

24/1 7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE ALGUNOS NEUROLEPTICOS, DERIVADOS DE FENOTIAZINAS DE INTERES COMERCIAL EN MEXICO".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
Alda Ana Isabel Gutiérrez Alfaro



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

	Pág.
Introducción	1
Generalidades	2
Teoría	4
Parte experimental y resultados	12
Discusión y corolarios	39
Bibliografía	41

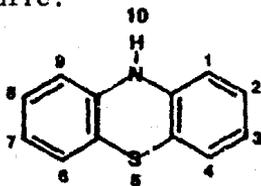
INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende aportar las bases del conocimiento sobre el comportamiento molecular de una serie de compuestos, derivados de la fenotiazina, cuando son analizados por las metodologías espectroscópicas más conocidas (IR, RMN y E. MASAS). La elaboración de una colección de espectros, cuya correlación con la estructura molecular y la interrelación metodológica, constituye la base analítica de control que permitirá el desarrollo de nuevos métodos de síntesis, de control de calidad, así como una fuente de referencia rápida para los programas de enseñanza de las técnicas modernas de espectroscopía y sus aplicaciones.

Considerando que los productos fenotiazínicos aquí referidos son material importado y ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas, la elaboración de éstos en laboratorios en instituciones nacionales, permitirá reducir la dependencia del exterior, abatir los costos y generar nuevas fuentes de trabajo. Se presenta la información espectroscópica fundamental para el desarrollo de sistemas de control, tanto rutinarios como especializados, así como la información del comportamiento molecular dentro del contexto de interacción ENERGÍA-MATERIA.

GENERALIDADES DE LAS FENOTIAZINAS

La fenotiazina¹ es un núcleo heterocíclico resultante de la unión de dos anillos bencénicos por medio de un enlace de nitrógeno y otro de azufre.



FENOTIAZINA

Fue empleada como insecticida y como potente antihelmín-tico en control de trichinella y helmintos del ganado. En la actualidad, ningún derivado de la fenotiazina ha podido superar la potencia antihelmíntica de la fenotiazina.

La fenotiazina posee en el nitrógeno un sitio activo que permite la introducción de sustituyentes (R= diferentes grupos funcionales), los cuales ayudados por el enlace de azufre, activan la posición dos, que a través de complicados mecanismos puede ser sustituida.

Diferentes grupos funcionales sobre el núcleo fenotiazínico producen diversos compuestos (1,2,3,4,5,6) con propiedades tranquilizantes, neurolépticos, antipsicóticos, antihistamínicos, antieméticos y otros. Sin embargo, centraremos nuestro estudio en los derivados con las siguientes características: la sustitución de alquil aminas sobre N-10, con una cadena de tres átomos de carbono, que caracteriza a un tranquilizante al sustituir un cloro en la posición dos, del que obtendremos un potente neuroléptico que aumentará 10 veces la potencia con respecto al precursor, si en lugar del cloro se sustituye un fluor.

Si la cadena alquílica sobre N-10 sólo consta de dos car-

bonos, su actividad farmacológica será de antihistamínico aunque en algunos casos sólo tendrá efecto sedativo.

Al incluir un anillo piperazínico a la cadena de tres átomos de carbono de la posición 10, los efectos neurolépticos y antieméticos aumentarán causando efectos colaterales como trastornos extrapiramidales. Si aún se desea aumentar la acción neuroléptica, se logrará adicionando un grupo hidroxietil sobre N-1 piperazínico y, en caso de requerir únicamente acción sedativa bastará con sustituir el anillo piperazínico por uno piperidínico y en posición dos un radical tiometilo o carbonitilo.

ESPECTROSCOPIA

La espectroscopía^(7,8,9,10) se fundamenta en la relación existente entre la energía de la radiación y la frecuencia o su longitud de onda (ver diagrama 1). Por consiguiente, es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares.

Estas diferentes radiaciones, al interactuar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares, que son la representación gráfica o fotográfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación. De esta representación es posible obtener información detallada sobre la estructura de las moléculas, simetría molecular, distancias de enlace, ángulos de enlace, distribuciones electrónicas, fuerzas de enlace, procesos intra e intermoleculares, propiedades químicas, etcétera.

La espectroscopía se divide en dos clases:

- a) emisión
- b) absorción

Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética, cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o de su frecuencia mediante un espectrógrafo o espectrómetro.

Los espectros de absorción se obtienen por irradiación de una muestra en forma de capa, con radiación continua, determinando la diferencia en las intensidades de los haces incidentes y transmitidos.

Dentro de la espectroscopía, se estudian también diferentes tipos de partículas, cuya separación se consigue por su dis-

Energía		Número de onda σ	Longitud de onda λ	Frecuencia ν	Tipo de radiación	Tipo de espectroscopia	Tipo de transición cuántica
kcal/mol	Electro-volts eV	cm^{-1}	cm	Hz			
9.4×10^7	4.1×10^6	3.3×10^{12}	3×10^{-11}	10^{21}	Rayos gamma	Emisión de rayos gamma	Nuclear
9.4×10^5	4.1×10^4	3.3×10^8	3×10^{-9}	10^{19}	Rayos X	Emisión absorción de rayos X	Electrónica (capa interna)
9.4×10^2	4.1×10^2	3.3×10^6	3×10^{-7}	10^{17}	Ultravioleta	Absorción UV en el vacío	Electrónica (capa externa)
9.4×10^1	4.1×10^0	3.3×10^4	3×10^{-5}	10^{15}	UV Visibles	UV Fluorescencia	
9.4×10^{-1}	4.1×10^{-2}	3.3×10^2	3×10^{-3}	10^{13}	Infrarrojos	Absorción IR, Raman	Vibración molecular
9.4×10^{-3}	4.1×10^{-4}	3.3×10^0	3×10^{-1}	10^{11}	Micra onda	Absorción de microondas	Rotación molecular
9.4×10^{-5}	4.1×10^{-6}	3.3×10^{-2}	3×10^1	10^9	Radio	Resonancia paramagnética electrónica	Estado de espín inducidos magnéticamente
9.4×10^{-7}	4.1×10^{-8}	3.3×10^{-4}	3×10^3	10^7	Radio	Resonancia magnética nuclear	Estado de espín inducidos magnéticamente

Diagrama I. Propiedades Espectrales, Aplicaciones e interacciones de la radiación electromagnética

tinta energía, masa u otra propiedad. Por ejemplo, la espectrometría de masas, donde se obtienen espectros de iones atómicos, moleculares o fragmento, de acuerdo con su relación masa a carga, mientras que en la espectroscopía de rayos "β" se determina el contenido de energía de los electrones emitidos por los núcleos activados.

Este estudio consta de tres formas de espectroscopía de absorción: infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

ESPECTROMETRÍA DE INFRARROJO

La absorción de radiación infrarroja^(11,12,13,14,15) consiste en la interacción de radiación (de un rango de frecuencia de 200 a 4000 cm^{-1}) con la materia, lo que originará un momento dipolar con un campo magnético cambiante dando lugar periódicamente a vibraciones específicas dentro de la molécula de acuerdo con los grupos funcionales presentes y a la radiación de diferente frecuencia incidente. Entre los diferentes modos vibracionales se reconocen los de alargamiento vibracional (Stretching), que pueden ser aisladas o acopladas. Estas últimas a su vez, pueden ser simétricas o asimétricas requiriendo todas ellas de una gran cantidad de energía radiante; por otro lado, tenemos la vibración de flexión o deformación que se caracteriza por un cambio en los ángulos de enlace y pueden ser en fase, de balanceo, de torsión y de tijera.

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se acusa una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular. La detección diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo.

INSTRUMENTACIÓN

Los espectrofotómetros de infrarrojo se encuentran constituidos de cinco partes que son:

- 1 La fuente de radiación IR.
- 2 La sección de fotómetro, incluyendo el área de muestreo.
- 3 El monocromador.
- 4 El detector.
- 5 El control electrónico y el sistema registrador.

A continuación se presenta el diagrama correspondiente:

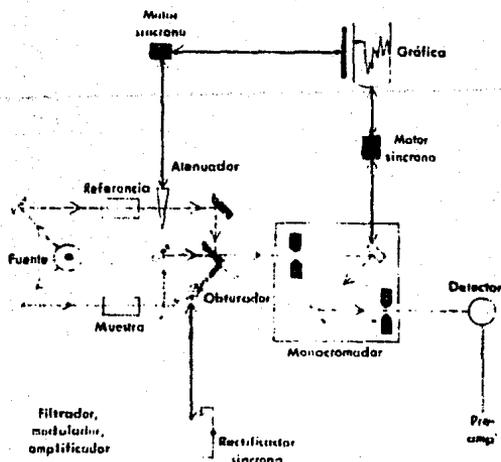


Diagrama de espectrofotómetro de doble haz

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (7,12,14,15,16,17)

Se basa en el cambio de espín nuclear que produce el desdoblamiento de líneas en los espectros atómicos de muchos núcleos al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria aplicada a 90° con respecto al campo principal. Las transiciones nucleares de espín se obtienen por efecto de una radiación de frecuencia adecuada, así como un valor para el campo magnético dependiente del núcleo en examen.

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa exacta, y ningún otro núcleo tendrá una frecuencia de resonancia igual. El valor actual del número cuántico del espín del núcleo se relaciona con su masa y su número atómico: Si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de espín será la mitad del valor; si el número de masa es par, entonces el quantum del espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero.

Para interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear debe considerarse:

- 1 Desplazamiento químico. La distancia en ppm " δ ", " τ " o cps que existe entre la posición de la señal de la muestra y la de referencia cero (TMS).
- 2 Multiplicidad. Resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos de diferente desplazamiento químico.
- 3 Integración. El área contenida en las diferentes señales de resonancia de una muestra es proporcional al número y tipo de núcleos contenidos en la molécula.

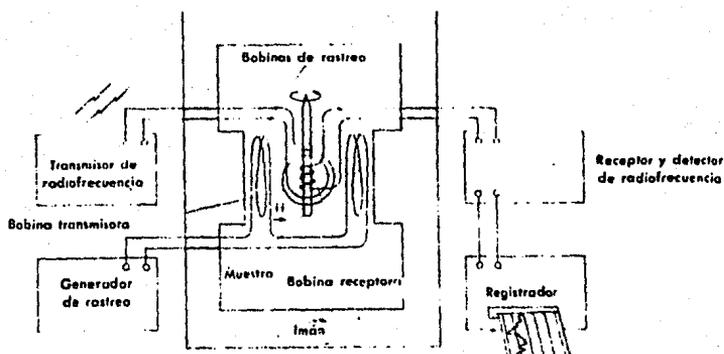
INSTRUMENTACIÓN

Los componentes básicos de un espectrómetro de R.M.N. son:

- 1 Magneto (electroimán o imán permanente) con un elevado campo de homogeneidad entre las piezas de los polos para los espectros de resolución elevada.
- 2 Oscilador de frecuencia (fuente de irradiación).

- 3 Bobina (carrete o carrete doble).
- 4 Detector.
- 5 Osciloscopio o registrador.

La muestra debe estar en estado líquido o en solución en un tubo de diámetro exterior de gran precisión, que se hace girar por una turbina de aire (ver diagrama 2). Cuando la metodología se aplica al análisis de núcleos de hidrógeno, el número cuántico de espín ($\pm 1/2$) permite la definición de dos estados energéticos diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético. Las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, convenientemente detectadas, producen los espectros de resonancia magnética protónica (R.M.P.).



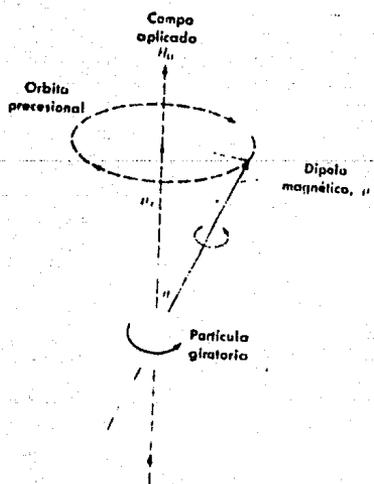


Diagrama 2
Movimiento precesional

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas (12,13,14,15,17,18) se ocupa del estudio de las moléculas cargadas y de los fragmentos iónicos producidos al someter una muestra a condiciones enérgicas de ionización, aceleración, separación y detección de los iones formados, acorde a su relación masa/carga (m/z). En un espectrómetro de masas, los iones son producidos por la muestra generalmente por bombardeo electrónico y acelerados para formar un haz iónico total que es desviado por un campo magnético y dispersado en varios haces, según la relación masa/carga de los iones presentes. La detección conveniente de cada tipo de iones y su registro constituyen el espectro de masas de la muestra del cual se deriva la siguiente información:

- 1 Ión molecular. Corresponde al ión de máximo valor m/z en el espectro. Su intensidad se relaciona con la estabilidad de la estructura molecular de la muestra ante la carga y deficiencia electrónica inducida.
- 2 Iones isotópicos. Corresponden a los iones que involucran en su composición especies isotópicas. generalmente de baja abundancia (^{13}C , ^2H , ^{18}O , ^{15}N , etcétera), las cuales permiten calcular las fórmulas mínimas de los iones registrados, bajo consideraciones de contribución isotópica probabilística.
- 3 Iones fragmento. Corresponden a todos aquellos iones de masa integral y valor inferior al correspondiente ión molecular, que resultan de procesos de descomposición unimolecular dentro de la cámara de ionización y contienen la información relativa a la estructura de la molécula original.

- 4 Iones metaestables. Se detectan como iones de baja abundancia, anchos y difusos, cuyo centroide se localiza en valores m/z no integrales, que resultan de iones moleculares o fragmento, que después de haber sido acelerados, se encuentran en proceso de descomposición unimolecular durante su trayecto. De la detección de estos iones se deriva la información mecanística de los procesos de fragmentación que caracterizan a la muestra analizada.
- 5 Iones múltiple cargados. Es común, para moléculas altamente conjugadas, que durante el proceso de ionización ocurran pérdidas de más de un electrón. Los iones resultantes de múltiples ionizaciones, cuando provienen de especies de masa impar, se detectan en la escala m/z a valores no integrales y con abundancias variables. La aparición de estos iones en los espectros de masas dan una idea de la aromaticidad y/o conjugación de la molécula original.
- 6 Iones de reagrupamiento. Estos iones resultan de reacciones de descomposición unimolecular a partir de iones moleculares o fragmento, que se caracterizan por pérdidas de masa pares racionalizadas a través de reagrupamientos intramoleculares de radicales de una a otra parte de la molécula original.

Las partes que constituyen un espectrómetro de masas convencional de sector magnético son:

- 1 Sistema de introductor de muestras sólidas, líquidas o gaseosas.
- 2 Cámara de ionización.

- 3 Sector magnético (analizador o separador de iones)
- 4 Colector y detector de iones y sistema de registro.
- 5 Sistema de alto vacío.

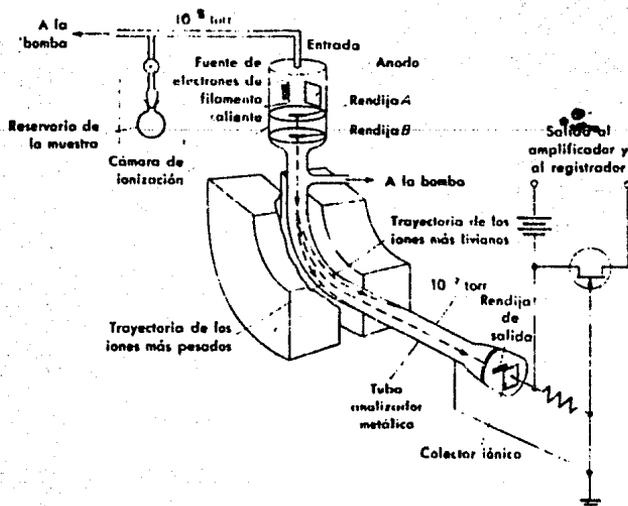


Diagrama de espectrómetro de masas de sistema de enfoque simple

PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Algunas de las muestras de fenotiazinas que fueron analizadas se encontraban en forma de sal, y otras en forma de base libre, por lo que se procedió a liberar las sales utilizando una solución de hidróxido de sodio al 10%, a la cual se le agregaron 10 ml a 30 mg de sal. De esta mezcla se hizo la extracción de la base libre con cloroformo por medio de tres lavados de 30 ml cada uno. Las soluciones clorofórmicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron en baño maría, colocando el residuo en envases pequeños para su manejo en la parte analítica.

Previa cristalización, se determinaron sus puntos de fusión y solubilidades comparándolas con las reportadas en las tablas de propiedades químicas y físicas. Una vez hecho esto, se procedió a hacer su análisis espectroscópico.

El análisis espectroscópico de resonancia magnética protónica se realizó en un equipo Varian modelo EM-390 de 90 MHz. Los disolventes empleados fueron: para la fenotiazina, acetona d_6 y para todos los demás compuestos cloroformo deuterado.

El análisis espectrométrico de infrarrojo se llevo a cabo en un espectrómetro de doble haz Perkin-Elmer modelo 599-B preparando las muestras en pastilla de bromuro de potasio.

El análisis por espectrometría de masas se llevo a cabo en un espectrómetro marca Hitachi modelo RMU-7H utilizando 70 eV como potencial de ionización y sistema de introducción Batch.

INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE INFRARROJO

1 Fenotiazina. La interpretación del espectro de infrarrojo para la fenotiazina se puede realizar agrupando las señales en:

- a) Las correspondientes a anillos aromáticos. (23,24)
- b) Las correspondientes a vibraciones de los enlaces C-N y N-H. (23)
- c) Las correspondientes a vibraciones de los enlaces C-S. (22)

a) Señales correspondientes a los dos anillos aromáticos:

3042 cm^{-1} señal de baja intensidad aguda. Correspondiente a la vibración de tensión (ν C-H) para protones aromáticos.

1200-1660 cm^{-1} se presentan señales de muy poca intensidad y baja definición, debidos a sobretonos de deformación fuera del plano (δ C-H) para H aromáticos. No es posible distinguir en este grupo de señales al tipo de sustitución en los anillos.

1590 y 1570 cm^{-1} dos señales de intensidad media a grande, muy agudas características del sistema fenotiazínico debidas a vibraciones del esqueleto del anillo aromático. (24)

1150, 1120 y 1030 cm^{-1} son señales de baja intensidad pero muy agudas, debido a las vibraciones de deformación (δ \emptyset - H) dentro del plano.

730 cm^{-1} . Esta señal de intensidad media (730 cm^{-1}) debida a las vibraciones de deformación (δ O - H) fuera del plano. Características para un sistema aromático orto disustituido (23,24) desplazadas por la presencia de los heteroátomos.

b) Señales correspondientes a los enlaces C-N y N-H:

330 cm^{-1} se presenta una señal intensa y muy aguda correspondiente a una vibración de tensión (ν N - H) para una amina secundaria aromática.

1595 cm^{-1} pudiera aparecer aquí una señal de baja intensidad producida por la deformación del grupo N-H; sin embargo, se encontraría superpuesta con las señales del sistema aromático.

1310 cm^{-1} se encuentra una señal de intensidad media a alta, muy aguda correspondiente a la vibración de tensión ν C-N para un carbón aromático. (23)

c) Señales correspondientes a los enlaces C-S:

1470 y 1440 cm^{-1} son dos señales, siendo más intensa la de 1470 cm^{-1} y ambas agudas. Estas dos bandas corresponden a vibraciones de deformación δ C-S. (41) Esta asignación se hace por analogía con el espectro del sulfuro de difenilo (C_6H_5)₂S. (28) La señal a 1470 cm^{-1} presenta hombros que pudieran deberse a combinaciones de vibraciones de los otros grupos funcionales como C-N.

2) 2 (trifluorometil) fenotiazina. En el espectro de este compuesto se pueden distinguir todas las señales pertenecientes al núcleo fenotiazínico (ver tabla I). Se puede observar un ligero desplazamiento en las señales con respecto a la fenotiazina, esto se debe a la presencia del grupo CF_3 . La presencia del grupo CF_3 hace también que las señales del núcleo aromático a 1590 y 1570 cm^{-1} , además de desplazarse, reduzcan muchísimo su intensidad. Sin embargo, aún son evidentes. La señal a 1310 cm^{-1} del C-N se desplaza y aumenta muchísimo su in-

tensidad lo que evidencia la contribución de alguna vibración C-F⁽⁴⁰⁾ a esta señal.

Las señales generadas por el sustituyente son:

1330, 1230, 1165 y 1120 cm^{-1} . La banda de 1330 cm^{-1} es aguda y muy intensa y corresponde a una señal de deformación δ C-F. Sin embargo, como se mencionó, esta señal se encuentra combinada con otra banda de C-N. Las demás señales corresponden a vibraciones de deformación δ C-F interpretadas por analogía con el espectro del p-trifluorometil-clorobenceno.⁽²³⁾ En esta región se superponen bandas de deformación δ C-H dentro del plano lo que hace confusa la asignación.

870 y 820 cm^{-1} corresponden a dos señales agudas de baja intensidad de vibraciones de deformación δ C-H de un anillo aromático 1,2,4 trisustituido. Las señales correspondientes para el otro anillo aromático presentan las señales características para un anillo ortodisustituido, razón por la cual la intensidad de estas últimas (930 y 745 cm^{-1}) se ve disminuida.

- 3) 2 - (Metil Mercapto Fenotiazina). El espectro de este compuesto presenta las bandas correspondientes al núcleo fenotiazínico como se indica en la tabla I. Para este compuesto al igual que para la 2-(trifluorometil) fenotiazina, las señales del esqueleto aromático a 1580 y 1560 cm^{-1} han reducido su intensidad con respecto a los de la fenotiazina, y la señal a 3380 cm^{-1} , correspondiente a ν N-H, ha perdido definición e intensidad. Siguen apareciendo señales a 925, 840, 800 y 745 cm^{-1} correspondientes a las diferentes sustituciones sobre los anillos aromáticos. La señal a 1470 cm^{-1} se encuentra intensificada por la contribución de otra señal C-S. Las señales a 1150, 1120 y 1030 cm^{-1} corres-

ponden a deformaciones δ ϕ -H dentro del plano se encuentran disminuidos en su intensidad con respecto a la fenotiazina.

Las señales correspondientes a los sustituyentes son:

2920 cm^{-1} señal poco definida y de baja intensidad correspondiente a una vibración de tensión ν C-H alifático.

1460 cm^{-1} . Esta señal se localiza como un pequeño hombro en la señal más intensa a 1470 cm^{-1} y corresponde a una banda de deformación δ CH_3 .

1365 cm^{-1} aparece una señal de pequeña intensidad pero bien definida, correspondiente también a deformación

CH_3 desplazada de su posición por estar unida al azufre.

1110 cm^{-1} es una señal de mediana intensidad bien definida pero no ha sido asignada.

- 4) Perfenazina. El espectro de este compuesto presenta al igual que los demás, las señales correspondientes al núcleo fenotiazínico y se encuentran indicados en la tabla I. La presencia del grupo piperazínico afecta, como es de suponerse, las intensidades, posiciones y formas de estas bandas, como puede observarse en las señales a 1590 y 1565 cm^{-1} correspondientes al esqueleto de los anillos, donde ahora la banda a 1590 cm^{-1} es muy pequeña mientras que la de 1565 cm^{-1} es intensa y está partida en dos. La zona de 1450 a 1000 cm^{-1} se encuentra con muchas señales anchas e intensas, ya que en esta zona ocurren superpuestas, señales para las vibraciones de C-S, C-N, C-O y los de metilenos del sustituyente.

Las señales asignables al sustituyente son:

3350 cm^{-1} señal ancha y de intensidad media correspondiente a la vibración de tensión ν O-H

2940, 2880, 2840 y 2780 cm^{-1} corresponden a vibraciones de tensión ν - CH_2 tanto simétricas como asimétricas. 1455 a 950 cm^{-1} se encuentran una serie de señales de intensidad de media a alta, muchas de ellas anchas que como ya se mencionó, corresponden a vibraciones de varios grupos funcionales (C-S, C-N, C-O, CH_2). Algunas son fácilmente asignables por analogía con otros espectros.

- 5) Flufenazina. Las señales correspondientes al grupo fenotiazínico de este compuesto, están asignados en la tabla I. Al igual que en el caso de la perfenazina, las señales se ven modificadas en cuanto a posición, forma e intensidad por los sustituyentes. Se vuelve a notar el efecto de los sustituyentes sobre las bandas correspondientes al esqueleto aromático en las señales a 1600 y 1515 cm^{-1} . Al igual que en el caso de la perfenazina, la vibración de tensión O-H a 3370 cm^{-1} es claramente distinguible, así como las vibraciones de tensión ν - CH_2 simétricas y asimétricas que ocurren a 2930, 2860, 2800 y 2760 cm^{-1} . En la zona de 1500 a 1000 cm^{-1} se sobreponen las señales correspondientes a vibraciones de los grupos C-N, C-S, C-O y CH_2 . Al igual que en los espectros anteriores, tenemos las señales correspondientes al anillo ortodisustituido a 920 y 740 cm^{-1} , de intensidad media alta y un poco ensanchada, debido probablemente a la electronegatividad del sustituyente en posición dos. Con las mismas características encontramos las señales para el anillo trisustituido 1,2,4 a 870 y 640 cm^{-1} .
- 6) Butaperazina. En el espectro de este compuesto, al igual que los anteriores, se distinguen las señales pertenecientes al núcleo fenotiazínico y se indican en la ta-

bla I. En igual forma que en los anteriores, las señales son modificadas a causa del sustituyente en su forma, posición e intensidad. La señal correspondiente a la vibración de tensión ν -CH₂ en 2940, 2880 y 2800 cm⁻¹ son de intensidad media alta, pero más delgadas y definidas. Las señales en 1600 y 1560 cm⁻¹ correspondientes al esqueleto aromático, se acortan pero son agudas y definidas; las señales correspondientes a señales de tensión ν -C-S están asignadas en 1460 y 1420 cm⁻¹, ambas con una intensidad media alta y en la primera señal se observa un pequeño hombro. Las señales correspondientes a las diferentes sustituciones en el anillo aromático son de muy baja intensidad para las señales de 980, 890 y 800 cm⁻¹ y la de 750 cm⁻¹ se vuelve de intensidad media aunque aguda.

Las señales correspondientes al sustituyente son:

1680 cm⁻¹ señal de intensidad media alta aguda, correspondiente a la tensión ν -C=O deformada por efectos estéricos de los sustituyentes.

1200 cm⁻¹ señal de intensidad media, correspondiente a la deformación δ -C-C y de tensión ν -C-C, correspondiente al sustituyente \emptyset (CO)-C.

- 7) Proclorperazina. Las señales correspondientes al anillo fenotiazónico se asignan en la tabla I. Las señales correspondientes a la vibración de tensión ν -CH₂ se observan en 2920 y 2780 cm⁻¹ se ven afectados por el sustituyente, aunque conservan su intensidad. Las señales asignadas al esqueleto aromático en 1590 y 1560 cm⁻¹ son agudas y de intensidad media alta; y las correspondientes a las diferentes sustituciones sobre el anillo aromático a 910, 840, 790 y 740 cm⁻¹ vuelven a aparecer

definidas, en intensidad media alta; las señales que han sido asignadas a la vibración de tensión ν -C-S en 1450 cm^{-1} aparece ensanchada probablemente debido al metilo correspondiente al anillo piperazínico, conservando su intensidad a diferencia de la asignada a 1400 cm^{-1} , que resulta aguda y de intensidad media alta. En su base presenta algo de ensanchamiento. Las señales comprendidas de 1300 y 1000 cm^{-1} no pudieron ser asignadas debido a su complejidad, y se caracterizaron como probables vibraciones de los grupos C-N.

En 1370 cm^{-1} se encontró una señal de poca intensidad bien definida para la vibración δ -CH₃.

- 8) Metdilazina. Como en los casos anteriores las señales asignables al núcleo fenotiazínico se indican en la tabla I. En este espectro existe un gran cambio debido a que no existe sustituyente en la posición 2; sin embargo, el sustituyente en la posición 10 provoca alteraciones en el resto de las señales. Así tenemos que en las señales correspondientes a la vibración δ -CH₂ en 2920 y 2760 cm^{-1} disminuye su intensidad, y la primera presenta un ensanchamiento en la base. Las señales correspondientes al esqueleto aromático en 1590 y 1570 cm^{-1} son de baja intensidad perfectamente definida. Las correspondientes a vibraciones de tensión ν C-S que se encuentra en 1470 cm^{-1} disminuye su intensidad y se torna apenas perceptible, y la de 1450 cm^{-1} es de intensidad fuerte presentando un pequeño hombro. Las señales correspondientes a las sustituciones de los anillos aromáticos casi desaparecen, la asignada a 920 cm^{-1} es ligeramente perceptible y una muy alta e intensa a 745 cm^{-1} .

En 1340 cm^{-1} encontramos la correspondiente al metilo del anillo pirrólico. Encontramos tres señales en 1380 ,

1250 y 1230 cm^{-1} para la vibración de aminas terciarias siendo la primera y la última de baja intensidad y la de 1250 cm^{-1} de intensidad media; todas ellas perfectamente definidas. Esta vibración corresponde a la tensión de los enlaces ν C-N.

- 9) Tioridazina. En el espectro de este compuesto se distinguen todas las señales correspondientes al núcleo fenotiazínico y se indican en la tabla I. Como podemos observar en cada uno de los sustituyentes son decisivos en las características de cada señal. En este espectro las señales correspondientes a la vibración de tensión ν -CH alifático en 2940 cm^{-1} es de intensidad media alta y las de 2850 y 2780 cm^{-1} son de intensidad media todas ellas perfectamente definidas y agudas. Las señales correspondientes a la vibración de deformación δ C=C del esqueleto del anillo aromático en 1595 cm^{-1} es de baja intensidad y la de 1560 cm^{-1} es de intensidad media un poco ensanchada debido probablemente a la electronegatividad del sustituyente en 2. Las señales correspondientes a la vibración de tensión ν C-S la de 1450 cm^{-1} es de alta intensidad y la de 1400 cm^{-1} de intensidad media. Las señales correspondientes a las diferentes sustituciones en los anillos aromáticos en 970, 845, 800 y 750 cm^{-1} pierden intensidad y se ensanchan al igual que las demás señales. Encontramos las señales correspondientes al nitrógeno trisustituido en 1290, 1240 y 1220 cm^{-1} esta última de baja intensidad y las otras dos de intensidad media.

Las señales correspondientes a los sustituyentes son:

1370 cm^{-1} de baja intensidad para la vibración CH_3 correspondiente a los metilos terminales de ambos sustituyentes.

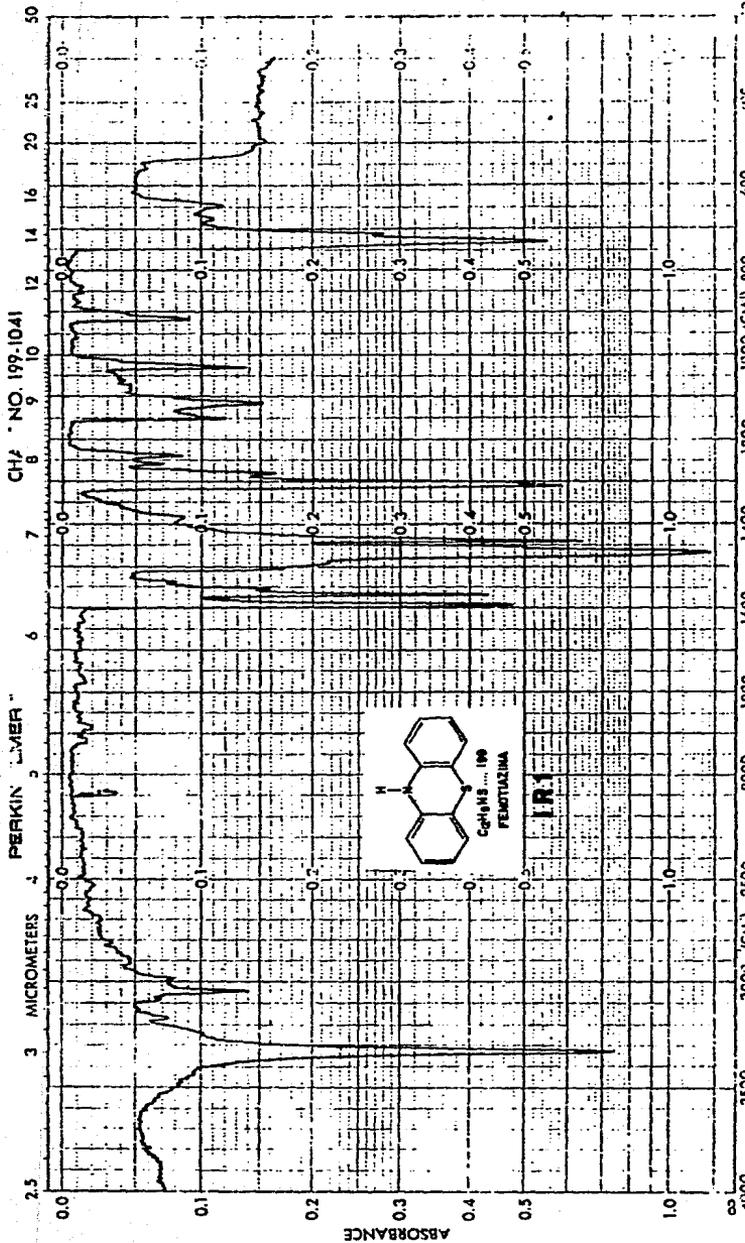
1110 cm^{-1} tres pequeñas señales correspondientes al nitrógeno del heterociclo alifático son de baja intensidad, y debido a la superposición de las señales se observa un ensanchamiento.

1030 cm^{-1} una señal de baja intensidad para el nitrógeno trisustituido por el sustituyente en posición 10.

TABLA I	O-H	N-H	3080-3030 C-H atom.	3000-2840 C-H diff.	1625-1475 C=C atom.	1425 S-O-S	(123) N-R atom.	N-H atom. 1231 1230-1229 1228-1227	(21) 770-735	900-800 m  900-800 800-800 s
FENOTIAZINA	—	3030	3042	—	1590 1570	1470 1440	—	1310 1150 1120 1030	730	—
2-(TRIFLUORO METIL) FENOTIAZINA	—	3380	—	—	1600 1570	1480 1435	—	1330 1110 1085	750	870 930 810
2-(METIL MERCAPTO) FENOTIAZINA	—	3390	3040	2920	1580 1560	1470 1430	—	1310 1110	750	840 825 800
PERFENAZINA	3425	3425	3060	2920 2850	1590 1585	1480 1400	1290 1240 1130	—	750	915 825
FLUFENAZINA	3360	—	3060	2930 2860	1600 1570	1460 1420	1150 1100	—	740	870 820 810
BUTAPERAZINA	—	—	3060	2940 2860	1680 1600	1460 1420	1280	—	750	890 930 800
PROGLORPERA- ZINA	—	—	3040	2920 2780	1590 1560	1450 1400	—	—	740	840 910 790
METDILAZINA	—	—	3000	2920 2760	1590 1570	1470 1450	1340 1280 1230	—	745	920
TIORIDAZINA	—	—	3060	2940 2850 2760	1595 1560	1460 1400	1270 1240 1220 1110	—	—	845 910 800 960

SAMPLE _____

REF NO _____



CH₂ NO 199.1041

PERKIN LAMER

EXPANSION _____

ABSCISSA _____

ORDINATE _____

EXPA. ISCH. _____

REMARKS _____

SAMPLE ORIGIN (16) EspoIatior.

SCAN TIME _____

MULTIPLIER _____

SPLIT PROGRAM _____

SOVENT _____

CONCENTRATION _____

REP. SCAN _____

TIME DRIVE _____

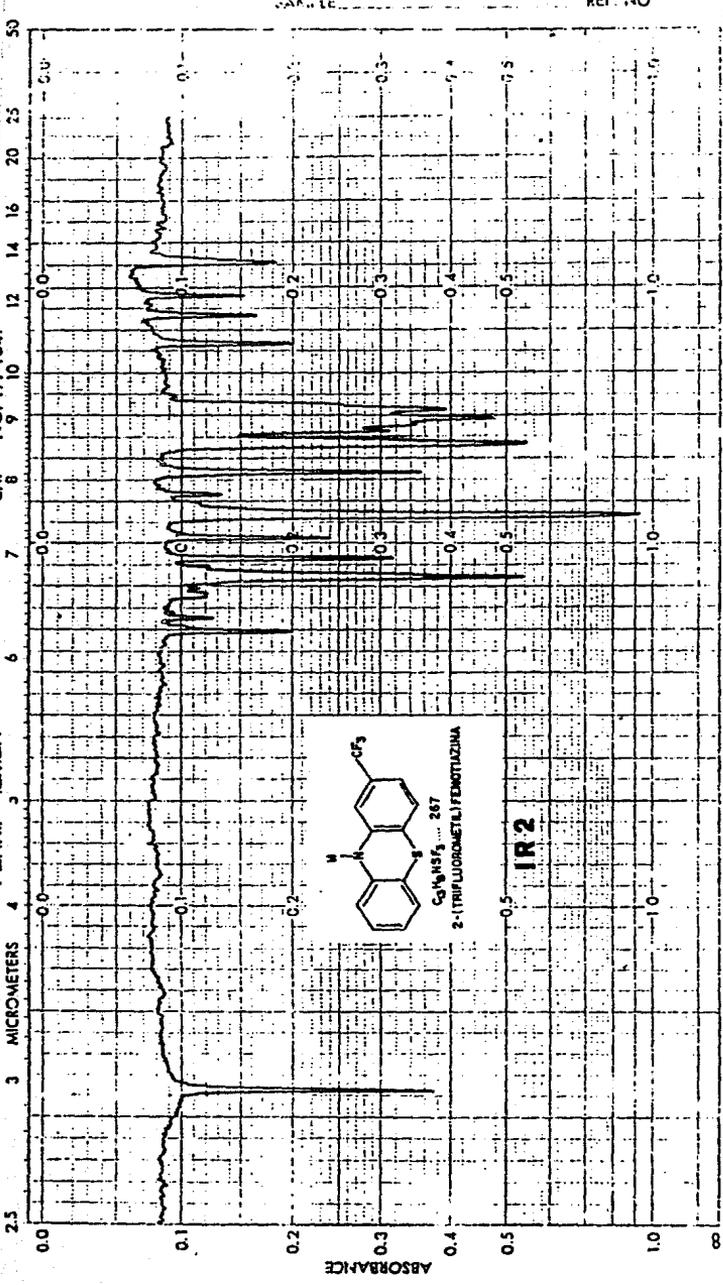
OPERATOR _____

CELL PATH _____

REFERENCE _____

DATE 24-11-64

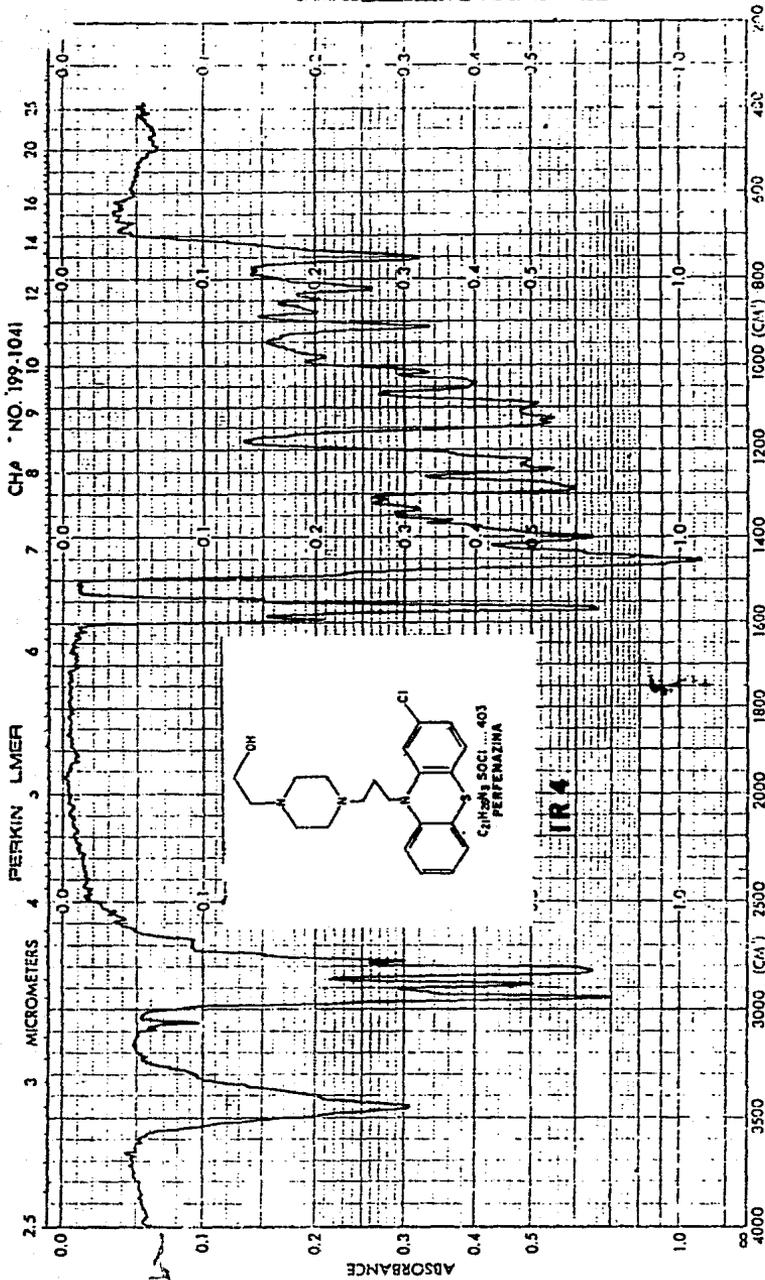
PERKIN ELMER CH/ TNO. 199-1041



EXPANSION	ORDINATE	SCALE TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXAM. TECH. %	MULTIPLIER	JUT PROGRAM	TIME DRIVE	OPERATOR
REMARKS	AS	SOVENT	CELL PATH	REFERENCE
CONCENTRATION				

SAMPLE _____

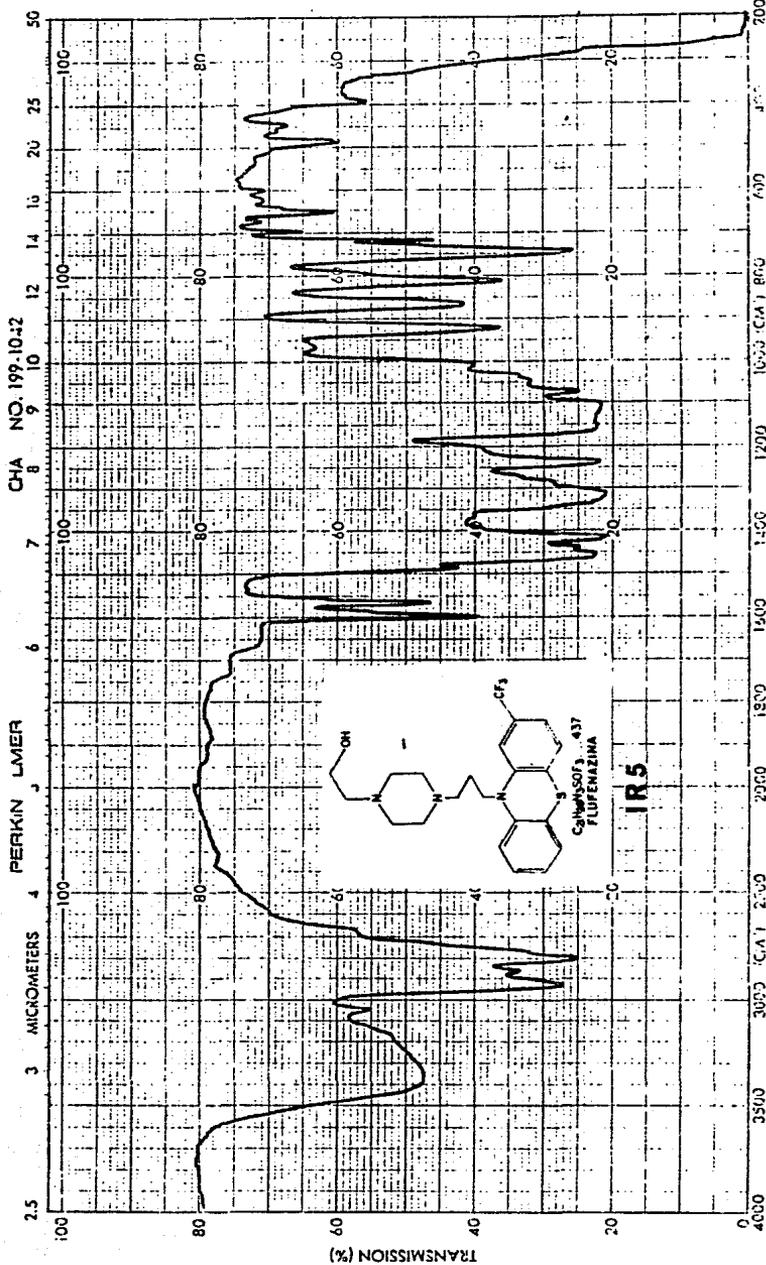
REF. NO. _____



EXPANCTION	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
5.7	ABS	MULTIPLIER	TIME DRIVE	
REMARKS	SPLIT PROGRAM	OPERATOR	DATE	WAVELENGTH
Perleozide	SCVINTY	CELL PATH		
CONCENTRATION	REFERENCE			

SAMPLE

REF. NO.



CHA NO. 199-10-42

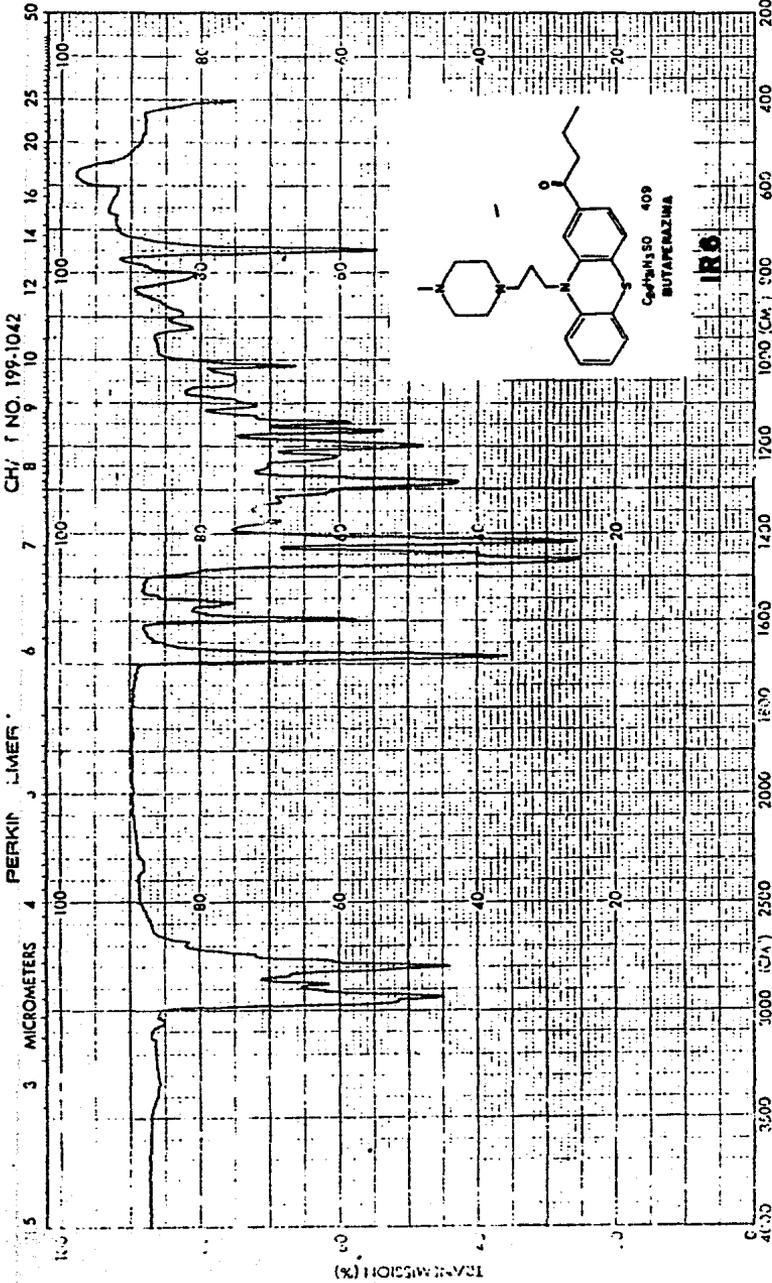
PERKIN LMER

EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	457 SCAN	CING - SCAN
			MULTIPLIER	TIME DRIVE	
			SIT PROGRAM	SPEAKER	
SAMPLE Fluphenazine (3)	REMARKS	SOLVENT	CELL PATH	REFERENCE	
ORIGIN Base 116c		CONCENTRATION			

DATE 5-10-64

SAMPLE _____

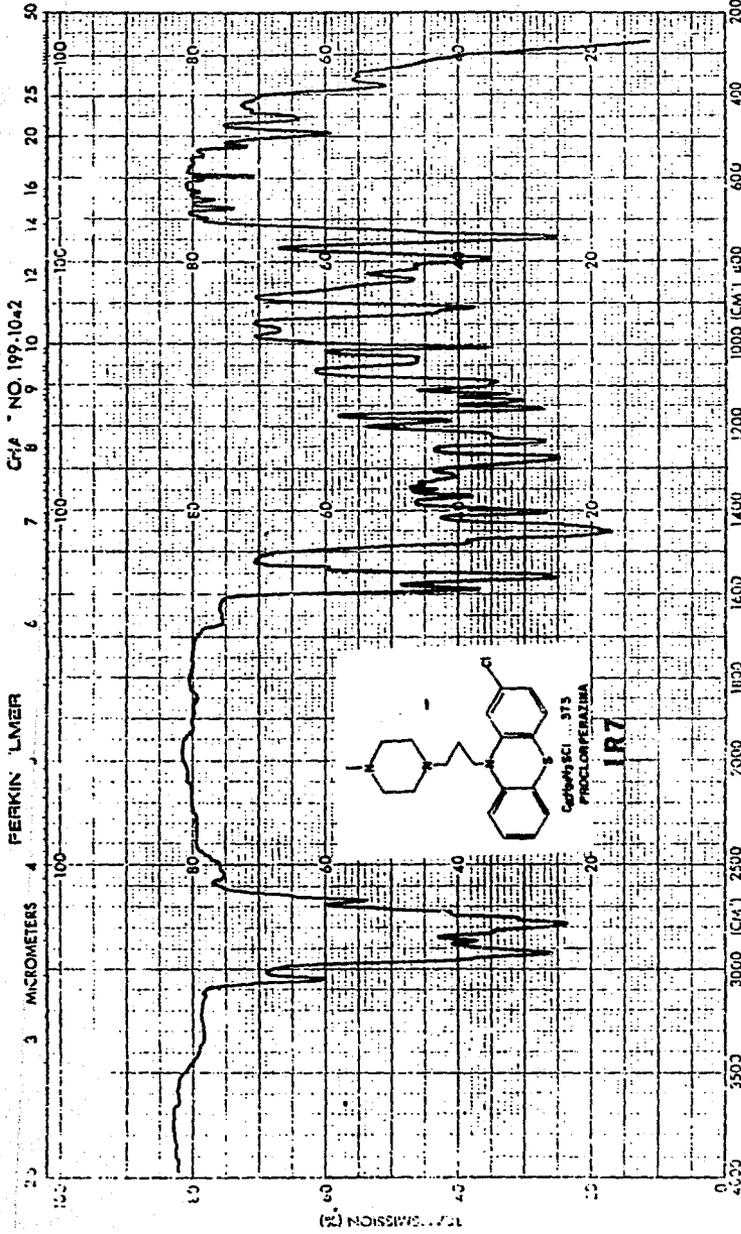
REF. NO. _____



EXPANSION _____	ORDINATE _____	SCAN TIME _____	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM
ABSCISSA _____	EXPANSION % T _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____	
SAMPLE <u>Butaperazine (B)</u>	REMARKS _____	SIT PROGRAM _____	OPERATOR _____	DATE <u>11-11-77</u>
ORIGIN <u>Bas. Lib.</u>		SOLVENT _____	CONCENTRATION _____	CELL PATH _____
				REFERENCE _____

SAMPLE _____

REF. NO. _____



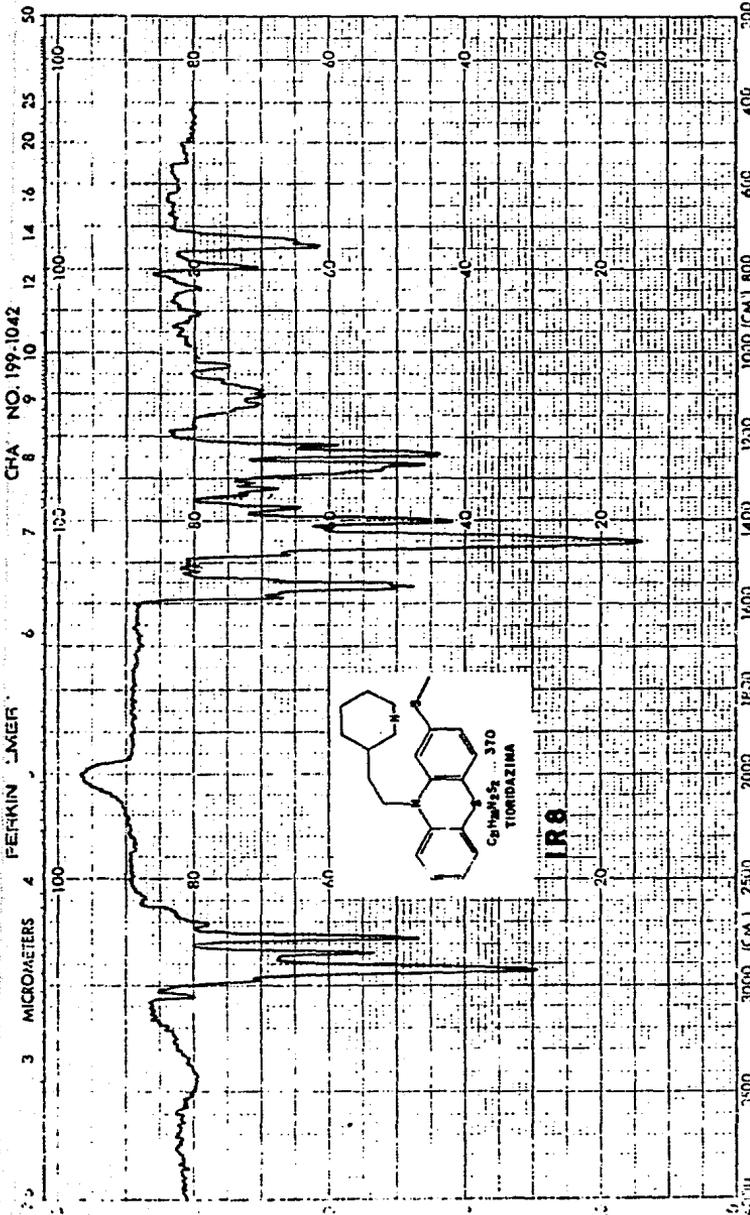
CH₂F NO. 199-10-2

PERKIN LMER

EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
			MULTIPLIER	1000 (CM ⁻¹)	
			SPLIT PROGRAM	TIME DRIVE	OPERATOR
					DATE: 4-11-61
REMARKS	CONCENTRATION		CELL PATH		
SAMPLE: piperazine (20)			REFERENCE		
ORIGIN: Base 1, base					

SAMPLE _____

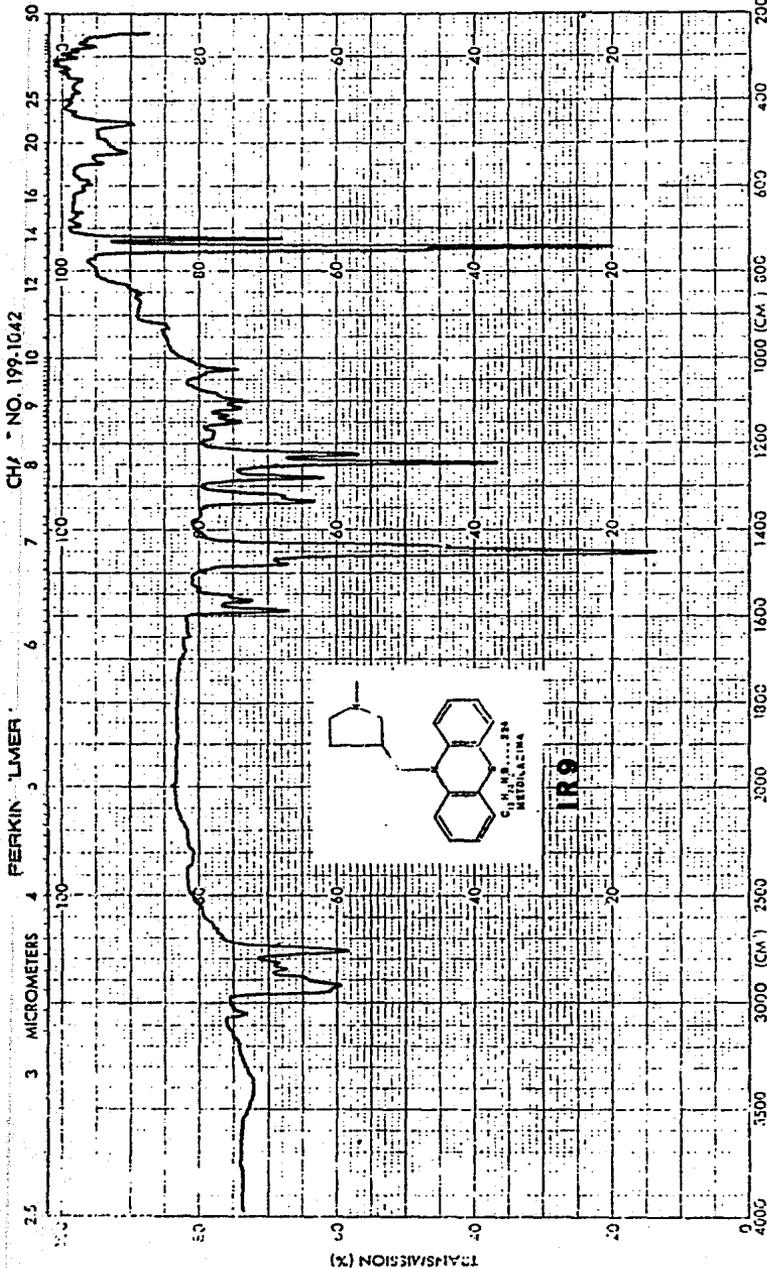
REF. NO. _____



EXPANSION _____	ORDINATE _____	SCAN TIME _____	REF. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
ABSCISSA _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____	DATE 9-11-79
REMARKS _____	% T _____	ELIT PROGRAM _____	OPERATOR _____	CELL PATH _____
SAMPLE (19) Tioridazina	CRICIN _____	CONCENTRATION _____	REFERENCE _____	

SAMPLE _____

REF. NO. _____



EXPANSION _____	ABSCISSA _____	ORDINATE _____	SCAN TIME _____	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION % T _____	ABSCISSA _____	ORDINATE _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____	DATE 11-18-57
REMARKS Sample Methidathia (II) ORIGIN Base Libr.	ABSCISSA _____	ORDINATE _____	SLOT PROGRAM _____	OPERATOR _____	CELL PATH _____
			SOLVENT _____		REFERENCE _____
			CONCENTRATION _____		

INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA PROTÓNICA

Es conveniente para sistematizar este estudio, el agrupar los compuestos que generan señales semejantes o iguales en los espectros de resonancia magnética nuclear. Es así como se constituyen los siguientes grupos:

- 1) Fenotiazina.
- 2) Fenotiazinas C-2 sustituidas.
- 3) Fenotiazinas con sustituyentes N_1 metil piperazin 1-N-4-propil.
- 4) Tioridazina.
- 5) Metdilazina.

Procederemos al análisis de estos grupos:

1) Fenotiazina. El espectro de resonancia magnética nuclear para la fenotiazina (espectro R.M.N. -I) presenta un multiplete complejo de señales entre 6.85-7.35 p.p.m.* y una señal simple a 8.12 p.p.m. La integración de estas señales pone de manifiesto la asignación para un protón a la señal de 8.12 p.p.m. y ocho protones para el multiplete de 6.85-7.35 p.p.m. La conclusión resulta contundente; la señal a 8.12 p.p.m. corresponde al protón N-10 y el multiplete a los ocho protones aromáticos de los anillos de la fenotiazina.

Son a la fecha varios los trabajos,^(24,25,26,27,28) que se han realizado para asignar los distintos protones aromáticos a las señales del multiplete a 6.85-7.35 p.p.m.; en la mayoría de estos trabajos, se encuentra concordancia para asignar a los protones 1 y 9 a las señales a más alto campo ($d=6.9$ p.p.m. y $J_{1,2} =$

* Los valores de desplazamiento químico se reportan en p.p.m.⁽¹⁶⁾ con respecto al TMS como estándar interno.

0.15 p.p.m.) y los de campos más bajos a los protones 2-4 y 6-8 Calder y cols.⁽²⁸⁾ ponen en evidencia el efecto de protección que sufren los protones 1 y 9 de la fenotiazina, al obtener los espectros en distintos disolventes con diferentes polaridades. Por otro lado, Cymerman y cols.⁽²⁷⁾ demuestran, por el análisis de los espectros de fenotiazinas mono y disustituídas, lo propuesto por Calder y cols.

Sin embargo, a pesar de la dificultad de asignar la correspondencia de las señales a los protones aromáticos, la elucidación de la estructura de esta fenotiazina no presenta dificultad.

2) Fenotiazinas C-2 sustituidas. En este grupo de espectros se encuentra el de 2-(trifluoro metil) fenotiazina (II) (espectro R.M.N. 2) y el del 2-(metil mercapto) fenotiazina (III) (espectro R.M.N. - 3); ambas sustancias no tienen sustituyentes sobre N-10. Como se puede observar, la electronegatividad del sustituyente en C-2 provoca la deformación del multiplete aromático dejando, como lo demuestra Cymerman y cols.,⁽²⁷⁾ sólo los acoplamientos orto 3 - 4 y los acoplamientos meta débiles del 1. Como es evidente en el espectro de la 2-(metil mercapto) fenotiazina (III) (espectro R.M.N. - 3) ocurre una partición del multiplete aromático en dos grupos de señales a 6.9 - 7.3 p.p.m., que integra para tres protones, y otra a 6.5 - 6.9 p.p.m. que integra para cuatro protones, de donde la asignación resulta evidente. En el caso del 2-(trifluoro metil) fenotiazina (II) esta partición no es tan evidente. En ambos espectros el protón sobre N-10 se desplaza de 8.12 p.p.m. en la fenotiazina a 7.45 p.p.m. para 2-(trifluorometil) fenotiazina (II) y a 7.49 p.p.m. para 2-(metil mercapto) fenotiazina (III).

La única diferencia notable de estos espectros con respecto a la fenotiazina se encuentra en el espectro R.M.N. -3 donde

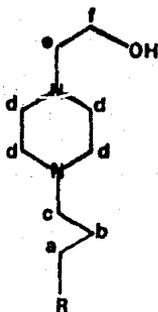
se observa una señal a 2.5 p.p.m., que integra para tres protones y corresponde al metilo unido al azufre.

3) Fenotiazinas N-10 sustituidas con [N 1(2-hidroxietyl)-piperazinil-N-4 propil], [N-1 metil-piperazinil -N-4 propil] y [N-1 metil piperazinil -N-4 propil], con un sustituyente en C-2.

En todos los espectros para estos compuestos (IV, V, VI y VII) (espectros R.M.N. -4.5, 6 y 7) se observa la señal múltiple para los protones aromáticos entre 6.5 - 7.8 p.p.m., integrando ahora para 7 protones, ya que todos son C-2 sustituidos. Al comparar estos espectros con los únicamente C-2 sustituidos, se observa fácilmente que el sustituyente en N-10, cancela el efecto de partir la señal del multiplete aromático, y que como era de suponerse, desaparece la señal a 7.0 p.p.m.

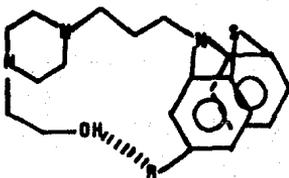
El resto de las señales presentes en estos espectros corresponden al sustituyente sobre N-10.

Sustituyente N1-(2-hidroxietyl)-piperazinil-N4-propil
(Espectros R.M.N. 4 y 5).

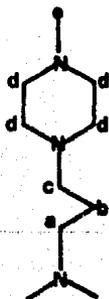


En estos casos la señal del metileno "a" se muestra como un triplete a 3.95 p.p.m. y que integra para dos protones. El metileno "b" aparece como un quintuplete a 2.0 p.p.m. y los metilenos "c" y "e" se encuentran metidos en la señal a 2.5 p.p.m. que corresponden en su mayor intensidad a los cuatro metilenos del anillo piperazínico que resultan ser equivalentes. La integración de la señal a 2.5 p.p.m. corresponde a la presencia de doce protones dentro de ella, lo cual valida las asignaciones propuestas. El metileno "f" corresponde a un triplete situado a 3.67 p.p.m. con una integración para dos protones. Las asignaciones de los metilenos "b,c,e y f" se pudieron confirmar con las experiencias de desacoplamiento indicadas en el espectro de la perfenazina (espectro R.M.N. -4). En el espectro de la flufenazina (V) (ver espectro R.M.N. -5), la irradiación del metileno "b" (2.0 p.p.m.), confirma la asignación de "a".

La diferencia notable en estos dos espectros lo constituye la posición del protón del alcohol. En el espectro de la perfenazina (espectro R.M.N. -4) se encuentra a 3.0 p.p.m. y en el de la flufenazina (espectro R.M.N. -5) se encuentra a 3.5 p.p.m. Esta diferencia en el desplazamiento químico del protón del alcohol sólo puede deberse a su interacción con el sustituyente en C-2, que en el caso de la perfenazina (V) es cloro y en el caso de la flufenazina (VI) es un trifluorometil.



Sustituyente N1-metil piperazinil N4 propil (espectros R.M.N. 6 y 7)



De las fenotiazinas estudiadas, son dos las que contienen dicho sustituyente: la butaperazina (VI) (espectro R.M.N. -6) y la proclorperazina (VII) (espectro R.M.N. -7). Las señales correspondientes a este sustituyente son bastante semejantes al caso discutido antes: el metileno "a" genera un triplete a 4.05 p.p.m. y el metileno "b" es responsable del quintuplete a 2.0 p.p.m. La relación de estas señales se demuestra por las experiencias de desacoplamiento que se realizaron con ambas sustancias. Los metilenos "c" y "d" resultan ser equivalentes y generan la señal intensa a 2.5 p.p.m., que en ambos casos, integra para diez protones. El metilo N-1 genera un singulete que integra para tres protones a 2.35 p.p.m. Su desplazamiento químico obedece al efecto de desprotección que ejerce el nitrógeno.

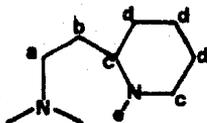
En el caso de la butaperazina (VI) (espectro R.M.N. -6), el sustituyente sobre C-2 es responsable del resto de las señales que aparecen en el espectro: un triplete que integra para tres protones a 1.05 p.p.m. generado por un metilo terminal de cadena, un sextuplete a 1.9 p.p.m. generado por un metileno, la asigna-

ción de la señal se complica ya que se encuentra superpuesta con el quintuplete generado por el metileno "b" del sustituyente en N-10, y, por último, un triplete a 2.95 p.p.m. debido a un metileno unido a un solo metileno y por su desplazamiento químico se evidencia su unión a un carbonilo.

4) Tioridazina (VIII) (espectro R.M.N. -8). Las señales correspondientes al núcleo fenotiazínico corresponden al multiplete complejo a 6.9 y 7.5 p.p.m. que integra para siete protones.

El sustituyente en C-2 (metil mercapto) es responsable de un singulete que integra para tres protones a 2.5 p.p.m.

El resto de las señales corresponden al sustituyente N-1 metil.

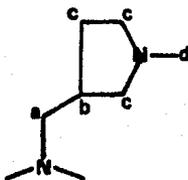


La señal para el metileno "a" aparece como un triplete distorsionado a 3.9 p.p.m. el metileno "b", y los metilenos "d" aparecen como un grupo complejo de señales 1.0-2.2 p.p.m. La integración total de la señal ratifica la presencia de 10 protones dentro de este grupo de señales. El doblete distorsionado a 2.85 p.p.m. corresponde al protón "c" sobre carbón terciario. La señal simple a 2.25 p.p.m. corresponde al N-metilo, ya que se integra para tres protones.

La falta de definición de algunas de las señales sólo pueden deberse a interacciones del sustituyente en N-10 con el azufre en posición 2, esto es comprobable por analogía con los demás espectros que se han presentado.

5) Metdilazina (IX) (espectro R.M.N. -9). Después de haber analizado los espectros de las demás sustancias, éste ya resulta más fácil de interpretar. Las señales del núcleo fenotiazínico aparecen entre 7.0 y 7.5 p.p.m. ahora integrando para 8 protones ya que ahora no existe sustituyente en C-2.

Las señales correspondientes al sustituyente N-10 (1-metil-3-pirrolidinil metil) son las demás que aparecen en el espectro: el metileno "a" ahora genera un doblete a 3.9 p.p.m., ya que se encuentra unido a un metino. Este metino es el responsable del grupo de señales entre 2.4 y 3.1 p.p.m., lo que se evidencia con la experiencia de desacoplamiento que se muestra en el espectro R.M.N. -8. Los metilenos "c" dan un complejo patrón de señales entre 1.3 y 2.4 p.p.m. y el metilo "d" es responsable del singulete a 2.35 p.p.m.



PRINCIPALES DESPLAZAMIENTOS DE LOS ESPECTROS DE RMN DE FENOTIAZINAS

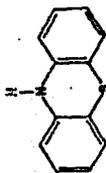
TABLA II																																																																																	
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

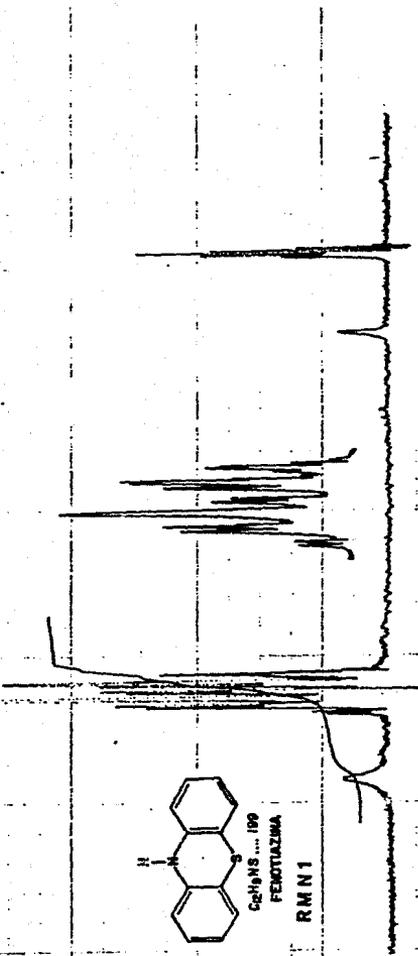
START OF SWEEP

END OF SWEEP

200ppm	1200Hz	1000	800	400	200	0
10ppm	60	50	40	30	20	0
5ppm	30	25	20	15	10	0
2ppm	120	100	80	60	40	0
1ppm	60	50	40	30	20	0
0.5ppm	30	25	20	15	10	0



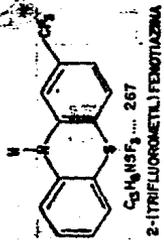
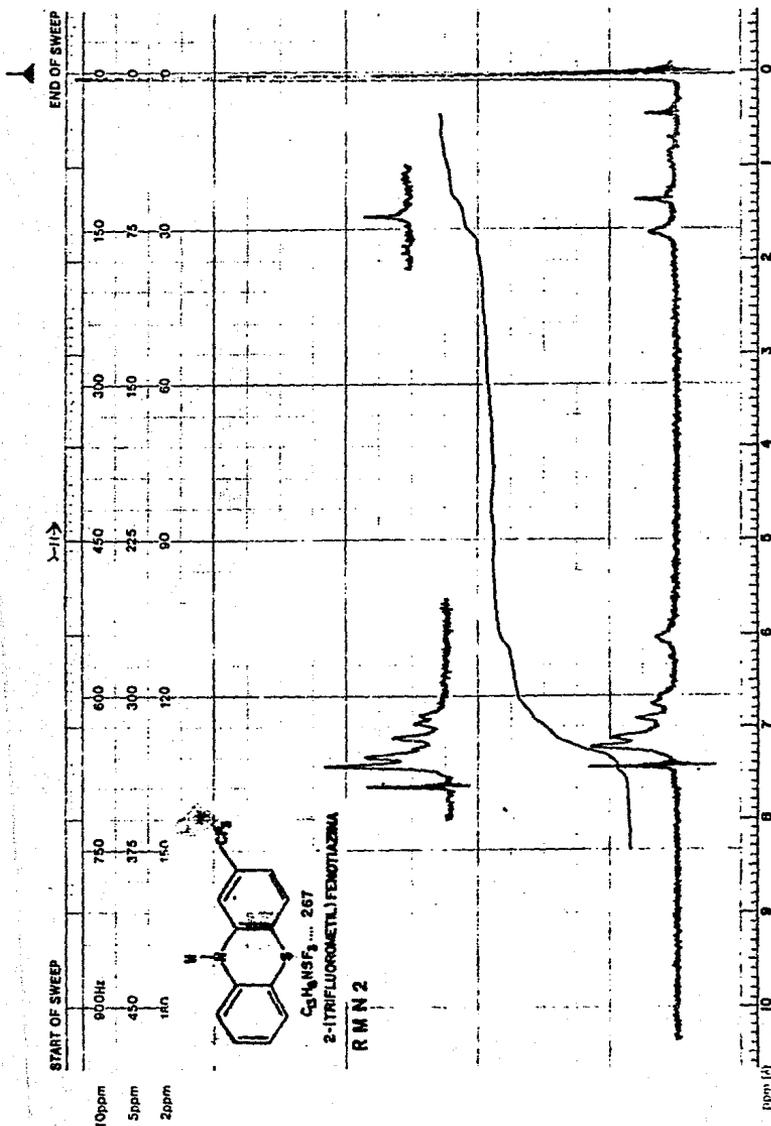
C₁₂H₉NS 199
FEMOTAZAMA
RMN 1



LOCK PCS 100 ppm SPECTRUM AMPL 400 SWEEP TIME 10 min NUCLEUS 199F
 LOCK POWER 100 mg FULCR 150 mc SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 0 ppm
 RECUPLE PSS 0 ppm
 RECEIVING POWER 100 mg AT POWER 100 mc END OF SWEEP 10 ppm SAMPLE TEMP 40°C

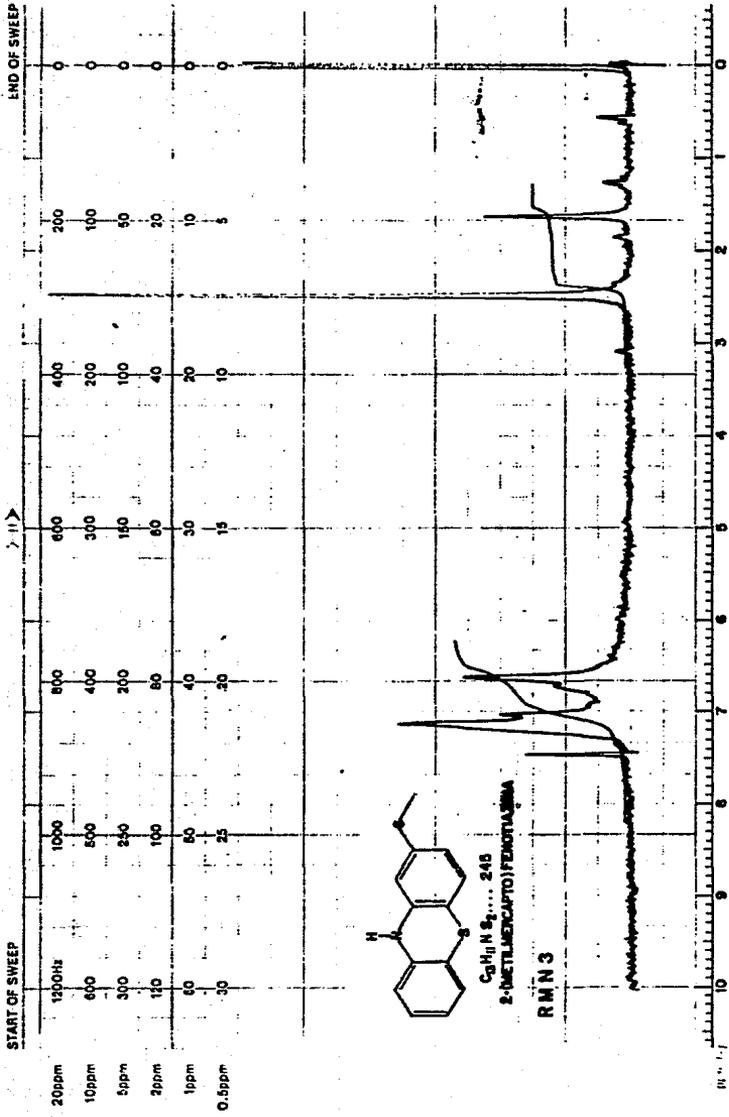
SAMPLE ID: 199F
 OPERATOR: J. H. J. J.
 DATE: 1/10/64
 SPECTRUM NO: 199F

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



LOCK POS... ppm SPECTRUM AMPL 4000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS 1H OPERATOR T.H.A.
 LOCK POWER mg FILTER 0/ sec SWEEP WIDTH 13 ppm ZERO BL. 7MS SAMPLE 27000
 DECOUPLE POS ppm RF POWER 0.7 mg END OF SWEEP 10 SOLVENT $CDCl_3$ DATE 6-1-75 SPECTRUM NO 13
 DECOUPLING POWER mg

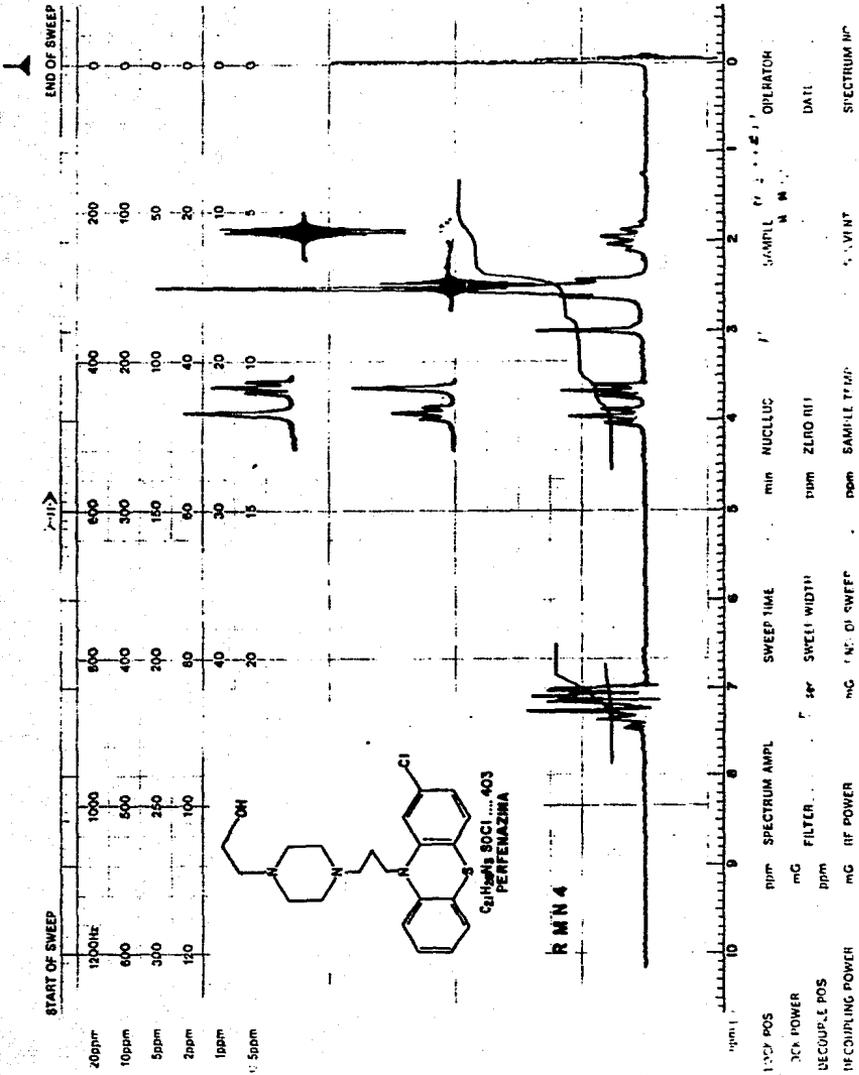
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



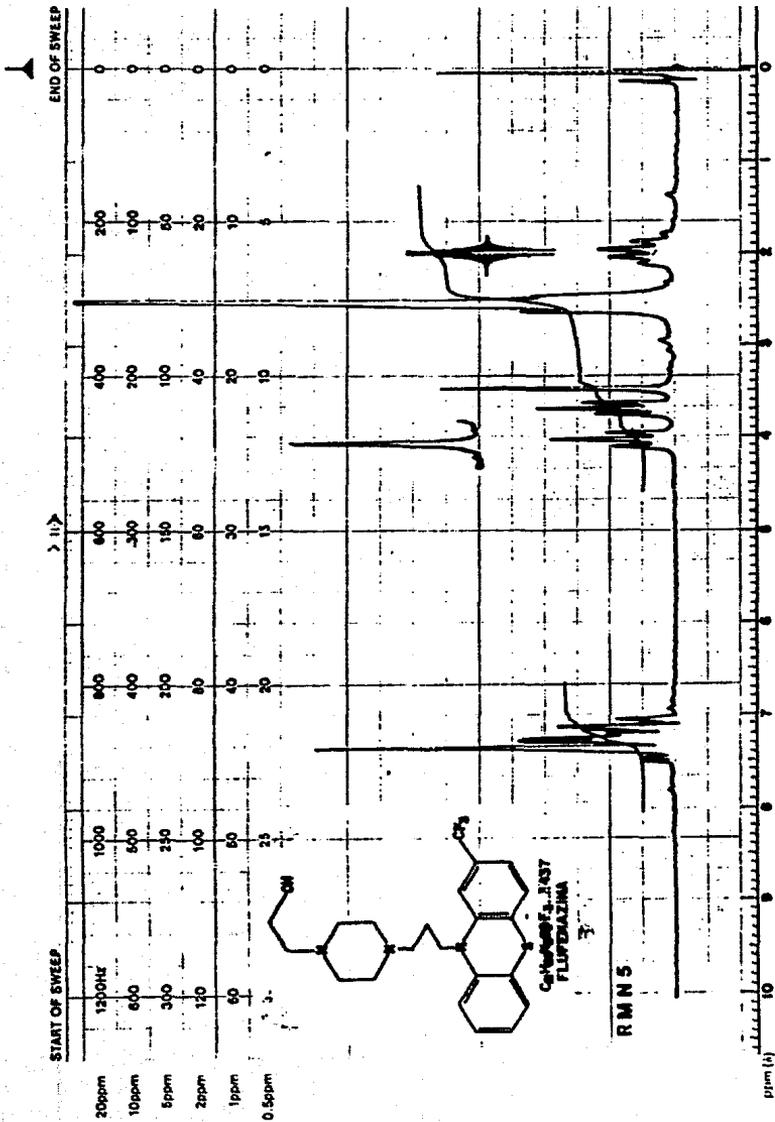
LOCK POS _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ OPERATOR _____
 LOCK POWER _____ mg FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____ DATE 15/12/64
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER _____ mg END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ SOLVENT _____ SPECTRUM NO. _____

Varian Instrument Division

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

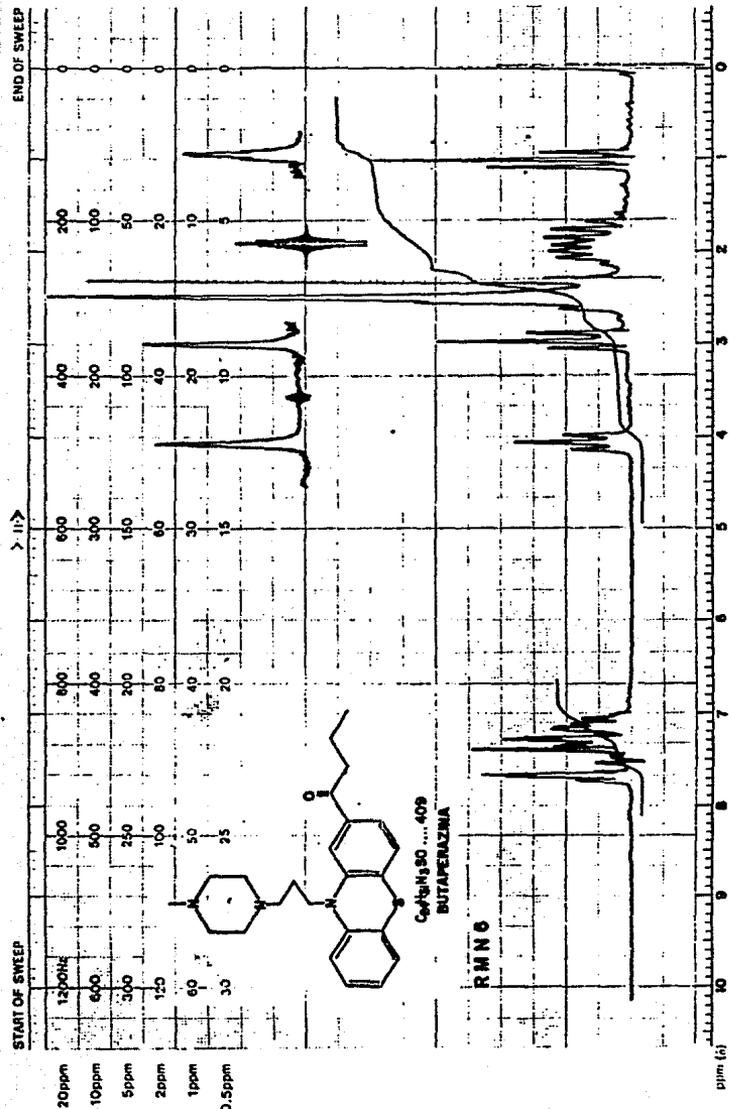


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. ... SWEEP TIME ... min NUCLEUS ... OPERATOR ...
 LOCK POWER ... mg FILTER ... Hz SWEEP WIDTH ... ppm ZERO REF. ... DATE ...
 DECOUPLE POS. ... ppm DECOUPLING POWER ... mg RF POWER ... mg END OF SWEEP ... ppm SAMPLE TEMP. ... C SOLVENT ... SPECTRUM NO. ...

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

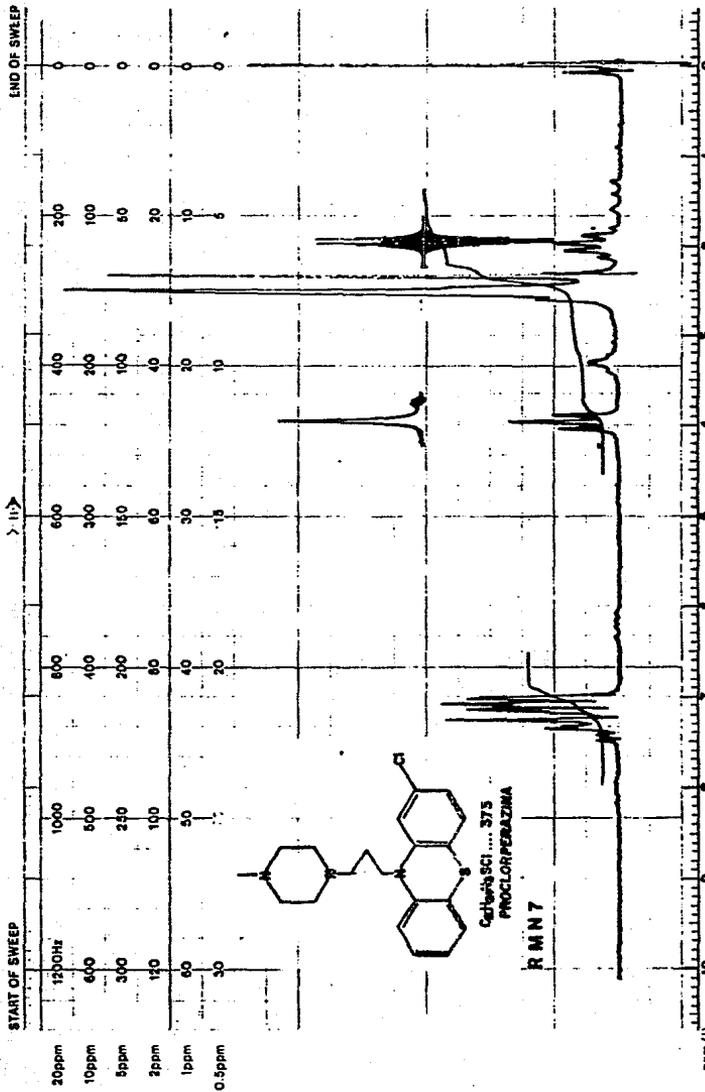


varian instrument division
 Palo Alto, California



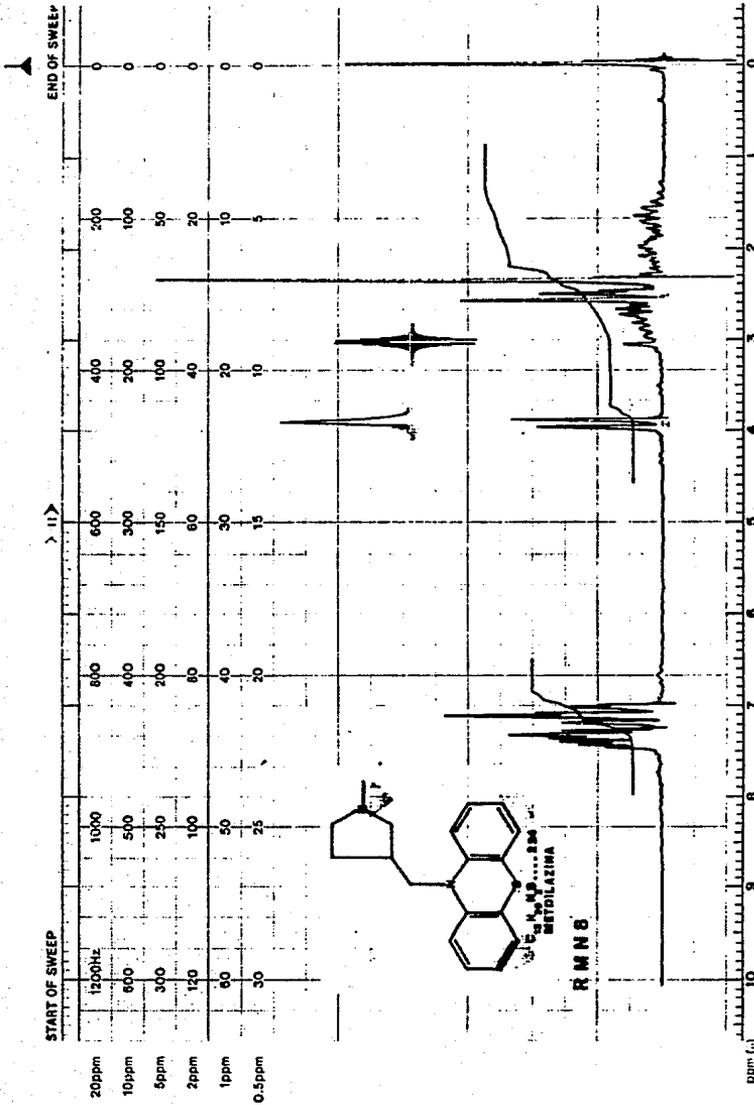
LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMP. 7.1 SWEEP TIME 6 min NUCLEUS _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ SWEEP WIDTH 6 ppm ZERO REF. _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm
 DECOUPLING POWER. _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP. 6 ppm SAMPLE TEMP. _____ C SOLVENT _____
 OPERATOR _____ SAMPLE _____ DATE 1/1/61 SPECTRUM NO. _____

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



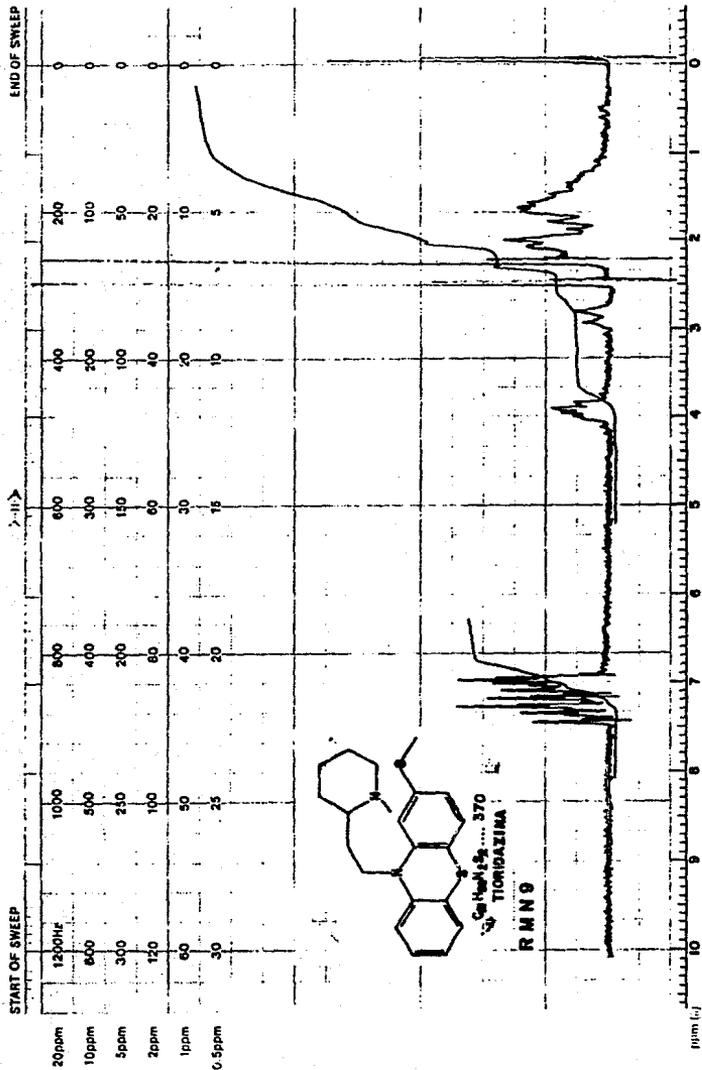
LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. 200 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H
 LOCK POWER ... mG FILTER 202 KC SWEEP WIDTH 70 ppm ZERO REF. TMS
 DECOUPLE POS. ... ppm RF POWER 61 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. C SOLVENT: C
 OPERATOR: [Signature] UNIT: [Signature] SPECTRUM NO. [Signature]

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL. 0 SWEEP TIME. 2 min NUCLEUS ^{13}C OPERATOR B.L.
 LOCK POWER mg FILTER 0.5 sec SWEEP WIDTH 1.5 ppm ZERO REF. 7.5 DATI 1
 DECOUPLING POWER mg RF POWER 0.3 mG END OF SWEEP 0 nmm SAMPLE TEMP C SOLVENT C SPECTRUM NO

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. 40% SWEEP TIME 5 min NUCLEUS 1H OPERATOR ...

LOCK POWER ... mg FILTER 0.25 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. THS

DECOUPLE POS. ... ppm RF POWER 0.1 mg END OF SWEEP 0 nom SAMPLE TEMP. 0.5 C SOLVENT: DMSO-D6

SAMPLE: Thiopiazina

DATE: 1/1/68

SPECTRUM NO

INTERPRETACIÓN DE ESPECTROS DE MASAS

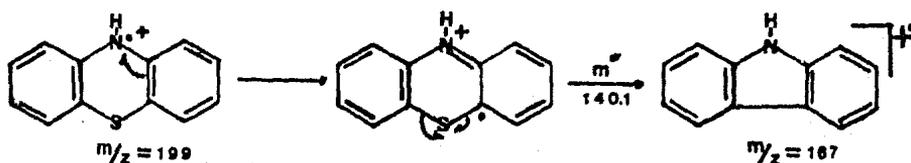
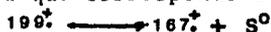
ESPECTROS DE FENOTIAZINAS. I a IX

Asumiendo que las descomposiciones unimoleculares que dan origen a los espectros de masas son: (1) reacciones rápidas, irreversibles, consecutivas y competitivas, (2) que se originan en iones moleculares con diferentes características en cuanto a su contenido de energía interna, y, (3) que el principio de localización de cargas y sitios radicales, ampliamente justificado por D.H. Williams⁽²⁹⁾ "dispara" selectivamente las fragmentaciones observadas; los espectros de masas obtenidos para las fenotiazinas I a IX, pueden ser racionalizadas 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 fragmentación.

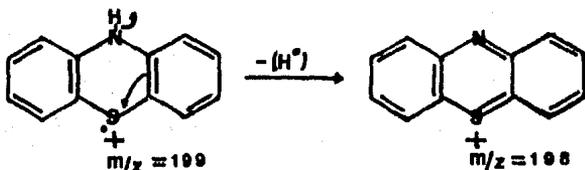
FRAGMENTACIÓN DEL NÚCLEO FENOTIAZÍNICO

a) Fenotiazina (I)

Audier y colaboradores⁽³¹⁾ han reportado los procesos más importantes de fragmentación de la FENOTIAZINA (I) (ver espectro E.M. -1) que se refieren a la desulfuración y a la pérdida de hidrógeno sobre el nitrógeno fenotiazínico. El proceso de desulfuración se manifiesta por los cálculos isotópicos correspondientes a ^{34}S así como la presencia de un ión metaestable a $m^* = 140.1$ que corresponde a la transición.

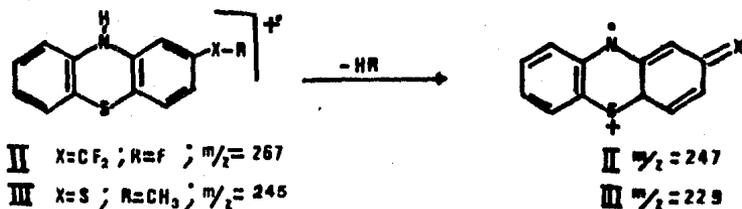


El ión "carbazolium" ($m/z = 167$) resultante presenta suficiente estabilidad, lo que se justifica por una incipiente fragmentación consecutiva. Por otra parte, la ionización del azufre fenotiazínico produce un ión "fenotiazonium" planar de alta estabilidad, si se considera la pérdida del hidrógeno sobre N-10

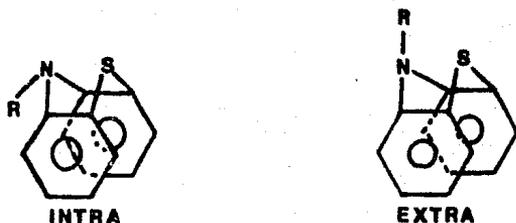


b) Fenotiazinas 2 - sustituidas (II y III)

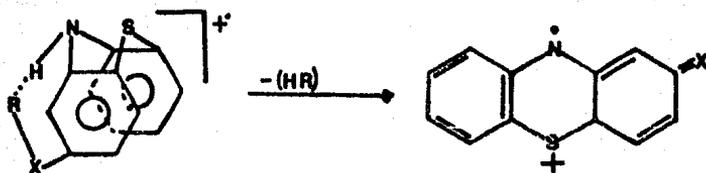
No obstante que se ha reportado^(30,31) que el sustituyente sobre el carbón 2, en fenotiazinas 10 - alquil sustituidas, tiene un efecto despreciable sobre la fragmentación general, los espectros de masas de la 2-(Trifluorometil) fenotiazina (II) y 2-(metil mercapto) fenotiazina (III) (ver espectros E.M. -2 y E.M. -3) presentan un patrón de fragmentación diferente al discutido para (1). Considerando los desplazamiento másicos debidos al sustituyente, los espectros de masas de II y III presentan esencialmente el mismo patrón de fragmentación dirigido por el sustituyente en C-2. La pérdida de HF en II y de CH_4 en III, para dar los iones m/z - 247 y 229 respectivamente, involucra el reagrupamiento de un hidrógeno logrando así la estabilización por planaridad.



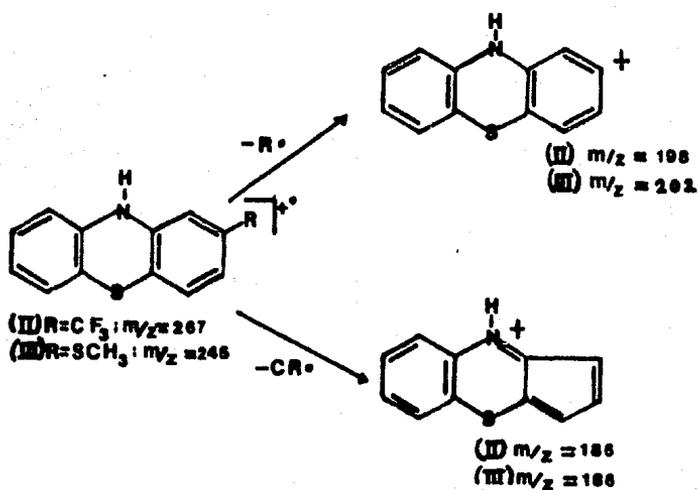
Algunos trabajos teóricos⁽³²⁾ y experiencias cristalográficas⁽³³⁾ realizadas sobre derivados fenotiazínicos indican que la configuración del anillo fenotiazínico no es planar, sino que los anillos aromáticos se encuentran "plegados" con un ángulo de 153.3° con respecto al eje nitrógeno-azufre. Lo anterior permite suponer que los sustituyentes sobre el nitrógeno fenotiazínico pueden encontrarse en forma axial (intra) o ecuatorial (extra). Por otra parte D. Simov⁽³⁴⁾ demuestra que para fenotiazinas no-sustituidas sobre N-10, la configuración "intra" resulta más favorecida y para los derivados N-alquil sustituidos, la configuración "extra" resulta predominante.



Asumiendo que las configuraciones anteriores se mantienen con la preferencia esteroisomérica indicada, dentro de la cámara de ionización del espectrómetro de masas bajo las condiciones analíticas, la presencia de un sustituyente voluminoso (como el caso de 2 y 3) en la posición dos del núcleo fenotiazínico, permite la sobreposición de orbitales, así como la interacción de grupos entre el hidrógeno sobre N-10 y el sustituyente en dos de modo que, a través de la configuración "intra", pueda eliminarse parte del sustituyente de C-2 con el reagrupamiento del hidrógeno N-10 y estabilizarse a través del ión "FENOTIAZONIUM" de estructura planar.

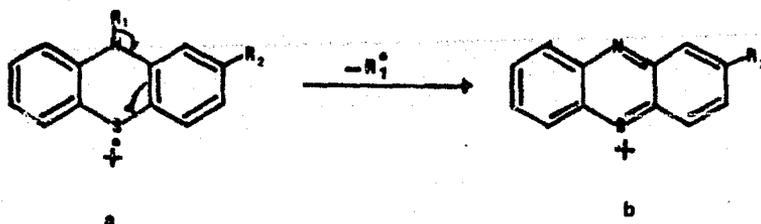


El resto del patrón de fragmentación, se puede racionalizar acorde al siguiente esquema:



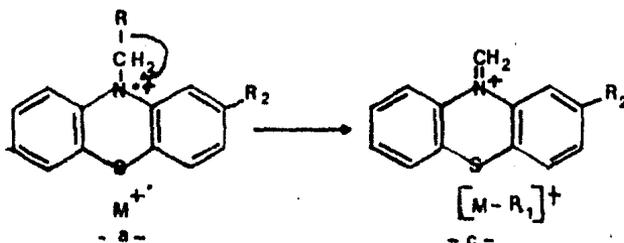
FRAGMENTACIÓN DIRIGIDA POR EL AZUFRE FENOTIAZÍNICO
(RUTA "A")

La ionización del azufre fenotiazínico "induce" la formación del ión "TIONUM" por homólisis del enlace "β" dentro del sistema "π" aromático provocando la pérdida del sustituyente alquilo sobre N-10.

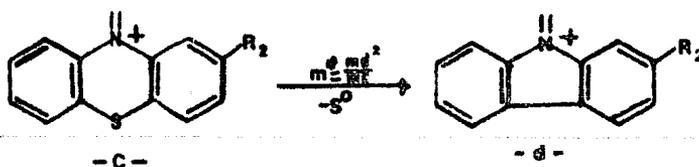


FRAGMENTACIÓN DIRIGIDA POR EL NITRÓGENO "10" FENOTIAZÍNICO
(RUTA "B")

Es bien conocida (35,36,37) la tendencia a la ruptura del enlace "β" inducida por la ionización de aminas. En el caso de las fenotiazinas, la homólisis del enlace sigma carbono-carbono en el sustituyente alquilo sobre N-10, produce el ión "AMONIUM" correspondiente. Para el caso de los compuestos I, II y III no se puede considerar este mecanismo de fragmentación.



Audier⁽³¹⁾ ha reportado la descomposición consecutiva del ión $(M-R_1)^+$ a través de la formación del ión "METILEN CARBAZOLIUM", con pérdida de azufre elemental. Esta transición se evidenció por la aparición del ión metaestable correspondiente.



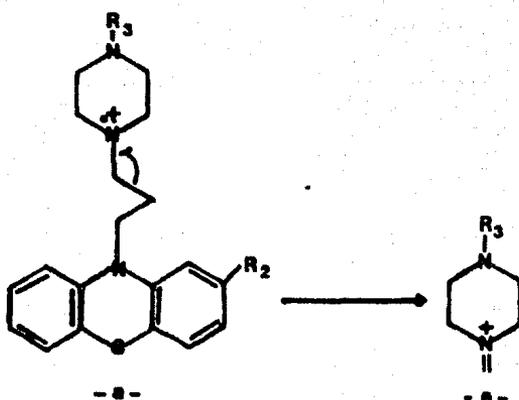
En la tabla III, se indican los iones que resultan de la transición anterior (ver iones tipo "d").

FRAGMENTACIÓN DIRIGIDA POR LOS NITRÓGENOS ALQUÍLICOS (RUTA "C")

Para el caso de los derivados piperazínicos, se deben distinguir dos procesos diferentes: la fragmentación dirigida por el nitrógeno 1 piperazínico y la dirigida por el nitrógeno 4 piperazínico.

FRAGMENTACIÓN DIRIGIDA POR EL NITRÓGENO 4 PIPERAZÍNICO (RUTA "C₁")

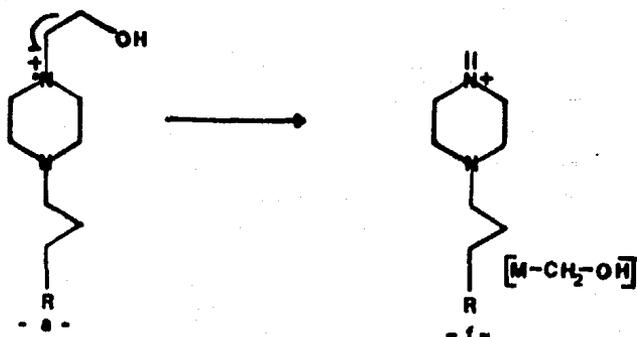
Si consideramos la homólisis del enlace "β" (35,36,37) a este nitrógeno sobre la cadena propílica, se obtendrán iones amonio que para los compuestos VI y VII corresponden a los iones de gran intensidad (ver tabla III iones tipo "e").



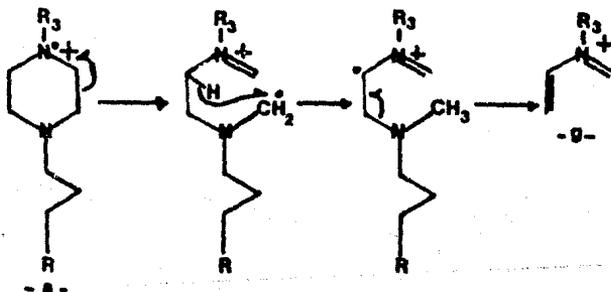
FRAGMENTACIÓN DIRIGIDA POR EL NITRÓGENO 1 PIPERAZÍNICO
(RUTA "C₂")

Existen dos posibilidades de fragmentación dirigida por este centro de ionización: la ruptura "β" homolítica sobre el alquilo de N-1 (que para los compuestos IV y V resulta competitiva con la tendencia de ruptura "β" dirigida por la funcionalidad alcohol) y la que se refiere a la ruptura del anillo.

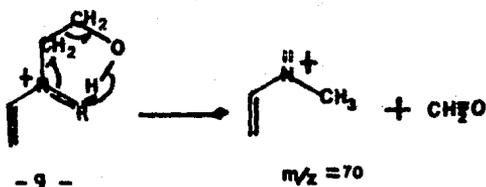
La primera tendencia de fragmentación produce los iones M-H en los compuestos VI y VII en forma poco competitiva y los iones tipo "f" a $m/z = M - 31$ en IV y V.



Por otra parte, la apertura del anillo piperazínico acorde con Porter y Baldas,⁽³⁸⁾ ocurre con reagrupamiento de hidrógeno hacia el sitio radical



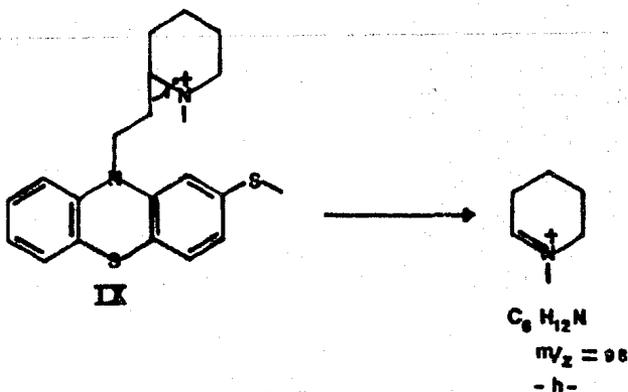
En la tabla III se presentan los iones resultantes (tipo "g") del mecanismo de fragmentación anterior. Para el caso de los compuestos IV y V, el ión tipo "g" anterior puede participar en un reagrupamiento Mc Lafferty y perder formaldehído para dar iones a $m/z = 70$, cuya estructura pudiese correlacionarse con las correspondientes a VI y VII.



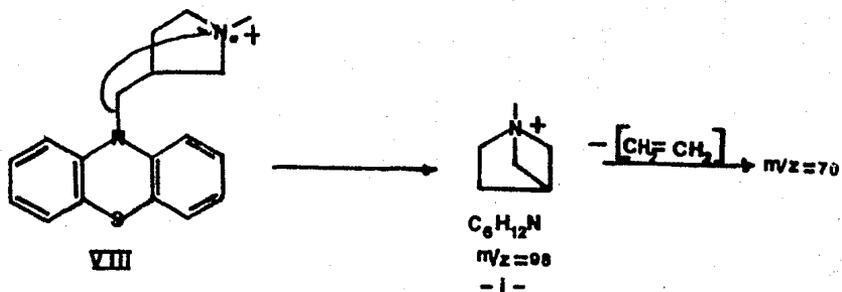
DERIVADOS PIRIDAZINIL Y PIRROLIDINIL - METIL FENOTIAZINAS

Fragmentación inducidas por el nitrógeno heterocíclico en la Metdilazina (VIII) y Tioridazina (IX).

El espectro de masas de tioridazina (IX) (espectro E.M.-9) presenta el pico base a $m/z = 98$; después de la masa 140, los demás iones alcanzan valores de abundancia relativa inferior al 10% lo que indica que la formación competitiva de $m/z = 98$ y su estabilidad relativa es superior a cualquiera de las demás posibilidades de fragmentación. Localizando el sitio de ionización en el nitrógeno piperidínico, la ruptura del enlace "β" exocíclico produce un ión amonium (h) de gran estabilidad.



Un fenómeno similar ocurre con la metdilazina (VIII) (ver espectro E.M. -8), el pico base resulta isobárico con el de la tioridazina (IX), sin embargo, se debe suponer que la estructura del ión a $m/z = 98$ de (VIII) posea una estabilidad diferente (pues existen otros iones a $m/z = 82, 70, 55$ y 42 que resultan de procesos competitivos dirigidos por el anillo de pirrolidina) al ión respectivo de (IX).⁽³⁹⁾

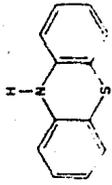
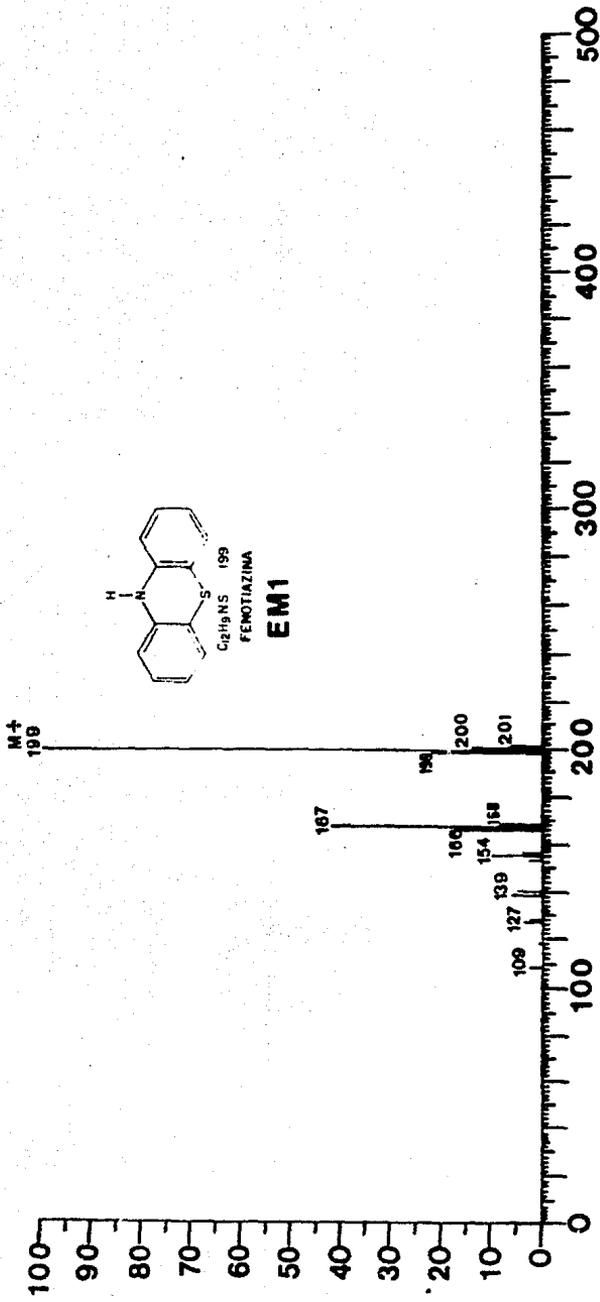


Por otra parte, la ruptura "β" en el anillo pirrolidínico produce diferentes procesos de descomposición⁽³⁹⁾ que dan lugar a los iones a $m/z = 82, 70, 55$ y 42 .

PRINCIPALES IONES EN LOS ESPECTROS DE MASAS DE FENOTIAZINAS

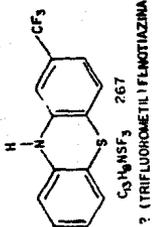
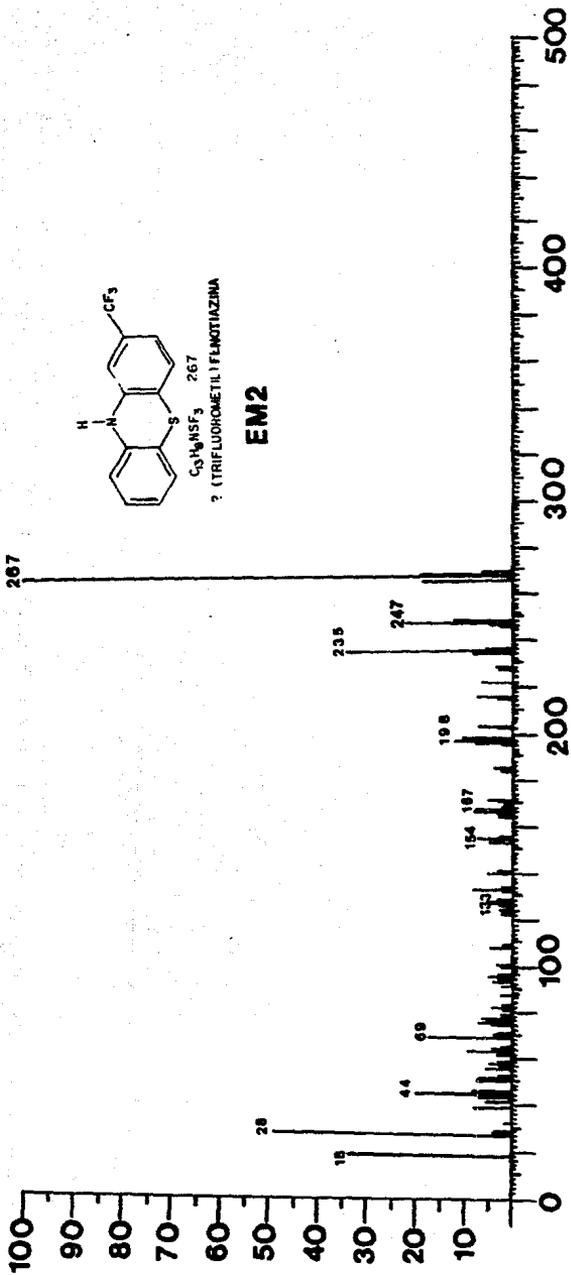
TABLA III

COMPUESTO	ión	ión "b"	ión "c"	ión "d"	ión "e"	ión "f"	ión "g"	ión "h"
	Molecular	RUTA A m/z (A-R)	RUTA B m/z (A-R)		RUTA C1	RUTA C2	RUTA C2	ion "i"
I FENOTIAZINA	199 100%	—	—	—	—	—	—	—
II 2(TRIFLUORO METIL) FENOTIAZINA	267 100%	—	—	—	—	—	—	—
III 2(METIL MERCAPTO) FENOTIAZINA	245 100%	—	—	—	—	—	—	—
IV PERFENAZINA	403 27%	232 13%	246 100%	214 17%	143 43%	372 12%	100 15%	—
V FLUFENAZINA	437 12%	266 20%	260 65%	246 21%	143 63%	406 10%	100 32%	—
VI BUTAPERAZINA	409 32%	268 9%	262 9%	250 4%	113 100%	406 2%	70 66%	—
VII PROCLORPERAZINA	373 21%	232 9%	246 6%	214 6%	113 95%	372 —	70 100%	—
VIII METDILAZINA	286 35%	196 45%	212 30%	180 42%	—	—	—	$\frac{98}{100\%}$
IX TIORIDAZINA	370 75%	244 2.5%	268 1%	226 2.3%	—	—	—	$\frac{98}{100\%}$

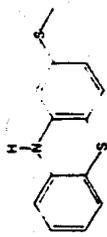


C₁₅H₉NS 199
FENOTIAZINA

EM1

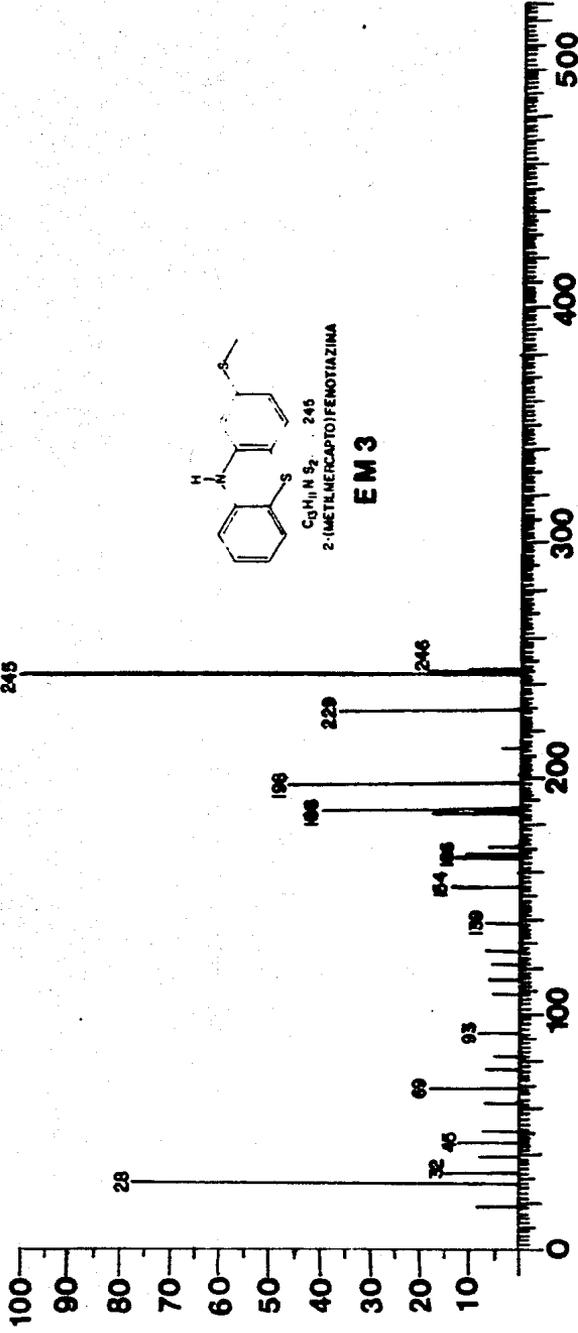


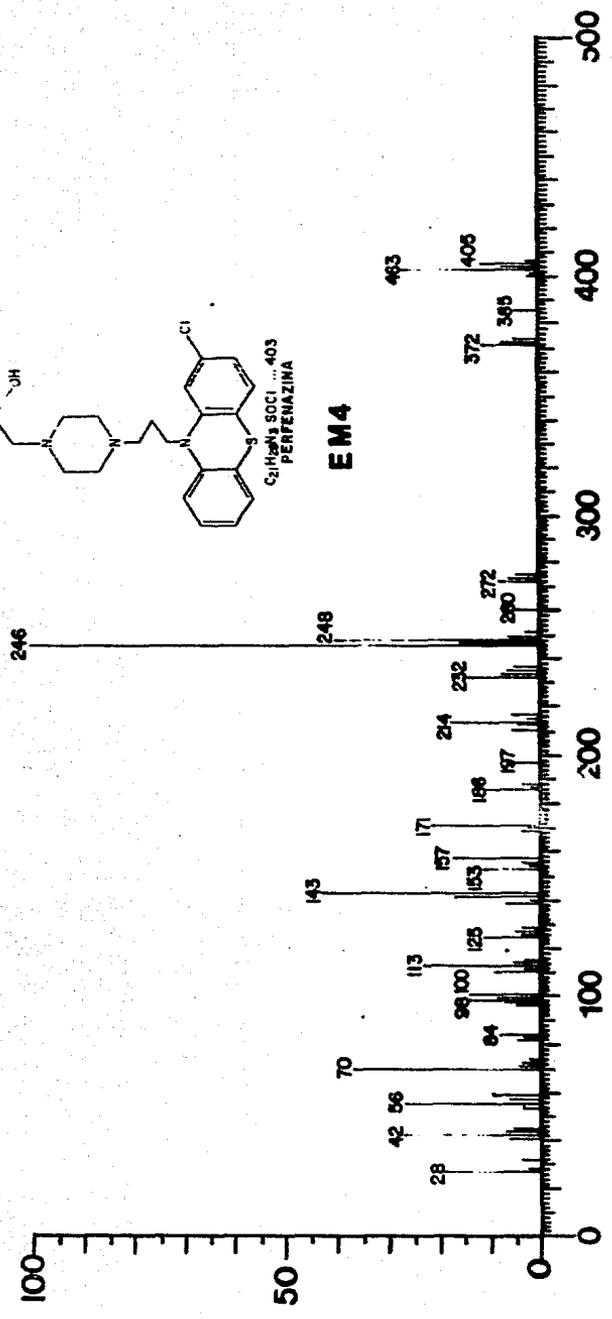
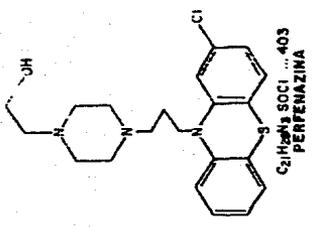
EM2

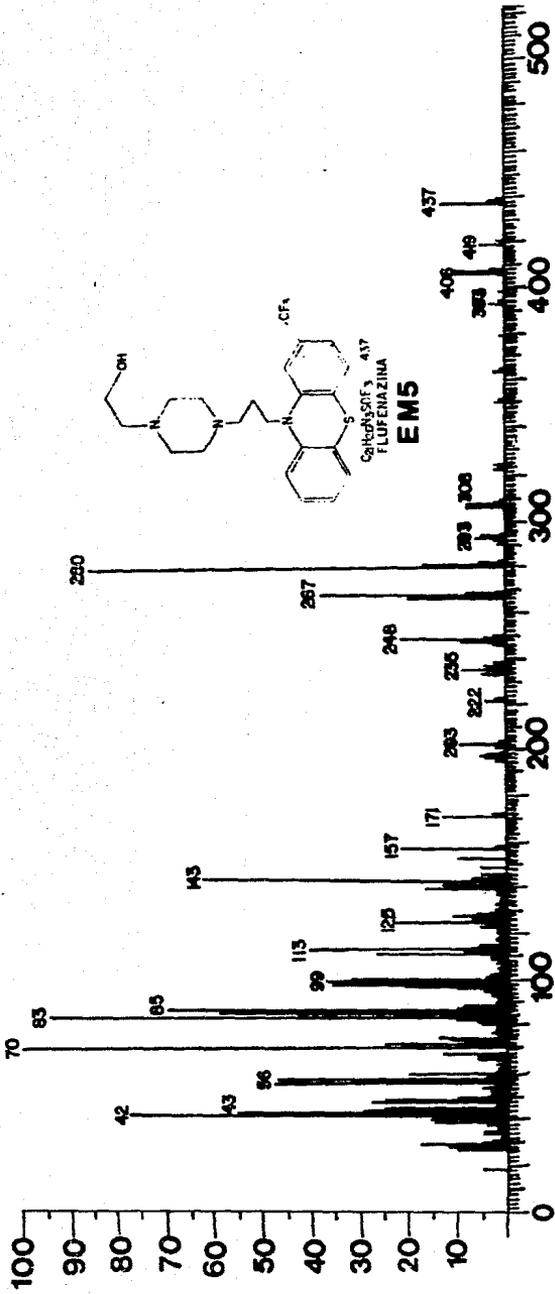


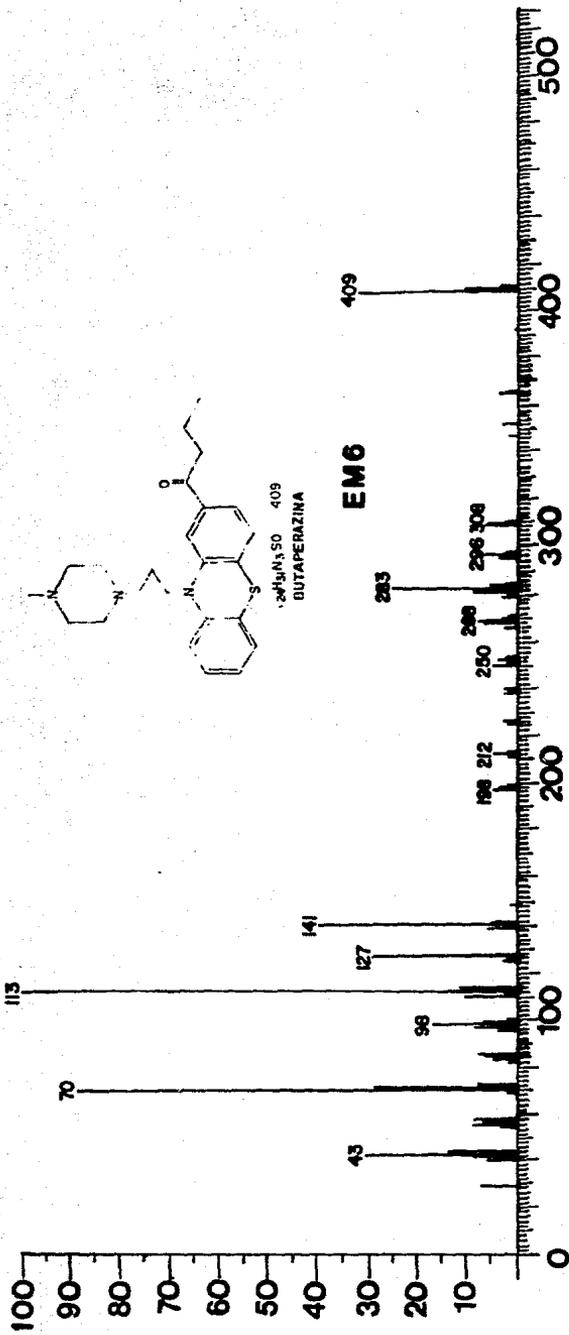
$C_9H_{11}N_2S_2$ 245
2-(METHANMERCAPTO)FENOTIAZINA

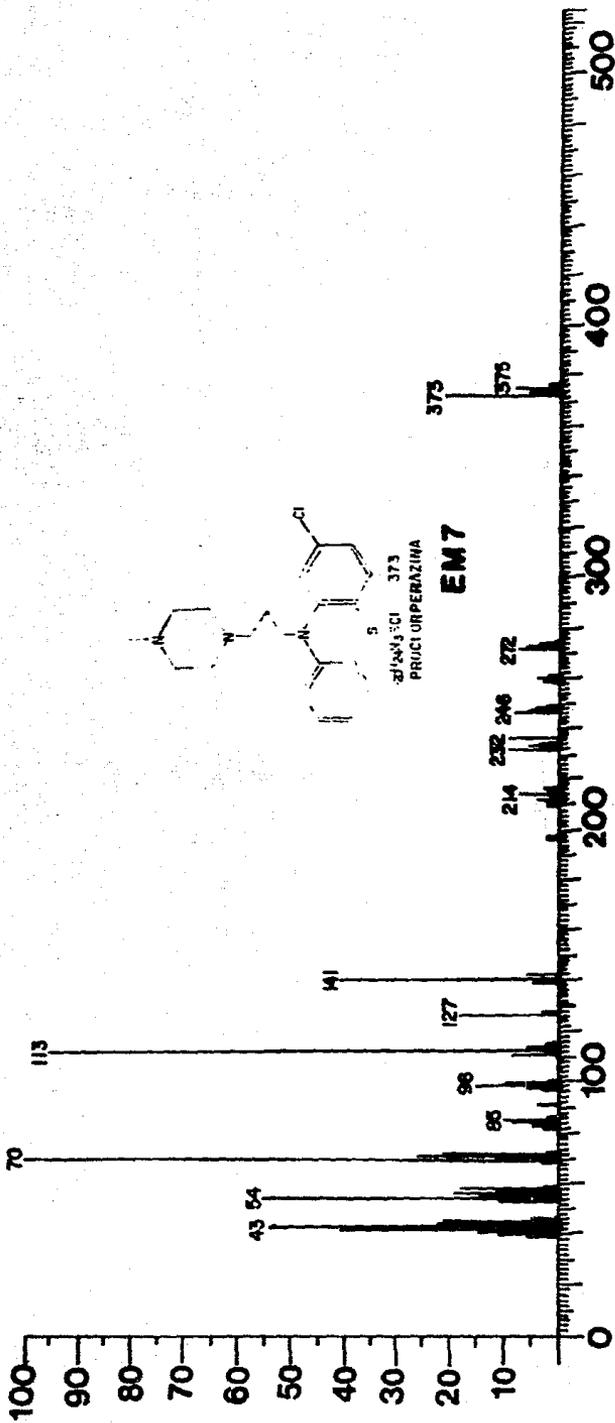
EM 3

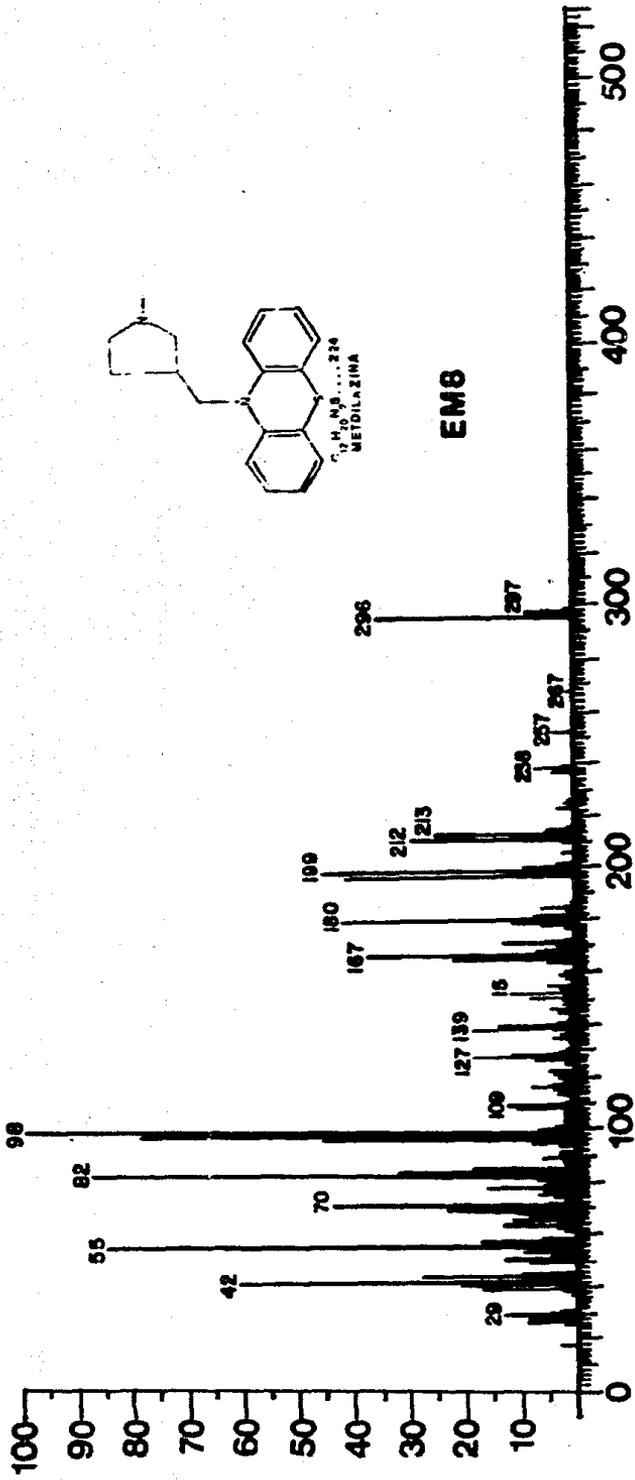
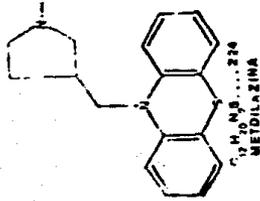


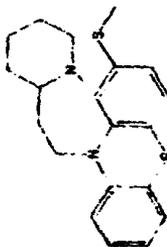






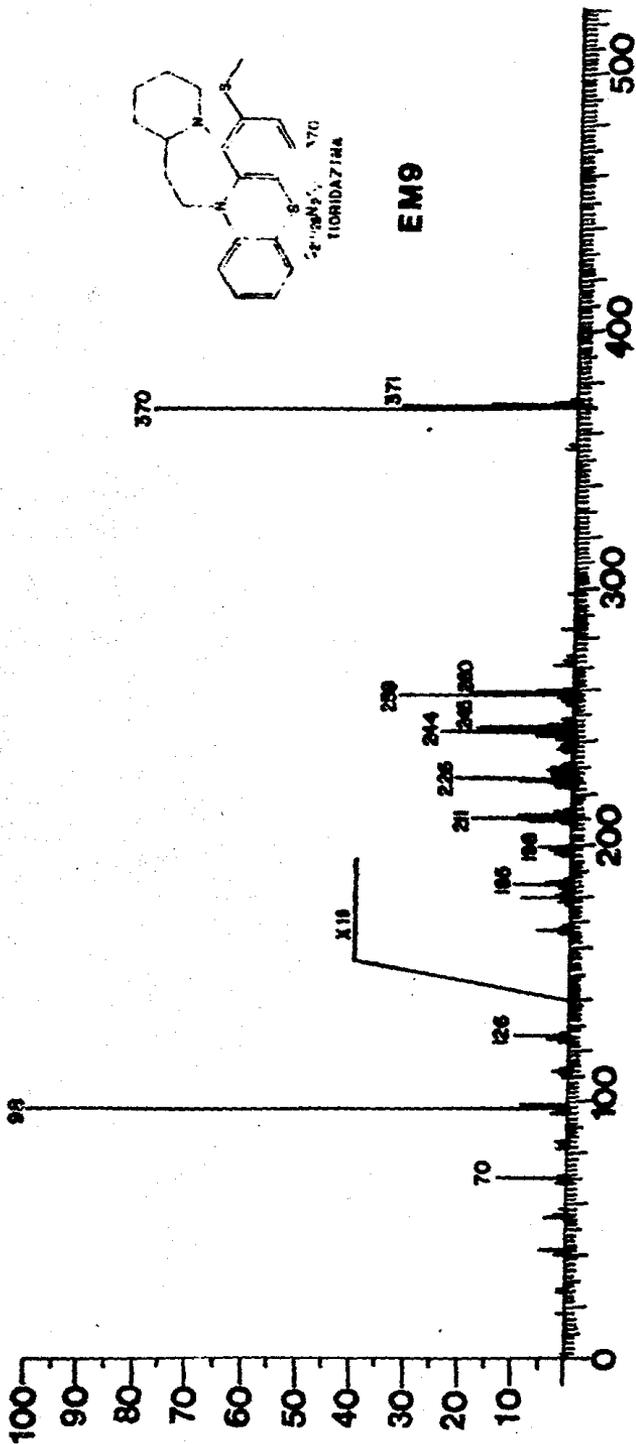






58-1285-1
770
TICRIDAZINIA

EM9



CONCLUSIONES

A lo largo de la exposición anterior, se han presentado y discutido los resultados espectroscópicos obtenidos para nueve fenotiazinas, materia de esta tesis, apoyando las asignaciones de cada señal en la bibliografía disponible, así como en las analogías que resultan de las revisiones de cada espectro, desde el compuesto más simple hasta el más complejo.

Por lo anterior, es posible derivar las siguientes conclusiones:

- 1) Se establecieron las principales bandas de absorción en el infrarrojo para cada compuesto, señalando las bandas características de la familia y de los diferentes grupos funcionales involucrados.
- 2) En todos los casos fue posible asignar las señales obtenidas en resonancia magnética protónica, para cada tipo de protón con base en su desplazamiento químico, multiplicidad, integración, experimentos de irradiación y experimentos previamente reportados.
- 3) Los resultados obtenidos de los espectros de masas de I a IX son unívocamente explicados, mediante las consideraciones de localización de cargas y sitios radicales, como centros directrices de reacciones de descomposición unimolecular inducidas por impacto electrónico.

- 4) La interconexión de las informaciones espectroscópicas obtenidas para cada compuesto, resultó congruente con las estructuras moleculares de cada derivado fenotiazínico discutido.
- 5) La espectroscopía presentada, así como las discusiones relativas al comportamiento de cada compuesto, constituyen un sólido material de referencia para desarrollar nuevos proyectos de investigación o de control en las áreas de:
 - a) Proyectos de síntesis que conduzcan a una eventual sustitución de importaciones.
 - b) Desarrollo de nuevos derivados con propiedades farmacológicas específicas.
 - c) Estudio de metabolitos (in vivo e in vitro) de fármacos iguales o similares a los reportados.
 - d) Sistemas modernos de control analítico, tanto de materias primas como de productos terminados.
 - e) Desarrollo de nuevas técnicas analíticas cuantitativas de fármacos o metabolitos en análisis clínicos.
- 6) El material presentado en esta tesis representa una fuente actualizada y confiable que puede utilizarse como apoyo didáctico en cursos de espectroscopía.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 W.O. Foye. Principles of Medical Chemistry. 199-221 (1981).
- 2 M. Litter. Compendio de farmacología. Ed. Atenas. 87-94 (1979).
- 3 A. Burger. Medical Chemistry. Ed. Aguilar. 1015, 1030, 497 (1955).
- 4 A.C. Guyton. Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana, (1977).
- 5 H.A. Harper. Manual de química fisiológica, Ed. El Manual Moderno (1978).
- 6 D. Bovet and A.M. Staub. C.R. Soc. Biol. (Paris) 124, 547 (1937).
- 7 R.L. Pecsok y D. Shields. Métodos modernos de análisis químicos. Ed. Limusa. 131-152, 171-194, 195-226, 233-260, 263-293 (1983).
- 8 R. Chang. Principios básicos de espectroscopía, Ed. Mc Graw Hill A.C., Madrid, España, 1-28, 52-86 (1977).
- 9 D. Browning. Espectroscopía, Ed. Mc Graw Hill (1971).
- 10 S. Walker. Espectroscopy, Great Britain. Ed. Science Paperbacks. Vol. II, 1-21, 68-80. (1971).
- 11 R.T. Conley. Espectroscopía infrarroja, Ed. Alhambra (1979).
- 12 D.A. Skoog and D.M. West. Análisis instrumental, Ed. Interamericana, 220-266 (1984).
- 13 H.H. Willard y cols. Métodos instrumentales de análisis, Ed. CECSA, 161-202, 209-240, 535-567 (1972).
- 14 Silverstein and Bassler. Spectrometric Identification of Organica Compounds, Ed. John Willey and Sons, Inc. (1963)

- 15 C.J. Creswell y cols. Análisis espectral de compuestos orgánicos, Ed. Diana, (1972).
- 16 P. Joseph-Nathan y E. Díaz. Introducción a la R.M.N. Ed. Limusa-Wiley, (1970).
- 17 S.B. Brown. An Introduction to Spectroscopy for Biochemist, Ed. Academic Press, (1980).
- 18 F.W. Mc Lafferty. Interpretation of Mass Spectra. Ed. University Science Books, (1980).
- 19 M. Azzaro, A. Cambon. F. Gouenzo y R. Gued., Bull. Soc. Chim. fr., 6, 1977-1982 (1967).
- 20 M. Rouillar, N. Gieulieri y M. Azzaro, Bull. Soc. Chim. Fr., 29, 2141-2142 (1974).
- 21 R.J. Warren, I.B. Eisdorfer, W.E. Thompson, and J.E. Zarembo, J. Pharm. Sciences, 55 (2) 144-150 (1966).
- 22 The Sadtler Commercial Spectra. Espectros números 8009K, 108k (1967).
- 23 K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Ed. Holden Day Inc., 1-72 (1977).
- 24 R.J. Warren, I.B. Eisdorfer, W.E. Thompson, & J.E. Zarembo, J. Pharm. Sciences. 55 144-149 (1966).
- 25 M. Rouillard, N. Giulieri and M. Azzaro., Bull. Soc. Chim. Fr., 29, 141-142 (1974).
- 26 L.N. Domelsmith, L.L. Munchansen and K.N. Hounk. J. Amer. Chem. Soc. 99 6506 (1977).

- 27 J. Craig, D.E. Green, S.K. Roy., *J. Med. Chem.* 8 392-395 (1965).
- 28 I.C. Calder, R.B. Johns and J.M. Desmachelier., *Aust. J. Chem.*, 24 325-329 (1971).
- 29 D.H. Williams and J.H. Beynon, *Organic Mass Spectrom.* 11 103-116 (1976)
- 30 L. Audier, M. Azzaro, A. Cambon and R. Guedj., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1013-1020 (1968).
- 31 L. Audier, M. Azzaro, A. Cambon and R. Guedj. *J. Heterocyclic Chem.* 5 393-396 (1968).
- 32 J.P. Malrieu and B. Pulman, *Theoret. Chim. Acta.* 2 293 (1964).
- 33 J.D. Reed, J.F. Blount, O.V. Bricoe and H.C. Freeman. *Chem. Comm.* 24 1656 (1968).
- 34 D. Simov and I.G. Taulov., *Org. Mass. Spectrom.* 5 1133-1143 (1971).
- 35 J.H. Beynon, R.A. Saunders and A.E. Williams. *The Mass Spectra of Organic Molecules.* Elsevier Publishing Co. 260 (1968).
- 36 J. Seibl. *Espectrometría de masas.* Ed. Alhambra, 148-149 (1973).
- 37 P.A.W. Johnstone. *Mass Spectrometry for Organica Chemist,* Cambridge University Press, 77 (1972).
- 38 Q.N. Porter and Baldas, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds* Ed. Wiley Interscience, 495-496 (1971).
- 39 *Ibíd.* 305-313 (1971).

- 40 E. Pretsch, T. Cherc, J. Seibl, W. Simon. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, Ed. Alhambra (1980).