



Universidad Nacional Autónoma de México

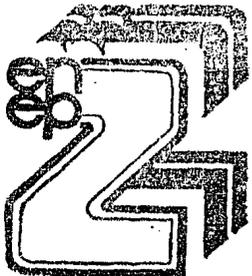
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA

**SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE DERIVADOS
DE LA:6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo
7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c) fenantridina**

T E S I S P R O F E S I O N A L

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA



MEXICO, D. F.

1985



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.	1-6
PARTE TEORICA.	7-16
PARTE EXPERIMENTAL.	18-32
-Síntesis del intermediario.	18-20
Tabla I de intermediarios sintetizados.	21
Datos espectroscópicos.	22
-Síntesis de productos finales.	23-25
Tabla II de productos sintetizados.	26
Datos espectroscópicos.	27
Reactivos.	28-29
Material y Métodos.	30
Análisis de Compuestos.	31
DISCUSION Y RESULTADOS.	32-54
Ion Molecular	33
Fragmentos Característicos	34-39
Fragmentos Comunes.	40-52
Patrón General de Fragmentación.	53
Abundancia Relativa de los Fragmentos Principales.	54
CONCLUSIONES.	55-57
ESPECTROS.	58-72
BIBLIOGRAFIA.	73-78

INTRODUCCION.

El estudio de el fenómeno de descargas eléctricas sobre gases fué el medio para investigar sobre la electricidad positiva. En el año de 1853 - en Francia, Masson¹ observo que cuando se conectaba una fuente de alto voltaje a un tubo de descarga, se originaba una emisión luminosa. Siguiendo - este tipo de experimentos, en Alemania Goldstein² estudió éste efecto colocando un obstáculo como una pieza de metal con orificios, en la trayectoria del rayo, en el tubo de descarga, observando estas emisiones a las que llamo rayos catódicos, pero además observó que se originaba un segundo rayo, el - que por su comportamiento eléctrico se le denominó como "rayos canales" ó "rayos positivos". Mientras tanto Crookes¹ en Inglaterra demostró que estos rayos llevaban energía y estos podian producir el efecto del impacto mecánico e incrementar la temperatura de una superficie de material sobre la cual los rayos chocan.

Continuando con los experimentos sobre estas emisiones (rayos canales) en Alemania en el año de 1898 W. Wien³ mostró que estos rayos, eran deflectados por un campo magnético siendo posible, estudiar el comportamiento de estos rayos bajo la acción combinada de campos eléctrico y magnético. Wien usó el principio de relación masa-carga (m/e) para confirmar la naturaleza de los rayos como partículas eléctricas positivas. Aunque los resultados de Wien fuerón confusos, debido a errores causados, por la deficiencia de los instrumentos. Se continuó con el estudio de estos rayos positivos - de manera más cuantitativa por J. J. Thomson⁴ en el año de 1910 y en una notable serie de investigaciones sobre las propiedades de las partículas - positivas, empleó campos eléctricos y magnéticos, para separar las partículas. El análisis mostró que las trazas producidas, sobre una placa fotográfica -

consistía de una serie de parábolas, producidas por los iones positivos, con la misma relación masa-carga (m/e) pero con diferentes velocidades⁵. También observo que cuando se introducían moléculas poliatómicas dentro del tubo de descarga, se obtenían muchas parábolas, lo cual revelaba que ocurría una disociación de la molécula, con la formación de una variedad de fragmentos cargados positivamente.

Esto fué el inicio para continuar las investigaciones que derivan las bases de la Espectrometría de Masas. Así en 1918 Dempster⁶ desarrolló un instrumento en el que se podía producir un haz de iones prácticamente -- con la misma energía, se aceleraban las partículas en un campo eléctrico y se separaban en un campo magnético y la detección de las partículas se se paradas era eléctrica. Paralelamente en 1919, Aston⁷, un ayudante de Thomson, desarrollaba un instrumento que daba una mejor resolución en los haces iónicos y una precisión de las masas, pero los haces eran demasiado débiles y se tenían que registrar en placas fotográficas. Sin embargo experimentos realizados sobre fenómenos subatómicos⁸ y determinación de pesos atómicos le permitieron perfeccionar el Espectrómetro de Masas aumentando su poder de resolución^{9,10}, así desarrolló otro instrumento, que producía rayos positivos con un segundo cátodo.

Otros investigadores continuaron las modificaciones para mejorar el Espectrómetro de Masas. Mattauch Herzog¹² construyó un espectrómetro que no utilizaba campo magnético y otro espectrómetro con campo magnético ra dial y un campo magnético homogéneo denominado espectrómetro de doble foco. Smyth¹³ diseñó un aparato con un nuevo tipo de lentes magnéticas, alineadores y obturadores dobles para aumentar el poder de resolución. Mientras que Taylor¹⁴ perfeccionaba la fuente de iones, utilizando un espectrómetro tipo Aston, con un bombardeo de electrones controlados. Bainbridge¹⁵ construyó

un espectrómetro con un arreglo geométrico de los campos eléctrico y magnético. En tanto que Nier¹⁶ estudió métodos de separación de isótopos con un espectrómetro económico, prototipo del espectrómetro comercial.

Hasta ésta etapa, en el año de 1940 solamente se había usado el espectrómetro de masas para determinar isótopos y pesos moleculares de los elementos. En este año Houver y Washburn¹⁷ emplearon una versión del espectrómetro de masas de Dempster para determinar cuantitativamente los constituyentes de una mezcla compleja de hidrocarburos. A partir de éste momento, se iniciaría un amplio desarrollo en la aplicación y perfeccionamiento de los Espectrómetros de Masas.

Las primeras aplicaciones fueron en la industria del petróleo y en mezclas de hidrocarburos alifáticos y aromáticos¹⁸. Posteriormente, el uso del Espectrómetro de Masas fué ampliado a varias áreas de la investigación científica y tecnológica.

A continuación se presenta un bosquejo de las aplicaciones actuales de la Espectrometría de Masas.

APLICACIONES DE LA ESPECTROMETRIA DE MASAS.

FISICOQUIMICAS.

- 1.- Estudio de mecanismos de reacción y cinética.¹⁹
- 2.- Determinación de constantes de velocidad.²⁰
- 3.- Determinación de constantes nucleares.²¹
- 4.- Edades geológicas.²²
- 5.- Vida media de isótopos.²³
- 6.- Estudio de propiedades termodinámicas.²⁴
- 7.- Estudios termoquímicos.²⁵
- 8.- Determinación de energía de ionización.²⁶
- 9.- Aspectos químico-cuánticos en los mecanismos de fragmentación.²⁷
- 10.- Estudio de compuestos organometálicos y de coordinación.²⁸

ANALITICAS.

- 1.- Determinación de trazas de impurezas.²⁹
- 2.- Desarrollo de un nuevo espectrómetro de masas, para aplicaciones de física nuclear.³⁰
- 3.- Caracterización de algunas Penicilinas y Cefalosporinas.³¹
- 4.- Combinación de microscopia con espectrómetro de masas para estudios de microestructuras.³²
- 5.- Fragmentógrafo de masas automatizado (C.G.-E.M.- S.C.).³³
- 6.- Técnica de ionización electrodinámica.³⁴
- 7.- Análisis de células por un microanalizador de masas.³⁵

- 8.- Análisis de material de empaque de productos farmacéuticos.³⁶
- 9.- Estudio de reacciones ión-molécula.³⁷
- 10.- Estudio de plasma espacial.³⁸

QUIMICA ORGANICA.

- 1.- Análisis de hidrocarburos deuterados.³⁹
- 2.- Estudio de mecanismos de isomerización.⁴⁰
- 3.- Estructura y estereoquímica de productos naturales.^{41, 42, 43}
- 4.- Estudio de radicales libres.⁴⁴
- 5.- Caracterización por espectrometría de masas.⁴⁵
- 6.- Estudio de fragmentación de lactamas.⁴⁶
- 7.- Ruta de fragmentación por algún efecto estérico.⁴⁷
- 8.- Caracterización de medicamentos.⁴⁸
- 9.- Determinación de la estereoquímica en la unión de anillos de esteroides.⁴⁹
- 10.- Estudio de las reacciones de solvólisis análogas a la fase gaseosa.⁵⁰

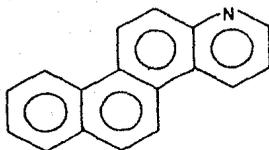
BIOLOGICAS.

- 1.- Determinación de perfil metabólico (C.G.-E.M.).⁵¹
- 2.- Medición cuantitativa de metabolitos.⁵²
- 3.- Identificación y cuantificación de metabolitos y medicamentos en fluidos y tejidos.⁵³
- 4.- Determinación de pureza, estabilidad y producción de metabolitos.⁵⁴
- 5.- Diagnóstico clínico usando marcado isotópico.⁵⁵

- 6.- Estudio de isómeros de bilirrubina.⁵⁶
- 7.- Identificación, localización y cuantificación de compuestos que regulan en S.N.C.⁵⁷
- 8.- Identificación de microorganismos.⁵⁸
- 9.- Determinación de secuencia de aminoácidos.^{59, 60}
- 10.- Residuos de medicamentos en tejido e hígado.⁶¹
- 11.- determinación de pureza óptica de aminoácidos en proteínas.⁶²
- 12.- Estudio de enzimas.⁶³
- 13.- Caracterización de células humanas.⁶⁴
- 14.- Estudio de prostaglandinas.^{65, 66}
- 15.- Análisis de glucorónidos.⁶⁷
- 16.- Caracterización estructural de aminoazúcares.⁶⁸
- 17.- Obtención del espectro de masas del NADP y ácidos nucleicos.^{69, 70}
- 18.- Análisis de algunos neurotransmisores, precursores y metabolitos.⁷¹
- 19.- Estudio de acción de medicamentos y metabolismo.⁷²
- 20.- Espectrometría de masas de células totales, paredes celulares y polímeros de paredes celulares.⁷³
- 21.- Elucidación de estructuras de metabolitos.⁷⁴
- 22.- Determinación de estados fisiológicos en células simples.⁷⁵
- 23.- Secuencia de oligodeoxiribonucleótidos.⁷⁶

PARTE TEORICA.

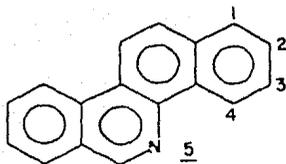
Los azacrisenos⁷⁷ son compuestos tetracíclicos que contienen nitrógeno en alguna de las seis distintas posiciones simétricas en la molécula. La estructura básica es descrita como una benzofenantridina o naftoquinolina compuesto (1). Históricamente los azacrisenos han sido importantes en la medicina y en la industria de colorantes.



(1)

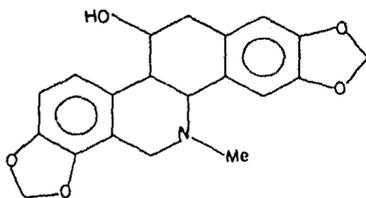
En general los azacrisenos naturales constituyen una variedad de ----- estructuras que proporcionan diferentes efectos fisiológicos, originados - por las seis posibles posiciones del nitrógeno en el esqueleto del criseno y a una variedad de grupos funcionales que pueden acomodarse en la molé- cula. Estos compuestos son conocidos como inhibidores de la leucemia^{78,79} y en la formación de tumores⁸⁰, así también como en la inhibición del ---- crecimiento de hongos y bacterias⁸¹⁻⁸⁴. Poseén también actividad como --- agentes anti-inflamatorios⁸⁵, relajantes musculares y además exhiben acti- vidad cardiotónica^{86,87}.

En particular las benzo(c)fenantridinas o α -naftafenantridinas⁸⁸ o 5-azacrisenos, compuesto (II). Son alcaloides, que se encuentran clasificados en la tribu Chelidoneae de la familia Papaveraceae y varios géneros, también en la tribu Papaverae, de la misma familia.

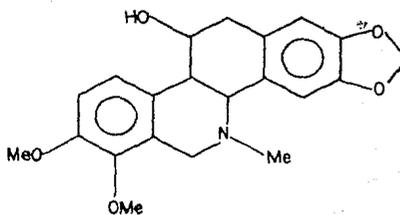


(II)

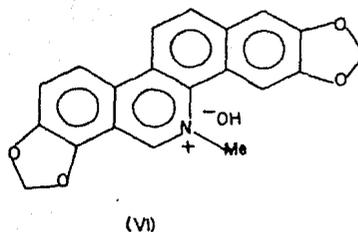
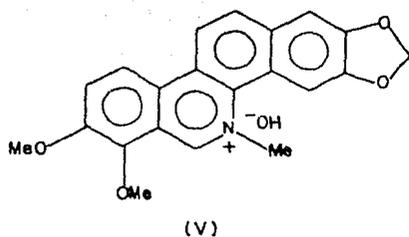
Los principales miembros de los 5-azacrisenos son Chelidonina (III),-- Homo-chelidonina (IV), Cheleritrina (V) y Sanguinarina (VI).



(III)

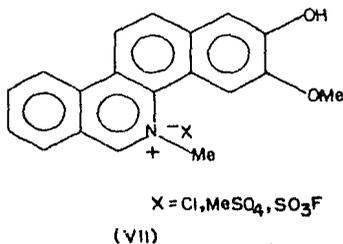


(IV)

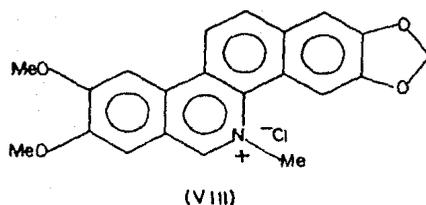


Generalmente la Chelidonina (III) y la Homochelidonina (IV), solamente se encuentran en alcaloides del género Chelidonium y especie majus. Mientras que la Cheliditrina (V) y la Sanguinarina (VI), además de encontrarse en el alcaloide citado, se encuentra en el alcaloide del género y especie; -- Boconia arborea y B. cordata, Sanguinaria canadensis y algunas más.

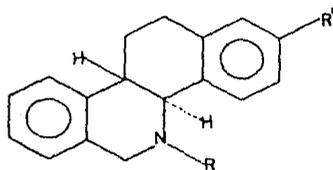
La gran importancia de las aplicaciones medicinales de los 5-azacrisenos se refleja en los trabajos de investigación sobre su aislamiento de plantas y su síntesis total⁷⁷. Estos alcaloides muestran actividades farmacológicas tales como anti-leucémicas⁷⁹ y anti-tumorales⁷⁸; un ejemplo de un compuesto con ésta actividad es la fagaronina, una sal de 2-alcoxibenzo(c)fenantridina compuesto (VII).



El compuesto (VIII) es conocido por su actividad inhibitoria de la leu-
cemia en ratones, y algunos de sus derivados presentan una actividad efecti-
va contra el carcinoma del pulmón⁷⁹. Además, Sethi⁷⁷ ha observado reciente-
mente que el cloruro de fagaronina (VII) y el cloruro de nitidina (VIII)-
(alcaloides relacionados con los 5-azacrisenos) inhiben los ácidos nucleico
polimerasas por una interacción específica con el par de bases patrón: --
adenina-timina.



Así mismo se ha observado que otros derivados de la benzo(c)fenantridi-
na (IX y X), poseen una impresionante actividad anti-inflamatoria⁸⁵, seme-
jante a la hidrocortisona. Ambos derivados, inhiben fuertemente el edema--
en patas traseras de ratas, y el compuesto (IX) es particularmente potente
contra inflamación aguda y migración de leucocitos⁷⁷.



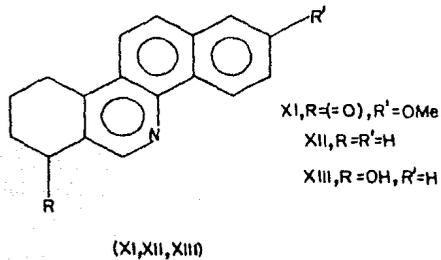
IX, R=Me, R'=H

X, R=CH₂PH, R'=OMe

(IX, X)

La modificación de los sustituyentes en la estructura base del 5-azacriseno ha mostrado los siguientes resultados:

El derivado; 7,8,9,10-tetrahidro-7-oxo-2-metoxi-benzo(c)fenantridina (XI)⁷⁷ probó su actividad contra treinta y tres clases de bacterias, inhibió el crecimiento de los microorganismos en una proporción importante, Kessar -- et al., atribuyen ésta actividad a la localización específica ceto y metoxi. Se ha experimentado con compuestos análogos estructurales tales como los derivados (XII y XIII) y se ha comprobado que exhiben acción anti-andrógénica en ratas inmaduras castradas⁸⁹.

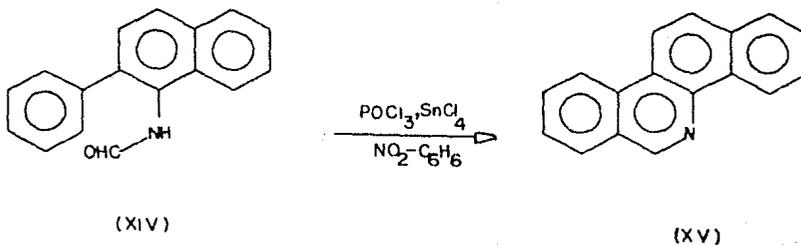


Las sales de Sanguinarina muestran actividad inhibitoria contra: bacterias (Gram positivas y Gram negativas), hongos y protozoarios.

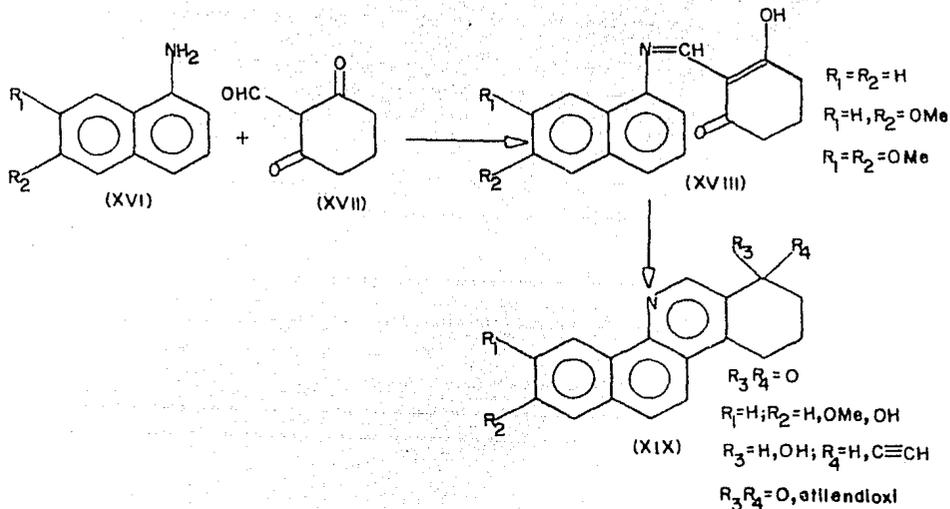
Aun cuando es benéfica un uso excesivo, de la Sanguinarina (VI), puede -- provocar glaucoma^{90,91}.

La amplia actividad farmacológica que presentan los 5-azacrisenos ha promovido el aislamiento y síntesis de compuestos análogos.

Existen varias rutas sintéticas dirigidas hacia la preparación de los 5-azacrisenos y derivados. Entre las primeras síntesis reportadas esta la de Whaley y Meadow⁹⁴, quienes realizaron una síntesis de benzo(c)fenantridina, que se inicia con la nitración de 2-fenilnaftaleno y una subsecuente reducción para formar 2-fenil-1-naftilamina, la formilación de éste último compuesto proporcionó el 1-formamido-2-fenil-naftaleno (XIV) el cual es ciclizado por tratamiento con oxiclورو de fósforo y cloruro estánico en nitrobenzono para formar el producto deseado.



Kessar et al.⁹⁵, desarrollaron una síntesis para el 7,8,9,10-tetrahidro-7-oxo-benzo(c)fenantridina (XIX) por medio de la condensación de 1-naftilaminasubstituida (XVI) con 2-formil-1,3-ciclohexanodiona (XVII) para dar el derivado (XVIII), el cual se cicla rápidamente en presencia de ácido fosfórico, produciendo el derivado (XIX).



La fagaronina (VII), un alcaloide de la familia de los 5-azacrisenos ha sido sintetizado por el método de Kessar⁹⁶.

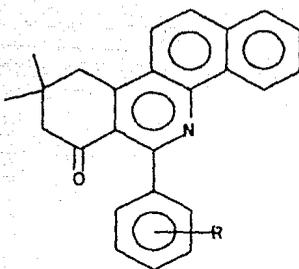
Algunos investigadores han seguido diferentes métodos de síntesis de los 5-azacrisenos; tales como ciclizaciones fotoquímicas⁹⁷ y reacciones de carbenos⁹⁸, entre otras.

En la actualidad existe una gran demanda de sustancias de origen natural, semi-sintético y sintético que posean actividad farmacológica específica. En México ésta demanda es prioritaria para aquellas áreas de la salud, en que las enfermedades neoplásicas, infecciosas, cardiovasculares y respiratorias no se han erradicado o controlado eficientemente. Por ello es necesario sintetizar continuamente sustancias que tengan una probable actividad farmacológica que puedan prepararse a bajo costo y con altos rendimientos.

En contraste con el desarrollo de síntesis de derivados de los 5-azacrisenos, existen pocos trabajos de investigación en espectrometría de masas de los 5-azacrisenos, en particular de derivados 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina.

OBJETIVOS.

1.- Sintetizar una serie de nuevos compuestos, que posean una probable actividad farmacológica, derivados de la: 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo-(c)fenantridina, de fórmula general (XXI).



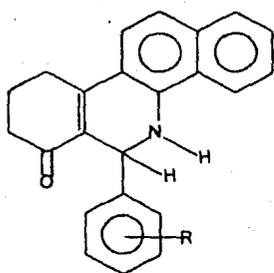
(XXI)

2.-

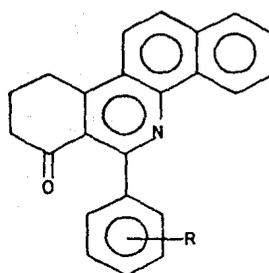
- Realizar el estudio de fragmentación de cada uno de los derivados por espectrometría de masas.
- Establecer los probables mecanismos de fragmentación.
- Establecer el probable patrón general de fragmentación.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

1.- Los aldehidos aromáticos en presencia de cantidades equivalentes de 1,3-ciclohexanodionas y alfa-naftilaminas, producen el aducto (XX), el cual puede ser oxidado para formar el producto (XXI)⁹⁹.



(XX)



(XXI)

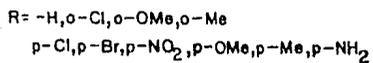
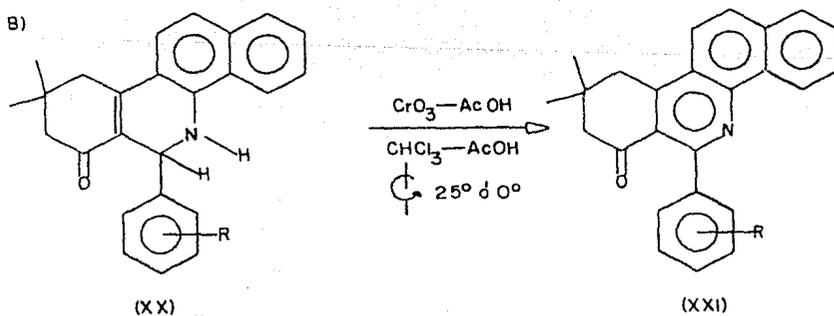
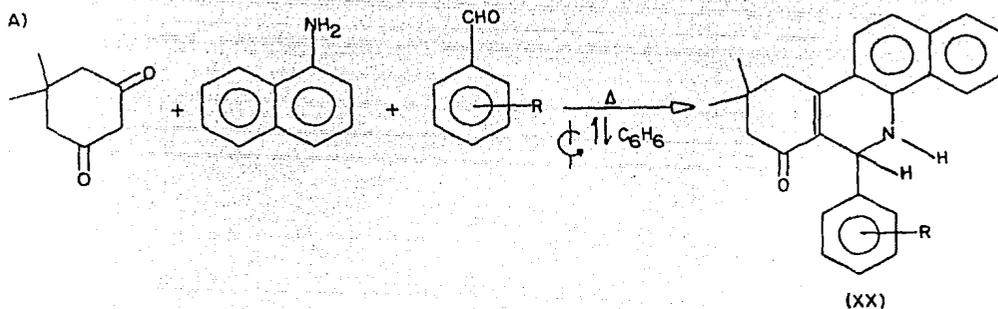
2.- El estudio de Espectrometría de Masas se llevará a cabo considerando las reglas de fragmentación establecidas a través de la experimentación.- Para el estudio se preparan una serie de derivados de la 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina y se estudiará su fragmentación característica, se hará un estudio comparativo y se establecerán sus posibles rutas de fragmentación y en base a los estudios señalados anteriormente se propondrán los mecanismos y patrón general de fragmentación y de ésta manera se podrá caracterizar a cada uno de los derivados y algunas estructuras semejantes.

PARTE EXPERIMENTAL.

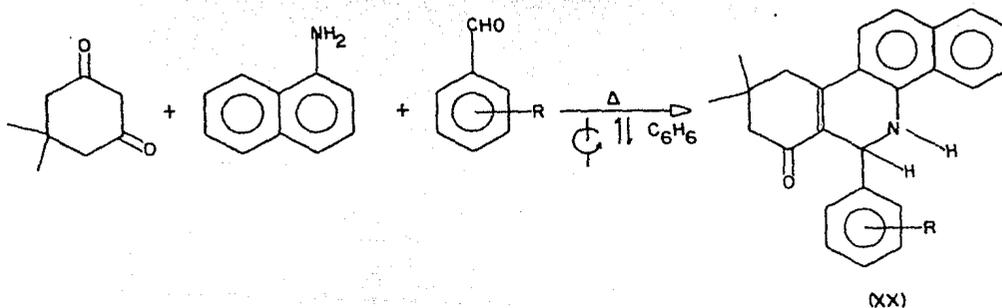
1

SINTESIS.

Se sintetizarón los derivados de la 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo-(c)fenantridina, a partir de la siguiente ruta de síntesis.



A). Obtención de los derivados de la:6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-5,6,7,8,9,10 -hexahidrobencen-(c)fenantridina (XX).



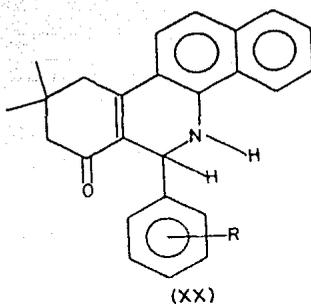
PROCEDIMIENTO GENERAL.

En un matraz de dos bocas de 50 ml. el cual se equipó con adaptación para agitación mecánica y calentamiento, trampa de cloruro de calcio. Se añadió 0.001 mol de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y 8 ml de benceno seco, se calentó hasta disolución. Se prepararon soluciones de α -naftilamina 0.001 mol en 5 ml. de benceno seco y benzaldehido (orto o para sustituido) 0.001 mol en la misma cantidad de benceno seco. Cuando se completo la disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona se añadió la solución de α -naftilamina y se enjuago el recipiente con 3 ml. de benceno seco, inmediatamente despues se añadió la solución de benzaldehido correspondiente y se enjuago el recipiente con 3 ml. de benceno seco. Se continuó el refluj y se siguió la reacción por cromatografía en capa fina de gel de silice hasta la desaparición de los reactivos, completandose la reacción en un tiempo de 18-20 hrs. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, obteniéndose

un precipitado que fué filtrado y lavado con benceno anhidro. El sólido -
obtenido se recrystalizó de acetona-hexano.

Los compuestos intermediarios:6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencen-(c)fenantridina,han sido clasificados de acuerdo a la posición de los sustituyentes -orto y -para,del anillo aromático del carbono-6. Además de enlistar los puntos de fusión y rendimientos (tabla I).

T A B L A I



No. de compuesto.	R	P.F. (°C).	Rendimiento(%).
1	-H	266-268	28
2	o-Cl	273-275	31
3	o-OMe	263-265	46
4	o-Me	272-274	24
5	p-Cl	267-269	24
6	p-Br	276-279	35
7	p-NO ₂	280-282	60
8	p-OMe	260-262	27
9	p-Me	298-300	24

Se corrobora la estructura de cada uno de los derivados representados en la estructura (XX), con sus datos espectroscópicos de i. r., r. m. n. y e. m..

Datos espectroscópicos de los: 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencen-(c)-fenantridina (XX).

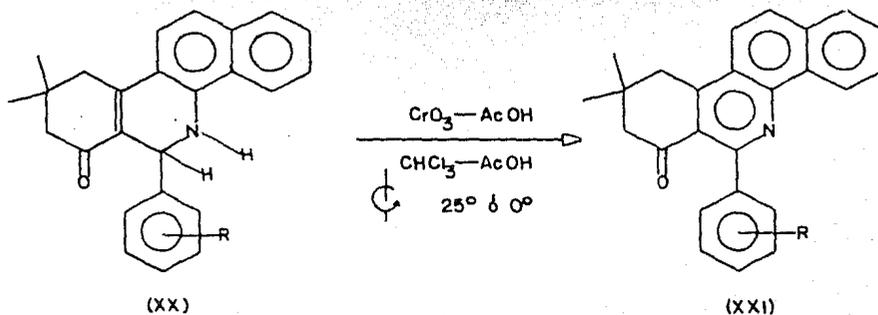
i. r., $\bar{\nu}$ en cm^{-1} : Las principales bandas son 3300-3220, 1395-1335 y 1270-1250, 1590-1570, 1520-1500, 1480-1520, 1100-1010 y 845-802. El número de onda ($\bar{\nu}$) característico para los sustituyentes del anillo aromático (R) es: (p-Br) 705, (p-Cl) 755, (p-NO₂) 1510 y 1335, (p-OMe) 1160 y (p-Me) 2960 y 2860 cm^{-1} .

H-r. m. n. (cloroformo deuterado), δ (p.p.m.): Aromáticos entre 6.6-9.15 (m) hay sobreposición con la amina; Amina secundaria (Ar-NH-C) entre 6.75-6.95 (s) intercambiable con D₂O; metino [(R-Ar)-CH-N] entre 5.4-5.8 (s); metileno α al carbonilo (-CH₂-CO) entre 2.5-2.7 (s); alílicos (CH₂-C=C) -- 2.3 (s); Gem-metilos [C(CH₃)₂] entre 1.1-1.05 (s). Las señales para los -- sustituyentes del anillo aromático (R) son: (p-OMe) 3.73 (s), (p-Me) 2.25 (s), (o-OMe) 3.85 (s) y (o-Me) 2.75 (s).

(m): multiplete.

(s): singulete.

B). Obtención de los derivados de la:6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina (XXI).



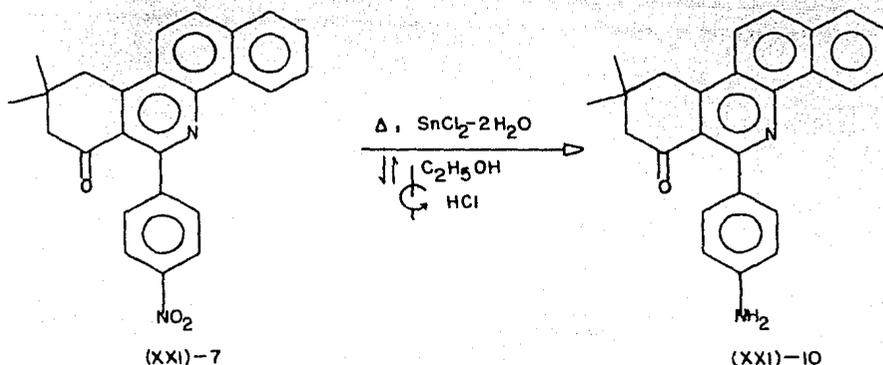
PROCEDIMIENTO GENERAL.

En un matraz de dos bocas de 50 ml. con sistema para agitación mecánica se colocaron 30 mg. (0,00008 mol) del derivado 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencen-(c)fenantridina (XX), 5 ml. de ácido acético seco y 5 ml. de cloroformo. Se preparó una solución de trióxido de cromo y ácido acético seco, a una concentración de 20 mg./ml. y se adicionó a la solución del derivado (XX) con goteo continuo hasta completar un mililitro. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, terminándose aproximadamente en 10 minutos, inmediatamente se agregaron 10 ml. de agua fría al matraz de reacción y se pasó el contenido a un embudo de separación de 125 ml.; se extrajo con 5 fracciones de éter de 20 ml. cada una. La fase etérea se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, 5 veces con fracciones de 20 ml. de agua destilada. La fracción etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida

sin calentamiento. El residuo se recrystalizó de acetona-agua los 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridinas (XXI).

Las reacciones de obtención de los derivados; (orto y para)-Cl; para-Br - y para -NO₂ se llevó a cabo en un baño de hielo.

Obtención del derivado 6-(para-amino-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina.

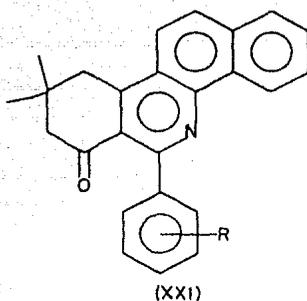


PROCEDIMIENTO.

En un matraz de dos bocas de 50 ml. con adaptación para agitación mecánica y un refrigerante para reflujo se agregarán 13 mg. (0.000033 mol) de el derivado 6-(para-nitro-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina, 10 ml. de etanol absoluto, 51.5 mg. de cloruro de estaño (II) dihidratado y 0.5 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión formada se puso a reflujo y se siguió la reacción por cromatografía en capa fina de gel de sílice, la reacción se completo en 2 hrs.; se dejó enfriar y se agregaron 7 ml. de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, -- formándose un precipitado amarillo, se dejó reposar 1 hr. y se filtró el -- precipitado, se lavó varias veces con 15 ml. de acetona. El filtrado se -- concentró y se cristalizó más producto al adicionar metanol frío, se filtro los precipitados se juntarán y se recrystalizarón de acetona-metanol.

Los compuestos 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo-(c)fenantridina (XXI), obtenidos han sido clasificados de acuerdo a la posición -orto y -para de los sustituyentes en el anillo aromático - del carbono-6; además se enlistan los puntos de fusión, rendimiento y el correspondiente número de espectro de masas (Tabla II).

T A B L A II



No. de compuesto.	R	P. F. (°C).	Rendimiento (%)	Espectro No.
1	-H	189-190	46	1
2	o-Cl	178-180	54	2
3	o-OMe	155-157	77	3
4	o-Me	168-171	77	4
5	p-Cl	224-226	78	5
6	p-Br	226-228	62	6
7	p-NO ₂	263-265	65	7
8	p-OMe	232-235	99	8
9	p-Me	219-221	76	9
10	p-NH ₂	255-257	94	10

Se corroboró la estructura de cada uno de los derivados representados en la estructura (XXI), con sus datos espectroscópicos de i. r., r. m. n. y e. m..

Datos espectroscópicos de los 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobencen-(c)fenantridina (XXI).

i. r., $\bar{\nu}$ en cm^{-1} : Las principales bandas son 1700-1670, 1550-1540, 1520-1470, 1080-1010 y 860-830. El número de onda ($\bar{\nu}$) característico para los sustituyentes del anillo aromático (R) es: (p-Br) 760, (p-Cl) 768, (p-NO₂) 1600 y 1350, (p-NH₂) 3440-3360, (p-OMe) 1180, (p-Me) 2960 y 2870, (o-OMe) 1190 y (o-Me) 2960 y 2870.

H-r. m. n. (cloroformo deuterado), δ (p.p.m.): Aromáticos (posición número 4) entre 9,25-9,5 (m) y para los aromáticos restantes entre 7,9-6,7; Alilicos ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{C}$) 3,35 (s); Metileno α al carbonilo ($-\text{CH}_2-\text{CO}$) 2,5 (s); Gem-metilos $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 1,2 (s). Las señales para los sustituyentes del anillo aromático (R) son: (p-NH₂) sobreposición con los aromáticos entre 6,7-7,9; (p-OMe) 3,85 (s); (p-Me) 2,45 (s); (o-OMe) 3,62 (s) y (o-Me) 1,85 (s).

(m) : multiplete. (s) : singulete.

e. m. - Espectrometría de Masas. Elucidación de sus mecanismos y patrones de fragmentación los cuales son uno de los puntos de discusión en la presente tesis.

REACTIVOS.

Solventes y Métodos de Purificación (100).

- a.- Cloroformo.
- b.- Benceno seco.
- c.- Hexano.
- d.- Metanol.
- e.- Etanol.
- f.- Acetato de etilo.
- g.- Acetona.
- h.- Diclorometano.
- i.- Acido acético.

Materias Primas y Métodos de Purificación.

- a.- α -naftilamina:destilación a presión reducida.
- b.- 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona:recristalización.
- c.- Benzaldehidos:en caso de líquidos se purificarán por destilación a presión reducida y cuando fuerón sólidos por recristalización.
- 1.- Benzaldehido.
- 2.- orto y para-Bromobenzaldehidos.
- 3.- " " " -Clorobenzaldehidos.
- 4.- " " " -Metoxibenzaldehidos.
- 5.- " " " -Metilbenzaldehidos.

- 6.- orto y para-Nitrobenzaldehydos.
- 7.- " " " -Hidroxibenzaldehydos.
- 8.- orto-Carboxibenzaldehido.

MATERIAL.

- a.- matraces de bola: 5 l., 3 l., 500 ml., 100 ml., 50 ml..
- b.- matraces de bola (dos bocas): 1 l., 500 ml., 250 ml., 100 ml., 50 ml..
- c.- refrigerantes: liso, de bolas y de serpentín
- d.- columnas de fraccionamiento (varios tamaños).
- e.- uniones esmeriladas.
- f.- matraces Erlenmeyer: 500 ml., 250 ml., 50 ml., 25 ml., 10 ml..
- g.- cámaras de elución (cromatografía en capa fina).
- h.- placas para cromatografía en capa fina de Gel de Silice No. 60 F₂₅₄.
- i.- embudos de filtración.
- j.- embudos de adición.
- k.- embudos de separación: 1 l., 250 ml., 125 ml..
- l.- probetas: 100 ml., 25 ml., 10 ml..
- m.- embudos: Buchner y Hirsch.

EQUIPO.

- a.- agitador magnético.
- b.- canastillas de calentamiento.
- c.- recirculador.
- d.- rotavapor.

ANALISIS DE COMPUESTOS.

1.- A todos los productos obtenidos se les determino su punto de fusión - en un aparato para punto de fusión Fisher-Johns y no estan corregidos.

2.- Los compuestos obtenidos se analizaron en:

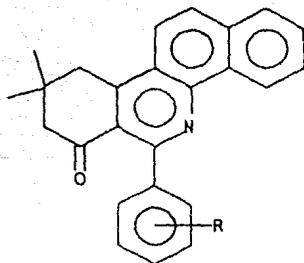
a). Espectrómetro de Masas:Hewlett Packard 59854A. Usando el sistema de - introducción directa con una temperatura de 195 °C en la cámara de ioni-- zación operando a 70 eV. el voltage de ionización.

b). Espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B para obtener los espectros de -- infrarrojo utilizando las técnicas de dilución en cloroformo y suspensión en nujol.

c.- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear modelos Varian FT-80A - (80 MHz. para H) y el Hitachi-Perkin Elmer R-424B (60 MHz. para H),utili-- zando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3),con referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Obteniendose los espectros de Resonancia Magné-- tica Protónica.

DISCUSION Y RESULTADOS.

El análisis por Espectrometría de Masas de los derivados de la 6-(orto y para-R-fenil)-9,9-dimetil-7-oxo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo-(c)fenantridina sintetizados (Esquema 1), presentaron un patrón de fragmentación común; de tal manera que sus mecanismos y patrón de fragmentación se discutiran en forma general.



R=H

o-R=-Cl, -OMe, -Me

p-R=-Cl, -Br, -NO₂, -OMe, -Me, -NH₂

ESQUEMA 1

Ion Molecular (M^+).

El ion molecular en todos los compuestos para-substituidos y cuando $R = H$ y $o\text{-OMe}$ es el pico base, debido a la gran estabilidad del radical iónico presente en la estructura y a que no hay efecto orto del sustituyente.

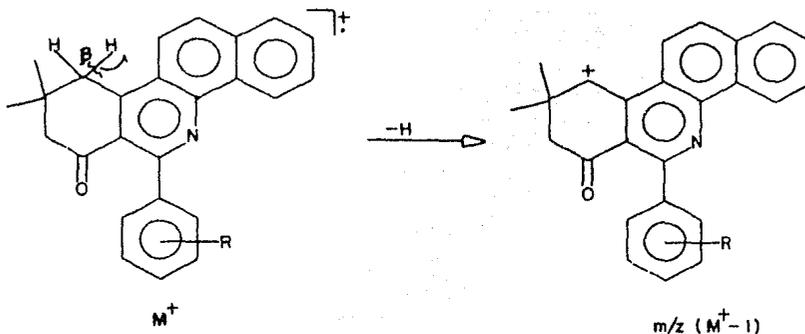
En los derivados orto-substituidos ($o\text{-Cl}$ y $o\text{-OMe}$) la abundancia relativa del ion molecular, se ve disminuida considerablemente, conforme aumenta el volumen del sustituyente, debido a un efecto orto con el carbonilo ($C=O$) y con el N_5 , en el cual se pierde el sustituyente R , para formar una estructura más estable que en éstos casos es el pico base.

FRAGMENTOS CARACTERISTICOS.

1.- Formación del ion de $m/z (M^+-H)$.

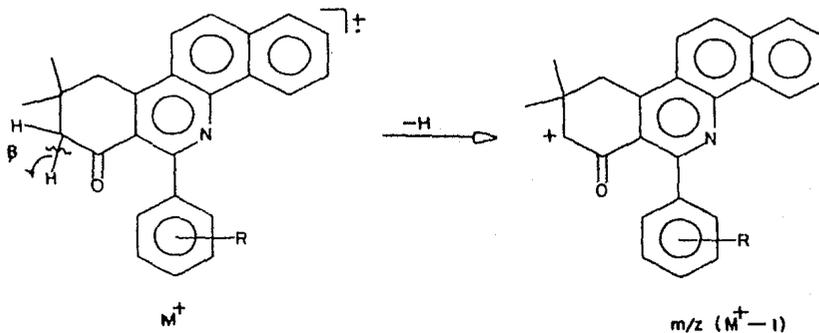
El fragmento de $m/z (M^+-1)$ se origina a partir del ion molecular, proponiéndose dos posibles rutas.

a). Por una ruptura homolítica "β" con respecto a la doble ligadura, en el enlace $C_{10}-H$, formándose el carbocatión alílico, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 1a.



ESQUEMA 1a

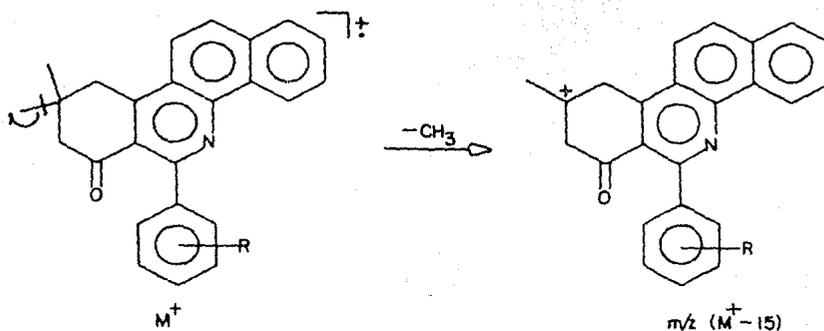
b). Por una ruptura homolítica "β" al carbonilo, en el enlace C_6-H , formando un carbocatión secundario, al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 1b.



ESQUEMA 1b

II.- Formación del fragmento de m/z (M^+-15).

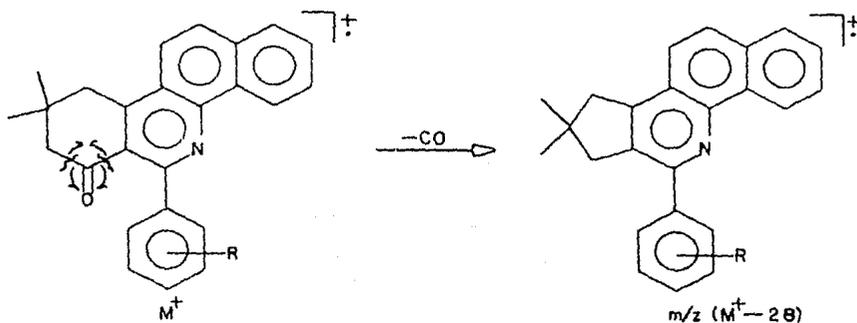
El fragmento de m/z (M^+-15), se obtiene a partir del ion molecular, por la eliminación de uno de los Gem-metilos unidos al C_9 , al verificarse una ruptura homolítica " α " a el ciclo, formandose un carbocatión terciario, muy estable, a través del mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 2.



ESQUEMA 2

III.- Formación del ion de m/z (M^+-28).

La formación del fragmento de m/z (M^+-28) se origina a partir del ion-molecular, por la pérdida de CO , debido a la ruptura concertada α, α al carbonilo, formándose el radical iónico 8,8-dimetil-ciclopentano fusionado a el anillo aromático, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Eequema 3.

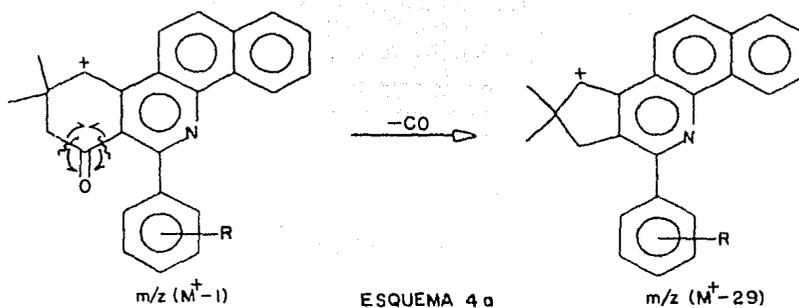


ESQUEMA 3

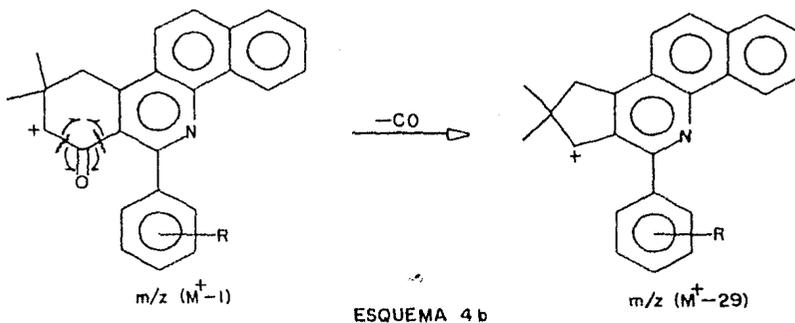
IV.- Formación del ion de $m/z (M^+-29)$.

La formación del fragmento de $m/z (M^+-29)$, se origina por tres posibles rutas:

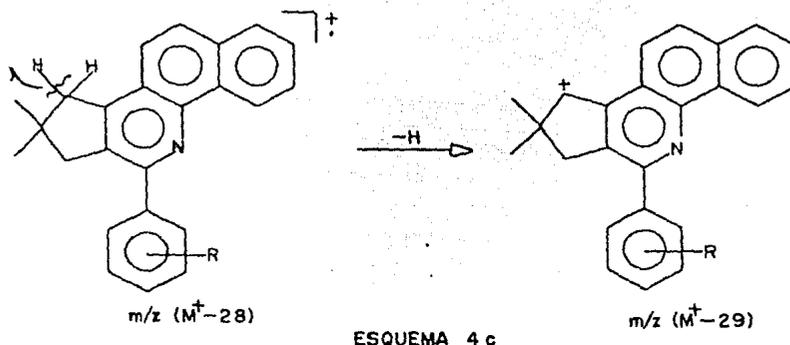
a). A partir del fragmento catiónico alílico de $m/z (M^+-1)$, por la pérdida de CO, debido a la ruptura simultánea α, α al carbonilo, dando lugar a la formación del catión alílico del derivado 8,8-dimetil-ciclo₅pentano fusionado a el anillo aromático, verificandose el mecanismo de fragmentación en el Esquema 4a.



b). Por la pérdida de CO, a partir del fragmento catiónico α al carbonilo de $m/z (M^+-1)$, el cual sufre una ruptura homolítica simultánea α, α al carbonilo y formando el carbocatión alílico, del derivado 8,8-dimetil-ciclo₅pentano fusionado a el anillo aromático, llevandose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4b.



c). A partir del radical iónico de m/z (M^+-28), el cual sufre una ruptura homolítica "β" con respecto a la doble ligadura, en el enlace C₁₀-H, para formar el carbocatión alílico del derivado 8,8-dimetil-ciclopentano fusionado a el anillo aromático, verificandose el mecanismo de fragmentación -- propuesto en el Esquema 4c.

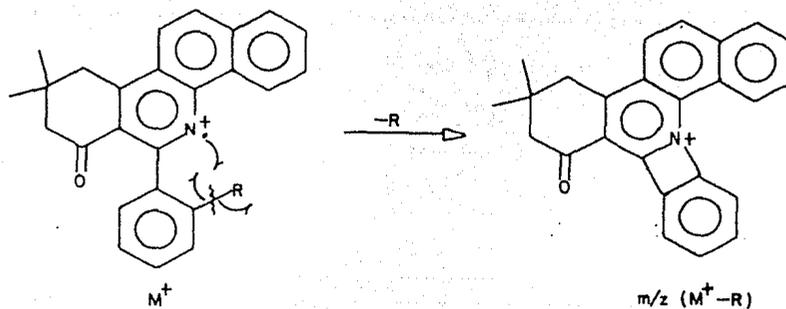


V.- Formación del ion de m/z (M^+-R).

Es uno de los fragmentos de mayor importancia, siendo de los iones que nos permiten caracterizar a los derivados, si es que se trata del sustituyente R en posición -orto o -para en el anillo bencénico. Este fragmento se origina del ion molecular de dos formas posibles.

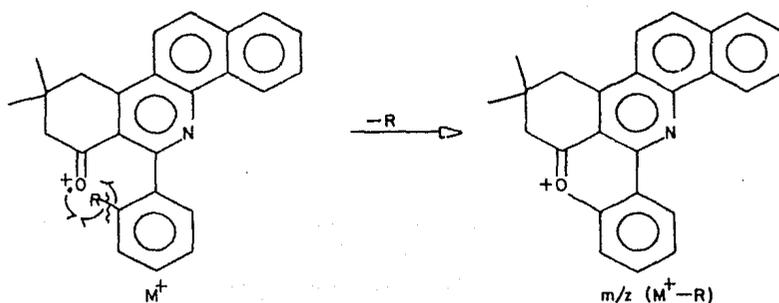
Cuando R está en la posición orto:

a). Por una ruptura homolítica del enlace C-R y la ciclización inmediata con el átomo de N₅ para formar un anillo de cuatro miembros, originando se el fragmento catiónico de m/z (M^+-R), al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5a.



ESQUEMA 5a

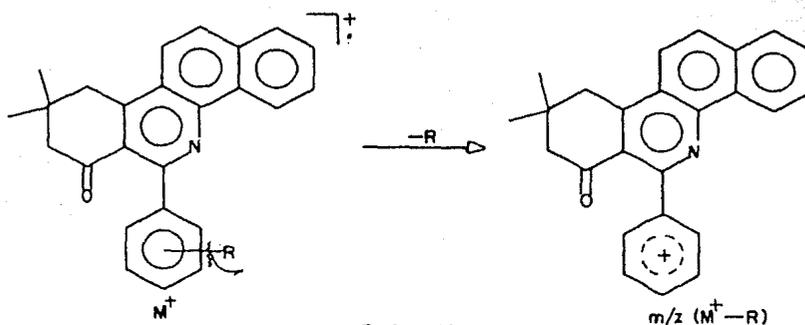
b). También se puede obtener por la ruptura homolítica del enlace C-R, e inmediata ciclización con el átomo de oxígeno del carbonilo ($C=O$), para formar un anillo de seis miembros, obteniéndose así el fragmento catiónico de $m/z (M^+-R)$, de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5b.



ESQUEMA 5b

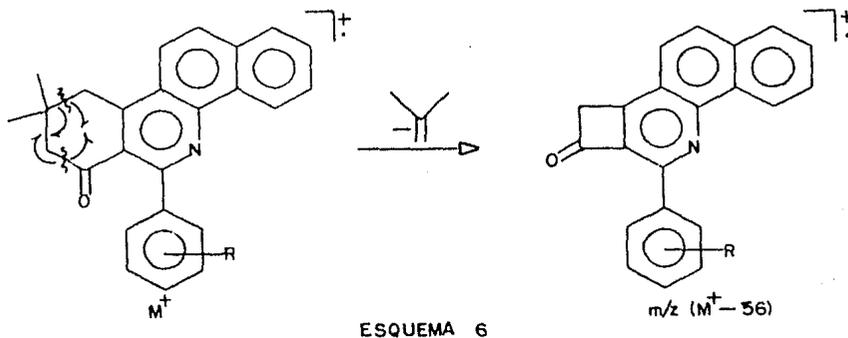
Cuando R está en la posición para:

c). El fragmento de m/z ($M^+ - R$) se obtiene a partir del ion molecular por la eliminación del sustituyente por una ruptura homolítica α al anillo aromático, dando origen a el catión bencínico, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5c.



VI.- Formación del ion de m/z ($M^+ - 56$).

El fragmento de m/z ($M^+ - 56$), se origina a partir del ion molecular, por medio de la eliminación de una molécula de isobuteno, por una ruptura homolítica de los enlaces: $C_9 - C_{10}$, en posición "B" con respecto a la doble ligadura y $C_7 - C_8$, α al carbonilo, para formar el radical iónico de la 7-ciclobutanona fusionado a el anillo aromático, al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 6.

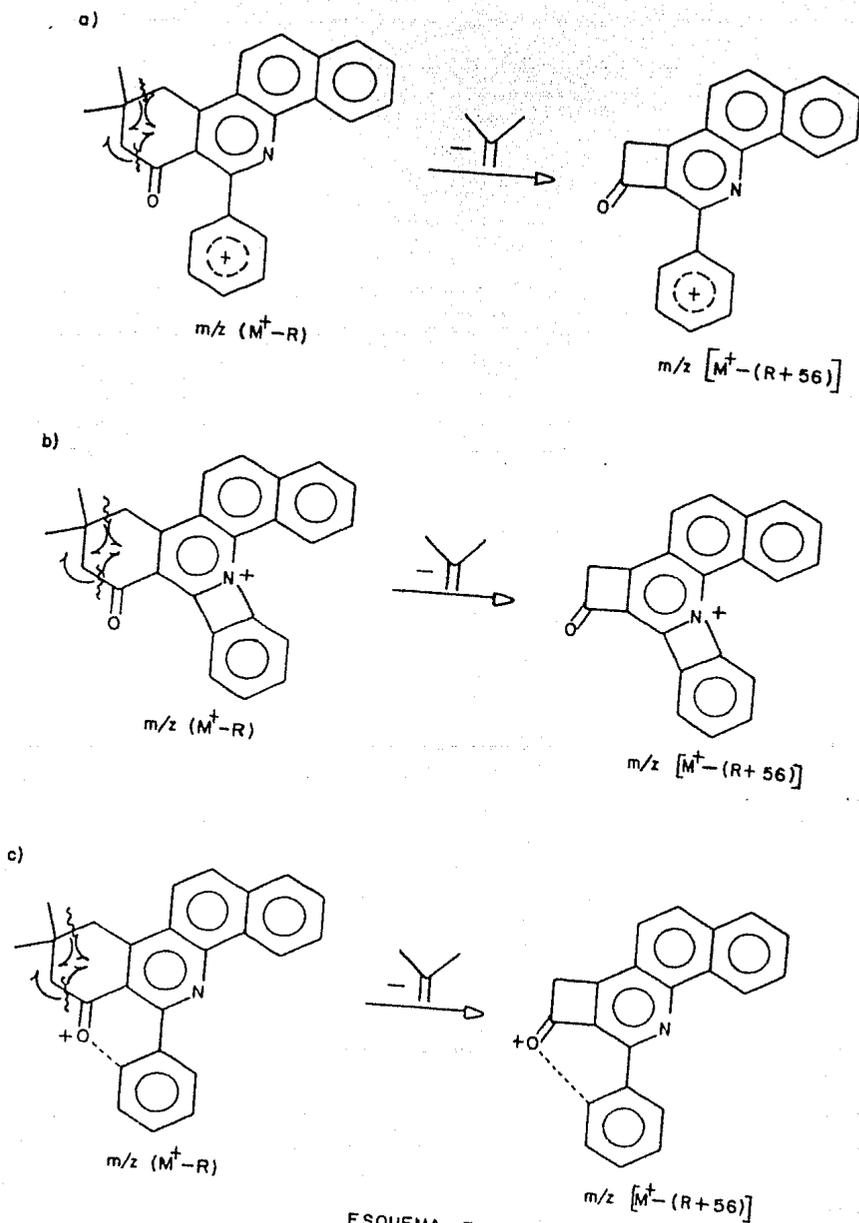


FRAGMENTOS COMUNES.

VII. Formación del ion de $m/z [M^+-(R+56)]$.

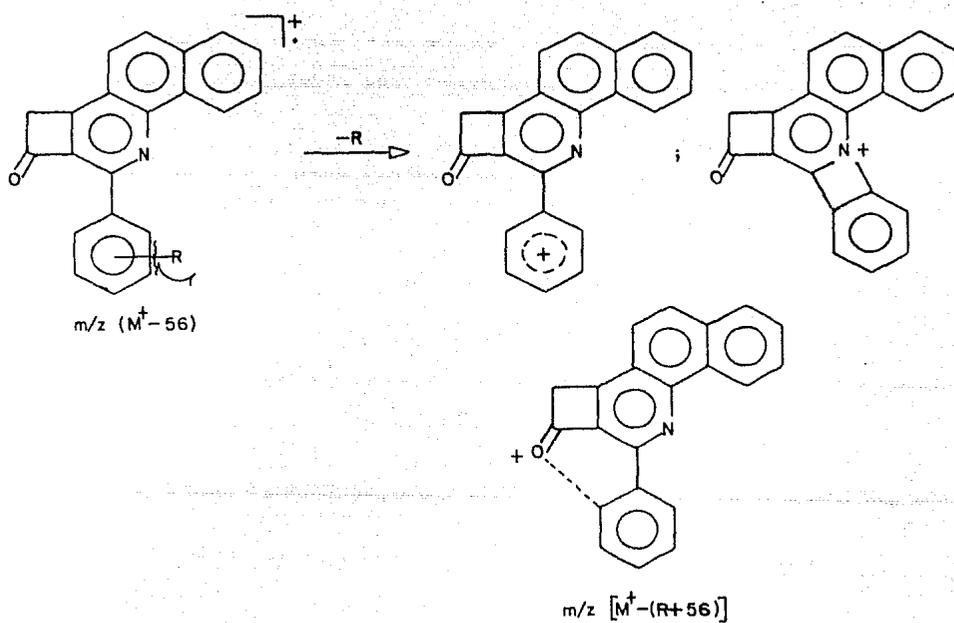
El fragmento de $m/z 294$, se forma por cuatro posibles rutas:

A partir del fragmento catiónico de $m/z (M^+-R)$, el cual sufre una pérdida de isobuteno, por medio de la ruptura homolítica simultánea del enlace C_9-C_{10} , "β" a la doble ligadura y del enlace C_7-C_8 , α al carbonilo, formando el carbocatión bencínico (Ruta a), del anillo tetracíclico formado por el N_5 (Ruta b) y del anillo de seis miembros formado por el Oxígeno (Ruta c), llevándose a cabo los mecanismos de fragmentación propuestos en el Esquema 7a.



ESQUEMA 7a

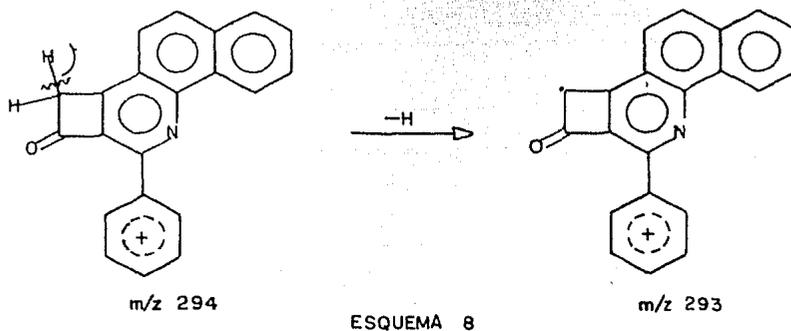
d). A partir del radical iónico de m/z (M^+-56), por la ruptura homolítica del sustituyente (-orto o -para), al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 7b.



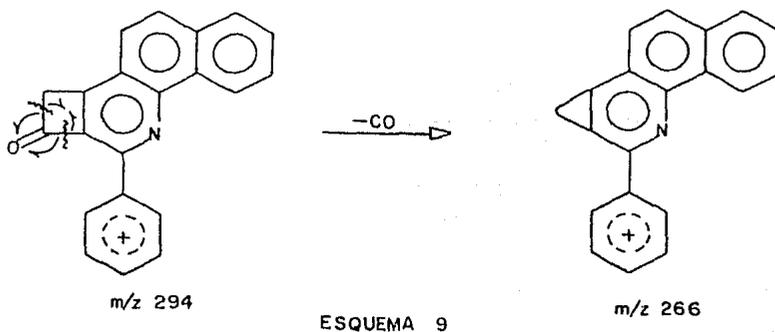
ESQUEMA 7b

VIII.- Formación del ion de m/z 293.

El fragmento de m/z 293 se obtiene por la eliminación de un H del C_8 ,-- por la ruptura homolítica " β ", con respecto a la doble ligadura, a partir del fragmento de m/z 294, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8.

IX.- Formación del ión de m/z 266.

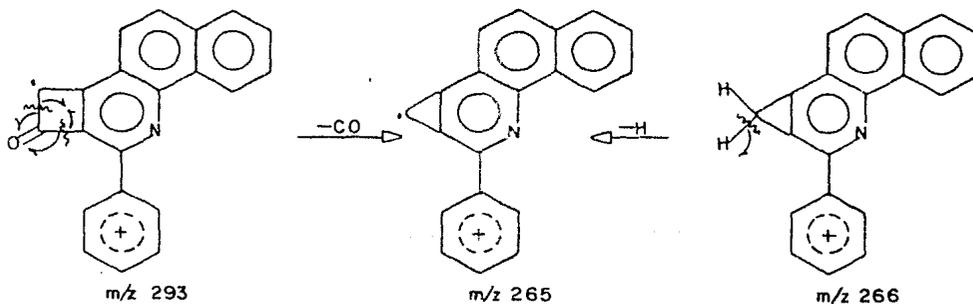
El fragmento de m/z 266 se origina del fragmento catiónico de m/z 294 por la pérdida de CO, a través de la ruptura homolítica concertada de los enlaces α, α al carbonilo, dando el fragmento catiónico con el ciclo propeno fusionado a el anillo aromático, al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.



X.- Formación del fragmento de m/z 265.

El fragmento de m/z 265 se obtiene de dos fragmentos diferentes.

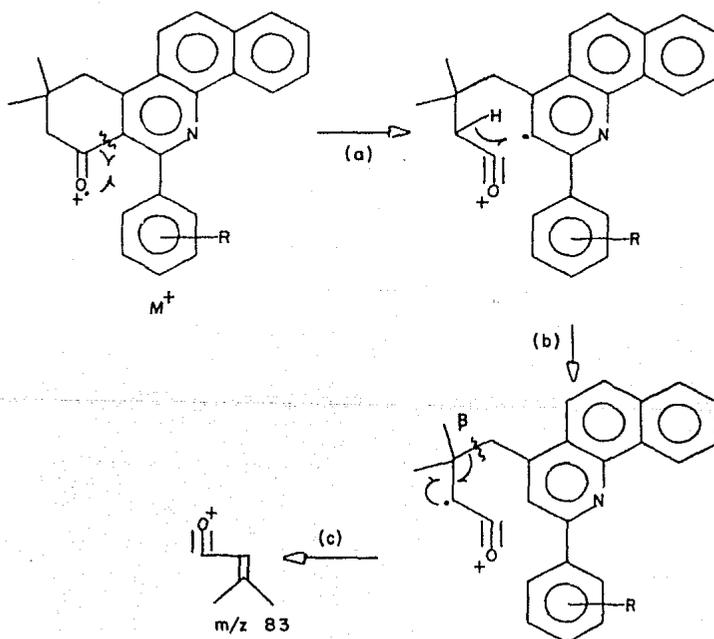
A partir del radical iónico de m/z 293 perdiendo CO, por medio de la ruptura homolítica simultánea α,α con respecto al carbonilo, o partiendo del fragmento catiónico de m/z 266, por la eliminación de un H del C₇, por ruptura homolítica "β" con respecto al doble enlace, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



ESQUEMA 10

XI.- Formación del ion de m/z 83.

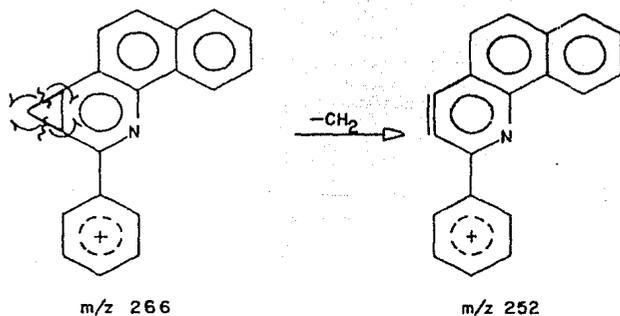
El fragmento de m/z 83 se origina del ion molecular, por una ruptura homolítica α al carbonilo y al ciclo (a) y posteriormente la transposición del hidrógeno del C β , da lugar a un rearrreglo (b), siguiendo con una ruptura homolítica "B" al ciclo (c), formando el carbocatión α,β -no saturado de m/z 83 al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 11.



ESQUEMA II

XII.- Formación del ion de m/z 252.

El fragmento de m/z 252 se forma a partir del fragmento catiónico de m/z 266, el cual sufre una ruptura homolítica simultánea α, α al ciclo --- perdiendo 14 u.m.a., de acuerdo a el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 12.

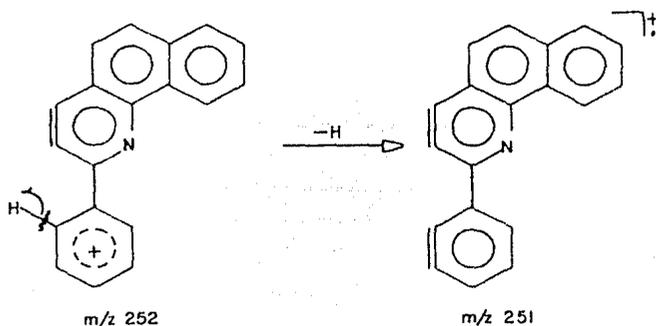


ESQUEMA 12

XIII.- Formación del ion de m/z 251.

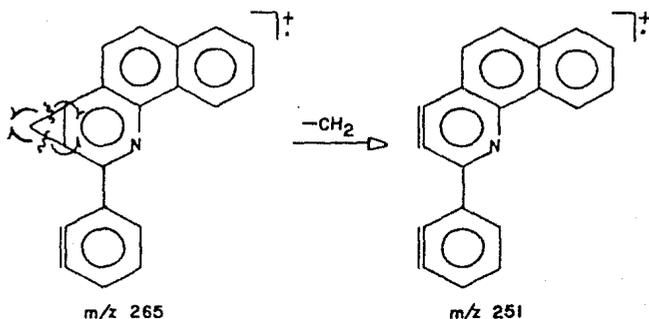
El fragmento de m/z 251 se origina por dos posibles rutas.

a). Por la ruptura homolítica del enlace C-H del anillo aromático del C_6 , del fragmento catiónico de m/z 252, perdiendo una u.m.a., formandose el radical iónico de m/z 251, verificandose el mecanismo de fragmentación -- propuesto en el Esquema 13 a.



ESQUEMA 13 a

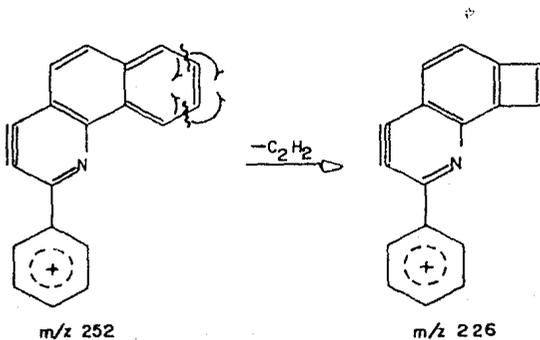
b). También se puede obtener a partir del radical iónico de m/z 265, el cual sufre una ruptura homolítica concertada α, α al ciclo, perdiendo 14 u.m.a., dando origen a el radical iónico de m/z 251, de acuerdo a el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 13 b.



ESQUEMA 13 b

XIV.- Formación del ion de m/z 226.

A partir del fragmento catiónico de m/z 252, por una ruptura homolítica simultánea de los enlaces C_1-C_2 y C_3-C_4 , y perdiéndose una unidad de acetileno y ciclización entre los carbonos C_1-C_4 , formándose el fragmento catiónico de m/z 226, a través del mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 14.

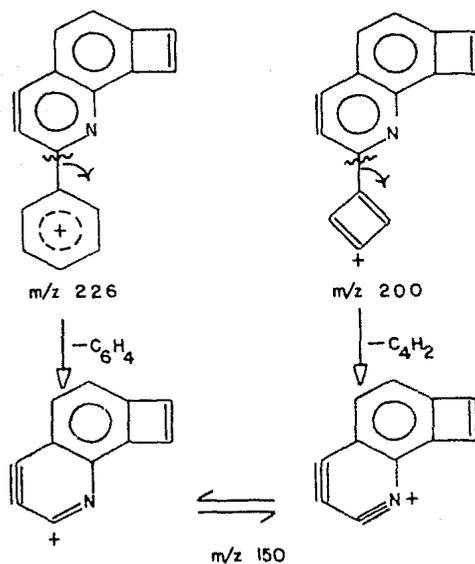


ESQUEMA 14

XVI.- Formación del ion de m/z 150.

El fragmento de m/z 150, se obtiene de dos fragmentos diferentes.

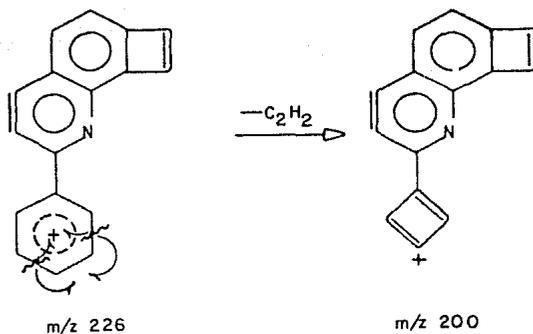
A partir del fragmento catiónico de m/z 226 perdiendo 76 u.m.a., por medio de una ruptura heterolítica del enlace C₆-Ar o perdiéndose 50 u.m.a., del fragmento catiónico de m/z 200, por una ruptura heterolítica del enlace C₆-C₄H₂, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el --- Esquema 16.



ESQUEMA 16

XV.- Formación del ion de m/z 200.

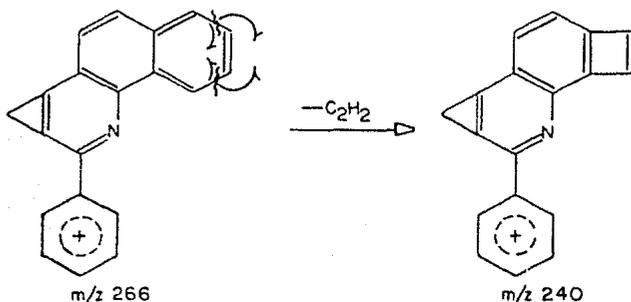
El fragmento de m/z 200 se obtiene, a partir del fragmento catiónico - de m/z 226, por la ruptura homolítica concertada de los enlaces del anillo aromático unido al C₆, eliminandose acetileno (C₂H₂), y formandose un anillo tetracíclico insaturado, al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 15.



ESQUEMA 15

XVII.- Formación del ion de m/z 240.

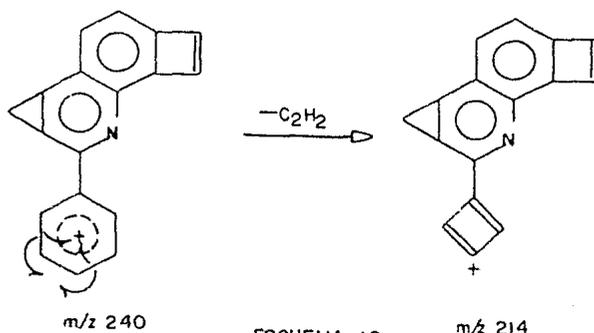
El fragmento de m/z 240 se origina del fragmento catiónico de m/z 226 por una ruptura homolítica simultánea de los enlaces C_1-C_2 y C_3-C_4 , eliminándose acetileno (C_2H_2) y formándose el nuevo enlace C_1-C_4 , al llevarse a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 17.



ESQUEMA 17

XVIII.- Formación del ion de m/z 214.

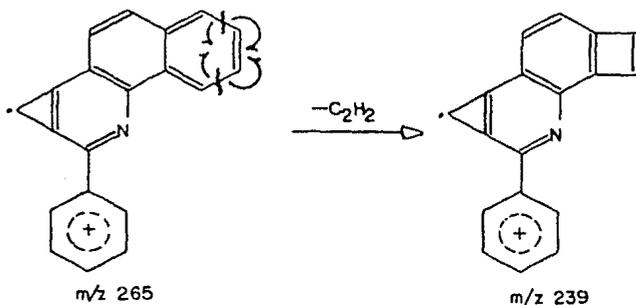
La formación del fragmento de m/z 214 se origina a partir del fragmento de m/z 240, por la ruptura homolítica concertada de dos enlaces, del anillo aromático que se encuentra unido al C_6 , con la pérdida de una unidad de acetileno (C_2H_2), verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 18.



ESQUEMA 18

XIX.- Formación del ion de m/z 239.

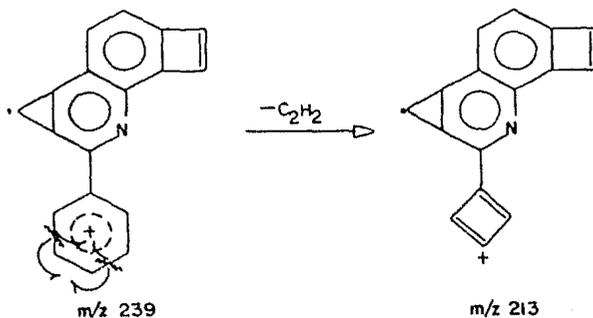
A partir del radical iónico de m/z 265 se lleva a cabo una ruptura homolítica concertada, de los enlaces C₁-C₂ y C₃-C₄, perdiéndose una unidad de acetileno originándose un nuevo enlace entre C₁-C₄, para dar origen al radical iónico de m/z 239, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 19.



ESQUEMA 19

XX.- Formación del ion de m/z 213.

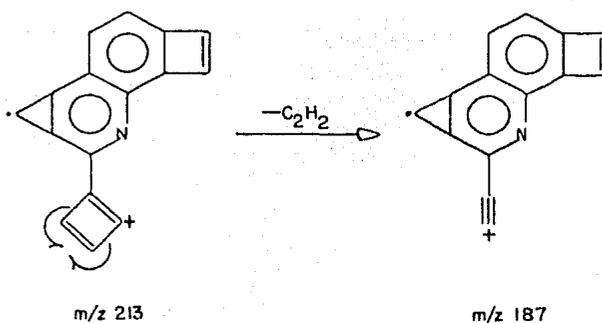
El fragmento de m/z 213 se forma a partir del radical iónico de m/z 239 por la ruptura simultánea de dos enlaces del anillo aromático unido al -C₆ perdiéndose una unidad de acetileno, dando origen al radical iónico de m/z 213, de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 20.



ESQUEMA 20

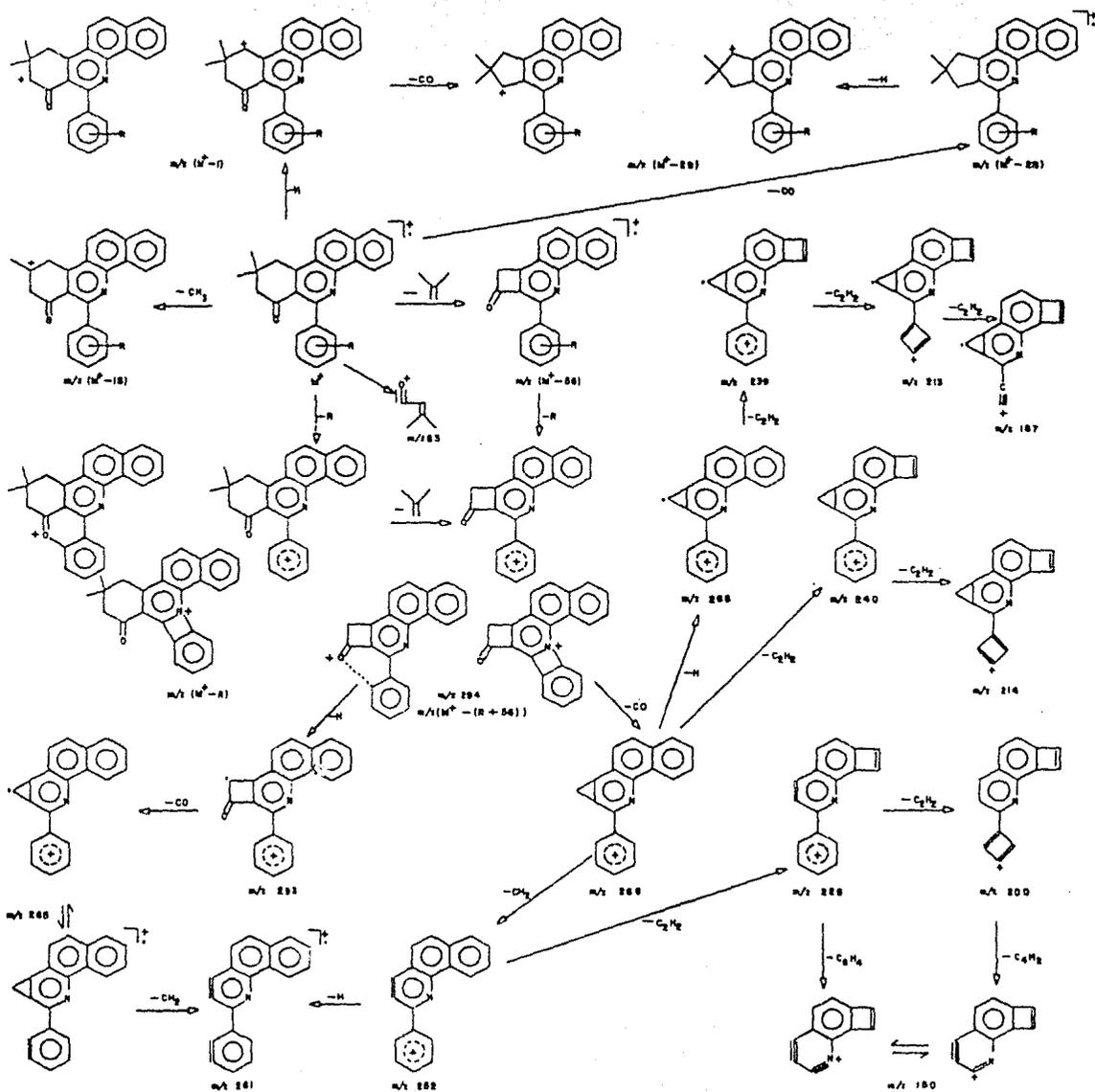
XXI.- Formación del ion de m/z 187.

La formación del ion de m/z 187 se origina a partir del radical iónico de m/z 213, el cual sufre una ruptura homolítica concertada en el anillo tetracíclico unido al C₆, perdiendo una unidad de acetileno y formándose un triple enlace, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 21.



De acuerdo con los mecanismos de fragmentación discutidos con anterioridad se propone para los compuesto analizados un Patrón General de Fragmentación el cual se da a continuación.

PATRON GENERAL DE FRAGMENTACION



ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS FRAGMENTOS PRINCIPALES

		m/z																					
No.																							
Comp.	R	M ⁺	M ⁺ -1	M ⁺ -15	M ⁺ -28	M ⁺ -29	M ⁺ -56	M ⁺ -R	294	293	266	265	252	251	240	239	226	214	213	200	187	150	83
1	-H	100.0	39.6	2.5	6.6	30.5	54.5	39.6	30.5	3.3	33.0	13.2	3.3	3.3	4.9	9.9	4.9	0.8	2.4	1.6	0.8	0.8	0.8
2	o-Cl** (M ⁺)*	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	100.0	13.2	5.0	38.0	43.8	5.7	11.5	9.9	21.4	0.8	3.3	5.0	3.3	3.3	4.1	0.8
3	o-OMe	21.4	0.8	0.8	0.8	3.3	0.8	100.0	1.6	0.8	3.3	2.4	3.3	1.6	1.6	1.6	2.4	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8
4	o-Me	100.0	65.2	76.8	1.6	7.4	14.8	76.8	3.3	3.3	22.3	11.5	8.2	3.3	4.9	13.2	3.3		2.4	2.4	1.6	2.5	1.6
5	p-Cl	100.0	14.8	2.5	6.6	23.1	28.0	2.5	31.4	1.6	31.4	14.5	2.5	4.1	3.3	6.6	3.3	1.6	2.5	1.6	1.6	2.5	0.8
6	p-Br	100.0	25.0	3.3	8.33	26.6	35.0	10.0	63.3	3.3	65.0	41.6	5.0	10.0	8.3	15.0	6.6	3.3	5.0	3.3	3.3	0.8	3.3
7	p-NO ₂	100.0	7.4	1.6	4.9	24.7	36.3	2.5	3.3	3.3	36.3	18.1	4.1	4.9	4.1	9.9	3.3	1.6	2.5	1.6	0.8	0.8	0.8
8	p-OMe	100.0	36.3	3.3	4.9	21.5	51.2	3.3	4.9		8.3	4.9	6.6	4.9	3.3	4.9	6.6	3.3	3.3	3.3	3.3	2.5	3.3
9	p-Me	100.0	39.6	11.5	6.6	26.4	61.1	11.5	3.3	1.6	23.1	8.2	4.9	3.3	4.1	8.2	3.3	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	
10	p-NH ₂	100.0	30.5	1.6	3.3	9.9	28.9	1.6	1.6	1.6	4.1	2.4	3.3	1.6	3.3	2.4	2.4	1.6	2.4	1.6	1.6		0.8

** Todos los fragmentos están aumentados por 8.

* En el caso del compuesto o-Cl su ion molecular es muy pequeño (0.001%) por lo tanto para comprobar su presencia se hizo una ionización química utilizando como medio de ionización metano. En la cual aparece el ion de m/z 350 que es el fragmento M⁺-Cl, m/z 386 que es el fragmento M⁺+H y m/z 414 que es el fragmento (M⁺-C₂H₅), característicos para éste tipo de ionizaciones. El que la abundancia relativa del ion molecular (M⁺) sea pequeña se deba a la eliminación muy rápida de R.

CONCLUSIONES.

1.- Se sintetizaron diez compuestos con probable actividad farmacológica, de los cuales seis no estan descritos en la literatura.

2.- Estos compuestos se estudiaron en Espectrometría de Masas determinandose los mecanismos y patrón de fragmentación de los cuales se concluye lo siguiente.

3.- Fragmentos Caracteristicos.

En el caso de los compuestos orto-substituidos se presentan fragmentos a m/z diferente con respecto a los compuestos para-substituidos y cuando tienen fragmentos semejantes su abundancia relativa es muy distinta, lo cual nos sirve para diferenciar un isómero orto de un para.

a). El ion molecular (M^+) es el pico base en todos los derivados para-substituidos, inclusive cuando $R=H$ y $o-Me$. En los derivados orto-substituidos ($o-Cl$ y $o-OMe$), la abundancia relativa del ion molecular disminuye cuando el tamaño del sustituyente aumenta.

b). Fragmento (M^+-1). Su abundancia relativa es mayor cuando $R=H$ y $o-Me$; así también en los para-substituidos, mientras que en los orto-substituidos de R voluminoso ($o-Cl$ y $o-OMe$), su abundancia relativa es mucho menor, y en los derivados para-substituidos, se observa una disminución de su abundancia relativa de acuerdo a la capacidad activante, de acuerdo al siguiente orden; $p-OMe$, $p-NH_2$, $p-Br$, $p-Cl$, $p-NO_2$.

c). Fragmento (M^+-15). La abundancia relativa de éste ion tanto de los sustituyentes orto y para son semejantes y muy bajas. Sin embargo existe

una abundancia considerablemente alta y diferente entre los derivados en los que R= o-Me y p-Me.

d). Fragmento (M^+-28). Existe una diferencia de abundancia relativa en el ion de m/z (M^+-28) entre los isómeros para-substituidos y los orto-substituidos.

e). Fragmento (M^+-29). Hay una diferencia más marcada en la abundancia relativa del ion de m/z (M^+-29), que en el ion de m/z (M^+-28). Siendo ésta mayor en los derivados para-substituidos y menor en los orto-substituidos.

f). Fragmento (M^+-R). El ion de m/z (M^+-R) presenta una diferencia muy marcada en cuanto a su abundancia relativa en los compuestos analizados - ya que en los compuestos orto-substituidos, su abundancia es muy grande e incluso en el caso en que R= o-Cl y o-OMe es el pico base mientras que en los compuestos para-substituidos la abundancia es pequeña.

g). Fragmento (M^+-56). En éste fragmento también existe una diferencia marcada en la abundancia relativa de los derivados, siendo mayor en los para-substituidos y menor en los orto-substituidos.

4.- Fragmentos Característicos.

Los fragmentos comunes presentan igual m/z en todos los derivados, analizados. Se diferencian únicamente en sus abundancias relativas.

Los principales fragmentos aparecen en los Espectros a m/z; 294, 150 y 83.

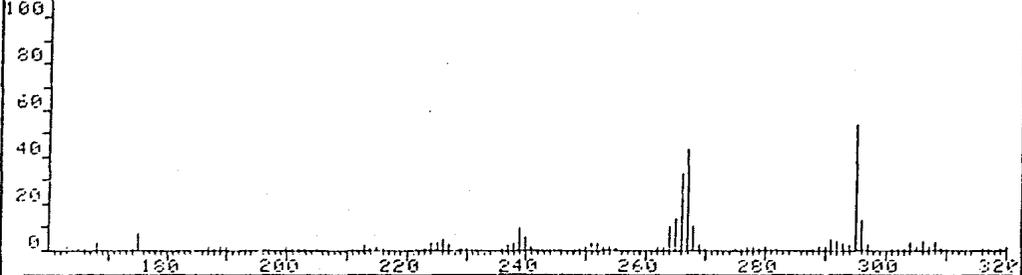
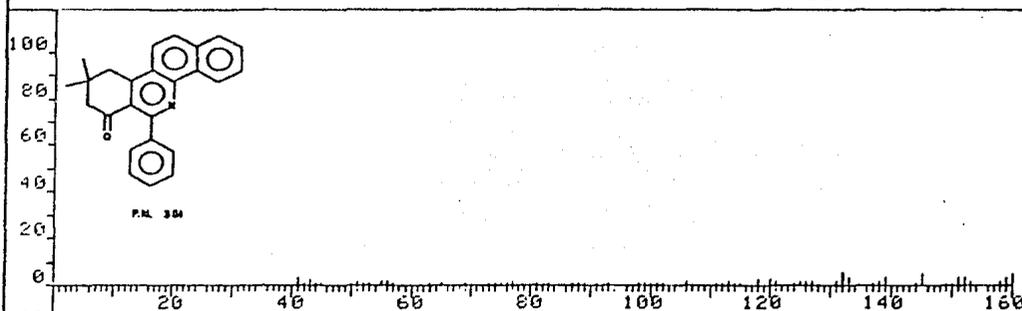
5.- En general todos los fragmentos se originan por rupturas homolíticas - simples o concertadas, con excepción en la formación del ion de m/z 150 - que se origina por una ruptura heterolítica.

6.- Los iones de menor masa (m/z) se originan por pérdidas consecutivas de 26 u.m.a. de acetileno (C_2H_2) características para estructuras aromáticas.

ESPECTRO J

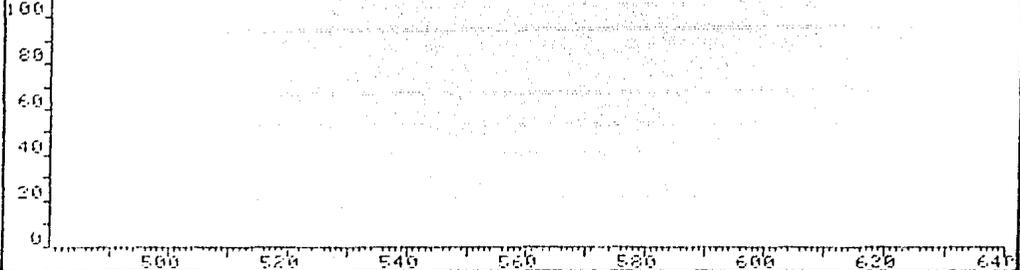
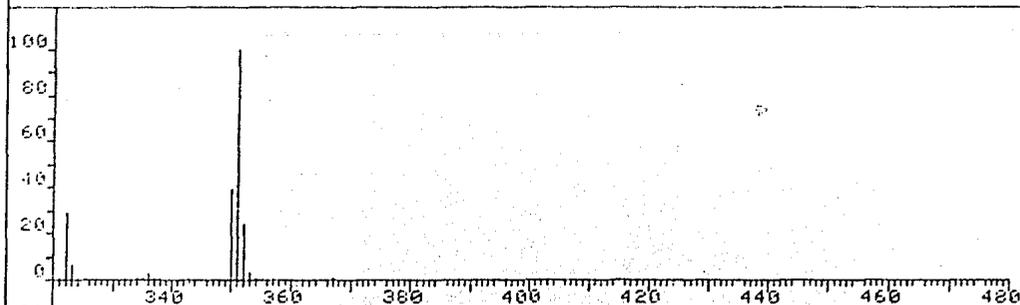
FRN 5321	SPECTRUM 75		RETENTION TIME 2.2	
LARGST 4:	351.2, 100.0	295.2, 53.4	267.2, 43.0	350.3, 39.4
LAST 4:	352.2, 23.9	353.2, 3.7	354.2, .5	367.2, .6

PAGE 1 Y = 1.00



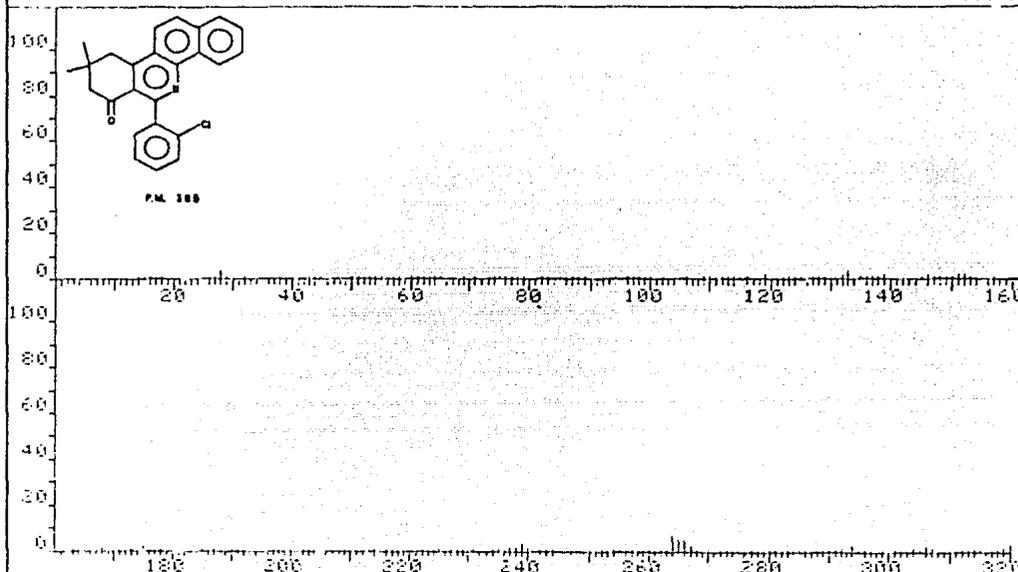
FRN 5321	SPECTRUM 75		RETENTION TIME 2.2	
LARGST 4:	351.2, 100.0	295.2, 53.4	267.2, 43.0	350.3, 39.4
LAST 4:	352.2, 23.9	353.2, 3.7	354.2, .5	367.2, .6

PAGE 2 Y = 1.00



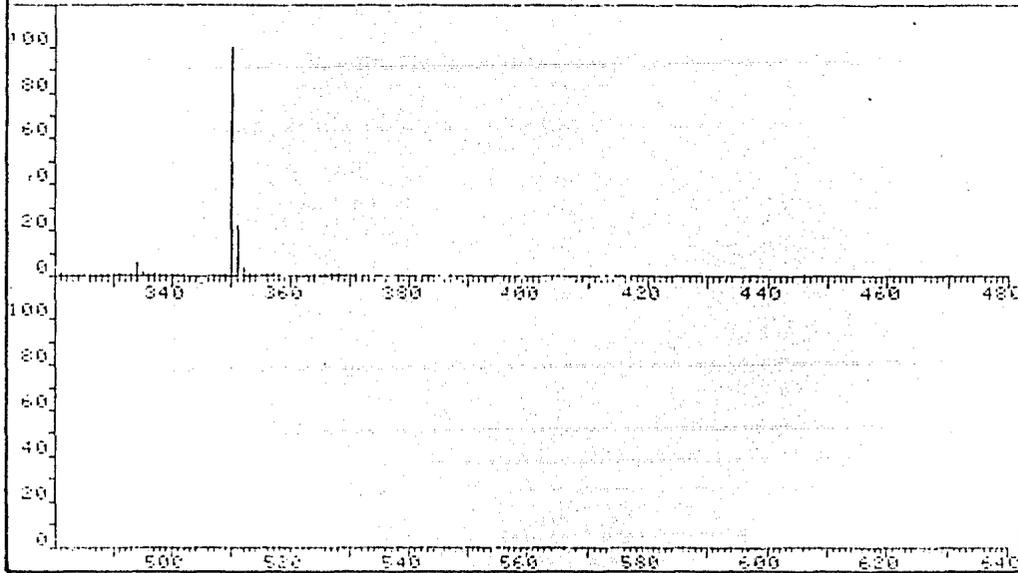
FFN 5037	SPECTRUM 68		RETENTION TIME 2.9	
LAPEIT 4:	350.3, 100.0	351.3, 21.9	160.2, 8.6	264.1, 6.8
LAST 4:	385.2, .1	386.2, .0	387.2, .0	448.2, .0

PAGE 1 Y = 1.00



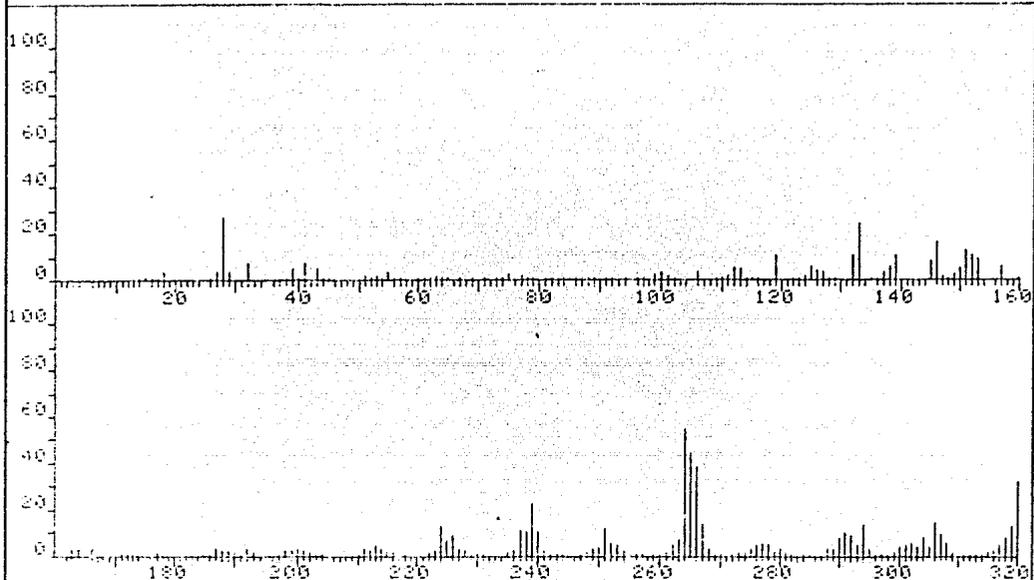
FFN 5037	SPECTRUM 68		RETENTION TIME 2.9	
LAPEIT 4:	350.3, 100.0	351.3, 21.9	160.2, 8.6	264.1, 6.8
LAST 4:	385.2, .1	386.2, .0	387.2, .0	448.2, .0

PAGE 2 Y = 1.00

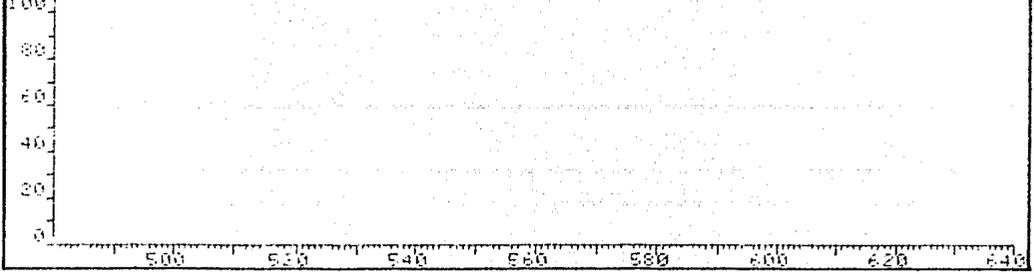
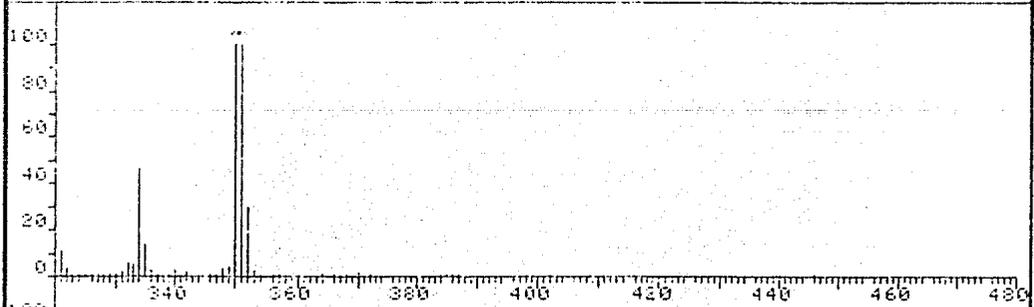


ESPECTRO 2
(Amplificación $\gamma=8$),

LAIT 4: 385.2, .1 386.2, .0 387.2, .0 446.2, .0
PAGE 1 $\gamma = 8.00$



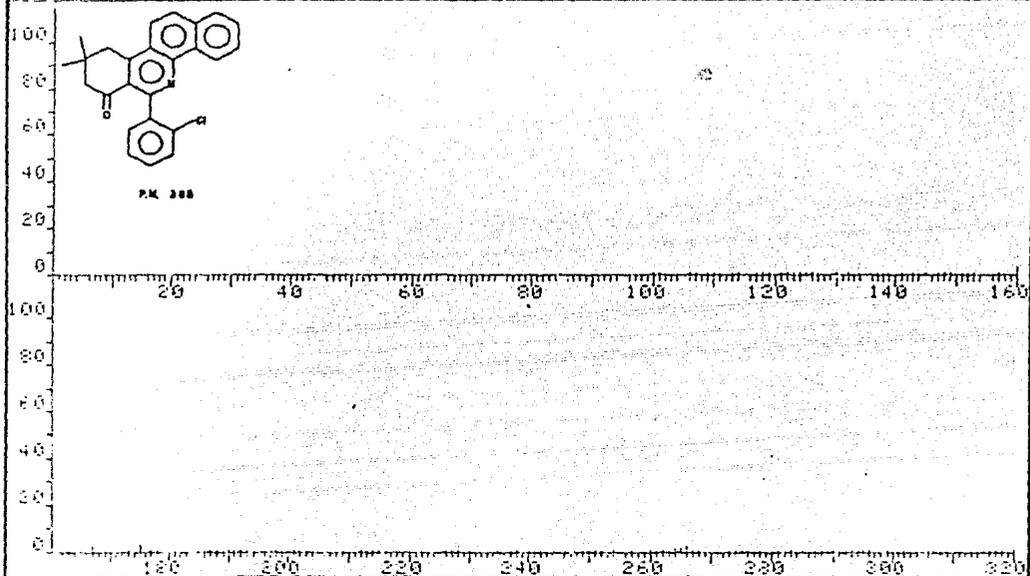
PAI: 5037 SPECTRUM 68 RETENTION TIME 2.9
LAFIT 4: 350.3, 100.0 351.3, 21.9 160.2, 8.6 264.1, 6.8
LAIT 4: 385.2, .1 386.2, .0 387.2, .0 446.2, .0
PAGE 2 $\gamma = 8.00$



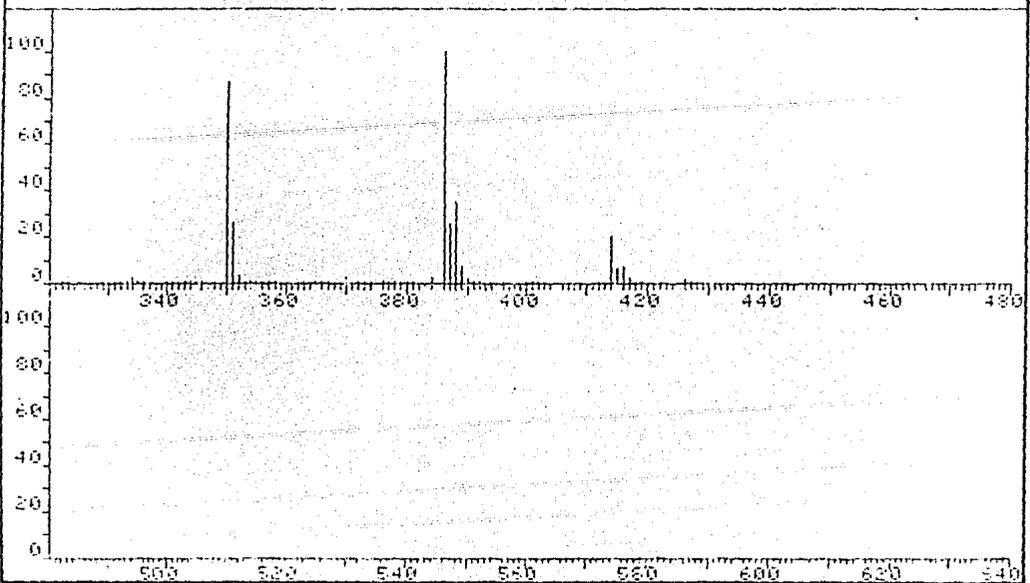
ESPECTRO 2

(Ionización Química).

FFN 5107	SPECTRUM 52		RETENTION TIME 1.3	
LAPCT 4:	386.1, 100.0	350.2, 86.9	388.1, 35.4	351.2, 25.8
LACT 4:	426.2, 1.4	427.2, .5	428.2, .5	429.2, .2
			PAGE 1 Y = 1.00	

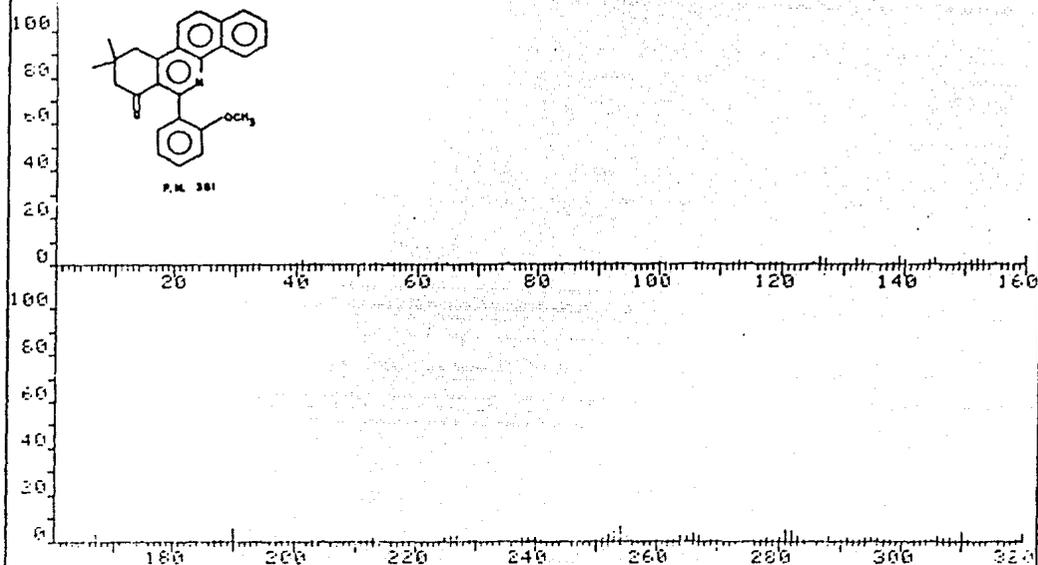


FFN 5107	SPECTRUM 52		RETENTION TIME 1.3	
LAPCT 4:	386.1, 100.0	350.2, 86.9	388.1, 35.4	351.2, 25.8
LACT 4:	426.2, 1.4	427.2, .5	428.2, .5	429.2, .2
			PAGE 2 Y = 1.00	

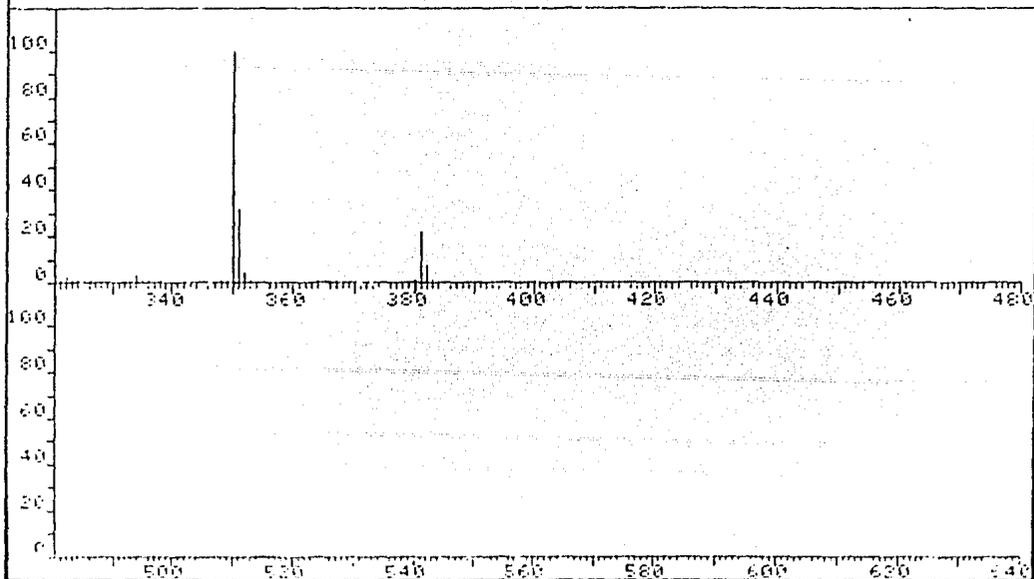


ESPECTRO 3

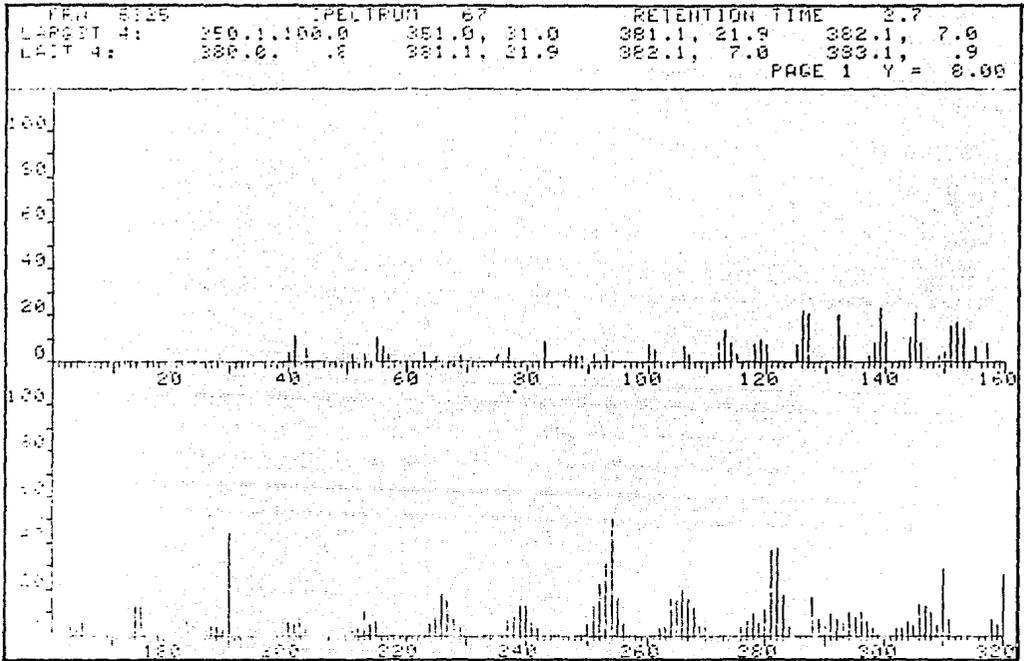
FFN 5325	SPECTRUM 27		RETENTION TIME 2.7	
LAFECT 4:	250.1, 100.0	351.0, 31.0	381.1, 21.9	382.1, 7.0
LACT 4:	380.0, .8	381.1, 21.9	382.1, 7.0	383.1, .9
			PAGE 1 Y = 1.00	



FFN 5325	SPECTRUM 27		RETENTION TIME 2.7	
LAFECT 4:	350.1, 100.0	351.0, 31.0	381.1, 21.9	382.1, 7.0
LACT 4:	380.0, .8	381.1, 21.9	382.1, 7.0	383.1, .9
			PAGE 2 Y = 1.00	



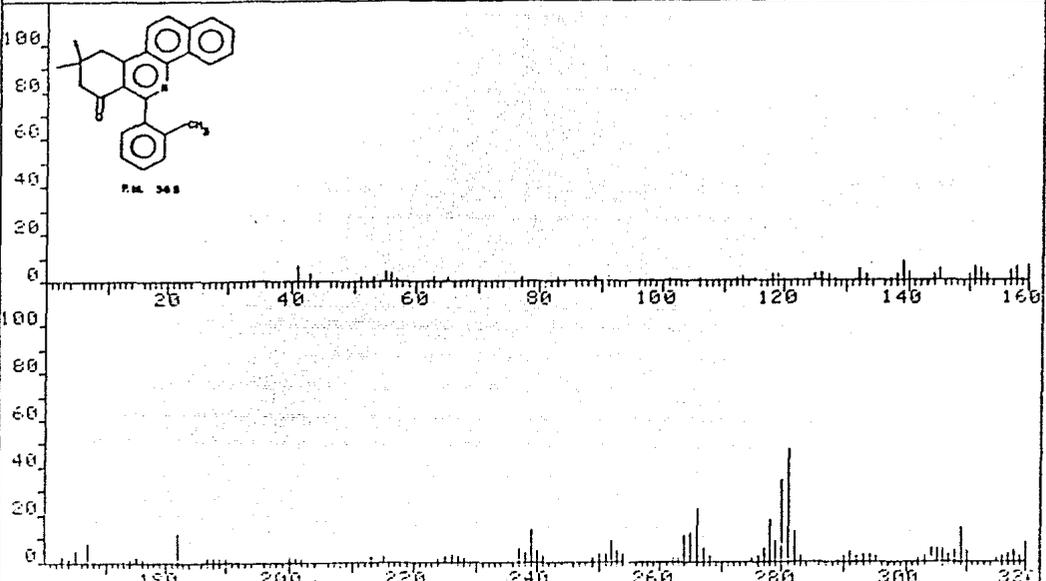
ESPECTRO 3
(Amplificación $\gamma=8$),



ESPECTRO 4

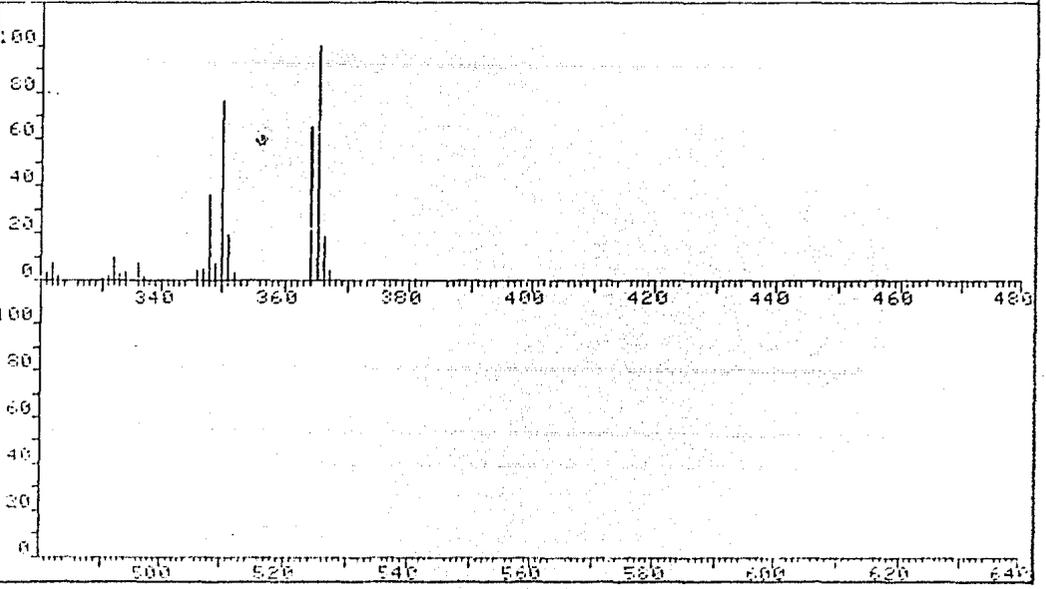
FPN 5357	SPECTRUM 56	RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4: 365.0, 100.0	350.0, 76.3	364.0, 65.5	281.0, 46.9
LAST 4: 365.0, 100.0	366.0, 18.7	367.0, 4.4	380.9, 1.1

PAGE 1 Y = 1.00

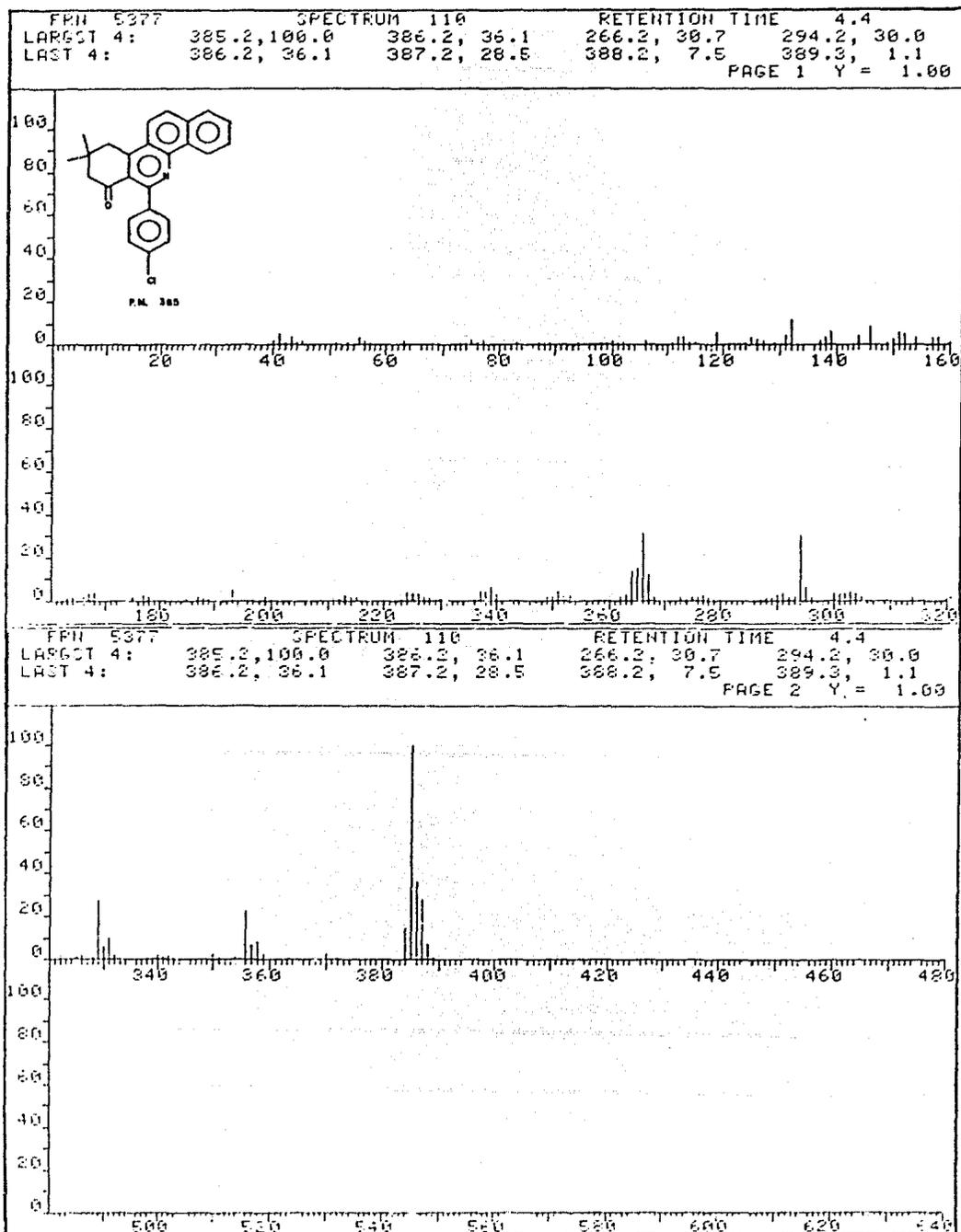


FPN 5357	SPECTRUM 56	RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4: 365.0, 100.0	350.0, 76.3	364.0, 65.5	281.0, 46.9
LAST 4: 365.0, 100.0	366.0, 18.7	367.0, 4.4	380.9, 1.1

PAGE 2 Y = 1.00

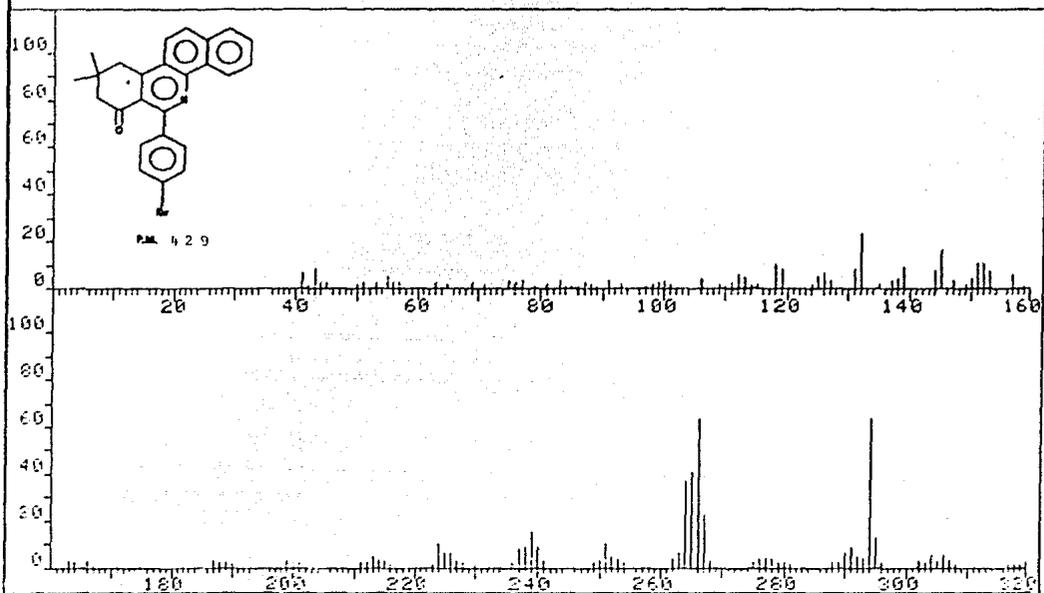


ESPECTRO 5

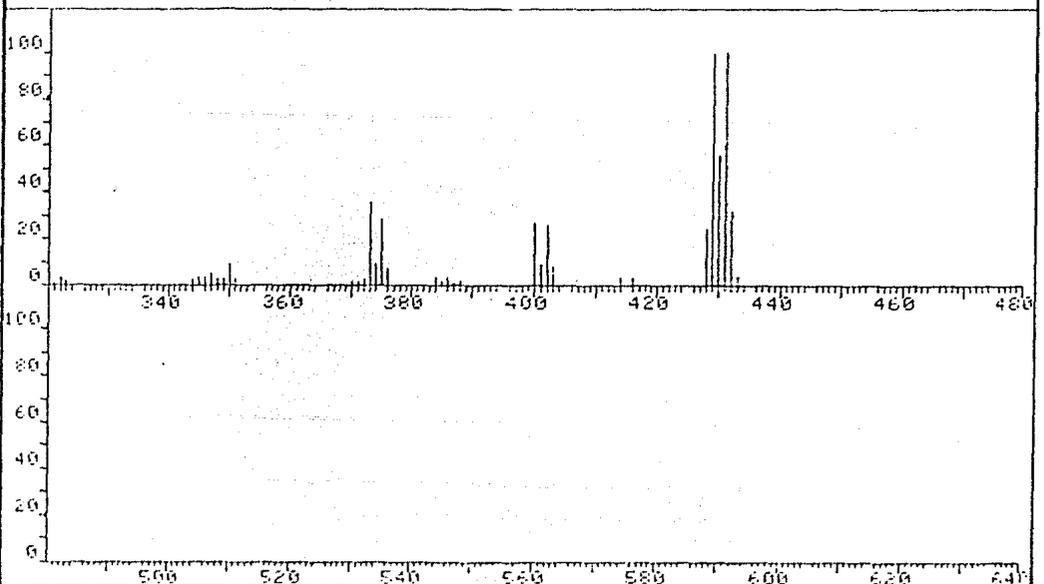


ESPECTRO 6

FPN 5331	SPECTRUM 80		RETENTION TIME 3.2	
LARGST 4:	431.0, 100.0	429.0, 99.0	266.1, 63.5	294.0, 62.8
LAST 4:	430.0, 55.1	431.0, 100.0	432.0, 32.8	433.0, 4.1
			PAGE 1 Y = 1.00	

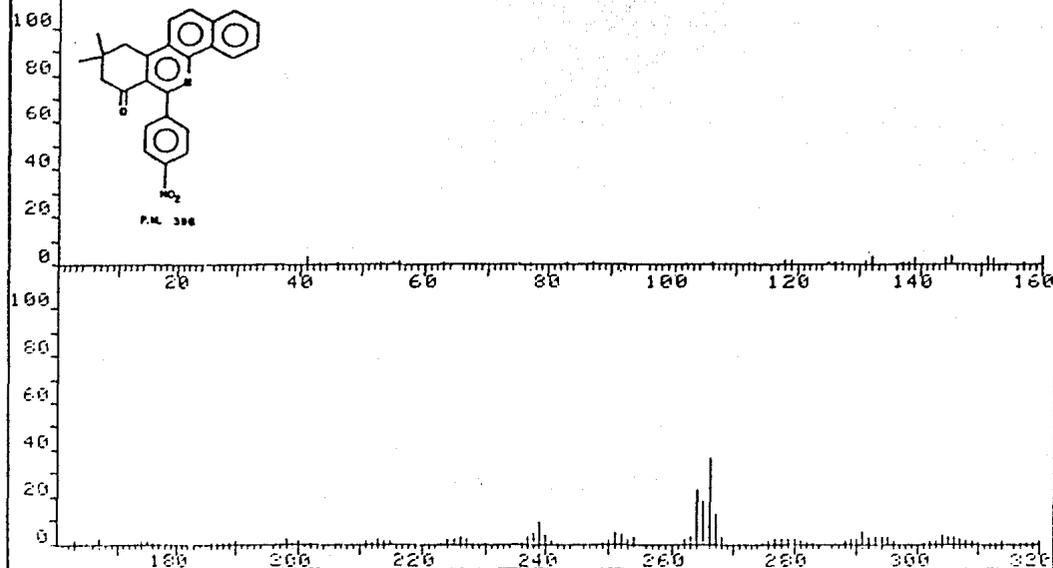


FPN 5331	SPECTRUM 80		RETENTION TIME 3.2	
LARGST 4:	431.0, 100.0	429.0, 99.0	266.1, 63.5	294.0, 62.8
LAST 4:	430.0, 55.1	431.0, 100.0	432.0, 32.8	433.0, 4.1
			PAGE 2 Y = 1.00	

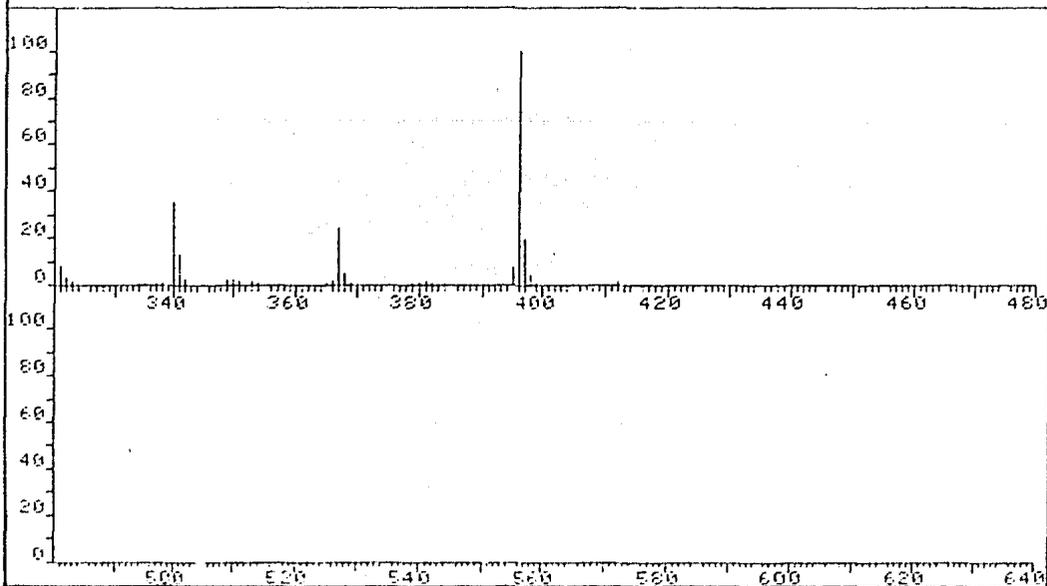


ESPECTRO 7

FRH 5353	SPECTRUM 70		RETENTION TIME 2.8	
LARGST 4:	396.2, 100.0	266.2, 36.1	340.3, 35.3	367.2, 23.9
LAST 4:	397.2, 19.7	398.3, 3.9	399.2, .6	412.2, 1.3
				PAGE 1 Y = 1.00

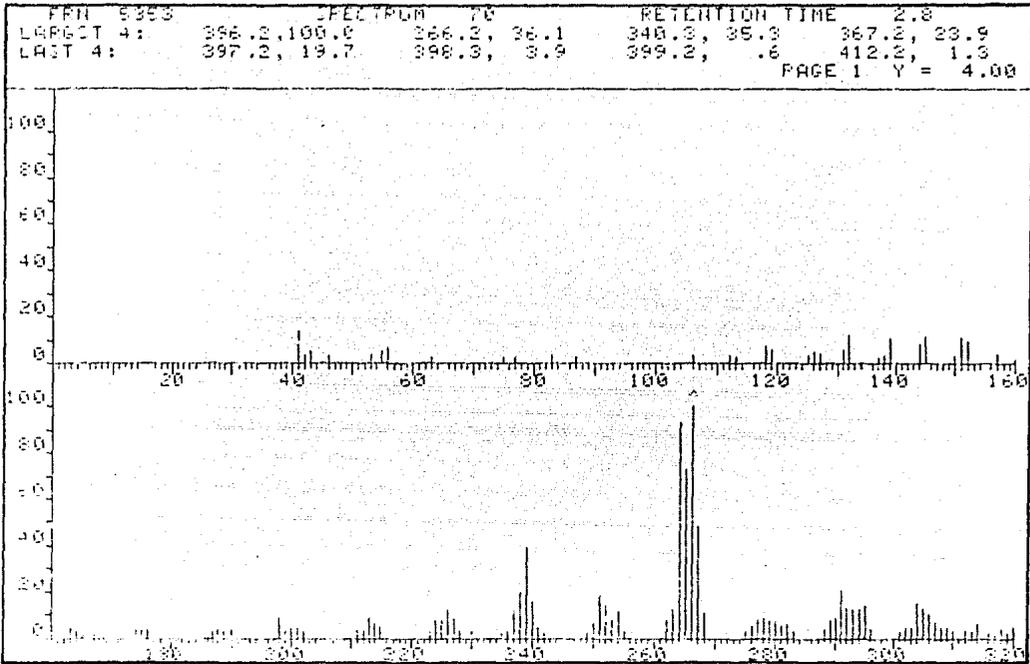


FRH 5353	SPECTRUM 70		RETENTION TIME 2.8	
LARGST 4:	396.2, 100.0	266.2, 36.1	340.3, 35.3	367.2, 23.9
LAST 4:	397.2, 19.7	398.3, 3.9	399.2, .6	412.2, 1.3
				PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO 7

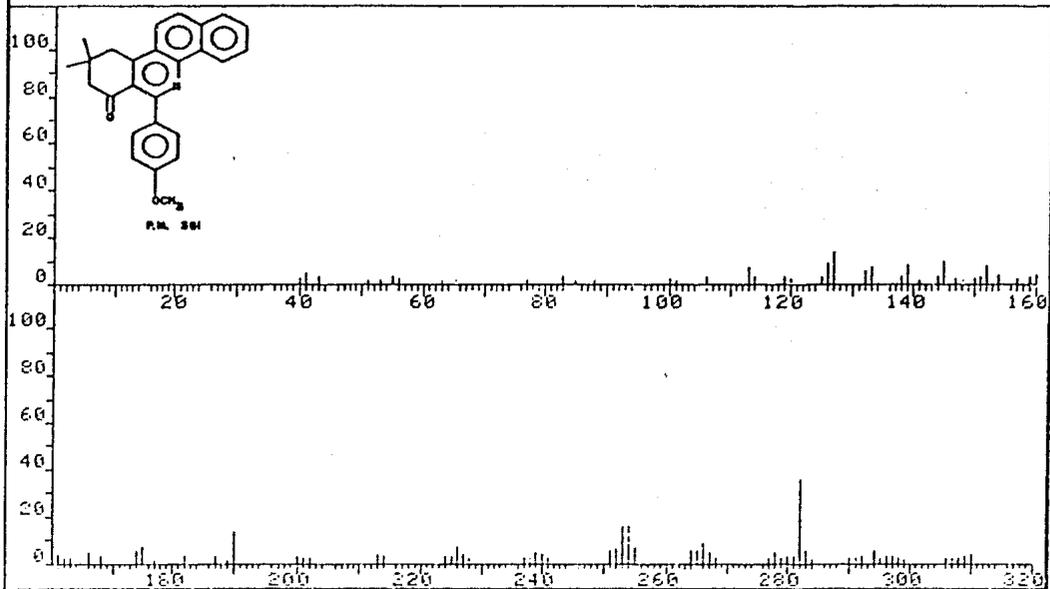
(Amplificación $\gamma=4$).



ESPECTRO 8

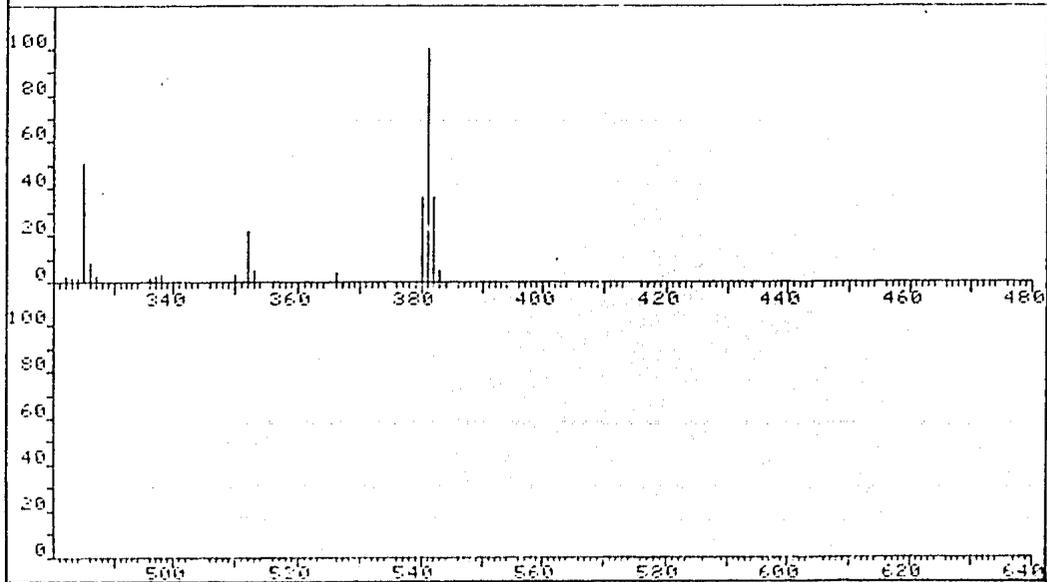
FRN 5307	SPECTRUM 81	RETENTION TIME 3.2
LARGST 4: 381.0, 100.0	324.9, 50.6	382.0, 36.5 281.9, 36.1
LAST 4: 380.0, 36.1	381.0, 100.0	382.0, 36.5 383.0, 5.4

PAGE 1 Y = 1.00

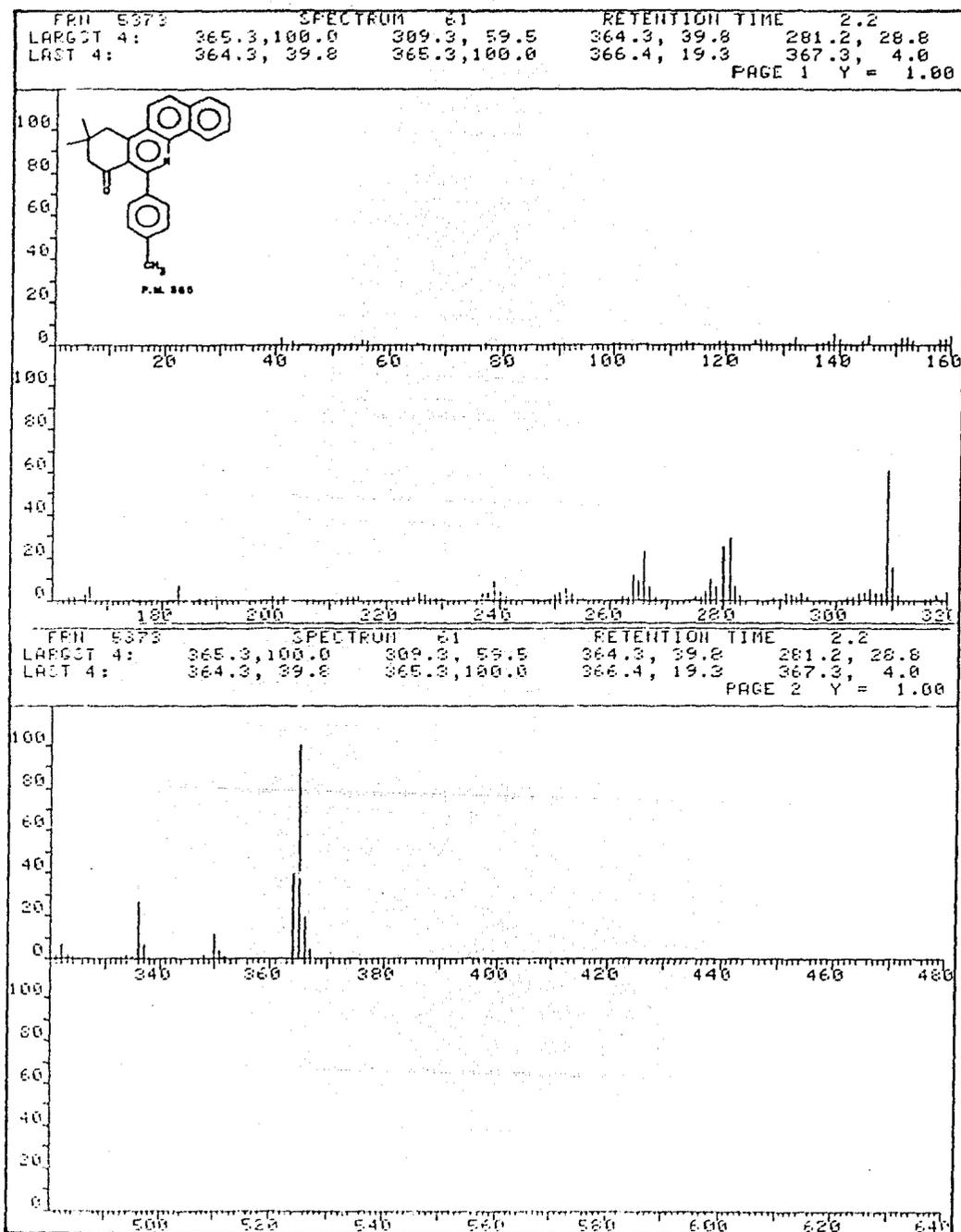


FRN 5307	SPECTRUM 81	RETENTION TIME 3.2
LARGST 4: 381.0, 100.0	324.9, 50.6	382.0, 36.5 281.9, 36.1
LAST 4: 380.0, 36.1	381.0, 100.0	382.0, 36.5 383.0, 5.4

PAGE 2 Y = 1.00

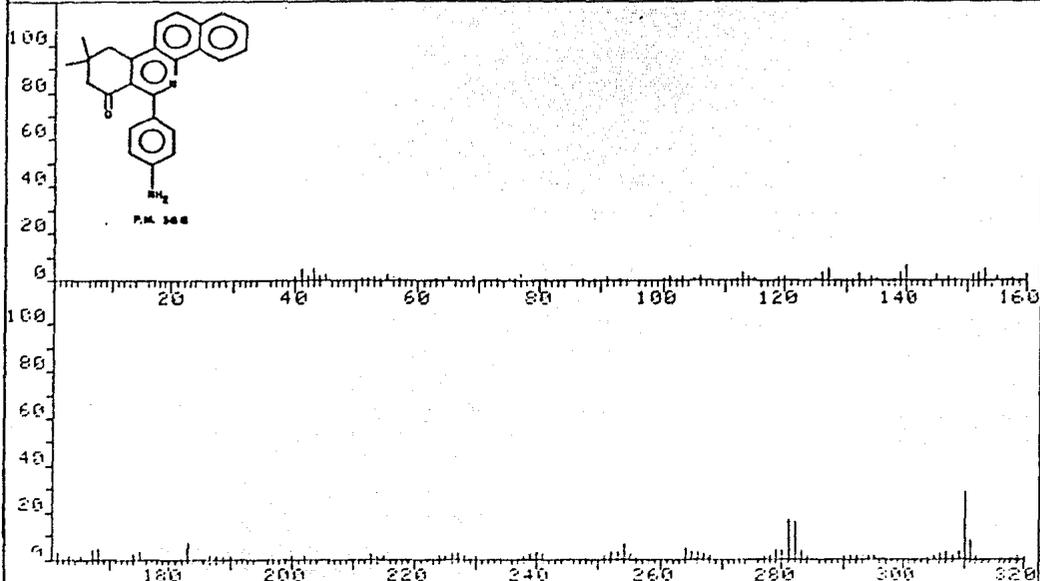


ESPECTRO 9

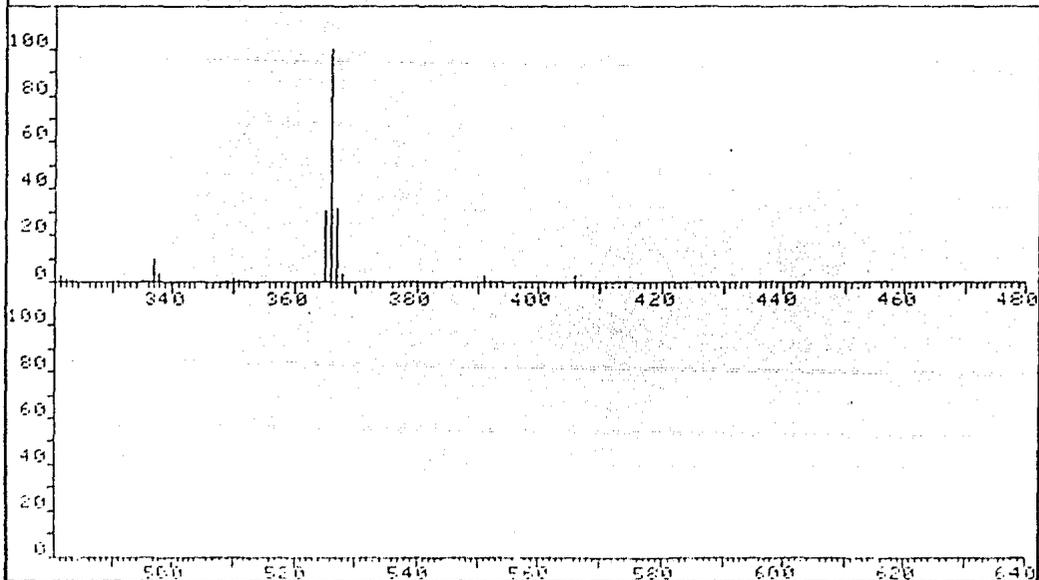


ESPECTRO 10

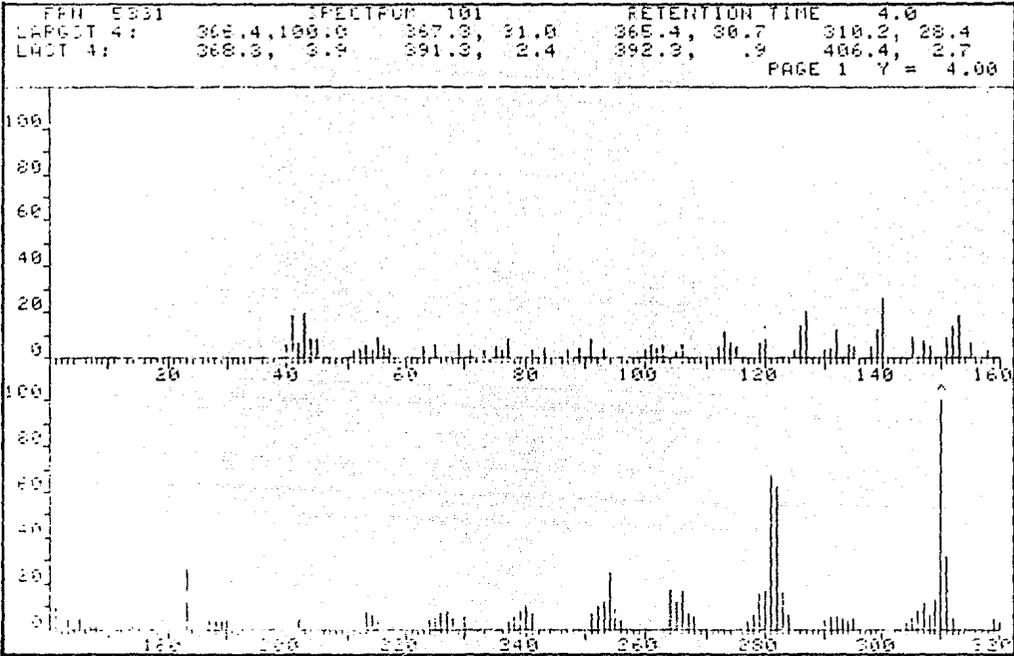
DR. COPIES GU-1-D-P ** SPECTRUM DISPLAY/EDIT ** FRN 5331
 LARGST 4: 366.4, 100.0 367.3, 31.0 365.4, 30.7 310.2, 28.4
 LAST 4: 368.3, 3.9 391.3, 2.4 392.3, .9 406.4, 2.7
 PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5331 SPECTRUM 101 RETENTION TIME 4.0
 LARGST 4: 366.4, 100.0 367.3, 31.0 365.4, 30.7 310.2, 28.4
 LAST 4: 368.3, 3.9 391.3, 2.4 392.3, .9 406.4, 2.7
 PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO 10
(Amplificación $\gamma=4$).



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Freman, I. M.
Modern Introductory Physics.
Second Edition, McGraw Hill, (1957).
- 2.- Goldstein, E., Ber. Preuss. Akad. Wiss., 39, 691 (1886).
- 3.- Wien, W. A., Annln. Phys., 65, 440 (1898).
- 4.- Thomson, J. J., Phil. Mag., 21, 225 (1911).
- 5.- Ibidem, 39, 679-90 (1920).
- 6.- Dempster, A. J., Phys. Rev., 11, 316 (1918).
- 7.- Aston, F. W., Phil. Mag., 38, 707 (1919).
- 8.- Ibidem, 39, 611-25 (1920).
- 9.- Aston, F. W., Sci. Progress, 15, 212-22 (1920).
- 10.- Aston, F. W., Phil. Mag., 43, 514-28 (1921).
- 11.- Ibidem, 47, 385-400 (1924).
- 12.- Mattauch, J., Smyth, W. R., Phys. Rev., 40, 429 (1932); Mattauch, J., Ibidem, 50, 617 (1936).
- 13.- Smyth, W. R., Rumbaugh, L. H., West, S. S., Phys. Rev., 45, 724 (1934).
- 14.- Taylor, D. D., Phys. Rev., 47, 666 (1935).
- 15.- Bainbridge, T. K., Jordan, E. B., Phys. Rev., 50, 282 (1936).
- 16.- Nier, A. O., Rev. Sci. Instr., 11, 212 (1940).
- 17.- Beynon, J. H., Endeavour, 25, 79 (1966).
- 18.- Washburn, H. W., Wiley, H. F., Rock, S. M., Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 15, 541-7 (1943).
- 19.- Legoff, P., J. Chim. Phys., 53, 369 (1956).
- 20.- Kistiakowski, G. B., Volpi, G. G., Ibidem, 27, 1141 (1957).

- 21.- Blades, A. T. , Fleming, W. H. , Thode, H. G. , Can. J. Chem., 34, 233 (1956).
- 22.- Polkanov, A. A. , Gerling, E. K., Trans. Am. Geophys. Union, 39, 713 (1958).
- 23.- Alcrich, L. T., Science, 123, 871 (1956).
- 24.- Berkowitz, J. , Chupka, W. A. , Inghram, M. G., J. Chem. Phys., 27, 85 (1957).
- 25.- Drowart, J., Bull. Soc. Chim., Belges, 73 (5-6), 451-8 (1964).
- 26.- Drowart, J. , Exsteen, G. , Vernaegen, G. Trans. Faraday. Soc., 60(503), -- 1920-33 (1964) .
- 27.- Lester, G. R., Mod. Aspects. Mass Spectrom., Proc. NATO. Advan. Study-Inst. Mass Spectrom., 271-322 (1966); Chem. Abstr., 752200e (1969)
- 28.- Spalding, T. R., Mass Spectrom., 5, 312-46 (1979).
- 29.- Agafonov, I. L., Tr. Khim Teknol., 1, 77-89 (1967); Chem. Abstr., 39, 31411p -(1968).
- 30.- Wilson, H. W. , Munro, R. , Hardy, R. W. D. , Daly, N. R., Nucl. Instr.-Method., 13(3), 269-81 (1961).
- 31.- Muller, M. D. , Seibl, J. Simon, W., Anal. Chim. Acta., 100, 263-9 (1978).
- 32.- Cherepin, V. , Olkhovski, V., Adv. Mass Spectrom., 8B, 1676-84 (1980).
- 33.- Anon (Japan). JEOL., News, 13A(2), 7-8 (1976); Chem. Abstr., 86, 100490d (1977).
- 34.- Skurat, V. E. , Zolotoi, N. B. , Karpov, G. V. , Tal'roze, V. L. , Vasyuta, Yu. V. , Ramendok, G. I., Adv. Mass Spectrom., 8A, 1054-60 (1980).
- 35.- Seydel, U. , Lindner, B., Int. J. Quantum. Chem., 20(2), 505-12 (1981).
- 36.- Kiang, R. A., J. Parenter. Sci. Technol., 35(4), 152-61 (1981).
- 37.- Jr. Melver, R. T. , Rev. Sci. Instrum., 49(1), 111 (1978).
- 38.- Ghielmatti, A. G. , Balsiger, H. , Banninger, R. , Eberhardt, P. , Geiss, J. , Young, T. D., Rev. Sci. Instrum., 54(4), 425 (1983).
- 39.- Tickner, A. W. , Bryce, W. A. , Lossing, F. P., J. Am. Chem. Soc., 73, -- 5001-2 (1951).

- 40.- Tomkins, F. S. , Fred, M., J. Opt. Soc. Am., 47, 1087-91 (1957).
- 41.- Djerassi, C. , George, T. , Finch, N. , Lodish, H. F. , Budzikewitz, H., J. Am. Chem. Soc., 84, 1499 (1962).
- 42.- Djerassi, C. , Flores, S. E. , Budzikewitz, H. , Wilson, J. M. , Durham, J. L. , Le Men, J. , Janot, M. M. , Plat, M. , Gorman, M. , Neuss, N., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 48, 113-120 (1962).
- 43.- Brauchli, P. , Deulofeu, V. , Budzikewitz, H. , Djerassi, C., J. Am. Chem. Soc., 86, 1895 (1964).
- 44.- Palmer, T. F. , Lossing, F. P., J. Am. Chem. Soc., 85, 1733 (1963).
- 45.- Beugelmans, R. , Williams, D. H. , Budzikewitz, H. , Djerassi, C., *Ibidem*, 86, 1386 (1964).
- 46.- Duffield, A. M. , Budzikewitz, H. , Djerassi, C., *Ibidem*, 86(24), 5536 (1964).
- 47.- Bursey, M. M. , Hoffman, M. K., *Ibidem*, 91(8), 5023 (1969).
- 48.- Brent, D. A. , Yeowell, D. A., Chem. Ind., (4), 190-1 (1973).
- 49.- Larka, E. A. , Howe, I. , Beynon, J. H. , Zaretskii, Z. V. I., Tetrahedron, 37(15), 2625 (1981).
- 50.- Morton, H. T., *Ibidem*, 38(22), 3195 (1982).
- 51.- Horning, E. C. , Horning, M. G., Advan. Chromatog., Proc. Int. Symp. 6th., 226-43 (1970).
- 52.- Droffan, G. H. , Clare, R. A. , Williams, F. M. , Emons, E. , Jackson, J. L., Mass Spectrom. Biochem. Med. Symp., 9117 (1973), pub. 1974; Chem. Abstr., 82, 38337w (1975).
- 53.- Bulto, A. A. , Philips, S. R. , Durden, D. , Davis, B. , Danielson, T. , Baker, G. B., Proc. Feature Presentation, Spectrosc. Drug. Abuse, 41-8 (1974), pub. 1975; Chem. Abstr., 83, 17228b (1975).
- 54.- Lee, M. G. , Millard, B. J., Biochem. Soc. Trans., 3(4), 462-5 (1975).

- 55.- Belousov, A. S. , Bredikina, N. A. , Tr. Sédza Ter. Ukr. SSR 9th, 251-4 (1973), pub. 1974; Chem. Abstr., 85, 188589f (1976).
- 56.- Compennolle, F. , Blanckart, N. , Heirmegh, K. P. M. , Biomed. Mass Spectrom., 3(4), 155-60 (1976).
- 57.- Barchas, J. D. , Elliot, G. R. , Do Amaral, J. R. , Fennigau Spectra, 5(3), 1-3 (1975).
- 58.- Mitchell, A. , Needlema, M. , Stratford, B. , Aust. J. Pharm. Sci., 7(1), -25-8 (1978).
- 59.- Priddle, J. D. , Rose, K. , Offford, R. E. , Advan. Mass Spectrom., 713, 1502-5 (1978).
- 60.- Hunt, D. F. , Bone, W. M. , Shabanowitz, J. , Rhodes, J. , Ballard, J. M. , J. M. , Anal. Chem., 52(11), 1704-6 (1981).
- 61.- Sph-n, J. A. , J. Assoc. off. Anal. Chem., 61(5), 1247-52 (1978).
- 62.- Frank, H. , WoIWode, W. , Nicholson, G. J. , Bayer, E. , Stable Isot., Proc. Int. Cont., 3rd 165-72 (1978), pub. 1979; Chem. Abstr. 92, 18240 (1980).
- 63.- Ehke, A. , Flossdorf, J. , Habicht, W. , Schiebel, H. R. , Anal. Biochem., -101(2) 413-20 (1980).
- 64.- Reiner, E. , Abbey, L. E. , Moran, T. F. , Papamichalis, P. , Schafer, R. , Biomed. Mass Spectrom., 6(11), 491-8 (1979).
- 65.- Horvath, G. , Adv. Mass Spectrom., 8B, 1334-49 (1980).
- 66.- Erlenmaier, T. , Mueller, H. , Seyberth, H. W. , Anal. Chem. Symp. Ser. (1979), pub. 1978; Chem Abstr. 94, 117045a (1981).
- 67.- Fenselau, C. , Cotter, R. , Johnson, L. , Adv. Mass Spectrom., 8B, 1159-64- (1980).
- 68.- Wong, C. G. , Sung, S. J. , Sweeley, C. C. , Methods. Carbohydr. Chem., 8, -55-65 (1980).

- 69.- JEOL LTD. (Japan), JEOL News, (ser), Anal Instrum., 18A(1), 49 (1982); Chem. Abstr., 96, 171710t (1982).
- 70.- Hignite, C., Biochem. Appl. Mass Spectrom., 1st. suppl. vol. 1, 527-66-- (1980).
- 71.- Durdan, D. A., Bolton, A. A., Handb. Neurochem. (2nd Ed.), 397-428 (1982); Chem. Abstr., 98, 83634g (1983).
- 72.- Yost, R. A., Brotherton, H. O., Perchalski, R. J., Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys., 48, 77-80 (1983).
- 73.- Boom, J. J., De Boer, W. K., Kryssen, F. J., Wouters, J. T. M., J. G.- Microbiol., 122(1), 119-27 (1981).
- 74.- Perchalski, R. J., Yost, R. A., Wilder, B. J., Anal. Chem., 54(9), 1466-71 (1982).
- 75.- Lindner, B., Seydel, U., Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys., 48, 265-8 (1983).
- 76.- Grotjjahn, L., Frank, R., Bloecker, H., Int. J. Mass Spectrom. Ion. -- Phys., 47, 213-16 (1983).
- 77.- Hearn, M. J., Swanson, S. L., J. Heterocyclic Chem. 18, 207 (1981).
- 78.- Stermitz, F. R., Gillespie, J. P., Amoros, L. G., Romero, R., Stermitz, T. H., Larson, K. A., Earl, S., Ogg, J. E., J. Med. Chem., 18, 708 (1975).
- 79.- Zee-Cheng, R. K. Y., Chem, C. C., Ibidem., 18, 66 (1975).
- 80.- Catsoulacos, P., Politis, D., Boutis, L., Papageorgiou, A., J. Pharm.- Sci., 67, 1342 (1978).
- 81.- William, R. H., Hoehn, M. M., Michael, K. H., German Patent 2,309,108, - 13 september 1973; Chem. Abstr., 79, 144863m (1973).
- 82.- Jones, C. D., U. S. Patent 4,008,238, 15 february 1977; Chem. Abstr., 86, - 171737a (1977).
- 83.- Ibidem., 3,972,884, 3 august 1976; Chem Abstr., 86, 16845r (1977).

- 84.- Ibidem., 4,001,246, 4 January 1977; Chem. Abstr., 87,53493r (1977).
- 85.- Ninomiya, I., Japanese Patent 73,08,781, 3 february 1973; Chem. Abstr., -
78,147828v(1973).
- 86.- Hayazu, R., Ibidem., 873, 21 february 1959; Chem. Abstr., 54,8906g (1960).
- 87.- Ibidem., 874, 21 february 1959; Chem. Abstr., 54,8907a (1960).
- 88.- Manske, R. H. F., Holmes, H. L.
The Alkaloids, Academic Press, N. Y., V. 4, 1954, p.253.
- 89.- Saksena, S. K., Chadhury, R. R., Indian J. Med. Res., 58, 513 (1970).
- 90.- Hakim, S. A. E., Mijovic, V., Walker, J., Nature, 189, 198 (1961).
- 91.- Ibidem., Nature, 189, 201 (1961).
- 92.- Vichkanova, S. A., Adjina, V. V., Antibiotic (Moscow), 16, 609 (1971); Chem.
Abstr., 75, 95744f (1971).
- 93.- Vichkanova, S. A., Rubinchik, M. A., Adgina, V. V., Fedorchenko, T. S.,
Farmakol, Toksikol (moscow), 32, 325 (1969); Chem. Abstr., 71, 59405e (1969).
- 94.- Whaley, W. M., Meadow, M., J. Org. Chem., 19, 661 (1954).
- 95.- Kessar, S. V., Singh, I., Kumar, A., Tetrahedron Letters, 2207 (1965).
- 96.- Gillespie, J. P., Amoros, L. G., Stemitz, F. R., J. Org. Chem., 39, 3239
(1974).
- 97.- Dyke, S. F., Sainsbury, M., Tetrahedron, 23, 3161 (1967).
- 98.- Boyer, J., Patel, J., J. Chem. Soc., Trans. 1, 1070 (1979).
- 99.- Lielbriedis, I., Trusov, S. R., Gudriniece, E., Latv. PSR Zinat Akad.-
Vestis, Kim. Ser., 39 (1971); Chem. Abstr., 75, 35674y (1971).
- 100.- Weissberger, A., Proskauer, E. S.
Technique of Organic Chemistry, Interscience Publishers Inc., N. Y., vols.-
IV y VI, 2 ed., 1955.