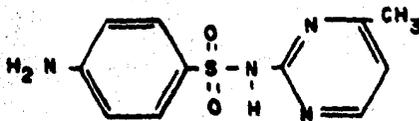
Sulfabenzamida

N-(4-aminofenil)sulfonilbenzamida



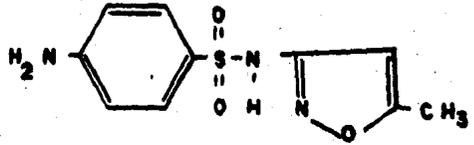
Sulfamerazina

4-amino-N-(4-metil-2-pirimidinil)benzenosulfonamida



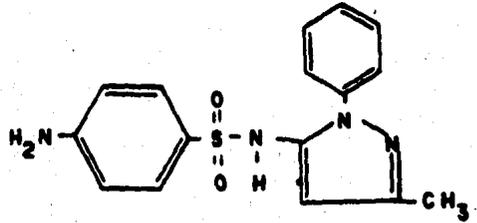
Sulfametoxazol

4amino-N(5metil-3isoxazolil)bencensulfonamida



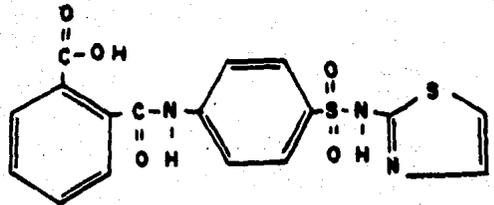
Sulfazamet

4amino-N(3metil-1fenil-1Hpirazol5il)bencensulfonamida



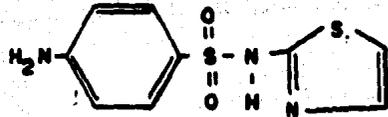
Ftalilsulfatiazol

acido2(((4((tiazolilamino)sulfonil)fenil)amino)carbonil)benzóico.



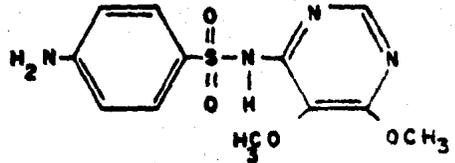
Sulfatiazol

4amino-N2tiazolilbencensulfonamida.

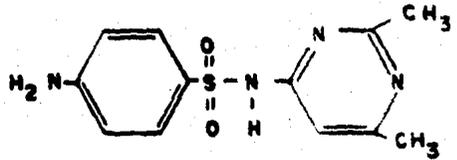


Sulfadoxina

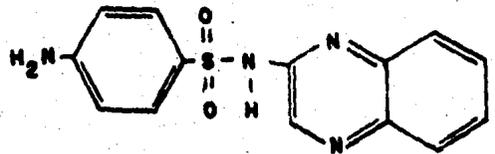
4-amino-N(5,6-dimetoksi-4-pirimidinil)bencensulfonamida

**Sulfisomidina**

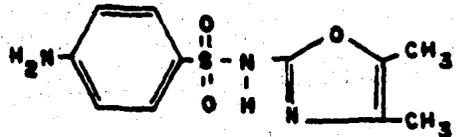
4-amino-N(2,6-dimetil4pirimidinil)bencensulfonamida

**Sulfaquinoxalina**

4-amino-N-2-quinoxalinilbencensulfonamida

**Sulfadimetiloxazol**

4-amino-N(4,5-dimetil-2-oxazolil)bencensulfonamida



Objetivos específicos:

Estudiar y sistematizar los aspectos espectroscópicos de las sulfonamidas por medio de los siguientes parámetros:

1. Determinar la longitud de onda máxima y el coeficiente de absorptividad molar para cada sulfamida en una disolución de hidróxido de sodio 0.1N.

2. Identificar las bandas de absorción de los grupos funcionales presentes en el compuesto a estudiar por medio de su frecuencia ($\bar{\nu}$), de su intensidad y de la forma de la banda en la espectroscopía de infrarrojo

3. Identificar los desplazamientos químicos, multiplicidad e integración de cada señal protónica en cada sulfonamida sujeta a estudio por medio de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

4. Analizar los patrones de fragmentación de cada sulfonamida estudiada.

Una vez obtenidos los patrones espectroscópicos antes mencionados se podrá llegar a la identificación de cada una de las sulfonamidas tanto en materias primas nacionales como de importación o servir para fines cuantitativos en la industria farmacéutica o en aplicaciones farmacológicas.

MATERIAL Y METODOS**Material****MATERIAL DE VIDRIO**

El necesario de uso común en el laboratorio

APARATOS Y DISOLVENTES

- Agua destilada
- Bromuro de potasio grado espectro
- Cloroformo R.A.
- Dimetilsulfóxido deuterado
- Etanol R.A.
- Hidróxido de sodio R.A.
- Metanol R.A.
- Sílica gel G F₂₅₄
- Tetrametilsilano

APARATOS

- Balanza Analítica, Mettler
- Aparato para punto de fusión, Fisher Johns
- Espectrómetro UV-VIS
Varian - Techtron
Modelo 635
- Espectrofotómetro de infrarrojo
Perkin Elmer
Modelo B -599
- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear
Varian EM 390

- Espectrómetro de masas
Du Pont
Modelo 21 - 490 - B
- Espectrómetro de masas
Hitachi RMU - 7H

PARTE EXPERIMENTAL

Determinación de la pureza de las sulfonamidas por medio de cromatografía en capa fina.

1. Pesar aproximadamente 10 mg de muestra en un tubo de ensayo de 10 ml.
2. Disolver la muestra aproximadamente con 3 ml de etanol R.A.
3. Con la ayuda de un capilar colocar la muestra a un centímetro del extremo inferior de la placa de 10 x 20 preparada con sílica gel F₂₅₄, haciendo una sóla aplicación.
4. Introducir la placa en una cámara de elución que contenga como sistema eluyente de cloroformo-metanol (10:1).
5. Dejar que el frente del disolvente eluya hasta cerca de dos centímetros del extremo superior de la placa.
6. Sacar la placa de la cámara de elución, dejando evaporar la mezcla de disolventes.
7. Visualizar la cromatoplaça con la ayuda de una lámpara de ultravioleta.
Observar si existe la presencia de impurezas.

Con las sulfonamidas puras proceder a la preparación de las muestras para la obtención de los diferentes espectros.

Preparación de la muestra para la
obtención del espectro de ultravioleta.

1. Pesar cuidadosamente 10^{-5} M de muestra en un matraz volumétrico de 100 ml.
2. Disolver la muestra con 50 ml de disolución de hidróxido de sodio 0.1 N y aforar. (sol. A)
3. A partir de la solución A realizar las diluciones necesarias para la obtención de valores de absorbancia entre 0.2 y 0.3.
4. De la disolución A realizar un barrido de 400 a 200 nm empleando como blanco, la disolución de NaOH 0.1N.
5. Determinar la(s) longitud(es) de onda máximas del barrido anterior.
6. Determinar las absorbancias a cada una de las longitudes de onda determinadas, en cada una de las diluciones realizadas.
7. Realizar lo mismo para cada una de las sulfonamidas
3. Se procederá a racionalizar los datos para la obtención del coeficiente de absortividad molar.

**Preparación de la muestra para la obtención
del espectro de infrarrojo.**

1. Pesar cuidadosamente 2 mg de muestra en un mortero de ágata.
2. Agregar 100 mg de bromuro de potasio grado espectroscópico.
3. Homogenizar la muestra con el bromuro de potasio molliendo la muestra.
4. Realizar la pastilla empleando discos especiales y sometiénolas a presión con una prensa hidráulica.
5. Con la ayuda de una pinza colocar la pastilla en el portamuestra (la pastilla debe ser transparente)
6. Colocar el portamuestra en el espectrofotómetro de infrarrojo.
7. Realizar el barrido de la muestra bajo las condiciones siguientes :
 - tiempo de barrido : 12 min
 - Slit : Normal
 - Referencia : Aire
8. Realizar lo anterior con cada sulfonamida

Preparación de la muestra para la obtención del espectro de resonancia magnética nuclear

1. Pesar cuidadosamente 30 mg de muestra dentro de un tubo de ensayo

2. Disolver la muestra con 2 ml de dimetilsulfóxido deuterado el cual contiene tetrametilsilano, como referencia interna.

3. Filtrar la muestra pasándola por un embudo con algodón, recibiendo el filtrado en un tubo para resonancia magnética nuclear.

Proceder a realizar el barrido de la muestra bajo las condiciones siguientes

- Amplitud del espectro : 3000
- Filtro : 0.1 sec
- Radiofrecuencia : 0.05 mG
- Amplitud del barrido : 10 ppm
- Núcleo : H
- Referencia a cero : TMS
- Disolvente : DMSO

4. Realizar intercambio con agua deuterada.

5. Realizar lo anterior para cada una de las sulfonamidas.

Preparación de la muestra para la obtención
del espectro de masas

1. Determinar el punto de fusión de cada una de las sulfonamidas en el aparato Fisher Johns.
2. Pesar cuidadosamente 30 mg de muestra, colocándola en el portamuestra del aparato.
3. Realizar el barrido de la muestra bajo las condiciones siguientes:
 - Inducción directa
 - Temperatura de la cámara: variable según el punto de fusión de la sulfonamida.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis de los espectros de ultravioleta de las sulfonamidas en estudio

En la tabla III se encuentran descritos los valores de las longitudes de onda, el coeficiente de absortividad molar de cada sulfonamida, se registran los valores experimentales así como los descritos en la literatura.

Los valores de las longitudes de onda máxima como los valores del coeficiente de absortividad molar se obtuvieron con una disolución de hidróxido de sodio 0.1N y los valores encontrados en la literatura se obtuvieron en diversos disolventes. Por lo que los valores obtenidos experimentalmente de $\lambda_{\text{máx}}$ y de ϵ no coinciden en algunos casos con los valores de la literatura.

Se ha encontrado descrito en la literatura (5) que el benceno muestra una banda de absorción a 200 nm y otra banda débil a 260 nm, ambas bandas asociadas con el sistema de electrones π (π^-); las que se desplazan de su posición por la presencia de sustituyentes atrayentes de electrones o donadores de electrones. Cuando el anillo bencénico presenta ambos tipos de sustituyentes en posición "para" se produce un desplazamiento batocrómico (5). En el caso de las sulfonamidas que cuenta con ambos sustituyentes, uno donador (el grupo amino) y otro atrayente (sulfonilo) y además en posición "para", provocan que las bandas que aparecían a 200 y 260 nm se desplacen hacia longitudes de onda mayores a 217

Tabla III. Valores obtenidos de los espectros de ultravioleta

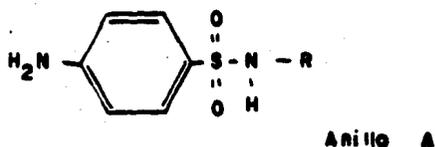
de los sulfonamidas

valores descritos
en la literatura

	λ_1	ϵ_1	λ_2	ϵ_2	λ_3	ϵ_3	λ_4	ϵ_4	
Sulfamerazina			278.2	12009.4	258.6	21096.0	216.6	8519.15	255 (NaCl) 6343.2
Sulfametozina					256.6	21159.6			258 (18621)
Sulfisamidina					261.2	16917.9			262 (NaOH 0.1N)
Sulfadoxina			272.5 270.8	22480.4 22579.9	266.6	22092.1			267 (MeOH - HCl 0.1N) 1706.8
Sulfafiazol			272.6	14933.7	256.0	17292.1	210.2		258 (H ₂ O) 11540.46 257 (NaOH) 16127.2
Folicisulfafiazol			272.6	20560.4	256.6	21993.2	217.0	14934.0	259 (19800), 260 (EtOH) 20050.4
Sulfametoxazol			272.6		256.9	14620.6	217.0		253 (NaOH 0.25N) 257 (NaOH 0.1) 17326.4
Sulfadimetioxazol			272.7	9670.7	250.4	18105.8	217.0	9459.1	250 (HCl 0.1) (2138.8)
Sulfazamet			272.6	118623	250.0	22309.3	217.0	13982.2	
Sulfabenzamida					256.3	17782.5			
Sulfagvinexalina	350	57227.4	272.5	144393	252.2	25247.2	216.0		362, 255 360, 252

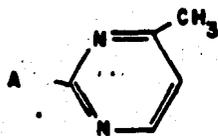
y 272 nm respectivamente.

Las sulfonamidas estudiadas presentan dos bandas en común una a 217 nm y otra a 272 nm generadas por el sistema π (π) del anillo A, el 4aminobencensulfonamida.

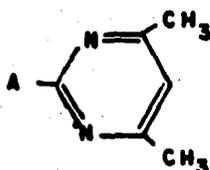


1. Sulfamerazina. Esta sulfonamida presenta tres bandas de absorción con longitudes de onda de 276.2, 255.6 y 216.6 nm. La banda presente a 255.6 nm es la que genera un mayor coeficiente de absortividad molar (21 096.033).

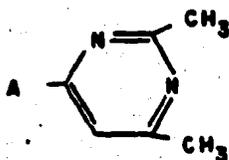
Las bandas que aparecen a 276.2 y 216.6 nm son generadas por el anillo A. El anillo 4metil-2-pirimidinilo es responsable de la banda a 255.6 nm generada por la transición $n \rightarrow \pi^*$. En la literatura (11) se encontró descritos para éste compuesto una $\lambda_{\text{máx}}$ a 255 nm con un ϵ de 6343.2 .



2. Sulfametazina. El espectro obtenido de ésta sulfonamida presenta dos bandas a 256.8 y 216.0 nm. Asignando la banda que se presenta a 256.8 nm al grupo 4,6-dimetil-2-pirimidinilo (ϵ de 21 159.54) banda generada por la transición de $n \rightarrow \pi^*$. La otra banda a 216 nm es debida a el anillo A. Se encontró descrito su λ máx a 258 nm con un ϵ de 18 621 a pH 6.8 (11).

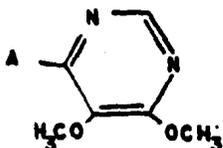


3. Sulfisomidina. Experimentalmente se encontró una banda a 261.2 nm generada por el sustituyente, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo con un ϵ de 16917.9 . En la literatura se encontró descrita una λ máx a 262.0 nm tanto en disolución de NaOH 0.1N como en H₂SO₄ 0.1N(11).



4. Sulfadoxina. Esta sulfonamida presenta cuatro bandas a 272.5, 270.8, 266.6 y 216.9 nm. A 266.6 se registra una

banda generada por el sustituyente 5,6-dimetoxi-4-pirimidinilo que sufre una transición de $\sigma \rightarrow \pi^*$. Las otras bandas son atribuibles al anillo A. Se encontró descrita (11) su $\lambda_{\text{máx}}$ a 267.0 nm con un coeficiente de absorptividad molar de 17 068 en metanol-HCl 0.1N.



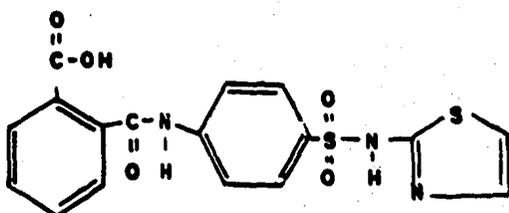
5. Sulfatiazol. Bajo las condiciones estudiadas ésta sulfanilamida presenta tres bandas a 272.6, 256.0 y 210.2 nm, las bandas a 272.6 y 210.2 nm son generadas por el anillo A. Se han reportado dos valores de $\lambda_{\text{máx}}$, para esta sulfonamida, una a 257 nm con un f de 13127.72 para la sal sódica, y el otro a 250 nm con un f de 11540 en agua (10, 11).



6. Ftalilsulfatiazol. Esta sulfonamida presenta las bandas características del anillo A. El grupo tiazol genera una

banda a 256.6 nm la cual presenta un ϵ de 21 995.2 ,mucho mayor comparado con el grupo tiazol del sulfatiazol,el cual es de 17 292.1.

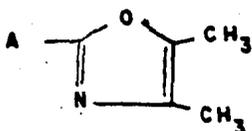
Existen dos λ máx descritas en la literatura (11,12) una a 259.0 y otra a 260 nm ambas con un ϵ de 19800 y 20 050 respectivamente.



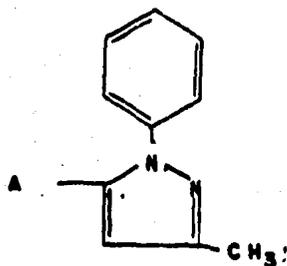
7. Sulfametoxazol. Esta sulfonamida genera dos bandas a 272.6 y 217.0 nm, características del anillo A. La transición de $n \rightarrow \pi^*$ del sistema 5-metil-3-isoxazolil genera una banda a 256.9 nm con un ϵ de 14 620.6 . En la literatura se encuentran descritas, una λ máx a 257.0 nm con un ϵ de 17 326.4 (11) y otra a 255.0 nm con un ϵ de 16 743.79 en NaOH 0.1N (10)



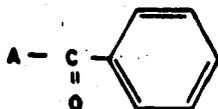
8. Sulfadimetioxazol. Experimentalmente se observan las bandas características del anillo A. El sustituyente heterocíclico, 4,5-dimetil-2-oxazol genera una banda a 250.4 nm con un coeficiente de absortividad molar de 18105.8, causado por la transición de $n \rightarrow \pi^*$. Se encontró descrita(7) una $\lambda_{\text{máx}}$ a 250.0 nm con un ϵ de 21 383.8 en HCl 0,1N.



9. Sulfazamet. De esta sulfonamida no se encontró descrito en la literatura ningún valor. Experimentalmente se encontraron las bandas características del anillo A. El anillo, 3-metil-1-fenilpirazolil genera una banda a 250.0 nm con un ϵ de 22 309.3 .

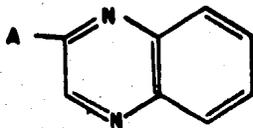


10. Sulfabenzamida. Presenta una banda a 256.3 nm la cual es generada por el sistema benzamida.



11. Sulfaquinoxalina. Esta sulfonamida presenta una banda ancha a 350.0 nm con un coeficiente de absortividad molar de 57 227.424, el cual es generado por la condensación del anillo de la piracina con un anillo aromático(5). El anillo de la piracina produce una banda a 252.2 nm causada por la transición de $n \rightarrow \pi^*$; además de presentar las bandas características del anillo A.

Se han registrado λ máx a 252.0 y 260.0 nm con un ϵ de 33 336.63 y 8 259.07 respectivamente; también se ha descrito(12) una λ máx a 262.0 nm con un ϵ de 8 511 y otra a 255.0 nm con un ϵ de 33 103.0 a pH 6.6 (11,12).

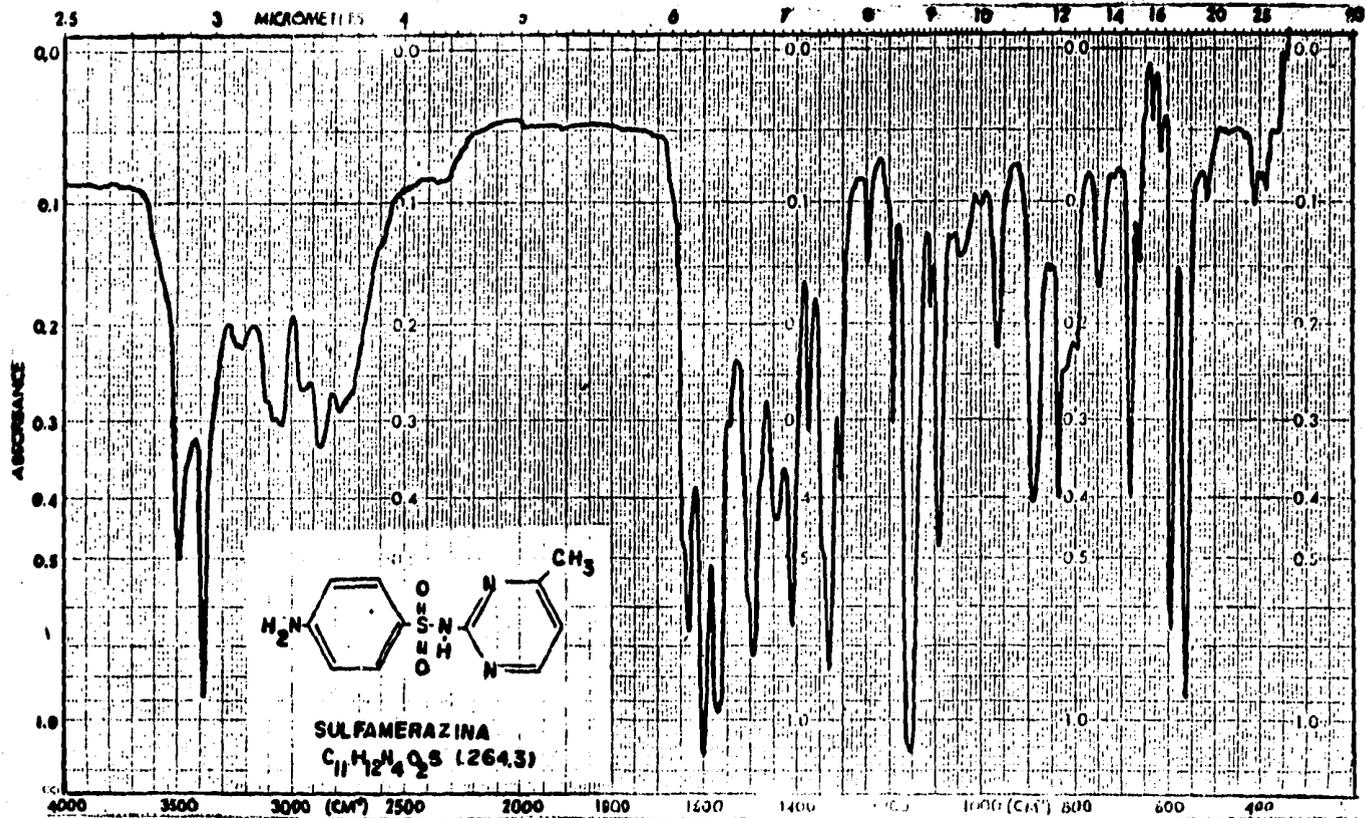


Resultados de la espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo de cada sulfonamida se ane-
xan a continuación.

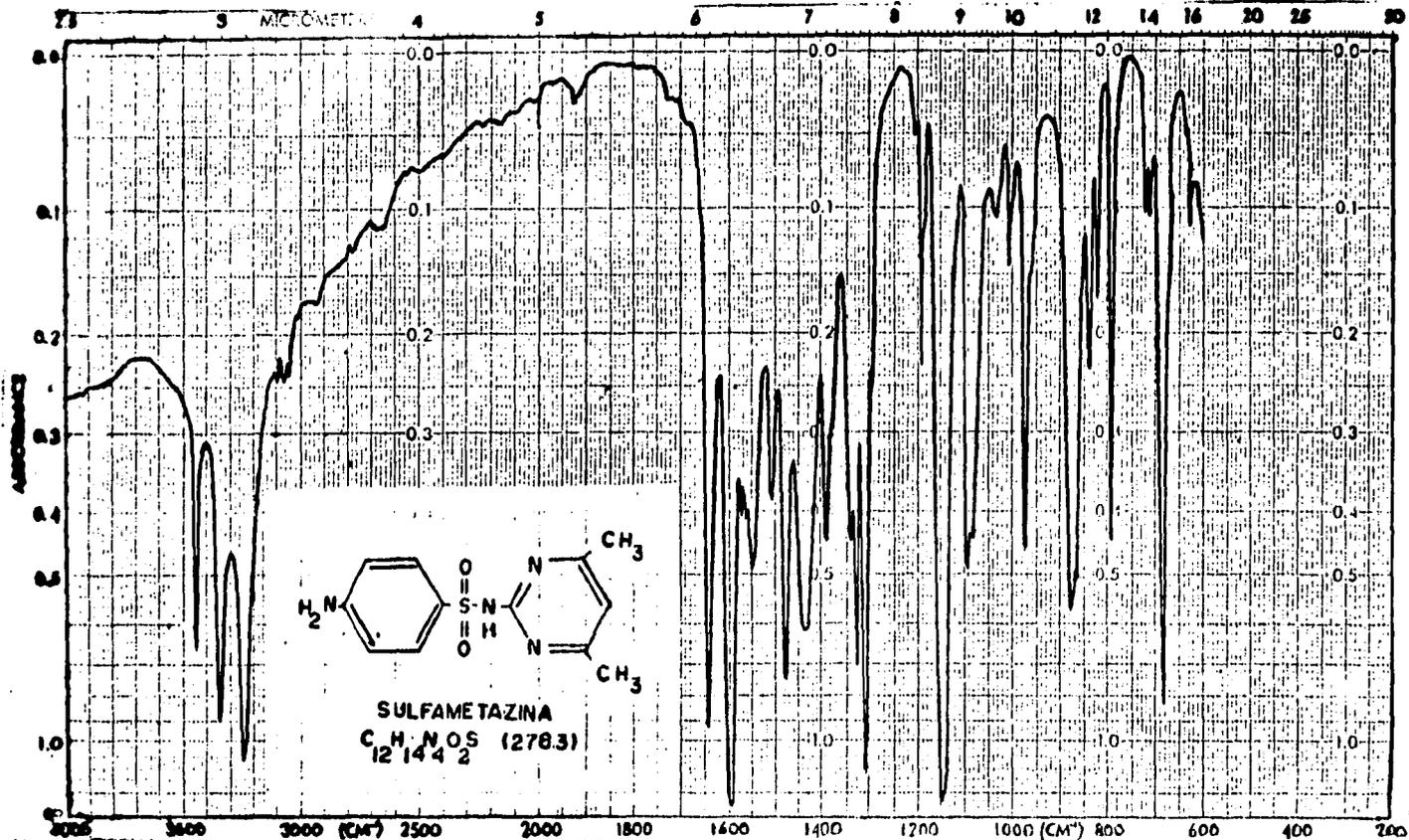
En cada una se encuentran las condiciones bajo las
cuales se obtuvieron.

En la tabla IV se encuentran los valores de frecuencia
de algunos grupos funcionales presentes en cada sulfona -
mida



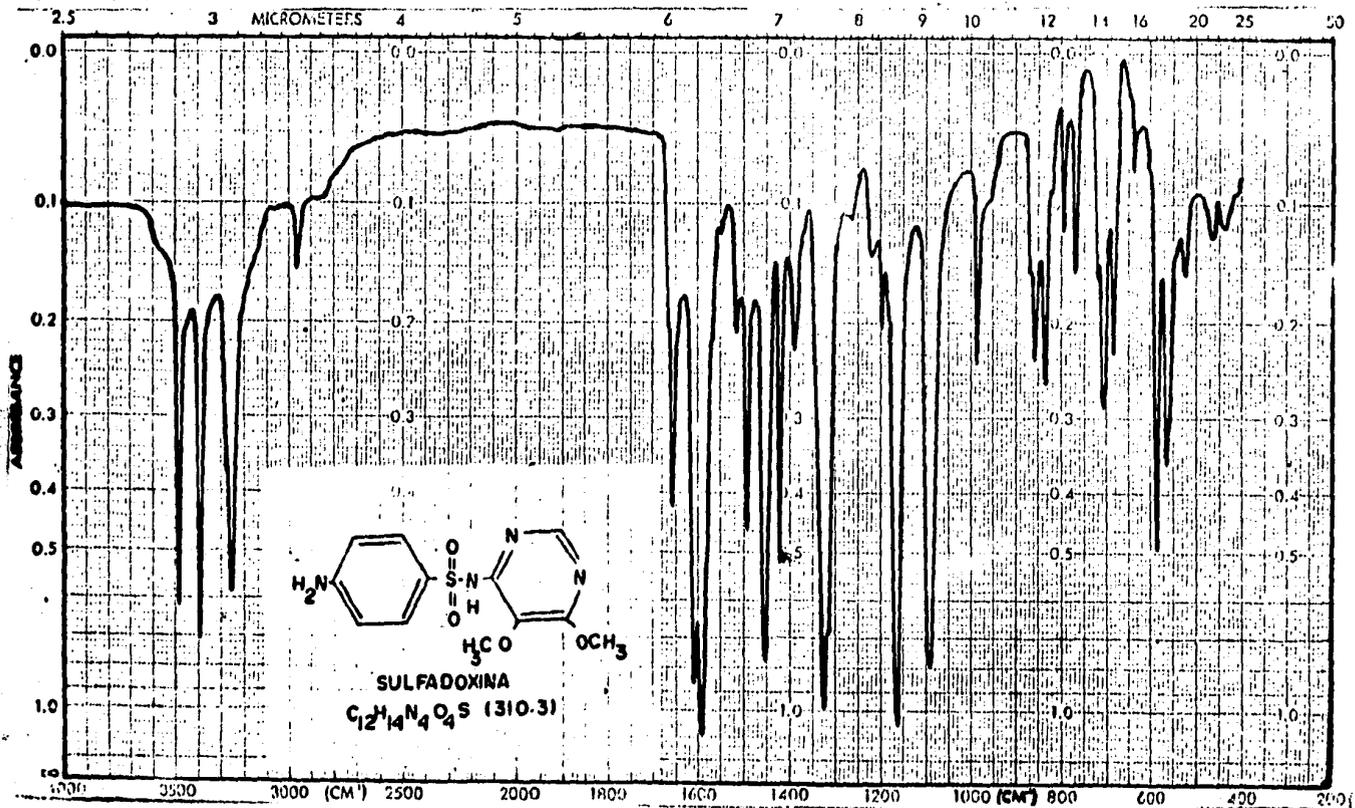
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR - 1



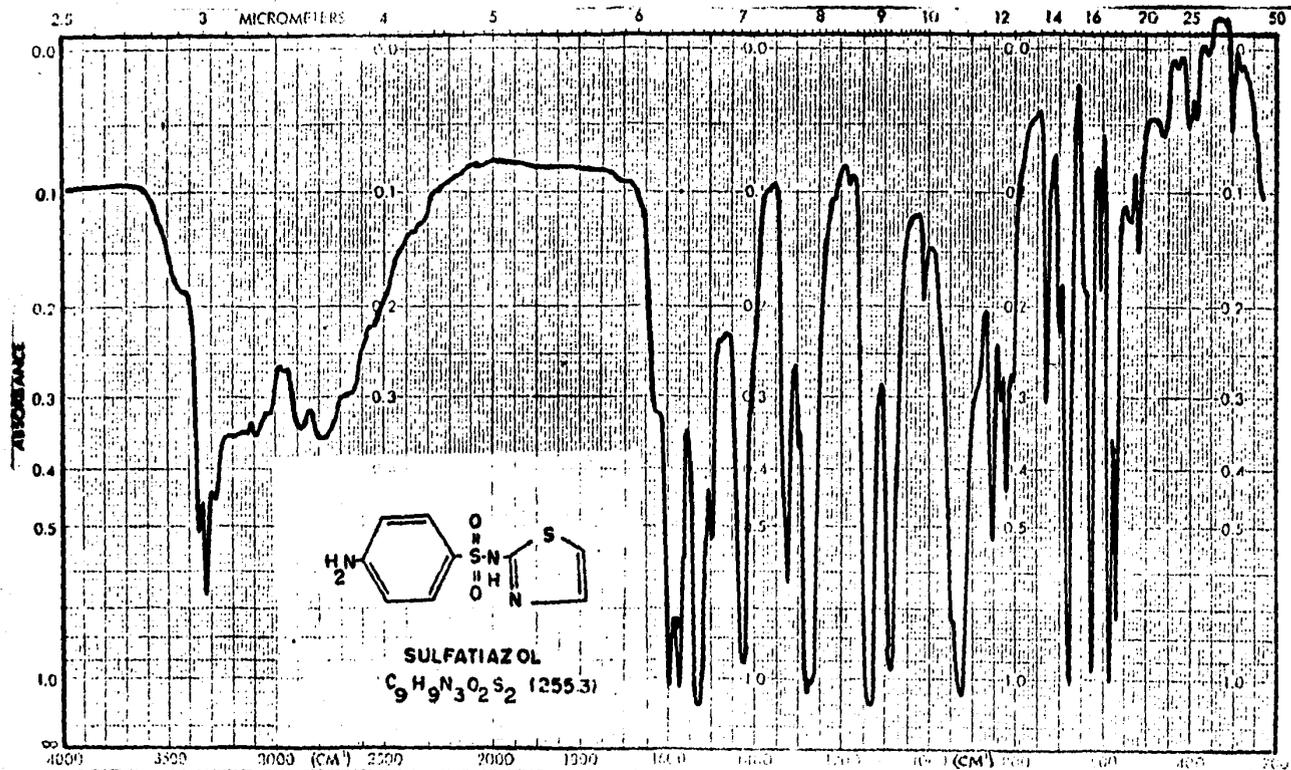
PASTILLA DE Y Br
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR - 2



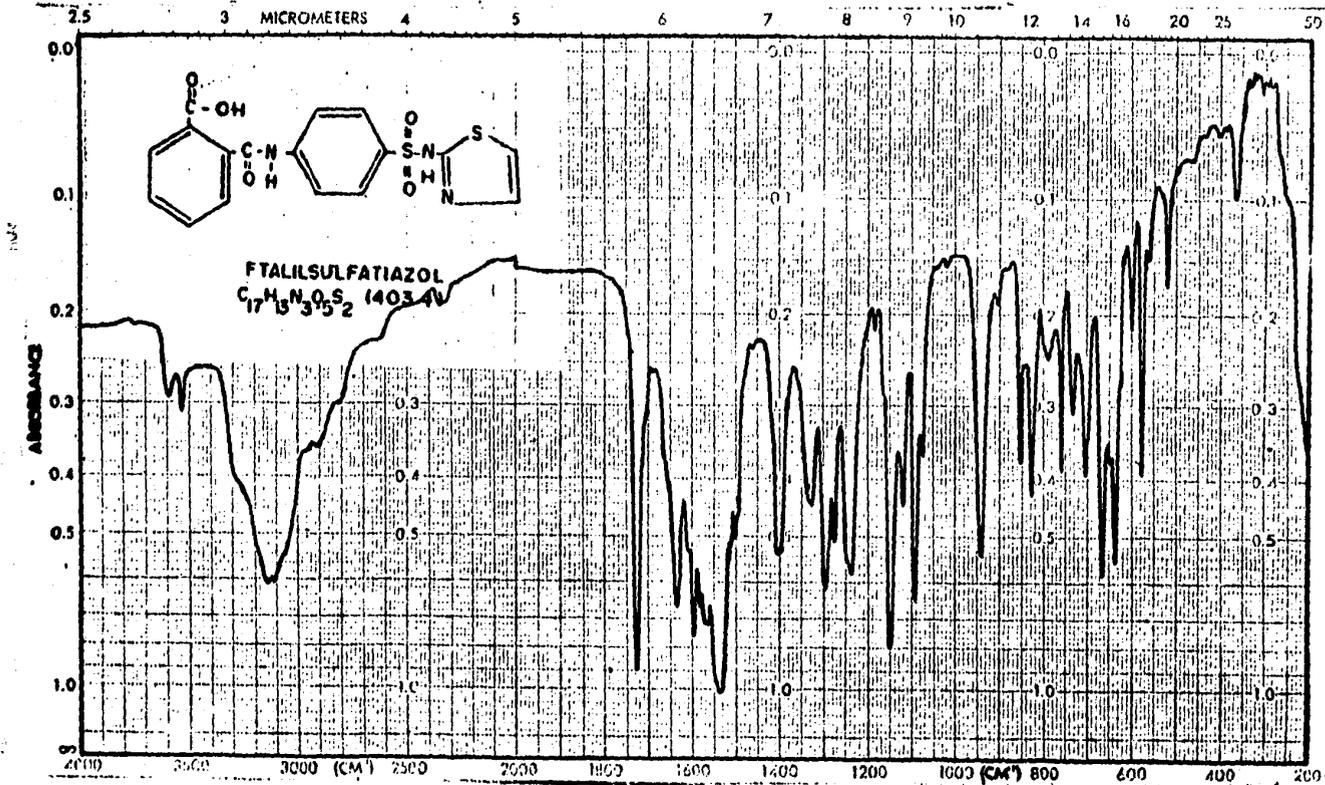
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR-4



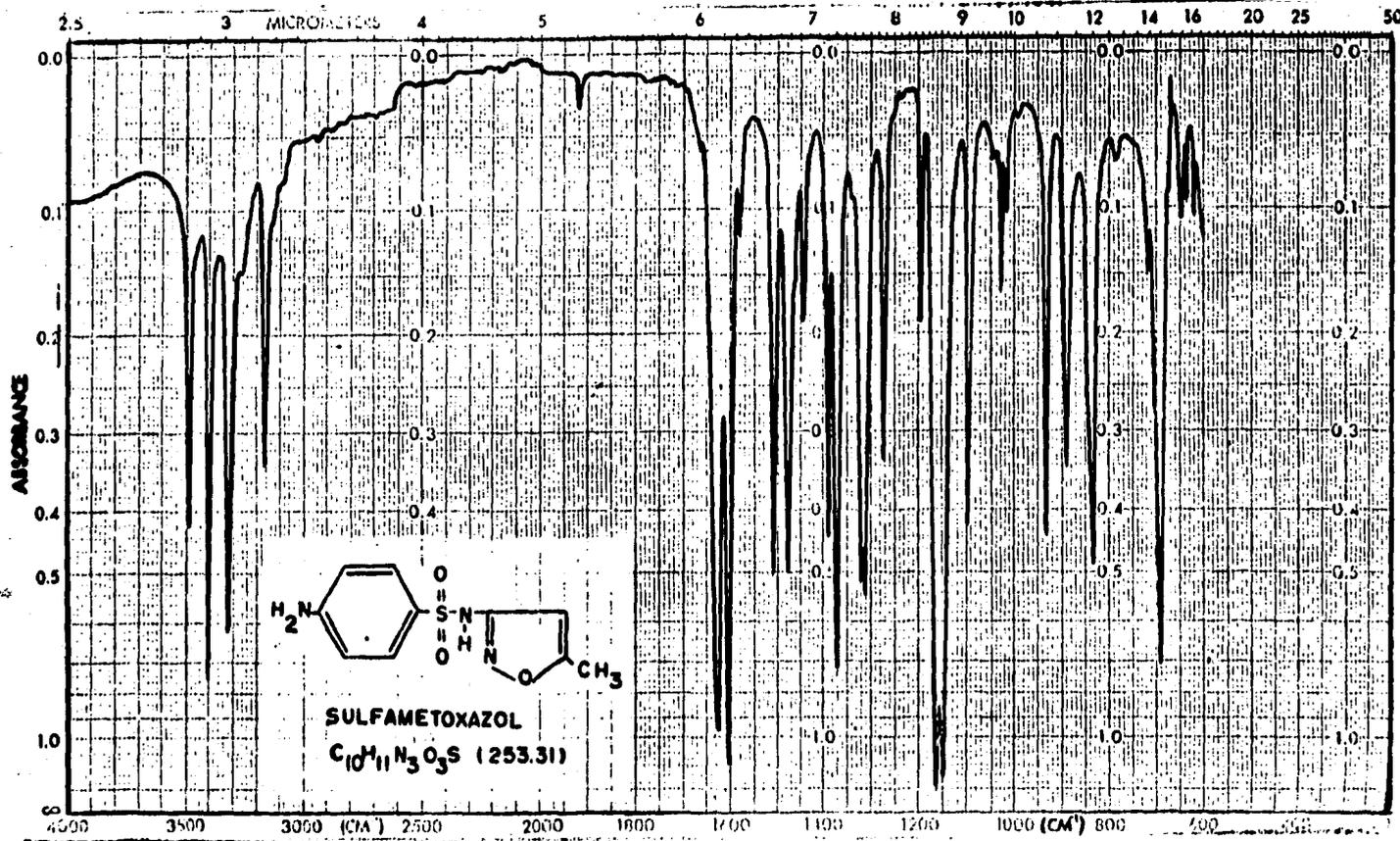
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR-5



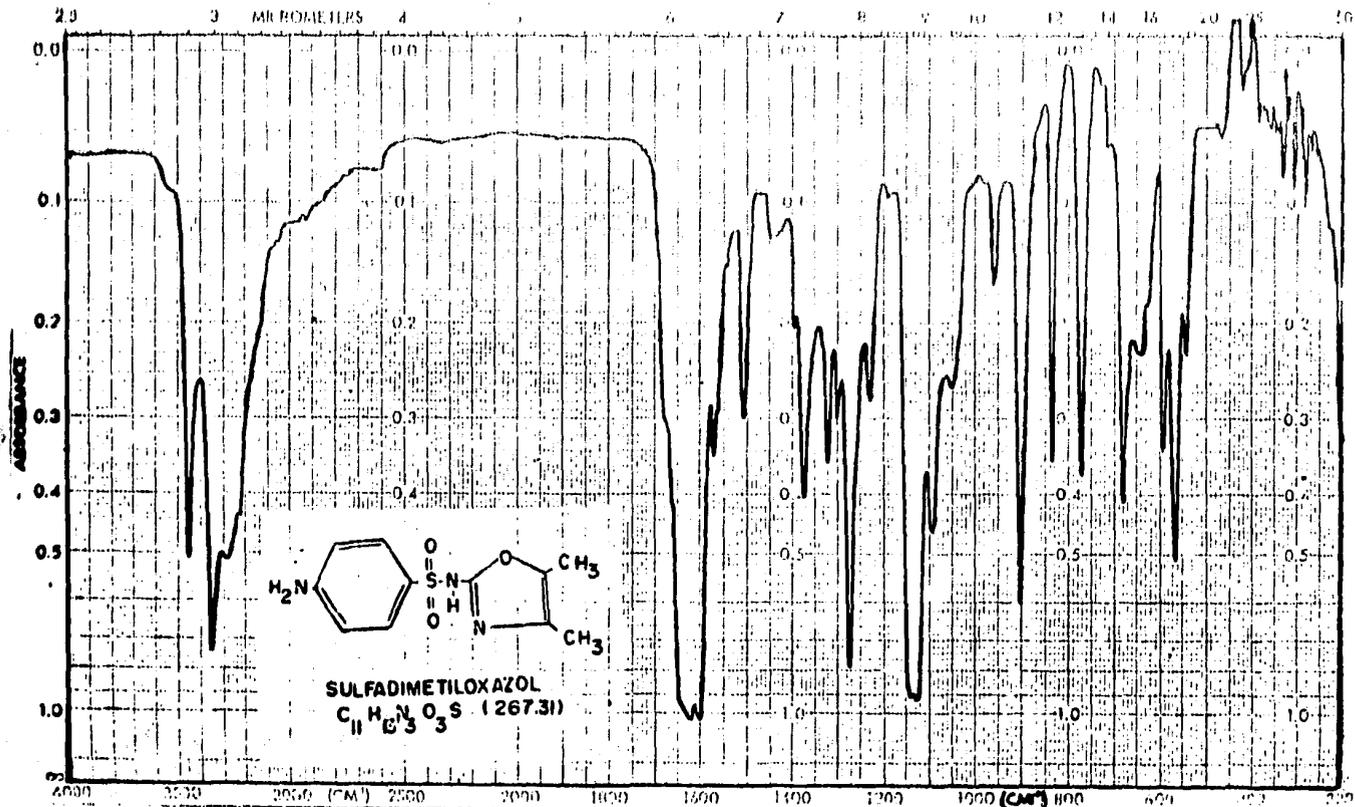
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR - 6



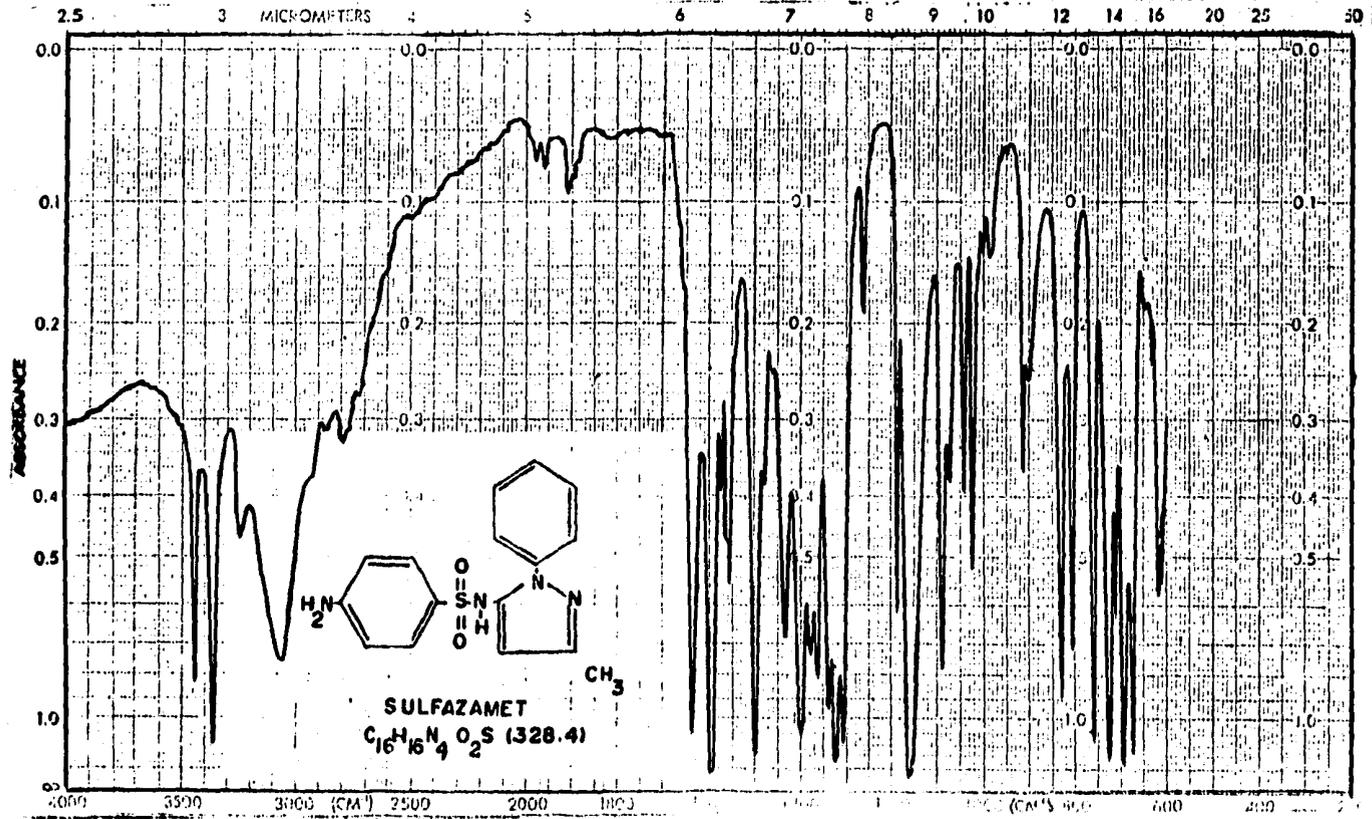
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR - 7



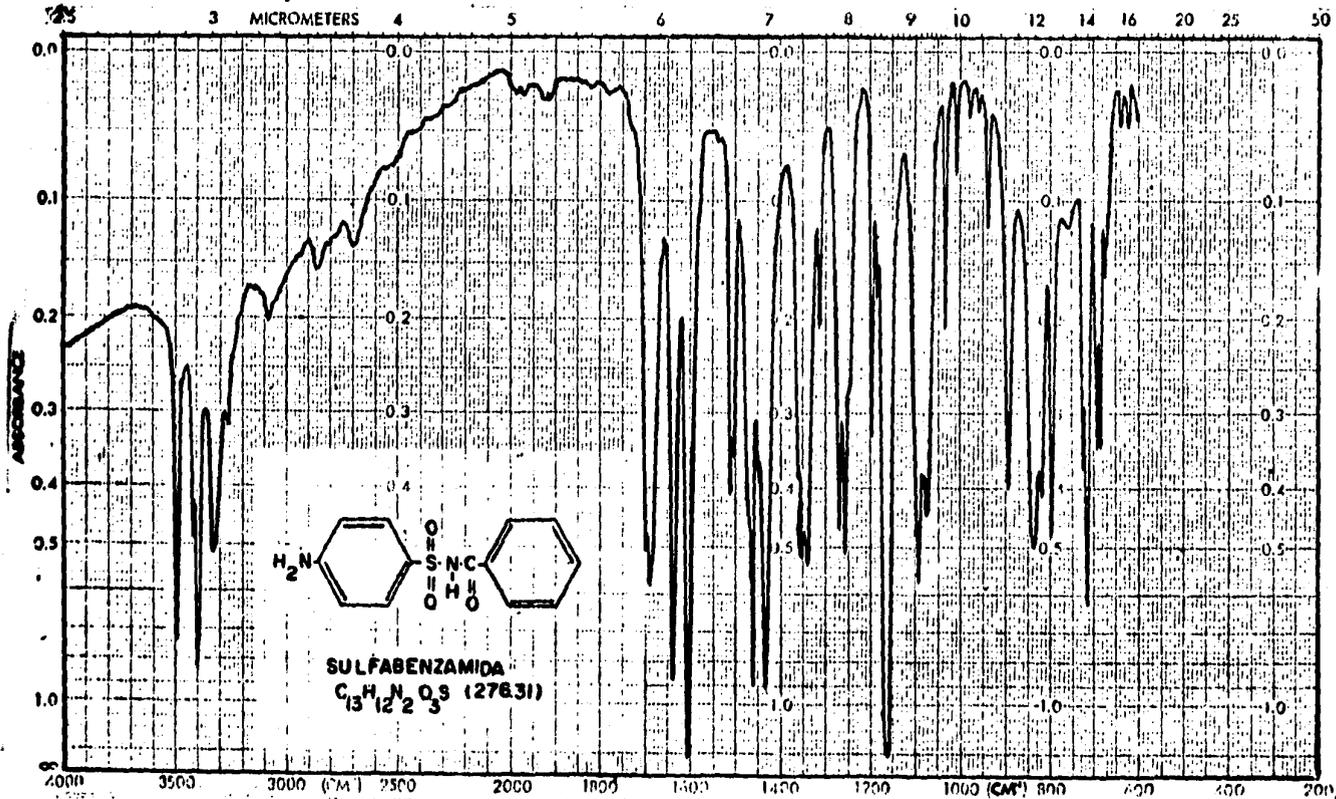
PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR-6



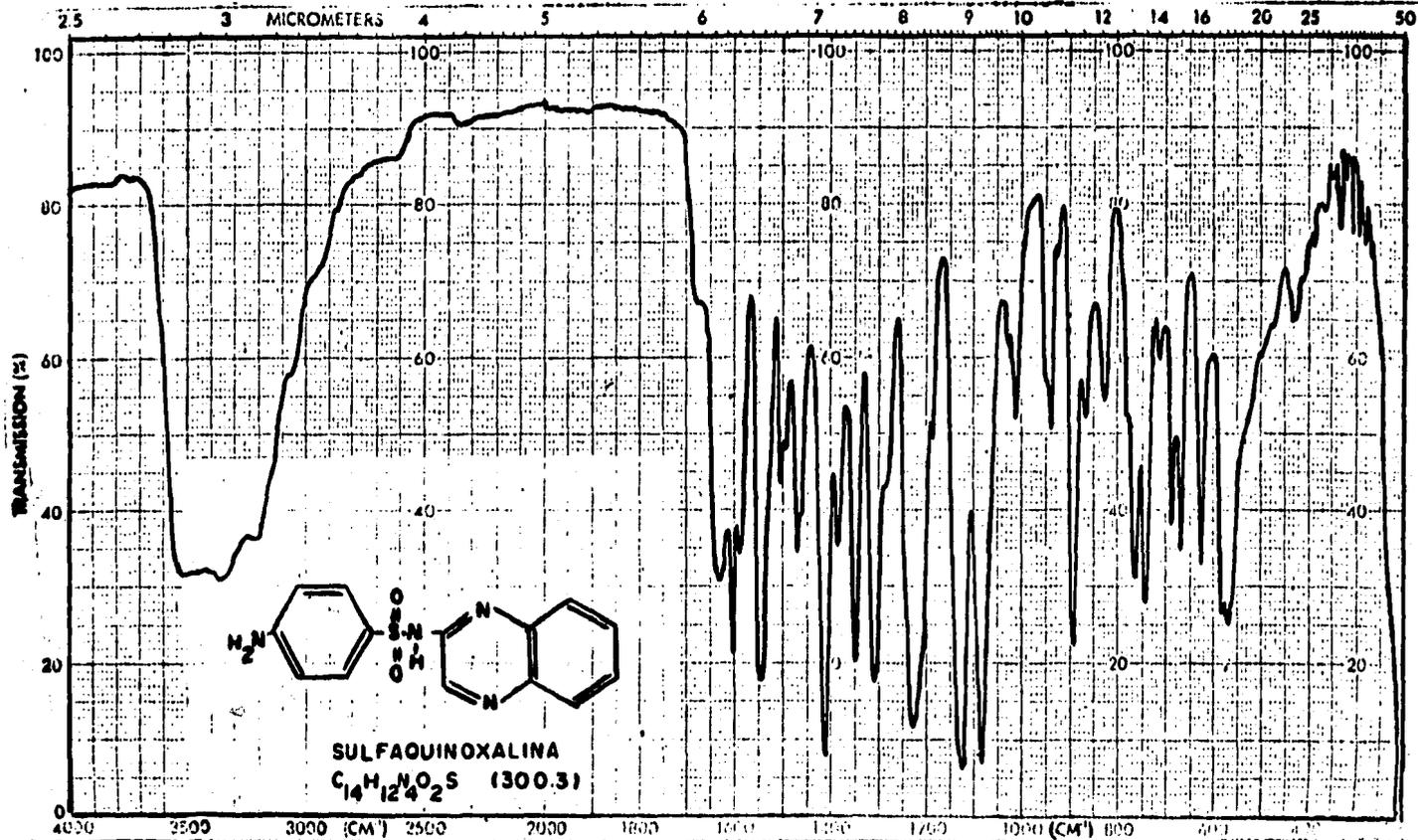
PASTILLA DE KBr
TIEMPO 12 min
SLIT N
REFERENCIA AIRE

IR - 9



PASTILLA DE KBr
 TIEMPO 12 min
 SLIT N
 REFERENCIA AIRE

IR - 10



PASTILLA DE KBr
TIEMPO 12 min
SLIT N
REFERENCIA AIRE

IR - II

TABLA IV FRECUENCIA DE ABSORCION EN EL
 INFRARROJO DE LAS SULFONAMIDAS.

	ν N-H	ν NH	δ N-H	ν C=C	ν S=O	ν C-N	S-N	δ C-H	ANILLO HETEROCICLO
SULFAMETAZINA	3450 3350	3240	1640	1600 1480	1330 1150	1305 1190	880	840	1550 1640
SULFAMERZINA	3490 3390	3220	1630	1600 1495	1330 1155	1305 1190	890	835	1570 1635
SULFISOMIDINA	3480 3380		1650	1600 1470	1370 1130	1310 1200	880	840	1410 1630
SULFADOXINA	3480 3400	3250	1660	1590 1480	1325 1160	1310 1200	860	835	1420 1610
SULFATIAZOL	3380 3320	3280		1600 1500	1320 1140	1280	925	850	1575 1530
FENILSULFATIAZOL	3600	3540		1600 1500	1330 1150	1300 1240	940	850	1560 1550
SULFAMETOXAZOL	3490 3400	3320	1630	1605 1510	1320 1150	1310	890	835	1480
SULFADMETROKAZOL	3450 3350	3280	1625	1600 1505	1370 1125	1320 1230	890	835	1570
SULFAZANET	3450 3350	3250	1640	1595 1500	1345 1160	1325 1180	900	835	1560
SULQUINOXALINA			1630	1600 1500	1340 1120	1310 1230	890	835	
SULFABENZAMIDA	3500 3330		1640	1610 1510	1340 1160	1330 1260	890	835	

**Análisis de los espectros del infrarrojo
de las sulfonamidas estudiadas.**

Presenta tres bandas fuertes y finas entre 3450 - 3490, 3350 - 3400 y 3220 - 3250 cm^{-1} asignándolas a las vibraciones de alargamiento de los grupos amino primario ($\text{C}-\text{N}-\text{H}_2$) y secundario ($\text{C}-\text{NH}-\text{S}$) respectivamente. Siendo responsable el grupo amino ($\text{C}-\text{N}-\text{H}_2$) de las bandas a 3450 - 3490 y 3350 - 3400 cm^{-1} que son causadas por las vibraciones de alargamiento asimétrica y simétrica de éste grupo, la banda a 3220 - 3250 cm^{-1} es asignada al grupo amino ($\text{C}-\text{NH}-\text{S}$) de la sulfonamida (27).

Una banda intensa y fina a 1630 - 1660 cm^{-1} es asignada a las vibraciones de flexión del grupo amino ($\text{N}-\text{H}$). Estas asignaciones se hacen en base a los estudios realizados por K. Ito y K. Sekiguchi (23) (27).

Se presentan dos bandas finas y fuertes a 1600 - 1480 cm^{-1} que son asignadas al sistema aromático ($\text{C}=\text{C}$) del anillo A (27). La banda a 840 cm^{-1} fina y con baja intensidad es generada por la vibración de flexión de los protones aromáticos ($=\text{C}-\text{H}$).

A 1330 cm^{-1} se presenta una banda intensa y fina y otra fuerte y ancha a 1150 cm^{-1} siendo asignables al grupo sulfonilo ($\text{S}_{\text{O}_2}^{\text{O}}$). La primera es producida por la vibración de alargamiento asimétrica y la segunda por una vibración simétrica. Estudios realizados por Baxter (26) en sulfonas, tiosulfonatos y sulfonamidas junto con los

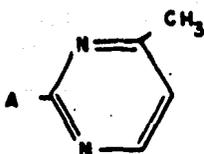
realizados por T. Uno y T. Machida apoyan éstas asignaciones. (24).

En la región de huellas dactilares se presenta una banda fina, generada por el grupo S - N debido a la vibración de alargamiento. Esta asignación fue muy discutida, debido a que algunos autores (26) le asignaban la posición entre 1070 - 1100 cm^{-1} . Los estudios realizados por Y. Tanaka (25) en derivados del naftalensulfónico y otros compuestos permiten concluir que efectivamente la banda generada alrededor de 900 cm^{-1} por éstos compuestos es producida por el enlace S-N.

1. Sulfamerazina. Corresponde al espectro IR-1.

Presenta una serie de bandas de intensidad variable. La banda de la amina (-NH-) se presenta con una baja intensidad y ancha. Una banda ancha y de baja intensidad a 3040 cm^{-1} es asignada a los protones olefínicos (=C-H) presentes en el anillo "A" y en el anillo heterocíclico. A 2950 y 2870 cm^{-1} se presentan dos bandas anchas y débiles generadas por los protones alifáticos (C - H) del grupo metilo, además de generar una vibración de flexión a 1445 cm^{-1} .

En la región de los aromáticos se presenta una señal a 1635 cm^{-1} intensa y fina que se traslapa con la banda de la vibración de flexión del grupo amino y otra señal a 1570 cm^{-1} ancha y de mediana intensidad asignables al anillo 2-pirimidinilo. Una sustitución en la posición 4 de este anillo genera una banda medianamente intensa y fina a 310 cm^{-1} .

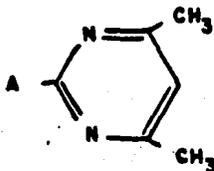


2. Sulfametazina. Corresponde al espectro IR-2.

Las dos bandas a 1640 y 1550 cm^{-1} asignadas al grupo pirimidinilo ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$) se presentan finas e intensas. La primera banda se traslapa con la vibración de flexión del grupo amino ($-\text{N}-\text{H}$).

Una serie de pequeñas señales arriba de 3000 cm^{-1} son asignadas a los protones olefínicos ($=\text{C}-\text{H}$) presentes.

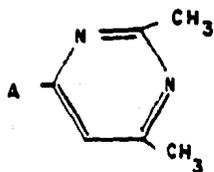
En la región de los protones alifáticos se presenta una banda a 2930 cm^{-1} generada por la vibración de alargamiento de los grupos metilo ($\text{C}-\text{H}$) y su vibración de flexión se presenta como una banda de mediana intensidad y ancha a 1435 cm^{-1} .



3. Sulfisomidina. Presenta el espectro IR-3.

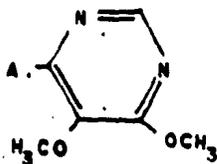
En esta sulfonamida no se presenta la banda debida a la vibración de alargamiento del grupo amino secundario (-NH-)

Se presentan como bandas anchas entre $3020 - 3070 \text{ cm}^{-1}$ los protones olefínicos ($=C - H$) y los protones alifáticos ($C - H$) se presentan abajo de 3000 cm^{-1} . Las bandas a 1630 y 1410 cm^{-1} son generadas por el anillo 4-pirimidinilo ($C = N, C = C$).



4. Sulfadoxina. Espectro IR-4.

Presenta las bandas características de las sulfas. Además presenta dos bandas finas y fuertes a 1610 y 1420 cm^{-1} generados por los dobles enlaces ($C = N, C = C$) del anillo 4-pirimidinilo. Otra banda fina y de intensidad baja a 795 cm^{-1} generada por los protones ($=C - H$), del anillo pirimidinilo.



Además se registran las bandas de vibración de alargamiento y de flexión del grupo metoxilo (C - H) a 2970 y 1470 cm^{-1} .

5. Sulfatiazol. Corresponde al espectro IR-5.

Esta sulfonamida presenta las bandas características de las sulfas. Las bandas de los grupos aminos no presentan la misma intensidad que en los espectros de las demás sulfas.

El grupo tiazol genera bandas características a 1575 cm^{-1} y 1530 cm^{-1} debidas a los grupos (C = N , C = C), siendo estas fuertes y finas (28). Los protones olefínicos (=C-H) generan una banda débil y ancha a 3020 cm^{-1} y otra de las mismas características a 3080 cm^{-1} .

Aquí el grupo S - N genera una banda a 375 cm^{-1} causada por la vibración de alargamiento.



6. Ftalilsulfatiazol. Corresponde al espectro IR-6.

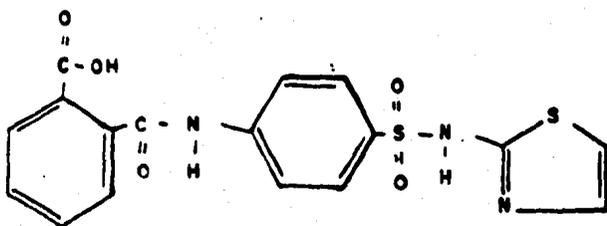
En este espectro la región de 4000 a 3000 cm^{-1} no presenta el mismo aspecto que se ha presentado normalmente en los espectros anteriores. Aquí se presentan dos bandas finas y pequeñas a 3600 y 3540 cm^{-1} , la primera generada por

la vibración de alargamiento del grupo amino (C - N - C) y la segunda generada por el grupo amino unido al grupo al sulfonilo (S - N - C) producidos por la vibración de alargamiento. Presentan un desplazamiento causado por la presencia del grupo carbonilo.

Una banda ancha y de intensidad media entre 3310 - 3150 cm^{-1} muy característica de la vibración de alargamiento del grupo carboxilo (C - OH). El grupo carbonilo genera una banda fina y fuerte a 1720 cm^{-1} , debido a la vibración de alargamiento de éste grupo (C = O).

Una serie de bandas entre 1630 y 1500 cm^{-1} con una intensidad variada son asignables a los sistemas aromáticos y al grupo tiazólico (C=N, C=C).

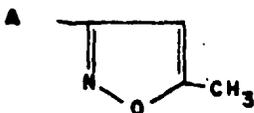
El grupo ftalilo por tener una sustitución orto genera una banda fina y débil a 760 cm^{-1}



7. Sulfametoxazol. Espectro IR-7.

Este espectro presenta las bandas características de las sulfas. Presenta además una banda de intensidad media y fina a 1480 cm^{-1} producida por la insaturación del anillo isoxazol.

A 3165 cm^{-1} se presenta una banda fina y de intensidad media generada por los protones olefínicos ($=\text{C}-\text{H}$), en cambio a 1445 cm^{-1} se presenta una banda débil y fina generada por los protones alifáticos ($-\text{C}-\text{H}$), producida la vibración de flexión del grupo metilo.

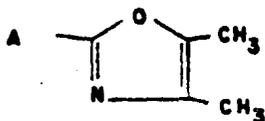


8. Sulfadimetiloxazol. Espectro IR-3.

El espectro presenta la banda a 3230 cm^{-1} , ancha y de intensidad media producida por el grupo amino secundario

Presenta las bandas características de las sulfas.

La banda débil y fina a 1570 cm^{-1} es asignada al grupo oxazol.

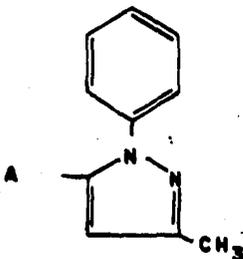


9. Sulfazamet. Espectro IR-9.

Entre 4000 y 3000 cm^{-1} se presenta una banda ancha y otras finas con intensidad media y fuerte, correspondiendo las bandas de 3450 y 3365 cm^{-1} a las vibraciones de alargamiento del grupo amino ($\text{N}_{\text{H}}^{\text{H}}$) siendo la asimétrica y simétrica respectivamente. A 3330 cm^{-1} se presenta una banda ancha y mediana generada por el grupo amino secundario. Aquí también se presenta una banda ancha y fuerte a 3060 cm^{-1} generada por la vibración de alargamiento de los protones aromáticos presentes ($=\text{C} - \text{H}$).

A 1560 cm^{-1} se presenta una banda mediana y fina generada por el grupo pirazolilo.

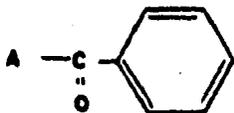
Además presentan las bandas características de las sulfas.



10. Sulfabenzamida. Espectro IR-10.

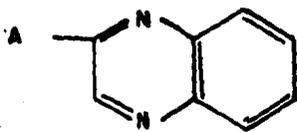
A 1690 cm^{-1} se presenta una banda fina y de intensidad media asignable al grupo carbonilo ($\text{C} = \text{O}$). Aquí no se presentan bandas en la región de los alifáticos. A 715 cm^{-1} se presenta una banda fina y de intensidad media asignable

a un anillo aromático con una menosustitución.



1. Sulfaquinoxalina. Espectro IR-11.

Aquí las vibraciones de alargamiento de los grupos amino no se presentan como bandas finas, sino que se presentan como una sólo banda ancha entre 3200 y 3510 cm^{-1} . El anillo heterociclo, genera dos bandas a 1570 y 1550 cm^{-1} , la primera de intensidad fuerte y fina y la segunda débil y fina. Además presenta las bandas características de las sulfas.

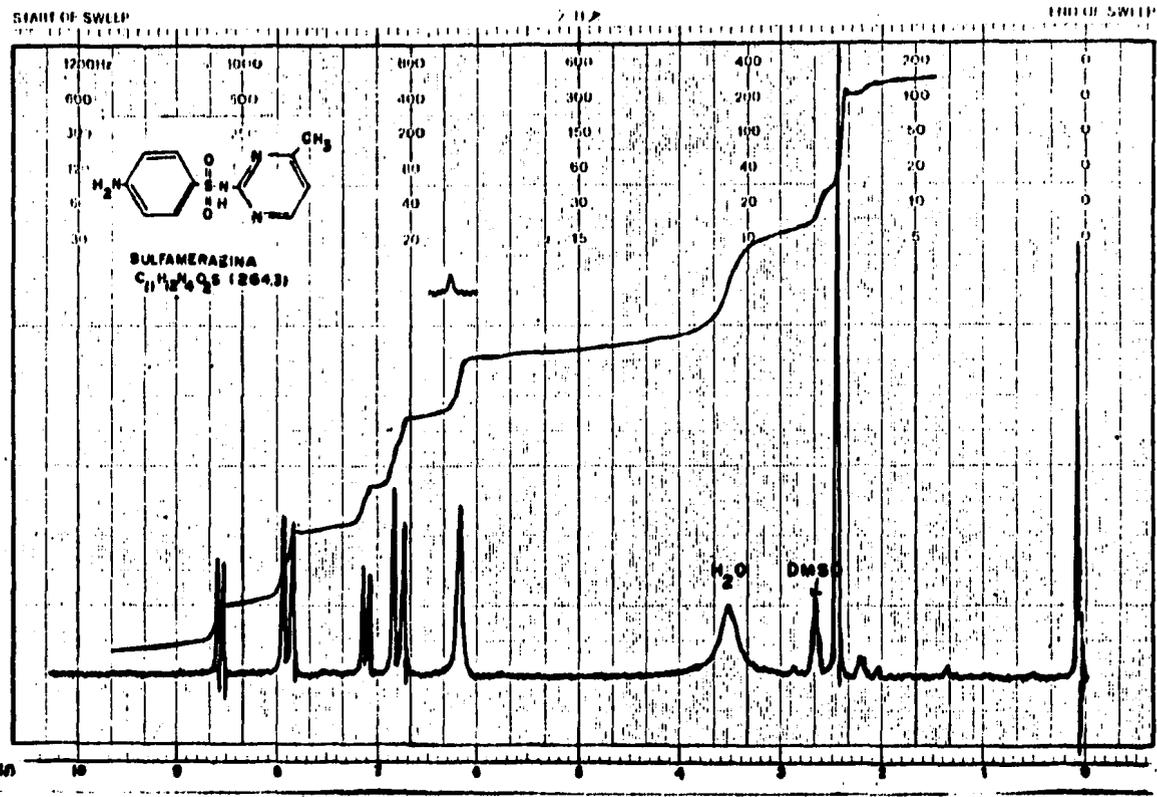


**Resultados de la espectroscopía de
resonancia magnética nuclear**

Los espectros obtenidos se anexan a continuación.

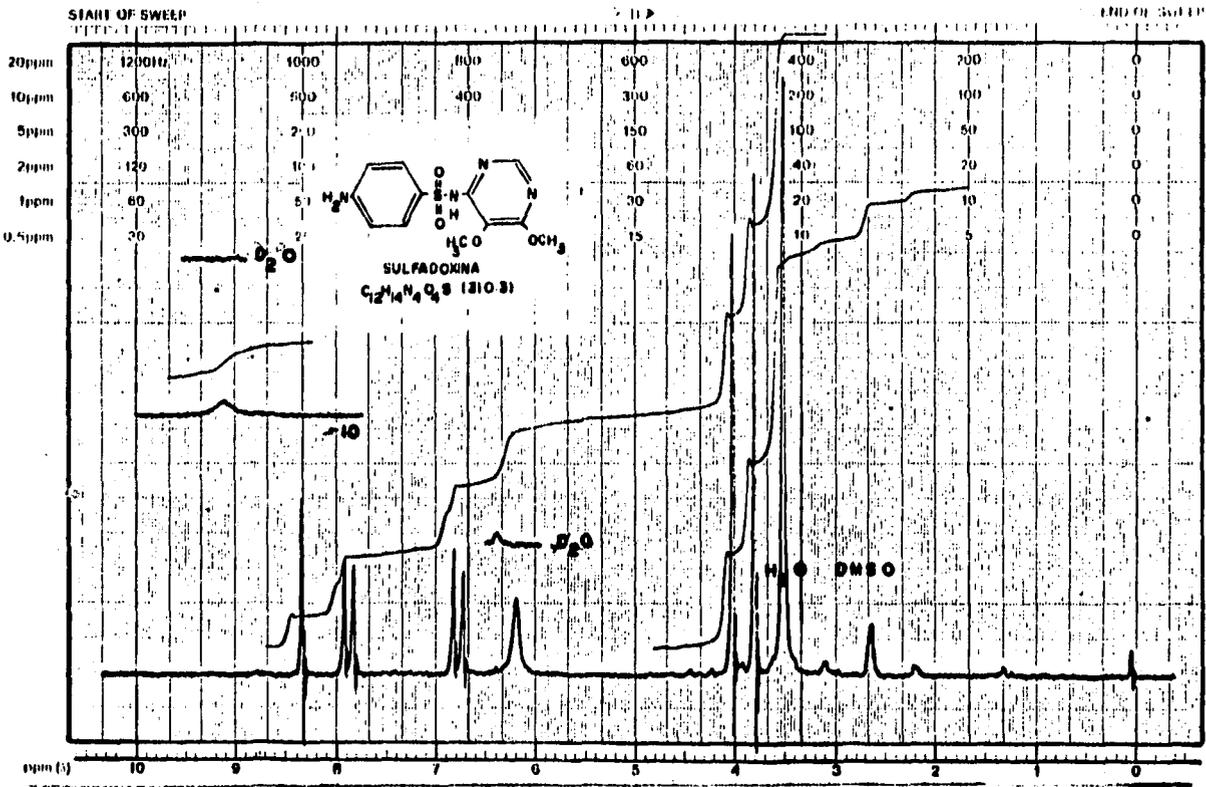
En todos los espectros se encontraron dos bandas constantes, una a 3.6 ppm la cual es asignada a los protones del agua, proveniente del disolvente y de la muestra, la otra señal se presenta como un multiplete a 2.5 ppm la que es debida a la presencia de dimetilsulfóxido no deuterado que contiene el disolvente empleado.

varian instrument division
 3571
 3572
 3573
 3574
 3575
 3576
 3577
 3578
 3579
 3580
 3581
 3582
 3583
 3584
 3585
 3586
 3587
 3588
 3589
 3590
 3591
 3592
 3593
 3594
 3595
 3596
 3597
 3598
 3599
 3600
 3601
 3602
 3603
 3604
 3605
 3606
 3607
 3608
 3609
 3610
 3611
 3612
 3613
 3614
 3615
 3616
 3617
 3618
 3619
 3620
 3621
 3622
 3623
 3624
 3625
 3626
 3627
 3628
 3629
 3630
 3631
 3632
 3633
 3634
 3635
 3636
 3637
 3638
 3639
 3640
 3641
 3642
 3643
 3644
 3645
 3646
 3647
 3648
 3649
 3650
 3651
 3652
 3653
 3654
 3655
 3656
 3657
 3658
 3659
 3660
 3661
 3662
 3663
 3664
 3665
 3666
 3667
 3668
 3669
 3670
 3671
 3672
 3673
 3674
 3675
 3676
 3677
 3678
 3679
 3680
 3681
 3682
 3683
 3684
 3685
 3686
 3687
 3688
 3689
 3690
 3691
 3692
 3693
 3694
 3695
 3696
 3697
 3698
 3699
 3700



varian instrument division

2400 ailes, california



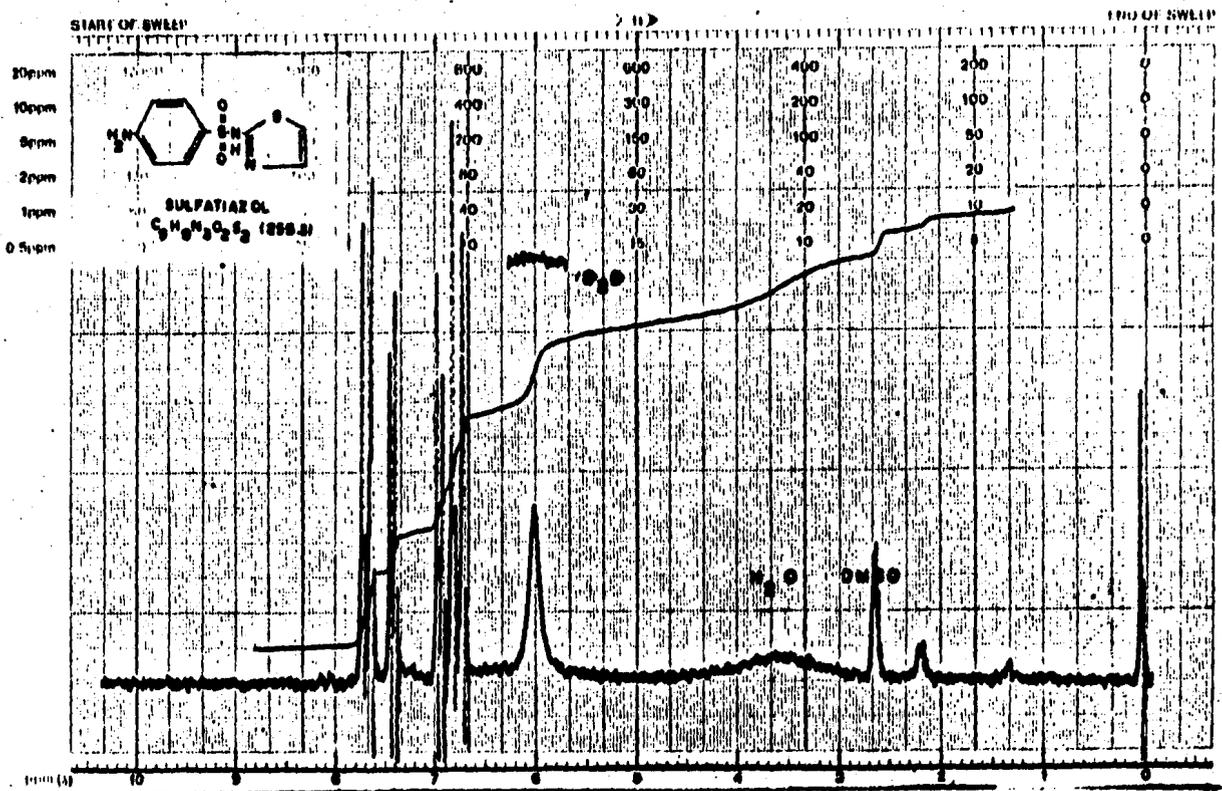
DISOLVENTE DMSO
 REFERENCIA A CERD TMS
 NUCLEO H
 TIEMPO 5 min

RMP 4

VARIAN INSTRUMENT DIVISION



varian instrument division
Palo Alto, California



DISOLVENTE DMSO
 REFERENCIA A CERD TMS
 NUCLEO H
 TIEMPO 5 min

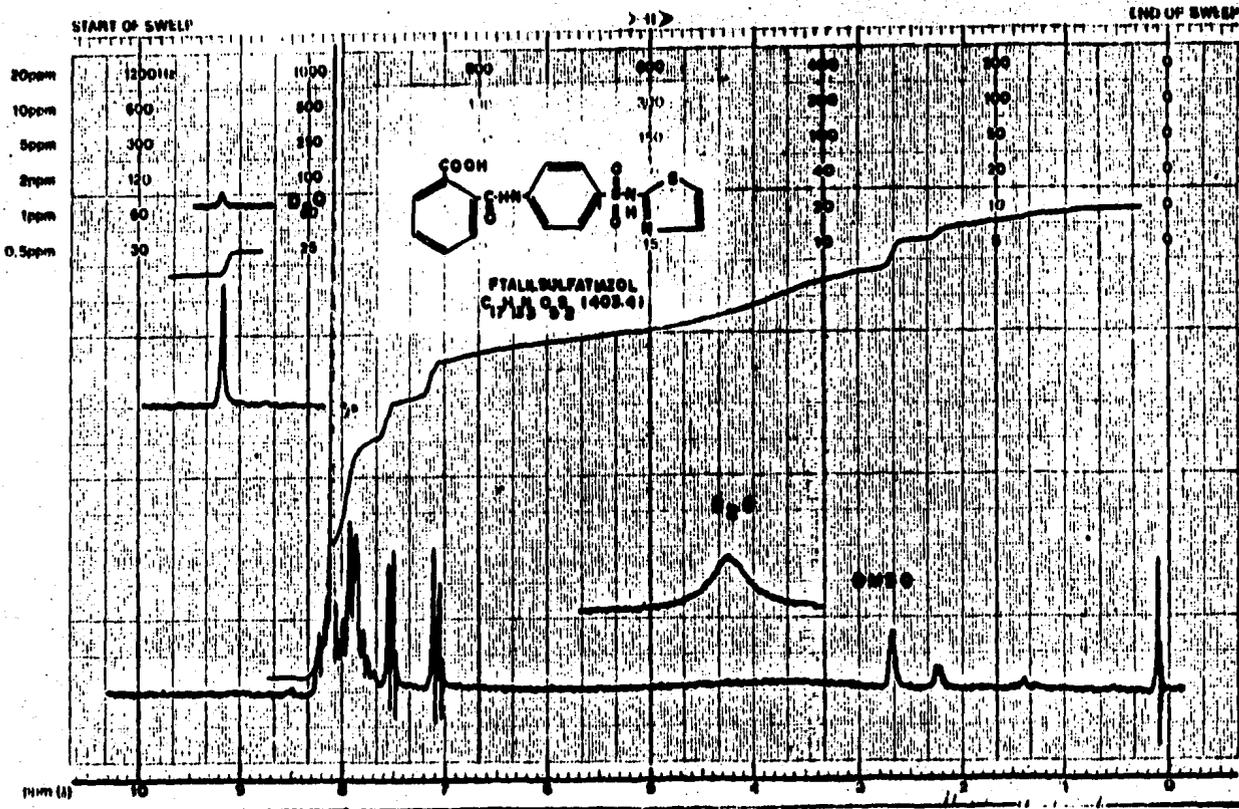
RMP 5

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

varian instrument division



palo alto, california



DISOLVENTE DMSO

REFERENCIA A CERO TMS

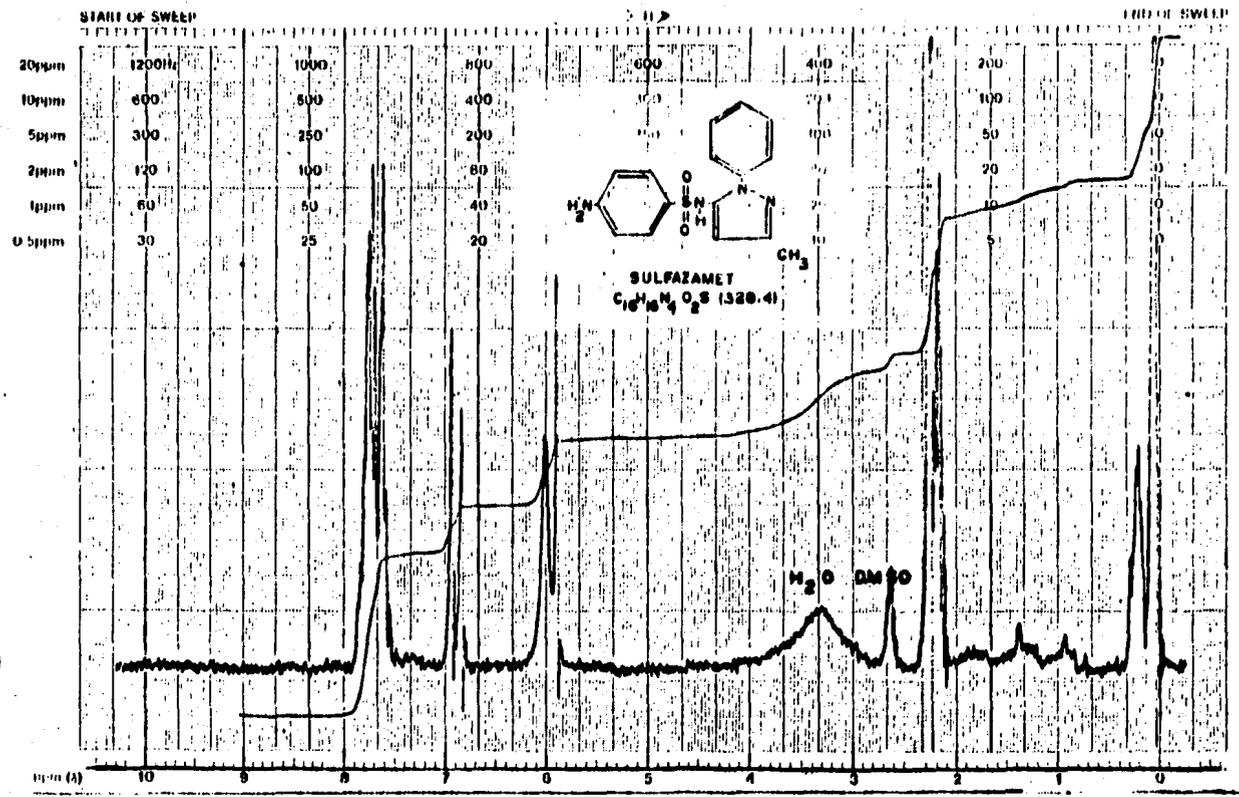
NUCLEO H

TIEMPO 5 min

RMP 6

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

varian instrument division Palo Alto, California

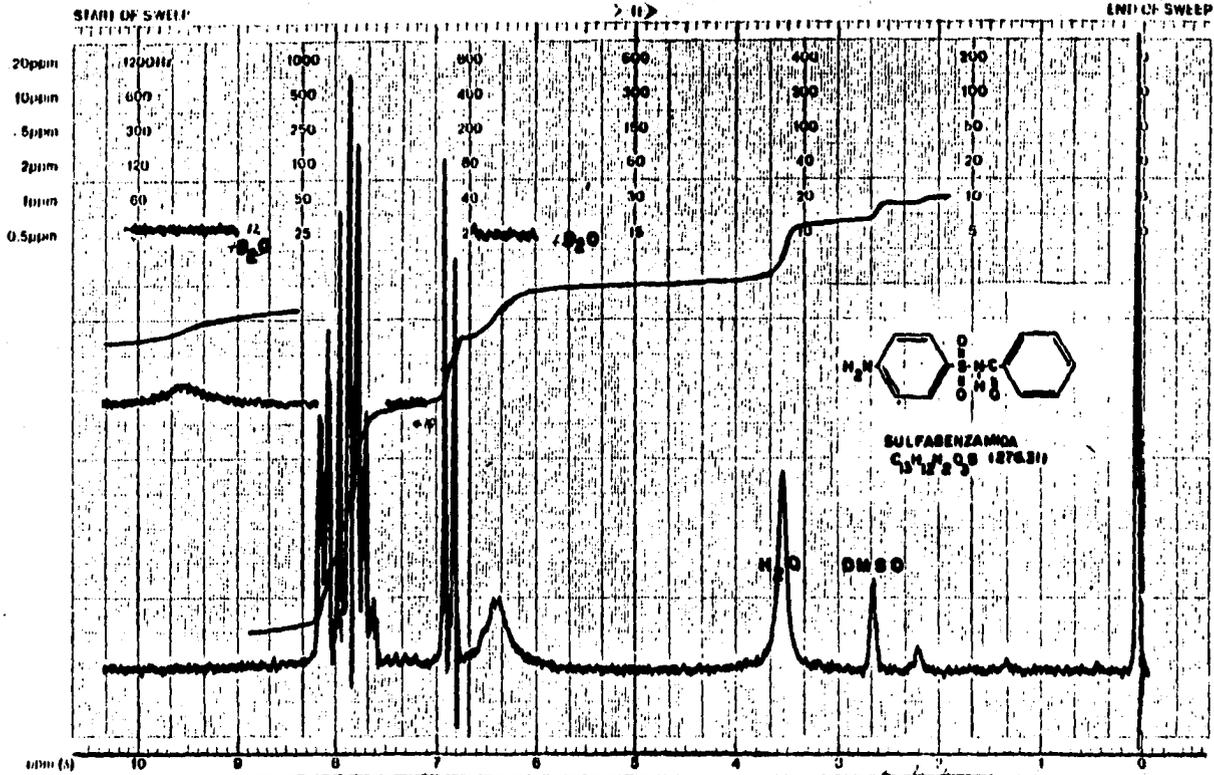


DISOLVENTE DMSO
 REFERENCIA A CERO TMS
 NUCLEO H
 TIEMPO 5 min

RMP 0

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

varian instrument division
 palo alto, california



DISOLVENTE DMSO
 REFERENCIA A CERO TMS
 NUCLEO H
 TIEMPO 5 min

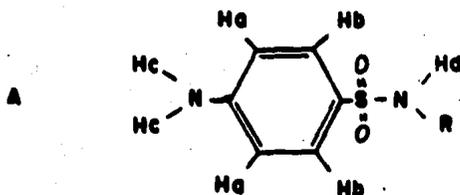
RMP 10

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

Análisis de los espectros de resonancia magnética protónica de las sulfonamidas en estudio

Con el objeto de sistematizar este estudio es conveniente discutir la estructura básica, la sulfanilamida, N^1 sustituida, que forma parte de todas las sulfonamidas.

1. Sulfanilamida N^1 sustituida.



El espectro de resonancia magnética protónica presenta una serie de señales dispuestas a lo largo de la escala de desplazamiento químico (ppm) con diversas intensidades y multiplicidades.

Se observan dos pares de dobletes con una constante de acoplamiento de 1 Hz y cuya integración corresponde a dos protones cada uno, lo que evidencia un sistema AA'BB' característico de los anillos aromáticos, dichas señales son generadas por el anillo aromático de la sulfanilamida N^1 sustituida. Los protones 3 y 5 de éste anillo son responsables del doblete que aparece a 6.7 ppm y los protones 2 y 6 son responsables del doblete a 7.9 ppm.

Los dobletes son producidos por la interacción spin-spin de los protones en posición 3 y 5 (Ha) con los protones en posición 2 y 6 (Hb) lo que provoca que los spines se arreglen en diversas combinaciones para así generar la multiplicidad observada.

El valor de la constante de acoplamiento para este par de dobletes permiten asignar la posición de los sustituyentes en el anillo, como una sustitución "para" entre Ha y Hb (19).

Los protones Hb que generan el doblete a 7.9 ppm aparece a campo más bajo debido a la desprotección que le confiere el grupo sulfonilo y el resto de la molécula, mientras que el dobletes generado por los protones Ha no sufre dicho efecto.

Se presenta una banda ancha a 6.1 ppm la cual es generada por los protones del grupo amino (Hc). Su asignación se realizó con base en la integración de dicha señal, que resulta ser generada por dos protones y por su posición que corresponde al desplazamiento químico de los protones de los grupos aminos.

Las señales descritas anteriormente para la sulfanilamida N¹ sustituida es común en todas las sulfas en estudio, por lo que se omitirá su descripción para las demás sulfas.

Los valores de los desplazamientos químicos para cada sulfonamida se encuentra reportado en la tabla V. Estas asignaciones son corroboradas con los datos descritos en la literatura (29).

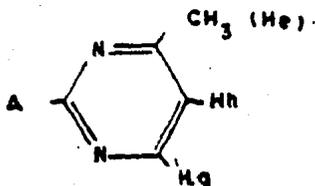
Tabla V. Desplazamientos químicos de la sulfanilamida
 N¹ sustituida presente en las sulfonamidas
 estudiadas

	Ha	Hb	Hc	Hd
Sulfamerazina	6.78	7.9	5.17	+10
Sulfametazina	6.75	7.9	5.14	+10
Sulfisomidina	6.3	7.9	5.15	+10
Sulfadoxina	6.76	7.9	5.2	+10
Sulfatiazol	6.76	7.67	5.0	+10
Ftalilsulfa tiazol				+10
Sulfametoxazol	6.3	7.7	5.3	+10
Sulfadimetiloxazol	6.6	7.63	5.3	+10
Sulfazamet	6.3	7.66	5.0	+10
Sulfabenzamida	6.36	7.9	5.4	+10
Sulfaquinoxalina	6.7	7.92	5.55	+10

Sólo en los casos en los que la posición de dichas señales descritas se vea afectado será discutido.

1. Sulfamerazina. Espectro RMP-1.

Muestra una serie de señales con cierta multiplicidad e intensidad a lo largo de la escala de desplazamiento químico. Se observa un singulete a 2.43 ppm que integra para tres protones con base en su desplazamiento químico y a su integración esta señal es asignable a los protones He del grupo metilo. Se observa como un singulete ya que no tiene protones vecinos con quien interactuar. Se ha encontrado descrito en la literatura (30)(32) un δ de 2.3 ppm.



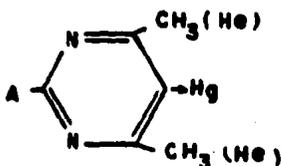
Se observa un par de dobletes a 8.56 y 7.1 ppm con una integración para un protón cada una y una constante de acoplamiento de 1 Hz. Por lo anterior se asignan estas señales a los protones Hg y Hh del anillo pirimidinilo (30)(31).

Un singulete presente a 6.17 ppm es generado por el grupo amino ($-\text{NH}_2-$) cuya integración corresponde a dos protones. Su asignación se evidenció al tratar la muestra con agua deuterada ya que estos protones se intercambian por deuterio, razón por la cual la señal correspondiente desaparece.

Con respecto al protón Hd ($-\text{NH}-$) de la sulfanilamida es desplazado a campo bajo (mayor de 10 ppm) por la desprotección que genera el grupo sulfonilo (SO_2) y el anillo heterocíclico.

2. Sulfametazina . Espectro RMP-2.

Se observa una señal a 2.35 ppm que integra para seis protones, ésta señal intensa es producida por los protones He de los grupos metilo. Se observa como una banda intensa debido a la simetría que presenta la molécula al estar sustituida en las posiciones 2,4 y 6.



En la región de los aromáticos se observa una señal a 6.93 ppm la que es producida por el protón aromático (H_g) del anillo 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, el cual integra para

un protón (31)(30).

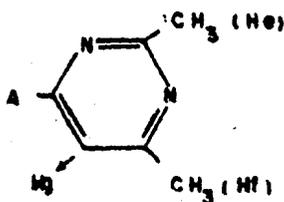
La señal presente a 6.14 ppm y que integra para dos protones es asignada al grupo amino (Hc) lo que se comprueba por el intercambio de éstos con agua deuterada.

3. Sulfisomidina . Espectro RMP-3.

Genera dos singuletes a 2.43 y 2.33 ppm lo que permite asignarlas a los protones He y Hf de los grupos metilo respectivamente, esta asignación se justifica por la integración de tres protones para cada una, la presencia de dos señales es debido a la posición en el anillo.

Un singulete ancho a 6.15 ppm integra para dos protones y es asignada al grupo amino (Hc). Su asignación se justifica por el intercambio con agua deuterada.

Se observa un singulete a 6.95 ppm que integra para un protón, correspondiendo al protón del anillo pirimidinilo (Hg).

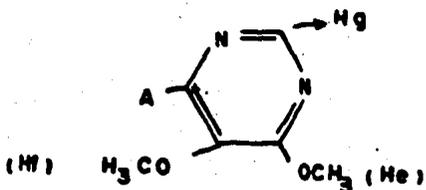


4. Sulfadoxina. Espectro RMP-4

Presenta como sustituyente al 5,6-dimetoxi-4-pirimidinilo el cual genera una serie de señales a 8.33, 4.03 y 3.8 ppm integrando para 1, 3 y 3 protones respectivamente.

El singulete a 3.3 ppm presente en la región de los aromáticos es generado por el protón Hg del anillo pirimidinilo. Las señales observadas a 4.03 y 3.8 son generadas por los protones He y Hf de los grupos metoxilos. Se registran con desplazamientos químicos diferentes porque no son equivalentes. Además no se registran en la región de los protones alifáticos debido a la presencia del oxígeno que provoca un desplazamiento a campo bajo.

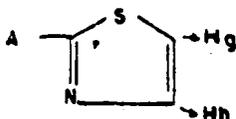
Un singulete ancho a 11.36 ppm con una integración para un protón, es asignada al protón Hd del grupo amino secundario. Desplazado a campo bajo por la desprotección que le confiere el grupo sulfonilo(SO₂). Esta asignación se justifica con el intercambio de éstos protones con agua deuterada.



5. Sulfatiazol. Espectro RMP-5.

Se observa un par de dobletes a 7.4 y 6.95 ppm que integran para un protón cada uno, por su posición en la región de los aromáticos se asignan a los protones Hg y Hh del grupo tiazólico. Se registran como un par de dobletes por la interacción spin spin de ambos protones; además presenta

una constante de acoplamiento de 0.5 Hz.



Un singulete ancho a 6.0 ppm integra para dos protones es asignado a los protones Hc del grupo amino y se confirma por el intercambio con agua deuterada (30)(32).

6. Ftalilsulfatiazol. Espectro RMP-6

Este espectro difiere totalmente de los discutidos hasta ahora.

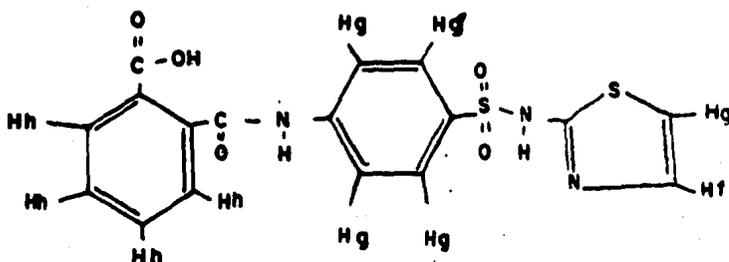
J. Nattan (30) propone la siguiente asignación:

"Los protones Ha y Hb del anillo 4-aminobencensulfonamida se presenta como un singulete a 7.86 ppm desapareciendo totalmente el sistema AA'BB' característico del anillo aromático". Además asigna a los protones del grupo Ftalilo, la señal presente a 7.65 ppm que integra para cuatro protones y se presenta como un multiplete.

Por lo tanto el par de dobletes a 7.05 y 7.53 ppm se asignan a los protones Hf y Hg del anillo tiazólico presente. El multiplete presente entre 7.7 y 8.0 ppm corresponde a los protones 2,3,5 y 6 (Hg) del grupo aromático, 4-aminobencensulfonamida. El singulete a 8.1 ppm es entonces asignado a los protones 3,4,5 y 6 del grupo ftalilo (Hh).

La asignación realizada se puede justificar al comparar

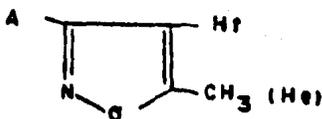
con el espectro de la ftalilsulfacetamida (30) presente en el artículo antes referido, el cual presenta desplazamientos químicos semejantes debido a que presentan grupos en común, el grupo ftalilo y el 4-aminobencensulfonamida. Esta sulfonamida no tiene otro anillo aromático, por lo que no se registra el par de dobletes. Entonces el par de dobletes presentes en el ftalilsulfatiazol son generados por el grupo tiazol y no por el anillo A.



7. Sulfametoxazol. Espectro RMP-7.

Se observa una señal a 6.3 ppm con una integración para tres protones, que presenta una interacción con dos tipos de protones, dos de los cuales corresponden al grupo amino (Hc) y el otro protón, al Hf del anillo isoxazol(31)(32)

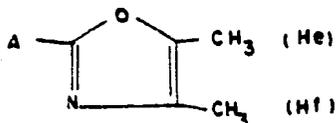
Los protones He del grupo metilo son responsables de un singulete a 2.4 ppm que integra para tres protones.



3. Sulfadimetiloxazol. Espectro RMP-8.

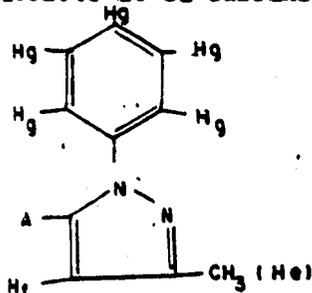
Se observa un singulete a 5.36 ppm que integra para dos protones asignable a los protones Hc, los cuales se encuentran desplazados con respecto a las otras sulfonamidas ya mencionadas, debido al efecto de protección que le confiere el anillo heterocíclico. Estos protones son intercambiados por agua deuterada.

Con un desplazamiento químico de 2.03 y 1.93 ppm aparecen dos singuletes intensos correspondientes a los protones He y Hf de los grupos metilo. La integración para tres protones cada una, evidencia su asignación (32).



3. Sulfazamet. Espectro RMP-9

Muy cerca del doblete de la sulfanilamida (7.6ppm) se



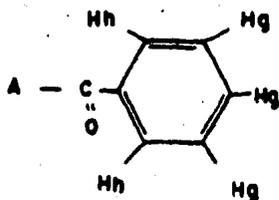
observa un singulete que integra para cinco protones, de la cual son responsables los protones Hg del grupo fenilo.

El singulete que se observa a 5.9 ppm que integra para un protón es asignable al protón Hf del anillo heterocíclo

A 2.26 ppm se genera un singulete correspondiente al grupo metilo (He), su integración para tres protones evidencia su asignación.

10. Sulfabenzamida. Espectro RMP-10.

Se observa un par de dobletes a 7.75 y 3.1 ppm con una integración para tres y dos protones respectivamente, siendo asignables a los protones Hg y Hh (32). Se presenta como un par de dobletes por que no son equivalentes, debido a que los protones Hh se encuentran vecinos al grupo carbonilo el cual genera un campo desprotector, produciendo un desplazamiento a campo bajo, efecto que los protones Hg no presentan por estar alejados del grupo carbonilo por más de dos enlaces.



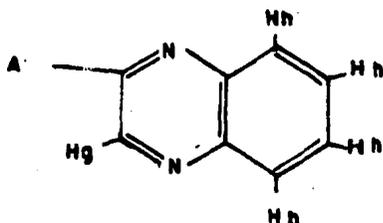
A 6.4 ppm se presenta una banda ancha con una integración de dos protones asignable a los protones Hc del grupo amino, lo que se comprueba por el intercambio con agua deuterada.

Otro singulete ancho presente a 12.4 ppm que integra para un protón es asignable al grupo amino secundario (Hd). Este protón es intercambiado con agua deuterada.

11. Sulfaquinoxalina. Espectro RMP-11.

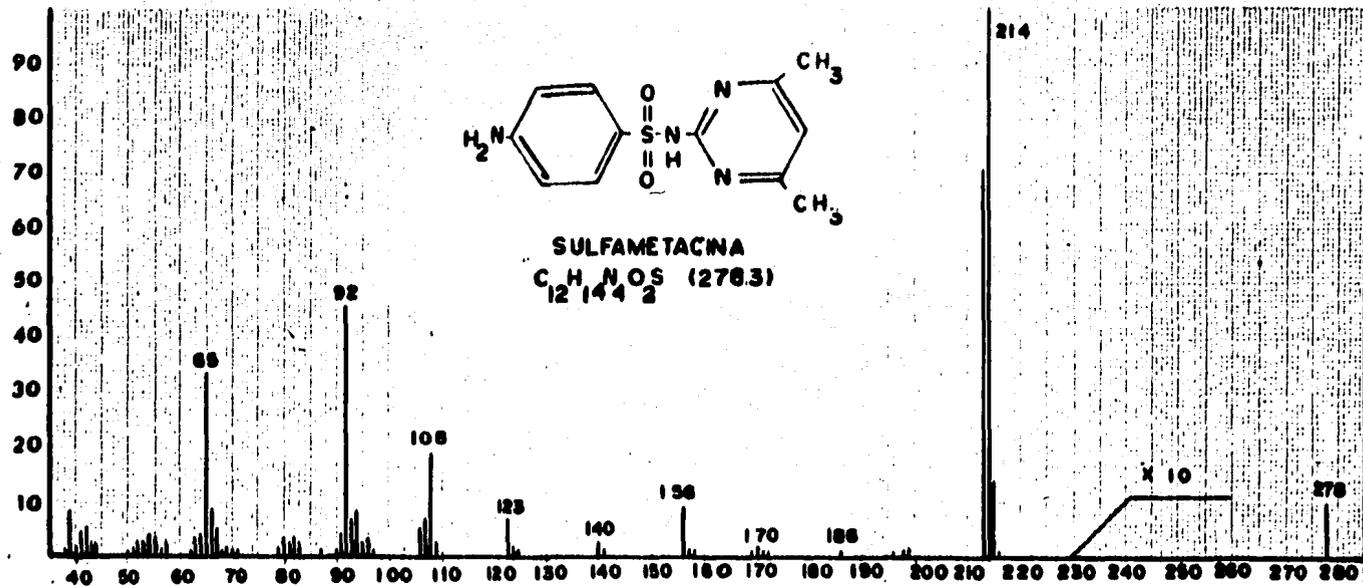
Genera un singulete con una integración para dos protones a 5.55 ppm correspondientes a los protones Hc del grupo amino, encontrándose desplazados a campo alto por el efecto que le confiere la quinoxalina. Este protón es intercambiado con agua deuterada.

La quinoxalina genera una serie de señales designadas de la manera siguiente: El protón libre del anillo de la piracina da lugar a un singulete a 3.35 ppm que integra para un protón. Un multiplete presente entre 7.9 y 7.3 ppm que integra para cuatro protones Hh del anillo aromático condensado con un anillo de la piracina (32).

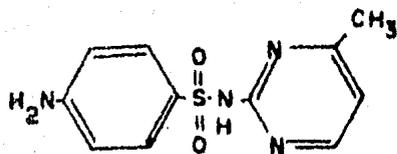


Resultados de Espectrometría de Masas

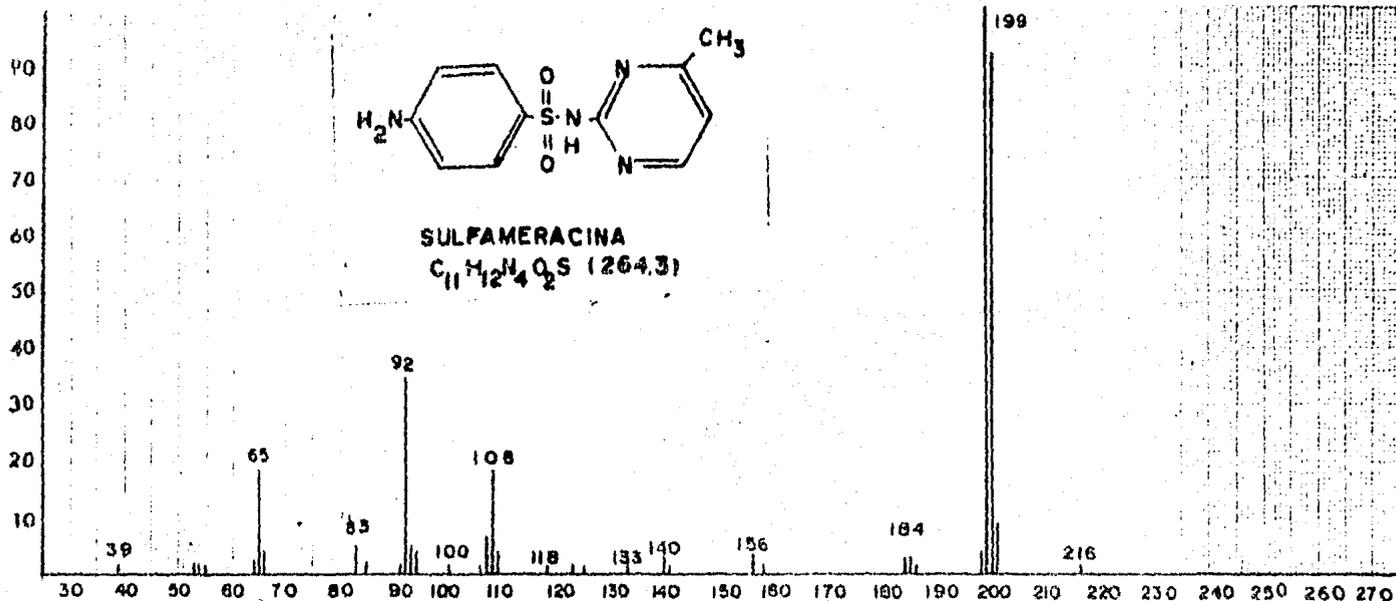
A continuación se anexan los espectros de masas obtenidos bajo las condiciones ya especificadas en la parte experimental.

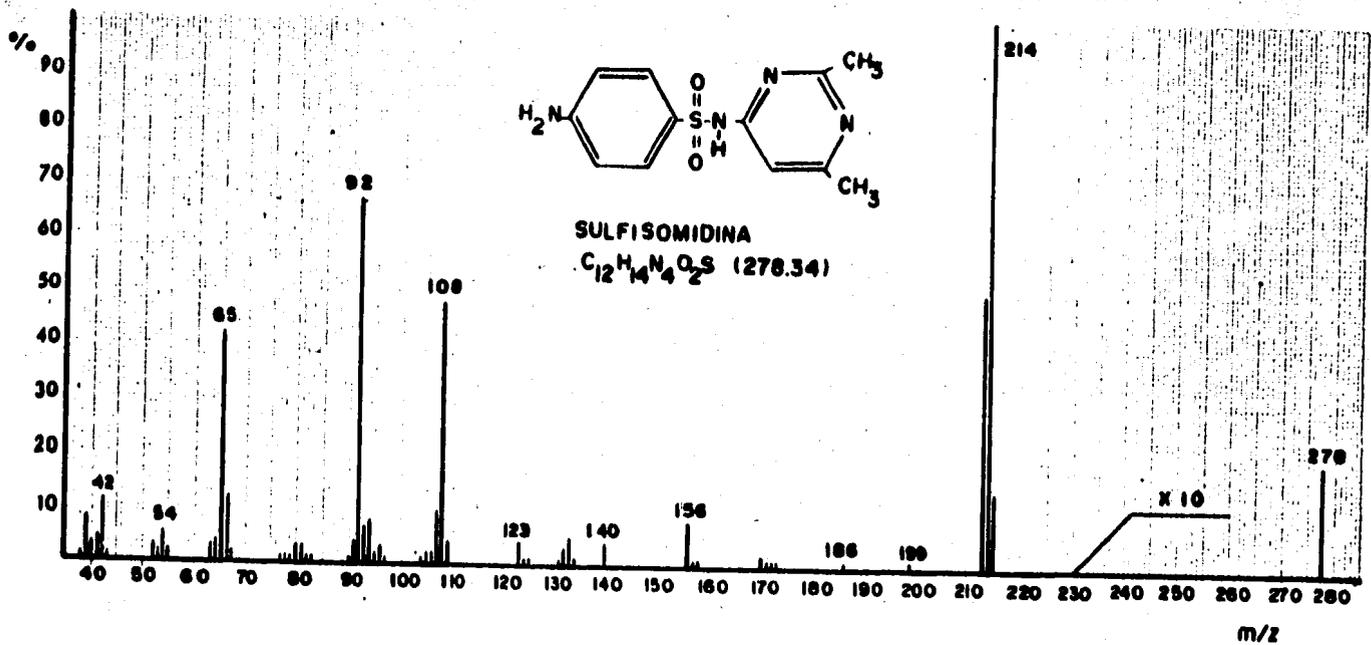


M-1

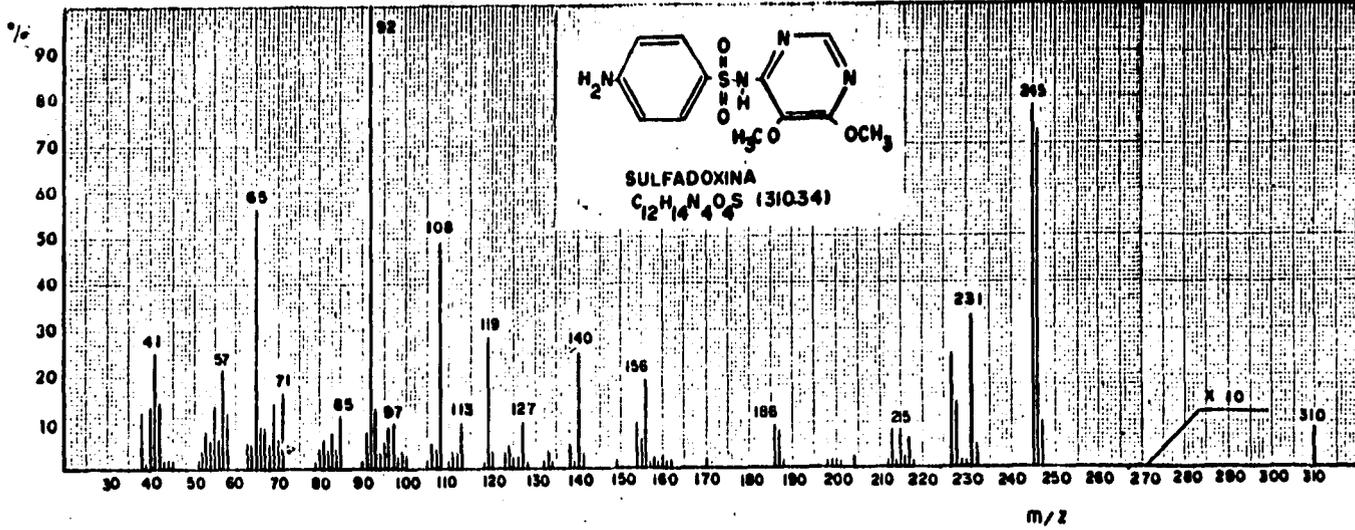


SULFAMERACINA
 $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ (264.3)

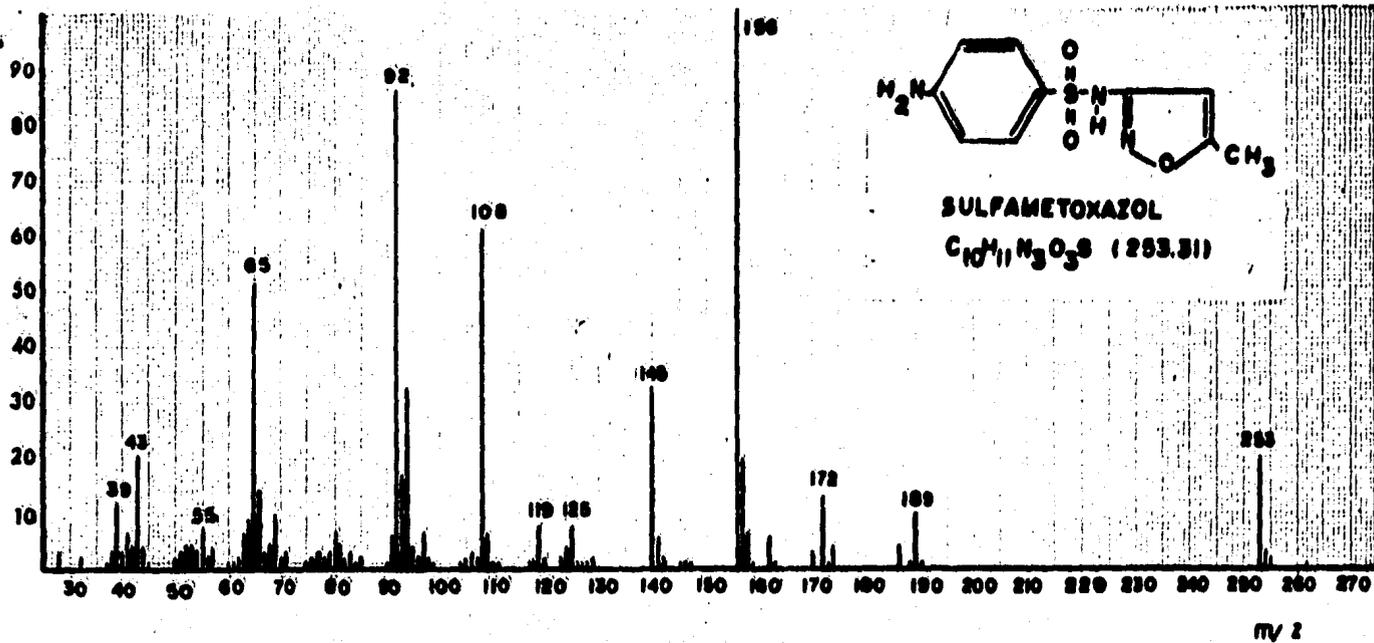




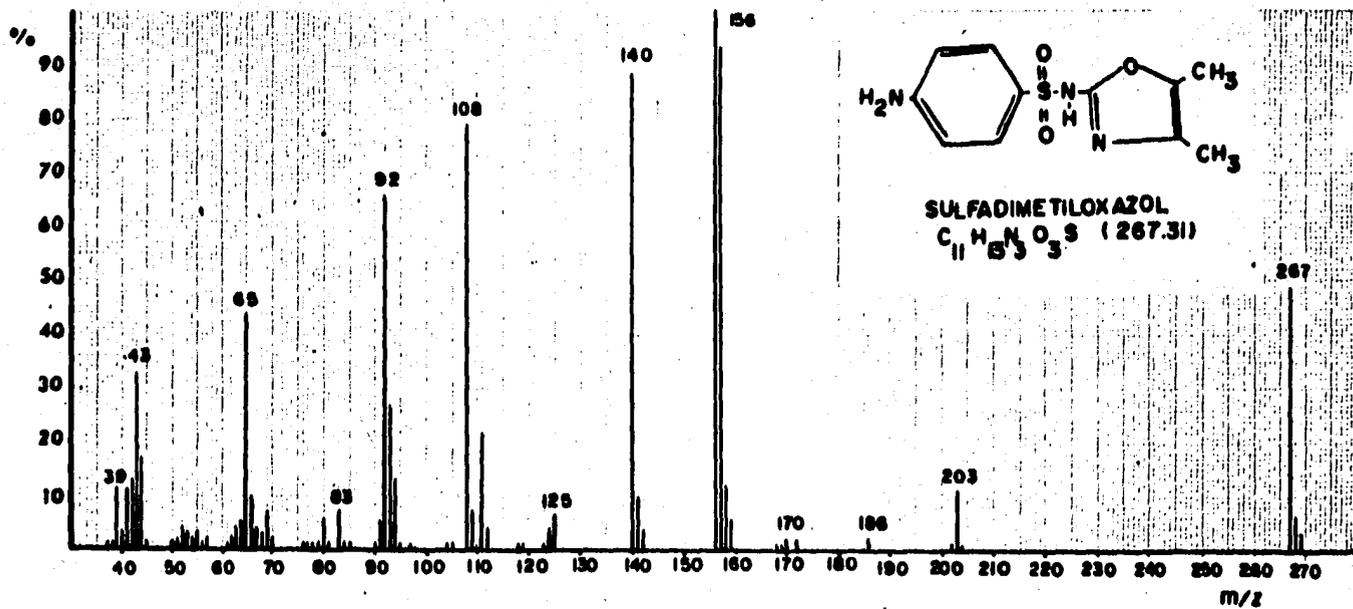
M-3



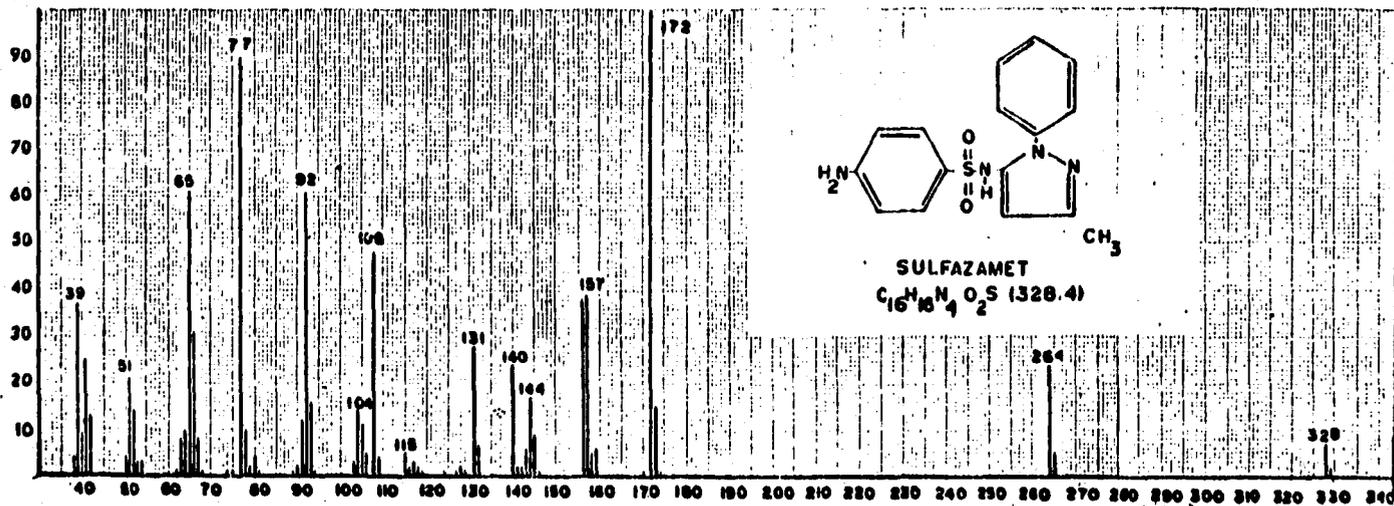
4
M - 4



M - 6



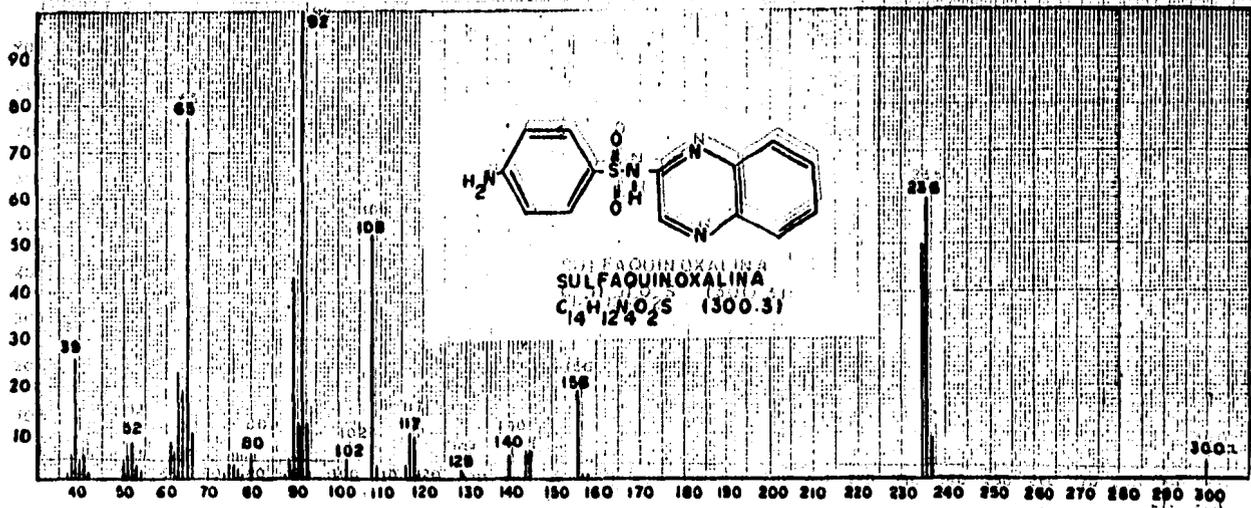
M - 7



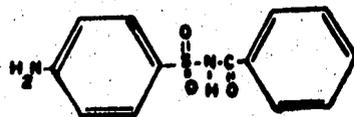
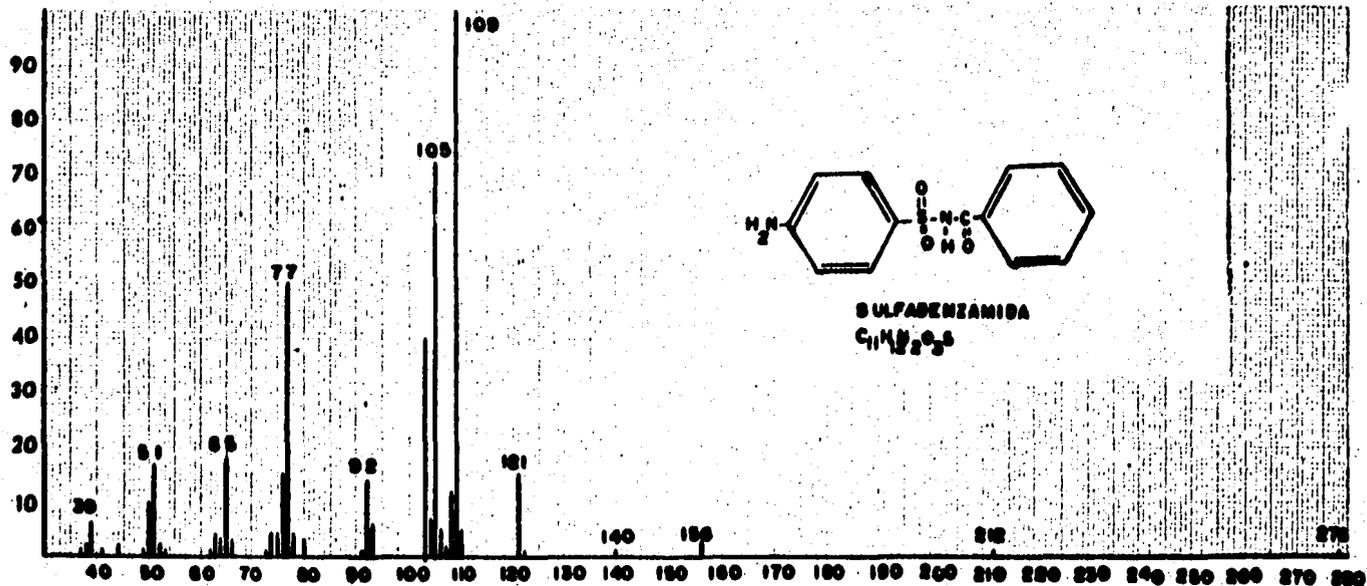
M-8

201 100 100

117

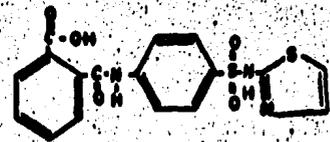
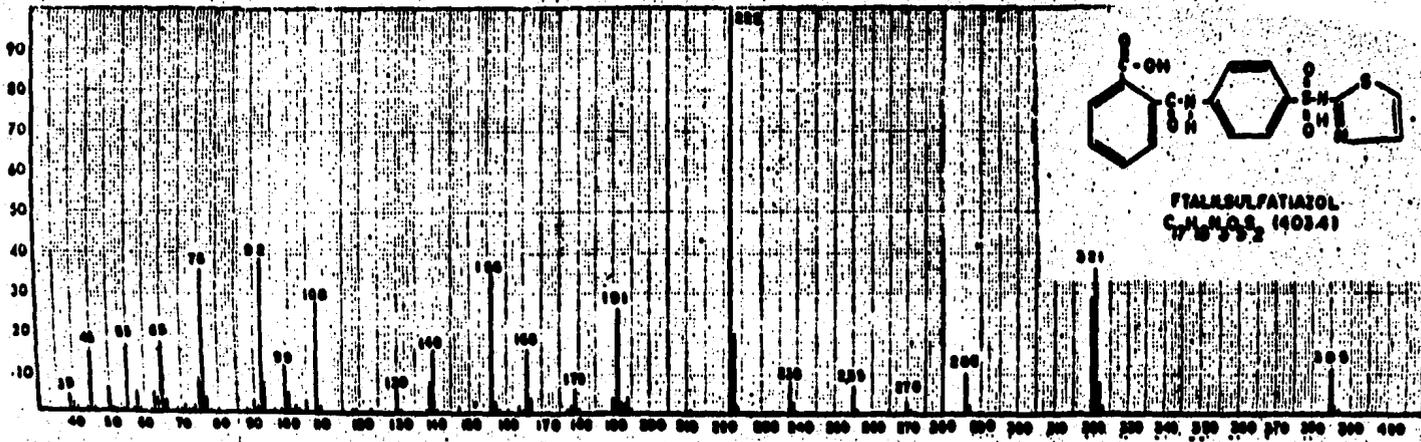


M-9



SULFAZAMIDA
 $C_{11}H_{12}N_2O_2S$

100
100
100



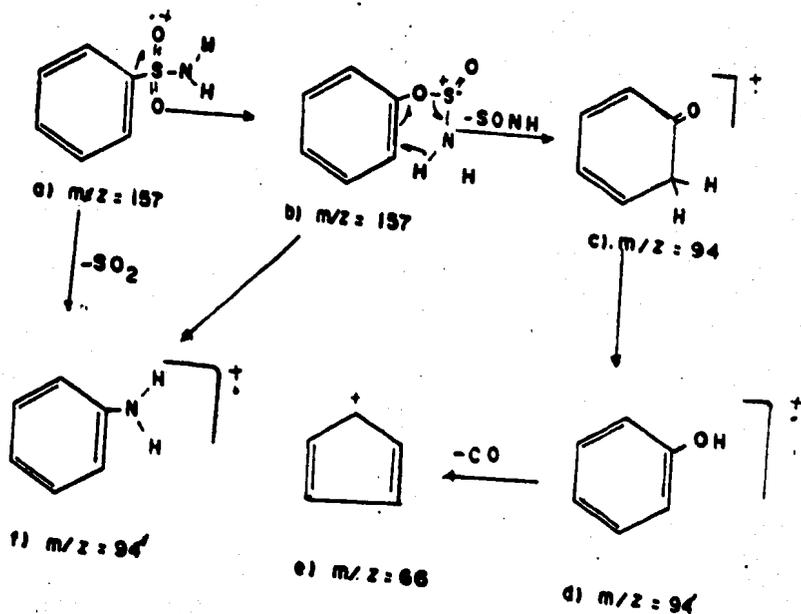
FIALASULFIAZOL
C₁₁H₁₀N₂O₂ (403.4)

**Análisis de los espectros de masas
de las sulfonamidas estudiadas**

Los espectros de masas de esta serie de sulfonamidas se caracterizan por presentar iones moleculares de baja intensidad (5% <) y una fragmentación característica que es la pérdida de SO_2 y de SO_2H a partir del ion molecular. Otra serie de iones se generan a partir del ion sulfanilamido posterior a la pérdida del sustituyente.

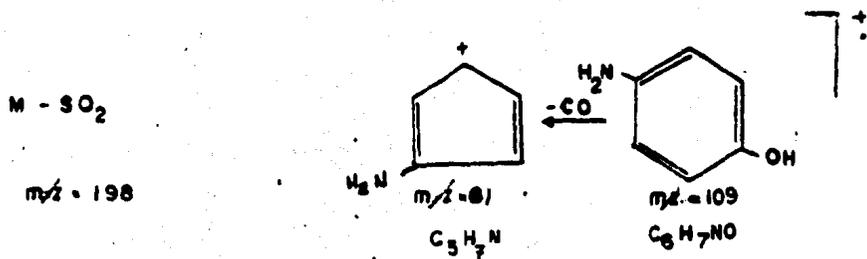
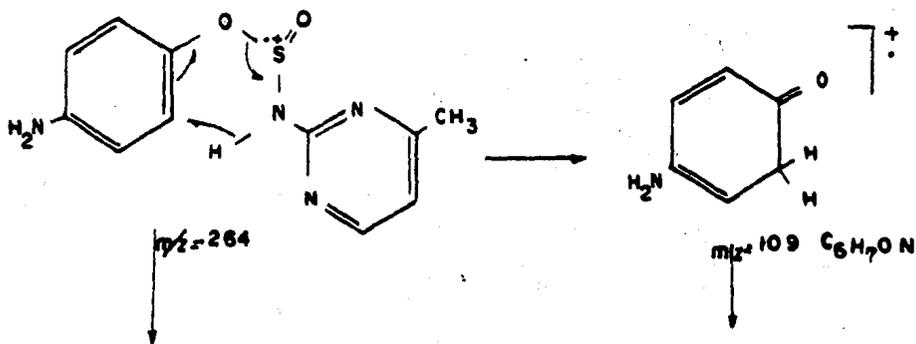
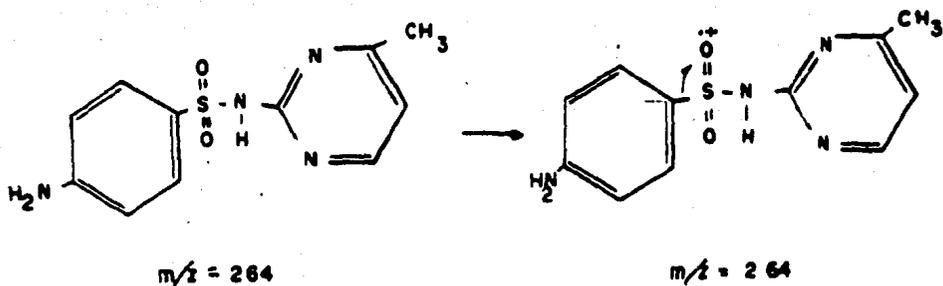
De esta serie de compuestos poco se encuentra descrito en la literatura, tan sólo se encuentran dos artículos que hacen proposiciones concretas sobre los mecanismos de fragmentación (34,35).

El primer artículo que aparece, Dynesen y colaboradores (34) propone el siguiente mecanismo de fragmentación para la sulfonamida:



Se presenta en este mecanismo de fragmentación la pérdida de SONH y posteriormente la pérdida de CO .

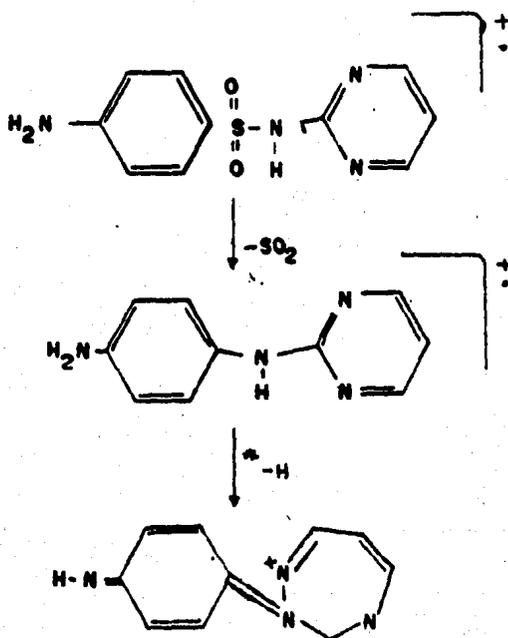
Extrapolando este mecanismo de fragmentación a una sulfonamida estudiada, se tendrá :



En los espectros obtenidos no se observan especies que corresponden a este mecanismo de fragmentación. Esta generalización no conlleva a la identificación de señales presentes en los espectros obtenidos.

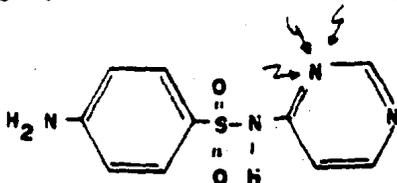
También proponen que en las sulfonamidas ocurre la ruptura en el enlace S - N donde la porción que retiene la carga es el anillo heterociclo.

Por otra parte estos mismos autores proponen las siguientes estructuras para las señales M - SO₂ y M - HSO₂ en las sulfonamidas.



Y establece que la estabilización por la expansión del anillo sólo ocurrirá cuando se encuentre un sustituyente adecuado en el anillo A. En el caso de las sulfonamidas estudiadas el sustituyente sobre el anillo A es siempre un grupo amino en posición "para" y el sustituyente que varía es el anillo B el cual sí resulta ser fundamental en la pérdida de $M - SO_2$ y $M - HSO_2$, como se verá más adelante.

Del análisis de los espectros de masas obtenidos para esta serie de sulfonamidas se puede observar que el requisito indispensable para la pérdida de $M - SO_2$ y $M - HSO_2$ la presencia de un nitrógeno en posición 2 en el anillo B vecino al grupo NH de la sulfonamida.

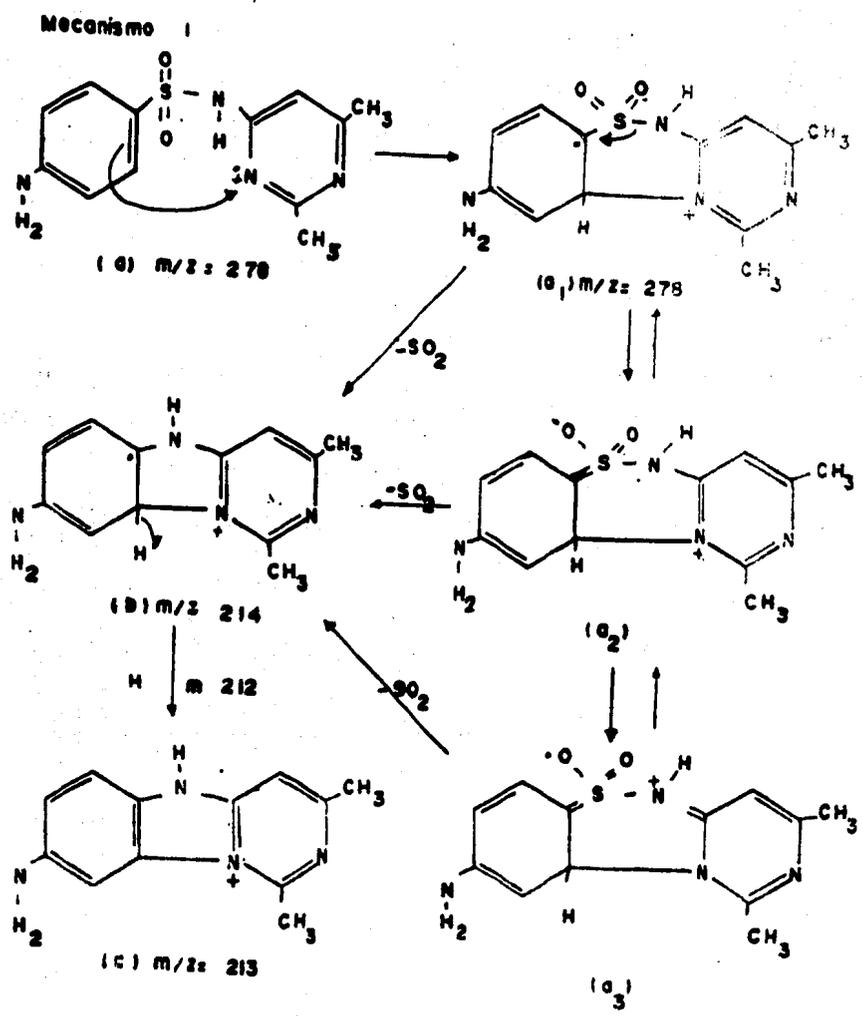


Además de ser indispensable en cierto grado que el sustituyente R o el anillo B sea un anillo de seis miembros para que la pérdida de $M - HSO_2$ ocurra preferentemente.

La presencia de un ion metaestable en los espectros de masas que generan iones ($M - SO_2$) y ($M - HSO_2$) permiten establecer que la fragmentación ocurre de $M^+ \longrightarrow M - 64 \longrightarrow M - 65$, esto es la pérdida de SO_2 a partir del ion molecular y la posterior pérdida del protón. Esto justifica

la baja intensidad del ion molecular y el que no se registre un ion a $M - 1$ importante.

El mecanismo de fragmentación que se propone para explicar las pérdidas de $M - SO_2$ y $M - SO_2H$ es entonces el siguiente:



La participación de la posición "orto" del anillo A de las sulfonamidas en la ciclización y la pérdida del protón "orto" fue demostrada por Broxton (35) quién preparo los correspondientes 2,4,6-trimetilsulfonamidas de manera que la pérdida del metilo en las posiciones "orto" dieran lugar a la pérdida de (M - 79) en lugar de (M - 65), lo que efectivamente ocurría en los espectros de masas de estos derivados.

Así se llega a las siguientes conclusiones:

a) Que la producción del ión M - 65 (C) depende de la facilidad de formación de un compuesto (C) estable. b) La presencia de grupos electroatrayentes, como los grupos nitro en el anillo piridinico reduce la abundancia del ión (M - 65) lo cual es congruente con la presencia de la carga positiva en el ion B y C. c) Los sustituyentes en el anillo A afectan el grado de desviación de B a C, probablemente por un efecto electrónico en los pares de electrones no compartidos del ión B y d) La fuerza principal que promueve la ciclización proviene de la disponibilidad del nitrógeno del anillo piridinico para la formación de un nuevo enlace y su consiguiente transformación a un nitrógeno cuaternario, siendo además posible la estabilización de la carga positiva por resonancia mientras que el electrón desapareado se estabiliza por el grupo atrayente de electrones ($-SO_2$).

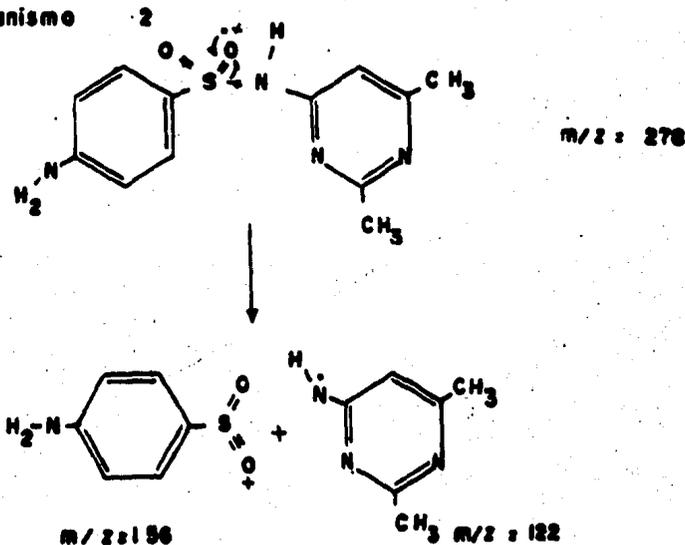
En la tabla VI se presentan los valores de m/z e intensidad relativa para los iones generados por este mecanismo

Tabla VI. Valores de m/z e intensidad relativa de los fragmentos obtenidos por el mecanismo de fragmentación M₁.

	M - 64	M - 65	m
Sulfametazina	214(100 %)	213(70.6%)	212
Sulfamerazina	198(92.3%)	197(100 %)	
Sulfisomidina	214(100 %)	213(50.0%)	212
Sulfadoxina	246(73.3%)	245(73.3%)	244
Sulfatiazol	191(50.0%)		
Sulfametoxazol	189(10.3%)		
Sulfadimetiloxazol	203(10.3%)		
Sulfazamet	264(24.0%)		
Sulfaquinoxalina	236(60.0%)	235(50.0%)	

Las otras series de iones característicos que se observan en los espectros son los correspondientes a las fragmentaciones dirigidas por el grupo (-SO₂NH-) para esto se propone como sitio de localización de la carga uno de los oxígenos del grupo (-SO₂-) que promueve la fragmentación alfa a su posición, según este mecanismo tenemos:

Mecanismo

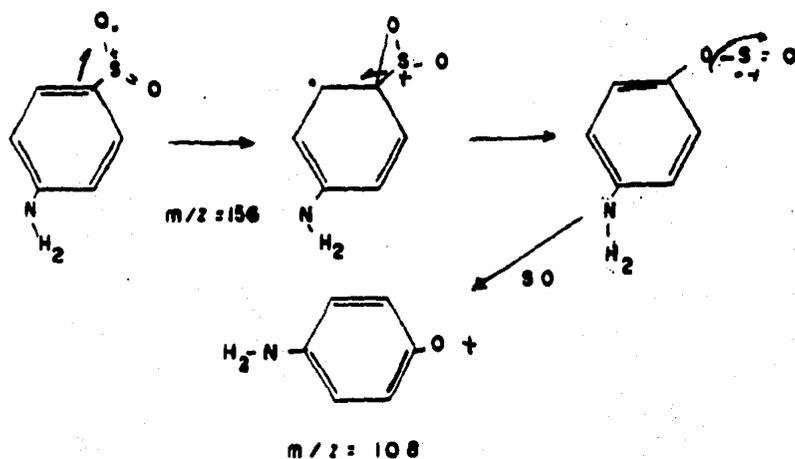


donde el ion $m/z = 156$ es común en todos los espectros de las sulfonamidas estudiadas.

La presencia de un ion metaestable a 74.77 evidencia la pérdida de 43 unidades de masa a partir del ion $m/z = 156$ esto es $156^+ \longrightarrow 103^+ + 43$ y dado que la isotopía del ion a $m/z = 108$, no presenta evidencia de azufre, resulta

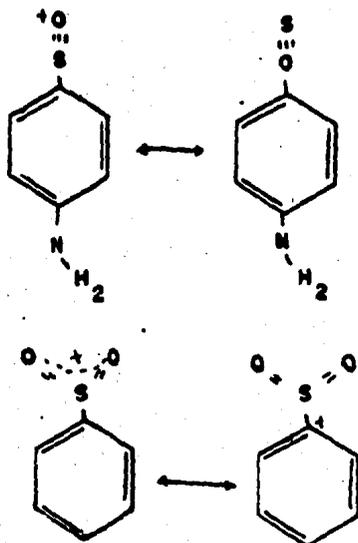
evidente la pérdida de SO, explicable a través de la transposición del tipo Nitro-Nitrito:

Mecanismo 2a



El ion $m/z = 156$ es también precursor del ion a $m/z = 140$ elucidado también por la presencia de un ion metaestable a 125.65 común en todos los espectros, como puede verse ésta pérdida puede corresponder a la eliminación de $-O-$ ó bien $-NH_2$, se requerirá de un análisis de alta resolución para poder distinguir entre estas dos pérdidas probables. Especulando sobre las estructuras de mayor posibilidad tenemos:

Ruta 2 b

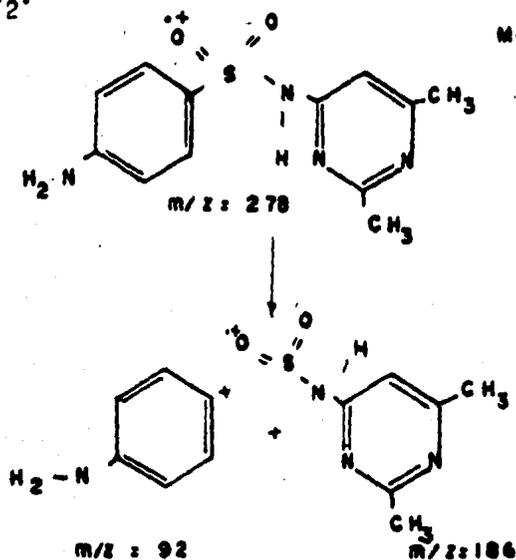


Los fragmentos obtenidos por este mecanismo de fragmentación ($M - 2$) se presentan en la tabla VII.

Tabla VII. Valores de intensidad relativa de los iones producidos por el mecanismo 2

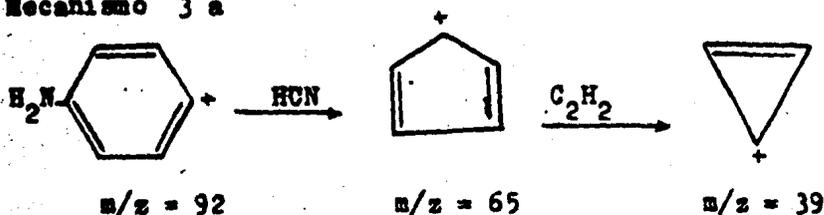
	156	140	108
Sulfamerazina	3.07	3.07	18.46
Sulfametazina	4.30	2.58	18.96
Sulfisomidina	8.10	4.08	47.95
Sulfadoxina	10.10	2.50	49.10
Sulfametoxazol	100.00	32.60	60.36
Sulfadimetiloxazol	100.00	83.58	70.34
Sulfazamet	38.00	24.00	48.00
Sulfaquinoxalina	19.0	5.00	52.00
Sulfabenzamida	3.00	1.0	12.00

Otra señal prominente dentro de los espectros localizada a $m/z = 92$ es explicable a través de un mecanismo semejante al descrito. Esto es suponiendo como sitio de localización de la carga uno de los átomos de oxígeno del grupo SO_2 .



En este caso la presencia de un ion metaestable evidencia la transición $92^+ \longrightarrow 65^+ + 27$ que sólo puede ser debida a la pérdida de HCN para dejar una estructura cíclica de cinco miembros. Se explica proponiendo el siguiente mecanismo de fragmentación a partir del ion $m/z = 92$

Mecanismo 3 a



En la tabla VIII se presentan los valores de m/z e intensidad relativa para los iones producidos por el ion $m/z = 92$ a través de este mecanismo.

Tabla VIII. Fragmentos obtenidos a partir del ion m/z

92

	X	Y	Z
Sulfamerazina	92(3.07%)	65(33.6%)	39(1.5%)
Sulfametazina	92(35.3%)	65(18.4%)	39(8.6%)
Sulfisomidina	92(67.3%)	65(41.8%)	39(3.15%)
Sulfadoxina	92(100 %)	65(56.6%)	39(1.0%)
Sulfatiazol	92(100 %)	65(47.0%)	39(7.8%)
Sulfametoxazol	92(85.8%)	65(51.0%)	39(11.9%)
Sulfadimetiloxazol	92(66.3%)	65(44.0%)	39(11.9%)
Sulfazamet	92(61.0%)	65(61.0%)	39(37.0%)
Sulfaquinoxalina	92(100 %)	65(77.0%)	39(26.0%)
Sulfabenzamida	92(14.0%)	65(18.0%)	39(6.0%)

Las sulfonamidas en estudio presentan iones metaestables a 156, 123, 108, 92 y 65 de los cuales no se ha podido establecer su origen.

1. Sulfametazina. Corresponde al espectro M-1.

Presenta el mecanismo de fragmentación M * 1 principalmente, presentando señales prominentes a 213 y 214 m/z (70.6 y 100 %). Existe también la presencia de la ruptura del enlace S - N del mecanismo 2, siguiendo la fragmentación por este mecanismo. Así mismo se presenta la fragmentación por el mecanismo 3.

Se observa que el sustituyente 2,6dimetil-2-pirimidinilo no produce alguna señal sobresaliente.

2. Sulfamerazina. Corresponde al espectro M - 2.

Se puede observar que este espectro sigue los mecanismos de fragmentación M * 1, M * 2 y M * 3 en su totalidad.

Con respecto al sustituyente 4-metil-2-pirimidinilo produce una señal a m/z = 107 con una intensidad relativa de 7%.

3. Sulfisomidina- Corresponde al espectro M - 3.

Presenta los mecanismos de fragmentación $M+1$, $M+2$ y $M+3$ en su totalidad.

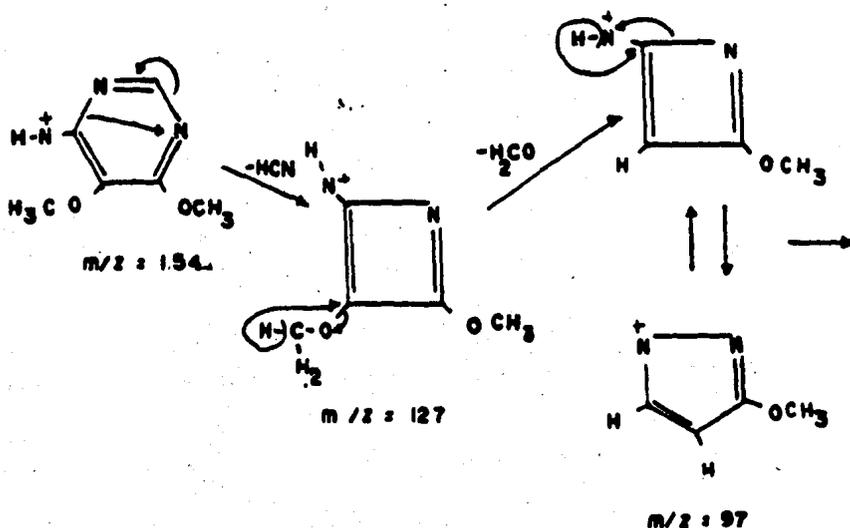
Presenta un ion molecular a $m/z = 278$ con una intensidad relativa de 2.0 % lo que lo identifica.

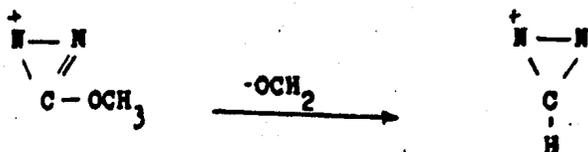
El sustituyente no genera señal.

4. Sulfadoxina. Corresponde al espectro M - 4

Presenta un ion molecular a $m/z = 310$ (0.9%). Además sigue los mecanismos de fragmentación $M-1$, $M-2$ y $M-3$ en su totalidad.

Con lo que respecta al sustituyente, éste se fragmenta por el siguiente mecanismo de fragmentación:





$m/z = 71$

$m/z = 41$

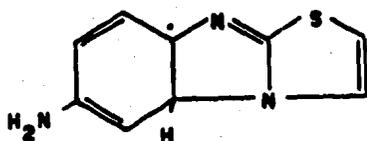
Originando las siguientes señales: $m/z = 154$ (10.0%), 127(10.0%), 97(10.0%), 71(16.5%) y 41(25.0%).

5. Sulfatiazol. Corresponde al espectro M-5

El mecanismo de fragmentación presente en el sulfatiazol es del tipo $M^* 2$ y $M^* 3$ principalmente.

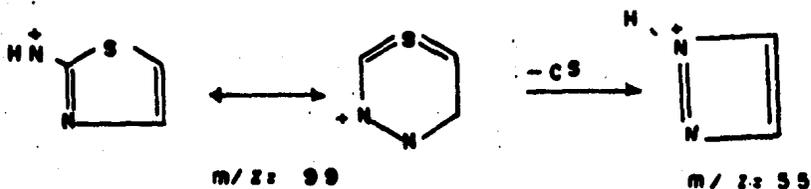
Presenta una señal a $m/z = 255$ (10.0%) la que caracteriza al ion molecular de este compuesto.

Presenta una señal a $m/z = 191$ (50.0%) correspondiente a la pérdida de SO_2 originado por el mecanismo $M^* 1$, la siguiente pérdida de un hidrógeno no se presenta tan marcada, debido probablemente a que es más estable la estructura del ion ($M - \text{SO}_2$)



m/z : 191

Se presentan dos señales a $m/z = 99$ (3.92%) y 55 (13.7%) correspondientes a la fragmentación del anillo tiazólico por el siguiente mecanismo.

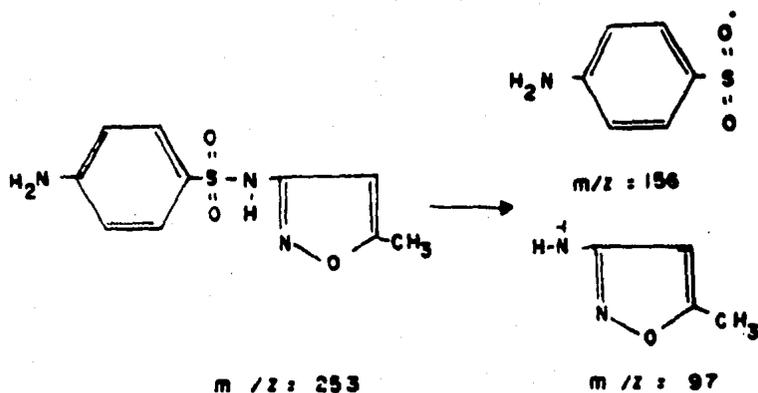


6. Sulfametoxazol. Corresponde al espectro M - 6.

Genera una señal a $m/z = 253$ con una intensidad relativa de 20.0%, que caracteriza al ion molecular.

Presenta los mecanismos de fragmentación $M - 2$ y $M - 3$.

Una señal a $m/z = 97$ (8.0%) correspondiente al ion 3-amino-5-metilisoxazolil justificado por la siguiente fragmentación:

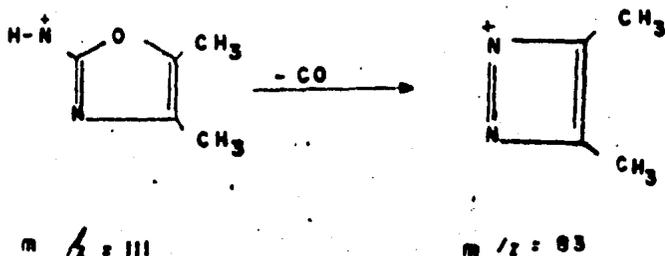


En el sustituyente se presenta la pérdida de la porción CN_2 por una fragmentación semejante al del anillo tiazólico generando una señal a $m/z = 53$ (4.0%).

7. Sulfadimetiloxazol. Corresponde al espectro M - 7.

Genera una señal a $m/z = 267$ (49.0%) correspondiente al ion molecular. Sigue el mecanismo de fragmentación $M+2$ y $M+3$ principalmente.

El sustituyente se fragmenta con la pérdida de CO por el siguiente camino:

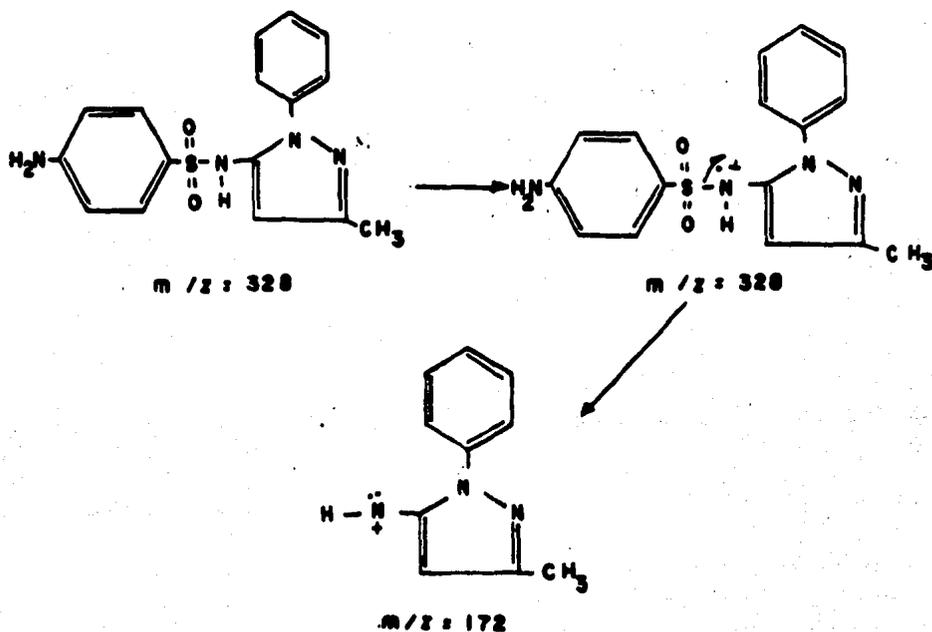


8. Sulfazamet. Espectro M - 8.

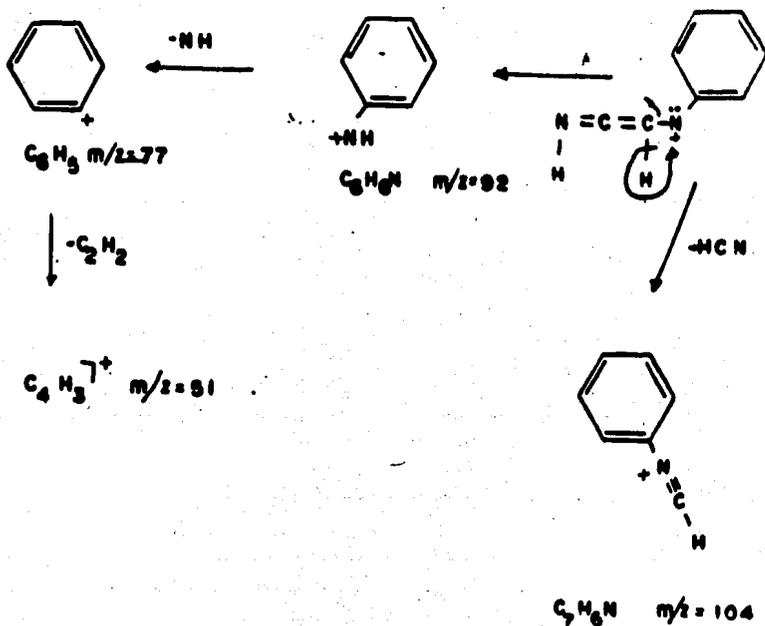
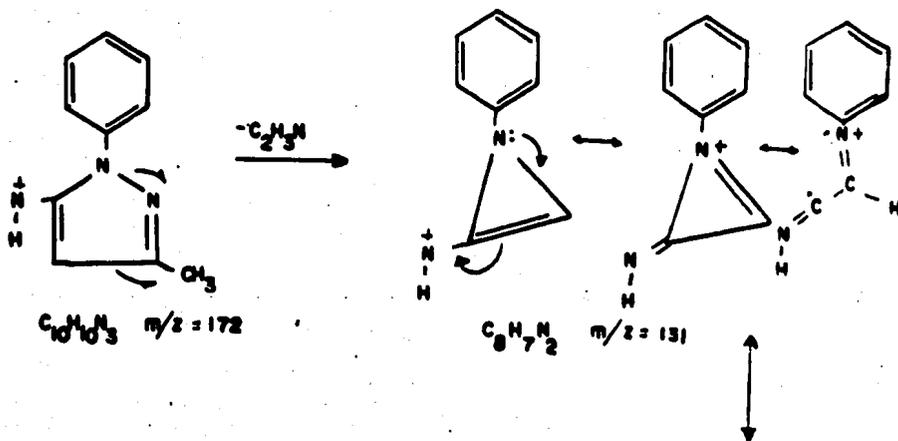
A una m/z de 328 (7%) existe una señal que corresponde al ion molecular.

Existe la presencia del mecanismo de fragmentación $M^+ - 1$ por la señal a 264 (24%), sin embargo no presenta señal alguna de la siguiente pérdida del protón. Resulta notoria la presencia del mecanismo $M^+ - 2$ por las señales a 156 (38%) 140 (24%) y 108 (43%) y del mecanismo $M^+ - 3$ con las siguientes señales: 92 (61%), 65 (61%) y 39 (37%).

El anillo heterocíclico, 1-fenil-2-amino-5-metilpirazolil genera una señal a 172 (100%), ruta principal de fragmentación, es producida de la manera siguiente:



Este catión a su vez se fragmenta, de la siguiente manera:

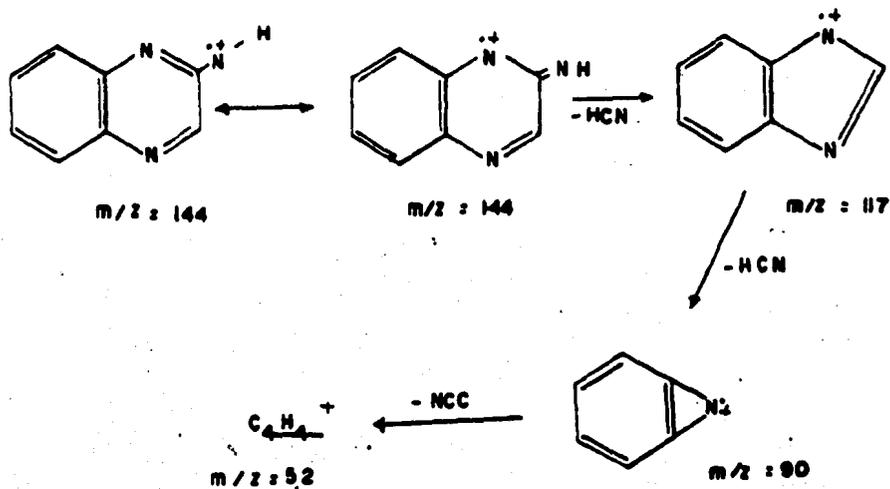


9. Sulfaquinoxalina. Espectro M -10.

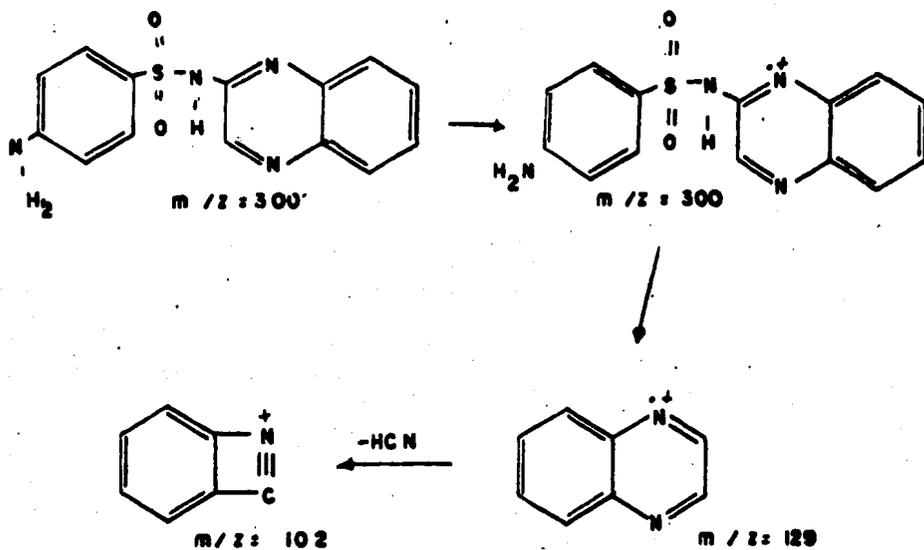
Presenta una señal a un m/z de 300 con una intensidad relativa de 4%, la cual es asignable al ion molecular.

Genera señales con una m/z de 236(60%) y 235(50%) producidas por el mecanismo M*1. Existen también señales de baja intensidad generadas por el mecanismo de fragmentación M*2 y M*3.

Con respecto al catión 2-amino-quinoxalina, genera una señal a 144(6%) producida por un mecanismo semejante al presente en el sulfametixazol, siendo como sigue:



o bien en la sulfaquinoxalina se puede localizar la carga en el nitrógeno de la quinoxalina y fragmentarse como sigue:



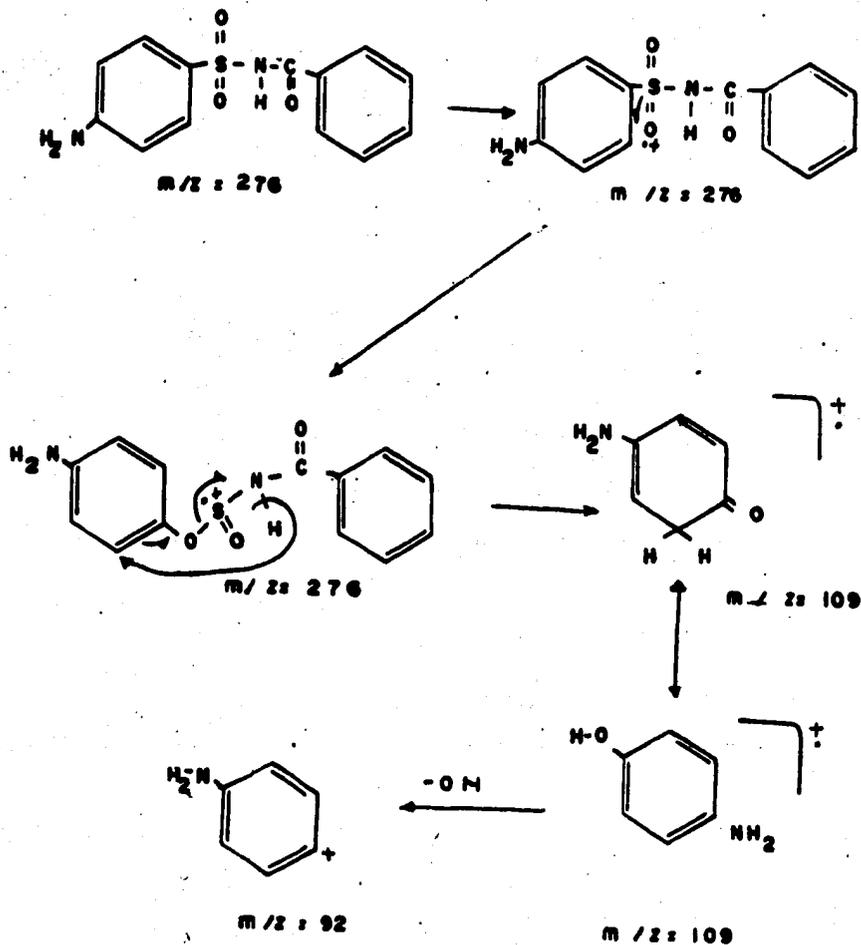
10. Sulfabenzamida. Espectro M - 10.

A una m/z de 276(1%) se presenta una señal de baja intensidad, correspondiente al ion molecular.

La sulfabenzamida no presenta un anillo heterociclo que presente un átomo de nitrógeno que logre un efecto "orto" para causar la pérdida de $M - SO_2$.

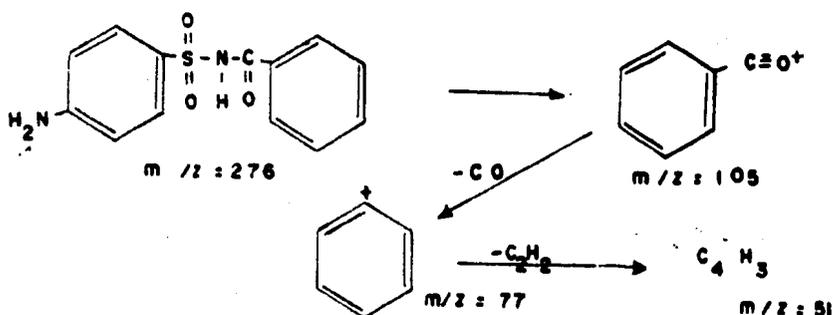
Presenta fragmentos producidos por el mecanismo $M \cdot 2$ y $M \cdot 3$.

La sulfabenzamida es la única sulfonamida que sigue el mecanismo de fragmentación propuesto de Dynesen y colaboradores (34), de la manera siguiente:



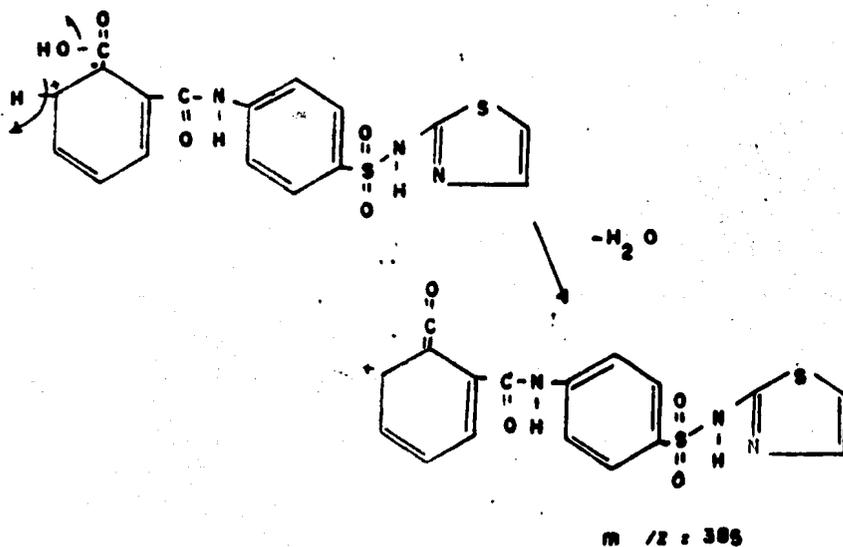
No presenta la pérdida de CO, lo cual se comprueba con la ausencia del ion m/z de 81.

Existe también otra ruta de fragmentación que origina los siguientes fragmentos:



11. Ftalilsulfatiazol. Espectro M - 11.

Esta sulfamida no genera ión molecular. Sufre primeramente la deshidratación en el grupo ftalilo, produciendo una señal a 385 (11%) de la manera siguiente.



Segundo de la pérdida de SO_2 generando una señal a 321 (36%) el cual a su vez pierde el 2-aminotiazol, produciendo un ion a 222 (100%).

Existe también, primero la pérdida del 2aminotiazol produciendo una señal a 286 (10%) y posteriormente la pérdida de SO_2 para dar lugar a la señal a 222.

La eliminación del grupo ftalilo promueve la formación del sulfatiazol, la que sigue la fragmentación de ésta sulfa, ya discutida.

CONCLUSIONES

Espectroscopía de Ultravioleta

Las sulfonamidas presentan tres bandas de absorción diferentes, dos aparecen a 217 y 272 nm, bandas que caracterizan al anillo A (sulfanilamida N¹ sustituida) y otra banda que varía su posición según el sustituyente.

Los resultados de los coeficientes de absorptividad molar obtenidos experimentalmente no se pueden emplear para cálculos cuantitativos, debido a que las condiciones en que se llevaron a cabo no se controlaron como es la temperatura, calibración del material, etc.

Se concluye que por medio de la Espectroscopía de ultravioleta se pueden identificar a las sulfonamidas, dependiendo de la posición de la banda que el sustituyente genere.

Espectroscopía de infrarrojo

En los resultados obtenidos experimentalmente se puede observar que se presentan bandas afines a todos los espectros de las sulfonamidas como es la vibración de alargamiento de los grupos aminos primarios y secundarios, las del grupo sulfonilo además de otras bandas.

Por lo anterior se concluye que cada una de las posiciones de éstas bandas se van conjuntando para darle forma a la estructura que conllevará a la identificación de las sulfonamidas.

Espectroscopía de resonancia magnética protónica

Los desplazamientos químicos presentes en los espectros obtenidos, caracterizan cada uno de los protones presentes en cada sulfonamida, así mismo se encuentra la integración de cada señal, el valor de la constante de acoplamiento, la multiplicidad.

Se concluye que por medio de la espectroscopía de resonancia magnética protónica se puede identificar a cada una de las sulfonamidas.

Espectrometría de masas

La fragmentación de las sulfonamidas presenta la pérdida de 64 unidades de masa atómica debida a la eliminación de SO_2 , seguido de la pérdida de un protón, hecho que sucede siempre y cuando haya un átomo de nitrógeno adyacente al carbono unido al grupo sulfamido y además que sea un anillo heterociclo de seis miembros. En las sulfonamidas con un anillo heterociclo de cinco miembros sufre principalmente la pérdida de la sulfanilamida originando una señal a m/z de 156. De esta manera cada sulfonamida sometida a estudio toma su ruta de fragmentación que sumada a las señales producidas por el sustituyente forman un patrón definido.

Por lo que se concluye que por medio de la espectroscopía de masas se puede llegar a la identificación de cada una de las sulfonamidas.

Teniendo identificadas cada una de las sulfonamidas en estudio por cada una de las técnicas espectroscópicas se concluye que éstos espectros pueden servir como patrones de referencia para sustituir a los pocos espectros descritos en la literatura y establecer los que no existían, para que puedan ser aplicados en el campo industrial, farmacológico, etc. tanto para fines cuantitativos como cualitativos.

Resulta de vital importancia para la industria farmacéutica interesadas en sustituir importaciones, el contar con estos espectros de referencia que le permitan un adecuado seguimiento de las reacciones involucradas en la síntesis de éstos compuestos.

Por otro lado el material contenido en la tesis puede ser de mucha utilidad para los estudiosos de la elucidación estructural a partir de métodos espectroscópicos.

Al mismo tiempo se deja la posibilidad de realizar estudios posteriores sobre ésta familia de compuestos en el campo de la espectroscopía de masas para elucidar la procedencia de los iones metaestables a 156, 123, 108, 92 y 65.

REFERENCIAS

1. Goodman, L.S. Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a, ed Interamericana. México. 1978.
2. Drill's Pharmacology in Medicine, 4a, ed McGraw Hill New York, 1970.
3. Litter, M. Compendio de farmacología. 2a. ed Ateneo Buenos Aires. 1978.
4. Segatore, L. Diccionario Médico. 5a. ed Teide. Barcelona 1976
5. Streitwieser, A. Química Orgánica. Interamericana. México 1969.
6. Morrison, R.T., Boyd, R.N. Química Orgánica. Interamericana México, 1978
7. Creswell, J. Análisis espectral de compuestos orgánicos Diana. México. 1980.
8. Morcillo, R. Espectroscopía de infrarrojo. Secretaría General de la Organización de Estados Americanos. Washington D.C. 1974.
9. Rao, C.N.R. Ultraviolet and Visible Spectroscopy Chemical applications. 3a. ed Betlerworths. 1975.
10. Clarke, E.G.V. Isolation and Identification of Drug in Pharmaceuticals body fluids and post mortem material. Vol 1 The Pharmaceutical Press. London, Great Britain. 1974.
11. AOAC. Infrared and Ultraviolet spectra of some compounds of Pharmaceutical interest. Washington D.C. 1972.
12. Atlas of Spectral Data and Physical Constant for organic compounds. editores Grasselli, J.G. Ritchey, W.M. CRC Press United States. 1975

13. Pecsok, L. Métodos Modernos de Análisis Químico. Limusa México. 1973.
14. Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy. Holden Day. INC Japon. 1964.
15. Sylvestriny R.M. Spectrometric and Interpreted Infrared Spectra. Plenum Press, New York. 1963.
16. Feedman, F. Infrared Spectra and Characteristic Frequencies. Interscience Publishers. Wiley and Sons. London. 1963
17. Akitt, J.W. NMR and Chemistry. Chapman and Hall, London
18. Brand, J.C.D. Application of Spectroscopy to Organic Chemistry. Oldbourne Press. London. 1965
19. Leyden, D.E., Cox, R.H. Analytical Application of RMN vol 48. ed John Wily & Son. New York. 1977.
20. Seibl, J. Espectrometría de Masas, Alhambra. España. 1973
21. R.J.W. Cremlyn. T.Pruce-Lones. F.J. Swinbourne. J.Chem.Soc (C). 1738 (1968).
22. Clercq, H. De. J. Pharm. Sci. 66, 1269 (1972)
23. D. Hadzi, M. Skrbliak. J.Chem Soc. 344 (1957).
24. T.Uno, K.Machida, K.Hanai. Chem Pharm Bull. 11, 704 (1963)
25. Y.Tanaka, Y. Tanaka. Chem.Pharm.Bull. 13, 399 (1965).
26. L.M. Baxter, J. Cymerman-Craig. J. Chem.Soc. 669 (1955)
27. K. Ito, K.Sekiguchi. Chem.Pharm.Bull. 15, 420 (1967)
28. E.R.Blout, M. Fields. J. Am. Chem.Soc. 72, 479 (1950)

29. The Aldrich Library of NMR spectra. ed.II. Aldrich Chemical Company INC. United States . 1985.
30. J. Nattan, M.A. Rodríguez. Rev. Soc. Quim. Mex. 15,175 (1971).
31. J.W. Turczan. Anal. Chim. Acta 92,123 (1977).
32. J.W. Turczan, T. Medwick. J. Pharm Sci. 61,434 (1972)
33. G. Spiteller, R. Kaschnitz. Mh. Chem .94,742 (1963)
34. E. Dyneson, S.O. Lawesson-J.Chem.Soc.(B). 15(1968)
35. T.J. Broxton. Org. Mass Spect. 12,375 (1977)