

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

ESTUDIO EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DE
4-OXO-4,5,6,7-TETRAHIDRO BENZOFURANOS
ALQUIL SUSTITUIDOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)

P R E S E N T A

EDUARDO CORTES CORTES

1 9 7 3

DIR. JESUS ROMO A.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS SE REALIZO EN EL
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
EN ESPECTROMETRIA DE MASAS DEL
INSTITUTO DE QUIMICA.

I. - INTRODUCCION

Como todos sabemos, el estudio por espectrometría de masas de compuestos orgánicos es una de las técnicas más modernas para la elucidación de sus estructuras en forma correcta, aun entre isómeros de posición o estereoisómeros.

Siendo uno de los caminos para llegar a estos resultados, la correcta interpretación de los fragmentos y mecanismos que dan origen a dicho patrón de fragmentación. En la actualidad existen infinidad de estructuras cuyos mecanismos de fragmentación no han sido determinados. Por lo tanto, obvio es decir que el correcto establecimiento de estos mecanismos y el patrón de fragmentación son de importancia en el campo de la investigación en espectrometría de masas.

Nuestro estudio en este trabajo versa sobre los mecanismos y patrones de fragmentación de derivados del 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, estando dividido en dos partes.

II. - PARTE I

Estudios en espectrometría de masas de 4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos*

En esta primera parte se establecen los mecanismos y el patrón de fragmentación en forma inequívoca por sustitución con deuterios en las posiciones 5,5,7,7 (d_4) de los 2-alkil y aril -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos.

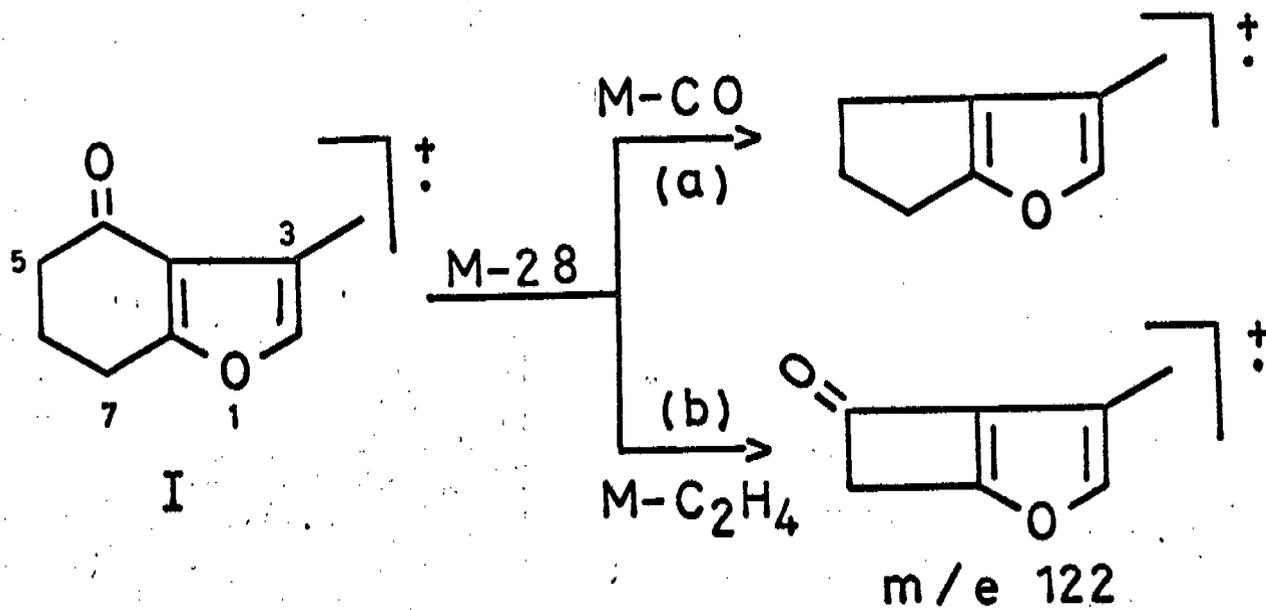
A). - DISCUSION Y RESULTADOS

Existen dos posibilidades de fragmentación del 3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano,¹ por impacto electrónico produciéndose los fragmentos de m/e 122 y m/e 94 los cuales corresponden a pérdidas sucesivas de 2 fragmentos neutros de m/e 28. El pico de base de m/e 122 puede obtenerse considerando dos rutas :

La ruta (a) que comprende la fragmentación m/e (M-CO) y la ruta (b) para la fragmentación m/e (M-C₂H₄) como podemos ver en el esquema A.

Si comparamos la fragmentación de este compuesto con la de la 1-tetralona y 1-indanona,² la ruta (a) puede ser eliminada y la ruta (b) se confirma con el espectro del 3-metil-4-

* Publicado en Organic Mass Spectrometry, Vol. 6, Pág. 85 (1972). London.



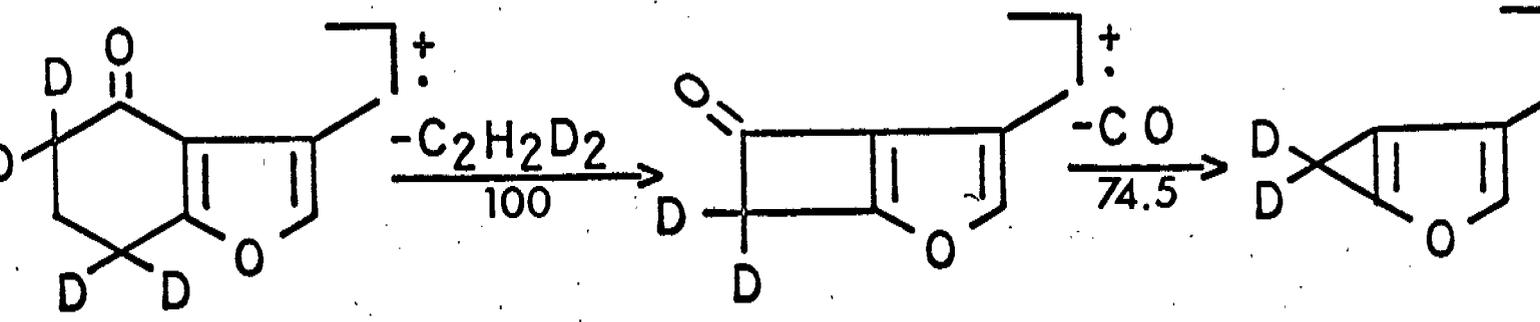
ESQUEMA A

oxo-5,5,7,7-d₄-tetrahydrobenzofurano (II-d₄) como podemos ver en la Fig. B, esquema B.* Como podemos observar, la presencia del fragmento de m/e (M-30) obtenido a partir del ion molecular del compuesto (II), resulta exclusivamente de la pérdida del fragmento neutro con los carbonos C₅-C₆ para dar lugar al pico base de m/e 124 (a) y el rompimiento subsecuente con la pérdida de CO, dando el fragmento de m/e 96 (b). Las fragmentaciones posteriores han sido interpretadas en términos del conocido patrón de fragmentación de los furanos.³

Fragmentación del 6,6-dimetil-2-fenil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano (III).⁴

La fragmentación de este compuesto se verifica con rompimientos de las ligaduras entre los carbonos C₄-C₈ y los carbonos C₆-C₇ dando el fragmento neutro con los carbonos C₅-C₆ y pérdida subsecuente de CO similarmente que en el compuesto (II). Utilizando la sustitución por deuterios, al compuesto 6,6-dimetil-2-fenil-4-oxo-5,5,7,7-(d₄), trans-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano (IIIa), se estableció claramente su patrón de fragmentación, pues en forma análoga al compuesto anterior; primero pierde el fragmento que contiene los carbonos C₅-C₆ a

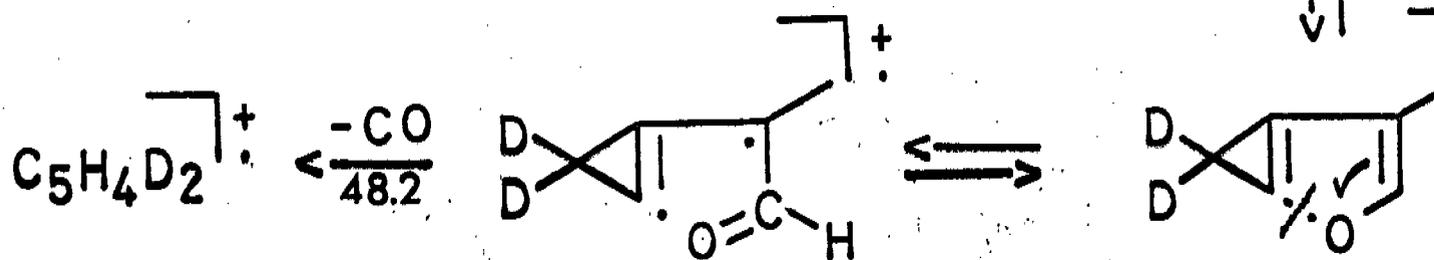
* Todos los mecanismos de fragmentación han sido confirmados por sus correspondientes picos metaestables que son indicados por un asterisco o por un valor del mismo en todos los esquemas del trabajo completo.



• II; m/e 154

a; m/e 124

b; m/e 96



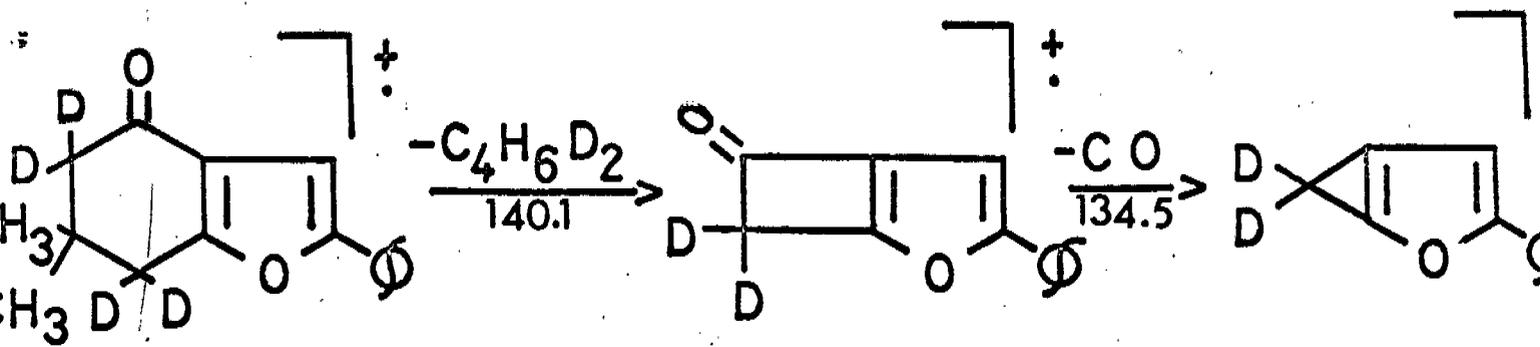
m/e 68

ESQUEMA B

partir del ion molecular como podemos ver en forma clara en el esquema C (Fig. c).

Aquí varía el pico base debido a un rearrreglo electrónico $d \rightarrow e$, seguido por rompimiento de la ligadura entre los carbonos C_2-C_3 , dando el radical g, así como el catión h, el cual debido a su gran estabilidad aromática es el pico base de m/e 105.

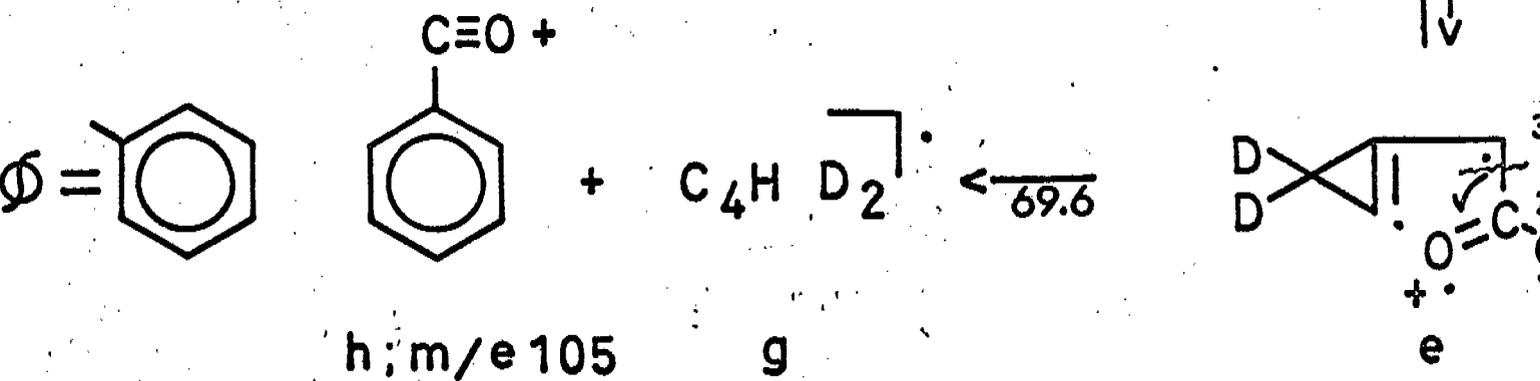
La obtención de los fragmentos subsecuentes a m/e 77, 51 y 39, es vía el ion h, pues esta fragmentación a partir de picos bases de m/e 105 ha sido establecida.⁵



III-a; m/e 244

c; m/e 186

d; m/e 158



h; m/e 105

g

e

ESQUEMA C

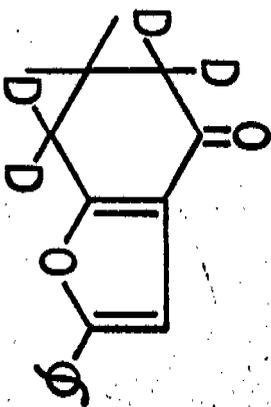
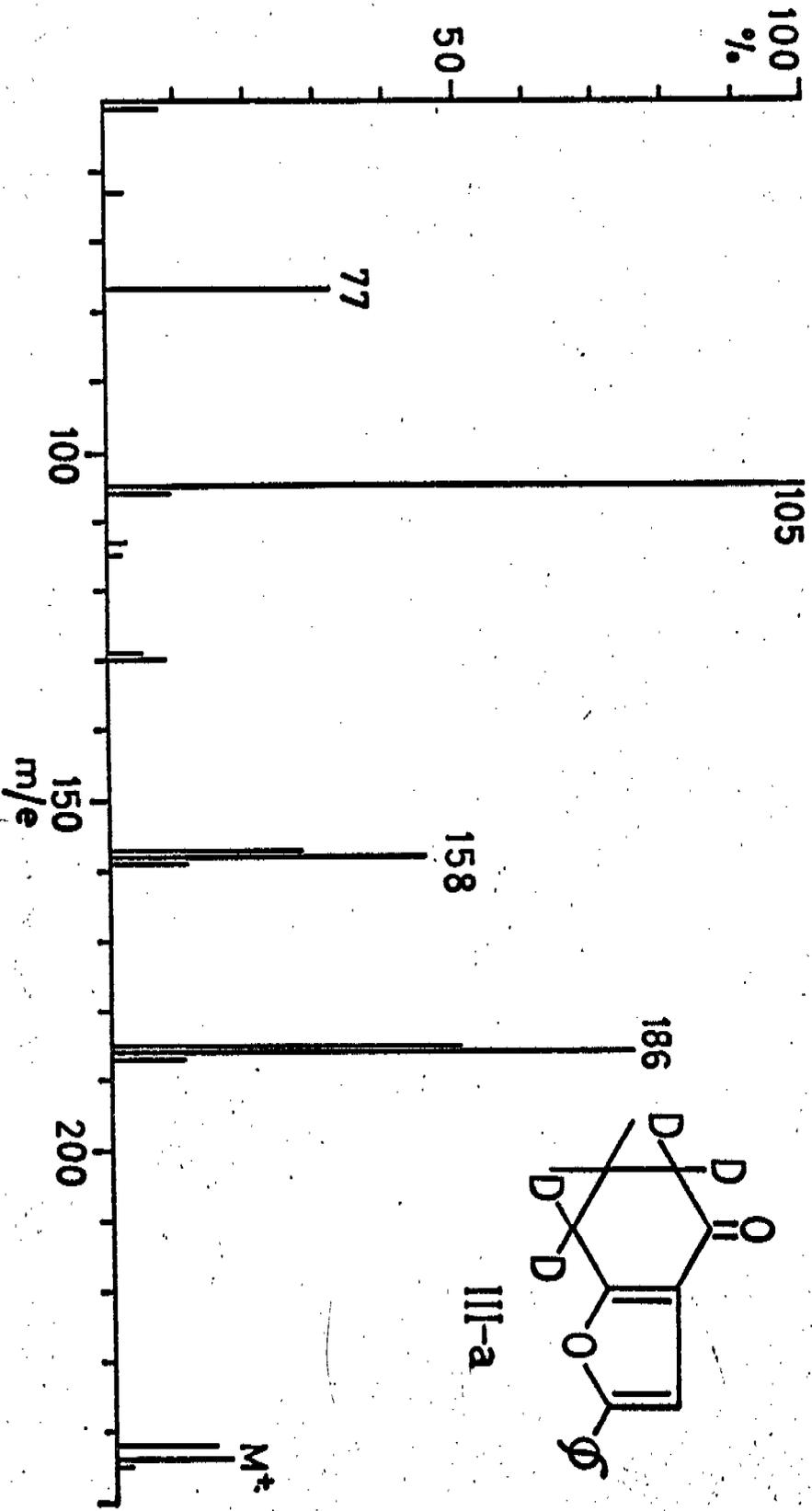


FIG. C

B).- PARTE EXPERIMENTAL

5,5,7,7-d₄-exo-4,5,6,7-tetrahidrobencofuranos.

Los átomos de hidrógeno activos α al carbonilo y a la doble ligadura (C₅,C₇) fueron intercambiados por deuterios a temperatura ambiente tratando dichos compuestos con MeOD/1,4-dioxano en tubo cerrado durante un día. Pasado ese tiempo se agrega D₂O y se extrae con cloroformo, los productos obtenidos corresponden a los isótopos deuterados dando los compuestos II y IIIa con una incorporación de deuterio d_4 de 52-53% y 48-49%, respectivamente.

Los espectros de masas fueron hechos con un espectrómetro de masas de doble foco Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6D, operándose a 75 e.v. y a una temperatura de c.a. de 215° C. en la cámara de ionización.

D).- BIBLIOGRAFIA

- 1.- H. Stetter and R. Lauterbach, Ber. 93, 603 (1960).
- 2.- J. H. Bowie and D. W. Cameron, Aust. J. Chem. 19, 1627 (1966).
- 3.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, San Francisco (1964), pp 615.
- 4.- H. Stetter and E. Siehnhold, Ber. 88, 271 (1955).
- 5.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D. H. Williams, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, San Francisco, (1964), pp 191.

III.- PARTE II

Estudios en espectrometría de masas de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos alquil substituidos.*

En esta segunda parte, una vez conocido el patrón de fragmentación de los 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos, se consideró que si se tenía substituyentes en las posiciones C₅, C₆, C₇ siendo mono, di o aun trisubstituidos alquilos, los distintos isómeros, podían, si el patrón de fragmentación no cambia debido a la presencia de estos substituyentes, ser caracterizados en forma inequívoca mediante la combinación de los espectros de los derivados alquil substituidos sin deuterar y los espectros de los correspondientes derivados deuterados.

Siendo el objeto fundamental de esta segunda parte la proposición de un patrón general de fragmentación para estos compuestos, así como la determinación de isómeros de posición en los carbonos C₅, C₆, C₇ alquil substituidos (mono, di, tri, etc.).

* Publicado en: Rev. Latinoamer. Quím., Vol. 3/2, Pág. 66 (1972).

Un resumen de este trabajo fue presentado en el XI Congreso Latinoamericano de Química celebrado en Santiago, República de Chile en enero de 1972.

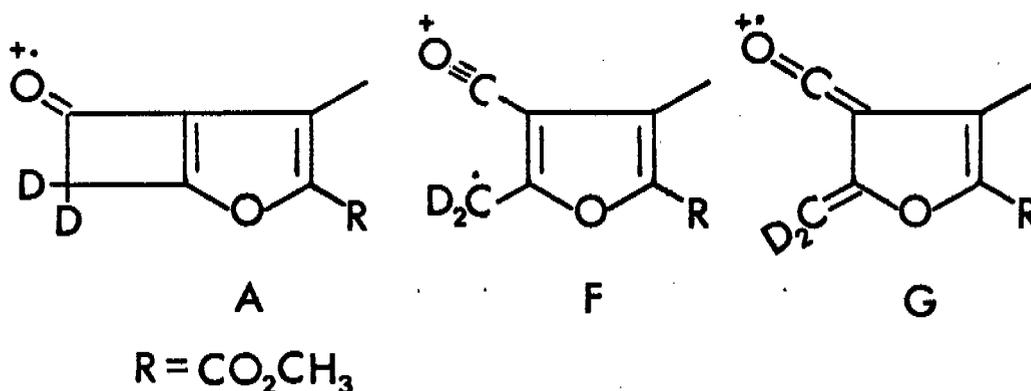
A).- DISCUSION Y RESULTADOS

Con anterioridad, en la primera parte de este estudio, se estableció el mecanismo de fragmentación por impacto electrónico de dos derivados del 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano donde se propuso la ruptura de las uniones entre los carbonos C_4-C_5 y C_6-C_7 a partir del ion molecular y pérdida subsecuente de CO, observándose que la substitución de grupos metilo en los carbonos C_5 , C_6 , C_7 de estos compuestos no modifican el mecanismo de fragmentación establecido anteriormente.

Analizando el espectro de masas del 2-carbetoximetil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano (I) (Fig. 1), se hace evidente la pérdida consecutiva de dos fragmentos de m/e 28 que provienen de los fragmentos $M-(CH_2=CH_2)$ y $M-CO$, lo cual al marcar las posiciones 5,5 y 7,7 del compuesto I, se aumenta cuatro unidades de masa al peso del ion molecular (Fig. 2) y la primera pérdida a partir del ion molecular para obtener el pico base, m/e 30, lo cual nos comprueba que la primera fragmentación corresponde al fragmento $M-(CH_2=CD_2)$ de m/e 182 (a) y luego tenemos la pérdida subsecuente del fragmento m/e 28 (CO), obteniéndose en el espectro el fragmento de m/e 154 (b), de este fragmento se pasó a la fragmentación característica del radical éster, obteniéndose los

fragmentos de m/e 123 (c) y 95 (d) y luego la pérdida de CO correspondiente al furano para obtenerse el fragmento de m/e 67, quedando de esta manera establecido el mecanismo de fragmentación como se muestra en el esquema 1, para el compuesto I-d₄. La pérdida consecuente de los fragmentos $\text{CH}_2=\text{CD}_2$ y CO, excluyen confusiones en la fragmentación de los compuestos no deuterados, ya que siempre se llevará a cabo primero la ruptura de las uniones de los carbonos C₄-C₅ y C₆-C₇ mediante un proceso mecanístico vía Retro-Diels-Alder,³ y después la pérdida de CO.

En el proceso Retro-Diels-Alder se obtiene el fragmento a de m/e 182 (esquema 1), que además de esa forma puede presentar las formas f y g, y por tener la misma contribución isotópica, las tres formas (a, f, g) no es posible diferenciar en el espectro de masas cuál es la que se tiene, y por lo tanto se puede representar de la siguiente manera :



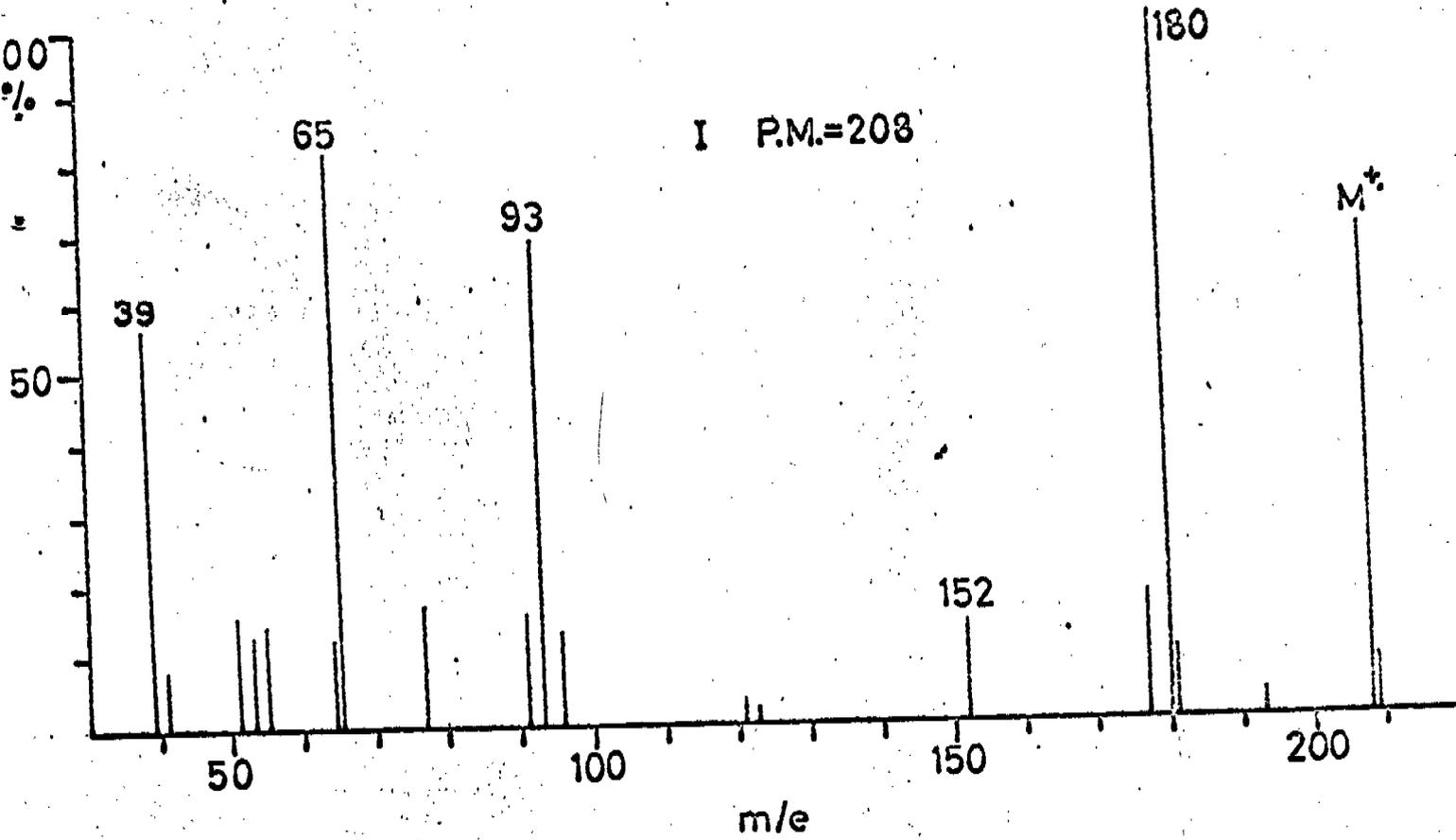
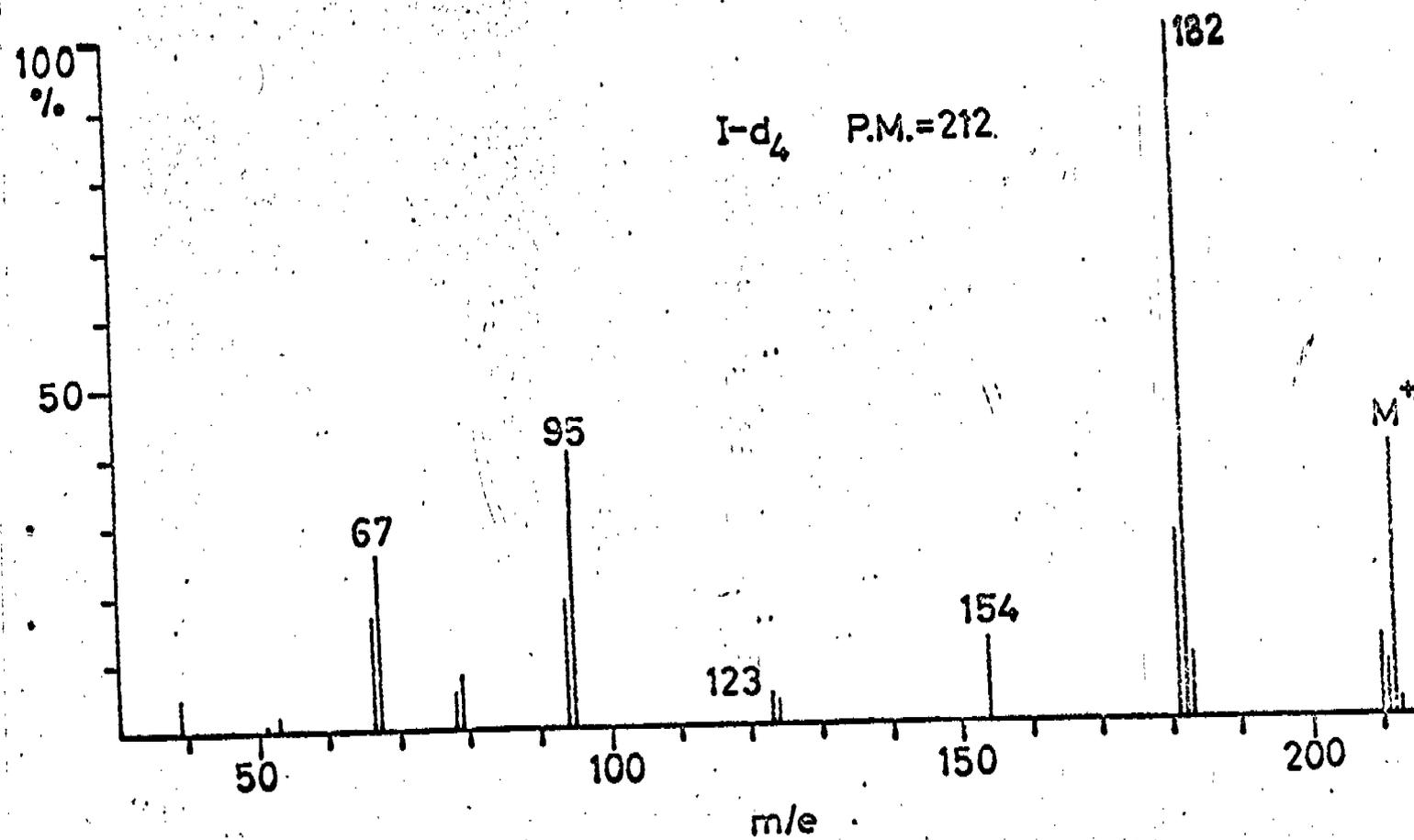


FIG. 1



Al seleccionar la forma a se tomó en cuenta la mayor estabilidad del fragmento en una forma cíclica que abierta, así como la mayor facilidad para perder CO.

También una pérdida posterior de CO del fragmento m/e 95 (d) para dar el fragmento m/e 67 (e) (esquema 1), es confirmada por un pico metaestable a m/e 47.1 y ha sido observado como una fragmentación típica de furanos.⁴

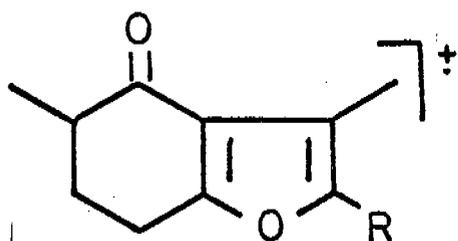
(5-metil), (6-metil) o (7-metil) Isómeros del 2-carbetoximetil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos.

Utilizando el método de Stetter y Lauterback,² se obtienen los isómeros II (3,5-dimetil-2-carbetoximetil), III (3,6-dimetil-2-carbetoximetil) y IV (3,7-dimetil-2-carbetoximetil) derivados del 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrofuranos, a los que se les asigna la posición del metilo en base a lo siguiente:

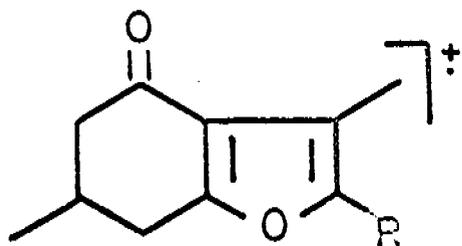
Tomando la fragmentación del producto I como patrón, los isómeros II y III, a partir del ion molecular darán lugar al fragmento de m/e 180 $[M-(CH_3-CH=CH_2)]$ sin proporcionar información sobre la posición que ocupa el metilo en las moléculas, tal como podemos ver en el esquema 2.

Para establecer la posición del metilo en este par de isómeros, se intercambiaron con deuterio los hidrógenos enolizables del compuesto II, dando como resultado un aumento de tres unidades de masa en el ion molecular, obteniéndose el

ESQUEMA II

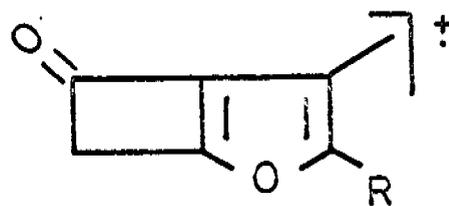
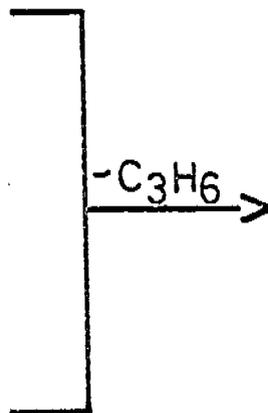


II; m/e 222



III; m/e 222

R = -CO₂CH₃



m/e 180

compuesto II-d₃, trideuterado en los carbonos 5,7,7.

En la fragmentación del compuesto II-d₃ (Fig. 3) se obtiene, a partir del ion molecular, el fragmento m/e 182 (M-43) como pico base, por lo tanto se elimina el CH₃-CD=CH₂, (esquema 3) debido a encontrarse el metilo en el C₆ (α al CO), pues sólo es posible intercambiar en esta posición un hidrógeno por deuterio; si el intercambio se hubiera llevado a cabo en el isómero III, cuyo metilo está en el C₈, se obtendría el isómero tetradeuterado en las posiciones 5,5,7,7 y el ion molecular aumentaría cuatro unidades de masa y en la fragmentación inicial, a partir del ion molecular, para obtener el pico base se debería eliminar CH₃-CH=CD₂ para dar el fragmento de m/e 182 (M-44).

Espectro de masas del isómero IV.

En la figura 4 se observa la fragmentación del isómero IV que pierde, a partir del ion molecular, dos fragmentos de m/e 28 y uno de m/e 15. La primera pérdida de 28 unidades nos da el fragmento de m/e 194, tomando en cuenta el patrón de fragmentación ya discutido, esta primera pérdida corresponde a la pérdida de CO, lo cual nos indica la posibilidad de presencia del metilo en el C₇, lo cual se afirma con la pérdida de 15 unidades a partir del ion molecular para dar el fragmento m/e 207 (M-15), pues este fragmento aparece sólo en este isó

ESQUEMA III

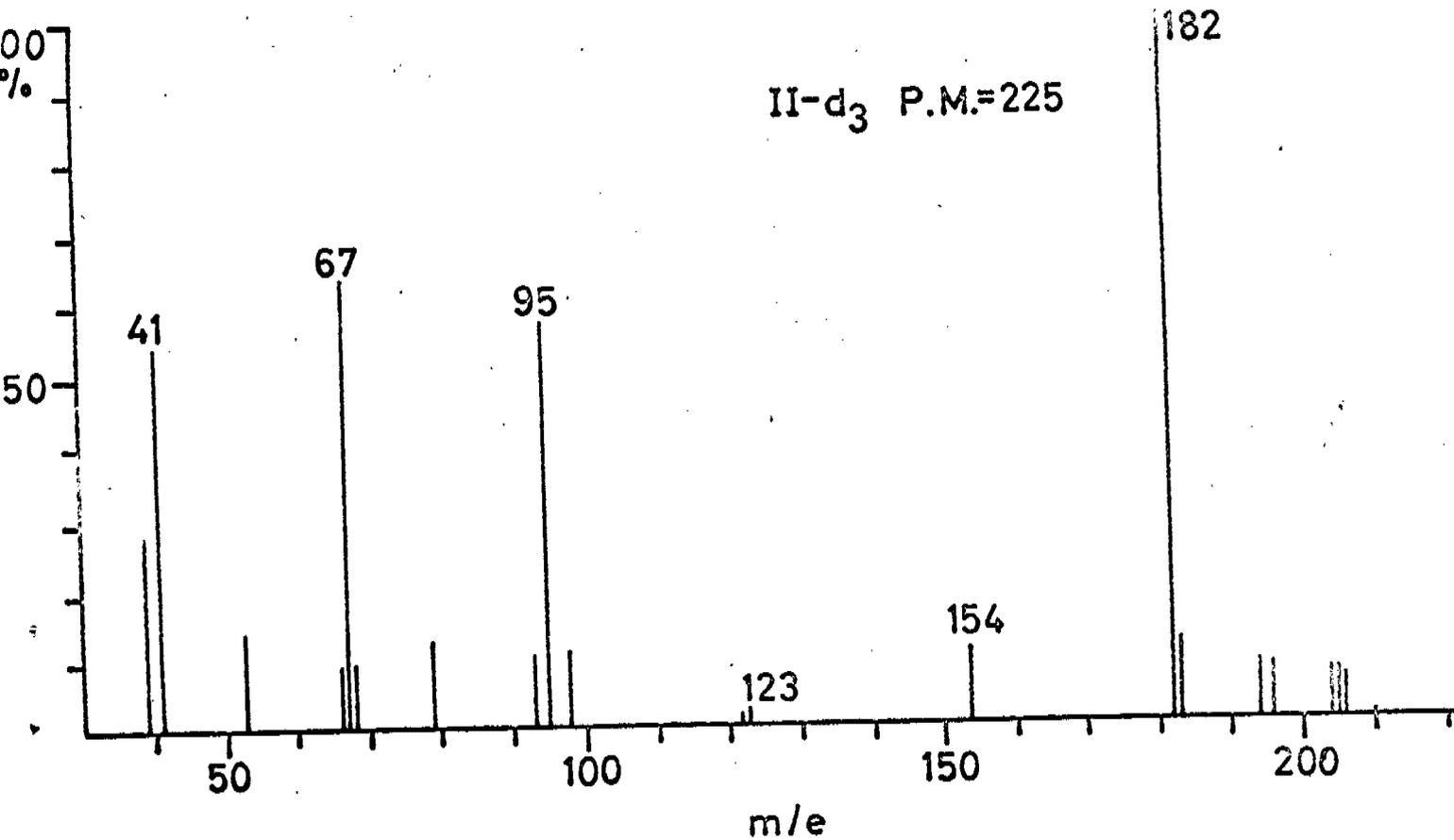
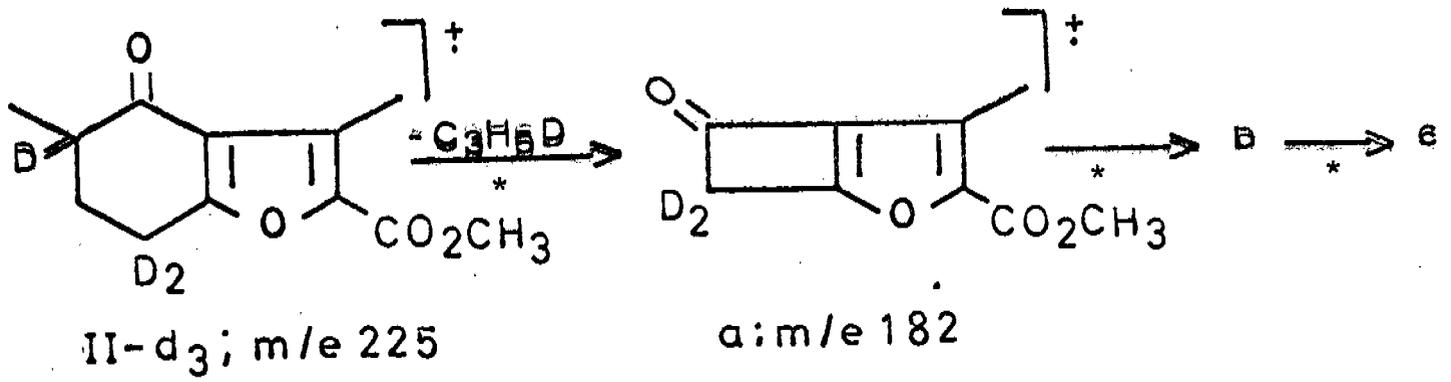


FIG. 3

ESQUEMA IV

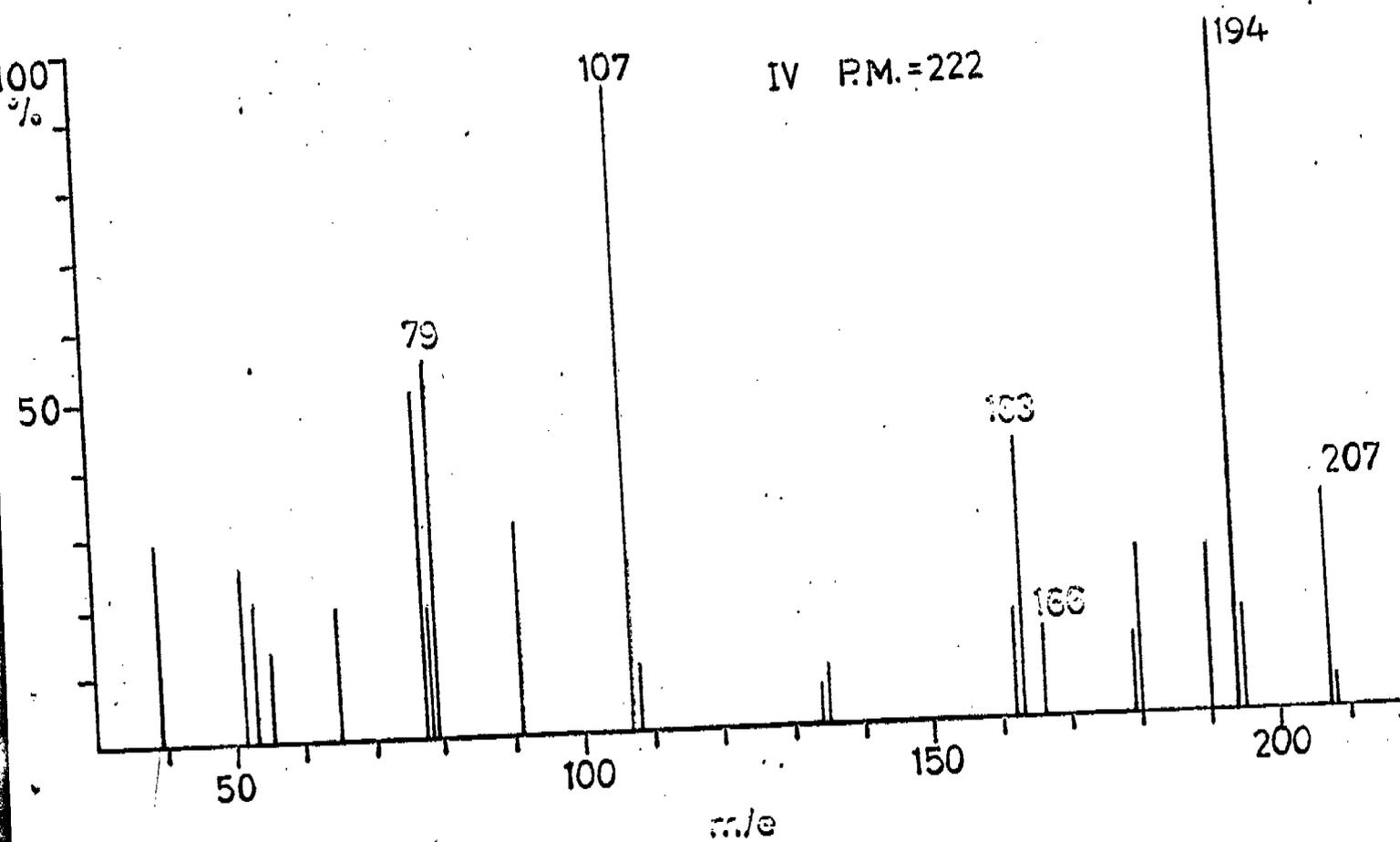
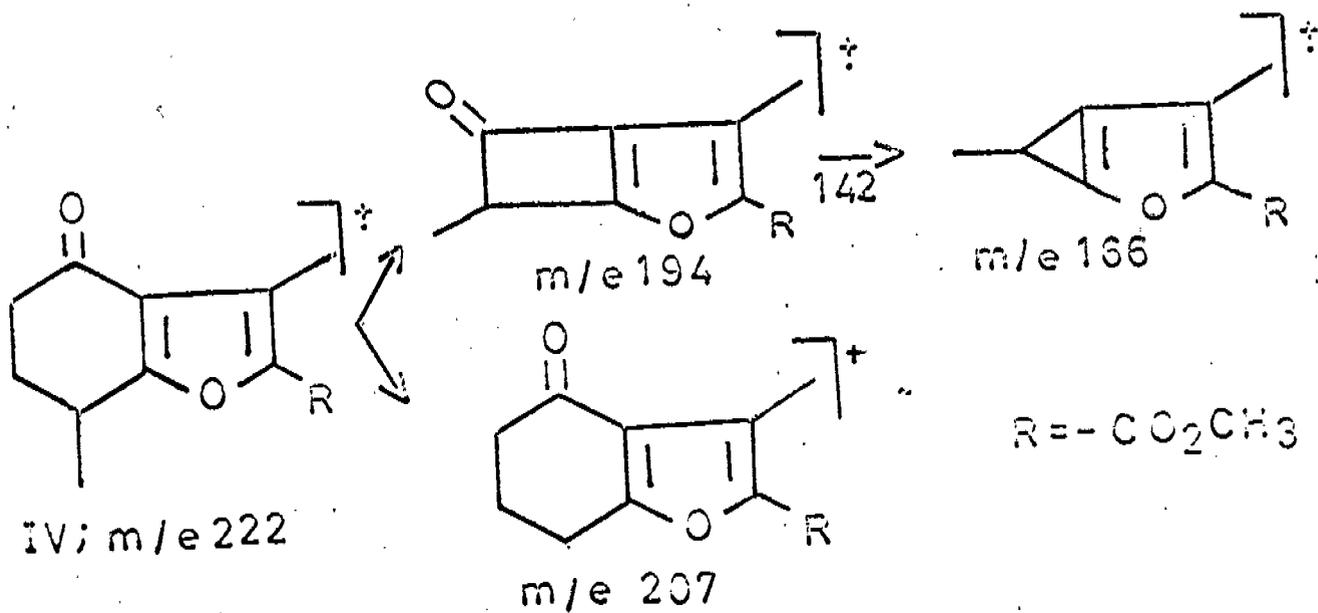


FIG. 4

mero, debido a que el metilo en el C₇ es β a la doble ligadura del furano, lo cual induce a la pérdida de él. (Esquema 4).

Sin embargo, para establecer inequívocamente la posición del metilo en el isómero IV, nuevamente se cambiaron por deuterio los hidrógenos enolizables de la molécula, obteniéndose un aumento de 3 unidades de masa en el ion molecular, para dar m/e 225 para el compuesto IV-d₃.

Los picos más abundantes en el espectro de masas del compuesto IV-d₃ (Fig. 5), son M-15 (M-CH₃); M-30 [M-(CD₂=CH₂)] y M-(30+28) [M-(CD₂=CH₂+CO)], correspondiente este último al fragmento de m/e 167 (h) que contiene al C₇ con los sustituyentes originales sin eliminarse en el curso de la fragmentación. Esta aseveración es fundamentada en la fragmentación de los compuestos I-d₄ y II-d₃ (esquemas 1 y 3, respectivamente) y nos ratifica la posición del metilo y del deuterio en el isómero IV-d₃ (esquema 5).

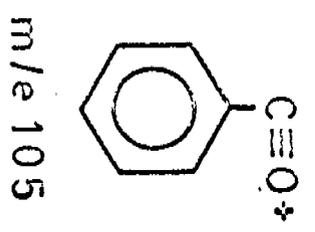
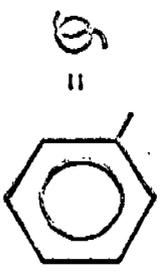
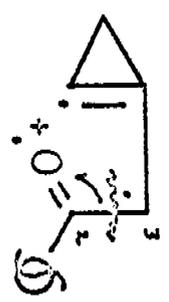
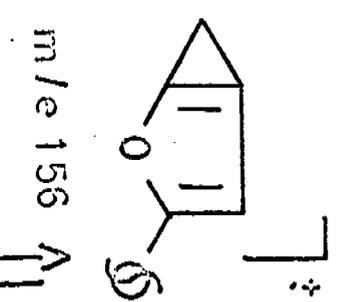
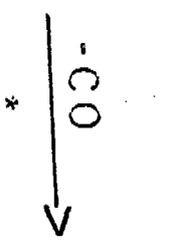
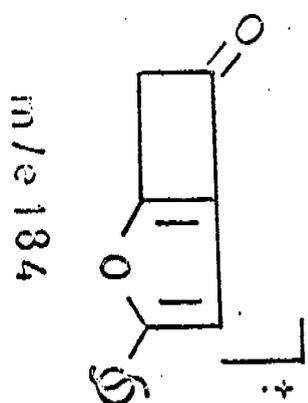
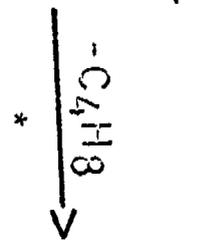
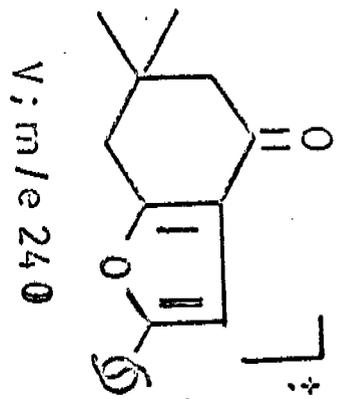
DERIVADOS DISUBSTITUIDOS

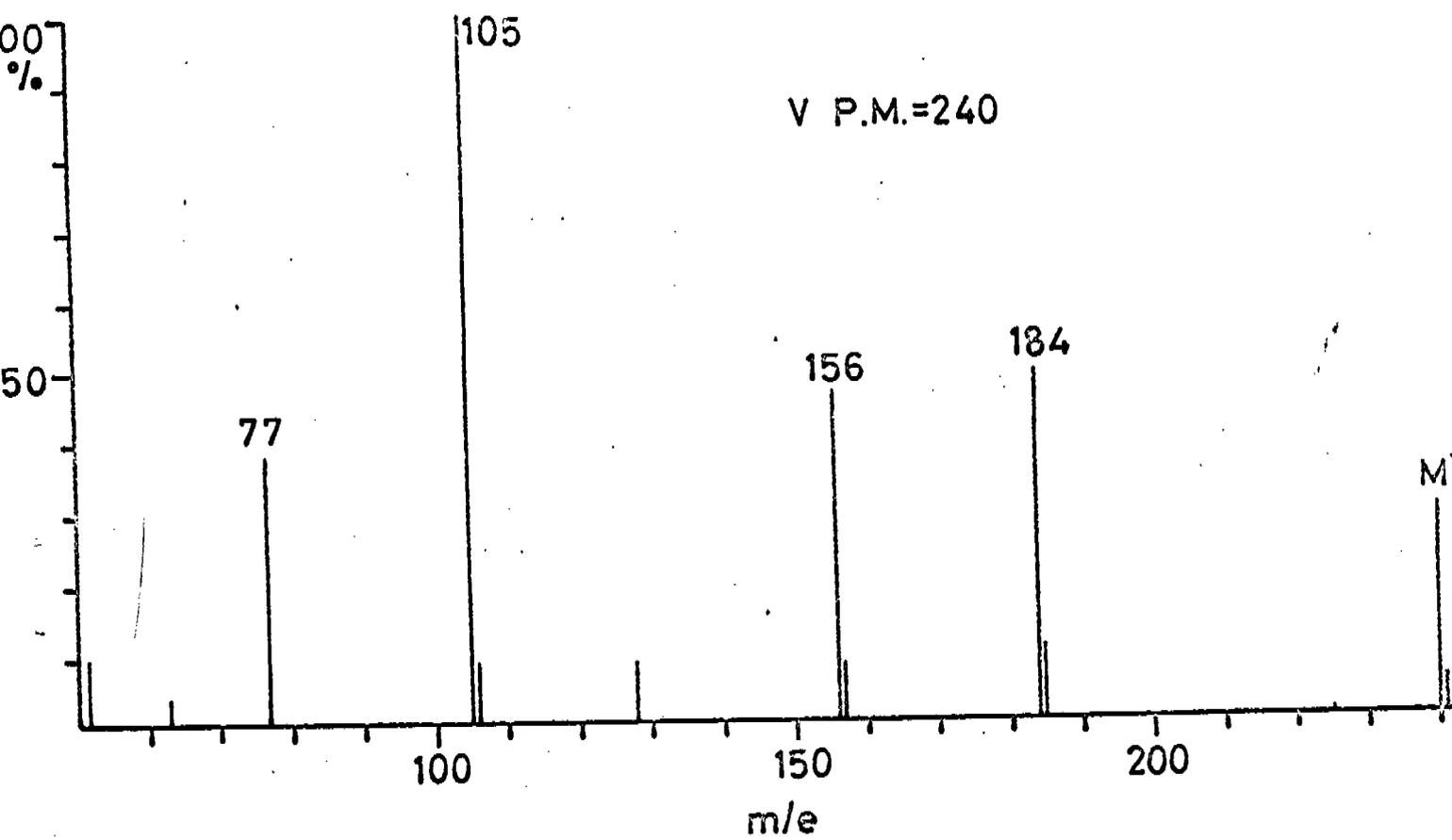
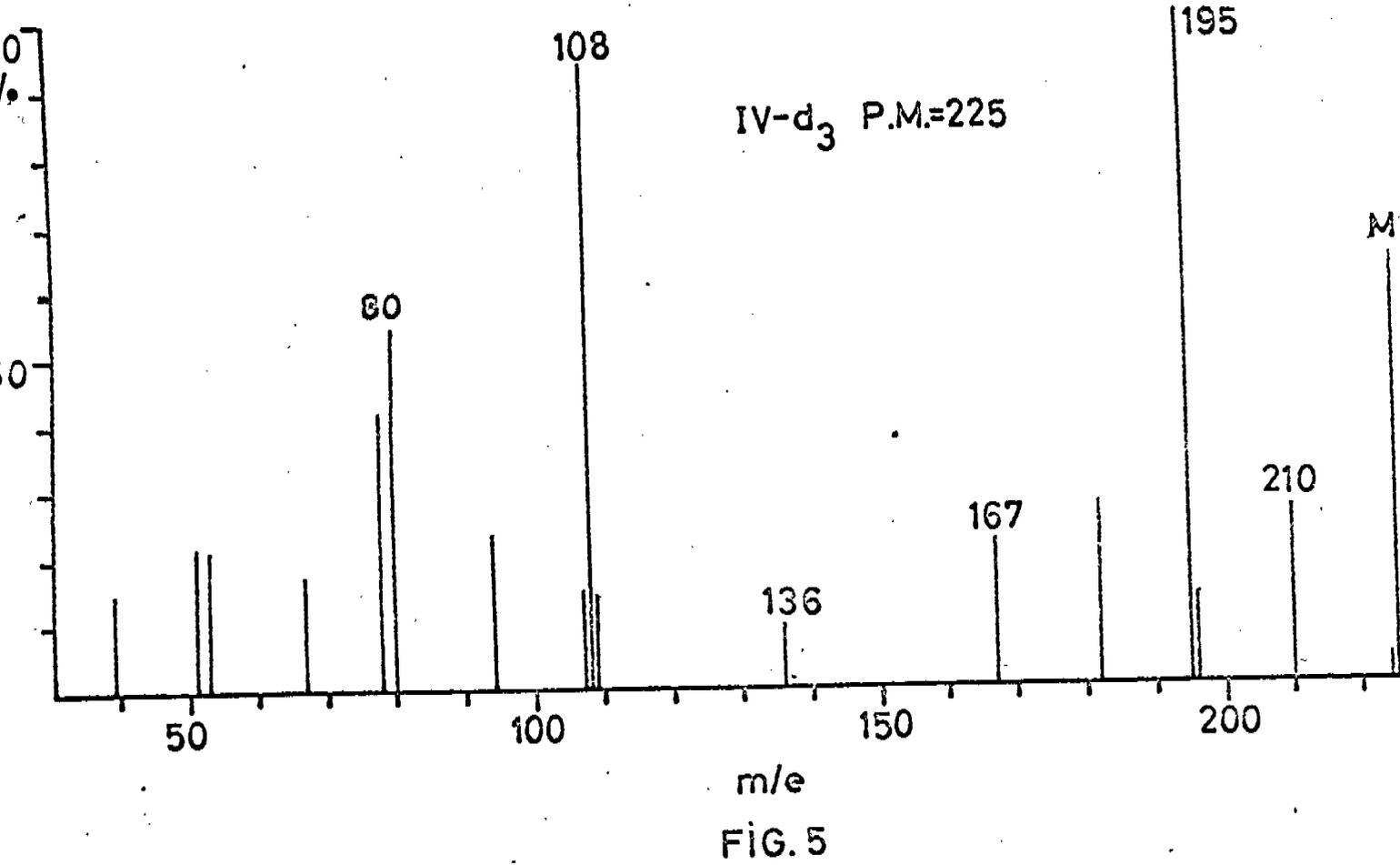
2-Fenil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano (V).

La sustitución múltiple de grupos metilo en los carbonos C₅, C₆, C₇ así como en los carbonos C₂ y C₃ por grupos diferentes tales como CH₃⁻, -COOCH₃, φ, no alteran el patrón de fragmentación inicial, de tal manera que el 2-fenil-6,6-dime

til-4-oxo-tetrahidrobenzofurano (V), al ser sometido a fragmentación mediante el impacto electrónico, da a partir del ion molecular los fragmentos m/e 240, (M-56) (Fig. 6, esquema 6); con lo cual podemos ver que la pérdida inicial del fragmento neutro de m/e 56 es la pérdida de $[H_2C=C(CH_3)_2]$, lo cual nos indica inmediatamente que los 2 metilos pueden encontrarse en el carbono C_5 , C_8 o un metilo en el carbono C_5 y el otro en el C_8 ; por lo tanto, al deuterar el compuesto, el ion molecular aumenta en 4 unidades de masa su peso molecular (ver Fig. C, esquema C de la parte I), lo cual nos indica que las posiciones deuterables C_5 , C_7 se encuentran libres y los metilos están en el carbono C_8 . La pérdida subsecuente de m/e 28 unidades tanto en el compuesto deuterado como sin deuterar, nos indica que la pérdida es de CO, dando el fragmento de m/e 156 $[M-(58+28)]$ (esquema 6).

La correspondiente discusión del compuesto deuterado ya ha sido descrita detalladamente en la primera parte de este estudio (ver Fig. C, esquema C).¹





B).- PARTE EXPERIMENTAL*

2-Carboximetil-3,5-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-
benzofurano II-d₃ y 2-carboximetil-3,7-dimetil-4-oxo-4,5,6,
7-tetrahidrobenzofurano IV-d₃.

100 mg de los ésteres etílicos de estos ácidos,⁵ se trataron con 1 ml de CH₃-OD, 0.8 ml de dioxano anhidro, 15 mg de sodio en ampolleta cerrada y a temperatura ambiente por tres días. Pasado ese tiempo, se elimina el disolvente con vacío, los productos se extraen con éter y cristalizan de acetona-hexano. Dan una transesterificación total y un intercambio de deuterio d₄ de 60-65%.

2-Carboximetil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroben-
zofurano I-d₄.

Se obtiene del éster etílico del ácido correspondiente⁸ al tratarlo en las condiciones anteriormente descritas con una incorporación de deuterio d₄ de 53-60%. Los datos de RMN e IR, confirman las estructuras propuestas para todos los compuestos.

* Los espectros de masas fueron hechos con un espectrómetro de masas de doble foco Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6D, operándose a 75 eV, y a una temperatura de c.a. de 215° en la cámara de ionización.

C).- CONCLUSIONES

- 1).- Los protones de fragmentación de alquil-substituidos (C_5 , C_6 , C_7) 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos, han sido perfectamente establecidos por espectrometría de masas.
- 2).- Se establece que la pérdida característica del fragmento neutro por ruptura entre las ligaduras de los carbonos C_4-C_5 y C_6-C_7 a partir del ion molecular, se verifica por un proceso Retro Diels-Alder.
- 3).- Con la pérdida inicial en los compuestos deuterados y sin deuterar, a partir del ion molecular, se puede asignar sin lugar a dudas la posición y el número de sustituyentes alquílicos en los carbonos C_5 , C_6 , C_7 de los 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos.

Puede generalizarse el patrón de fragmentación de tal manera que la posición del grupo o grupos alquilo que substituyen a la molécula, se establezca aplicando la Tabla I para compuestos monosubstituidos y la Tabla II para disubstituidos, siendo factible elucidar, siguiendo este mismo razonamiento, los 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos tri o tetra alquil substituidos.

T A B L A I

Mono alquil sustituidos

M_I^+	m/e sin deut.	m/e deuterado	Posición de l sustituyente alquílico en la molécula
$(M_I^+ + 3)$	$M_I - (27 + R)$	$M_{II} - (28 + R)$	C_5
$(M_I^+ + 4)$	$M_I - (27 + R)$	$M_{II} - (29 + R)$	C_6
$(M_I^+ + 3)$	$M_I - 28$	$(M_{II} - 30)$	C_7

Siendo M_I^+ el ión molecular del compuesto sin deuterar; M_{II}^+ el ión molecular del compuesto deuterado. El sustituyente R puede ser metilo, etilo, etc.

T A B L A II

Di alquil sustituidos

M_I^+	m/e sin deut.	m/e deuterado	Posición de los sustituyentes alquílicos en la mol.
$M_I + 2$	$M_I - (26 + R_1 + R_2)$	$M_{II} - (26 + R_1 + R_2)$	C_5
$M_I + 3$	$M_I - (26 + R_1 + R_2)$	$M_{II} - (27 + R_1 + R_2)$	C_5 y C_6
$M_I + 4$	$M_I - (26 + R_1 + R_2)$	$M_{II} - (28 + R_1 + R_2)$	C_6
$M_I + 2$	$M_I - (27 + R_1)$	$M_{II} - (28 + R_1)$	{ $R_1 - C_5$ $R_2 - C_7$
	$M_I - (27 + R_2)$	$M_{II} - (28 + R_2)$	
$(M_I + 3)$	$M_I - (27 + R_1)$	$M_{II} - (29 + R_1)$	{ $R_1 - C_6$ $R_2 - C_7$
	$M_I - (27 + R_2)$	$M_{II} - (29 + R_2)$	
$(M_I + 2)$	$(M_I - 28)$	$M_{II} - 30$	C_7

M_I^+ y M_{II}^+ tienen el mismo significado que en la Tabla I. R_1 y R_2 pueden ser $R_1 = R_2$ ó $R_2 = R_3$ y equivalen a metilo, etilo, etc.

D).- BIBLIOGRAFIA

- 1.- E. Cortés y M. Salmón. Org. Mass Spectrometry. Vol. 6, Pág. 85 (1972). London.
- 2.- H. Stetter y R. Lauterback, Ber. 93, 603 (1960).
- 3.- J. Baldas y Q. N. Porter. Tetrahedron Letters, 1351 (1968).
- 4.- C. S. Barnes y J. L. Occolowitz. Aust. J. Chem. 17, 975 (1964).
- 5.- F. Yuste. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México. (1971).