

59
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



**CARACTERIZACION ESPECTROSCOPICA DE NIFEDIPINA Y SUS
PRODUCTOS DE DESCOMPOSICION FOTOQUIMICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ALICIA ILIANA RIOS GARCIA DEL CASTILLO

DIRECTOR: J. FERNANDO JAUREGUI O.I.

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

ENERO 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pag
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	3
CAPITULO I: USOS Y PROPIEDADES DE LA NIFEDIPINA.....	4
CAPITULO II: PRINCIPIOS BASICOS DE LA ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION.....	6
CAPITULO III: PARTE EXPERIMENTAL.....	31
CAPITULO IV: RESULTADOS Y CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	45

24 HOJAS DE ESPECTROGRAMAS PRESENTADOS EN EL ANEXO A PARTIR DE LA PAGINA 47.

INTRODUCCION

La nifedipina es un nuevo agente terapéutico coronario. Pertenece al grupo de sustancias nuevas, los derivados de la 1,4-dihidropiridina, y no está químicamente relacionada con otros fármacos utilizados anteriormente en el tratamiento de coronariopatías.^{1,2}

El aumento de desórdenes cardiovasculares, propició el estudio de la aplicación farmacológica de las dihidropiridinas, con especial interés en los sistemas de insuficiencia coronaria.

Debido al descubrimiento inicial de un compuesto llamado Khellin, se generaron nuevos estudios de investigación; éste fué el punto de partida para desarrollar nuevos compuestos con mayor actividad. Las dihidropiridinas sintetizadas mediante el método de Hantz, poseen propiedades relacionadas con la actividad coronaria y son eficaces cuando se administran por vía oral. Dentro de estas dihidropiridinas, uno de los productos de mayor demanda es la NIFEDIPINA.^{3,4}

La nifedipina difiere de los nitratos comunes, en que su grupo nitrado se encuentra firmemente unido al anillo bencénico. Como consecuencia, su capacidad de reacción es diferente al de los nitratos; sin embargo, la estabilidad de las dihidropiridinas es muy baja dado que sufren reacciones fotoquímicas de descomposición, con lo que resultan productos indeseables en la materia prima y en el producto terminado, los cuales, por no poseer actividad biológica, disminuyen su actividad farmacológica.⁵

En el presente trabajo se obtendrán las espectroscopías de infrarrojo, resonancia magnético protónica y espectrometría de masas, con el propósito de interpretar las diferentes señales espectroscópicas, en términos de nifedipina, obtenidas para sus productos de descomposición fotoquímica y proponer el mecanismo de descomposición intramolecular para la descomposición primaria, asignando inequívocamente las estructuras moleculares de los productos de degradación.

Se trazarán los espectrogramas de nifedipina original para

asignar sus bandas y señales a su estructura molecular. Posteriormente, se preparará una disolución de nifedipina, la cual será irradiada con luz natural. Se separará la nifedipina residual de sus productos de degradación fotoquímica mediante una columna empacada con sílice para, posteriormente, trazar los espectrogramas de los productos de degradación puros y determinar sus estructuras moleculares en base a sus bandas y señales.

Obteniendo esto, se procederá a proponer el mecanismo de descomposición intramolecular debido al efecto de la luz y se comparará con el mecanismo de descomposición unimolecular, inducido por impacto electrónico, en el espectrómetro de masas.

Los resultados que se presentan en este trabajo de tesis, además de aportar información básica que contribuya al estudio de los procesos de la descomposición fotoquímica de nifedipina, constituye un documento de consulta para el desarrollo de nuevos métodos de control de calidad y, por las características especiales de las espectroscopías reportadas, contiene material que puede ser de utilidad en los cursos de espectroscopía molecular.

OBJETIVOS

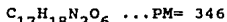
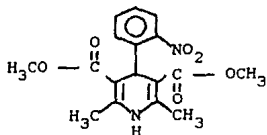
- Descomponer fotoquímicamente Nifedipina original y separar sus productos de descomposición mediante cromatografía en columna.
- Obtener los espectrogramas de Infrarrojo, Resonancia Magnético Protónica y Espectrometría de masas de los productos separados.
- Interpretar los espectrogramas obtenidos y determinar las estructuras moleculares, a fin de determinar los componentes correspondientes a las pérdidas másicas ocurridas durante el proceso fotoquímico.
- Proponer un mecanismo intramolecular que explique la naturaleza de las reacciones fotoquímicas involucradas.

CAPITULO I

USOS Y PROPIEDADES DE LA NIFEDIPINA

La nifedipina pertenece a una nueva clase de sustancias desarrolladas en los laboratorios de investigación Bayer. No tiene parentesco químico con los medicamentos empleados hasta ahora en el tratamiento de la insuficiencia coronaria o la hipertensión arterial.¹

Fórmula estructural



La nifedipina, a concentraciones muy bajas, bloquea la entrada de iones calcio a las células musculares cardíacas y vasculares. Ello da lugar a una reducción de la contractibilidad del músculo cardíaco y de la resistencia vascular, de forma tal, que la oferta y la demanda de oxígeno se equilibran. La acción de la nifedipina mejora el flujo sanguíneo, aumenta la oferta de oxígeno al corazón y provoca el desarrollo de sistemas colaterales eficaces.^{1,2,5}

La acción antianginosa de la nifedipina se instaure rápidamente y se mantiene por un período prolongado de tiempo. Sus efectos son evidentes a los 2-3 minutos después de su administración sublingual, y algo más tarde con la administración oral. El efecto máximo se alcanza a los 10-30 minutos y persiste durante algunas horas. La nifedipina se metaboliza rápida y casi completamente. Su metabolito principal es el ácido 2 hidroximetil 5-metoxi-carbonil -6-metil-4-(o-nitrofenil)-piridin-3-carboxílico, el cual es farmacológicamente inactivo.²

Se ha demostrado que la nifedipina no modifica en forma significativa la actividad cardíaca. La disminución en la presión

arterial resulta de la acción vasodilatadora coronaria y al aumento del flujo coronario con una disminución en el volumen cardiaco y la reducción de la resistencia periférica.⁶

La nifedipina es una sustancia que se descompone con la exposición a la luz del día y a ciertos niveles de luz artificial, convirtiéndose a un derivado nitroso fenil piridina y, bajo la exposición a luz ultravioleta, nos conduce a la formación de un derivado nitrofenil piridínico.^{4,6}

La nifedipina es un éster 1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarboxílico que se forma como paso intermedio en la síntesis de Hantz o síntesis de piridinas polisustituídas a partir de aldehídos, ésteres del ácido betacetocarboxílico y amoníaco. Por ello la nifedipina se prepara a partir del 2 nitrobenzaldehído, del éster metílico del ácido acetoacético y de amoníaco en metanol acuoso.⁵

La nifedipina se presenta como cristales amarillos, inodoros e insípidos, fácilmente solubles en acetona y cloroformo. Ligeramente menos solubles en etanol y prácticamente insolubles en agua. En disolución, la sustancia es altamente sensible a la luz.⁷

En la revisión bibliográfica realizada se encontró una gran cantidad de información acerca de las propiedades y de la acción farmacológica de la nifedipina, acerca de su síntesis así como de la cinética de descomposición. En las publicaciones de Jacobsen³ y Litter⁶ se reportan las estructuras del primer producto de descomposición fotoquímica (producto verde) así como del producto de oxidación. Sin embargo, ninguno de los trabajos reporta la estructura del segundo producto de descomposición (producto rojo) ni se propone ningún mecanismo de descomposición molecular.

CAPITULO II

PRINCIPIOS BASICOS DE LA ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION

Antes del desarrollo de la instrumentación moderna, los químicos se enfrentaban a la tarea de analizar productos a partir de métodos clásicos; es decir, técnicas de identificación de grupos funcionales, degradación de los compuestos a otros mas simples, conversión en derivados, síntesis por medio de rutas inequívocas, etc, que consumían mucho tiempo y que finalmente conducían a la determinación completa de la estructura. ^{9,10}

A partir de los años cuarenta, los científicos en química comenzaron a desarrollar diferentes técnicas espectroscópicas que pudieran usarse para determinar la estructura molecular de las sustancias químicas. Algunas de éstas técnicas espectroscópicas reciben el nombre de la región particular del espectro electromagnético empleado. Por ejemplo, espectro de infrarrojo, de ultravioleta, etc., de tal manera que una técnica espectroscópica es aquella que utiliza la interacción de los diferentes tipos de radiación con las moléculas. ¹⁰

El espectro electromagnético (figura 1) está formado por radiaciones de luz, rayos x, ondas de radio, radar etc.; se extiende desde los rayos gamma, cuyas longitudes de onda se miden en fracciones de unidades Angstrom, hasta las ondas de radio cuyas longitudes de onda se expresan en metros o kilómetros.

Diagrama del espectro electromagnético. Nótese que la escala de longitudes de onda es no lineal.

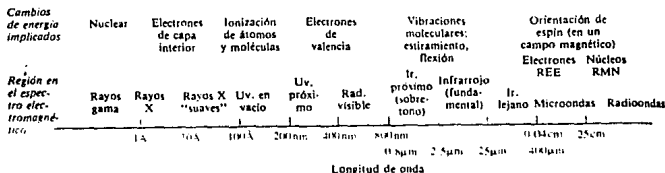


Figura 1.-Diagrama del espectro electromagnético.

Cuando se hace pasar un haz de radiación electromagnética por una sustancia, la radiación puede ser absorbida o transmitida lo que depende de la frecuencia y la estructura molecular. La radiación electromagnética es energía, por lo que si una molécula absorbe radiación, gana energía, cuyo exceso es distribuido en alguno(s) de sus componentes de energía interna: vibracionales, rotacionales y/o electrónicos.

La energía absorbida en ésta forma por la molécula, puede causar un aumento en las vibraciones o rotaciones de los átomos, o bien, puede promover electrones a niveles energéticos superiores. La frecuencia que puede absorber una molécula dada depende de los cambios vibracionales, rotacionales o electrónicos permitidos en dicha molécula. El espectrograma de un compuesto es un gráfico que indica la relación entre la cantidad de radiación electromagnética que se absorbe (o transmite) y su frecuencia y, a menudo, puede ser altamente característico de la estructura de dicha sustancia.⁹

La radiación electromagnética suele describirse por su frecuencia, ν , que es el número de ondas por segundo, o su longitud de onda, λ , que es la distancia entre máximos de las ondas, y se suele dar en cm. El producto de la frecuencia y la longitud de onda es la velocidad de la luz, C , que es una constante: $c = \lambda\nu$. La radiación electromagnética se compone de unidades individuales de energía denominados cuantos. Su energía se relaciona mediante la ecuación $E = h\nu$, donde h es la constante de Planck. Esta ecuación establece que la energía es proporcional a la frecuencia de la radiación e inversamente proporcional a la longitud de onda.¹⁰

Una radiación electromagnética es una forma de energía radiante la cual exhibe propiedades de partícula y de onda. Los fenómenos de refracción, reflexión e interferencias son ejemplos de sus propiedades ondulatorias, mientras el efecto fotoeléctrico de Einstein sugiere que la radiación está constituida por partículas discretas, denominadas fotones, que poseen energía definida y viajan a través del espacio a una velocidad cercana a la de la luz.

Una radiación electromagnética posee dos componentes, uno eléctrico y otro magnético, los cuales oscilan en planos perpendiculares y en dirección al sentido de propagación de la radiación. Solamente el componente eléctrico es activo en las transferencias de energía ordinarias, al interactuar con la materia.

Para describir la interacción de una radiación electromagnética con la materia, resulta útil pensar en un haz de luz como un tren de fotones, de los cuales, la energía de cada fotón es proporcional a la frecuencia de la radiación:

$$E = h\nu = hc/n\lambda \quad (1)$$

E = ENERGIA DE LA RADIACION.

h = CONSTANTE DE PLANCK (6.624×10^{-27} ERG-S)

ν = FRECUENCIA DE LA RADIACION.

c = VELOCIDAD DE LA LUZ (2.9976×10^{10} cm/s).

n = INDICE DE REFRACCION DEL MEDIO.

λ = LONGITUD DE ONDA.

Un fotón de alta frecuencia (longitud de onda corta) poseerá mayor energía que el correspondiente a baja frecuencia. La intensidad de la interacción será proporcional al número de fotones e independiente de la energía de cada fotón particular.

La relación entre frecuencia y energía, permite definir las diferentes zonas de aplicación analítica y los diferentes efectos observables sobre la materia. Si la energía de la radiación es suave (inferior a 0.001 ev), los efectos moleculares alcanzan los cambios en las orientaciones de espín nuclear y/o espín electrónicos (RMN o RPE); una radiación mas energética (0.124 ev) producirá cambios en los estados vibracionales moleculares (IR), y una radiación penetrante (1240 ev), inducirá cambios electrónicos internos (rayos X).

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

La radiación infrarroja se refiere generalmente a la parte del espectro electromagnético comprendida entre las regiones visible y de microondas. Sin embargo, la parte de la región infrarroja de mayor utilidad práctica para el químico orgánico está comprendida entre las longitudes de onda de 2.5μ y 15μ o las frecuencias * de 4000cm^{-1} y 660cm^{-1} . Una molécula orgánica puede absorber en ésta región la energía de radiación y transformarla en energía de vibración molecular. La espectroscopía de infrarrojo involucra el exámen de los modos vibracionales y rotacionales de torsión y flexión de los átomos de una molécula. Los espectros de infrarrojo permiten la localización e identificación de, virtualmente, todos los grupos funcionales, pues muestran absorciones específicas y características en la región de infrarrojo. La interacción con la radiación infrarroja incidente es absorbida a longitudes de onda específicas; la multiplicidad de las vibraciones que ocurren simultáneamente, producen un espectro de absorción muy complejo que es característico solamente de los grupos funcionales presentes y de la configuración global de la molécula.^{9,10,11}

Los átomos o los grupos atómicos en las moléculas están en movimiento continuo. Los modos vibracionales posibles en una molécula poliatómica pueden verse a partir de un modelo mecánico del sistema (figura 2). En éste modelo, los átomos se representan como esferas y sus pesos son iguales a los pesos de los átomos correspondientes y están distribuidos conforme a la geometría espacial de la molécula. Resortes con fuerzas iguales a la de los enlaces químicos, conectan las esferas entre sí y equilibran la estructura. Si el modelo se suspendiera en el espacio y se dejara a la deriva, parecería que las esferas sufren movimientos caóticos; sin embargo, si el modelo vibracional se observara con luz estroboscópica de frecuencia variable, se encontrarían algunas frecuencias luminosas en las que las esferas parecerían estar en reposo. Esto representa las frecuencias vibracionales específicas

* Estrictamente hablando, los valores de frecuencia expresados en el infrarrojo se refieren a "numero de onda" que resulta de la relación $10^4/\lambda$.

de los movimientos observados.^{10,11}

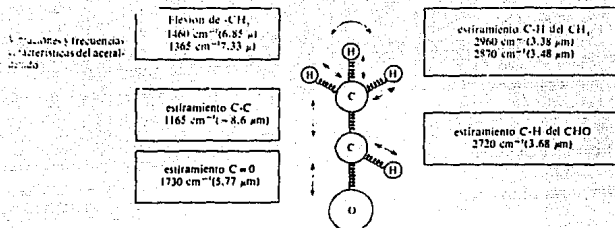


Figura 2.- Modelo mecánico vibracional.

De acuerdo con la ley de Hooke¹², las frecuencias de alargamiento (ν) de un enlace, pueden aproximarse considerando la fuerza (f) del enlace y la masa reducida (u) de los átomos:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} (f/u)^{1/2} \quad (2)$$

ν = FRECUENCIA VIBRACIONAL (cm⁻¹).

c = VELOCIDAD DE LA LUZ (cm/s).

f = CONSTANTE DE FUERZA DEL ENLACE (DINAS/CM).

u = MASA REDUCIDA DE LOS ATOMOS.

$$u = m_1 m_2 / m_1 + m_2$$

La relación establece que la fuerza de la vibración es directamente proporcional a la raíz cuadrada de la constante de fuerza del enlace, f . La constante de fuerza es particular para un enlace dado, así como característico de él. Asimismo, la frecuencia es inversamente proporcional a la masa reducida (u) del sistema. Cuanto mayor sea la masa, menor será la frecuencia de absorción.

Existe una importante diferencia entre el modelo de bolas y resortes y los enlaces de las moléculas; todas las energías posibles cambian la amplitud de una bola unida a un resorte,

mientras que un enlace en una molécula se ve afectado (esto es, aumenta su nivel de energía) solo cuando una radiación IR con una cierta energía choca con el enlace. Dicho de otra manera, las energías asociadas con los enlaces están cuantizadas en la misma forma que lo están los electrones en los átomos. Solo ciertas energías afectan ciertos enlaces. En el momento que la energía correcta golpea un enlace, la amplitud de una vibración en particular aumenta repentinamente y en una cierta cantidad; el cambio no es tan gradual como cuando se incrementa el impacto sobre el sistema de bolas y resortes. El espectrofotómetro cambia la frecuencia (y, por tanto, la energía) de la radiación IR continuamente, y cuando la energía de la radiación que pasa por la muestra, es exactamente igual a la energía necesaria para flexionar o estirar un cierto enlace, la muestra absorbe dicha energía. Cuando se absorbe la radiación emitida por la fuente, la cantidad de radiación que pasa por la muestra decrece considerablemente. El espectro de infrarrojo entonces, registra el cambio en la intensidad de la radiación como función de la longitud de onda.¹⁰

Una molécula orgánica absorbe la radiación infrarroja con frecuencias menores de, aproximadamente 100 cm^{-1} y la convierte en energía de rotación molecular. La absorción es cuantificada y el espectro obtenido consiste en líneas discretas.

Una molécula orgánica absorbe la radiación infrarroja en la gama de aproximadamente $10\ 000 - 100\text{ cm}^{-1}$ y la convierte en energía de vibración molecular. Esta absorción también es cuantificada, pero el espectro de absorción aparece como bandas y no como líneas, debido a que un cambio de energía vibracional simple va acompañado de varios cambios de energía rotacional. La frecuencia o la longitud de onda de la absorción, depende de las masas relativas de los átomos, de las constantes de fuerza de los enlaces y de la geometría de los mismos.

Existen dos tipos de vibraciones moleculares: alargamiento y flexión. Una vibración de alargamiento representa un movimiento rítmico a lo largo del eje del enlace, de tal modo que la distancia interatómica aumenta o disminuye. La vibración de

flexión puede consistir en un cambio en los ángulos entre los enlaces con un átomo común, o el movimiento de un grupo de átomos con respecto al restante de la molécula.

Las vibraciones que se observan en el infrarrojo son solo las que dan por resultado un cambio rítmico del momento dipolar de la molécula. Las vibraciones fundamentales no implican un cambio en el centro de gravedad de la molécula.

El número teórico de vibraciones fundamentales raramente se puede observar debido a que los sobretonos y los tonos de combinación aumentan el número de bandas, mientras que otros fenómenos reducen el número de bandas, como son: 1) las frecuencias fundamentales que se encuentran fuera de la región de 2.5-1.5 μ m, 2) las bandas fundamentales que son demasiado débiles para ser observadas, 3) las vibraciones fundamentales que tienen tal cercanía que llegan a juntarse, 4) la presencia de una banda degenerada de varias absorciones de la misma frecuencia en moléculas súmamente simétricas y/o 5) la falla de ciertas vibraciones fundamentales en cuanto a aparecer en el infrarrojo debido a la falta del cambio requerido en el carácter dipolar de la molécula.

La banda de absorción de un grupo específico puede desplazarse a causa de características estructurales : conjugación, atracción electrónica por un substituyente vecino, tensión angular o de Van der Walls, puentes de hidrógeno, etc., por lo que puede confundirse con un grupo completamente diferente.⁹

El espectrofotómetro de infrarrojo de doble haz (figura 3) consta de cinco secciones principales: fuente (radiación), área de muestra, fotómetro, grátícula (monocromador) y detector (termopar).

El espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (figura 4) es llamado así porque en lugar de dispersar la luz, utiliza un interferómetro del que se obtiene una señal llamada interferograma la cuál, por medio de la transformación de Fourier (una función matemática basada en la función coseno del desplazamiento del espejo y la intensidad de la señal), con el uso de un algoritmo apropiado (Cooley-Toorkey) y de un microprocesador

se traduce de su dominio de tiempo a un espectro en dominio de frecuencia.

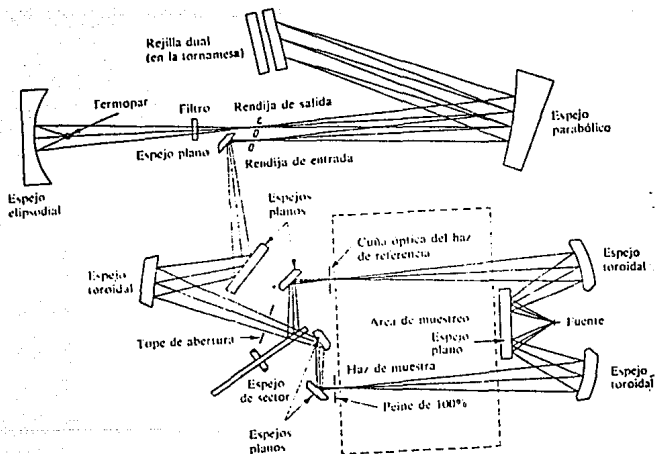


Figura 3.- Diagrama de un espectrofotómetro de infrarrojo dispersivo.

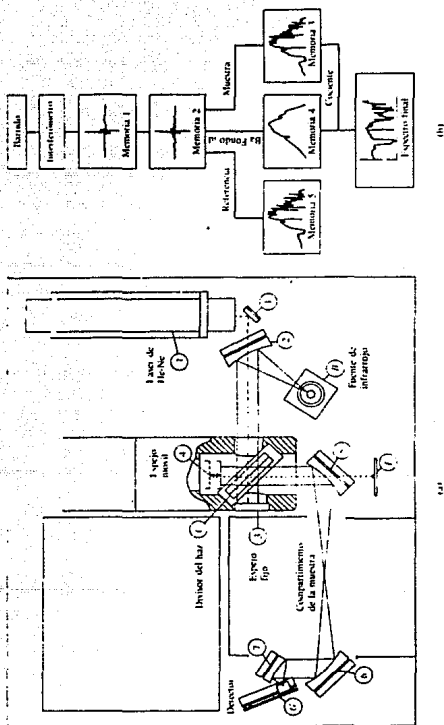


Figura 4.- Diagrama de un espectrofotómetro de infrarrojo de pulsos (transformada de Fourier).

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICO PROTONICA^{13,15,27}

Los espectros de resonancia magnética nuclear son muy sensibles a la estructura molecular por lo tanto, pueden emplearse para determinar estructuras moleculares y resolver problemas de control, desarrollo y de investigación.

Entre los diversos isótopos de elementos que se encuentran con frecuencia en compuestos orgánicos, puede decirse que solo tres poseen núcleos con espín y pueden producir señales utilizables de RMN; estos son ^1H , ^{19}F y ^{31}P . El giro de éstas partículas cargadas genera un momento magnético a lo largo del eje del giro, de forma que éstos núcleos se comportan como pequeñas barras magnéticas. Otros núcleos que pueden producir señales utilizables son ^{11}B , ^{29}Si , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O y ^{33}S .

El momento angular del giro se puede describir en términos del número cuántico de espín S (I), el cual solo puede tener los valores posibles 0, $1/2$, 1, $3/2$, etc, y la magnitud intrínseca del dipolo generado se expresa en términos del momento magnético nuclear " μ ".

Puesto que cada protón y neutrón en el núcleo posee su propio espín, el número " I " será la resultante de todos los espines individuales, con lo que se define que si la suma de los protones y de los neutrones es par, el valor resultante de " I " será cero ó tendrá un valor integral (1,2,...); si la suma anterior es impar, el valor de " I " será de $1/2$, $3/2$, $5/2$, etc .

Para aquellos valores de $I=1/2$, la distribución de la carga neta en el núcleo se considera esférica, mientras que para otros valores mayores a uno, la distribución de la carga será asimétrica (no esférica) y describirá momentos eléctricos cuadrupolares que afectarán los tiempos de relajación y los acoplamientos espín-espín.

El número de espín I determina el número de orientaciones que un núcleo puede asumir cuando se le somete a la acción de un campo magnético externo, así los protones podrán asumir una de dos orientaciones posibles, $+1/2$ y $-1/2$.

Aunque el número cuántico de giro es estrictamente una cantidad mecánico-cuántica, una interpretación sencilla consiste en el

hecho de que un electrón gira alrededor de su eje como si fuera un trompo y que éstos dos valores posibles, el $+1/2$ y $-1/2$ representan las dos direcciones posibles de giro sobre el eje. Los protones, neutrones y los núcleos también giran alrededor de sus ejes. En el caso de la resonancia magnético protónica se utilizan los giros de los protones, los cuales también tienen solo dos valores del número cuántico de giro $+1/2$ y $-1/2$, y así se puede visualizar al girar alrededor de sus ejes, como los electrones.

Cuando se aplica un campo magnético externo a una molécula que tiene un protón, se sabe por la mecánica cuántica que los protones deben alinear sus giros ya sea con el campo magnético o en contra del campo magnético, estas dos son las únicas orientaciones posibles que pueden tener los protones.

La energía de un protón alineado con el campo magnético es diferente de la energía de un protón alineado contra el campo magnético. Un protón alineado con el campo magnético tiene una energía menor que la energía de un protón alineado en contra del campo magnético. Si un protón alineado con el campo magnético se irradia con una radiación electromagnética de una frecuencia dada por la fórmula $\Delta E = h\nu$, entonces la radiación causará que el protón sufra una transición desde un estado de energía menor hasta un estado de energía mayor.

La cantidad de separación de las energías del protón en un campo magnético aplicado externamente es proporcional a la fuerza del campo magnético (H_0).

Para una fuerza fija de campo magnético, es posible variar la frecuencia de la radiación electromagnética hasta que la absorción se produzca, o es posible fijar la frecuencia de la radiación y variar la fuerza del campo magnético hasta que la absorción ocurra.

Un compuesto que contiene hidrógeno (protones) se coloca entre los polos de un magneto muy potente (del orden de 14,092 gauss), cuya fuerza de campo pueda variarse. La muestra se irradia con una radiación de 60.0 Mhz, y la cantidad absorbida por la muestra es detectada y registrada. Cuando la fuerza del campo magnético es suficiente para producir las transiciones protónicas, entonces la

muestra absorberá una parte de la radiación de 60.0 Mhz.

La absorción de la radiación se conoce como resonancia. Cuando la radiación es absorbida por los protones en un campo magnético, entonces se trata de la resonancia magnético protónica.

Cuando se irradia un grupo en particular, la tasa de absorción de energía inicialmente es superior a la intensidad de la emisión debido al ligero exceso de núcleos que se encuentran en el estado energético inferior. Sin embargo, la señal de absorción rápidamente alcanza un valor finito. La intensidad de una absorción nuclear, a una frecuencia dada, permanecerá constante, solo cuando el proceso de relajación que conduce al núcleo hasta un estado energético inferior sea, por lo menos, tan rápido como el proceso de absorción. De otra manera, en un período muy corto el campo de Rf igualará las poblaciones de los estados energéticos, el sistema de espín resultará saturado y desaparecerá la señal de absorción. Puesto que es pequeña la diferencia de poblaciones entre los niveles de energía, es fácil alcanzar experimentalmente los niveles de saturación.

Se consideran dos tipos de procesos de relajación. El primero, la relajación de red de espín (longitudinal) se realiza por la interacción del espín con los campos magnéticos fluctuantes producidos por los movimientos aleatorios de los núcleos vecinos. La energía transferida desde el núcleo, que se encuentra en un estado energético superior, comunica a la red una cantidad extra de energía translacional o rotacional. El relajamiento ocurre en parte, por los movimientos térmicos de los demás núcleos. Su movimiento Browniano produce campos magnéticos que tienen fluctuaciones ocasionales, y cuya frecuencia es igual a la frecuencia precesional del núcleo por relajar. Por lo tanto esos componentes oscilantes inducen transiciones y aportan un mecanismo mediante el cual, los núcleos pierden su exceso de energía magnética como energía térmica transferida a la red. Básicamente, el proceso de relajación es de primer orden y disminuye exponencialmente en el tiempo. Se define por la expresión:

$$(n-n_{eq})_t = (n-n_{eq})_0 e^{-t/T_1} \quad (3)$$

En donde n representa el exceso inicial de la población en el estado energético inferior; n_{eq} es su valor en equilibrio en presencia del campo de Rf, H_1 . Se tiene que t_1 es una constante de rapidez denominada tiempo de relajación en retícula-espín.

No todos los protones absorben al mismo valor de fuerza del campo magnético, esta diferencia se debe al número de átomos de hidrógeno estructuralmente diferentes en las moléculas. Para que todos los protones absorban en la misma fuerza deberían ser química y magnéticamente equivalentes. Así entonces, el espectro de resonancia magnético protónica puede proporcionar información respecto a los diferentes tipos de átomos de hidrógeno estructurales presentes en la molécula. También el tamaño de las señales depende del número de átomos de hidrógeno existentes.

Los protones pertenecientes a un grupo de átomos de hidrógeno químicamente equivalentes absorben a la misma fuerza del campo magnético en el espectro de RMP.

Cuando una molécula se coloca en un campo magnético externo, sus electrones resultan también alineados por el campo magnético produciendo un nuevo campo magnético inducido que también afecta al protón. El campo magnético inducido, producido por los electrones vecinos cerca del protón, tiende a protegerlo en un grado mayor o menor a partir del campo magnético aplicado externamente. Así, el campo magnético efectivo que sufre el protón, es igual a la diferencia entre el campo magnético aplicado externamente, H_0 , y la protección debida al campo magnético producido por los electrones en la vecindad del protón.

$$H \text{ EFECTIVA} = H_0 - H \text{ DE PROTECCION} \quad (4)$$

H de protección es la protección de H_0 por la densidad del electrón alrededor del protón.

Los protones que están rodeados por densidades electrónicas diferentes dentro de una molécula, absorberán a diferentes fuerzas de un campo magnético aplicado externamente. Es decir protones

equivalentes serán aquellos que presenten el mismo comportamiento electrónico, y por lo tanto, magnético.

Una de las razones por las que la espectroscopía de resonancia magnética protónica es de gran utilidad, consiste en que los protones en ambientes electrónicos similares absorben aproximadamente en la misma fuerza de campo.

La posición de una señal relativa al tetrametil silano se conoce como desplazamiento químico (δ) de esa señal expresada en partes por millon ppm. Para el caso del espectrómetro de 60.0 MHz, este valor esta definido por :

$$\delta = \frac{\text{DESPLAZAMIENTO OBSERVADO (MHz)}}{60.0 \text{ MHz}} \times 10^6 \quad (5)$$

Una de las aplicaciones mas efectivas de la resonancia magnético protónica es la identificación de una molécula desconocida.

El tamaño relativo de los picos refleja el número de protones equivalentes presentes en cada grupo. Cada protón en un grupo contribuye a producir la señal observada, y así, el tamaño de una señal es proporcional al número de protones que genera esa señal. El tamaño de la señal está determinado por el área bajo la misma.

Los espectros de RMP tienen además una ventaja importante, hay que recordar que los protones se comportan como magnetos débiles creando así sus propios campos magnéticos. Cualquier protón dado actuará no solamente por el campo magnético producido por sus electrones cercanos, sino también por el campo magnético generado por sus protones vecinos, que son los protones de los átomos de carbono adyacentes. El efecto de los protones vecinos consiste en partir las señales del protón dado.

La partición se puede predecir por una regla simple conocida como la regla $n + 1$, la cual establece que si un protón tiene un número (n) de protones vecinos equivalentes, entonces su señal de resonancia magnético protónica se partirá en los picos mas cercanos $n + 1$. Cada protón detecta el número de protones equivalentes en los átomos de carbono siguientes al cual estan unidos.

Es importante notar que no hay señal de partición para protones que son magnéticamente equivalentes. La partición de la señal y la regla $n + 1$ se aplican solamente entre los grupos de protones no equivalentes en una molécula.

La posición en la escala de ppm es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de éste con los espines de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como las de los vecinos. Este desdoblamiento resulta de la tendencia que tiene un electrón enlazante a "parear" su espín con el espín del protón mas próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón, se afectará el espín de otro electrón enlazante y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino. Este acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas sp^3 y, en sistemas insaturados o aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de cuatro ligaduras.

Una condición importante para observar estos acoplamientos consiste en que los valores de desplazamiento químico de los protones involucrados, deberán ser por lo menos 0.5 ppm diferentes, lo que significa que deberán estar en diferentes ambientes químicos en la molécula.

La distancia entre picos de un doblete, triplete o multiplete se denomina constante de acoplamiento, J . La constante de acoplamiento es una medida de la eficacia de acoplamiento espín-espín, y su valor no varía con los cambios de radiofrecuencia aplicada. Los valores numéricos de J varían entre amplios límites, y cuanto mayores sean estos valores, mas potentes se consideran los acoplamientos. Los protones que se encuentran en el mismo átomo y en átomos adyacentes, generalmente se acoplan unos con otros, la magnitud de J depende bastante de las relaciones estructurales entre los protones acoplados.

La espectrometría de masas es uno de los medios analíticos de aplicación mas generalizada, aporta información cuantitativa y cualitativa acerca de la composición atómica y molecular de materiales orgánicos e inorgánicos. Un espectrómetro de masas es un equipo que produce partículas cargadas eléctricamente, constituidas por iones completos y iones fragmentarios procedentes de una sola molécula original, capaz de separarlos de acuerdo a su relación masa/carga. El espectro de masas es un registro de los valores m/z y las intensidades de los diferentes tipos de iones que resulta ser característico para cada tipo de compuestos, incluyendo sus isómeros. La espectrometría de masas de alta resolución aporta información relativa a las composiciones elementales de iones y sus fragmentos.

La principal ventaja de la espectrometría de masas como instrumento analítico se encuentra en la sensibilidad acentuada sobre las otras técnicas analíticas y su especificidad para la identificación de compuestos desconocidos, o para confirmar la presencia de compuestos en una preparación. Esta mayor sensibilidad resulta principalmente de la acción del sistema analizador como un filtro de masa-carga que reduce las interferencias de fondo, así como de la sensibilidad de los detectores multiplicadores de electrones que se utilizan. Los requisitos relativos a las cantidades de muestras sólidas o líquidas, varían desde unos cuantos miligramos hasta menos de nanogramos, con tal que produzca una cantidad suficiente de material presente en estado gaseoso, a la temperatura y presión existentes en la cámara de ionización del instrumento. La excelente especificidad de la técnica se debe a los patrones de fragmentación característicos, los cuales aportan información acerca del peso y de la estructura molecular. Adicionalmente, un espectrómetro de masas resulta esencial cuando se utilizan isótopos estables en investigaciones de mecanismos de reacción, o como trazadores en los trabajos de marcado isotópico. La espectrometría de masas ha contribuido a una comprensión mas

detallada acerca de la cinética y de los mecanismos implicados en los procesos de descomposición unimolecular.

Los experimentos de Thompson y Millikan lograron definir la carga y la masa de un electrón como:

$$z = 1.60210 \times 10^{-10} \text{ coul abs/electron}$$

$$m = 9.1091 \times 10^{-28} \text{ gr/electron}$$

Sin embargo, la masa así calculada representa la masa en reposo del electrón. De acuerdo a la teoría de la relatividad de Einstein, un electrón que se mueva a muy altas velocidades poseerá:

$$m = m_0 / (1 - (v/c)^2)^{1/2} \quad (6)$$

lo cual significa la masa aumenta como aumenta la velocidad "v" y al igualarse con la velocidad de la luz "c", la masa del electrón resultara infinita, lo cual supone que existe una velocidad umbral de desplazamiento de éste.

Por otra parte, DeBroglie observó que los electrones en movimiento exhiben propiedades corpusculares y ondulatorias y demostró que un electrón, viajando a una velocidad v debería asociarse con una longitud de onda λ de acuerdo con :

$$\lambda = 12.3 \times 10^8 / E^{1/2} \text{ cm} \quad (7)$$

expresión que indica que, para voltajes "E" entre 10 y 10,000 volts, las longitudes de onda varían entre 100 y 0.12 angstroms. La espectrometría de masas se sitúa como una metodología equivalente al UV al vacío y a los rayos X, por lo que las transiciones moleculares esperables corresponderán a afectaciones electrónicas de nivel de valencia.

Los principios de la estructura atómica establecen que en todos los átomos, iones y moléculas, la carga positiva se localiza en el núcleo y las cargas negativas en los electrones. En las especies neutras, la carga eléctrica neta es cero, pero en la mayoría de las estructuras poliatómicas, la forma de los orbitales moleculares puede producir polarizaciones, las cuales se presentan como separaciones de cargas positivas y negativas.

En un espectrómetro de masas, la existencia de una carga positiva es de importancia vital para su tratamiento analítico. Sin embargo, las distribuciones electrónicas de los iones

formados, determinan básicamente su grado de reactividad.

La localización de un sitio radical, mas que la de una carga positiva, establecerá fuertemente la reactividad del ión formado.

El concepto de localización de carga-radical, tal como se usa en la espectrometría de masas es un modelo para el que existe soporte experimental.²³

Un espectrómetro de masas es un instrumento que, funcionando al alto vacío (10^{-5} a 10^{-6} mm Hg), permite la ionización de una muestra en fase vapor y la separación y la detección de los iones formados de acuerdo con su masa y su carga (m/z). Clásicamente, el equipo está integrado por un sistema introductor de muestras, el cual permite el paso de la muestra vaporizada hasta la cámara de ionización del instrumento. En la cámara, los vapores de muestra se someten al impacto de electrones procedentes de un filamento incandescente. Los iones positivos así formados, son acelerados por un par de lentes cargados negativamente, formando un haz de partículas positivas que es forzado a penetrar en un campo magnético homogéneo. Por la acción de este campo magnético, los iones son separados acorde a su valor m/z , y cada ión particular penetra a un dispositivo detector (multiplicador electrónico), donde la señal ionica es traducida a corriente eléctrica la cual, una vez amplificada, es registrada en un potenciómetro convencional.

El espectro así obtenido, consiste en una serie de líneas dispuestas a diferentes valores de m/z , cuya intensidad representa una medida de la población de los iones en la cámara y una medida relativa de la estabilidad del ión particular.

El contenido de energía interna de una molécula corresponde a la suma de sus componentes de energía electrónica, rotacional, vibracional y potencial. Para nuestros propósitos, visualizaremos el contenido de energía vibracional como un valor entre límites, que permite que la molécula, en su estado basal, se encuentre vibrando con frecuencias caracterizables mediante la espectroscopía infrarroja. A medida que aplicamos energía a éste sistema, la frecuencia de la vibración de los enlaces moleculares aumenta.

Por supuesto existe un valor límite de energía para la cual resultará inminente la disociación de un enlace, sin aplicar procesos de ionización.

La ionización por impacto electrónico es el método mas desarrollado y ampliamente utilizado. Una vez que la muestra pasa por el orificio de filtración molecular, sus moléculas se encontrarán en una cámara mantenida a una presión de 0.005 torr y a una temperatura de $200^{\circ}\text{C} \pm 0.25^{\circ}\text{C}$.

Se localiza un proyector de electrones perpendicularmente al flujo de entrada de la muestra gaseosa a la cámara. Los electrones emitidos desde un filamento incandescente son acelerados y colimados por un par de rendijas, mantenidas a un potencial positivo mediante un campo eléctrico aplicado, que permite el acceso del haz electrónico al interior del cuerpo de la cámara. Los electrones ionizantes provenientes del cátodo son forzados a describir una trayectoria helicoidal cerrada dentro del haz, por efecto de un pequeño campo magnético colimante, del orden de 100 G, que se encuentra confinado en la región de ionización. El número de electrones es controlado por la temperatura del filamento, mientras que su energía lo es por el potencial que se mantiene en el filamento. Los iones se forman por el intercambio de energía durante el encuentro o la interacción del haz electrónico con las moléculas de la muestra, lo que resulta en una transición de tipo Franck-Condon, que produce un ión molecular que generalmente se halla en un estado de excitación electrónica y vibracional.

El potencial del filamento se puede variar. Se utiliza el intervalo de 6-14V para obtener espectros de masas evitando la fragmentación de la muestra, que contenga exclusivamente la señal debida al ión molecular. A 70V, que corresponde al potencial usual de operación de la fuente, se proporciona la suficiente energía para ionizar y provocar la fragmentación, que resulta ser característica de las moléculas de la muestra. La fragmentación observada puede conducir a una identificación positiva de una muestra desconocida. A este valor de potencial de ionización la apariencia general del espectro es casi independiente del campo

eléctrico, con lo cual se logra una gran reproducibilidad, tan necesaria cuando se realizan determinaciones cuantitativas.

Los iones positivos formados en la cámara de ionización son desalojados por acción de un pequeño campo electrostático formado entre las placas repulsoras (a las que se les aplica una polaridad positiva) ubicadas detras del ión formado, y la primera, rendija de aceleración (con polaridad negativa) dispuesta adelante del ión. La carga positiva aplicada a las placas repulsoras no puede afectar a las moléculas neutras que van entrando a la cámara de ionización. Al aplicar un segundo campo electrostático, del orden de 400-4000 V, entre la primera y la segunda rendija de aceleración, se aceleran los iones de masa m_1 , m_2 , m_3 ,...etc., hasta alcanzar sus velocidades finales, emergiendo de la última rendija de aceleración como un listón colimado de iones cuyas velocidades y valores de energía cinética están dadas por:

$$zV = 1/2 m_1 v_1^2 = 1/2 m_2 v_2^2 \dots \quad (8)$$

en donde z corresponde a la carga del ión.

Por lo tanto un haz de electrones con una energía de 70 electronvolts (aproximadamente 1600 kcal/mol), no solo desprende los electrones de las moléculas produciendo iones moleculares, sino que también imparte a los iones moleculares un excedente muy grande de energía. Después de formarse los iones moleculares la mayoría se fragmentan.

La ionización química es el resultado de las interacciones químicas iónico-moleculares entre una gran cantidad de iones, formados a partir de un gas reactivo, y las moléculas neutras procedentes de una pequeña cantidad de muestra.

Este proceso de ionización se realiza en dos pasos. Durante el primero, se admite a la cámara una gran cantidad de un gas reactivo vgr.- metano, que es ionizado por impacto electrónico para producir un plasma de iones reactivos estabilizados y el segundo que se realiza cuando un ión reactivo se encuentra con una molécula neutra procedente de la evaporación de la muestra.

Existen otras formas de ionización como son la ionización FAB (bombardeo con átomos rápidos) que consiste en bombardear una solución de la muestra en glicerol, con un cañon de átomos de

xenon acelerados a un potencial cercano a los 5 KV. La transferencia de carga producida permite volatilizar muestras incluso como sales sódicas, acelerarlas y analizarlas convencionalmente.

En el proceso de fotoionización se emplea una fuente de radiación laser para ionizar a bajos niveles de energía muestras en fase vapor.

En la técnica de emisión y ionización de campo se aprovecha la ionización inducida por efecto tunel al someter un filamento, previamente tratado para depositar la muestra en forma cristalina, a una diferencia de potencial de varias decenas de kilovolts. La gran cantidad de energía proporcionada al sistema es suficiente para ionizar y evaporar muestras de alto peso molecular y alto punto de fusión.

Los espectrómetros de tiempo de vuelo fueron desarrollados para separar especies isotópicas de baja estabilidad. La técnica consiste en ionizar convencionalmente la muestra y someter los iones formados a una aceleración controlada con "grids" de retardo a lo largo de un tubo recto analizador, al final del cual se dispone de un sistema detector. A un valor de potencial de aceleración dado, se detectan los iones mas livianos, posteriormente se comienza a modificar el potencial de aceleración para que cada ión, por su valor de tiempo de vuelo, logre detectarse. Actualmente este tipo de instrumentos se encuentran en desuso por su poca sensibilidad analítica.

En los analizadores de tipo magnético, el haz iónico producido en la cámara de ionización, es acelerado de acuerdo con el principio de Lorentz de atracción-repulsión electrostática

$$1/2 mv = ev^2 \quad (9)$$

donde v es el potencial de aceleración.

El haz iónico penetra en un campo magnético homogéneo, en donde los iones tienden a describir órbitas circulares como resultado del equilibrio de la fuerza centrífuga debida a la aceleración del ión, y la fuerza centrípeta debida al campo aplicado.

Para un radio de curvatura dado y un voltaje de aceleración constante, la variación de la intensidad del campo magnético

traerá a foco cada ión separado en una forma logarítmica.

En los separadores cuadrupolares el proceso de formación de iones y aceleración de éstos es el mismo que en las demás técnicas. La separación másica se logra haciendo pasar el haz iónico a través de cuatro barras dispuestas en forma rectangular, a las cuales se impone diagonalmente potenciales de corriente directa y de radio frecuencia. Para un valor de R_f dado, se requiere un intervalo de corriente directa por variar para detectar cada ión de valor m/z dado. Esta simplificación ha permitido la automatización de la información espectral mediante el acoplamiento del equipo con sistemas de cómputo, con las ventajas inherentes al manejo de base de datos.

El detector mas utilizado hasta el momento es el multiplicador electrónico, el cual opera mediante el concurso de varios dínodos. El haz iónico choca con el primer dínodo de conversión, el cual consiste en una placa metálica capaz de convertir el haz iónico que lo impacta en una cantidad proporcional de electrones. Los iones positivos o negativos separados por el analizador másico son acelerados y atraídos por el alto voltaje constante impuesto a este dínodo de conversión, produciendo electrones y/o iones positivamente cargados cuando impactan esta placa. Las corrientes electrónicas que se desarrollan en tal dínodo son posteriormente multiplicadas por el detector, en cualquiera de las dos configuraciones de dínodos que se describen. Un multiplicador de dínodos discreto posee de 15 a 18 dínodos individuales que se encuentran recubiertos con una película de óxido metálico que posee una alta propiedad de emisión de electrones secundarios. Los dínodos se distribuyen en arreglos de tipo persiana veneciana o de tipo de caja y rejilla. Los electrones secundarios, emitidos por cada dínodo, son obligados a describir trayectorias circulares, por la acción de un pequeño campo magnético, lo que provoca que choquen con las superficies de los demás dínodos. El campo magnético se produce al insertar pequeños imanes en el detector. Los multiplicadores de dínodos continuos se fabrican con vidrio emplomado que contiene una mezcla de óxidos metálicos, y que forma un tubo para impedir la retroalimentación iónica. Los

electrones se dirigen hacia la parte posterior del tubo atraídos por la división de voltaje inherente a la resistividad del vidrio. En cualquier tipo de multiplicadores electrónicos, las ganancias varían desde 10^5 hasta 10^7 . Los factores limitantes de ganancia pueden ser los niveles de ruido del sistema o el fondo del equipo.

TIPOS DE IONES EN LOS ESPECTROS DE MASAS

Se entiende por ión molecular a aquella especie iónica que, manteniendo su masa molecular, ha adquirido una carga positiva como resultado de un proceso de ionización. Para reconocer éste tipo de iones en los espectros de masas se deberá tomar en cuenta: (1) que debe ser el ión de mayor valor m/z del espectro, (2) no debe presentar iones próximos a él, que correspondan a pérdidas ilógicas de masa, (3) debe presentar una figura isotópica congruente con su composición y (4) debe ser congruente con la regla de nitrógeno (la cual establece que un peso molecular impar involucra necesariamente un número impar de nitrógenos en su estructura. Un peso molecular par significa ausencia de nitrógeno en su composición o un número par de ellos).

Los iones isotópicos. Existen en la naturaleza isótopos mayoritarios y minoritarios. Por convención, para calcular el peso molecular de una especie utilizamos las masas atómicas de los isótopos mayoritarios, lo cual no significa que sean las únicas especies isotópicas presentes en la muestra. Para calcular la contribución probabilística debida a la incorporación de isótopos pesados en una molécula, se deberá considerar, tanto la abundancia natural como el número de átomos de esa especie presentes en la fórmula. Existen algunas especies isotópicas en las que las contribuciones $M+2$ son muy significativas; en estos casos, el reconocimiento de la especie, a partir de la figura isotópica que represente el ión molecular, resultará relevante.

Una vez que se forma un ión molecular en la cámara de ionización del equipo, dispone de 10^{-6} s para alcanzar su máxima energía cinética debida a la aceleración y de una millonésima de segundo para arribar al detector.

Si el exceso de energía interna del ión, traducida en energía vibracional, sobrepasa el valor crítico necesario para su estabilización, este ión molecular se descompondrá unimolecularmente dando lugar a iones fragmento con mejores características de estabilidad electrónica. Estos iones se detectan a valores de m/z inferiores al correspondiente M^+ , y, dependiendo del tipo de ruptura ocurrida (homolítica o heterolítica) serán fragmentos de números de electrones pares o impares.

Es muy importante reconocer los fragmentos de masa par o impar dentro del espectro ya que, implícitamente indican el proceso del que han sido formados, y por ende, contienen información importante para la definición estructural de la muestra problema.

Los espectros de masas de muchas sustancias contienen picos dispuestos a valores de m/z que no pueden derivarse por rupturas sencillas de enlaces en la molécula. Estos iones se deben a procesos de reagrupamiento, simples o complejos, que a menudo se acompañan de pérdidas de fragmentos neutros.

Los tipos mas comunes de reagrupamiento son:

Reacciones de eliminación.- Este tipo de reacciones requiere de muy baja energía de activación, se caracterizan por la pérdida de unidades neutras a partir de un ión con número de electrones impares y generan nuevas especies iónicas con la misma característica impar de electrones. Entre este tipo de reacciones esta la deshidratación de alcoholes y pérdidas de HCl , HBr , NH_3 , CH_3COOH ..etc

Reagrupamientos de tipo McLafferty.- Este tipo de reagrupamiento es, sin duda, el mas documentado en la literatura. Cuando se introducen grupos funcionales en una molécula, se incrementa el efecto directriz de éste sobre la tendencia de fragmentación de otros grupos. Si se dispone de un estado de transición estéricamente favorable (6 miembros), el reagrupamiento de un hidrógeno, previo a la ruptura de un enlace alfa al grupo funcional de que se trate, producirá un ión con número de electrones impares que, generalmente, habrá perdido un fragmento neutro de fórmula C_nH_{2n} (olefinas).

Reagrupamiento Retro Diels-Alder.- En forma similar a los reagrupamientos de tipo McLafferty, los rearrregios Retro Diels-Alder ocurren en sistemas cíclicos que poseen una doble ligadura y son muy comunes en los espectros de masas de terpenos, esteroides y otros productos naturales.

La forma de racionalizar este reagrupamiento consiste en regenerar los reactivos que se utilizarían para la síntesis Diels-Alder (una olefina y un dieno).

Iones Múltiple Cargados.- Estos iones son muy comunes en especies poliaromáticas, capaces de estabilizar 2 o más cargas positivas. En el espectro de masas estos aparecen a valores de $m/2e$, $m/3e$,... etc, y se reconocen fácilmente si proceden de masa impar.

Iones Metaestables.- La vida media de un ión es un factor importante para que sea detectado con su masa original o como un ión fragmento. Existen algunos iones cuya vida media es lo suficiente para ser acelerados con su masa original pero, en su trayecto hacia el detector, sufren descomposiciones unimoleculares, de modo que los iones resueltos en el sector magnético solamente corresponden a los iones hijos resultantes de la descomposición. La detección de éstos iones ocurre a valores de m/z no integrales y su forma difusa y de baja abundancia permite reconocerlos fácilmente en el espectro.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Se preparó una solución de nifedipina en cloroformo a una concentración de 200 mg/ml, la cual fué irradiada con luz solar, ocho horas diarias por el lapso de una semana, después de la cual se procedió a la separación de los diferentes componentes de la disolución, mediante cromatografía por columna.

Se empacó una columna con sílica gel grado cromatográfico con tamaño de partícula de 40-60 mallas y se procedió a fijar la muestra irradiada en la parte superior de la columna. La elución isocrática con cloroformo, permitió la separación de un componente de color amarillo, el siguiente de color verde y por último un compuesto rojizo que mostró una gran retención en la sílice. Se recolectaron las fracciones, se permitió la evaporación del disolvente a temperatura ambiente y se procedió a trazar la espectroscopía de estas fracciones.

Para trazar la espectroscopía infrarroja de las fracciones obtenidas por columna, se utilizó la técnica del disco prensado con bromuro de potasio. Se colocó 1 mg de muestra y se mezcló íntimamente con 100mg de bromuro de potasio seco y pulverizado, la mezcla se realizó mediante la molienda cuidadosa en un mortero de ágata liso.

La mezcla se prensa para formar una placa transparente utilizando matrices especiales a una presión de 704-1056kg/cm². La calidad del espectro depende de la intimidad del mezclado y de la reducción de las partículas suspendidas hasta 2 µm o menos; la dimensión típica de la pastilla para obtener un espectro de FT-IR es de 3 a 6 mm de diámetro.

Una vez obtenida la pastilla se colocó en el área de muestra y se procedió al barrido en la región del espectro de infrarrojo 4000-400 cm⁻¹ (FT-IR).

Para obtener los espectros de RMP, la muestra a analizar se disolvió en cloroformo deuterado (CDCl₃), y se colocó en un tubo de vidrio de 5 mm de diámetro exterior. Se colocaron 30 mg de

muestra disuelta en 0.4 ml de disolvente. A esta disolución se le agregó 2% de tetrametil silano (TMS), como referencia cero ppm. Los espectros fueron obtenidos en un espectrómetro de onda continua de 60 Mhz marca Varian, modelo EM-360L.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro cuadrupolar, marca Finnigan-Mat modelo Incos-50B, equipado con sistema de exposición directa (DEP). Se realizó una disolución de las fracciones obtenidas por columna en un disolvente volátil (CHCl_3) y con la ayuda de una jeringa, una pequeña fracción de ésta solución fue aplicada sobre el filamento de la sonda de exposición directa (DEP). Se dejó evaporar el disolvente y el residuo depositado sobre el filamento se introdujo en la cámara de ionización por medio del interlock de vacío. Una vez en ésta posición, el filamento fué calentado a una velocidad de 20°C por segundo desde temperatura ambiente hasta una temperatura de 1000°C . Los espectros de masas fueron obtenidos paralelamente al calentamiento utilizando 70 eV como potencial de ionización electrónica y fueron procesados y reconstruidos en una computadora Data General, modelo 10SP.

Los espectros de masas de alta resolución que se reportan para la nifedipina original y para el producto verde separado, fueron obtenidos en un equipo 70-VSE en la Universidad de Illinois-Urbana Champaign, utilizando la sonda de inserción directa, 70 eV de potencial de ionización, 8 kVA de potencial de aceleración y una resolución en rango dinámico de 6000.²

² Agradecemos a los Drs. R. Hilberg y F.W. McLafferty su valiosa colaboración para la obtención de los espectros de masas de alta resolución que se reportan en esta tesis.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El espectrograma de infrarrojo obtenido para la nifedipina original (ver figura 5 en el anexo) presenta la vibración de estiramiento N-H (ν_{NH}), en este caso de amina secundaria, como una banda en 3330 cm^{-1} , mientras que la deformación (δ_{NH}) se encuentra entre $1550\text{-}1650\text{ cm}^{-1(14)}$.

No obstante que las vibraciones de C=O de ésteres se reportan en el rango $1715\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$, el espectro de infrarrojo obtenido para nifedipina presenta la vibración en 1684.9 cm^{-1} , lo cual es congruente para carbonilos de éster alfa beta insaturados, cuyo efecto desplaza la banda hacia frecuencias menores. Lo mismo se observa en las vibraciones de alargamiento C-O que, en nuestro caso, aparecen en $1225.7\text{ cm}^{-1(16,17)}$.

La absorción del grupo C-NO₂ de baja frecuencia debe aparecer en 850 cm^{-1} ; como en el caso del nitrobeneno¹³; sin embargo, este tipo de deformación, por su baja intensidad, se puede confundir con las deformaciones (δ_{C-H}) fuera del plano de los hidrógenos aromáticos ya que la interacción entre el grupo nitro y los dobles enlaces de los grupos C-H destruyen el patrón de sustitución aromática¹⁵.

Es muy importante mencionar que en éste espectrograma que nos ocupa se destacan las bandas de vibración longitudinal asimétrica y simétrica del grupo nitro (NO₂). La vibración asimétrica ν_{as} aparece en 1529.6 cm^{-1} mientras que la vibración simétrica ν_s aparece en 1348.6 cm^{-1} , lo cual es congruente con lo reportado en la literatura^(13,15).

En el espectro de resonancia magnético protónica obtenido para la nifedipina, el cual se presenta en la figura 6, se observa un grupo de señales entre $7.1\text{-}7.7\text{ ppm}$ característico para los protones aromáticos.

Los valores de las constantes de protección para los protones aromáticos, calculados a partir del benceno (7.3 ppm), son los siguientes:

substituyente	δ orto	δ meta	δ para
NO ₂	-0.97	-0.30	-0.42
CH ₃	+0.10	+0.10	+0.10

Para la sustitución 1,2 en benceno asimétrica se esperan patrones abcd, abxy, etc.¹⁸

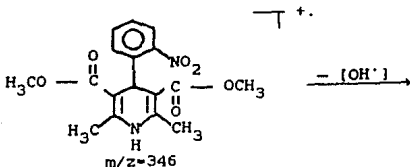
Los protones de metilos vecinos a oxígeno (metoxilos) presentan un corrimiento químico de 3.58 ppm. La señal debida a los dos metilos simétricos presenta un corrimiento químico de 2.32ppm, ambos presentan señales muy intensas y sus valores integrales pueden ser medidos con gran exactitud.

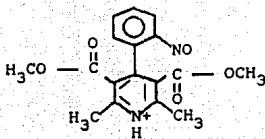
El desplazamiento químico para el protón base C-4 del anillo piridínico, presenta un desplazamiento químico de 6.62ppm, mientras que la señal del protón del N-H aparece en 5.82ppm.¹⁹

El espectro de masas de baja resolución (ver figura 7), presenta un ión molecular M⁺ localizado a m/z=346, el pico base del espectro aparece a m/z=329 que corresponde a la pérdida de 17 UMA.

Es bien conocido ^{21,22}, el efecto "orto" con reagrupamiento propiciado por los grupos nitro aromáticos, los cuales producen la pérdida de elementos de OH, HNO y HNO₂. Por cualquiera de éstas pérdidas, la molécula se estabilizará aromatizando el anillo de dihidropiridina seguida de la degradación de los grupos carbometoxi que impiden la rotación concertada de los anillos.

Como primer paso de la fragmentación tenemos:





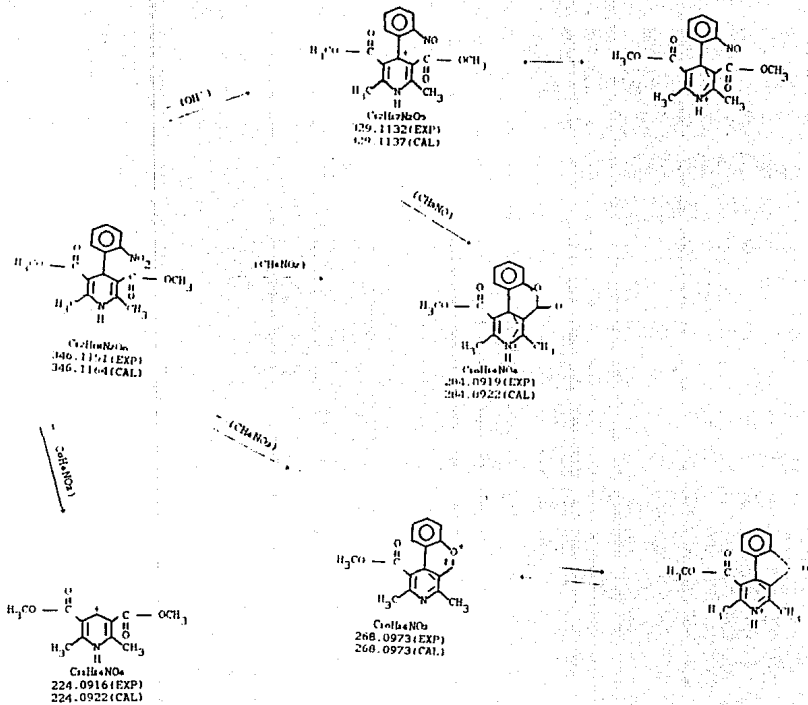
$m/z=329$

La pérdida de OH' fué confirmada con el espectro de alta resolución (figura '8) en el que, además de confirmar la composición elemental ($C_{17}H_{16}N_2O_6$) del ión molecular de nifedipina, se estableció la fórmula $C_{17}H_{17}N_2O_5$ para el ión 329, pico base del espectro.

Otro ión importante en el espectro de masas de nifedipina aparece a $m/z=284$ cuya composición calculada por alta resolución corresponde a la fórmula $C_{16}H_{14}NO_4$. De éste último se puede deducir que éste ión resulta de las pérdidas de elementos de CH_2NO_2 . Esta pérdida puede considerarse concertada a partir del ión molecular o bien a partir del ión M-OH ($m/z=329$). Ver esquema número 1.

Al ión a $m/z=268$ le corresponde la fórmula $C_{16}H_{14}NO_3$ determinada por alta resolución. La pérdida de elementos de CH_2NO_2 nuevamente puede considerarse a partir del ión molecular, lo que implicaría reagrupamiento intramolecular del oxígeno carbonílico hacia el grupo nitro además de un hidrógeno, ó la fragmentación consecutiva a partir del ión M-OH ($m/z=329$) con pérdida de elementos de nitrometano.

ESQUEMA 1.- Patrón de fragmentación de Nifedipina.



El ión a $m/z=224$ resulta de la fractura alílica a las dobles ligaduras del anillo dihidropiridínico, propiciando la pérdida del anillo nitrofenílico. La composición elemental determinada por alta resolución para este ión ($C_{11}H_{14}NO_4$) confirma el mecanismo anterior.

ESPECTROSCOPIA OBTENIDA PARA EL PRODUCTO VERDE.

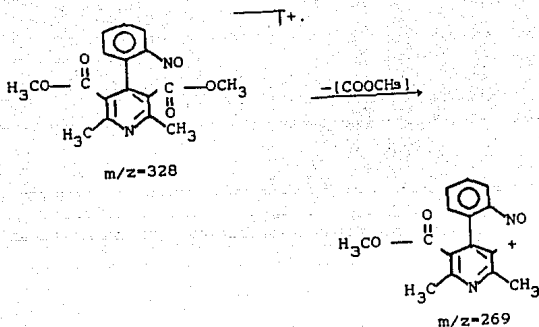
En el espectrograma de infrarrojo del primer producto (verde) de fotodescomposición (figura 9), observamos la desaparición de las bandas pertenecientes a la vibración longitudinal simétrica y asimétrica del grupo nitro y, en cambio, observamos una sola banda en 1559.2 cm^{-1} perteneciente a la vibración de valencia $N=O$ (nitrosocompuestos), de considerable intensidad ^{13,14}.

También se observa la desaparición de la banda de vibración longitudinal del NH así como la de su deformación, sin embargo, las bandas respectivas a los ésteres metílicos se conservan sin cambio alguno, así como las de alargamiento longitudinal de grupos metilos y aromáticos.

En el espectro de resonancia magnético protónica para éste producto de fotodescomposición de nifedipina (figura 10) se observa la desaparición de la señal del protón de base del anillo piridínico así como la desaparición de la señal correspondiente al NH ¹⁹.

Las señales correspondientes a los metilos, sufren un ligero desplazamiento a un campo mas protegido, debido a la aromatización del anillo piridínico y aparecen en un desplazamiento químico de 2.66ppm; mientras que los metoxilos se desplazan a 3.37 ppm. Este efecto protector también se aprecia en los protones aromáticos los que aparecen entre 6.5-7.7 ppm.

En el espectro de masas (figura 11) para éste compuesto, observamos un ión molecular a 18 unidades de masa menos ($m/z=328$) con respecto a la nifedipina. El pico base del espectro aparece a $m/z=269$, que corresponde a la pérdida de 59 uma.



La composición elemental determinada por alta resolución (figura 12) confirma la pérdida del grupo carbometoxi ($C_2H_3O_2$, 59 uma) propuesta.

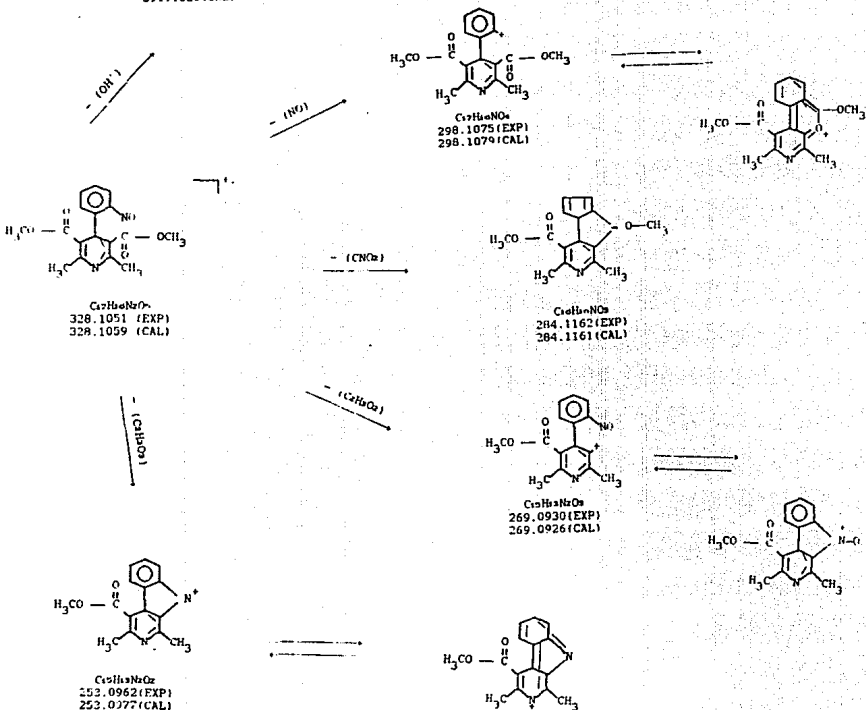
El ión molecular a $m/z=328$ participa en reacciones de descomposición unimolecular con pérdidas de OH^+ , NO , $C_2H_3O_2$ y CNO_2 (ver esquema número 2).

De todos éstos procesos destaca, por su implicación mecanística, el correspondiente a la pérdida de elementos de CNO_2 , proceso conocido para nitrocompuestos aromáticos^{21,22} que, en nuestro caso, significará, igual que en la experiencia de nifedipina anterior, el reagrupamiento intramolecular de un oxígeno.

Entre los procesos competitivos $M-NO$ y $M-C_2H_3O_2$, domina el último, como resultado de la tendencia a la estabilización por eliminación de las barreras que impiden la libre rotación de los anillos piridina y nitrosfenilo. La pérdida de una mayor cantidad de masa ($C_2H_3O_2$) produce el ión mas estable del espectro cuya estructura se presenta en el esquema número 2.

C₁₇H₁₅N₃O₄
 311.1028 (EXP)
 311.1031 (CAL)

ESQUEMA 2.- Patron de fragmentación de producto verde.



ESPECTROSCOPIA OBTENIDA PARA EL PRODUCTO ROJO.

Se identificó un segundo producto de descomposición fotoquímica de nifedipina, producto rojo, del cual su espectroscopía de infrarrojo (figura 13) exhibe una banda de vibración de alargamiento longitudinal O-H en 3441.7 cm^{-1} , las correspondientes bandas de vibración longitudinal simétrica a 2925.7 cm^{-1} y asimétrica en 2890 cm^{-1} correspondientes a metilos; no se observan las bandas correspondientes al grupo nitro, sin embargo, se presenta la banda de desplazamiento hipercrómico de la vibración N=O (nitroso) en 1559.8 cm^{-1} (16.17).

En éste caso, a diferencia del espectrograma para nifedipina, la vibración del grupo carbonilo de éster se encuentra entre los valores reportados en la literatura, en 1728.1 cm^{-1} (16.17), mientras que la vibración C=O de grupo carboxilato aparece en 1595.8 cm^{-1} .

Debido a la poca cantidad recuperada para éste producto de descomposición fotoquímica, no fué posible obtener un buen espectrograma de resonancia magnético protónica. Sin embargo, el espectro de masas obtenido (figura 14) presenta claramente dos iones moleculares a valores $m/z=332$ y 314 , que corresponden a la monodesmetil nifedipina y a su análogo piridínico. Estos productos de hidrólisis fotoquímica, por poseer grupos COOH, son fuertemente retenidos en la columna de sílice y su elución se realizó utilizando metanol. Nuevamente, el impedimento a la libre rotación de los anillos conduce a la reacción fotoquímica de hidrólisis para "aliviar" la barrera estérica del grupo carbometoxi original.

Para confirmar las estructuras propuestas para los productos de fotodescomposición de la nifedipina, y confirmar los patrones de fragmentación reportados en esta tesis, se preparó la 2,6 dimetil 3,5 dicarbometoxi 4-(orto nitrofenil) piridina mediante oxidación de nifedipina original con dicromato de potasio en las condiciones reportadas por Pietta y Cols.⁴

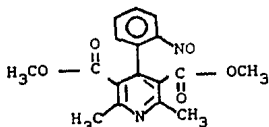
La espectroscopía obtenida para éste producto de oxidación resultó diferente a las espectroscopías discutidas. Los espectros

de infrarrojo, resonancia y de masas se presentan en las figuras números 15, 16 y 17. El espectro de infrarrojo presenta las mismas vibraciones observadas en el de nifedipina, con excepción de las bandas de alargamiento y deformación del grupo N-H. El espectro de resonancia magnético protónica muestra un patrón de sustitución aromática diferente al de la nifedipina original, junto con la desaparición de las señales de los protones N-H y del metino de C4. El espectro de masas obtenido para éste producto, no obstante que no presenta el ión molecular esperado en 344, exhibe iones característicos para M-31, M-45 y M-46 (pico base a $m/z=298$).

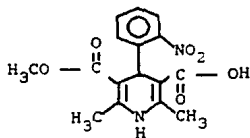
Este producto de oxidación fué reportado⁴ como producto de fotodescomposición de nifedipina cuando se irradió con luz ultravioleta. En nuestra experiencia, no detectamos la formación de éste derivado bajo las condiciones de fotodescomposición descritas.

PROPUESTA DE MECANISMO DE FOTODESCOMPOSICION

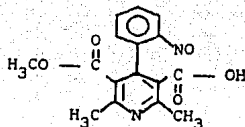
Se han reportado en la literatura numerosos estudios^{24,25,26} acerca de la cinética de descomposición de la nifedipina. En condiciones diluidas, el modelo cinético se describe por un primer orden aparente, mientras que en condiciones concentradas, el modelo parece seguir una reacción de orden cero. Lo anterior sugiere que la descomposición de nifedipina es un proceso unimolecular y que los cambios reportados en éste trabajo de tesis proceden de reagrupamientos intramoleculares que dependerán de: la energía de excitación externa, del disolvente (solvólisis) y posiblemente de la temperatura. Los productos de fotodescomposición reportados en este trabajo de tesis son los siguientes:



(I)
Verde



(II)
Rojo



(III)

Rojo

El primer producto que se forma (I), es el derivado nitroso piridínico de color verde esmeralda. Si la exposición a la luz solar continúa, se comienzan a formar los productos rojos II y III. Para la formación de I es necesario la pérdida de una molécula de agua. La formación de II requiere la eliminación (hidrólisis) de una molécula de metanol, mientras que la formación de III involucrará las dos pérdidas anteriores. Es importante destacar que para la formación de II y III, se requiere de la formación del primer producto, ya que el agua que se desprende de ésta reacción será necesaria para el proceso de hidrólisis del grupo éster. Esta deducción va de acuerdo con las observaciones realizadas en el modelo experimental.

Conformacionalmente hablando, la porción dihidropiridínica de la nifedipina, por poseer un carbón con hibridación sp^3 en la posición 4, no puede ser planar. Por lo tanto, el grupo nitrofenilo podrá asumir una de dos conformaciones posibles: axial o ecuatorial, mientras el resto de la molécula se distribuirá en un solo plano, dadas las hibridaciones sp^2 de los carbonos participantes (excepto los grupos metilo). De las dos conformaciones posibles, aún en la conformación de pseudosilla, deberá existir aquella de mínima energía. Al utilizar el programa "CHEM3D PLUS", el cual calcula las variables tridimensionales asignando los valores de: diámetros atómicos, electronegatividades, longitudes de enlace, ángulos de enlace, órdenes de unión y densidades electrónicas entre otros, fué posible calcular interativamente la distribución espacial de los átomos involucrados en la estructura de la nifedipina, de modo que el contenido de energía interna alcance un mínimo valor. En la siguiente figura se presentan los resultados obtenidos.

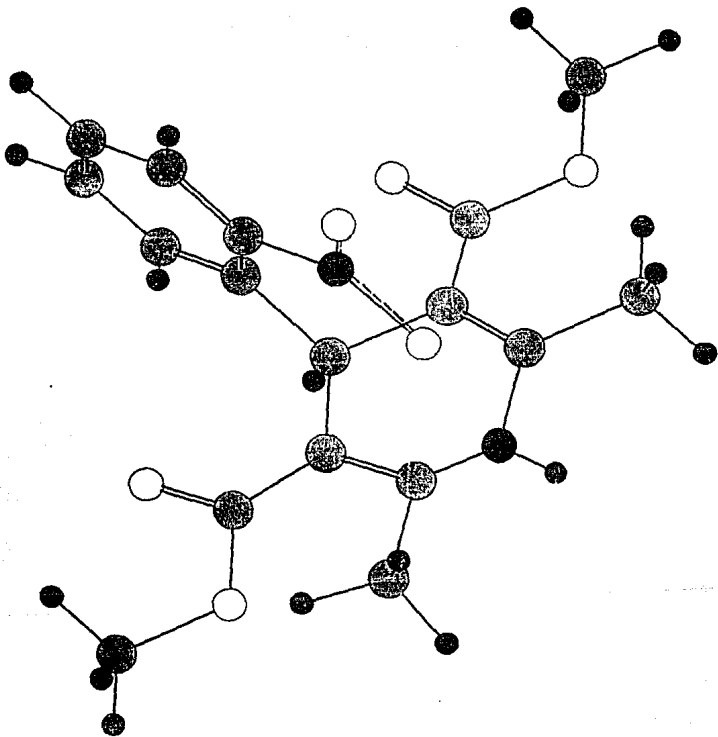


Figura 18.- Conformación de mínima energía para nifedipina.

Como se puede apreciar de la figura anterior, la conformación mas estable, sitúa al grupo nitrofenilo 90° con respecto al plano que forman las dobles ligaduras del anillo de dihidropiridina en conformación de pseudosilla, presentando al anillo nitrofenilico y al grupo N-H del anillo en posición ecuatorial. En ésta conformación, la libre rotación del anillo nitrofenilo se verá impedida estéricamente por los grupos carbometoxi de posición 3 y 5. Inicialmente, en un medio no polar, no procederá la hidrólisis del enlace éster. La energía suministrada al sistema por medio de la luz solar, obligará a asumir la conformación de máxima energía que, estimamos, corresponde a la conformación pseudobote en la que tanto el anillo nitrofenilico como el grupo N-H se orientarán axialmente al sistema. Esta última conformación puede permitir la formación de un complejo π intramolecular entre el grupo nitro y el sistema dihidropiridínico, dando lugar a un estado de transición de máxima energía que obliga al cambio de hibridación de C₄ y del nitrógeno piridínico con la consecuente pérdida de agua.

Una vez que existe agua en el sistema, la energía de activación proporcionada por irradiación, podrá inducir reacciones de hidrólisis de los grupos carbometoxi, tanto en sistemas piridínicos como dihidropiridínicos, a través de conformeros mas estables.

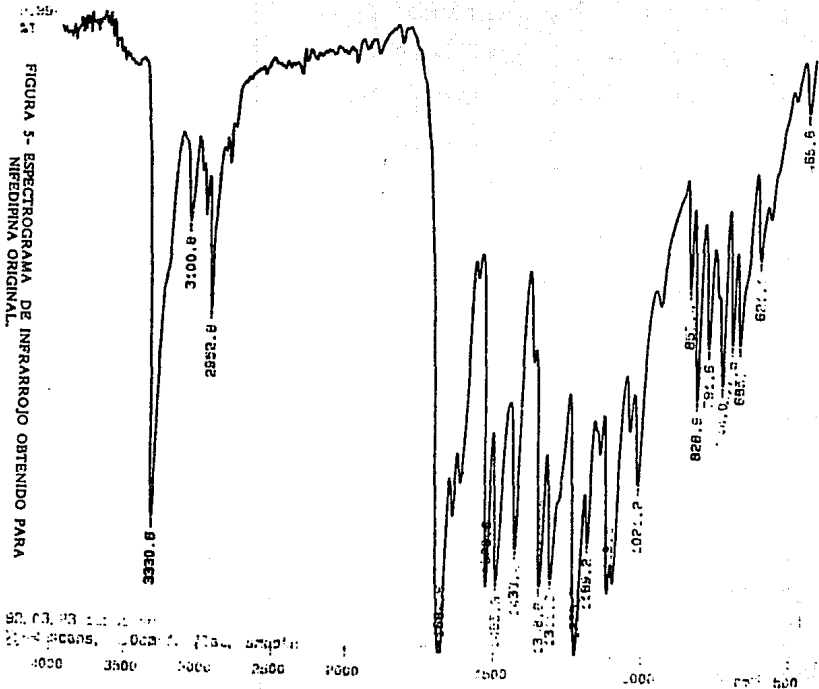
Se debe aclarar que la propuesta mecanística anterior solamente representa una contribución teórico-idealizada apoyada tanto en la observación experimental, la deducción de las estructuras de los productos de fotólisis, el cálculo de la conformación de mínima energía, el conocimiento empírico acerca de las reactividades de los grupos funcionales presentes y el aporte teórico-conformacional. La hipótesis presentada deberá confrontarse contra mayor experimentación y evaluarse en consecuencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) US PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY; USP XXII, pag945-947, (1990).
- 2) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM, Mexico, 37^a Ed. pag 12, 258, 731 (1991).
- 3) P.Jacobsen., O.L. Pedersen.& E.Mikkelsen., Journal of Chromatography, Biomedical Aplications, Amsterdam, 162, pag 81-87 (1979).
- 4) P.Pietta., A.Rava.& P.Biondi., Journal of Chromatography, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 210, pag 516-521 (1981).
- 5) M.Neumann., Nifedipina; Medicamentos de Actualidad, Vol XI No4, pag 152-157 (1975).
- 6) M. Litter; Farmacologia; El Ateneo, México, 6th Ed, pag 811-813 (1980).
- 7) The Merck Index, 11th Ed, Merck & Co., Inc. Rahway, USA clave 6441 (1989).
- 8) Finnigan- Mat., "Direct Exposure Probe".
- 9) R.T.Morrison.& R.N.Boyd., Química Orgánica, Fondo Educativo Interamericano, México, pag 418-427 (1976).
- 10) A.S.Wingrove.& R.L.Caret., Química Orgánica, Harla, México, pag 559-574 (1984).
- 11) H.H.Willard.,L.L.Merritt et all., Métodos Instrumentales de Análisis; grupo editorial Iberoamericana, México, pag 279-311 (1991).
- 12) H.H.Willard.,L.L.Merritt et all., Métodos Instrumentales de Análisis; grupo editorial Iberoamericana, México, pag 104, (1991).
- 13) L.J.Bellamy., The Infrared-Spectra of Complex Molecules., Chapman and Hall, London, pag 333-340 (1975).
- 14) L.J.Bellamy., The Infrared-Spectra of Complex Molecules., Chapman and Hall, London, pag 279-288.
- 15) R.M.Silverstein., G.C.Bassler & T.C.Morril., 4^aEd; John Wiley & Sons, USA, pag 130 (1981).
- 16) R.M.Silverstein., G.C.Bassler & T.C.Morril., 4^aEd; John Wiley & Sons, USA, pag 203-214.

- 17) R.M.Silverstein., G.C.Bassler & T.C.Morrill., 4^aEd; John Wiley & Sons, USA, pag 122-123.
- 18) J.A.Pople., W.G.Schneider.& H.J.Bernstein.,Mc Graw Hill Book Company, USA, pag 258-261 (1959).
- 19) G.S.Sadana & A.B.Ghogare., Journal of Pharmaceutical Science, 80, No 9 pag 895-898 (1991).
- 20) J.F.Jauregui & P.A.Lehmann., Organic Mass Specrometry, 2, pag 58-67 (1974).
- 21) J.F.Jauregui & P.A.Lehmann., "Fragmentaciones y Ciclizaciones Intramoleculares en los Espectros de Masas de 2,4-dinitro-2'-alquil difenil eteres".,VIII Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada; Querétaro (1973).
- 22) F.W.Mclafferty., Interpretation of Mass Spectra; 3rd Ed, University Science Books, California (1980).
- 23) D.H.Williams & J.H.Beynon., Org. Mass. Spectrom., 11, 103-116 (1976).
- 24) Wang, Shen y Cheng.Xin., Chemical Abstracts., 114, 253929a (1991).
- 25) Matsura, Iwao., Imazumi, Masaru. y Sagiyama, Makoto., Chemical Abstracts., 111, 84756p (1990).
- 26) Sadana, G.S. y Ghogare, A.B., Int.J.Pharm., pag 70, 195-199 (1991).

PERKIN ELMER



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

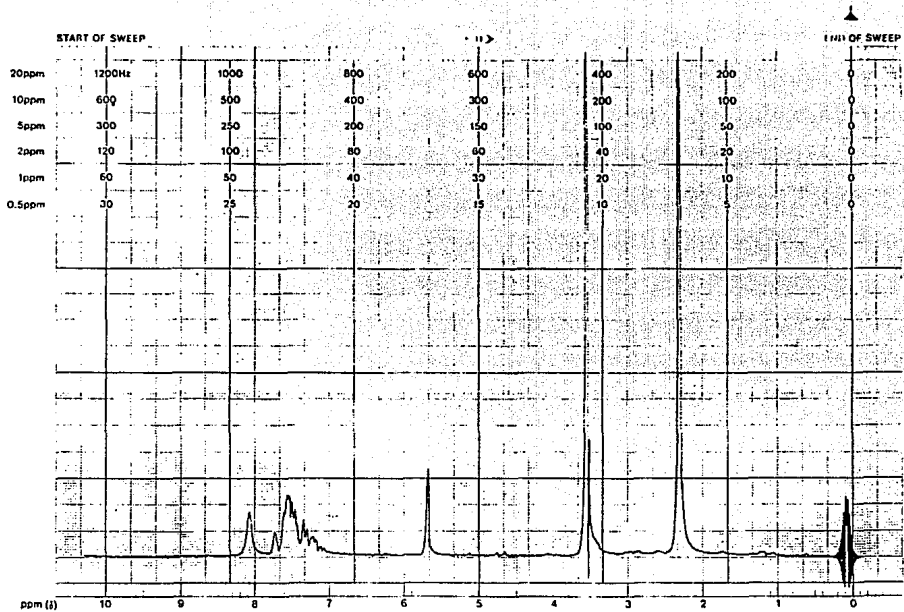
PART NO. 84000075

PART NO. 84000075



varian instrument division

palto alto, california



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. 0 ppm SPECTRUM AMPL. 9500 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: Nifedipina OPERATOR F. Jaramero
 LOCK POWER 0.81 mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 12/15/82
 DECOUPLE POS. ppm DECOUPLING POWER mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. Amb C SOLVENT: CDCl3/DMSO SPECTRUM NO.

FIGURA 6- ESPECTROGRAMA DE RESONANCIA MAGNETICO PROTONICA OBTENIDO PARA NIFEDIPINA ORIGINAL.

MASS SPECTRUM
82/01/92 12:24:00 + 1:36
SAMPLE: TI- , NIFEDIPINA
CONDIC.: DEP, RATE=10, SCAN Y SECUENCIA "LC"
TEMP: 50 DEG. C
#139 TO #158 SUMMED - #129 TO #139 - #168 TO #167

DATA: 51141 #144
CALI: ALE3 #3

BASE M/Z: 329
RIC: 18546700.

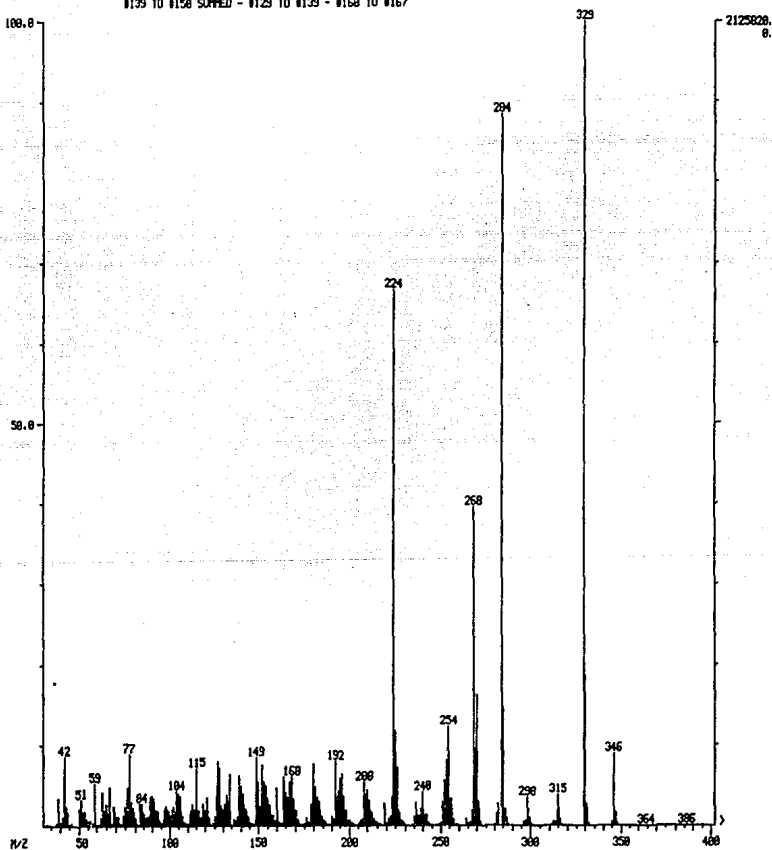


FIGURA 7- ESPECTROGRAMA DE MASAS PARA NIFEDIPINA ORIGINAL

File:NIFEDIPIINHR Ident:45_48 Win 100PPH Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56 Cal:NIFEDIPIINHR
70SE EI+ Magnet BpM:329 BpV:1.4 TIC:3832640 Flags:ACC
File Text:NEFEDIPIIN HREI

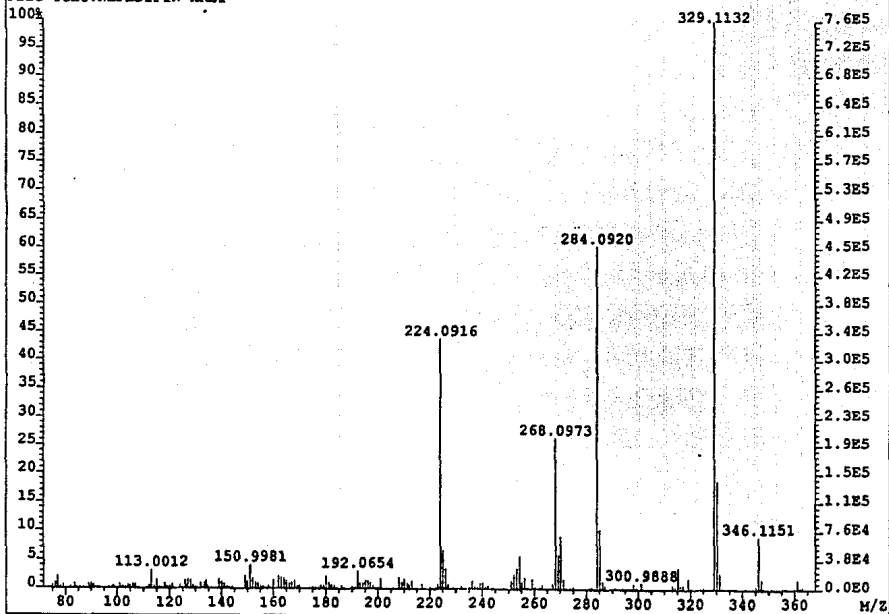


FIGURA 8- ESPECTROGRAMA DE MASAS DE ALTA RESOLUCION PARA NIFEDIPINA ORIGINAL

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:NIFEDIPINHR Ident:45 48 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56
 709E EI+ Magnet BpH:329 BpV:1.4 TIC:3832640 Flags:ACC
 File Text:NIFEDIPIN HREI
 Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	%RA	mDa	PPH	Calc. Mass	DRE	C	13C	H	N	O
70.000	1.0				-0.5	1	0	1	0	0
350.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
347.118237	1.8	1.6	4.6	347.119841	10.0	16	1	18	2	6
346.115117	9.1	1.4	4.0	346.116487	10.0	17		18	2	6
		-3.1	-9.0	346.112016	10.5	16	1	17	2	6
331.118848	2.9	-0.7	-2.1	331.118164	9.5	18		19	1	3
		-2.5	-7.5	331.116373	14.5	20		16	1	3
330.117018	18.9	0.1	0.3	330.117102	10.5	16	1	17	2	5
		4.6	13.8	330.121572	10.0	17		18	2	5
329.113246	100.0	0.5	1.5	329.113747	10.5	17		17	2	5
		-4.0	-12.1	329.109277	11.0	16	1	16	2	5
319.086921	2.0	1.6	5.1	319.088541	10.0	14	1	14	2	6
		-2.5	-7.7	319.084458	14.0	19		13	1	4
315.097339	3.8	0.3	1.0	315.097649	15.0	20	1	14	3	3
		0.8	2.4	315.098097	10.5	16		15	2	5
		-3.7	-11.0	315.093627	11.0	15	1	14	2	5
300.988803	1.1	-0.3	-0.9	300.988546	17.5	16		1	2	5
286.098030	1.4	1.3	4.7	286.099380	14.0	20		14	2	2
		-2.7	-9.3	286.095357	10.0	15		14	2	4
		-3.1	-10.9	286.094910	14.5	19	1	13	2	2
285.095424	10.4	0.2	0.7	285.095638	10.5	15	1	14	1	4
		2.9	10.2	285.098318	15.0	18		12	2	1
		-3.9	-13.6	285.091555	14.5	20		13	2	2
		4.7	16.4	285.100108	10.0	16		15	1	4
284.091996	60.5	0.3	1.0	284.092283	10.5	16		14	1	4
		-1.5	-5.3	284.090493	15.5	18	1	11	2	1
		3.0	10.4	284.094963	15.0	19		12	2	1
		-4.2	-14.7	284.087813	11.0	15	1	13	1	4
		4.4	15.4	284.096366	6.5	11	1	15	2	6
271.102317	1.8	-1.2	-4.4	271.101117	5.5	11	1	16	1	6
		1.5	5.5	271.103797	10.0	14	1	14	2	3
		-2.6	-9.6	271.099714	14.0	19		13	1	1
		3.3	12.1	271.105588	5.0	12		17	1	6
270.099400	9.2	0.6	2.2	270.099995	14.5	19	1	13	1	1
		-1.0	3.9	270.100442	10.0	15		14	2	3
		-1.6	-6.1	270.097762	5.5	12		16	1	6
		-3.4	-12.7	270.095972	10.5	14	1	13	2	3
269.098798	6.0	-0.8	-2.8	269.098043	6.0	12	1	16	6	6
		1.9	7.2	269.100723	10.5	15	1	14	1	3
		-2.2	-8.0	269.096640	14.5	20		13	1	1
		3.7	13.8	269.102514	5.5	13		17	6	6
		4.6	17.1	269.103403	15.0	18	1	12	2	2
268.097344	26.4	0.0	0.1	268.097368	10.5	16		14	1	3
		-1.8	-6.6	268.095578	15.5	18	1	11	2	2
		-2.7	-9.9	268.094688	6.0	13		16	6	6
		2.7	10.1	268.100048	15.0	19		12	2	5
		4.1	15.3	268.101452	6.5	11	1	15	2	5
		-4.4	-16.6	268.092898	11.0	15	1	13	1	3
259.066302	1.7	1.1	4.3	259.067412	10.0	12	1	10	2	4
		-3.0	-11.5	259.063329	14.0	17		9	1	2

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:NIFEDIPINHR Ident:45 48 Min 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56
 70SE EI+ Magnet BpM:329 BpV:1.4 TIC:3832640 Flags:ACC
 File Text:NIFEDIPIN HREI

Heteroatom Max: _20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	%RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	1.0			-0.5	1	0	1	0	0	0
350.000	100.0	5.0		20.0	20	1	20	2	6	6
256.096258	1.9	-0.7	-2.7	256.095578	14.5	17	1	11	2	2
		1.1	4.3	256.097368	9.5	15		14	1	3
		-1.6	-6.1	256.094688	5.0	12		16		6
		-3.4	-13.1	256.092898	10.0	14	1	13	1	3
		3.8	14.8	256.100048	14.0	18		12		2
255.108750	1.2	0.1	0.5	255.108883	10.0	14	1	14	2	2
		1.9	7.5	255.110673	5.0	12		17	1	5
		-2.5	-10.0	255.106203	5.5	11	1	16	1	5
		-4.0	-15.5	255.104800	14.0	19		13	1	
		4.2	16.3	255.112905	14.0	19	1	14		
		4.6	18.0	255.113353	9.5	15		15	2	2
254.104273	5.8	0.8	3.2	254.105080	14.5	19	1	13		2
		1.3	4.9	254.105528	10.0	15		14	2	2
		-1.4	-5.6	254.102848	5.5	12		16	1	5
		-3.2	-12.7	254.101058	10.5	14	1	13	2	2
253.097305	3.7	0.0	-0.2	253.097255	15.0	19	1	12		
		0.4	1.6	253.097703	10.5	15		13	2	2
		-2.3	-9.0	253.095023	6.0	12		15	1	5
		-4.1	-16.1	253.093233	11.0	14	1	12	2	2
		4.4	17.5	253.101726	14.5	20		13		
252.066538	2.6	-0.5	-1.9	252.066068	11.5	15		10	1	3
		2.2	8.8	252.068748	16.0	18		8		
		-2.3	-9.0	252.064278	16.5	17	1	7	2	
		-3.2	-12.5	252.063368	7.0	12		12		6
		3.6	14.3	252.070151	7.5	10	1	11	2	5
		-4.9	-19.6	252.061588	12.0	14	1	9	1	3
250.991508	1.5	2.1	8.2	250.993578	14.0	13	1	2		5
240.096714	1.2	1.3	5.3	240.097984	10.0	14	1	13	1	2
		-1.4	-5.9	240.095304	5.5	11	1	15		5
		-2.8	-11.7	240.093900	14.0	19		12		
		3.1	12.7	240.099774	5.0	12		16		5
236.071160	1.4	0.0	0.0	236.071154	11.5	15		10	1	2
		-2.7	-11.4	236.068474	7.0	12		12		5
		4.1	17.3	236.075237	7.5	10	1	11	2	4
		-4.5	-19.0	236.066683	12.0	14	1	9	1	2
226.088227	3.6	-1.4	-6.3	226.086804	9.5	14		12	1	2
		2.7	11.8	226.090807	5.5	9	1	13	2	4
		-4.1	-18.1	226.084124	5.0	11		14		5
225.093043	6.7	-1.5	-6.6	225.091355	9.5	15		13		2
		2.6	11.5	225.095638	5.5	10	1	14	1	4
224.091601	43.9	0.7	3.0	224.092283	5.5	11		14	1	4
		-1.1	-4.9	224.090493	10.5	13	1	11	2	1
		3.4	15.0	224.094963	10.0	14		12	2	1
		-3.8	-16.9	224.087813	6.0	10	1	13	1	4
		4.8	21.3	224.096366	1.5	6	1	15	2	6
212.995000	1.4	-1.4	-6.4	212.993632	11.5	15		1	2	4
		2.7	12.5	212.997654	15.5	15		1		2
211.087910	1.1	0.6	3.0	211.088541	1.0	5	1	14	2	6

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File: NIFEDIPINHR Ident: 45 48 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56
 70SE EI+ Magnet BpM329 BpV1.4 TIC: 3832640 Flags: ACC

File Test: NIFEDIPIN HRFI
 Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	1.0			-0.5	1	0	1	0	0	0
350.000	100.0	5.0		20.0	20	1	20	2	6	6
211.087910	1.1	-0.8	-3.7	211.087138	9.5	13		11	2	1
		-3.5	-16.4	211.084458	5.0	10		13	1	4
		4.7	22.0	211.092564	5.0	10	1	14		4
210.089134	1.7	0.1	0.4	210.089209	5.0	11		14		4
		-1.7	-8.2	210.087419	10.0	13	1	11	1	1
		2.8	13.1	210.091889	9.5	14		12	1	1
		-3.9	-18.8	210.085186	1.0	6		14		2
		4.2	19.8	210.093292	1.0	6		1	15	1
		-4.4	-20.9	210.084739	5.5	10	1	13		4
209.080015	1.2	-0.4	-2.0	209.079594	10.5	13	1	10	1	1
		1.4	6.5	209.081384	5.5	11		13		4
		-2.7	-12.7	209.077361	1.5	6		13	2	6
		-3.1	-14.8	209.076914	6.0	10	1	12		4
		4.0	19.4	209.084064	10.0	14		11	1	1
208.074031	1.9	-0.5	-2.3	208.073559	6.0	11		12		4
		2.2	10.6	208.076239	10.5	14		10	1	1
		-2.3	-10.9	208.071769	11.0	13	1	9	1	1
		3.6	17.4	208.077642	2.0	6	1	13	1	6
		-4.5	-21.6	208.069536	2.0	6		12	2	6
		-4.9	-23.8	208.069089	6.5	10	1	11		4
200.993794	1.8	-0.2	-0.8	200.993632	10.5	9		1	2	4
		3.9	19.2	200.997654	14.5	14		1		2
197.081934	1.1	-0.5	-2.8	197.081384	4.5	10		13		4
		2.1	10.8	197.084064	9.0	13		11	1	1
		-2.3	-11.9	197.079594	9.5	12	1	10	1	1
		3.5	17.9	197.085467	0.5	5	1	14	1	6
		-4.6	-23.2	197.077361	0.5	5		13	2	6
196.075874	1.4	0.4	1.9	196.076239	9.5	13		10	1	1
		1.8	9.0	196.077642	1.0	5	1	13	1	6
		-2.3	-11.8	196.073559	5.0	10		12		4
		-4.1	-20.9	196.071769	10.0	12	1	9	1	1
		4.4	22.7	196.080322	5.5	8		11	2	3
195.091938	1.5	0.3	1.5	195.092223	9.5	13		11	2	3
		1.7	8.7	195.093627	1.0	5	1	14	2	5
		-2.4	-12.3	195.089543	5.0	10		13	1	3
		-4.2	-21.5	195.087753	10.0	12	1	10	2	
194.083538	1.0	0.9	4.4	194.084398	10.0	13		10	2	
		-1.8	-9.4	194.081718	5.5	10		12	1	3
		2.3	11.7	194.085802	1.5	5	1	13	2	5
		-3.6	-18.6	194.079928	10.5	12	1	9		
		-4.5	-23.2	194.079038	1.0	7		14		6
193.073999	1.0	-0.1	-0.5	193.073893	6.0	10		11	1	3
		-1.9	-9.8	193.072103	11.0	12	1	8	2	
		2.6	13.3	193.076573	10.5	13		9	2	
		-2.8	-14.4	193.071213	1.5	7		13		6
		4.0	20.6	193.077977	2.0	5	1	12	2	5
		-4.6	-23.7	193.069423	6.5	9	1	10	1	3
192.065431	3.1	0.6	3.3	192.066068	6.5	10		10	1	3

Elemental Composition

Date: 1-SEP-1992

File: NIFEDIPINHR Ident: 45 48 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56
 70SE EI+ Magnet BpM1329 SpV: 1.4 TIC: 3832640 Flags: ACC
 File Text: NIFEDIPIN BREF
 Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	1.0			-0.5	1	0	1	0	0	0
350.000	100.0	5.0		20.0	20	1	20	2	6	6
153.065849	1.3	-2.1	-13.9	153.063723	0.0	4	11	1	5	
		-3.9	-25.6	153.061932	5.0	6	1	8	2	2
		4.6	29.9	153.070425	8.5	12	9			
152.057566	1.8	0.6	3.7	152.058130	9.3	11	1	7		
		1.0	6.7	152.058578	5.0	7		8	2	2
		-1.7	-11.0	152.055898	0.5	4		10	1	5
		-3.5	-22.7	152.054107	5.5	6	1	7	2	2
150.998069	4.2	0.6	3.9	150.998663	7.0	6	1	2	2	4
		1.0	6.9	150.999111	2.5	2		3	2	6
		-3.4	-22.7	150.994641	3.0	1	1	2	2	6
150.055461	1.4	0.0	0.3	150.055504	5.5	8		8	1	2
		-2.6	-17.6	150.052824	1.0	5		10		5
		4.1	27.5	150.059587	1.5	3	1	9	2	4
		-4.4	-29.5	150.051033	6.0	7	1	7	1	2
149.557749	1.1									
149.048420	2.3	-0.7	-5.0	149.047679	6.0	8		7	1	2
		3.3	22.4	149.051762	2.0	3	1	8	2	4
		-3.4	-23.0	149.044999	1.5	5		9		5
140.052688	1.2	-1.3	-9.0	140.051427	0.0	2	1	9	1	5
		1.4	10.1	140.054107	4.5	5	1	7	2	2
		-2.7	-19.0	140.050024	8.5	10		6	1	5
139.054273	1.7	3.2	22.9	140.055898	-0.5	3		10		
		0.5	3.6	139.054775	8.5	11		7		
		1.9	13.7	139.056178	0.0	3				
		-3.5	-25.3	139.050753	4.5	6		7	2	2
		-4.0	-28.5	139.050305	9.0	10	1	6		
		4.6	33.0	139.058858	4.5	6	1	8	1	2
134.060481	1.4	0.1	0.8	134.060589	5.5	8		8	1	1
		-2.6	-19.2	134.057909	1.0	5		10		4
		4.2	31.3	134.064672	1.5	3	1	9	2	3
		-4.4	-32.5	134.056119	6.0	7	1	7	1	1
133.544082	1.1									
128.062512	1.5	0.1	0.7	128.062600	7.0	10		8		
		-3.9	-30.7	128.058578	3.0	5		8	2	2
		4.2	32.6	128.066683	3.0	5	1	9	1	2
		-4.4	-34.2	128.058130	7.5	9	1	7		
127.055154	1.6	-0.4	-3.0	127.054775	7.5	10		7		
		3.7	29.2	127.058858	3.5	5	1	8	1	2
		-4.4	-34.6	127.050753	3.5	5		7	2	2
		-4.8	-38.2	127.050305	8.0	9		6		
126.014046	1.4	0.6	4.8	126.014648	5.0	4		3	1	3
		-2.1	-16.5	126.011968	0.5	1	1	5		6
		2.4	19.0	126.016438	0.0	2		6		6
		3.3	26.0	126.017328	9.5	7	1	1	2	
		-3.5	-27.6	126.010565	9.0	9		2		1
115.054559	1.5	0.2	1.9	115.054775	6.5	9		7		
		-3.8	-33.1	115.050753	2.5	4		7	2	2
		-4.3	-37.0	115.050305	7.0	8	1	6		

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:NIFEDIPINRR Ident:45 48 Win 100PPH Acq: 1-SEP-1992 13:43:18 +4:56

70SE EI+ Magnet BpM:329 BpV:1.4 TIC:3832640 Flags:ACC

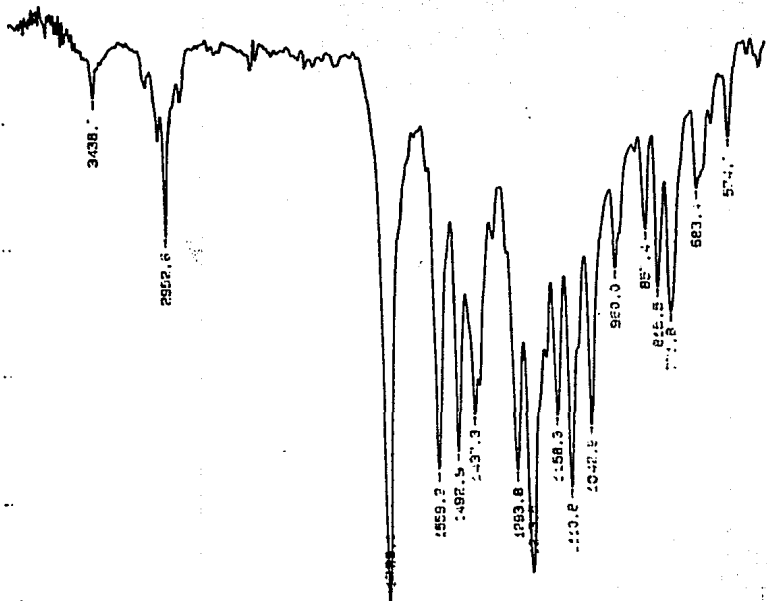
File Text:NEFEDIPIN HREI

Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd Limits:

Mass	AREA	mDa	PFM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	1.0				-0.5	1	0	1	0	0
350.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
115.054559	1.5	4.3	37.4	115.058858	2.5	4	1	8	1	2
113.001247	3.2	1.5	13.2	113.002740	8.5	8		1	1	1
		-2.5	-22.4	112.998717	4.5	3		1	2	3
77.036755	2.1	-1.7	-21.5	77.035102	0.5	1		5	2	2
		-2.1	-27.3	77.034655	5.0	5	1	4		
		2.4	30.8	77.039125	4.5	6		5		
76.028857	1.1	-1.6	-20.8	76.027277	1.0	1		1	4	2
		-2.0	-26.7	76.026830	5.5	5	1	3		
		2.4	32.1	76.031300	5.0	6		4		

PERKIN ELMER

FIGURA 9 - ESPECTROGRAMA DE INFRAROJO PARA EL PRIMER PRODUCTO DE FOTODECOMPOSICION (verde)



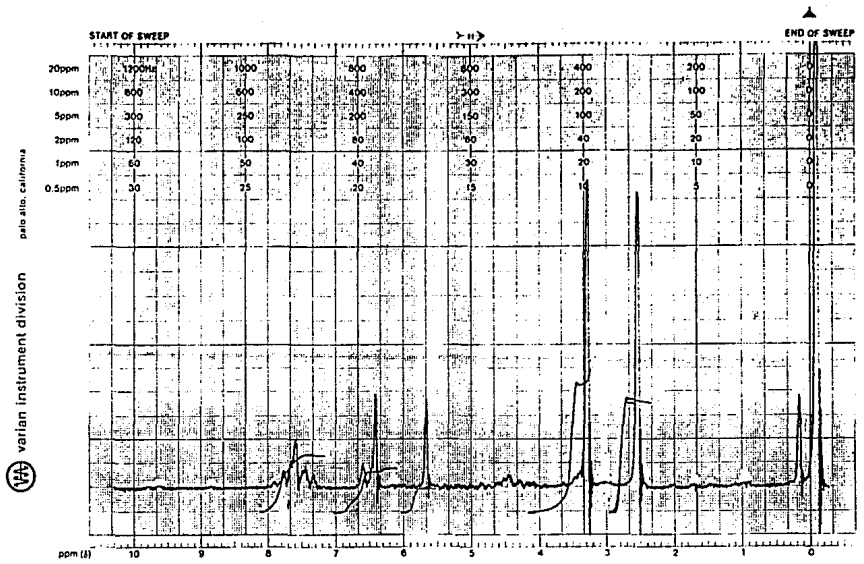
50.03.21 11:31 AM
p:66 p:cons. 1.0cm. flat. smgin
4000 3500 3000 2500 2000 1500 1000 500

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 13400-03



varian instrument division
 Palo Alto, California

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ SAMPLE: _____ OPERATOR _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____ DATE _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: _____ SPECTRUM NO. _____

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

FIGURA 10- ESPECTROGRAMA DE RESONANCIA MAGNETICO PROTONICA DEL PRIMER PRODUCTO DE FOTODESCOMPOSICION (VERDE);

MASS SPECTRUM
83/16/92 13148:00 + 0:24
SAMPLE: TESIS ILIANA, NIFEDIPINA, FRACCION 1
COND.: PROBE (DEP). SCAN Y SECUENCIA "LC"
TEMP: 60 DEG. C

DATA: S1316 035
CALI: CALTAB 03

BASE M/Z: 269
PIC: 4603900.

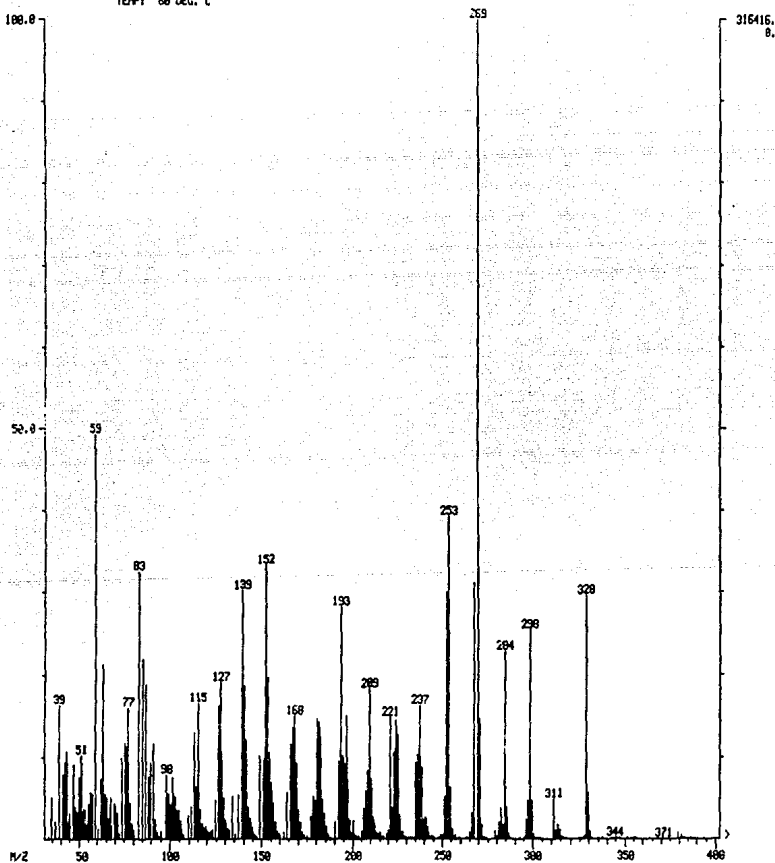


FIGURA 11- ESPECTROGRAMA DE MASAS PARA PRODUCTO VERDE

File:GPHR Ident:4 6 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
70SE EI+ Magnet BpM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
File Text:GREEN PRODUCT HREI

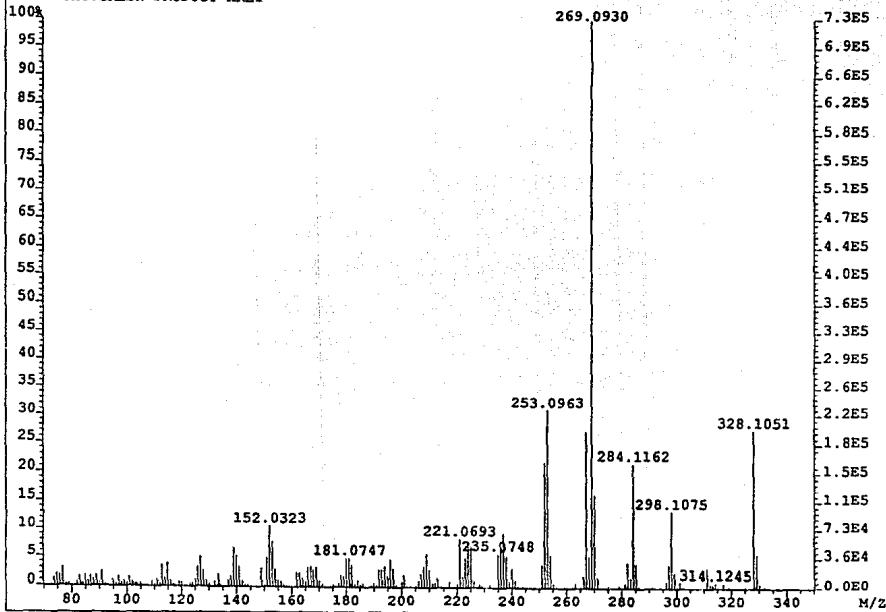


FIGURA 12- ESPECTROGRAMA DE MASAS DE ALTA RESOLUCION PARA EL PRIMER PRODUCTO DE FOTODESCOMPOSICION (VERDE).

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPHR Ident:4.6 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
 .70SE EI+ Magnet BpM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
 File Text:GREEN PRODUCT HREI
 Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	%RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	2.0				-0.5	1	0	1	0	0
331.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
329.108919	5.7	0.4	1.1	329.109277	11.0	16	1	16	2	5
		4.8	14.7	329.113274	10.5	17		17	2	5
328.105112	27.5	0.8	2.5	328.105922	11.0	17		16	2	5
		-3.7	-11.2	328.101452	11.5	16	1	15	2	5
311.102784	3.5	0.4	1.3	311.103182	11.5	17		15	2	4
		-4.1	-13.1	311.098712	12.0	16	1	14	2	4
299.111135	2.7	0.2	0.5	299.111288	10.5	16	1	16	1	4
		2.8	9.5	299.113968	15.0	19	1	14	2	1
		4.6	15.5	299.115758	10.0	17		17	1	4
298.107519	13.5	0.4	1.4	298.107933	10.5	17		16	1	4
		-1.4	-4.6	298.106143	15.5	19	1	13	2	1
		3.1	10.4	298.110613	15.0	20		14	2	1
		-4.1	-13.6	298.103463	11.0	16	1	15	1	4
		4.5	15.1	298.112016	6.5	12	1	17	2	6
297.087417	4.0	0.1	0.4	297.087532	11.5	16		13	2	4
		-0.3	-1.1	297.087085	16.0	20	1	12	2	2
		-4.4	-14.7	297.083062	12.0	15	1	12	2	4
285.118888	4.1	0.6	2.0	285.119447	10.0	15	1	16	2	3
		-2.1	-7.4	285.116767	5.5	12	1	18	1	6
		2.3	8.2	285.121238	5.0	13		19	1	6
		-3.5	-12.4	285.115364	14.0	20		15	1	1
		4.6	16.1	285.123470	14.0	20	1	16	1	1
284.116199	21.8	-0.1	-0.4	284.116093	10.0	16		16	2	3
		-0.6	-1.9	284.115645	14.5	20	1	15	1	1
		-2.8	-9.8	284.113413	5.5	13		18	1	6
		-4.6	-16.1	284.111622	10.5	15	1	15	2	3
282.098587	4.3	-0.8	-2.9	282.097762	6.5	13		16	1	6
		1.4	5.0	282.099995	15.5	20	1	13	2	1
		1.9	6.6	282.100442	11.0	16		14	2	3
		-2.6	-9.3	282.095972	11.5	15	1	13	2	3
270.096163	16.4	-0.2	-0.7	270.095972	10.5	14	1	13	2	3
		1.6	5.9	270.097762	5.5	12		16	1	6
		-2.9	-10.6	270.093292	6.0	11	1	15	1	6
		3.8	14.2	270.099995	14.5	19	1	13	1	1
		-4.3	-15.8	270.091889	14.5	19		12	1	1
		4.3	15.8	270.100442	10.0	15		14	2	3
269.092993	100.0	-0.4	-1.4	269.092617	10.5	15		13	2	3
		-0.8	-3.1	269.092170	15.0	19	1	12	1	1
		-3.1	-11.4	269.089937	6.0	12		15	1	6
		3.6	13.6	269.096640	14.5	20		13	1	1
		-4.8	-18.0	269.088147	11.0	14	1	12	2	3
268.103513	5.4	2.0	7.3	268.105474	10.5	16	1	15	2	3
		-2.1	-7.7	268.101452	6.5	11	1	15	2	5
		2.4	9.0	268.105922	6.0	12		16	2	3
		-3.5	-12.5	268.100048	15.0	19		12	2	3
		4.6	17.3	268.108184	15.0	19	1	13	1	1
267.100265	27.2	0.1	0.2	267.100329	15.5	19	1	12	1	1
		1.9	6.9	267.102120	10.5	17		15		3

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPHR Ident:4.6 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
 TOSE EI+ Magnet BEM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
 File Text:GREEN PRODUCT HREI
 Heteroatom Max: 20 Ions: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	2.0			-0.5	1	0	1	0	0	0
331.000	100.0	5.0		20.0	20	1	20	2	2	6
267.100265	27.2	-2.2	-8.1	267.098097	6.5	12		15	2	5
		-2.6	-9.8	267.097649	11.0	16	1	14	1	3
		4.5	17.0	267.104800	15.0	20		13		
266.081551	2.1	0.2	0.6	266.081719	11.5	16		12	1	3
		-1.6	-6.1	266.079928	16.5	18	1	9	2	6
		-2.5	-9.4	266.079038	7.0	13		14		
		2.8	10.7	266.084398	16.0	19		10	2	
		4.3	16.0	266.085802	7.5	11	1	13	2	5
		-4.3	-16.2	266.077248	12.0	15	1	11	1	3
254.101016	5.5	0.0	0.2	254.101058	10.5	14	1	13	2	2
		1.8	7.2	254.102848	5.5	12		16	1	5
		-2.6	-10.4	254.098378	6.0	11	1	15		
		-4.0	-15.9	254.096974	14.5	19		12	1	
		4.1	16.0	254.105060	14.5	19	1	13		
		4.5	17.8	254.105528	10.0	15		14	2	2
253.096252	31.0	1.0	4.0	253.097255	15.0	19	1	12		
		-1.2	-4.9	253.095023	6.0	12		15	1	5
		1.5	5.7	253.097703	10.5	15		13	2	2
		-3.0	-11.9	253.093233	11.0	14	1	12	2	2
252.081312	21.9	0.0	0.0	252.081324	15.5	19		10	1	5
		1.4	5.6	252.082728	7.0	11	1	13		
		-2.7	-10.6	252.078544	11.0	16		12	2	3
		4.1	16.2	252.085408	11.5	14	1	11	2	2
		-4.5	-17.7	252.076854	16.0	18	1	9	1	
251.080623	3.9	1.0	3.9	251.081605	16.0	19	1	10		
		-1.3	-5.0	251.079373	7.0	12		13	1	5
		1.4	5.7	251.082053	11.5	15		11	2	2
		-3.0	-12.1	251.077583	12.0	14	1	10	2	2
240.104541	3.2	2.0	8.3	240.106537	5.5	10	1	15	2	4
		-2.1	-8.7	240.102454	9.5	15		14	1	2
		-4.8	-19.9	240.099774	5.0	12		16		5
238.074343	5.2	-0.1	-0.5	238.074228	11.0	14		10	2	2
		-0.6	-2.4	238.073780	15.5	18	1	9		
		-2.8	-11.7	238.071548	6.5	11		12	1	5
		3.9	16.4	238.078250	15.0	19		10		
		-4.6	-19.3	238.069757	11.5	13	1	9	2	2
237.068042	9.4	-1.6	-6.9	237.066403	11.5	14		9	2	2
		-2.1	-8.8	237.065955	16.0	18	1	8		
		2.4	10.1	237.070425	15.5	19		9		
		3.8	16.0	237.071829	7.0	11	1	12		5
		-4.3	-18.2	237.063723	7.0	11		11	1	5
236.072054	7.0	-0.9	-3.8	236.071154	11.5	15		10	1	2
		3.2	13.5	236.075237	7.5	10	1	11	2	4
		-3.6	-15.2	236.068474	7.0	12		12		5
235.074779	5.6	-1.1	4.9	235.075905	11.5	16		11	2	4
		-2.9	-12.3	235.071882	7.5	11		11		
		-3.3	-14.2	235.071435	12.0	15	1	10		2
225.099797	6.9	0.3	1.4	225.100108	5.0	11		15	1	4

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPHR Ident:4 6 Win 100PPM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
 70SE EI+ Magnet BpM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
 File Text:GREEN PRODUCT BREV

Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	%RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	2.0				-0.5	1	0	1	0	0
331.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
225.099797	6.9	-1.5	-6.6	225.098318	10.0	13	1	12	2	1
		3.0	13.3	225.102788	9.5	14		13	2	1
		-4.2	-18.5	225.095638	9.5	10	1	14	1	4
		4.4	19.5	225.104191	1.0	6	1	16	2	6
224.068511	7.0	0.0	-0.2	224.068474	6.0	11		12		5
		-1.8	-8.2	224.066683	11.0	13	1	9	1	2
		2.6	11.8	224.071154	10.5	14		10	1	2
		-4.5	-20.1	224.064003	6.5	10	1	11		5
223.068986	4.9	-1.6	-7.1	223.067412	7.0	9	1	10	2	4
		2.4	11.0	223.071435	11.0	14	1	10		2
		2.9	13.0	223.071882	6.5	10		11	2	4
221.069279	8.3	-0.5	-2.1	221.068808	7.0	11		11	1	4
		2.2	10.0	221.071488	11.5	14		9	2	1
		-2.3	-10.2	221.067018	12.0	13	1	8	2	1
		3.6	16.3	221.072891	3.0	6	1	12	2	6
		-4.9	-22.4	221.064338	7.5	10	1	10	1	4
210.094220	2.9	-0.9	-4.4	210.093292	1.0	6	1	15	1	6
		1.8	8.3	210.095972	5.5	9	1	13	2	3
		-2.3	-11.1	210.091809	9.5	14		12	1	1
		3.5	16.9	210.097762	0.5	7		16	1	6
209.122529	2.4	-0.7	-3.2	209.121853	0.5	7	1	18	1	5
		2.0	9.6	209.124533	5.0	10	1	16	2	2
		-2.1	-9.9	209.120450	9.0	15		15	1	
		3.8	18.1	209.126323	0.0	8		19	1	5
		-4.8	-22.8	209.117770	4.5	12		17		3
209.088478	5.6	-0.3	-1.6	209.088147	6.0	9	1	12	2	3
		1.5	7.0	209.089937	1.0	7		15	1	6
		-3.0	-14.4	209.085467	1.5	6	1	14	1	6
		3.7	17.7	209.092170	10.0	14	1	12	1	1
		4.1	19.8	209.092617	5.5	10		13	2	3
		-4.4	-21.1	209.084064	10.0	14		11	1	1
208.087283	3.5	1.5	7.4	208.088815	10.0	15		12	1	1
		-2.5	-12.0	208.084792	6.0	10		12	2	3
		2.9	14.1	208.090218	1.5	7	1	15		6
		-2.9	-14.1	208.084345	10.5	14	1	11	1	1
207.100794	2.3	-0.5	-2.2	207.100329	10.5	14	1	12	1	3
		1.3	6.4	207.102120	5.5	12		15	2	5
		-2.7	-13.0	207.098097	1.5	7		15		3
		-3.1	-15.2	207.097649	6.0	11	1	14		
		4.0	19.3	207.104800	10.0	15		13	1	3
200.961745	2.0									
196.997620	3.1	1.1	5.6	196.990717	11.5	10		1	2	3
		-1.6	-8.0	196.996037	7.0	7		3	1	6
		0.6	2.9	196.000788	7.0	8		4		6
196.000225	4.6	-1.2	-6.3	195.998998	12.0	10	1	1	1	3
		3.2	16.5	196.003468	11.5	11		2	1	3
		-3.9	-19.9	195.996318	7.5	7	1	3		6
193.995893	3.4	0.0	0.2	193.995924	12.5	11	1	1		3

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPHR Ident:4.6 Win 100PFM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
 70SE EI+ Magnet BPM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
 File Text:GREEN PRODUCT HREI
 Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	2.0			-0.5	1	0	1	0	0	0
331.000	100.0	5.0		20.0	20	1	20	2	2	6
193.995893	3.4	0.5	2.5	193.996371	8.0	7		2	2	5
		-4.0	-20.6	193.991901	8.5	6	1	1	2	5
		4.5	23.2	194.000394	12.0	12		2		3
192.901597	2.9									
191.981460	2.8									
182.075114	3.7	-0.5	-3.0	182.074568	0.5	5	1	13		6
		-1.9	-10.7	182.073165	9.0	13		10		1
		2.1	11.7	182.077248	5.0	8	1	11	1	3
		3.9	21.6	182.079038	0.0	6		14		6
		4.8	26.4	182.079928	9.5	11	1	9	2	3
181.074744	4.7	-0.9	-4.7	181.073893	5.0	9		11	1	3
		1.8	10.1	181.076573	9.5	12		9	2	2
		-2.6	-14.6	181.072103	10.0	11		12	2	5
		3.2	17.8	181.077977	1.0	4	1	12	2	6
		-3.5	-19.5	181.071213	0.5	6		13		5
180.086839	4.7	0.4	2.0	180.087198	0.5	6		14	1	5
		-1.4	-7.9	180.085408	5.5	8	1	11	2	2
		2.6	14.4	180.089430	9.5	13	1	11		
		3.0	16.9	180.089878	5.0	9		12	2	2
		-4.1	-22.8	180.082728	1.0	5	1	13	1	5
169.062500	3.2	-1.2	-7.0	169.061317	4.5	7		9	2	3
		-1.6	-9.6	169.060870	9.0	11	1	8		1
		2.8	16.8	169.065340	8.5	12		9		1
		-3.9	-22.8	169.058637	0.0	4		11	1	6
		4.2	25.1	169.066743	0.0	4	1	12	2	6
168.074462	2.4	0.2	0.9	168.074622	0.0	4		12	2	5
		-0.3	-1.7	168.074174	4.5	8	1	11		3
		2.4	14.2	168.076854	9.0	11	1	9	1	
		4.2	24.9	168.078644	4.0	9		12		3
		-4.3	-25.6	168.070151	0.5	3	1	11	2	5
168.039421	2.8	1.0	6.2	168.040469	10.0	10	1	5	1	1
		-1.2	-7.1	168.038236	1.0	3		8	2	6
		-1.6	-9.7	168.037789	5.5	7	1	7		4
		2.8	16.9	168.042259	5.0	8		8		4
167.057867	3.4	0.4	2.3	167.058243	5.0	8		9	1	3
		-1.4	-8.5	167.056453	10.0	10	1	6	2	2
		-2.3	-13.8	167.055563	0.5	5		11		6
		3.1	18.3	167.060923	9.5	11		7	2	
		-4.1	-24.5	167.053773	5.5	7	1	8	1	3
		4.5	26.7	167.062326	1.0	3	1	10	2	5
166.043035	3.2	0.2	1.4	166.043268	1.5	4	1	9		6
		-1.2	-7.0	166.041865	10.0	12		6		1
		2.9	17.5	166.045948	6.0	7	1	7	1	3
		4.7	28.3	166.047738	1.0	5		10		6
162.950218	2.2									
161.935948	2.4									
154.019150	2.9	-1.0	-6.7	154.018116	1.5	1	1	5	2	6
		-2.4	-15.8	154.016713	10.0	9		2	2	1

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPHR Ident:4 6 Win 100PPH Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPHR
 70SE EI+ Magnet BPM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC
 File Text:GREEN PRODUCT HREI

Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd
 Limits:

Mass	WRA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
70.000	2.0				-0.5	1	0	1	0	0
331.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
154.019150	2.9	3.0	19.4	154.022139	5.5	6	1	5		4
			3.4	22.3	154.022586	1.0				6
153.028654	7.7	0.9	6.0	153.029570	10.0	10	1	4	2	1
		-1.3	-8.6	153.027337	1.0	3		7	1	6
		1.4	8.9	153.030017	5.5	6		5	2	3
		-3.1	-20.3	153.025547	6.0	5	1	4	2	3
152.032336	10.5	-0.2	-1.6	152.032088	1.0	4		8		6
		0.6	4.2	152.032978	10.5	9	1	3	2	
		-2.0	-13.4	152.030298	6.0	6	1	5	1	3
		2.4	16.0	152.034768	5.5	7		6	1	3
		-4.7	-31.0	152.027618	1.5	3	1	7		6
151.042855	2.2	-0.7	-4.3	151.042199	10.0	11		5	1	
		0.7	4.9	151.043602	1.5	3	1	8	1	5
		-3.3	-22.1	151.039519	5.5	8		7		3
		3.4	22.7	151.046282	6.0	6	1	6	2	2
150.987201	4.8	3.4	22.2	150.990558	7.0	6		1	1	4
149.028743	3.1	-0.8	-5.3	149.027952	2.5	3	1	6	1	5
		1.9	12.7	149.030632	7.0	6	1	4	2	2
		-2.2	-14.7	149.026549	11.0	11		3	1	
		3.7	24.7	149.032422	2.0	4		7	1	5
		-4.9	-32.7	149.023869	6.5	8		5		3
141.064454	3.4	1.5	10.6	141.065955	8.0	10	1	8		
		1.9	13.8	141.066403	3.5	6		9	2	2
		-2.5	-17.9	141.061932	4.0	5	1	8	2	2
140.046772	5.2	0.6	4.1	140.047344	4.0	7		8		3
		-1.2	-8.7	140.045554	9.0	9	1	5	1	
		3.3	23.2	140.050024	8.5	10		6	1	
		-3.5	-24.6	140.043322	0.0	2		8	2	5
		-3.9	-27.8	140.042874	4.5	6	1	7		3
		4.7	33.2	140.051427	0.0	2	1	9	1	5
139.049185	6.5	-1.1	-8.0	139.048073	0.0	3		9	1	5
		1.1	8.1	139.050305	9.0	10	1	6		
		1.6	11.3	139.050753	4.5	6		7	2	2
		-2.9	-20.9	139.046282	5.0	5	1	6	2	2
133.541736	2.0									
128.061759	2.8	0.8	6.6	128.062600	7.0	10		8		
		-3.2	-24.8	128.058578	3.0	5		8	2	2
		-3.6	-28.3	128.058130	7.5	9	1	7		
		4.9	38.5	128.066683	3.0	5	1	9	1	2
127.056023	5.0	-1.2	-9.8	127.054775	7.5	10		7		
		2.8	22.3	127.058858	3.5	5	1	8	1	2
126.048351	3.3	0.0	0.0	126.048353	-0.5	2	1	9		5
		-1.4	-11.1	126.046950	8.0	10		6		
		2.7	21.3	126.051033	4.0	5	1	7	1	2
115.054790	3.8	0.0	-0.1	115.054775	6.5	9		7		
		-4.0	-35.1	115.050753	2.5	4		7	2	2
		4.1	35.4	115.058858	2.5	4	1	8	1	2
		-4.5	-39.0	115.050305	7.0	8	1	6		

Elemental Composition

Date : 1-SEP-1992

File:GPBR Ident:4 6 Win 100PFM Acq: 1-SEP-1992 13:04:46 +0:34 Cal:GPBR

70SE EI+ Magnet BPM:269 BpV:1.3 TIC:5068014 Flags:ACC

File Text:GREEN PRODUCT HREI

Heteroatom Max: 20 Ion: Both Even and Odd

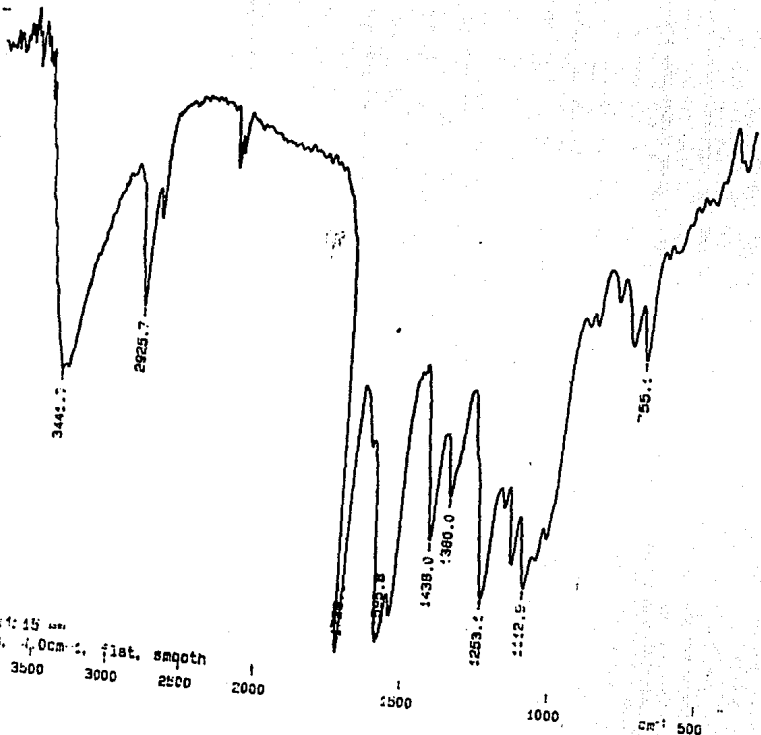
Limits:

70.000	2.0				-0.5	1	0	1	0	0
331.000	100.0	5.0			20.0	20	1	20	2	6
Mass	%RA	mDa	PPM	Calc. Mass	DBE	C	13C	H	N	O
113.039546	2.0	-0.4	-3.7	113.039125	7.5	9		5		
		3.7	32.4	113.043208	3.5	4	1	6	1	2
		-4.4	-39.3	113.035102	3.5	4		5	2	2
		-4.9	-43.3	113.034655	8.0	8	1	4		
113.001841	3.5	0.9	7.9	113.002740	8.5	8		1		1
		-3.1	-27.7	112.998717	4.5	3		1	2	3
		5.0	44.1	113.006823	4.5	3	1	2	1	3
91.048607	2.5	1.7	18.7	91.050305	5.0	6	1	6		
		2.1	23.6	91.050753	0.5	2		7	2	2
		-2.3	-25.5	91.046282	1.0	1	1	6	2	2
76.931208	3.1									
74.899362	2.2									

PERKIN ELMER

3.13-

LA FIGURA 13- ESPECTROGRAMA DE INFRARROJO DEL SEGUNDO PRODUCTO DE FOTODESCOMPOSICION (ROJO).



5.03, 27 14:15
 8.00 scans, 4.0cm, flat, smqoth
 :000 3500 3000 2500 2000 1500 1000 500

CM: 500

MASS SPECTRUM
83/16/92 12:31:08 + 0:31
SAMPLE: TESIS ILIAMA, NIFEDIPINA FRACCION 10
COND.: PROBE (DEP), SCAN Y SECUENCIA "LC"
TEMP: 60 DEG. C

DATA: S1314 045
CALI: CALTAB #3

BASE M/Z: 43
RIC: 1801478.

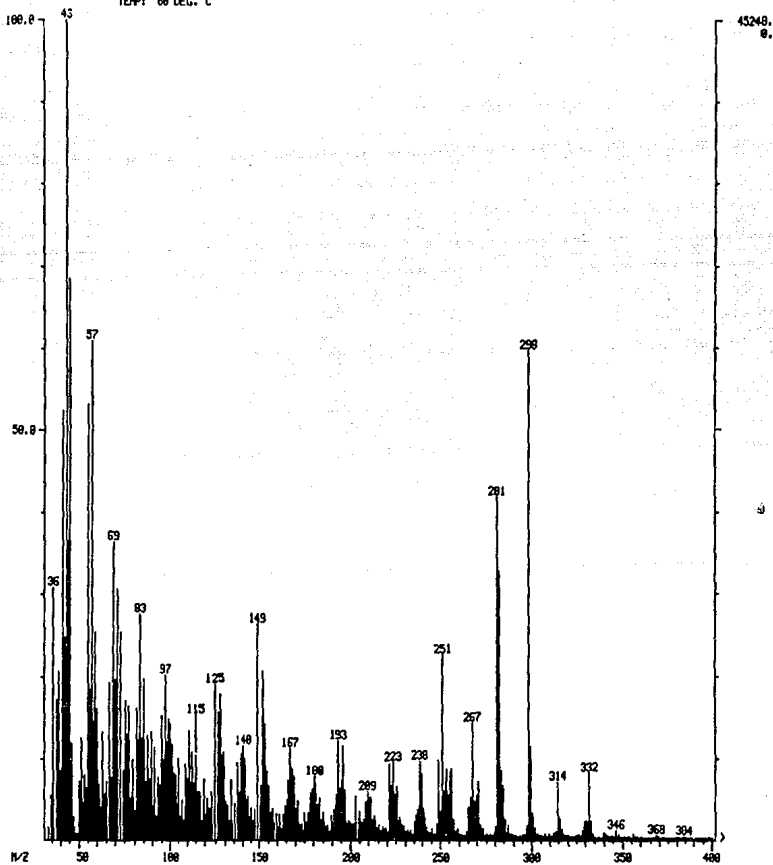
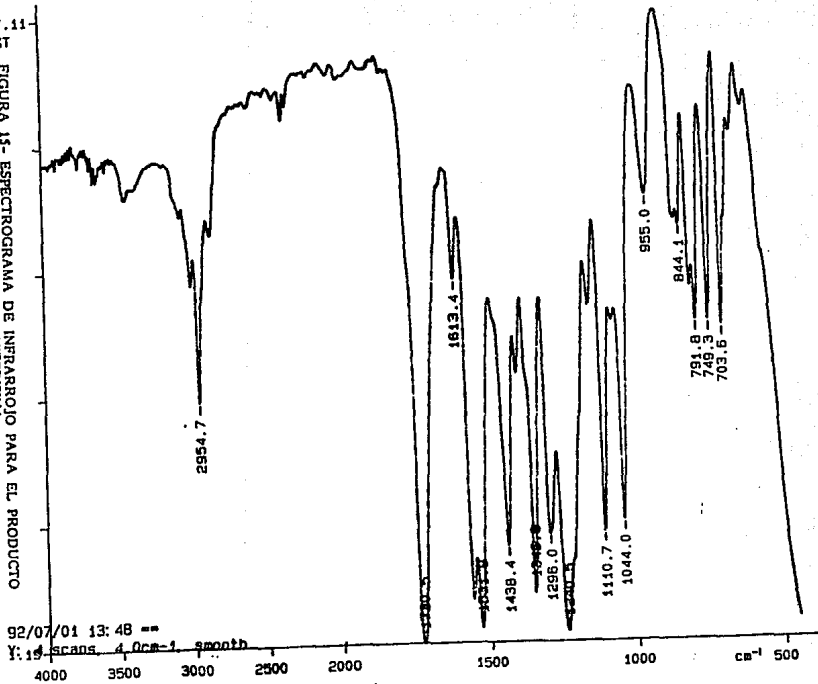


FIGURA 14- ESPECTROGRAMA DE MASAS PARA EL PRODUCTO ROJO

PERKIN ELMER

37.11
%T

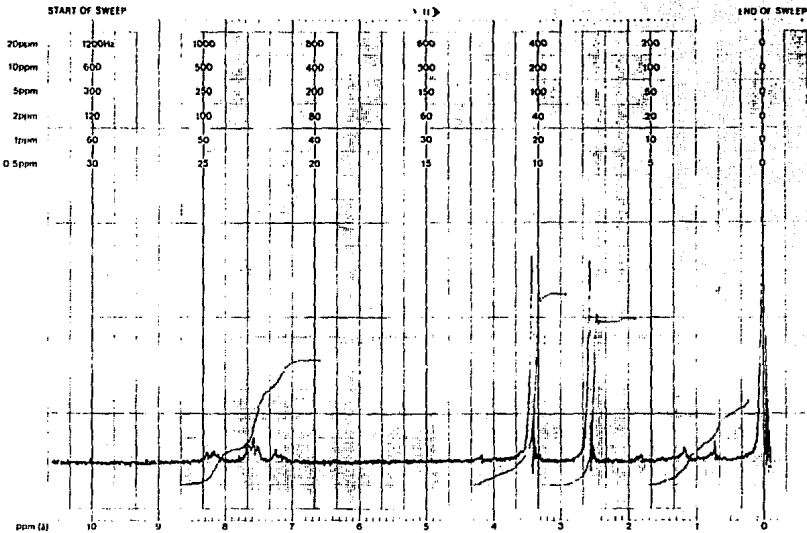
FIGURA 15- ESPECTROGRAMA DE INFRAROJO PARA EL PRODUCTO DE OXIDACION DE LA NIFEDIPINA.



92/07/01 13:48 ==
Y: 19 scans 4.0cm-1 smooth

44157 5.15
 44157 43274 5

varian instrument division
 pacific california



LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL.	SWEEP TIME	min	NUCLEUS	SAMPLE:	OPERATOR
LOCK POWER	m	FILTER	SEC	SWEEP WIDTH	ppm	ZERO III	DATE
DECOUPLE POS	ppm						
DECOUPLING POWER	mG	H POWER	mG	END OF SWEEP	ppm	SAMPLE TEMP	SOLVENT: SPECTRUM NO

FIGURA 16- ESPECTROGRAMA DE RESONANCIA MAGNETICO PROTONICA DEL PRODUCTO DE LA OXIDACION DE NIBEDIPINA.

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

MASS SPECTRUM
87/15/92 9:41:00 + 0:51
SAMPLE: NIFEDIPINA OXIDACION DE-
CONDOS.1 PROBE (DEP), SCAN Y SECUENCIA LC
TEMP: 68 DEG. C
#68 TO #66 SUMMED - #47 TO #56 - #68 TO #74

DATA: E1721 #63
CALI: RLES #3

BASE M/Z: 299
RII: 48300000

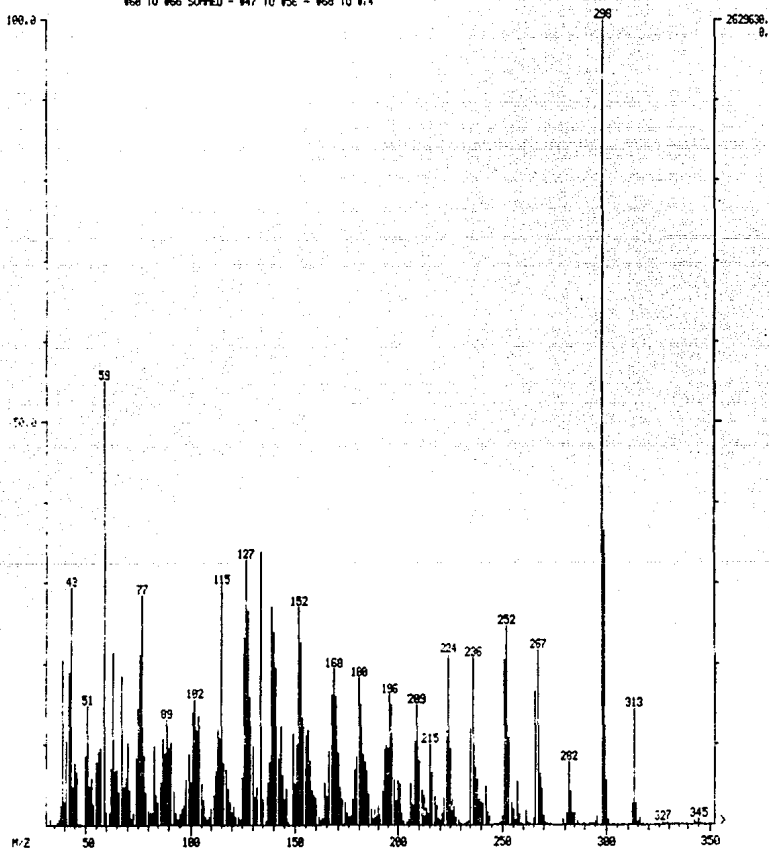


FIGURA 17- ESPECTROGRAMA DE MASAS PARA EL PRODUCTO DE OXIDACION DE NIFEDIPINA.