



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS
DE DERIVADOS DE LA
2,7,7-TRIMETIL-4-(o;-p-R-FENILAMINA)-5-FUROAZEPINA

T E S I S
Que para obtener el Título de
Q U I M I C O
P r e s e n t a
EDUARDO CORTES ROMERO



México, D. F.



1989

TESIS CON
ETIQUETA DE COPIA

OCT. 31 1989



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.

CONTENIDO

INTRODUCCION

PARTE TEORICA

PARTE EXPERIMENTAL

A) Metodologia de la sintesis

B) Obtención de los compuestos

C) Analisis

D) Resultados

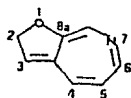
E) Discusion de espectros

CONCLUSIONES

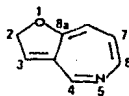
BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Durante los últimos 16 años se han sintetizado diversos compuestos orgánicos heterocíclicos llamados furoazepinas, y su estructura básica esta formada por un anillo furánico, fusionado con un anillo de siete miembros que contiene un átomo de nitrógeno que generalmente se encuentra en la posición cinco o siete :



2H-Furo-[2,3-c]-azepina



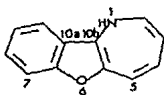
2H-Furo-[3,2-c]-azepina

Algunos compuestos furoazepínicos que tienen el nitrógeno en la posición cinco poseen actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central (S.N.C), al funcionar como analgésicos y tranquilizantes (1). Otra propiedad importante que presentan es su actividad antimicrobial contra *Staphylococcus London* (2), *Staphylococcus Aureus*, *Salmonella Gallinarum*(3,4), *Mycobacterium Smegmatis*, *Streptococcus Fecalis*(4).

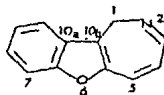
De los compuestos furoazepínicos que contienen el átomo de nitrógeno en la posición siete, todavía no se ha encontrado alguno que posea actividad farmacológica

Por otra parte toda la información encontrada hasta la fecha en la literatura acerca de las turoazepinas es muy escasa, lo cual indica que existe muy poco sobre sus síntesis. Sin embargo se han realizado trabajos de síntesis acerca de otros compuestos con estructuras muy similares como son las benzofuroazepinas.

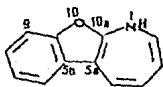
Las benzofuroazepinas son unos compuestos orgánicos heterocíclicos con una estructura que consta de un anillo furánico que se encuentra fusionado por uno de sus lados a un anillo bencénico y por el otro lado a un anillo de siete miembros que contiene un nitrógeno que generalmente se encuentra en la posición uno y dos:



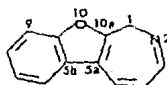
1H-Benzofuro-[3,2-b]-azepina



1H-Benzofuro-[3,2-c]-azepina



1H-Benzofuro-[2,3-b]-azepina



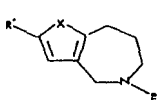
1H-Benzofuro-[2,3-c]-azepina

Hasta la fecha no se ha informado que este tipo de estructuras tengan alguna actividad farmacológica. Tomando en cuenta lo anterior se deriva la importancia de sintetizar y llevar a cabo estudios espectroscópicos de las estructuras furoazepínicas con un nitrógeno en la posición cinco, ya que estas han presentado propiedades importantes en el área de la farmacología.

También es importante mencionar que no se ha llevado a cabo estudios de espectrometría de Masas de ninguno de estos compuestos furoazepínicos lo cual marca un punto importante de investigación, para llevarse a cabo en nuevos derivados sintetizados.

PARTE TEORICA

La historia de las furazepinas se remonta a el año de 1973 cuando se lograron sintetizar nuevas estructuras derivadas de las furazepinas que presentaron una actividad antimicrobial inespecifica(5):

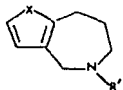


X = NH, O, S

R = H, NH₂-CH₂-CH₂, CC:NH₂NH₂
NH₂-CC:NH₂NH-CH₂-CH₂

R' = H, Me

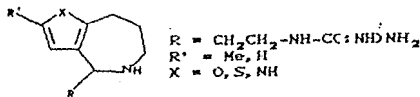
Las investigaciones continuaron y fue en el año de 1975 cuando se encontraron diferentes sintesis de derivados de furazepinas que presentan una actividad farmacológica especifica sobre el Staphylococcus Aureus y Salmonella Gallinarium(6):



X = S, O

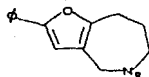
R' = CH₂-CH₂-NH-CC:NH₂NH₂

Por otra parte hasta 1975 solo se habian desarrollado sintesis de derivados donde el sustituyente se encontraba unido al nitrógeno; es decir en la posición cinco de la furazepina, pero ese mismo año se reporto otra sintesis donde la variante es que el sustituyente esta unido en la posición dos y cuatro(4):



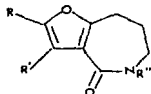
Estos compuestos presentaron un espectro mas amplio de actividad farmacológica, ya que afectaban diferentes microorganismos como Staphylococcus Aureus, Myobacterium Smegmatis, Streptococcus Fecalis, Salmonella Gallinarum(4).

Un año mas tarde, en 1976, se desarrollaron nuevas rutas de sintesis obteniendose diferentes derivados en la posición dos y cinco, encontrandose que estos derivados podian servir como analgésicos y tranquilizantes(1):



R = Ciclopropilmetil, Et, Me,
 3, 4, 5-(MeO)₃ C₆H₂CH₂,
 p-F C₆H₄CO(CH₂)₃

Por último en 1977 se encontró que las 4-furoazepinonas que son el precursor para el desarrollo de las 5-furoazepinonas y sus derivados tenían actividad farmacológica sobre el *Staphylococcus London*(2):



R = H, Me, NO₂
 R' = H, Me
 R'' = H, NO₂, Ac

No obstante a la actividad farmacológica que presentaron dichas furoazepinonas, extránamente dejaron de aparecer en la literatura nuevos trabajos de investigación sobre este tipo de estructuras, por lo que se consideró de gran importancia realizar una nueva síntesis de derivados y su estudio de Espectrometría de Masas, ya que de esto último no hay nada informado en la literatura.

En la presente tesis se llevó a cabo el trabajo de investigación "Síntesis y Espectrometría de Masas de derivados de la 2,7,7-trimetil-4-(*o*-*p*-R-fenilamina)-5-Furoazepina".

PARTE EXPERIMENTAL

A) METODOLOGIA DE LA SINTESIS.

Para la obtención de los productos finales, 2,7,7-trimetil-4-(o; p-R-fenilamina)-5-turoazepina se llevó a cabo una ruta de síntesis de 5 pasos.

El primer paso lleva como finalidad la obtención de la 2-(2-oxopropil)-5,6-dimetilciclohexa-1,3-diona, I, (6,7); partiendo de dimedona la cual se hace reaccionar con cloroacetona, y catalizada con etóxido de sodio a reflujo en etanol durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró. El residuo se trató con NaOH y posteriormente con HCl concentrado hasta pH ácido. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y se concentraron los extractos orgánicos; los cuales fueron recristalizados de diclorometano-hexano obteniéndose el producto deseado.

El segundo paso es la obtención del 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, II, (6,7,12,13); por tratamiento del compuesto I, con ácido polifosfórico y calentamiento de 120 - 128 °C durante 30 minutos con agitación mecánica. A la mezcla de reacción se le agregó hielo acuoso hasta la aparición de un precipitado que corresponde al compuesto, II esperado.

En el tercer paso se llevó a cabo la síntesis de la oxima del 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, III, (2,14,15,16); al poner a reaccionar el compuesto II disuelto en etanol-agua caliente con NaOH al 10% y el clorhidrato de la hidroxilamina a baño de vapor durante 35 minutos. La mezcla

de reacción se extrajo exhaustivamente con diclorometano; los extractos orgánicos se concentraron obteniéndose el producto III.

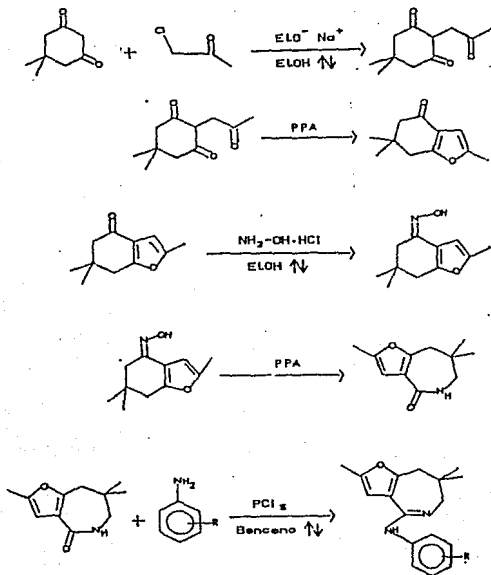
El cuarto paso lleva implícito la ampliación del anillo de 6 carbonos a un heterociclo de 7 miembros obteniéndose el compuesto 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(4H)-furo [3,2-c]azepin-4-ona, IV, (2,14,15,16); por tratamiento del compuesto III con ácido polifosfórico: agitación mecánica y calentamiento de 120-130 °C durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó hielo acuoso y carbonato de sodio hasta pH neutro; se extrajo con diclorometano y los extractos se concentraron y purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose el producto IV, esperado.

En el quinto paso se lleva a cabo la obtención de los productos finales, que son los nueve compuestos dados en la tabla I, que corresponde a los derivados de la 2,7,7-trimetil-4-ona; p-R-renilamina;-5-furoazepina, V, (17); los cuales fueron obtenidos al hacer reaccionar el compuesto IV con las correspondientes o- ; p-R-anilinas en benceno anhidro a reflujo y catalizada con pentacloruro de fósforo durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió exteriormente con un baño de hielo acuoso hasta la aparición de un precipitado que es el clorhidrato del compuesto esperado. El compuesto se liberó con hidróxido de amonio y la fase acuosa fue extraída con diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron obteniéndose los compuestos finales, V.

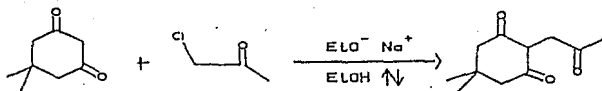
D) OBTENCION DE LOS COMPUESTOS.

La Ruta General de Sintesis para la obtención de los compuestos se presenta a continuación :

RUTA DE SINTESIS



OBTENCIÓN DE LA 2-(2-OXOPROPIL)-5,5-DIMETILCICLOHEXA-1,3-DIONA (8,7)

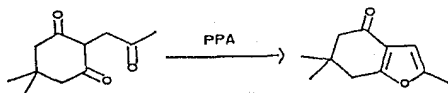


En un matraz de bola de dos bocas provisto de agitación magnética y canasta de calentamiento se disuelven 0.0695 moles de sodio metálico en 100 ml de etanol absoluto, se coloca un refrigerante en posición de reflujo y en la otra boca por un embudo de adición se agregan 0.0642 moles de dimedona (8,7) disueltas en 120 ml de etanol absoluto, se esperan 10 minutos y se agrega poco a poco 0.1046 moles de cloroacetona (10,11) disuelta en 50 ml de etanol absoluto, se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra, el filtrado se destila a presión reducida y el residuo se deja enfriar a temperatura ambiente, se le agrega posteriormente 25-30 ml de una solución acuosa de NaOH al 30%, la fracción acuosa se lava con 15 ml de diclorometano cuatro veces, la fase acuosa se enfría anteriormente con hielo acuoso y se trata con HCl concentrado (agregándolo poco a poco) hasta pH ácido, después

se extrae con 30 ml de diclorometano cuatro veces, la fases orgánicas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran, se recristaliza de diclorometano-hexano, obteniéndose unos cristales blancos los cuales tienen un punto de fusión de 135-137 °C y un rendimiento del 50% .

El compuesto fué caracterizado por Espectroscopia Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear Prótonica y por su Espectro de Masas .

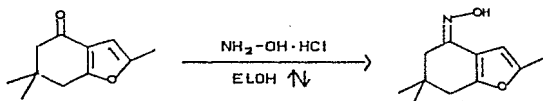
OBTENCION DEL 2,6,6-TRIMETIL-4-ORO-4,5,6,7-
TETRAHIDROBENZOFURANO (6,7,11,13)



En un matraz de bola de dos bocas provisto con agitaci3n mec3nica y canasta de calentamiento, se adicionan 0.0102 moles de 2-(2-oxopropil)-5,5-dimetilciclohexen-1,3-diona y se procede a agregar 80 gr de 3cido polifosforico (P.P.A). Se calienta hasta obtener un rango de temperatura 120-125 °C y se mantiene durante 30 minutos . Se deja enfriar la mezcla de reacci3n a temperatura ambiente y continuando con la agitaci3n mec3nica se agrega hielo acuoso hasta la aparici3n de un precipitado, este se filtra y se lava con agua destilada hasta pH neutro, obteniendose un s3lido de color caf3 claro con un punto de fusi3n de 73-75 °C y un rendimiento del 81% .

El compuesto final fue caracterizado por Espectroscopia Intr3nseca, Resonancia Magn3tica Nuclear Prot3nica y su an3lisis por Espectrometría de Masas .

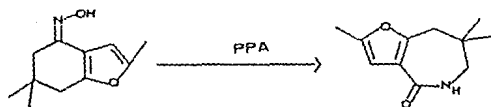
OBTENCION DE LA OXIMA DEL 2,6,6-TRIMETIL-4-OXO-4,5,6,7-TETRAHIDROBENZOFURANO (2,14,15,16)



En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se disuelve en la mínima cantidad de etanol absoluto 0.0202 moles de 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano y se agregan 40 ml de agua destilada caliente, enseguida se adicionan 82 ml de solución acuosa de NaOH al 10% y 0.1035 moles de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se calienta a baño de vapor durante 35 minutos, posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente y se extrae exhaustivamente con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran obteniéndose un semisólido con un rendimiento del 95%.

El compuesto final fué caracterizado por su Espectroscopía Infrarrojo, su Resonancia Magnética Nuclear Protónica y su estudio en Espectrometría de Masas.

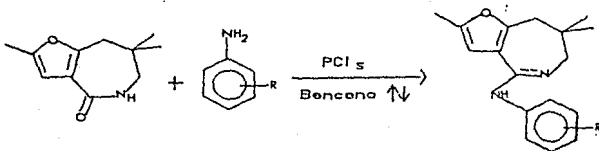
OBTENCIÓN DE LA 2,7,7-TRIMETIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-(4H)-FURO-
(3,2-c)-AZEPIN-4-ONA. (2,14,15,16)



En un matraz de bola de dos bocas provisto de agitación mecánica y canasta de calentamiento se colocan 0.01777 moles de la oxima del 2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano y 150 gr de ácido polifosfórico (P.P.A), la mezcla de reacción se calienta y se mantiene un rango de temperatura de 120-130 °C durante 25 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente y se le agrega hielo acuoso y carbonato de sodio continuando con la agitación mecánica, hasta tener una solución con pH neutro. La solución se extrae exhaustivamente con diclorometano, los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran apareciendo un sólido el cual se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose unos cristales blancos con un punto de fusión de 100-110 °C con un rendimiento del 60% .

El compuesto final fué caracterizado por su estudio Espectroscópico en Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear Protónica y su análisis en Espectrometría de Masas .

OBTENCION DE LA 2,7,7-TRIMETIL-4-(1 o- ; p-R-FENILAMINA)-5-FURDAZEPINA (17)



En un matraz de dos bocas provisto con agitacion magnetica, canasta de calentamiento y embudo de adicion se colocan 0.001079 moles de pentacloruro de fosphoro con 15 ml de benceno anhidro y se calienta a reflujo durante 2 horas. Utilizando el embudo de adicion se agregan 0.001036 moles del 2,7,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-(4H)-furo-[3,2-c]-azepin-4-ona disuelto en 10 ml de benceno anhidro, se continua el reflujo durante 2 horas 30 minutos. Posteriormente se agregan 0.0003633 moles de la anilina correspondiente disuelta en 5 ml de benceno anhidro y se continua el reflujo durante 17 horas. La reaccion se deja enfriar a temperatura ambiente y se enfria exteriormente con baño de hielo acuoso hasta la aparicion de un precipitado, el cual se filtra y se lava con benceno. El precipitado se disuelve en la minima cantidad de etanol absoluto y se trata con hidroxido de amonio gota a gota hasta pH francamente basico. La solucion se extrae con

15 ml de diclorometano 3 veces. Los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran, obteniéndose un sólido o semisólido según sea el derivado obtenido.

El sólido que se obtiene como precipitado de la reacción es el clorhidrato del compuesto y al ser tratado con hidróxido de amonio se libera el compuesto final. Los rendimientos y constantes físicas de cada derivado se presentan en la tabla número 1.

C) ANALISIS.

Todos los compuestos sintetizados fueron analizados por Espectrometría Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear Protónica y Espectrometría de Masas, proponiéndose sus mecanismos y patrón general de fragmentación, los cuales son discutidos en el presente trabajo.

Los compuestos obtenidos se analizaron en un Espectrometro de Masas Hewlett Packard 5985 4A GC/MS, utilizando el sistema de introducción directa a una temperatura de 200 °C en la cámara de ionización y un voltaje de ionización de 70 eV, la cantidad de muestra utilizada fue de 1 a 0.1 mg aproximadamente .

Las técnicas de Espectroscopía Infrarroja y Resonancia Magnética Nuclear, fueron utilizadas como apoyo en la determinación de pureza y caracterización de cada compuesto sintetizado.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un Espectrofotometro Nicolet FT-300, utilizando la técnica de disolución en cloroformo y película.

El análisis por Resonancia Magnética Protónica se determino en un instrumento Varian modelo FT-80, utilizando cloroformo deuterado como disolvente y como referencia interna el tetrametil silano.

D) RESULTADOS

A continuación se presentan las tablas de resultados con las propiedades, rendimientos, y los análisis efectuados de los compuestos sintetizados en el presente trabajo.

En la tabla 1 se dan los rendimientos y puntos de fusión de los productos finales obtenidos.

En la tabla 2 se enlistan las longitudes de onda (cm^{-1}) a las que absorben los grupos funcionales más representativos de los productos finales en Espectrometría Infrarroja; y al final se presentan los infrarrojos de 2 de los compuestos representativos (orto y para).

En la tabla 3 se presentan los valores de los desplazamientos de los hidrogenos (ppm) obtenidos para los productos finales de la síntesis por Resonancia Magnética Protónica y al final se anexan los espectros de RMN H de 2 de los compuestos más representativos (orto y para).

Se presentan los espectros de masas de todos los compuestos finales sintetizados.

La elucidación de los mecanismos y patrón de fragmentación en Espectrometría de Masas de los productos finales analizados, están dadas en la discusión de espectros.

TABLA 1

No. del comp.	R	Rendimiento (%) sal liberado		P. f (°C) sal liberado		No. de espectro
1	o-CH ₃	64.8	53.8	85-86	semisol.	1
2	p-CH ₃	35.5	30.0	245 des.	semisol.	2
3	o-OCH ₃	27.4	14.0	242 des.	semisol.	3
4	p-OCH ₃	31.0	16.9	semisol.	semisol.	4
5	H	31.7	20.0	250 des.	semisol.	5
6	o-Br	46.4	22.7	165 des.	semisol.	6
7	p-Br	23.0	14.4	255 des.	65-67	7
8	o-Cl	80.0	60.0	220 des.	semisol.	8
9	p-Cl	45.6	22.3	190 des.	semisol.	9

TABLA 2

Absorción en infrarrojo de los grupos funcionales más significativos de los derivados de la 2,7,7-trimetil-4-(*o*; *p*-R)-fenilamina 1-5-tetraazepina

No. de comp.	R	N-H	C-H (arom)	C=N	C-N	CH ₃ (gem)	C=O	C=C (arom, fur)	R
1	<i>o</i> -CH ₃	3407	3059 3010 1591	1638	1285 1242	1391 1356	1112 1064 1040	1069	1317
2	<i>p</i> -CH ₃	3418	3135 3125 1578 1502	1635	1285 1261	1392 1358	1100 1065 1015	1068	1317
3	<i>o</i> -OCH ₃	3409	3020 1584 1523	1637	1285	1391 1356	1113 1065 1045	1063	1247
4	<i>p</i> -OCH ₃	3405	3012 1580 1503	1637	1285	1391 1358	1100 1065 1040	1068	1240
5	H	3406	3060 3010 1580	1637	1285 1240	1391 1358	1110 1060 1030	1063	---
6	<i>o</i> -Br	3400	3040 1573	1635	1285 1255	1390 1357	1112 1063 1040	1605	650
7	<i>p</i> -Br	3408	1580	1638	1286	1391 1358	1090 1070	1608	660

continúa

No. de comp.	R	N-H	C=C (arom)	C=N	C-N	CH ₃ (gem)	C=O	C=C (arom, fur)	R
8	o-Cl	3403	3057 1581	1637	1286	1391 1357	1090 1068 1050	1608	745
9	p-Cl	3412	1593	1635	1286 1245	1391 1357	1090 1066 1049	1606	750

TABLA 3

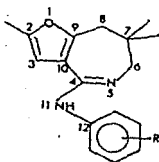
Estudio de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica de los derivados de la 2,7,7-trimetil-4-(o; p-R-fenilamina)-5-furoazepina

No. del comp.	R	(CH ₂ -C ₂)	(CH ₂) ₂ -C ₇	(C ₈ -H ₂)	(C ₆ -H ₂)	(H-arom.)	C ₃ -H	R
1	o-CH ₃	2.27	1.10	2.77	2.98	6.7-7.3	6.5	2.20
2	p-CH ₃	2.25	1.05	2.70	2.93	6.95	6.25	2.22
3	o-OCH ₃	2.25	1.07	2.72	2.95	6.95	6.42	3.80
4	p-OCH ₃	2.25	1.10	2.73	2.95	6.90	6.40	3.80
5	H	2.25	1.05	2.72	2.95	7.00	6.30	6.94
6	o-Br	2.23	1.10	2.75	3.00	6.7-7.6	6.30	---
7	p-Br	2.20	1.05	2.75	2.96	7.10	6.20	---
8	o-Cl	2.20	1.10	2.75	3.00	6.82-7.5	6.27	---
9	p-Cl	2.22	1.10	2.75	2.98	7.05	6.30	---

E) DISCUSION DE ESPECTROS

El análisis por Espectrometría de Masas de los compuestos sintetizados (Esquema I), presentó un comportamiento similar en su fragmentación, de tal manera que sus mecanismos de fragmentación y patrón general se discutieron en forma general tanto para los isómeros en que R está en posición orto como en para.

Sin embargo la abundancia relativa de algunos fragmentos varía notablemente cuando el sustituyente se encuentra ya sea en orto o en para lo cual nos sirve para diferenciar entre los isómeros de posición del sustituyente R.



ORTO Y PARA
R = H-, CH₃-, OMe-,
Cl-, Br-

ESQUEMA I

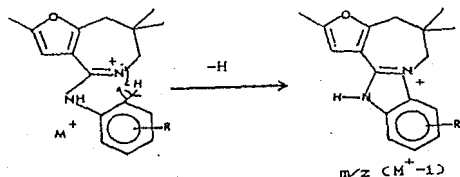
1. Ion Molecular.

El ion molecular en todos los compuestos analizados es muy abundante lo cual confirma la estabilidad de la carga (radical ionico) dada por la estructura heterociclica.

2. Pico Base.

A) Formación del ion de $m/z (M^+ - 1)$:

El ion de $m/z (M^+ - 1)$ es el pico base cuando el sustituyente R se encuentra en la posición para y se origina por la pérdida de una u.m.a. a partir del ion molecular, causada por el efecto orto y se verifica por la ruptura del enlace C-H de la posición orto del anillo que soporta el sustituyente R, e inmediata ciclización con el átomo de N₃; para formar un catión de tipo imidazol. Cuando R se encuentra en la posición orto la abundancia del ion de $m/z (M^+ - 1)$ disminuye debido a que es más importante la eliminación de R por el efecto orto. El mecanismo de fragmentación que se lleva a cabo se propone en el Esquema 2.



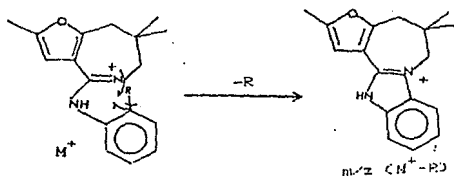
ESQUEMA 2

B) Formación del ion de m/z (M^+-R) :

El fragmento de m/z (M^+-R) es muy abundante y en la mayoría de los casos es el Pico base cuando R se encuentra en la posición orto; este fragmento se obtiene a partir del ión molecular observándose en este caso el efecto orto.

En la pérdida del sustituyente orto-R se verifica la ruptura del enlace C-R y la ciclización inmediata con el átomo de N₃ dando nuevamente el ión imidazol.

Cuando R se encuentra en la posición para no se obtiene el ión de m/z (M^+-R) ; lo cual nos permite diferenciar por esta pérdida de que tipo de isómero se trata. El mecanismo de fragmentación que se verifica cuando R este en posición orto se propone en el Esquema 3.

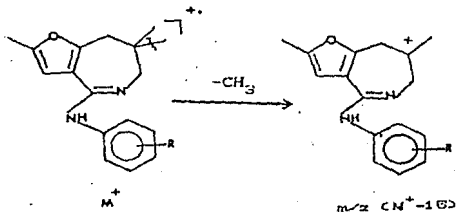


ESQUEMA 3

3. Formación del Ión de m/z ($M^+ - 15$).

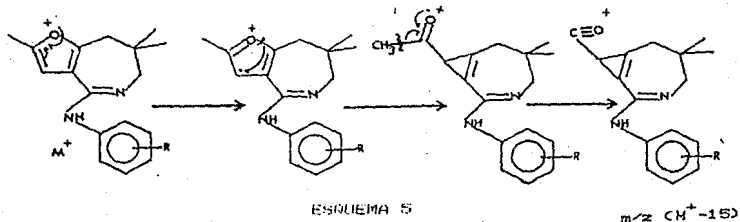
El Ión de m/z ($M^+ - 15$) se puede obtener por dos rutas:

RUTA A: A partir del Ión molecular por pérdida de uno de los metilos unidos al C_7 quedando cargado positivamente el heterociclo, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4.



ESQUEMA 4

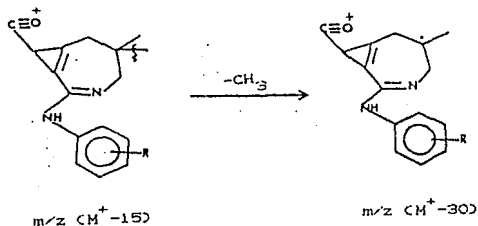
RUTA B: A partir del Ión molecular se puede llevar a cabo un rearrreglo característico en el anillo de furano para dar el Ión (M^+) el cual pierde el metilo de la metil-cetona obtenida, quedando cargado positivamente el carbonilo ($C=O$) al verificarse el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 5.



ESQUEMA 5

4. Formación del ión de m/z ($M^+ - 30$):

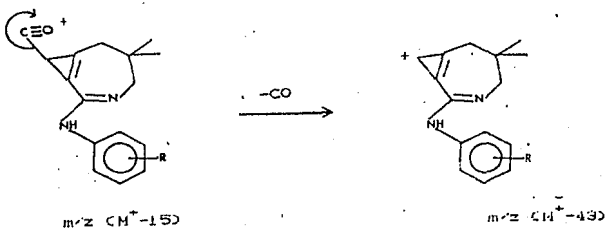
A partir del fragmento de m/z ($M^+ - 15$) obtenido por el mecanismo de fragmentación propuesto en la RUA B, se lleva a cabo la eliminación de un metilo del C_7 quedando un radical iónico de m/z ($M^+ - 30$) debido al mecanismo de fragmentación dado en el Esquema 6.



ESQUEMA 6

5. Obtención del Fragmento de m/z ($M^+ - 43$):

También del ión de m/z ($M^+ - 15$) por eliminación del carbonilo ($C=O$) se obtiene el fragmento de m/z ($M^+ - 43$), verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 7

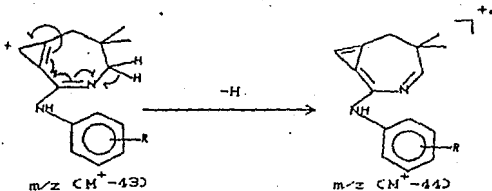


ESQUEMA 7

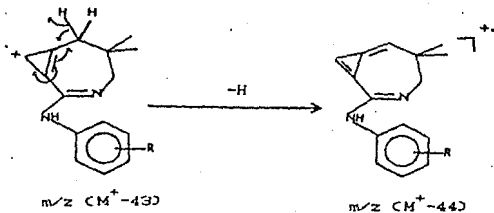
6. Formación del Fragmento de m/z (M^+ -44):

El fragmento de m/z (M^+ -44) se origina por la pérdida de un hidrógeno a partir del ion de m/z (M^+ -43) verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 8

A). Pérdida del hidrógeno del C_6 :



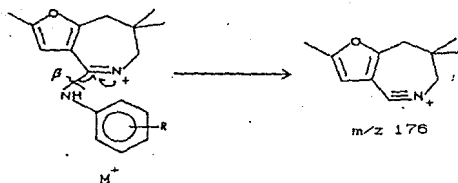
B). Pérdida del hidrógeno del C_8 :



ESQUEMA 8

7. Obtención del Ion de m/z 176:

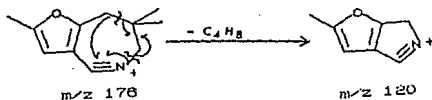
A partir del ion molecular por pérdida de la R-anilina por una ruptura " β " al nitrógeno del heterociclo (N_3) quedando éste cargado positivamente, se origina el ion de m/z 176; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9



ESQUEMA 9

8. Obtención del Ión de m/z 120:

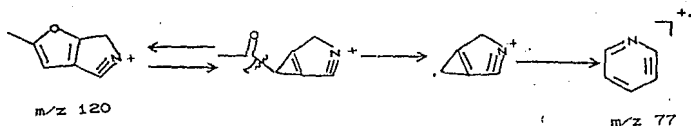
El ión de m/z 120 se puede originar por una pérdida de 56 u.m.a. al perderse el fragmento neutro (C_4H_8) del ión de m/z 176 al llevarse a cabo una ruptura $C_8 - C_7$ y $C_6 - N_5$ volviendo a ciclarse el heterociclo. llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10.

9. Formación del ion de m/z 77 :

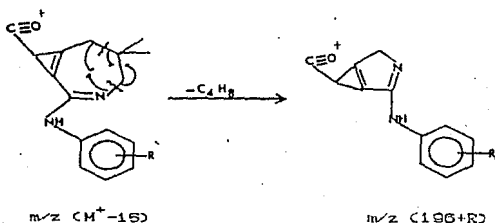
A partir del ion de m/z 120 por rearrreglo del anillo furánico para dar una metil cetona y posterior pérdida de ella (- CH_3CO) se obtiene el ion de m/z 77, verificandose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 11.



ESQUEMA 11

10. Formación del Ion de m/z (196 + R)

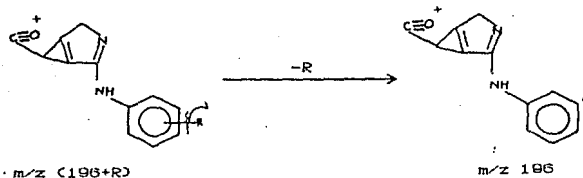
También a partir del ion de m/z ($M^+ - 15$) se puede verificar la pérdida de 56 u.m.a al eliminarse [C_4H_8] dando origen al fragmento de m/z (196 + R) al llevarse a cabo una ruptura entre $C_8 - C_7$ y $C_6 - N_3$ y volverse a ciclar el heterociclo; proponiéndose el mecanismo de fragmentación del Esquema 12.



ESQUEMA 12

11. Origen del Fragmento de m/z 196 :

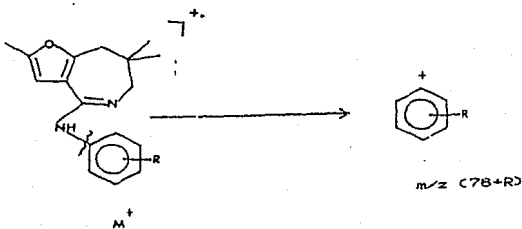
A partir del ion de m/z (196 + R) se verifica la pérdida del sustituyente R por una ruptura homolítica dando origen al radical iónico de m/z 196 (Esquema 13)



ESQUEMA 13

12. Obtención del fragmento de $m/z (76 + R)$

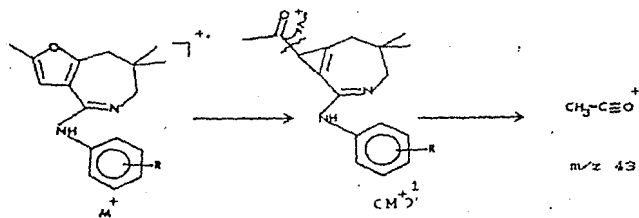
también a partir del ion molecular por una ruptura entre N_{11} - C_{12} , quedando cargado positivo el anillo aromático se obtiene el ion de $m/z (76 + R)$. Esquema 14



ESQUEMA 14

13. Obtención del Ión de m/z 43:

A partir del ión molecular (M^+), por un rearrreglo del anillo furánico dando lugar al ión (M^+), en su forma de metil-cetona se verifica una ruptura "α" al carbonilo originando el fragmento de m/z 43, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 15.

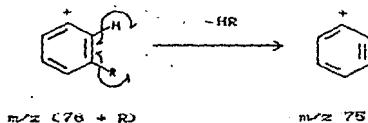


ESQUEMA 15

14. Fragmentación Característica de los Grupos Funcionales a Partir del Ión de m/z ($76 + R$):

a) Cuando $R = Cl$, Br (orto y para).

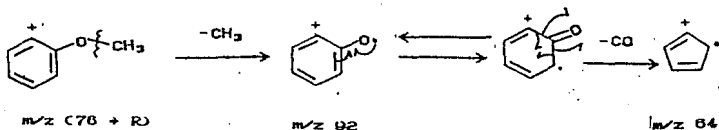
El ión de m/z ($76 + R$) verifica la pérdida de ácido hidrácido (-HR) para dar el fragmento de m/z 75 (Esquema 16).



ESQUEMA 16

b) Cuando R = -OMe (orto y para).

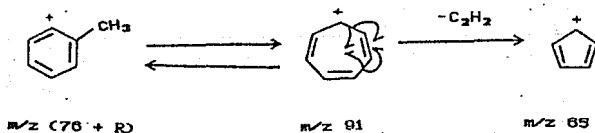
El ión de m/z ($76 + R$) verifica la pérdida del grupo metilo dando origen al ión de m/z 92; que subsecuentemente pierde CO para dar el ión de m/z 64, verificandose los mecanismos de fragmentación propuestos en el Esquema 17.



ESQUEMA 17

c) Cuando R = -CH₃ (orto y para)

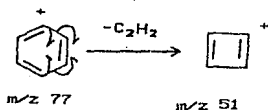
El ión de m/z ($76 + R$), pasa a dar el ión tropilium que por pérdida de acetileno da lugar al ión de m/z 65 característico de compuestos aromáticos (Esquema 18).



ESQUEMA 18

d) Cuando R = -H.

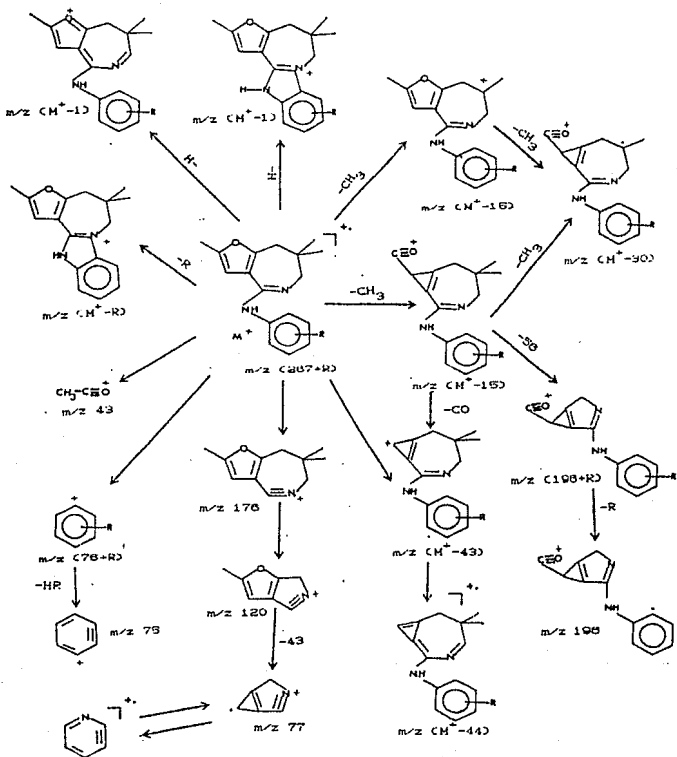
El ión de m/z ($76 + R$) (m/z 77) pierde acetileno para dar el fragmento de m/z 51, característico de compuestos aromáticos (Esquema 19).



ESQUEMA 19

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación elucidados para los iones más abundantes en los Espectros de Masas de los compuestos analizados se propone un Patrón General de Fragmentación que se encuentra ilustrado en el Esquema 20.

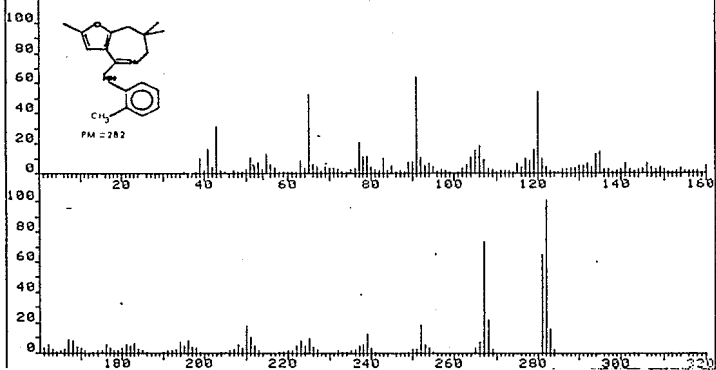
PATRÓN GENERAL DE FRAGMENTACIÓN



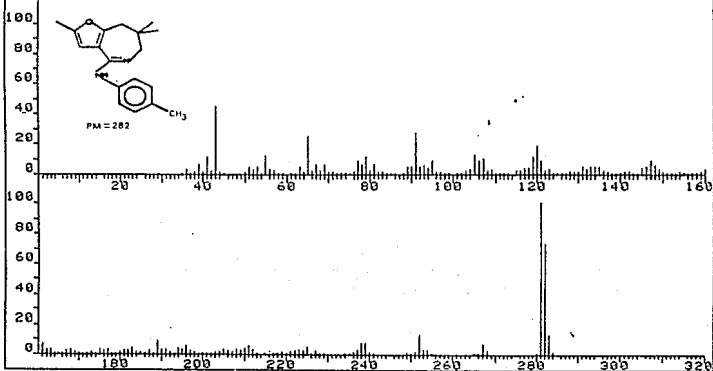
ESQUEMA 20

ESPECTRO 1

FRN 5124	SPECTRUM 21		RETENTION TIME 1.6	
LARGST 4:	282.2, 100.0	287.2, 73.0	91.1, 64.8	281.2, 64.1
LAST 4:	281.2, 64.1	282.2, 100.0	283.2, 16.0	284.2, 2.1
			PAGE 1	Y = 1.00



FRN 5169	SPECTRUM 85		RETENTION TIME 5.7	
LARGST 4:	281.1, 100.0	282.2, 73.0	43.1, 44.9	91.2, 27.8
LAST 4:	426.3, 1.2	427.4, .3	484.4, 1.2	485.4, .4
			PAGE 1	Y = 1.00

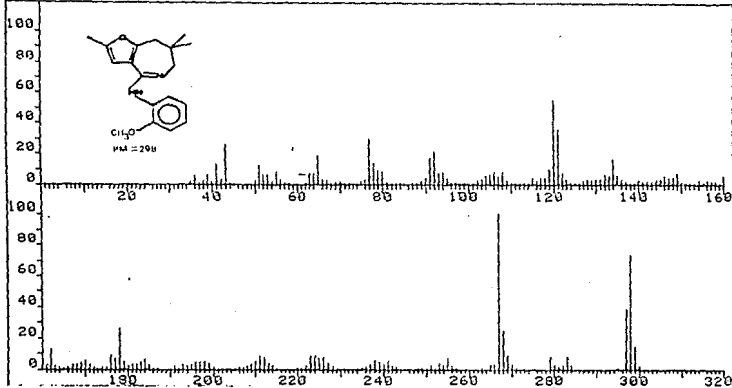


ESPECTRO 2

ESPECTRO 3

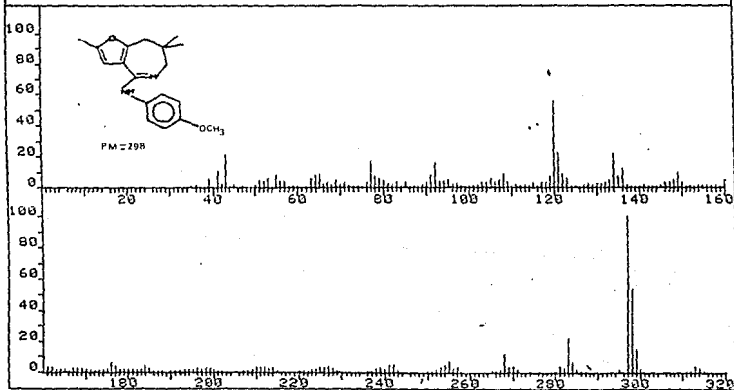
FRN 6167	SPECTRUM 117		RETENTION TIME		P.9
LARGST 4:	267.1, 108.0	298.1, 73.8	120.1, 55.7	297.1, 38.5	
LAST 4:	297.1, 38.5	298.1, 73.8	299.1, 14.2	300.1, 1.8	

PAGE 1 Y = 1.00



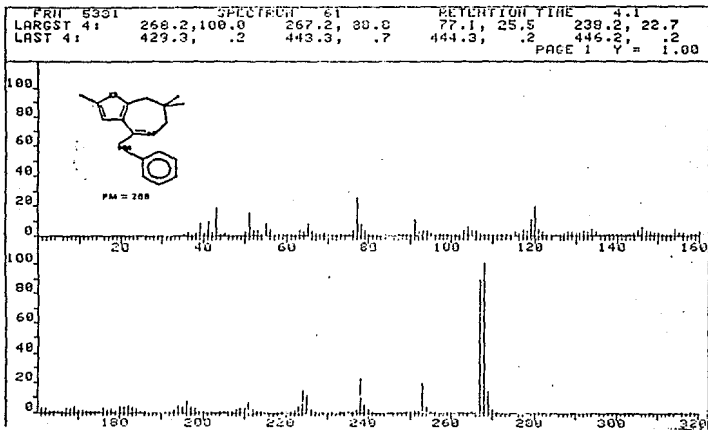
FRN 5126	SPECTRUM 95		RETENTION TIME		6.4
LARGST 4:	297.1, 108.0	120.1, 55.1	298.2, 53.4	121.1, 22.9	
LAST 4:	341.2, 9.5	342.2, 13.8	343.2, 2.9	344.2, .5	

PAGE 1 Y = 1.00



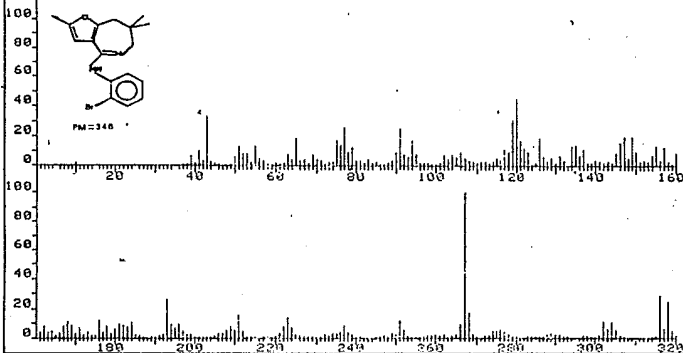
ESPECTRO 4

ESPECTRO-5

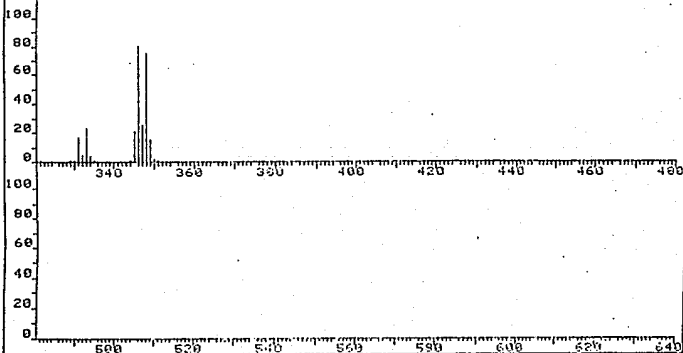


ESPECTRO 6

FRN 5329	SPECTRUM 25		RETENTION TIME 1.7	
LARGST 4:	267.1, 100.0	346.1, 88.5	348.1, 75.5	120.2, 45.4
LAST 4:	348.1, 75.5	349.1, 15.7	350.1, 1.8	351.1, .1
				PAGE 1 Y = 1.00

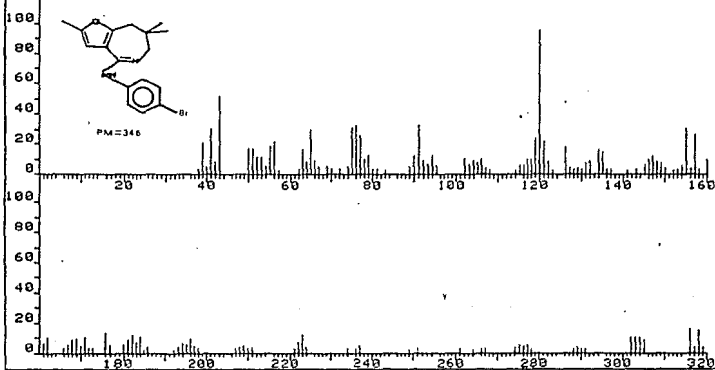


FRN 5329	SPECTRUM 25		RETENTION TIME 1.7	
LARGST 4:	267.1, 100.0	346.1, 88.5	348.1, 75.5	120.2, 45.4
LAST 4:	348.1, 75.5	349.1, 15.7	350.1, 1.8	351.1, .1
				PAGE 2 Y = 1.00

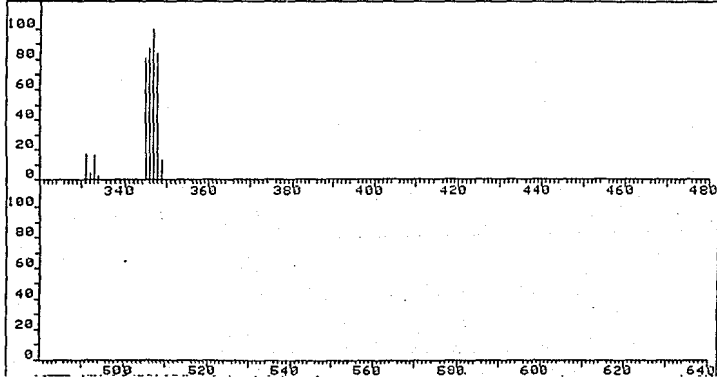


ESPECTRO 7

FRN 5125	SPECTRUM 40		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	347.0, 100.0	120.1, 95.6	346.1, 86.9	348.0, 83.9
LAST 4:	346.1, 86.9	347.0, 100.0	348.0, 83.9	349.1, 13.3
			PAGE 1 Y = 1.00	

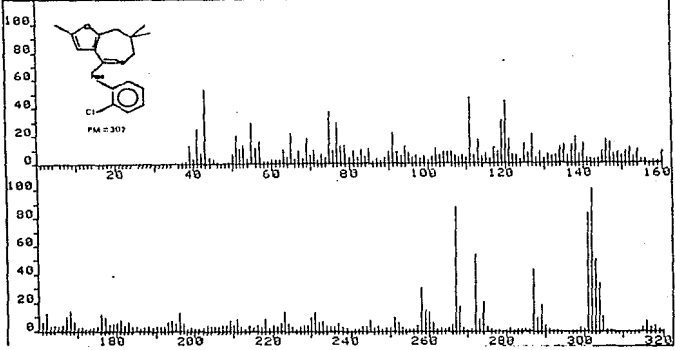


FRN 5125	SPECTRUM 40		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	347.0, 100.0	120.1, 95.6	346.1, 86.9	348.0, 83.9
LAST 4:	346.1, 86.9	347.0, 100.0	348.0, 83.9	349.1, 13.3
			PAGE 2 Y = 1.00	

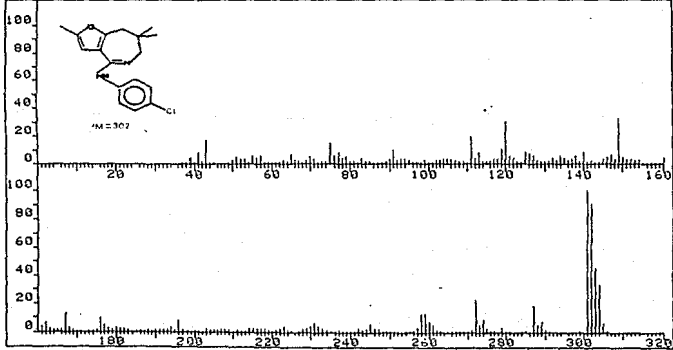


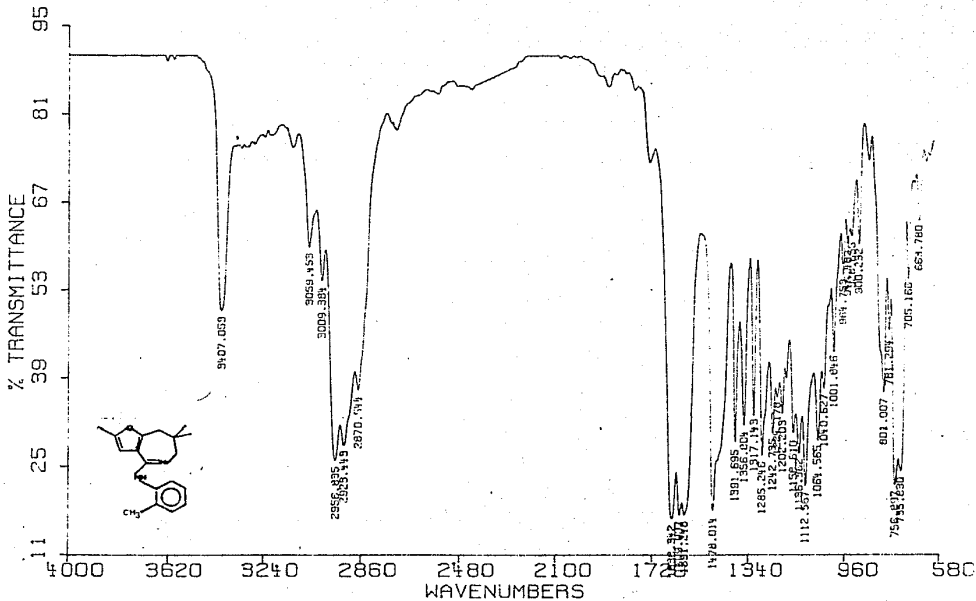
ESPECTRO 8

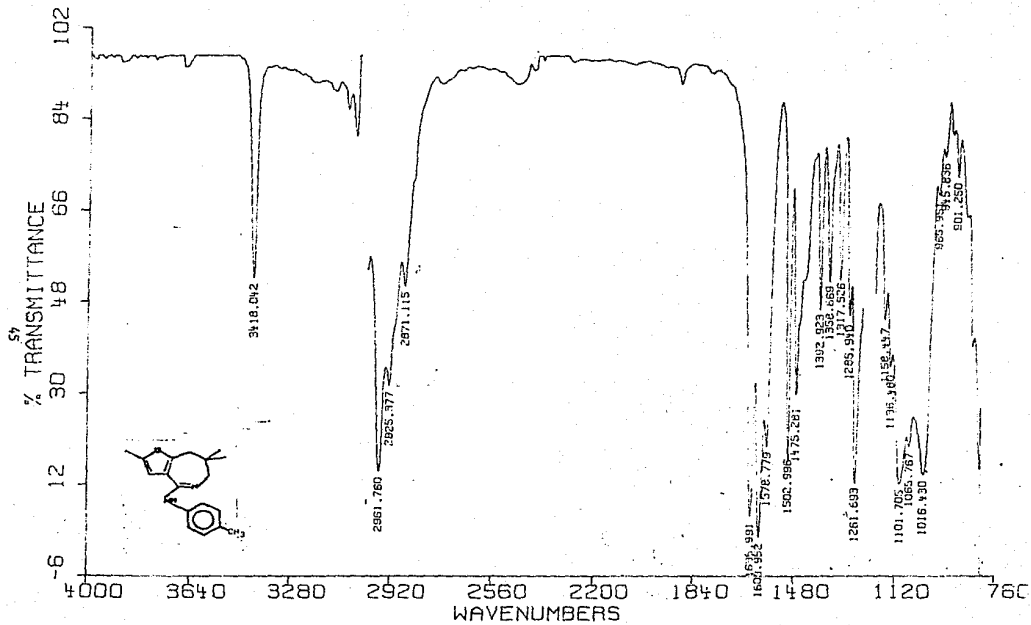
FRN 5193	SPECTRUM 25		RETENTION TIME 1.8	
LARGST 4:	302.3, 100.0	267.3, 86.9	301.2, 82.3	43.1, 53.4
LAST 4:	319.2, 1.3	320.2, .8	332.3, .7	368.4, .6
				PAGE 1 Y = 1.00

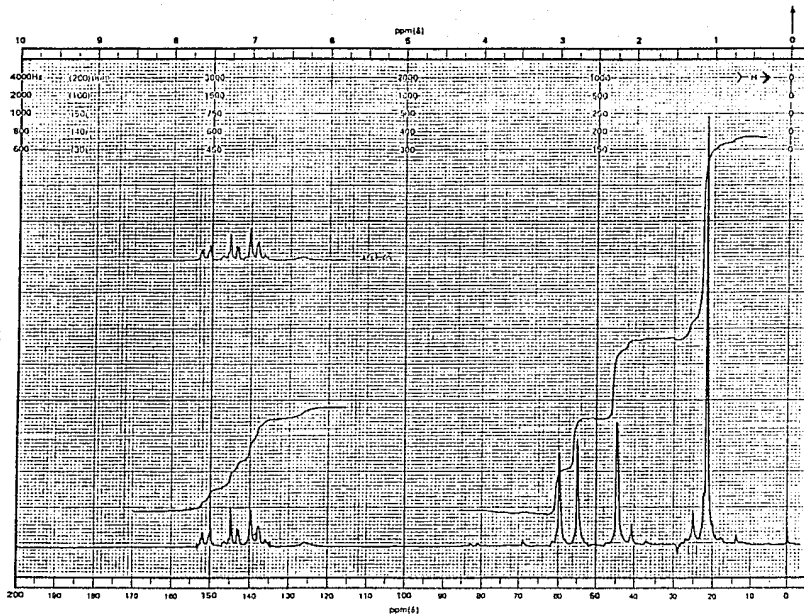


FRN 5134	SPECTRUM 67		RETENTION TIME 4.6	
LARGST 4:	301.2, 100.0	302.2, 90.7	303.3, 45.4	304.3, 33.9
LAST 4:	305.3, 6.0	306.3, .6	353.2, .3	368.3, .2
				PAGE 1 Y = 1.00









CFT-20
 SPECTRUM NO. 2467
 OPERATOR PC DATE 11/11/77
 SAMPLE C0212
 TUBE OD: 5mm 8mm 10mm



NUCLEI: ¹H ¹³C ³¹P
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL L 25.2
 SPIN RATE _____ rpm TEMP _____ °C

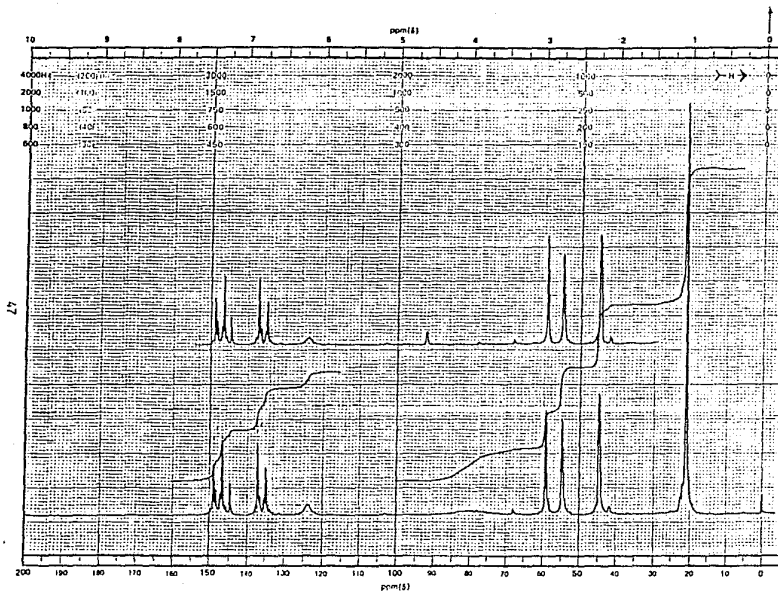
ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec
 PULSE WIDTH (PW) _____ μsec
 PULSE DELAY (PD) _____ sec
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TC) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

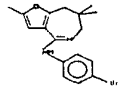
DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) 7.77

W PERMAD GLASS CO., INC.
 U.S. Pat. 3,042,882 and 3,042,883
 BUENA VISTA, PA. 15004 U.S.A.

FORM 100-1 U.S.A. 1977 CHART NO. MCV 20



CPT-20
 SPECTRUM NO. 2423
 OPERATOR RC DATE 3-1-68
 SAMPLE CpCpms
 TUBE OD: 5mm 8mm 10mm



NUCLEI: ¹H ¹³C ¹⁹F ³¹P
 LOCK: INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL: CP-1
 SPIN RATE: _____ rps. TEMP: _____ °C

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec
 PULSE WIDTH (PW) _____ sec
 PULSE DELAY (PD) _____ sec
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ Hz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____

47

CONCLUSIONES •

1. Se sintetizaron 9 nuevos compuestos no descritos anteriormente en la literatura.
2. Se diseñó una Ruta de Síntesis nueva con 5 pasos para la obtención de los 9 productos finales a partir de Dimedona más "4" Cloroacetona.
3. Se hizo el estudio por Espectrometría de Masas de los compuestos finales elucidándose sus mecanismos y Patrón General de Fragmentación.
4. Con respecto al Patrón General de Fragmentación se puede concluir lo siguiente:
 - a) Todos los compuestos presentan un Ión Molecular muy estable, con una abundancia relativa mayor de 80 %.
 - b) En la mayoría de los casos el Pico base cuando el sustituyente R se encuentra en la posición para es el ión de $m/z (M^+ - H)$ y no presenta el ión de $m/z (M^+ - R)$; que en la mayoría de los casos es el Pico Base cuando R está en posición orto; debido al llamado efecto orto.
 - c) Todos los compuestos presentan un mismo Patrón de Fragmentación con la excepción marcada en el inciso b; lo cual nos permite diferenciar entre los isómeros de posición para y orto con respecto al sustituyente R sobre el anillo aromático.

d) Se puede considerar como iones más importantes en Espectrometría de Masas de los compuestos " 2,7,7-trimetil-4-(o ; p-R-fenilamino)-5- furazepina " a los fragmentos: a) m/z ($M^+ - 15$), ($M^+ - 30$), ($M^+ - 43$); ($M^+ - H$), ($M^+ - R$) solo en isómeros orto-R ; ($196 + R$), ($26 + R$), m/z 196; m/z 176, m/z 120 y m/z 43.

3. Se llevó a cabo la interpretación de los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica e Infrarrojo.

BIBLIOGRAFIA

1. Effland, Richard C.; Davis, Larry.; Helsley, Grovver C.
(American Hoechst Corp.) U.S. Pat 3,952,025 (1976)
2. Royer, Rene.; Lamotte, Genevieve.; Bachelet, Jean P.;
Eur. J. Med. 11 221-4 (1976)
3. Weiss, M.J.; Gibs, G.J.; Poletto, J.F.; Reming, W.A.;
(American Cyanamid Co.) U.S. Pat. 3,849,446 (1974)
4. Weiss, M. J.; Gibs, G. J.; Poletto, J.F.; Reming, W.A.;
(American Cyanamid Co.) U.S. Pat. 3,849,441 (1974)
5. Weiss, M. J.; Gibs, G. J.; Poletto, J. F.; Reming, W.A.;
(Americam Cyanamid Co.) U.S. Pat. 3,758,501 (1973)
6. Schaeffer, H.S. and Vince, R. J. Org. Chem. 27 4502-4505
(1962)
7. Miyashita, Masaaki; Kumazawa, Toshiaki and Yoshikoshi,
Akira J. Org. Chem. 45 2945-2950 (1980)
8. Organic Syntheses Vol. XV pag 14-16 John Wiley & Sons,
Inc. New York 1935)

9. Sircar, J. C. and Meyers, A. I. J. Org. Chem. 30 3206-3207 (1965)
10. Kochi, J. K. J. Am. Chem. Soc. 77 5274-5278 (1955)
11. Jazor, Y.; Gaudry, M. and Marquet, A. Bull. Soc. Chim. Fr. 4 2732-2735 (1973)
12. Taylor, D. A. H. J. Chem. Soc. III 2767-2769 (1959)
13. Nowlin, Gene J. Am. Chem. Soc. P 72 5754-5755 (1950)
14. Bardakos, V. and Sucrow, W. Chem. Ber. III 1780-1788 (1978)
15. Schroeder, G. Chem. Ber. 1308-1329 (1930)
16. Donaruma, Guy L. and Heldt, Walter Z. Organic Reactions. Vol II 1-59 John Wiley and Sons Inc. New York 1960
17. Hill, A.S. and Cox, M.V. J. Am. Chem. Soc. 48 3214 (1926)