



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE DERIVADOS

DEL 8-(o- y p- R-FENIL)-1-METIL-7 α -

8-TRANS-CICLOHEPTANO-(1,2-c) Δ^2 -PIRAZOLINA

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

PATRICIA ANTONIO PEREZ

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

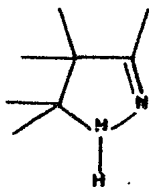
- I. INTRODUCCION
- II. PARTE TEORICA
 - Antecedentes Teóricos
 - Fundamentación del Tema
 - Planteamiento del Problema
 - Objetivos
 - Hipótesis
- III. PARTE EXPERIMENTAL
 - Material
 - Métodos
 - Desarrollo
- IV. DISCUSION DE RESULTADOS
- V. CONCLUSIONES
- VI. ESPECTROS
- VII. BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

INTRODUCCION

El creciente desarrollo en la investigación científica, ha traído como consecuencia el desarrollo de técnicas en un alto grado de seguridad analítica, que pueden ser usadas en diversas áreas, como es el caso de la espectrometría de masas. Debido a esto, la presente tesis trata de explicar los conocimientos básicos sobre espectrometría de masas, así como el fundamento para la interpretación completa de espectros de masas. Por lo que el presente trabajo incluye los siguientes puntos:

- 1.- Las bases de la Espectrometría de Masas.
- 2.- Los principios elementales para la interpretación de espectros.
- 3.- El desarrollo para la obtención de diversos compuestos orgánicos por vía sintética con posibilidades de presentar actividad farmacológica. En este caso específico a las pirazolininas, las cuales presentan un anillo de 5 miembros conteniendo dos átomos de nitrógeno. Siendo la más conocida, la 2-pirazolinina:



Las que generalmente son sintetizadas a partir de una condensación de hidrazina con aldehídos y cetonas α, β No-saturadas.

- 4.- El estudio de espectrometría de masas de las pirazolininas sintetizadas.

II.- PARTE TEORICA

ANTECEDENTES TEORICOS

Historia

El principio fundamental del Espectrómetro de Masas fue señalado por Wien¹ (1898), quien observó que un haz de iones positivos podía deflectarse usando campos magnéticos y eléctricos.

Posteriormente J.J. Thompson² ideó un método para determinar la relación masa-carga (m/z) de un átomo ionizado o molécula ionizada midiendo la desviación de un haz de átomos ionizados en campos magnéticos y eléctricos.

En 1918 Dempster³ y Aston⁴ (1919), trabajando en forma independiente, diseñaron Espectrómetros de Masas con campos magnéticos que deflectaron el haz de iones 180° con los cuales pudieron medir con gran precisión la masa y la abundancia relativa de isótopos de los elementos analizados. En 1940, Nier introdujo un nuevo Espectrómetro de Masas con un campo que deflectaba los iones 60° .

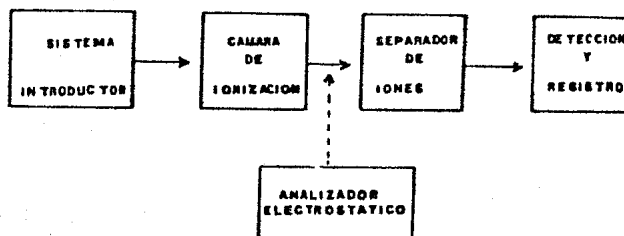
Desde entonces la Espectrometría de Masas ha avanzado de modo impresionante; nuevas aplicaciones han originado diseños instrumentales más sofisticados; las mejoras instrumentales a su vez, han extendido el campo de aplicación de la técnica y, tanto la expansión de objetivos, como la diversificación del equipo continúan.

Fundamento

La Espectrometría de Masas es en principio⁵, un método de separación y medida de masas con fines analíticos generales y se basa

en la introducción de compuestos orgánicos en estado gaseoso a la cámara de ionización a una temperatura de 200 a 215°C en donde se bombardea con un haz de electrones producidos por un filamento incandescente de renio y tungsteno cuya energía es de 70 a 75 eV (energía suficiente para ionizar cualquier sustancia orgánica) Figura 1, produciéndose fragmentos positivos (99%), negativos y neutros (1%), a una presión en el sistema de 10^{-6} mmHg como máximo para evitar colisiones en los fragmentos formados con los gases componentes del aire.

Figura 1



ESPECTROMETRO DE MASAS

(Diagrama General)

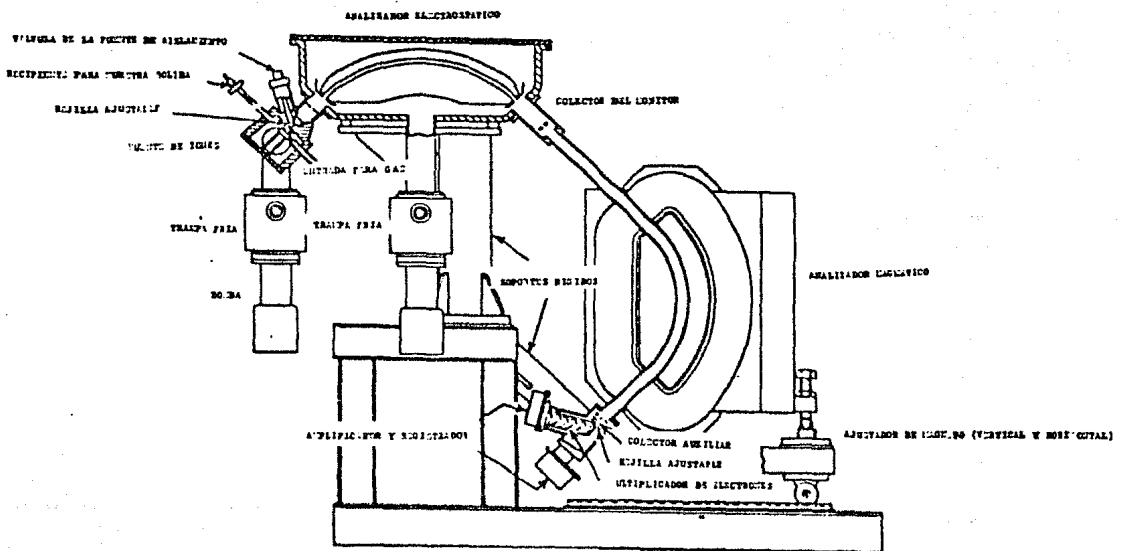
Los fragmentos cargados positivamente son acelerados por medio de voltajes repulsivos de 1.0 a 4.0 Kv., impulsándolos a pasar por una abertura selectiva de 0.1 a 0.2 mm en la cual son alineados para entrar a un tubo analizador el cual se encuentra en un campo magnético en donde sufren una desviación los de menor masa que son los que tienen me-

nor "momentum" y por consiguiente son desviados en mayor grado que los de mayor masa, resultando un abanico de haz de fragmentos positivos, y cada uno de los cuales está formado por iones con la misma relación masa-carga (m/z).

El haz de iones es barrido uno a uno en un campo electromagnético variable (tubo analizador) y enfocados en una abertura hacia una placa colectora que emite un electrón por cada ion que choca con ella formándose una corriente electrónica pequeñísima, que se aumenta por medio de un multiplicador electrónico.

En base a esto último cabe mencionar la diferencia entre un: Espectrómetro de Masas. En donde la corriente de iones se detecta eléctricamente y la señal se amplifica electrónicamente antes de registrarse, Figura 2.

Figura 2



Espectrómetro de Masas de Doble Foco

Espectrógrafo de Masas. Aquí el rayo de iones se detecta y registra fotográficamente.

Instrumentación

El Espectrómetro de Masas es un instrumento que detecta y grafica los fragmentos positivos (cationes) ($-2e^-$) y radicales iónicos ($-1e^-$); y dependiendo de la naturaleza de los compuestos por analizar se puede usar diversos procedimientos para la producción de iones⁶.

a)- Impacto electrónico. Es el método más utilizado en el análisis orgánico. Consiste en impactar la muestra en fase gaseosa con un haz de electrones producidos por un filamento incandescente generalmente de renio y tungsteno.

b)- Fotoionización. Consiste en hacer pasar un haz de luz ultravioleta de una longitud de onda suficientemente corta a través de la cámara de ionización siendo su principal aplicación en investigaciones termodinámicas y estereoquímicas.

c)- Desorción de Campo. Método por el cual las sustancias que están adsorbidas sobre la superficie pueden ser desprendidas como iones positivos bajo la acción de un campo eléctrico suficientemente corto (10^9 v).

d)- Ionización Química. Donde se aprovechan reacciones bimoleculares a presiones extremadamente altas de la muestra. Los espectros resultantes de la aplicación de estos tres últimos métodos son sencillos es decir, se obtiene muy poca información de fragmentación.

Separación de iones

La separación se puede efectuar por⁷:

- 1.- Campos magnéticos (simple y doble foco)
- 2.- Diferencia de tiempos de vuelo
- 3.- Selección de voltaje de radiofrecuencia.

Introducción de la muestra

La introducción de la muestra depende de las propiedades de la misma y se puede clasificar en tres tipos:

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

2.- **Introducción Directa:** Se introduce la muestra directamente en la cámara de ionización, ya que los compuestos que se introducen son de punto de vaporización alto y de posible descomposición térmica o se cuenta con una cantidad de muestra muy pequeña.

3.- **Introducción por Cromatografía de Gases:** Cuando la muestra analizada es una mezcla compleja lo conveniente es, separarla por cromatografía de gases e identificarla por espectrometría de masas.

Aspectos básicos de la Espectrometría de Masas aplicados en Química Orgánica⁸.

- Espectro de masas: Es una gráfica de abundancia relativa contra valores de masa-carga que resulta de la introducción de una muestra al Espectrómetro de Masas.

- Poder de resolución: La propiedad de un Espectrómetro de Masas para separar iones cuyas diferencias es de décimas, centésimas o milésimas de masa es llamada poder de resolución⁹.

$$P. R. = \frac{M_1}{\Delta M}$$

Donde:

M_1 = masa de un ion 1

$$\Delta M = M_2 - M_1$$

$$M_2 > M_1$$

M_2 = masa de un ion 2

El poder de resolución se ve afectado por los siguientes factores:

- a)- La variación de la energía cinética de los iones de igual relación de masa-carga (m/z).
- b)- La divergencia del haz debido a efectos de espacio de carga.
- c)- El radio del magneto.
- d)- El tamaño de las aberturas en la salida de la fuente de iones y en la entrada del detector. Para lograr el análisis de masas muy cercanas se debe trabajar siempre a alta resolución a diferencia de los espectros normales los cuales se trabajan a baja resolución.

- El ion molecular: Es el ion formado por pérdida de un electrón en una masa orgánica, en el espectro de masas se le llama pico, ion molecular y se representa por M^+ . Una de las primeras informaciones que nos da acerca de la muestra examinada, es su peso molecular. Además una señal de este tipo tiene que cumplir las siguientes condiciones:

a)- El M^+ , es el ion con la mayor masa que un compuesto puede producir.

b)- El M^+ , es el ion con el potencial de aparición más bajo.

c)- El M^+ , es par cuando el compuesto no contiene nitrógeno o contiene un número par de átomos de nitrógeno, e impar para un número impar de nitrógeno.

d)- Las diferencias de masa entre los fragmentos y el ion molecular deben ser lógicas desde el punto de vista químico.

e)- El M^+ , tiene que contener todos los elementos que se pueden identificar en los fragmentos.

- El pico base: Se le denomina al fragmento que se encuentra con mayor abundancia relativa en un espectro, al cual se le da un valor arbitrario de 100% y está considerado como el más estable con respecto a los demás iones formados.

- Los picos metaestables: El ion de masa M_1^+ , es formado por impacto electrónico, es acelerado, deflectado y graficado de acuerdo a su número de masa expresado por:

$$n_1 = \frac{M_1^+}{z}$$

Donde: n_1 = No. de masa de M_1

z = voltaje

Este ion puede fragmentarse antes de ser acelerado para dar otro fragmento M_2^+ , el cual es registrado de acuerdo a su masa:

$$n_2 = \frac{M_2^+}{z}$$

Pero si M_1^+ se fragmenta durante el tiempo de vuelo perdiendo un fragmento neutro, una fracción de la energía cinética es eliminada de tal manera que el fragmento formado será diferente a M_2^+ por lo cual el ion de m/z $(M_2^+)^*$ formado durante el tiempo de vuelo será trazado en una posición que corresponde a iones de peso más bajo, puesto que sufre una mayor desviación. El pico graficado se llama pico metaestable y se puede calcular su posición por la fórmula:

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

Donde:

$(M_2^+)^*$ = masa del pico metaestable

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

Además si se propone un mecanismo de fragmentación para una determinada estructura, ésta puede confirmarse por la presencia del pico metaestable en el correspondiente espectro.

- Contribución isotópica: Tanto el ion molecular como los fragmentos, están siempre acompañados por otros picos que corresponden

a los iones que están formados por isótopos más pesados y se representa la contribución isotópica del ion molecular como $(M^+ + 1)$, $(M^+ + 2)$, $(M^+ + 4)$, etc. dependiendo del tipo de isótopos y el número de ellos que se encuentren formando parte de la molécula orgánica.

- Potencial de ionización: Es la energía mínima necesaria para remover un electrón en una molécula. Si la energía transferida por impacto electrónico es mayor que la energía necesaria da lugar a la formación del ion molecular y de otros iones, siendo este punto de mayor importancia en el campo de la Fisicoquímica.

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

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

Reglas generales de fragmentación ¹⁰

La interpretación de un espectro de masas en la práctica se hace de acuerdo a reglas generales de fragmentación establecidas anteriormente, mediante el análisis del comportamiento de los diversos compuestos bajo impacto electrónico, a continuación se mencionan las básicas:

1.- A medida que aumentan las ramificaciones en hidrocarburos saturados el ion molecular se hace más pequeño.

2.- En una serie homóloga, la abundancia relativa del ion molecular disminuye a medida que aumenta el peso molecular de los compuestos.

3.- En compuestos ramificados, la ruptura más probable es en las ligaduras adyacentes a la ramificación. Esto es consecuencia de la estabilidad de los iones carbonios, siendo de mayor estabilidad los terciarios respecto a los primarios.

4.- Las dobles ligaduras, de estructuras cíclicas y especialmente las aromáticas y heteroaromáticas, le dan estabilidad al ion molecular aumentando la posibilidad de su presencia en el espectro.

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

6.- Los anillos saturados tienden a fragmentarse en la ligadura α de la cadena lateral, dejando la carga positiva sobre el anillo.

7.- En los heterocompuestos generalmente se fragmenta la ligadura β con respecto al heteroátomo, dejando la carga en el fragmento de mayor peso.

Regla del Nitrógeno aplicada a compuestos que contienen: C, H, O, N, S, P, X.

En un espectro de masas, si la masa del ion molecular es un número impar, nos indicará la presencia de un número impar de nitrógenos, siendo las masas pares de los iones cuando son cationes e impares cuando son radicales iónicos. Si la masa del ion molecular es par, nos indicará la presencia de un número par de nitrógenos o la ausencia de

ellos, siendo las masas impares de los iones cuando son catiónicos y pares cuando son radicales iónicos.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los fármacos empleados en la actualidad provienen de las siguientes rutas¹¹.

- 1.- Síntesis química, 50%
- 2.- Plantas fanerógamas superiores, 25%
- 3.- Microorganismos, 12%
- 4.- Minerales, 7%
- 5.- Animales, 6%

Debido a que la mayoría de los fármacos introducidos a la terapéutica se obtienen por Síntesis Química, diversos grupos de investigación se inclinan hacia este campo de trabajo, sintetizando y ensayando continuamente muchas sustancias con el objeto de descubrir nuevos agentes terapéuticos, los cuales puedan producirse con mayor economía permitiendo a la vez ahorro de tiempo y dinero.

La síntesis de nuevos fármacos se puede lograr a través de diversas rutas pero la más segura en cuanto a resultados, así como la más rentable y por consecuencia la más trabajada es la modificación molecular de fármacos conocidos. Este camino se presenta como un desarrollo natural de la química orgánica y consiste en tomar como origen o prototipo una sustancia química de estructura bien establecida y, de actividad biológica probada, sintetizando y ensayando sus derivados estructurales.

Por lo que la síntesis de Pirazolinas y sus derivados que aquí se propone resulta de enorme interés, debido a las diversas propie-

dades farmacológicas que presentan sus congéneres entre las que se pueden mencionar: Las antiinflamatorias¹²⁻¹⁵ y depresoras del Sistema Nervioso Central¹⁶. La síntesis de estos compuestos no es el punto terminal de este trabajo, ya que de acuerdo a la experiencia se ha observado que el desarrollo de la química orgánica (como lo es la ciclización de cetonas β -No-saturadas con metil hidrazina) implica el uso de nuevas técnicas analíticas que permitan la fácil identificación de un compuesto cuya estructura es desconocida: entre éstas encontramos a las espectroscopías de UV-Visible, de Infrarrojo y de Resonancia Magnética Nuclear (protónica y de ^{13}C) y entre las más recientes la Espectrometría de Masas. Debido a sus ventajas características existe un enorme interés por parte de muchos científicos en el estudio y aplicación de este método de análisis. Así la espectrometría de masas¹⁷, es una técnica de aplicación en:

Farmacología: Donde sirve para detectar, cuantificar y realizar estudios metabólicos de diversos fármacos.^{18,19}

Geología: La cual la utiliza en el cuanteo de isótopos para detectar y verificar la edad de diversos minerales.²⁰

Química ambiental: La emplea para estudiar la composición de diversos estratos atmosféricos, incluyendo sustancias naturales y contaminantes producidos por el hombre²¹ y ha establecido que compuestos se encuentran presentes en el aire de submarinos y cápsulas espaciales.^{22,23} Además analiza aguas, suelos y residuos de tipo vegetal, animal y microbiano.²⁴

Bioquímica: Aquí se ha logrado comprobar desde la secuencia-

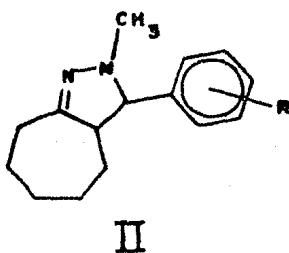
ción de péptidos^{25,26} hasta el análisis de los componentes de las bacterias liofilizadas²⁷, además de la caracterización de lípidos complejos²⁸ y ácidos nucleicos²⁹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La síntesis de Pirazolinas y sus derivados ha atraído el interés de diversos grupos de investigación, pues a pesar de la importancia que revisten los estudios realizados en este tipo de compuestos en cuanto a su actividad farmacológica existen, hasta el momento pocos métodos de síntesis. Por otra parte, el hecho de que no se encuentren estudios de espectrometría de masas sobre estructuras semejantes, llevó a elaborar el presente programa de investigación para sintetizarlas y observar su comportamiento en espectrometría de masas, así como su posible aplicación como fármacos, investigación que queda fuera del contexto de este trabajo.

OBJETIVOS

- 1.- Sintetizar derivados del 8(o- y p-R-fenil)-1-metil-7 α -8-trans-cicloheptano-(1,2-c)- Δ^2 -pirazolina, de fórmula general II

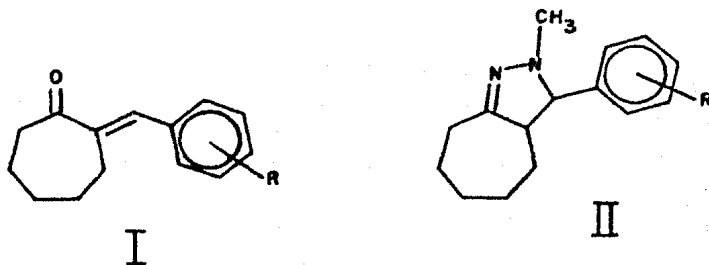


- 2.- Analizar su comportamiento por espectrometría de masas, para poder determinar, en base a los espectros obtenidos sus mecanismos y patrones generales de fragmentación.

HIPOTESIS DE TRABAJO

a)- Se sabe que aldehídos que no contienen hidrógenos en posición α son capaces de reaccionar con compuestos carbonílicos que contienen hidrógenos α en medio básico para dar lugar a una condensación aldólica cruzada.

Por lo que se espera que al hacer reaccionar cicloheptanona con benzaldehído en presencia de potasa se verifique la condensación para darnos compuestos de fórmula general I. Este intermediario que se conoce como una monoarilidencicloalcanona puede reaccionar con hidrazina sustituida para dar compuestos de fórmula general II, conocidos como Pirazolinas.



b)- La interpretación de los espectros de masas para las diversas estructuras se efectuará por medio de reglas generales que se han establecido en base al estudio de series homólogas. Por lo que se espera que en base al análisis de los espectros de masas de los compuestos de fórmula general II, se puedan deducir las reglas generales de su fragmentación y posteriormente su identificación por medio de esta técnica.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL

- 1.- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato para puntos de fusión Fisher-Johns y no están corregidos.
- 2.- Los compuestos obtenidos se analizaron en el Espectrómetro de Masas: Hewlett Packard 59854A. Se utilizó el sistema de introducción directa con una temperatura de 195°C en la cámara de ionización, operando a 70 eV el voltaje de ionización.
La cantidad de muestra empleada fue de 1 mg aproximadamente.
- 3.- Los espectros de infrarrojo fueron hechos en Espectrofotómetros Perkin Elmer, utilizando la técnica de dilución en cloroformo.
- 4.- Los análisis en Resonancia Magnética Protónica fueron determinados con un instrumento Varian -T60 utilizando como disolvente CDCl_3 , con referencia interna Tetrametilsilano.

EQUIPO

Matraz de bola de dos bocas de 100 ml,
Refrigerante recto,
Agitador y barra magnética,
Pipeta graduada de 1, 5, 10 ml.
Canastilla de calentamiento de 100 ml.
Embudo: Hirsh, Buchner y de Separación (250 ml)
Matraz erlenmeyer de 250 ml.
Matraz kitazato de 250 ml.

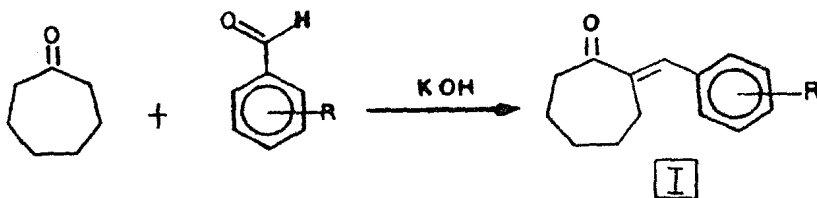
Recirculador de agua,
Probeta de 5, 10, 50, 500 ml.

REACTIVOS

Cicloheptanona	Grado reactivo
Hidróxido de potasio	Grado reactivo
Benzaldehído	Grado reactivo
o- y p- Bromobenzaldehído	Grado reactivo
o- y p- Clorobenzaldehído	Grado reactivo
o- y p- Tolualdehído	Grado reactivo
o- y p- Anisaldehído	Grado Reactivo
p- Nitrobenzaldehído	Grado Reactivo
N-metil hidrazina	Grado reactivo
Acido sulfúrico	Reactivo analítico
Acetato de etilo	Reactivo analítico
Hexano	Reactivo analítico
Metanol	Reactivo analítico
Cromatoplacas de gel de sílice 60 F ₂₅₄ (Merck) 20x20 cm.	

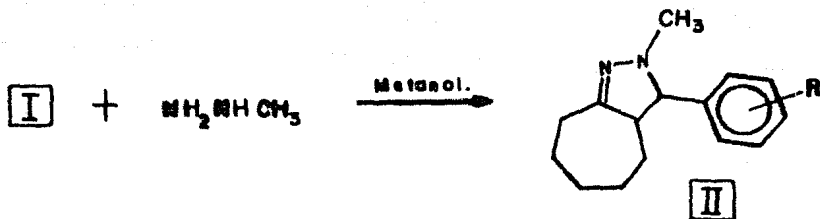
Método

El producto final y sus análogos se sintetizaron a partir de un método general ilustrado en el siguiente Esquema:



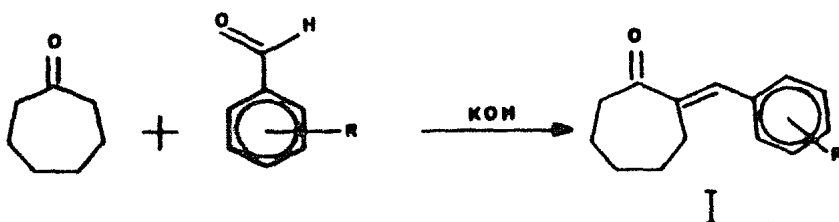
R =

orto y para	H
"	Br
"	Cl
"	OMe
"	Me
"	NO ₂



Las técnicas empleadas en el laboratorio para la obtención de intermediarios y producto final se exponen a continuación:

Obtención de α -(o- y p-R-benciliden)-cicloheptanona



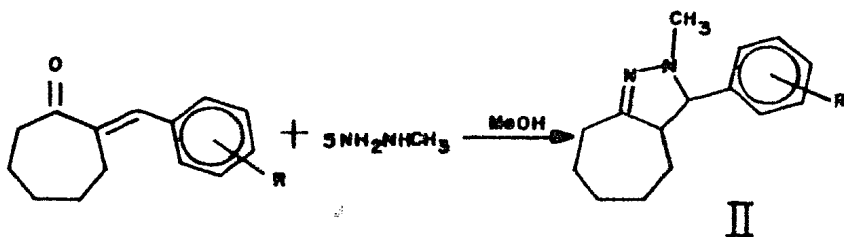
Procedimiento

En un matraz de bola de 100 ml de dos bocas, en una de las cuales se coloca un refrigerante y en la otra un embudo de adición, se adiciona una solución de Potasa (0.00714 moles en 7 ml de agua), enseguida se pone en agitación. Posteriormente se agregan 0.0178 moles de cicloheptanona y 0.7 mol del benzaldehído correspondiente, la mezcla de reacción se pone a reflujo con agitación magnética. El término de la reacción se determina por cromatografía en capa fina (c.c.f.) - el tiempo de reacción varía de 6 a 8 horas.

La mezcla de reacción se enfría y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, la cual se lava con ácido sulfúrico al 100% y después con agua. Posteriormente se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra al vacío.

El residuo se destila al vacío para su purificación, los rendimientos obtenidos varían de 50 a 90%. Siendo mayores los rendimientos cuando R se encuentra en la posición para (-p), ya que en esta forma existe menor impedimento estérico.

Obtención de 8(o- y p- R- fenil)- 1-metil-7 α -8-trans-cicloheptano-(1,2-c)- Δ^2 -Pirazolina.



Procedimiento

En un matraz de bola de 100 ml, de dos bocas, en una de las cuales se coloca un refrigerante y en la otra un embudo de adición, se adicionan 0.01 moles de (o- y p- R-benciliden) cicloheptano-
na y 20 ml de metanol, con agitación magnética. Posteriormente se agregan 0.05 moles de metil hidrazina y la mezcla de reacción se pone a reflujo. El término de la reacción se determina por c.c.f. - el tiempo de reacción varía de 3 a 4 horas.

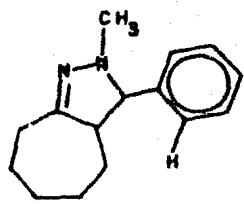
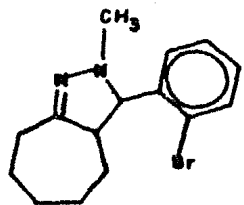
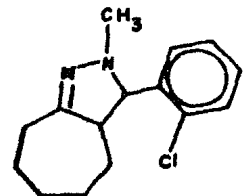
Efectuada está se concentra al vacío, eliminando el metanol, se procede a purificar por cromatoplaaca preparativa de gel de sílice 60-F₂₅₄ (20 x 20)

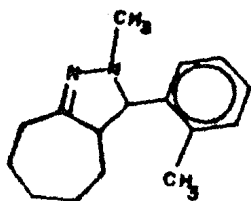
Los rendimientos obtenidos varían de 35 a 55%.

Desarrollo

En el presente trabajo de investigación se sintetizaron los compuestos que se presentan en la Tabla I. Los rendimientos, puntos de fusión y estado físico de dichos compuestos se proporcionan en la Tabla II.

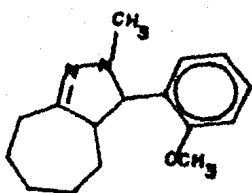
Tabla I

Compuesto	Clave	Espectro
	I	1
	II	2
	III	3



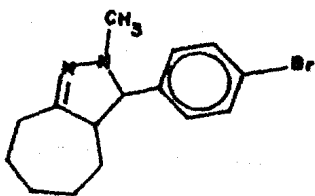
IV

4



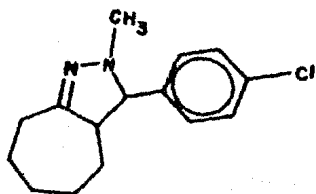
V

5



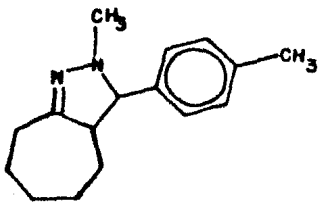
VI

6



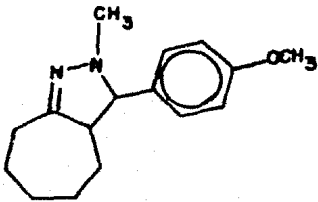
VII

7



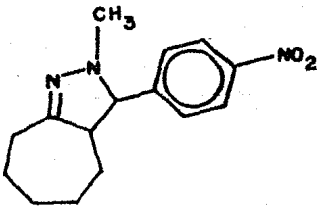
VIII

8



IX

9



X

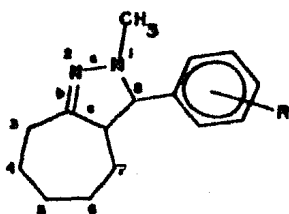
10

TABLA II

Compuesto	Punto de Fusión °C	Estado Físico	Rendimiento (%)
I	-	Aceite	49.61
II	-	Aceite	35.9
III	-	Aceite	39.9
IV	-	Aceite	35.12
V	-	Aceite	47.16
VI	75	Sólido	49.82
VII	-	Aceite	49.61
VIII	-	Aceite	41.21
IX	-	Aceite	51.82
X	116	Sólido	55.2

IV.- DISCUSION Y RESULTADOS

El análisis de los espectros de masas de los compuestos sintetizados (Esquema 1), demostraron tener un comportamiento similar de fragmentación de tal manera que su mecanismo y patrón de fragmentación se discutirán en forma general.



R =		H
	Orto y Para	Br
	"	Cl
	"	CH ₃
	"	OCH ₃
	"	NO ₂

ESQUEMA 1

DISCUSION Y RESULTADOS

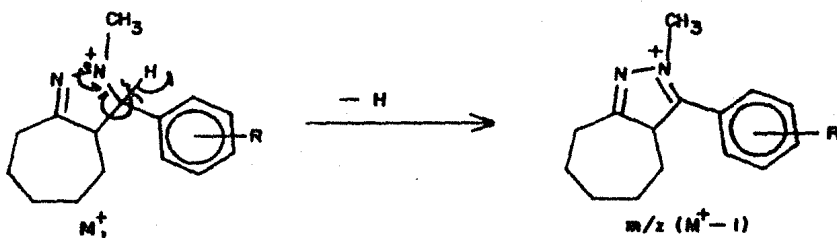
Ion molecular, M^+

El ion molecular, es un fragmento muy abundante, lo que refleja la estabilidad de la molécula y su abundancia relativa varía desde el 41% para el derivado o-Bromado, hasta el 100%, pico base, para derivados con sustituyente metilo y metoxilo en posición para.

Formación del ion de $m/z (M^+ - 1)$

El fragmento de $m/z (M^+ - 1)$, se forma a partir del ion molecular por pérdida de un hidrógeno β al heteroátomo (N_1). Debido a que el ion molecular, presenta dos hidrógenos en posición β al heteroátomo, se proponen dos posibles rutas para su formación.

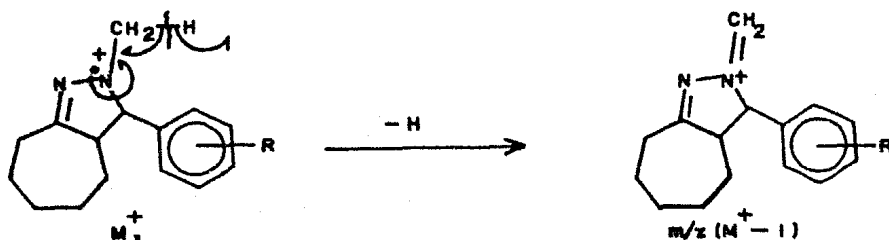
a). Por pérdida del hidrógeno unido al C_8 compartiéndose el electrón del enlace C_8-H y el de la carga iónica del N_1 , quedando el heteroátomo cargado positivamente. (Esquema 2a).



ESQUEMA 2a

b). Por pérdida de un hidrógeno del sustituyente metilo

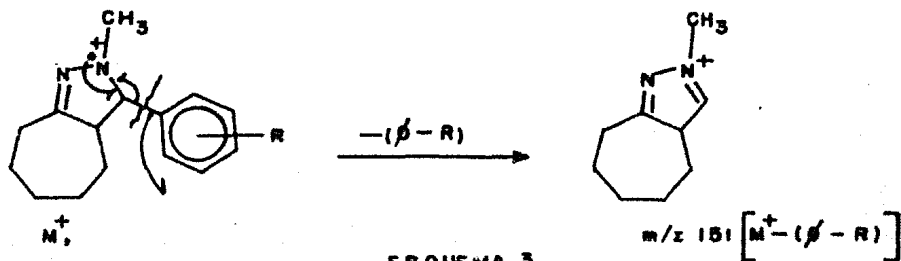
unido al N₁ del anillo heteroatómico. Al perderse uno de los hidrógenos del metilo, el electrón se comparte con la carga iónica del nitrógeno N₁, por lo cual queda cargado positivamente. Esquema 2b.



ESQUEMA 2b

Formación del pico base de m/z 151 $M^+ - (76+R)$

El fragmento de m/z 151, se obtiene a partir del ion molecular por la eliminación del sustituyente aromático unido al C₆ debido a una ruptura β con respecto al nitrógeno en posición 1, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 3.

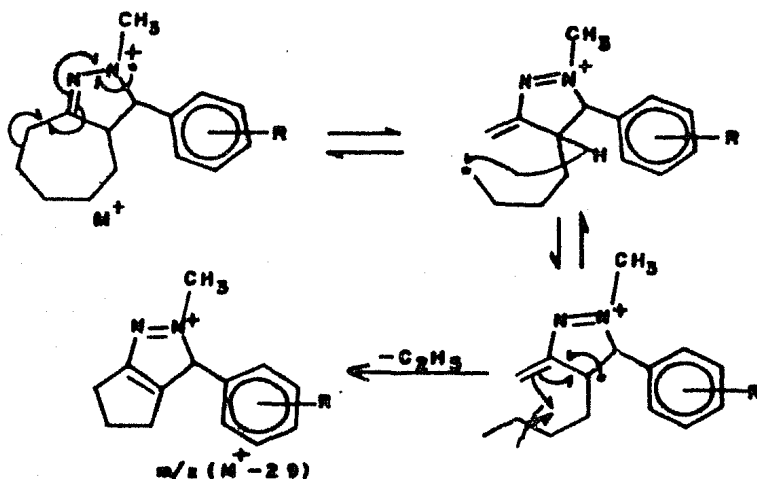


ESQUEMA 3

El fragmento m/z 151 es el pico base en la mayoría de los compuestos analizados, esto se puede deber a la estabilidad que adquiere el ion, ya que la carga está sobre el heteroátomo, al perderse el fragmento fenílico más pesado, que compite con la eliminación de un hidrógeno.

Formación del ion de m/z ($M^+ - 29$)

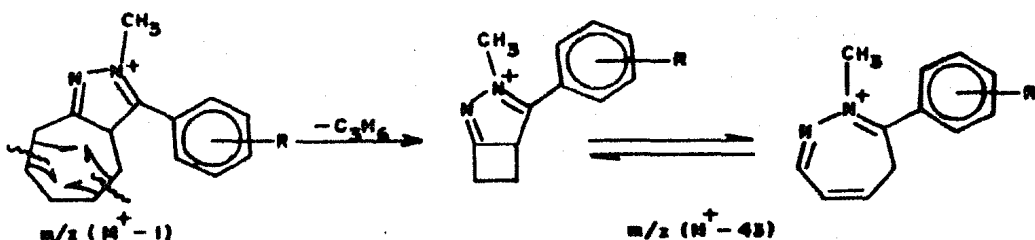
El fragmento de m/z ($M^+ - 29$), se obtiene a partir del ion molecular por pérdida de 29 unidades de masa, correspondientes al anillo del cicloheptano, por una ruptura β al doble enlace entre el $N_2-C_{2\alpha}$ y la transposición de un hidrógeno del $C_{7\alpha}$ y una segunda ruptura entre el C_5-C_6 . Verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 4.



ESQUEMA 4

Formación del ion de $m/z (M^+ - 43)$

El fragmento de $m/z (M^+ - 43)$, se genera a partir del ion de $m/z (M^+ - 1)$ por la eliminación de una molécula de ciclopropano mediante una doble ruptura, β al doble enlace entre $N_2 - C_{2\alpha}$ y γ al doble enlace rompiéndose las uniones entre el $C_3 - C_4$ y el $C_6 - C_7$ del anillo del cicloheptano, lo cual nos origina el ion de $m/z (M^+ - 43)$ como se propone en el Esquema 5.

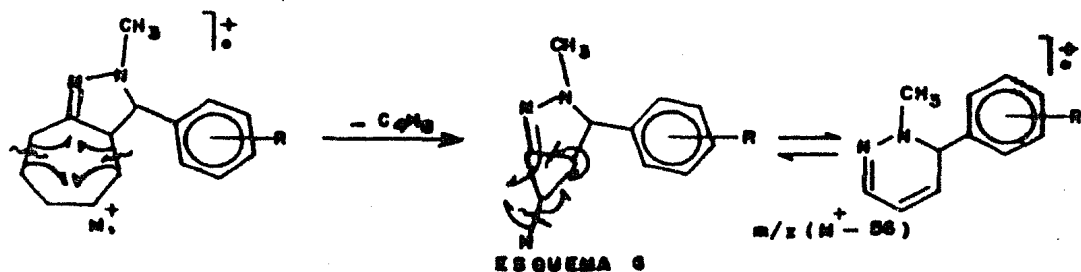


ESQUEMA 5

Formación del ion de $m/z (M^+ - 56)$

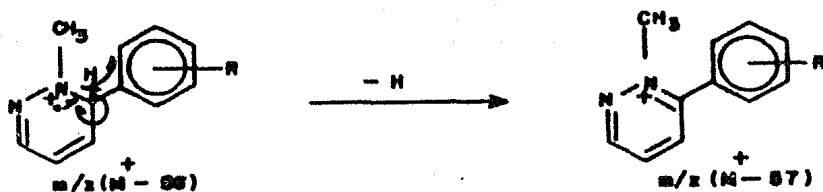
El fragmento de $m/z (M^+ - 56)$, se forma a partir del ion molecular, M^+ , por pérdida de 56 unidades de masa -del anillo del cicloheptano- mediante una doble ruptura β al doble enlace entre el $N_2 - C_{2\alpha}$ rompiéndose los enlaces entre $C_3 - C_4$ y $C_7 - C_7\alpha$ lo cual origina el ion de $m/z (M^+ - 56)$ estabilizado por el equilibrio con su forma piridazf-

nica. (Esquema 6).



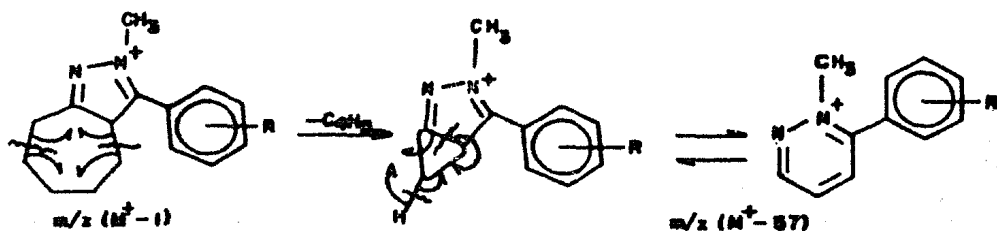
Formación del ion de $m/z (M^+ - 57)$

El fragmento de $m/z (M^+ - 57)$ puede obtenerse del ion de $m/z (M^+ - 56)$ por pérdida del hidrógeno β al N_1 y además bencílico, quedando uno de los heteroátomos cargado positivamente (Esquema 7a)



También puede originarse a través del fragmento de $m/z (M^+ - 1)$ por pérdida de una molécula de buteno, mediante una doble ruptura β al

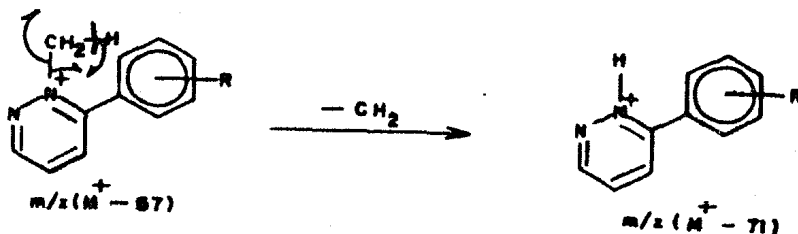
doble enlace entre el N₂-C_{2α}, rompiéndose los enlaces entre C₃-C₄ y C₇-C_{7α} del anillo del cicloheptano, lo cual origina el ion de m/z (M⁺ - 57), estabilizado por el equilibrio de su forma piridazínica (Esquema 7b).



ESQUEMA 7b

Formación del ion de m/z (M⁺ - 71)

El fragmento de m/z (M⁺ - 71) se obtiene a partir del ion de m/z (M⁺ - 57), por pérdida de 14 unidades de masa, correspondientes al grupo metilo del N₁ del anillo piridazínico (Esquema 8).

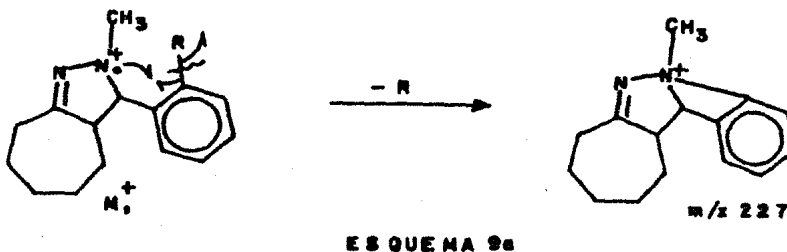


ESQUEMA 8

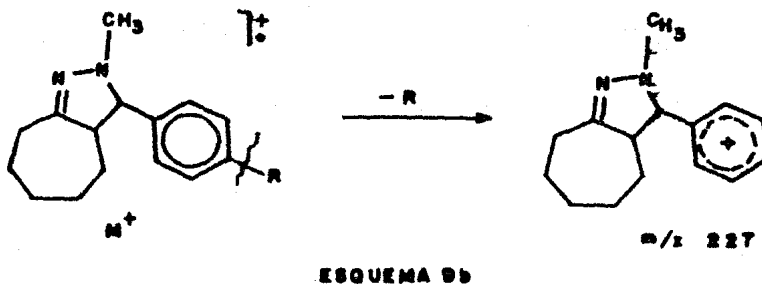
Formación del ion de m/z 227 ($M^+ - R$)

El fragmento del m/z ($M^+ - R$) se genera a partir del ion molecular por pérdida del sustituyente -R del anillo aromático, como se propone en el Esquema 9a y 9b.

a)- Derivados orto-sustituídos.



b)- Derivados para-sustituídos.

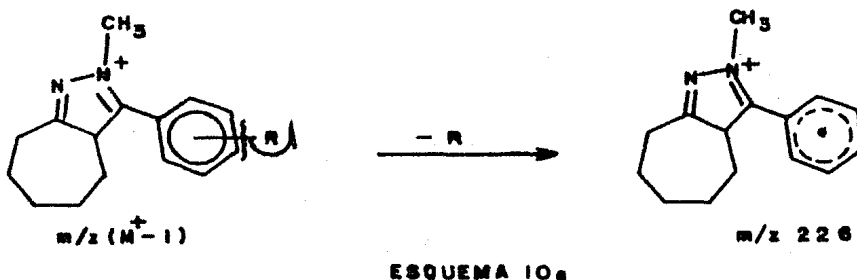


El ion de m/z ($M^+ - R$), es otro de los fragmentos que nos per-

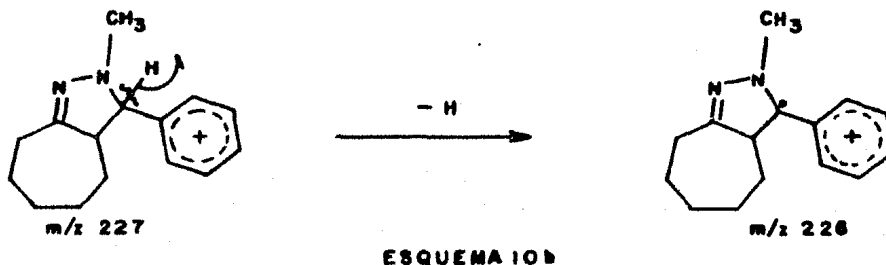
mite caracterizar estos derivados puesto que la abundancia relativa del mismo depende de la posición del sustituyente -R en el anillo, siendo mayor la abundancia relativa cuando se trata de los derivados orto-sustituidos.

Formación del ion de m/z 226 ($M^+ - HR$)

El fragmento de m/z 226, se genera a partir del ion de m/z ($M^+ - 1$) por eliminación del sustituyente, -R del anillo aromático. (Esquema 10a)

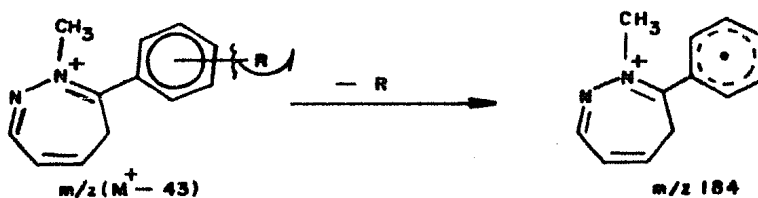


También se origina a través del fragmento de m/z 227, debido a la pérdida de un hidrógeno β al heteroátomo N_1 , como se muestra en el Esquema 10b.



Formación del ion de m/z 184

El fragmento de m/z 184 se origina a partir del ion de m/z ($M^+ - 43$) por pérdida del sustituyente -R del anillo aromático (Esquema 11).

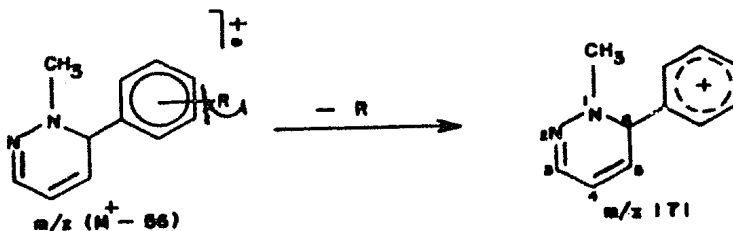


ESQUEMA 11

Formación del ion de m/z 171

El fragmento de m/z 171, se forma a través de dos rutas posibles:

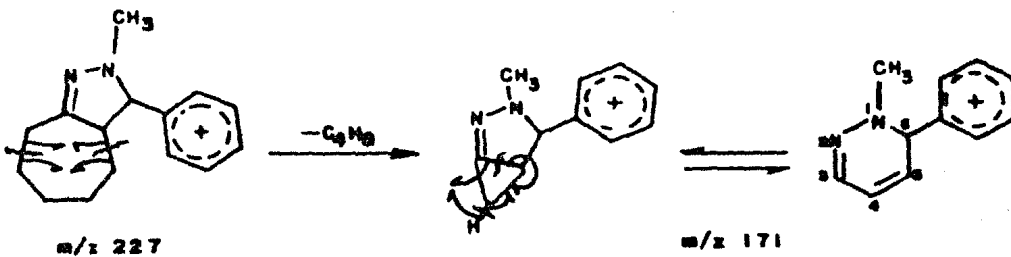
a). A partir del radical iónico de m/z ($M^+ - 56$) por la eliminación del sustituyente R del anillo aromático. (Esquema 12a).



ESQUEMA 12 a

b). A partir del fragmento de m/z 227 por pérdida de 56

unidades de masa, del anillo del cicloheptano mediante una doble ruptura β al doble enlace entre el $N_2-C_{2\alpha}$ rompiéndose los enlaces entre C_3-C_4 y $C_7-C_{7\alpha}$, como se ilustra en el Esquema 12b.

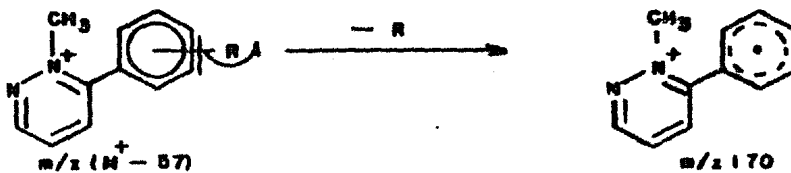


ESQUEMA 12b

Formación del ion de m/z 170

El fragmento de m/z 170 puede obtenerse por tres rutas diferentes:

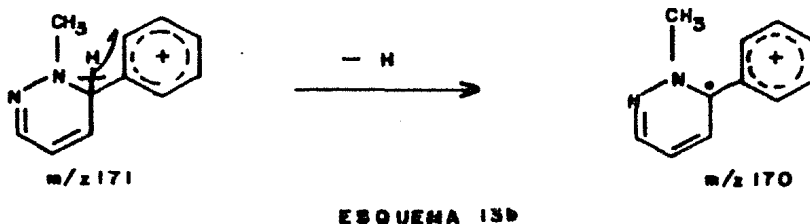
a). A partir del ion de m/z ($M^+ - 57$), por la eliminación del sustituyente $-R$ del anillo aromático. (Esquema 13a).



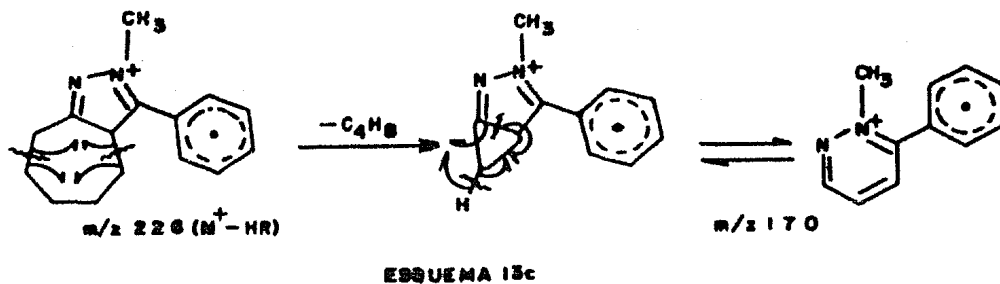
ESQUEMA 13a

b). A partir del ion de m/z 171 por pérdida de una uni-

dad de masa, correspondiente al hidrógeno β al N₁. (Esquema 13b).



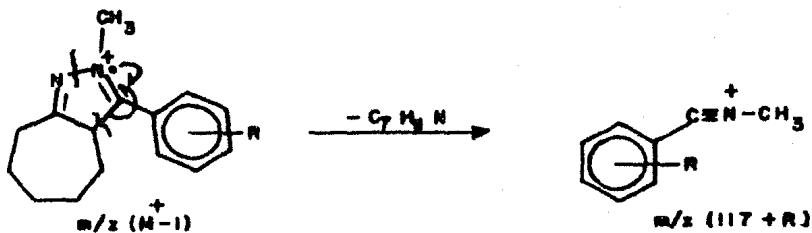
c). A partir del radical iónico de m/z 226 ($M^+ - HR$) por pérdida de 56 unidades de masa, del anillo del cicloheptano, debidas a una doble ruptura β al doble enlace, entre el N₂-C_{2α}, rompiéndose los enlaces entre C₃-C₄ y C_{7α}-C₇, lo cual origina el ion de m/z 170. (Esquema 13c).



Formación del ion de m/z (117 + R)

El fragmento de m/z (117 + R), se obtiene a partir del ion de m/z ($M^+ - 1$), por una ruptura del enlace C₆-C_{7α}, contiguo a N₁, además de un rompimiento en la unión N₁-N₂; originándose la formación de

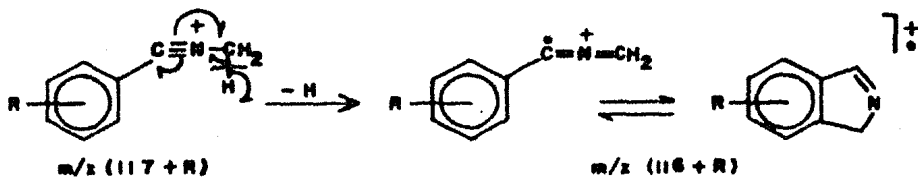
una triple unión ($-C_8\equiv N_1-$) (Esquema 14).



ESQUEMA 14

Formación del ion de m/z (116 + R)

El ion de m/z (116 + R), se obtiene a partir del fragmento de m/z (117 + R), por pérdida del hidrógeno del metilo en posición β al heteroátomo; compartiéndose su elección con el de la unión ($-C\equiv N_1-$), originándose un radical iónico al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 15.



ESQUEMA 15

Formación del ion de m/z (90 + R)

El ion de m/z (90 + R) se origina a partir del ion molecular por pérdida de 137 unidades de masa que corresponden a la molécula que se obtiene por una doble ruptura β al doble enlace, entre el $N_2-C_{2\alpha}$, rompiéndose los enlaces correspondientes al N_1-C_6 y $C_{11}-C_{7\alpha}$. Además de la transposición de uno de los hidrógenos del metilo en posición uno hacia el C_6 . (Esquema 16).

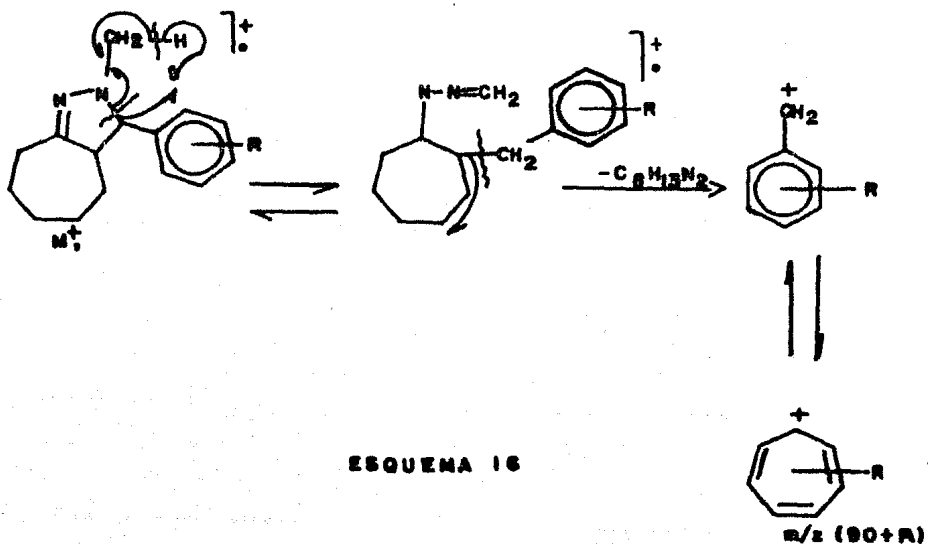


TABLA 1

ABUNDANCIA RELATIVA A LOS FRAGMENTOS PRINCIPALES (%)

m/z

No. Compuesto	R	M ⁺	M ⁺ -1	M ⁺ -(76+R)	M ⁺ -R	M ⁺ -56	M ⁺ -57	M ⁺ -71	117+R	116+R	90+R	M ⁺ -43	M ⁺ -29	226	171	170	184
I	-H	71	38	100	71	18	24	7	25	15	33	27	12	27	24	2	4
II	o-Br	41	12	100	4	10	7	1	13	5	11	12	5	4	8	5	10
III	o-Cl	44	11	100	2	21	15	3	27	100	17	1	5	2	2	2	1
IV	o-CH ₃	89	42	100	4	20	15	5	12	10	17	28	4	14	5	2	1
V	o-OCH ₃	84	45	100	31	33	16	11	20	7	26	29	15	1	12	3	3
VI	p-Br	47	15	100	2	9	17	3	11	2	13	10	2	2	8	5	13
VII	p-Cl	59	41	100	-	22	7	2	37	100	25	2	5	-	1	2	1
VIII	p-CH ₃	100	46	92	4	25	5	6	28	15	11	27	5	4	6	3	2
IX	p-OCH ₃	100	72	80	14	47	28	15	91	27	75	42	8	3	8	3	3
X	p-NO ₂	68	19	100	4	10	8	3	5	1	1	13	3	6	5	8	9

V.- CONCLUSIONES

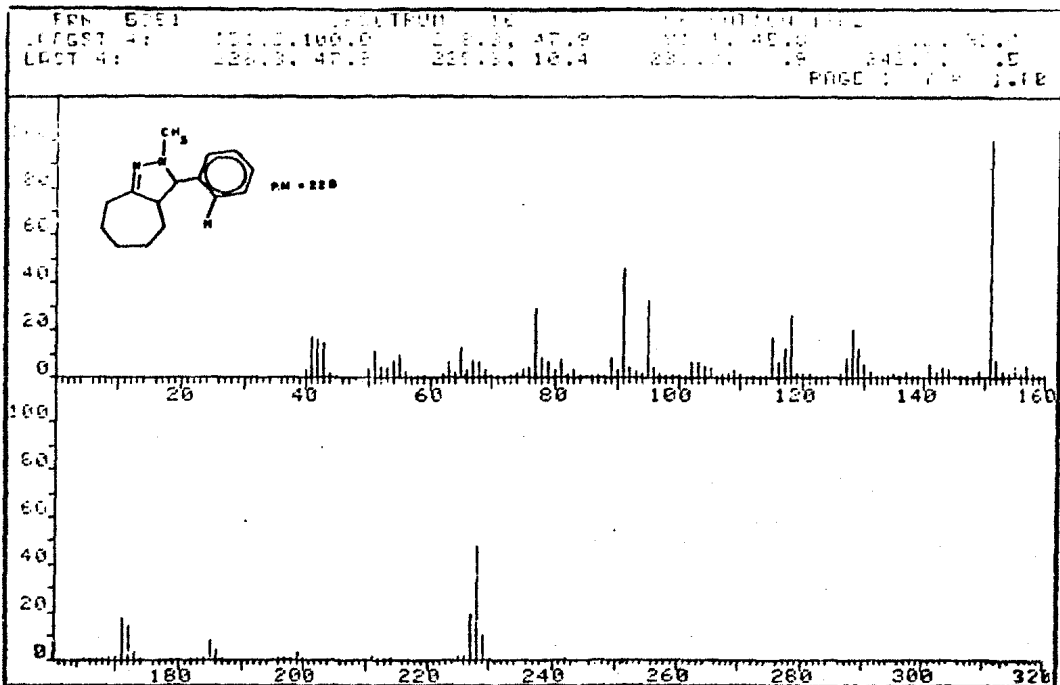
Conclusiones

- 1.- Se sintetizaron diez nuevos compuestos, los cuales no se encuentran reportados en la literatura.
- 2.- Estos compuestos se estudiaron por Espectrometría de Masas, elucidándose sus mecanismos y patrón de fragmentación.
- 3.- En la mayoría de los compuestos, el pico base es el fragmento de m/z 151, a excepción de aquellos compuestos que tienen como sustituyente del anillo aromático el Grupo-OMe y -Me en posición para.
- 4.- Las fragmentaciones más importantes que presentan esta serie de compuestos son las siguientes:
 - a) Ruptura β con respecto al heteroátomo, la cual nos origina fragmentos tan importantes, como lo es el ion de m/z 151, pico base.
 - b) Ruptura β al doble enlace, a partir de la cual se obtienen reducciones en el anillo del cicloheptano.
- 5.- Los fragmentos de m/z ($M^+ - R$) y ($M^+ - 226$) nos permiten distinguir por Espectrometría de Masas si los compuestos poseen el sustituyente -R en posición orto o para en el fenilo. Ya que siempre existe mayor abundancia para los sustituyentes en posición (o-) que en (p-) para estos iones.

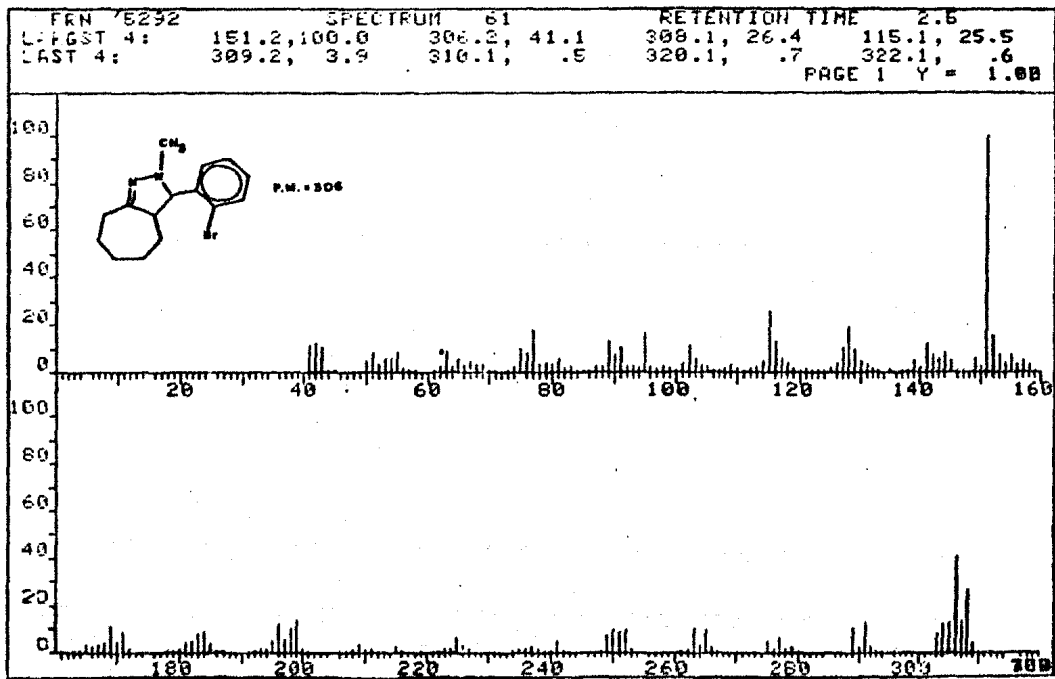
6.- El fragmento de m/z ($90 + R$) se forma a partir del ion molecular por pérdida de 137 unidades de masa, provenientes de una doble ruptura β al doble enlace.

7.- A partir del fragmento de m/z ($90 + R$), los compuestos presentan las fragmentaciones características de los compuestos aromáticos.

VI.- ESPECTROS

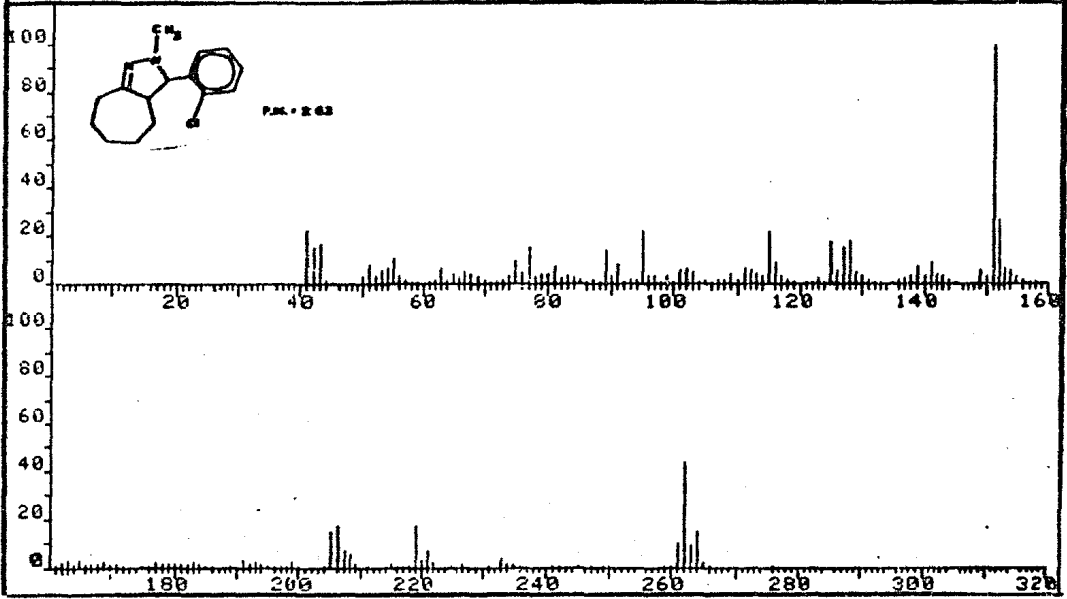


ESPECTRO 1



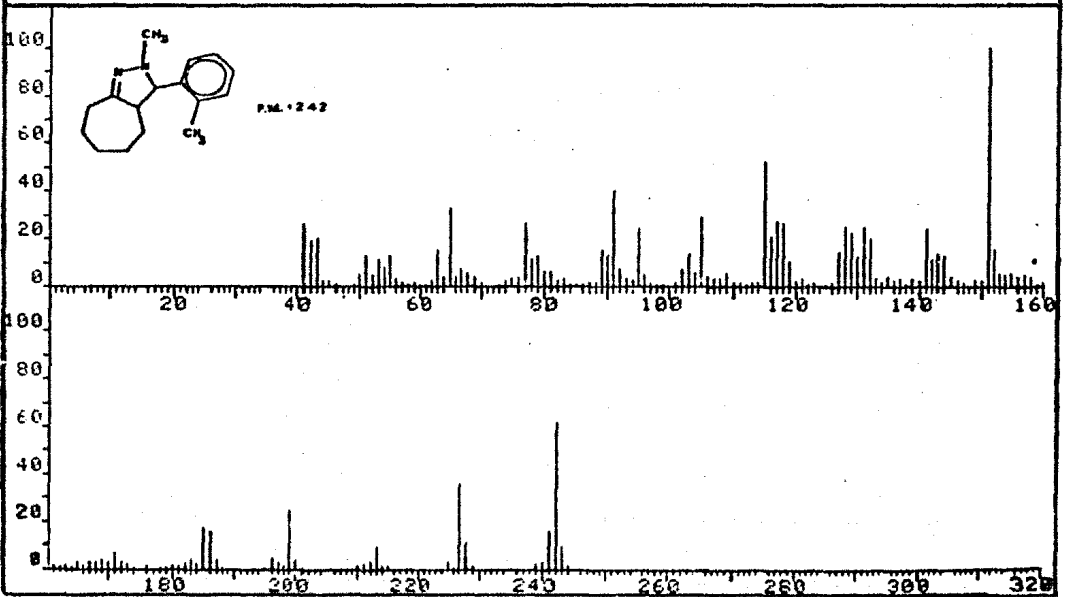
ESPECTRO 2

FRN 5287	SPECTRUM 28		RETENTION TIME	1.2
LARGST 4:	151.2, 100.0	242.3, 61.4	152.2, 26.4	41.1, 22.7
LAST 4:	264.2, 14.7	265.2, 1.0	266.2, .4	276.2, .6
				PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO 3

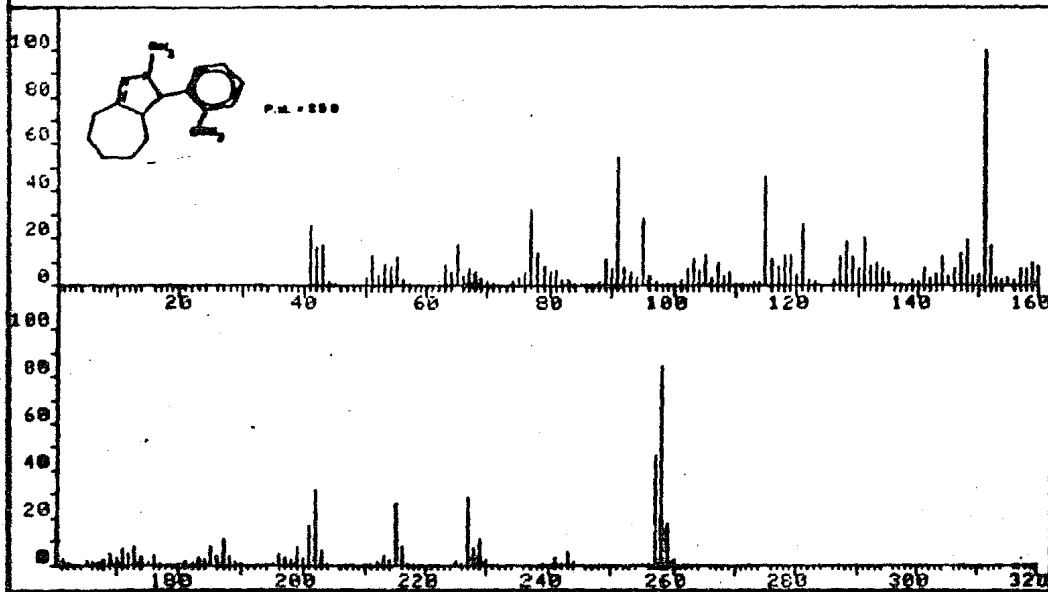
FRN 5278	SPECTRUM 28		RETENTION TIME	.9
LARGST 4:	151.2, 100.0	242.3, 61.4	115.1, 52.2	91.1, 40.2
LAST 4:	241.2, 15.7	242.3, 61.4	243.2, 9.5	244.3, 1.0
				PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO 4

FRN 5143	SPECTRUM 8	RETENTION TIME
LARGST 4: 111.2, 100.0	250.2, 44.1	91.1, 53.8
LAST 4: 157.2, 46.8	298.2, 34.1	109.2, 17.7
		280.2, 11.7

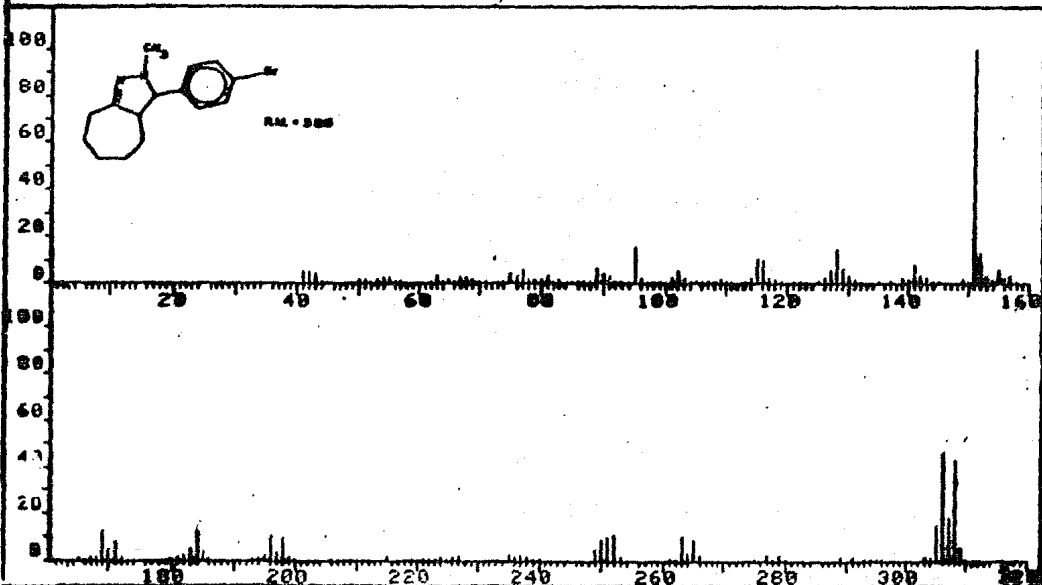
PAGE 1 Y = 1.00



SPECTRO 5

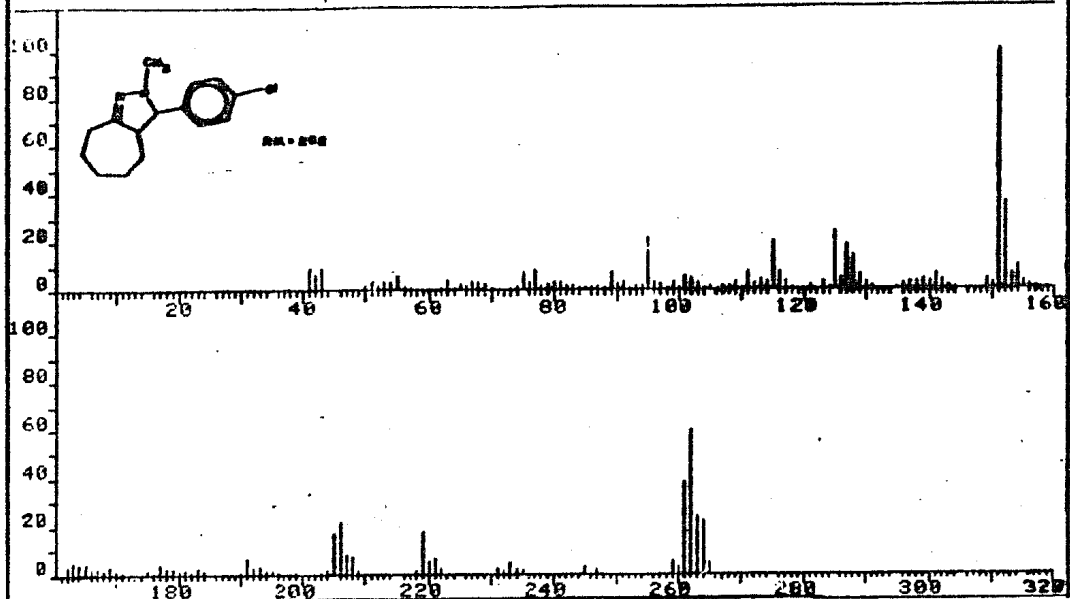
FRN 5320	SPECTRUM 8	RETENTION TIME
LARGST 4: 151.3, 100.0	306.2, 46.3	308.2, 42.9
LAST 4: 307.2, 18.6	308.2, 42.9	307.2, 18.6
		310.2, .7

PAGE 1 Y = 1.00



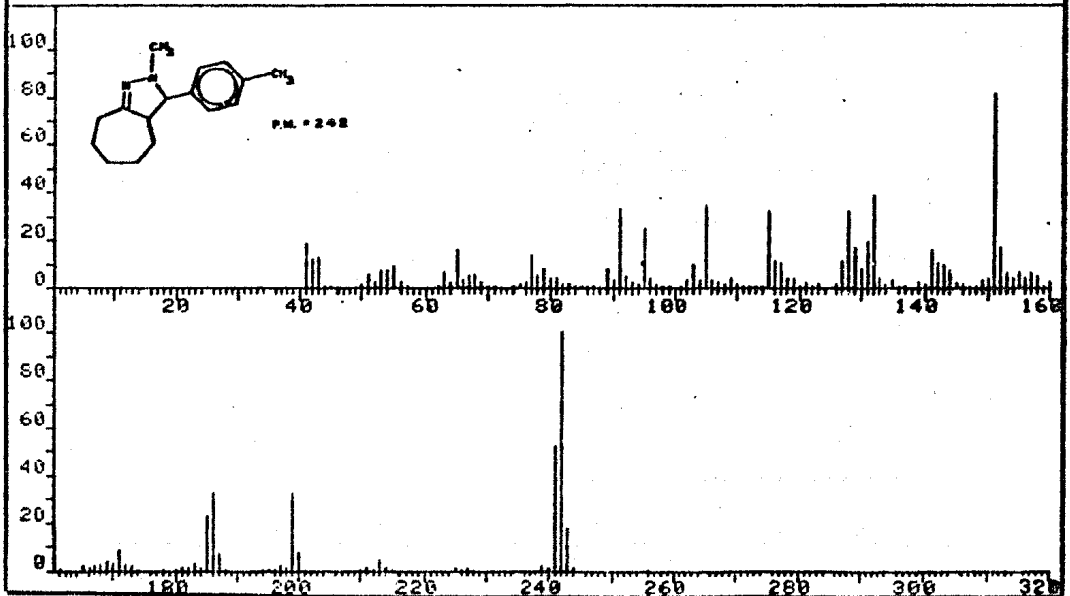
SPECTRO 6

FRN 5242	SPECTRUM 2		RETENTION TIME .2	
LARGST 4:	151.2, 100.0	252.2, 60.1	261.1, 38.5	152.1, 36.5
LAST 4:	262.2, 66.1	263.1, 23.9	264.1, 22.4	265.2, 4.6
				PAGE 1 Y = 1.00



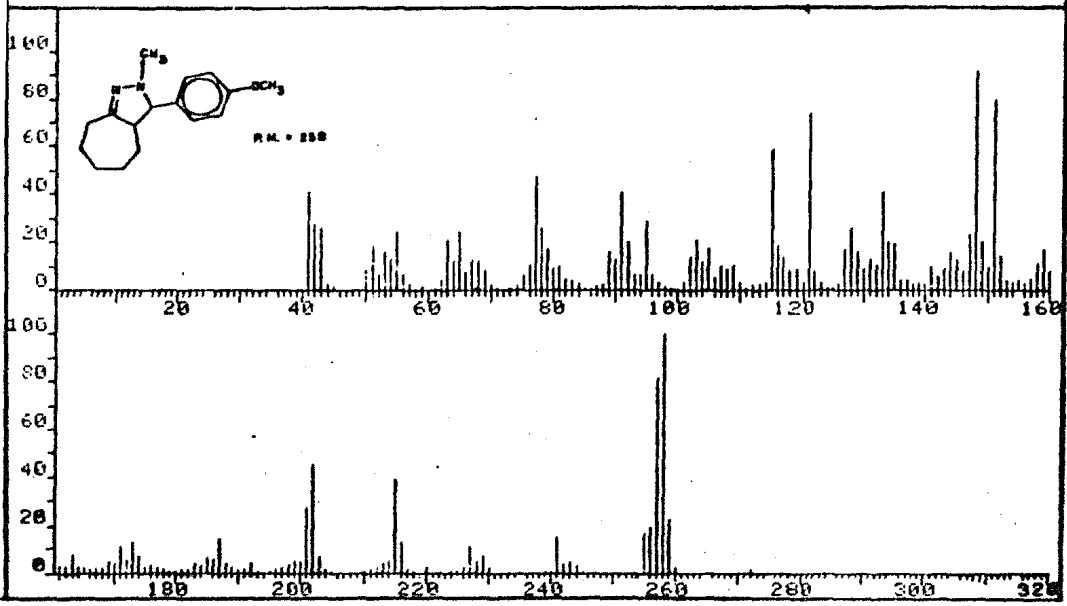
ESPECTRO 7

FRN 5279	SPECTRUM 38		RETENTION TIME 1.2	
LARGST 4:	242.2, 100.0	151.2, 81.4	241.2, 52.8	132.1, 38.5
LAST 4:	242.2, 100.0	243.2, 19.1	244.3, 1.6	256.2, .4
				PAGE 1 Y = 1.00



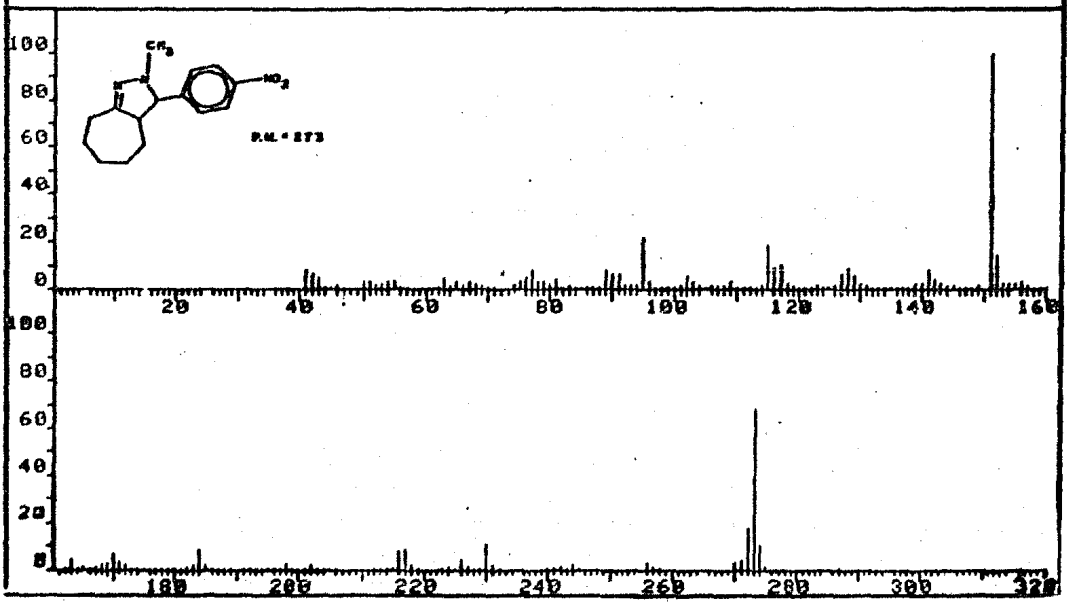
ESPECTRO 8

PRN 5189	SPECTRUM 27	RETENTION TIME 1.1
LARGST 4: 252.0, 100.0	148.1, 31.7	157.0, 31.4
LAST 4: 258.3, 100.0	259.3, 13.1	260.0, 2.1
		151.0, 79.6
		272.0, 1.9
		PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO 9

PRN 5789	SPECTRUM 73	RETENTION TIME 2.9
LARGST 4: 151.3, 100.0	273.2, 67.7	95.2, 21.5
LAST 4: 273.2, 67.7	274.2, 10.2	275.2, 1.0
		115.2, 10.9
		287.3, .2
		PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO 10

VII.- BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wien, W., Ann. Physik, 65, (2), 440 (1889).
- 2.- Thompson, J. J., Phil. Mag., 21, 225 (1911).
- 3.- Dempster, A. J., Phys. Rev., 11, 316 (1918)
- 4.- Aston, F. W., Phil. Mag., 38, 707 (1919).
- 5.- McLafferty, F.W., "Interpretation of Mass Spectra", Ed. Benjamin New York, 1966.
- 6.- Beynon, J. H., "Mass Spectrometry and its Applications to Organic Chemistry", Ed. Elsevier Publishing Co., London, 1960, Cap. I.
- 7.- Seibl, J., "Espectrometría de Masas", Ed. Alhambra, México, 1973.
- 8.- Biemann, K., "Mass Spectrometry Organic Chemical Applications", Ed. McGraw Hill, New York, 1964, Cap. 3.
- 9.- Cortés, C. E., "Apuntes de Espectrometría de Masas", D.E.S., Fac. de Química, U.N.A.M., 1968.
- 10.- Martínez, R., "Apuntes de Espectrometría de Masas", C.F.I., Inst. de Química, U.N.A.M., 1983.
- 11.- Koroľkovas Andrejus., "Compendio Esencial de Química Farmacéutica" Ed. Reverté, Barcelona, 1979, Cap. I.
- 12.- Krapcho J. et al, J. Med. Chem., 22, 207 (1979).
- 13.- Kataoka S., Chem. Pharm. Bull., 21, 2, 358 (1973).
- 14.- Kataoka S., et al., Chem. Pharm. Bull., 27, 12, 2890, (1979)
- 15.- Kataoka S., et al., Chem. Pharm. Bull., 27, 12, 2913 (1979)
- 16.- Krapcho J. and Turk C. (E.R. Squibb and Sons Inc.) U.S. Patent 4,004,007 (Cl. 424-26); (07D 487/02), 18 January 1977, Appl.

- 603.222, 08 August 1975; Chem. Abst., 86, 171443b (1977)
- 17.- Reed, R.I., "Mass Spectrometry", Ed. Academic Press, London 1975
 - 18.- Jenden, D. and Cho A., Ann. Rev. Pharmacol. 13, 371 (1973)
 - 19.- Prox A., Xenobiotica., 3, 473 (1973)
 - 20.- Waldron, J., (Editor) "Advances in Mass Spectrometry", Ed. Pergamon Press, New York (1959).
 - 21.- Eglinton G., (reportes personales) "Environment Chemistry" Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London (1975)
 - 22.- Magiar J. et al, Chem. Abstract, 83, 747 (1975)
 - 23.- Bertsch W., J. Chromatogr., 99, 673 (1974)
 - 24.- Burlingame A et al., Anal.Chem. 48, 368 (1976)
 - 25.- Gierlich H., Rev. Sci. Instrum., 45, 1808, (1974)
 - 26.- Analt J. and Fenselau., Anal. Chem., 47, 219 (1975)
 - 27.- Viswanathan C. et al., J. Chromatogr., 98, 105 (1974)
 - 28.- Asante-Poku S., Biomedical. Mass Spectrometry, 2, 121 (1975)
 - 29.- McChoskey, J., "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry"
Ed. Academic Press, New York, P. 209 (1974).