



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA**

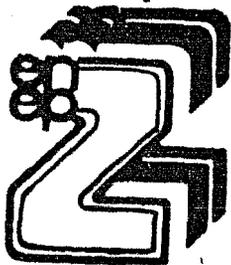
**“Síntesis y Espectrometría de Masas de
Derivados del 7 - (o-; p-R₁- Benciliden)-
2-metil-3- (o-; p-R₂-fenil) -3, 3a, 4, 5, 6,
7-Hexahidroindazol”**

Tesis Profesional

**Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

p r e s e n t a

EFRAIN ARZACOYA MORALES



México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

ANTECEDENTES
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
OBJETIVO
HIPOTESIS DE TRABAJO

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS
MATERIAL
DESARROLLO
ANALISIS DE COMPUESTOS

DISCUSION Y RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El creciente desarrollo en la investigación científica, ha traído como consecuencia el desarrollo de técnicas con un alto grado de seguridad analítica, que pueden ser usadas en diversas áreas, como es el caso de la Espectrometría de Masas.

La Espectrometría de Masas (E. M.)¹, es una técnica basada en la separación y medida de las masas de los iones con relación a su carga (m/z). El comportamiento de los iones con relación a su masa es fácilmente influible por campos eléctricos y magnéticos, y puede dirigirse de manera que permita una separación de masas lo suficientemente rápida y precisa.

El Espectrómetro de Masas², es un instrumento en el cual las moléculas de una sustancia en fase gaseosa son ionizadas en la cámara de ionización por varios métodos entre los cuales se destacan: Impacto Electrónico, Ionización Química, Desorción de Campo y Fotoionización; los iones producidos son acelerados por un campo eléctrico de alto potencial, y separados por campos magnéticos (simple y doble foco), diferencias de tiempo de vuelo ó por medio de selección de voltajes de radiofrecuencia. La corriente de iones es detectada generándose una señal cuya intensidad es proporcional a la abundancia relativa de cada fragmento.

Los principios históricos de la Espectrometría de Masas³ tienen su origen a finales del siglo XIX, con Wein (1898), el cual observó, que aplicando un campo eléctrico y un campo magnético

podía deflectar una corriente de iones positivos. Posteriormente J.J.-Thompson ideó un método para determinar la relación de masa-carga (m/z) de un átomo ionizado, midiendo la desviación de un haz de átomos ionizados en campos eléctricos y magnéticos⁴.

A principios del siglo XX Dempster (1918)⁵ y T.W. Aston (1919)⁶ construyeron, paralelamente, los primeros instrumentos de precisión, los cuales indicaban las abundancias relativas de algunos isótopos.

Fue hasta 1940 en que A.O.C. Nier⁷, diseñó un instrumento en base al propuesto por Dempster y Aston, el cual tuvo la ventaja de ser fácilmente accesible para la investigación. Sin embargo, fue hasta 1960 en que la Espectrometría de Masas principió a tener aplicación en la investigación, debido a la creación de instrumentos más sofisticados, que aumentan en gran proporción la sensibilidad en la determinación analítica, así --- como el acoplamiento a instrumentos adicionales a este, los cuales proporcionan información detallada y precisa, entre estos encontramos:

El acoplamiento Cromatógrafo de Gases-Espectrómetro de Masas⁸, el cual es utilizado para la estimación de trazas de sustancias tóxicas en alimentos.

El acoplamiento Computadora-Espectrómetro de Masas⁹, utilizado para la identificación de modelos isotópicos, con ayuda de un programa de computación.

El acoplamiento de Cromatógrafo de Gases-Espectrómetro de Masas-Computadora, utilizado para el análisis de mezclas complejas - de compuestos orgánicos.

Actualmente la Espectrometría de Masas se ha convertido en un instrumento indispensable en una gran cantidad de áreas, entre -- las que encontramos:

Toxicología¹¹, se realizan estudios de compuestos carcinogénicos, encontrados en humo de tabaco y marihuana.

Neurobiología¹², para la identificación de neurotransmisores.

Bioquímica¹³, en el estudio del metabolismo de ácidos grasos insaturados.

Farmacología¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶, aplicado a la búsqueda de productos de biotransformación de nuevas drogas desarrolladas.

Biomedicina¹⁷, modificación en las propiedades físicas y químicas de una gran variedad de compuestos con importancia biológica, provocada por impacto electrónico o ionización química, facilitando así su análisis.

Química Orgánica¹⁸, para la identificación y comprobación de compuestos orgánicos y organometálicos.

Cosmoquímica¹⁹, en la determinación de la composición de suelos y aerolitos de otros planetas.

Microbiología²⁰, en la caracterización de ciertas especies de bacterias patógenas, en base a su composición química.

Actualmente la Espectrometría de Masas, como se hace notar, es una técnica de análisis instrumental con un amplio campo, sin embargo en el futuro sufrirá una serie de modificaciones que ampliarán su ya vasto campo de aplicación.

PARTE TEORICA

I. ANTECEDENTES

Un gran número de compuestos orgánicos entre los que se encuentran productos naturales, fármacos y compuestos de interés teórico intrínseco, son heterocíclicos. Así mismo, existen heterocíclicos que desempeñan un papel importante en muchos procesos biológicos. No es por tanto sorprendente que se emplearan grandes esfuerzos en el estudio de su química.

El material genético DNA, contiene en su estructura moléculas de heterociclos. Muchos alcaloides de utilidad tales como el anestésico - cocaína, el narcótico nicotina, el antimalárico quinina y el amebicida -- emetina, los antibióticos penicilina y cefalosporina y una gran variedad de vitaminas como riboflavina y biotina, son heterociclos.

Los heterociclos son compuestos cíclicos que además de carbono poseen otro elemento o elementos formando parte del anillo.

Por otra parte, diversos compuestos heterocíclicos que se obtienen por síntesis química poseen valiosas propiedades farmacológicas. Entre estos podemos mencionar a los Indazoles, los cuales presentan un anillo de cinco miembros conteniendo dos átomos de nitrógeno (Fig. 1).

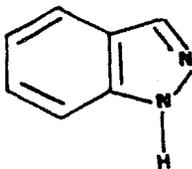


FIGURA 1

El primer compuesto conocido que contenfa el sistema Indazólico fue la Indazolona (Fig.2) esta fue preparada por Emil Fischer en 1880 por calentamiento del ácido o-hidrazinobenzóico²¹. Posteriormente, se obtuvieron compuestos los cuales pertenecian a un nuevo sistema heterocf--clico, el cual no contenfa oxígeno y fueron llamados por Fischer y Kuzel²² Indazoles por su analogfa con el conocido Indol. Posteriormente, varias rutas de síntesis para este tipo de compuestos se describen²³⁻²⁴.

Así mismo, fueron obtenidos compuestos con la estructura base Indazólica parcialmente reducida, como son los tetrahidroindazoles ---- (Fig.6)²⁵⁻²⁶,

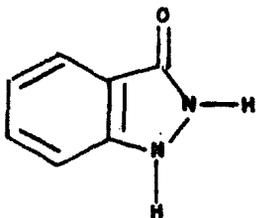


FIGURA 2

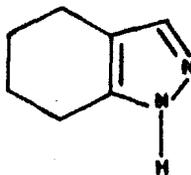


FIGURA 3

La síntesis de Indazoles y sus derivados ha atraído el interés de varios grupos de investigación, ya que estos compuestos han mostrado tener diversas propiedades farmacológicas²⁷⁻²⁸, entre las que se destacan actividades analgésicas y antiinflamatorias.

Existen hasta la fecha escasas investigaciones sobre la Espectrometría de Masas de compuestos que presentan la estructura base Indazólica²⁹⁻³⁰.

Uno de ellos es la realizado por Audier³¹, la cual nos presenta los mecanismos de fragmentación del 4,5,6,7-tetrahidroindazol, como se observa en el espectro de masas (Fig.4), se presentan tres picos principales a: m/z 122 (M^+); m/z 121 y m/z 94.

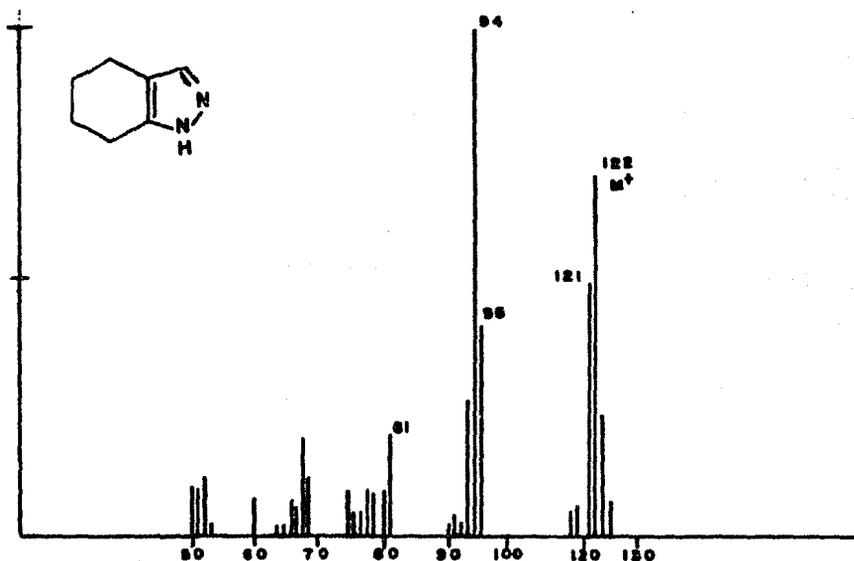


FIGURA 4

El mecanismo de fragmentación elucidado por Audier, propone - que el ion de m/z ($M^+ - 1$) proviene del ion molecular, por eliminación de un átomo de hidrógeno en posición benflica, mostrando dos posibles rutas alternativas para su formación (1a; 1b). El pico de m/z 94 (1c) se explica por medio del mecanismo Retro Diels-Alder. Así como también es posible suponer que este mismo ion se forma por la fragmentación del anillo aromático (1d). Los mecanismos generales de fragmentación son presentados a continuación (Fig.5).

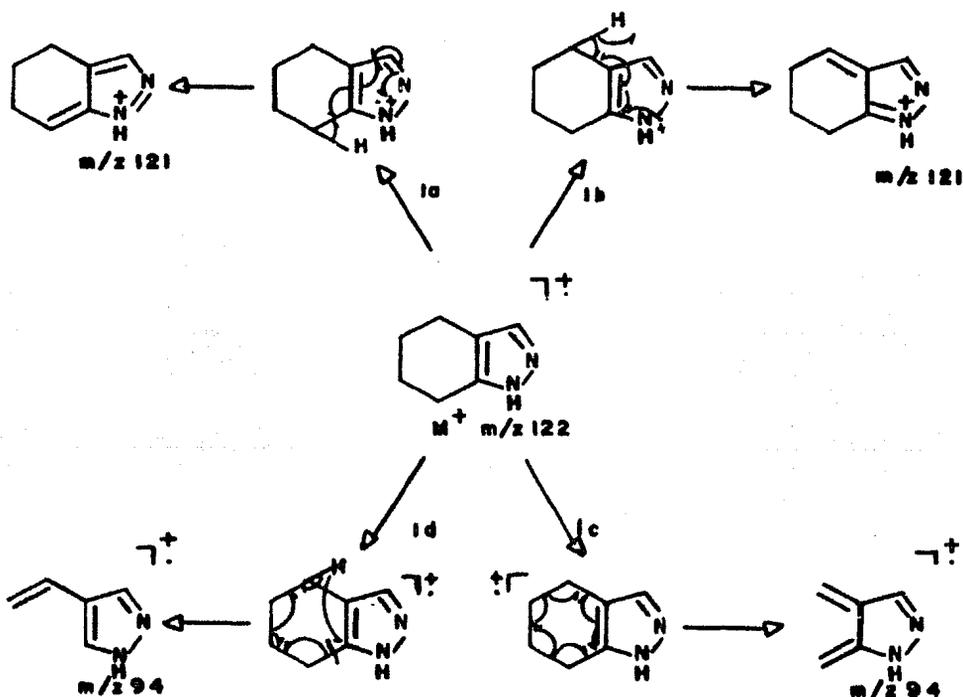


FIGURA 5

Los mecanismos y el patrón general de fragmentación de -
estos compuestos fueron confirmados mediante el examen de los com-
puestos bideuterados (Fig. 6).

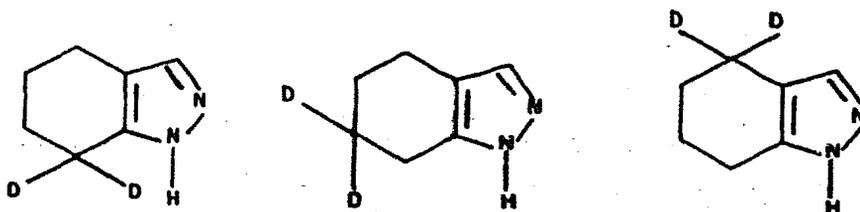


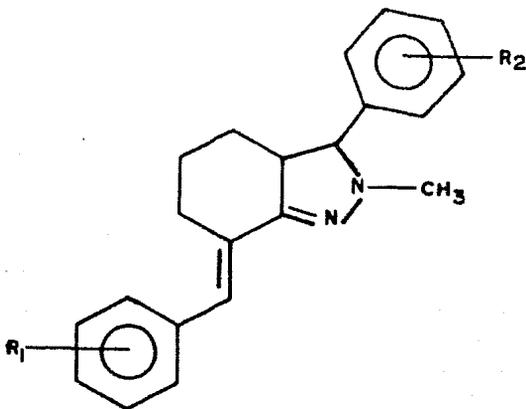
FIGURA 6

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia, desde el punto de vista farmacológico, que revisten los estudios realizados hasta la fecha de los Indazoles y el hecho de que no se hayan llevado a cabo los estudios de Espectrometría de Masas de los mismos, nos llevo a realizar un programa de investigación para tratar de establecer los patrones y mecanismos de fragmentación de tales compuestos.

III. OBJETIVOS

1.- Sintetizar derivados del 7-(o-; p-R₁-benciliden)-2-metil-3-(o-; p--R₂-fenil)-3,3a,4,5,6,7-hexahidroindazol de fórmula general II.

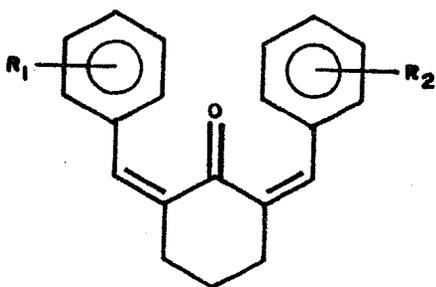


II

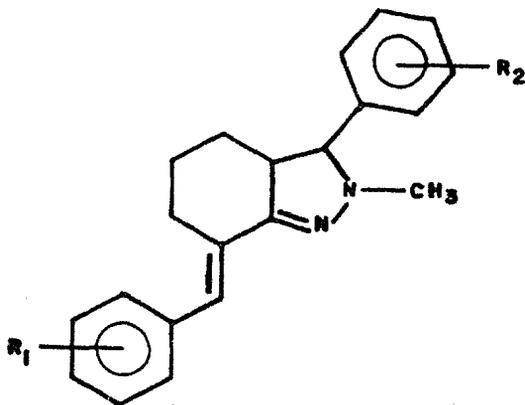
2.- Observar su comportamiento en Espectrometría de Masas, para poder establecer los mecanismos y patrones generales de fragmentación, en base al análisis de los Espectros de Masas.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO

1.- Se sabe, que al hacer reaccionar ciclohexanona con benzaldehído en presencia de una base fuerte, se realiza una condensación para darnos -- compuestos de fórmula general (I). Así mismo, cuando se hace reaccionar (I) con hidrazina substituida, es posible obtener compuestos heterocíclicos de fórmula general (II), denominados Indazoles. En base a estos antecedentes podemos esperar que siguiendo los métodos de reacción anteriores es posible obtener los compuestos objetivo del presente trabajo.



I



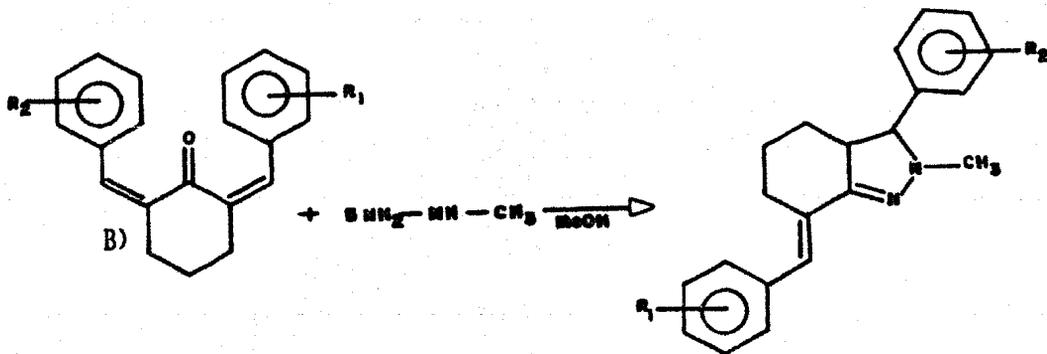
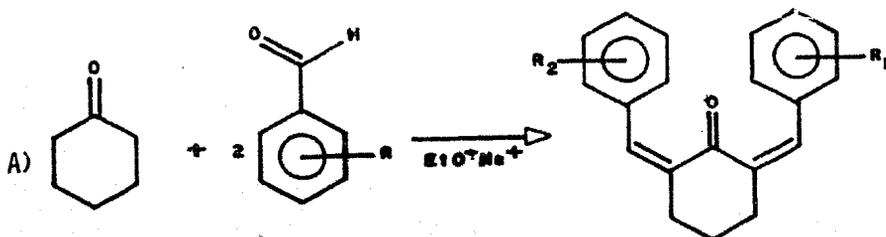
II

2.- La interpretación de los espectros de masas se efectúa por medio de reglas establecidas a través de la experimentación, generalmente se prepara una serie homóloga de compuestos y se observa su comportamiento y de ahí se establecen sus posibles rutas de fragmentación. Entonces, en base a un mecanismo general de síntesis propuesto y por medio de su análisis por Espectrometría de Masas, se demostrará que esta serie de compuestos presentan un comportamiento similar de fragmentación de tal manera que sea posible establecer los mecanismos y el patrón general de fragmentación de los compuestos estudiados.

PARTE EXPERIMENTAL

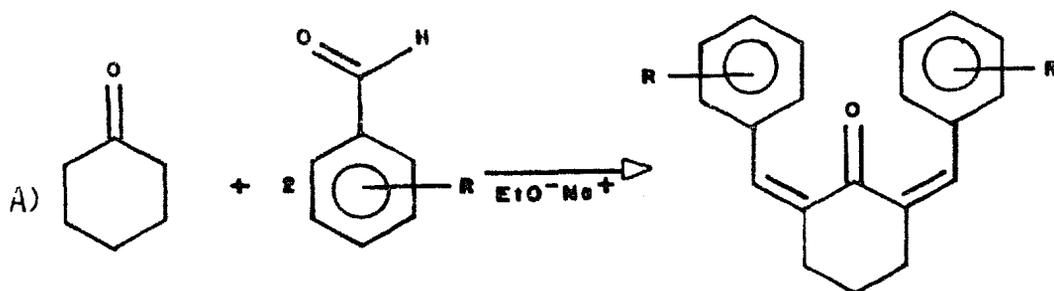
I. METODOS

La obtención de compuestos se efectuó a través del siguiente esquema de síntesis.



Las técnicas utilizadas en el laboratorio para la obtención de los productos base y compuestos sintetizados se exponen a continuación.

OBTENCION DE 2,2'-BIS(BENCILIDEN O-;P-R)CICLOHEXANONA³²

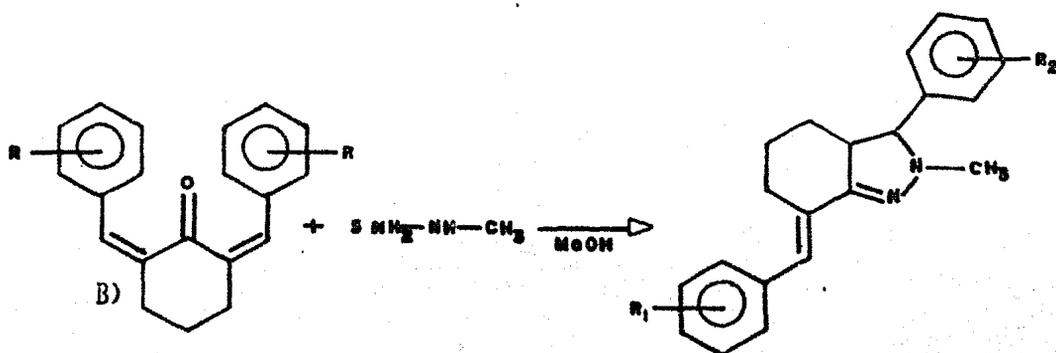


PROCEDIMIENTO

En un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con refrigerante, desecador, embudo de adición y termómetro, se ponen a reflujo 0.2 moles de sodio perfectamente seco en etanol absoluto, con agitación magnética hasta la desaparición total del sodio. Esta solución se deja enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se adiciona 0.1 moles de ciclohexanona -- con agitación continua, en un intervalo de 10 a 15 minutos y a continuación 0.2 moles del benzaldehido correspondiente, en un intervalo de tiempo de 10 a 15 minutos. Se obtiene un precipitado en el seno de la reacción. El sólido formado se filtra, se lava con etanol frfo y agua destilada. El producto se recristaliza de etanol.

Los rendimientos obtenidos varfan de un 60-90%.

OBTENCION DEL 7-(O-; p-R₁-BENCILIDEN)-2-METIL-3-(O-; p-R₂-FENIL)-3,3_a,4,5,6,7-HEXAHIDROINDAZOL³³.

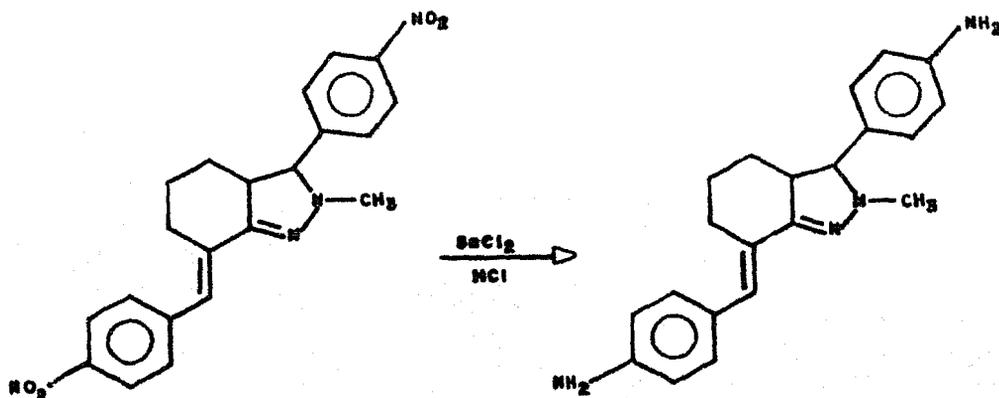


PROCEDIMIENTO

En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante, - embudo de adición y termómetro, se colocan a reaccionar 0.01 moles- de 2,2-bis(benciliden o-; p-R)ciclohexanona y 0.05 moles de metilhidrazina en 20 ml de metanol, a reflujo y con agitación magnética -- por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a 0°C hasta la formación de un precipitado, el cual es filtrado y lavado con metanol. Recristalizado en metanol.

Los rendimientos obtenidos varían de un 40-70%.

OBTENCION DEL 7-(P-AMINOBENCILIDEN)-2-METIL-3-(P-AMINOFENIL)-3,3a,4,5,6,7-HEXAHIDROINDAZOL A PARTIR DEL 7-(P-NITROBENCILIDEN)-2-METIL-3-(P-NITROFENIL)-3,3a,4,5,6,7-HEXAHIDROINDAZOL³⁴



PROCEDIMIENTO

Son colocados 0.0004 moles del 7-(p-nitrobenciliden)-2-metil-3-(p-nitrofenil)-3,3a,4,5,6,7-hexahidroindazol y 0.0002 moles de cloruro de estaño deshidratado en un matraz bola de 100 ml, al cual se le añade 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se pone a reflujo con agitación magnética por 30 minutos.

El pH de la mezcla de reacción se cambia de 3 a 8, con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrae con 100 ml de acetato de etilo (3 veces): el extracto se lava con agua destilada y se trata con sulfato de sodio anhidro; posteriormente se concentra a sequedad, obteniéndose un residuo sólido de color naranja, el cual se recrystaliza de acetona.

II. MATERIAL

EQUIPO

Matraz de 3 bocas de 250 ml
 Refrigerante recto
 Agitador Magnético
 Pipetas de 1,2,5,10 ml
 Canastilla de calentamiento de 250 ml
 Embudo Hirsch
 Kitazatos de 25,50,250 ml
 Recirculador
 Probetas de 5,10,50,100,250 ml

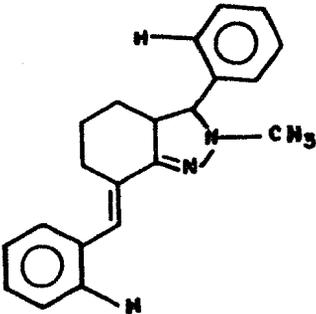
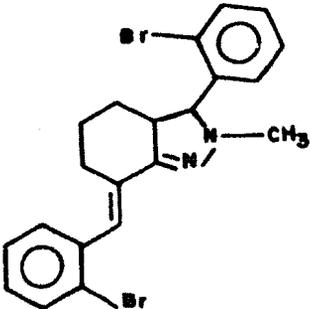
RECTIVOS

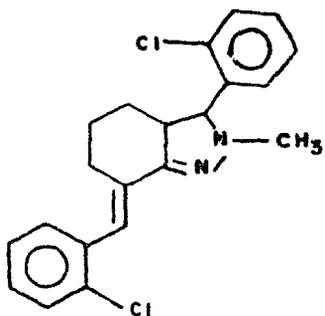
| | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Ciclohexanona | orto y para-Hidroxibenzaldehido |
| Sodio | orto y para-Carboxibenzaldehido |
| Etanol | metilhidrazina |
| Metanol | |
| Benzaldehido | |
| orto y para-Bromobenzaldehido | |
| " " " -Clorobenzaldehido | |
| " " " -Metilbenzaldehido | |
| " " " -Metoxibenzaldehido | |
| " " " -Nitrobenzaldehido | |

III. DESARROLLO

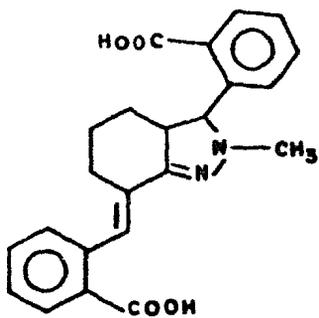
Para este trabajo de investigación se sintetizaron los compuestos que se presentan en la tabla I. Los rendimientos y puntos de fusión de dichos compuestos se proporcionan en tabla II.

TABLA I

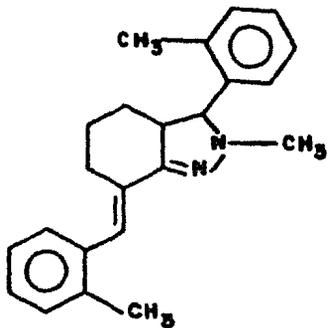
| COMPUESTO | CLAVE | ESPECTRO |
|---|-------|----------|
|  | I | 1 |
|  | II | 2 |



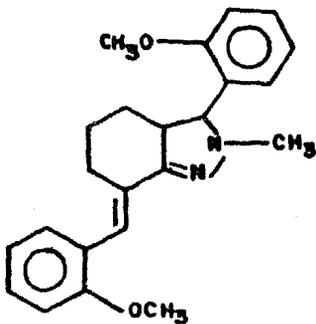
III 3



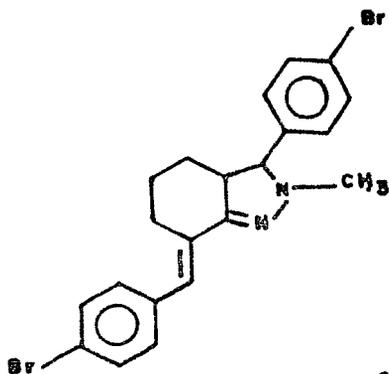
IV 4



V 5

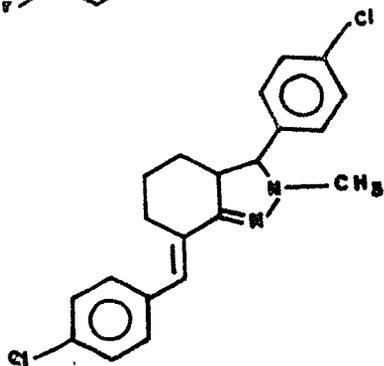


VI 6



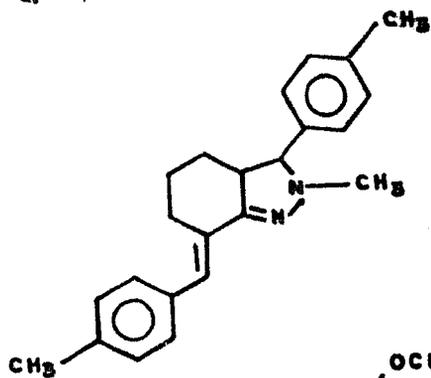
VII

7



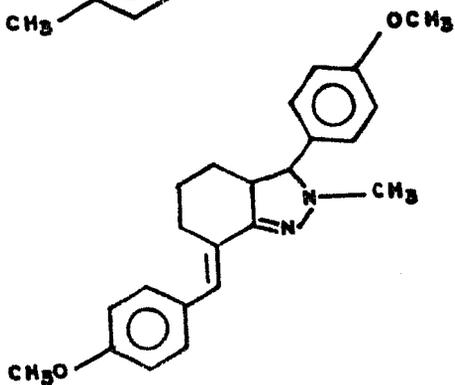
VIII

8



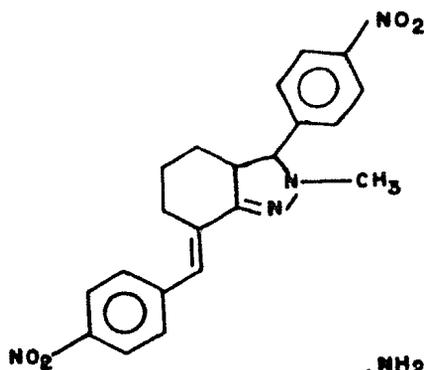
IX

9



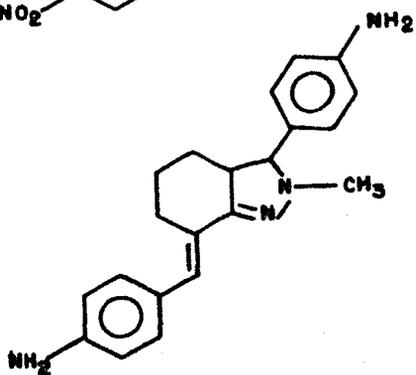
X

10



XI

11



XII

12

TABLA II

| COMPUESTO | PUNTO DE FUSION °C | RENDIMIENTO % |
|-----------|-----------------------|------------------|
| I | 109-111 | 67,22 |
| II | 87-90 | 54,4 |
| III | 74-76 | 48,67 |
| IV | 108-110 | 43,0 |
| V | 103-105 | 52,90 |
| VI | 88-91 | 44,60 |
| VII | 164-166 | 42,90 |
| VIII | 155-158 | 60,90 |
| IX | 145-148 | 71,59 |
| X | 91-94 | 49,50 |
| XI | 186-189 | 45,72 |
| XII | 177-179 | 30,00 |

DISCUSION Y RESULTADOS

IV. ANALISIS DE COMPUESTOS

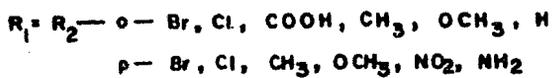
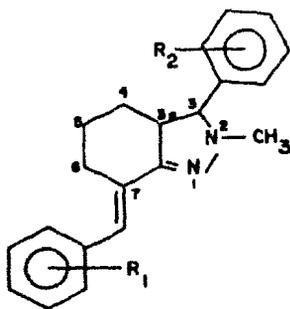
Los compuestos obtenidos se analizaron en los Espectrómetros de Masas Hitachi Perkin Elmer RMU-7H de doble foco y Hewlett Packard 59854A. Se utilizó el sistema de introducción directa con una temperatura de 195°C en la cámara de ionización, operando a 70 eV el voltaje de ionización.

La cantidad de muestra utilizada fué de 1 mg aproximadamente.

Los Espectros de Infrarrojo fueron hechos en Espectrofotómetros Perkin Elmer, utilizando las técnicas de disolución en CHCl_3 y suspensión en Nujol.

Los análisis utilizando la técnica de Resonancia Magnética Protónica, fueron determinados en un instrumento Varian-T80 en CDCl_3 como disolvente y referencia interna de Tetrametilsilano.

En el análisis por Espectrometría 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.



ESQUEMA 1

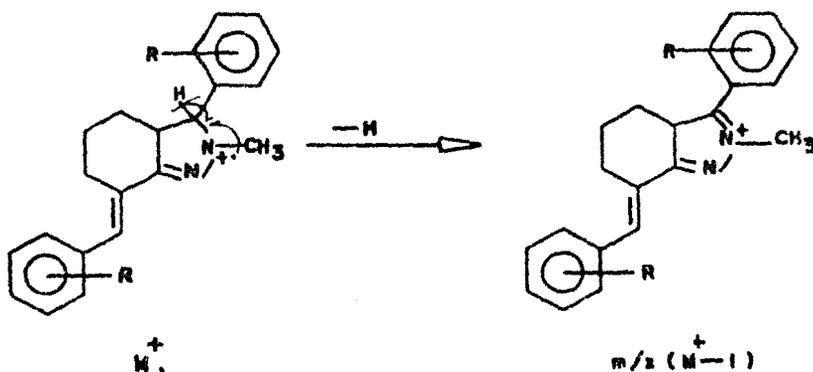
ION MOLECULAR M^+ ,

En los Espectros de Masas de casi todos los compuestos - sintetizados, el ion molecular es el pico base, esto se debe a la gran estabilidad que adquiere la carga, al poder resonar con el par electrónico de los Nitrógenos N-1 y N-2 y al efecto estabilizante de los dobles enlaces de los anillos aromáticos.

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

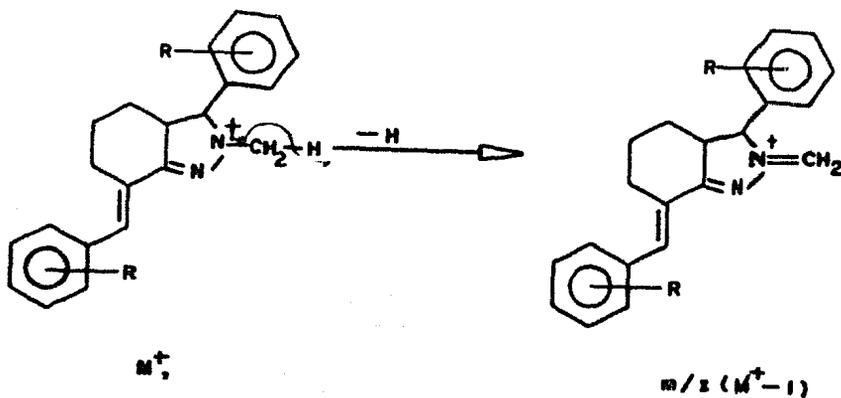
El fragmento de $m/z (M^+ - 1)$, se forma a partir del ion molecular, por pérdida de un hidrógeno β al heteroátomo (N-1). Debido a que el ion molecular presenta dos hidrógenos en posición β al heteroátomo, se proponen dos posibles mecanismos para su formación.

a) Por pérdida del hidrógeno unido al C-3, al compartir un electrón del enlace C_3-H y el de la carga ionic del N-2, el cual - queda con carga positiva (Esquema 2).



ESQUEMA 2

b) Por pérdida de un hidrógeno del sustituyente metilo del nitrógeno N-2, del anillo heteroatómico. Al perderse el hidrógeno del metilo, el electrón se comparte con el nitrógeno N-2, el cual queda cargado positivamente (Esquema 3).

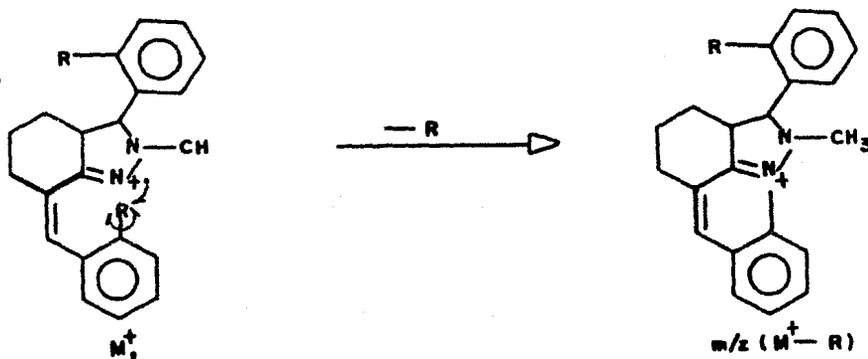


ESQUEMA 3

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

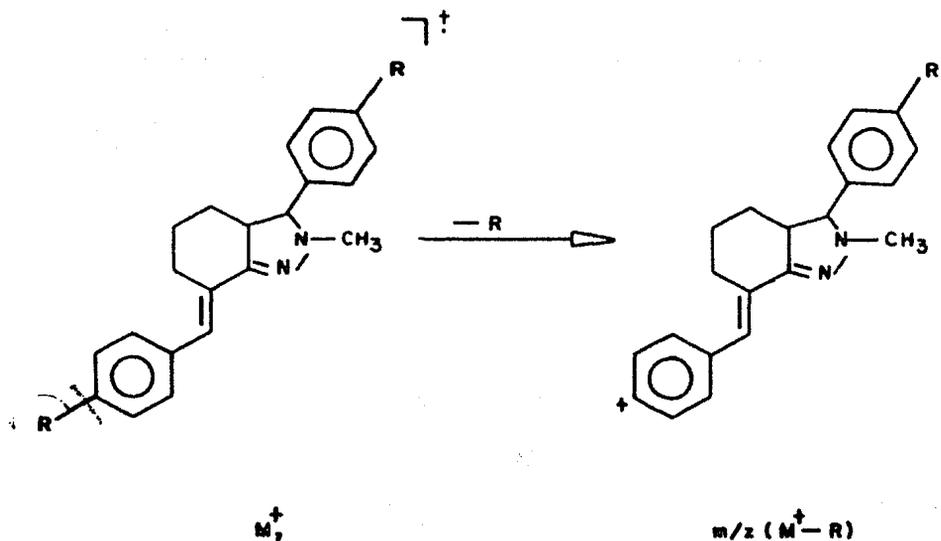
El fragmento de m/z ($M^+ - R$), se puede obtener a partir del ion de molecular, de dos formas diferentes, dependiendo de la posición del sustituyente R (orto o para).-

a) Cuando el sustituyente R se encuentra en posición orto, el ion de m/z ($M^+ - R$) se obtiene por una eliminación del sustituyente R, verificándose una ciclización inmediata con el átomo de Nitrógeno N-1, (Esquema 4).



ESQUEMA 4

b) Cuando R se encuentra en posición para el fragmento se origina por pérdida del sustituyente, quedando cargado positivamente el anillo aromático (Esquema 5).

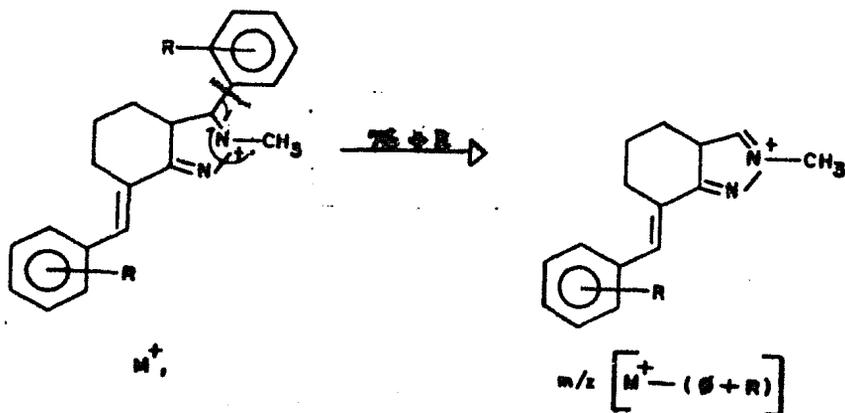


ESQUEMA 5

El ion de $m/z (M^+ - R)$, es uno de los fragmentos de mayor importancia, siendo uno de los iones que nos permite caracterizar la serie de derivados, ya que la abundancia relativa de los fragmentos varía, dependiendo de la posición del sustituyente R en el anillo, siendo mayor esta abundancia cuando provienen de la eliminación de R en posición orto que en para.

3) FORMACION DEL ION DE m/z $[M^+-(76+R)]$

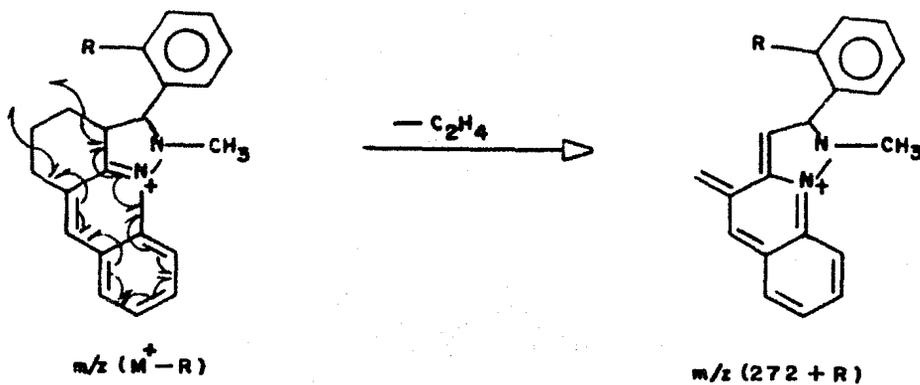
El fragmento de m/z $[M^+-(76+R)]$, se obtiene a partir del ion molecular, por eliminación del anillo R-Fenilo unido al C-3, por una ruptura β con respecto al nitrógeno de la posición 2, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 6.



ESQUEMA 6

4) FORMACION DEL FRAGMENTO DE m/z (272+R)

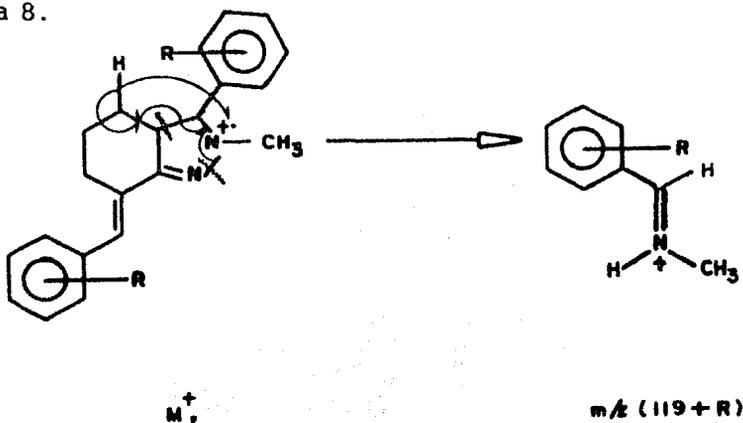
El ion de m/z (272+R), se origina del fragmento de m/z ($M^+ - R$) llevándose a cabo un mecanismo tipo "Retro Diels-Alder", por la escisión de dos enlaces sencillos alílicos a las dobles ligaduras, eliminando una molécula de Etileno, C_2H_4 , de acuerdo con el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 7.



ESQUEMA 7

5) FORMACION DEL ION DE m/z (119+R)

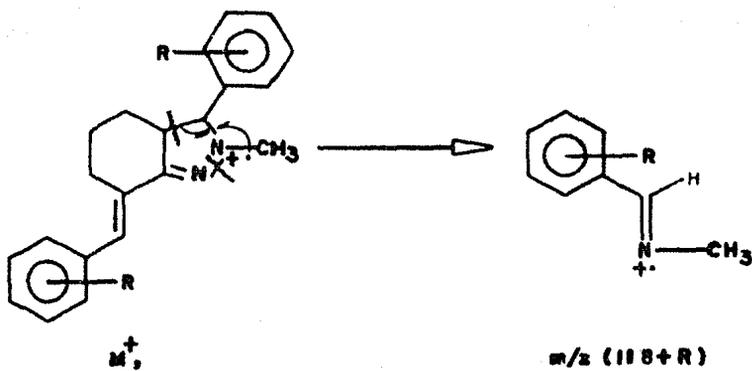
El fragmento de m/z (119+R), se forma a partir del ion de -- molecular; su formación implica la migración de un átomo de hidrógeno -- del carbono C_4 , para unirse con el nitrógeno N-2, que contiene la carga iónica; una ruptura del enlace C_3-C_{3a} en posición β con respecto al ni-- trógeno N-2, y un rompimiento en el enlace N_1-N_2 , dando origen a la ---- unión $C_3=N-$, al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8.



ESQUEMA 8

6) FORMACION DEL ION DE m/z (118+R).

El fragmento de m/z (118+R), se obtiene a partir del ion de -- molecular, por una ruptura del enlace C_3-C_{3a} contiguo al átomo de nitró-- geno N-2, del anillo, además de un rompimiento en la unión N_1-N_2 obte---- niéndose una unión $-C_3=N_2$ al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.

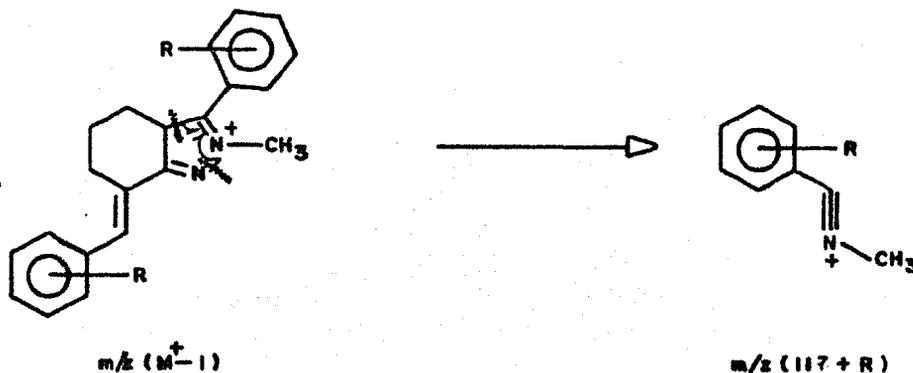


ESQUEMA 9

7) FORMACION DEL ION DE m/z (117+R).

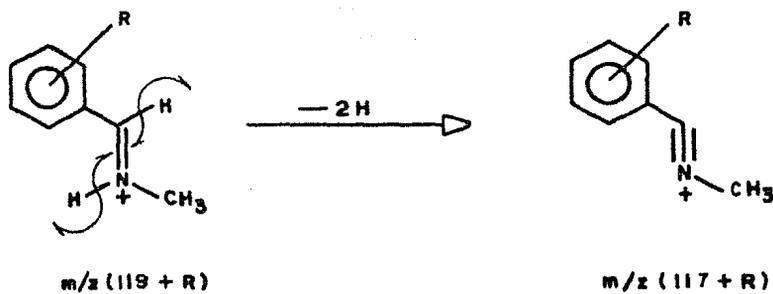
El fragmento de $m/z(117+R)$, puede formarse a través de tres diferentes rutas de fragmentación:

a) A partir del ion de m/z (M^+-1) se verifica una ruptura en el enlace C_3-C_{3a} β al nitrógeno de la posición 2, y una ruptura en la unión N_1-N_2 . obteniéndose una triple unión entre el C_3 y el nitrógeno en la posición 2 llevandose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



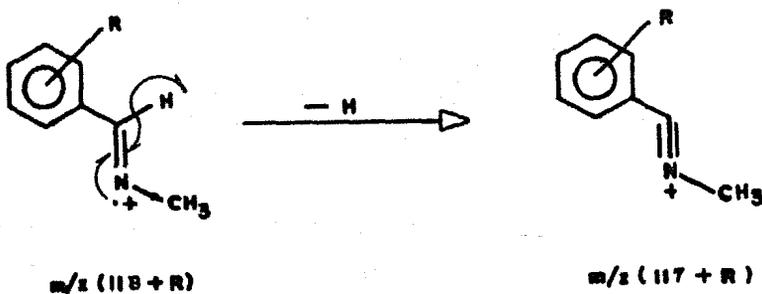
ESQUEMA 10

b) A partir del fragmento de $m/z(119+R)$, se verifica la pérdida de dos átomos de hidrógeno, uno β al heteroátomo y el otro de la unión N-H; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 11.



ESQUEMA 11

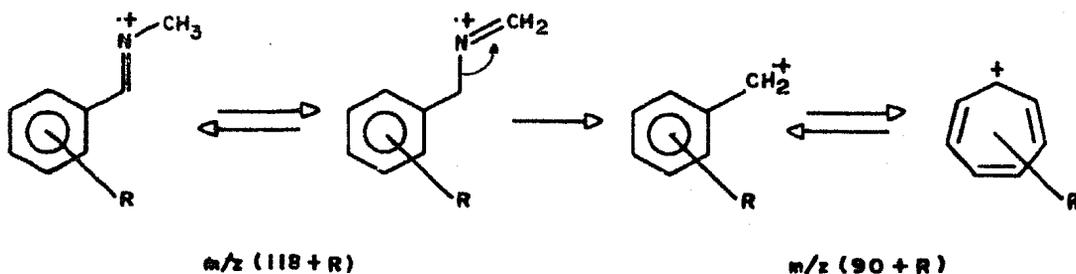
c) También puede obtenerse a partir del fragmento de $m/z - (118+R)$, por pérdida de un átomo de hidrógeno β al heterátomo (Esquema-- 12).



ESQUEMA 12

8) FORMACION DEL ION DE $m/z (90+R)$

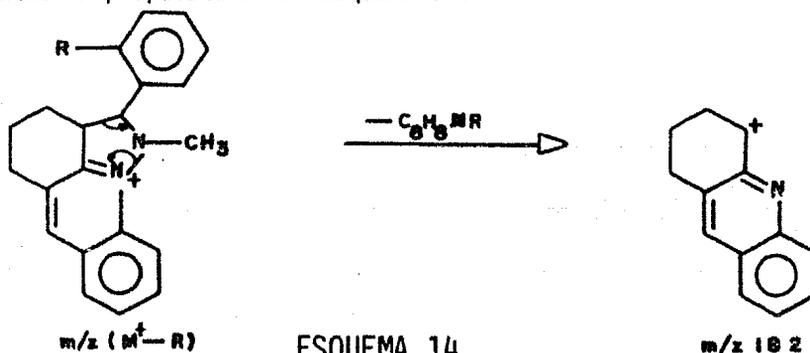
El fragmento de $m/z (90+R)$, se obtiene a partir del ion de $m/z (118+R)$ por pérdida de 28 unidades de masa, provenientes de una ruptura β con respecto al anillo aromático, para dar el ion R-Bencilo, estabilizado por resonancia, o más probablemente el ion R-Tropilium: al verificar se el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 13.



ESQUEMA 13

9) FORMACION DEL ION DE $m/z 182$

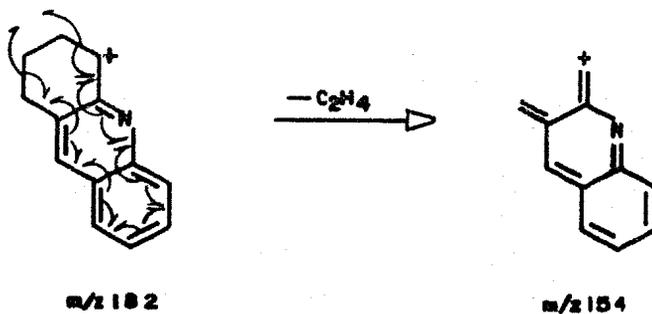
El fragmento de $m/z 182$, se origina del ion de $m/z (M^+-R)$ por rompimientos heterolíticos en los diferentes enlaces, C_3-C_{3a} , N_1-N_2 y - eliminación del fragmento neutro C_8H_8NR verificándose el mecanismo de --- fragmentación propuesto en el Esquema 14.



ESQUEMA 14

10) FORMACION DEL ION DE m/z 154

El fragmento de m/z 154, se forma a partir del ion de m/z 182, por pérdida de 28 unidades de masa ($\cdot C_2H_4$) verificándose, un mecanismo semejante al descrito para la formación del fragmento de m/z --- (272+R), debido a una fragmentación "Retro Diels-Alder"(Esquema 15).

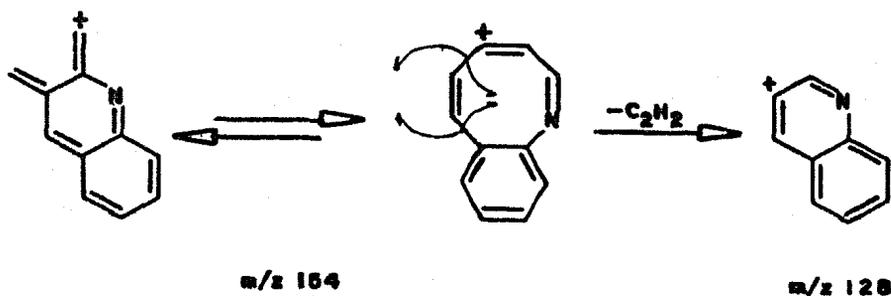


ESQUEMA 15

11) FORMACION DEL ION DE m/z 128

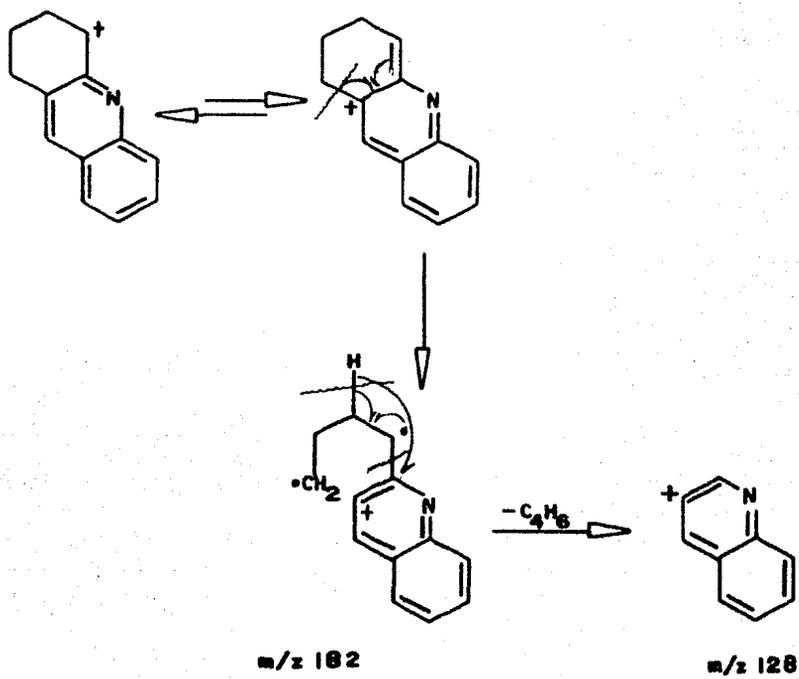
El fragmento de m/z 128, puede originarse de dos diferentes rutas de fragmentación:

a) A partir del ion de m/z 154, el cual sufre un rearrreglo en la estructura, verificándose posteriormente una pérdida de 26 unidades de masa, correspondientes a una molécula neutra de acetileno ($-C_2H_2-$), esto se debe a una escisión entre los enlaces C_4-C_5 y C_6-C_{6a} con respecto al nitrógeno, llevándose a cabo una inmediata ciclización, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 16.



ESQUEMA 16

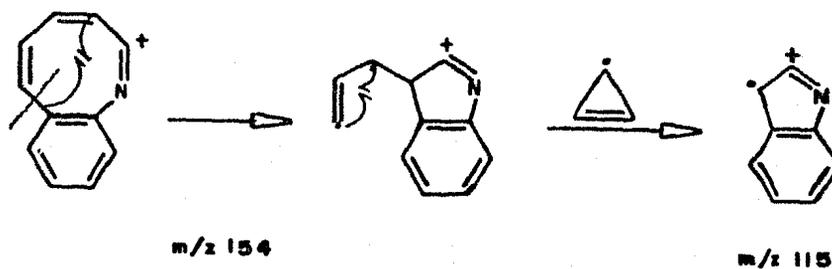
b) A partir del ion de m/z 182, el cual sufre un doble rearrreglo iónico, para perder a continuación un fragmento neutro de 54 unidades de masa, $-C_4H_6-$, proponiéndose el mecanismo de fragmentación descrito en el Esquema 17.



ESQUEMA 17

12) FORMACION DEL ION DE m/z 115

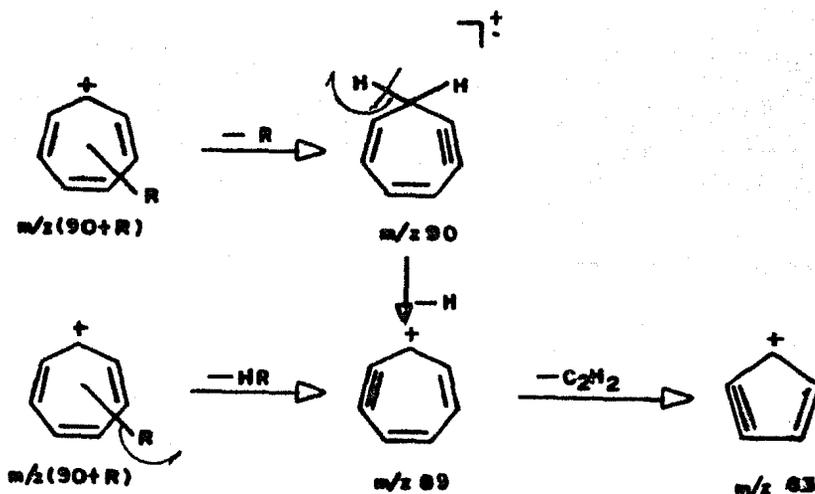
El fragmento de m/z 115, se origina del catión de m/z 154 el cual sufre un rearrreglo en su estructura, para posteriormente perder 39 unidades de masa atómica, correspondientes a un radical libre de ciclopropeno, para formar a continuación el radical iónico indólico, verificándose el mecanismo de fragmentación descrito en el Esquema 18.



ESQUEMA 18

13) FORMACION DEL ION DE m/z 90, 89, 63.

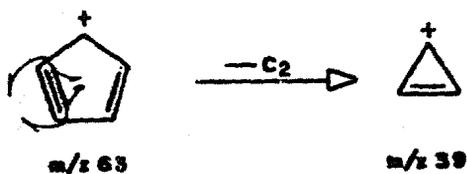
A partir del fragmento de m/z ($90+R$) pueden llevarse a --
cabo dos mecanismos de fragmentación para la formación del ion de --
 m/z 89. En el primero ocurre la pérdida de R, para formar el ion de
 m/z 90, y subsecuentemente la pérdida de un átomo de hidrógeno; en el
segundo mecanismo la pérdida de HR; posteriormente el ion de m/z 89
puede eliminar una molécula de acetileno, dando origen al fragmento
de m/z 63 característico de los compuestos aromáticos (Esquema 19).



ESQUEMA 19

14) FORMACION DEL ION DE m/z 39.

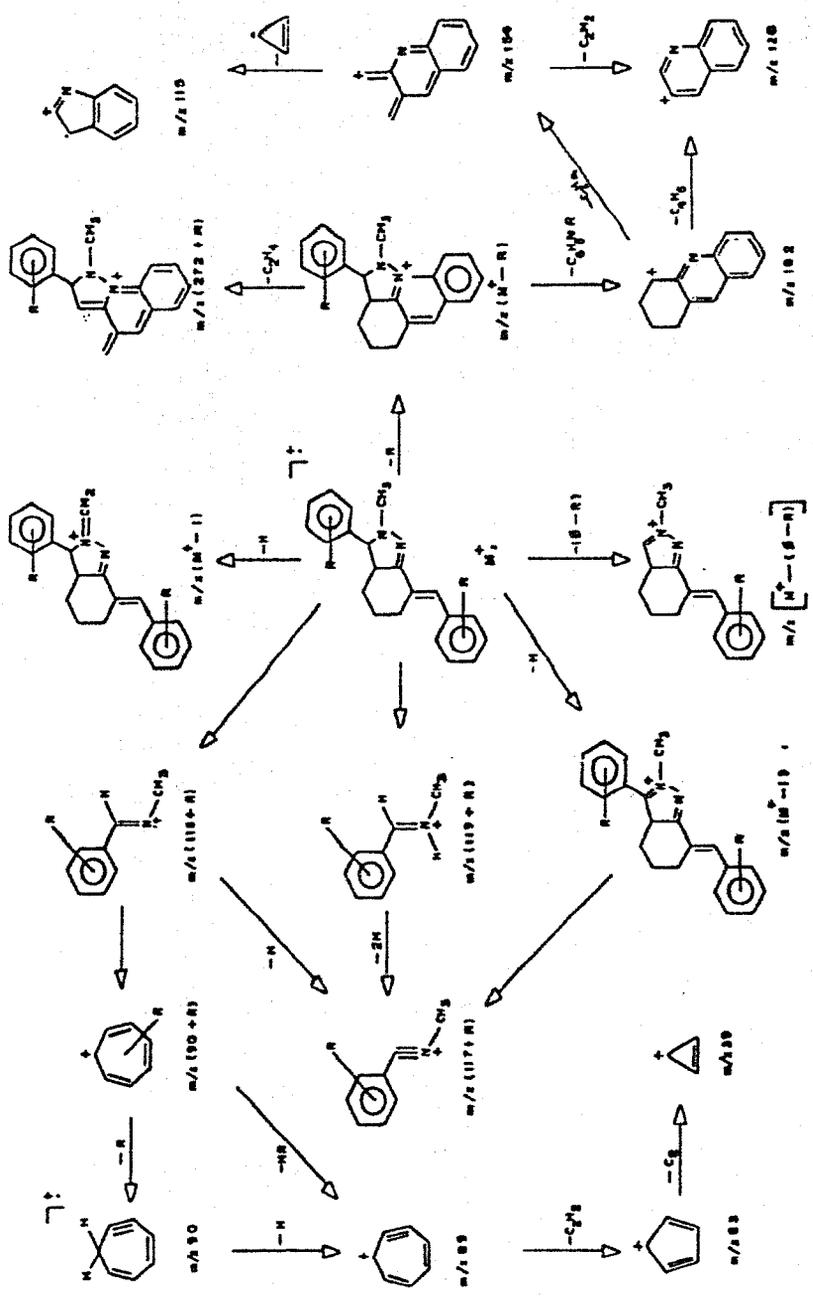
La eliminación de una molécula de Carbono, $-C_2-$, a partir del ion de m/z 63, da origen al fragmento de m/z 39, de acuerdo al mecanismo de fragmentación del Esquema 20.



ESQUEMA 20

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos - en la discusión de espectros, se presenta a continuación el Esquema General I, donde se propone el patrón general de fragmentación que siguen - los compuestos del "7-(o-; p-R₁-benciliden)-2-metil-3-(o-; p-R₂-fenil)-3, 3a, 4,5,6,7-hexahidroindazol en sus diferentes rutas.

Así mismo, en la Tabla 1, se presentan los fragmentos característicos de cada uno de los compuestos sintetizados, así como sus abundancias relativas.



ESQUEMA GENERAL 1

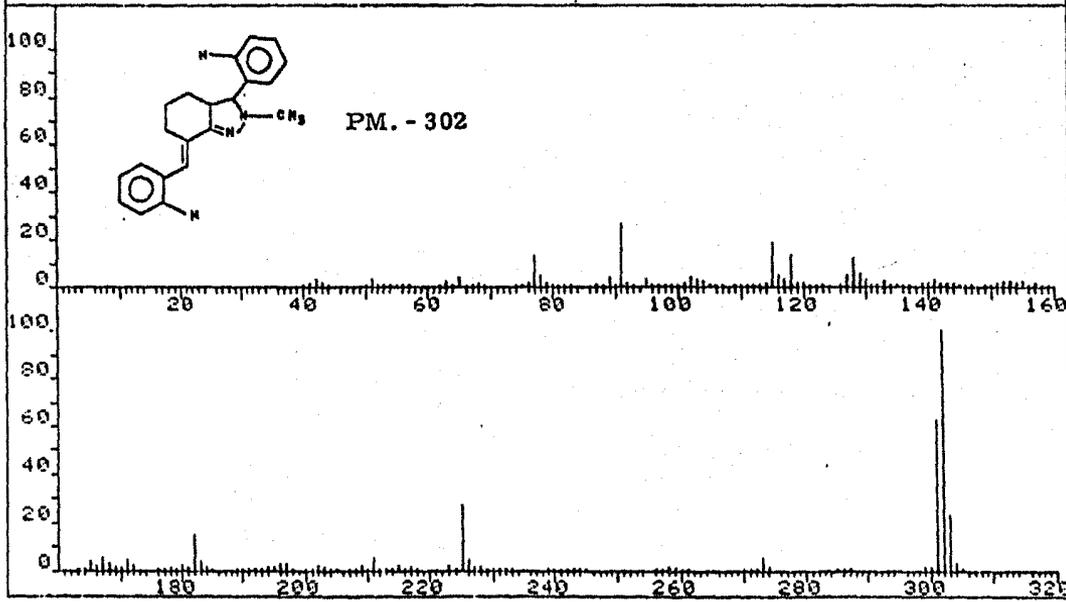
TABLA 1

ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS FRAGMENTOS PRINCIPALES

m/z

| No. | | R | M° | M°-1 | M°-R | [M°-(76+R)] | 272+R | 118+R | 117+R | 116+R | 90+R | 182 | 154 | 128 | 115 | 90 | 89 | 63 |
|------|--------------------|-----|----|------|------|-------------|-------|-------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| I | H | 100 | 61 | 61 | 28 | 8 | 2 | 14 | 4 | 26 | 15 | 2 | 12 | 16 | 2 | 5 | 3 | |
| II | o-Br | 54 | 5 | 22 | 30 | 4 | 6 | 32 | 8 | 25 | 100 | 8 | 32 | 48 | 15 | 17 | 12 | |
| III | o-Cl | 100 | 10 | 45 | 42 | 2 | 10 | 28 | 8 | 40 | 68 | 16 | 16 | 36 | 8 | 2 | 9 | |
| IV | o-COOH | 58 | 2 | 2 | 5 | - | 2 | 6 | 4 | 8 | 4 | 4 | 6 | 16 | 9 | 11 | 6 | |
| V | o-CH ₃ | 100 | 15 | 82 | 32 | 5 | 5 | 18 | 6 | 26 | 28 | 3 | 22 | 28 | 2 | 4 | 4 | |
| VI | o-OCH ₃ | 100 | 10 | 80 | 20 | 6 | 6 | 15 | 10 | 28 | 26 | 5 | 12 | 26 | 6 | 10 | 8 | |
| VII | p-Br | 62 | 22 | 3 | 24 | 4 | 4 | 16 | 10 | 21 | 14 | 6 | 23 | 36 | 8 | 6 | 8 | |
| VIII | p-Cl | 100 | 38 | 2 | 21 | 2 | 32 | 18 | 20 | 24 | 9 | 8 | 12 | 18 | 3 | 8 | 8 | |
| IX | p-CH ₃ | 100 | 50 | 2 | 19 | 1 | 2 | 12 | 4 | 18 | 4 | 3 | 12 | 14 | 1 | 3 | 2 | |
| X | p-OCH ₃ | 100 | 32 | 1 | 5 | 1 | 2 | 10 | 4 | 12 | 2 | 1 | 6 | 10 | 1 | 3 | 2 | |
| XI | p-NO ₂ | 100 | 18 | 4 | 42 | - | 2 | 12 | - | 2 | 5 | 3 | 14 | 19 | 8 | 11 | 8 | |
| XII | p-NH ₂ | 100 | 28 | 3 | 8 | 3 | 5 | 10 | 10 | 43 | 5 | 2 | 6 | 12 | 3 | 4 | 2 | |

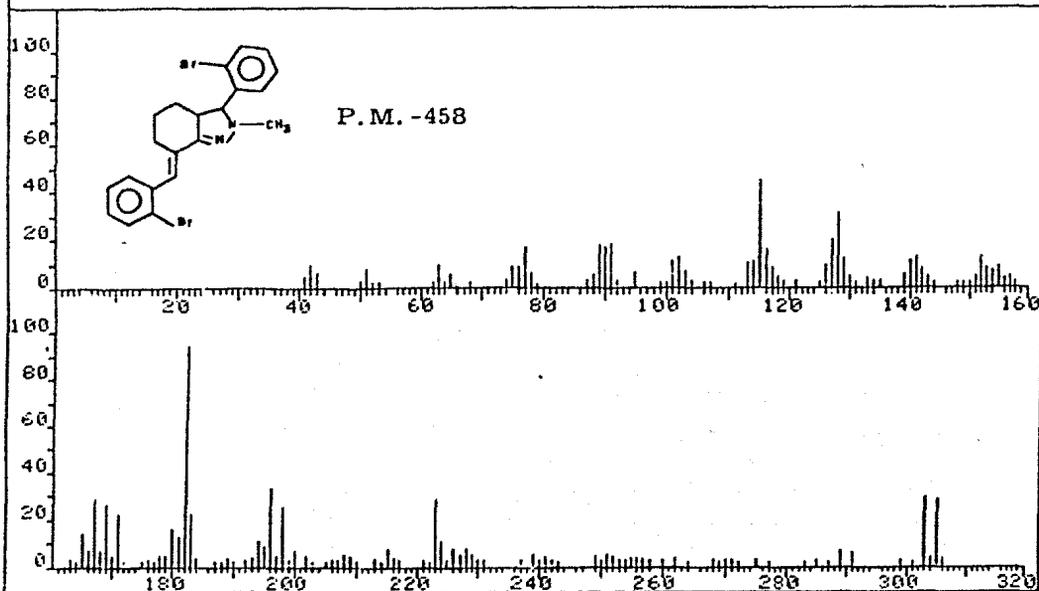
| | | |
|------------------------|-------------|--------------------|
| FRN 5302 | SPECTRUM 59 | RETENTION TIME 2.4 |
| LARGST 4: 302.2, 100.0 | 301.2, 62.1 | 225.2, 27.3 |
| LAST 4: 303.2, 22.9 | 304.2, 2.5 | 91.1, 27.0 |
| | | 446.2, .3 |
| | | PAGE 1 Y = 1.00 |



ESPECTRO 1

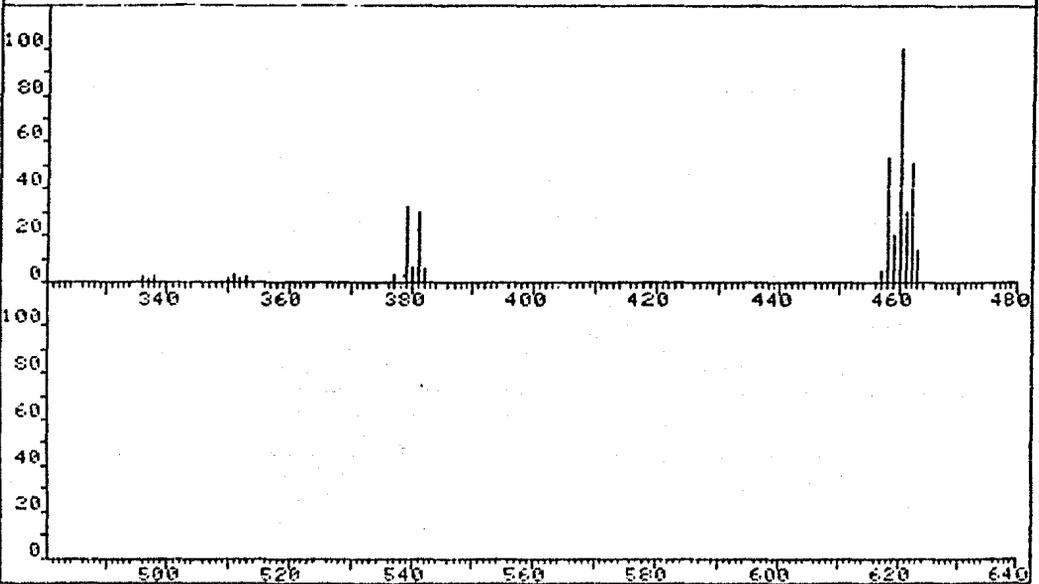
| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5323 | SPECTRUM 70 | | RETENTION TIME 2.2 | |
| LARGST 4: | 460.2, 100.0 | 182.2, 93.7 | 458.2, 53.4 | 462.1, 50.6 |
| LAST 4: | 460.2, 100.0 | 461.2, 29.7 | 462.1, 50.6 | 463.1, 13.6 |

PAGE 1 Y = 1.00



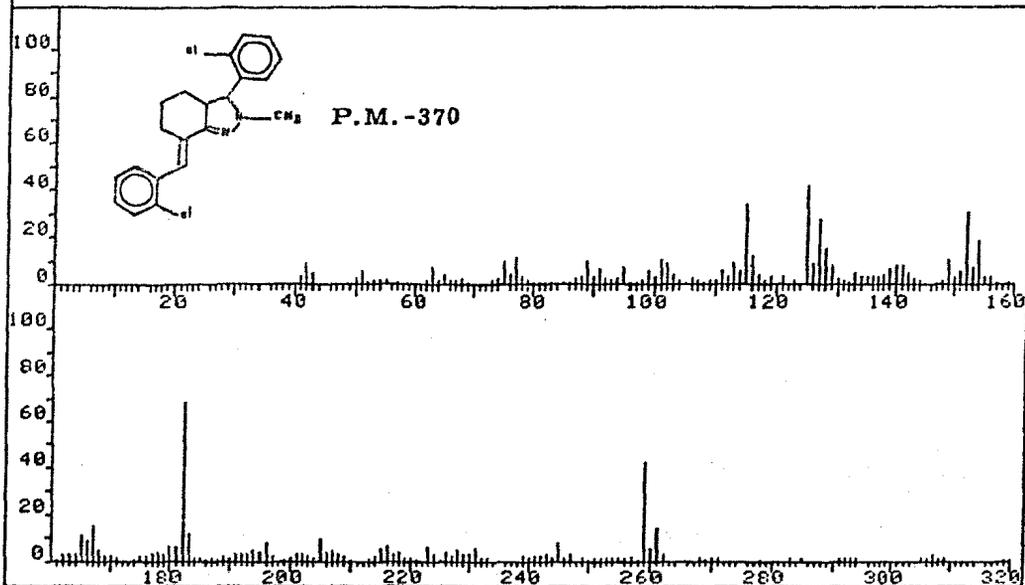
| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5323 | SPECTRUM 70 | | RETENTION TIME 2.8 | |
| LARGST 4: | 460.2, 100.0 | 182.2, 93.7 | 458.2, 53.4 | 462.1, 50.6 |
| LAST 4: | 460.2, 100.0 | 461.2, 29.7 | 462.1, 50.6 | 463.1, 13.6 |

PAGE 2 Y = 1.00

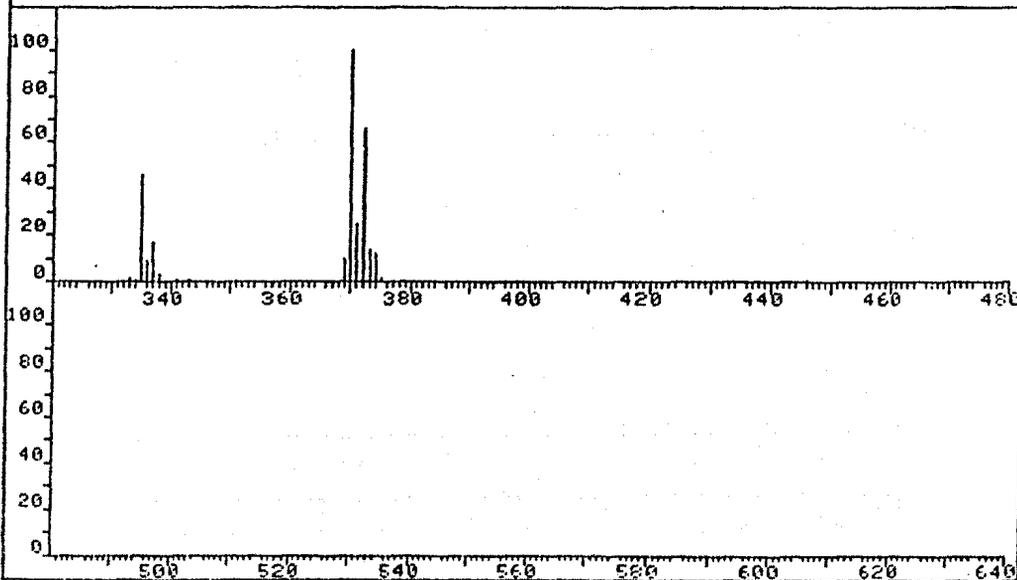


ESPECTRO 2

| FRN | 5369 | SPECTRUM | 107 | RETENTION TIME | 3.9 |
|-----------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----|
| LARGST 4: | 370.3, 100.0 | 182.2, 67.7 | 372.3, 66.2 | 335.2, 45.1 | |
| LAST 4: | 373.2, 13.9 | 374.2, 12.2 | 375.2, 2.0 | 446.3, .9 | |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 | |

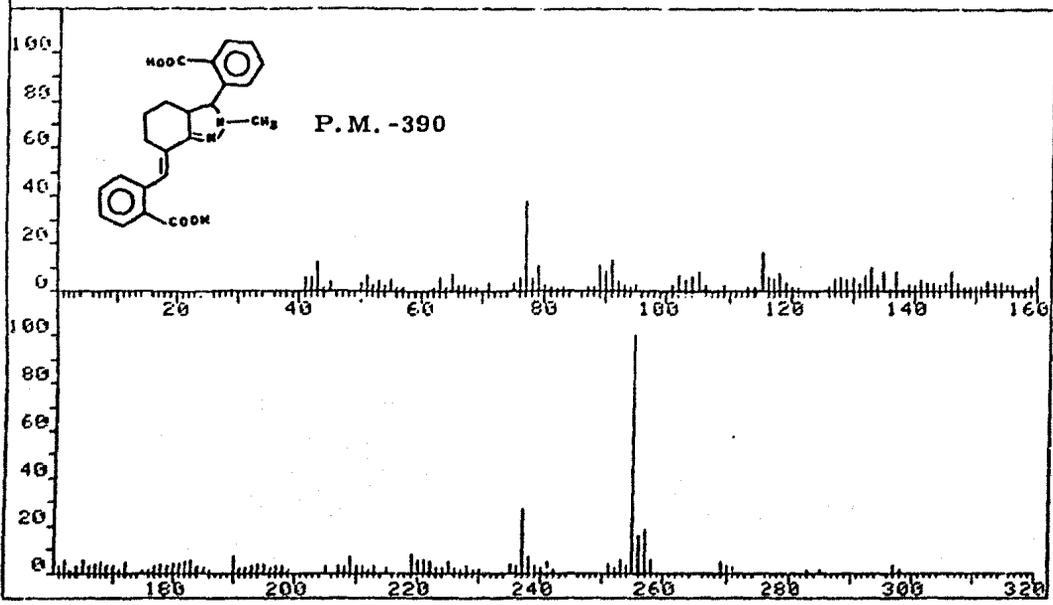


| FRN | 5369 | SPECTRUM | 107 | RETENTION TIME | 3.9 |
|-----------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----|
| LARGST 4: | 370.3, 100.0 | 182.2, 67.7 | 372.3, 66.2 | 335.2, 45.8 | |
| LAST 4: | 373.2, 13.9 | 374.2, 12.2 | 375.2, 2.0 | 446.3, .9 | |
| | | | | PAGE 2 Y = 1.00 | |

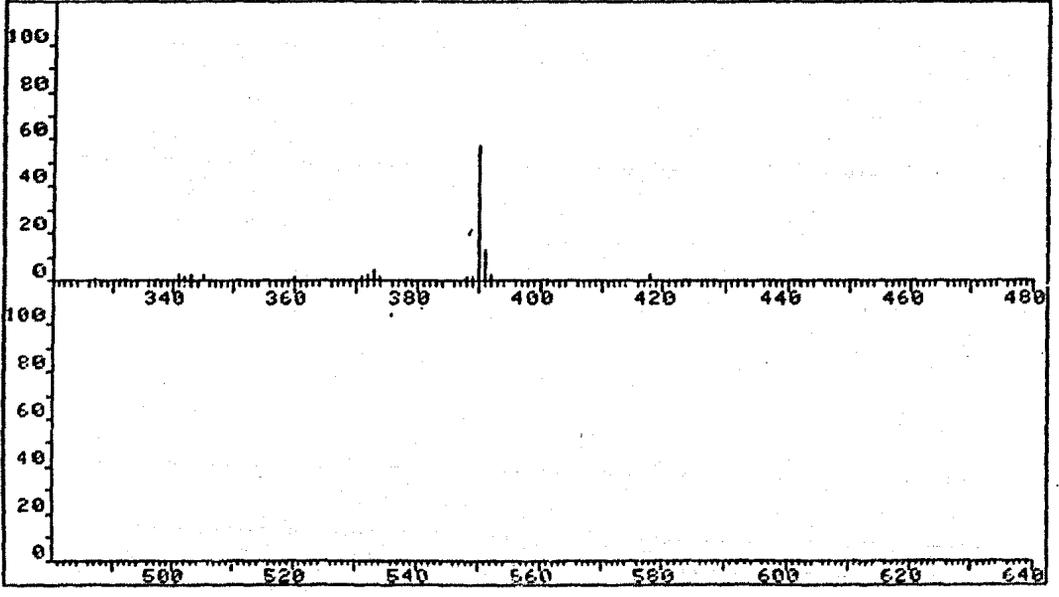


ESPECTRO 3

| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5360 | SPECTRUM 80 | | RETENTION TIME 2.9 | |
| LARGST 4: | 255.1, 100.0 | 390.1, 56.9 | 77.1, 38.1 | 237.2, 27.2 |
| LAST 4: | 390.1, 56.9 | 391.1, 12.4 | 392.1, 2.4 | 418.2, 2.3 |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 |

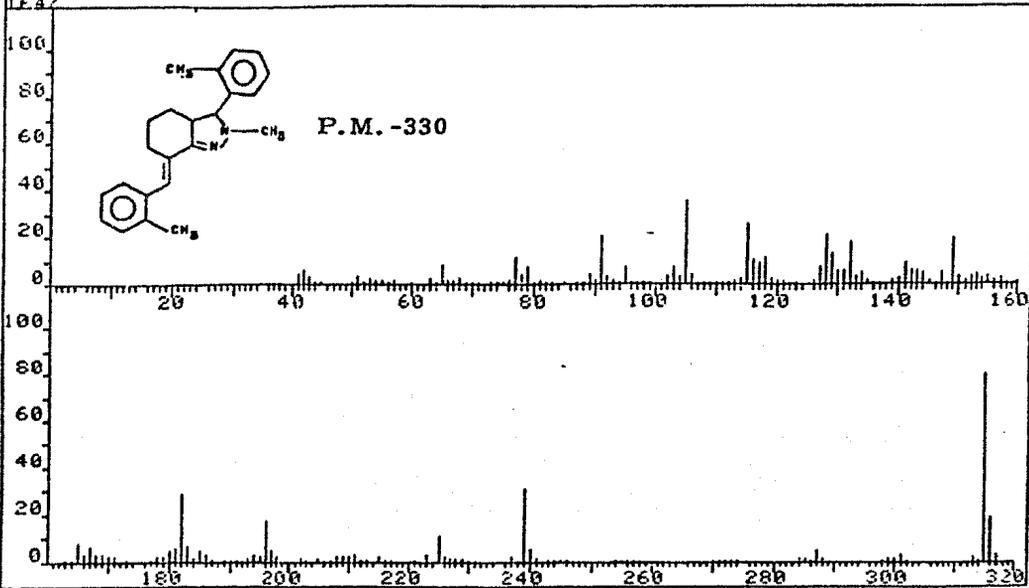


| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5360 | SPECTRUM 80 | | RETENTION TIME 2.9 | |
| LARGST 4: | 255.1, 100.0 | 390.1, 56.9 | 77.1, 38.1 | 237.2, 27.2 |
| LAST 4: | 390.1, 56.9 | 391.1, 12.4 | 392.1, 2.4 | 418.2, 2.3 |
| | | | | PAGE 2 Y = 1.00 |

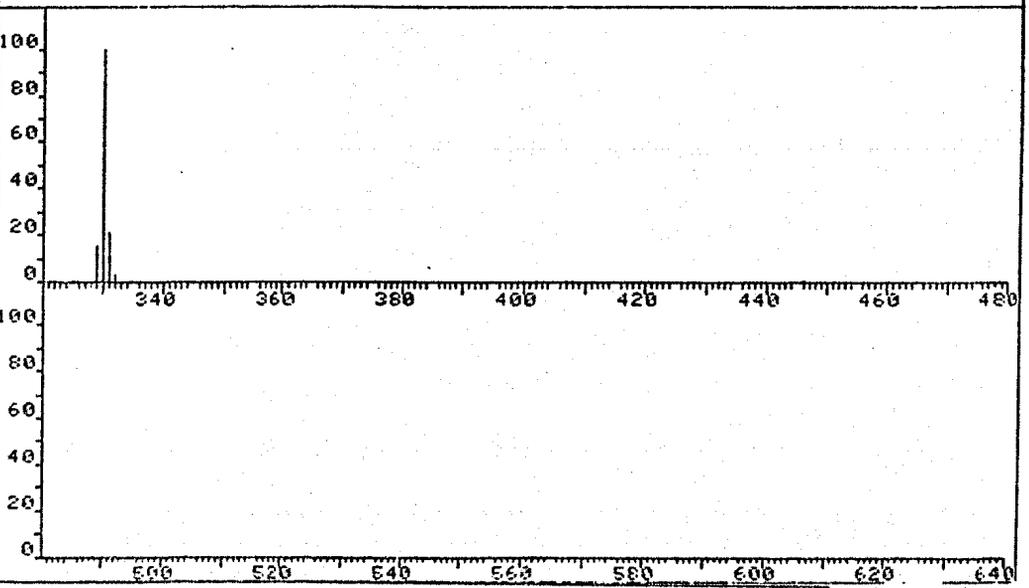


ESPECTRO 4

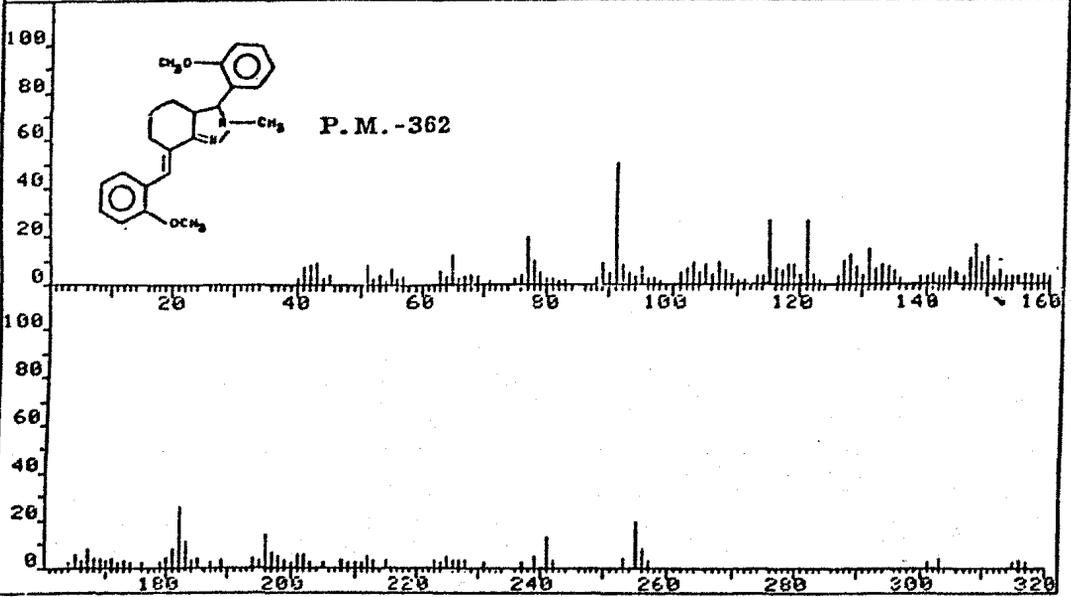
| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5342 | SPECTRUM 53 | | RETENTION TIME 2.2 | |
| LARGST 4: | 330.3, 100.0 | 315.3, 80.5 | 105.2, 35.7 | 239.2, 30.7 |
| LAST 4: | 330.3, 100.0 | 331.3, 20.6 | 332.3, 3.2 | 446.2, .8 |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 |



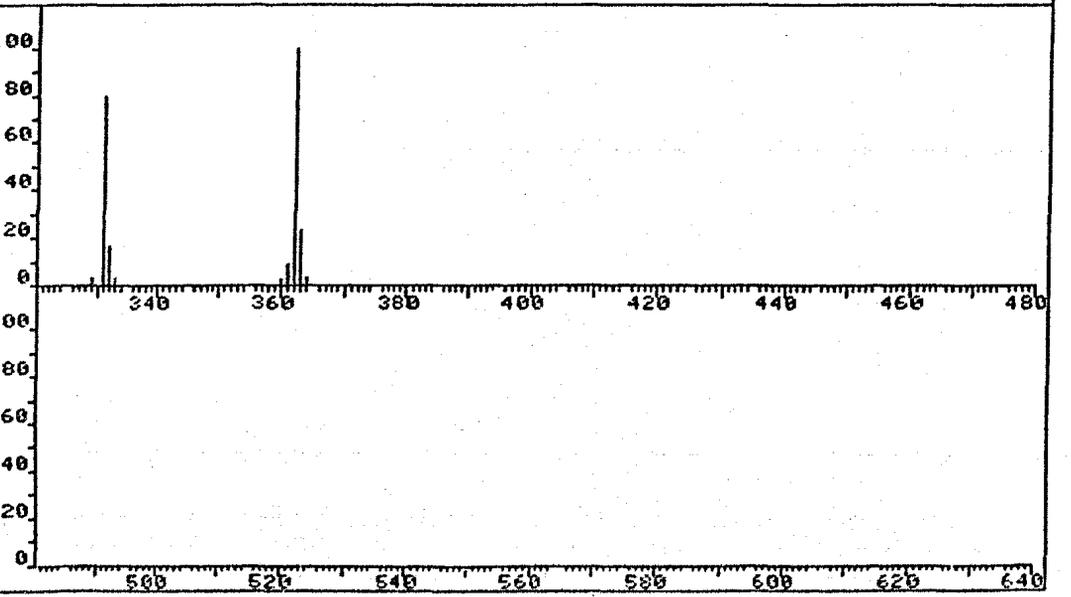
| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5342 | SPECTRUM 53 | | RETENTION TIME 2.2 | |
| LARGST 4: | 330.3, 100.0 | 315.3, 80.5 | 105.2, 35.7 | 239.2, 30.7 |
| LAST 4: | 330.3, 100.0 | 331.3, 20.6 | 332.3, 3.2 | 446.2, .8 |
| | | | | PAGE 2 Y = 1.00 |



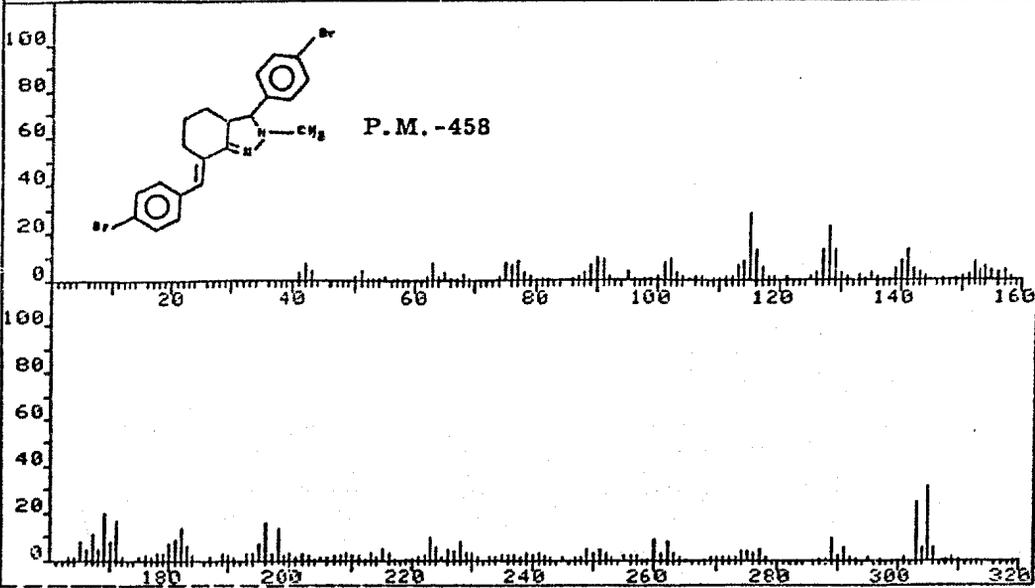
| | | |
|------------------------|--------------|---------------------------|
| FRN 5303 | SPECTRUM 82 | RETENTION TIME 3.3 |
| LARGST 4: 362.3, 100.0 | 331.3, 79.6 | 91.1, 49.5 121.2, 26.5 |
| LAST 4: 361.3, 9.0 | 362.3, 100.0 | 363.3, 23.7 364.2, 3.8 |
| PAGE 1 Y = 1.00 | | |



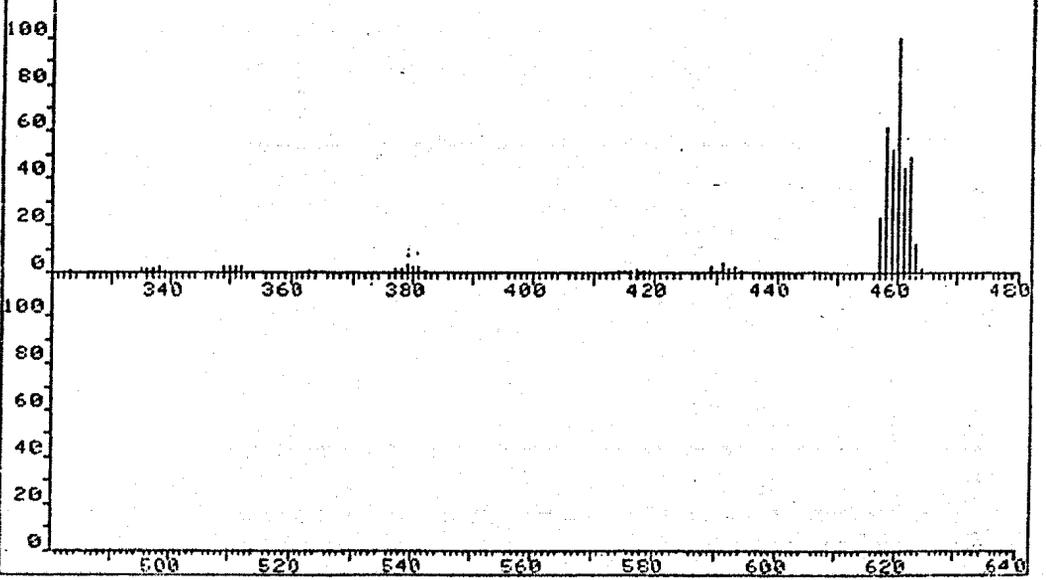
| | | |
|------------------------|--------------|---------------------------|
| FRN 5303 | SPECTRUM 82 | RETENTION TIME 3.3 |
| LARGST 4: 362.3, 100.0 | 331.3, 79.6 | 91.1, 49.5 121.2, 26.5 |
| LAST 4: 361.3, 9.0 | 362.3, 100.0 | 363.3, 23.7 364.2, 3.8 |
| PAGE 2 Y = 1.00 | | |



| | | |
|------------------------|-------------|----------------------------|
| FRN 5312 | SPECTRUM 55 | RETENTION TIME 2.2 |
| LARGST 4: 460.1, 100.0 | 458.0, 62.1 | 459.0, 52.2 462.1, 48.9 |
| LAST 4: 461.1, 43.9 | 462.1, 48.9 | 463.1, 12.3 464.1, 1.3 |
| | | PAGE 1 Y = 1.00 |

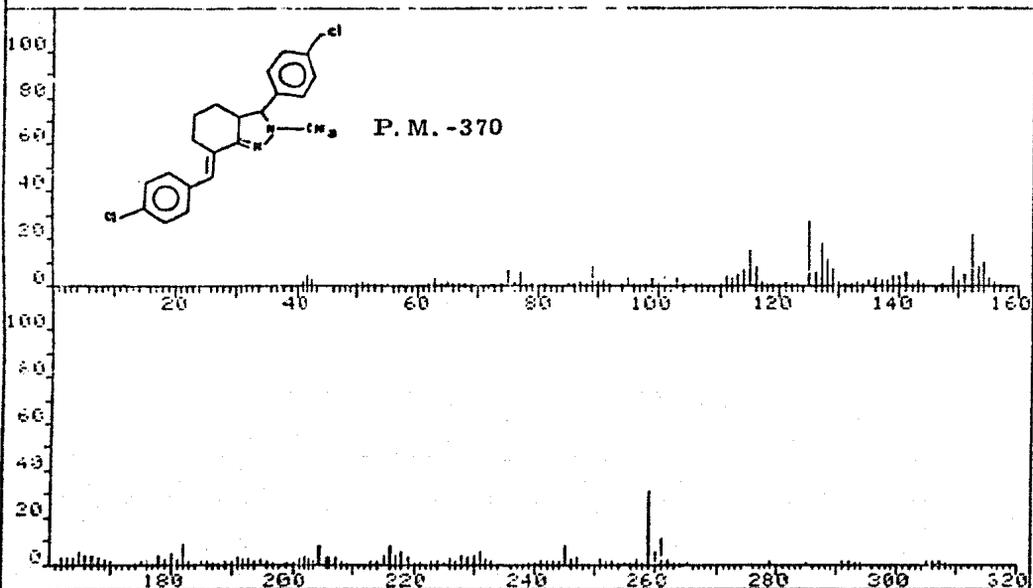


| | | |
|------------------------|-------------|----------------------------|
| FRN 5312 | SPECTRUM 55 | RETENTION TIME 2.2 |
| LARGST 4: 460.1, 100.0 | 458.0, 62.1 | 459.0, 52.2 462.1, 48.9 |
| LAST 4: 461.1, 43.9 | 462.1, 48.9 | 463.1, 12.3 464.1, 1.3 |
| | | PAGE 2 Y = 1.00 |

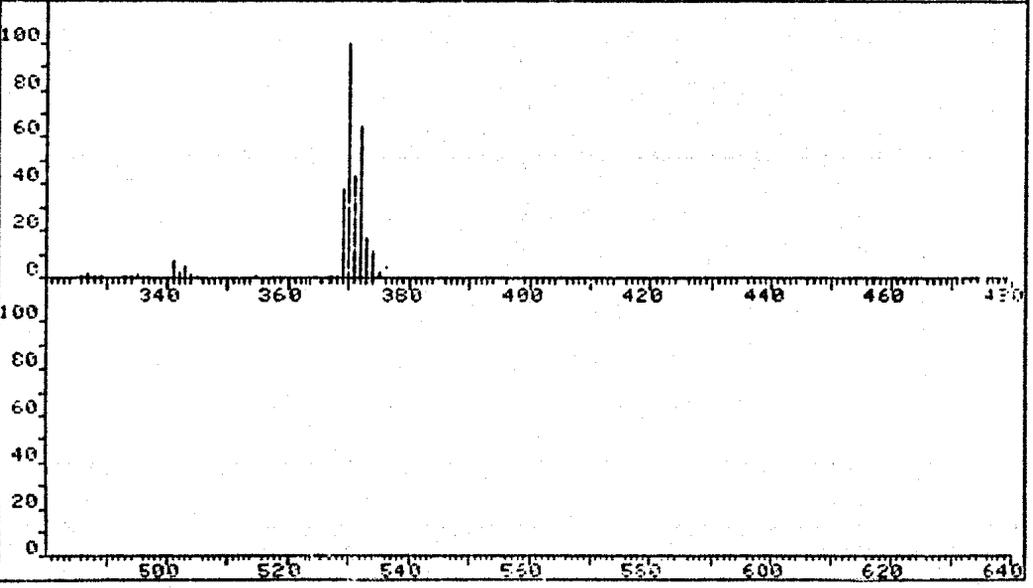


ESPECTRO 7

| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5370 | SPECTRUM 84 | | RETENTION TIME 2.3 | |
| LARGST 4: | 370.3, 100.0 | 372.3, 64.8 | 371.3, 43.4 | 369.3, 37.7 |
| LAST 4: | 372.3, 64.8 | 373.2, 16.7 | 374.2, 11.5 | 375.2, 2.3 |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 |

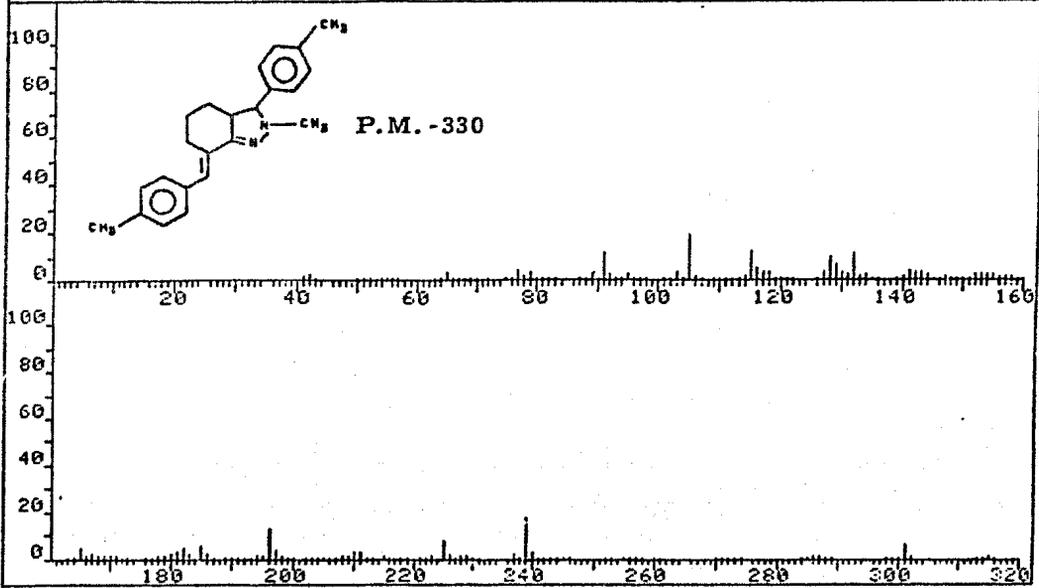


| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5370 | SPECTRUM 84 | | RETENTION TIME 2.3 | |
| LARGST 4: | 370.3, 100.0 | 372.3, 64.8 | 371.3, 43.4 | 369.3, 37.7 |
| LAST 4: | 372.3, 64.8 | 373.2, 16.7 | 374.2, 11.5 | 375.2, 2.3 |
| | | | | PAGE 2 Y = 1.00 |

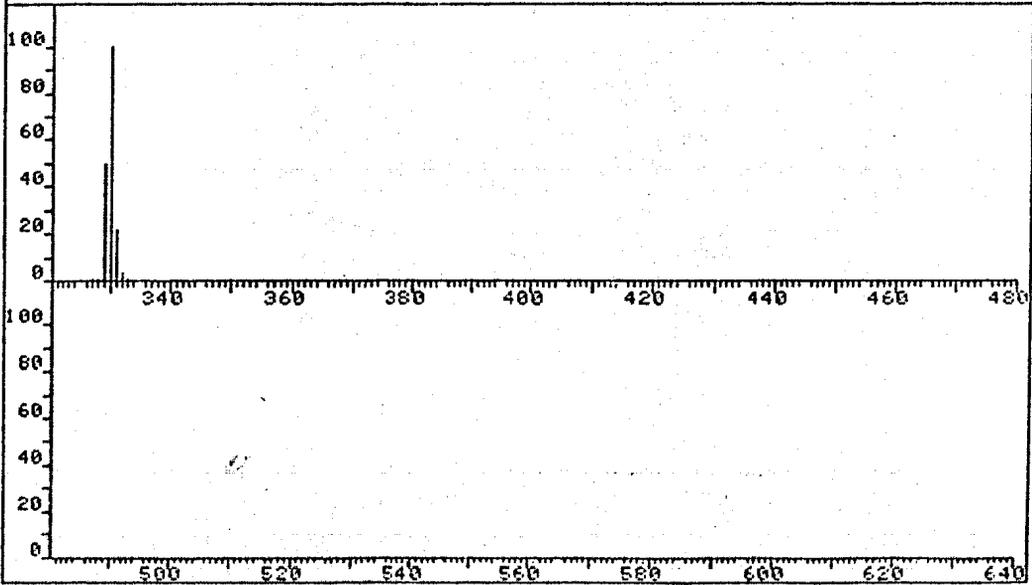


ESPECTRO 8

| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5324 | SPECTRUM 55 | | RETENTION TIME 2.2 | |
| LARGST 4: | 330.3, 100.0 | 329.3, 50.0 | 331.3, 21.5 | 105.2, 19.7 |
| LAST 4: | 330.3, 100.0 | 331.3, 21.5 | 332.3, 3.1 | 333.3, .3 |
| | | | | PAGE 1 Y = 1.00 |

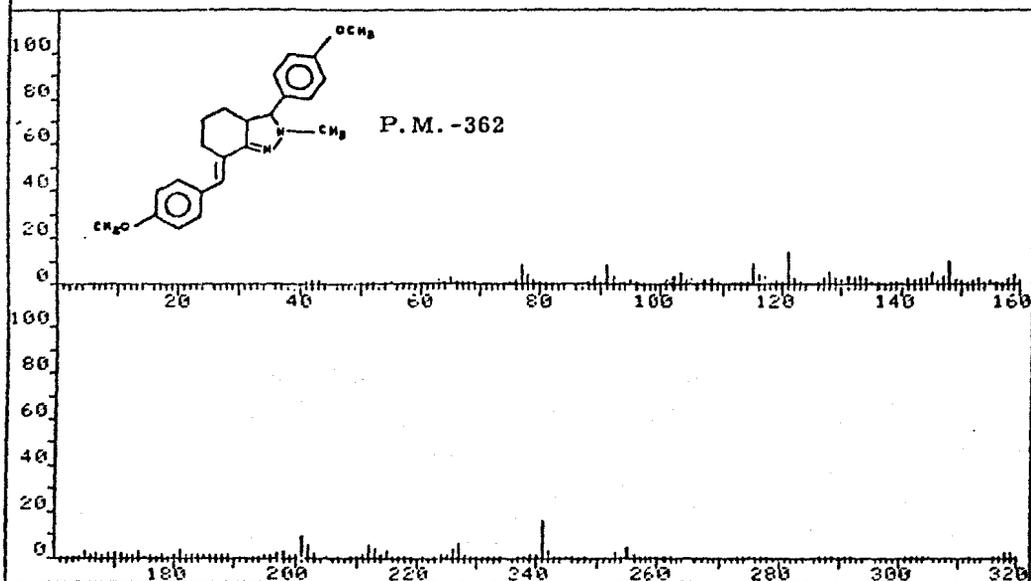


| | | | | |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-----------------|
| FRN 5324 | SPECTRUM 55 | | RETENTION TIME 2.2 | |
| LARGST 4: | 330.3, 100.0 | 329.3, 50.0 | 331.3, 21.5 | 105.2, 19.7 |
| LAST 4: | 330.3, 100.0 | 331.3, 21.5 | 332.3, 3.1 | 333.3, .3 |
| | | | | PAGE 2 Y = 1.00 |

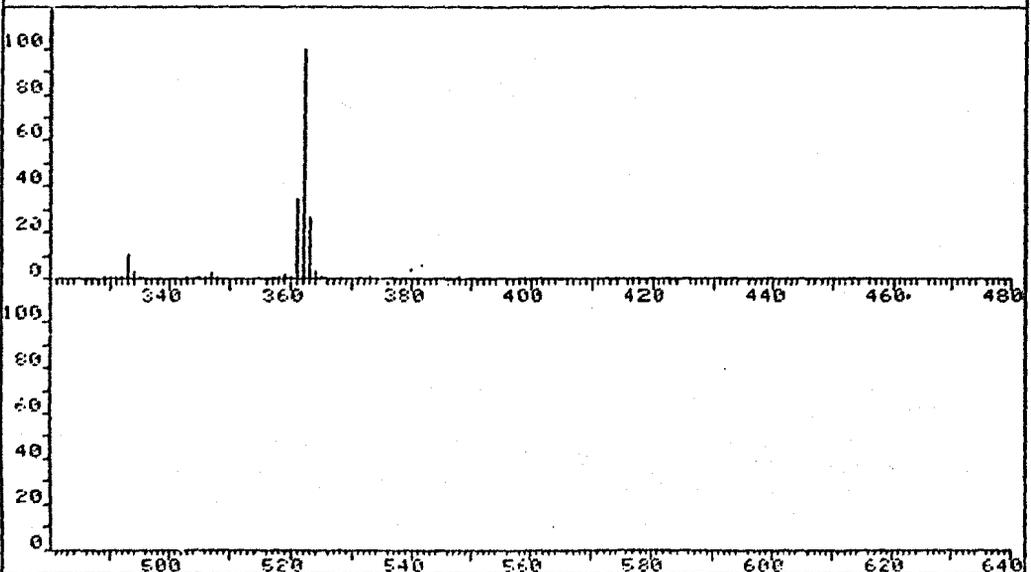


ESPECTRO 9

| | | | | |
|-----------------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5311 | SPECTRUM 155 | | RETENTION TIME 4.4 | |
| LARGST 4: | 362.3, 100.0 | 361.3, 34.6 | 363.4, 26.4 | 241.2, 15.5 |
| LAST 4: | 364.4, 3.2 | 365.4, .4 | 373.2, .4 | 388.2, .5 |
| PAGE 1 Y = 1.00 | | | | |



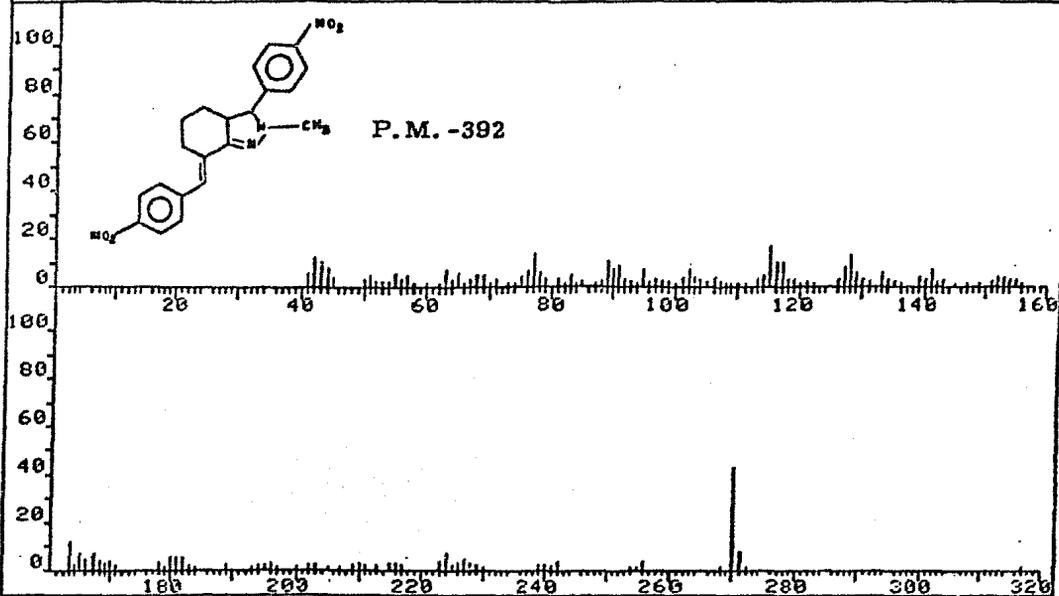
| | | | | |
|-----------------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5311 | SPECTRUM 155 | | RETENTION TIME 4.4 | |
| LARGST 4: | 362.3, 100.0 | 361.3, 34.6 | 363.4, 26.4 | 241.2, 15.5 |
| LAST 4: | 364.4, 3.2 | 365.4, .4 | 373.2, .4 | 388.2, .5 |
| PAGE 2 Y = 1.00 | | | | |



SPECTRO 10

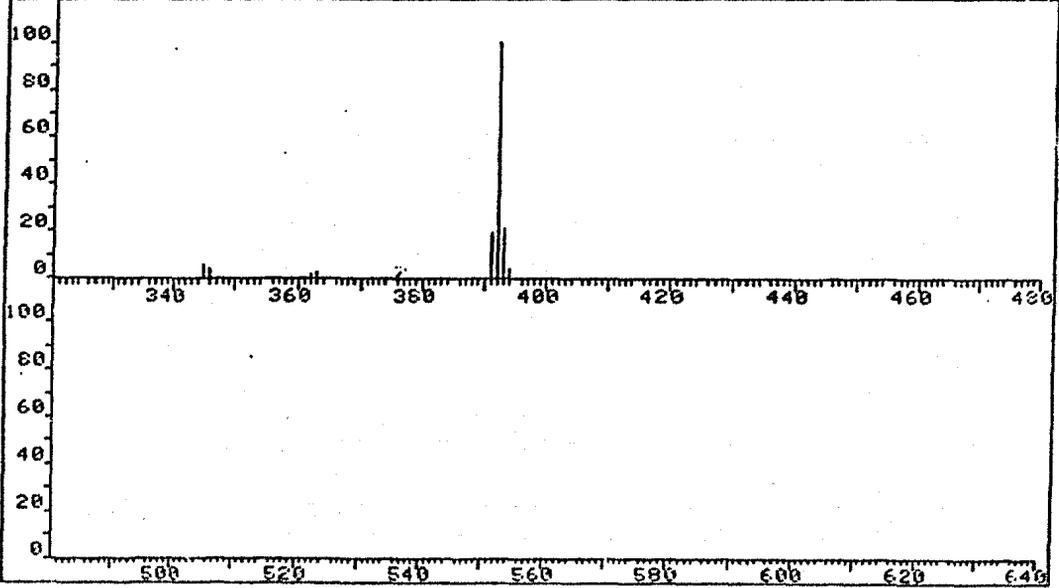
| | | | | |
|-----------|--------------|--------------|--------------------|-------------|
| FRN 5322 | SPECTRUM 108 | | RETENTION TIME 4.3 | |
| LARGST 4: | 392.0, 100.0 | 270.1, 42.9 | 393.1, 20.7 | 391.0, 19.4 |
| LAST 4: | 391.0, 19.4 | 392.0, 100.0 | 393.1, 20.7 | 394.0, 4.1 |

PAGE 1 Y = 1.00



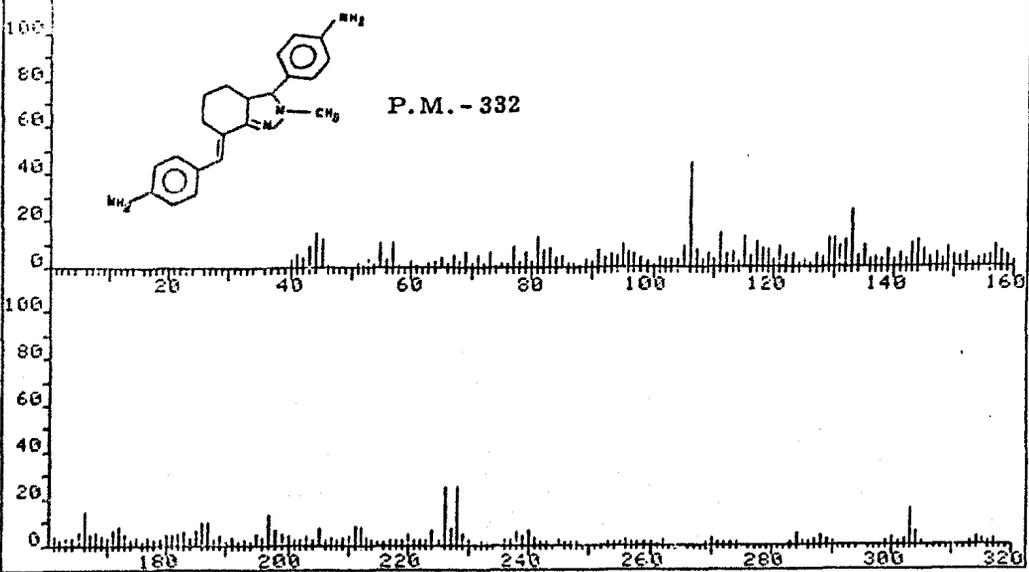
| | | | | |
|-----------|--------------|--------------|--------------------|-------------|
| FRN 5322 | SPECTRUM 108 | | RETENTION TIME 4.3 | |
| LARGST 4: | 392.0, 100.0 | 270.1, 42.9 | 393.1, 20.7 | 391.0, 19.4 |
| LAST 4: | 391.0, 19.4 | 392.0, 100.0 | 393.1, 20.7 | 394.0, 4.1 |

PAGE 2 Y = 1.00

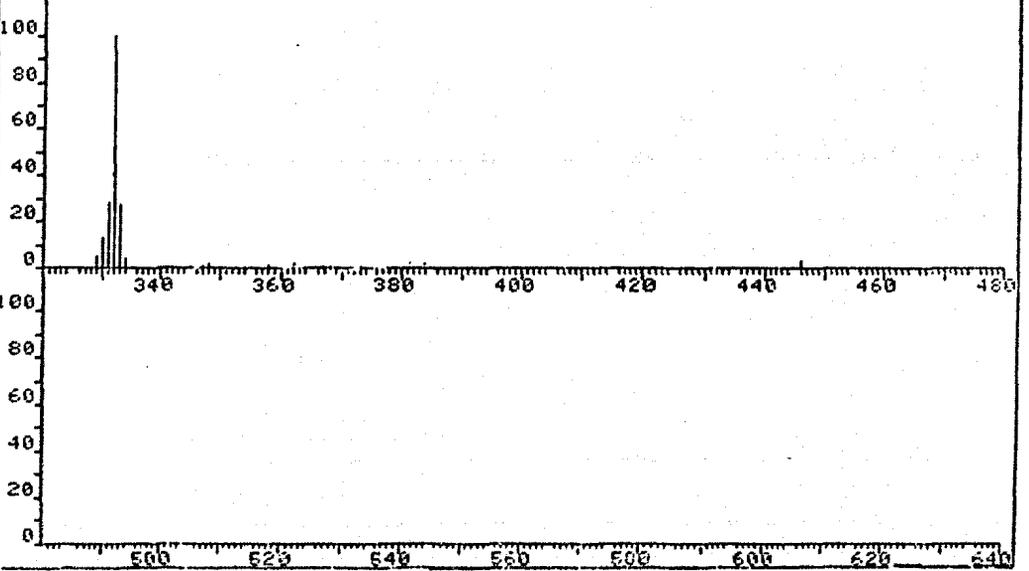


ESPECTRO 11

| | | | | |
|-----------------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5303 | SPECTRUM 104 | | RETENTION TIME 4.2 | |
| LARGST 4: | 332.1, 100.0 | 106.0, 43.9 | 331.1, 28.2 | 333.1, 27.2 |
| LAST 4: | 368.2, 1.1 | 372.1, 3.7 | 373.1, 1.1 | 446.0, 2.9 |
| PAGE 1 Y = 1.00 | | | | |



| | | | | |
|-----------------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| FRN 5303 | SPECTRUM 104 | | RETENTION TIME 4.2 | |
| LARGST 4: | 332.1, 100.0 | 106.0, 43.9 | 331.1, 28.2 | 333.1, 27.2 |
| LAST 4: | 368.2, 1.1 | 372.1, 3.7 | 373.1, 1.1 | 446.0, 2.9 |
| PAGE 2 Y = 1.00 | | | | |



ESPECTRO 12

CONCLUSIONES

Se sintetizaron 12 nuevos compuestos, los cuales no se encuentran descritos en la literatura, Estos compuestos se estudiaron en Espectrometría de Masas, determinándose los mecanismos y patrones de fragmentación, de los cuales se concluyen los siguientes puntos:

1) En casi todos los compuestos analizados el pico base es el ion molecular; a excepción de los compuestos en que R= o-Br y o-COOH.

2) Todos los compuestos siguen el mismo patrón de fragmentación, la abundancia relativa de los fragmentos varía en función del --- sustituyente y su posición.

3) Se puede distinguir por Espectrometría de Masas si los - compuestos 7-(o-; p-R₁-benciliden)-2-metil-3-(o-; p-R₂-fenil)-3,3a,4,5,6, 7-hexahidroindazol, presentan el sustituyente en posición orto ó para.

4) A partir del fragmento de m/z (M⁺-R), se obtienen los - fragmentos de m/z (272+R) y m/z 182 y, como se observa (tabla 1) se presentan diferencias significativas en su abundancia relativa, cuando pro-- vienen de la eliminación de un R en posición orto ó para. Esto se debe a - que la interacción orto del sustituyente del anillo aromático le confiere a la estructura del ion (M⁺-R) una gran disponibilidad de formar una - estructura más estable en fragmentos posteriores.

5) El sustituyente R-fenilo se puede perder como tal para dar el fragmento de m/z [M⁺-(76+R)] a partir del ion molecular.

6) El fragmento de m/z (90+R) se forma a partir del ion de m/z (117+R), por pérdida de 28 unidades de masa, provenientes de una rup tura β al anillo aromático.

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

BIBLIOGRAFIA

- 1.-J. Seibil., Espectrometría de Masas., Ed. Alhambra., España 1973, Cap. 1.
- 2.-J.H.Beynon., Mass. Spectrometry and its Applications to Organic Chemistry., Elsevier Pub. Co., Amsterdam, 1960. Chap.1.
- 3.-J.H. Beynos., Biomedical Mass. Spectrometry., 8, 380 (1981).
- 4.-J.J.Thompson., Phil. Mag., 21, 225 (1911).
- 5.-A.J.Demster., Phys. Rev., 11, 316 (1918).
- 6.-F.W.Aston., Phil. Mag., 38, 707 (1919).
- 7.-A.U. Nier, E.P.Ney., M.G.Inghram., Rev. Sci. Instr., 18, 294 (1947).
- 8.-R.Self., Biom. Mass. Spectrom., 6, 361 (1971).
- 9.-C.C.Sweeley., et.al., Anal. Chem., 38, 1594 (1966).
- 10.-J.Meil., F.C.Walls., A.L.Burlingame., J. Chromatogr. Sci. 17(1), 29(1979)
- 11.-L. Mil., M. Novothy., Analyt. Chem. Pharm. Bull., 26, 2417 (1978).
- 12.-K. Moroyama., N.Shindo., Biomedical Mass. Spectrometry., 8(4), 165(1981).
- 13.-M.Muzigaki., H.Fokuyama., Chem. Pharm. Bull., 26, 2417(1978).
- 14.-W.J.A. Vanden et al., Anal. Chem., 44, 14 (1972).
- 15.-J.N. Gilbert., J.W.Powel., Biomed. Mass. Spectrom., 1, 142 (1974).
- 16.-L.K.Wong., Biomed. Mass. Spectrom., 2, 204 (1975).
- 17.-L.K.Jelus., Biomed. Mass. Spectrom., 4, 506 (1975).
- 18.-A.G. Harrison., R.K. Mohan., Org. Mass Spectrom., 15, 249 (1980).
- 19.-A. Burlingame., et. al., Anal. Chem., 48, 308R (1976).
- 20.-J. Anhl., C. Festlow., Anal. Chem., 47, 219 (1975).
- 21.-E. Fischer., Ber., 13, 679 (1880).
- 22.-E. Fischer., A. Kuzel., Ann., 221, 261 (1883).

- 23.-Huisgen., M. Makaten., Ann., 573 , 181 (1951).
- 24.-H.Porter., W. Peterson., Org. Syntheses., Col.3 Vol. III . 660 (1955).
- 25.-W.Kwehene., J.Frane., J. Org. Chem., 29 , 1582 (1964).
- 26.-A. Ainswort., O. Syntheses., Col.2 Vol. II ., 536 (1963).
- 27.-J.Krapcho., F.Turk Chester., J. of Med. Chem., 22(2) , 207 (1979).
- 28.-K. Seigo., T. Naito., Chem. Pharm. Bull., 27(12) ,2904 (1979).
- 29.-A. Maquetiau., R. Flaminang., Org. Mass Spectrom., 10 , 558 (1975).
- 30.-A. Maquetiau., Y.Van Haverbeke., Org. Mass Spectrom., 14 , 194 (1979).
- 31.-E.Audier., J. Bottin., Bull Soc. Chim., 8 , 2911 (1971).
- 32.-G.L.Carson., H. Hall., Journal of Med. Chem., 17(2) ,154 (1974).
- 33.-EL Shafei Ahmed., J. Heterocyclic. Chem., 19 , 609 (1982).
- 34.-C.W. Ferry., J.J Buck., Org. Synth., Col.3 Vol.II , 240 (1955).