

## APLICACIONES DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALGUNOS ISOXAZOLES 3,4,5-TRISUSTITUIDOS.

Polo, C.; Ramos, V.; Torroba, T.; Alberola, A. (\*)

Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura. Facultad de Veterinaria. 10071 Cáceres.

(\*) Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias. 47011 Valladolid.

### Summary:

4-Alkyl-, 4-alkenyl- and 4-alkoxyalkyl-3,5-dimethylisoxazoles present identical or comparable fragmentation processes, upon electron impact. 4-(1-Phenyl)alkyl- and 4-(1-phenyl)alkoxymethyl-3,5-dimethylisoxazoles as well as 3,5-dimethylisoxazol-4-yl-acetonitrile reveal different fragmentation patterns, due in each case, to the 4-substituent of the isoxazole ring.

**Palabras claves:** Espectro de masas, 4-Alquil-3,5-dimetiliso-xazoles, 4-(1-Fenil)alquil-3,5-dimetiliso-xazoles, 3,5-Dimetiliso-xazol-4-ilacetónitrilo.

### INTRODUCCIÓN.

La actividad farmacológica de gran número de derivados del isoxazol, en hombres y animales, es conocida desde hace tiempo (1, 2). Estos compuestos resultan también de interés en el campo de la Química Agrícola (3). Por esto los métodos de detección de compuestos isoxazólicos tienen gran importancia en la investigación no sólo química, sino también médico-veterinaria. En nuestro trabajo actual hemos necesitado caracterizar los patrones de fragmentación, frente al impacto electrónico, de algunos isoxazoles 3,4,5-trisustituídos, previamente al estudio de su posible actividad fisiológica. Anteriores estudios de los espectros de masas de 3,5-dimetiliso-xazoles 4-sustituídos (4-6) han demostrado que la ruptura del enlace N-O es anterior a la fragmentación que da lugar a la formación de los picos  $[M-15]^+$  y  $[M-43]^+$  a través del intermedio a (Ver esquema 1). Asimismo el grupo 4-alquil del anillo produce

una ruptura de tipo arílico que da lugar a la formación de c y d, y finalmente al fragmento m/e 68 a través de la pérdida de 42 unidades de masa y transferencia de hidrógeno (4,5). El fragmento m/e 110 da lugar también al fragmento característico m/e 43 (Ver esquema 2).

### MATERIAL Y MÉTODO.

Se han estudiado los espectros de masas de quince 3,5-dimetiliso-xazoles 4-sustituídos, que fueron caracterizados previamente (7,8). Los espectros de masas de los productos que aparecen en la Tabla I (excepto  $R_4 =$  etoximetil y  $R_4 =$  cianometil) han sido realizados con un espectrómetro de masas Varian MAT 711, provisto de sistema de entrada directa calentada a 150 °C. La energía de ionización fue de 100 eV. Todos los espectros correspondientes a la Tabla II y a las excepciones de la Tabla I fueron realizados con un aparato Hitachi Perkin Elmer RMU-6MG, provisto de sistema de entra-

da directa calentado a 180 °C. La energía de ionización en estos casos fue de 75 eV.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los 4-alkil-3,5-dimetilisoxazoles estudiados muestran series de picos característicos, cuyos patrones de fragmentación se ajustan a los descritos en los esquemas 1 y 2. Asimismo los 4-(2-fenil)etil-4-etoximetil y 4-alkenil-3,5-dimetilisoxazoles estudiados muestran picos análogos a los descritos en dichos esquemas 1 y 2. Sin embargo el 3,5-dimetilisoxazol-4-il-acetonitrilo muestra abundancias muy escasas de los picos m/e 110 y m/e 68, apareciendo en cambio un pico m/e 109 que proviene del ión molecular, reestructurado mediante una transposición

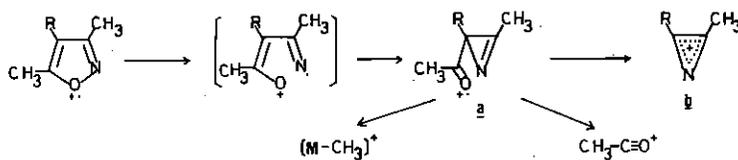
McLafferty. Esta fragmentación está confirmada por la presencia de un ión metaestable a m/e 87.5, tal como se muestra en el esquema 3. Además, los picos m/e 67, 66 y 52, pueden ser postulados en base a pérdida de radical cianuro, cianuro de hidrógeno y acetonitrilo, respectivamente, a partir del fragmento característico [M-43]<sup>+</sup>. Los picos principales de todos los compuestos hasta ahora descritos, con las abundancias relativas de cada uno, se muestran en la Tabla I.

Por otra parte, los fragmentos [M-15]<sup>+</sup> y [M-43]<sup>+</sup> no aparecen cuando se estudian los espectros de masas de 4-(alfa-alkil)encil- y 4-(alfa-alcoxi)encil-3,5-dimetilisoxazoles. Las pautas de fragmentación que en los anteriores compuestos daban lugar a los picos m/e 110 y m/e 68 dan

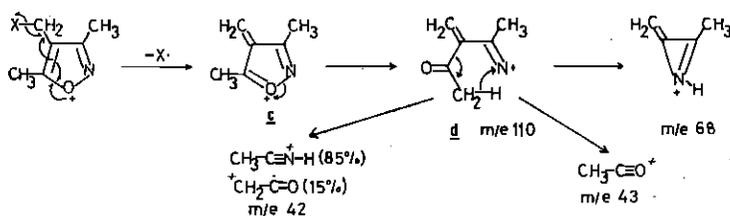
Tabla I PICOS PRINCIPALES DEL ESPECTRO DE MASAS DE ALGUNOS 4-R-3,5-DIMETILISOXAZOLES.\*

R(4)	M <sup>+</sup>	M-15	M-43	m/e 110	m/e 68	m/e 43	m/e 42	Others
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	139(49)	(1)	(3)	(100)	(90)	(38)	(15)	
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	167(20)	(4)	(2)	(100)	(61)	(35)	(8)	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	167(20)	(2)	(6)	(100)	(61)	(12)	(4)	
(Cyclo-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> )CH <sub>2</sub> -	179(61)	(7)	(9)	(100)	(57)	(33)	(14)	69(25)
H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	151(19)	(1)	(2)	(99)	(100)	(28)	(7)	
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> -	137(88)	(20)	(67)	(11)	(33)	(100)	(21)	95(49) 53(43)
H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	151(100)	(22)	(28)	(28)	(45)	(58)	(13)	94(23) 67(26)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	201(27)	(15)	(8)	(100)	(84)	(29)	(8)	91(51) 77(5)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -	155(5)	---	---	(57)	(73)	(100)	(14)	29(46)
N=C-CH <sub>2</sub> -	136(21)	(20)	(14)	(2)	(6)	(100)	(29)	109(15) 67(11) 66(13) 52(18)

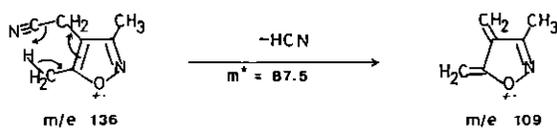
\*Las abundancias relativas están mostradas entre paréntesis.



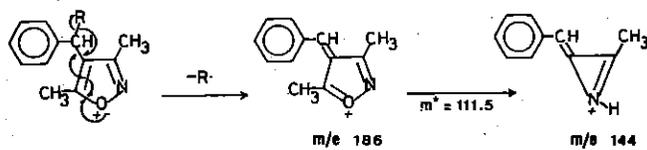
**ESQUEMA 1**



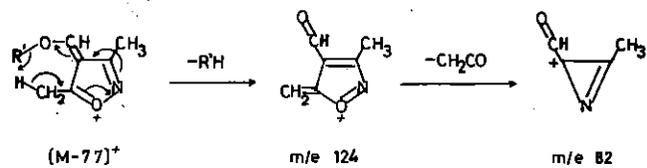
**ESQUEMA 2**



**ESQUEMA 3**



**ESQUEMA 4**



**ESQUEMA 5**

Tabla II. PICOS PRINCIPALES DEL ESPECTRO DE MASAS DE ALGUNOS 4-R-3,5-DIMETILISOXAZOLES.\*

R(4)	M <sup>+</sup>	M-77	m/e 186	m/e 144	m/e 124	m/e 82	m/e 43	m/e 42	Others
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH-	215(5)	---	(63)	(30)	---	---	(100)	(11)	115(14) 102(14) 91(23) 77(17)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )CH-	243(4)	---	(32)	(25)	---	---	(100)	(11)	115(13) 102(13) 91(11) 77(15)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )CH-	243(3)	---	(30)	(25)	---	---	(100)	(11)	115(13) 102(13) 91(12) 77(14)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O)CH-	231(11)	154(25)	(32)	(15)	(29)	(30)	(100)	(14)	77(15)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O)CH-	245(10)	168(25)	(34)	(16)	(30)	(30)	(100)	(15)	77(15)

\*Las abundancias relativas están mostradas entre paréntesis.

lugar, en estos compuestos, a los picos m/e 186 y m/e 144, respectivamente, a causa del grupo fenilo. Estos procesos de fragmentación están sumariados en el esquema 4, y se confirman por la aparición de un ión metaestable a m/e 111.5, en todos los casos estudiados.

Cuando el grupo R, en el esquema 4 es un grupo alcoxi, puede apreciarse la pérdida de un radical fenilo, produciéndose el pico [M-77]<sup>+</sup>. Posteriormente este ión da lugar a los picos m/e 124 y m/e 82, por pérdida de etano o isopropano, junto con transposición de hidrógeno, como se muestra en el esquema 5. Los picos principales y las abundancias relativas de estos compuestos se muestran en la Tabla II.

Podemos concluir que, excepto los fragmentos m/e 43 y m/e 42, que en mayor o menor proporción son característicos de todos los compuestos estudiados, así como de los compuestos referibles encontrados en la bibliografía, el resto de

las fragmentaciones parecen directamente influenciadas por el sustituyente en 4- del anillo de isoxazol, que da lugar a espectros de masas con diferentes características dependiendo de la naturaleza de dicho sustituyente.

#### AGRADECIMIENTOS.

Los espectros de masas han sido realizados en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid (Servicio de Espectrometría de Masas) y en el departamento de análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica perteneciente al C.S.I.C. de Madrid. Agradecemos a ambos centros su valiosa colaboración.

#### RESUMEN.

4-Alquil, 4-Alquenil y 4-Alcoxilalquil-3,5-dimetilisoxazoles presentan, frente

al impacto electrónico, procesos de fragmentación iguales o comparables. 4-(1-Fenil)alquil- y 4-(1-fenil)alcoximetil-3,5-dimetilisoxazoles, así como 3,5-dimetilisoxazol-4-il-acetonitrilo, muestran pautas de fragmentación diferentes, debido en cada caso al sustituyente en 4- del anillo de isoxazol.

#### BIBLIOGRAFÍA.

- (1) USAN and the USP Dictionary of Drug Names (1982), Griffiths, M. C. ed., U. S. Pharmacopeia Convention, Rockville, Md., USA.
- (2) LANG, JR, S. A., LIN, Y. (1984): Isoxazoles and their Benzo Derivatives. En: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky A. R. ed., Vol. 6, part 4.B, pp. 127-130. Pergamon Press, London.
- (3) The Pesticide Manual, 7th ed. (1983). Worthing C. R. ed., pp. 230, 314, 331. The British Crop Protection Council Pub., London.
- (4) OHASHI, M.; KAMACHI, H.; KAKISAWA, H.; TATEMATSU, A.; YOSHIZUMI, H.; NAKATA, H. (1968): The lability of nitrogen-oxygen linkage of isoxazole upon electron impact. *Tetrahedron Lett.*, **3**: 379-383.
- (5) KAMACHI, H.; KAKISAWA, H.; TATEMATSU, A., YOSHIMUZI, H.; KANO, H.; NAKATA, H. (1969): Mass Spectra of some alkylisoxazoles. *Org. Mass. Spectrom.*, **2**: 195-207.
- (6) BOWIE, J.H.; KALLURY, R.K.M.R.; COOKS, R.G. (1969): Electron impact studies XXXVII: Skeletal-rearrangement fragments in the mass spectra of alkyl and aryl isoxazoles. *Aust. J. Chem.* **22**: 563-575.
- (7) ALBEROLA, A.; GONZÁLEZ, A.M.; GUERRA, M.D.; PULIDO, F.J., TORROBA, T. (1984): Comportamiento de 4-halogenoalquilisoxazoles frente a compuestos organomagnésicos y organolumínicos. *Anal. Quím. (C)*, **80**: 59-64.
- (8) ALBEROLA, A.; GONZÁLEZ, A.M.; TORROBA, T. (1984): Comportamiento de los halogenuros de 3,5-dimetil-4-isoxazolil magnesio frente a compuestos halogenados. *Anal. Quím. (C)*, **80**: 181-183.