



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

## “ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE DERIVADOS DE FENOTIAZINAS”

# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

ADRIANA PADILLA MENDOZA



MEXICO, D. F.

2000



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**"ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE DERIVADOS DE  
FENOTIAZINAS"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:**

**ADRIANA PADILLA MENDOZA**

**MÉXICO D. F.**

**2000**

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente:** Q.F.B. Silvia de Jesús Mendoza Arellano

**Vocal:** Q. Adolfo García Osuna.

**Secretario:** Q.F.B. Elia Brosla Naranjo Rodríguez

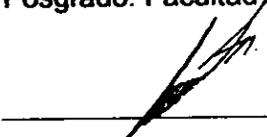
**1er Suplente:** Dra. Araceli Patricia Peña Álvarez

**2do Suplente:** Q.F.B. Héctor Antonio Ponce Monter.

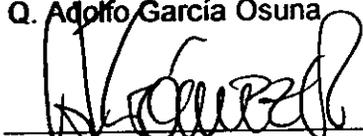
**El presente trabajo se desarrolló:**

Laboratorio de Espectrometría de Masas. Departamento de Química Analítica. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química. UNAM

**ASESOR DEL TEMA:**

  
\_\_\_\_\_  
Q. Adolfo García Osuna

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

  
\_\_\_\_\_  
M. en C. Humberto Ramón Gómez Ruíz

**SUSTENTANTE:**

  
\_\_\_\_\_  
Adriana Padilla Mendoza

## GRACIAS:

A Dios por permitirme llegar hasta aquí y continuar mi camino.

A mis padres Ángela y Francisco por su apoyo, cariño, comprensión y paciencia para ver realizado mi sueño

A mis hermanas Eugenia, Verónica, Gabriela y Elena y a mis tías Mary y Martha por su paciencia y consejos

A los maestros Adolfo García y Humberto Gómez por todo el apoyo y conocimientos brindados en la realización de este trabajo.

A la maestra Silvia Mendoza por su ayuda y conocimientos en el manejo de las técnicas y en la interpretación de los espectros y por su paciencia durante tantos fines de semana

A la maestra Ernestina Cervera por sus conocimientos en las técnicas utilizadas en el desarrollo de este trabajo

A las maestras Lucía Hernández y Pilar Cañizares por sus consejos, ayuda y apoyo tanto en la realización de este trabajo como en mi vida

A Ana Cecilia, Mine, Pili, Andrea, Erika, Ma. Luisa, Alma y a toda la generación 94 por que son parte de mi vida

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación por la obtención de los espectros de RMN y Espectrometría de Masas.

A Laboratorios ABC por el tiempo proporcionado para terminar esta trabajo, y a cada uno de mis compañeros por su comprensión

## ÍNDICE

	Pag.
Introducción -----	1
Parte teórica -----	3
Fenotiazinas -----	4
Espectroscopia -----	12
Espectroscopia Ultravioleta -----	19
Espectroscopia Infrarroja -----	30
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica -----	40
Espectrometría de Masas -----	54
Parte experimental -----	64
Resultados -----	69
Análisis de resultados -----	79
Espectroscopia Ultravioleta -----	80
Espectroscopia Infrarroja -----	81
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica -----	85
Espectrometría de Masas -----	90
Conclusiones -----	95
Apéndice I. Catálogo espectroscópico -----	98
Bibliografía -----	135

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN.

A finales del siglo XIX en Europa se sintetizaron los primeros compuestos derivados de la fenotiazina, siendo a finales de la década de 1930 que se encontró que la prometazina, derivado de la fenotiazina, tenía efectos antihistamínicos y sedantes. En la década de los años 40 se emplearon para tratar la agitación de pacientes psiquiátricos mediante las fenotiazinas y otros antihistamínicos, aunque con resultados poco alentadores.

Actualmente se les conocen propiedades antieméticas, también uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y farmacéuticos, así como usos industriales químicos en general.

El conocimiento estructural y caracterización de esta familia de compuestos orgánicos es importante, curiosamente la información espectroscópica de esta familia no se encuentra de manera accesible y rápida; por lo tanto el realizar colecciones de espectros, así como el desarrollar la correlación de la información espectroscópica con la estructura molecular de cada fenotiazina, constituirá la base analítica que permita llevar el control de calidad, desarrollo de métodos de síntesis y análisis de esta familia.

Además dichas colecciones permitirán ser una fuente de referencia rápida para programas de enseñanza de las técnicas modernas de espectroscopia y sus aplicaciones, siendo esto de gran importancia docente.

Es por lo tanto el objetivo de este trabajo la realización de una colección del estudio espectroscópico de 9 fenotiazinas de uso farmacéutico, con su respectivo análisis estructural por las 4 técnicas espectroscópicas más utilizadas en la actualidad que son la Espectroscopia Ultravioleta-Visible, Espectroscopia Infrarroja, Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica y la Espectrometría de Masas.

# PARTE TEÓRICA

## FENOTIAZINAS <sup>6,7,8,10,15</sup>

A finales del siglo XIX se sintetizaron en Europa los primeros compuestos basados en la estructura base de la fenotiazina (la estructura es la de la figura No. 1 pero con hidrógeno en R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) como parte de colorantes de anilina como el azul de metileno.

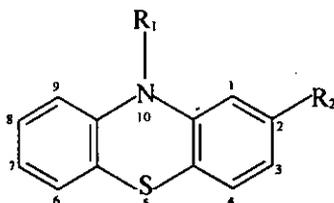


Figura No. 1. Estructura base de las fenotiazinas<sup>6</sup>.

Las fenotiazinas presentan en su estructura un núcleo heterocíclico formado por dos anillos aromáticos enlazados entre sí por un átomo de azufre y uno de nitrógeno que forman un ciclo entre los dos anillos aromáticos y con sustituciones normalmente en las posiciones del C<sub>2</sub> y N<sub>10</sub>.

La sustitución de algún grupo funcional en la posición 2 produce la eliminación de electrones e incrementa la eficacia en la actividad terapéutica de las fenotiazinas y otros congéneres tricíclicos como la clorpromazina a diferencia de la promazina.

Dependiendo de la naturaleza del sustituyente en la posición del N<sub>10</sub> influye también en la actividad farmacológica de la fenotiazina.

Las fenotiazinas se clasifican en tres grupos dependiendo de la sustitución en este sitio:

- a).- Las fenotiazinas de serie alifática, causan más sedación, hipotensión, dermatitis y convulsiones, y presentan menos efectos extrapiramidales secundarios.
- b).- Las fenotiazinas de serie piperazínica presentan más efectos extrapiramidales secundarios, menos sedación, hipotensión y opacidades oculares.
- c).- Las piperidinas presentan una mayor toxicidad retiniana, alteraciones eyaculatorias y electrocardiográficas, y con menores efectos extrapiramidales adversos.

Entre tanto se descubrió la capacidad de la prometazina para prolongar el tiempo de sueño inducido por barbitúricos en los roedores, fue así como el fármaco se introdujo en la anestesia clínica, como agente potenciador y estabilizador autómico. Estas investigaciones apremiaron a la búsqueda de los derivados de la fenotiazina con acciones potenciadoras de la anestesia. Entre 1949 y 1950 Charpentier sintetizó la clorpromazina. Poco después Laborit y colaboradores describieron la capacidad de este compuesto para potenciar la

actividad de los anestésicos y producir "hibernación artificial". Por sí misma la clorpromazina no producía pérdida del conocimiento, sino que disminuía la excitabilidad y motilidad, con cierta tendencia incrementada a promover el sueño.

Las fenotiazinas tienen propiedades antiaritmicas, antieméticas. En ocasiones se combinan en dosificaciones bajas con un barbitúrico o un opioide. Puede presentarse prolongación de sueño postanestésico y mayor depresión del sueño y a veces también en la disminución de la presión arterial. Debe compararse con mucho cuidado el valor de las fenotiazinas para la premedicación con sus efectos adversos.

Las fenotiazinas que se emplean para la premedicación son prometazina, propiomazina, ambos casos en dosis intramusculares de 20 a 40mg.

Las fenotiazinas, además de otros compuestos con estructuras similares se usan de manera apropiada para tratar la esquizofrenia; la fase maniaco depresiva y otras enfermedades psicóticas idiopáticas agudas. También se utilizan como alternativas del tratamiento electroconvulsivo (TEC) en la depresión grave con tintes psicóticos orgánicos.

Tienen importante efecto sedante. Las fenotiazinas inhibitoras de la monoaminooxidasa (MAO) y antidepresores tricíclicos, pueden intensificar y prolongar los efectos depresores de opioides.

Las fenotiazinas que se utilizan en psiquiatría tienen tres átomos de carbono interpuestos entre la posición 10 del anillo central en esta posición; la amina es siempre terciaria. Las fenotiazinas antistamínicas (prometazina) y las fenotiazinas intensamente anticolinérgicas (etopromazina), tienen solo dos átomos de carbono que separan al grupo amino de la posición 10 del anillo central. La N-desalquilación metabólica de la cadena lateral o el incremento de tamaño de los sustituyentes N-alquilamino reducen la actividad.

A la familia de las fenotiazinas se les ha encontrado otros usos en la industria química (colorantes, reactivos espectrofotométricos, insecticidas, catalizadores de reacciones, indicadores, desinfectantes, etc.) y no sólo farmacológicos (tranquilizantes, antiespasmódicos, antihistamínicos, antipsicóticos, sedantes, antitusivos, antieméticos, antipruriginosos, atárticos, anticolinérgicos, antisépticos urinarios y antihelmínticos); lo cual ha hecho a esta familia de gran importancia en su aplicación en la industria química en general.

Se ha encontrado que las fenotiazinas pueden producir reacciones tóxicas en el hígado, reacciones fotodinámicas, anemia hemolítica, calambres abdominales, taquicardia y otros problemas de salud no confirmados aún.<sup>8,15</sup>

Las fenotiazinas elegidas para este trabajo y algunas de sus características químicas<sup>9,19</sup> se mencionan a continuación:

### I. Tartrato de trimeprazina.

-Nombres químicos:

- ❖ Tartrato de N, N, β - trimetil - 10H - fenotiazina - 10 - propanamina; 10 - [3 - (dimetilamino) - 2 - metilpropil] fenotiazina
- ❖ Tartrato de 10 - [3 - (dimetilamino) - 2 - metilpropil] fenotiazina
- ❖ Tartrato de 10 - (2 - metil - 3 - propil) fenotiazina

-Nombres comerciales:

- ❖ Panectil
- ❖ Vanectil
- ❖ Repeltin
- ❖ Temaril
- ❖ Teraleno
- ❖ Vallergan

-Fórmula condensada:  $C_{40}H_{50}N_4O_6S_2$

-PM = 746 g/mol

-Forma física: Cristales

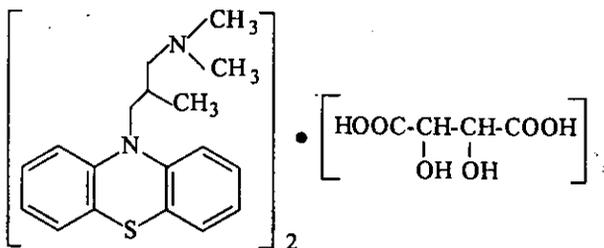
-Punto de fusión = 154° - 163°C

- Actividad terapéutica: antipruriginoso.

Nota: la trimeprazina libre tiene:

-Fórmula condensada:  $C_{18}H_{22}N_2S$

-PM = 298 g/mol



### II. Metansulfonato de dimetotiazina.

-Nombres químicos:

- ❖ Metánsulfonato de 10 - [2 - ( dimetilamino ) - propil] - N, N - dimetil - 10H-fenotiazin - 2 - sulfonamida
- ❖ Metánsulfonato de 10 - (2 dimetil - aminopropil) - 3 - dimetilsulfonamidofenotiazina;
- ❖ Metánsulfonato de 3 - dimetilsulfonamida - 10 - (2 - dimetilaminopropil) fenotiazina;

-Nombres comerciales:

- ❖ Dimetotiazina mesilato
- ❖ Fonazina mesilato
- ❖ Alius
- ❖ Bansil

- ❖ Bonpac
- ❖ Calsekin
- ❖ Migristena
- ❖ Nemestina
- ❖ Promaquid
- ❖ Yoristen

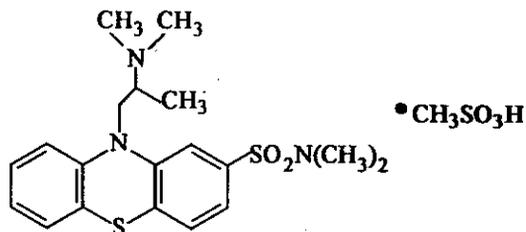
-Fórmula condensada:  $C_{20}H_{29}N_3O_5S_3$

-PM = 487 g/mol

-Forma física: Cristales

-Punto de fusión = 163° - 169°C

-Actividad terapéutica: inhibidor de la serotonina.



### III. Dimetotiazina.

-Nombres químicos:

- ❖ 10 - [2 -( dimetilamino ) - propil] - N, N - dimetil - 10H- fenotiazin - 2 - sulfonamida
- ❖ 10 - (2 dimetil - aminopropil) - 3 - dimetilsulfonamidofenotiazina;
- ❖ 3 - dimetilsulfonamida - 10 - (2 - dimetilaminopropil) fenotiazina;

-Nombres comerciales:

- ❖ Dimetotiazina
- ❖ Fonazina
- ❖ Dimetiotiazina

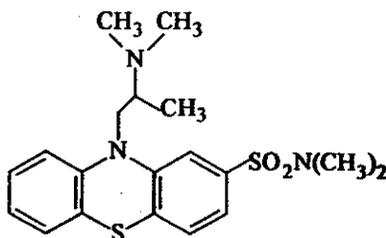
-Fórmula condensada:  $C_{19}H_{25}N_3O_2S_2$

-PM = 391 g/mol

-Forma física: Cristales

-Punto de fusión = 69° - 76°C

-Actividad terapéutica: inhibidor de la serotonina.



#### IV. Maleato de acepromazina.

-Nombres químicos:

- ❖ Maleato de 1 - [10 - [3 - (dimetilamino) propil] - 10H - fenotiazina - 2 - il] etanona
- ❖ Maleato de 10 - [3 - (dimetilamino) propil] - 10H - fenotiazina - 2 - il metilcetona
- ❖ Maleato de 2 - acetil - 10 - (3 - dimetilamino propil) fenotiazina
- ❖ Maleato de 3 - acetil - 10 - (3 - dimetilamino propil) fenotiazina
- ❖ Maleato de 10 - (3 - dimetilaminopropil) fenotiazina 3 - etilona

-Nombres comerciales:

- ❖ Atraret
- ❖ Plegicil
- ❖ Notencil
- ❖ Soprontin

-Fórmula condensada:  $C_{23}H_{26}N_2O_5S$

-PM = 442 g/mol

-Forma física: Cristales amarillos

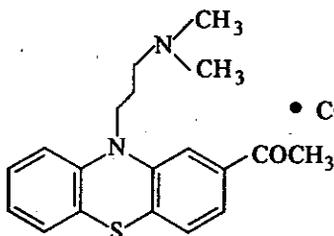
-Punto de fusión:  $135^\circ - 136^\circ C$

-Actividad terapéutica: tranquilizante.

Nota: la acepromazina libre tiene:

-Fórmula condensada:  $C_{19}H_{22}N_2OS$

-PM = 326 g/mol



#### V. Maleato de levomeprazina.

-Nombres químicos:

- ❖ Maleato de 2 - metoxi - N, N,  $\beta$  - trimetil - 10H - fenotiazina - 10 - propanamina
- ❖ Maleato de 10 - (3 - dimetilamino - 2 - metilpropil) - 2 - metoxifenotiazina;
- ❖ Maleato de 2 - metoxi - 10 - (2 - metil - 3 - dimetilaminopropil) fenotiazina;
- ❖ Maleato de 3 - metoxi - 10 - (3 - dimetilamino - 2 - metilpropil) fenotiazina;

-Nombres comerciales:

- ❖ Minozan
- ❖ Milezin
- ❖ Neractil
- ❖ Sotmin
- ❖ Veractil

-Fórmula condensada:  $C_{23}H_{26}N_2O_5S$

-PM = 444 g/mol

-Forma física: Cristales oscurecidos por la luz

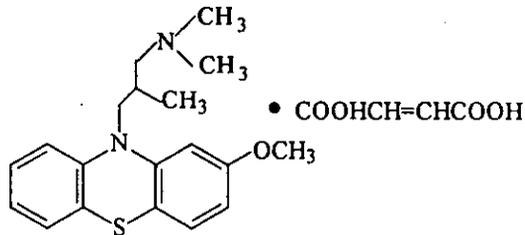
-Punto de fusión: a  $109^\circ C$   
descompone

-Actividad terapéutica: analgésico.

Nota: la levomeprazina libre tiene:

-Fórmula condensada:  $C_{19}H_{24}N_2OS$

-PM = 328 g/mol



## VI. Ciamemazina.

-Nombres químicos:

❖ 10 - [3 - ( dimetilamino ) - 2 - metilpropil] - 10H- fenotiazina - carbonitrilo;

❖ 2 - ciano - 10 - (3 dimetilamino - 2 - metilpropil) - 3 - cianofenotiazina;

-Nombres comerciales:

❖ Ciamepromazina;

❖ Kiamepromazine;

❖ Cianatil;

❖ Tercian;

❖ Cyamepromazina

-Fórmula condensada:  $C_{19}H_{21}N_3S$

-PM = 323 g/mol

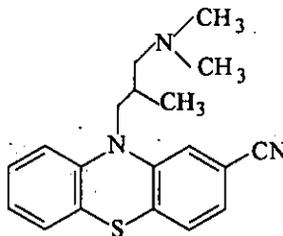
-Forma física: Aceite amarillo

-Punto de ebullición = 205° -220°C

Polvo amarillo

-Punto de fusión = 89-96°C

-Actividad terapéutica: antipsicótico.



## VII. Metopimazina.

-Nombres químicos:

- ❖ 1 - [3 - [2 - (metilsulfonyl) - 10H - fenotiazin - 10 - il] propil] 4 - piperidincarboxamida;
- ❖ 1 - (3 - [2 - (metilsulfonyl) - fenotiazin] - 10 - il] isonipecotamida;
- ❖ 10 - [3 - (4 - carbamoilpiperidino) propil] - 2 - (metansulfonyl) fenotiazina;
- ❖ 1 - (3 - [2 - (metilsulfonyl) fenotiazin - 10 - il] propil] - 4 - piperidincarboxamida;

-Nombres comerciales:

- ❖ Vogaleno

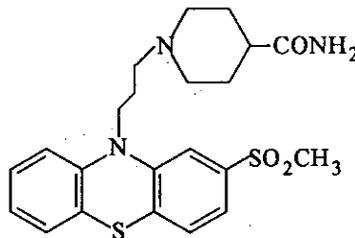
-Fórmula condensada:  $C_{22}H_{27}N_3O_3S_2$

-PM = 445 g/mol

-Forma física: Sólido

-Punto de fusión =  $170^{\circ} - 171^{\circ}C$

-Actividad terapéutica: antiemético.



## VIII. Palmitato de pipotiazina.

-Nombres químicos:

- ❖ Palmitato de 10 - [3 - (4 - (2 - hidroxietil) - 1 - piperidinil) propil] - N, N - dimetil - 10H - fenotiazina - 2 - sulfonamida;
- ❖ Palmitato de 2 - [1 - [3 [2 - [(dimetilamino) sulfonyl] - 10H - fenotiazina - 10 - il] - propil] - 4 - piperidinil] etanol;

-Nombres comerciales:

- ❖ Piprotril L4
- ❖ RP19552

-Fórmula condensada:  $C_{40}H_{63}N_3O_4S_2$

-PM = 713 g/mol

-Forma física: Cristales

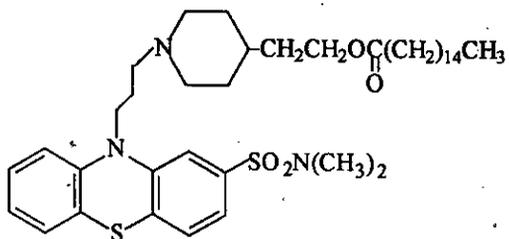
-Punto de fusión =  $57^{\circ} - 59^{\circ}C$

-Actividad terapéutica: antipsicótico.

Nota: la pipotiazina libre tiene:

-Fórmula condensada:  $C_{24}H_{33}N_3O_3S_2$

-PM = 475 g/mol



### IX. Tietilperazina.

- Nombres químicos:

❖ 2 - (etilo) - 10 - [3 - (4 - metil - 1 - piperazinil) propil] fenotiazina

- Nombres comerciales:

❖ GS 95

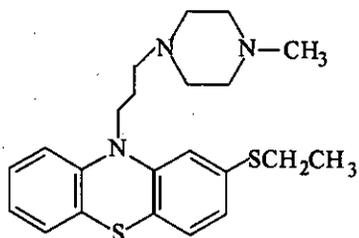
- Fórmula condensada:  $C_{22}H_{29}N_3S_2$

- PM = 399 g/mol

- Forma física: Cristales

- Punto de fusión = 139°C

- Actividad terapéutica: antiemético.



## **ESPECTROSCOPIA <sup>1,2</sup>**

La palabra espectroscopia se usó originalmente para describir la rama de la ciencia relacionada con la resolución de la radiación visible en sus diferentes longitudes de onda. Con el tiempo el significado de la palabra se amplió y actualmente abarca los estudios realizados en todo el espectro electromagnético, así la espectroscopia es la forma de medir e interpretar la radiación electromagnética absorbida o emitida por átomos, moléculas, y otras especies químicas. La absorción o emisión están relacionadas con el cambio en los estados de energía de las especies químicas.

La espectroscopia dependiendo de la región que se emplee se utiliza ya sea para realizar un análisis cualitativo (identificación presencial o estructural de una sola o varias especies que interactúan con dicha radiación), así como para obtener información cuantitativa (la cantidad presente de dicha especie).

Las técnicas espectroscópicas utilizadas para este trabajo, las cuales son la Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis), Espectroscopia Infrarroja (IR), Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Espectrometría de Masas (EM) sólo implican la absorción de la radiación electromagnética. Para explicar cada una de estas técnicas se requiere entender el fundamento general, desde la radiación electromagnética hasta los requerimientos de instrumentación y manejo de una muestra para llevar a cabo la realización de un análisis cualitativo y/o cuantitativo.

### **LA NATURALEZA DE LA RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA.**

La radiación electromagnética es un tipo de energía, la cual viaja por el espacio, adoptando diferentes formas tales como: la luz visible, el calor (que son parte de las energías fácilmente distinguibles), los rayos-X, la luz ultravioleta, las microondas y las ondas de radio, que tienen una manifestación menos evidente para el ser humano.

Para entender y caracterizar muchas de las propiedades de la radiación electromagnética se requiere adjudicarle una naturaleza ondulatoria la cual describe su propagación por medio de parámetros como velocidad, frecuencia, longitud de onda, número de onda y amplitud. Como el modelo ondulatorio no explica todos los fenómenos asociados a la energía radiante (absorción o emisión), se hace uso de un modelo cuántico que considera a la energía como un flujo de partículas discretas de energía llamadas fotones. Para poder entender como la radiación electromagnética interactúa con la materia se relacionan estos dos modelos por medio de ecuaciones, lo que permite también diseñar instrumentos que permitan observar cada fenómeno y eliminar las interferencias que pudieran alterar la señal producida por una muestra.

### \*Teoría ondulatoria.

Esta teoría considera a la radiación electromagnética como un campo de fuerza eléctrica que oscila en el espacio, la cual está acompañada por una fuerza magnética y que están dispuestas perpendicularmente entre sí, se puede representar por medio de vectores en función del tiempo a medida que la radiación pasa por un punto fijo del espacio, como lo muestra la figura No. 2.

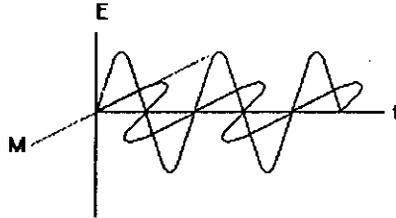


Figura No. 2

Otra forma de representarlo es graficando los vectores en función de la distancia a tiempo constante.

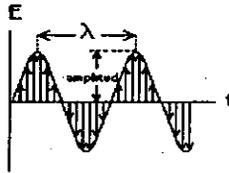


Figura No. 3

La figura No. 3 representa de manera gráfica un vector eléctrico monocromático de luz polarizada en un plano, en donde se pueden representar la longitud de onda, la amplitud de onda y se puede racionalizar el período, la frecuencia, el número de onda, y la velocidad de propagación; las cuales se definen como:

**Período (P):** es el tiempo requerido para pasar dos máximos sucesivos por unidad de tiempo.

**Frecuencia (v):** es el número de ondas que pasan en un tiempo determinado, se mide en Hz (Hertz) que es igual a un ciclo/segundo. Esta propiedad está determinada por la fuente de radiación y es invariable.

$$v = \frac{1 \text{ ciclo}}{p(\text{seg})} = \text{Hz}$$

**Longitud de onda ( $\lambda$ ):** es la distancia lineal entre dos máximos o mínimos sucesivos.

$$\lambda = \text{cm/ciclo}$$

**Velocidad de propagación de onda ( $V_i$ ):** es la velocidad con que se desplaza la onda en un medio y depende de la frecuencia de la fuente de radiación.

$$V_i = \nu(\text{ciclo/seg})\lambda(\text{cm/ciclo}) = \text{cm/s}$$

En el vacío la velocidad de propagación de la radiación electromagnética tiene un valor máximo de  $2.99792 \times 10^{10}$  cm/s (o  $3 \times 10^{10}$  cm/s) y se denomina con la letra "c", este valor disminuye al atravesar diferentes medios; cuando el medio es aire disminuye muy poco con respecto a la velocidad en el vacío (menos de 0.03%).

$$c = \nu(\text{ciclo/seg})\lambda(\text{cm/ciclo}) = \text{cm/s}$$

**Número de onda ( $\bar{\nu}$ ):** es el número de ondas (ciclos) que se tienen en un centímetro.

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda(\text{cm/ciclo})} = \text{ciclo/cm} \quad \text{ó} \quad \bar{\nu} = \frac{\nu(\text{ciclo/s})}{C(\text{cm/s})} = \text{ciclo/cm}$$

**\*Teoría cuántica.**

Como ya se mencionó antes, la teoría cuántica considera a la radiación electromagnética como paquetes de energía llamados fotones o cuantos, donde la energía del fotón depende de la fuente de radiación y la cual se define como:

$$E = h(Js)\nu(\text{ciclo/s})$$

en donde h es la constante de Planck ( $6.63 \times 10^{-34}$  J\*s o  $6.63 \times 10^{-27}$  erg\*s).

Lo anterior permite relacionar esta teoría con las diferentes propiedades relacionadas a la teoría ondulatoria descritas anteriormente.

$$E = h(Js) \frac{c(\text{cm/s})}{\lambda(\text{cm/ciclo})} = h(Js)\bar{\nu}(\text{ciclo/cm})c(\text{cm/s})$$

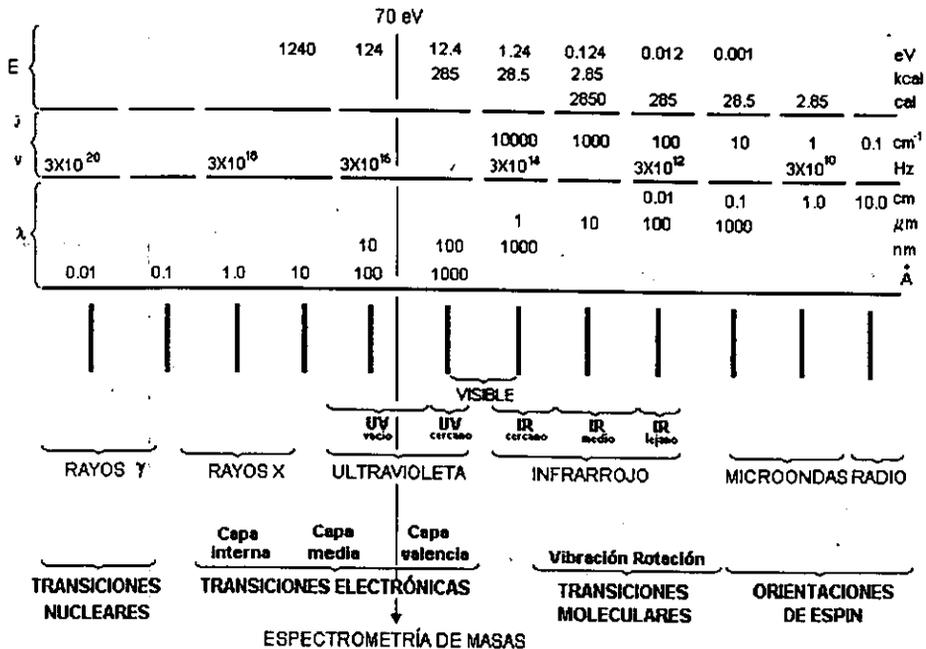
Al hablar de energía se deben tomar en cuenta algunos términos que están implicados en los fenómenos de absorción y emisión:

**Amplitud (A):** es la cantidad de fotones contenidos en el haz de radiación, está regulada por la fuente de radiación. En dos haces de radiación de diferente amplitud la longitud de onda y la frecuencia no cambian.

**Potencia (P):** es la energía transmitida en forma de radiación electromagnética en un área dada por unidad de tiempo.

**Intensidad (I):** es la energía transmitida en forma de radiación electromagnética en un área dada por unidad de tiempo (potencia) señalada por unidad de ángulo sólido.

### ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO



La interacción de la materia y la radiación electromagnética tiene lugar en el conocido espectro electromagnético, éste es el nombre que se le da a un intervalo amplio de radiaciones electromagnéticas, que se extienden desde los rayos cósmicos con longitudes de onda de  $10^{-9}$  nm hasta longitudes de onda más grandes que las de radio (1,000km). Dentro de estos extremos de longitudes de

onda están los rayos- $\gamma$ , los rayos-X, los rayos de ultravioleta lejano y cercano, el visible, los rayos infrarrojos y las microondas.

Los efectos químicos y físicos de varios tipos de radiación son completamente diferentes, es decir, la energía del fotón no es la misma en todas las regiones del espectro electromagnético. En el intervalo de la radiofrecuencia, la energía de un fotón es muy baja, y las energías de transición son concernientes con la reorientación de los estados de espín nuclear de las sustancias en un campo magnético. En la región de las microondas de energía ligeramente más alta, hay cambios en los estados de espín para sustancias con electrones desapareados cuando están en un campo magnético. En la región del infrarrojo, la absorción causa cambios en los estados de energía vibracional-rotacional y rotacional, mientras que la energía de absorción de las regiones visible y ultravioleta causa cambios en la energía de los electrones de valencia, acompañados en el caso de moléculas de cambios vibracionales y rotacionales. Los rayos-X causan también cambios de los electrones internos de la materia y al final de la energía alta, los rayos- $\gamma$ , causan fenómenos de interacción con los núcleos.

La forma en que se ha detectado la interacción de la energía con la materia ha sido mediante la observación de los cambios de las velocidades de propagación de la onda; por ejemplo, cuando se tiene una sustancia transparente, la velocidad de propagación disminuye con respecto a su velocidad en el vacío, este cambio se debe a la concentración y clases de átomos, iones o moléculas presentes, en esta interacción no ocurre un cambio en la frecuencia, por lo que se observa también que no hay una transferencia de energía.

Esta interacción de la energía con la materia o medio se conoce como índice de refracción y se define como:

$$\eta = \frac{c}{v_i}$$

$\eta$  es el índice de refracción a una frecuencia especial ( $f$ ),  $V_i$  es la velocidad de la radiación en el medio y "c" es la velocidad de la radiación en el vacío.

Al determinar el índice de refracción se observa que influyen otros fenómenos que ocurren al mismo tiempo:

**Refracción:** es cuando la radiación pasa de un medio a otro de distinta densidad física, se observa entonces un cambio brusco en la dirección del haz a consecuencia de la diferencia de las velocidades en ambos medios, esto está representado por:

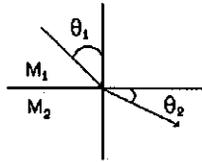


Figura No. 4

$M_1$  y  $M_2$  son medios diferentes, 1 puede ser aire en algunos casos y 2 puede ser muestra o la pared de la celda.

**Reflexión:** es cuando la radiación atraviesa una superficie de separación entre medios de diferente índice de refracción, hay un cambio en la dirección del haz, pero no cambia de medio, se representa por:

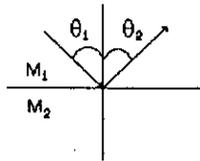


Figura No. 5

**Difracción:** es una consecuencia de la interferencia a la interacción de la energía radiante con la materia.

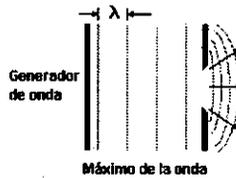


Figura No. 6

La figura muestra a un generador de onda, estas ondas tienen una longitud determinada, que cuando pasa a través de unas rejillas u orificios de tamaño menor al de la onda, se generan ondas de menor tamaño, y en las orillas de estas rejillas se producen los fenómenos de reflexión y refracción.

**Dispersión:** es la variación del índice de refracción de una sustancia con la frecuencia o la longitud de onda, en la dispersión normal hay un aumento gradual del índice de refracción cuando la frecuencia aumenta o cuando la longitud de onda disminuye.

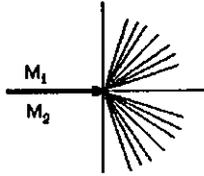


Figura No. 7

Al interaccionar la radiación electromagnética con la materia, se lleva a cabo la absorción y/o emisión de la energía por parte de las especies involucradas dependiendo de las cualidades presentes en la materia y de la energía de la radiación electromagnética enviada.

**Absorción:** cuando pasa una radiación por una capa transparente de un sólido, líquido o gas, pueden eliminarse ciertas frecuencias, es decir, ocurre la absorción, en donde la energía electrónica es transferida a los átomos, moléculas o especies que constituyen la muestra, así estos pasan de un estado fundamental o de más baja energía a un estado de mayor energía o estado excitado. Todas las especies tienen un número limitado de niveles de energía cuantizada y discreta.

Para que la absorción se produzca, la energía del fotón excitante debe igualar la diferencia de energía, entre el estado fundamental y el estado excitado. Cada especie tiene una diferencia de energía específica a una frecuencia determinada.

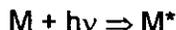
**Emisión:** la radiación electromagnética se origina cuando las partículas excitadas se relajan pasando de un estado de mayor energía (o excitado) a uno de menor energía (o basal), cediendo su exceso de energía en forma de fotones, es decir, se lleva a cabo el fenómeno de emisión. Este fenómeno puede ocurrir después de la absorción de la radiación, bombardeo por un haz de electrones, temperatura, etc.. Dos de los procesos de emisión de importancia analítica son la fluorescencia y la fosforescencia en los que las moléculas o átomos se excitan por medio de la absorción de la radiación electromagnética, en las que la emisión radiante ocurre cuando las especies regresan a su estado fundamental.

# ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA Y VISIBLE <sup>1,2,3</sup>

## -Principio

Esta técnica se basa en la medición de la absorción de la energía de las regiones Ultravioleta y Visible. Como ya se mencionó antes existen las regiones de Ultravioleta lejano y cercano, que va de los 10nm hasta los 400nm, y la región Visible que abarca de los 400nm a 800nm. Las determinaciones más comunes se realizan en la región UV cercano y la Visible, es decir, se utiliza la energía radiante de los 200 a 800nm.

La absorción de la radiación UV-Vis para una especie M, puede considerarse como un proceso de dos etapas, la primera de las cuales corresponde a la excitación:



M\* representa la partícula atómica o molecular que se encuentra en estado electrónico excitado que se produce como resultado de la absorción de la energía del fotón. La segunda etapa es la relajación, en la que la especie excitada desaparece.

La absorción de la radiación UV o Visible se produce por lo general como consecuencia de la excitación de los electrones de enlace, debido a esto se pueden correlacionar las bandas o picos obtenidos en un espectro de absorción con los tipos de enlace presentes en la especie, así la identificación de ciertos compuestos que producen la absorción debido a sus enlaces será más fácil.

Las especies químicas que pueden absorber esta energía comprenden un gran número de moléculas orgánicas y iones inorgánicos, en el presente trabajo sólo se considera a las moléculas orgánicas.

Todos los compuestos orgánicos pueden absorber la radiación electromagnética porque contienen electrones de valencia que pueden ser excitados a niveles de energía más altos.

Cuando hay un enlace covalente los electrones que forman parte del enlace se desplazan en el campo hacia dos centros atómicos de tal modo que reducen al mínimo las fuerzas coulombicas de repulsión entre los centros. Los campos no localizados entre átomos ocupados por electrones de enlace se llaman orbitales moleculares y pueden considerarse como resultado de la superposición de orbitales atómicos. Cuando dos orbitales atómicos se combinan resulta un orbital molecular de enlace de baja energía o un orbital molecular de antienlace de alta energía. En el estado fundamental de la molécula los electrones ocupan el primero.

Los orbitales moleculares asociados con los enlaces sencillos en las moléculas orgánicas se designan como orbitales sigma ( $\sigma$ ) y los electrones correspondientes son electrones  $\sigma$ , la distribución de la densidad de carga de un orbital sigma posee simetría de rotación alrededor del eje de enlace.

El doble enlace en las moléculas orgánicas tiene dos tipos de orbitales moleculares, un orbital sigma ( $\sigma$ ) correspondiente a uno de los pares de electrones de enlace, y orbital molecular pi ( $\pi$ ) asociado con el otro. Los orbitales pi se forman por la superposición paralela de orbitales atómicos p. La distribución de carga se caracteriza por un plano nodal (región de baja densidad de carga) a lo largo del eje de enlace y una densidad máxima en regiones situadas por arriba y debajo del plano.

Muchas moléculas orgánicas además de los electrones  $\sigma$  y  $\pi$  contienen electrones que no forman enlaces, estos electrones se denominan n.

Las energías de los distintos tipos de orbitales moleculares difieren de una manera considerable, en general los niveles de energía de un electrón no enlazado se encuentran entre los de los orbitales de enlace y antienlace.

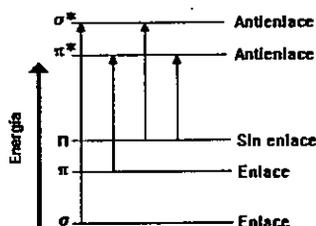
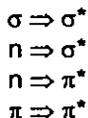


Figura No. 8

En ciertos niveles de energía de absorción de radiación electromagnética se pueden obtener transiciones electrónicas, estas pueden ser de cuatro tipos:



En las cuales un electrón de orbital de enlace ( $\sigma$ ,  $n$  ó  $\pi$ ) de una molécula es excitado al correspondiente orbital de antienlace ( $\sigma^*$  o  $\pi^*$ ) por la absorción de la radiación electromagnética.

**Transiciones  $\sigma \Rightarrow \sigma^*$ :** En estas transiciones la energía requerida es grande y las frecuencias radiantes corresponden a la región del UV lejano.

**Transiciones  $n \Rightarrow \sigma^*$ :** Estas transiciones requieren menos energía que las anteriores y pueden provocarse por radiación de la región de 150 a 250nm, se observa el mayor número de bandas por debajo de los 200nm. Los coeficientes de absorptividad molar son intermedios en magnitud, varían de 100 a 3,000 L/cm<sup>2</sup>\*mol. Los máximos de absorción para la formación del estado  $n \Rightarrow \sigma^*$  tienden a desplazarse a longitudes de onda más cortas en presencia de disolventes polares como el agua o etanol. El número de grupos funcionales

orgánicos que pueden presentar este tipo de transición en la región del UV cercano es muy pequeño.

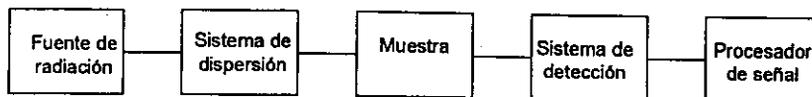
Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ : La mayoría de las aplicaciones de la espectroscopia de absorción a compuestos orgánicos se basa en transiciones de electrones  $n$  y  $\pi$  al estado excitado  $\pi^*$ , porque las energías requeridas para estos procesos llevan a las bandas de absorción a una región espectral experimentalmente conveniente (200 a 700nm). Las dos transiciones requieren de un grupo funcional insaturado que proporcione los orbitales  $\pi$ , a estos se les conoce como grupos cromóforos (centros absorbentes insaturados).

Los coeficientes de absortividad molar para los picos relacionados con la excitación al estado  $n \rightarrow \pi^*$ , por lo general son pequeños y caen dentro del intervalo de 10 a 100L/cm<sup>2</sup>mol y para las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  el intervalo va de 1,000 a 10,000L/cm<sup>2</sup>mol. Los disolventes tienen un efecto sobre la longitud de onda de las bandas de absorción. Las bandas de absorción provenientes de la transición  $n \rightarrow \pi^*$  tienden a ser desplazadas a longitudes de onda cortas conforme va aumentando la polaridad del disolvente (cambio hipsocrómico o azul), en cambio para las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  las bandas de absorción tienden a ser desplazadas a longitudes de onda largas con el aumento de la polaridad del disolvente (cambio batocrómico o rojo).

Los espectros obtenidos en el UV cercano de los hidrocarburos aromáticos se caracterizan por tres conjuntos de bandas que se originan de transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Las tres bandas características del benceno o de un anillo aromático son debidas a una superposición de transiciones vibratorias y transiciones electrónicas básicas. Estas bandas son afectadas por los sustituyentes presentes en el anillo. Hay algunos grupos funcionales (conocidos como auxocromos) que no absorben en la región del UV cercano, pero producen un efecto tal que pueden desplazar las bandas de absorción de los cromóforos a longitudes de onda más largas y aumentar sus intensidades de absorción, estos tienen por lo menos un par de electrones  $n$  capaz de interactuar con los electrones  $\pi$  del anillo, esta interacción es capaz de estabilizar el estado  $\pi^*$  y reducir su energía de excitación obteniéndose un estado batocrómico.

### -Instrumentación

Existe un gran número de equipos para realizar las mediciones de la absorción de la energía de la región UV-Vis, pero sus componentes generales son básicamente los mismos y los podemos plantear de la siguiente manera:



### **Fuente de radiación**

Una fuente de radiación adecuada debe de producir un haz de radiación cuya potencia sea suficiente para facilitar la detección y medida, la señal de salida de la fuente de radiación debe ser estable.

Las fuentes de radiación continua proporcionan una radiación electromagnética cuya potencia no varía bruscamente entre las longitudes de onda adyacentes. Las fuentes de radiación más utilizadas son: lámparas de hidrógeno o deuterio, y lámparas de filamento de tungsteno, las cuales se describen a continuación.

#### ➤ Lámparas de hidrógeno o deuterio

Las lámparas de hidrógeno o deuterio producen un espectro continuo en la región ultravioleta por excitación del hidrógeno o deuterio a baja presión por una descarga eléctrica.

Una de las características importantes en las lámparas de descarga de hidrógeno es que la forma de la apertura entre los electrodos limita la descarga a una trayectoria estrecha, por lo que se produce una bola de radiación de 1 a 1.5 mm de diámetro aproximadamente, en las lámparas en las que se utiliza deuterio, la bola formada es un poco mayor.

#### ➤ Lámparas de filamento de tungsteno

Las lámparas de filamento de tungsteno son la fuente más común de radiación Visible e Infrarroja cercana. Esta fuente distribuye la energía de manera semejante a la de un cuerpo negro, por lo que depende de la temperatura. La producción de energía para la región Visible varía en un valor aproximado de la cuarta potencia del voltaje de operación, por lo que se requiere de un estrecho control del voltaje para una fuente de radiación estable.

### **Sistema de dispersión**

Para llevar a cabo los métodos analíticos es necesario dispersar la radiación policromática en bandas que tengan un valor de longitud de onda selecta (monocromatizar), para realizar la producción de estas bandas se utiliza un dispositivo llamado monocromador.

Los monocromadores emplean un sistema óptico-mecánico compuesto por rendijas, lentes, espejos, filtros, rejillas de difracción o reflexión.

Todos los monocromadores tienen una ranura de entrada y de salida (rendijas) que permiten la entrada y salida de la radiación electromagnética al monocromador, los lentes permiten colimar el haz de radiación, los espejos que permiten guiar el haz de radiación dentro del sistema monocromático. La mayoría de los monocromadores tienen ventanas en las ranuras de entrada y salida, las cuales se utilizan para proteger a los componentes internos del monocromador del polvo y vapores corrosivos.

Debido a que los filtros y las rejillas de difracción son los dispositivos encargados de la monocromatización de la radiación se dará una explicación más amplia de estos.

### ► Filtros

Se conocen dos tipos de filtros para la selección de la longitud de onda en la región UV-Vis, los filtros de absorción y los filtros de interferencia. Los filtros de absorción se utilizan en la región visible, y los filtros de interferencia se utilizan en la región ultravioleta.

- 1) Los filtros de interferencia se basan en el fenómeno de la interferencia óptica para producir bandas relativamente estrechas de radiación. Estos filtros consisten en un dieléctrico transparente (floruro de calcio o floruro de magnesio) que ocupa el espacio comprendido entre dos películas metálicas semitransparentes que revisten las superficies internas de dos placas de vidrio. El espesor de la capa dieléctrica debe de estar bien controlado debido a que éste es el que determina la longitud de onda de la radiación transmitida.

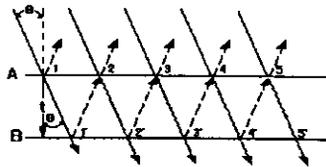


Figura No. 9

Cuando una haz perpendicular de radiación colimada incide en el filtro, una fracción atraviesa la primera capa metálica y el resto se refleja. La porción que pasa experimenta una porción similar al incidir en la segunda película metálica. Cuando la porción de esta segunda interacción es la longitud de onda apropiada, se refleja parcialmente en la parte interior de la primera capa en fase con la luz incidente con la misma longitud de onda, el resultado de esta longitud de onda particular se refuerza, mientras que la mayoría de las otras que están desfasadas, sufren interferencia destructiva (figura No 9).

- 2) Los filtros de absorción son por lo general menos costosos que los de interferencia y se utilizan con más frecuencia para la región visible. Estos filtros limitan la radiación absorbiendo ciertas porciones de ésta. El tipo más común consiste en vidrio coloreado o colorante suspendido en gelatina y colocado entre placas de vidrio; los filtros de vidrio son más estables térmicamente. Este tipo de filtros permite anchos de banda de 30 a 250nm. Generalmente los filtros de absorción producen anchos de banda mayores y una mayor fracción de luz transmitida, comparadas con los filtros de interferencia.

### ▷ Rejillas de difracción

La radiación UV-Vis se puede dispersar haciendo pasar un haz de radiación por la rejilla de difracción reflejando ésta.

La rejilla de difracción o reflexión (figura No. 10) se fabrica rayando una superficie metálica pulida, o evaporando una capa de aluminio en la superficie de una rejilla obtenida por moldeado. Como se muestra en la figura No. 10 un haz de radiación incidente se refleja en una de las caras del surco, la que posteriormente sirve como fuente de radiación. La interferencia produce radiación a diferentes longitudes de onda reflejadas a diferentes ángulos.

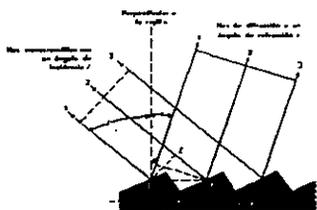


Figura No. 10. Rejilla de reflexión.

### Muestra

En todos los instrumentos se requiere de recipientes para contener la muestra llamadas celdas, las cuáles al igual que los demás componentes ópticos de los monocromadores deben de estar construidos de un material que permita el paso de la radiación. De esta manera los materiales empleados para la fabricación de estas celdas son la sílice, el cuarzo, el vidrio y algunos plásticos. El cuarzo y la sílice fundida se emplean desde la región Ultravioleta hasta la región del Infrarrojo cercano. El vidrio y algunos plásticos se utilizan en la región visible.

La celda que por lo general tiene forma cúbica y con una longitud de paso óptico de 1cm (entre 2 ventanas transparentes); las ventanas de las celdas tienen paredes perfectamente perpendiculares (2 de ellas transparentes y 2 opacas) a la dirección del haz, esto es con el fin de reducir las pérdidas por reflexión. Las celdas se fabrican en pares (lotes), para que las dos celdas tengan el mismo error en la fabricación.

Además de las celdas de 1cm de longitud de paso óptico se pueden encontrar celdas de 10cm hasta 0.1cm de longitud.

### Sistema de detección

El detector que se utiliza para medir la absorción de la radiación electromagnética convierte la energía radiante a una señal eléctrica. El detector debe responder en el intervalo de longitudes de onda de la región UV-Vis, debe ser sensible a bajos valores de potencia de radiación, responder rápidamente a la radiación, producir una señal eléctrica que

pueda amplificarse fácilmente, tener un nivel de ruido relativamente bajo y que la señal producida sea directamente proporcional a la potencia del haz de radiación que incide en él.

En un espectrofotómetro de absorción UV-Vis se utiliza por lo general un detector de fotones, de los cuales los más utilizados son:

➤ **Fototubos**

En los que la radiación produce emisión de electrones a partir de una superficie sólida fotosensible.

➤ **Tubos fotomultiplicadores**

Contienen una superficie fotoemisora, así como varias superficies adicionales que emiten electrones en cascada cuando son alcanzadas por los electrones de la región fotosensible.

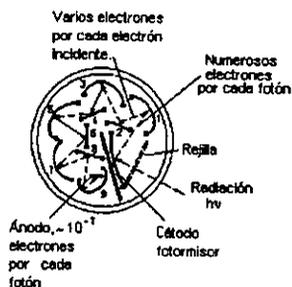


Figura No. 11. Fotomultiplicador.

**Procesador de señal**

Los procesadores de señal, por lo general son dispositivos electrónicos que amplifican la señal eléctrica generada por el detector, pueden modificar la señal transformándola de continua en alterna o viceversa, cambiar su fase o filtrarla para quitar componentes indeseables. El procesador de señal puede realizar cálculos matemáticos sobre la señal, tales como integrar, diferenciar o realizar conversión logarítmica. En los procesadores de señal se encuentran los medidores de d'Arsonval, medidores digitales, escalas de los potenciómetros, registradores y tubos de rayos catódicos.

Por lo general, la señal de salida de los detectores fotoeléctricos, se procesa y se presenta en los instrumentos por medio de procedimientos analógicos.

La forma de representar los datos obtenidos es por medio de la construcción de gráficos para determinar cada especie presente en el que se registra la reducción de potencia radiante en función de longitud de onda o frecuencia. Estas gráficas son llamadas espectros de absorción y son gráficas de Absorbancia vs longitud de onda.

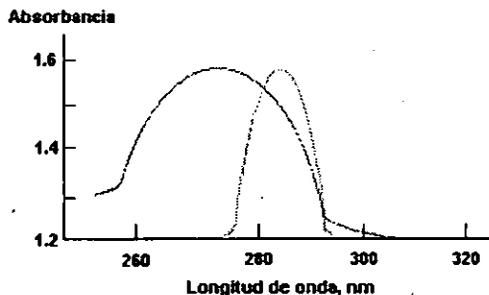


Figura No. 12. Espectro UV

### -Análisis cualitativo

En esta técnica espectroscópica la identificación inequívoca de un compuesto es imposible ya que en estos espectros existe un pequeño número de máximos y mínimos que pudieran ser relacionados con la estructura exacta de la molécula.

Para realizar el análisis tanto cuantitativo como cualitativo se requiere tomar en cuenta el disolvente, su elección debe considerar la transparencia, la longitud de onda a la cual éstos absorben, la polaridad, la solubilidad del compuesto en éste, para determinar el posible efecto que pudiera tener sobre el sistema absorbente; además del pH de la disolución, la temperatura, la concentración elevada de electrolitos, y presencia de sustancias que interfieren.

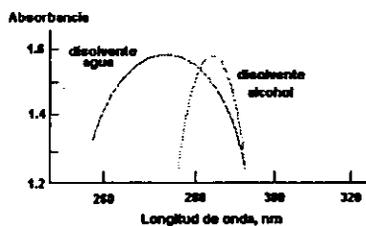


Figura No. 13. Espectro del acetaldehído en diferente disolvente.

En la figura No. 13 se muestra el efecto que puede tener el agua y el alcohol sobre la absorbancia máxima de un compuesto, en este caso se muestra el espectro del acetaldehído.

Uno de los pasos más importantes en el análisis es la limpieza del material que se utiliza, y de especial cuidado es la limpieza de la celda, la cual además debe de estar calibrada y ser de buena calidad. Esto permite una mayor precisión al realizar la determinación.

Se debe contar con un blanco, ya sea, el disolvente solo o una mezcla de sustancias, donde no esté incluida el compuesto a determinar.

## Interpretación de espectros

Aunque la identificación de un compuesto por esta técnica no sea exacta, el obtener el espectro de absorción proporciona cierta información de algunos grupos funcionales que pueden estar presentes en una molécula y pueden actuar como cromóforos, por lo anterior no existe un mecanismo de interpretación de espectros, aunque si existen unas reglas conocidas para calcular longitudes de onda aproximadas de algunas bandas de transición conocidas y que son:

- Reglas de Woodward-Fieser para la estimación de la transición  $\pi \Rightarrow \pi^*$  de dienos y polienos.
- Reglas de Woodward para la estimación de la posición de la transición  $\pi \Rightarrow \pi^*$  de derivados carbonílicos  $\alpha, \beta$  - insaturados.
- Reglas de Scott para la estimación de la posición de la banda  $K$  ( $\pi \Rightarrow \pi^*$ ) del anillo aromático de los derivados carbonílicos aromáticos.

Hay que mencionar que estas reglas se aplican cuando ya se conoce el compuesto por lo que en general no sirven para dilucidar estructuras y además se encuentran limitadas en cuanto a los sustituyentes (grupos funcionales) estudiados por dichos investigadores.

### **-Análisis cuantitativo**

Para realizar un análisis cuantitativo se deben de establecer condiciones de trabajo adecuadas como elegir la longitud de onda a la cual se va a realizar la determinación, ésta debe ser a la cual el compuesto presentó un máximo de absorción.

Se requiere de la realización de una curva de calibración, la cual parte de una disolución patrón, debe de abarcar un adecuado intervalo de concentración y absorbancia con un mínimo de cinco puntos, la relación entre la absorbancia y la concentración debe ser una curva con una tendencia lineal, lo que la relaciona con la ley de Lambert y Beer y debe estimarse con la absorbancia de la muestra la concentración de ésta.

### **Ley de Lambert y Beer.**

Para explicar esta ley se tiene que entender los siguientes conceptos:

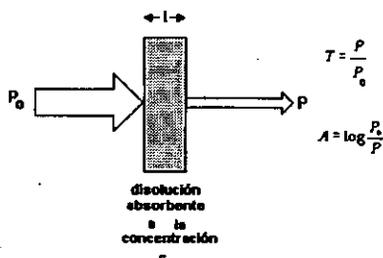


Figura No. 14

En la figura No. 14 se representa un haz de radiación antes y después de pasar a través de una capa de "P" cm de espesor, y contiene una especie molecular cuya concentración es "c". Como consecuencia de la interacción entre las partículas absorbentes y los fotones, la potencia del haz  $P_0$  disminuye a P. Así, la transmitancia se define como:

$$T = \frac{P}{P_0}$$

La absorbancia de una disolución está definida por la ecuación:

$$A = -\log_{10} T = \log \frac{P_0}{P}$$

se puede observar que la absorbancia aumenta conforme va aumentando la atenuación de un haz (P).

Debido a los descubrimientos realizados por Lambert y Beer se tiene también que la absorbancia es directamente proporcional a la trayectoria de radiación a través de la disolución y a la concentración de la especie que produce la absorción, así se tiene la siguiente ecuación:

$$A = alc$$

"a" es una constante de proporcionalidad conocida como coeficiente de absorptividad y que es característica para cada compuesto. Su valor es dependiente del compuesto y la longitud de onda aplicada. Sus unidades dependen de las empleadas en "l" y en "c" siendo "l" la longitud de paso óptico y "c" es la concentración del compuesto. Cuando las unidades de "l" y "c" son centímetros y moles por litro respectivamente, el coeficiente de absorptividad es denominada como coeficiente de absorptividad molar " $\epsilon$ ", y la absorbancia se expresa como sigue:

$$A = \epsilon lc$$

estas 2 últimas ecuaciones son conocidas como la Ley de Lambert y Beer, y como se puede observar esta ecuación se puede relacionar con la ecuación que representa una línea recta:

$$y = mx + b$$

"y" corresponde al valor de absorbancia, m (que es la pendiente de la línea recta) corresponde al valor del coeficiente de absorptividad molar y la longitud

de paso óptico " $d$ " siendo " $x$ " el valor de la concentración del compuesto y " $b$ " la ordenada al origen.

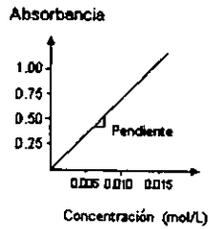


Figura No. 15. Gráfica de curva de calibración.

Como se observa en la gráfica de la figura anterior a mayor concentración del analito se tiene una mayor absorbancia.

## ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN INFRARROJA <sup>1,2,4</sup>

### -Principio

La región Infrarroja abarca la zona del espectro electromagnético comprendido entre los números de onda de  $12,800$  a  $10\text{cm}^{-1}$  (aproximadamente en las longitudes de onda de  $0.78$  a  $1000\mu\text{m}$ ). La región Infrarroja se divide en tres porciones tanto por sus aplicaciones, como por el tipo de instrumentos existentes, estas subdivisiones son denominadas Infrarrojo cercano, medio y lejano. La mayoría de las aplicaciones de esta técnica se llevan a cabo en la región del Infrarrojo medio que está comprendida entre los  $4000$  a  $670\text{cm}^{-1}$  o a las longitudes de onda de  $2.5$  a  $15\mu\text{m}$ . La espectroscopia Infrarroja tiene gran aplicación en los análisis cualitativo y cuantitativo; en la región Infrarroja media su principal aplicación es la identificación de grupos funcionales de compuestos orgánicos, debido a que los espectros de absorción son complejos y presentan gran número de bandas que permiten hacer comparaciones, se puede decir que no hay compuesto a excepción de los isómeros que presente un espectro de absorción Infrarroja igual a otro.

La forma de representación de este fenómeno es por medio de gráficas en las que la ordenada está en valores de transmitancia y absorbancia, y la abscisa tiene una escala que corresponde al número de onda en  $\text{cm}^{-1}$  y  $\mu\text{m}$ .

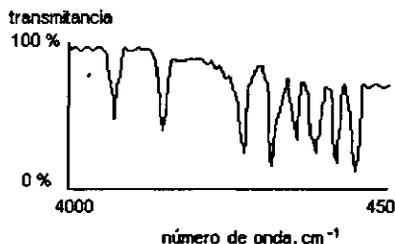


Figura No. 16. Espectro Infrarrojo.

La absorción de la radiación Infrarroja se limita en gran parte a las especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibratorios y rotatorios.

La absorción de la energía Infrarroja se lleva a cabo cuando una molécula ha sufrido un cambio neto en el momento dipolo de algún enlace, así el campo eléctrico alternante puede interactuar con la molécula y causar cambios en su movimiento.

El momento dipolar en una molécula está determinado por la magnitud de la diferencia de cargas y la distancia entre el centro de cargas de dos átomos unidos, cuando la frecuencia del haz de radiación tiene la frecuencia de vibración natural de un enlace de una molécula, se da una transferencia neta de energía, ocasionando un cambio en la amplitud de la vibración molecular, y como

consecuencia se tiene la absorción de la radiación Infrarroja. Cuando las moléculas asimétricas rotan alrededor de sus centros de masa se produce una fluctuación periódica en el momento dipolo, con lo que es posible la interacción con la radiación.

No todas las moléculas absorben en el Infrarrojo debido a que no tienen cambio en el momento dipolo durante la vibración y rotación, este tipo de moléculas son las conocidas como homonucleares como  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$ , etc.

La energía que se requiere para causar un cambio en el nivel de rotación es muy pequeña y corresponde a la radiación de  $100\mu\text{m}$  y mayor (o un número de onda de  $100\text{ cm}^{-1}$ ), como los niveles de rotación están cuantizados, los choques intramoleculares y la interacción de muestras sólidas o líquidas causan ensanchamiento de las líneas, dando un aspecto continuo. Los niveles de energía vibratoria también están cuantizados, las diferencias de energía de los estados cuánticos va de los  $13,000$  a los  $650\text{cm}^{-1}$ , para muestras sólidas y líquidas la rotación está restringida y en las vibracionales se obtienen picos muy anchos.

En una molécula las posiciones de los átomos no están fijas, se mueven debido al gran número de vibraciones que se pueden presentar en las moléculas, el número de vibraciones y el tipo está determinado por el número de átomos que conforman a la molécula, cuando es una molécula pequeña es sencillo determinarlas y relacionarlas con las energías de absorción, pero cuando la molécula es poliatómica, no es tan fácil determinar las vibraciones, debido a que tienen un gran número de centros vibratorios, y ocurren interacciones entre varios centros, que se deben tomar en cuenta.

Las vibraciones se pueden clasificar en varias categorías, las básicas son de *extensión* (o *longitudinales*) que suponen un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje de enlace entre dos átomos, y de *flexión* (o *deformación*) que se caracterizan por un cambio en el ángulo de dos enlaces, éstas pueden ser de cuatro tipos: tijera, torsión, sacudida y oscilación.

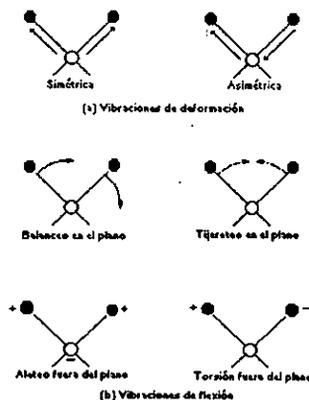


Figura No. 17. Modos de vibración.

Como se muestra en la figura anterior las vibraciones de extensión pueden ser simétricas o asimétricas cuando se encuentran dos átomos unidos a otro átomo en común, en las vibraciones simétricas la distancia de los dos átomos se acorta o se alarga al mismo tiempo, en la vibración asimétrica mientras que una de las distancias se acorta, la otra se alarga. Para las vibraciones de flexión se muestran los cuatro tipos, en todas hay un cambio en el ángulo de los enlaces, y difieren en la dirección del cambio, es decir, en el tijereteo los dos átomos no unidos se acercan como el movimiento en una "tijera", en la oscilación el cambio de los ángulos en los dos enlaces es al mismo lado, y los átomos de estos enlaces no se acercan, en las vibraciones de sacudida y de torsión el cambio del ángulo se realiza fuera del plano, estos cambios están señalados con signo "+" (en el plano de la hoja los átomos se acercan) y "-" (en el plano de la hoja los átomos se alejan).

Una vibración por extensión puede explicarse por medio de un modelo mecánico que consiste en dos masas conectadas por un resorte, una masa es móvil y la otra inmóvil. Si ocurre un trastorno en una de estas dos masas se produce una vibración denominada movimiento armónico simple, esto se puede explicar por medio de la ley de Hooke:

$$F = -ky$$

ésta considera que cuando el sistema se encuentra en equilibrio, el resorte que las une tiene una fuerza constante  $k$ , cuando se aplica una fuerza al sistema, la masa móvil recorre una distancia y acercándose o alejándose a la masa inmóvil, como todo sistema, éste también tiende al equilibrio, por lo que se requiere de una fuerza restauradora  $F$  que permita el estado de equilibrio.

La vibración por extensión ocurre entre dos átomos y ambos son móviles, en donde la energía al equilibrio es igual a cero, cuando se aplica una fuerza el enlace que une los átomos se contrae o se extiende, ocasionando un cambio en la energía potencial del sistema, regresando posteriormente a su estado de equilibrio. La energía potencial del sistema tiene un valor máximo cuando el enlace esta extendido ( $\Delta E=1$ ) o comprimido ( $\Delta E=-1$ ) a su máxima amplitud, el regreso al estado de equilibrio describe una función parabólica, descrita por:

$$E = \frac{1}{2}ky^2$$

La frecuencia vibratoria está determinada por la fuerza constante de unión entre dos átomos y la masa de ambos:

$$\nu_m = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$$

$\nu_m$  es la frecuencia natural del oscilador mecánico que aunque depende de la fuerza constante  $k$  y la masa  $m$  del cuerpo unido a él, la frecuencia natural es independiente de la energía impartida al sistema, los cambios introducidos en la energía simplemente provocan un cambio en la amplitud de la vibración.

Cuando el sistema está constituido por dos masas diferentes  $m_1$  y  $m_2$ , la frecuencia natural se determina de la siguiente forma:

$$\nu_m = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

donde  $\mu$  es la masa reducida definida como:

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

Además del movimiento armónico simple, existe otra vibración denominada movimiento no armónico que no tiene un comportamiento parabólico, es decir; el valor máximo de la diferencia de la energía de potencial tiene un valor mayor a 1 ( $\Delta E=2, 3$ , etc.), este movimiento se observa en un espectro de absorción infrarrojo como bandas conocidas como sobretonos.

Se puede determinar también el número y los modos de vibración de una molécula, la sencillez o dificultad de esto depende del tamaño de la molécula y de la conformación en el espacio (lineal o no lineal), siendo más sencillo cuando la molécula es bi o triatómica.

Al realizar esta determinación se debe de tomar en cuenta:

1. El movimiento de toda la molécula en el espacio (movimiento de traslación).
2. El movimiento de rotación de toda la molécula al rededor de su centro de gravedad.
3. El movimiento de cada átomo en relación con los demás átomos.

Para las moléculas no lineales se debe considerar que las moléculas tienen tres coordenadas en los que se puede localizar un punto N en el espacio, si la molécula tiene N átomos, la cantidad total de las vibraciones está determinada por  $3N$  grados de libertad, de las cuales al movimiento de traslación le corresponden tres grados de libertad y al movimiento de rotación le corresponden otros tres grados de libertad, por lo tanto los  $3N-6$  grados de libertad restantes corresponden a los movimientos interatómicos.

Para las moléculas lineales no es posible una rotación en el eje de enlace, por lo que al movimiento de rotación le corresponden 2 grados de libertad, al movimiento de traslación le corresponden 3 grados de libertad, por lo tanto los  $3N-5$  grados de libertad restantes le corresponden a los movimientos interatómicos.

En los espectros obtenidos en la práctica no se observan todas las vibraciones (bandas de absorción) esperadas por las ecuaciones anteriores debido a que:

1. La simetría de las moléculas es tal que no se producen cambios en el momento dipolo.
2. Las energías de dos o más vibraciones son idénticas o casi idénticas.
3. La intensidad (coeficiente de absorptividad) de absorción es tan baja que no es detectada bajo condiciones comunes.
4. La energía de vibración se encuentra en un número de onda fuera del alcance del instrumento.

### -Instrumentación

Actualmente en la instrumentación para la espectroscopia Infrarroja se tienen dos tipos de instrumentos en el mercado, los dispersivos y los de Transformada de Fourier, siendo además estos últimos los que se venden más actualmente.

Los instrumentos dispersivos utilizan rejillas de difracción para la dispersión de la radiación electromagnética, un instrumento de Transformada de Fourier tiene un interferómetro que le permite realizar el estudio espectral de la molécula.

Los espectros de Infrarrojo de las fenotiazinas de este trabajo se obtuvieron en un Espectrómetro Infrarrojo de Transformada de Fourier (conocido como FTIR por sus siglas en inglés), por lo que solo se explicará este tipo de instrumentos.

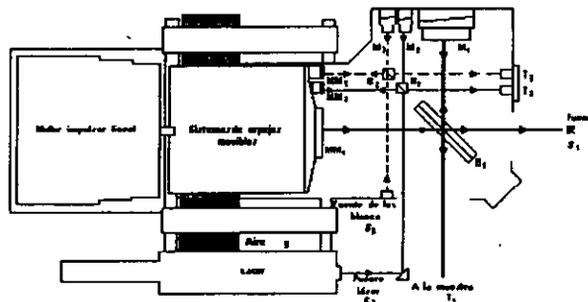


Figura No. 18. Espectrómetro FTIR.

El utilizar un Espectrómetro FTIR proporciona ciertas ventajas al análisis ya que se tiene una mayor sensibilidad, un aumento significativo en la relación señal/ruido, ya que todos los elementos de resolución se miden simultáneamente.

### Fuentes de radiación

Las fuentes de radiación para un Espectrómetro FTIR son normalmente sólidos inertes calentados de 1500 a 2000K, con lo que se produce una radiación continua que se aproxima a la de un cuerpo negro, las fuentes comúnmente utilizadas son:

- El emisor incandescente de Nernst  
Se compone de óxidos de tierras raras en forma de un cilindro de diámetro aproximado de 1 a 2mm y longitud aproximada de 20mm, el cilindro tiene en los extremos alambres de platino que sirven para el paso de la corriente eléctrica.
- La fuente Globar  
Es una barra de carburo de silicio generalmente de 5cm de longitud y de 0.5mm de diámetro.
- El filamento incandescente  
Este filamento consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo, calentado por el paso de una corriente eléctrica.

### Interferómetro

El dispositivo utilizado para trabajar con la radiación infrarroja por este tipo de equipo es normalmente un interferómetro semejante al descrito por Michelson en 1981, mostrada en la figura 18.

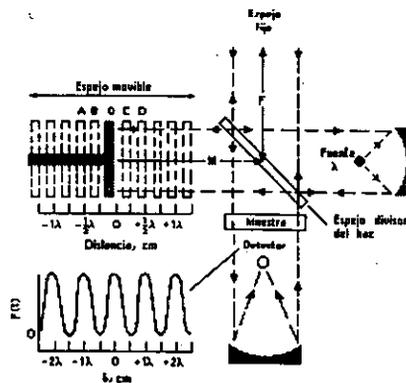


FIGURA No. 19. Interferómetro.

En este interferómetro el haz de radiación se colima e incide sobre un espejo divisor que tiene como cualidad de que transmite la mitad (aproximadamente) de la radiación y la otra mitad la refleja, el haz transmitido se refleja en un espejo móvil y el reflejado en un espejo inmóvil,

después estos haces se dirigen a la muestra y al detector llegando a tiempos diferentes, provocando con ello un interferograma.

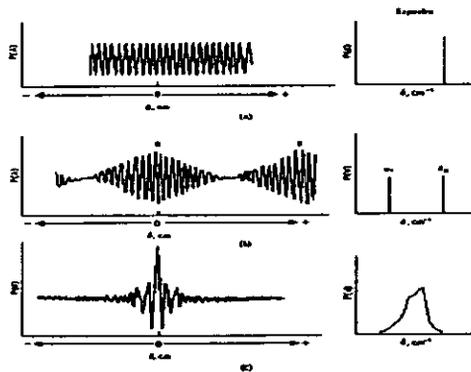


Figura No. 20. Interferogramas.

Para obtener del interferograma un espectro satisfactorio, se requiere que el mecanismo de los espejos tenga características importantes, la velocidad del espejo móvil tiene que ser relativamente constante y la posición debe ser conocida a cada instante, además su planaridad debe ser constante a lo largo de su recorrido.

Los divisores del haz están contruidos de un material transparente con un índice de refracción en el que aproximadamente el cincuenta por ciento del haz reflejado, para la región del Infrarrojo medio se obtienen buenas señales con películas delgadas de germanio o silicio, depositados sobre cristales de bromuro de cesio, yoduro de cesio, cloruro de sodio o bromuro de potasio.

### Muestra

El material (normalmente haluros de metales alcalinos) con el que se construyen algunos de los cristales, ventanas, celdas y como soporte para pastillas con las que se trabajan las muestras en la región Infrarroja media no permite utilizar al agua y algunos alcoholes como disolvente para una disolución, ya que estos atacarían la superficie de dichos cristales, por tal razón también otros disolventes deben de estar secos antes de su uso. Aunque sí se tienen materiales resistentes al agua por si es necesario trabajar con estos disolventes.

La manipulación que se le da a la muestra depende de la naturaleza de su estado físico (sólido, líquido o gaseoso), de sus propiedades físicas (higroscópicos) y de su solubilidad. Las técnicas de preparación son: película, suspensiones, pastillas y disoluciones.

### Película

Las películas se realizan cuando se tiene un líquido muy viscoso y de baja presión de vapor, normalmente se toma una pequeña parte del líquido y se esparce en la ventana y se coloca en el espectrómetro.

### Suspensión

Las suspensiones se realizan cuando la muestra es sólida, se colocan de 2 a 5mg de muestra en un mortero y se tritura hasta obtener un polvo fino, después se agrega la cantidad suficiente (normalmente 2 o 3 gotas) del líquido que se usa para la suspensión hasta obtener una pasta, esta suspensión se esparce en una ventana y se coloca en el espectrómetro.

Se debe buscar que el tamaño de partícula sea menor a la longitud de onda de la radiación porque puede haber pérdidas de la energía de radiación por dispersión.

Los líquidos utilizados para formar suspensiones normalmente son el aceite mineral (nujol), perfluoroqueroseno o grasa de fluoroclorocarbón (fluorolube) y hexaclorobutadieno.

### Pastillas

La formación de pastillas es una de las técnicas mas utilizadas cuando la muestra es sólida, en ésta una pequeña cantidad de la muestra (1 a 100µg) finamente dividida se mezcla con un poco de bromuro de potasio, esta mezcla se coloca en un troquel, el cual con una presión suficiente (de 60,000 a 100,000psi) forma una pastilla transparente y firme que se coloca en el espectrómetro.

### Disoluciones

No es muy común hacer disoluciones, pero ésta se realiza cuando la muestra sólida es un compuesto higroscópico, ya que al hacer la disolución la interferencia del agua disminuye o se vuelve nula, o cuando el líquido tiene una baja viscosidad, o se realiza un análisis cuantitativo.

En la técnica Infrarroja se debe de considerar que ningún disolvente es transparente en la región del Infrarrojo medio, y por lo tanto no se pueden determinar de forma precisa los coeficientes de absortividad molar de los compuestos.

Las celdas utilizadas juegan un papel importante en la preparación de la muestra en disolución, ya que si los disolventes absorben la celda debe de ser estrecha (0.1 a 1mm) para eliminar interferencias. La concentración a la que deben de estar las muestras se encuentra normalmente, entre 0.1 a 10%. Los cristales que forman las ventanas de las celdas son generalmente de cloruro de sodio, las hay desmontables con espaciadores, lo que permite una variación en la longitud de la trayectoria (longitud de la celda), las celdas se pueden llenar con la disolución de la muestra con ayuda de una jeringa hipodérmica.

### **Sistema de detección**

Los detectores generalmente empleados son los piroeléctricos de sulfato de triglicina son los más utilizados para el Infrarrojo medio, debido que los tiempos de respuesta son más breves que los otros detectores.

Los detectores piroeléctricos se construyen con láminas cristalinas de materiales piroeléctricos, los cuales son aislantes (materiales dieléctricos) con especiales propiedades térmicas y eléctricas.

### **Procesador de señal**

Actualmente se utiliza como procesador de señal sistemas computacionales debido a que para poder obtener la información tan rápida que envía el interferómetro al detector y aplicar la ecuación de la transformada de Fourier al interferograma obtenido y así transformarlo al gráfico de % transmitancia vs el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) que es el denominado espectro de infrarrojo, como el presentado en la figura 14, se requiere de estos sistemas rápidos de procesamiento.

### **-Análisis cualitativo**

Se ha mencionado anteriormente que la frecuencia aproximada a la cual un grupo funcional absorbe la radiación en la región Infrarroja está determinada a partir de las masas de los átomos y de la fuerza constante de atracción entre ellos, estas frecuencias denominadas frecuencia de grupo rara vez son totalmente invariables, debido a que hay interacciones con otras vibraciones asociadas con uno o más átomos que constituyen un grupo. Esto permite asignar del espectro infrarrojo de un compuesto una gama de frecuencias para encontrar un grupo funcional y así poder decidir si un grupo funcional está presente o no en la molécula, y posteriormente asignar la estructura del compuesto.

### **Interpretación de espectros**

La identificación de un compuesto orgánico a partir de este tipo de espectros es un proceso en tres etapas generales. Estas etapas implican la determinación de los grupos funcionales que estén presentes, examinando las regiones conocidas como frecuencias de grupo.

Cuando se obtiene un espectro de absorción infrarroja es conveniente dividirlo en éstas regiones para poder realizar el análisis del espectro y tener una identificación precisa del compuesto. Las regiones más importantes son:

- La región de vibración por extensión, comprendida entre los  $4,000$  a  $2,700\text{cm}^{-1}$ , aquí parecen varias bandas de absorción fuertes, generalmente estas bandas son el producto de vibraciones por extensión de átomos de hidrógeno unido a cualquier otro átomo, esta vibración es muy fuerte debido a que el átomo de hidrógeno es más ligero que otros átomos con el que se enlaza.

- La región del doble enlace se localiza entre los  $1,950$  y  $1,550\text{cm}^{-1}$ , aquí aparecen las vibraciones por extensión de grupos carbonilo, cetonas, aldehidos, ácidos, amidas y carbonatos tienen picos de absorción alrededor de los  $1,700\text{cm}^{-1}$ , y los ésteres, cloruros de ácidos y anhídridos ácidos tienden a absorber entre  $1,770$  y  $1,725\text{cm}^{-1}$ , cuando hay conjugación de los dobles enlaces en la molécula, la banda de absorción del carbonilo se desplaza aproximadamente  $20\text{cm}^{-1}$  menos del valor normal, para poder determinar el tipo de carbonilo presente se requiere del análisis de otra región del espectro, otras bandas que forman parte de la región de los dobles enlaces son los que corresponden a las vibraciones de extensión  $\text{C}=\text{C}$  y  $\text{C}=\text{N}$ , se observa de  $1,690$  a  $1,600\text{cm}^{-1}$ , la región comprendida entre los  $1,650$  y  $1,450\text{cm}^{-1}$  proporcionan información sobre los anillos aromáticos que presentan cuatro bandas en  $1,600$ ,  $1,580$ ,  $1,500$  y  $1,460\text{cm}^{-1}$ .
- La región de la huella digital está comprendida entre  $1,500$  y  $700\text{cm}^{-1}$ , esta región es característica y específica de cada compuesto por lo que es importante en la identificación de ellos, esto debido a que en esta región las señales obtenidas solo las puede presentar dicho compuesto, es decir no hay dos compuestos que presenten en esta parte las mismas bandas a excepción de los isómeros ópticos.

#### **-Análisis cuantitativo**

Como en el caso de cualquier técnica basada en fenómenos de absorción se busca que en el análisis cuantitativo se siga la Ley de Lambert y Beer, pero en el análisis cuantitativo en la región Infrarroja varía un poco con respecto al mismo en la región Ultravioleta-Visible, debido a que las bandas son muy estrechas, la potencia de las fuentes es más baja, los detectores requieren ranuras anchas para una mayor sensibilidad, da como consecuencia que los anchos de los haces empleados sean frecuentemente de la magnitud de los anchos de los picos de absorción, por lo que la absorbancia y la concentración no guardan fácilmente una relación lineal, por lo tanto no es fácil que se cumpla la Ley de Lambert y Beer.

Tampoco se puede contar fácilmente con un blanco, ya que entre las celdas habrá diferencias y la variación de éstas cambia con el uso.

Para el análisis cuantitativo es necesario corregir los efectos de dispersión y absorción de la celda y el disolvente.

El análisis cuantitativo tiene gran aplicación de mezclas, en especial de compuestos aromáticos estrechamente relacionados.

Algunos de los problemas mencionados se han reducido o eliminado gracias al uso de los espectrómetros FTIR y a ciertos accesorios instrumentales, por lo que ya es cada vez más utilizada esta técnica para realizar trabajos cuantitativos en diferentes áreas de la ciencia.

# ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR <sup>1,2,5</sup>

## -Principio

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica espectrométrica no destructiva, basada en la absorción de la radiación electromagnética en la región del espectro electromagnético de las radiofrecuencias, aproximadamente de los 4 a 600MHz. En la absorción de esta energía están implicados los núcleos atómicos que son sometidos a la influencia de un campo magnético de gran intensidad. El adecuado manejo de esta técnica permite la elucidación de las estructuras moleculares de compuestos orgánicos e inorgánicos.

En 1924 Pauli sugirió que ciertos núcleos atómicos podrían tener espín y un momento magnético, y cuando estos se exponen a un campo magnético se provoca la división de diferentes niveles de energía.

El fenómeno fue estudiado simultánea e independientemente en 1946 por dos grupos de físicos (dirigidos por Purcell y Bloch) donde demostraron que los núcleos absorbían radiación electromagnética cuando se colocaban en un campo magnético intenso debido a la división de los niveles de energía inducida por dicho campo y se dieron cuenta que el ambiente molecular tiene influencia sobre la absorción de un núcleo en el campo magnético y esto se puede relacionar con la estructura molecular.

Para entender el fenómeno de la RMN se hace uso de la mecánica cuántica y la mecánica clásica las cuales respectivamente relacionan las frecuencias de absorción con los estados de energía de los núcleos y describen de manera física a la absorción y su forma de medición.

## Mecánica cuántica

La mecánica cuántica considera que los núcleos giran alrededor de un eje, por lo que tienen la propiedad de espín, los núcleos que tienen esta propiedad también presentan un momento angular ( $P$ ) del cual su componente máxima observable es un entero o múltiplo semientero de  $h/2\pi$ , donde  $h$  es la constante de Planck. El número de componentes para el espín o valores para el momento angular lo determina el número cuántico de espín  $I$ , que indica que un núcleo tiene  $2I+1$  estados discretos, y la componente angular de estos dos estados en cualquier dirección tiene valores de  $I, I-1, I-2, \dots, -I$ , cuando el campo magnético externo está ausente la energía de todos los estados es idéntica.

Se ha determinado que el protón tiene número cuántico de espín de  $1/2$ , y que tiene dos estados de espín los cuáles son  $I=+1/2$  e  $I=-1/2$ . En los núcleos más pesados por tener conjuntos de varias partículas elementales sus números de espín varían desde cero (sin componente de espín neto) hasta  $11/2$ .

Como un núcleo posee una carga, su espín origina un campo magnético análogo al campo que se produce cuando una corriente eléctrica fluye a través de una bobina. El momento magnético resultante  $\mu$  se orienta a lo largo del eje del espín y es proporcional al momento angular  $p$ , de este modo  $\mu=\gamma p$  donde  $\gamma$  es la

relación giromagnética y es característica de cada núcleo y tiene como unidades del Sistema Internacional de "radián • Tesla<sup>-1</sup> • segundo<sup>-1</sup>".

La interrelación entre el espín nuclear y el momento magnético conducen a varios estados cuánticos magnéticos observables m dados por:

$$m = I, (I-1), (I-2), \dots, -I$$

Cuando la partícula es sometida a la influencia de un campo magnético externo  $B_0$ , su momento magnético tiende a orientarse en dos direcciones posibles y quedan paralelos al campo, dependiendo de la orientación, hay una diferencia de energía la cual está dada por:

$$E = -\frac{\gamma \hbar}{2\pi} B_0 \quad (1)$$

por lo tanto cuando  $m = +1/2$  se tiene un estado de menor energía, descrita por:

$$E_{+1/2} = -\frac{\gamma \hbar}{4\pi} B_0 \quad (2)$$

y cuando  $m = -1/2$  se tiene un estado de mayor energía, descrita por:

$$E_{-1/2} = \frac{\gamma \hbar}{4\pi} B_0 \quad (3)$$

la diferencia de energía entre ambos estados está dada por:

$$\Delta E = \frac{\gamma \hbar}{4\pi} B_0 - \left(-\frac{\gamma \hbar}{4\pi} B_0\right) = \frac{\gamma \hbar}{2\pi} B_0 \quad (4)$$

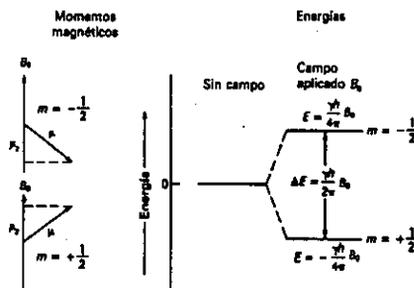


Figura No. 21. Niveles de energía de un núcleo con número cuántico de espín de  $+1/2$  y  $-1/2$ .

La RMN como las otras espectroscopias mencionadas, requiere de una diferencia de energía para pasar de un estado magnético cuántico basal a un estado magnético cuántico excitado, esta diferencia de energía corresponde a una radiación electromagnética con frecuencia  $\nu$ , descrita por:

$$\Delta E = \nu_0 h \quad (5)$$

relacionando las ecuaciones 4 y 5 se obtiene que:

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (6)$$

Como ya se mencionó antes las energías de los estados cuánticos magnéticos son idénticas cuando el campo está ausente, por lo que un número grande de protones tienen  $m=+1/2$  y  $m=-1/2$ , cuando se colocan en un campo magnético los núcleos se orientan predominando el estado de menor energía (a favor del campo). Uno de los factores que influye en este fenómeno es la energía térmica, ya que contrarresta los efectos magnéticos y provoca que haya un exceso de núcleos en un estado de menor energía (aproximadamente 33ppm), este exceso permite observar la absorción neta de energía por los núcleos, puesto que el número de partículas excitadas por la radiación sería exactamente igual al número de partículas emisoras de radiación.

### Mecánica clásica

La mecánica clásica describe el proceso de absorción de las radiofrecuencias por los núcleos y su medición, está tiene varias consideraciones que ayudan a entender el fenómeno.

Se considera que la partícula tiene el comportamiento de un cuerpo magnético no giratorio en un campo magnético externo, como el descrito por una brújula; si por un momento el cuerpo se separa de su alineación con el campo, éste oscila en un plano alrededor de su eje debido a la fuerza aplicada por el campo en sus dos extremos; cuando no existe la fricción los extremos de la aguja oscilan indefinidamente de un lado a otro alrededor del eje del campo, generándose un movimiento distinto si el imán gira alrededor de su eje norte-sur. La fuerza aplicada por el campo al eje de rotación de la partícula provoca un movimiento en el plano perpendicular a la dirección del campo (efecto giroscópico), lo que ocasiona que la partícula rotatoria describa un movimiento circular alrededor del campo magnético, este proceso es llamado precesión de las partículas mostrado en la siguiente figura.

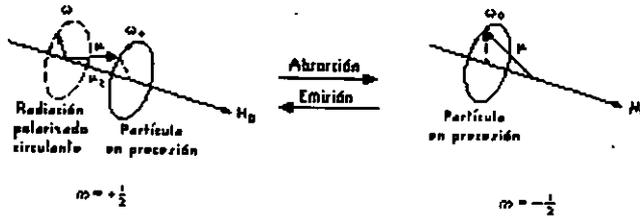


Figura No. 22.

La frecuencia angular de este movimiento  $\omega_0$  (radianes/segundo) está dada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (7)$$

esta frecuencia angular se convierte en la frecuencia de precesión  $\nu_0$  (frecuencia de Larmor) si se divide entre  $2\pi$ , obteniendo:

$$\nu_0 = \gamma \frac{B_0}{2\pi} \quad (8)$$

esta ecuación es igual a la obtenida por la mecánica cuántica (ecuación 6):

$$\nu_0 = \gamma \frac{B_0}{2\pi}$$

Cuando la partícula está en precesión la energía presente es diferente y se describe como:

$$E = -\mu_z B_0 = -\mu B_0 \cos \theta \quad (9)$$

Cuando un núcleo absorbe las radiofrecuencias, cambia el ángulo de precesión  $\theta$  y cuando el núcleo tiene espín de  $1/2$  absorbe, e implica un cambio brusco en el momento magnético orientado en dirección al campo a un estado en el que el momento magnético se encuentra en un sentido opuesto. El movimiento brusco del dipolo se realiza por medio de una fuerza magnética perpendicular al campo que se mueve con una trayectoria circular en fase con el dipolo de precesión, la fuerza que tiene esta propiedad es el momento magnético de una radiación polarizada circularmente, con una frecuencia igual a la frecuencia de precesión del núcleo ocurre el cambio brusco y por lo tanto la absorción.

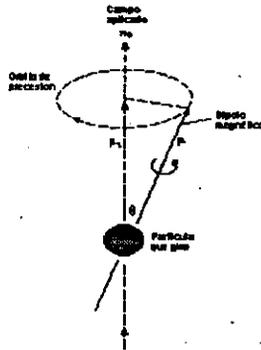


Figura No. 23. Proceso de precesión.

La radiación polarizada circularmente con una frecuencia adecuada, se produce por medio de una bobina con oscilador de radiofrecuencias, cuando se irradian los núcleos con esta radiación se introduce una radiación polarizada circularmente en un plano adecuado para producir la absorción, así se absorbe sólo la componente del haz que gira en la dirección de la precesión. La absorción tiene lugar debido al ligero exceso de núcleos que se encuentran en el estado de menor energía en un campo magnético intenso, como el exceso es pequeño existe un riesgo de que el proceso de absorción iguale al número de núcleos en los dos estados y la señal se irá disminuyendo hasta llegar a cero, este fenómeno es el de la saturación de espín, el cual se evita cuando la velocidad de relajación de los núcleos es igual o mayor a la velocidad de absorción de los fotones de radiofrecuencia. Una de las formas de relajación es la emisión de radiofrecuencias correspondiente a la diferencia de energías entre los dos estados. En los procesos de la RMN prácticamente no puede ocurrir el fenómeno de la emisión debido a que la emisión espontánea de fotones varía con el cubo de la frecuencia, por lo tanto en los procesos de RMN es de gran importancia la relajación no radiante.

Para reducir la saturación y producir una señal de absorción detectable, la relajación debe ocurrir lo más rápido posible, es decir, con un tiempo de vida corto, siendo inversamente proporcional a la anchura de la línea de absorción, lo que indica que cuando las velocidades de relajación son altas (tiempos de vida cortos) se observa un ensanchamiento en la línea y lleva a una baja resolución en la medición. El tiempo de vida óptima de relajación para una especie excitada es de 0.1 a 10s.

Existen dos tipos de relajación: la relajación espín-red o relajación longitudinal y la relajación espín-espín o relajación transversal.

#### ➤ Relajación espín-red

Se denomina red al conjunto mayor de átomos que constituyen una muestra, en la que están contenidos los núcleos que pueden absorber en un proceso de RMN, tanto para muestras sólidas, líquidas o gaseosas, aunque en los dos

Últimos estados los núcleos de la red se encuentran en constantes movimientos violentos de rotación y vibración, lo que genera un campo magnético complejo alrededor de cada núcleo. El campo resultante tiene un gran número de componentes magnéticas, de las cuales algunas corresponden en frecuencia y fase a la frecuencia de precesión de los núcleos, estos componentes interactúan y hacen que los núcleos pasen de un estado de espín alto al más bajo, lo que hace que aumente la amplitud de las rotaciones y vibraciones térmicas, lo que provoca un cambio en la temperatura de la muestra.

➤ **Relajación espín-espín.**

Esta relajación tiene lugar por la interacción de los núcleos que tengan la misma velocidad de precesión, pero con estado cuántico distinto, lo que conduce a un intercambio de estados cuánticos entre los núcleos, es decir, los núcleos que están excitados se relajan y llegan al estado de menor energía, mientras que los núcleos que se encuentran en un estado de energía baja se excitan.

De acuerdo con lo anterior, se puede decir que la RMN no sólo se aplica para los protones, sino también para átomos que presentan número de masa y/o número de electrones impar.

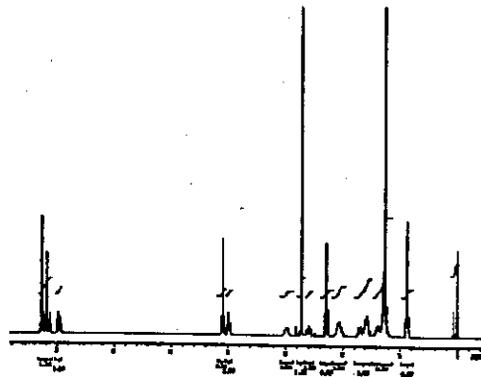


Figura No. 24. Espectro de RMN.

## -Instrumentación

Existen dos tipos de espectrómetros de RMN comerciales, los de líneas anchas y los de alta resolución. Los instrumentos de línea ancha tienen imanes con fuerzas de pocas décimas de tesla y son más simples y baratos, que los de alta resolución, los cuales emplean imanes de 1.4 a 14T, que corresponden a las frecuencias del protón de 60 a 600MHz.

Los instrumentos de transformada de Fourier se han popularizado debido a que permiten una señal promedio y eficiente, y por lo tanto una mayor sensibilidad; en estos instrumentos el campo magnético lo proporcionan los solenoides superconductores y los ordenadores realizan la transformación de Fourier de la señal de salida son mucho más caros que los de onda continua.

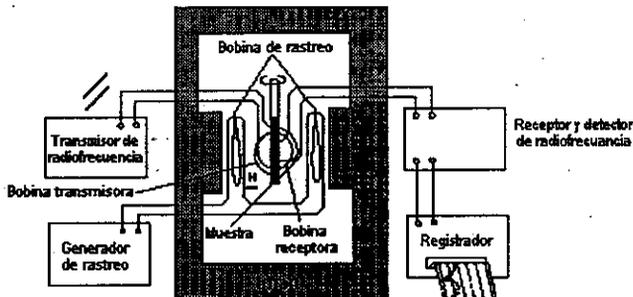


Figura No. 25. Funcionamiento de un espectrómetro de RMN.

En un espectrómetro de RMN con transformada de Fourier el componente principal es el imán de gran estabilidad en el que se coloca la muestra rodeada por una bobina transmisora/receptora.

El oscilador continuo de cristal produce los impulsos de excitación con una frecuencia  $\nu_0$  la señal pasa por el pulsador y el amplificador de potencia y produce un pulso de radiofrecuencia intenso y reproducible que pasa a la bobina transmisora. La señal (por sus siglas en inglés FID) es llevada por esta bobina al amplificador y se transmite al detector el cual con su sensibilidad detecta la diferencia entre las señales nucleares  $\nu_n$  y la señal en el dominio del tiempo de baja frecuencia se almacena y digitaliza, posteriormente se realiza la transformada de Fourier, obteniéndose al final el espectro de dominio de frecuencia.

### Imanes

El imán es el componente fundamental de los espectrómetros de RMN de onda continua y de transformada de Fourier. La sensibilidad y la resolución de estos dependen de la fuerza y la calidad del imán. La sensibilidad y la resolución aumentan al aumentar la intensidad del campo magnético.

Se pueden utilizar actualmente dos tipos de imanes:

1. Los imanes permanentes tienen una fuerza de campo de 0.7 a 1.4T correspondiente a las frecuencias 30 a 60MHz, son termosensibles, por lo que requieren de un buen aislamiento y termostatación.
2. Los imanes superconductores se utilizan en los instrumentos de alta resolución, alcanzan un campo de 14T, correspondientes a una radiofrecuencia de 600MHz. Los imanes superconductores deben permanecer sumergidos en helio líquido para conservar sus características, son muy estables, simples, pequeños y su mantenimiento es de bajo costo.

El campo generado por un imán debe ser homogéneo en la zona de la muestra y no debe de variar más de  $10^{-9}$ , es decir, debe ser muy estable durante el proceso de recolección de datos.

### **Control del campo magnético**

La estabilidad completa del imán es casi imposible de obtener, a fin de compensar las variaciones del campo se emplea un sistema de control campo/frecuencia, este sistema irradia un núcleo de referencia de manera continua y sigue su respuesta a la frecuencia que le corresponde a su máximo de resonancia a la intensidad del campo. Los cambios de intensidad de la señal de absorción de referencia controlan un circuito de retroalimentación, la salida de éste se aplica a la bobina del imán lo que corrige la deriva de compensación.

El sistema de compensación está constituido de bobinas pares helicoidales de alambre a través de los cuales pasan corrientes cuidadosamente controladas lo que produce cambios magnéticos que ayudan a homogeneizar el campo principal, esta compensación generalmente se realiza cada que se analiza una nueva muestra.

### **Muestra**

Lo normal es trabajar con muestras preparadas en disolución (del 2 al 15%), siendo los mejores disolventes para la espectrometría RMN protónica los disolventes que no contengan protones o estén deuterados como el tetracloruro de carbono, cloroformo deuterado, benceno deuterado, etc..

Los recipientes que se utilizan para la manipulación de la muestra en disolución, son tubos de vidrio de 5mm de diámetro externo con una capacidad de 0.4mL de líquido. También existen microtubos y tubos más largos

Cabe indicar que ya hay adaptaciones en los equipos para trabajar con muestras sólidas.

Es importante notar que los tubos con la muestra que se utilizan se ponen a rotar para poder compensar los efectos de la heterogeneidad de la muestra. La homogeneidad del campo se puede obtener por medio de la rotación de la muestra en su eje longitudinal. La rotación de la muestra se logra colocando una turbina de plástico en la parte superior del tubo, una

corriente de aire provoca el movimiento de la turbina a una velocidad de 20 a 50rps; si esta frecuencia es mayor que la variación de la frecuencia provocada por el campo magnético los núcleos experimentan variaciones en el entorno, lo que hace que las dispersiones de la frecuencia tiendan a cero.

### **Sonda de la muestra**

La sonda de la muestra es uno de los componentes claves ya que tiene funciones múltiples dentro de las cuales está mantener a la muestra en una posición fija dentro del campo magnético, esta sonda también contiene una turbina que hace girar a la muestra y que aloja bobinas que permiten la transmisión, control y detección de la señal, permitiendo la excitación de la muestra, así como otra más para los desacoplamientos de señal, las bobinas pueden trabajar a temperaturas variables.

Actualmente se utilizan sondas de bobina ya que el diseño es más simple y eficaz.

Un generador de impulsos característico está formado por tres partes: un oscilador de cristal continuo, una compuerta que inicia y termina la señal al tiempo adecuado y un amplificador de potencia (de 50 a 100W).

En un sistema de onda continua el generador de radiofrecuencias produce una radiación de una sola frecuencia, para un equipo con transformada de Fourier se mandan impulsos de frecuencias suficientemente grandes lo que excita a los núcleos con diferentes resonancias.

El sistema receptor recibe la señal generada y la detecta en un orden de los nanovolts (nV) a los microvolts ( $\mu$ V), que se puede amplificar hasta los 10V antes de que la señal pueda procesarse y digitalizarse.

### **Detector**

El detector convierte la señal de radiofrecuencia a señal de audiofrecuencia la cual es más fácil digitalizar. La señal del amplificador de radiofrecuencia está constituida por dos componentes, una de ellas es la señal portadora que tiene la frecuencia del oscilador que la produjo, y la otra es la señal superpuesta de la resonancia del analito, la cual difiere en pocas partes por millón (ppm) de la señal portadora, por ejemplo en una RMN protónica el desplazamiento químico abarca una frecuencia de 10ppm, si los datos se obtienen en un espectrómetro de 200MHz las frecuencias estarían en un intervalo de 200,000,000 a 200,002,000Hz, como estos números son muy grandes no es práctica su digitalización, así de manera electrónica se resta la frecuencia de la señal portadora  $\nu_c$  de la frecuencia de la señal de resonancia del analito  $\nu_n$ .

$$\text{ppm de desplazamiento de la señal} = \frac{\text{Posición de señal en Hz}}{\text{Frecuencia aplicada en MHz}} \times 10^6$$

### **Integradores de señal**

Todos los instrumentos modernos de RMN tienen un sistema de registros de datos con integradores electrónicos o digitales lo que proporciona las áreas de los picos de absorción. Y por lo general estos datos son reproducibles con un error relativo mínimo.

### **-Análisis cualitativo**

Una de las aplicaciones importantes de la RMN es la elucidación de las estructuras químicas de las muestras analizadas, para tal efecto se utilizan la RMN protónica y de  $C^{13}$  principalmente.

Al realizar el análisis cualitativo de un espectro de RMN es necesario establecer la posición de los picos de RMN relativa con el pico de resonancia de un compuesto estándar que se mide con la muestra, el uso de patrón interno ayuda a establecer los desplazamientos químicos independientemente de la frecuencia del oscilador, así como también se puede determinar la intensidad de los picos con relación a éste.

El patrón interno utilizado depende del núcleo que se va a observar y del disolvente utilizado en la determinación. El compuesto utilizado para una RMN protónica es el tetrametilsilano (TMS)  $(CH_3)_4Si$ , en éste todos los protones son equivalentes o idénticos, por lo que su constante de apantallamiento es más grande que todos los demás protones, así cuando se le aplica un campo se observa un solo pico agudo y separado de los demás picos correspondientes al compuesto que se está estudiando. El TMS es un compuesto inerte y soluble a muchos compuestos orgánicos y se puede eliminar de la muestra por destilación simple, el TMS es insoluble en agua por lo que para las soluciones acuosas se utiliza una sal de sodio del ácido 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfónico (DDS)  $(CH_3)_3Si(CH_2)_3SO_3Na$ . Los protones de los metilos de DDS dan un pico similar al del TMS, pero los protones de los metilenos dan una serie de pequeños picos, si estos no están deuterados.

### **Interpretación de espectros**

Para la interpretación de espectros de RMN protónica se aplican las siguientes reglas de interpretación.

La energía que absorbe un núcleo de la región de las radiofrecuencias es afectada por el entorno químico, es decir, los núcleos y sus respectivos electrones vecinos, lo que proporciona cierta información que permite elucidar las estructuras químicas, ya que al estudiar los espectros se observan diferencias en la forma de absorber de cada núcleo, estas diferencias dependen del grupo funcional al que está unido el núcleo, este efecto se denomina desplazamiento químico.

En un espectro de RMN de hidrógeno o protónica de baja resolución se observa un pico para cada tipo de protón presente en la molécula, las anchuras de los picos pueden variar, ya que ésta depende del número de protones correspondientes al pico, esto se conoce como integración de señales y nos da una idea del número de protones que pueden generar al pico o señal.

Cuando se observa un espectro de RMN protónica de alta resolución los picos principales se pueden desdoblar en picos adicionales, estos picos adicionales indican el efecto del entorno sobre los protones, y se le denomina como desdoblamiento espín-espín (o multiplicidad), en estos casos la anchura de las señales se siguen integrando para tener una idea del número de protones que generan las señales o picos obtenidos.

#### (1) Desplazamiento químico

El movimiento de los electrones alrededor de los núcleos genera pequeños campos magnéticos, lo que origina el desplazamiento químico ( $\delta$ ), estos campos generados se oponen al campo aplicado quedando los núcleos expuestos a un campo ligeramente menor al campo externo, la magnitud del campo generado internamente es directamente proporcional al campo externo aplicado y se describe como:

$$B_0 = B_{apl} - \sigma B_{apl}(1 - \sigma) \quad (10)$$

donde  $B_{apl}$  es el campo aplicado,  $B_0$  es el campo resultante el cual determina el comportamiento resonante del núcleo,  $\sigma$  es la constante de apantallamiento que se determina por la densidad y distribución electrónica, y depende de la estructura de la molécula, se tiene un valor de constante de apantallamiento mayor para el hidrógeno de un grupo metilo del metanol que para el hidrógeno de un grupo hidroxilo que tiene un valor menor, para un hidrógeno aislado el valor será de cero, lo que indica que mientras el núcleo estudiado tenga un entorno de átomos más electronegativos la constante de apantallamiento tendrá un valor mas grande.

Sustituyendo la ecuación 6 en la 10 se obtiene la condición de resonancia en términos de frecuencia, quedando así la siguiente ecuación:

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0(1 - \sigma) = k(1 - \sigma) \quad (11)$$

en donde  $k = \gamma B_0 / 2\pi$ , esto indica que se requiere de la aplicación de un campo de diferente intensidad a una frecuencia establecida para producir la resonancia de los protones de cada grupo funcional, con lo que cada grupo de protones aparece en el espectro a campos diferentes y cuando se aplica un campo constante para todos los protones la frecuencia tendría que ir aumentando conforme aumenta la constante de apantallamiento.

Como se mencionó anteriormente el desplazamiento químico se debe a la generación de campos secundarios por la circulación de los electrones en la molécula. Estas corrientes conocidas como diamagnéticas y paramagnéticas se inducen por el campo magnético fijo generando campos secundarios que pueden reducir o reforzar el campo que actúa sobre un núcleo dado.

Cuando los núcleos están bajo la influencia del campo magnético los electrones tienden a precesar alrededor del núcleo perpendicularmente al campo, este movimiento genera un campo secundario que se opone al campo principal, con lo que el núcleo experimenta un campo resultante, de menor intensidad, y se dice que el núcleo está apantallado del campo principal, y hay una protección positiva o diamagnética, apareciendo las señales de estos núcleos en campos altos.

Las corrientes paramagnéticas dependen de la orientación que un grupo funcional tenga con respecto al campo magnético aplicado. En estos casos el campo secundario generado es paralelo y con el mismo sentido que el campo magnético principal, así las señales de resonancia de los núcleos aparecen en un campo más bajo.

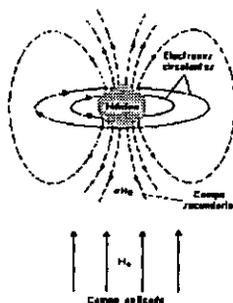


Figura No. 26. Apantallamiento diamagnético de un núcleo.

El desplazamiento químico es utilizado para la elucidación de la estructura de los compuestos analizados, para lo cual existen tablas de correlación en las que se muestran los distintos grupos funcionales y el posible desplazamiento químico de estos dependiendo los otros grupos funcionales unidos a él, para determinar el valor exacto del desplazamiento químico se debe de tomar en cuenta el disolvente utilizado y la concentración del compuesto, además de los grupos funcionales que estén unidos al núcleo observado.

## (2) Multiplicidad o desdoblamiento de espín-espín

El momento magnético de cada núcleo interacciona con los momentos magnéticos de los núcleos que lo rodean, lo que provoca que haya un desdoblamiento de los niveles de energía y múltiples transiciones, esta interacción de acoplamiento es producida por la polarización de espines a través de los electrones de enlace, este efecto es independiente del campo aplicado y se superpone al desplazamiento químico.

Cuando se observa un espectro de RMN protónica se observa que los picos de desdoblamiento están separados a la misma distancia, esta distancia se mide en hertz y se denomina constante de acoplamiento "J" de la interacción. Al desdoblamiento de los picos se les denomina multipletes o singuletes, dupletes, tripletes, etc. dependiendo del número de picos que presente el multiplete, en

estos multipletes la relación de las áreas de los picos se aproxima a números enteros como se muestra en la siguiente tabla:

Número de protones equivalentes, n	Multiplicidad (n+1)	Áreas de pico relativas
0	1	1
1	2	1 1
2	3	1 2 1
3	4	1 3 3 1
4	5	1 4 6 4 1
5	6	1 5 10 10 5 1
6	7	1 6 15 20 15 6 1
7	8	1 7 21 35 35 21 7 1

En general, la intensidad de los picos de una señal múltiple está condicionada por la probabilidad de encontrar, en orientaciones dadas, a los protones con los que interacciona el protón de dicha señal.

Existen diferentes tipos de espectros de los cuales los más trabajados son los espectros de primer orden y en algunos otros casos los espectros de segundo orden.

Los espectros de primer orden son aquellos que presentan un desplazamiento químico entre los grupos de núcleos que interaccionan son mayores con relación a la constante de acoplamiento, lo que hace sencilla su interpretación, mientras que para los espectros de segundo orden es más difícil, pero si se aumenta la intensidad del campo magnético, el desplazamiento químico aumenta con relación al valor en un campo de menor intensidad, mientras que el valor de la constante de acoplamiento no cambia y la interpretación puede ser un poco más sencilla.

Existen reglas para interpretar los espectros de primer orden, las cuales se mencionan a continuación:

1. Los núcleos equivalentes no interaccionan entre sí para dar picos de absorción múltiple.
2. Las constantes de acoplamiento disminuyen con la separación de los grupos, raras veces se observa acoplamiento a distancias mayores de cuatro longitudes de enlace.
3. La multiplicidad de una banda se determina por el número n de protones equivalentes magnéticamente en los átomos vecinos, está dada por (n+1).
4. Si los protones de un átomo B se encuentran afectados por los protones de los átomos A y C, la multiplicidad de los protones B será  $(n_A+1)(n_C+1)$ , donde  $n_A$  y  $n_C$  son los números de protones equivalentes de los átomos A y C.

5. Las áreas relativas aproximadas de un multiplete son simétricas alrededor del punto medio del pico, lo que es proporcional a los coeficientes de los términos de la serie  $(x+1)^n$ .
6. La constante de acoplamiento es independiente del campo aplicado, así los multipletes se distinguen con mucha facilidad de los picos de desplazamiento químico poco separados.

Los protones equivalentes son aquellos que su desplazamiento químico y constante de acoplamiento son idénticas, los protones equivalentes se pueden encontrar unidos al mismo átomo o en átomos diferentes, siempre y cuando se cumpla lo anterior:

La RMN proporciona gran información acerca de la estructura química de un compuesto, aunque si se quiere llegar a la identificación completa se requiere de la obtención de información por medio de las espectroscopias de UV-Vis, Infrarroja y de Masas.

#### **-Análisis cuantitativo**

Cuando se realiza un análisis cuantitativo se toma en cuenta el área de los picos la cual es directamente proporcional al número de núcleos que corresponden a este pico, el cual no debe superponerse a los picos de los otros componentes cuando se trabaja con una muestra no pura, así se puede obtener la concentración un compuesto en una muestra a partir de un patrón interno de concentración conocida; con el patrón interno se puede hacer la relación de área de los protones para el pico aislado y a partir de esto obtener una relación de los protones y área para el pico del compuesto estudiado.

El realizar un análisis cuantitativo no ha sido generalizado ya que además de ser una técnica costosa la obtención de un pico que no se superponga con los picos de los demás componentes en una mezcla es difícil, debido a que la probabilidad disminuye con el aumento en la complejidad de la muestra, aunque se han realizado cuantificaciones de mezclas de fármacos e identificaciones de grupos funcionales.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS <sup>1,2,13</sup>

La espectrometría de masas es una de las técnicas analíticas que proporciona gran información cualitativa de los compuestos, es decir, por medio de la espectrometría de masas se puede determinar el tipo y la cantidad de átomos que están contenidos en una molécula, además de que se puede determinar la estructura del compuesto con gran exactitud, esta técnica trabaja tanto con compuestos orgánicos como inorgánicos.

La espectrometría de masas se basa en la formación de iones, denominándose algunos como iones moleculares, iones isotópicos y iones fragmento a partir de la molécula original; estos iones se separan, se detectan y se registran de acuerdo a su relación  $m/z$  obteniéndose así el espectro de masas de la molécula en el que por cada ion de masa "m" aparece una señal.

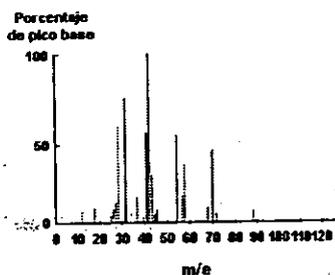


Figura 27. Espectro de masas de típico.

La espectrometría de masas permite llegar a la estructura correcta de los compuestos.

Una de las ventajas de esta técnica es su sensibilidad, esto debido a que el separador másico (o analizador másico) y el detector (que es un multiplicador de iones) permiten que la cantidad de muestra mínima requerida para el análisis se encuentre en el orden de los picogramos a los miligramos.

Otra ventaja es que la técnica se considera tanto de información universal por poder obtener a partir del espectro obtenido la estructura de la molécula en análisis o volverse específica (o selectiva) en caso de manejar solo una parte del espectro que presente iones específicos de un compuesto y esto permita diferenciar al compuesto de otros en una muestra.

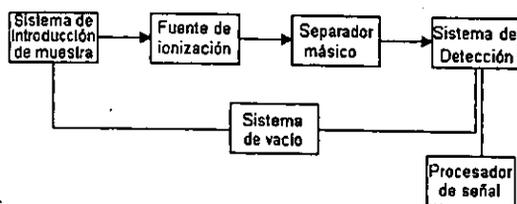
El proceso instrumental de la mayoría de los espectrómetros de masas presenta el mismo sistema de operación, descrito como sigue:

1. El sistema requiere operar al alto vacío ( $10^{-5}$  -  $10^{-8}$  Torr).
2. Una cantidad de muestra es llevada a su estado gaseoso a la cámara de ionización que se encuentra a una presión de vacío de  $10^{-5}$  -  $10^{-8}$  Torr.
3. En la cámara de ionización las moléculas son ionizadas, formándose así iones positivos y negativos.

4. Una vez formados los iones se separan los iones positivos de los iones negativos, los iones positivos (que son con los que normalmente se trabaja) son acelerados por medio de repeledores hacia el separador másico.
5. Los iones que fueron dirigidos al separador másico, son sometidos en general a variaciones de un campo magnético y otros parámetros, que permiten que los iones lleguen al detector en propiedades de su relación m/z.
6. Al llegar los iones al detector, éste genera electrones y amplifica la señal por medio de un multiplicador de electrones, registrándose el espectro de masas.

### **-Instrumentación**

El diseño instrumental de los espectrómetros de masas se puede generalizar de la siguiente manera.



### **Sistema de vacío**

El proceso requiere de que los iones que se produzcan puedan llegar hasta el detector sin haber sufrido cambios, para esto se requiere que no exista otro gas presente (o compuesto gasificado) que pueda dar lugar a reacciones ion – molécula por colisión. Esto se logra con el alto vacío ( $10^{-5}$  -  $10^{-8}$  Torr) y es por ello que los espectrómetros de masas cuentan con bombas mecánicas y bombas de difusión o turbomoleculares que permiten alcanzar esos niveles de vacío.

### **Sistema de introducción de muestra**

La naturaleza del sistema de entrada de la muestra depende en gran parte del estado físico de la muestra, este sistema tiene la función de introducir la muestra hasta la cámara de ionización en forma de gas. Existen varios equipos que permiten la introducción de la muestra, dentro de los más usados están los siguientes:

1. En el sistema de entrada por lotes, la muestra es introducida como gas en un depósito de 1 a 5 litros en donde se mantiene una presión de  $10^1$  a  $10^2$  veces mayor a la de la cámara de ionización, la muestra es conducida por un orificio a flujo constante hasta la cámara de ionización, este tipo de sistemas de entrada es ideal cuando la muestra es termoestable y volátil a una temperatura aproximada de  $150^{\circ}\text{C}$ .

2. Cuando la muestra es termolábil o no volátil se puede hacer la introducción por sonda directa, la cual lleva a la muestra directamente a la cámara de ionización, la sonda consiste de un portamuestras donde se coloca un recipiente (generalmente capilares de vidrio) con una cantidad de muestra adecuada, un dispositivo de calentamiento permite la volatilización de la muestra, además el sistema de vacío permite utilizar temperaturas más bajas y obtener un mayor número de moléculas en forma de gas. También existen sistemas acoplados con cromatógrafo de gases, en estos la muestra es separada en sus diferentes compuestos y la salida de la columna se coloca de manera directa a la fuente de ionización. Este sistema acoplado tiene la ventaja de que se pueden analizar muestras complejas que con otros sistemas de introducción de muestra no se pueden realizar.

### **Fuente de ionización**

La fuente de ionización permite que a partir de los compuestos en estado gaseoso se produzcan los iones gaseosos, para lo cual existen diferentes técnicas, pero solo se plantearán las 2 más utilizadas:

#### ➤ Impacto electrónico

Esta técnica utiliza un haz de electrones de alta energía que bombardea a las moléculas produciendo iones positivos y negativos, los iones positivos (los iones negativos se neutralizan al interactuar con las placas positivas) son conducidos por una serie de tres placas aceleradoras, entre la primera placa y el repeleedor hay una diferencia de potencial lo que permite conducir a los iones a la segunda placa, la diferencia de potencial entre la primera y la segunda placas es tan grande que a cada ion le proporciona una velocidad final que los conduce a la tercera placa la cual da una mayor aceleración al haz y de ahí pasan al analizador másico.

#### ➤ Ionización química

Esta técnica utiliza un gas reactivo (normalmente metano), este gas se introduce a una fuente de radiación de electrones a una cierta presión de vacío, lo que provoca que se formen los iones del gas, se introduce la muestra y la ionización de las moléculas se lleva a cabo por la interacción de las moléculas con los iones formados del gas reactivo, hay que tomar en cuenta que los iones formados a partir del gas reactivo ( $\text{CH}_4^+$ ) pueden servir como donadores de protones y reaccionar con el analito para formar iones de masa  $M+1$ .

El utilizar una fuente de ionización por impacto electrónico permite obtener espectros de masas con una mayor fragmentación, en comparación a utilizar una fuente de ionización química que proporciona una menor fragmentación, pero que permite asegurar la presencia del ion molecular.

### Sistema de separación másico (Analizador másico)

Esta parte instrumental del espectrómetro de masas permite la separación de los diferentes iones generados a partir de su relación  $m/z$ , en esta parte existen también varios tipos de instrumentos, ya que emplean distintos sistemas de separación.

#### ➤ Analizador de sector magnético

Los analizadores de masas del sector magnético utilizan un imán permanente o electroimanes que permiten que los iones formados en la fuente de ionización sigan una trayectoria circular de  $180^\circ$ ,  $90^\circ$  y  $60^\circ$ .

Como se muestra en la figura 27 los iones formados por impacto electrónico se aceleran en la rendija B hacia el analizador de masas que los dirige al detector, (en la figura se muestra un analizador de masas de sector magnético, con trayectoria circular de  $90^\circ$ ). La trayectoria curva que toman los iones en el campo magnético no es igual para todos los iones que no presentan la misma masa, ya que esta trayectoria variará dependiendo de su relación  $m/z$ , fuerza del campo y del potencial de aceleración.

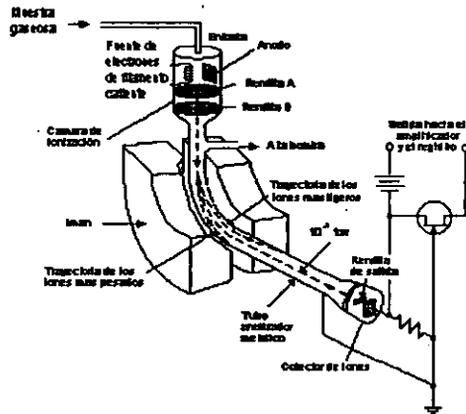


Figura 28. Analizador de masas de sector magnético

#### ➤ Analizador de masas cuadrupolo

Actualmente son los más utilizados, debido a que ofrecen tiempos de barrido bajos (menores de 100ms), además de que son más compactos.

El analizador de cuadrupolo consiste en un conjunto de cuatro barras cilíndricas de metal que sirven como electrodos del filtro de masas. Las barras cilíndricas generalmente tienen 6mm de diámetro y rara vez más de 15cm de longitud. Como se observa en la figura 28 las barras están dispuestas en forma paralela entre ellas, las barras opuestas están unidas eléctricamente, un par al polo positivo y el otro al polo negativo de una fuente variable de corriente continua, en cada par se aplica un potencial de corriente alterna de radiofrecuencia que está defasado  $180^\circ$ , lo que permite, que una vez que se han formado los iones en la fuente de ionización sean acelerados

con un potencial 5 a 15V, se conduzca a los iones por oscilación hacia las barras alrededor del eje central de éstas, y estos sean seleccionadas por su relación  $m/z$  y llevados hasta el detector, los iones que no cumplen los requisitos chocan con las barras y se neutralizan siendo eliminadas por el sistema de vacío, por lo anterior este tipo de analizador másico es considerado como un filtro másico debido a que solo permite pasar hasta el detector a los iones que cumplen la relación  $m/z$  adecuada.

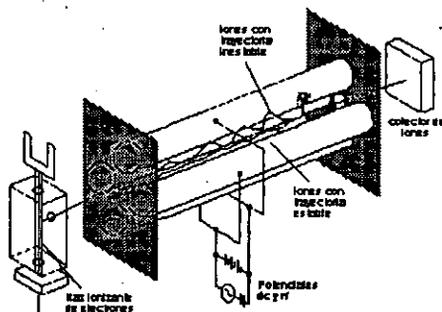


Figura 29. Espectrómetro de masas de tipo cuadrupolo.

#### ➤ Analizador de trampa de iones

Es un dispositivo en el que los iones formados (en el mismo analizador) permanecen atrapados por un período de tiempo largo, debido a la acción de campos magnéticos y/o eléctricos. Se han desarrollado varios tipos de trampas de iones de las cuales las dos más conocidas son la trampa de resonancia del ion ciclotrón y la trampa de iones sencilla, la cual se ha desarrollado como detector para sistemas acoplados de Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas. Esta trampa consiste en un electrodo anular en el que se aplica un potencial de radiofrecuencia variable y un par de electrodos colectores los cuales están conectados a tierra, así los iones que tengan un valor apropiado de  $m/z$  circulan en una órbita estable dentro de la cavidad rodeada por el anillo, al variar el potencial de radiofrecuencia se manipula la órbita de los iones según su relación  $m/z$  y esto permite llevar a los iones hacia la salida de la trampa en la que se encuentra el detector.

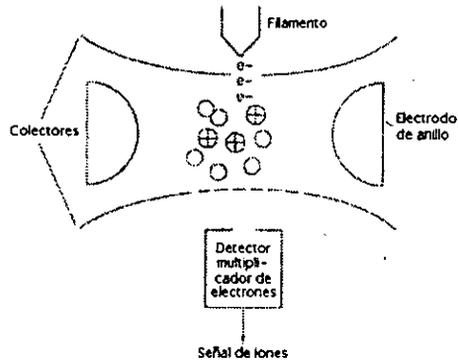


Figura 30. Espectrómetro de masas con trampa de iones.

➤ Analizador de tiempo de vuelo

En los instrumentos de tiempo de vuelo se producen periódicamente a los iones positivos, por medio de pulsos, ya sea de electrones, fotones o iones secundarios, estos impulsos tienen una frecuencia de 10 a 50KHz y un tiempo de vida media de  $0.25\mu s$ , así los iones producidos se aceleran por el impulso de un campo eléctrico de  $10^3$  a  $10^4 V$  y que además tiene la misma frecuencia, aunque con respecto a la del impulso está retrasada. Los iones acelerados pasan a través de un tubo analizador, sobre el cual no actúa ningún campo magnético.

Todos los iones que logran entrar al tubo deben tener la misma energía cinética, pero sus velocidades deben variar de modo inverso a sus masas, por lo que las partículas que llegan primero al detector son las más ligeras.

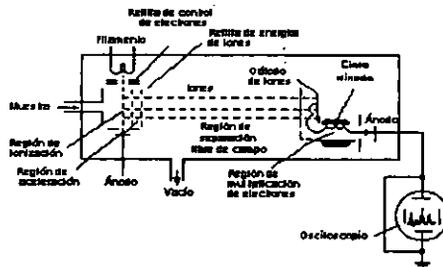


Figura 31. Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo.

**Sistema de detección**

Los iones procedentes del separador másico atraviesan una ranura y son recogidos en un electrodo protegido de iones dispersos. En muchos de los instrumentos la corriente producida se lleva a tierra haciéndola pasar por una gran resistencia, y la caída de potencial resultante se envía a la rejilla de un tubo electrometro o a un transistor de efecto de campo, la corriente resultante

es amplificada antes de ser registrada, de manera alterna los iones provenientes del separador pueden incidir en el cátodo lo que provoca la emisión de electrones, estos son acelerados hacia un dínodo donde se impactan y generan más electrones, este proceso se repite varias veces. Las corrientes iónicas son a menudo pequeñas del orden de  $10^{-17}$  a  $10^{-9}$ A.

Actualmente el detector más utilizado es el conocido como multiplicador de electrones de dínodo continuo, normalmente tiene forma de cuerno o trompeta, este cuerno está hecho de vidrio fuertemente "dopado" de plomo; a lo largo del detector se aplica un potencial de 1.8 a 2kV, así los iones que alcanzan la superficie de entrada "chocan" con esta liberando electrones que recorren toda la superficie, liberando cada vez que "chocan" más electrones.

Los multiplicadores de electrones suelen colocarse directamente junto a la rendija de salida del analizador de masas, ya que los electrones que alcanzan el detector reúnen las condiciones necesarias para producir electrones en cada "choque" con el detector.

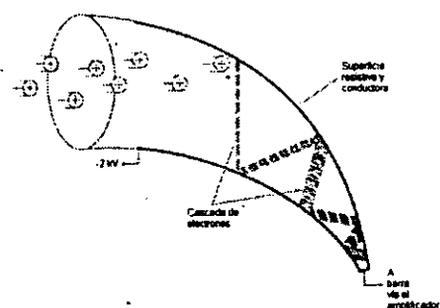


Figura 32. Multiplicador de electrones

### Procesador de señal

Actualmente se utiliza como procesador de señal a las computadoras que permiten el procesamiento de las señales obtenidas de los iones de una manera rápida y eficaz con la obtención del gráfico % de abundancia vs la relación  $m/z$ , como se observa el de la figura 26.

### **-Análisis cualitativo**

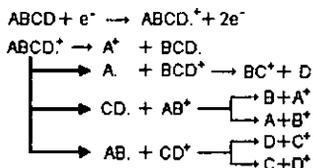
Como ya se indicó los espectros de masas presentan una variedad de señales de diferentes alturas, los cuales dependen de la naturaleza de la molécula, el potencial de ionización aplicado, etc., pero en general la simple ionización de las moléculas sucede de la misma manera, ésta requiere de una energía mínima del haz de electrones que genera la ionización (de 7 a 15eV para la mayoría de los compuestos orgánicos) y esta ionización está representada por la siguiente reacción:



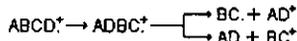
donde M es la molécula neutra, M<sup>\*\*</sup> es el ion molecular, y conforme aumenta la energía del haz de electrones (e<sup>-</sup>) se provoca la ruptura de los enlaces y por lo tanto la formación de iones fragmento de masa menor a la del ion molecular. Al seguimiento de las diferentes fragmentaciones se le denomina, patrón de fragmentación el cual permite posteriormente explicar los mecanismos de fragmentación que puede seguir la molécula:

#### Mecanismo de fragmentación

Fragmentación



Reordenamiento seguido de fragmentación



Colisión seguida de fragmentación



ABCD representa a la molécula original.

ABCD<sup>+</sup> representa al ion molecular M<sup>\*\*</sup>.

A representa a una partícula neutra.

AB<sup>+</sup> y CD<sup>+</sup> representan iones fragmento formados de la molécula original.

En una molécula grande el número de iones producidos puede ser grande, pero su distribución depende de la estabilidad del ion precursor y de la energía de ionización impartida a la molécula.

#### Interpretación de espectros

Debido a que se obtiene un gran número de señales en un espectro de masas se realizan diferentes clasificaciones de los iones para realizar la interpretación del espectro y poder dilucidar la estructura.

#### **Ion molecular**

El ion molecular M<sup>\*\*</sup> permite conocer el peso molecular del compuesto del que se genera, debido a que solo ha perdido el peso de un electrón (y éste es despreciable con respecto al peso de la molécula) y también puede permitir conocer la fórmula condensada de la molécula.

La estabilidad del ion molecular depende de la intensidad de la señal, para que una partícula sea detectada se requiere que tenga un tiempo de vida media de 10<sup>-5</sup>seg, es mayor cuando se tiene la presencia de electrones π

conjugados (insaturaciones y sistemas aromáticos), se puede plantear el siguiente orden descendiente de estabilidad:

Aromáticos, olefinas conjugadas, alicíclicos, sulfuros, hidrocarburos no ramificados, mercaptanos, cetonas, aminas, ésteres, éteres, ácidos carboxílicos, hidrocarburos ramificados, alcoholes, etc.

Esta estabilidad del ion molecular también dependerá del peso molecular y de la energía de ionización aplicada.

### **Iones isotópicos**

Los iones isotópicos son los generados a partir de los isótopos naturales de los elementos, existen de tres tipos:

- Los "A" que poseen un isótopo natural.
- Los "A+1" que poseen dos isótopos naturales, uno de ellos a una unidad más de masa.
- Los "A+2" que poseen un isótopo a dos unidades de masas mas que el isótopo más abundante.

y dependiendo de la abundancia natural del isótopo con respecto al más abundante en la naturaleza es como se observa en el espectro, en la química orgánica existen elementos isotópicos que deben tomarse en cuenta, tales como el bromo, el cloro y el silicio los cuales son isótopos "A+2" y con abundancias entre 50 y 30% entre ambos.

### **Pico base**

Se le denomina pico base al pico de mayor intensidad de señal o abundancia (100%) que se presenta en el espectro de masas y que es generado por el ion que presenta la estructura más estable, y con respecto a éste se relacionan las abundancias relativas de los otros iones presentes en el espectro de masas.

### **Iones fragmento**

Los iones fragmentos son los originados a partir de la fragmentación de la molécula, es decir, como la molécula recibió un exceso de energía y como tal no puede sostener ésta con sólo perder un electrón por lo que requerirá estabilizarse rompiendo enlaces, y así se fragmenta, quedándose sólo con la energía que puede estabilizar el fragmento ionizado, observándose este ion fragmento en el espectro de masas.

### **Fragmentos neutros**

Los fragmentos neutros son formados a partir de la molécula, siendo estos el fragmento de la molécula que no estabilizó la carga, y que se pueden perder tanto de manera neutra como radical libre y que se deduce su presencia por la diferencia de masas entre iones fragmento y/o ion molecular en el espectro de masas.

Una vez asignados las diferentes especies mencionadas en el espectro de masas, se puede deducir el patrón de fragmentación permitiendo determinar la estructura del compuesto.

### **-Análisis cuantitativo**

Generalmente el análisis cuantitativo se realiza cuando la muestra está constituida por la mezcla de diferentes compuestos, en la actualidad generalmente se realiza este análisis en sistemas acoplados (CG/EM, CLAP/EM, etc.), que permiten separar a cada uno de los componentes de la mezcla e identificarlos, este tipo de análisis tiene aplicación en muestras orgánicas, biológicas e inorgánicas, en los que se determina la concentración de los componentes y/o los elementos presentes en la mezcla.

Para realizar un análisis por medio de estos sistemas acoplados normalmente se siguen las reglas de análisis cuantitativo de la parte cromatográfica, es decir siguiendo el análisis como se realiza por cromatografía.

# PARTE EXPERIMENTAL

## PARTE EXPERIMENTAL

De los compuestos utilizados en este trabajo algunos se encuentran en forma de sal y otros en forma de base libre de fenotiazinas las cuales se mencionan a continuación:

No. asignado en el trabajo	Nombre común de la Fenotiazina	Punto de fusión (°C)	
		Teórico (9,19)	Experimental
I	Tartrato de trimeprazina	154-163	146-154
II	Metansulfonato de Dimetotiazina	163-169	163-169
III	Dimetotiazina	69-76	69-76
IV	Maleato de acepromazina	135-136	138-140
V	Maleato de levomeprazina	Descompone a 109	Descompone a 108
VI	Ciameprazina	89-96	89-91
VII	Metopimazina	170-171	187-190
VIII	Palmitato de pipotiazina	57-59	57-59
IX	Tietilperazina	139	140-143

Antes de realizar la obtención de los espectros por cada una de las técnicas espectroscópicas mencionadas, se les determinó el punto de fusión y se les realizaron pruebas de solubilidad para encontrar el disolvente adecuado y poderlas analizar por las distintas técnicas espectroscópicas, concluyendo que las fenotiazinas con los números II, III, IV, V, VI, VII y VIII se analizarían en cloroformo y las fenotiazinas con el número I y IX en agua fría o caliente

### METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS EN LAS DIFERENTES TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS EMPLEADAS.

#### ➤ Espectroscopia Ultravioleta

- 1) Para la obtención de los espectros se utilizó el siguiente instrumento y material:
  - Espectrofotómetro UV-Vis: Modelo Perkin Elmer Lambda II
  - Intervalo de trabajo del barrido: 400 a 200nm
  - Velocidad de barrido: 200nm/min
  - Velocidad del papel: 10nm/cm
  - Celdas de cuarzo de: 1cm de longitud de paso óptico (con capacidad de 3 mL de volumen)
  - Disolventes: Cloroformo y agua
  - Blanco: Cloroformo y agua utilizados

- 2) Se realizó un barrido previo de cada una de las fenotiazinas con las condiciones mencionadas, para determinar la zona del espectro a trabajar y establecer las longitudes de máxima absorción, además de que estuvieran aproximadamente dentro del intervalo donde se cumple la ley de Lambert y Beer (0.2 a 1.2 de absorbancia), para lo cual se preparó una disolución inicial de 0.03mg/mL aproximadamente de cada una de las fenotiazinas.
- 3) Una vez establecidas las longitudes de máxima absorción para cada fenotiazina, se prepararon las disoluciones estándar necesarias de cada una de las fenotiazinas para calcular su coeficiente de absorptividad molar, para esto se pesaron aproximadamente y con precisión 0.5mg de la fenotiazina disolviéndolos en 5mL de cloroformo o agua dependiendo de la fenotiazina estudiada.
- 4) Como la concentración de las disoluciones así preparadas daban una absorbancia fuera del intervalo en donde normalmente se cumple la ley de Lambert y Beer (0.2 a 1.2 de absorbancia) se realizaron las diluciones adecuadas, para hacer una curva de calibración con un mínimo de cinco puntos (tomando generalmente alícuotas de 3 y 2mL de la disolución estándar original mencionada en el inciso 3), y aforándolas a 5mL, y a partir de éstas se tomaron alícuotas de 1, 2 y/o 3mL aforándolas a 5mL, hasta encontrar las disoluciones con absorbancia adecuada para cada máximo presentado en el espectro de cada fenotiazina.
- 5) Con los resultados obtenidos de la curva de calibración se determinaron los coeficientes de absorptividad molar para cada fenotiazina.

➤ **Espectroscopia Infrarroja**

- 1) Para la obtención de los espectros se utilizó el siguiente instrumento y material:
 

- Espectrómetro FTIR:	Modelo Perkin Elmer serie 1600
- Intervalo de trabajo del barrido:	4000 a 450cm <sup>-1</sup>
- Tiempo de barrido:	4min
- Número de barridos:	20
- Apodización:	Fuerte
- Resolución:	4cm <sup>-1</sup>
- Técnicas de preparación utilizada:	*Pastilla con bromuro de potasio.
- 2) Se realizaron mezclas sólidas homogéneas de aproximadamente 0.5mg de la fenotiazina y 25mg de bromuro de potasio (aproximadamente), en un mortero de ágata.

- 3) Una vez realizado el mezclado se formó la pastilla, utilizando una prensa hidráulica obteniendo pastillas de dimensiones y transparencia requeridas para el análisis.
- 4) Una vez obtenida la pastilla se obtuvo el espectro, en las condiciones indicadas anteriormente.
- 5) Dependiendo de la intensidad de las señales se concentraba o diluía la mezcla de las fenotiazinas.

#### ➤ Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (Protónica)

- 1) Para la obtención de los espectros se utilizó el siguiente instrumento y material:
 

- Espectrómetro de RMN de 300MHz:	Modelo Varian Unity Inova
- Intervalo de trabajo del barrido:	0 a 10ppm
- Número de barridos:	16
- Disolvente:	Cloroformo deuterado (CDCl <sub>3</sub> ) para las fenotiazinas II, III, IV, V, VI, VII y VIII y agua deuterada (D <sub>2</sub> O) para las fenotiazinas I, y IX
- Adición de D <sub>2</sub> O:	Fenotiazinas II, IV, V, VII y VIII
- 2) Para obtener los espectros se pesó una cantidad aproximada de 30 y 40 mg de cada una de las fenotiazinas en viales con capacidad de 1.5 mL y se disolvieron en un volumen aproximado de 0.4 mL de cloroformo (fenotiazinas II, III, IV, V, VI, VII y VIII) o agua (fenotiazinas I, y IX) deuterados dependiendo de la solubilidad del compuesto.
- 3) La disolución se colocó en los tubos de vidrio especiales para la RMN, filtrándolos con algodón, con el fin de eliminar partículas que pudieran interferir en el análisis.
- 4) Las fenotiazinas fueron llevadas a la Unidad de Servicio de Apoyo a la Investigación (USAI), donde se obtuvieron los espectros.
- 5) Una vez obtenidos los espectros, se procedió a la interpretación de cada uno y a la asignación de cada una de las señales presentadas.

## **Espectrometría de Masas.**

- 1) Para la obtención de los espectros se utilizó el siguiente instrumento y material:
  - Espectrómetro de masas: Modelo JEOL JMS/SX 102 A
  - Fuente de ionización: Impacto electrónico
  - Tipo de espectro: Ion normal (MF-Linear)
  - Intervalo de barrido másico: 33 a 800 u.m.a.
  - Introducción de muestra: Directa
  - Preparación de muestra: \*Disolución para III, IV, V, VI y IX  
\*Directos los cristales para I, II, VII, y VIII
  - Disolvente: Cloruro de metileno
- 2) Para obtener los espectros se colocaron aproximadamente 10mg de cada una de las fenotiazinas en frascos viales con capacidad de 1.5mL.
- 3) Los espectros fueron obtenidos en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI).

# RESULTADOS

## RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

COMPUESTO No.	LONGITUD DE ONDA DE ABSORCIÓN ( $\lambda_{MAX}$ )(nm)	COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD MOLAR ( $L \cdot cm^{-1} \cdot mol^{-1}$ )
I	NO DEFINIDA	
II	240 265 <sub>(Máx)</sub> 312	$2.0 \times 10^4$ $3.5 \times 10^4$ $3.6 \times 10^3$
III	240 265 <sub>(Máx)</sub> 314	$5.0 \times 10^4$ $5.9 \times 10^4$ $4.0 \times 10^3$
IV	244 <sub>(Máx)</sub> 279 368	$2.6 \times 10^4$ $2.2 \times 10^4$ $4.2 \times 10^3$
V	255 309 <sub>(Máx)</sub>	$3.6 \times 10^4$ $6.7 \times 10^4$
VI	240 272 <sub>(Máx)</sub>	$1.6 \times 10^4$ $2.8 \times 10^4$
VII	240 265 <sub>(Máx)</sub> 315	$2.2 \times 10^4$ $4.1 \times 10^4$ $4.4 \times 10^3$
VIII	241 265 <sub>(Máx)</sub> 316	$2.7 \times 10^4$ $4.3 \times 10^4$ $4.4 \times 10^3$
IX	265 <sub>(Máx)</sub> 305	$1.4 \times 10^4$ $2.4 \times 10^3$

**NOTA:**

El espectro de UV-Vis de la fenotiazina I presentaba dos máximos de absorción a 255 y 310nm; sin embargo, los valores de estos sufrían variaciones batocrómicas observándose un cambio en la disolución de incolora a una tonalidad rosa, esto impidió que se determinaran los coeficientes de absorptividad molar, ya que este fenómeno es debido a que se presentó una reacción fotoquímica.

## RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA SEÑALES GENERALES

POSICIÓN DE BANDAS DE ABSORCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES EN NÚMERO DE ONDA (cm <sup>-1</sup> )								
COMPUESTO No.	<sup>1</sup> ν C-H SATURACIÓN	<sup>2</sup> δ C-H SATURACIÓN	<sup>3</sup> ν C-H INSATURACIÓN	<sup>4</sup> δ C=C INSATURACIÓN AROMÁTICA	<sup>5</sup> SUSTITUCIÓN AROMÁTICA	<sup>6</sup> ν N-C SATURADO	<sup>7</sup> δ N-C SATURADO	<sup>8</sup> δ N-C AROMÁTICO
I	2950-2850	1383, 1466	3100-3060	1600, 1570	Tipo orto 752	2750	1340 1066	1259
II	2950-2850	1460	3100-3000	1592, 1572	Tipo orto 770 1,2,4 tris. 830 y 820	2725	1292 1064	NO DEFINIDA
III	2964-2800	1384, 1459	3100-3000	1590, 1550	Tipo orto 755 1,2,4 tris. 872 y 806	2784	1286 1050	1252
IV	2960-2850	1380, 1459	3100-3000	1600, 1576	Tipo orto 740 1,2,4 tris. 874 y 807	2780	1302 1074	1265
V	2930-2800	1380, 1466	3100-3000	1600, 1576	Tipo orto 747 1,2,4 tris. 880 y 836	2740	1280 1029	1274
VI	2900-2800	1380, 1459	3100-3000	1591, 1550	Tipo orto 748 1,2,4 tris. 867 y 822	2778	1280 1039	1260

**RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA  
SEÑALES GENERALES**

POSICIÓN DE BANDAS DE ABSORCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES EN NÚMERO DE ONDA (cm <sup>-1</sup> )								
COMPUESTO No.	1 ν C-H SATURACIÓN	2 δ C-H SATURACIÓN	3 ν C-H INSATURACIÓN	4 δ C=C INSATURACIÓN AROMÁTICA	5 SUSTITUCIÓN AROMÁTICA	6 ν N-C SATURADO	7 δ N-C SATURADO	8 δ N-C AROMÁTICO
VII	2945-2840	1376, 1450	3100-3000	1600, 1570	Tipo orto 748 1,2,4 tris. 880 y 806	2778	1376 1096	1236
VIII	2924-2850	1380, 1457	3100-3000	1593, 1500	Tipo orto 754 1,2,4 tris. 897 y 828	2700	1340 no definida	1265
IX	3000-2800	1380, 1458	3100-3000	1608, 1500	Tipo orto 747 1,2,4 tris. 886 y 850	2672	1370 1093	1270

**RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA  
SEÑALES PARTICULARES**

POSICIÓN DE BANDAS DE ABSORCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES EN NÚMERO DE ONDA (cm <sup>-1</sup> )									
COMPUESTO NO.	$\nu$ C=C	$\delta$ O-H	$\nu$ NH <sub>2</sub> $\delta$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=O	$\nu$ COOH	$\nu$ -SO <sub>3</sub> H	$\nu$ -SO <sub>2</sub> N	$\nu$ -OCH <sub>3</sub>	$\nu$ -CN
I	---	1259	---	Acido 1650-1700	3600-3200	---	---	---	---
II	---	---	---	---	---	1041 1210 718	(R <sub>2</sub> ) 1165 1342	---	---
III	---	---	---	---	---	---	(R <sub>2</sub> ) 1163 1348	---	---
IV	1605	1074	---	Acido 1704 Cetona (R <sub>2</sub> ) 1674	3700-3300	---	---	---	---
V	1622	1102	---	Acido 1718	3600-3300	---	---	1212 1050	---
VI	---	---	---	---	---	---	---	---	2230

**RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA  
SEÑALES PARTICULARES**

POSICIÓN DE BANDAS DE ABSORCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES EN NÚMERO DE ONDA (cm <sup>-1</sup> )									
COMPUESTO NO.	$\nu$ C=C	$\delta$ O-H	$\nu$ NH <sub>2</sub> $\delta$ NH <sub>2</sub>	$\nu$ C=O	$\nu$ COOH	$\nu$ -SO <sub>3</sub> H	$\nu$ -SO <sub>2</sub> N	$\nu$ -OCH <sub>3</sub>	$\nu$ -CN
VII	---	---	(R <sub>1</sub> ) 3436, 3334 1630, 967	Amida (R <sub>1</sub> ) 1658	---	---	$\nu$ -SO <sub>2</sub> -R (R <sub>2</sub> ) 1147 1302	---	---
VIII	---	---	---	Éster 1260-1150	3500-3300	---	(R <sub>2</sub> ) 1162 1340	---	---
IX	---	---	---	---	---	---	$\nu$ S-CH <sub>2</sub> - (R <sub>2</sub> ) 2670 1370 1093	---	---

ESPECTROSCOPIA DE RMN (PROTÓNICA)  
SEÑALES GENERALES

COMPUESTO NO.	DESPLAZAMIENTO EN PARTES POR MILLÓN (ppm)								
	$\text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3$	$\text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_2 - \text{C}(\text{H}) - \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 - \text{C}(\text{H}) - \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 - \text{C}(\text{H}) - \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{CH}_2 - \text{C}(\text{H}) - \text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
I	0.68	2.4 2.6	2.25	---	2.05	---	3.85	---	6.5 7.0
II	1.48	---	2.73	---	3.7	---	4.0 4.7	---	7.05 7.4
III	1.07	---	2.33	---	3.05	---	4.08 4.12	---	6.9 7.3
IV	---	3.1	2.72	2.20	---	---	4.09	---	6.8 7.5
V	1.23	2.8 3.2	2.62	2.50	---	---	3.95 3.65	---	6.8 7.23
VI	0.958	2.1 2.7	2.22	1.9	---	---	3.5 4.04	---	6.9 7.22
VII	---	2.4*	---	2.9	---	---	3.99	---	6.9 7.4
VIII	0.9**	2.4	---	2.95	---	---	3.9	---	6.9 7.2
IX	---	3.0	---	2.3-2.8	---	---	4.25	---	6.4 6.9

# ESPECTROSCOPIA DE RMN (PROTÓNICA) SEÑALES PARTICULARES

DESPLAZAMIENTO EN PARTES POR MILLÓN (ppm)												
COMPUESTO NO.					-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -(SOH)			O-CH <sub>3</sub>		S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
I	---	---	---	4.31	---	---	---	---	---	---	---	---
II	2.89	---	---	---	---	2.82	---	---	---	---	---	---
III	2.72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
IV	---	---	---	---	---	---	6.21	2.57	---	---	---	---
V	---	---	---	---	---	---	6.25	---	3.78	---	---	---
VI	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
VII	---	---	1.8 2.2	---	---	3.05	---	---	---	---	---	---
VIII	2.7	1.5-2.0	---	---	1.25	---	---	---	---	1.5-2.0	---	---
IX	---	2.3-2.8	---	---	---	---	---	---	---	2.3-2.8	3.47	0.92

# ESPECTROMETRÍA DE MASAS

No. DE FENO-TIAZINA	No. DE RUTA												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I	298 100%	198 39.43%	---	198 39.43%	100 9.39%	---	254 4.43%	240 6.26%	212 24.56%	44 ---	58 99.04%	86 2.06%	180 21.71%
II	391 1.73%	305 1.30%	283 <1%	197 4.67%	86 ---	108 <1%	347 <1%	nda	305 1.30% 319 2.12%	44 ---	nda	72 100%	---
III	391 14.59%	305 10.15%	283 ---	197 34.00%	86 3.17%	108 3.56%	347 3.80%	nda	305 10.15% 319 16.48%	44 8.10%	nda	72 100%	287 5.63%
IV	326 84.68%	240 22.63%	283 1.46%	197 30.90%	86 22.84%	43 5.28%	282 5.86%	268 5.45%	240 22.63% 254 12.39%	44 1.62%	58 100%	72 3.98% 86 22.84%	222 12.03%
V	328 100%	228 55.96%	297 ---	197 3.37%	100 26.30%	31 ---	284 6.31%	270 11.85%	242 32.59%	44 1.93%	58 70.59%	86 3.14%	210 19.91%
VI	323 100%	223 60.44%	297 ---	197 2.94%	100 9.73%	26 ---	279 5.18%	265 6.27%	237 18.61%	44 2.57%	58 95.19%	86 3.29%	205 26.19%
VII	445 27.54%	276 14.45%	366 <1%	197 23.97%	169* 21.31%	79 <1%	nda	nda	nda	nda	nda	nda	nda
VIII	713 45.43%	305 6.70%	605 3.55%	197 14.72%	408 41.24%	108 3.04%	nda	nda	nda	nda	nda	nda	nda
IX	399 100%	258 15.64%	338 ---	197 2.66%	141 29.42%	61 <1%	nda	nda	nda	nda	nda	nda	nda

Iones que son generados por la ruta:

1 = M<sup>+</sup> (ion molecular)

4 = [M - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

7 = [M - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

10 = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>

2 = [M - R<sub>1</sub>]<sup>+</sup>

5 = R<sub>1</sub><sup>+</sup>

8 = [M - CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

11 = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub><sup>+</sup>

3 = [M - R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

6 = R<sub>2</sub><sup>+</sup>

9 = [M - CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ó [M - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

12 = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> ó (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>) ó (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)

nda = no debe aparecer

13 = [ruta 9] - 32uma

# ESPECTROMETRÍA DE MASAS

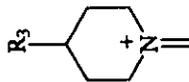
Rutas generadas por las aminas piperidínicas y piperazínicas

No. DE FENOTIAZINA	No. DE RUTA		
	14	15	16
VII	141 100%	---	---
VIII	380 100%	---	---
IX	---	113 38.38%	70 22.38%

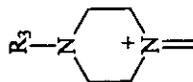
78

iones generados por la ruta:

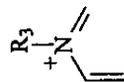
14



15



16



# ANÁLISIS DE RESULTADOS

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## ANÁLISIS DE RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

- 1) Las fenotiazinas estudiadas en su mayoría presentan de dos a tres bandas de máxima absorción, y generalmente la de mayor coeficiente de absorción se observa aproximadamente a una longitud de onda alrededor de los 265nm.
- 2) En los casos en las que se presenta una absorción máxima entre 310-316nm, se tiene un valor del coeficiente de absorción molar del orden de  $10^3$ , a diferencia de las otras absorciones máximas observadas, ya que éstas presentan el coeficiente de absorción molar del orden de  $10^4$ .
- 3) El espectro de UV-Vis de la fenotiazina I presentaba dos máximos de absorción a 255 y 310nm; sin embargo, los valores de estos sufrían variaciones batocrómicas observándose un cambio en la disolución de incolora a una tonalidad rosa, esto impidió que se determinaran los coeficientes de absorción molar, ya que este fenómeno es debido a que se presentó una reacción fotoquímica.
- 4) En el caso de la espectroscopia ultravioleta no es fácil predecir de manera exacta la posición de las longitudes de onda de absorción ya que éstas son debidas al sistema aromático de la estructura básica de la fenotiazina, pero si se puede observar que hay una cierta consistencia en la posición de la longitud de onda de absorción que presentan, así como en el orden obtenido para sus coeficientes de absorción molar obtenidos.
- 5) Hay que mencionar que en el caso de las fenotiazinas estudiadas no se pueden aplicar de manera directa las reglas de Woodward debido a que están especificadas para dienos, polienos y derivados carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.
- 6) En cuanto a las reglas de Scott, éstas son para la estimación de la banda K de derivados carbonílicos aromáticos y en cuanto a las fenotiazinas estudiadas solo la fenotiazina IV, Maleato de acepromazina parecería cumplir, el problema es que en la tabla de información de incrementos no se tiene a los grupos sustituyentes presentes en esta fenotiazina, por lo que tampoco se puede realizar alguna aproximación.
- 7) Lo que si se puede observar es que las fenotiazinas que presentan una doble ligadura conjugada al anillo aromático en posición R2 (acetona sulfonil y sulfonamidas) presentan 3 bandas de absorción (fenotiazinas II, III, IV, VII y VIII) y las que no solo 2 bandas de absorción (fenotiazinas I, V, VI y IX).

## ANÁLISIS DE RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Por presentar las fenotiazinas estudiadas una estructura general que presenta grupos funcionales constantes en todas ellas y solo algunos grupos funcionales diferentes, el análisis de resultados por espectroscopia infrarroja se plantea en 2 partes, una explicando las señales generales y otra las particulares.

### Señales generales <sup>11,14,16,17</sup>

1.- El análisis o estudio de los espectros de infrarrojo permite observar las bandas características de los carbonos saturados en la región de  $3,000$  a  $2,800\text{cm}^{-1}$  que corresponden a las vibraciones longitudinales del enlace carbono-hidrógeno, observándose para las fenotiazinas estudiadas que estas bandas son de baja o mediana intensidad; para comprobar que estas bandas corresponden a carbonos saturados se observan también bandas (una sola banda) en la región entre  $1,450$  y  $1,380\text{cm}^{-1}$ ; esta banda corresponde a las vibraciones de deformación entre el enlace carbono-hidrógeno de los carbonos saturados, siendo éstas de mediana o alta intensidad para todas las fenotiazinas estudiadas, además de considerarse que éstas son características de los grupos metilo.

2.- En la región de los  $3,100$  a  $3,000\text{cm}^{-1}$  se encuentran las bandas correspondientes a las vibraciones longitudinales del enlace carbono-hidrógeno para carbonos insaturados, estas bandas son de baja intensidad y corresponden a los anillos aromáticos de la estructura base de la fenotiazina; comprobando el tipo de insaturación (aromática) con las vibraciones de deformación de las bandas (normalmente 2 bandas) en la región entre  $1,600$  ( $1580$ ) y  $1,500$  ( $1480$ ) $\text{cm}^{-1}$  del enlace  $\text{C}=\text{C}$  del núcleo aromático y que son de gran intensidad, además de observar la probable sustitución aromática debida a las bandas de deformación fuera del plano del enlace carbono-hidrógeno en la región entre los  $900$ - $600\text{cm}^{-1}$ .

3.- En la región de los  $2,700$  a  $2,400\text{cm}^{-1}$  se observa una banda intensa la cual corresponde a las vibraciones longitudinales del enlace nitrógeno trisustituido y carbono (ya sea de tipo aromático o con metilos y metilenos); las bandas de las vibraciones de deformación de dicho enlace se observan generalmente entre  $1,100$  y  $1,050\text{cm}^{-1}$  para el nitrógeno trisustituido con metilos y metilenos, y entre  $1,360$  y  $1,250\text{cm}^{-1}$  para el nitrógeno trisustituido con dos anillos aromáticos y un metileno.

4.- Sobre el enlace del carbono aromático con el azufre, en la literatura se indica que la señal no es de importancia, ya que se encuentra en la región de  $600$  a  $800\text{cm}^{-1}$  y es de intensidad débil.

## Señales particulares<sup>11,14,16,17</sup>

### I. **Tartrato de trimeprazina**

En el espectro se observan las bandas correspondientes al ácido tartárico con el que forma la sal la fenotiazina, es decir, la banda correspondiente a la vibración longitudinal del grupo carbonilo (aprox.  $1,622\text{cm}^{-1}$ ), además de las vibraciones longitudinales de  $3,600$  a  $3,200\text{cm}^{-1}$  del enlace oxígeno-hidrógeno del tartrato y la vibración de deformación a  $1,259\text{cm}^{-1}$ ; la señal de la vibración longitudinal del enlace carbono-oxígeno del grupo  $-\text{OH}$  no es definible por la región en que se presenta.

### II. **Metansulfonato de dimetotiazina**

El espectro de esta fenotiazina presenta las bandas de absorción debidas al grupo funcional correspondiente al ácido sulfónico ( $\text{SO}_3\text{H}$ ) con el que se forma la sal, estas bandas son las de  $1,041$  y  $1,210\text{cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones longitudinales simétrica y asimétrica del grupo funcional  $\text{R}-\text{SO}_2-\text{O}$ , así como la vibración longitudinal del enlace  $\text{S}-\text{O}$  que aparece a los  $718\text{cm}^{-1}$ .

Las bandas generadas por las vibraciones correspondientes a la dimetilsulfonamida, sustituyente en el carbono-2 ( $\text{R}_2$ ) de la fenotiazina, aparecen a los  $1,165$  y  $1,342\text{cm}^{-1}$  que corresponden a la vibración longitudinal simétrica y asimétrica del grupo funcional  $\text{R}-\text{SO}_2-\text{N}=\text{de}$  la sulfonamida, siendo de alta intensidad.

En el caso de esta fenotiazina las bandas entre  $1,360$  y  $1,250\text{cm}^{-1}$  para el nitrógeno trisustituido con dos anillos aromáticos y un metileno no están bien definidas debido a la sobreposición de ésta con las bandas de los grupos funcionales mencionados anteriormente.

### III. **Dimetotiazina**

Se observan las bandas generadas por las vibraciones correspondientes al sustituyente en el carbono-2 ( $\text{R}_2$ ), que en ésta es la dimetilsulfonamida, y aparecen a los  $1,163$  y  $1,348\text{cm}^{-1}$  que corresponden a la vibración longitudinal simétrica y asimétrica del grupo funcional  $\text{R}-\text{SO}_2-\text{N}=\text{de}$  la sulfonamida siendo de alta y mediana intensidad las señales respectivamente.

### IV. **Maleato de acepromazina**

Se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales del ácido maleico con el que se forma la sal; las bandas debidas al grupo insaturado de dicho ácido y que se deben a la vibración longitudinal carbono-hidrógeno que aparecen en la región entre los  $3,100-3,000\text{cm}^{-1}$  se sobreponen con los del sistema aromático por lo que estos no son diferenciables del sistema aromático, pero si la vibración longitudinal del enlace  $\text{C}=\text{C}$  aparece a los  $1,605\text{cm}^{-1}$  que es de alta intensidad. La señal de la vibración longitudinal del grupo carbonilo del ácido aparece sobrepuesta con la del doble enlace a los  $1,704\text{cm}^{-1}$  siendo de tamaño mediano, la vibración longitudinal del enlace oxígeno-hidrógeno del grupo ácido aparece

en la región entre los  $3,600-3,400\text{cm}^{-1}$  y la de deformación a los  $1,074\text{cm}^{-1}$  siendo de baja y mediana intensidad respectivamente.

También se obtiene la banda del grupo carbonilo de la cetona que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina y cuya señal debida a la vibración longitudinal aparece a los  $1,674\text{cm}^{-1}$ , aunque ésta también está sobrepuesta con las señales generadas por el carbonilo pero ésta es un poco más intensa que la del grupo ácido y menor a la de la doble ligadura del ácido orgánico.

#### V. Maleato de levomeprazina

Se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales del ácido maleico con el que se forma la sal; las bandas debidas al grupo insaturado de dicho ácido y que se deben a la vibración longitudinal carbono-hidrógeno que aparecen en la región entre los  $3,100-3,000\text{cm}^{-1}$  se superponen con los del sistema aromático por lo que estos no son diferenciables del sistema aromático, así como la vibración longitudinal del enlace  $C=C$  que aparece a los  $1,622\text{cm}^{-1}$  y que también esta encimada. La señal de la vibración longitudinal del grupo carbonilo del ácido aparece encimada con la del doble enlace a los  $1,718\text{cm}^{-1}$  siendo de tamaño mediano, la vibración longitudinal del enlace oxígeno-hidrógeno del grupo ácido aparece en la región entre los  $3,600-3,300\text{cm}^{-1}$  siendo de baja intensidad y la de deformación a los  $1,102\text{cm}^{-1}$  siendo de mediana intensidad.

También se obtienen las bandas del grupo metil eter (metoxilo) que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina y cuya señal debida a la vibración longitudinal simétrica y asimétrica que aparecen a los  $1,212$  y  $1,050\text{cm}^{-1}$  y que son de mediana intensidad.

#### VI. Ciamemazina

Se observa la banda correspondiente del grupo nitrilo que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina y cuya señal debida a la vibración longitudinal simétrica aparece a los  $2,230\text{cm}^{-1}$  siendo de mediana intensidad.

#### VII. Metopimazina

En esta fenotiazina se observan las señales debidas al grupo funcional amida que se encuentra en la parte final de la cadena lateral unida al nitrógeno-10 ( $R_1$ ) y que son las de  $3,436$  y  $3,334\text{cm}^{-1}$  debido a las vibraciones longitudinales del enlace nitrógeno-hidrógeno de mediana intensidad así como las de deformación del mismo a los  $1,630$  y  $967\text{cm}^{-1}$  también de mediana intensidad, además de la señal del enlace del grupo carbonilo de la amida a  $1,658\text{cm}^{-1}$  que es de alta intensidad.

También se observan las bandas correspondientes al grupo funcional metil sulfona que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina, cuyas señales debidas a las vibraciones longitudinales (simétrica y asimétrica) aparecen a los  $1,302$  y  $1,147\text{cm}^{-1}$  siendo éstas de alta intensidad.

### VIII. Palmitato de pipotiazina

Se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales del ácido palmítico con el que se forma la sal, la señal de la vibración longitudinal del grupo carbonilo del ácido aparece a los  $1,720\text{cm}^{-1}$  siendo de alta intensidad la señal, la vibración longitudinal del enlace oxígeno-hidrógeno del grupo ácido aparece en la región entre los  $3,500\text{-}3,300\text{cm}^{-1}$  siendo de baja intensidad y la de deformación aparece a los  $1,235\text{cm}^{-1}$  siendo de baja intensidad esta banda.

También se obtienen las bandas del grupo funcional que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina la dimetilsulfonamida y aparecen a los  $1,162$  y  $1,340\text{cm}^{-1}$  que corresponden a la vibración longitudinal simétrica y asimétrica del grupo funcional  $R\text{-SO}_2\text{-N=}$  de la sulfonamida.

### IX. Tietilperazina

Se observa la banda correspondiente del grupo etilioeter que se encuentra como sustituyente en el carbono-2 ( $R_2$ ) de la fenotiazina y cuya señal debida a las vibraciones longitudinales simétrica y asimétrica aparecen a los  $2,670$ ,  $1,370$  y  $1093\text{cm}^{-1}$  siendo éstas de baja intensidad.

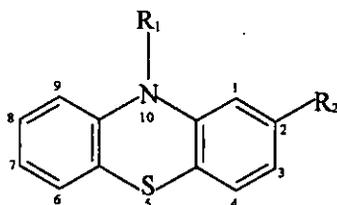
## ANÁLISIS DE RESULTADOS DE ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (PROTÓNICA).

En el caso de la espectroscopia de la RMN protónica se plantea el análisis de resultados explicando primero las señales generales producidas por los protones de los grupos funcionales comunes en las fenotiazinas estudiadas y posteriormente las señales de los protones de los grupos funcionales particulares solo en la fenotiazina estudiada.

### Señales generales <sup>12,14,17,18</sup>

Por presentar las fenotiazinas una estructura base común se planteará primero ésta y luego las señales de los protones fuera de esta estructura base.

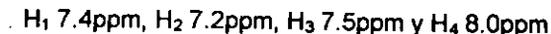
#### 1. Estructura base de la fenotiazina.



La multiplicidad de las señales teóricas que debe presentar la fenotiazina (I) no sustituida en el carbono-2, es para los hidrógenos 1 y 9, para los hidrógenos 4 y 6 un doble doblete que indica la presencia de hidrógenos en posiciones orto, meta y para a los hidrógenos mencionados, y para los hidrógenos 2, 8, 3 y 7 se debe de observar un triple doblete que indica a los hidrógenos en posición orto (2) y meta (1) a los hidrógenos mencionados.

El valor del desplazamiento químico de los hidrógenos 1 y 9 es equivalente, por lo que debe observarse la misma señal para estos hidrógenos, otra para 4 y 6, y lo mismo para 2, 8, 3 y 7, con desplazamientos químicos ligeramente diferentes.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente el tartrato de trimeprazina presenta en su espectro dos señales para los hidrógenos en los carbonos-1 y 4 y otras dos para 2 y 3 con desplazamientos químicos diferentes:



Con las fenotiazinas sustituidas en la posición del carbono dos es diferente, ya que ningún hidrógeno es equivalente, y los hidrógenos de los anillos interactúan también con los hidrógenos del sustituyente en el nitrógeno-10, por lo que las señales observadas se vuelven multipletes en

lugar de ser dobletes diferenciables, con diferentes constantes de acoplamiento, entre los hidrógenos en posición orto, meta y para, con respecto al hidrógeno observado, esto es presentado por todas las fenotiazinas a excepción de la mencionada en el párrafo anterior.

2. Con lo mencionado anteriormente las señales producidas por los grupos aromáticos en algunos casos no se pueden determinar a que tipo de hidrógeno le corresponde la señal de manera específica y en otros la señal es bastante clara.

Para la multiplicidad y desplazamiento químico que producen estas señales influye el tipo de sustituyente en el carbono-2 y el tipo de sustituyente (cadena) en el nitrógeno-10 en cuanto a la forma observada, ya que permiten que los anillos se alejen o se acerquen e interaccionen (acoplen) los hidrógenos de los anillos con los de la cadena del nitrógeno-10.

Los desplazamientos químicos para este grupo funcional van desde 6.4 a 8.4 ppm.

3. La señal doblete  $\gamma$  que integra para tres hidrógenos, presentada por los hidrógenos del metilo unido a un CH (fenotiazinas I, II, III, III, V y VI) presentan variación en el desplazamiento químico ya que el intervalo va de 0.68 a 1.48ppm, dependiendo del sustituyente en el carbono-2, mientras más electronegativo sea éste y más cercano esté espacialmente al metilo hay un desplazamiento hacia campos bajos de la señal de los hidrógenos de este metilo.
4. La señal presentada por los hidrógenos del metileno ( $\text{CH}_2$ ) unido al radical dimetilamino ( $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) presentan variación en sus desplazamientos químicos y multiplicidad. La multiplicidad dependerá al número de hidrógenos presentes en el carbono adyacente (o no presente) a este metileno en la otra parte de la cadena así como a la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de este metileno que es observable pero modifica esta multiplicidad (provocando mas bien dificultad en clasificarla de manera adecuada) y los desplazamientos químicos al sustituyente (dependiendo de la electronegatividad que presente) que este pegado a ese carbono adyacente mencionado. En algunos casos las señales que integran para un hidrógeno cada una se ven encimadas por ser parecidos sus desplazamientos químicos, algunas veces se ven como tripletes dobles, dobles dobletes y a veces como una "panza" (señal no bien definida en su multiplicidad); los desplazamientos químicos de las fenotiazinas varían de los 2.06 a los 4ppm.
5. Las fenotiazinas (I, II, III, IV, V, y VI) que tienen en su estructura una amina alifática del tipo de ( $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) terminal en el sustituyente del nitrógeno-10, presentan una señal singulete que integra para 6 hidrógenos de los metilos de este grupo variando el desplazamiento químico entre 2.23 a 2.73ppm dependiendo esta variación del sustituyente (electronegatividad) presente en el carbono-2.

6. Los hidrógenos de los  $-CH_2-$  ó  $-CH-$  de la cadena sustituyente en la posición del nitrógeno-10 se pueden clasificar de la misma manera, el desplazamiento químico para estos varía debido al grupo amino presente en el otro extremo al nitrógeno-10 ya que algunas fenotiazinas tienen presentes aminas alifáticas (de la I a la VI), aminas piperidínicas (VII y VIII) y amina piperazínica (IX), la señal encontrada para estos grupos funcionales es un multiplete y en algunos casos se observa como "panza" (señal no bien definida en su multiplicidad), presentándose estas señales entre los 1.5 a 3.8ppm.
7. Para el  $-CH_2-$  unido directamente al nitrógeno-10 se observa el mismo fenómeno que para los metilenos pegados a la amina de la cadena lateral (punto 3), es decir, los dos hidrógenos presentes en el metileno se sienten mutuamente, además de sentir los hidrógenos de carbonos vecinos, y la señal observada en casi todos los casos es un doble doblete pequeño con un desplazamiento químico de 3.39 a 4.6ppm, y aparentemente no se observa ninguna relación al sustituyente en posición 2, ni a la cadena sustituyente pegada a él que influya en los desplazamientos químicos obtenidos.

### Señales particulares <sup>12,14,17,18</sup>

Además de las señales generales mencionadas anteriormente se observan señales particulares en cada fenotiazina que corresponden a los grupos funcionales sustituyentes en el carbono-2 y nitrógeno-10, además de los radicales orgánicos con los que forman la sal.

#### I. **Tartrato de trimeprazina**

- Presenta un singulete intenso a 4.31ppm que integra para dos hidrógenos y desaparece al adicionar agua deuterada, correspondiente a los hidrógenos de los hidroxilos ( $-OH$ 's) presentes en el tartrato.

#### II. **Metansulfonato de dimetotiazina**

- Presenta una señal singulete intensa que integra para 6 hidrógenos y que es generada por los metilenos de la dimetilsulfamida que está unida al carbono-2 de la fenotiazina y que presenta un desplazamiento químico de 2.89ppm.
- También presenta una señal singulete que integra para 3 hidrógenos que corresponde a los hidrógenos del metilo del metansulfonato y que presenta un desplazamiento químico de 2.82ppm.

#### III. **Dimetotiazina**

- Como en el caso de la fenotiazina II presenta una señal singulete que integra para 6 hidrógenos y que es generada por los metilenos de la dimetilsulfamida que está unida al carbono-2 de la fenotiazina y que presenta un desplazamiento químico de 2.72ppm.

#### IV. **Maleato de acepromazina**

- Presenta una señal singulete intensa que integra para 2 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos presentes en el maleato, con un desplazamiento químico de 6.21ppm.
- También presenta una señal singulete intensa que integra para 3 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del metilo de la metil cetona que está unida al carbono-2 de la fenotiazina y que presenta un desplazamiento químico de 2.57ppm.

#### **V. Maleato de levomeprazina**

- Presenta una señal singulete intensa que integra para 2 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos presentes en el maleato, con un desplazamiento químico de 6.25ppm.
- También presenta una señal singulete intensa que integra para 3 hidrógenos que corresponde a los hidrógenos del metilo del metoxilo que está unido al carbono-2 de la fenotiazina y que presenta un desplazamiento químico de 3.78ppm.

#### **VI. Ciamemazina**

- No presenta grupos funcionales que tengan hidrógenos a los referidos en las señales generales.

#### **VII. Metopimazina**

- Presenta una señal singulete intensa que integra para 3 hidrógenos que corresponde a los hidrógenos del metilo presentes del  $-SO_2CH_3$  que está unido al carbono-2 de la fenotiazina y que presenta un desplazamiento químico de 3.05ppm.
- También presenta una señal multiplete que integra para 10 hidrógenos y corresponden a los hidrógenos de la piperidinamida que está unida a la cadena  $R_1$  de la fenotiazina, con un desplazamiento químico de 2.2ppm

#### **VIII. Palmitato de pipotiazina**

- Presenta una señal singulete que corresponde a los 26 hidrógenos de los metilenos de la cadena del palmitato, el cual tiene un desplazamiento químico de 1.25ppm.
- Presenta una señal multiplete que integra para 10 hidrógenos y corresponde a los hidrógenos del anillo piperidínico y al primer metileno que está unida a la cadena  $R_1$  de la fenotiazina, con un desplazamiento de 1.5-2.0ppm.
- Presenta una señal triplete que integra para 3 hidrógenos, correspondiente a los hidrógenos del metilo terminal del éster, con un desplazamiento químico de 0.9ppm.
- Presenta una señal singulete que integra para 3 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos de  $-SO_2-N-(CH_3)_2$ , con un desplazamiento químico de 2.7ppm.
- También presenta dos señales tripletes que integran cada uno para 2 hidrógenos y que corresponden a los hidrógenos de los metilenos

unidos al éster (C=O), con un desplazamiento químico de 4.1ppm y 2.5ppm respectivamente.

#### **IX. Tietilperazina**

- Presenta una señal triplete que integra para 3 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del metilo del etilo unido al carbono-2 de la fenotiazina, el cual presenta un desplazamiento químico de 0.92ppm.
- Presenta una señal cuadruplete (con forma de panza) correspondiente a los hidrógenos del metileno del etilo unido al carbono 2 de la fenotiazina, el cual presenta un desplazamiento químico 3.47ppm.
- También presenta una señal múltiple que integra para 11 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos del anillo piperazínico y al metilo terminal que está unido a la cadena R<sub>1</sub> de la fenotiazina, con un desplazamiento de 2.3-2.8ppm.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS

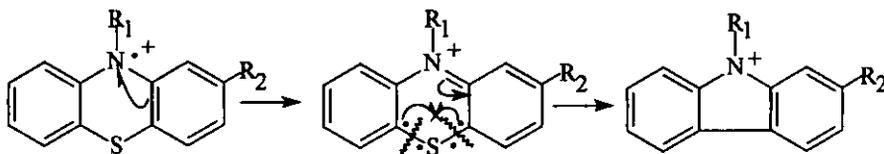
En el caso de la interpretación de los resultados obtenidos por la técnica de espectrometría de masas por ser estos obtenidos en un proceso que es unimolecular, competitivo y consecutivo, no se puede plantear como en el caso de las técnicas anteriores, en información de la estructura general y particulares; para esta técnica se racionalizan los patrones de fragmentación tomando como base la distribución de densidades electrónicas en las moléculas, particularmente, aquellas asociadas a los heteroátomos como sitios competitivos de ionización y promotores de los mecanismos de fragmentación (basado esto en los principios de localización de cargas y sitios radicales<sup>20</sup>).

Por lo explicado anteriormente se presentan los patrones de fragmentación más importantes encontrados en las fenotiazinas estudiadas y que han sido reportadas en la literatura.

- a) Como primer punto, en el análisis espectroscópico de las fenotiazinas estudiadas se obtiene siempre la presencia del ion molecular (la que se definió como ruta No. 1 en la tabla)

### Patrones de fragmentación dirigidos por el núcleo fenotiazínico.

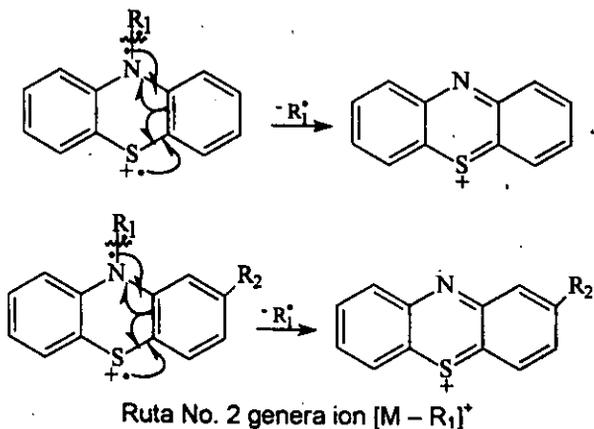
- b) Pérdida del azufre del núcleo fenotiazínico.  
Audier y colaboradores<sup>21</sup> reportaron la desulfuración del anillo fenotiazínico por medio del siguiente mecanismo de fragmentación.



En caso de presentarse este mecanismo no dependerá de que se tenga a  $R_1$  o  $R_2$  presentes o no, y nos puede presentar en el espectro de masas a los iones a  $m/z$   $M-32$  (en donde  $M$  es el ion molecular) o algún ion fragmento proveniente de otro ion fragmento que pierda 32uma.

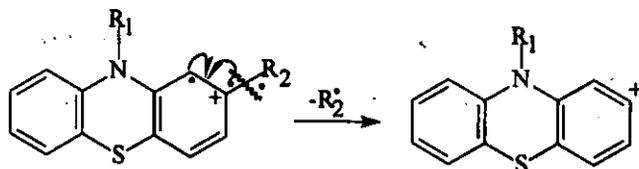
En el caso de las fenotiazinas estudiadas no se obtiene este ion fragmento.

- c) Fragmentación dirigida por el azufre fenotiazínico<sup>21</sup>.  
La ionización del azufre fenotiazínico induce la homólisis del enlace  $\beta$  dentro del sistema  $\pi$  aromático provocando la pérdida del sustituyente presente en el nitrógeno-10, y que en caso de no presentar sustituyente en el carbono-2 genera un ion planar de  $m/z=198$ uma, de alta estabilidad.



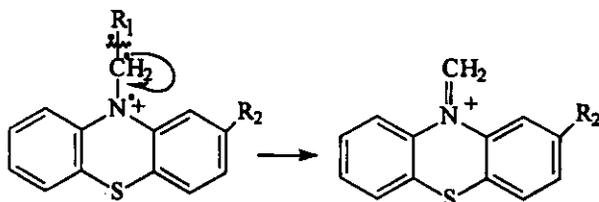
d) Pérdida del sustituyente en el carbono-2<sup>21</sup>.

Se presenta el proceso de fragmentación dirigido por el núcleo fenotiazínico, éste es dirigido por la ionización del anillo aromático y lleva a la pérdida del sustituyente presente en el carbono-2, aunque en la literatura se ha reportado que esta pérdida tiene un efecto despreciable sobre la fragmentación general, lo cual se comprueba con los resultados obtenidos en las fenotiazinas estudiadas por no observarse o no ser relevante la abundancia obtenida.



e) Fragmentación dirigida por el nitrógeno-10 fenotiazínico.

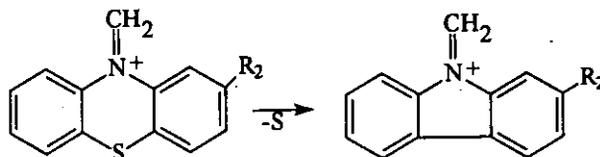
En las fenotiazinas la homólisis del enlace sigma carbono-carbono del sustituyente en el nitrógeno-10, produce la pérdida de parte del sustituyente.



Este tipo de fragmentación es muy bien conocida <sup>22,23,24</sup> la tendencia a la ruptura del enlace  $\beta$  inducida por la ionización de aminas.

Este mecanismo de fragmentación puede generar los iones marcados en la tabla de resultados como ruta No. 9.

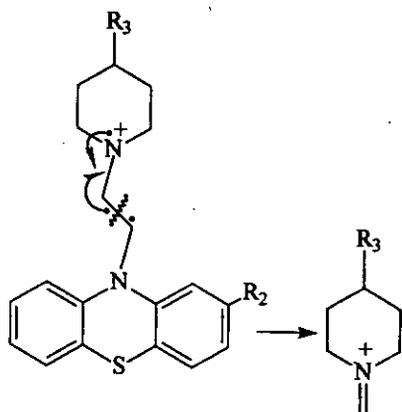
Además se reportó<sup>21</sup> la descomposición consecutiva del ion mencionado anteriormente a la formación del siguiente ion por la pérdida de azufre elemental, este mecanismo puede generar los iones indicados en la tabla de resultados como ruta No. 13.



### Patrones de fragmentación dirigidos por heteroátomos externos al núcleo fenotiazínico.

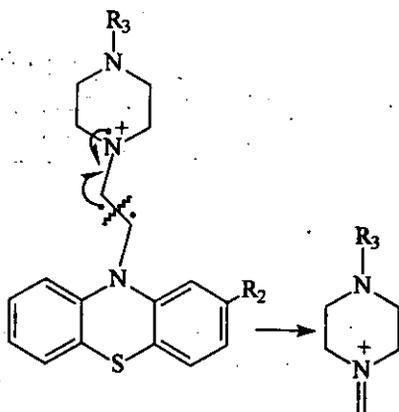
Se tienen presentes en las fenotiazinas estudiadas grupos heteroatómicos que pueden dirigir procesos de fragmentación conocidos<sup>13</sup>, estos grupos están presentes en los grupos sustituyentes ya sea en el carbono-2 o en el nitrógeno-10.

- a) Los heteroátomos presentes en el carbono-2 de las fenotiazinas estudiadas que pueden producir la ruptura del enlace  $\beta$  a ellos por su ionización, son los grupos: sulfamidas, metil cetona, metil eter y etil tioeter, y que producen pérdidas de metilos e hidrógenos.
- b) En el caso de los heteroátomos presentes en los sustituyentes en el nitrógeno-10 se tienen fragmentaciones dirigidas por nitrógenos de aminas terciarias alquílicas, piperidínicas y piperazínicas.
  - > Fragmentación dirigida por aminas terciarias.  
Este tipo de fragmentación es bien conocida<sup>13, 22, 23, 24</sup> y produce la ruptura del enlace  $\beta$  a ella, inducida por la ionización del nitrógeno de la amina, produciendo la pérdida de hidrógenos y dimetil alquil aminas.
  - > Fragmentación dirigida por el nitrógeno piperidínico.  
Si se considera la homólisis del enlace  $\beta$  a este nitrógeno<sup>22,23,24</sup> sobre la cadena alquílica presente, se obtienen iones por medio del siguiente mecanismo de fragmentación.  
Este mecanismo de fragmentación es de gran importancia ya que en los espectros de las fenotiazinas VII y VIII (que son las fenotiazinas que presentan dichas aminas) el ion fragmento generado es el pico base del espectro.



Ruta No. 14

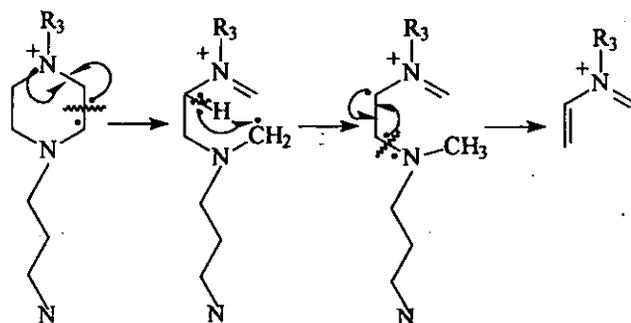
- Fragmentación dirigida por el nitrógeno piperazínico.  
 Si se considera la homólisis del enlace  $\beta$  al nitrógeno-4 sobre la cadena alquílica presente, se obtienen iones por medio del mecanismo de fragmentación planteado para el sistema piperidínico.



Ruta No. 15

Solamente que en el caso de este mecanismo de fragmentación en la fenotiazina IX no lleva a generar el pico base del espectro.

Por otra parte puede ocurrir<sup>25</sup> la apertura del anillo piperazínico con reagrupamiento de hidrógeno hacia el sitio radical.



Ruta No. 16

El ion fragmento generado por este mecanismo también está presente en la fenotiazina IX.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

Se ha presentado hasta el momento la asignación de las señales obtenidas en cada una de las técnicas espectroscópicas estudiadas, realizando esta asignación por analogía con la teoría que se reporta en la literatura y que se ha indicado en su momento. Ahora se expondrán las conclusiones a que dan lugar las anteriores asignaciones en el análisis de resultados.

- Los espectros de UV permitieron la obtención de las longitudes de onda para la máxima absorción de los grupos cromóforos siendo esta información importante por su utilidad para el análisis cuantitativo, ya que la elucidación estructural por esta metodología resulta imposible.
- En la espectroscopia infrarroja fue posible asignar las principales bandas de absorción que se presentaron a los grupos funcionales que constituyen la molécula. Esta metodología de asignación establecida y la información espectral obtenida debe permitir la asignación de bandas para otras fenotiazinas y que esto conduzca a su posible elucidación.
- Los espectros obtenidos de RMN protónica permitieron junto con la información de la espectroscopia infrarroja caracterizar las diferencias entre las fenotiazinas estudiadas, sobre todo en el caso de los sustituyentes presentes en el carbono-2 y nitrógeno-10. Desde el punto de vista teórico se pudieron asignar las señales o grupos de señales a los principales grupos funcionales de estas moléculas.
- Los espectros de masas obtenidos permiten la asignación de las bases libres de las fenotiazinas ya que el sistema de introducción directa aplicado para obtener dichos espectros no permite la evaporación como sales. El asignar la fenotiazina libre lo permite el hecho de que todos presentan el ion molecular con una abundancia que permite la observación de éste como una señal fácilmente identificable. Además los iones fragmento más importantes están perfectamente relacionados en la mayoría de los casos con los mecanismos de fragmentación conocidos y estudiados en la literatura por lo que son fácilmente asignados.
- Como se puede deducir para la correcta elucidación de la estructura molecular de un compuesto desconocido se requiere de la información que proporciona cada una de estas técnicas, y es a través de la interpretación conjunta de toda ella, que se pueden alcanzar resultados coherentes y satisfactorios.

La información contenida en esta tesis puede resultar de interés a distintos niveles:

- Al químico que pretenda llevar a cabo la síntesis o análisis de estos compuestos, ya que los espectros aquí contenidos le pueden servir de referencia y control de sus reacciones y/o extracciones en plantas, etc.
- A la industria los espectros de referencia aquí contenidos le pueden servir para el establecimiento de adecuados controles de calidad.
- En el área de las ciencias de la salud para la investigación de estos compuestos al ser suministrados a pacientes o en la investigación de sus metabolitos, manejo de consumo, etc.

# BIBLIOGRAFÍA

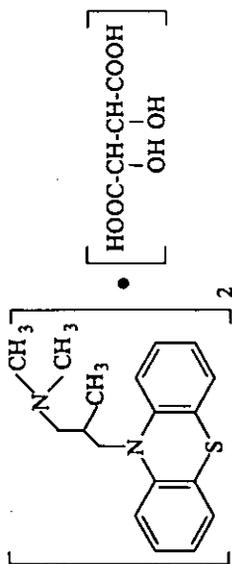
## BIBLIOGRAFÍA.

1. Análisis instrumental; Skoog, D. A.; Leary, J. J.; Cuarta edición; McGrawHill; España 1994, pp. 66 - 139, 143 -191, 296 - 333, 364 - 404, 491- 527.
2. Instrumental methods of analysis; Willard, H.; 7° edition; publishing company; USA 1988, pp 47-195, 287-319, 422-511.
3. UV Spectroscopy. Techniques, Instrumentation, Data handing, UV spectrometry group. Edited by B. J. Clark; T. Frost and M. A. Russell.; Chapman & Hall; Great Britain 1993; pp. 1-142.
4. Modern Infrared Spectroscopy. Stuart, B.; John Wiley & sons; Great Britain 1996; pp. 1-175.
5. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno; Joseph-Nathan, Pedro; Instituto Politécnico Nacional; México; Copyright ©. Organización de los Estados Americanos, Washington D. C.; 1973.
6. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Goodman y Gilman; Novena edición; McGrawHill Interamericana; México 1996; pp 427 - 432.
7. Toxicología de los psicofármacos. Cabrera, B. R.; Mencías, R. E.; Cabrera, F. J.; Mosby year book, España 1993, pp. 120 - 151.
8. <http://www.highfiber.com/galenvtp/vtclcrpx.htm>. Flavin vs. Phenothiazine drugs. Copyright ©. 1996, 1997 by Galen Daryl Knight and Vitale Therapeutics, Inc., junio 1998.
9. Merck Index and encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals; Imerck and Co. Inc. Rahway; 7enth edition; N. J. USA; 1983.
10. Ama Drugs Evaluation; American Medical Asociation; 4<sup>th</sup> edition.; USA; 1990; pp. 175-181.
11. Infrared Absortion Spectroscopy; Nakanishi, K.; Ed. Holden-Day Inc.; USA; 1977.
12. Pelecanou, M; Mikros, E; Catsoulacos, P; Magnetic Resonance in Chemistry; 32; pp. 3178-3180, (1994).
13. Interpretations of mass spectra; McLafferty, F. W.; 3<sup>era</sup> edición; University Science Books; USA 1980; pp 31-40.
14. Estudio espectroscópico de algunos neurolépticos derivados de fenotiazinas de interés comercial en México; Gutiérrez, Isabel; Facultad de Química UNAM; México 1986.

15. D. Bövet, and A.M. Staub C. R.; Soc. Biol.; Paris 124, 547, (1937).
16. R. J. Warren; I. B. Bisdorfer; W. E. Thompson and J. E. Zarembo; J. Pharm. Science, 55 (2), pp 144-149; (1996).
17. I. C. Calder; R. B. Johns and J. M. desmachelier; Aust. J. Chem.; 24; pp 325-329; (1971).
18. J. Craig; D. E. Green and S. K. Roy; J. Med. Chem.; 8; pp 392-395; (1965).
19. Isolation and identification drugs; E. G. C. Clarke; reimpression; Great Britain 1974.
20. D. H. Williams and J. H. Beynon; Organic Mass Spectrom; 11; pp 103-116; (1976).
21. L. Audier; M. Azzaro; A. Cambon and R. Guedj.; J. Heterocyclic Chem; 5; 393-396; (1976).
22. The Mass Spectra of Organic Molecules; J. H. Beynon; R. A. Saunders and A. E. Williams; Elsevier Publishig Co; 260; 1968.
23. Espectrometría de masas; J. Seibl; Ed. Alambra, 148-149; 1973.
24. Mass Spectrometry for Organic Chemist; P. A. W. Johnstone; Cambrige University Press; 77; 1972.
25. Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds; Q. N. Poter and Baldas; ed Wiley Interscience; pp 495-496; 1971.

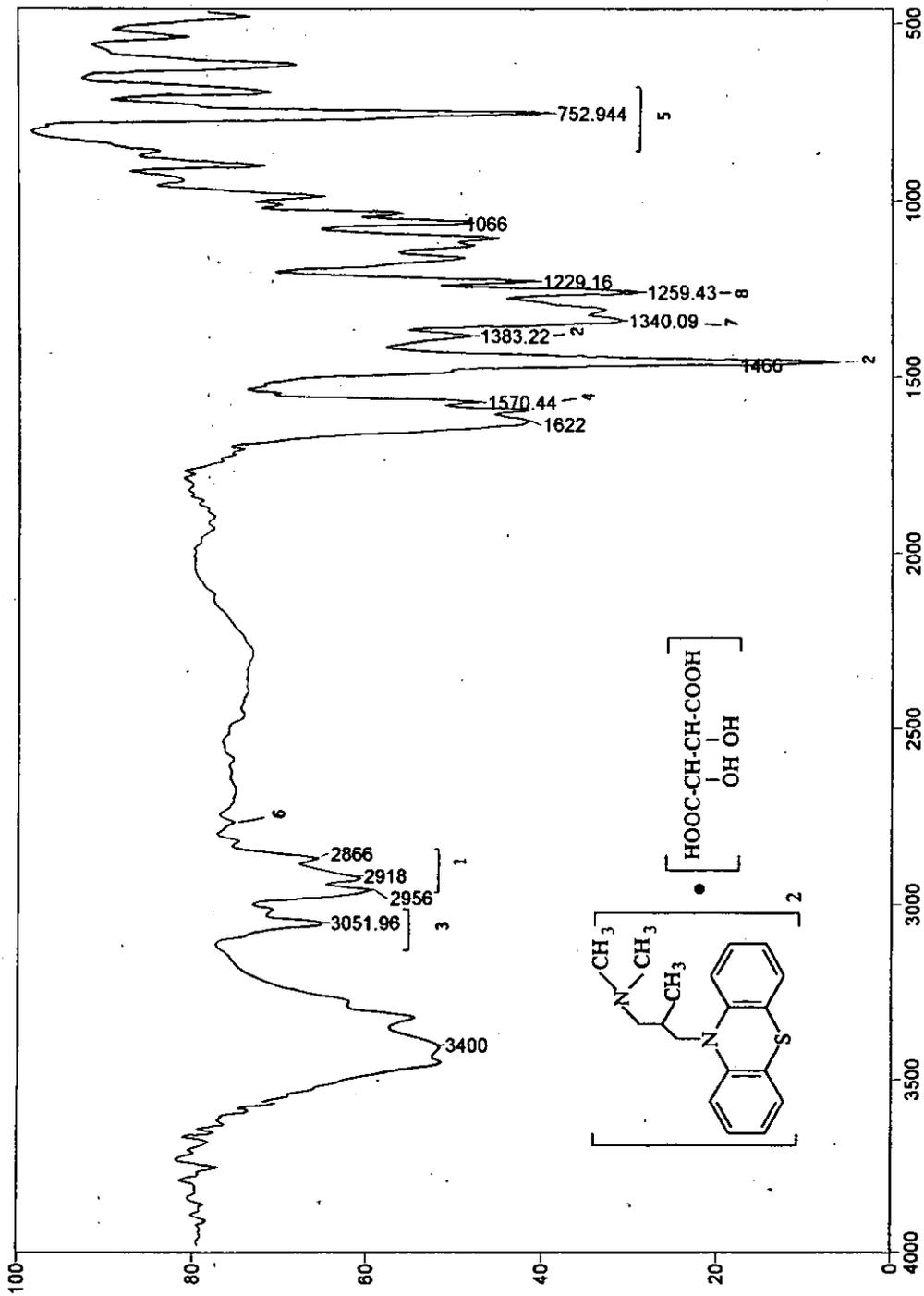
APÉNDICE

CATÁLOGO  
ESPECTROSCÓPICO



TARTRATO DE TRIMEPRAZINA ( $C_{40}H_{50}N_4O_8S_2$ )

U.V.  $\lambda_{\text{max}} \approx 255 \text{ nm}$



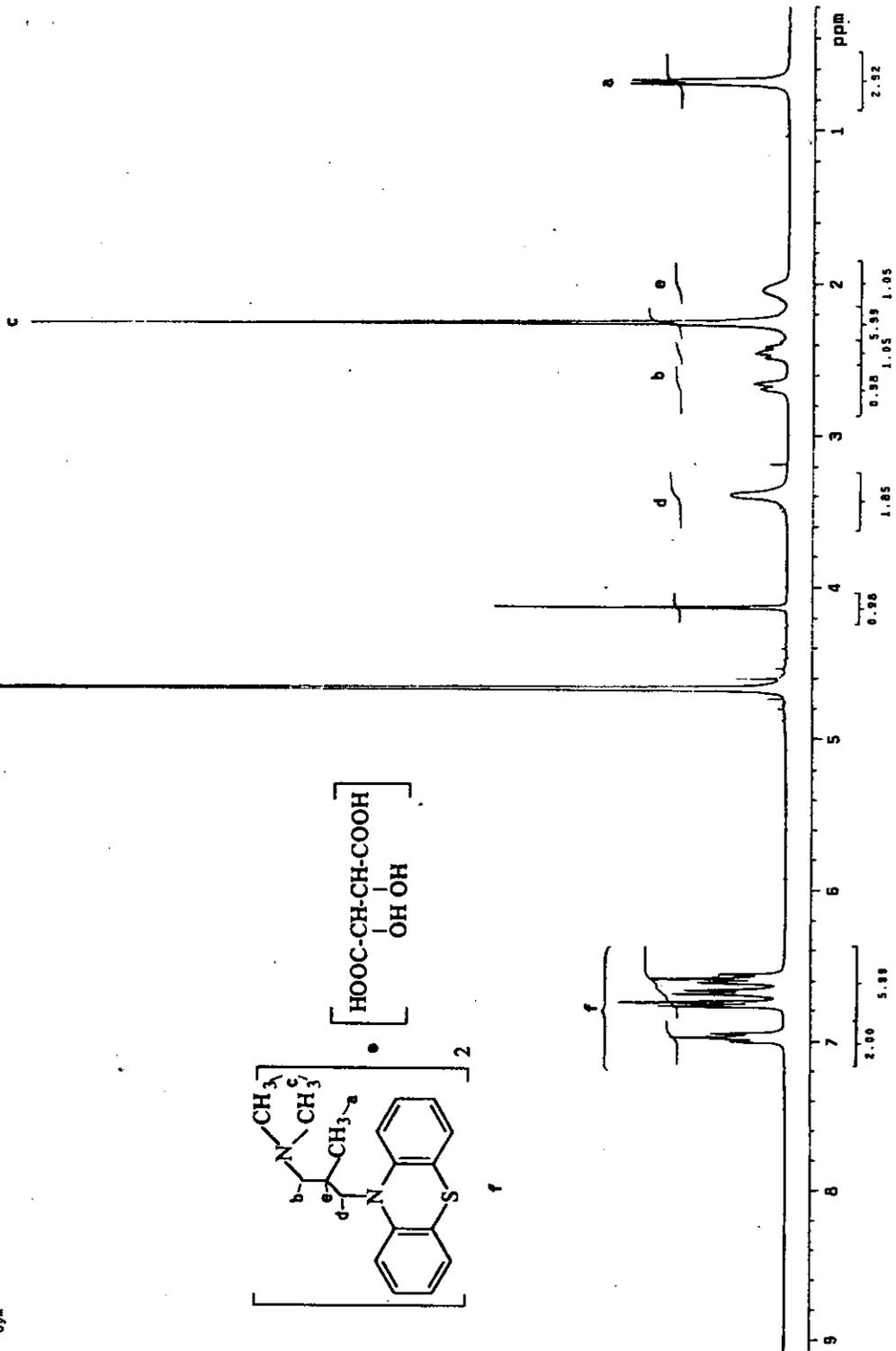
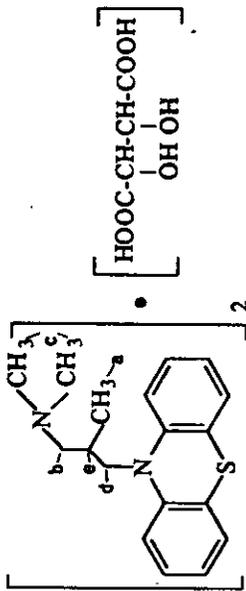
Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

Number of Scans= Apodization=

File # 2 : TRIMB

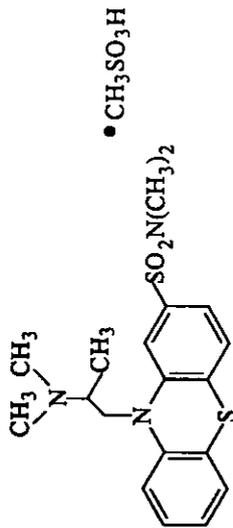
1/3/99 10:31 AM Res=4 cm⁻¹

USAI  
 17 agosto 1998  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
 Trattato de triazepazina / 020  
 M1 289.7 MHz  
 Ref 020 4.67 ppm  
 300-2  
 oym

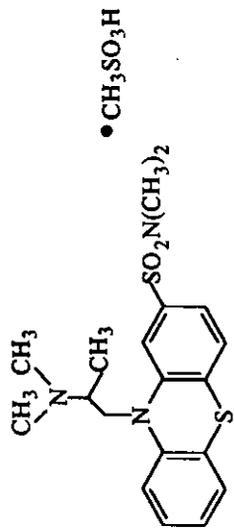
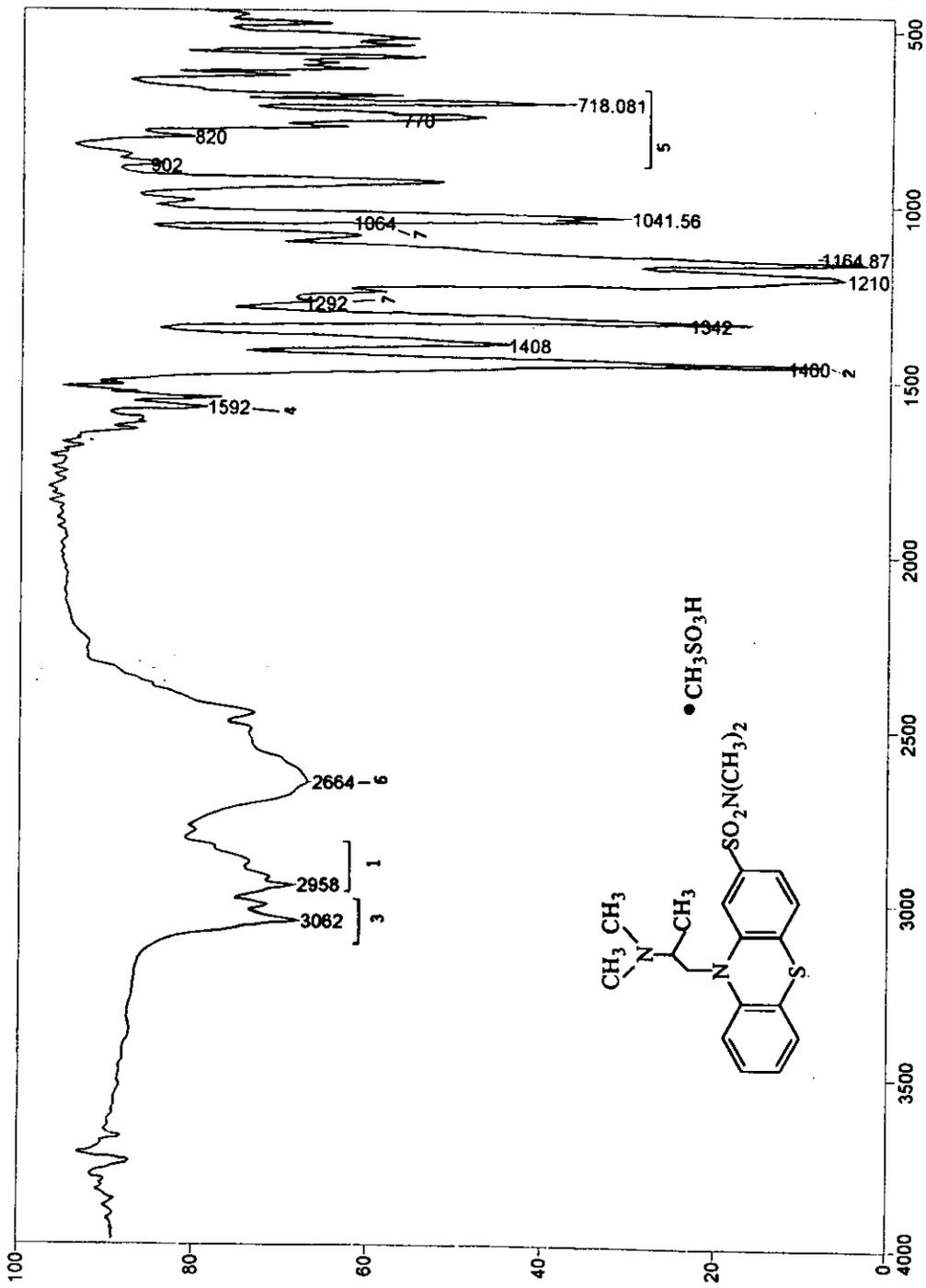




II



**METANSULFONATO DE DIMETOTIAZINA (C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>)**  
U.V. λ<sub>max</sub>=265nm



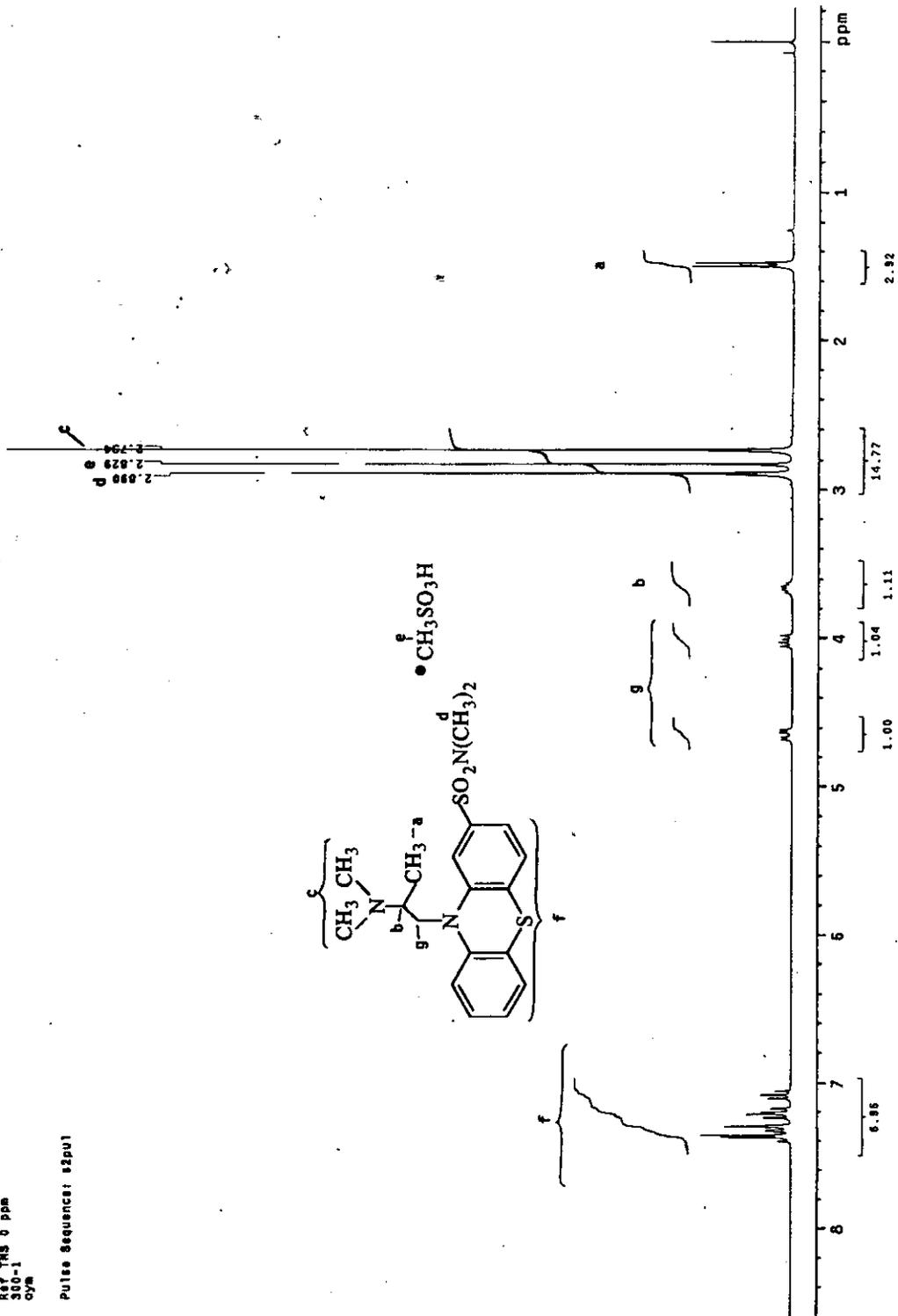
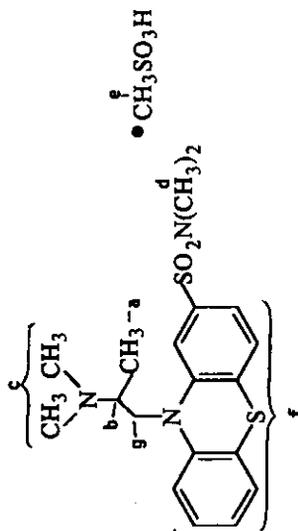
Transmittance / Wavenumber (cm-1)      Number of Scans=      Apodization=

File # 2 : MEDIM      12/31/98 11:34 AM Res=4 cm-1

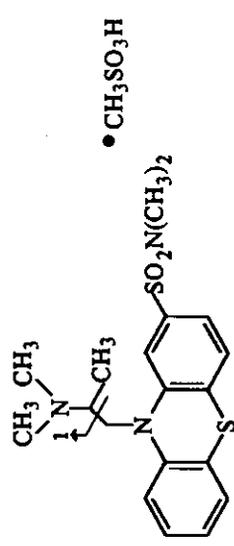
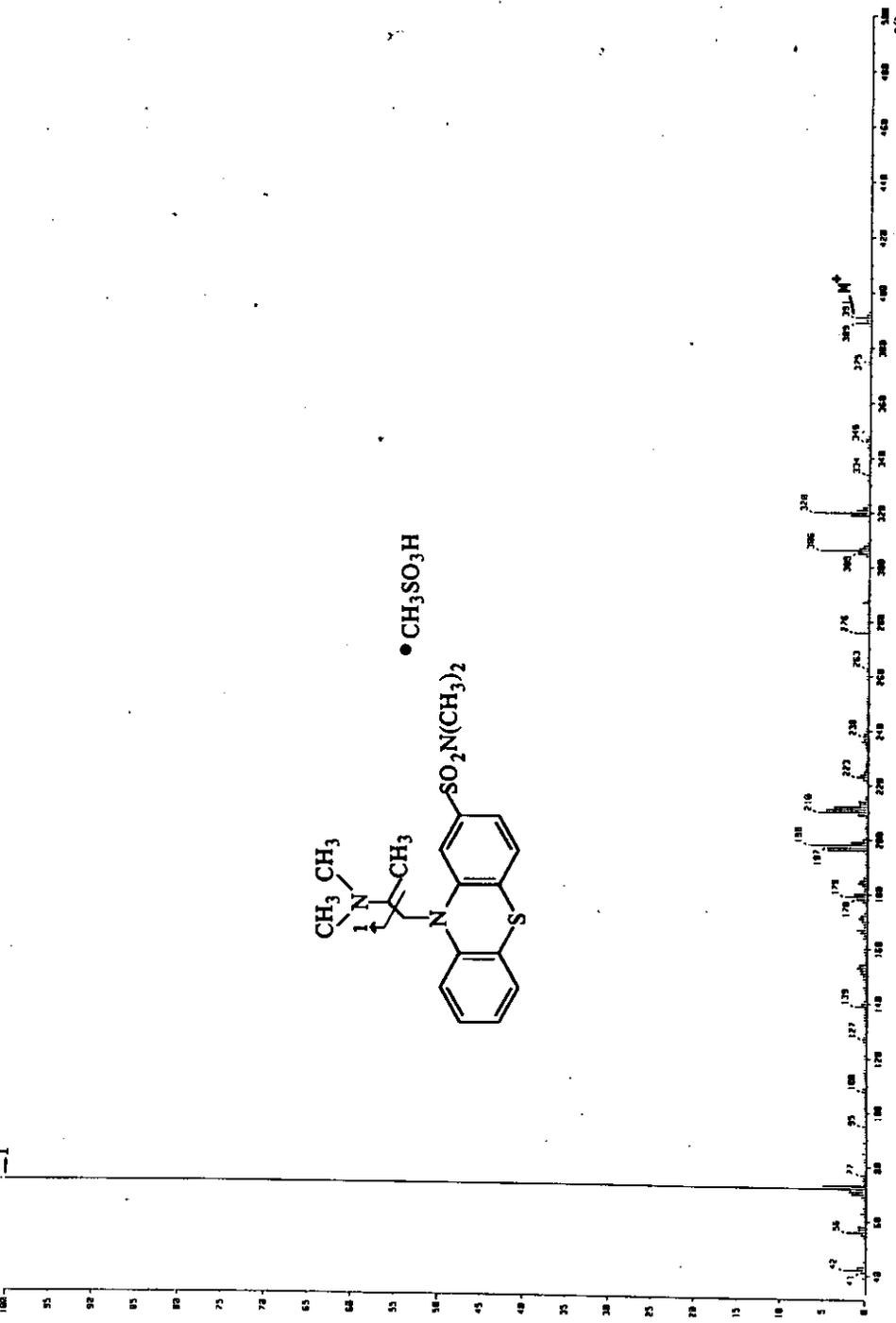
metan sulfonato de dimetiazina en pastilla

USAI  
 Agosto 1982  
 D. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
 Metanulfonato de dimetotiazina / CDCIS  
 H1 300.2 MHz  
 Ref TMS 0 ppm  
 300-1  
 oym

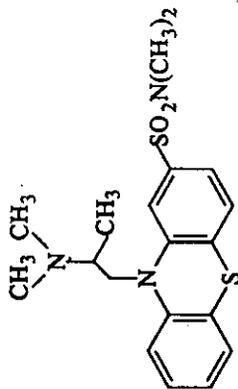
Pulse Sequence: s2pu1



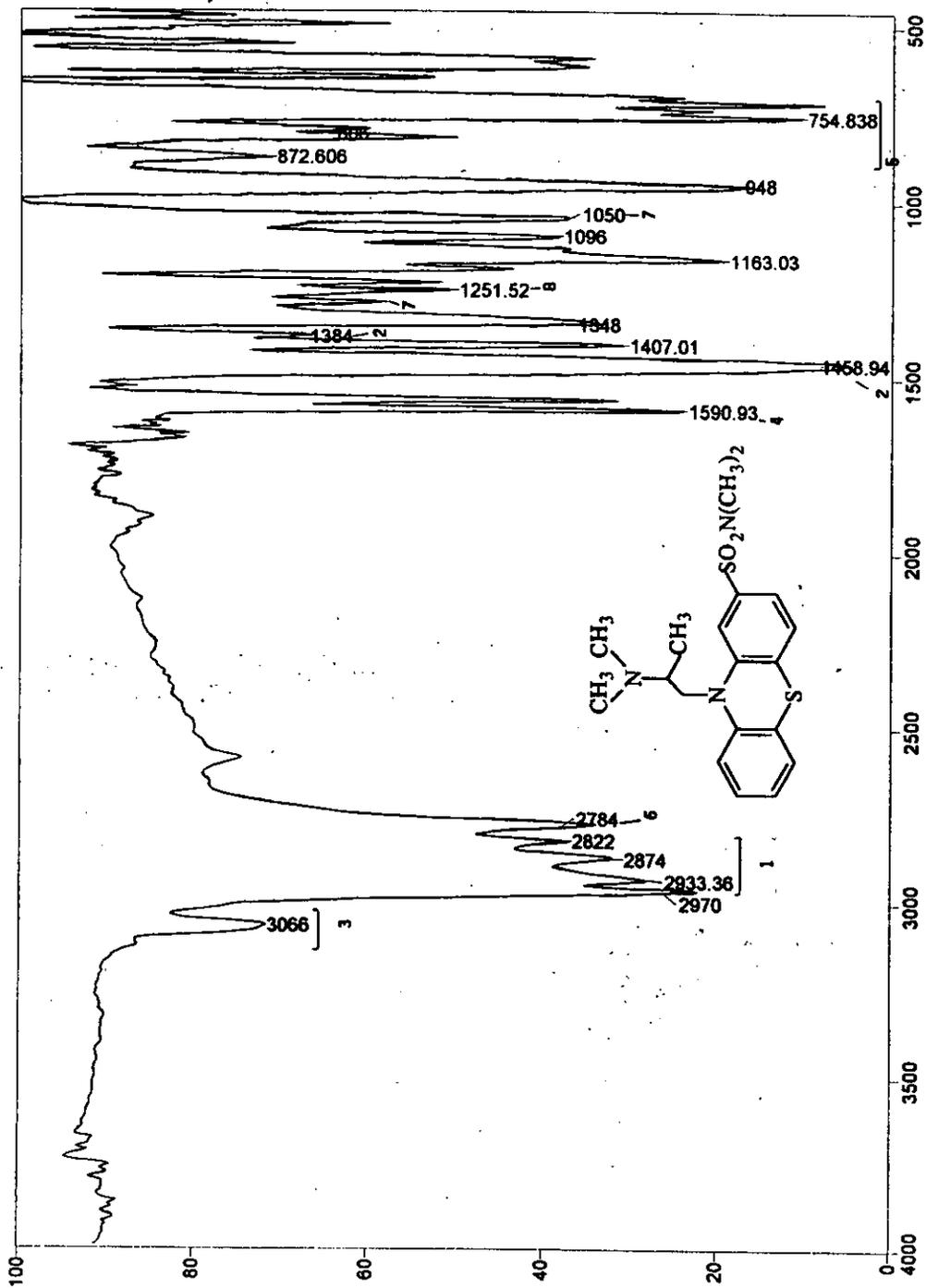
[ Mass Spectrometry ]  
 Sample : C11897 (500.00)  
 Date : 24-Aug-98 18:28  
 Method : LORIS, Foc. de Quimica, UFMG.  
 Inlet : Direct  
 Temp : 300.00  
 Carrier : Normal He (5% in air), Ion Mode : EI+  
 RT : 1.22 min  
 Scale : (38.43)-(12.30)-(62.125) Temp : 188.6 deg.C  
 BP : 77.22 (8000) Int. : 387.84  
 Output range : 33.0000 to 330.0000 Cal Level : 0.00 z  
 31188



III



**DIMETOTIAZINA (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)**  
U.V.  $\lambda_{\text{max}}$  = 265nm



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Number of Scans= Apodization=

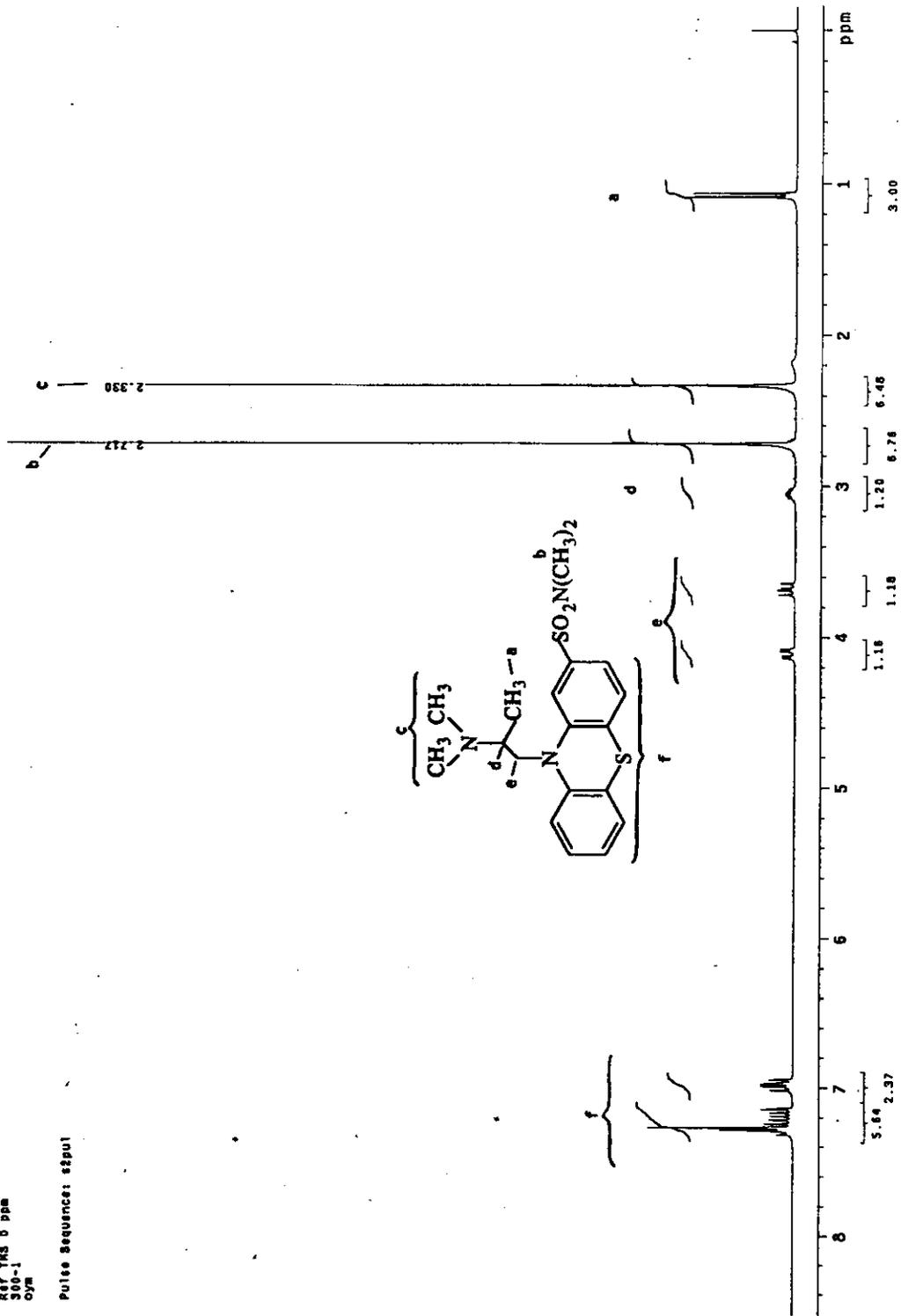
File # 3 = DIMS

1/3/99 12:22 PM Res=4 cm-1

Dimetotiazina ipotiazina n pastilla

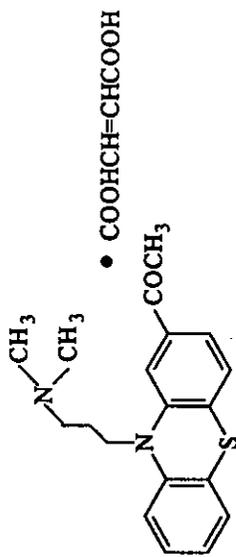
USAI  
 21 Agosto 1988  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
 División de Química / CBCIS  
 HI 300.2 MHz  
 R07 TMS 0 ppm  
 300-1  
 OYM

Pulse Sequence: zgpg1



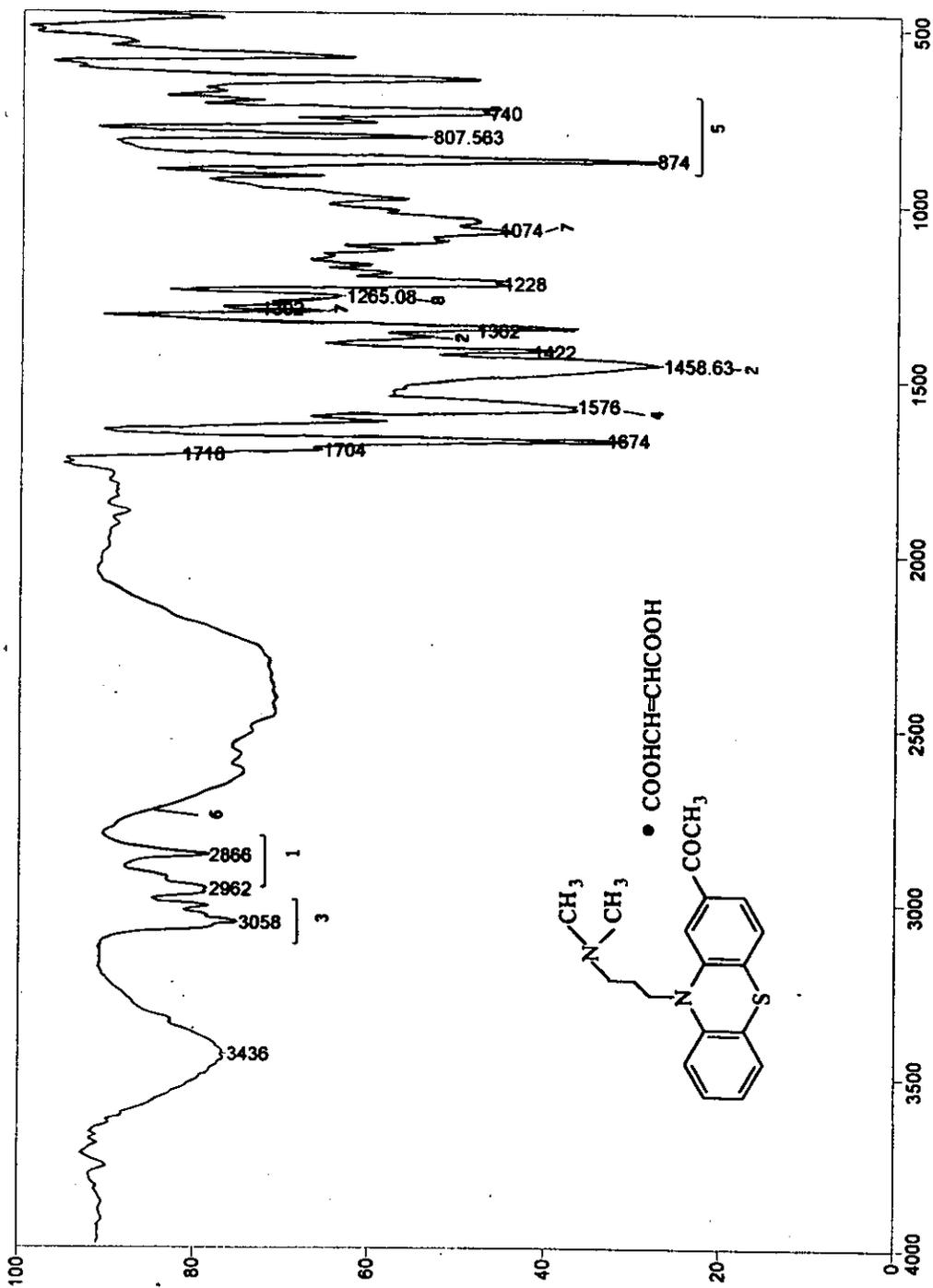


IV



MALEATO DE ACEPROMAZINA (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

U.V. λ<sub>max</sub>=244nm



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Number of Scans= Apodization=

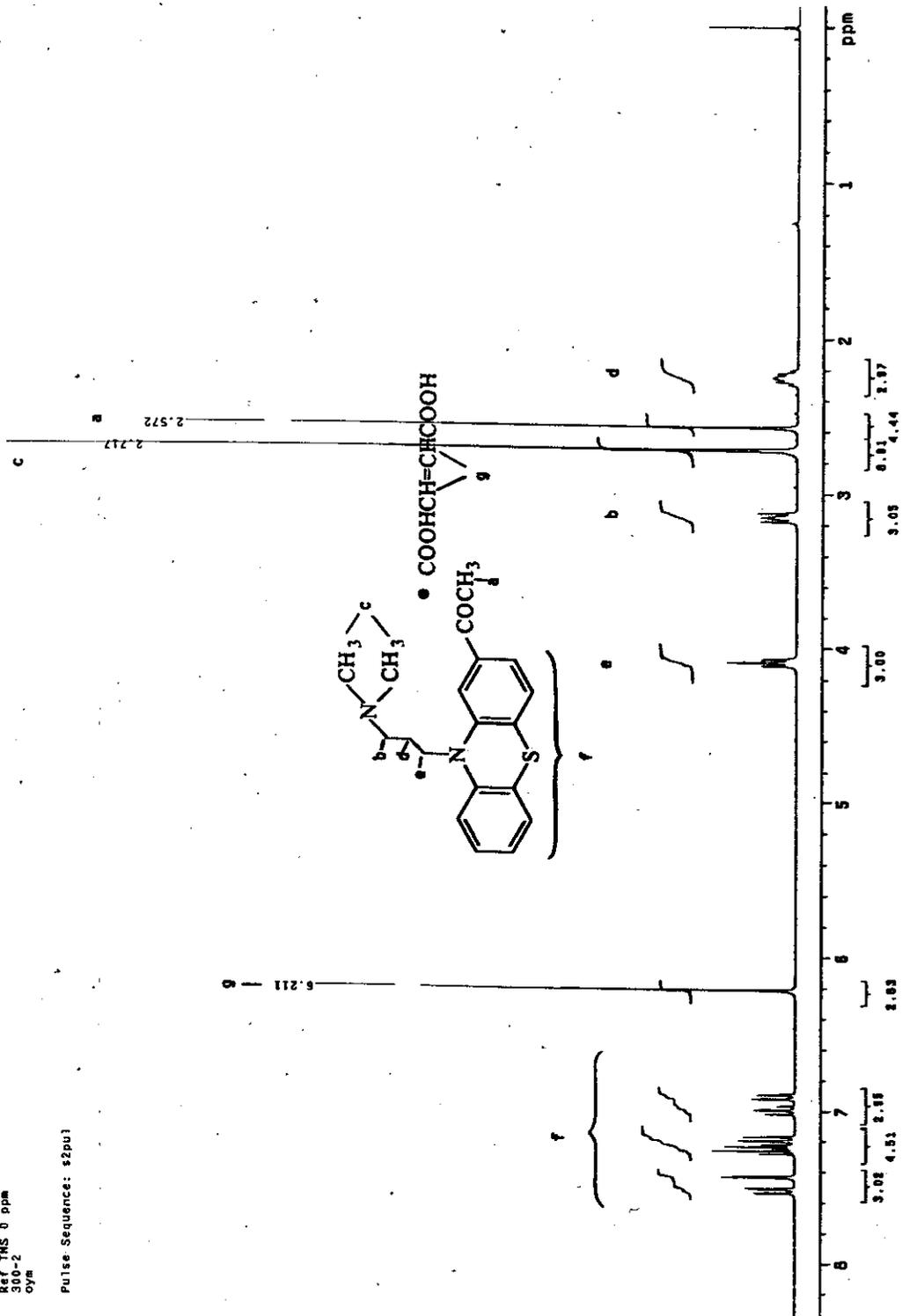
File # 4 = MACE

Maleato de acetromazina en pastilla

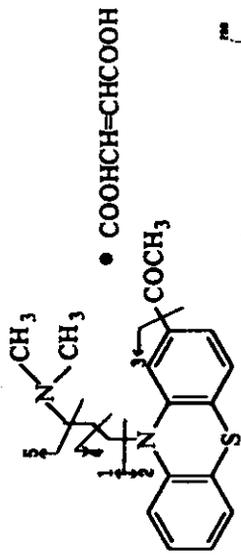
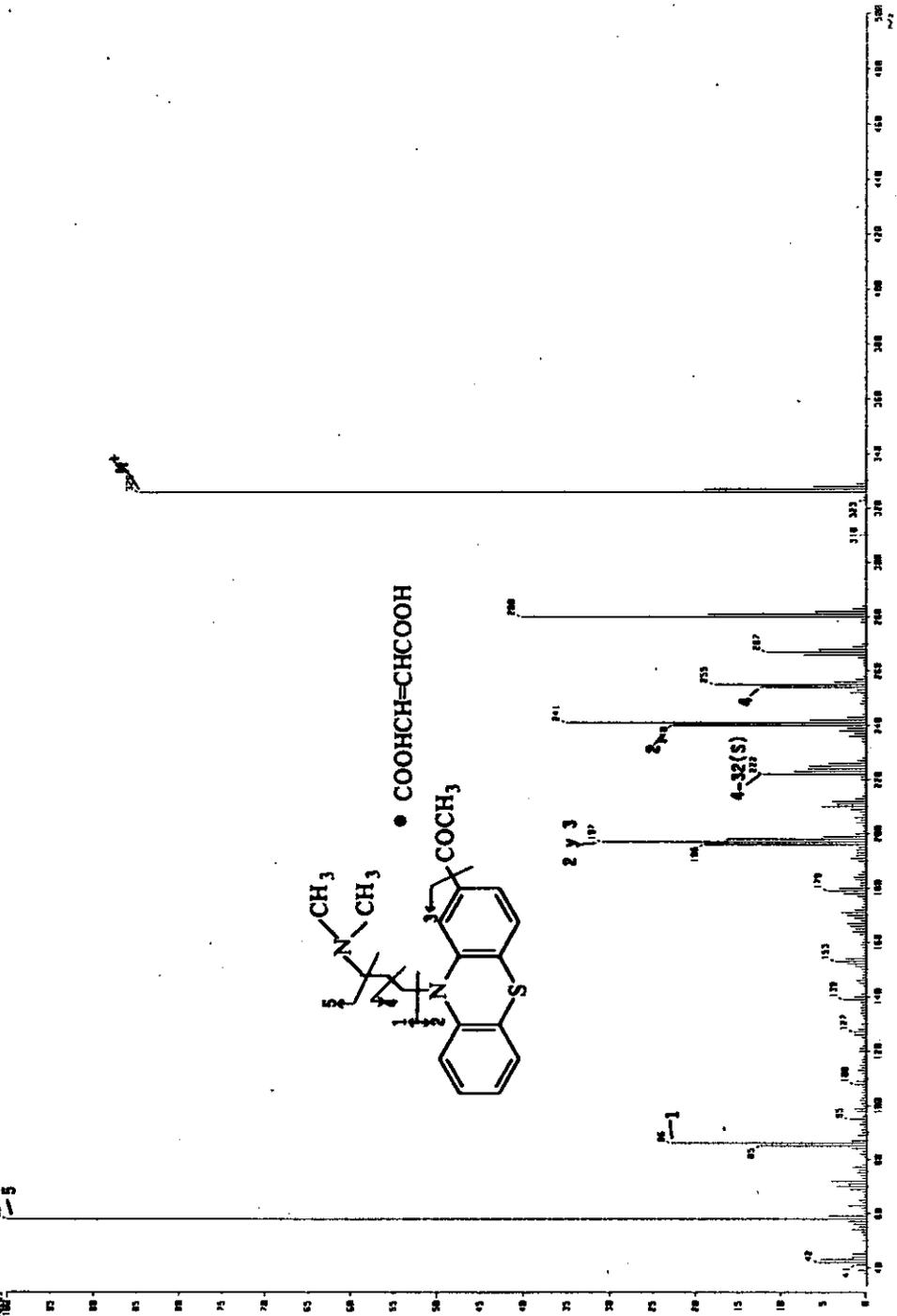
1/3/99 11:50 AM Res=4 cm-1

USAI  
 11 agosto 1988  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Pedilla  
 Maltrato de aceprometazina / CDC13  
 Ref: 39.7 MHz  
 Ref: FRS 0 ppm  
 300-2  
 oym

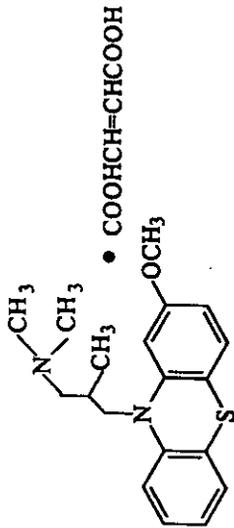
Pulse Sequence: s2pu1



(Mass Section)  
 Sample: 01181\_Novumassimilichloride, Date: 24-Aug-88 08:24  
 Method: LHM, File: on Quinone, LHM, Ion Mode: Cl-  
 Peak: 100, Mass: 100, Area: 100, Ret: 100, Time: 100.0 min  
 RT: 100.0 min, Normal Scan: 100.0-100.0, Temp: 100.0 min  
 BP: 100.0 min, Int.: 100.0, Cut Level: 0.00 %  
 100.0 min to 100.0 min

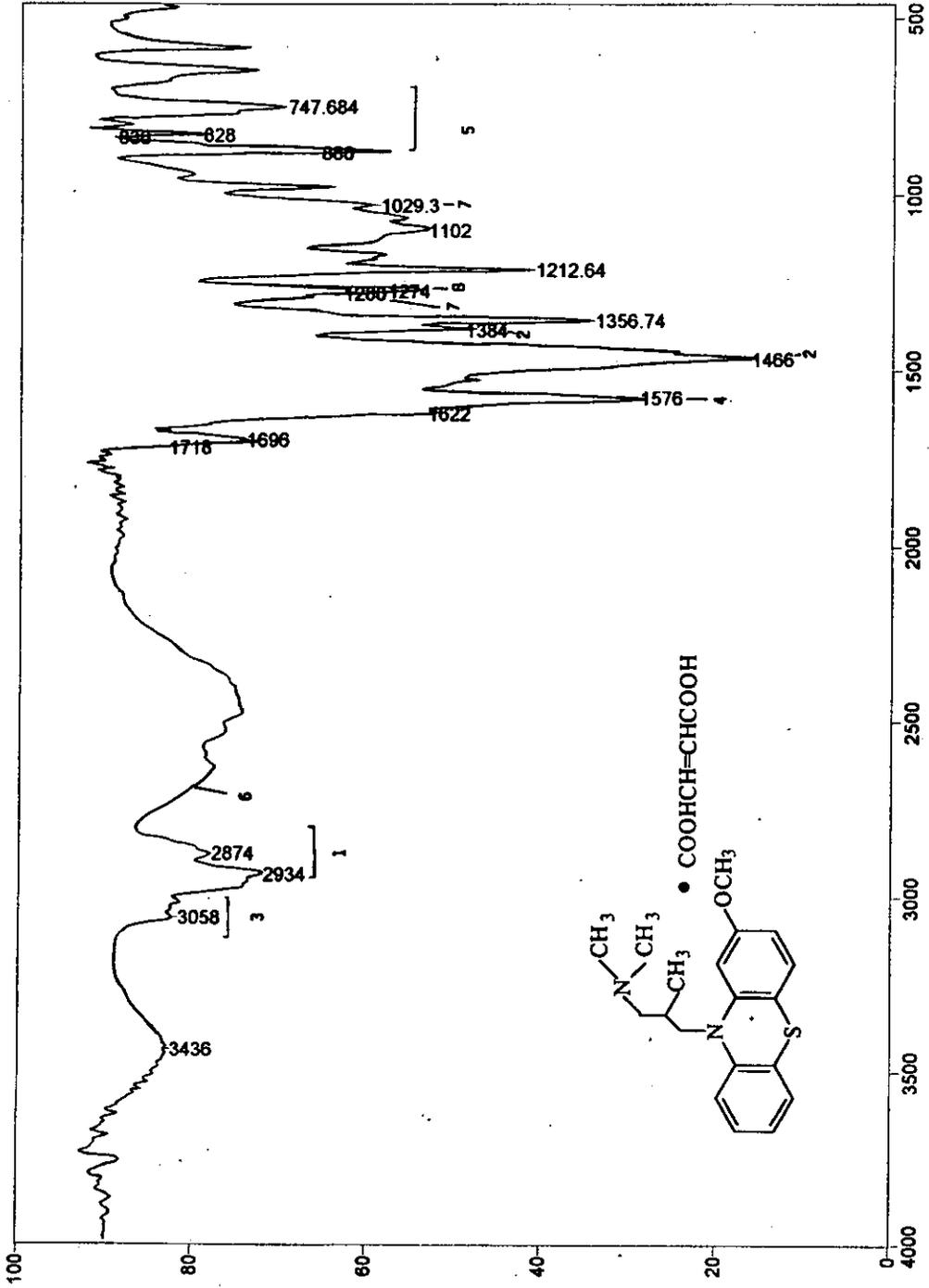


V



MALEATO DE LEVOMEPRAZINA (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

U.V. λ<sub>max</sub>=309nm



Number of Scans= Apodization=

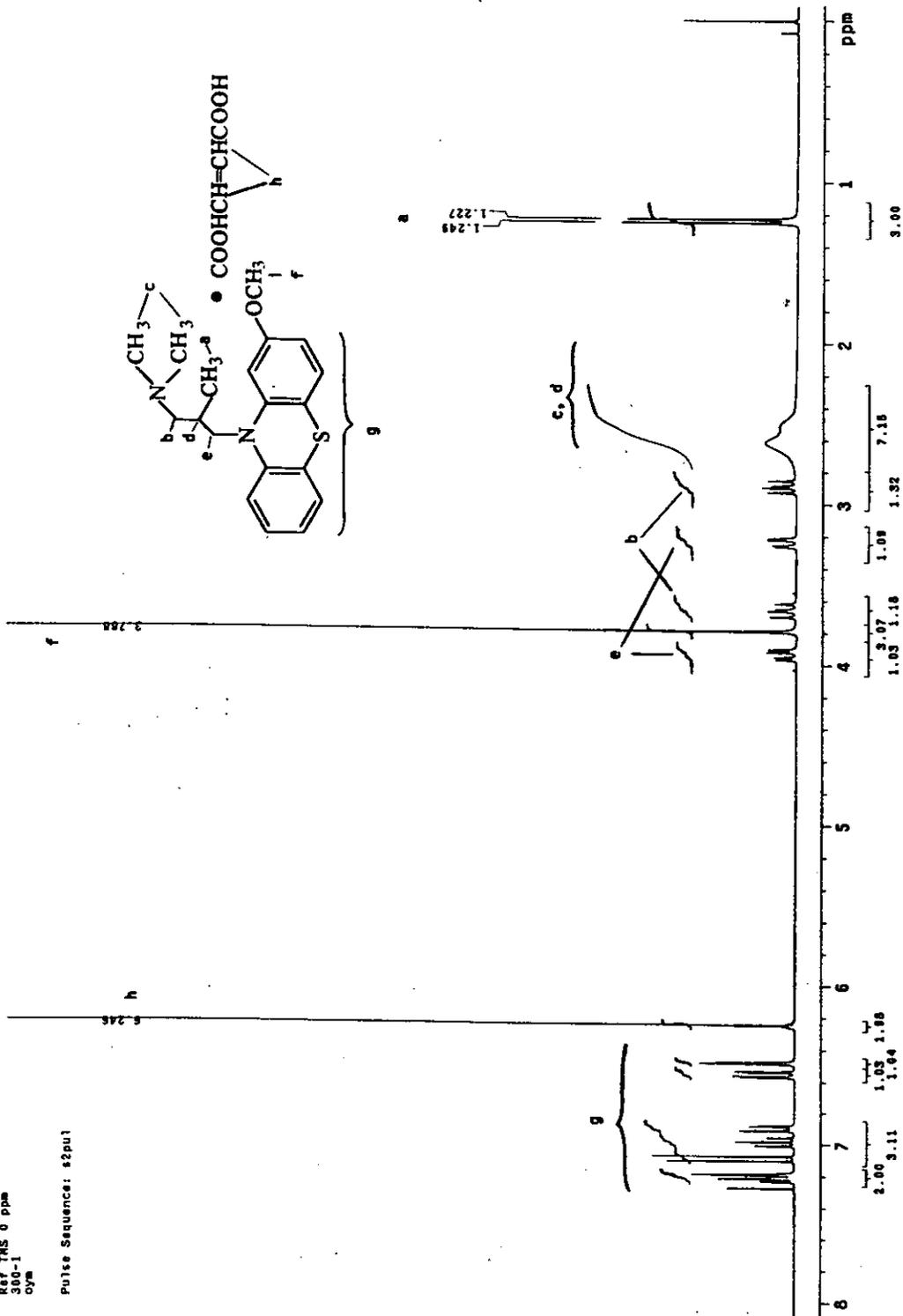
12/31/98 11:07 AM Res=4 cm-1

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

File # 1 = LEVO

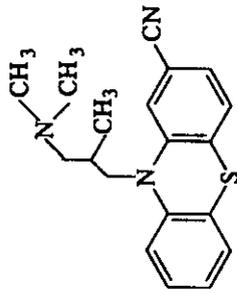
USAI  
 10 agosto 1988  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
 Maledo de lavopromazina / CDC13  
 R1 302.2 MHz  
 R2 302.2 MHz  
 300-1  
 oym

Pulse Sequence: s2pu1



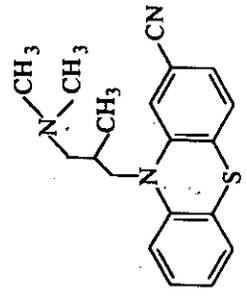
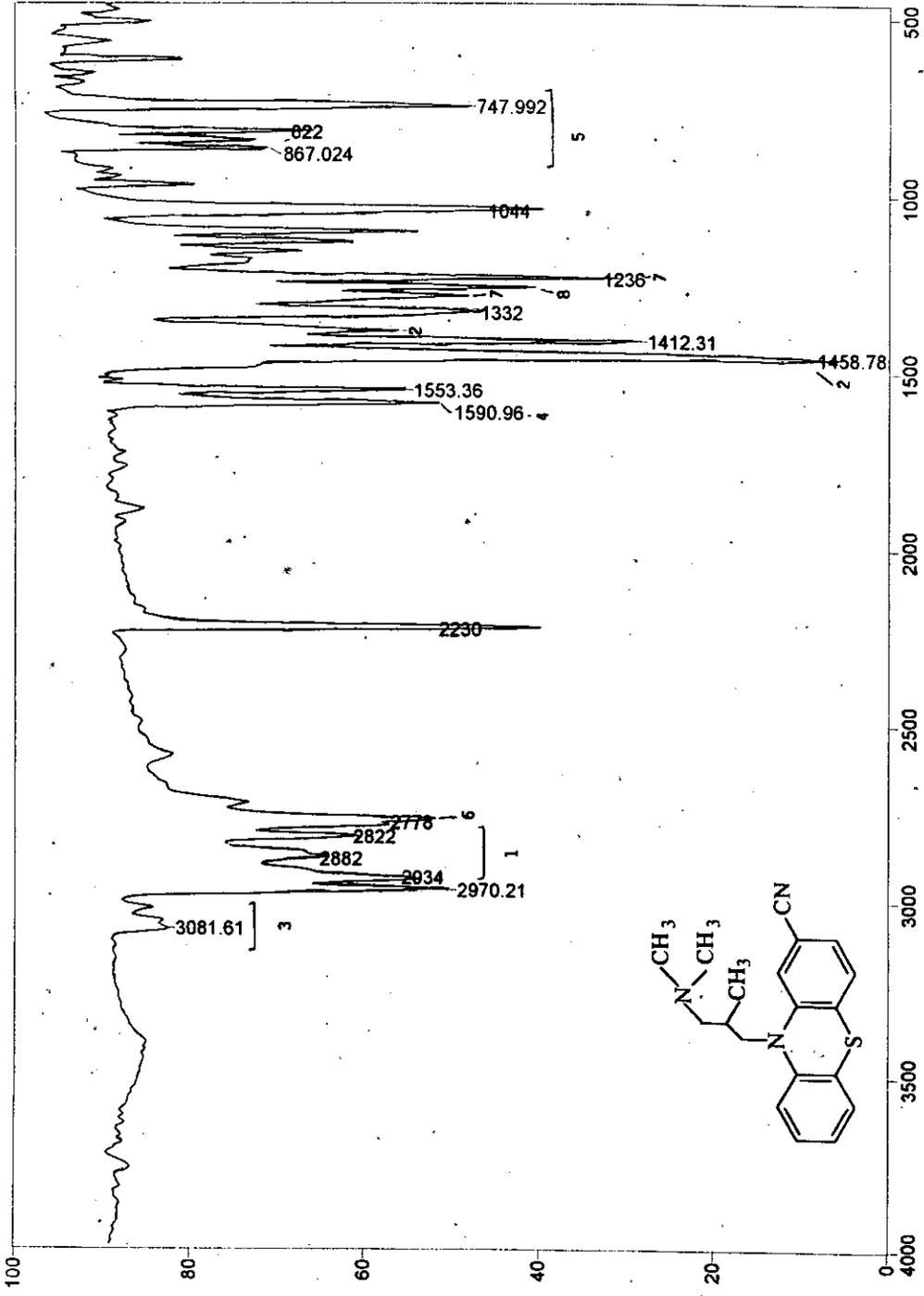


VI



CIAMEMAZINA (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S)

U.V.  $\lambda_{\text{max}}=272\text{nm}$



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Number of Scans= Apodization=

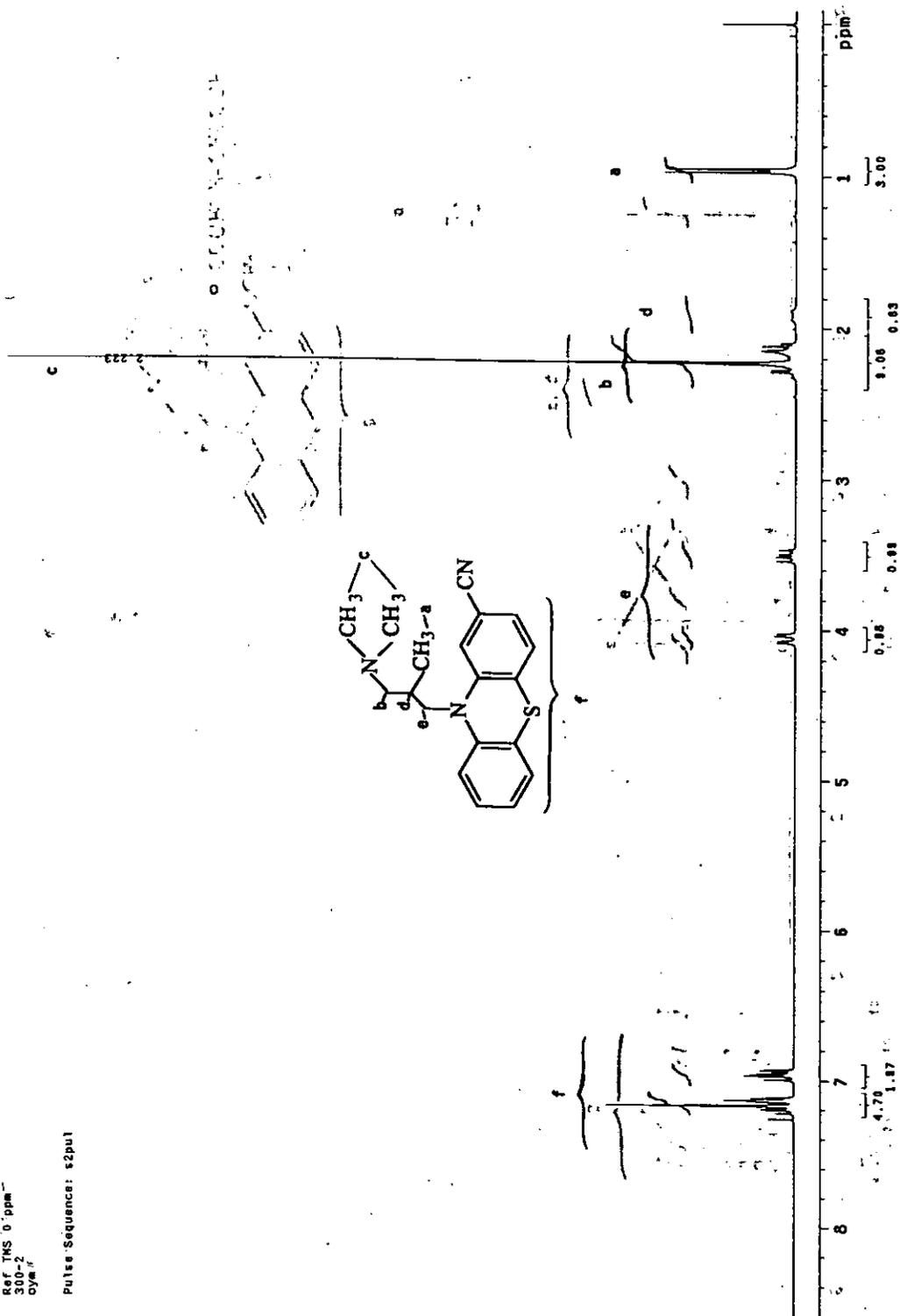
File # 2 = CIAMS

12/31/98 11:55 AM Res=4 cm-1

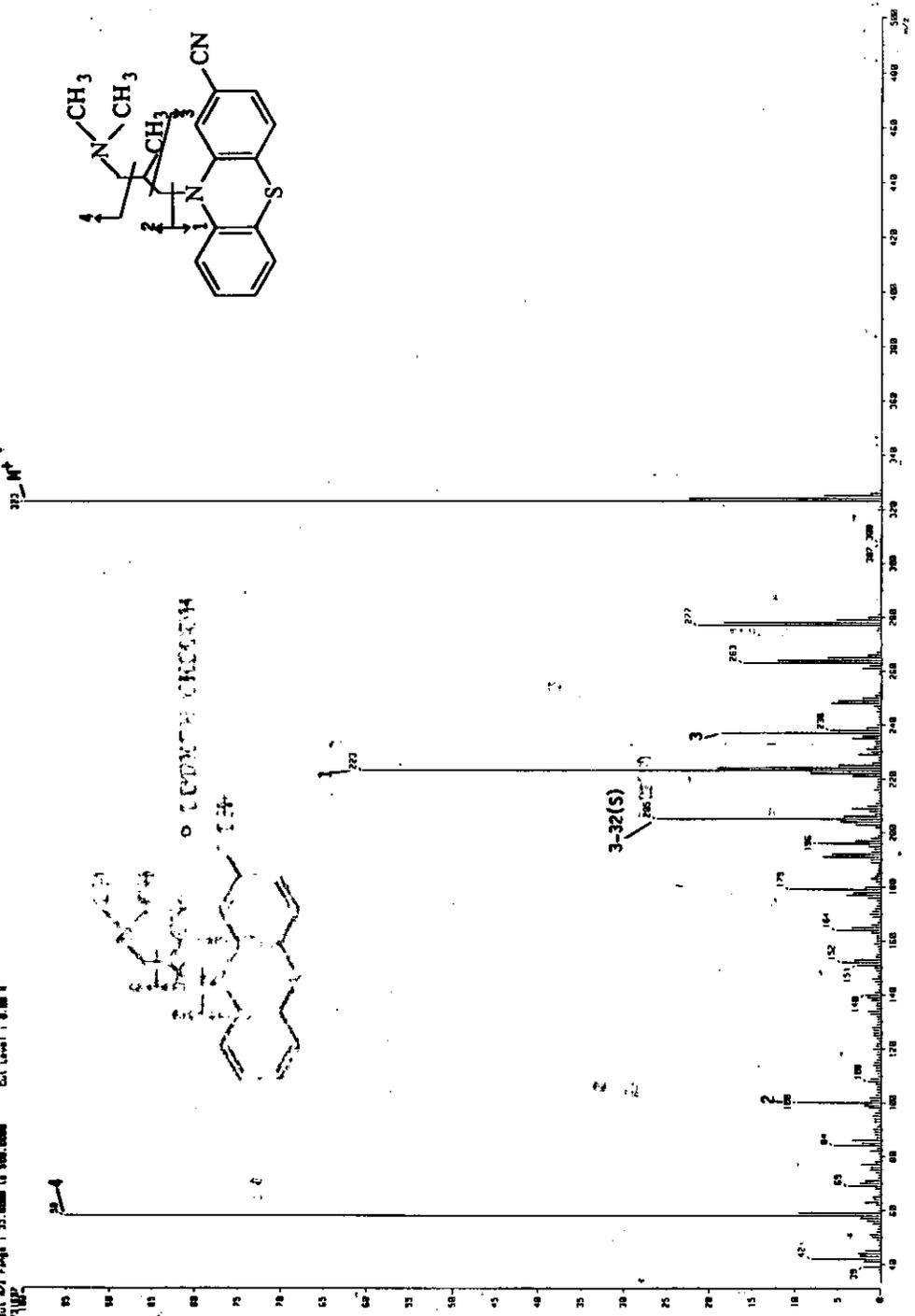
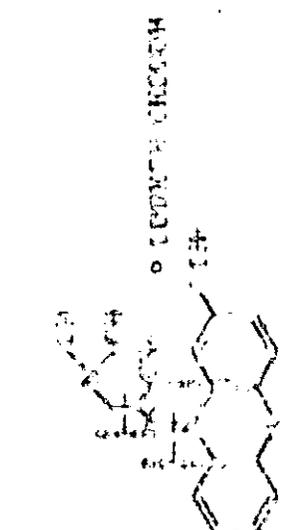
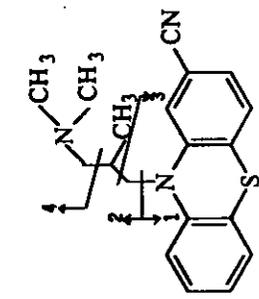
ciameprazina en pastilla

NCSL  
 10 Agosto 1998  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
 Clomiprazina / CDC13  
 H1 299.7 MHz  
 Ref TMS 0 ppm  
 300-2  
 Oym. r

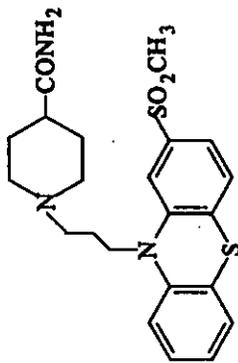
Pulse Sequence: zgpg30



(New Structure)  
 Date: 01/02/2008  
 Date: 24-Aug-08 08:44  
 Site: 1007, Fin. de Quieres, Univ.  
 Depto. de Química Orgánica  
 Dirección: Avda. de la Universidad, s/n, 46100 Burjassot (Valencia), Spain  
 Tel: +34 96 351 0000  
 Fax: +34 96 351 0001  
 E-mail: quimica@ccq.ub.edu  
 C.I.F. B-75 617 200  
 C.I.C. B-75 617 200  
 C.I.M. B-75 617 200  
 C.I.A. B-75 617 200  
 C.I.E. B-75 617 200  
 C.I.F. B-75 617 200  
 C.I.C. B-75 617 200  
 C.I.M. B-75 617 200  
 C.I.A. B-75 617 200  
 C.I.E. B-75 617 200

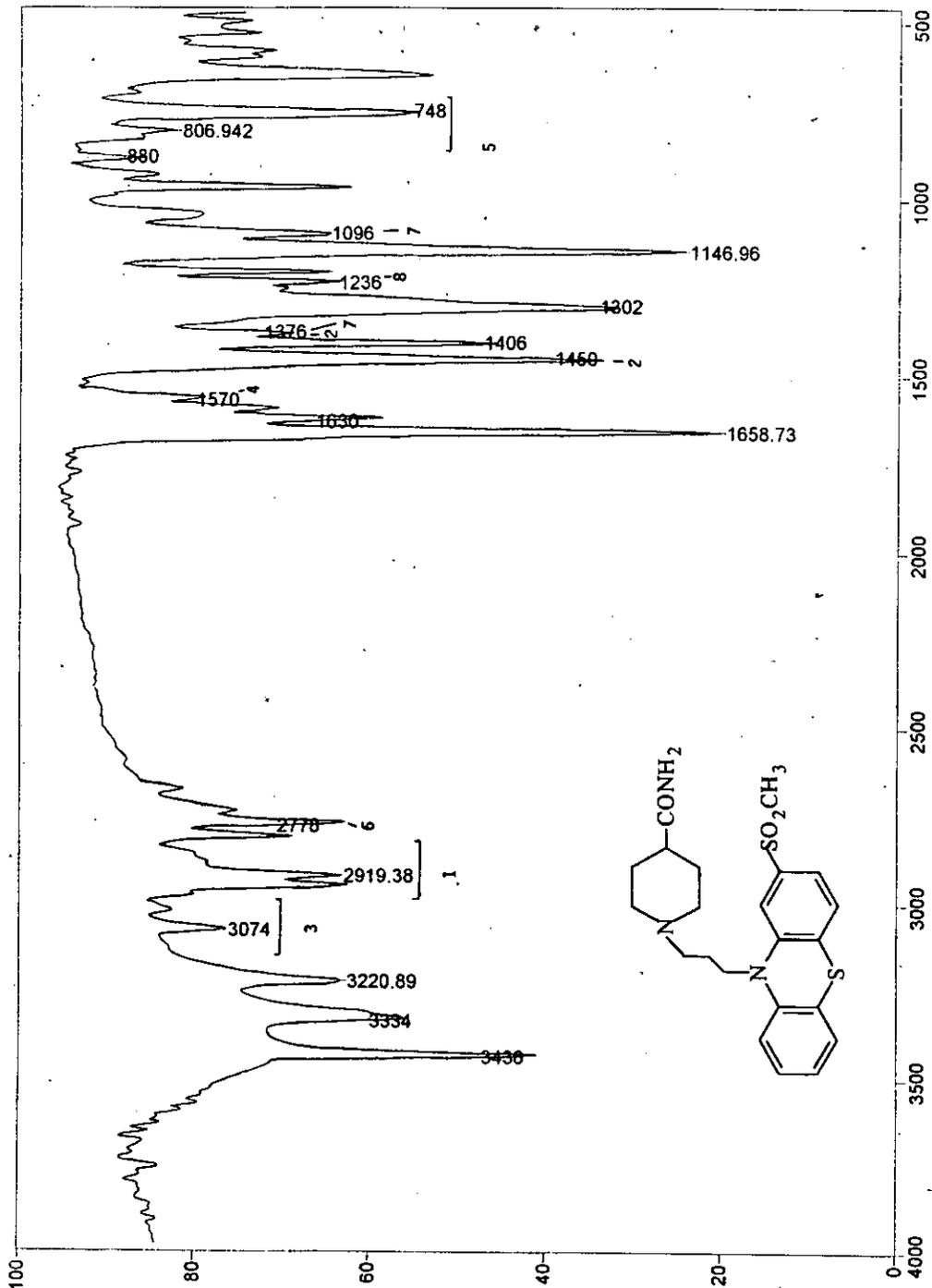


VII



**METOPIMAZINA (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)**

**U.V. λ<sub>max</sub> = 265nm**



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Number of Scans= Apodization=

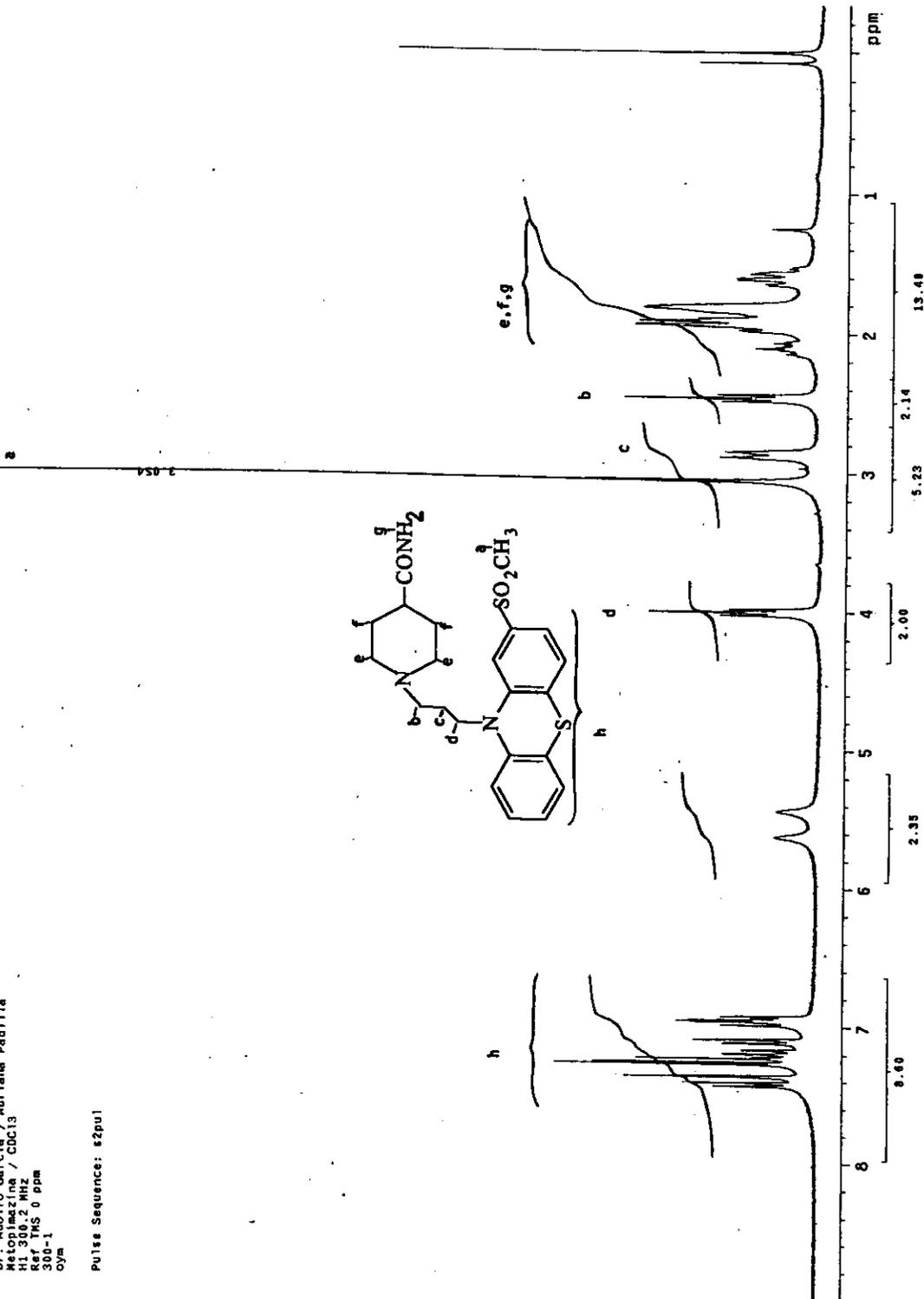
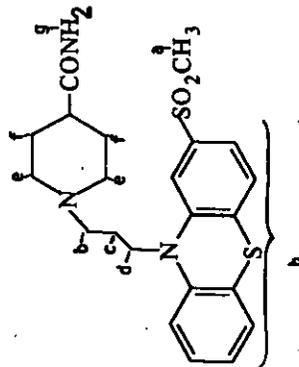
File # 2 = METS

Metopimazina en pastilla en METS

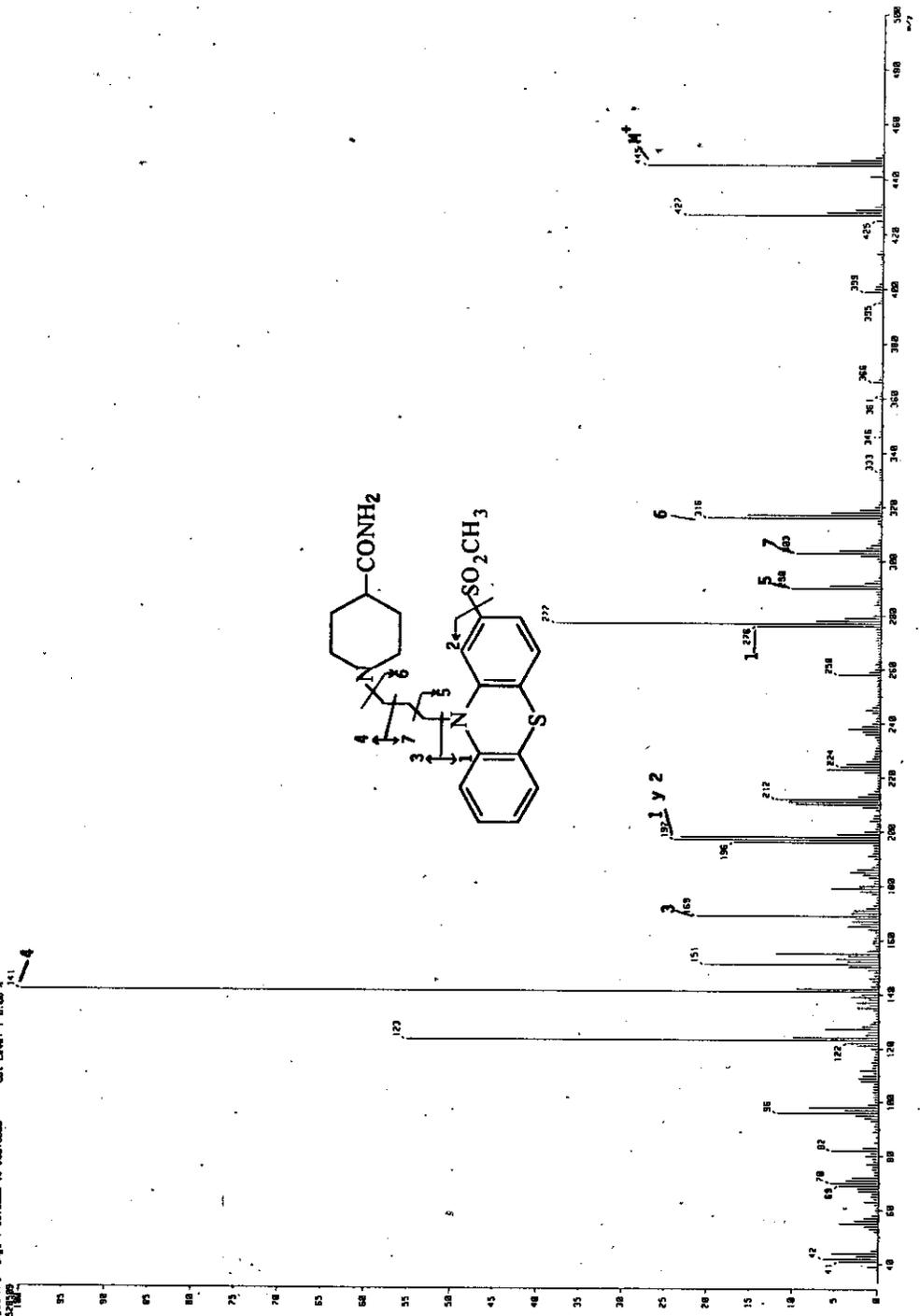
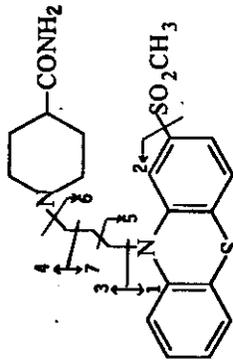
1/3/99 11:15 AM Res=4 cm-1

USAI  
10 agosto 1988  
Dr. Adolfo Garcia / Adriana Padilla  
Metopimazina / CBC13  
R<sub>2</sub> 300 MHz  
300-1  
OVM

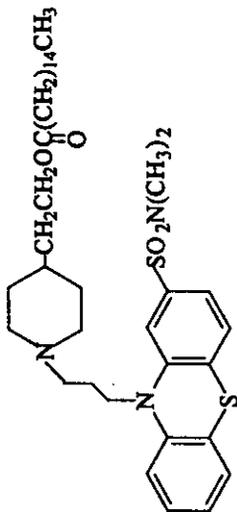
Pulse Sequence: s2pul



(Mass Spectrometry)  
 Date: 24-Aug-08 16:42  
 Sample: 071807\_001  
 Note: URM, Fac. de Quimica, UNRN.  
 Solvent: Hexane  
 Scan: 1000  
 RT: 1.82 min  
 BP: 170.2 deg.C  
 Int.: 241.14  
 Scan Range: 33.6258 to 336.0000  
 Cut Level: 0.05

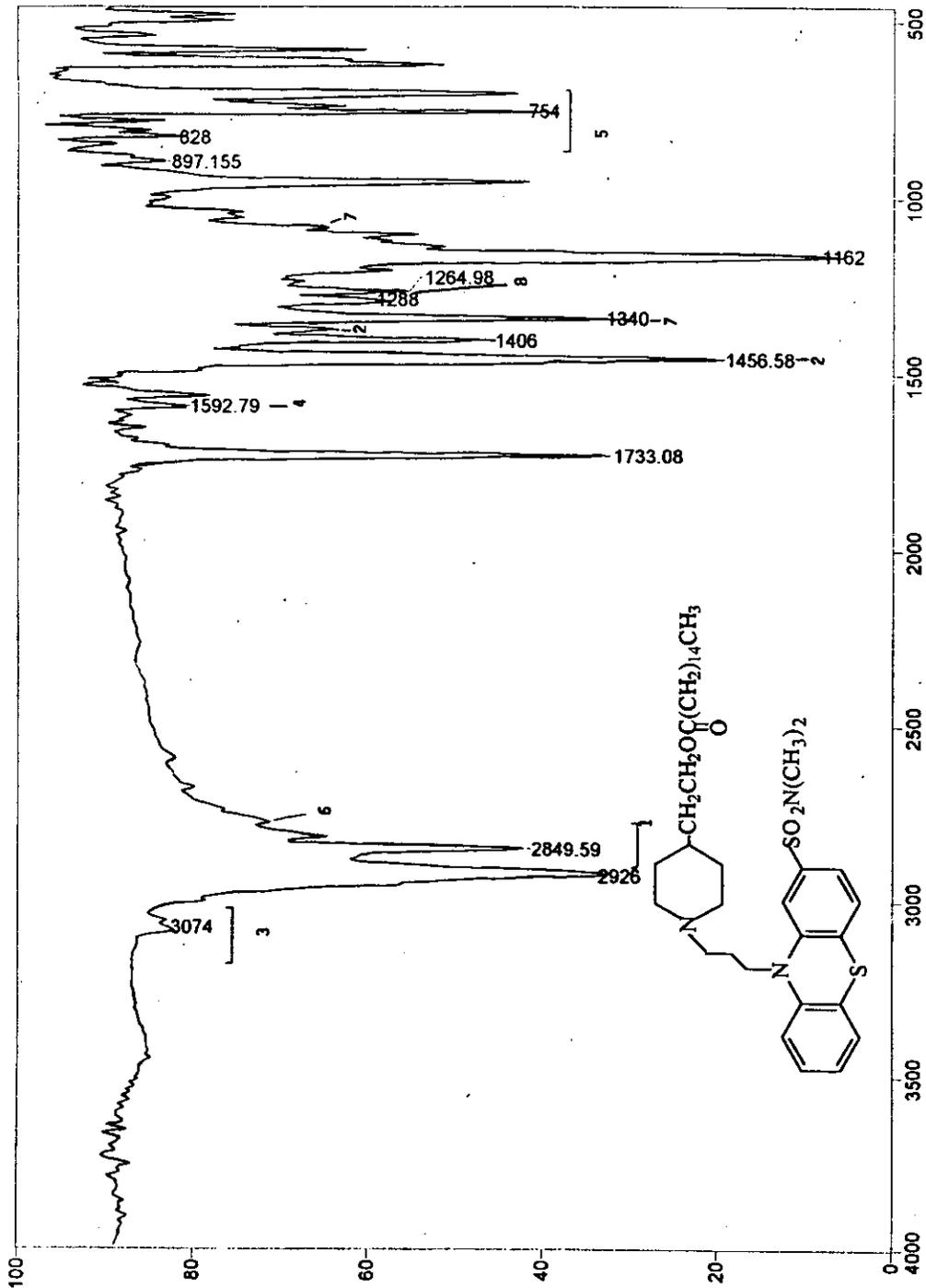


VIII



PALMITATO DE PIPOZIAZINA ( $C_{40}H_{63}N_3O_4S_2$ )

U.V.  $\lambda_{max} \approx 265nm$



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

Number of Scans= Apodization=

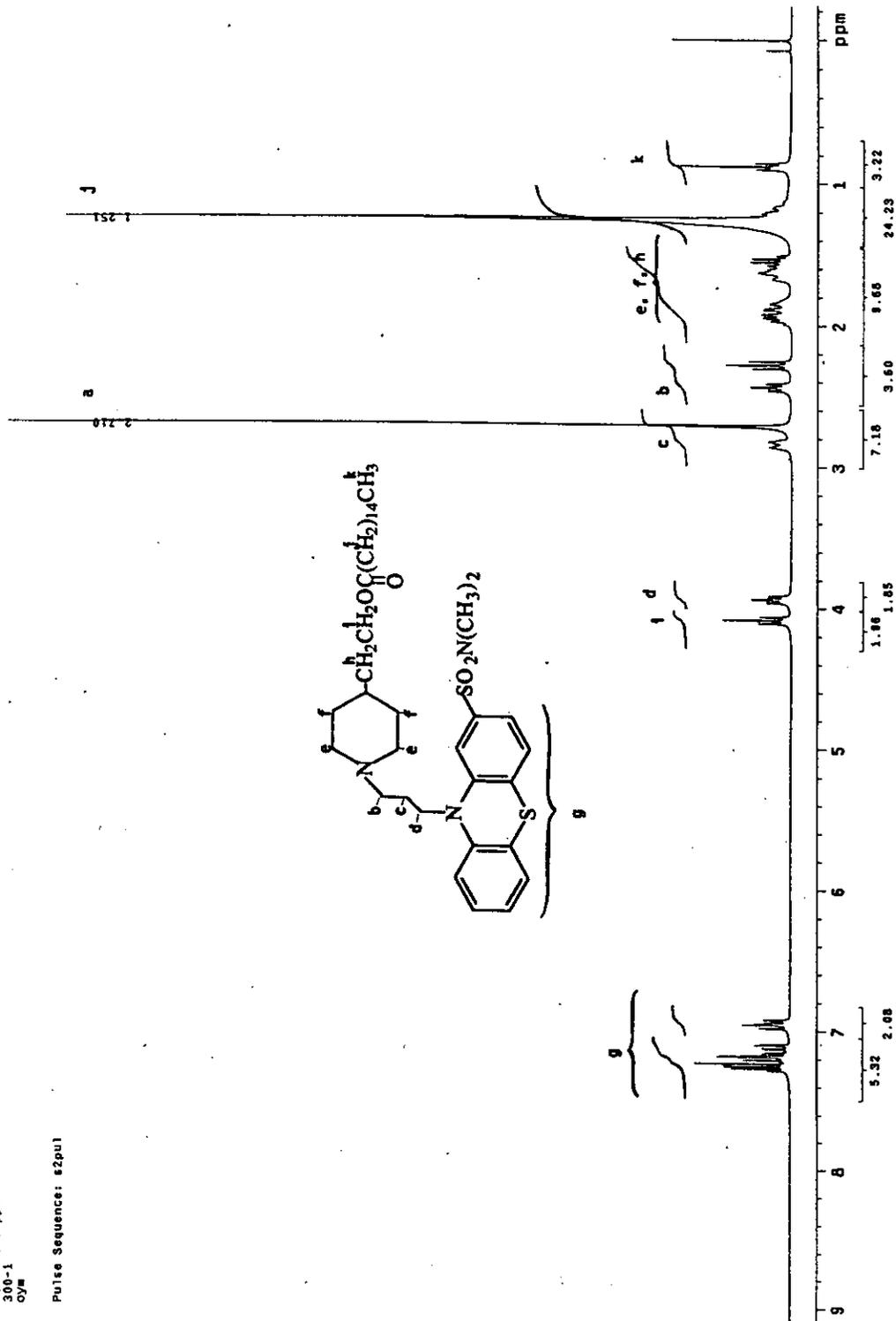
File # 2 = PIPS

1/3/99 12:12 PM Res=4 cm<sup>-1</sup>

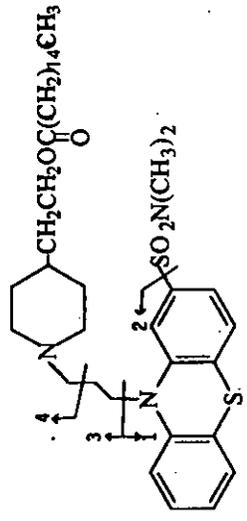
Palmitato de pipotiazina n pastilla

USAI  
 11 Agosto 1988  
 Dr. Angelo Cerchia / Adriana Pedulla  
 Palmitato de Pipufezina  
 H1 300.2 MHz  
 Ref TMS 0 ppm  
 300-1  
 oy#

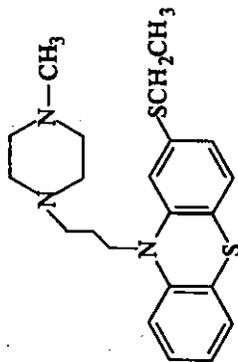
Pulse Sequence: s2pul



( Mass Spectrom )  
 Date : 01/05/2000  
 Sample : 01/05/2000  
 Note : LGI, Cie. de Quimica, LAMP, Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Scan [M+, 1.00000]  
 RT : 2.28 min. Mass : 122.29 (-12.51) (-11)..... Scan : 212, 1.00000  
 Calibrated by : 01/05/2000  
 Data File : 01/05/2000 122.29000 1.00000  
 Cell Level : 0.000 e

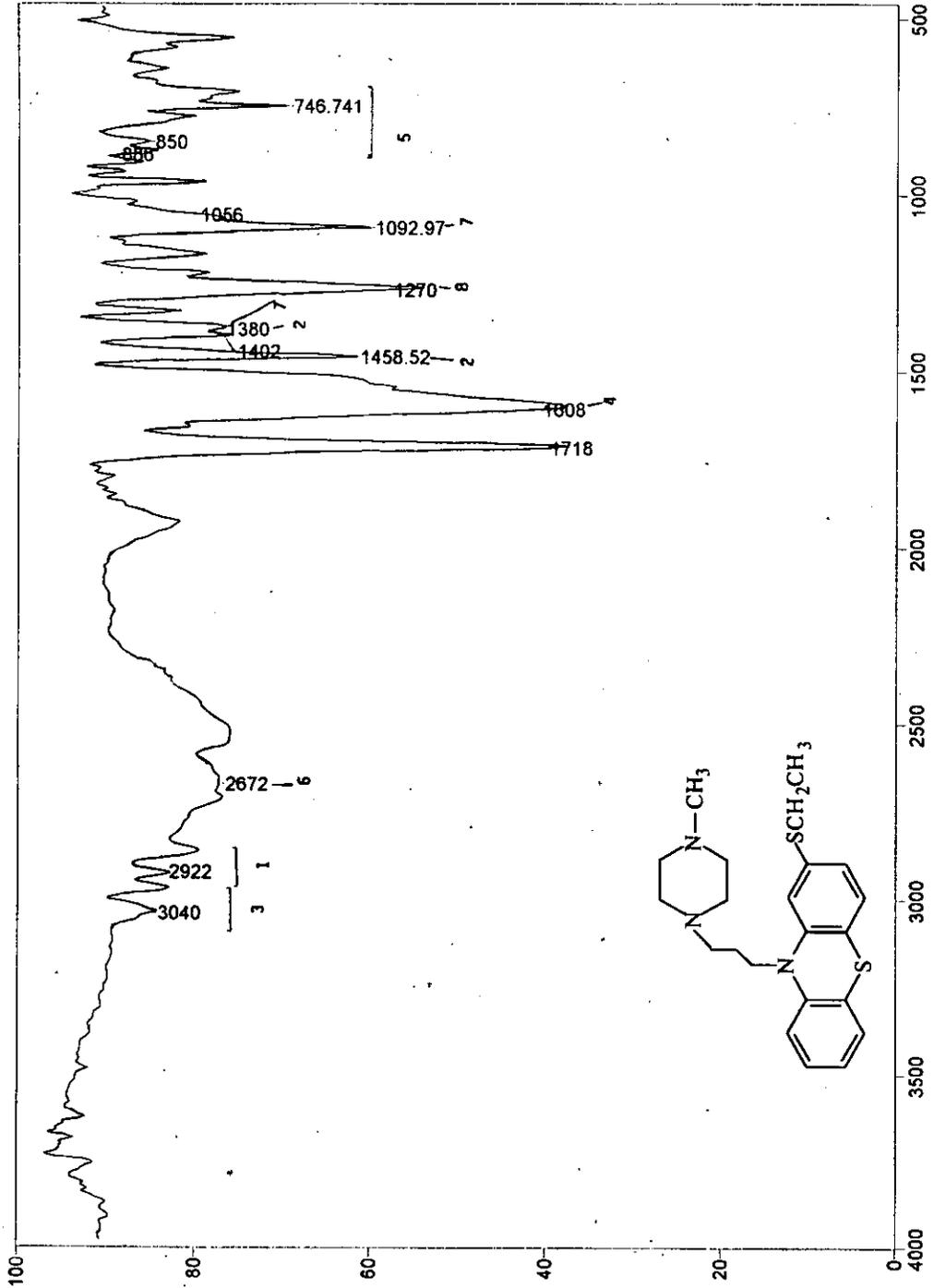


IX



TIETILPERAZINA (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)

U.V. λ<sub>max</sub> = 265nm



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

Number of Scans= Apodization=

File # 2 = TIE

1/3/99 11:36 AM Res=4 cm<sup>-1</sup>

Tiotipirazina en pastilla pastilla

USAI  
 Agosto 1988  
 Dr. Adolfo Garcia / Adriana Pedillia  
 Tietilperazina / D2O  
 HI 299.7 MHz  
 Ref D2O 4.67 ppm  
 oym

