



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2003

**Luis Eduardo
de Abreu e Lima Ramos**

**Reacções ião-molécula em fase gasosa
de aminas biologicamente activas**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica da Dr.^a Ana Maria Clemente Fernandes, Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Doutor Casimiro Adrião Pio, professor catedrático da Universidade de Aveiro;

Doutora Maria Helena Ferreira da Silva Florêncio, professora catedrática da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa;

Doutor António José Venâncio Ferrer-Correia, professor catedrático da Universidade de Aveiro;

Doutora Maria da Graça Ornelas Santana Marques, professora associada da Universidade de Aveiro;

Doutora Maria Tereza Neves Fernandez, professora auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa;

Doutora Ana Maria Clemente Fernandes, professora auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora).

agradecimentos

À Professora Doutora Ana Maria Clemente Fernandes, pelo apoio e orientação firmes e pacientes, exercidos, com elevação, mesmo em tempos perturbados por ocorrências familiares dolorosas;

à dr^a Cristina Maria Ramalho Ferreira Barros, pela colaboração muito competente na parte experimental do trabalho;

aos membros do grupo de Espectrometria de Massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelo acolhimento e colaboração;

à Unidade de Investigação de Química Orgânica de Produtos Naturais e Agro-Alimentares do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, e à Fundação para a Ciência e Tecnologia do Ministério da Ciência e do Ensino Superior e ao Fundo Social Europeu, pela concessão de bolsas de investigação respectivamente entre Junho de 1998 e Junho de 2000 e entre Julho de 2000 e Dezembro de 2002.

dedicatória

Aos meus pais,
Maria Guiomar Ferreira de Abreu e Lima,
e Luis Eduardo Ramos

resumo

Estudaram-se as reacções químicas, em fase gasosa, de um grupo de aminas biogénicas, de alguns dos seus metabolitos e de outras aminas estruturalmente relacionadas com as primeiras, com diversos reagentes positivos e um reagente negativo, numa fonte de ionização química de um espectrómetro de massa de geometria EBEqQ. Entre os primeiros reagentes destacam-se o catião *t*-butilo, o catião propilo, o catião etilo, o catião metoximetileno, o catião dimetoxiborínio, o catião nitrosilo e outros iões produzidos num plasma de nitrometano, e o reagente negativo foi o anião-radical oxigénio. O estudo é acompanhado de uma revisão da bibliografia relativa aos vários tópicos envolvidos. Com base nos dados experimentais (espectros de ionização química, espectros de MIKE, espectros de varrimento ligado de B²/E, espectros de CID e marcação dos substratos com deutério) foram deduzidos os mecanismos de muitas das reacções observadas, e os resultados globais põem em evidência os modos variados como as características estruturais dos substratos determinam o género e a abundância dos produtos formados nessas reacções.

abstract

The chemical reactions, in the gas-phase, of several biogenic amines and some of their metabolites, as well as of other amines with close structural relations with the former ones, were studied by chemical ionization mass spectrometry in a mass spectrometer of EBEqQ geometry, employing as reagents, in the positive mode, the ethyl, propyl and *t*-butyl cations, the methoxymethylene and dimethoxyborinium cations, the nitrosonium ion and other ions produced in a nitromethane plasma, and, in the negative mode, the oxygen radical anion produced in a plasma of N₂/N₂O. As an introduction to these topics, a comprehensive review of the pertinent scientific literature was made. On the ground of the results obtained from chemical ionization mass spectra, MIKE and CID spectra, linked-scanning B²/E spectra and isotopic labelling with deuterium, mechanisms for most of the reactions observed could be proposed, and the ways in which the structural features of the substrates influence the outcome of the reactions were established.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ESQUEMAS	1
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	9
1 - REACÇÕES IÃO-MOLÉCULA EM FASE GASOSA	11
1.1 - INTRODUÇÃO.....	11
1.2 - REACÇÕES COM IÕES POSITIVOS	13
1.3 - REACÇÕES COM IÕES NEGATIVOS	19
1.4 - REACÇÕES ESTUDADAS NESTE TRABALHO	22
2 - MÉTODOS EXPERIMENTAIS.....	27
2.1 - FONTE DE IONIZAÇÃO QUÍMICA.....	27
2.2 - SECTORES MAGNÉTICO E ELÉCTRICO	28
2.3- MÉTODOS DE ANÁLISE DAS FRAGMENTAÇÕES DE IÕES EM FASE GASOSA	30
3 - REACÇÕES COM O ÉTER DIMETÍLICO EM FASE GASOSA	33
3.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	33
3.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	52
3.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA.....	53
3.4 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES $[M+45]^+$	58
3.5 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES $[M+13]^+$	63
3.6 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES $[M+CH_3]^+$	70
3.7 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O ÉTER DI-METÍLICO	75
4 - REACÇÕES COM O BORATO DE TRIMETILO EM FASE GASOSA.....	79
4.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	79
4.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	87
4.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA.....	88
4.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+73]^+$	91
4.5 - CARACTERÍSTICAS DOS IÕES $[M+CH_3]$	105
4.6 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O BORATO DE TRIMETILO	108

5 - REACÇÕES COM O NITROMETANO EM FASE GASOSA	111
5.1 - REVIÃO DA BIBLIOGRAFIA	111
5.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	116
5.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA	118
5.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES MOLECULARES, $M^{?+}$	124
5.5 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES $[M+CH_3]^+$	126
5.6 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+NO]^+$	127
5.7 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+IÃO\ IMÓNIO]^+$	129
5.8 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES $[M+91]^+$	131
5.9 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O NITROMETANO .	137
6 - REACÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE AMINAS EM FASE GASOSA	139
6.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	139
6.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	147
6.3 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+57]^+$	150
6.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+43]^+$	153
6.5 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+29]^+$	155
6.6 - COMPARAÇÃO GLOBAL DAS REACÇÕES COM OS TRÊS CATIÕES ALQUILO.....	157
6.7- AFINIDADES RELATIVAS PARA O CATIÃO PROPILO.....	161
6.8 - AFINIDADES RELATIVAS PARA O CATIÃO t-BUTILO.....	163
6.9 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE AMINAS.....	165
7 - REACÇÕES COM O ANIÃO RADICAL OXIGÉNIO EM FASE GASOSA	167
7.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	167
7.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS	173
7.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA	174
7.4 - ESPECTROS DE CID DOS IÕES $[M-H+O]^-$	176
7.5 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O ANIÃO RADICAL OXIGÉNIO	186
8 - CONCLUSÕES GERAIS	189
9 - REFERÊNCIAS	193

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	<u>pg.</u>
Esquema 3.1 - Formação do produto $[M+13]^+$ na reacção do DME com a 2,5-di-metilpirrole- γ -butirolactona	38
Esquema 3.2 - Eliminação de DME no aducto $[M+15]^+$ do maleato de di-metilo	39
Esquema 3.3 - Interconversão entre formas isoméricas do catião $C_2H_5O^+$ em fase gasosa	40
Esquema 3.4 - Formação e decomposição do aducto $[M+45]^+$ da 5-fenil-hidantoína	41
Esquema 3.5 - Interconversão entre formas isoméricas do catião $C_2H_5O^+$ em fase gasosa	43
Esquema 3.6 - Eliminação de metanol pelo aducto $[M+45]^+$ da anilina- d_6	44
Esquema 3.7 - Eliminação de CO a partir do ião $[M+13]^+$ do fenol	51
Esquema 3.8 - Deslocalização de carga no catião metoximetileno	55
Esquema 3.9 - Reacção S_N2 de metilação efectuada pelo catião metoximetileno	55
Esquema 3.10 - Decomposição do aducto $[M+45]^+$ da hordenina	60
Esquema 3.11 - Decomposição do ião $[M+45]^+$ da octopamina	62
Esquema 3.12 - Formação e decomposição de dois iões $[M+13]^+$ na reacção da 2-fenil-etilamina com o DME	65
Esquema 3.13 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ na reacção da 3-fenil-propilamina com o DME	66
Esquema 3.14 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ na reacção da hordenina com o DME	68
Esquema 3.15 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ da octopamina e da sinefrina nas reacções com o DME	69
Esquema 3.16 - Decomposição do ião $[M+13]^+$ na reacção do ácido 5-hidroxi-indoleacético com o DME	70
Esquema 3.17 - Decomposição do aducto $[M+CH_3]^+$ na reacção da dopamina com o DME	73
Esquema 3.18 - Decomposição do aducto $[M+CH_3]^+$ na reacção da <i>nor</i> -adrenalina com o DME	74
Esquema 3.19 - Decomposição do aducto $[M+CH_3]^+$ na reacção do ácido 5-hidroxi-indoleacético com o DME	74
Esquema 4.1 - Abstracção de um grupo hidroxilo na reacção de glicóis com o catião dimetoxiborínio	80
Esquema 4.2 - Decomposição dos aductos $[M+73]^+$ de cetonas	81

Esquema 4.3 - Dissociação do ião $[M+73]^+$ da 1,2-naftoquinona	82
Esquema 4.4 - Formação e decomposição do aducto $[M+15]^+$ na reacção da pilocarpina com o TMB	85
Esquema 4.5 - Reacção do tipo S_N2 de metilação pelo catião dimetoxiborínio	86
Esquema 4.6 - Reacções da N,N-di-metilformamida com o catião di-etoxiborínio	86
Esquema 4.7 - Decomposição do aducto $[M+73]^+$ na reacção da 2-(4-nitrofenil)-etilamina com o TMB	93
Esquema 4.8 - Formação e decomposição dos aductos $[M+73]^+$ na reacção da 3-fenilpropilamina com o TMB	96
Esquema 4.9 - Formação dos iões-fragmento de m/z 90 e de m/z 91 na reacção da 4-fenilbutilamina com o TMB	98
Esquema 4.10 - Formação e decomposição de dois aductos $[M+73]^+$ na reacção da octopamina com o TMB	102
Esquema 4.11 - Formação e decomposição do aducto $[M+73]^+$ na reacção do ácido homovanílico com o TMB	104
Esquema 4.12 - Formação e eliminação de NH_3 pelo aducto $[M+73]^+$ na reacção da serotonina com o TMB	104
Esquema 5.1 - Formação de iões acilo na reacção de alcenos com o catião nitrosilo	113
Esquema 5.2 - Formação de catiões acilo na reacção de monoalcenildimetilgliceróis com o óxido nítrico	114
Esquema 5.3 - Formação de um ião imónio na reacção da glicina e o catião nitrosilo	114
Esquema 5.4 - Reacções entre a glutamina e o catião nitrosilo	115
Esquema 5.5 - Formação de um produto de m/z 124 a partir do ião molecular da dopamina	121
Esquema 5.6 - Formação de um ião imónio a partir do ião molecular de uma 2-feniletilamina genérica	121
Esquema 5.7 - Fragmentação do ião de m/z 91 do nitrometano	123
Esquema 5.8 - Decomposição dos dois aductos $[M+CH_3]^+$ formados nas reacções da tiramina com o nitrometano	126
Esquema 5.9 - Eliminação de HNO pelo aducto $[M+NO]^+$ da N-metil-2-feniletilamina	128
Esquema 5.10 - Eliminação de D_2O pelo aducto $[M+NO]^+$ da sinefrina- d_3	128
Esquema 5.11 - Formação de um ião de m/z 153 a partir dos aductos $[M+NO]^+$ do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol e do ácido vanililmandélico	129
Esquema 5.12 - Eliminação de metanimina- d_1 pelo aducto $[M_{d_2}+CH_2=ND_2]^+$ da 2-feniletilamina- d_2	131
Esquema 5.13 - Eliminação de NH_3 pelos iões $[M+91]^+$ da benzilamina e da 2-feniletilamina	133

Esquema 5.14 - Eliminação de NH ₃ e reacções seguintes dos iões [M+91] ⁺ da 3-fenilpropilamina e 4-fenilbutilamina	133
Esquema 5.15 - Eliminação directa de benzeno pelo ião [M+91] ⁺ da 3-fenilpropilamina	134
Esquema 5.16 - Eliminação de etileno pelo aducto [M+91] ⁺ da 3-fenilpropilamina	135
Esquema 5.17 - Eliminação de propeno e produção de benzilamina protonada pelo aducto [M+91] ⁺ da 4-fenilbutilamina	136
Esquema 6.1 - Formação de um producto [M+39] ⁺ na reacção do álcool benzílico com o isobutano	142
Esquema 6.2 - Reacção entre o catião <i>t</i> -butilo e uma 2-feniletilamina substituída no anel	151
Esquema 6.3 - Eliminação de <i>t</i> -butanol pelo aducto [M+57] ⁺ da 2-(4-nitrofenil)-etilamina	153
Esquema 6.4 - Formação de dois iões [M+29-45] ⁺ na reacção da 3-fenilpropilamina com o catião C ₂ H ₅ ⁺	157
Esquema 7.1 - Reacções de aniões HY ⁻ com o pentafluoroanisole	169
Esquema 7.2 - Reacção de fluorobenzeno com o anião radical oxigénio	170
Esquema 7.3 - Formação de dois produtos [M-H+O] ⁻ na reacção do tolueno com o anião radical oxigénio	170
Esquema 7.4 - Reacção entre o anião radical oxigénio e a metilamina	173
Esquema 7.5 - Eliminação de NH ₃ pelo ião [M-H+O] ⁻ da tiramina	178
Esquema 7.6 - Decomposição do ião [M-H+O] ⁻ da 2-(4-metoxifenil)-etilamina	179
Esquema 7.7 - Eliminação de metanimina pelo ião [M-H+O] ⁻ da benzilamina	180
Esquema 7.8 - Eliminação de água pelo ião [M-H+O] ⁻ da octopamina	181
Esquema 7.9 - Eliminações sucessivas de uma amina e de CO por parte do ião [M-H+O] ⁻ da octopamina e da sinefrina	182
Esquema 7.10 - Eliminação de metanol pelo aducto [M-H+O] ⁻ do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	182
Esquema 7.11 - Eliminação de água pelo ião [M-H+O] ⁻ do ácido 5-hidroxi-indoleacético	183
Esquema 7.12 - Eliminação de CO ₂ pelo ião [M-H+O] ⁻ do ácido homovanílico	184
Esquema 7.13 - Dois dos processos de decomposição do ião [M-H+O] ⁻ da melatonina	186

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>pg.</u>
Figura 2.1 - Esquema do espectrómetro de massa híbrido Autospec Q	27
Figura 2.2 - Esquema de uma fonte de ionização química	28
Figura 3.1 - Estrutura da emodina	52
Figura 3.2 - Espectro de ionização química típico do DME	54
Figura 3.3 - Espectro de varrimento ligado de B ² /E do ião de m/z 58 formado na reacção da hordenina com o DME	57
Figura 3.4 - Espectros de MIKE dos iões [M+45] ⁺ e [M _{d3} +45] ⁺ da hordenina	61
Figura 4.1 - Estrutura da efedrina	84
Figura 4.2 - Espectro típico de ionização química do TMB	88
Figura 4.3 - Espectro de MIKE do aducto [M+73] ⁺ da 4-fenilbutilamina	97
Figura 4.4 - Espectros de MIKE dos aductos [M+73] ⁺ da benzilamina e da sua análoga di-deuterada	99
Figura 4.5 - Espectros de MIKE dos aductos [M+73] ⁺ da hordenina e da sua análoga mono-deuterada	100
Figura 4.6 - Espectro de varrimento ligado de B ² /E do ião [M+CH ₃] ⁺ formado na reacção do ácido 5-hidroxi-indole-acético com o TMB	107
Figura 5.1 - Espectro de ionização química do nitrometano	118
Figura 5.2 - Espectro de MIKE do ião de m/z 91 do nitrometano	122
Figura 5.3 - Espectros de MIKE do aducto [M+30] ⁺ da 2-feniletilamina (m/z 151) e do aducto [M+32] ⁺ da correspondente amina di-deuterada (m/z 155)	130
Figura 6.1 - Correlação linear entre as afinidades para alguns catiões e as afinidades protónicas	144
Figura 6.2 - Curva de energia potencial para a reacção de transferência de metilo entre o acetonitrilo e o butironitrilo	146
Figura 6.3 - Diferentes estruturas do catião C ₃ H ₇ ⁺	148
Figura 6.4 - Espectro de MIKE do aducto [M+C ₄ H ₉] ⁺ da dopamina	150
Figura 6.5 - Eliminação de uma alquilamina pelos aductos [M+57] ⁺ e [M+43] ⁺	158
Figura 6.6 - Eliminação de um alceno pelos aductos [M+57] ⁺ e [M+43] ⁺	158

Figura 6.7 - Eliminação de amónia (amina) pelos aductos $[M+57]^+$ e $[M+43]^+$	159
Figuras 6.8 - Eliminações de butilamina e de amónia pelos aductos $[M+57]^+$	160
Figuras 6.9 - Eliminações de propilamina e de amónia pelos aductos $[M+43]^+$	161
Figura 6.10 - Afinidades relativas para o catião propilo, tomando como referência a 2-feniletilamina, em função das respectivas afinidades protónicas	163
Figura 6.11 - Afinidades relativas para o catião <i>t</i> -butilo, tomando como referência a 2-feniletilamina, em função das respectivas afinidades protónicas	164
Figura 6.12 - Estruturas de dois aductos covalentes possivelmente formados na reacção do catião <i>t</i> -butilo com o par benzilamina / 2-feniletilamina	165
Figura 7.1 - Espectro de MIKE do ião $[M-H+O]^-$, de m/z 168, da octopamina	180

ÍNDICE DE TABELAS

	<u>pg.</u>
Tabela 1.1: Comparação entre valores experimentais e valores calculados de constantes de velocidade de reacções ião-molécula de transferência de carga	15
Tabela 1.2: Afinidades para o ião hidreto de alguns catiões	18
Tabela 1.3: Constantes de velocidade de reacções de abstracção de hidreto com alcanos	18
Tabela 1.4: Afinidades electrónicas de alguns aniões	20
Tabela 1.5: Afinidades protónicas de alguns aniões	22
Tabela 1.6: Substratos estudados	24
Tabela 3.1 - Iões mais abundantes nos espectros de ionização química do DME	54
Tabela 3.2 - Espectros de ionização química dos substratos com o DME	56
Tabela 3.3 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+45]^+$ formados por reacção com o DME	59
Tabela 3.4 - Espectros de MIKE dos iões $[M+13]^+$	64
Tabela 3.5 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+15]^+$ formados por reacção com o DME	72
Tabela 3.6 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+45]^+$, $[M+13]^+$ e $[M+15]^+$ formados por reacção com o DME	76
Tabela 4.1 - Principais iões formados por ionização química do TMB	89
Tabela 4.2 - Espectros de ionização química com o TMB	90
Tabela 4.3 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+73]^+$ formados com o TMB	92
Tabela 4.4 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+CH_3]^+$ formados com o TMB	106
Tabela 4.5 - Interpretação do espectro de varrimento ligado de B^2/E do ião $[M+CH_3]^+$ formado na reacção do ácido 5-hidroxi-indole-acético com o TMB	108
Tabela 5.1 - Intensidades relativas dos principais iões formados por ionização química do nitrometano	118
Tabela 5.2 - Espectros de ionização química dos substratos com nitrometano	119
Tabela 5.3 - Comparação de espectros de MIKE dos iões M^+ produzidos por ionização química com nitrometano e por impacto electrónico	125
Tabela 5.4 - Espectros de MIKE dos iões $[M+CH_3]^+$ gerados por ionização química com Nitrometano	126

Tabela 5.5 - Espectros MIKE dos aductos $[M+NO]^+$ de alguns substratos	127
Tabela 5.6 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+C_7H_7]^+$ formados por reacção com o nitrometano	132
Tabela 6.1 – Espectros de MIKE dos iões $[M+57]^+$ de algumas aminas	152
Tabela 6.2 - Espectros de MIKE dos iões $[M+43]^+$ de algumas aminas	154
Tabela 6.3 - Espectros de MIKE dos iões $[M+29]^+$ de algumas aminas	156
Tabela 6.4 - Espectros de MIKE de dímeros $[M_1+M_2+43]^+$ de diferentes pares de aminas em que M_1 é a 2-feniletilamina	162
Tabela 6.5 - Espectros de MIKE de dímeros $[M_1+M_2+57]^+$ de diferentes pares de aminas em que M_1 é a 2-feniletilamina	164
Tabela 7.1 - Intensidades relativas dos principais iões produzidos por ionização química da mistura N_2O/N_2	174
Tabela 7.2 - Espectros de ionização química dos substratos com a mistura N_2O/N_2	175
Tabela 7.3 - Espectros de CID dos iões $[M-H+O]^-$	177

LISTA DE ABREVIATURAS

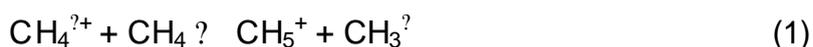
ADO	"Average dipole orientation", (teoria) da orientação média do dipolo
B	Sector magnético
BENZ	Benzilamina (figuras do cap.6)
CAD	"Collision activated dissociation", dissociação activada por colisões
CI	"Chemical ionization", ionização química
CID	"Collision induced dissociation", dissociação induzida por colisões
DME	Éter dimetílico
DOPA	Dopamina (figuras do cap.6)
E	Sector eléctrico
EA	"Electron affinity", afinidade electrónica
EI	"Electron impact", (ionização por) impacto electrónico
EI	Energia de ionização
FBA	4-Fenilbutilamina (figuras do cap.6)
FEA	2-Feniletilamina (figuras do cap.6)
FFA	2-(4-Fluorofenil)-etilamina (figuras do cap.6)
FPA	3-Fenilpropilamina (figuras do cap.6)
FTICR	"Fourier-transform ion cyclotron resonance", ressonância ciclométrica por transformadas de Fourier
GC	"Gas chromatography", cromatografia de gás
HIA	"Hydride-ion affinity", afinidade para o ião hidreto
HORD	Hordenina (figuras do cap.6)
IT	"Ion-trap", ratoeira de iões

MEFEA	N-Metil-2-feniletilamina (figuras do cap.6)
MEOFEA	2-(4-Metoxifenil)-etilamina (figuras do cap.6)
MIKE	"Mass analyzed ion kinetic energy", (espectros de) energia cinética de iões massa seleccionada
MS	"Mass spectrometry", espectrometria de massa
PA	"Proton affinity", afinidade protónica
q, Q	Quadrupolo
QIT	"Quadrupole ion-trap", quadrupolo funcionando como ratoeira de iões
RE	"Recombination energy", energia de recombinação
RLC	Região livre de campo
SIFT	"Selected-ion flowing tube", fluxo tubular de iões seleccionados
TIR	Tiramina (figuras do cap.6)
TMB	Borato de trimetilo

1 - REACÇÕES IÃO-MOLÉCULA EM FASE GASOSA

1.1 - INTRODUÇÃO

Foi logo no início do desenvolvimento da espectrometria de massa que se tornou evidente o aparecimento de iões que, em vez de resultarem directamente da ionização da amostra ou de fragmentações dos seus iões, provinham de reacções entre iões e moléculas neutras ¹. No princípio, estas reacções foram consideradas, em larga medida, mais como uma perturbação interveniente no processo normal de ionização por impacto electrónico, e foram estudadas apenas com o objectivo de ser identificada a sua origem. A seguir ocorreu um período, localizado nas décadas de 1930 e 1940, em que os progressos registados no campo da espectrometria de massa disseram respeito principalmente à física dos processos de ionização e dissociação dos iões. Foi mais tarde, sobretudo a partir da década de 1950, que o estudo das reacções ião-molécula se desenvolveu independentemente, tendo o primeiro trabalho nesta área dito respeito à identificação do ião CH₅⁺ formado, num plasma de metano, através da seguinte reacção ²:



Ficou patente, neste trabalho, que as reacções ião-molécula ocorrem habitualmente com velocidades muito mais altas do que aquelas entre espécies neutras e, no período então iniciado, desenvolveu-se muito o interesse pelas características particulares destas reacções, o que veio a tornar esta numa verdadeira área independente de investigação científica fundamental. As suas aplicações, se bem que inicialmente centradas especialmente na química da atmosfera, hoje estendem-se a variados outros campos, influenciando e sendo influenciadas, ao mesmo tempo, pelos importantes avanços técnicos no projecto da instrumentação usada.

O cálculo do valor da secção eficaz de colisão para um par ião-molécula foi desenvolvido pela primeira vez ainda na década de 1950 ³ e, mais modernamente, conduziu ao estabelecimento da seguinte equação ⁴:

$$k_c = 2q \left(\frac{\alpha}{\mu} \right)^{1/2} \quad (2)$$

onde:

k_c = constante de velocidade colisional

q = carga do ião

α = polarizabilidade da espécie neutra

μ = massa reduzida das duas partículas

A equação (2), cuja característica mais importante é a independência da constante de velocidade relativamente à velocidade relativa das duas partículas e à temperatura, fornece valores razoavelmente exactos para a constante de velocidade máxima quando a espécie neutra é apolar. Esses valores são cerca de 10^{10} - 10^{20} vezes mais altos que os correspondentes às mesmas reacções em solução ^{5, 6}. Quando comparados com a frequência das colisões, tais valores significam, em particular, que em muitas reacções ião-molécula praticamente todas as colisões são eficazes (quer dizer: a reacção é "colisionalmente controlada") e, por outro lado, que a energia de activação dessas reacções é muito baixa ou quase nula.

No entanto, a equação (2) fornece valores muito inferiores aos determinados experimentalmente quando se trata de moléculas polares. A introdução de alterações que permitissem alargar o tratamento teórico também às espécies neutras polares foi iniciada em 1963 ⁷ e, actualmente, uma outra equação que prediz mais adequadamente o valor máximo das constantes de velocidade de uma reacção ião-molécula, baseada na teoria da "orientação média do dipolo" (ADO), é:

$$k_{ADO} = \left(2q \frac{\alpha}{\mu} \right)^{1/2} \left[\alpha^{1/2} + C_D \left(2 / \mu k_B T \right)^{1/2} \right] \quad (3)$$

onde:

C = constante de alinhamento do dipolo

μ_D = momento dipolar do dipolo

k_B = constante de Boltzmann

T = temperatura absoluta

Nesta equação as duas parcelas da soma contida nos parênteses rectos podem ser interpretadas como fornecendo, para a constante de velocidade calculada, as contribuições, respectivamente, de um modelo de interacção ião-dipolo induzido e um modelo de interacção ião-dipolo permanente. Na segunda das parcelas, a constante C reflecte a extensão segundo a qual o dipolo permanente da molécula neutra se alinha com a direcção que liga o respectivo ponto de aplicação ao centro de carga do ião, e assume valores compreendidos entre 0 (nenhum alinhamento) e 1 (alinhamento total). Os valores da referida C constante foram estimados como uma função da grandeza $\mu_D / \mu^{1/2}$ a diferentes temperaturas compreendidas no intervalo entre 150 e 500 K⁸, obtendo-se curvas aproximadamente sigmoidais que dão valores decrescentes de C para temperaturas crescentes.

Uma das implicações da equação (3) é que, como consequência da introdução da constante C , as variações da constante de velocidade com a temperatura serão muito menores do que num modelo que postulasse um alinhamento completo do dipolo com o centro de carga do ião, e esta é uma característica das reacções ião-molécula que tem encontrado ampla confirmação experimental.

1.2 - REACÇÕES COM IÕES POSITIVOS

Uma breve revisão dos principais tipos de reacções ião-molécula com iões positivos, baseada principalmente na natureza dos iões-produto formados, leva a destacar os seguintes¹:

1.2.1 - REACÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE CARGA

Estas reacções podem formular-se como:



e a anterior equação pode ser considerada como a soma das duas seguintes:



e



Assim, a variação de entalpia da reacção (4) estará relacionada com a energia de ionização da espécie neutra M (eq. (5)) e com a energia de recombinação do catião-radical $X^{?+}$ (eq. (6)) como segue:

$$\Delta H = EI(M) - RE(X^{?+}) \quad (7)$$

A energia de recombinação de variados iões positivos varia globalmente entre cerca de 8-9 eV e cerca de 21-22 eV, apresentando os seus valores máximos para os catiões-radicais dos gases nobres ^{9, 10}. Para moléculas M poliatómicas, quando a reacção (4) é exotérmica o excesso de energia permanece em larga medida na forma de energia interna do produto $M^{?+}$ e facilita a fragmentação deste ião. Neste caso os processos de fragmentação serão formalmente os mesmos que os observados nos espectros de impacto electrónico, mas a energia disponível será apenas aquela que é determinada pela já referida exotermicidade da equação (4), em vez de ocorrer uma distribuição estatística de energias como a que caracteriza os iões gerados por impacto electrónico.

Para reacções ião-molécula do tipo de transferência de carga entre diversos cátions-radical e os três alcanos mais baixos foi feita a comparação entre os valores de constantes de velocidade determinados experimentalmente e os correspondentes valores calculados através da equação (2) ¹. Fez-se idêntica comparação relativamente aos mesmos cátions-radical nas suas reacções com três moléculas polares, designadamente o éter dimetílico, o metanol e a acetona, usando desta vez a equação (3). Na Tabela 1.1 reproduzem-se alguns resultados representativos:

Mol.apolares			Mol.polares				
reacção	k _{exp} (a)	k _{calc} (a)	reacção	k _{exp} (a)	k _{calc} (a)		
					ião-dip.perm.	ião-dip.ind.	total
Ne ²⁺ +CH ₄	0,07	1,26	Ne ²⁺ +(CH ₃) ₂ O	1,66	0,51	1,44	1,95
Ne ²⁺ +C ₂ H ₆	0,98	1,40	Ne ²⁺ +CH ₃ OH	1,36	0,93	1,21	2,14
Ar ²⁺ +C ₂ H ₆	1,07	1,16	Ne ²⁺ +(CH ₃) ₂ CO	3,15	1,52	1,54	3,06
Kr ²⁺ +C ₂ H ₆	0,75	1,03	CO ²⁺ +(CH ₃) ₂ O	1,94	0,46	1,29	1,94
Ne ²⁺ +C ₃ H ₈	1,21	1,55	CO ²⁺ +CH ₃ OH	1,83	0,84	1,10	1,94
Ar ²⁺ +C ₃ H ₈	1,20	1,25	CO ²⁺ +(CH ₃) ₂ CO	2,83	1,35	1,37	2,72

(a) cm³.molécula⁻¹.s⁻¹ x 10⁹

Tabela 1.1: Comparação entre valores experimentais e valores calculados de constantes de velocidade de reacções ião-molécula de transferência de carga (adaptado de ¹)

Observa-se que a eficiência das reacções indicadas (traduzível pelo quociente entre os valores experimentais e os calculados das constantes de velocidade) é, de um modo geral, muito elevada. No caso das moléculas polares os valores calculados das constantes de velocidade foram decompostos na soma de duas parcelas correspondentes a cada um dos modelos de interacção ião-dípolo permanente e ião-dípolo induzido, e observa-se que a contribuição dos segundos cresce com a grandeza do respectivo dipolo e é geralmente muito menor que a primeira, assumindo valores da mesma grandeza apenas no caso daquela das três moléculas que é mais polar (a acetona).

Outra conclusão interessante que se pode extrair da Tabela 1.1 é a de que embora, em princípio, reacções como as de transferência de carga pudessem ocorrer por um mecanismo de "salto" de um electrão a uma distância superior

àquela que corresponde às colisões eficientes, o facto de as constantes de velocidade experimentais nunca serem superiores às calculadas pelo modelo colisional implica que esse mecanismo não deve, em princípio, ter uma contribuição apreciável para o resultado global destas reacções.

1.2.2 - REACÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE PROTÃO OU DE RADICAIS HIDROGÉNIO

Destas reacções, a primeira que se pode considerar, e que é muito frequente, é a que ocorre entre moléculas e iões moleculares do próprio substrato:



Analisada com atenção, esta equação mostra que o mecanismo da reacção tanto poderá consistir numa transferência de um protão de M^+ para M como numa transferência de um radical hidrogénio no sentido inverso. Numa das experiências que contribuiu para o esclarecimento deste problema foi estudada a reacção entre CD_4^{2+} e CH_4 e concluiu-se que a transferência de deuteriões é cerca de duas vezes mais frequente que a de radical hidrogénio ¹¹. A outra observação muito importante feita neste estudo foi a de que os produtos formados consistiam unicamente de CD_4H^+ e CH_4D^+ isotopicamente puros, significando isto que estas reacções são extremamente rápidas, uma vez que no complexo colisional formado não chega a haver tempo para ocorrerem escâmbios protónicos suficientemente extensos para levar à formação de quantidades detectáveis de produtos como por exemplo $CH_3D_2^+$.

A outra reacção a considerar, muito comum na ionização química em espectrometria de massa, é a de transferência de um protão de um catião reagente (funcionando como ácido de Brønsted) para a molécula do substrato:



As eficiências determinadas experimentalmente para reacções deste tipo são tão elevadas que o modelo de "orientação média do dipolo" (eq. (3)) até fornece muitas vezes valores teóricos da constante de velocidade inferiores aos determinados experimentalmente, tendo disto resultado a proposta de um modelo alternativo mais adequado.

Foi publicado um estudo em que as eficiências de diversas reacções deste tipo foram relacionadas com as respectivas variações de energia-livre padrão ¹², no qual se concluiu que para valores de ΔG° menores ou iguais a cerca de $-10 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a eficiência se aproxima muito de 100% e, por outro lado, para reacções apenas ligeiramente endoenergéticas ($\Delta G^\circ \approx 0-5 \text{ kcal.mol}^{-1}$) a eficiência pode descer para valores inferiores a 10%. Isto significa que, na prática, apenas reacções de transferência de protão exoenergéticas podem ter valores de eficiência que sejam convenientes para experiências de ionização química.

1.2.3 - REACÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE IÕES NEGATIVOS

Deste tipo, as mais simples, e muito frequentes, são as reacções de transferência de hidreto:



Uma reacção como estas será extensa sempre que a afinidade para o ião hidreto do catião X^+ for superior à do catião $[M-H]^+$. A afinidade para o ião hidreto (HIA) é uma quantidade termodinâmica que, de uma maneira equivalente à afinidade protónica, pode ser definida como o simétrico da variação de entalpia da seguinte reacção:



A Tabela 1.2 contém os valores da HIA de um grupo de catiões considerado ilustrativo:

R ⁺	HIA, kcal.mol ⁻¹
CH ₃ ⁺	313
C ₂ H ₅ ⁺	271
<i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁺	270
<i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁺	268
<i>i</i> -C ₄ H ₉ ⁺	266
<i>i</i> -C ₃ H ₇ ⁺	250
<i>s</i> -C ₄ H ₉ ⁺	248
NO ⁺	246
C ₆ H ₅ CH ₂ ⁺	238
<i>t</i> -C ₄ H ₉ ⁺	233

Tabela 1.2: Afinidades para o ião hidreto de alguns catiões (adaptada de ¹)

A ordem de HIA's que se observa é, para os carbocatiões, e como seria de esperar, a inversa da das respectivas estabilidades.

Quanto a valores típicos das constantes de velocidade de reacções de abstracção de hidreto, recolhem-se na Tabela 1.3 dados relativos a quatro catiões e a cinco substratos diferentes, todos eles alcanos, em que fundamentalmente são observáveis as variações provocadas pelo grau de ramificação das estruturas dos substratos:

M	k, cm ³ .molécula ⁻¹ .s ⁻¹ x 10 ¹⁰			
	C ₂ H ₅ ⁺	<i>i</i> -C ₃ H ₇ ⁺	NO ⁺	<i>t</i> -C ₄ H ₉ ⁺
<i>n</i> -C ₄ H ₁₀	8,4	5,6	<0,02	-
<i>i</i> -C ₄ H ₁₀	10	4,2	4,6	-
<i>n</i> -C ₅ H ₁₂	10,9	8,3	<0,05	<0,004
<i>i</i> -C ₅ H ₁₂	10,9	7,5	7,8	0,25
ciclo-C ₆ H ₁₂	16	11	1,3	<0,0005

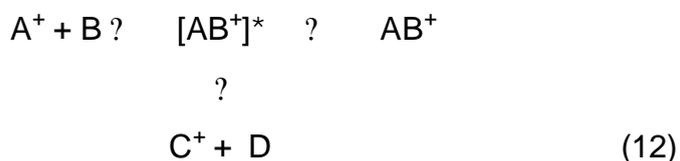
Tabela 1.3: Constantes de velocidade de reacções de abstracção de hidreto com alcanos (adaptada de ¹)

O catião nitrosilo mostra um marcado aumento de reactividade com os alcanos ramificados relativamente aos de cadeia normal. Uma tendência inversa, embora não muito marcada, parece verificar-se com o catião *i*-propilo. Observa-se que a

ordem de reactividades dos quatro catiões segue exactamente a ordem de HIA's, que coincide com a ordem de disposição das colunas da Tabela 1.3.

1.2.4 - REACÇÕES DE ADIÇÃO ELECTRÓFILA

Nestas reacções forma-se um complexo colisional dos dois reagentes o qual, por ter um tempo de vida suficientemente longo, pode ser estabilizado por colisões com outras moléculas dando origem a um aducto, ou pode desde logo sofrer uma fragmentação que origina produtos diferentes dos reagentes:



Uma manifestação da formação deste complexo colisional é o facto destas reacções, com substratos deuterados, levarem geralmente à formação de produtos que revelam ter ocorrido, durante a fase de duração do referido complexo, escâmbio protónico mais ou menos extenso entre os dois reagentes.

Em experiências com certos substratos com ligações carbono-carbono duplas ou triplas (por exemplo o aleno e o propino ¹³, ou fluoro-etilenos ¹⁴) recolheu-se evidências da formação de complexos colisionais especiais com uma geometria quadrangular. Isto constitui uma semelhança com o mecanismo, mais tarde demonstrado, das reacções do éter metilvinílico com compostos defínicos, as quais, dada a sua especificidade, podem ser usadas para determinar a localização das ligações duplas nos substratos ¹⁵.

1.3 - REACÇÕES COM IÕES NEGATIVOS

Os principais processos que dão origem à formação de iões negativos em condições de ionização química são os seguintes:

1.3.1 - REACÇÕES DE CAPTURA DE ELECTRÕES

Estas podem representar-se por:



O gás reagente, presente na fonte do espectrómetro a pressões relativamente elevadas quando comparadas com as da ionização por impacto electrónico, tem o efeito de reduzir a energia dos electrões do feixe (fenómeno designado como "termalização") e, por outro lado, estabilizar, por colisões, os iões negativos formados.

Se tal estabilização não ocorrer, o ião negativo formado poderá perder um electrão num processo que será controlado pela respectiva afinidade electrónica (EA). Esta é definida, e determinada experimentalmente, como sendo a variação de entalpia exactamente dessa reacção inversa em que o anião perde um electrão. Na Tabela 1.4 registam-se os valores das afinidades electrónicas de alguns aniões considerados representativos:

aniões	EA (kJ.mol ⁻¹)
Cl ⁻	349
F ⁻	328
Br ⁻	324
OH ⁻	176
CH ₃ O ⁻	151
O ⁻	141
H ⁻	73
O ₂ ⁻	42
C ₆ H ₆ ⁻	<0

Tabela 1.4: Afinidades electrónicas de alguns aniões (adaptado de ¹)

Nas reacções de decomposição unimolecular em que um anião elimina um fragmento neutro e produz outro anião verifica-se, como princípio geral, que a

afinidade electrónica do segundo deve ser superior à do primeiro. Dito de outra maneira, um anião será tanto mais reactivo quanto menor for a sua AE.

1.3.2 - REACÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE PROTÃO

São representáveis pela seguinte equação:



Estas reacções serão exotérmicas quando a acidez em fase gasosa da molécula YH for superior à de XH. Tal grandeza termodinâmica define-se como a variação de entalpia da reacção:



e, uma vez que uma tal reacção é sempre endotérmica, a acidez em fase gasosa será tanto maior quanto menor for essa variação de entalpia.

Pode notar-se que, de acordo com a maneira como a afinidade protónica (PA) de uma espécie é definida, a acidez em fase gasosa de XH coincide com a afinidade protónica do anião X^- e vê-se assim que uma reacção como (14) será favorecida quando $PA(X^-) > PA(Y^-)$. Alguns valores, considerados ilustrativos, das afinidades protónicas de aniões reproduzem-se na Tabela 1.5.

As variações de entalpia de reacções do tipo da representada pela equação (14) foram relacionadas com as respectivas eficiências (obtidas a partir de um valor de constante de velocidade calculado a partir da teoria ADO)¹⁶. Verificou-se que as eficiências serão próximas dos 100% quando tais reacções forem exotérmicas em pelo menos cerca de 10 kcal.mol⁻¹ (cerca de 418 kJ.mol⁻¹), e se tornam profundamente pequenas quando as reacções se aproximam da termo-neutralidade. Num outro trabalho anterior tinha-se estabelecido, por outro lado,

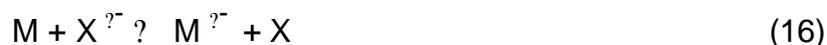
que valores muito baixos de eficiência caracterizam sempre estas reacções quando elas envolvem aniões estabilizados por efeito de ressonância¹⁷.

anião	PA (kJ.mol ⁻¹)
NH ₂ ⁻	1689
H ⁻	1675
OH ⁻	1635
O ⁻	1599
CH ₃ O ⁻	1592
F ⁻	1554
O ₂ ⁻	1476
CH ₃ CO ₂ ⁻	1459
Cl ⁻	1395

Tabela 1.5: Afinidades protónicas de alguns aniões (adaptado de¹)

1.3.3 - REACÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE CARGA

Estas reacções são traduzíveis por uma equação do tipo



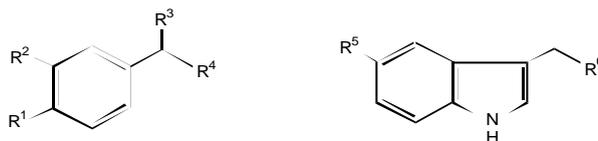
e serão favorecidas quando a afinidade electrónica da molécula M for superior à de X. Na Tabela 1.4 anterior observa-se por exemplo que uma espécie com uma AE relativamente baixa e que é capaz de ionizar um grande número de moléculas é o anião molecular oxigénio, O₂⁻.

1.4 - REACÇÕES ESTUDADAS NESTE TRABALHO

No trabalho descrito na presente Tese estudaram-se, por espectrometria de massa, alguns tipos de reacções ião-molécula, em fase gasosa, de diversas aminas biologicamente activas, de alguns dos seus metabolitos, e também de arilalquilaminas com estreitas relações estruturais com as primeiras. A Tabela 1.6 contém os nomes, estruturas e massas moleculares dos compostos estudados.

Deste grupo de compostos destacam-se, como aminas biogénicas, algumas catecolaminas (dopamina, adrenalina e *nor*-adrenalina), algumas indoleaminas (triptamina, serotonina e melatonina), e outras 2-feniletilaminas (2-feniletilamina, tiramina, hordenina, octopamina e sinefrina). Estudaram-se também alguns dos metabolitos dessas aminas biogénicas (ácido homovanílico, metabolito da dopamina; ácido vanililmandélico, metabolito da adrenalina; 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol, metabolito da *nor*-adrenalina; e ácido 5-hidroxi-indoleacético, metabolito da serotonina). As restantes arilquilaminas escolhidas para este estudo foram-no por motivo das suas relações estruturais com as outras 2-feniletilaminas, das quais diferem ou pelo comprimento da cadeia alquílica (benzilamina, 3-fenilpropilamina, 4-fenilbutilamina), ou pelo grau de substituição do grupo amínico (N-metil-2-feniletilamina), ou pelo tipo de substituição do anel benzénico (2-(4-fluorofenil)-etilamina, 2-(4-nitrofenil)-etilamina, e 2-(4-metoxifenil)-etilamina).

Quanto às funções biológicas destes compostos, as três catecolaminas estudadas são, juntamente com a serotonina, conhecidos neurotransmissores, e os respectivos excesso ou deficiência estão associados a algumas patologias clínicas importantes, tais como diversas espécies de depressões, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, e até, como se descobriu recentemente, doenças cardiovasculares ¹⁸. A adrenalina e a *nor*-adrenalina são também, ao mesmo tempo, hormonas que desempenham acções variadas no metabolismo do glicogénio e dos ácidos gordos e, especificamente a *nor*-adrenalina, no mecanismo da termo-regulação. A melatonina é uma hormona segregada pela glândula pineal que intervém na regulação dos ciclos de sono/vigília.



nome	estrutura	M _r
benzilamina	$R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = NH_2$	107
2-feniletilamina	$R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	121
3-fenilpropilamina	$R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = (CH_2)_2NH_2$	135
4-fenilbutilamina	$R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = (CH_2)_3NH_2$	149
N-metil-2-Feniletilamina	$R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NHCH_3$	135
2-(4-fluorofenil)-etilamina	$R^1 = F; R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	139
2-(4-nitrofenil)-etilamina	$R^1 = NO_2; R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	166
tiramina	$R^1 = OH; R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	137
2-(4-metoxifenil)-etilamina	$R^1 = OCH_3; R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	151
hordenina	$R^1 = OH; R^2, R^3 = H; R^4 = CH_2N(CH_3)_2$	165
dopamina	$R^1, R^2 = OH; R^3 = H; R^4 = CH_2NH_2$	153
octopamina	$R^1 = OH; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 = CH_2NH_2$	153
sinefrina	$R^1 = OH; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 = CH_2NHCH_3$	167
<i>nor</i> -adrenalina	$R^1, R^2 = OH; R^3 = OH; R^4 = CH_2NH_2$	169
adrenalina	$R^1, R^2 = OH; R^3 = OH; R^4 = CH_2NHCH_3$	183
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	$R^1 = OH; R^2 = OCH_3; R^3 = OH; R^4 = CH_2OH$	184
ácido vanililmandélico	$R^1 = OH; R^2 = OCH_3; R^3 = OH; R^4 = CO_2H$	198
ácido homovanílico	$R^1 = OH; R^2 = OCH_3; R^3 = H; R^4 = CO_2H$	182
ácido 5-hidroxi-indole-acético	$R^5 = OH; R^6 = CO_2H$	191
triptamina	$R^5 = H; R^6 = CH_2NH_2$	160
serotonina	$R^5 = OH; R^6 = CH_2NH_2$	176
melatonina	$R^5 = OCH_3; R^6 = CH_2NHCOCH_3$	232

Tabela 1.6 - Substratos estudados

Em vista da diversidade de funções biológicas acabada de referir, os trabalhos publicados na literatura científica relativos à utilização da espectrometria de

massa com aminas biologicamente activas têm-se concentrado maioritariamente no desenvolvimento de técnicas analíticas para a sua separação, identificação e quantificação. Entretanto, têm vindo também a ser desenvolvidos outros estudos, que se podem considerar de natureza mais fundamental, sobre os mecanismos das suas reacções ião-molécula em fase gasosa, visando nomeadamente: (a) os mecanismos de fragmentação dos respectivos iões moleculares ¹⁹; (b) o estudo dos seus espectros de massa bidimensionais com ionização por impacto electrónico ²⁰; (c) a determinação, pelo método cinético, das respectivas afinidades protónicas ²¹; (d) as suas reacções de protonação, e os mecanismos de fragmentação dos respectivos iões $[M+H]^+$ ²²; (e) as suas reacções de desprotonação, e os mecanismos de fragmentação dos respectivos iões $[M-H]^+$ ²³; (f) os mecanismos de fragmentação de iões moleculares e de di-catiões de indoleaminas ²⁴; e (g) os mecanismos de decomposição dos iões originados, a partir de α, β -diaminas, por eliminação de amónia pelas moléculas protonadas ²⁵.

O projecto que orientou o trabalho descrito nesta Tese teve por objectivo desenvolver as linhas de investigação anteriores e, nomeadamente, estudaram-se as reacções de aminas biologicamente activas e dos seus metabolitos com os seguintes reagentes:

- 1) Éter dimetílico: reacções químicas ocorridas na fonte e decomposições unimoleculares dos seguintes iões: $[M+CH_2OCH_3]^+$, $[M+CH_2OCH_3-CH_3OH]^+$ e $[M+CH_3]^+$;
- 2) Borato de trimetilo: reacções químicas ocorridas na fonte e decomposições unimoleculares dos seguintes iões: $[M+(CH_3O)_2B]^+$, e $[M+CH_3]^+$;
- 3) Nitrometano: reacções químicas ocorridas na fonte com os iões NO^+ , $CH_2=NH_2^+$ e $C_7H_7^+$, e decomposições unimoleculares dos iões moleculares M^{2+} , e dos iões $[M+CH_3]^+$, $[M+NO]^+$, $[M+CH_2=NR^1R^2]^+$ (com $R^1, R^2=H, CH_3$), e $[M+C_7H_7]^+$;

- 4) Propano e isobutano: com o primeiro, foram estudadas as decomposições unimoleculares dos iões $[M+C_2H_5]^+$ e $[M+C_3H_7]^+$ de algumas aminas, e ainda as decomposições unimoleculares de alguns dímeros catiónicos $[M_1+M_2+C_3H_7]^+$ (com M_1, M_2 =duas aminas diferentes) ; com o segundo, foram estudadas as decomposições unimoleculares dos iões $[M+C_4H_9]^+$ das mesmas aminas, e ainda as decomposições unimoleculares de alguns dímeros catiónicos $[M_1+M_2+C_4H_9]^+$ (com M_1, M_2 = duas aminas diferentes);
- 5) Mistura de $N_2O:N_2$ (1:9): reacções químicas ocorridas na fonte, e decomposições unimoleculares dos iões $[M-H+O]^+$.

2 - MÉTODOS EXPERIMENTAIS

No trabalho experimental apresentado nesta Tese utilizou-se um espectrómetro de massa híbrido Autospec Q (Micromass, Manchester, Reino Unido) de geometria EBEqQ, equipado com uma fonte de ionização química. A sua constituição mostra-se na Figura 2.1:

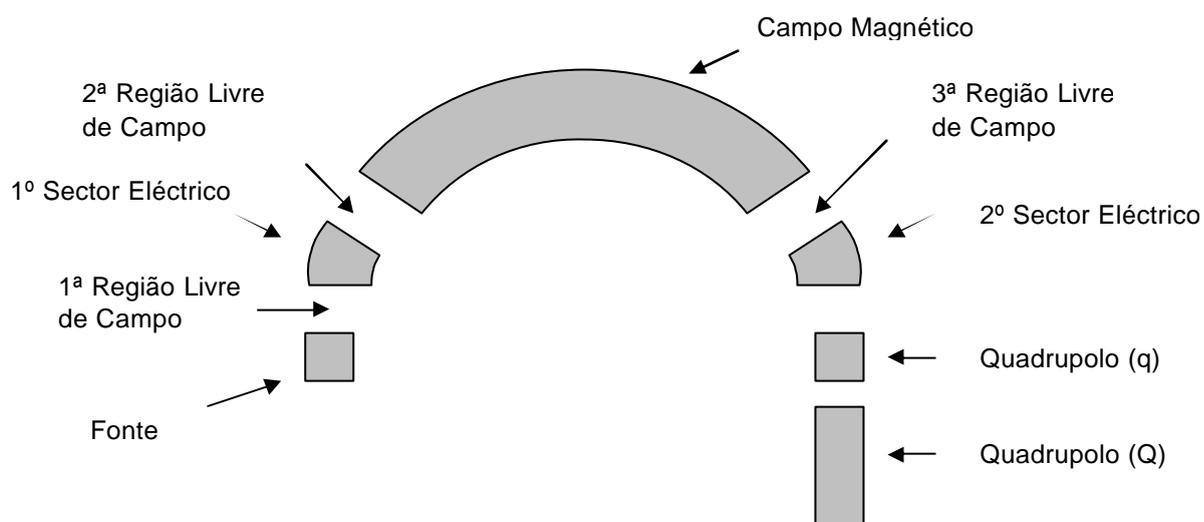


Figura 2.1 - Esquema do espectrómetro de massa híbrido Autospec Q

2.1 - FONTE DE IONIZAÇÃO QUÍMICA

Numa fonte deste tipo (Figura 2.2) a amostra é ionizada por reacções ião-molécula em que os iões provêm principalmente da ionização do gás reagente e as moléculas são as do substrato que constitui a amostra.

Exemplos de vários tipos de reacções ião-molécula foram apresentados no capítulo anterior. Uma vez que a pressão do gás reagente é relativamente elevada (0,5 a 1 Torr), predominam largamente os iões formados por fragmentação dos respectivos iões moleculares produzidos por impacto

electrónico, e outros resultantes de reacções ião-molécula do próprio gás, sendo desprezável a ionização por impacto electrónico da amostra.

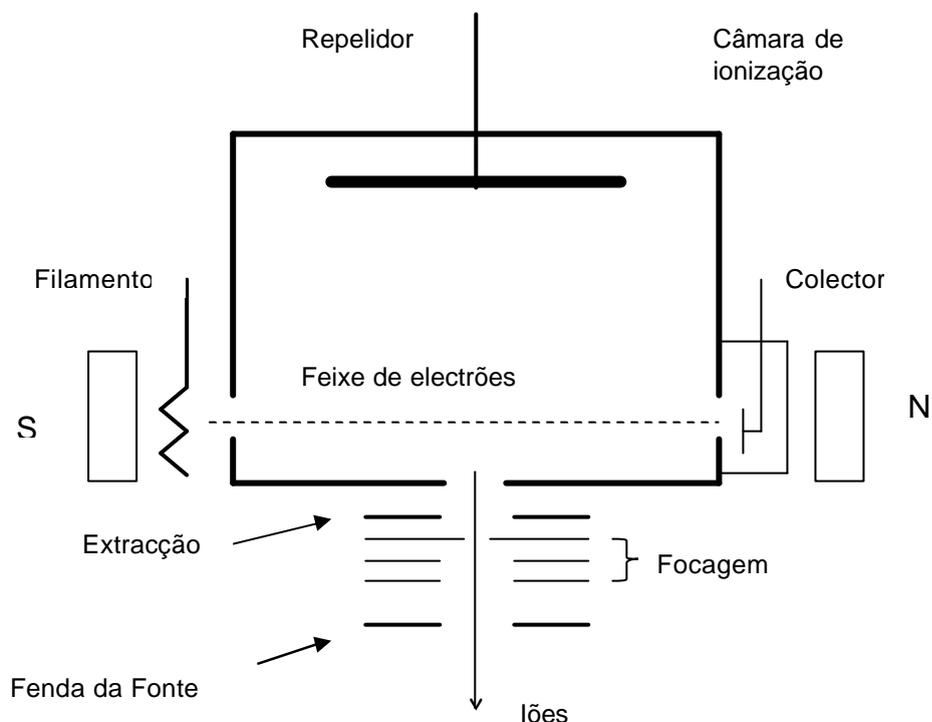


Figura 2.2 - Esquema de uma fonte de ionização química

O campo magnético permanente indicado no esquema tem a função de forçar o feixe de electrões a assumir a forma de um feixe estreito de trajectória helicoidal ao longo da direcção desse campo.

2.2 - SECTORES MAGNÉTICO E ELÉCTRICO

Os iões de massa m e carga $z.e$ formados na fonte são acelerados por uma tensão de aceleração V e adquirem, à saída, uma energia cinética que é dada por ²⁶:

$$zeV = mv^2 / 2 \quad (1)$$

A velocidade, v , dos iões será pois:

$$v = (2zeV / m)^{1/2} \quad (2)$$

O sector magnético, com um campo magnético de densidade de fluxo B, actua sobre os iões fazendo-os descrever uma trajectória circular de raio r_B tal que a força produzida pelo campo é compensada pela força centrífuga:

$$zevB = mv^2 / r_B \quad (3)$$

Substituindo (2) em (3) e transformando, obtém-se:

$$m / z = B^2 r_B^2 e / 2V \quad (4)$$

Para V constante, se for efectuado um varrimento de B os iões serão sequencialmente focados sobre a fenda de saída do campo magnético, a qual corresponde a um certo valor fixo de r_B , e, para cada ião chegado ao detector, podem ser calculados os correspondentes valores de m/z, através da equação (4).

Pelo seu lado, a força com que um campo eléctrico de intensidade E actua sobre os iões é compensada também por uma força centrífuga, numa trajectória circular de raio r_E :

$$zeE = mv^2 / r_E \quad (5)$$

Por um tratamento matemático semelhante ao que levou à equação (4), obtém-se:

$$r_E = 2V / E \quad (6)$$

O raio da trajectória depende agora apenas da energia dos iões e é independente da respectiva massa. Um sector eléctrico é, assim, um analisador de energias e,

se colocado entre a fonte e um sector magnético, actua como uma espécie de filtro que atenua a pequena dispersão de valores de energia cinética com que os iões saem da fonte. Tal dispersão é resultado, para além de pequenas flutuações da tensão de aceleração, principalmente das pequenas variações da distância a que os iões formados dentro da fonte se encontram relativamente às placas de aceleração colocadas à saída da mesma fonte.

2.3- MÉTODOS DE ANÁLISE DAS FRAGMENTAÇÕES DE IÕES EM FASE GASOSA

2.3.1 - ESPECTROS DE ENERGIA CINÉTICA DE IÕES DE MASSA SELECCIONADA (MIKE)

Estes espectros ²⁷ revelam as fragmentações unimoleculares, ocorridas na região livre de campo situada entre o sector magnético e o segundo sector eléctrico (3ª região livre de campo), dos iões previamente seleccionados com o sector magnético.

Considere-se a seguinte reacção de fragmentação de um ião m_1^+ :



em que m_2^+ e m_n representam respectivamente o ião-produto e o fragmento neutro eliminado. Um ião-produto m_2^+ formado por uma fragmentação destas mas ocorrida na fonte, antes de ser sujeito à acção da tensão de aceleração, teria uma energia cinética essencialmente igual à do precursor m_1^+ . Mas numa fragmentação ocorrida na 3ªRLC a energia cinética de m_1^+ será distribuída pelos dois produtos da reacção, e a energia cinética de m_2^+ será assim inferior. Se E_1 for o valor da intensidade de campo do segundo sector eléctrico que corresponde à detecção de m_1^+ o valor E_2 da intensidade do mesmo campo, adequado para detectar m_2^+ , será dado pela equação:

$$m_1 / m_2 = E_1 / E_2 \quad (8)$$

Um varrimento do valor de E do segundo sector eléctrico entre um limite inferior escolhido e o limite superior E_1 permite, assim, detectar todos os diferentes produtos m_2 formados.

2.3.2 - ESPECTROS DE DISSOCIAÇÃO INDUZIDA POR COLISÕES

Nestes espectros os iões m_1^+ são seleccionados com o sector magnético do instrumento e admite-se, numa célula de colisões situada na 3ª Região Livre de Campo, uma certa quantidade de gás inerte, em fluxo contínuo. Nos processos de colisão inelástica do ião com as moléculas do gás, então ocorrentes, uma certa fracção da energia cinética do primeiro pode ser convertida em energia interna disponível para a ruptura de ligações químicas. Essa fracção é função da concentração do gás na célula de colisões e, portanto, da respectiva pressão. A detecção dos produtos formados é feita efectuando o varrimento da intensidade de campo do segundo sector eléctrico, como no caso anterior.

A variação da pressão do gás de colisões tem efeitos que podem ser favoráveis ou desfavoráveis, consoante o que se pretenda: pressões mais elevadas fazem aumentar o grau de fragmentação mas, ao mesmo tempo, também diminuem a corrente iónica total medida no detector. A quantidade máxima de energia cinética que pode ser convertida em energia interna do ião (E_{CM}) está relacionada com a respectiva energia cinética antes da colisão (E_{LAB} , dada pela equação (1)) da seguinte maneira ²⁸:

$$E_{CM} = E_{LAB} \times m_g / (m + m_g) \quad (9)$$

onde m_g é a massa da molécula do gás de colisões e m a massa do ião. Duas conclusões imediatas são: (a) para um mesmo ião com uma certa energia cinética, a quantidade máxima de energia interna adquirida após a colisão cresce

com a massa molecular do gás de colisões; e (b) para um mesmo gás de colisões, essa energia cresce com a diminuição da massa do ião.

2.3.3 - ESPECTROS DE VARRIMENTO LIGADO DE B^2/E

Estes espectros registam todos os iões m_1^+ que, em reacções que ocorram antes do primeiro sector eléctrico, isto é, na 1ª Região Livre de Campo, sejam precursores de um determinado ião-produto m_2^+ seleccionado ²⁹. Ao sintonizar m_2^+ é definido o valor de B^2/E a manter posteriormente constante, o qual se pode mostrar que é igual ao que corresponde aos iões-produto m_2^+ formados a partir de m_1^+ na fonte ³⁰, e tem o seguinte valor:

$$B^2/E = m_2 r_E / (r_B^2 e) \quad (10)$$

A seguir, mantendo constante a voltagem de aceleração V , variam-se conjuntamente os valores de B e E respeitando o valor da razão anterior.

Este varrimento tanto pode ser efectuado na ausência como na presença de gás de colisões.

3 - REACÇÕES COM O ÉTER DIMETÍLICO EM FASE GASOSA *

3.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

Data de há cerca de 20 anos o primeiro estudo em que o éter dimetílico, CH_3OCH_3 , foi utilizado como reagente de ionização química ³¹. Os substratos foram um grupo numeroso e variado de compostos orgânicos. Estabeleceram-se diferenças entre os respectivos espectros de ionização química que tornaram possível a distinção entre, nomeadamente: (a) alcenos e cicloalcanos (os alcenos apresentaram geralmente iões $[\text{M}-\text{H}]^+$ pouco abundantes e aductos $[\text{M}+45]^+$ e $[\text{M}+13]^+$ bastante abundantes, e os cicloalcanos comportaram-se de maneira inversa); (b) dienos conjugados e dienos não-conjugados (os segundos apresentaram, relativamente aos primeiros, abundâncias relativamente menores dos aductos $[\text{M}+45]^+$, e pareceram comportar-se de maneira semelhante à dos alcenos mono-insaturados); (c) diversos tipos de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (aqueles que produziram aductos $[\text{M}+45]^+$ estáveis são os mesmos que, em solução, sofrem facilmente reacções de ciclo-adição do tipo de Diels-Alder, o que é o mesmo que dizer que são aqueles em que o montante de energia de ressonância perdido pela ocorrência destas reacções é inferior a cerca de 15 kal.mol^{-1}); (d) aldeídos e cetonas (nos primeiros o processo de abstracção de hidreto por parte dos iões $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ foi favorecido na competição com o processo de protonação por parte dos iões $(\text{CH}_3)_2\text{OH}^+$, enquanto que nas segundas aconteceu o contrário); (e) ácidos carboxílicos e ésteres (os espectros dos ácidos apresentaram sinais intensos correspondentes a iões $[\text{M}-\text{OH}]^+$, e sinais muito fracos correspondentes a iões $[\text{M}+\text{H}]^+$, os quais foram muito intensos nos espectros dos ésteres, onde, ao mesmo tempo, os iões $[\text{M}-\text{OH}]^+$ estiveram ausentes); (f) álcoois e éteres (os álcoois produziram espectros geralmente bastante complexos, e os dos éteres foram mais simples e dominados pelos sinais dos iões $[\text{M}-\text{H}]^+$ e $[\text{M}+\text{H}]^+$); e (g) álcoois primários e álcoois secundários (os

* Ramos, L.E., Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., "Dimethyl Ether Chemical Ionization of Arylalkylamines", *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **14**, 408, **2000**, em parte

pimeiros apresentaram espectros com picos intensos correspondentes a iões $[M+13]^+$, enquanto que nos espectros dos segundos estes picos tiveram intensidades muito baixas e, por outro lado, registaram-se sinais fortes correspondentes a iões $[M+45-H_2O]^+$, $[M+47-H_2O]^+$ e $[M+13-H_2O]^+$.

Bastante mais recente é outro trabalho que incidiu também sobre um grupo de substratos orgânicos de funcionalidades variadas e ainda três compostos inorgânicos escolhidos como modelos de nucleofilicidade, designadamente a água, o amoníaco e o ácido sulfídrico ³². A técnica utilizada para o estudo das reacções foi o "flowing afterglow" e o catião metoximetileno foi gerado por ionização química de uma mistura de éter dimetílico com o catião nitrosilo, NO^+ . Em tais condições, a reacção entre os substratos e o catião metoximetileno para produção de aductos $[M+15]^+$ ocorreu segundo o mecanismo do tipo S_N2 . Os aductos $[M+45]^+$ de duas amidas, concretamente a formamida e a sua congénere N,N-dimetilada, sofreram decomposições que envolveram sempre a rotura da ligação entre o átomo de azoto e o de carbono carbonílico, e estes processos foram considerados como susceptíveis de servir para caracterizar generalizadamente todas as amidas. As reactividades dos três nucleófilos inorgânicos foram avaliadas segundo métodos de cálculo *ab initio* aplicados à termodinâmica das respectivas reacções de formação de produtos $[M+13]^+$ e $[M+15]^+$, e, em paralelo com as observações experimentais também efectuadas, a ordem de reactividades que se encontrou foi $NH_3 > H_2S > H_2O$. Para o amoníaco, e também para o grupo constituído pela metilamina, dimetilamina e trimetilamina, verificou-se que os aductos $[M+15]^+$ eram geralmente produtos minoritários e que o producto $[M+13]^+$ estava ausente no caso da trimetilamina, a qual, por outro lado, foi a que apresentou a abundância máxima do aducto $[M+45]^+$.

De entre os trabalhos realizados com hidrocarbonetos começa por mencionar-se aquele que foi publicado em 1995 e utilizou um grupo muito numeroso de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, de entre os quais alguns eram nitrogenados ³³. Encontraram-se diferenças entre os espectros de ionização química de uns e outros, traduzidas no facto de com os hidrocarbonetos não

nitrogenados se formarem quantidades significativas de iões $[M+13]^+$, às vezes máximas, e com os nitrogenados esses iões estarem sempre ausentes. Os aductos $[M+45]^+$ foram os de abundância máxima na esmagadora maioria dos casos, alternando com os iões $[M+13]^+$. Também os espectros de dissociação induzida por colisões dos aductos $[M+45]^+$ dos compostos dos dois grupos mostraram diferenças: no caso dos hidrocarbonetos não nitrogenados a perda dominante foi quase sempre de metanol, tendo, apenas em 3 de entre os 11 substratos estudados, sido observada uma eliminação de 45 Da que foi atribuída ao radical metoximetileno; no caso dos compostos nitrogenados as eliminações directas de metanol ou do referido radical foram raras, e predominaram as de C_2H_4O , interpretadas como sendo de acetaldeído ou óxido de etileno, registando-se também algumas de formaldeído. Não foram propostos mecanismos para nenhum destes processos.

Nas reacções dos iões $CH_3OCH_2^+$ com o antraceno e o fenantreno numa "ion-trap" observou-se a formação de aductos $[M+45]^+$ e a decomposição destes para produzir iões $[M+13]^+$ ³⁴. A reacção com os iões m/z 61 não pareceu produzir nenhuns produtos assinaláveis, enquanto que os iões m/z 47 produziram a protonação dos dois substratos. Como conclusão global, não se encontraram características de selectividade capazes de distinguir estes substratos um do outro.

Quatro hidrocarbonetos sesquiterpénicos componentes do óleo de "patchuli" foram objecto de um estudo ainda mais recente, no qual foi possível diferenciar globalmente os quatro substratos e até, mais especificamente, distinguir dois diastereómeros que diferiam na configuração de apenas um de entre os quatro centros quirais existentes ³⁵. Os mecanismos das reacções foram propostos com base na comparação dos resultados obtidos com o DME e com o seu análogo hexa-deuterado. Entre outras reacções, analisou-se a de abstracção de um ião hidreto do substrato por parte do ião metoximetileno com regeneração de uma molécula do DME reagente, e a de eliminação de uma molécula de éter metilvinílico a partir dos aductos $[M+45]^+$ com formação de iões-produto $[M-13]^+$.

Passando a considerar, agora, trabalhos relativos a álcoois e éteres, refere-se, em primeiro lugar, um estudo efectuado com dióis de entre 2 a 4 átomos de carbono ³⁶, em que se observou que a razão entre as abundâncias de produtos $[M+13]^+$ e $[M+H]^+$ aumentava com a proximidade existente entre os dois grupos hidroxilo na molécula, o que foi relacionado com a facilidade da formação de estados de transição de estrutura cíclica intramolecular, pentagonal ou hexagonal, na reacção em que os aductos $[M+45]^+$ eliminam uma molécula de metanol. Nos dióis com os dois grupos hidroxilo mais próximos, os produtos $[M+13]^+$ decompueram-se depois com eliminações sucessivas de HCHO e de H₂O. Com os grupos hidroxilo mais distantes, os mesmos produtos podiam sofrer perdas de metanol, água, ou um fragmento neutro de massa de 44 Da.

O etilenoglicol e os seus éteres mono- e dimetílico foram estudados pelas mesmas autoras do trabalho anterior, para concluir que predominavam os produtos $[M+13]^+$ no caso do glicol e do éter mono-metílico, e os produtos $[M+15]^+$ no caso do respectivo éter dimetílico ³⁷. Quanto à formação destes dois produtos por decomposição dos aductos $[M+45]^+$, cálculos computacionais permitiram estimar que o primeiro corresponde a um processo ligeiramente exotérmico e o segundo a um processo ligeiramente endotérmico.

Ainda das mesmas autoras é outro trabalho em que poli-etilenoglicóis de fórmula geral HO(CH₂CH₂O)_nH, em que n=1-5, se fizeram reagir com o catião metoximetileno numa "ion-trap" ³⁸. Analisou-se em particular a formação e os modos de decomposição dos iões $[M+13]^+$. Estes iões eram estabilizados por ligações intramoleculares entre um grupo metileno carregado positivamente e átomos de oxigénio de grupos funcionais de éter situados a distâncias convenientes. A sua fragmentação ocorreu através de um conjunto de reacções que envolveu igualmente processos de ciclização intramolecular, verificando-se neste caso que os substratos de menor tamanho eliminaram preferentemente HCHO seguido de uma ou mais moléculas de óxido de etileno, enquanto que os

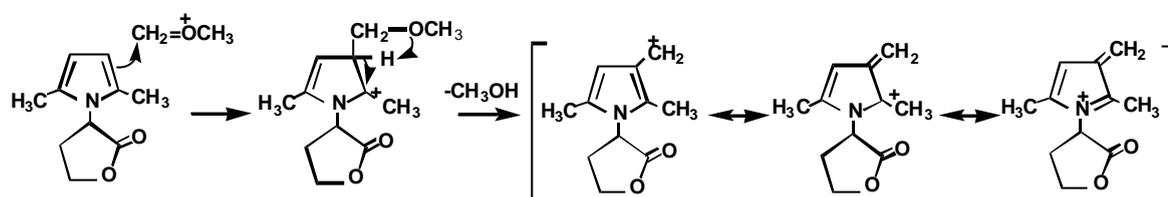
de maior tamanho eliminam uma molécula de massa de 86 Da identificada como o éter γ -formil-metilvinílico.

No que diz respeito a ácidos carboxílicos e respectivos derivados, foi publicado um trabalho relativo a lactonas com anéis de 4, 5, 6 e 7 lados, em que se utilizou, como reagentes de ionização química, separadamente o DME e o metano ³⁹. Da comparação dos espectros de CID dos iões $[M+15]^+$ de determinadas lactonas com os espectros de CID dos iões $[M+H]^+$ de lactonas homólogas, iões que são portanto isómeros, foi possível concluir que os processos de fragmentação dependiam do tamanho do anel. Para as lactonas maiores, de 6 e 7 lados, tanto os substratos protonados como os homólogos metilados se decompunham por perda de fragmentos neutros de ceteno $CH_2=C=O$, ou de um alceno, ou, sucessivamente, de monóxido de carbono e água. Por outro lado, as lactonas metiladas mais pequenas dissociavam-se geralmente com formação do ião $C_3H_7O^+$, m/z 59, com uma estrutura de acetaldeído metilado no átomo de oxigénio.

Contrariamente a estas lactonas simples, em que não se observa a formação de iões $[M+13]^+$, nas lactonas monohidroxiladas e dihidroxiladas referidas num artigo das mesmas autoras ⁴⁰ esses iões são um dos produtos da reacção com o DME. A análise comparativa das abundâncias destes iões-produto para uma série de compostos modelo, designadamente o ciclohexanol e diversos ciclohexanodióis, permitiu concluir que o protão necessário à eliminação de metanol parece provir preferencialmente de um grupo funcional situado em posição 1,2 relativamente àquele onde ocorre a adição do catião metoximetileno. Esta conclusão está de acordo nomeadamente com a ausência do produto $[M+13]^+$ no caso da reacção do ciclohexanol com o DME.

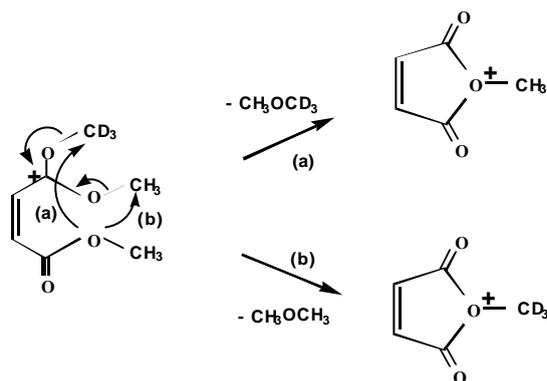
O estudo das reacções ião-molécula da 2,5-di-metilpirrole- γ -butirolactona com o DME, publicado pelas mesmas autoras ⁴¹, teve essencialmente dois objectivos: (1) determinar se as reacções ião-molécula ocorrem com ambos os anéis componentes da respectiva estrutura, ou seja o de pirrole e o de lactona, ou se ,

pelo contrário, um dos anéis heterocíclico intervém preferencialmente na reacção bimolecular; e (2) determinar o local onde se iniciam as reacções de formação dos aductos $[M+H]^+$ e $[M+13]^+$, através de estudos comparativos dos processos bimoleculares e das reacções de fragmentação desses aductos e dos de outros compostos modelo. Os espectros de ionização química, de CID e de MS/MS/MS permitiram concluir que o local predominante de protonação deve ser o átomo de oxigénio não-carbonílico da metade lactónica, enquanto que o local predominante de reacção para a formação do produto $[M+13]^+$ será uma das ligações duplas da metade pirrólica (Esquema 3.1).



Esquema 3.1 - Formação do produto $[M+13]^+$ na reacção do DME com a 2,5-di-metilpirrole-?-butirolactona (adaptado de ⁴¹)

A análise dos espectros de CID dos iões $[M+H]^+$ e $[M+\text{CH}_3]^+$ de ácidos mono- e dicarboxílicos e dos respectivos ésteres metílicos forneceu alguns esclarecimentos quanto aos factores estruturais que influenciam a sua reactividade, mais particularmente quanto às conformações adoptadas pelas moléculas no processo de adição electrofílica ⁴². Alguns dos mecanismos propostos apoiaram-se na comparação das reacções do DME com as do seu congénere deuterado DME- d_6 . Por exemplo, os autores começaram por admitir que o ião $[M+\text{CD}_3]^+$ do maleato de dimetilo poderia, ao decompôr-se, eliminar com igual probabilidade DME ou DME- d_3 (Esquema 3.2):



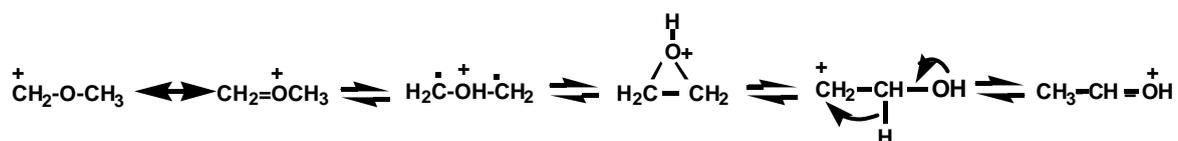
Esquema 3.2 - Eliminação de DME no aducto $[M+15]^+$ do maleato de di-metilo ⁴²

A observação de que o espectro de CID de facto continha os produtos dos passos (a) e (b) com abundâncias na razão de 2:1 foi interpretada como implicando que deveria ocorrer um extenso escâmbio dos grupos metilo antes da eliminação.

Um trabalho relativo às reacções do DME com um conjunto de 10 lactamas foi publicado em 1993 ⁴³. O tamanho dos anéis era de entre 4 a 7 lados, e vários dos substratos possuíam substituintes metílicos. Para além dos produtos de reacção do tipo dos encontrados habitualmente foi observada a formação, pouco usual, de iões $[M+3]^+$ e $[M+16]^+$. Ao primeiro, que se formou com o substrato 2-azetidinona, foi atribuída a origem $[M+CH_2OCH_3-CH_2CO]^+$, enquanto que aos segundos, que se formaram com cinco dos outros substratos que não eram N-metilados, se atribuiu a origem $[M+CH_2OCH_3-CH_2=NH]^+$, correspondendo portanto a estruturas equivalentes às de lactonas protonadas.

As autoras do trabalho anterior publicaram também, no mesmo ano, os resultados de um estudo das reacções de um grupo de cinco substratos com actividade farmacológica (1,4-benzodiazepinas), utilizando como reagente de ionização química, além do DME, também o óxido de etileno, o qual, a par com o ião $(CH_2)_2OCH_3^+$, m/z 59, produz o ião $(CH_2)_2OH^+$, m/z 45, que é isómero do catião metoximetileno produzido pelo DME ⁴⁴. É interessante notar que há na literatura científica referências, em determinadas condições experimentais, à

interconversão de diversos iões de m/z 45, entre os quais os dois anteriores ⁴⁵
(Esquema 3.3):

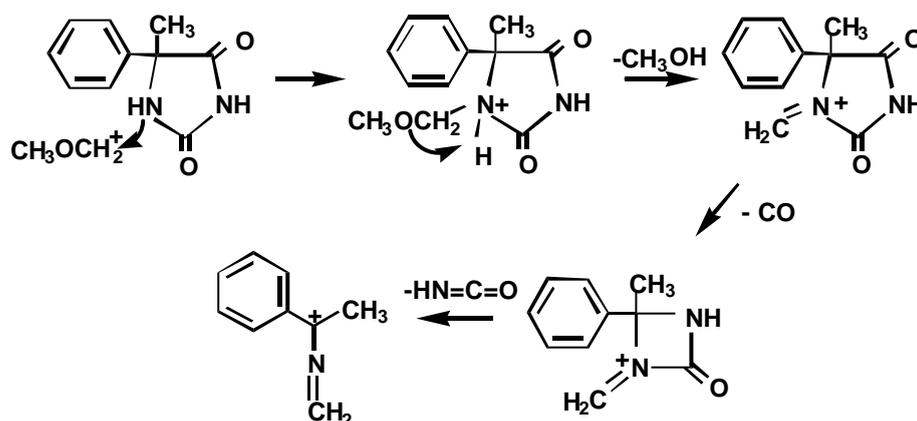


Esquema 3.3 - Interconversão entre formas isoméricas do catião $C_2H_5O^+$ em fase gasosa ⁴⁵

O trabalho que se está a citar incluiu a determinação da forma das curvas de energia potencial dessas reacções. Nas reacções com o DME foram ainda utilizados neste trabalho outros oito substratos, funcionando como compostos-modelo, e também DME per-deuterado, com o objectivo de esclarecer aspectos mecanísticos das reacções observadas, e acetona per-deuterada, com o mesmo objectivo relativamente à produção de iões $[M+D]^+$. De entre as conclusões de maior relevância salienta-se as seguintes: (a) nos espectros de ionização química, sempre que estavam presentes grupos carbonilo e hidroxilo em posição 1,2 verifica-se a formação de produtos $[M+13]^+$ e a ausência de formação de produtos $[M+15]^+$ e, quando tal condição estrutural não se verificava, o resultado era o inverso: presença de produtos $[M+15]^+$ e ausência de produtos $[M+13]^+$; (b) nos processos de decomposição induzida por colisões observou-se a formação de iões $[M+15]^+$ especificamente como resultado de uma eliminação de formaldeído a partir dos aductos $[M+45]^+$, nos casos de três dos quatro substratos que produziram aductos estáveis desse tipo; e (c) as reacções com o óxido de etileno, para o qual, por exemplo, não se registou a formação de produtos $[M+15]^+$, foram globalmente consideradas como menos selectivas e estruturalmente significativas do aquelas com o DME.

No grupo dos estudos realizados com substratos pertencendo à família dos derivados de ácidos carboxílicos inclui-se ainda um trabalho publicado em 1995, no qual o DME, paralelamente a dois outros reagentes de ionização química, designadamente o éter di-n-butílico e o 2-metoxietanol, se fez reagir com 7 anti-convulsionantes derivados da hidantoína e da succinimida ⁴⁶. A protonação dos substratos foi interpretada como ocorrendo especificamente nos átomos de azoto

ou nos grupos carbonilo presentes na respectiva estrutura. A formação de produtos $[M+13]^+$, pelo seu lado, na maior parte das vezes ocorreu após uma reacção inicial com o catião metoximetileno que teve lugar nos anéis benzénicos. O produto $[M+13]^+$ da 5-fenil-hidantoína decompôs-se com uma eliminação de monóxido de carbono à qual se seguiu outra do fragmento neutro $\text{HN}=\text{CO}$. No Esquema 3.4 reproduzem-se os mecanismos propostos pelos autores para estes processos, quando a reacção inicial tem lugar no átomo de azoto. É curioso notar, em aditamento a uma observação feita anteriormente por autores do mesmo grupo de investigação a propósito do ciclohexanol e de ciclohexanodióis ⁴¹, que agora se admite que a eliminação de metanol se pode processar com um próton proveniente do próprio átomo atacado pelo catião metoximetileno.



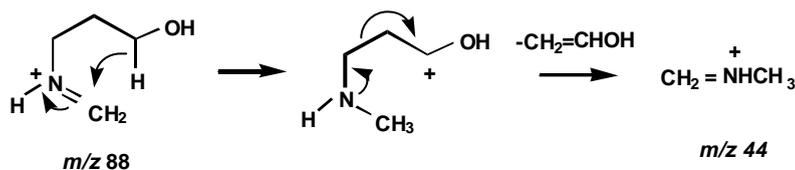
Esquema 3.4 - Formação e decomposição do aducto $[M+45]^+$ da 5-fenil-hidantoína (adaptado de ⁴⁶)

Relativamente a compostos com grupos funcionais amínicos, um trabalho publicado em 1991 teve, como objecto, a investigação dos locais de metilação, em fase gasosa, da anfetamina ⁴⁷, utilizando um conjunto de três iões reagentes entre os quais se incluía o catião $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+$, m/z 61, produzido a partir do DME, sendo os outros dois os catiões $(\text{CH}_3)_2\text{F}^+$ e $(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^+$. Os autores admitiram à partida que, dada a maior afinidade termodinâmica para o catião metilo por parte do $(\text{CH}_3)_2\text{O}$, quando comparada com a dos congéneres CH_3F e CH_3Cl , seria de esperar uma menor reactividade por parte do respectivo reagente $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+$, e os resultados experimentais confirmaram-no. Por outro lado, enquanto na reacção

com os outros dois catiões se observava, nos espectros de ionização química, numerosos iões-fragmento resultantes da dissociação do aducto $[M+CH_3]^+$, com o catião proveniente do DME detectava-se exclusivamente esse aducto intacto. Uma combinação da informação fornecida pelos espectros da dissociação induzida por colisões desses iões com a de outros espectros de neutralização/re-ionização permitiu concluir que, com o catião $(CH_3)_3O^+$, a metilação ocorria exclusivamente no átomo de azoto, sem concorrência do anel benzénico.

Em 1993 foram publicados os resultados de dois trabalhos efectuados com amino-álcoois de cadeias carbonadas contendo entre 2 e 6 átomos de carbono. Num deles ⁴⁸ estudou-se particularmente as reacções de protonação com o DME. Cálculos semi-empíricos de estrutura molecular permitiram verificar que o local mais favorável de protonação era o grupo amina, e espectros de CID dos iões $[M+H]^+$ estabeleceram diferenças entre os substratos com os dois grupos funcionais em posições (? ,?) e os outros em que o afastamento relativo era maior, diferenças essas traduzidas especialmente na ordem relativa pela qual ocorriam eliminações sucessivas de NH_3 e H_2O .

No outro trabalho ⁴⁹ observou-se que os iões $[M+13]^+$ eram capazes, em reacção com moléculas do substrato, de efectuar a respectiva protonação produzindo iões $[M+H]^+$. Estes iões foram detectados entre os produtos originados por decomposição dos aductos $[M+45]^+$. A razão entre as abundâncias relativas dos produtos $[M+13]^+$ e $[M+H]^+$ decrescia com o afastamento relativo entre os grupos amínico e alcoólico nas moléculas dos substratos. A eliminação muito abundante (intensidade relativa de 85 %) de um fragmento neutro de 44 Da, por parte do ião $[M+13]^+$ do 3-amino-propanol, com produção de um ião imóno de igual valor de razão massa/carga, foi interpretada como uma eliminação de álcool vinílico, implicando que a reacção inicial tivesse tido lugar preferentemente no átomo de azoto (Esquema 3.5):



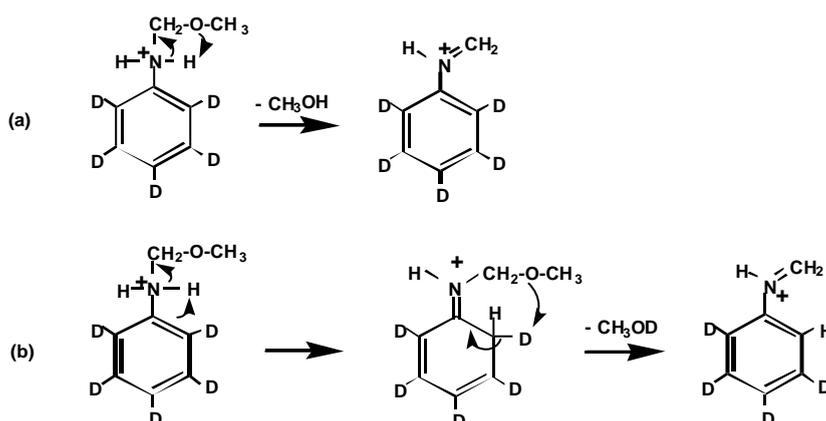
Esquema 3.5 - Eliminação de álcool vinílico por parte do ião $[M+13]^+$ do 3-amino-propanol ⁴⁹

Finalmente, ainda neste mesmo trabalho, foram feitas experiências com diversos compostos-modelo mais simples, entre os quais foram incluídas a etilamina, a propilamina e a butilamina. Com estas três aminas primárias observou-se que se formavam sempre consideráveis quantidades de produtos $[M+13]^+$, e que a decomposição activada por colisões destes iões fornecia como único resultante um ião de $m/z\ 44$.

A estereo-especificidade das reacções dos iões do DME e do seu correspondente análogo per-deuterado com quatro alcalóides existentes nas quinas (cascas de plantas do género Chinchona) foi observada num outro trabalho ⁵⁰. Agrupados estes substratos em dois pares de diastereómeros (quinina/quinidina, e chinchonina/chinchonidina) concluiu-se que os espectros dos produtos das reacções eram qualitativamente semelhantes mas apresentavam diferenças nas abundâncias relativas dos produtos. Os estudos com compostos modelo de várias das sub-unidades constituintes destes alcalóides permitiram concluir que a selectividade destas reacções se baseia nas interacções entre um grupo vinilo e um grupo hidroxilo destas moléculas.

É ainda da autoria do mesmo grupo de investigação um artigo publicado em 1995 e relativo a reacções do DME com os ácidos *orto*, *meta*, e *para*-aminobenzóicos, e ainda com a anilina e o ácido benzóico, utilizados como compostos-modelo ⁵¹. As basicidades em fase gasosa desses substratos foram determinadas pelo método de "bracketing" e obteve-se um valor para a do isómero *orto* que é cerca de 7 kcal.mol^{-1} superior às do conjunto dos isómeros *meta* e *para*, devido à interacção entre os grupos funcionais vizinhos. Cálculos numéricos, efectuados por um método semi-empírico e relativos aos calores de formação de diferentes

iões $[M+H]^+$, permitiram prever que no isómero *meta* o local preferido de protonação será o grupo amina, no isómero *para* será o grupo carboxilo e no isómero *orto* poderá ser, indiferentemente, qualquer dos dois. Os resultados das experiências de CID apontaram para o grupo amina como o local inicial de ataque pelo catião metoximetileno. Um mecanismo que envolve a migração de um hidrogénio ácido de um grupo funcional substituinte do anel benzénico para o átomo de carbono de uma das posições *orto* foi proposto para racionalizar o facto de que, trabalhando com a anilina penta-deuterada no anel benzénico, como composto modelo, os respectivos aductos $[M+45]^+$ perdem moléculas de metanol e de metanol deuterado numa razão de 2:1 (passo (a) /passo (b) no Esquema 3.6, levando em conta que no passo (b) podem com igual probabilidade ser eliminados metanol ou metanol deuterado):



Esquema 3.6 - Eliminação de metanol pelo aducto $[M+45]^+$ da anilina- d_6 (adaptado de ⁵¹)

Um grupo de seis antibióticos nucleosídicos foi objecto de um trabalho, ainda do mesmo grupo de investigadores, publicado no mesmo ano ⁵². Porque o DME e também o éter di-n-butílico não proporcionaram resultados que fossem caracterizados por sinais suficientemente intensos e suficiente selectividade, foi também usado o 2-metoxi-etanol, e, mais particularmente, um dos respectivos iões, $CH_3O(CH_2)_2OCH_2^+$, de m/z 89. Este ião, curiosamente, pode considerar-se como resultante de um processo de ionização química do reagente o qual é idêntico ao que é atribuído à formação dos produtos $[M+13]^+$ das reacções com o DME ($[CH_3OCH_2CH_2OH+CH_3OCH_2-CH_3OH]^+$). Os autores observaram,

estudando um grupo muito numeroso de compostos modelo, que o ião m/z 89 forma aductos $[M+89]^+$ abundantes preferentemente com compostos de azoto, e que a respectiva dissociação activada por colisões fornece produtos $[M+13]^+$ por eliminação de uma molécula do reagente 2-metoxi-etanol.

Um trabalho que teve como objecto as reacções em fase gasosa de um amino-ácido (a glicina) com o cloreto de metilo, e também com o DME, foi publicado em 1995⁵³. O DME comportou-se como um agente metilante mais suave que o cloreto de metilo. As afinidades para o catião metilo dos 3 locais nucleofílicos existentes na molécula de glicina foram estimadas por cálculos computacionais *ab initio* e concluiu-se que se ordenam da seguinte maneira: átomo de azoto > átomo de oxigénio carbonílico > átomo de oxigénio hidroxílico. Outros cálculos permitiram concluir, entretanto, que a reacção de formação do aducto $[M+45]^+$ na qual o catião metoximetileno se liga ao átomo de azoto é exotérmica ($-26,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$), enquanto que quando a reacção tem lugar no grupo carboxilo ela é ligeiramente endotérmica ($+10,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Utilizando formas do substrato deuteradas em vários locais diferentes, propôs-se um mecanismo para a reacção de eliminação de metanol a partir do aducto $[M+45]^+$ em que a reacção inicial tem lugar no átomo de azoto e o protão necessário para a formação da molécula de metanol provém do mesmo átomo. Por outro lado a decomposição dos iões $[M+13]^+$ seria concretizada preferentemente por uma eliminação de CO, podendo ocorrer também a eliminação de CO₂ e eliminações sucessivas de H₂O e CO.

De 1998 é a publicação dos resultados de um extenso estudo em que os substratos foram um grupo de 23 α -aminoácidos, incluindo os 20 mais comuns e ainda a ornitina, a 4-hidroxiprolina e a cistina⁵⁴. Os espectros de CI e CID foram obtidos a temperaturas da fonte relativamente baixas (80°C) e pressões relativamente altas de 6 a 7 Torr. Observou-se que nestas condições os iões predominantes originados pelo DME são o $(\text{CH}_3)_2\text{O}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3$, m/z 91, e o $[(\text{CH}_3)_2\text{O}]_2\text{H}^+$, m/z 93. Exceptuando a prolina, os aductos $[M+15]^+$ só se formaram quando a cadeia R do amino-ácido $^+\text{H}_3\text{NCHRCO}_2^-$ possuía substituintes

nucleofílicos. Pelo seu lado os productos $[M+13]^+$ foram frequentemente mais abundantes que os aductos $[M+45]^+$.

Quanto a dois dos substratos, a fenilalanina e a tirosina, que possuem semelhanças estruturais, respectivamente, com a 2-feniletilamina e a tiramina (estudadas nesta Tese), destacam-se as seguintes observações feitas no trabalho que se está a referir: (a) a decomposição induzida por colisões dos aductos $[M+45]^+$ processou-se predominantemente com eliminações de CH_3OH (2-3%), de fragmentos de massa total de 78 Da (100%) e de 90 Da (3-4%); (b) a decomposição, nas mesmas condições, dos iões $[M+13]^+$ processou-se, quase unicamente, por eliminações sucessivas de H_2O e CO , observando-se, apenas com a fenilalanina, também uma outra perda de 73 Da (5%).

As vantagens de utilização de uma "ion-trap" com uma fonte externa de EI/CI , relativamente a uma "ion-trap" sem fonte externa, foram discutidas num artigo em que a reacção da dopamina com o ião $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ do DME foi utilizada para a determinação do limite de detecção daquela amina ⁵⁵. De acordo com os autores o limite de detecção em condições de CID foi de 8×10^{-11} g para os iões $[M+47]^+$, e, em condições de CI, de 2×10^{-7} g. No espectro de CID do aducto $[M+45]^+$ da dopamina, também apresentado pelos autores, a razão das intensidades dos sinais atribuíveis a perdas independentes de água (100%) e de metanol (cerca de 10%) é aproximadamente a inversa da que foi encontrada no trabalho descrito nesta Tese, como se verá adiante.

O trabalho mais recente que encerra esta revisão na parte respeitante a substratos com grupos funcionais amínicos é de 2001, e nele se descreve a reacção de metilação em fase gasosa da 3-(N,N-dimetilaminoetil)-piridina por acção do catião tri-metiloxónio ($(\text{CH}_3)_3\text{O}^+$, m/z 61) produzido pelo DME, tendo-se comparado essa reacção com outra, decorrente em solução, em que é usado o iodeto de metilo em acetonitrilo ⁵⁶. Os autores observaram que, enquanto que em solução a reacção tem lugar exclusivamente no átomo de azoto do grupo amínico terciário, em fase gasosa ocorre, também exclusivamente, no átomo de azoto do

anel piridínico. Cálculos computacionais forneceram uma confirmação desta observação, quer em termos cinéticos (mostrando que a nucleofilicidade do azoto amínico está diminuída pelo facto de estar envolvido em ligações de hidrogénio fracas com os carbonos C-2 e C-4 do anel aromático), quer em termos termodinâmicos (estimando que o produto da metilação no azoto piridínico é 21,4 kJ.mol⁻¹ mais estável que o outro).

Passando, finalmente, a trabalhos dedicados a substâncias do tipo dos fenóis e outros compostos oxi-aromáticos, refere-se primeiro uma publicação de 1991 em que foram comparados resultados obtidos num espectrómetro de massa de configuração QqQ, equipado com uma fonte de ionização química, e numa "ion-trap" ⁵⁷. No primeiro caso foram estudados dezassete compostos oxi-aromáticos variados, incluindo fenóis, cetonas e aldeídos, a maior parte deles disubstituídos. No segundo caso seleccionaram-se como exemplos apenas cinco dos substratos anteriores. Concluiu-se que o DME, utilizado como reagente, se revelou capaz de apresentar selectividade não só funcional como posicional, e as abundâncias de produtos observados nos espectros de ionização química foram correlacionadas com a natureza dos efeitos activantes ou desactivantes dos substituintes. Concluiu-se também que os espectros de dissociação activada por colisões, obtidos nos dois aparelhos para os iões [M+H]⁺, [M+13]⁺ e [M+15]⁺, eram virtualmente idênticos. Quanto aos espectros dos aductos [M+47]⁺, eles mostraram que ocorria exclusivamente uma dissociação para produzir iões [M+H]⁺, o que foi considerado como indício de que tais aductos possuem uma estrutura do tipo de um complexo fracamente ligado, possivelmente do tipo [M^{???}H^{???}DME]⁺.

Doze substratos essencialmente do mesmo grupo dos anteriores foram objecto de outro trabalho publicado no ano seguinte, voltando a comparar-se os resultados obtidos com os mesmos espectrómetros de dois tipos diferentes, mas utilizando como reagentes de ionização química, além do DME, também o etileno e o óxido de etileno ⁵⁸. Observou-se que os iões do etileno induziam predominantemente reacções de transferência de protão e apenas quantidades muito pequenas de

aductos $[M+13]^+$ e $[M+41]^+$, enquanto que os do óxido de etileno produziam aductos $[M+45]^+$ abundantes, além dos iões $[M+13]^+$, embora as abundâncias de tais aductos não evidenciassem correlações claras com a estrutura dos substratos. As reacções com o DME foram consideradas bastante mais selectivas do que as anteriores, tendo-se apurado que os substituintes aromáticos doadores de electrões favoreciam a formação de produtos $[M+13]^+$ enquanto que os substituintes sacadores de electrões favoreciam a formação de aductos $[M+15]^+$, e tendo também ambas as reacções sido avaliadas como exotérmicas.

No mesmo ano, o mesmo grupo de investigação publicou um outro trabalho em que os substratos foram um grupo formado pela metoxi-acetofenona, a hidroxacetofenona, o metoxi-fenol, o anisaldeído e o hidroxibenzaldeído, sendo também estudados alguns outros compostos aromáticos mono-substituídos na qualidade de modelos ⁵⁹. Os reagentes utilizados foram o DME e o óxido de etileno, e observou-se que os modos de dissociação dos iões $[M+H]^+$ e $[M+15]^+$ eram essencialmente determinados pelo padrão de substituição existente no anel benzénico. Na dissociação dos produtos $[M+13]^+$ detectaram-se efeitos *orto* pronunciados, manifestados no facto de que os isómeros *meta* e *para* eliminavam principalmente HCHO e CO, enquanto que os isómeros *orto* se fragmentavam principalmente por perda de $CH_3^?$, podendo ocorrer também uma fragmentação com perdas sucessivas, menos abundantes, de $CH_3^?$ e CO.

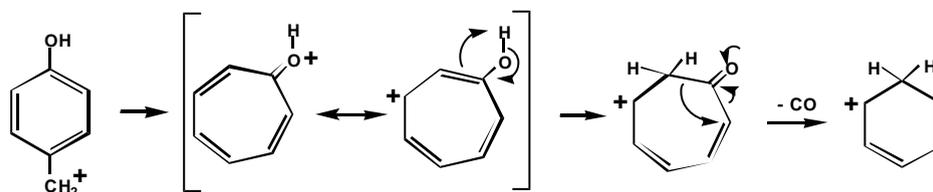
Data ainda do mesmo ano de 1992 a publicação resumida dos resultados de outro estudo em que se examinaram as reacções do DME com um numeroso grupo de dinitrobenzenos e compostos afins, nomeadamente dinitrofenóis, e nitroanilinas ⁶⁰, numa fonte de ionização química convencional. Deste trabalho foram apenas reportadas as intensidades relativas dos produtos observados nos espectros de ionização química obtidos à pressão relativamente elevada de 3 Torr e à temperatura relativamente baixa de 80 °C. A abundância destes produtos foi de um modo geral superior à registada em outros trabalhos em que são utilizadas outras condições experimentais, designadamente pressões muito mais baixas.

Para os dinitrobenzenos a autora não registou a formação de quantidades apreciáveis de aductos $[M+45]^+$ ou produtos $[M+13]^+$, enquanto que as quantidades de aductos $[M+15]^+$ formadas foram moderadamente elevadas, e globalmente bastante mais elevadas foram as de iões $[M+91]^+$, e as de fragmentos $[M-16]^+$, cuja origem não foi discutida. Para os dinitrofenóis voltaram a não ser registadas quantidades apreciáveis de produtos $[M+13]^+$, mas eles formaram-se em quantidades variáveis com as nitro-anilinas, onde os aductos $[M+45]^+$ são muitas vezes os produtos mais abundantes; bastante abundantes foram também aqui produtos $[M+59]^+$, cuja origem também não é discutida. Globalmente, a autora considerou que se manifestava bastante selectividade funcional nestas reacções e também que era possível, muitas vezes, distinguir entre isómeros posiconais.

A mesma autora do trabalho anterior publicou, em 1994, outro mais desenvolvido em que incluiu os resultados dos di-nitrobenzenos e dos di-nitrofenóis do trabalho anterior, e ainda de di-nitronaftalenos e também de 9 aminas heterocíclicas N-nitradas e N-acetiladas ⁶¹. Desta vez foi reportada uma pressão de 6 Torr, a utilização adicional de DME per-deuterado como reagente, e a obtenção de espectros de dissociação induzida por colisões de diversos iões formados pelas aminas heterocíclicas. Observou-se que com o reagente deuterado aumentava a abundância de produtos $[M-16]^+$, mas voltou a não se fazer uma proposta de interpretação para a sua formação. Relativamente aos espectros de CID, as fragmentações com perda de 45 Da (que foram observadas em aductos $[M+47]^+$ e $[M+91]^+$ mas não $[M+45]^+$) foram interpretadas como eliminações de um fragmento designado por "metoximetileno", e as fragmentações com perda de 74 Da, que ocorreram a partir de aductos $[M+45]^+$ ou $[M+91]^+$, foram interpretadas como eliminações de CH_2NNO_2 .

De 1995 é a publicação de outro trabalho sobre as reacções do DME com o fenol, o anisole e vários fenóis e anisóis diversamente alquilados no anel aromático ⁶². O espectrómetro utilizado foi uma "ion-trap" e reportou-se que no início da cada reacção a pressão de DME foi controlada de forma a manter a razão das

intensidades dos iões m/z 45 e m/z 47 igual a 4:1. O DME per-deuterado foi utilizado adicionalmente como reagente, e obtiveram-se também espectros de dissociação activada por colisões dos iões que foram considerados importantes. Observou-se existir uma correlação entre o tamanho, posição e número de substituintes do anel com as quantidades relativas de produtos formados por simples protonação e por "substituição metilénica" (querendo significar-se provavelmente, aqui, os resultantes de uma adição do catião metoximetileno seguida de uma eliminação de metanol). Determinaram-se as basicidades relativas do fenol e de vários metilfenóis pelo método da troca de ligandos aplicado aos substratos previamente protonados pelo DME. Os resultados mostraram nomeadamente que o fenol e o 4-metilfenol têm basicidades indiferenciáveis uma da outra e menores que as dos di-metilfenóis e trimetilfenóis, mas estas basicidades não mostraram ter uma correlação discernível nomeadamente com as extensões relativas das reacções de protonação. Já, por outro lado, a estimativa, por métodos semi-empíricos, das entalpias de formação dos produtos $[M+13]^+$ deu resultados que se correlacionaram bem com as abundâncias relativas de tais produtos, e puseram em evidência o importante resultado de que a reacção ocorrendo no átomo de oxigénio do substituinte aromático é geralmente menos favorável do que a ocorrida no anel, do qual as posições preferidas são, como seria de esperar, as posições *orto* e *para*. Este último resultado, em particular, foi confirmado pelos resultados das reacções com o reagente per-deuterado. Um elaborado mecanismo, envolvendo sucessivamente um alargamento e uma contração do anel benzénico (Esquema 3.7), foi proposto para a eliminação de CO a partir do produto $[M+13]^+$ do fenol.



Esquema 3.7 - Eliminação de CO a partir do ião $[M+13]^+$ do fenol ⁶²

Dois dos substratos que são estudados nesta Tese, a dopamina e a adrenalina, foram objecto de um trabalho publicado em 2000 no qual, num espectrómetro do tipo QIT, foram obtidos e interpretados os espectros de CAD dos iões M^{2+} , $[M+H]^+$ e $[M+45]^+$ ⁶³. Com base nestes resultados e em cálculos semi-empíricos concluiu-se que os locais predominantes de protonação são o átomo de azoto, na dopamina, e o grupo hidroxilo benzílico, na adrenalina. Este grupo é também o local mais reactivo para a formação dos aductos $[M+45]^+$ na mesma adrenalina, enquanto que, na dopamina, pode ser indiferentemente o átomo de azoto ou o anel aromático.

Um dos autores do trabalho acabado de referir é também co-autor de um artigo publicado muito recentemente e relativo às reacções, em fase gasosa, do DME com quatro antraquinonas substituídas, todas possuindo actividade farmacológica, tendo sido utilizadas técnicas experimentais idênticas às desse trabalho ⁶⁴. Operou-se com uma pressão controlada de DME igual a 8×10^{-4} Torr, e com uma temperatura da fonte de 200 °C, e as amostras foram introduzidas com uma sonda aquecida (210 - 370 °C). Nos espectros de ionização química foi observada a formação, em quantidades apreciáveis (0-42%) de iões $[M+45]^+$, $[M+13]^+$ e $[M+15]^+$, sendo, por outro lado, a abundância máxima a correspondente aos iões $[M+H]^+$. Foram utilizados métodos computacionais semi-empíricos para prever a preferência por determinados grupos funcionais como locais de reacção inicial, fazendo-se, em primeiro lugar, a optimização das estruturas dos respectivos produtos e, a seguir, a determinação das respectivas entalpias de formação. Tomando como exemplo um dos quatro substratos estudados, a emodina (Figura 3.1), os locais de reacção preferidos para a formação dos produtos $[M+13]^+$ seriam o grupo hidroxilo da posição 8 bem como a posição 7 de um dos anéis aromáticos (para este resultado foi julgada determinante a presença do substituinte metílico da posição 6), enquanto que o local de reacção preferido para a formação dos produtos $[M+15]^+$ seria um dos grupos carbonilo das posições 9 ou 10.

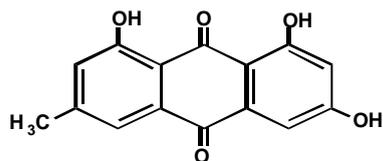


Figura 3.1 - Estrutura da Emodina ⁶⁴

Na decomposição activada por colisões dos aductos $[M+45]^+$ observou-se a produção de iões $[M+13]^+$ em três dos quatro substratos estudados, e a produção de iões $[M+15]^+$, por eliminação de formaldeído, em dois dos três substratos anteriores.

Alguns artigos de revisão sobre a utilização do DME como reagente de ionização química têm sido, entretanto, também publicados. O mais antigo que se refere aqui diz respeito a diversos reagentes de CI usados no modo de ionização positivo ⁶⁵. Outro trabalho que inclui diversas referências ao DME diz respeito a aplicações analíticas de reacções ião-molécula, e inclui este reagente numa secção dedicada a reagentes de ionização química recentemente introduzidos na prática científica ⁶⁶. Relativamente menos recente, e dedicado exclusivamente ao DME, é um outro artigo de revisão, este datado de 1995 ⁶⁷.

3.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

O programa de trabalho que se estabeleceu consistiu em obter, em primeiro lugar, os espectros de ionização química de todos os substratos. Em seguida foram adquiridos, para cada um desses substratos, os espectros de energia cinética de massa seleccionada (espectros de MIKE) de cada um dos iões $[M+45]^+$, $[M+13]^+$ e $[M+15]^+$. Também se obtiveram os espectros de MIKE de alguns dos iões observados como fragmentos nos espectros de MIKE anteriores. Num número mais reduzido de casos, obtiveram-se ainda os espectros de varrimento ligado de B^2/E de alguns desses fragmentos e fez-se a respectiva interpretação, para obter informação sobre os respectivos iões-precusores.

Todos os substratos utilizados (Tabela 1.6) foram de origem comercial, e a maior parte deles foram usados sem purificação especial, com as seguintes excepções: os cloretos de amónio da 3-fenilpropilamina, 4-fenilbutilamina e N-metil-2-feniletilamina, que tinham sido anteriormente preparados a partir das aminas livres por reacção com ácido clorídico em etanol, foram recristalizados com acetona/hexano, e o da octopamina com metanol/acetona. A maior parte das aminas foram utilizadas na forma dos respectivos cloretos de amónio, com as seguintes excepções: a sinefrina e a *nor*-adrenalina foram usadas na forma de aminas livres, e o 4-hidroxi-3-metoxifeniletilenoglicol na forma do respectivo sal de piperazina.

O DME (Linde, N°14940019, ponto de ebulição de cerca de -23°C) foi usado a pressões, medidas na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vazio, compreendidas entre cerca de $2,0 \times 10^{-4}$ e $2,0 \times 10^{-5}$ Torr. A temperatura da fonte foi de 200° C. A energia do feixe de electrões foi de 70 eV e a voltagem de aceleração de 8 kV. As amostras foram introduzidas na fonte com uma sonda de introdução directa, não aquecida.

A marcação com deutério foi levada a cabo por dissolução em D₂O dos cloretos de amónio de cada amina, agitação à temperatura ambiente, e secagem sob jacto de N₂, nos seguintes casos: benzilamina, 2-feniletilamina, 3-fenilpropilamina, 4-fenilbutilamina, tiramina, hordenina, octopamina e sinefrina.

3.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA

Nos espectros de ionização química do gás reagente sozinho observou-se, como iões mais abundantes, aqueles que se representam na Tabela 3.1, onde se registam as médias das intensidades relativas dos sinais medidas num total de nove espectros, obtidos em condições de pressão ligeiramente diferentes.

ião	m/z	int. relativa, %
CH ₃ ⁺	15	5
HCO ⁺ /C ₂ H ₅ ⁺ (?)	29	15
CH ₃ O ⁺	31	5
CH ₃ OCH ₂ ⁺	45	100
(CH ₃) ₂ O ⁺	46	15
(CH ₃) ₂ OH ⁺	47	60
(CH ₃) ₃ O ⁺	61	6

Tabela 3.1 - Iões mais abundantes nos espectros de ionização química do DME

A Figura 3.2 mostra, como exemplo, um dos espectros, obtido a uma pressão de cerca de $4,5 \times 10^{-5}$ Torr, o qual se pode considerar típico das condições em que se trabalhou:

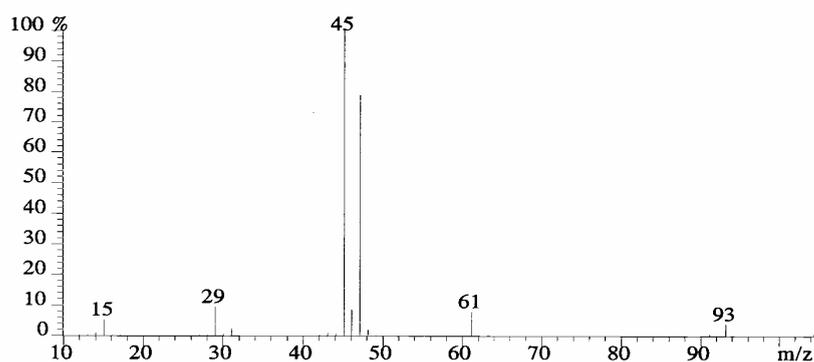
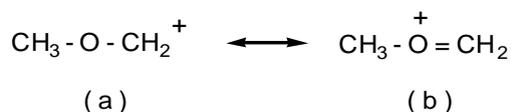


Figura 3.2 - Espectro de ionização química típico do DME

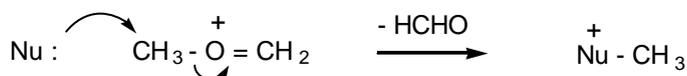
Quanto ao efeito produzido, na abundância relativa de alguns iões, pelas variações da pressão da fonte, observou-se que subidas ligeiras da pressão provocaram aumentos na intensidade relativa do ião m/z 61 e diminuições nas dos iões m/z 31 e m/z 46, e inversamente quanto às descidas da pressão. Não se considera importante aprofundar aqui a questão dos mecanismos das reacções que ocorrem no plasma iónico contendo apenas DME, mas os equilíbrios de interconversão entre formas isómeras do mais abundante de entre os iões presentes, o catião metoximetileno (CH₃OCH₂⁺), de m/z 45, já foram referidos atrás (Esquema 3.5).

Este catião caracteriza-se como um electrófilo com uma extensa deslocalização de carga que o torna num tipo particular de reagente bi-funcional (Esquema 3.8):



Esquema 3.8 - Deslocalização de carga no catião metoximetileno

A forma (a) reage, por adição, com grupos funcionais nucleófilos das moléculas do substrato para produzir directamente aductos catiónicos $[\text{M}+45]^+$ que depois podem sofrer várias espécies de rearranjos ou decomposições, sendo a mais referida a eliminação de uma molécula de metanol contendo o átomo de carbono metílico do reagente, para produzir um ião $[\text{M}+13]^+$. A forma (b), pelo seu lado, pode presumivelmente reagir segundo um mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, com o mesmo resultado global que uma reacção de metilação directa, para produzir iões $[\text{M}+15]^+$ ⁶⁸ (Esquema 3.9):



Esquema 3.9 - Reacção $\text{S}_{\text{N}}2$ de metilação efectuada pelo catião metoximetileno

Este não é o único processo disponível para produzir a metilação dos substratos, quando se utiliza como reagente o DME. De facto, como se verá mais adiante na discussão dos espectros de ionização química, na mistura reagente existem também quantidades não desprezáveis quer do catião trimetiloxónio $((\text{CH}_3)_3\text{O}^+$, m/z 61, cerca de 6% relativamente a 100% do ião m/z 45), quer do próprio catião metilo $(\text{CH}_3^+$, m/z 15, cerca de 5% na mesma base), e ambos estes iões podem também promover a referida metilação.

Na Tabela 3.2 estão as abundâncias relativas dos iões-produto mais importantes formados nas reacções do DME com os substratos ocorridas na fonte do espectrómetro de massa.

substratos	m/z 100%	int. relativas, %						
		[M+H] ⁺	[M+45] ⁺	[M+15] ⁺	[M+13] ⁺	[M-16] ⁺	[M-17] ⁺	[R ₂ C=NR ₂] ⁺
benzilamina	108	100	<1	<1	1	19		4
2-feniletilamina	122	100	1	1	2	11		14
3-fenilpropilamina	136	100	1	1	3	3		10
4-fenilbutilamina	150	100	2	1	2	2		1
N-metil-2-feniletilamina	136	100	9	3	20			35
2-(4-fluorofenil)-etilamina	140	100	2	1	6	22		22
2-(4-nitrofenil)-etilamina	167	100	5	1	6	2		84
tiramina	138	100	1	1	6	29		17
2-(4-metoxifenil)-etilamina	152	100	<1	1	1	20		2
hordenina	58	36	8	1	<1			100
dopamina	154	100	1	1	27	38		49
octopamina	136	52	<1	<1	1	10	100	<1
sinefrina	168	100	<1	<1	<1		15	26
<i>nor</i> -adrenalina	152	30	3	1	5	10	100	12
adrenalina	44	41	4	5	10		77	100
4-hidroxi-3-metoxifenil-etilenoglicol	167	<1	<1	<1	1		100	
ácido vanililmandélico	181	3	<1	<1	<1		100	
ácido homovanílico	195	47	<1	2	100			
ácido 5-hidroxi-indole acético	204	91	3	4	100			
serotonina	189	71	2	7	100	65		11
melatonina	245	81	<1	10	100			

Tabela 3.2 - Espectros de ionização química dos substratos com o DME

O ião mais abundante nos espectros de ionização química dos substratos com um grupo amínico é, muitas vezes, o ião $[M+H]^+$, o que seria de esperar atendendo às elevadas afinidades protónicas das aminas quando comparadas com a afinidade protónica do éter dimetílico.

Uma das excepções a este comportamento geral observa-se com duas das quatro aminas com um grupo hidroxilo benzílico (octopamina e *nor*-adrenalina), em que o ião mais abundante aparece a uma razão massa/carga correspondente a $M-17$, o que pode ser interpretado como uma perda de H_2O pelo ião $[M+H]^+$ dessas aminas. Esta fragmentação origina igualmente o ião mais abundante nos espectros do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol e do ácido vanililmandélico, substratos que também contêm grupos hidroxilo benzílicos.

A hordenina e a adrenalina, com os picos-base respectivamente a m/z 58 e m/z 44 correspondentes ao iões imónio $CH_2=N(CH_3)_2^+$ e $CH_2=NHCH_3^+$, constituem a segunda excepção. A formação de iões imónio de fórmula-geral $CH_2=NR^1R^2+$ é de facto uma característica de todos os substratos com grupos de amina primária, secundária ou terciária. Tais iões poderão ter vários precursores possíveis, nomeadamente os iões $[M+H]^+$, $[M+45]^+$ e os iões moleculares M^+ eventualmente formados na fonte. Um espectro de varrimento ligado de B^2/E mostrou, no caso da hordenina, que os dois precursores mais importantes do ião de m/z 58 eram exactamente o aducto $[M+45]^+$ (m/z 210) e o ião molecular (m/z 165) (Figura 3.3).

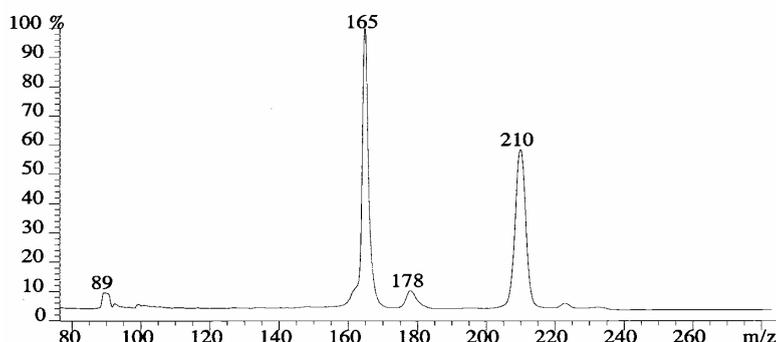


Figura 3.3 - Espectro de varrimento ligado de B^2/E do ião de m/z 58 formado na reacção da hordenina com o DME

Relativamente aos aductos mais relevantes que resultam da reacção das moléculas neutras dos substratos com o ião $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$, e que são os iões $[\text{M}+45]^+$ e $[\text{M}+15]^+$, a sua abundância é relativamente reduzida. Por outro lado, o ião resultante da perda de metanol pelo aducto $[\text{M}+45]^+$, ou seja $[\text{M}+13]^+$, tem frequentemente abundâncias que são elevadas quando comparadas com as dos outros dois, chegando mesmo a originar o pico-base no espectro do ácido homovanílico e nos dos três substratos com núcleos indólicos.

Na Tabela 3.2 estão também incluídas as abundâncias relativas dos iões que correspondem a massas M-16, porque se observou que eles são produzidos com abundâncias significativamente elevadas quando os substratos são aminas primárias. De uma maneira em certa medida análoga à dos iões de massa M-17 relativos aos substratos com grupos hidroxilo benzílicos, aqueles iões M-16 poderão ser explicados por uma perda de amónia ocorrida a partir dos iões $[\text{M}+\text{H}]^+$. Esta suposição é apoiada pelo facto de a hordenina, amina terciária que apresenta uma intensidade quase nula dos iões correspondentes àquela perda de amónia, apresentar por sua vez uma intensidade relativamente alta do ião correspondente a uma perda de $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (m/z 121, 8 %, não registada na Tabela). Correspondentemente, o ião de composição $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2]^+$ tem uma abundância relativa de 6% no espectro da N-metil-2-feniletilamina. Como se verá a seguir, na discussão dos espectros de MIKE dos iões $[\text{M}+45]^+$, os iões $[\text{M}-16]^+$ podem também resultar de uma eliminação consecutiva de metanol e metanimina.

3.4 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES $[\text{M}+45]^+$

Na Tabela 3.3 registam-se as abundâncias relativas dos produtos formados por decomposição dos aductos $[\text{M}+45]^+$ ocorrida na 3ª Região Livre de Campo do espectrómetro de massa (espectros de MIKE):

A eliminação de metanol pelos aductos $[\text{M}+45]^+$ representa 45% a 100% da corrente iónica total, produzindo o ião-fragmento mais abundante nos respectivos

Substratos	Principais perdas (/ Produtos formados, <i>m/z</i>) , %				
benzilamina	CH ₃ OH 94%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 6%			
2-feniletilamina	CH ₃ OH 99%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 1%			
3-fenilpropilamina	CH ₃ OH 94%	CH ₃ OH+HCN 6%			
4-fenilbutilamina	CH ₃ OH 100%				
N-metil-2-feniletilamina	CH ₃ OH 100%				
2-(4-fluorofenil)-etilamina	CH ₃ OH 88%	NH ₃ 5%	CH ₄ 5%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 2%	CH ₃ OCH ₃ 1%
2-(4-nitrofenil)-etilamina	CH ₃ OH 87%	<i>m/z</i> 138 8%	<i>m/z</i> 183 5%		
tiramina	CH ₃ OH 79%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 21%			
2-(4-metoxifenil)-etilamina	CH ₃ OH 79%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 21%			
hordenina	CH ₃ OCH ₂ N(CH ₃) ₂ 38%	CH ₃ OH 20%	(CH ₃) ₂ NH 20%	CH ₂ =N(CH ₃) ₂ ⁺ 14%	O=C ₆ H ₄ CHCH ₃ 9%
dopamina	CH ₃ OH 84%	CH ₃ OH+CH ₂ =NH 6%	CH ₃ OH+HCN 5%	H ₂ O 6%	
octopamina	CH ₃ OH 45%	CH ₃ OH+HCHO 22%	CH ₃ 18%	H ₂ O 15%	
sinefrina	CH ₃ OH+HCHO 52%	CH ₃ OH 37%	H ₂ O 11%		
<i>nor</i> -adrenalina	CH ₃ OH 63%	CH ₃ OH+HCHO 27%	H ₂ O 10%		
adrenalina	CH ₃ OH+HCHO 47%	CH ₃ OH 38%	H ₂ O 15%		
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	CH ₃ OCH ₃ 51%	H ₂ O 16%	<i>m/z</i> 177 12%	CH ₃ OH 6%	CH ₃ OCH ₃ +HCHO 6%
ácido vanilil-mandélico	H ₂ O 45%	H ₂ O+CH ₄ 27%	CH ₃ OCH ₃ 18%	<i>m/z</i> 188 10%	
ácido homovanílico	HCO ₂ H 78%	CH ₃ OH 22%			
ácido 5-hidroxi-indole- acético	CH ₃ OH 100%				
serotonina	CH ₃ OH 88%	NH ₃ 12%			
melatonina	CH ₃ OH 100%				

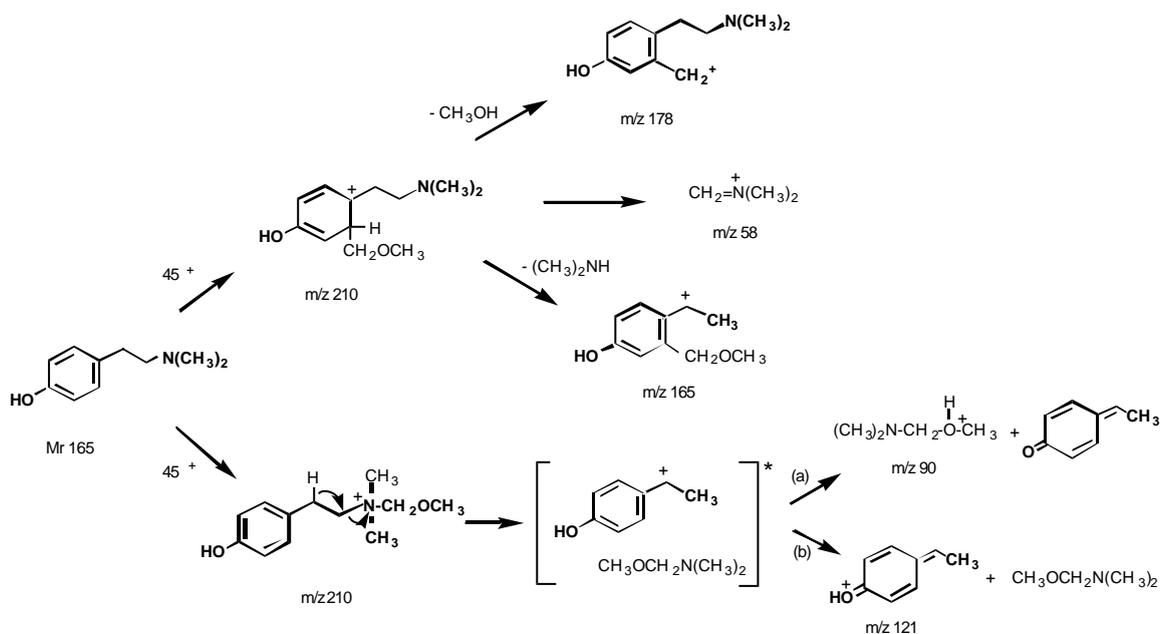
Tabela 3.3 - Espectros de MIKE dos aductos [M+45]⁺ formados por reacção com o DME

espectros de MIKE em todos os casos excepto nos seguintes: hordenina, sinefrina, adrenalina, 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol, ácido vanililmandélico e ácido homovanílico.

A eliminação consecutiva de CH_3OH e $\text{CH}_2=\text{NH}$ é um processo comum a grande parte das arilalquilaminas primárias sem um grupo hidroxilo benzílico, o que pode ser explicado por um ataque inicial do catião metoximetileno ao átomo de azoto e pela participação, na eliminação de metanol, de um dos dois prótons a ele ligados.

A amina terciária hordenina apresenta um comportamento distinto das outras, pelo que se fizeram duas experiências adicionais com esta amina: o espectro de MIKE do ião $[\text{M}_{\text{d}1}+45]^+$ da hordenina deuterada e o espectro de B^2/E dos iões $[\text{M}+45-\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, m/z 121, e $\text{CH}_3\text{OHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$, m/z 90.

Os espectros de B^2/E permitiram estabelecer que os dois iões referidos se formam directamente a partir do aducto $[\text{M}+45]^+$ num só passo. Um mecanismo plausível para a formação destes produtos propõe-se no Esquema 3.10.



Este mecanismo pressupõe uma reacção inicial do catião metoximetileno com o grupo amina, seguida pela formação de um complexo ião-molécula entre a espécie neutra $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e a parte aromática do substrato; este complexo decompõe-se-ia, em seguida, por dois caminhos distintos possíveis: (a) a eliminação da espécie neutra; ou (b) uma abstracção do protão do grupo hidroxilo, para gerar o equivalente protonado daquela espécie neutra, um ião de m/z 90.

Nos espectros de MIKE dos iões $[\text{M}+45]^+$ e $[\text{M}_{\text{d}_1}+45]^+$ (Figura 3.4) observa-se que o sinal atribuível ao produto de m/z 90 se desloca para m/z 91, confirmando que o protão que foi abstraído para formar esse produto provém do grupo hidroxilo fenólico.

O facto de o pico correspondente à perda metanol, m/z 178, se deslocar para m/z 179 na espécie deuterada indica que a eliminação de metanol ocorre após reacção inicial com o ião $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ no anel benzénico (Esquema 3.10).

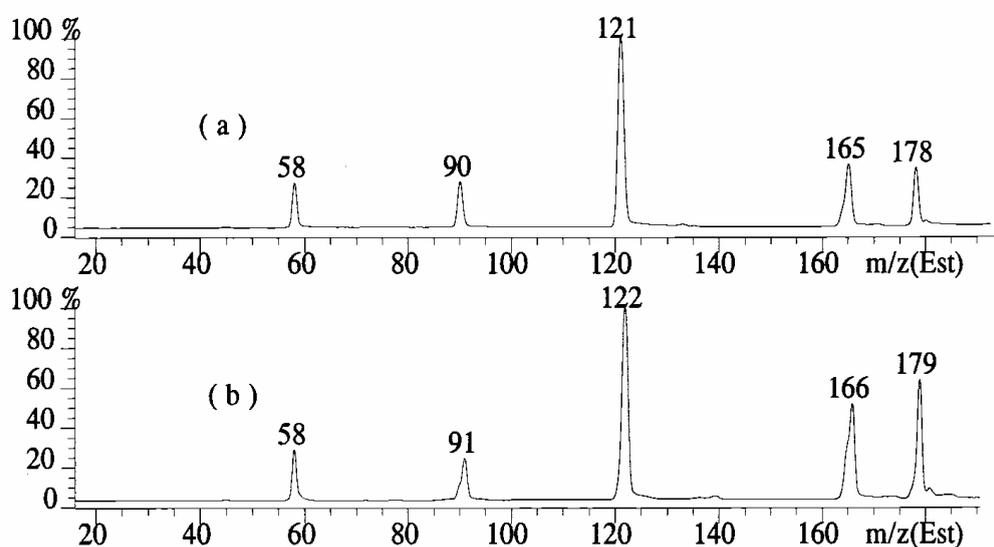


Figura 3.4 - Espectros de MIKE dos iões $[\text{M}+45]^+$ (a) e $[\text{M}_{\text{d}_3}+45]^+$ (b) da hordenina

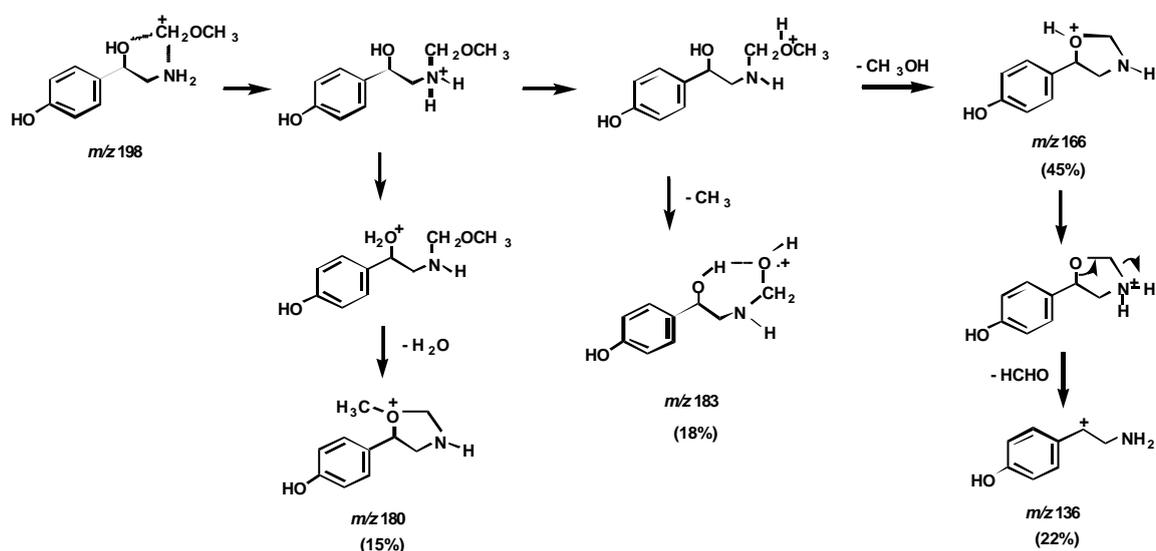
Nos espectros de MIKE dos aductos $[\text{M}+45]^+$ das aminas com um grupo hidroxilo benzílico (octopamina, sinefrina, *nor*-adrenalina e adrenalina) observam-se três

processos de fragmentação comuns a todos eles: eliminação de metanol, eliminação consecutiva de metanol e de formaldeído, e eliminação de água.

Devido às posições relativas 1,2 do grupo amina e do grupo hidroxilo benzílico na cadeia alifática substituinte do anel aromático, a reacção do catião metoximetileno com estas aminas deverá provavelmente iniciar-se pelo estabelecimento de uma interacção conjunta com esses grupos.

A eliminação consecutiva de metanol e de formaldeído poderá ser racionalizada considerando o catião metoximetileno preferencialmente ligado ao grupo hidroxilo benzílico, enquanto para a perda de água a ligação será provavelmente ao grupo amina (Esquema 3.11).

O facto de a soma de abundâncias dos iões resultantes da perda de CH_3OH e de $\text{CH}_3\text{OH}+\text{HCHO}$ representar cerca de 67-90% da corrente iónica total, enquanto que o ião $[\text{M}+45-\text{H}_2\text{O}]^+$ contribui com 10-15%, leva a concluir que a ligação do catião metoximetileno se estabelece de preferência com o grupo hidroxilo.



Esquema 3.11 - Decomposição do ião $[\text{M}+45]^+$ da octopamina

A hipótese de, nos casos da *nor*-adrenalina e da adrenalina, a perda de H₂O poder explicar-se por ataque do catião a um dos dois grupos hidroxilo fenólicos, embora não seja de excluir completamente, não parece provável, dado que a eliminação de água não ocorre nas aminas com um único grupo hidroxilo fenólico.

A perda de um radical metilo pelo ião [M+45]⁺ da octopamina poderá explicar-se pela estabilização do produto formado através de ligações de hidrogénio entre os dois átomos de oxigénio.

Os aductos [M+45]⁺ dos três compostos com um núcleo indólico fragmentam-se exclusivamente por perda de metanol (ácido 5-hidroxi-indoleacético e melatonina), ou perda de metanol e amónia (serotonina).

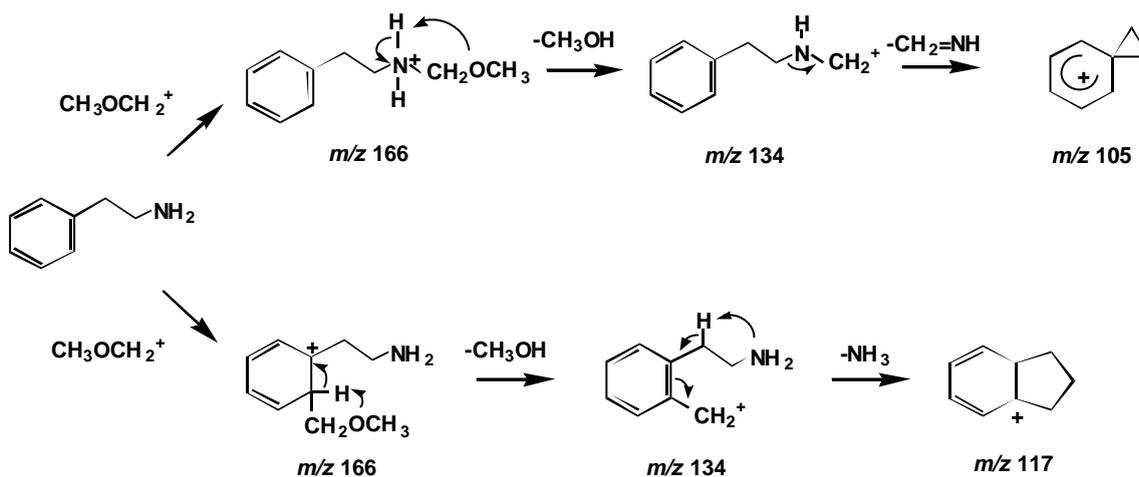
3.5 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES [M+13]⁺

Os objectivos principais da interpretação dos espectros de MIKE dos iões [M+13]⁺ (cuja única origem plausível é a perda de metanol a partir dos aductos [M+45]⁺) são o esclarecimento do problema do local inicial da reacção ocorrida entre os substratos e o catião metoximetileno e, indirectamente, a avaliação dos mecanismos anteriormente propostos para aquela eliminação de metanol. Na Tabela 3.4 registam-se as características dos espectros de MIKE dos iões [M+13]⁺ de todos os 21 substratos.

Para todas as aminas sem um grupo hidroxilo benzílico, à excepção da 3-fenilpropilamina, 4-fenilbutilamina e dopamina, o ião-fragmento mais abundante corresponde à eliminação de uma imina, o que indica que o local de reacção inicial com o catião metoximetileno terá sido o átomo de azoto. Contudo a observação da eliminação de amónia pelos iões [M+13]⁺ de praticamente todas as aminas, incluindo as não-substituídas, sugere a competição do anel aromático como local inicial de reacção (Esquema 3.12, relativo á 2-feniletilamina).

Substratos	Principais perdas (/ Produtos formados), %						
benzilamina	CH ₂ =NH 96%	C ₆ H ₅ ⁺ 4%					
2-feniletilamina	CH ₂ =NH 82%	NH ₃ 16%	C ₇ H ₇ ⁺ 1%				
3-fenilpropilamina	NH ₃ 60%	C ₂ H ₄ NH ₂ ⁺ 28%	C ₈ H ₉ ⁺ 8%	HCN 3%	C ₇ H ₇ ⁺ 1%		
4-fenilbutilamina	C ₃ H ₆ NH ₂ ⁺ 49%	NH ₃ 20%	C ₈ H ₉ ⁺ 13%	C ₇ H ₇ ⁺ 10%	CH ₂ =NH 6%	m/z=122 4%	
N-metil-2-feniletilamina	CH ₂ =NCH ₃ 72%	CH ₂ =NH 11%	HCN 8%	NH ₃ 6%	o-CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ 3%		
2-(4-fluorofenil)-etilamina	CH ₂ =NH 78%	F ⁺ 12%	NH ₃ 6%	C ₆ H ₅ F ⁺⁺ 3%			
2-(4-nitrofenil)-etilamina	CH ₂ =NH 71%	HCN 14%	m/z 113 5%	m/z 103 5%	NO ₂ ⁺ 4%		
tiramina	CH ₂ =NH 87%	NH ₃ 13%					
2-(4-metoxifenil)-etilamina	CH ₂ =NH 84%	NH ₃ 12%	CH ₃ OH 4%				
hordenina	CH ₂ =NCH ₃ 64%	CH ₂ =N(CH ₃) ₂ ⁺ 22%	m/z 120 14%				
dopamina	NH ₃ 54%	CH ₂ =NH 41%	CH ₂ =NCH ₃ 4%	CH ₂ =NHCH ₃ ⁺ 1%			
octopamina	H ₂ O 93%	HCHO 7%					
sinefrina	HCHO 86%	H ₂ O 4%	m/z 74 4%	HCHO+CH ₂ =NCH ₃ 3%	m/z 113 3%		
nor-adrenalina	H ₂ O 89%	HCHO 8%	m/z 83 3%				
adrenalina	HCHO 64%	H ₂ O 22%	CH ₃ OH 7%	m/z 74 4%	HCHO+CH ₂ NCH ₃ 3%		
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	HCHO 19%	m/z 151 18%	CH ₃ ⁺ 13%	HCHO+HCHO 11%	CH ₄ 11%	CH ₃ OH 11%	H ₂ O 8%
ácido vanilil-mandélico	CH ₃ ⁺ 49%	CH ₄ 37%	H ₂ O 7%	OH ⁺ 4%	m/z 185 3%		
ácido homovanílico	CO 100%						
ácido 5-hidroxi-indole-acético	CO 91%	CO+OH ⁺ 9%					
serotonina	CH ₂ =NH 78%	HCN 14%	NH ₃ 8%				
melatonina	CH ₂ CO 88%	CH ₃ CONH ₂ 8%	m/z 228 4%				

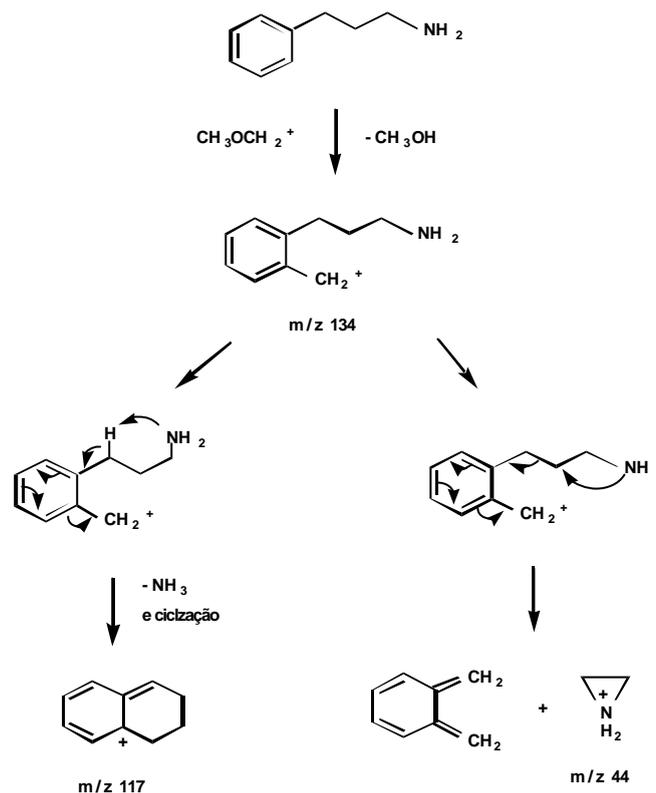
Tabela 3.4 - Espectros de MIKE dos iões [M+13]⁺ formados por reacção com o DME



Esquema 3.12 - Formação e decomposição de dois iões $[M+13]^+$, na reacção da 2-feniletilamina com o DME

Uma competição do tipo ilustrado no Esquema 3.12, entre o grupo amínico e o anel benzénico, já tinha sido referida anteriormente noutro trabalho ⁶⁹, dessa vez a propósito da cationização metílica em fase gasosa do 1-fenil-2-aminopropano.

Nas arilalquilaminas não-substituídas estudadas nesta Tese o comprimento da cadeia alquílica tem uma importância determinante, demonstrada pela diferença de comportamentos das aminas homólogas 3-fenilpropilamina e 4-fenilbutilamina, nas quais as eliminações de amónia a partir dos iões $[M+13]^+$ têm as suas contribuições relativas mais importantes e, por outro lado, se observa a produção dos iões amónio cíclicos, respectivamente $C_2H_4NH_2^+$ e $C_3H_6NH_2^+$. Nestas duas aminas a competição entre o átomo de azoto e o anel benzénico como locais de reacção inicial é portanto largamente favorável ao anel. Para a primeira delas, os mecanismos propostos estão representados no Esquema 3.13.



Esquema 3.13 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ na reacção da 3-fenilpropilamina com o DME

A influência do comprimento da cadeia alifática está também patente na abundância dos iões $[M+13-\text{NH}_3]^+$, a qual aumenta da benzilamina (0%) até à 3-fenilpropilamina (60%) para decrescer na 4-fenilbutilamina, o que poderá estar relacionado com a possibilidade deste ião-fragmento adoptar, na 3-fenilpropilamina, a estrutura bicíclica hexagonal do Esquema 3.13 anterior.

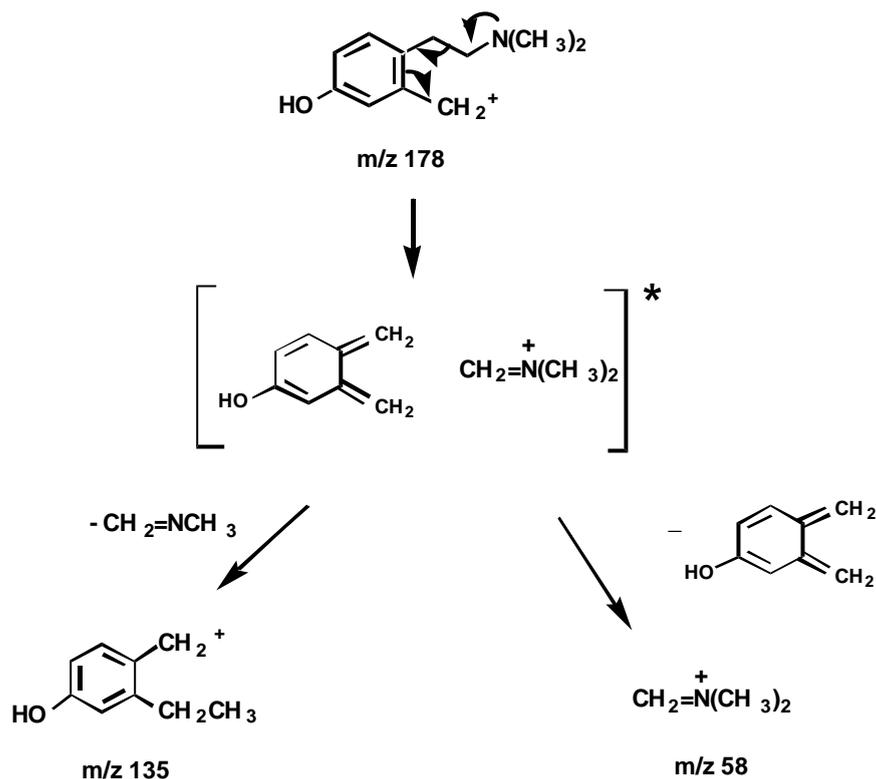
Passando a analisar o comportamento das aminas substituídas, pode começar-se pelas feniletilaminas primárias *para*-substituídas no anel benzénico. Os padrões dos processos de fragmentação dos respectivos iões $[M+13]^+$ são relativamente similares, dado que se observa uma competição entre a eliminação de metanimina e a de amónia, com a primeira geralmente predominante. As intensidades dos picos atribuíveis a uma eliminação de amónia (que, como se viu, corresponde a uma reacção inicial com lugar no anel benzénico) dispõem-se por uma ordem relativa que se poderá relacionar com o carácter

desactivante/activante de cada substituinte para as reacções de substituição electrofílica aromática, a saber: 6% (F), 12% (OCH₃) e 13% (OH).

Na Serotonina, apesar da sua estrutura mais complexa, de tipo indólico, também é visível uma competição, na orientação da reacção inicial, entre o grupo amínico e o sistema aromático, com predominância da primeira (eliminação de metanimina: cerca de 78%, eliminação de amónia: cerca de 8%). No segundo caso a reacção terá provavelmente lugar na posição 2 do núcleo indólico.

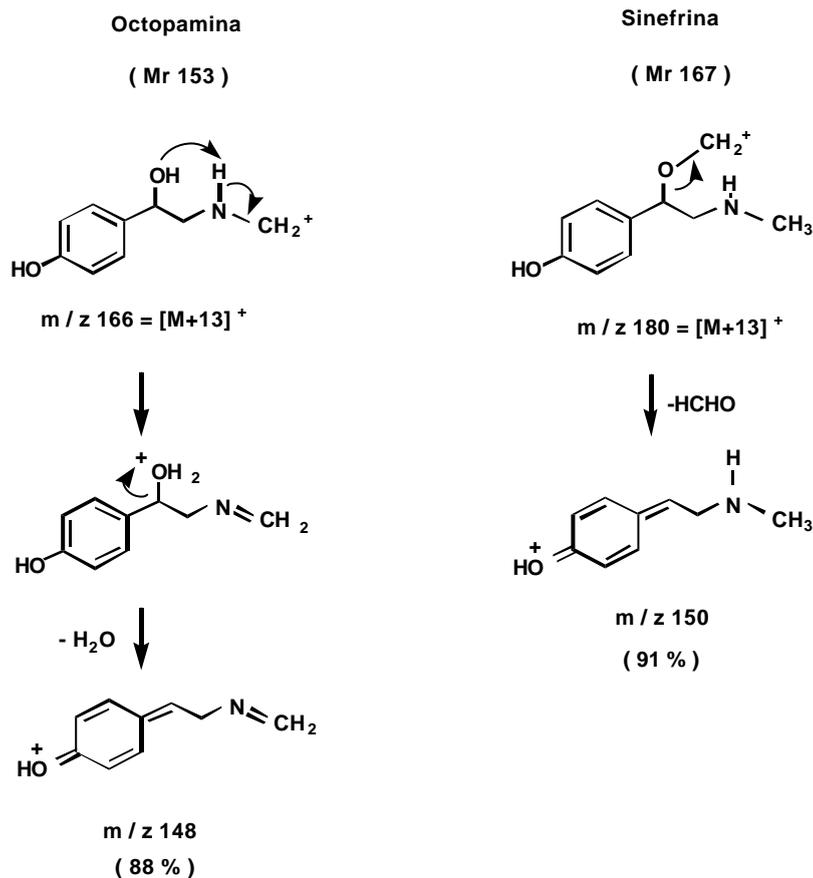
Quando, como no caso da dopamina, um segundo grupo hidroxilo existe no anel benzénico, este está comparativamente mais activado para as reacções de substituição electrofílica e a eliminação de NH₃ transforma-se no processo de fragmentação predominante. Esta influência do segundo grupo hidroxilo fenólico no comportamento da dopamina não pode, no entanto, estender-se à *nor*-adrenalina e adrenalina. Para estas duas aminas o factor estrutural que é mais importante é outro, designadamente a existência de um grupo hidroxilo benzílico.

A amina terciária hordenina comporta-se de maneira distinta das restantes. A eliminação de metanol para formar o ião [M+13]⁺ segue-se a uma reacção inicial do catião metoximetileno no anel benzénico e os dois produtos mais abundantes no espectro de MIKE do ião [M+13]⁺ são, por um lado, o ião imónio de *m/z* 58, CH₂=N(CH₃)₂⁺, e, por outro, aquele que resulta da eliminação da N-metilmetanimina, CH₂=NCH₃. Ambos estes processos podem presumivelmente decorrer com passagem por um complexo ião-molécula intermediário constituído pelo referido ião imónio e por uma espécie neutra que é um *orto*-quino-di-metano hidroxil-substituído. A formação do produto de *m/z* 135 seria, a seguir, o resultado de uma transferência de um grupo metilo com origem no ião imónio³², sendo esta reacção semelhante àquela que caracteriza o comportamento do próprio catião metoxi-metileno como agente metilante (Esquema 3.9). Os mecanismos reaccionais que se propõem para esta decomposição do ião [M+13]⁺ da hordenina (cuja formação já figurou no Esquema 3.10) estão conjuntamente representados no Esquema 3.14:



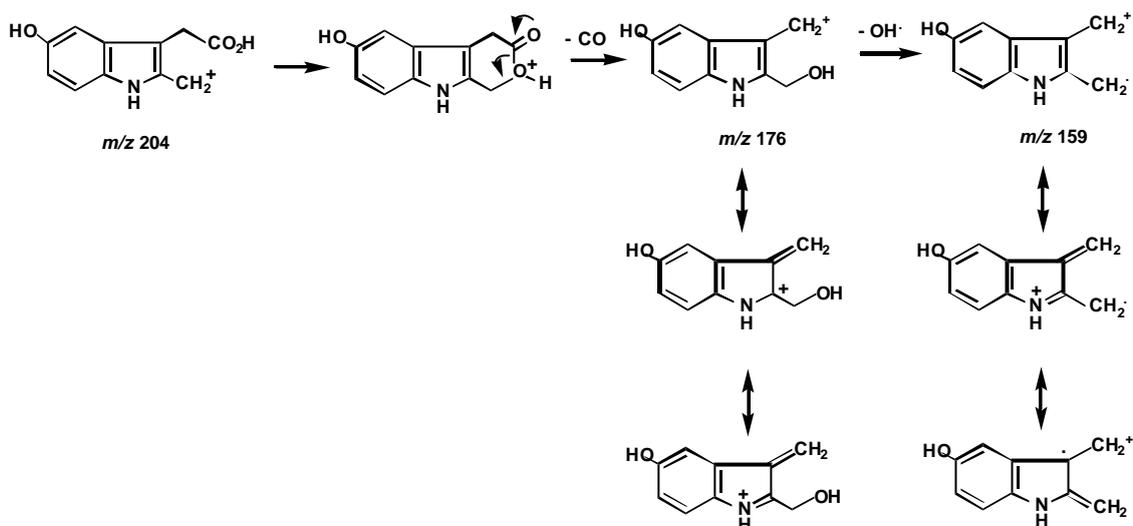
Esquema 3.14 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ na reacção da hordenina com o DME

As quatro aminas que possuem um grupo hidroxilo benzílico apresentam a seguinte regularidade: os iões $[M+13]^+$ das duas que são primárias (octopamina e *nor*-adrenalina) decompõem-se preferentemente por eliminação de água e, secundariamente, por eliminação de formaldeído, enquanto que nas duas que são secundárias (sinefrina e adrenalina) a ordem de importância dos dois processos é a inversa. Estes comportamentos diferentes podem ser explicados assumindo que o local de reacção inicial do catião metoximetileno tenha sido, respectivamente, o grupo amina no caso das aminas primárias, e o grupo hidroxilo benzílico no caso das secundárias, dado o maior impedimento estereoquímico do grupo amina destas últimas. Mecanismos para os processos de fragmentação dos iões $[M+13]^+$ da octopamina e sinefrina são propostos no Esquema 3.15:



Esquema 3.15 - Decomposição dos iões $[M+13]^+$ da octopamina e da sinefrina nas reacções com o DME

A discussão dos espectros de MIKE dos iões $[M+13]^+$ será completada abordando o caso dos três ácidos carboxílicos. Na Tabela 3.4, observa-se que dois deles têm um comportamento semelhante, fragmentando-se exclusivamente (ácido homovanílico), ou predominantemente (ácido 5-hidroxi-indoleacético), por eliminação de monóxido de carbono. Consideradas as estruturas correspondentes aos iões $[M+13]^+$ produzidos por reacções com o catião metoximetile no ocorridas em diferentes locais iniciais, parece claro que apenas aquelas em que a reacção se iniciou no anel aromático podem sofrer depois uma decomposição por eliminação de CO. Isto está ilustrado, no caso do ácido 5-hidroxi-indoleacético, no Esquema 3.16, onde se destaca a extensa estabilização por ressonância dos dois produtos formados.



Esquema 3.16 - Decomposição do ião $[M+13]^+$ na reacção do ácido 5-hidroxi-indoleacético com o DME

O terceiro dos ácidos carboxílicos, o vanilil-mandélico, possui um grupo hidroxilo benzílico e os seus iões $[M+13]^+$ não são observados como fragmentos nos espectros de MIKE dos aductos $[M+45]^+$. Esses iões $[M+13]^+$ decompõem-se segundo padrões variados que incluem, entre outras, uma eliminação muito abundante de um radical metilo (? 49%), o que poderá ser explicado, em parte, pela estabilização por ressonância do catião-radical formado como produto.

3.6 - DECOMPOSIÇÕES UNIMOLECULARES DOS IÕES $[M+CH_3]^+$

Em caso nenhum se observou destes iões como produtos da decomposição dos aductos $[M+45]^+$ ocorrida na 3ª Região Livre de Campo do espectrómetro de massa. Pode pois dizer-se que, mais provavelmente, eles devem resultar ou de reacções directas de substituição nucleófila entre as aminas e o catião $CH_3OCH_2^+$ ou o catião tri-metiloxónio $((CH_3)_3O^+)$, ou, ainda, de uma reacção de adição com o catião metilo CH_3^+ .

Analisando a Tabela 3.5, onde se registam as características dos espectros de MIKE dos aductos $[M+CH_3]^+$, observa-se que, no caso das aminas, e com as

excepções da octopamina, sinefrina, *nor*-adrenalina e adrenalina, que são justamente aquelas que possuem um grupo hidroxilo benzílico, eles se fragmentam com perdas dominantes de metilamina (no caso das aril-alkilaminas primárias), ou di-metilamina (no caso da N-metil-2-feniletilamina), ou ainda tri-metilamina (no caso da hordenina). Isto permite concluir que o local mais importante de metilação é o grupo amínico, facto que está em paralelo com outro que já tinha sido observado relativamente às reacções de protonação em fase gasosa ²².

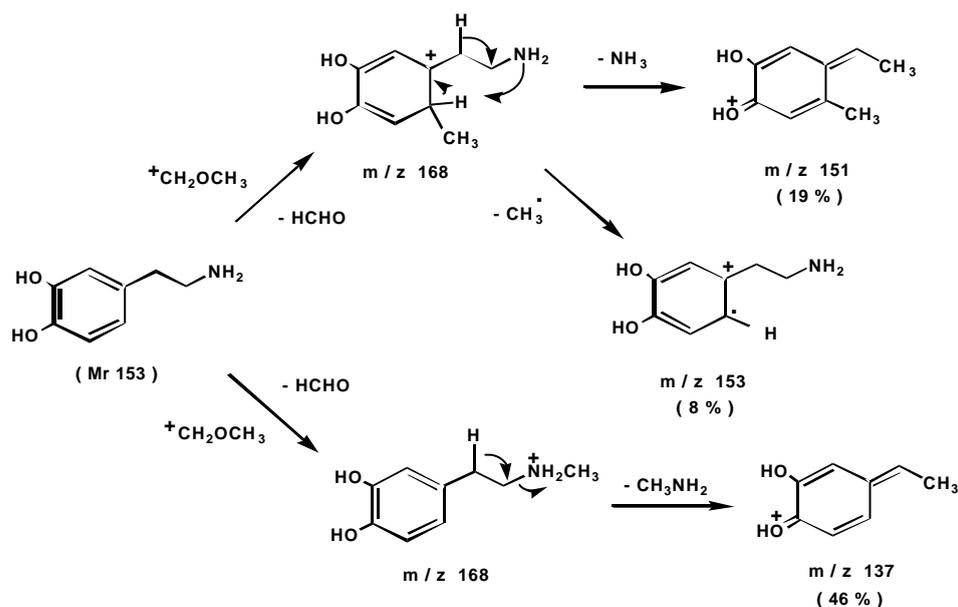
Nas quatro aminas com grupos hidroxilo benzílicos são geralmente dominantes, com a excepção da *nor*-adrenalina, as eliminações de metanol, o que provavelmente ocorre directamente após uma reacção de metilação do referido grupo hidroxilo benzílico. A hipótese de a eliminação de metanol ocorrer por reacção inicial nos grupos hidroxilo fenólicos - que, por coincidência, também existem nas aminas que têm um grupo hidroxilo benzílico - deve ser posta de lado. Em primeiro lugar, em virtude do menor carácter nucleófilo deste grupo, que é devido ao envolvimento dos pares de electrões não-ligantes do átomo de oxigénio em formas de estrutura de ressonância que incluem os electrões do anel aromático. Em segundo lugar, pela menor estabilidade do catião fenólico formado após a eliminação de metanol, quando comparada com a de um catião benzílico.

A competição com outros locais possíveis para a reacção de metilação manifesta-se, no caso do grupo de aminas sem grupo hidroxilo benzílico, pela eliminação concorrente de amónia ou de aminas de estrutura correspondente à do grupo amínico original com mais um átomo de hidrogénio (abundâncias distribuídas entre 7% na 2-(4-metoxifenil)-etilamina e 26% na tiramina), o que corresponde a reacções de metilação que tiveram origem provavelmente no anel benzénico (ou pirrólico, no caso da serotonina).

Substratos	Principais perdas (/ produtos formados, m/z), %					
benzilamina	CH ₃ NH ₂ 93%	C ₆ H ₅ ⁺ 7%				
2-feniletilamina	CH ₃ NH ₂ 86%	NH ₃ 14%				
3-fenilpropilamina	CH ₃ NH ₂ 54%	HCN 18%	C ₇ H ₇ ⁺ 9%	NH ₃ 12%		
4-fenilbutilamina	CH ₃ NH ₂ 46%	HCN 23%	C ₇ H ₇ ⁺ 18%	CH ₃ NH ₃ ⁺ 9%	C ₃ H ₆ NH ₂ ⁺ 3%	
N-metil-2-feniletilamina	(CH ₃) ₂ NH 66%	HCN 29%	C ₆ H ₅ CH ₃ 5%			
2-(4-fluorofenil)-etilamina	CH ₃ NH ₂ 94%	HCN 6%				
2-(4-nitrofenil)-etilamina	m/z 114 83%	CH ₂ =NH 14%	CH ₃ NH ₂ 2%			
tiramina	CH ₃ NH ₂ 65%	NH ₃ 26%	CH ₂ =NH 7%			
2-(4-metoxifenil)-etilamina	CH ₃ NH ₂ 66%	m/z 137 9%	HCN 7%	m/z 122 8%	NH ₃ 7%	CH ₂ =NHCH ₃ ⁺ 3%
hordenina	(CH ₃) ₃ N 49%	CH ₃ OH 34%	(CH ₃) ₂ NH 9%	(CH ₃) ₃ NH ⁺ 5%	CH ₂ =N(CH ₃) ₂ ⁺ 3%	
dopamina	CH ₃ NH ₂ 59%	NH ₃ 24%	CH ₃ [?] 10%	CH ₂ =NHCH ₃ ⁺ 7%		
octopamina	H ₂ O 59%	CH ₃ OH 20%	CH ₃ [?] +CH ₃ NH ₂ 8%	HCHO 7%	CH ₃ [?] 6%	
sinefrina	H ₂ O 89%	HCHO 5%	CH ₃ OH 3%	m/z 91 2%	CH ₃ OH+CH ₂ NCH ₃ 1%	
nor-adrenalina	H ₂ O 92%	CH ₄ +CH ₂ NH ₂ [?] 8%				
adrenalina	CH ₃ OH 55%	H ₂ O 45%				
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	CH ₃ OCH ₃ 84%	CH ₃ OH 10%	HCHO 6%			
ácido vanilil-mandélico	O 37%	CO 20%	CH ₃ OH+ CH ₃ [?] 15%	CO ₂ H [?] 14%	m/z 143 14%	
ácido homovanílico	CO 36%	CH ₃ OH 36%	CO+H ₂ O 11%	CH ₃ [?] 6%	40 6%	CO+CH ₃ OH 5%
ácido 5-hidroxi-indole-acético	CO 41%	CO+H ₂ O 26%	CH ₃ OH 25%	CH ₃ OH+CO 5%	CH ₃ [?] 3%	
serotonina	CH ₃ NH ₂ 59%	NH ₃ 15%	CH ₂ =NH 15%	CH ₂ =NCH ₃ 11%		
melatonina	CH ₃ CONHCH ₃ 34%	CH ₂ C=O 28%	CH ₃ CONH ₂ 18%	OH [?] 7%	m/z 156 7%	OH [?] +CH ₃ [?] 6%

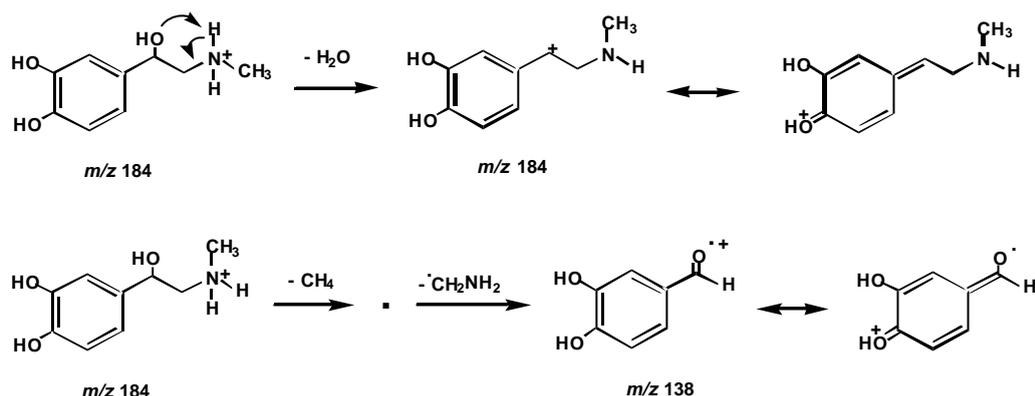
Tabela 3.5 - Espectros de MIKE dos aductos [M+CH₃]⁺ formados por reacção com o DME

Pela variedade dos modos de fragmentação observados, os quais incluem, além da eliminação competitiva de metilamina ou de amónia, também a formação de um ião imónio de m/z 44, e ainda a eliminação de um radical metilo com formação de um catião-radical estabilizado por ressonância, a dopamina constitui um exemplo em que é esclarecedor formular os mecanismos prováveis destas reacções (Esquema 3.17).



Esquema 3.17 - Formação e decomposição de dois aductos $[\text{M}+\text{CH}_3]^+$ na reacção da dopamina com o DME

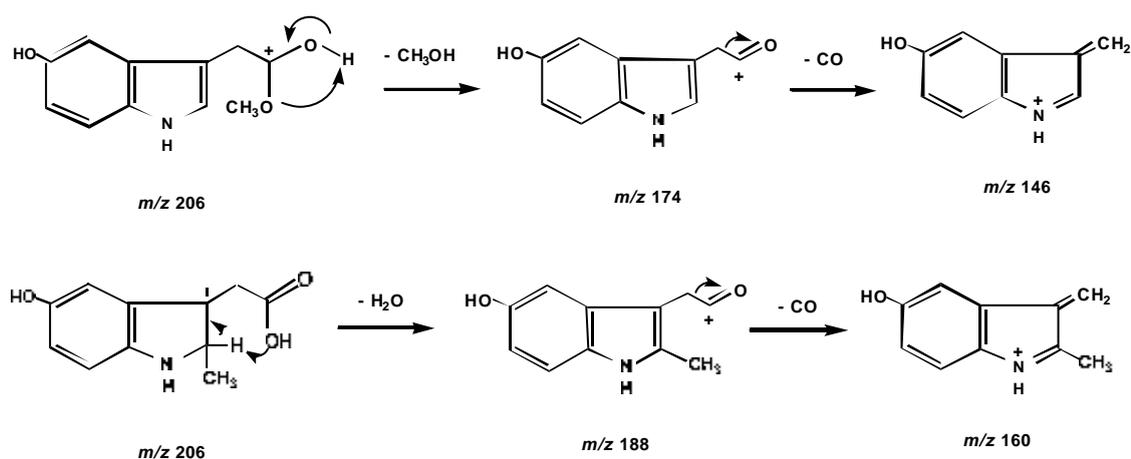
No caso do grupo de aminas com um grupo hidroxilo benzílico a eliminação de metanol está em competição com a eliminação de água (abundâncias entre 0% na octopamina e 92% na *nor*-adrenalina), correspondendo a reacções de metilação que podem ter tido lugar, ou no anel benzénico, ou no grupo amínico com transferência posterior de um protão para o grupo hidroxilo. A eliminação de um radical $\text{CH}_2\text{NH}_2^\cdot$, que se propõe para explicar a formação do ião de m/z 136 da *nor*-adrenalina, embora energeticamente pouco favorável, tem a seu favor a formação de um produto muito estabilizado por ressonância (catião-radical de um benzaldeído substituído) (Esquema 3.18).



Esquema 3.18 - Decomposição do aducto $[M+CH_3]^+$ na reacção da *nor*-adrenalina com o DME

Relativamente aos três ácidos carboxílicos estudados, verifica-se que dois modos de fragmentação comuns a todos eles são as eliminações de monóxido de carbono ou de metanol. Com a excepção do ácido vanilil-mandélico, os outros dois ácidos podem também apresentar eliminações de água. As eliminações de água e de monóxido de carbono são mais facilmente explicadas se se admitir que o local de metilação seja o anel aromático.

No Esquema 3.19 propõem-se mecanismos para as principais vias de decomposição do aducto $[M+15]^+$ do ácido 5-hidroxi-indoleacético:



Esquema 3.19 - Decomposição de dois aductos $[M+CH_3]^+$ na reacção do ácido 5-hidroxi-indoleacético com o DME

3.7 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O ÉTER DIMETÍLICO

Para formular estas conclusões será esclarecedor reunir numa mesma tabela (Tabela 3.6) as características dos espectros de MIKE dos três iões cujos processos de decomposição unimoleclar foram discutidos neste capítulo. As generalidades observadas permitem dizer o seguinte:

a) As características estruturais que influenciam decisivamente as reacções do DME com os substratos podem ser enumeradas da seguinte maneira:

- a. tratando-se de substratos com estruturas do tipo aril-alquílico, é determinante a existência, ou a ausência, de um grupo hidroxilo benzílico;
- b. tratando-se de aminas, é determinante a natureza primária, secundária ou terciária do respectivo grupo funcional, e também o comprimento da cadeia alquílica.

b) As perdas de metanol a partir dos aductos $[M+45]^+$ para formar iões $[M+13]^+$ são geralmente o modo predominante de fragmentação desses aductos.

Substratos	[M+45] ⁺			[M+13] ⁺					[M+15] ⁺					
	Fragmentos eliminados, %			Fragmentos eliminados, %					Fragmentos eliminados, %					
	CH ₃ OH	CH ₃ OH+CH ₂ =NH	H ₂ O	CH ₂ =NH	NH ₃	HCHO	CO	H ₂ O	CH ₃ NH ₂	NH ₃	HCN	CH ₃ OH	H ₂ O	CO
benzilamina	94	6		96					93					
2-fenil-etilamina	99	1		82	16				86	14				
3-fenil-propilamina	94				60				54		18			
4-fenil-butilamina	100			6	20				46		23			
N-metil-2-feniletilamina	100			72 b	6				66 b		29			
2-(4-fluorofenil)-etilamina	88	2		78	6				94		6			
2-(4-nitrofenil)-etilamina	87			71					2					
tiramina	63	24		87	13				65	26				
2-(4-metoxifenil)-etilamina	79	21		84	12				66	7	7			
hordenina	20								49 b	9 b		34		
dopamina	84	6	6	41	54				59	24				
octopamina	45		15			7		93				20	59	
sinefrina	37		11	2		89 a		4				3	89	
<i>nor</i> -adrenalina	63		10			8		89					92	
adrenalina	38		15			67 a		22				55	45	
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	6		16			30 a		8				10		
ácido vanilil-mandélico			72 a					7				15 a		20
ácido homovanílico	22						100					36		47 a
ácido 5-hidroxi-indole-acético	100						100 a					30		67 a
serotonina	88			78	8				59	15				
melatonina	100													

a - Dupla perda sucessiva, iniciada com a perda referida
b - Perda da amina/imina homólogas superiores

Tabela 3.6 - Espectros de MIKE dos aductos [M+45]⁺, [M+13]⁺ e [M+15]⁺ formados por reação com o DME

c) Os iões $[M+13]^+$ das aminas sem grupo hidroxilo benzílico decompõem-se predominantemente por perdas de metanimina ou de amónia/amina, indicando, respectivamente, que o local preferido de reacção inicial com o catião metoxi-metileno tenha sido o átomo de azoto ou o anel aromático.

d) Os iões $[M+13]^+$ das aminas com grupo hidroxilo benzílico eliminam preferencialmente água ou formaldeído, significando que estará excluído de local preferido da reacção inicial com o catião metoxi-metileno, respectivamente, o grupo hidroxilo benzílico (octopamina e *nor*-adrenalina) ou o anel aromático. (sinefrina e adrenalina).

e) O local preferido de metilação é, para as aminas sem grupo hidroxilo benzílico, o grupo amínico, produzindo-se a seguir perdas dominantes de metilamina ou de outras aminas homólogas, e, para as aminas com grupo hidroxilo benzílico, é esse próprio grupo hidroxilo, produzindo-se a seguir uma eliminação de metanol.

f) Os iões $[M+13]^+$ e os aductos $[M+15]^+$ dos substratos com grupos funcionais de ácido carboxílico decompõem-se por processos que envolvem frequentemente, entre outras, eliminações de monóxido de carbono.

4 - REACÇÕES COM O BORATO DE TRIMETILO EM FASE GASOSA[?]

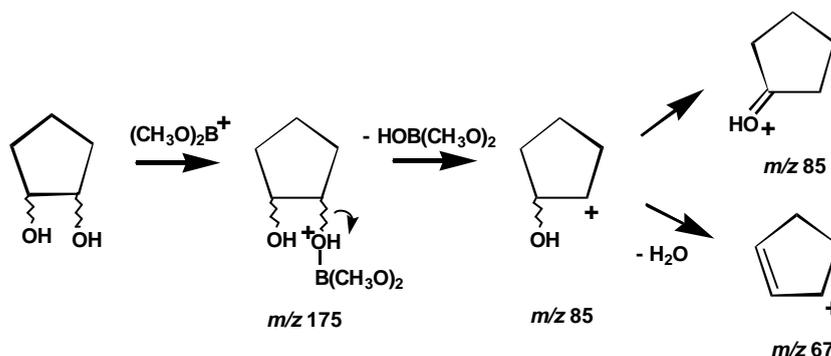
4.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

A primeira publicação relativa à utilização do borato de trimetilo, (TMB, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{B}$), como reagente de ionização química disse respeito a reacções com glicóis cíclicos e alguns mono- e di-sacarídeos. Neste trabalho o reagente foi utilizado em conjunto com dois outros (H_2O e CH_4) e comparou-se o comportamento dos substratos na presença e na ausência de TMB ⁷⁰. As principais reacções estudadas foram aquelas ocorridas entre os substratos e o ião correspondente ao reagente protonado, de m/z 105, tendo-se observado a formação de produtos correspondentes à eliminação de números diversos de moléculas de metanol, e também de água conjuntamente com metanol. Concluiu-se que as reacções estudadas ocorriam com uma estereo-especificidade suficiente para diferenciar os isómeros *cis* e *trans* a partir unicamente dos respectivos espectros de ionização química, mas não se desenvolveu o estudo dos respectivos mecanismos.

Posteriormente, observou-se que de entre os iões gerados por impacto electrónico do TMB se destacava, como mais abundante, o catião dimetoxiborínio, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}^+$, m/z 73. Este ião, com duas orbitais $2p$ desocupadas no átomo de boro, é um electrófilo extremamente forte, e num trabalho posterior foram apresentadas provas da sua excepcional reactividade relativamente a átomos de oxigénio de substratos orgânicos, nomeadamente de álcoois e éteres, observando a facilidade com que ocorria a desidratação dos segundos por via da eliminação sucessiva de duas moléculas de alcenos ⁷¹. Em particular, discutiu-se neste trabalho a excepcionalmente alta energia da ligação B-O, considerada como uma das mais fortes de entre todas as ligações químicas (energia de ligação de $493 \pm 10 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ⁷²).

[?] Ramos, L.E., Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., "The Behaviour of Arylalkylamines Toward Trimethyl Borate as a Gas-Phase Reagent", *Int.J.Mass Spectrom.*, **203**, 101, **2000**, em parte.

Um dos processos de decomposição que é mais frequentemente descrito para os aductos $[M+73]^+$, gerados por reacção do catião dimetoxiborínio com grupos nucleófilos dos substratos, é a eliminação de uma molécula de metanol, formada por um dos dois grupos metoxilo do reagente e por um protão suficientemente ácido do substrato, localizado numa posição conveniente. A distinção dos estereo-isómeros do 1,2-ciclopentanodiol e do 2,3-trinorbornanodiol, reportada mais tarde pelo mesmo grupo de investigação da referência anterior, baseou-se na formação, ou ausência de formação, de iões $[M+(CH_3O)_2B-CH_3OH]^+$ estáveis, respectivamente nos casos dos isómeros *cis* e *trans* ⁷³. Outra reacção também observada e discutida neste trabalho foi a abstracção do grupo hidroxilo que se tinha ligado ao ião reagente, com eliminação de uma molécula neutra do éster dimetílico do ácido bórico (Esquema 4.1).

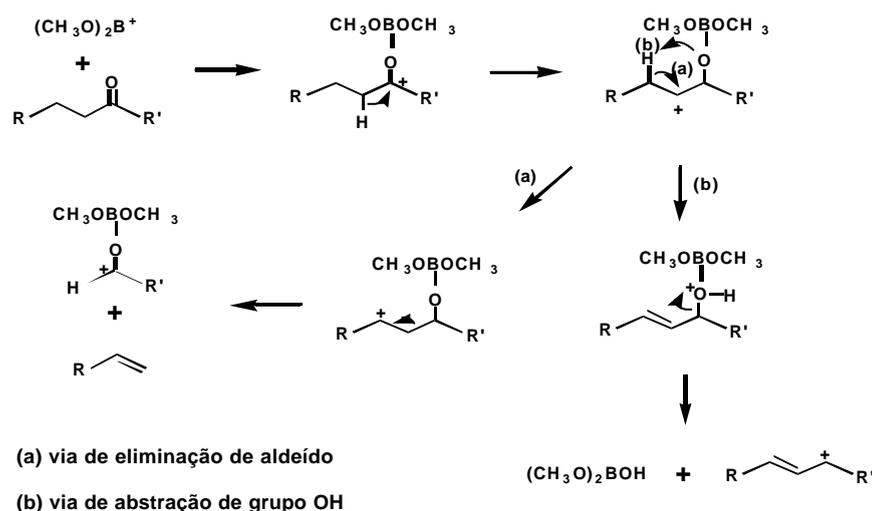


Esquema 4.1 - Abstracção de um grupo hidroxilo na reacção de glicóis com o catião dimetoxiborínio (adaptado de ⁷³)

No mesmo ano foi publicado, ainda pelo mesmo grupo de investigação, outro trabalho em que se desenvolveu, do ponto de vista termodinâmico, o estudo das reacções do catião dimetoxiborínio com álcoois, determinando em particular o valor da variação de entalpia da reacção de desidratação do etanol como sendo de $-33 \text{ kcal mol}^{-1}$ e comparando esse valor com o da reacção correspondente produzida pelo catião dimetilborínio, $(CH_3)_2B^+$, a qual é ligeiramente menos exotérmica ⁷⁴. Ao mesmo tempo, estudaram-se as reacções dos referidos dois catiões também com o acetato de etilo, e observou-se que, para o catião dimetoxiborínio, existia competição entre dois processos de decomposição dos aductos $[M+73]^+$: eliminação de etanol e eliminação de um grupo etoxilo.

Num outro trabalho, mais recente, outro grupo de autores reportou que o catião dimetoxiborínio é capaz de reagir, em fase gasosa, com uma variedade de acetais e cetais cíclicos, e também com a tiazolidina, para produzir catiões heterocíclicos de boro trivalente ⁷⁵. A estrutura atribuída a estes produtos derivou da interpretação dos respectivos espectros de MS-MS, e em particular da observação de que os anéis pentagonais se dissociam por eliminação de acetaldeído ou de metoxi-oxoborano, enquanto que os hexagonais eliminam unicamente etileno. O comportamento reaccional do catião dimetoxiborínio foi, neste estudo, comparado com o de dois outros catiões contendo também boro, designadamente o etilmetoxiborínio e o dimetilborínio, tendo-se concluído pela seguinte ordem de reactividades: $\text{CH}_3\text{OBC}_2\text{H}_5^+ > (\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}^+ > (\text{CH}_3)_2\text{B}^+$.

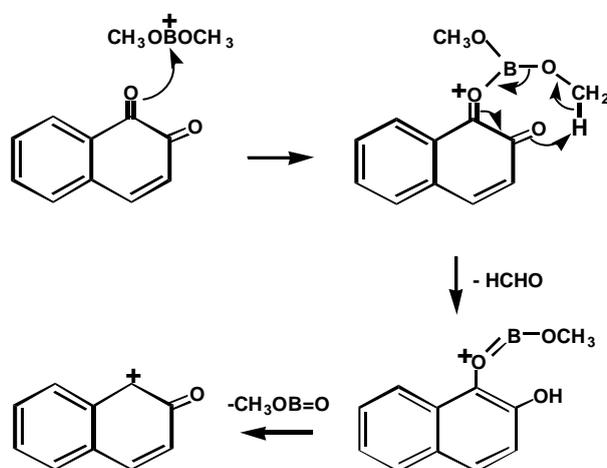
As reacções de alguns aldeídos e cetonas de cadeia longa com os catiões dimetoxiborínio e dimetilborínio foram estudadas num espectrómetro de massa de FT-ICR ⁷⁶. Neste trabalho concluiu-se que os principais modos de decomposição dos aductos formados são a abstracção de um grupo hidroxilo ou a abstracção de parte do composto carbonílico na forma de uma molécula pequena de aldeído (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 - Mecanismos de decomposição dos aductos $[\text{M}+73]^+$ de cetonas (adaptado de ⁷⁶)

A exotermicidade do primeiro modo de decomposição parece aumentar significativamente com o tamanho da molécula dos substratos, enquanto que, relativamente ao segundo modo de decomposição, esse tamanho não parece ter muita influência.

As afinidades relativas para o catião dimetoxiborínio de diversas quinonas foram determinadas por outro grupo de autores ⁷⁷. Os resultados foram discutidos com base na forma como alguns factores estruturais (nomeadamente efeitos indutores, efeitos de ressonância e a interacção entre grupos hidroxilo e carbonilo) influenciam a basicidade em fase gasosa dessas quinonas. Concluiu-se que a escala de afinidades para o catião dimetoxiborínio acompanha, em geral, a escala de basicidades, e observou-se que as dissociações activadas por colisões dos aductos $[M+73]^+$ incluíam perdas de metanol sempre que havia proximidade entre grupos carbonilo e hidroxilo. A 1,2-naftoquinona constituiu, a este respeito, uma excepção, eliminando primeiro formaldeído (em vez de metanol) e, em seguida, uma molécula neutra de metoxi-oxoborano, $O=BOCH_3$ (Esquema 4.3):



Esquema 4.3 - Dissociação do ião $[M+73]^+$ da 1,2-naftoquinona (adaptado de ⁷⁷)

Num espectrómetro de massa de FTICR foram estudadas as reacções do catião dimetoxiborínio com ésteres carboxílicos de cadeia longa ⁷⁸. Observou-se a formação, como produto primário, dos respectivos catiões acilo, o que se considerou poder servir para a identificação dos ésteres, nomeadamente do

comprimento e grau de insaturação da sua cadeia carboxílica, embora sem permitir a diferenciação de isómeros de cadeia nem a determinação da localização das ligações múltiplas.

Ao estudarem, utilizando uma "ion-trap", as reacções do catião dimetoxiborínio com um grupo de barbitúricos (em cujas estruturas existem fundamentalmente grupos funcionais de amida e imida, para além de grupos hidroxilo de acidez elevada), outros autores observaram, nos espectros de decomposição activada por colisões dos aductos $[M+73]^+$, a presença anómala de dois picos a valores de razão massa/carga superiores aos dos próprios precursores ⁷⁹. Como conclusão da investigação realizada, os picos foram atribuídos aos iões $[M+73-CH_3OH+TMB]^+$ e $[M+73-CH_3OH+H_2O]^+$ e a sua formação foi explicada pela adição, ao ião-fragmento resultante da perda de metanol, de moléculas neutras do próprio gás reagente ou de água, presentes na célula de colisões durante o período de activação colisional. Interpretou-se este comportamento como resultante da muito elevada reactividade dos iões $[M+73-CH_3OH]^+$ relativamente a espécies contendo oxigénio.

A possibilidade de usar o método cinético para a determinação de afinidades relativas para o catião dimetoxiborínio por parte de diversas piridinas substituídas foi explorada num outro trabalho ⁸⁰. Os respectivos autores reportaram que os complexos diméricos $[P_1+B(OCH_3)_2+P_2]^+$ (em que P_1 e P_2 representam duas piridinas diferentes) sofriam dissociações activadas por colisões nas quais predominavam as eliminações de metanol, e que, por isso, o método cinético não era aplicável. Foi usado em substituição, com bons resultados, o método termodinâmico, e concluiu-se que o catião reagente se liga geralmente ao átomo de azoto das piridinas e que as afinidades determinadas se correlacionam bem com as respectivas basicidades em fase gasosa, excepto nos casos em que, entre os dois substratos, existam diferenças profundas de impedimento estereoquímico, por efeito dos substituintes presentes.

O mesmo problema foi de novo tema de outro artigo científico, com resultados diferentes, tendo o trabalho sido realizado desta vez num espectrómetro de massa de cinco quadrupolos ⁸¹. Desta vez os espectros de dissociação induzida por colisões dos dímeros de dois substratos diferentes ligados por um catião dimetoxiborínio mostraram exclusivamente dois fragmentos correspondentes aos aductos de cada um dos substratos, e portanto o método cinético pôde ser devidamente aplicado. Outro reagente estudado ao mesmo tempo foi o catião CH_3OBH^+ , e as afinidades absolutas da piridina não substituída para os dois catiões foram calculadas por um método matemático *ab initio*. Para as piridinas *meta* e *para* substituídas, as afinidades apresentaram uma elevada correlação linear com as afinidades protónicas. Nas piridinas *orto* substituídas observou-se desvios maiores, que se atribuíram a efeitos estereoquímicos. Estes efeitos foram avaliados como tendo relativamente menos importância no caso particular do catião dimetoxiborínio, o que foi explicado como devendo-se a uma redução da densidade de carga positiva no átomo de boro ligado, no aducto, ao átomo de azoto do substrato, em virtude da intervenção de uma estabilização por ressonância.

Em outro trabalho investigou-se o TMB como reagente de ionização química com um grupo de onze compostos biologicamente activos variados possuindo grupos funcionais com basicidade do tipo de Lewis ⁸². Esse grupo incluiu, em particular, a N-metilefedrina, uma substância quimicamente muito semelhante às que se estudam na presente Tese (Figura 4.1).

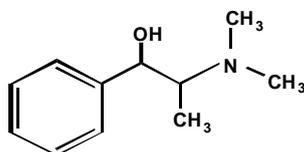
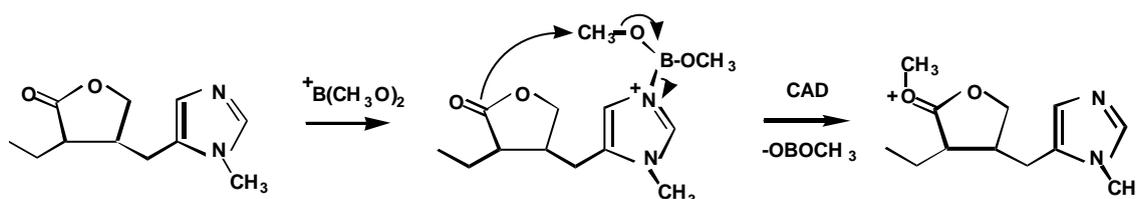


Figura 4.1 - Estrutura da Efedrina

Nesta publicação discutiu-se a decomposição activada por colisões de três iões diferentes formados por reacção com o catião dimetoxiborínio, nomeadamente $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}]^+$ e $[\text{M}+(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$. Observou-se que o número de

fragmentos produzido era frequentemente muito elevado e, embora sem atribuir estruturas a todos os productos nem interpretar a respectiva formação à luz de tipos predictíveis de mecanismos, concluiu-se que os padrões de decomposição observados poderiam facilmente vir a ser usados para fins analíticos de identificação. No que diz respeito à já referida N-metil-efedrina, a decomposição activada por colisões do respectivo aducto $[M+(CH_3O)_2B]^+$ produziu seis fragmentos, correspondendo, os mais abundantes, à perda de uma massa total de 90 Da (60%), à perda de metanol (20%), e à perda de uma massa total de 77 Da (13%).

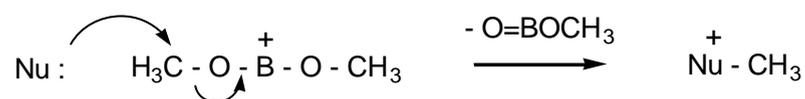
A pilocarpina, uma butiro-lactona substituída contendo também uma unidade de N-metilimidazole, foi avaliada nas suas reacções com três diferentes reagentes de ionização química, designadamente o DME, o 2-metoxietanol e o TMB⁸³. No que diz respeito ao TMB observou-se que a dissociação activada por colisões do aducto $[M+73]^+$ produzia o ião $[M+CH_3]^+$. Os estudos feitos com este ião permitiram nomeadamente concluir que a metilação tinha tido lugar no átomo de oxigénio carbonílico, na sequência de uma reacção inicial com o catião dimetoxiborínio ocorrida no átomo de azoto de natureza imínica da unidade de imidazole, à qual se seguira a transferência intra-molecular do grupo metilo, com eliminação de um fragmento neutro de metoxi-oxoborano (Esquema 4.4).



Esquema 4.4 - Formação e decomposição do aducto $[M+15]^+$ na reacção da pilocarpina com o TMB (adaptado de⁸³)

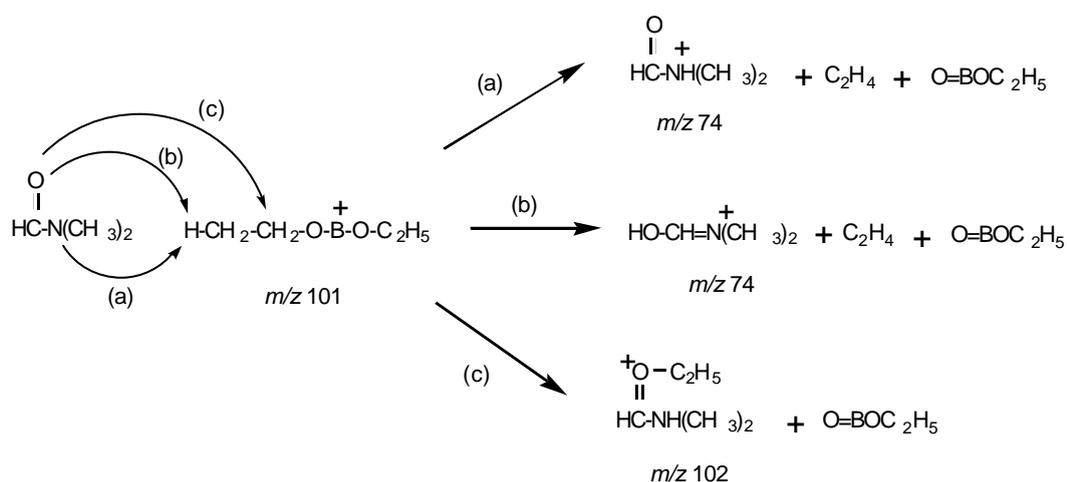
O problema da formação de produtos $[M+CH_3]^+$ nas reacções com o catião dimetoxiborínio voltou a ser, muito recentemente, objecto de outro estudo, em que se trabalhou com amidas de cadeia carboxílica curta, dimetiladas no azoto⁸⁴. Utilizando um espectrómetro de massa equipado com cinco quadropolos, e

aplicando técnicas de MS-MS, observou-se a formação directa dos produtos metilados e propôs-se, para esta reacção, um mecanismo de substituição nucleófila bimolecular catiónica, em que é atacado um dos átomos de carbono do ião reagente e eliminada uma molécula de metoxi-oxoborano (Esquema 4.5).



Esquema 4.5 - Reacção, do tipo S_N2, de metilação pelo catião dimetoxiborínio

Nesta reacção, que entra em competição com a outra de formação de aductos [M+73]⁺, o nucleófilo tanto pode ser o átomo de azoto como o átomo de oxigénio carbonílico das amidas, tendo o segundo sido considerado o mais reactivo (passo (c) do Esquema 4.6). Trabalhando com outro reagente aparentado com o TMB, o catião di-etoxiborínio, observaram estes autores que uma terceira reacção é possível, designadamente a abstracção, pelo nucleófilo, de um protão-? do reagente, com eliminação concomitante de etileno e de uma molécula neutra de etoxi-oxoborano (passos (a) e (b) do Esquema 4.6):



Esquema 4.6 - Reacções da N,N-dimetilformamida com o catião di-etoxiborínio (adaptado de

84)

4.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

As aminas e os metabolitos utilizados (Tabela 1.6) foram de origem comercial e, na sua maior parte, foram usados sem purificação especial. As aminas foram usadas na forma dos respectivos cloretos de amónio, com a excepção da sinefrina e da *nor*-adrenalina que foram usadas na forma de aminas livres. O 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol foi usado na forma do respectivo sal de piperazina. Os cloretos de amónio da 3-fenilpropilamina, da 4-fenilbutilamina e da N-metil-2-feniletilamina, anteriormente preparados a partir das aminas livres por reacção com HCl em etanol, foram recristalizados a partir de acetona/hexano.

O TMB (Aldrich Chemical Co. 44,721-8, líquido de ponto de ebulição 67-68 °C e densidade de cerca de 0,92) foi admitido na fonte do espectrómetro de massa a partir do depósito do reagente de calibração, e usado a uma pressão, medida na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vazio, situada no intervalo de aproximadamente $7,5 \times 10^{-6}$ a $7,5 \times 10^{-5}$ Torr, de maneira a maximizar a intensidade do sinal do catião dimetoxiborínio m/z 73. A temperatura da fonte foi de 200 °C. A energia do feixe de electrões foi de 70 eV e a voltagem de aceleração foi de 8 kV. As amostras foram introduzidas na fonte com uma sonda de introdução directa, não aquecida.

Dada a natureza instável do TMB, que, como éster trimetílico do ácido bórico se hidrolisa com alguma facilidade para produzir metanol e o referido ácido, o reagente foi sempre, nos intervalos da utilização, armazenado sob azoto. Um depósito sólido branco que algumas vezes se formou em pequenas quantidades na ponta das pipetas de transferência do reagente, pôde de facto ser tentativamente identificado, sem purificação especial, a partir de um espectro de massa de impacto electrónico, como ácido bórico, $B(OH)_3$: m/z 62 (100%), m/z 61 (36%), m/z 63 (7%).

A marcação com deutério foi levada a cabo por dissolução em D₂O dos cloretos de amônio de cada amina, agitação à temperatura ambiente, e secagem sob jacto de N₂, nos casos da benzilamina e da hordenina.

4.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA

A Figura 4.2 mostra um dos espectros de ionização química do reagente TMB, obtido a uma pressão de cerca de $3,0 \times 10^{-6}$ Torr, que se pode considerar como típico das condições em que se trabalhou.

Os iões mais importantes são os de m/z 15, 43, 73, 104 e 177, com composições e abundâncias que, calculadas como médias de um conjunto de oito espectros obtidos em condições ligeiramente variáveis de pressão, são as que figuram na Tabela 4.1.

As abundâncias relativas destes iões variam com a pressão do reagente, tendo-se observado, em particular, que, com o aumento da pressão, cresce a abundância do ião de m/z 177 enquanto que a do ião de m/z 104 diminui, e que, por outro lado, as abundâncias do primeiro e segundo dos iões listados na Tabela 4.1 evoluem mais ou menos paralelamente.

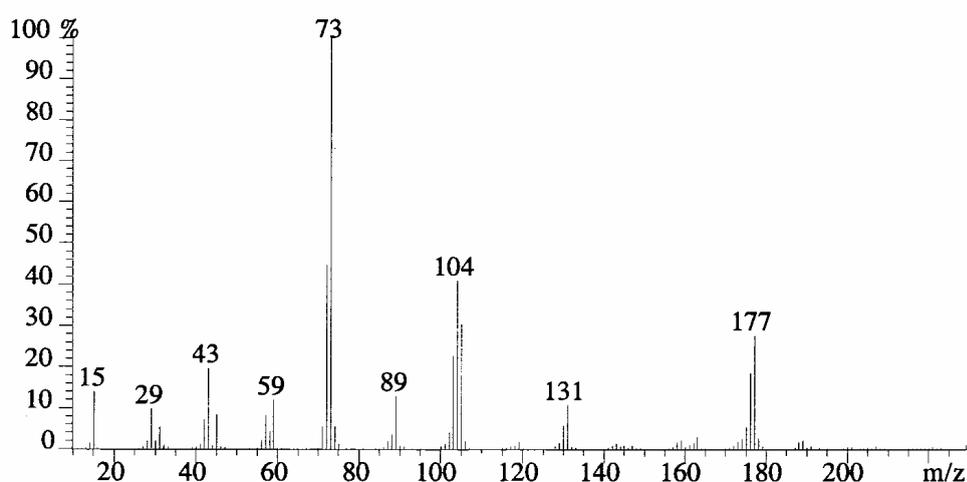


Figura 4.2 - Espectro típico de ionização química do TMB

ião	m/z	int.relativa, %
CH ₃ ⁺	15	15
CH ₃ OBH ⁺	43	21
(CH ₃ O) ₂ B ⁺	73	100
(CH ₃ O) ₃ B ⁺	104	41
CH ₃ O[B(OCH ₃) ₂] ₂ ⁺	177	22

Tabela 4.1 - Principais iões formados por ionização química do TMB

Na Tabela 4.2 apresenta-se a abundância relativa dos iões considerados mais importantes nos espectros de ionização química das misturas de cada um dos substratos com o TMB.

Observada esta tabela, vê-se que as abundâncias relativas dos aductos [M+73]⁺ se distribuem entre valores inferiores a 1% e valores de cerca de 22% das dos iões que correspondem aos picos-base, e são frequentemente superiores às dos iões [M+73-CH₃OH]⁺.

Para as arilalquilaminas primárias não-substituídas, o ião mais abundante é [M+H]⁺. Quando as aminas possuem um grupo hidroxilo benzílico o referido ião [M+H]⁺ é também o mais abundante nos casos da sinefrina e da *nor*-adrenalina, enquanto que para a octopamina e a adrenalina o pico-base corresponde ao ião [M+H-H₂O]⁺ ([M-17]⁺).

A formação de iões imónio CH₂=NR¹R² (com R¹, R² = H, CH₃) origina o pico-base nas aminas secundárias e terciárias sem grupo hidroxilo benzílico, e também na 2-(4-fluorofenil)-etilamina, na 2-(4-nitrofenil)-etilamina e na dopamina.

Nos espectros da serotonina e da melatonina, com núcleos indólicos e grupos funcionais respectivamente de amina e de amida, o ião *m/z* 160, provavelmente resultante de perdas de NH₃ (serotonina) e de CH₃CONH₂ (melatonina) é o mais abundante. Para o ácido homovanílico e o ácido 5-hidroxi-indoleacético, a perda

do radical $\text{CO}_2\text{H}^\cdot$ pelo catião-radical M^\cdot (ou a equivalente, de HCO_2H pelo ião $[\text{M}+\text{H}]^+$), produzem os picos mais intensos.

Substratos	m/z 100%	Int. relativas, %				
		$[\text{M}+\text{H}]^+$	$[\text{M}+73]^+$	$[\text{M}+73-\text{CH}_3\text{OH}]^+$	$[\text{M}+73-\text{NH}_3/\text{amina}]^+$	$[\text{M}-17]^+$
benzilamina	108	100	1	<1	<1	
2-feniletilamina	122	100	11	7	6	
3-fenilpropilamina	136	100	22	(a)	<1	
4-fenilbutilamina	150	100	6	1	<1	
N-metil-2-feniletilamina	44	70	12	14	(a)	
2-(4-fluorofenil)-etilamina	30	69	2	<1	<1	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	30	26	2	<1	<1	
tiramina	138	100	20	18	43	
2-(4-metoxifenil)-etilamina	122	62	3	<1	1	
hordenina	58	30	8	1	9	
dopamina	30	67	8	2	4	
octopamina	136	70	5	17		100
sinefrina	168	100	3	1	1	50
<i>nor</i> -adrenalina	170	100	18	13	16	22
adrenalina	166	41	8	7	4	100
hidroxi- metoxifeniletlenoglicol	167	21	<1	14		100
ácido vanilil-mandélico	225	2	<1	11		56
ácido homovanílico	137	16	2	5		
ácido hidroxindole- acético	146	51	5	1		
serotonina	160	27	4	4	15	
melatonina	160	16	18	<1		

(a) valores de *m/z* coincidentes com os de iões do reagente

Tabela 4.2 - Espectros de ionização química com o TMB

Nos espectros das aminas observam-se, com intensidades variáveis, picos correspondentes a perdas, a partir dos aductos $[M+73]^+$, de NH_3 ou de uma correspondente amina, como resultado de uma reacção inicial que ocorrerá provavelmente no anel aromático.

Por sua vez, para a generalidade dos substratos que possuem grupos hidroxilo benzílicos, observam-se abundâncias elevadas de iões de m/z M-17, cuja origem poderá ser atribuída a dois processos diferentes: (a) perda única de água a partir das moléculas protonadas $[M+H]^+$; ou (b), perdas sucessivas de metanol e depois metoxi-oxoborano, $\text{O}=\text{BOCH}_3$, a partir dos aductos $[M+73]^+$, originando, quer num quer no outro caso, carbocatiões benzílicos muito estabilizados por ressonância.

4.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+73]^+$

A decomposição dos aductos $[M+(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}]^+$ na 3ª Região Livre de Campo do espectrómetro de massa produziu fragmentos dos quais os mais abundantes, para cada um dos substratos, estão registados na Tabela 4.3:

Da análise da Tabela 4.3 conclui-se que ocorrem diversos processos competitivos de fragmentação, dos quais se destacam quatro: (a) eliminação directa de CH_3OH ; (b) eliminação directa de uma molécula de amino-di-metoxiborano, $\text{H}_2\text{NB}(\text{OCH}_3)_2$; (c) eliminação directa de amónia ou de uma amina; e (d) eliminação directa de água. À eliminação de metanol pode seguir-se a de uma molécula de metoxi-oxoborano, $\text{CH}_3\text{OB}=\text{O}$.

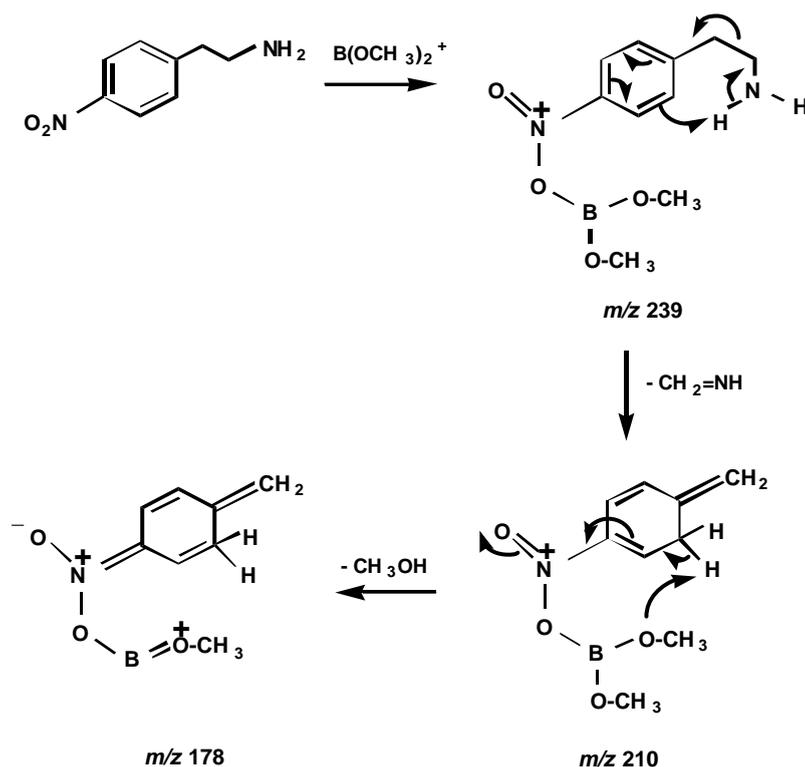
Relativamente a estes modos distintos de fragmentação e ao comportamento dos diversos tipos de substratos, discutem-se a seguir os tópicos considerados mais importantes.

Substratos	Principais perdas (/ Produtos formados, <i>m/z</i>), %					
benzilamina	CH ₄ 50%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 33%	CH ₃ [·] 17%			
2-feniletilamina	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 67%	CH ₃ [·] 17%	CH ₃ OH 12%	C ₆ H ₆ 2%	<i>m/z</i> 166 2%	
3-fenilpropilamina	CH ₃ OH 49%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 31%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ +C ₂ H ₄ 15%	<i>m/z</i> 180 5%		
4-fenilbutilamina	CH ₃ OH 64%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 14%	NH ₃ 13%	PhCH ₂ CH ₂ CHCH ₂ 10%		
N-metil-2-feniletilamina	CH ₃ OH 54%	CH ₃ NHB(OCH ₃) ₂ 43%	C ₆ H ₅ CH ₃ 3%			
2-(4-fluorofenil)-etilamina	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 39%	NH ₃ 27%	CH ₃ OH+(CH ₃) ₂ NH 25%	CH ₃ OH 6%	CH ₃ +CH ₂ =NH 3%	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	CH ₂ =NH 96%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 4%				
tiramina	NH ₃ 74%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 11%	CH ₃ [·] 7%	CH ₃ OH 4%	<i>m/z</i> 132 2%	<i>m/z</i> 182 1%
2-(4-metoxifenil)-etilamina	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 68%	CH ₃ OH 14%	NH ₃ 10%	CH ₃ [·] 8%		
hordenina	(CH ₃) ₂ NH 75%	CH ₃ OH 17%	(CH ₃) ₂ NB(OCH ₃) ₂ 8%			
dopamina	NH ₃ 73%	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 22%	NH ₃ +CH ₃ OH 5%			
octopamina	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 44%	CH ₃ OH 14%	H ₂ O 14%	<i>m/z</i> 126 14%	<i>m/z</i> 172 14%	
sinefrina	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 68%	H ₂ O 17%	CH ₃ [·] 10%	CH ₃ OH 5%		
<i>nor</i> -adrenalina	CH ₃ [·] 28%	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 26%	CH ₄ 18%	NH ₃ 16%	<i>m/z</i> 214 6%	CH ₃ OH 5%
adrenalina	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 88%	CH ₃ OH 6%	H ₂ O 3%	<i>m/z</i> 188 3%		
hidroxi-metoxifeniletlenoglicol	CH ₃ OH 39%	OH [·] 16%	<i>m/z</i> 229 16%	CH ₃ [·] 15%	CH ₃ OB(OCH ₃) ₂ 8%	<i>m/z</i> 201 6%
ácido vanilil-mandélico	CH ₃ [·] 42%	CH ₃ OH 21%	CO 6%			
ácido homo-vanílico	CH ₃ OH+OBOCH ₃ +CO 56%	CH ₃ OH 22%	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 11%	CH ₃ [·] 11%		
ácido hidroxil-indole-acético	HCO ₂ H 66%	CH ₃ OH+OBOCH ₃ +CO 17%	CH ₃ OH 17%			
serotonina	H ₂ NB(OCH ₃) ₂ 55%	NH ₃ 37%	CH ₂ NH 5%	CH ₃ OH 3%		
melatonina	CH ₃ OH 41%	CH ₃ CONH ₂ 32%	CH ₃ OH+OBOCH ₃ +CH ₃ CN 24%	CH ₃ OH+OBOCH ₃ 3%		

Tabela 4.3 - Espectros de MIKE dos aductos [M+73]⁺ formados com o TMB

4.4.1 - COMPORTAMENTO ESPECIAL DA 2-(4-NITROFENIL)-ETILAMINA

O aducto $[M+73]^+$ desta amina decompõe-se quase exclusivamente por perda de metanimina, $\text{CH}_2=\text{NH}$, sendo claramente uma excepção no conjunto de todos os substratos.



Esquema 4.7 - Decomposição do aducto $[M+73]^+$ na reacção da 2-(4-nitrofenil)-etilamina com o TMB

O mecanismo que se propõe no Esquema 4.7 fundamenta-se no facto de um espectro de MIKE do ião de m/z 210, $[\text{M}+(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}-\text{CH}_2\text{NH}]^+$, ter mostrado que este próprio ião se decompõe por perda de metanol. Leva também em conta que os dois átomos de oxigénio do grupo nitroílo têm, por um efeito mesomérico, uma carga parcial negativa que os pode tornar locais preferenciais para a reacção inicial com o catião dimetoxiborínio.

4.4.2 - EXTENSÃO RELATIVA DAS PERDAS DE CH₃OH PELOS IÕES [M+73]⁺

Foi relativamente pequeno o número de substratos nos quais o modo de fragmentação dominante dos aductos [M+73]⁺ tenha sido a perda de uma molécula de metanol. Este facto contrasta com o comportamento dos iões [M+CH₃OCH₂]⁺ produzidos nas reacções dos mesmos substratos com o DME, discutidas no Capítulo 3.

Tal diferença de comportamento pode estar relacionada com o valor muito elevado da energia das ligações B-O, dado que a eliminação de metanol implica a ruptura de uma dessas ligações. O valor médio desta energia de ligação, que já foi apresentado ao fazer referência a um dos trabalhos citados na Revisão da Bibliografia, é de aproximadamente 493 kJmol⁻¹. A ligação C-O, que, correspondentemente, deve ser rompida para a libertação de metanol nos iões [M+CH₃OCH₂]⁺ terá, por sua vez, uma energia média na gama dos 350 a 380 kJmol⁻¹, tabelada em livros de texto correntes ⁸⁵.

4.4.3 - FRAGMENTAÇÕES DOS IÕES [M+73]⁺ POR ELIMINAÇÃO DE AMINO-DI-METOXIBORANOS

Uma outra manifestação da energia elevada da ligação B-O, desta vez em comparação com a das ligações C-N, é o facto de os aductos [M+73]⁺ das aminas, no caso de a reacção inicial com o catião dimetoxiborínio ter tido lugar no átomo de azoto, em geral se poderem fragmentar por perda directa de uma molécula neutra de amino-di-metoxiborano.

As abundâncias relativas dos produtos resultantes desse modo de decomposição, [M+73-R₂NB(OCH₃)₂]⁺, variam no intervalo entre 4%, para a 2-(4-Nitrofenil)-etilamina, e 68%, para a 2-(4-metoxifenil)-etilamina. Regista-se que as aminas N-metiladas perdem os correspondentes amino-di-metoxiboranos N-metilados. E salienta-se, por outro lado, que as arilalquilaminas que possuem um grupo hidroxilo benzílico na sua estrutura constituem excepções que serão discutidas mais adiante.

Uma via alternativa para a formação dos produtos $[M+73-R_2NB(OCH_3)_2]^+$ seria uma decomposição consecutiva em que no primeiro passo era eliminado metanol e no segundo passo um fragmento neutro de imino-metoxiborano, $RN=BOCH_3$. Mas, pelo menos no caso da serotonina, um espectro de varrimento ligado de B^2/E mostrou que entre os percursos do ião m/z 160 na 1ª Região Livre de Campo não figurava o ião $[M+B(OCH_3)_2-CH_3OH]^+$, mas sim o ião $[M+B(OCH_3)_2]^+$.

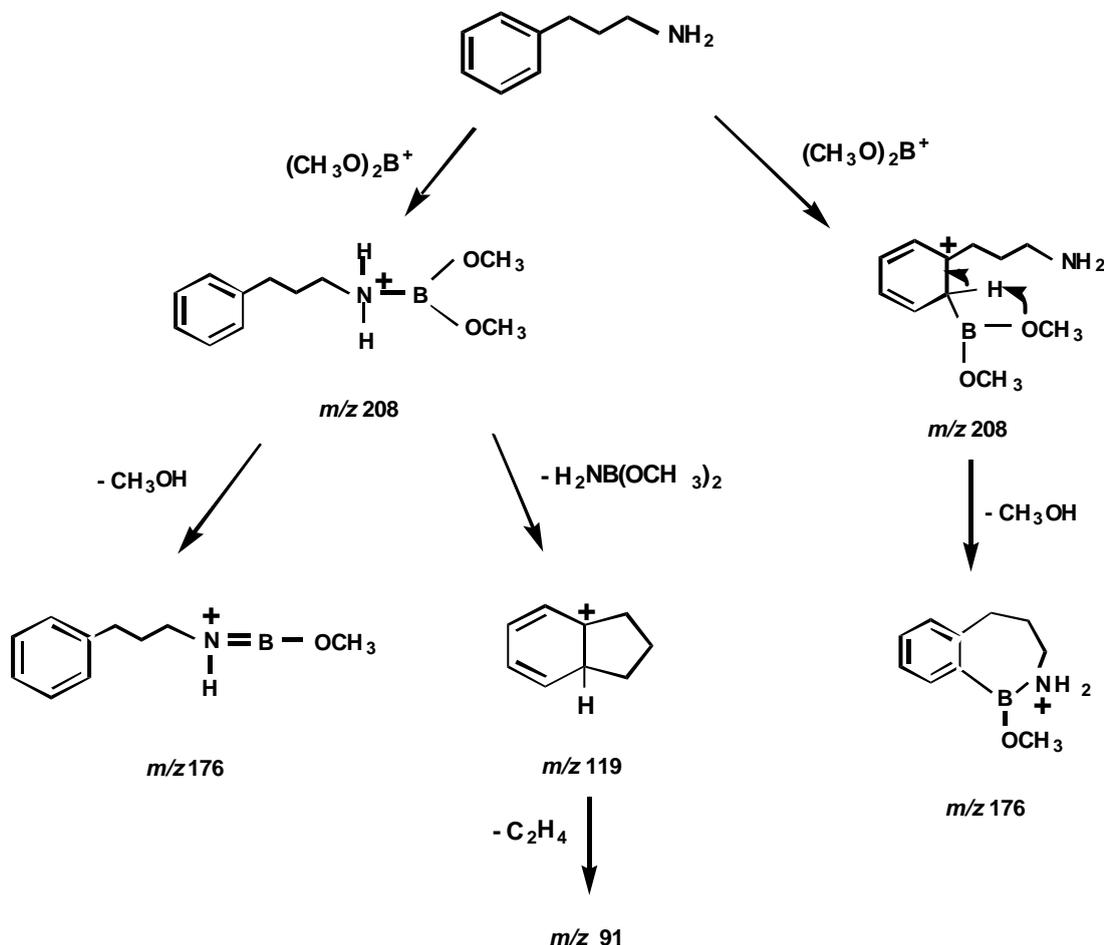
Relativamente à série de três arilalquilaminas não substituídas homólogas, composta pela 2-feniletilamina, a 3-fenilpropilamina e a 4-fenilbutilamina, observa-se uma tendência decrescente nas abundâncias relativas dos produtos resultantes de uma perda de amino-di-metoxiborano, que são respectivamente 67%, 31% e 14%. Esta tendência é provavelmente consequência das estabilidades relativas dos iões amónio quaternários formados por adição do catião di-metoxi-borínio ao átomo de azoto, as quais deverão dispôr-se paralelamente às afinidades protónicas dos mesmos substratos determinadas anteriormente²¹, e, portanto, numa ordem inversa da apontada.

Uma tendência contrária à anterior é aquela que seguem as abundâncias relativas dos produtos resultantes de uma perda de metanol, as quais crescem desde a 2-feniletilamina (12%) até à 4-fenilbutilamina (64%), numa manifestação clara da existência de uma competição entre os dois processos.

Os mecanismos que se propõem para os processos de fragmentação dos aductos $[M+73]^+$ da amina que ocupa o lugar do meio nesta série, a 3-fenilpropilamina, são apresentados no Esquema 4.8 e têm em conta o facto de as perdas de metanol poderem seguir-se a uma reacção inicial do catião dimetoxiborínio indiferentemente com o átomo de azoto amínico ou com o anel benzénico.

Relativamente ao comportamento da 4-fenilbutilamina, a decomposição dos seus aductos $[M+73]^+$ apresenta, além da competição entre a eliminação directa de metanol e a de amino-metoxiborano, duas outras características que merecem uma discussão mais desenvolvida e que são: (a) a eliminação directa de uma

molécula de NH_3 ; e (b) a formação de um ião de m/z 90. O espectro de MIKE respectivo reproduz-se na Figura 4.3:



Esquema 4.8 -Formação e decomposição dos aductos $[\text{M}+73]^+$ na reacção da 3-fenilpropilamina com o TMB

A respeito da formação do produto de m/z 90, que apenas se verifica no caso desta amina, a sua massa par sugere que, a ser um catião com um número par de electrões, deverá possuir um número ímpar de átomos de azoto, ou seja, neste caso, apenas um.

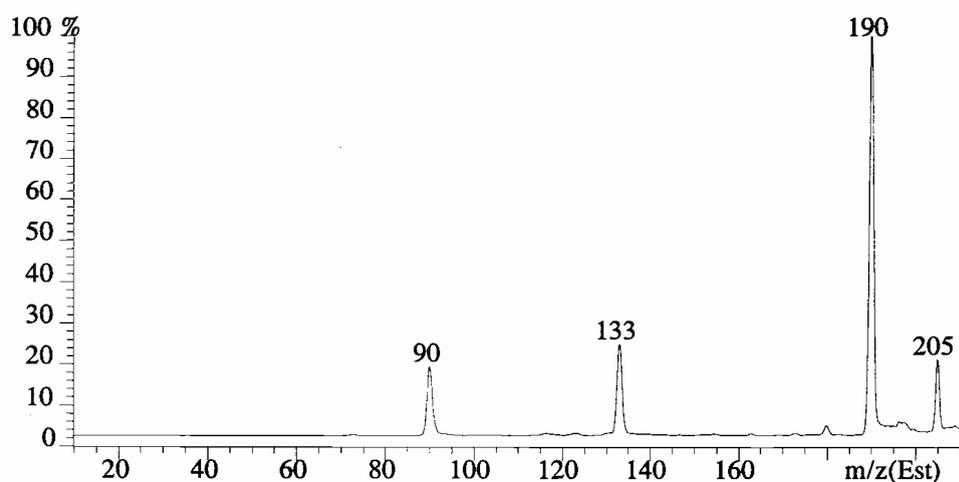
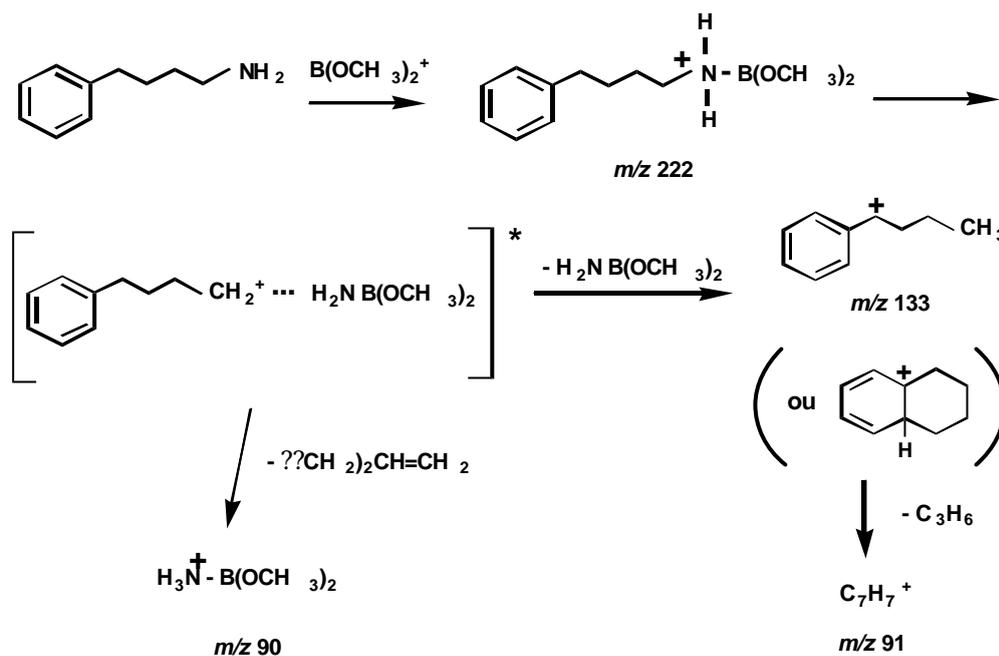


Figura 4.3 - Espectro de MIKE do aducto $[M+73]^+$ da 4-fenilbutilamina

Uma composição plausível para este ião de m/z 90 será o catião $H_3NB(OCH_3)_2^+$, podendo a sua formação ser explicada se se assumir, após a ruptura da ligação C-N, a formação de um complexo ião-molécula entre uma molécula neutra de amino-di-metoxiborano e um carbocatião arilalquílico. Este complexo ião-molécula, uma vez formado, pode decompôr-se por duas vias diferentes (Esquema 4.9):

- (a) eliminação de $H_2NB(OCH_3)_2$ para formar o ião de m/z 133;
- (b) abstracção de um protão do catião para produzir $H_3NB(OCH_3)_2^+$

O comportamento da benzilamina é bastante diferente do dos outros substratos, dado que, embora também possa eliminar uma molécula de amino-di-metoxiborano, apresenta como modo de fragmentação dominante uma perda de 16 Da, presumivelmente metano, e ainda uma, menos abundante, perda de 15 Da, presumivelmente um radical metilo.



Esquema 4.9 -Formação dos iões-fragmento de m/z 90 e de m/z 91 na reacção da 4-fenilbutilamina com o TMB

A deuteração desta amina permitiu comparar os espectros de MIKE dos respectivos aductos $[\text{M}+73]^+$ e $[\text{M}_{\text{d}2}+73]^+$, que são reproduzidos na Figura 4.4, e suscita as seguintes três observações:

(a) - o pico de m/z 91, correspondente a um ião tropílio C_7H_7^+ , não sofre deslocamento na amina deuterada, mas passa a apresentar uma inflexão ("ombro") a m/z 92, atribuível possivelmente a algum escâmbio de hidrogénio e deutério que tenha ocorrido entre o grupo amina e o anel benzénico;

(b) - a perda de radical metilo não sofre variações significativas entre os dois espectros, o que concorda com o facto de esse radical provir possivelmente de um dos dois grupos metoxilo do catião reagente;

(c) - o pico de m/z 164, correspondente à perda de metano, sofre um deslocamento para m/z 165 e 166, com intensidades numa razão de aproximadamente 7:9, atribuíveis a perdas de, respectivamente, CH_3D e CH_4 .

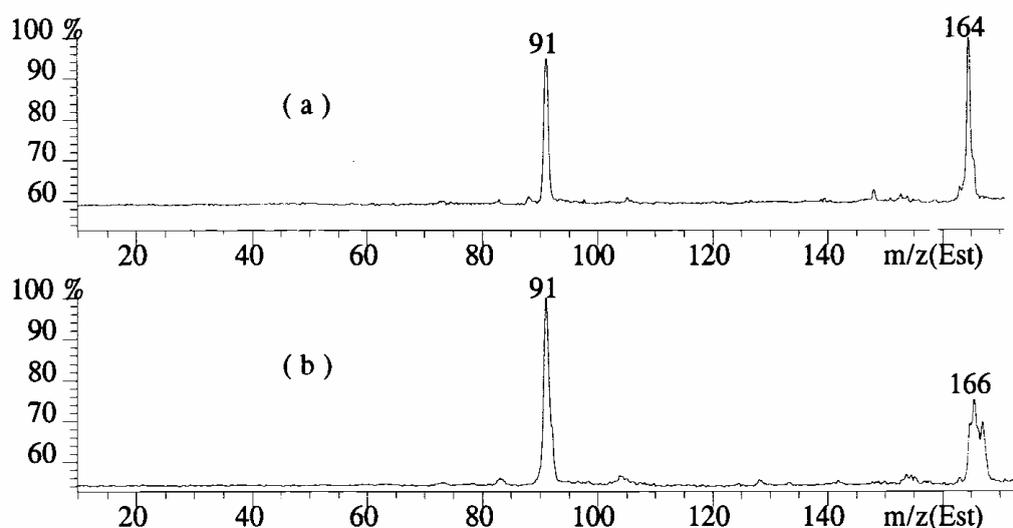


Figura 4.4 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+73]^+$ da benzilamina (a) e da sua análoga di-deuterada (b)

4.4.4 - COMPETIÇÃO PELO LOCAL DE REACÇÃO INICIAL

Com a excepção da 2-(4-nitrofenil)-etilamina, já discutida anteriormente, observa-se nas arilalquilaminas substituídas no anel benzénico, uma competição entre o átomo de azoto e o anel benzénico, como locais de reacção inicial com o catião dimetoxiborínio. No primeiro caso, a decomposição do aducto $[M+73]^+$ dá-se predominantemente por eliminação uma molécula de amino-dimetoxiborano. No segundo caso, é eliminada, de preferência, uma molécula de amónia ou de uma amina.

Teoricamente poderia ainda pôr-se outra hipótese, relativa às aminas substituídas no anel por grupos oxigenados, a qual era a de uma reacção inicial no átomo de oxigénio nucleófilo componente de tal grupo substituinte. Esta hipótese foi testada no caso partiular da hordenina, por comparação do comportamento dos aductos $[M+73]^+$ do substrato deuterado e do substrato não deuterado. Os respectivos espectros de MIKE estão reproduzidos na Figura 4.5:

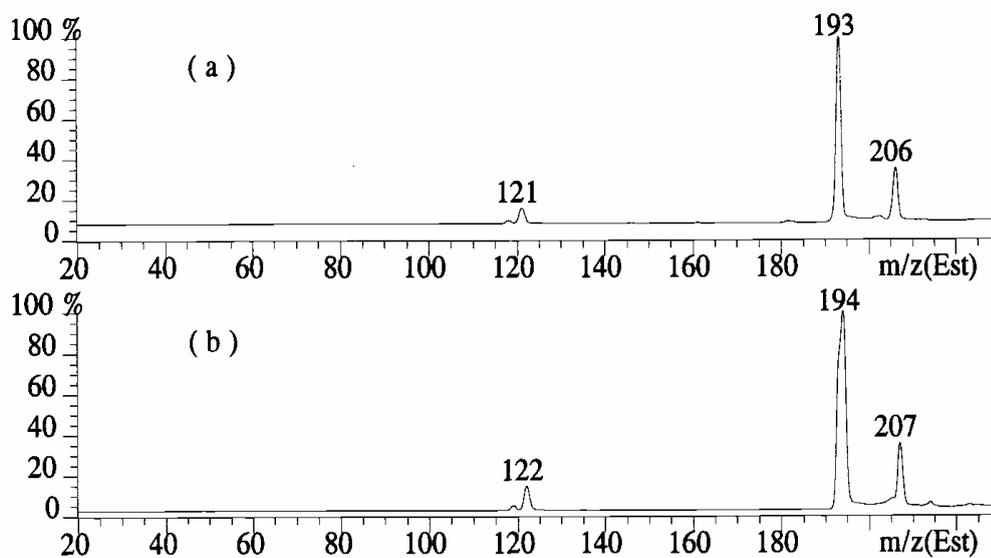


Figura 4.5 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+73]^+$ da hordenina (a), e da sua análoga mono-deuterada (b)

No espectro da hordenina deuterada o pico correspondente à perda de uma molécula de metanol, m/z 207, sofreu um deslocamento de 1 Da relativamente à sua posição no espectro da Hordenina não-deuterada (m/z 206). Este resultado permite concluir que a reacção ocorre no anel benzénico e não no grupo hidroxilo substituinte, pois nesse caso teria sido eliminado metanol deuterado, possivelmente acompanhado de algum metanol não-deuterado, devido a processos de escâmbio de hidrogénio/deutério.

A reacção inicial no anel aromático também explica o desvio de 1 Da observado no pico correspondente à perda de dimetilamina no espectro da Hordenina deuterada (m/z 194), embora neste caso seja notória a presença de uma inflexão ("ombro") a m/z 193, explicável pela ocorrência de escâmbio entre o deutério do grupo hidroxilo e os hidrogénios do anel.

O pico correspondente a uma eliminação de N,N-dimetilaminodimetoxiborano (M_r 117) aparece evidentemente deslocado de 1 Da no espectro da Hordenina deuterada, uma vez que a molécula eliminada é a mesma nos dois casos.

A eliminação preferencial de amónia pelos aductos $[M+73]^+$ de duas outras arilalquilaminas com substituintes hidroxilo, a tiramina e a dopamina, está de acordo com um ataque inicial por parte do catião dimetoxiborínio no anel aromático. Inclusivamente pode notar-se que, tendo a dopamina o seu anel mais activado do que a tiramina, por possuir dois substituintes hidroxilo em vez de um, a soma das intensidades dos dois picos que correspondem a modos de decomposição que se iniciam com a eliminação de amónia é, no seu caso, superior.

Já a 2-(4-metoxifenil)-etilamina, apesar de conter um grupo metoxilo de efeito activante ligeiramente mais forte que o grupo hidroxilo (comparem-se, a este respeito, os valores das respectivas constantes da equação de Hammett, respectivamente, $\rho_p = -0,27$ e $\rho_p = -0,37$ ⁸⁶), constitui uma excepção a esta tendência, uma vez que, eliminando amino-di-metoxiborano com uma extensão muito superior à de amónia (68% contra 10%), o átomo de azoto parece ser o local de reacção inicial preferido. Para explicar esta excepção pode sugerir-se que o impedimento estereoquímico exercido pelo grupo metoxilo mais volumoso poderá tornar a aproximação do catião dimetoxiborínio ao anel mais difícil, e favorecer, comparativamente, o ataque no átomo de azoto.

4.4.5 - SUBSTRATOS COM UM GRUPO HIDROXILO BENZÍLICO

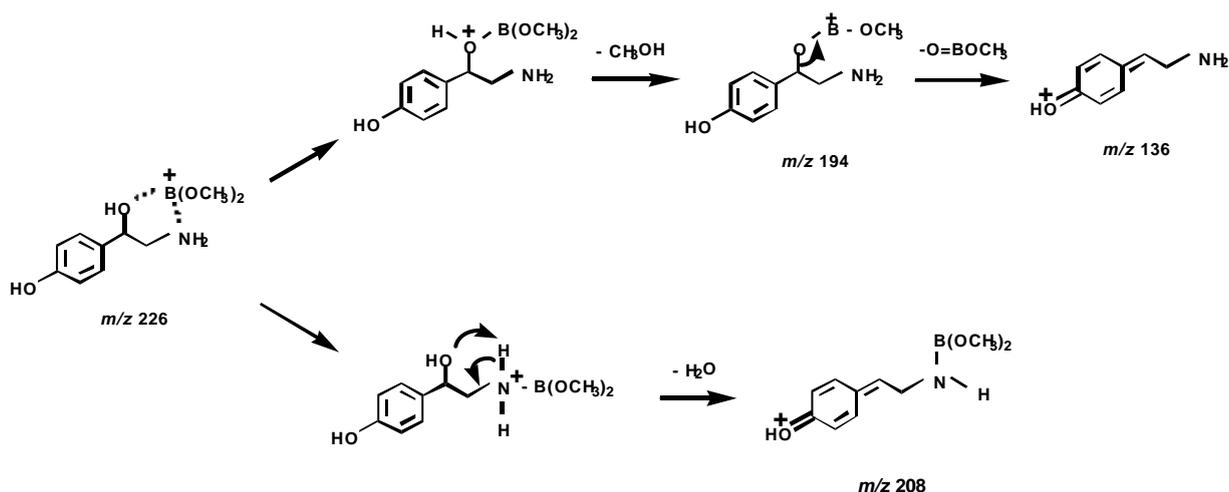
Na discussão dos espectros de ionização química deste tipo de substratos já se tinha referido a particularidade de produzirem, em reacções ocorrendo na fonte do espectrómetro de massa, quantidades consideráveis de iões $[M-17]^+$, e tinha-se proposto, como uma das origens prováveis destes iões, além da perda de água pelo ião $[M+H]^+$, provavelmente predominante, também a perda consecutiva de CH_3OH e de $OBOCH_3$ pelo ião $[M+(CH_3O)_2B]^+$.

Verifica-se agora que de facto os espectros de MIKE dos aductos $[M+(CH_3O)_2B]^+$ confirmam muitas vezes a ocorrência deste segundo processo de fragmentação. Os espectros de MIKE dos aductos da octopamina, sinefrina, *nor*-adrenalina e

adrenalina, contêm picos correspondentes a estes iões $[M-17]^+$, e, mais do que isso, os espectros de MIKE dos iões $[M+(CH_3O)_2B-CH_3OH]^+$ de todas estas quatro aminas contêm picos correspondentes a uma eliminação de metoxi-oxoborano.

Parece, pois, claro que, se os outros dois substratos que também possuem um grupo hidroxilo benzílico, designadamente o 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol e o ácido vanililmandélico, são excepções, será exactamente por causa das diferenças dos seus outros grupos funcionais, em concreto pela ausência de grupos de amina.

Um outro modo de fragmentação relativamente importante, presente em três das quatro aminas deste tipo, é a eliminação de uma molécula de água. Um mecanismo que explica aceitavelmente este comportamento, de uma maneira integrada no conjunto global de modos de decomposição, poderá considerar como favorável uma aproximação inicial do catião dimetoxiborínio ao conjunto dos dois grupos funcionais nucleófilos vizinhos, o grupo amínico e o grupo hidroxilo benzílico. Os passos seguintes dependerão de qual dos dois grupos concretiza efectivamente a ligação covalente ao catião atacante. O Esquema 4.10 representa este comportamento no caso da octopamina:

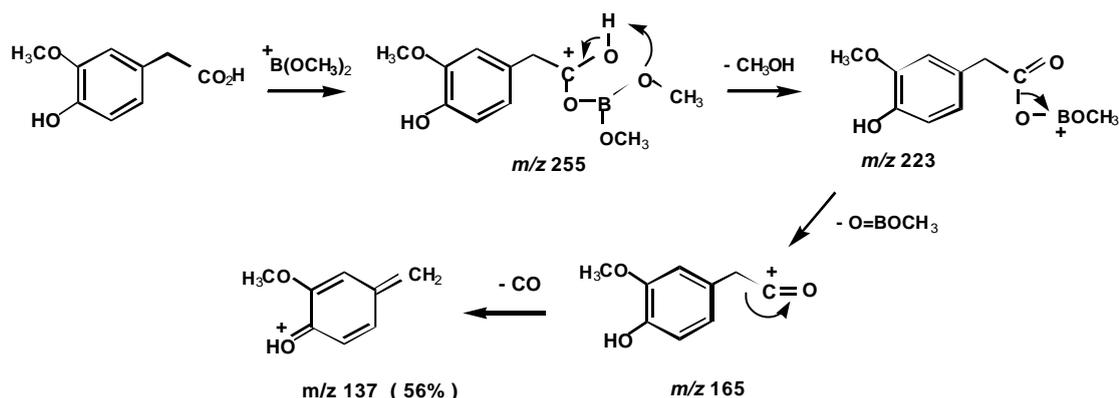


Esquema 4.10 - Formação e decomposição de dois aductos $[M+73]^+$ na reacção da octopamina com o TMB

É verdade que a simples fragmentação por eliminação de água poderia também seguir-se a uma reacção inicial ocorrida no anel benzénico, em que o protão que se ligava ao grupo hidroxilo benzílico seria fornecido pelo carbono da posição do anel onde se tinha dado a adição do catião dimetoxiborínio. Mas a ausência de abundâncias significativas de produtos correspondendo a uma eliminação directa de amónia ou de uma amina (apenas contrariada no caso único da *nor*-adrenalina para a qual o ião correspondente a uma eliminação de NH_3 tem uma abundância relativa de 16%), mostra que, de um modo geral, o anel benzénico não desempenha, mesmo apesar de estar substituído por grupos hidroxilo activantes da substituição aromática electrófila, um papel suficientemente importante na competição pelo local de reacção inicial com o catião dimetoxiborínio.

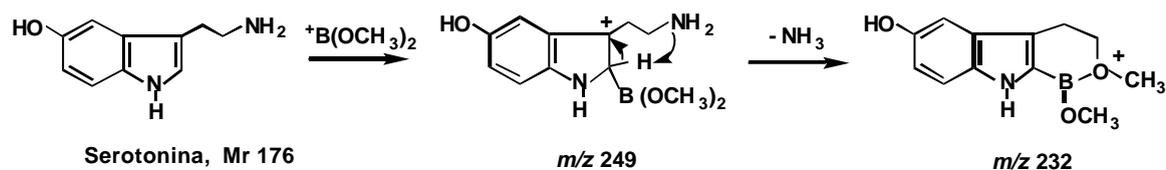
4.4.6 - SUBSTRATOS COM UM GRUPO FUNCIONAL CARBOXÍLICO

Dois dos três ácidos carboxílicos estudados, designadamente o ácido homovanílico e o ácido 5-hidroxi-indole-acético apresentam, em comum, uma sequência de passos de decomposição característica, que consiste na eliminação sucessiva de metanol, depois metoxi-oxoborano, e finalmente monóxido de carbono. Os dois primeiros passos são formalmente coincidentes com os dois que eram característicos dos substratos possuindo grupos hidroxilo benzílicos, mas naturalmente aqui, no caso dos ácidos carboxílicos, deverão significar que nesse processo o local de reacção inicial terá sido exactamente o grupo carboxilo. Os mecanismos propostos para o ácido homovanílico estão representados no Esquema 4.11:



Esquema 4.11 - Formação e decomposição do aducto $[M+73]^+$ na reacção do ácido homovanílico com o TMB

Não deve deixar de notar-se, no entanto, que no caso do ácido 5-hidroxi-indoleacético o núcleo aromático parece ser preferido relativamente ao grupo carboxílico como local predominante de reacção inicial, o que se torna patente na eliminação predominante de ácido fórmico. Este comportamento, tratando-se de um substrato com uma estrutura do tipo indólico, encontra um paralelo na importância relativa dos processos de eliminação de amónia na serotonina (37%), representada no Esquema 4.12, e de eliminação de acetamida na melatonina (32%).



Esquema 4.12 - Formação e eliminação de NH_3 pelo aducto $[M+73]^+$ da reacção da serotonina com o TMB

Pode pois concluir-se que os núcleos indólicos são sempre locais muito importantes de reacção inicial com o catião dimetoxiborínio.

4.5 - CARACTERÍSTICAS DOS IÕES [M+CH₃]

Na secção de revisão da bibliografia deste capítulo abordou-se o problema da origem dos iões [M+CH₃]⁺, designadamente quanto à possibilidade de eles resultarem de uma reacção de substituição nucleófila do tipo S_N2, em fase gasosa, entre um grupo nucleófilo do substrato e o catião dimetoxiborínio (Esquema 4.5).

As intensidades relativas dos iões [M+15]⁺ nos espectros de ionização química acompanham, de maneira aproximadamente directa, as dos próprios aductos [M+73]⁺. Daí que, no que diz respeito a reacções ocorrendo na fonte do espectrómetro de massa, não haja razões para rejeitar, à partida, a proposta mecanística anterior.

A interpretação dos espectros de MIKE dos iões [M+CH₃]⁺ de um grupo numeroso de substratos (16 de entre o total de 22) irá servir para melhor caracterizar esses iões. Na Tabela 4.4 figuram as principais perdas de fragmentos neutros observadas.

Os iões [M+CH₃]⁺ das aminas não substituídas no anel benzénico e não possuidoras de um grupo hidroxilo benzílico decompõem-se por eliminação directa, sempre predominante, de metilamina (ou dimetilamina, no caso da N-metil-2-feniletilamina), revelando assim que o local preferido de metilação é o átomo de azoto.

Nas aminas substituídas no anel benzénico por grupos activantes e não possuidoras de um grupo hidroxilo benzílico, o anel passa a ser um local mais competitivo para a metilação, o que se manifesta na posterior eliminação de NH₃ (tiramina, 16%; 2-(4-metoxifenil)-etilamina, 12%; dopamina 19%).

A existência de um grupo hidroxilo benzílico vizinho do grupo amínico torna estes dois grupos nos locais praticamente exclusivos de metilação, o que é

demonstrado, excepto no caso da *nor*-adrenalina, pelas eliminações de H₂O (que é dominante e implica a metilação do grupo amínico), e de CH₃OH (que é menor e pressupõe a metilação do grupo hidroxilo benzílico). Na adrenalina, possivelmente em virtude do impedimento estereoquímico existente no grupo amínico secundário, esta relação de predominância é invertida.

Substratos	Principais perdas (/ produtos formados, <i>m/z</i>), %					
benzilamina	CH ₃ NH ₂ 100%					
2-feniletilamina	CH ₃ NH ₂ 87%	<i>m/z</i> 87 8%	NH ₃ 5%			
4-fenilbutilamina	CH ₃ NH ₂ 48%	NH ₃ +CH ₃ [?] 25%	NH ₃ 10%	CH ₃ (CH ₂) ₂ NHCH ₃ 7%	[?] CH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂ 5%	<i>m/z</i> 67 5%
N-metil-2-feniletilamina	(CH ₃) ₂ NH 87%	CH ₃ NH ₂ 7%	C ₆ H ₅ CH ₃ 6%			
2-(4-fluorofenil)-etilamina	CH ₃ NH ₂ 93%	NH ₃ 7%				
2-(4-nitrofenil)-etilamina	CH ₂ =NH 50%	<i>m/z</i> 149 15%	<i>m/z</i> 114 12%	CH ₃ NH ₂ 9%	CH ₃ [?] 7%	<i>m/z</i> 121 7%
tiramina	CH ₃ NH ₂ 84%	NH ₃ 16%				
2-(4-metoxifenil)-etilamina	CH ₃ NH ₂ 88%	NH ₃ 12%				
dopamina	CH ₃ NH ₂ 60%	NH ₃ 19%	CH ₃ [?] 15%	<i>m/z</i> 140 6%		
octopamina	H ₂ O 61%	CH ₃ [?] 10%	<i>m/z</i> 142 9%	[?] CH ₂ NH ₂ 6%	CH ₃ OH 5%	
sinefrina	H ₂ O 93%	CH ₃ [?] 4%	CH ₃ OH 3%			
<i>nor</i> -adrenalina	CH ₄ 70%	CH ₃ [?] 30%				
adrenalina	CH ₃ OH 69%	H ₂ O 31%				
ácido vanilil-mandélico	CO+H ₂ O 70%	CO 30%				
ácido 5-hidroxi-indole-acético	HCO ₂ H 27%	CH ₃ OH 22%	CH ₃ [?] 15%	CO 11%	H ₂ O 9%	<i>m/z</i> 170 7%
serotonina	CH ₃ NH ₂ 61%	NH ₃ 27%	CH ₂ =NCH ₃ 12%			

Tabela 4.4 - Espectros de MIKE dos aductos [M+CH₃]⁺ formados com o TMB

Quando está presente um grupo funcional de ácido carboxílico, a metilação pode ocorrer em larga extensão nesse grupo, observando-se a eliminação posterior de moléculas de CO ou de CH₃OH.

Em estruturas com núcleos indólicos, a posição 2 destes núcleos é um local muito importante de metilação, o que é revelado pelas eliminações de HCO₂H no caso do ácido 5-hidroxi-indole-acético (27%) e de NH₃ no caso da serotonina (também 27%).

As particularidades dos modos de decomposição dos iões [M+CH₃]⁺ que acabou de se discutir são notavelmente paralelas às dos aductos [M+73]⁺, as quais foram o objecto da secção anterior deste capítulo.

O espectro de varrimento ligado de B²/E do ião [M+CH₃]⁺ do ácido 5-hidroxi-indole-acético, *m/z* 206, está reproduzido na Figura 4.5 e fornece algumas informações complementares:

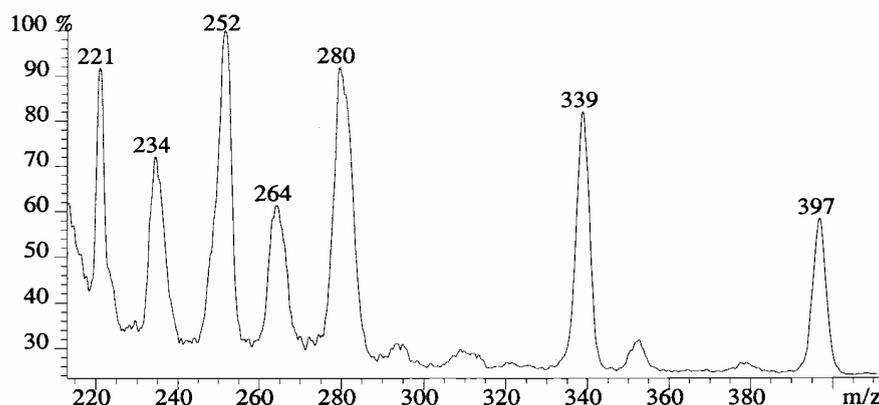


Figura 4.6 - Espectro de varrimento ligado de B²/E do ião [M+CH₃]⁺ formado na reacção do ácido 5-hidroxi-indole-acético com o TMB

As estruturas possíveis dos precursores que figuram neste espectro, assim como os processos pelos quais podem possivelmente originar o ião [M+CH₃]⁺ resultante, reúnem-se na Tabela 4.5:

O ião CH₃OBH⁺, *m/z* 43, tem uma abundância de 21% nos espectros de ionização química do reagente que é superior à do próprio catião metilo (Tabela 4.1), sendo portanto justificado admitir a sua intervenção numa reacção conducente à

formação do aducto $[M+43]^+$, e também que este possa ser um dos precursores dos aductos $[M+CH_3]^+$.

precursor, m/z	massa do precursor	massa perdida	fragmentos neutros eliminados	estrutura possível do precursor
221	M+30	15	-CH ₃	?
234	M+43	28	-O=BH	$[M+CH_3OBH]^+$
252	M+61	46	-CH ₃ OCH ₃	$[M+(CH_3O)_3B-CH_3OB^+H]^+$
264	M+73	58	-O=BOCH ₃	$[M+(CH_3O)_2B]^+$
280	M+89	74	-(CH ₃ O) ₂ BH	$[M+(CH_3O)_3B-CH_3]^+$
339	M+148	133	?	?
397	M+M+15	191	-M	$[M+M+CH_3]^+$

Tabela 4.5 - Interpretação do espectro de varrimento ligado de B²/E do ião $[M+CH_3]^+$ formado na reacção do ácido 5-hidroxi-indole-acético com o TMB

Pela sua parte, o processo em que um aducto $[M+(CH_3O)_2B]^+$ elimina um molécula de metoxi-oxoborano para gerar o produto $[M+CH_3]^+$ (4ª linha da Tabela 4.5) corresponde a um tipo de decomposição que, como já se assinalou ao discutir os espectros de MIKE dos aductos $[M+73]^+$, em nenhum caso se observou a ocorrer na 3ª Região Livre de Campo do espectrómetro de massa.

No que diz respeito, em particular, ao processo correspondente à última linha da tabela anterior, trata-se de uma reacção de metilação que corresponde a uma decomposição simples do dímero molecular metilado.

4.6 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O BORATO DE TRIMETILO

Os modos como se decompõem os iões $[M+(CH_3O)_2B]^+$ e $[M+CH_3]^+$ são profundamente dependentes das características estruturais dos substratos. Assim:

a) Nas arilalquilaminas não substituídas nem na cadeia alquílica nem no anel benzénico o átomo de azoto é o local predominante de reacção inicial com o

catião dimetoxiborínio e os aductos $[M+73]^+$ decompõem-se essencialmente por dois processos competitivos: eliminação de metanol, ou de amino-dimetoxiborano. As abundâncias relativas dos iões-fragmento dependem do comprimento da cadeia alquílica. Os iões $[M+15]^+$ correspondem a uma metilação predominantemente no átomo de azoto e eliminam uma amina com mais um grupo metilo do que a amina original;

b) Nas arilalquilaminas não substituídas na cadeia alquílica mas sim no anel benzénico existe uma competição evidente entre o anel e o átomo de azoto como locais predominantes de reacção inicial com o catião reagente, a qual se manifesta pelo aparecimento alternativo de vias de fragmentação em que é eliminada amónia ou uma amina;

c) Nos substratos que possuem um grupo hidroxilo benzílico este grupo é um forte competidor pelo local de reacção inicial, partilhando esse papel quase unicamente com os grupos funcionais vizinhos localizados no átomo de carbono ?. A eliminação de água é assim um processo de decomposição geralmente presente em todos os substratos deste tipo;

d) Quando os substratos possuem grupos funcionais de ácido carboxílico, esses são geralmente os locais preferidos de reacção inicial, o que se manifesta, no caso dos aductos $[M+73]^+$, por um processo de decomposição com perdas sucessivas de metanol, metoxi-oxoborano e monóxido de carbono, e, no caso dos iões $[M+15]^+$, por perdas de monóxido de carbono e de metanol.

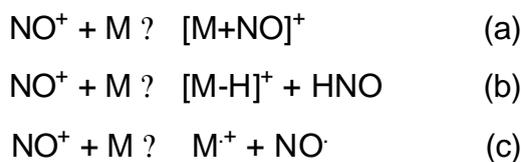
e) Para os substratos com uma estrutura de tipo indólico um local muito importante de reacção inicial é o carbono-2 do núcleo indólico. A esta reacção de adição electrofílica aromática segue-se depois a eliminação da molécula neutra que corresponde aos grupos funcionais ligados aos carbonos ? ou ? .

5 - REACÇÕES COM O NITROMETANO EM FASE GASOSA [?]

5.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

Nas primeiras experiências com o ião nitrosilo (NO^+) reportadas na literatura científica foi usado o próprio óxido nítrico (NO) como reagente e, posteriormente, devido ao facto de o tempo de vida dos filamentos das fontes ser diminuído por fenómenos de oxidação do metal que os constitui, começaram a usar-se misturas-reagentes compostas por óxido nítrico e azoto, ou óxido nítrico e hidrogénio, ou ainda óxido nitroso (N_2O) sozinho.

As reacções produzidas pelo catião nitrosilo podem, em geral, ser classificadas em três tipos: (a) adição; (b) abstracção de hidreto; ou (c) transferência de carga ¹:



Em 1990 um artigo de revisão sobre reagentes de ionização química caracterizava o ião nitrosilo como um reagente capaz de formar aductos relativamente estáveis por reacção com grupos funcionais nucleofílicos de diversos substratos. Os compostos sobre os quais se debruçou esta revisão incluíram principalmente alcenos e alcinos (simples e hidroxilados), acetatos de alcenilo, e aldeídos insaturados ⁸⁷.

No mesmo ano, um dos autores do artigo acabado de citar publicou um trabalho em que o nitrometano era apresentado como um novo reagente gerador do ião nitrosilo em condições de ionização química. Relativamente a reacções com

[?] Ramos, L.E., Fernandes, A.M., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., "Chemical Ionization of Amino and Hydroxy Group Containing Arylalkyl Compounds with Ions in a Nitromethane Plasma", *Int.J.Mass Spectrom.*, 222, 101, **2003**, em parte.

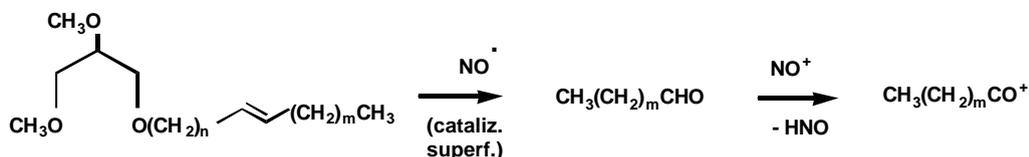
alcenos, alcinos e álcoois o novo reagente produziu resultados em alguns casos muito semelhantes aos do óxido nítrico, com a vantagem de ser estável, fácil de manipular e barato ⁸⁸. De facto o nitrometano, líquido de ponto de ebulição de 100-101 °C e densidade 1,13, não exige cuidados especiais de manipulação nem de armazenagem.

A reactividade do catião nitrosilo relativamente a uma série bastante extensa e variada de compostos orgânicos foi avaliada por outros autores, que trabalharam com um espectrómetro de massa FT-ICR e aplicaram o método cinético para determinar uma ordem relativa de energias de ligação ao referido catião ⁸⁹. Este estudo concluiu que as afinidades para o catião nitrosilo se intercalavam entre as afinidades para o catião NO_2^+ (geralmente mais baixas) e as afinidades protónicas (geralmente mais altas), registando-se uma boa correlação linear particularmente com as segundas. A equação dessa correlação permitiria estimar as afinidades para o catião nitrosilo, conhecidas as afinidades protónicas, com êrros médios de apenas 1 a 2 kcal.mol⁻¹.

O mesmo grupo de autores publicou mais recentemente um artigo de revisão dedicado à aplicação da espectrometria de massa ao estudo de moléculas e iões importantes nos processos da química da atmosfera ⁹⁰. Na parte desse artigo relativa a afinidades em fase gasosa para o catião nitrosilo são revistos os resultados do artigo anterior e considera-se que a escala relativa de afinidades então encontrada concorda bem com resultados de outros autores. No entanto, quanto a uma escala de valores absolutos, ela seria muito dependente de qual o valor escolhido como "âncora" (os autores escolheram para este fim o valor da afinidade da água).

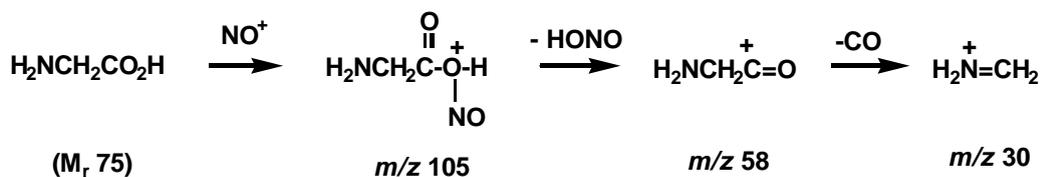
Utilizando o óxido nítrico como reagente gerador do catião nitrosilo, e um espectrómetro de massa com uma fonte modificada para funcionar no modo de descarga de Townsend, foi publicado em 1991 um trabalho em que, em reacções com benzenos substituídos, se observou que a razão das abundâncias dos iões $[\text{M}+\text{NO}]^{2+}$ e M^{2+} se correlacionava bem com os valores das constantes γ_p e γ_p^+ ,

catalizada por superfícies, que dá origem a um aldeído, o qual, a seguir, reage com o catião nitrosilo e, por abstracção de um ião hidreto, produz o catião acilo (Esquema 5.2):



Esquema 5.2 - Formação de catiões acilo na reacção de monoalcenildimetilgliceróis com o óxido nítrico (adaptado de ⁹³)

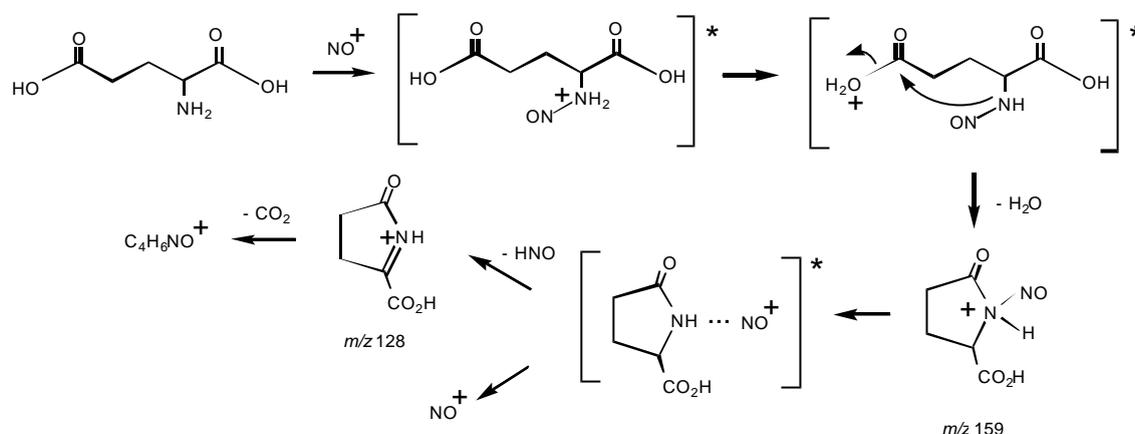
Relativamente a aminoácidos, outro grupo de autores publicou em 1996 um estudo em que foram investigadas as reacções do catião nitrosilo, gerado por ionização química do óxido nítrico, com os aminoácidos glicina, alanina e valina e com os correspondentes derivados N-metilados ⁹⁴. Observou-se que ocorriam duas reacções principais, designadamente: (a) a formação de um ião imónio $[\text{M}+\text{NO}-\text{HONO}-\text{CO}]^+$; e (b) a formação de um producto $[\text{M}-\text{H}]^+$. Um conjunto de cálculos moleculares *ab initio* mostrou que as reacções anteriores são duas de um conjunto de quatro que foi avaliado como sendo termodinamicamente favoráveis. O mecanismo proposto para a formação do ião imónio ilustra-se, para o caso da glicina, no Esquema 5.3.



Esquema 5.3 - Formação de um ião imónio na reacção da glicina e o catião nitrosilo ⁹⁴

As reacções do catião nitrosilo, em fase gasosa, com o aminoácido glutamina e o dipeptídeo γ -Glu-Met foram também objecto de estudo ⁹⁵, nomeadamente no que se refere ao local de reacção inicial dos substratos com o catião reagente, tendo-

se concluído que o ataque ocorre predominantemente no grupo NH_2 . Tal mecanismo, no que se refere à glutamina, é reproduzido no Esquema 5.4.



Esquema 5.4 - Reacções entre a glutamina e o catião nitrosilo (adaptado de ⁹⁵)

Nos anos de 1998 e 1999 publicou-se um conjunto de trabalhos em que foi utilizada a técnica de SIFT e estudadas as reacções em fase gasosa dos catiões H_3O^+ , NO^+ e O_2^+ com uma variedade de compostos orgânicos que incluiu: hidrocarbonetos aromáticos e hidrocarbonetos alifáticos ⁹⁶, as aminas isómeras de fórmula $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}$ ⁹⁷, cloretos de metilo, etilo e etenilo, com graus de substituição de entre um a quatro átomos de cloro ⁹⁸, e, finalmente, fluoretos, cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo e benzilo, halo-benzenos e halo-toluenos ⁹⁹. Os resultados relativos apenas ao catião nitrosilo mostram que tanto os hidrocarbonetos aromáticos como os haletos de arilo produzem, em reacções geralmente rápidas, iões M^+ , resultantes de um processo de transferência não-dissociativa de carga, enquanto que os hidrocarbonetos alifáticos de cadeia longa e os haletos de alquilo, em reacções mais lentas, dão origem a aductos $[\text{M}+\text{NO}]^+$ e aos respectivos produtos de fragmentação. Os hidrocarbonetos alifáticos de cadeia curta dão origem predominantemente a produtos $[\text{M}-\text{H}]^+$ resultantes de uma abstracção de hidreto. Particularmente com o 1,2,2-tricloroetano, a reacção conduziu à produção do ião $[\text{CH}_3\text{CCl}_2]^+$, resultante de uma transferência de ião cloreto acompanhada da formação de NOCl . Com as aminas $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}$ também se registou uma marcada selectividade, traduzida em que as aminas primárias não

ramificadas produziram preponderantemente iões M^+ e $[M-H]^+$, enquanto que o conjunto das aminas primárias ramificadas, secundárias e terciárias gerou principalmente produtos $[M-R]^+$, sendo R um dos radicais metilo, etilo ou propilo.

O mesmo grupo de autores que se tem vindo a citar reuniu os resultados dos quatro trabalhos referidos de maneira a construir uma base de dados espectrais representativa, para compostos orgânicos voláteis. Seguidamente aplicou com sucesso a técnica à determinação quantitativa de alguns aromas alimentares específicos ¹⁰⁰.

5.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

O nitrometano (Aldrich Chemical Co. 23,073-1) foi o reagente escolhido para produzir, em condições de ionização química, quantidades suficientes do ião nitrosilo, NO^+ , m/z 30.

As aminas e os metabolitos (Tabela 1.6) foram de origem comercial e, na sua maior parte, foram usados sem purificação especial. As aminas foram usadas na forma dos respectivos cloretos de amónio, excepto a sinefrina e a *nor*-adrenalina que foram usadas na forma de aminas livres. O 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol foi usado na forma do respectivo sal de piperazina.

Os cloretos de amónio, da 4-fenilbutilamina e da N-metil-2-feniletilamina, anteriormente preparados por reacção das aminas livres com HCl em etanol, foram agora recristalizados a partir de acetona/hexano.

A marcação com deutério foi levada a cabo por dissolução em D_2O dos substratos, à temperatura ambiente ou com ligeiro aquecimento, agitação à temperatura ambiente, e secagem sob jacto de N_2 , nos seguintes casos: 2-feniletilamina, N-metil-2-feniletilamina, 2-(4-fluoro-fenil)-etilamina, hordenina, sinefrina, adrenalina, 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol, ácido vanilil-mandélico,

ácido 5-hidroxi-indole-acético e melatonina. No caso da melatonina foi necessário adicionar algum CD₃OD para haver dissolução completa.

O cloreto de amónio da 3-fenilpropilamina foi preparado a partir da amina livre adicionando a 2 ml da amina, em balão cónico de 25 ml, uma mistura de 3 ml de etanol e 3 ml de HCl concentrado, lentamente e com agitação (Nicho! Libertação de fumos, aquecimento espontâneo!). No final, arrefeceu-se a mistura, que foi transferida com etanol para um balão redondo e evaporada num evaporador rotativo até se notar o começo de formação de um precipitado. Interrompeu-se e adicionou-se hexano até a precipitação ser completa. Filtrou-se por papel, sem sucção, e lavou-se com hexano. Secou-se na estufa a 60-70 °C. Massa de C₆H₅(CH₂)₃NH₂.HCl : 1,57 g. Rendimento: 65%.

O nitrometano foi admitido no espectrómetro de massa a partir do depósito do reagente de calibração, e usado a uma pressão, medida na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vazio, de aproximadamente $7,4 \times 10^{-5}$ Torr, embora, com o reagente sozinho, se tenha procedido a algumas variações de pressão, de maneira a observar a maneira como respondiam as intensidades relativas dos sinais correspondentes aos diferentes iões. A temperatura da fonte foi de 200° C. A energia do feixe de electrões foi de 70 eV e a voltagem de aceleração foi de 8 kV. As amostras foram introduzidas na fonte com uma sonda de introdução directa, não aquecida.

A natureza dos iões do gás reagente e a composição das misturas reaccionais formadas pelos mesmos com os substratos foram analisadas a partir dos respectivos espectros de ionização química, obtidos por varrimento do sector magnético do instrumento. As reacções de formação e de decomposição dos iões moleculares M^+ , dos iões $[M+CH_3]^+$, $[M+NO]^+$, $[M+ião\ imónio]^+$ e $[M+91]^+$ foram estudadas principalmente através dos espectros de MIKE dos referidos iões e, em alguns casos, espectros de varrimento ligado de B²/E foram usados para identificar os iões precursores de um determinado ião-fragmento.

5.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA

A Figura 5.1 representa um espectro de ionização química do nitrometano obtido em condições de pressão de cerca de $10^{-4,0}$ mbar na fonte, ou seja, cerca de $7,5 \times 10^{-5}$ Torr, que se pode considerar típico das condições em que se trabalhou:

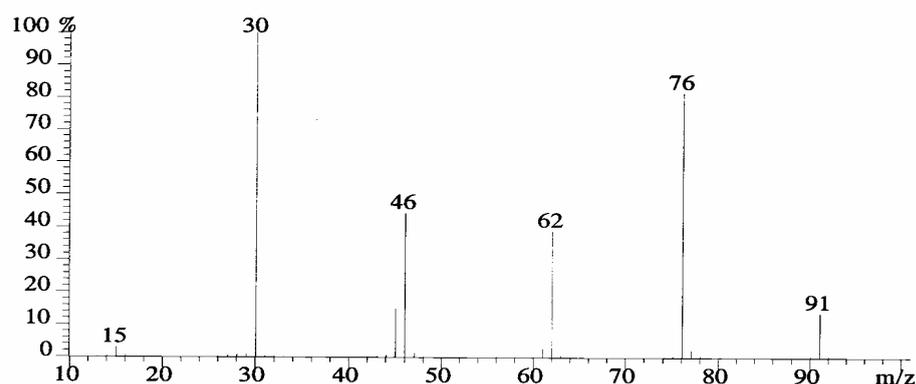


Figura 5.1 - Espectro de ionização química do nitrometano

Calculou-se as médias das intensidades relativas dos principais iões num total de nove espectros, com os resultados que se apresentam na Tabela 5.1:

<i>m/z</i>	int.rel., %	compos.provável
15	5	CH ₃ ⁺
30	100	NO ⁺
45	18	CH ₃ NO ⁺
46	49	NO ₂ ⁺
61	7	CH ₃ NO ₂ ⁺
62	41	CH ₃ NO ₂ +H ⁺
76	71	CH ₃ NO ₂ +CH ₃ ⁺
91	11	CH ₃ N ₂ O ₃ ⁺

Tabela 5.1 - Intensidades relativas dos principais iões formados por ionização química do nitrometano

Observou-se que uma diminuição gradual da pressão do reagente até cerca de $10^{-5,0}$ mbar (ca. $7,5 \times 10^{-6}$ Torr) tinha o efeito de aumentar relativamente as abundâncias dos iões de *m/z* 15 e *m/z* 61, e diminuir as dos iões de *m/z* 62 e *m/z*

91, enquanto que o ião nitrosilo continuava a ser, em todas as condições o mais abundante de todos.

No que diz respeito aos espectros de ionização química dos diversos substratos os resultados, mais relevantes reúnem-se na Tabela 5.2:

Substrato	m/z 100%	Int. relativas, %						
		[M-H] ⁺	[M] ⁺	[M+H] ⁺	[M+15] ⁺	[M+30] ⁺	[M+91] ⁺	CH ₂ =NR ¹ R ²⁺
benzilamina	106	100	91	78	1	<1	10	14
2-feniletilamina	122	2	1	100	<1	<1	3	18
3-fenilpropilamina	136	3	24	100	1	<1	4	31
4-fenilbutilamina	150	9	22	100	1	<1	4	1
N-metil-2-feniletilamina	136	3	1	100	1	<1	1	56
2-(4-fluorofenil)-etilamina	30	5	1	85	1	<1		100
2-(4-nitrofenil)-etilamina	167	19	2	100	1	<1		35
tiramina	138	6	55	100	3	<1		61
2-(4-metoxifenil)-etilamina	152	3	67	100	2	4		4
hordenina	58	2	2	19	<1	<1		100
dopamina	124	<1	17	13	<1	<1		88
octopamina	123	4	9	31	<1	<1		20
sinefrina	168	<1	<1	100	<1	<1		18
<i>nor</i> -adrenalina	139	5	29	22	<1	<1		45
adrenalina	44	6	23	29	3	<1		100
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	184	3	100	15	<1	<1		
ácido vanilil-mandélico	198	5	100	13	<1	<1		
ácido homovanílico	182	2	100	20	<1	<1		
ácido 5-hidroxi-indole-acético	191	1	100	19	<1	<1		
serotonina	176	3	100	45	<1	<1		7
melatonina	232	1	100	39	1	<1		

Tabela 5.2 - Espectros de ionização química dos substratos com nitrometano

Estes resultados mostram que as características dos espectros são muito dependentes dos grupos funcionais presentes em cada substrato.

Relativamente às aminas, os picos-base observados nos espectros de ionização química correspondem muitas vezes às moléculas protonadas, $[M+H]^+$, uma vez que as respectivas afinidades protónicas, superiores a 907 kJmol^{-1} (valor mais baixo, correspondente à benzilamina)²¹, são consideravelmente mais altas que a do nitrometano (755 kJmol^{-1}).

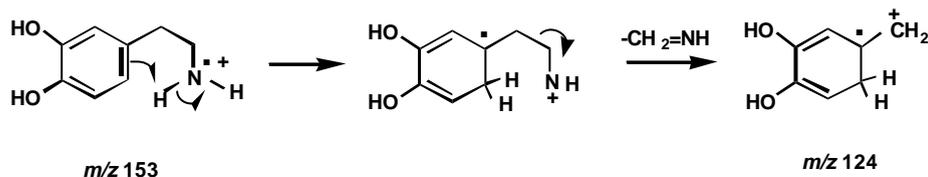
Há algumas excepções a este comportamento das aminas que são, designadamente, as seguintes:

(a) a benzilamina, para a qual o ião mais abundante no espectro de ionização química é $[M-H]^+$, provavelmente devido ao facto de a abstracção de um protão da posição benzílica produzir um catião benzílico mais estabilizado por ressonância que os das outras aminas;

(b) a 2-(4-fluorofenil)-etilamina, a hordenina e a adrenalina, para as quais iões imónio $\text{CH}_2=\text{NR}^1\text{R}^2$ (com $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$ e/ou CH_3), formados por clivagem-? a partir dos respectivos iões moleculares, $\text{M}^{?+}$ são os mais abundantes;

(c) a octopamina e a *nor*-adrenalina, com grupos hidroxilo benzílicos, para as quais os picos-base (respectivamente m/z 123 e m/z 139) podem corresponder a dois processos diferentes: (i) ou a eliminação de um radical $^?\text{CH}_2\text{NH}_2$ a partir do ião molecular, $\text{M}^{?+}$, num processo de clivagem-? relativamente ao grupo hidroxilo benzílico, ou (ii) a eliminação de metilamina a partir do catião $[M+H]^+$; em ambos os casos os iões resultantes são muito estabilizados por ressonância;

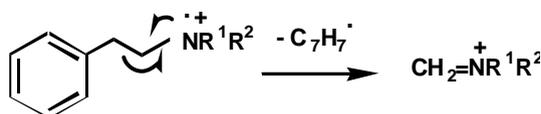
(d) a dopamina, em que o ião mais abundante (m/z 124) resulta de uma perda de $\text{CH}_2=\text{NH}$ a partir do ião molecular, $\text{M}^{?+}$ num rearranjo de McLafferty envolvendo o anel aromático, onde está localizado o radical, e o grupo amina¹⁰¹ (Esquema 5.5):



Esquema 5.5 - Formação de um produto de m/z 124 a partir do ião molecular da dopamina¹⁰¹

Note-se que a origem do ião de m/z 124 da dopamina também poderia ser concebida como uma eliminação de N-nitrosometilamina a partir de um aducto $[M+NO]^+$ em que o catião NO^+ se tivesse ligado ao átomo de azoto. Mas esta hipótese será menos importante que a anterior, já que é pequeníssima a abundância do aducto $[M+30]^+$.

As abundâncias dos iões imónio, incluindo tanto os de m/z 30 como os de m/z 44 (N-metil-2-feniletilamina, sinefrina e adrenalina) e de m/z 58 (hordenina) são razoavelmente elevadas. Estes iões deverão formar-se provavelmente a partir dos catiões-radicais moleculares por clivagem-? (Esquema 5.6, relativo a um substrato típico com a fórmula geral de uma 2-feniletilamina):



Esquema 5.6 - Formação de um ião imónio a partir do ião molecular de uma 2-feniletilamina genérica

No caso das aminas primárias o ião imónio tem o mesmo valor de razão massa/carga que o catião nitrosilo, também presente. No entanto, trabalhando com o espectrómetro de massa com uma resolução de cerca de 1300, foi possível separar os dois iões e medir as respectivas abundâncias relativas (massas exactas: $NO^+ = 29,9980$, $CH_2=NH_2^+ = 30,0343$).

A formação inesperada de produtos $[M+91]^+$ foi observada com todas as aril-alquilaminas não-substituídas (benzilamina, 2-feniletilamina, 3-fenilpropilamina, 4-

fenilbutilamina). A origem do ião de m/z 91 poderia ser o reagente de ionização ($\text{CH}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$, ver Tabela 5.1), contudo isso deixaria por explicar por que razão é que apenas estes substratos formaram esse produto. Por outro lado, é bem conhecido que os iões moleculares (M^{2+}) das aminas em questão podem produzir, por um processo de clivagem-?, o catião tropílio $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, de m/z 91, e, como tais iões moleculares são produtos das reacções com o nitrometano, é possível que tanto os iões C_7H_7^+ como $\text{CH}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ estejam presentes na fonte em quantidades apreciáveis.

A hipótese anterior pôde ser confirmada pela seguinte experiência: aumentou-se a resolução do espectrómetro de massa para um valor suficiente para permitir a separação dos dois iões de m/z 91 (R necessária = 2258), e obteve-se em seguida o espectro de MIKE de cada um deles. Um dos espectros mostrou a presença de uma fragmentação m/z 91 \rightarrow m/z 65, característica de uma eliminação de acetileno pelo catião tropílio. O outro dos espectros revelou-se idêntico ao que, por sua vez, foi obtido para o ião $\text{CH}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ gerado pelo nitrometano sozinho (Figura 5.2):

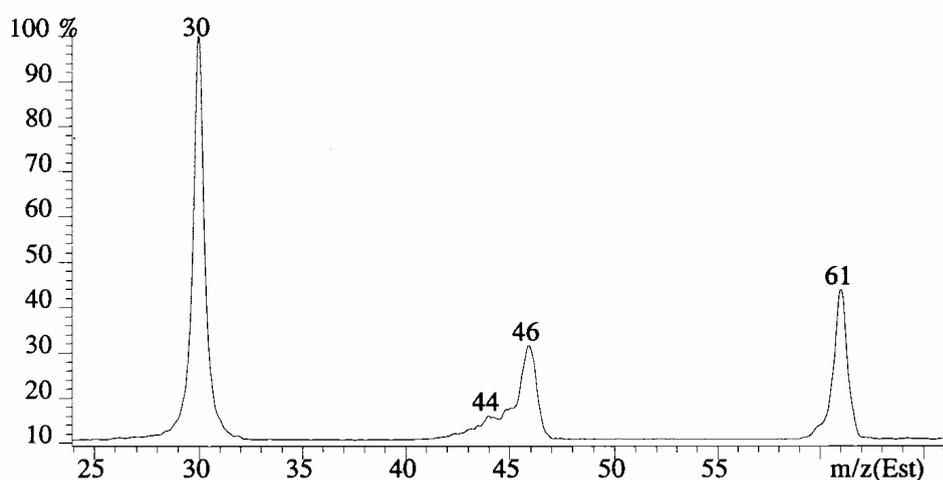
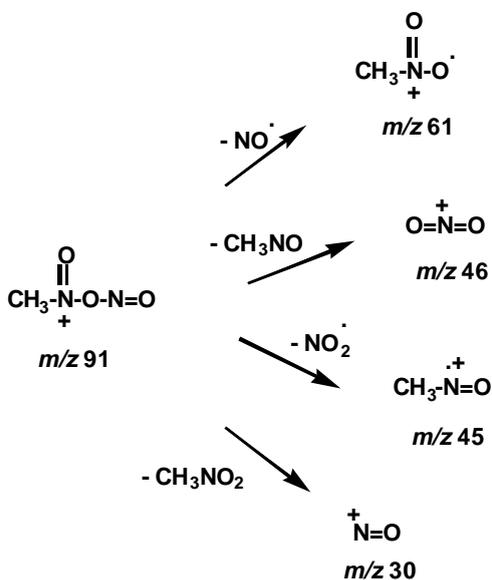


Figura 5.2 - Espectro de MIKE do ião de m/z 91 do nitrometano

Com base no espectro anterior pode também propôr-se uma estrutura para o ião de m/z 91 do nitrometano, concordante com os modos de decomposição que se

representam no Esquema 5.7 e correspondente a uma reacção de adição electrófila entre o reagente e o catião NO^+ :



Esquema 5.7 - Fragmentação do íon de m/z 91 do nitrometano

Para os compostos que não são aminas e têm grupos funcionais oxigenados, os picos-base correspondem à formação dos catiões-radical moleculares, $\text{M}^{\cdot+}$, provavelmente por uma reacção de transferência de um electrão entre a molécula neutra e o catião NO^+ , justificada pelo valor mais baixo da energia de ionização dessa molécula quando comparado com a energia de recombinação efectiva do íon NO^+ , a qual é estimada como sendo à volta de $8,7 \text{ eV}^1$ (energia de ionização do mesmo catião igual a cerca de $9,3 \text{ eV}^{102}$). Embora a energia de ionização da maioria dos substratos estudados não seja conhecida, pode estimar-se, justificadamente, que ela seja inferior a $8,7 \text{ eV}$, devido à presença de anéis aromáticos fortemente activados por substituintes com efeito doador de electrões como os grupos hidroxilo ou metoxilo.

Os ácidos carboxílicos constituem, no grupo de substratos discutido no parágrafo anterior, um subgrupo particular, uma vez que exibem sempre abundâncias relativamente altas de íões correspondentes a uma perda de massa de 45 Da a partir do íon molecular, $\text{M}^{\cdot+}$ (ácido vanilil-mandélico - 46%, ácido homovanílico -

76%, e ácido 5-hidroxi-indole-acético - 53%). A estes iões devem provavelmente corresponder as composições $[M-CO_2H]^{?+}$.

Pode afirmar-se, em resumo, que em condições de ionização química com nitrometano os substratos estudados reagem principalmente por: (a) transferência de protão; (b) transferência de um electrão; e (c) abstracção de hidreto. A abundância dos aductos $[M+NO]^+$ é em todos os casos muito baixa. Observam-se, com todos os substratos, iões $[M+15]^+$ que deverão corresponder à adição de um catião metilo às moléculas neutras, uma vez que este catião também está presente no espectro de ionização química do nitrometano.

5.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES MOLECULARES, $M^{?+}$

De acordo com um trabalho anterior ¹⁰¹, os iões moleculares das fenil-alquilaminas produzidos por impacto electrónico fragmentam-se segundo três processos principais:

(a) clivagem-?, para as aminas secundárias e terciárias, ou primárias sem outros substituintes no anel aromático;

(b) rearranjo de McLafferty envolvendo o anel aromático, para as aminas primárias com substituintes no anel aromático;

c) formação de iões $CH_3NH_3^+$ ou $(CH_3)_2NH_2^+$, para as aminas com um grupo hidroxilo benzílico, de acordo com um mecanismo que envolve a formação de um complexo ião-molécula intermediário.

Na Tabela 5.3, relativa a quatro aminas representativas de todo o conjunto estudado, são comparados os espectros de MIKE dos iões moleculares produzidos por ionização química com nitrometano, com os resultados do referido trabalho anterior.

Amina	lão fragmento	Imp.Electrón., %	Ion.Química (CH ₃ NO ₂), %
2-feniletilamina	[M-NH ₃] ⁺	-	100%
	[M-CH ₂ NH ₂] ⁺	-	9%
	CH ₂ =NH ₂ ⁺	100%	12%
tiramina	[M-NH ₃] ⁺	-	12%
	[M-CH ₂ =NH] ⁺	100%	100%
hordenina	[M-H] ⁺	12%	-
	[M-CH ₃] ⁺	-	30%
	[M-CH ₂ =NCH ₃] ⁺	-	20%
	[M-(CH ₃) ₂ NH] ⁺	-	100%
	CH ₂ =N(CH ₃) ₂ ⁺	100%	98%
octopamina	[M-H ₂ O] ⁺	-	100%
	[M-CH ₂ =NH] ⁺	-	10%
	[M-CH ₂ NH ₂] ⁺	-	26%
	CH ₃ NH ₃ ⁺	100%	14%

Tabela 5.3 - Comparação de espectros de MIKE dos iões M⁺ produzidos por ionização química com nitrometano, com os correspondentes produzidos por impacto electrónico

Da análise desta tabela conclui-se que a clivagem-? deixa de ser o processo dominante de fragmentação, mesmo no caso de aminas terciárias ou aminas primárias sem outros substituintes no anel aromático, passando a sê-lo a eliminação de uma molécula neutra de dimetilamina ou de amoníaco, respectivamente. Esta fragmentação envolve um rearranjo por migração de um radical hidrogénio para o grupo amina, o que está de acordo com a menor energia interna dos iões moleculares formados por transferência de carga em condições de ionização química.

A perda de uma molécula de água, no caso da amina que possui um grupo hidroxilo benzílico (octopamina) está também de acordo com esta explicação.

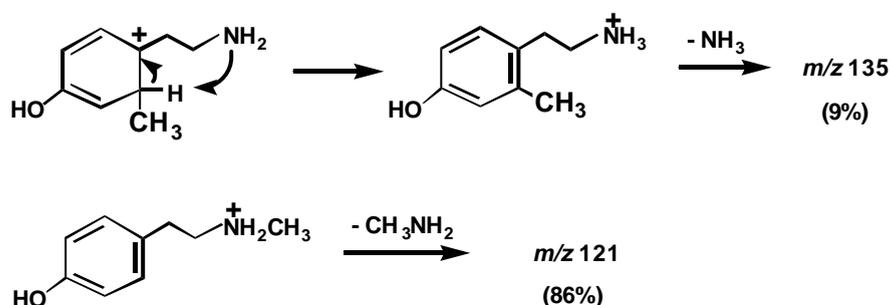
5.5 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES $[M+CH_3]^+$

Sempre que os substratos são aminas sem um grupo hidroxilo benzílico o local preferido de metilação é o átomo de azoto amínico. Isto é visível no facto de os aductos $[M+CH_3]^+$ das aminas primárias perderem predominantemente uma molécula de metilamina (78% a 100%), e no da amina terciária hordenina perder trimetilamina (78%) (Tabela 5.4):

Substrato	Principais perdas (/ produtos formados, m/z), %				
2-fenil-etilamina	CH_3NH_2 ?100%				
4-fenil-butilamina	CH_3NH_2 78%	$CH_3NH_2 + C_3H_6$ 13%	NH_3 9%		
tiramina	CH_3NH_2 86%	NH_3 9%	CH_3 5%		
hordenina	$(CH_3)_3N$ 78%	$HOC_6H_4CHCH_2$ 8%	$(CH_3)_2NH$ 7%	$CH_2=NH$ 4%	$CH_2=N(CH_3)_2^+$ 3%
octopamina	H_2O 70%	CH_3OH 17%	$CH_3OH + CH_2=NH$ 6%	m/z 140 4%	$(CH_3)_2NH$ 3%
adrenalina	CH_3OH 88%	H_2O 12%			

Tabela 5.4 - Espectros de MIKE dos iões $[M+CH_3]^+$ gerados por ionização química com nitrometano

No entanto, o anel benzénico é também um local onde pode ocorrer a metilação, dado que os iões $[M+CH_3]^+$ da 4-fenilbutilamina e da tiramina eliminam amónia e o da hordenina elimina dimetilamina (Esquema 5.8 para o caso da tiramina):



Esquema 5.8 - Decomposição dos dois aductos $[M+CH_3]^+$ formados na reacção da tiramina com o nitrometano

A presença de um grupo hidroxilo benzílico no substrato torna-o num local competitivo de metilação, o que é demonstrado pelo facto de os aductos $[M+CH_3]^+$ da octopamina e da adrenalina se fragmentarem com perdas de metanol, as quais repartem, com a perda de água, a maioria, ou a totalidade, dos modos de decomposição observados.

5.6 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+NO]^+$

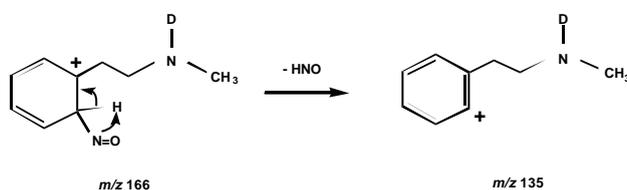
Ao estudar estes aductos o primeiro problema que se enfrentou foi o da formação de iões imónio $CH_2=NH_2^+$ (m/z 30) por parte de todos os substratos que possuem um grupo funcional de amina primária, e da possibilidade da formação de aductos $[M+CH_2=NH_2]^+$ com a mesma razão carga/massa que os iões $[M+NO]^+$. Um segundo problema foi o da muito pequena abundância dos iões $[M+NO]^+$, que teve como consequência que, nos espectros de MIKE desses iões de vários dos substratos, a razão sinal/ruído tivesse sido demasiado baixa para obter resultados reproduzíveis.

Considerados os problemas referidos, o número de substratos cujos aductos $[M+NO]^+$ puderam ser estudados foi relativamente reduzido, e os resultados recolhidos dos seus espectros de MIKE estão reproduzidos na Tabela 5.5:

Substratos	Principais perdas (/produtos formados, m/z), %			
N-metil-2-fenil-etilamina	HNO 100%			
sinefrina	H ₂ O 69%	CH ₄ 19%	HNO 12%	
adrenalina	H ₂ O 43%	HNO 42%	m/z 152 15%	
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	HNO+HCHO 61%	H ₂ O 31%	CH ₄ 8%	
ácido vanililmandélico	H ₂ O 40%	HNO+CO ₂ 38%	CH ₄ 13%	m/z 167 9%

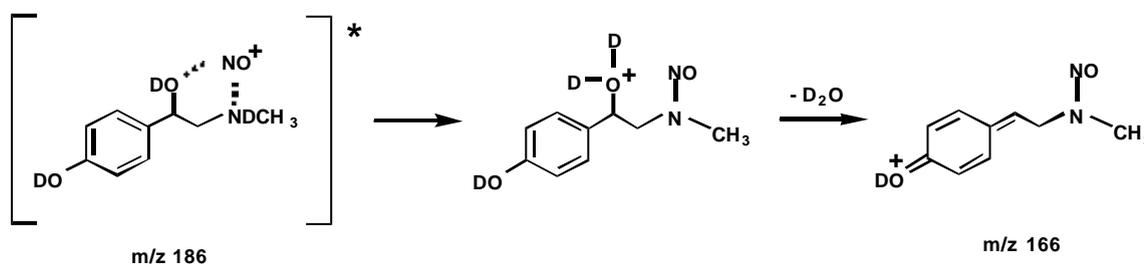
Tabela 5.5 - Espectros MIKE dos aductos $[M+NO]^+$ de alguns substratos

Muitos destes substratos apresentam perdas de 31 Da, isoladas ou fazendo parte de processos de fragmentação em vários passos. Estas perdas são atribuíveis provavelmente à eliminação de moléculas de HNO porque, no caso da N-metil-2-feniletilamina (em que outro candidato possível era uma molécula de metilamina), foi possível mostrar que o aducto do substrato deuterado continuou a exibir uma perda de 31 Da como única fragmentação. Isto mostra que a eliminação foi de HNO, sem ocorrência de escâmbio de deutério antes de ela ocorrer, e aponta para o anel benzênico como local do ataque electrófilo inicial por parte do catião nitrosilo, como se representa no Esquema 5.9:



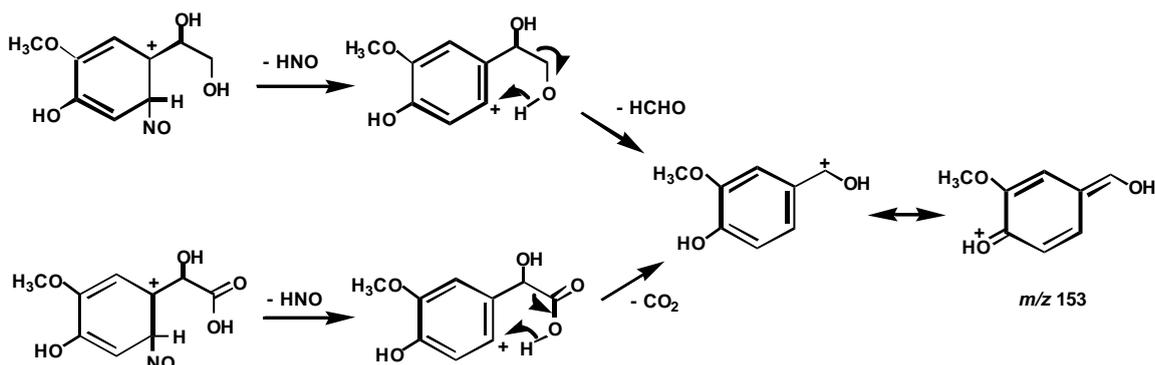
Esquema 5.9 - Eliminação de HNO pelo aducto $[M+NO]^+$ da N-metil-2-feniletilamina

Os restantes quatro substratos estudados contêm todos um gupo hidroxilo benzílico, e os aductos $[M+NO]^+$ de todos eles fragmentam-se com eliminação de água, a qual é mesmo o processo dominante em todos excepto no caso do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol . O mecanismo proposto representa-se no Esquema 5.10 para a sinefrina-d₃, a qual elimina exclusivamente D₂O sem escâmbio de deutério corrido antes da eliminação.



Esquema 5.10 - Eliminação de D₂O pelo aducto $[M+NO]^+$ da sinefrina-d₃

Relativamente aos dois outros substratos que possuem um grupo hidroxilo benzílico e não possuem um grupo amina, um ião de m/z 153 é um dos mais abundantes produtos. Os precursores deste ião foram identificados como $[M+NO-HNO-HCHO]^+$, para o 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol, e $[M+NO-HO-CO_2]^+$, para o ácido vanililmandélico, com base nos respectivos espectros de varrimento ligado de B²/E (Esquema 5.11):



Esquema 5.11 - Formação de um ião de m/z 153 a partir dos aductos $[M+NO]^+$ do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol e do ácido vanililmandélico

5.7 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+IÃO\ IMÓNIO]^+$

A formação destes aductos foi confirmada pela realização da seguinte experiência: procedeu-se à deuteração da 2-feniletilamina no grupo amina e obtiveram-se os espectros de MIKE dos iões $[M+30]^+$ e $[M_{d2}+32]^+$, onde "32" se refere ao ião $CH_2=ND_2^+$ (Figura 5.3).

O pico de m/z 122 no espectro (a) sofre um deslocamento para m/z 125 no espectro (b), o que é consistente com uma eliminação de $CH_2=NH$ (ou de $CH_2=ND$) a partir do aducto $[M+ião\ imónio]^+$. O ião de m/z 120 no espectro (a), que está ausente no espectro (b), é explicado por uma eliminação de HNO por parte do aducto $[M+NO]^+$.

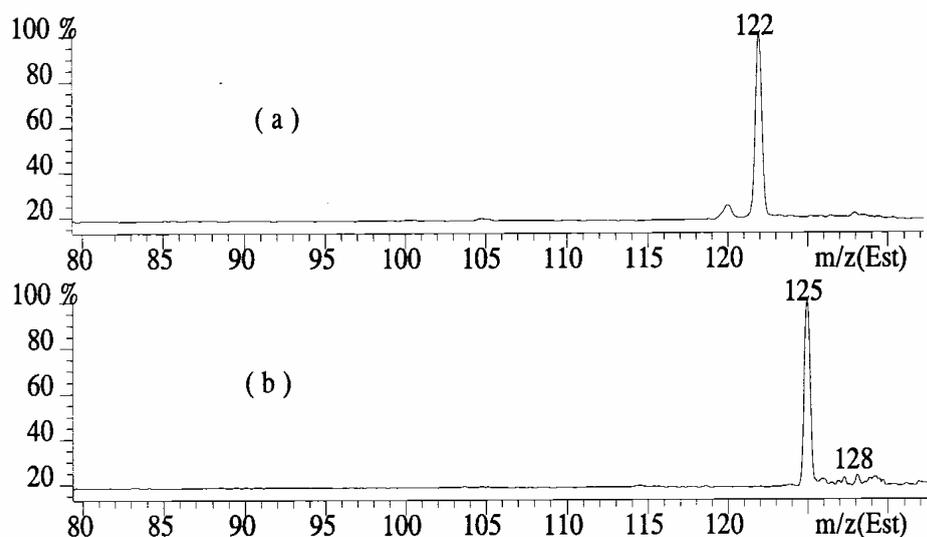
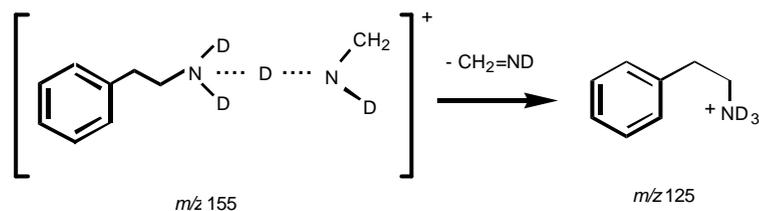


Figura 5.3 - Espectros de MIKE dos aductos $[M+30]^+$ da 2-feniletilamina (m/z 151, (a)) e $[M+32]^+$ da correspondente amina di-deuterada (m/z 155, (b))

Estas observações confirmam a asserção feita atrás de que, para as aminas primárias, o ião $[M+30]^+$ corresponde a duas composições diferentes: $[M+CH_2=NH_2]^+$ e $[M+NO]^+$.

A estrutura e comportamento dos aductos formados por adição de iões imónio foram discutidos, no caso da glicina, por R.O'Hair, et al ¹⁰³. Estes autores propuseram que a eliminação de metanimina a partir do aducto se explicava assumindo, para tal aducto, uma estrutura de dímero ligado por protão, no qual, após a fragmentação o protão, permaneceria com o fragmento neutro que tivesse a maior afinidade protónica.

Uma explicação semelhante é a que se propõe no Esquema 5.12 relativo à 2-feniletilamina, admitindo, além disso, que a ordem relativa de afinidades protónicas ($PA(CH_2=NH) = 204,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ¹⁰⁴, e $PA(2\text{-feniletilamina}) = 221,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ²¹), se mantém, grosso modo, nos compostos deuterados:



Esquema 5.12 - Eliminação de metanimina-d₁ pelo aducto [M_{d2}+CH₂=ND₂]⁺ da 2-feniletilamina-d₂

Além dos aductos [M+CH₂=NH₂]⁺, foram também investigados os modos de fragmentação dos seguintes outros: [M+CH₂=NHCH₃]⁺ (sinefrina e adrenalina) e [M+CH₂=N(CH₃)₂]⁺ (hordenina).

Os aductos [M+44]⁺ eliminam N-metilmetanimina (CH₂=NCH₃) por um mecanismo análogo ao representado no Esquema 5.12. No caso da adrenalina observa-se uma eliminação de H₂O, a qual é mais convenientemente racionalizada se se admitir que o aducto se forma pelo estabelecimento de uma ligação covalente entre o carbono metilénico do ião imónio e um grupo nucleófilo do substrato (concretamente, o átomo de azoto), a que se segue uma transferência de protão para o átomo de oxigénio do grupo hidroxilo benzílico e a eliminação de água.

No caso do aducto [M+58]⁺ da hordenina, o ião imónio CH₂=N(CH₃)₂⁺ é o único fragmento observado no espectro, provavelmente porque, devido ao impedimento estereoquímico provocado pelos dois grupos metilo, o complexo colisional formado entre o ião e a molécula está tão fracamente ligado que se cinde facilmente antes de que qualquer outra reacção tenha lugar.

5.8 - ESPECTROS DE MIKE DOS IÕES [M+91]⁺

De entre as vias de fragmentação dos iões [M+91]⁺ (Tabela 5.6) observaram-se três que são comuns a todos os substratos e serão a seguir discutidas em pormenor: (a) a eliminação de amónia (ou de metilamina, no caso da N-metil-2-feniletilamina); (b) a eliminação da molécula M; e (c) a eliminação de tolueno.

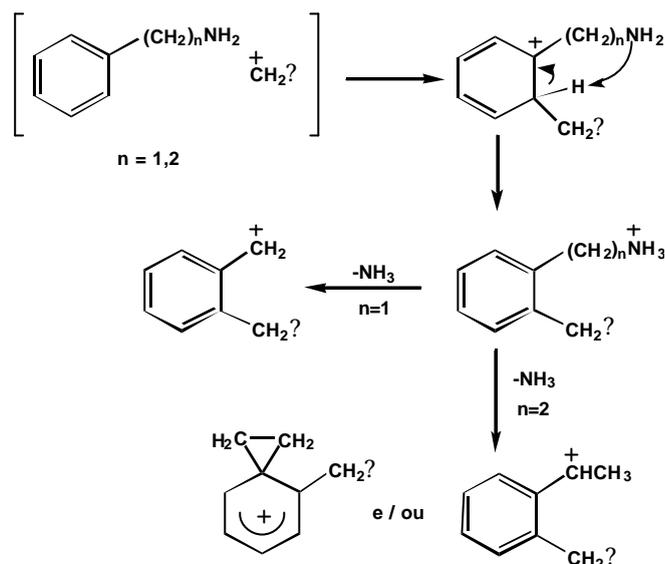
Aminas	Principais perdas , %					
	NH ₃ (ou CH ₃ NH ₂)	M	C ₆ H ₅ CH ₃	C ₆ H ₆	C ₂ H ₄	C ₃ H ₆
benzilamina	82	14	4			
2-feniletilamina (a)	90	5	3			
N-metil-2-feniletilamina	84	6	10			
3-fenilpropilamina	49(b)	20	6(c)	3	3	
4-fenilbutilamina (d)	30(e)	14	4(f)			2

- (a) - Há também um sinal a m/z 105 (2%) correspondente a perda de benzilamina
(b) - Este produto fragmenta-se depois por perda de C₂H₄ (m/z 181,17%) e de C₆H₆ (m/z 131,5%)
(c) - Este produto fragmenta-se depois por perda de NH₃ (m/z 117,2%) e de CH₂=NH (m/z 105,1%)
(d) - Há também um sinal a m/z 108 (6%) correspondente a benzilamina protonada
(e) - Este produto fragmenta-se depois por perda de C₃H₆ (m/z 181,33%) e de C₆H₆ (m/z 145,9%)
(f) - Este produto fragmenta-se depois por perda de NH₃ (m/z 131,2%)

Tabela 5.6 - Espectros de MIKE dos aductos [M+C₇H₇]⁺ formados por reacção com o nitrometano

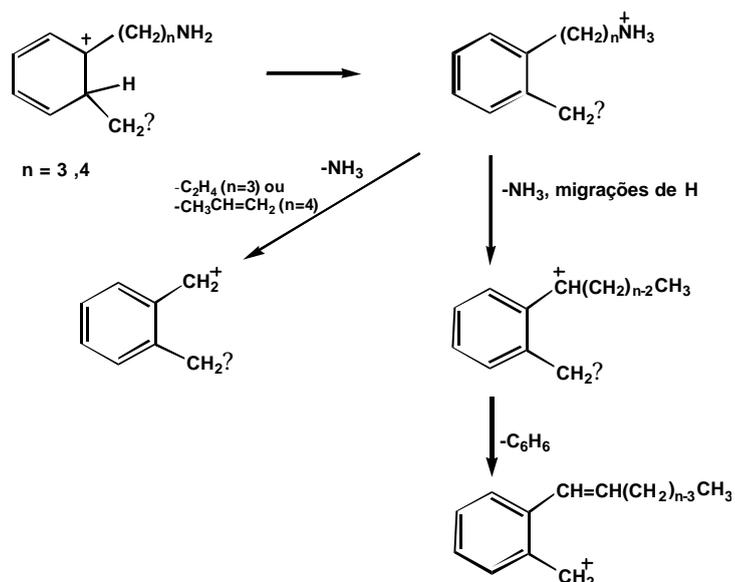
A eliminação de amónia é explicável pela formação de um aducto covalente, resultante de um ataque inicial do catião C₇H₇⁺ que se assume ter lugar na posição *orto* do anel benzénico da amina. Na literatura científica existem referências, por um lado, à falta de reactividade do catião tropílio com as aminas ¹⁰⁵, e, por outro lado, à reactividade do catião benzilo nas mesmas condições ¹⁰⁶. Numa forma de reacção ácido-base intramolecular o grupo amina pode, a seguir, abstrair o protão da referida posição *orto* e ocorrer a eliminação de amónia, como se representa no Esquema 5.13 para os casos da benzilamina e 2-feniletilamina.

No primeiro caso, forma-se um catião benzilo *orto*-substituído por um grupo benzilo, e, no segundo caso, ou um ião fenónio *orto*-substituído por um grupo benzilo (por via de assistência anquimérica na eliminação de amónia), ou um catião 1-fenil-etilo também *orto*-substituído pelo mesmo grupo benzilo (por via de uma migração 1,2 de hidrogénio durante a eliminação).



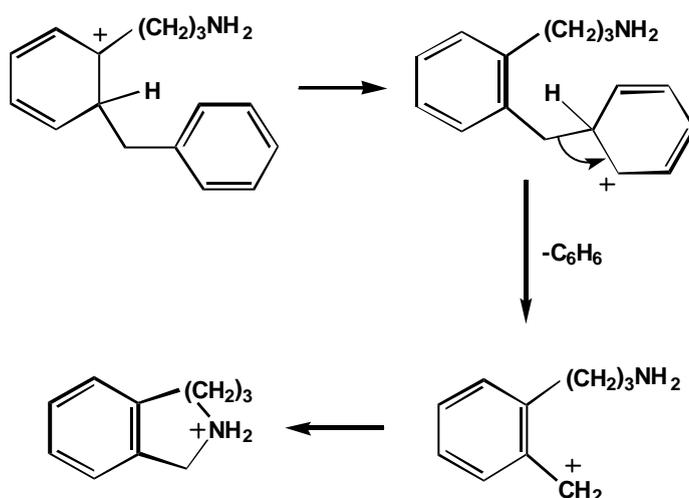
Esquema 5.13 - Eliminação de NH_3 pelos iões $[\text{M}+91]^+$ da benzilamina e da 2-feniletilamina

Com a 3-fenilpropilamina e a 4-fenilbutilamina (Esquema 5.14) pode ocorrer uma reacção ácido-base intramolecular semelhante, e à eliminação de amónia pode seguir-se outra de etileno (no caso da 3-fenilpropilamina) ou de propeno (no caso da 4-fenilbutilamina), ambas em competição com uma eliminação de benzeno.



Esquema 5.14 - Eliminação de NH_3 e reacções seguintes dos iões $[\text{M}+91]^+$ da 3-fenilpropilamina e 4-fenilbutilamina

O ião $[M+91]^+$ da 3-fenilpropilamina também pode eliminar benzeno directamente, isto é, em competição com a eliminação, em primeiro lugar, de amónia (Tabela 5.6). Esta competição é provavelmente devida ao comprimento particular da cadeia alquílica, o qual, do ponto de vista entrópico, desfavorece a abstracção intramolecular do protão da posição *orto* por parte do grupo amina, sendo ao contrário favorecida a protonação do anel benzénico do grupo benzilo ligado à posição *orto* (Esquema 5.15).

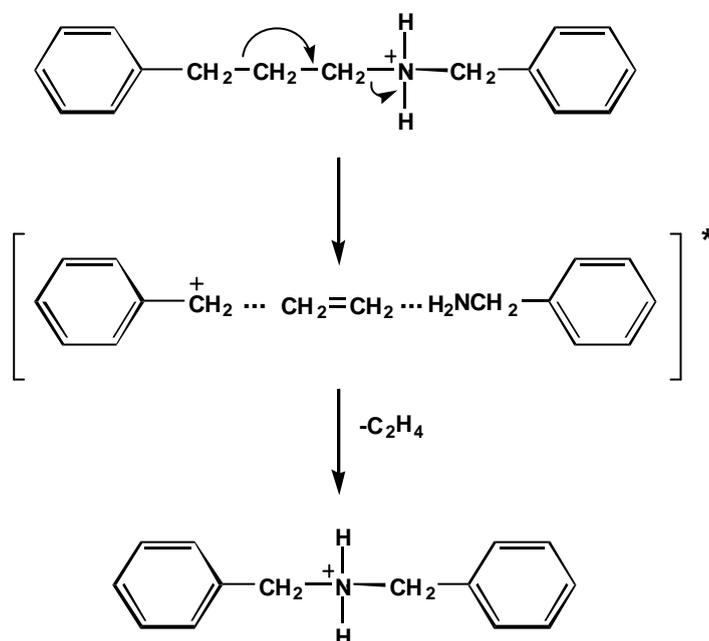


Esquema 5.15 - Eliminação directa de benzeno pelo ião $[M+91]^+$ da 3-fenilpropilamina

O catião benzilo *orto*-substituído resultante pode, como se viu, depois reagir com o átomo nucleófilo de azoto e formar finalmente um ião bicíclico fundido.

Igualmente interessante é a observação de que os iões $[M+91]^+$ da 3-fenilpropilamina e da 4-fenilbutilamina também podem eliminar directamente eteno e propeno para originar respectivamente os iões $[M+91-C_2H_4]^+$ e $[M+91-C_3H_6]^+$ (Tabela 5.6). A explicação mais plausível é a de que o catião benzilo inicialmente pode atacar não apenas o anel aromático mas também formar uma ligação covalente com o átomo de azoto do grupo amina, o que, no caso da 3-fenilpropilamina, se ilustra no Esquema 5.16. Uma subsequente clivagem heterolítica da ligação C-N da amina pode levar à formação de um complexo formado por um catião benzilo + etileno (ou, correspondentemente, propeno no

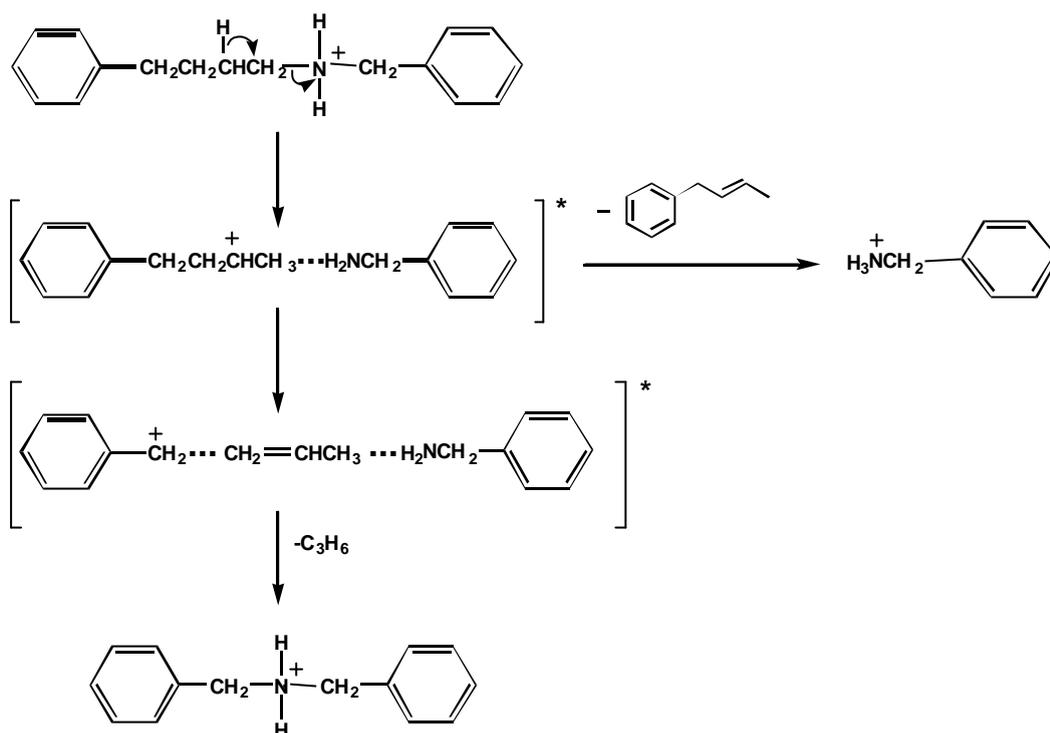
caso da 4-fenilbutilamina) + benzilamina. Este complexo pode depois eliminar o alceno e "colapsar" para dar origem a uma molécula de di-benzilamina protonada.



Esquema 5.16 - Eliminação de etileno pelo aducto $[M+91]^+$ da 3-fenilpropilamina

Um argumento em apoio do mecanismo acabado de propôr é o de que o espectro de MIKE do aducto $[M+91]^+$ da 4-fenilbutilamina contém um sinal relativamente intenso a m/z 108, sem grandes dúvidas atribuível a benzilamina protonada.

Portanto, em contraste com a 3-fenilpropilamina, na qual o ião covalente com uma ligação C-N pode cindir-se sem rearranjos por migração de hidrogénios para produzir o complexo de três partículas que se representou, na 4-fenilbutilamina tal ião covalente cinde-se primeiro para produzir um catião 4-fenil-2-butilo e benzilamina, e depois uma transferência de protão, com eliminação de 4-fenil-2-buteno, produz a molécula de benzilamina protonada (Esquema 5.17)



Esquema 5.17 - Eliminação de propeno e produção de benzilamina protonada pelo aducto $[M+91]^+$ da 4-fenilbutilamina

Passando à segunda das vias de fragmentação dos aductos $[M+91]^+$ comuns a todos os substratos, a eliminação de uma molécula da amina com produção do fragmento m/z 91 consiste na dissociação do aducto para produzir os reagentes iniciais. Para tal os aductos poderão ter, ou uma estrutura covalente e sem ter sofrido rearranjos, ou uma estrutura não-covalente, caso no qual uma parte dos catiões $C_7H_7^+$ poderão, por sua vez, ter uma estrutura de catião tropílio, que, como já se referiu, é não-reactiva.

Não será, no entanto, de excluir que, nos casos da 3-fenilpropilamina e da 4-fenilbutilamina, alguns dos iões-produto $C_7H_7^+$ sejam gerados por eliminação de benzilamina a partir da di-benzilamina protonada, que se forma como se viu nos Esquemas 5.16 e 5.17.

Quanto à terceira das vias de fragmentação dos aductos $[M+91]^+$ comuns a todos os substratos, a eliminação de tolueno, ela deverá provavelmente ocorrer por

abstracção de um ião hidreto da posição benzílica do substrato por parte do catião $C_7H_7^+$ reagente, tendo isto lugar a partir dum complexo $[M+91]^+$ com uma estrutura não-covalente. Os produtos $[M+91\text{-tolueno}]^+$ da 3-fenilpropilamina e da 4-fenilbutilamina decompõem-se subseqüentemente por eliminação de amónia.

5.9 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O NITROMETANO

a) O ião mais abundante produzido por ionização química do nitrometano é o catião nitrosilo, NO^+ , m/z 30. Formam-se também quantidades relativamente altas do catião nitrometano protonado, $CH_3NO_2H^+$, m/z 62, e quantidades moderadas do catião metilo, CH_3^+ , m/z 15, e de um ião de m/z 91 com a composição $[CH_3NO_2+NO]^+$;

b) Nas reacções ocorridas na fonte do espectrómetro entre o nitrometano e os substratos os principais processos que têm lugar são os de: (a) transferência de carga, produzindo iões moleculares M^{2+} , que são os produtos mais abundantes no caso dos substratos que possuam grupos funcionais oxigenados na respectiva cadeia alquílica e também no caso da serotonina; (b) transferência de protão, que é dominante com a maioria das aminas; e (c) abstracção de hidreto, que é dominante com a benzilamina;

c) Os iões moleculares M^{2+} formados por ionização química com nitrometano comportam-se de uma maneira distinta dos formados por impacto electrónico, deixando designadamente de ser a clivagem-? o processo dominante de fragmentação;

d) Os espectros de MIKE dos aductos $[M+CH_3]^+$ revelam que o processo de metilação ocorre preferentemente nos grupos amínicos, ou, quando existam, nos grupos hidroxilo benzílicos; em ambos os casos verifica-se também uma certa competição com o anel benzénico como outro local possível de metilação;

e) Os aductos $[M+NO]^+$ que foi possível estudar eliminam frequentemente moléculas de HNO, provavelmente em seguida a uma reacção inicial ocorrida no anel benzénico, e aqueles que possuem grupos hidroxilo benzílicos eliminam água como um dos processos de decomposição dominantes;

f) Os aductos formados por adição de iões imónio a moléculas dos substratos amínicos podem assumir uma de duas estruturas: (i) um dímero ligado por protão, o qual se decompõe predominantemente por eliminação de uma imina; ou (ii) um complexo covalente formado por ligação entre o carbono metilénico do ião e um grupo nucleófilo do substrato;

g) Os aductos $[M+C_7H_7]^+$ das arilalquilaminas não substituídas no anel decompõem-se de uma maneira que evidencia três processos globais semelhantes em todos os casos, nomeadamente: a eliminação de amónia ou metilamina, a eliminação de uma molécula da amina inicial, e a eliminação de tolueno.

6 - REACÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE AMINAS EM FASE GASOSA

6.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

A determinação de locais de protonação por métodos de ionização química encontra frequentemente a dificuldade de a fragmentação dos aductos inicialmente protonados ser obscurecida pela ocorrência de processos variados de transferência protónica. A este respeito as reacções de alquilação podem apresentar vantagens e são até, algumas vezes, estudadas como modelos das reacções de protonação. O estudo das reacções da anilina com vários catiões, entre os quais o etilo, o *i*-propilo e o *t*-butilo, todos formados por técnicas radiolíticas, a pressões elevadas aproximadamente iguais a 1 atm, mostrou que a reacção nunca ocorre exclusivamente no átomo de azoto mas, pelo contrário, formam-se sempre também produtos resultantes de uma substituição no anel aromático, sendo, neste caso, de longe, preferida a posição *orto* ¹⁰⁷.

A comparação das reacções de protonação, metilação e etilação da morfolina, tiomorfolina e 1,4-tioxano foi levada a cabo num trabalho publicado em 1984 em que se concluiu que, enquanto que a protonação tinha lugar por uma ordem decrescente de preferência nos átomos N, S e O (o que foi interpretado como seguindo as tendências conhecidas das afinidades protónicas em geral), já a alquilação seguia a ordem S>N>O, interpretada como correspondendo à ordem directa de nucleofilicidades e inversa de electronegatividades ¹⁰⁸.

Os mesmos três tipos de reacções, agora com substratos que eram diversos compostos aromáticos substituídos, foram também estudados por técnicas de MS/MS e CID ¹⁰⁹, tendo-se observado que a formação de iões duplamente carregados, resultantes de uma transferência de carga por colisão com as moléculas do gás de colisões, apesar de ser um processo largamente endotérmico, era muito generalizada:



Verificou-se uma predominância bastante generalizada dos produtos formados por reacção no anel aromático, relativamente àqueles formados por reacção com os pares de electrões não-ligantes de grupos substituintes, mas a etilação da anilina constituiu uma excepção em que a relação de abundâncias relativas destes dois tipos de produtos foi a inversa.

Reacções especificamente de etilação do acetato de etilo, etilbenzeno e *p*-etiltolueno foram estudadas num trabalho publicado no mesmo ano que o anterior ¹¹⁰, em que se observou que os aductos formados eliminavam invariavelmente etileno e, por deuteração dos substratos, se pôde concluir que esses aductos, em vez de terem a natureza de complexos ião-molécula fracamente ligados, possuíam uma verdadeira estrutura covalente.

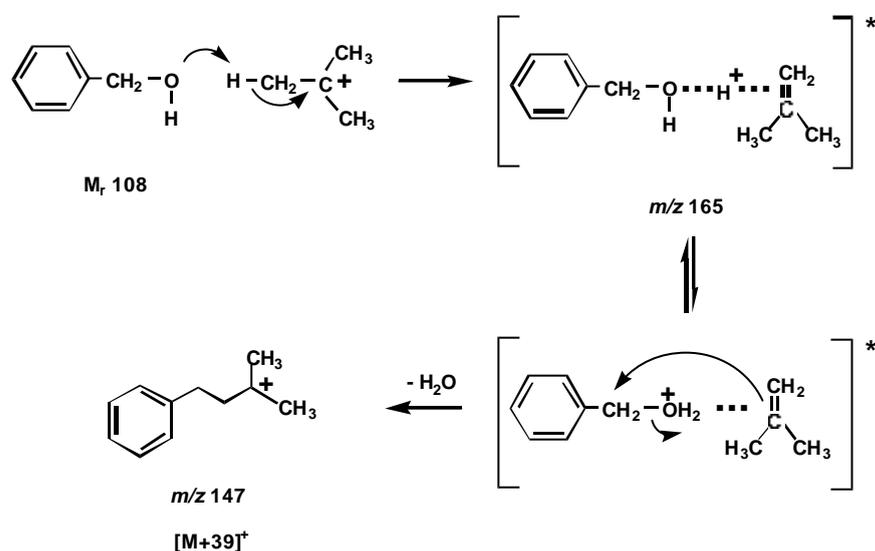
O autor que primeiro publicou resultados relativos à utilização do isobutano como reagente de ionização química em espectrometria de massa, em finais da década de 1960, foi F.H.Field. Num dos artigos da série que assinou apresentou em particular a variação, com a pressão, das intensidades relativas dos diferentes iões formados pelo reagente, verificando-se que abaixo de cerca de 0,16 Torr o ião de *m/z* 43 torna-se mais abundante que o catião *t*-butilo (*m/z* 57), enquanto que a uma pressão de cerca de 0,70 Torr, ou superior, a mistura é praticamente monoiónica, contendo apenas o segundo dos referidos catiões ¹¹¹. Neste trabalho foi estudado também, em particular, o espectro de ionização química do acetato de benzilo, tendo-se observado que a uma temperatura de 196 °C o ião mais abundante era o de *m/z* 91, enquanto que a temperaturas mais baixas era o ião correspondente ao substrato protonado, formado por reacção com o catião *t*-butilo acompanhada de uma eliminação de buteno. O ião tropílio de *m/z* 91 foi caracterizado como o produto de uma reacção, de primeira ordem, de eliminação de ácido acético a partir do acetato de benzilo protonado, e calculou-se as respectivas constante de velocidade (a 100 °C), e a energia de activação, como sendo, respectivamente, iguais a $1,0 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ e $12,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Um dos efeitos do

aumento da pressão do acetato de benzilo que se observou foi, a uma temperatura de 178 °C, o aumento da abundância relativa de um ião de m/z 181. Este ião foi identificado como um produto da eliminação de ácido acético pelo aducto resultante da adição do ião tropílio ao acetato de benzilo.

O mesmo autor, num trabalho publicado no mesmo ano, desenvolveu o estudo da cinética da reacção que, por eliminação de ácido acético, produz catiões benzilo *para*-substituídos com origem em acetatos de benzilo *para*-substituídos protonados ¹¹². Estudando cinco substratos com substituintes diferentes, além do acetato de benzilo não substituído, verificou haver uma razoável correlação linear entre os logaritmos das constantes de velocidade da referida reacção e as constantes de Brown ρ_p^+ ¹¹³, correlação da qual apenas os valores correspondentes ao acetato de *para*-nitrobenzilo se desviavam acentuadamente.

Usando ainda o isobutano como reagente e, como substratos, desta vez, variados álcoois, o mesmo autor fez, noutro trabalho, uma comparação extensiva dos respectivos espectros de ionização química ¹¹⁴, tendo concluído que para os álcoois mais pequenos, até ao propanol, eram os iões $[M+H]^+$ que dominavam os espectros. Para álcoois maiores, do pentanol para cima, os iões de abundância máxima passam a ser os catiões alquilo R^+ , cuja origem, nas condições em que trabalhou, o autor considerou não ser possível determinar sem lugar a dúvidas, mas para a qual sugeriu dois processos possíveis: a desidratação de um ião molecular protonado, ou a transferência de um grupo hidroxilo para o catião *t*-butilo. Analisando, ainda, o efeito da estrutura molecular dos substratos sobre a composição dos espectros obtidos, concluiu que a tendência para formar aductos $[M+57]^+$ era maior entre os álcoois mais altos e, além disso, superior nos álcoois primários em comparação com os isómeros secundários. Observou também a formação de aductos $[M+39]^+$, interpretados como produtos de adição entre os substratos e o catião $C_3H_3^+$, os quais, embora geralmente pouco abundantes, mostraram maior tendência para se formar com os álcoois secundários de cadeia mais comprida.

Um álcool em particular, o álcool benzílico, foi posteriormente estudado nas suas reacções com o catião *t*-butilo, com a utilização de técnicas mais modernas, designadamente a obtenção de espectros de MIKE ¹¹⁵. Nestas condições, e também com a utilização de substratos diferentemente deuterados, foi possível aos autores atribuir a origem de iões $[M+39]^+$ não à formação directa de aductos entre os substratos e o catião $C_3H_3^+$, nem à desidratação de aductos $[M+57]^+$ inicialmente formados, mas, de uma maneira muito curiosa, a uma reacção de substituição de água no ião $[M+H]^+$ efectuada por uma molécula de isobuteno (Esquema 6.1):



Esquema 6.1 - Formação de um producto $[M+39]^+$ por reacção entre o álcool benzílico e o isobutano (adaptado de ¹¹⁵)

Reacções de substituição aromática electrófila, em fase gasosa, entre o catião *t*-butilo e o *meta*-xileno foram estudadas num trabalho em que o catião reagente foi produzido por técnicas radiolíticas a partir do *neo*-pentano, e os produtos foram analisados por cromatografia de gases ¹¹⁶. Observou-se que predominantemente ocorria um ataque do catião *t*-butilo a uma das duas posições *orto* relativamente a cada um dos dois grupos metilo existentes, excluindo a posição situada entre eles dois, produzindo o 2,4-dimetil-*t*-butilbenzeno. O facto de, a pressões mais baixas de *neo*-pentano, se verificar a formação de quantidades maiores do outro produto

resultante de um ataque inicial *meta*, designadamente o 3,5-dimetil-*t*-butilbenzeno, foi interpretado como o resultado de uma isomerização do complexo π intermediário, a qual favoreceria a espécie termodinamicamente mais estável. Os autores verificaram também que na presença de uma base suficientemente forte para desprotonar rapidamente o complexo π inicialmente formado (como o NH_3), essa isomerização era contrariada, mesmo em condições de pressão relativamente baixa do *neo*-pentano, e predominava o produto de substituição *orto*.

Noutro trabalho, em que o catião *t*-butilo foi produzido por uma técnica semelhante, também a partir do *neo*-pentano e em que a desprotonação do intermediário formado foi efectuada com a assistência da trimetilamina como base, foram estudadas reacções em fase gasosa de alguns compostos heteroaromáticos ¹¹⁷. Observou-se que no pirrole e no N-metilpirrole predominava a substituição na posição π , enquanto que no furano e no tiofeno isso se verificava na posição σ , e assinalou-se a marcada diferença que isto constituía, no caso dos dois primeiros substratos, relativamente à orientação π predominante nas reacções de substituição electrofílica aromática em fase líquida. Além disso, enquanto no furano e no tiofeno ocorreram percentagens consideráveis de reacção tanto no anel como no heteroátomo, nos dois pirroles a reacção deu-se exclusivamente no anel. A facilidade com que o catião *t*-butilo, para além de actuar como um ácido de Lewis no seu centro de carga positiva, pode ceder um protão aos substratos de natureza básica, com eliminação simultânea de *iso*-buteno, levou estes autores a classificá-lo como um autêntico ácido de Bronsted.

A estrutura do complexo $[\text{M}+57]^+$ formado por reacção do catião *t*-butilo com seis compostos orgânicos de funcionalidades variadas (dois álcoois, dois éteres, uma cetona e um nitrilo) foi discutida num trabalho publicado em 1996 ¹¹⁸. Os desvios que se observou nos gráficos de Van't Hoff, de variação da constante de equilíbrio da reacção de formação do complexo com o inverso da temperatura, no intervalo entre 273 e 673 °K, foram explicados pela existência de duas estruturas diferentes do complexo, designadamente uma covalente, predominante a temperaturas mais

baixas, e outra electrostaticamente ligada, predominante a temperaturas mais altas.

No capítulo 1 desta Tese foi apresentado o conceito de afinidade protónica e brevemente discutidas algumas das suas aplicações. De uma maneira idêntica, a afinidade de um substrato M para um catião X^+ pode ser definida como o simétrico da variação de entalpia da seguinte reacção:



As afinidades dos compostos para diversos catiões, em fase gasosa, deverão naturalmente estar correlacionadas com as respectivas afinidades protónicas. Em particular a correlação linear existente no caso do catião metilo, que já era conhecida, foi, num trabalho recente, alargada de maneira a incluir também os catiões etilo, *i*-propilo e *t*-butilo ¹¹⁹ (Figura 6.1):

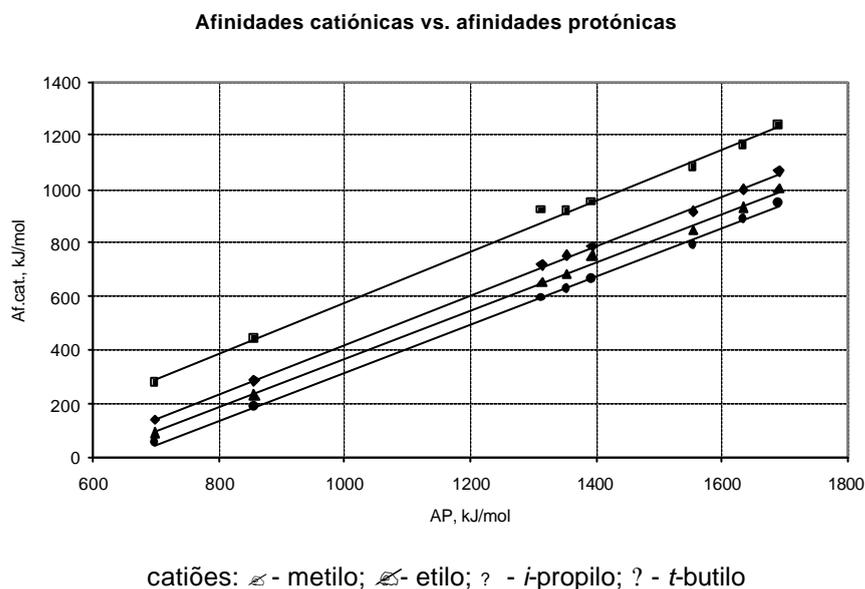


Figura 6.1 - Correlação linear entre as afinidades para alguns catiões e as afinidades protónicas (adaptado de ¹¹⁹)

Estas afinidades catiónicas foram calculadas a partir de dados termodinâmicos disponíveis na literatura científica, e o grupo de compostos escolhido como base

abrangeu uma gama de afinidades protônicas muito larga, indo desde 691 kJ mol⁻¹ (H₂O) até 1691 kJ mol⁻¹ (NH₂⁻). As afinidades decrescem geralmente ao longo da série: metilo, etilo, *iso*-propilo e *t*-butilo, e as inclinações das quatro rectas de regressão foram interpretadas como definindo um conjunto de constantes capazes de caracterizar, de uma maneira tão conveniente como as constantes ρ^* de Taft, relativas à química em fase líquida, as propriedades electrónicas dos respectivos substituintes alquílicos.

O "método cinético", desenvolvido por R.G.Cooks e colaboradores ¹²⁰, pode ser utilizado para estimar o valor de determinadas grandezas termodinâmicas relativas a reacções em fase gasosa. Por exemplo, no que se refere às afinidades protônicas de dois substratos M₁ e M₂, elas podem ser estimadas determinando as velocidades relativas de fragmentação do hetero-dímero ligado por um protão [M₁...H⁺...M₂], tal como essas velocidades se reflectem nas abundâncias relativas diferentes dos dois iões-fragmento [M₁+H]⁺ e [M₂+H]⁺ medidas num espectro de MIKE do dímero. Pode mostrar-se que:

$$\ln \{ [M_1+H]^+ / [M_2+H]^+ \} = \rho PA / RT_{ef} \quad (3)$$

onde ρPA é a diferença de afinidades protônicas entre M₁ e M₂ e T_{ef} é a temperatura efectiva que caracteriza o dímero. O conceito de temperatura efectiva tem uma natureza que se pode considerar como "operacional", correspondendo a uma temperatura à qual, em condições de equilíbrio térmico, o sistema reagente produziria, com as restantes condições experimentais iguais, os mesmos resultados observados na experiência em questão. Esta definição foi posta em paralelo com as de "energia interna efectiva" e de "constante de velocidade efectiva" ¹²¹.

Na literatura científica têm sido muito discutidas a verdadeira natureza e as condições de aplicabilidade do método cinético ^{122, 123, 124}, e de entre essas condições deve salientar-se a obrigação de que as duas reacções competitivas de dissociação do dímero tenham factores de frequência aproximadamente iguais e

que as energias de activação das respectivas reacções inversas sejam aproximadamente nulas. Na prática estas condições serão cumpridas quando os dímeros tenham uma natureza de complexos electrostáticos fracamente ligados e não sejam observados, no espectro de massa, quaisquer outros sinais para além dos dois dos iões-complexo.

Quando as condições de aplicabilidade não forem inteiramente preenchidas, algumas reacções exibem desvios relativamente ao método cinético. Muitas vezes esses desvios têm podido ser detalhadamente interpretados e justificados, realçando-se, a título de exemplo, um trabalho recente sobre a afinidade de nitrilos alquílicos para o catião metilo ¹²⁵. Neste caso observou-se que a recta de correlação entre afinidades metílicas e protónicas tinha inclinação negativa, e utilizou-se métodos teóricos de cálculo de estruturas moleculares que levaram a concluir que, por exemplo, o dímero de natureza electrostática formado pelo acetonitrilo e o butironitrilo com o catião metilo (TS na Figura 6.2) tem uma energia potencial muito alta e facilmente colapsa para dar dois isómeros inteiramente covalentes. Esses isómeros têm uma estrutura tal que em cada um deles um dos nitrilos está metilado no átomo de azoto e o outro nitrilo se liga, pelo seu átomo de azoto nucleofílico, ao átomo de carbono adjacente do primeiro:

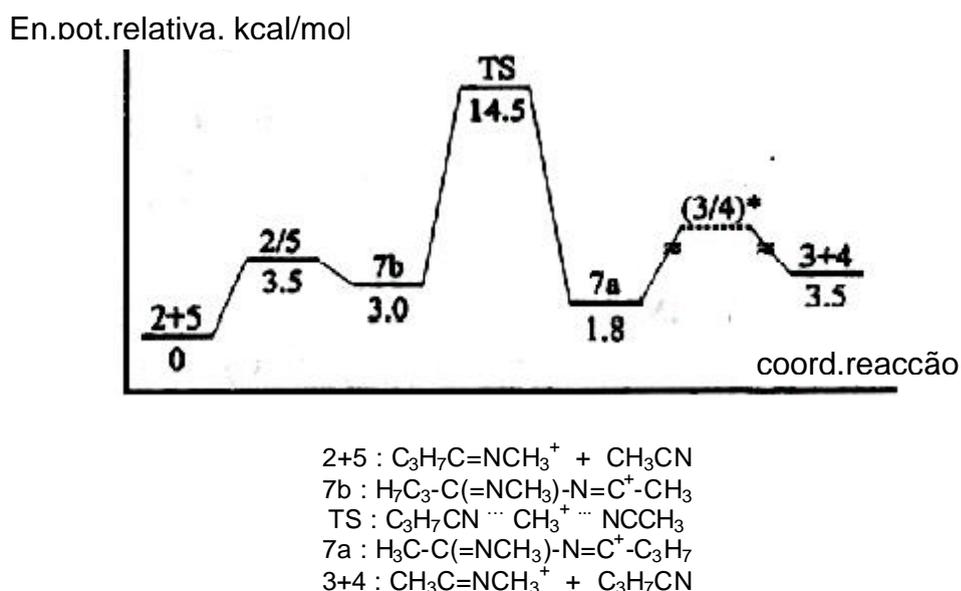


Figura 6.2 - Curva de energia potencial para a reacção de transferência de metilo entre o acetonitrilo e o butironitrilo (adaptado de ¹²⁵)

Desta maneira, ao contrário do que exige o método cinético, não há uma interconversão fácil destes dois isómeros um no outro, uma vez que as energias de activação serão ambas muito elevadas. Disto resulta que, nos espectros de CID, a razão das intensidades dos sinais dos dois produtos seja ligeiramente variável com a energia de colisões, obtendo-se, em particular, com energias de colisões superiores a cerca de 8 eV, resultados que invertem a ordem de afinidades protónicas existente entre os dois nitrilos.

A protonação de aril-alquilaminas em fase gasosa tinha sido estudada anteriormente com utilização de H_3O^+ e NH_4^+ como reagentes²². Os resultados mostraram que a protonação ocorria preferencialmente no átomo de azoto, embora também se tenha observado a formação de produtos resultantes de uma transferência de protão para o anel benzénico ou para um grupo hidroxilo benzílico. Por outro lado, nos capítulos anteriores desta Tese relativos a reagentes de ionização química positivos (éter dimetílico, borato de trimetilo, nitrometano) já foram discutidas as características dos aductos $[\text{M}+\text{CH}_3]^+$ de aminas biologicamente activas, formados em cada uma dessas diferentes condições. Julgou-se importante, agora, avaliar de que maneira as conclusões apuradas se comparam com o comportamento destes substratos nas reacções com outros catiões mais volumosos, designadamente o etilo, o *i*-propilo e o *t*-butilo.

6.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

Para a produção dos aductos $[\text{M}+57]^+$ utilizou-se, como reagente de ionização química, o isobutano (Isobutano N35, Alpha Gaz), a pressões, medidas na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vazio, de cerca de $1,3 \times 10^{-4}$ Torr, e 200 °C como temperatura da fonte. Nestas condições o ião mais abundante é o catião *t*-butilo (m/z 57), e o catião propilo (m/z 43) tem uma abundância de cerca de 75% relativamente ao primeiro.

No estudo dos aductos $[M+43]^+$ utilizou-se o propano (Linde # 14930037) como gás de ionização química, a pressões, medidas medidas na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vazio, de cerca de $7,5 \times 10^{-5}$ Torr, e 200 °C como temperatura da fonte. Nestas condições o ião dominante é o catião propilo (m/z 43), e o segundo mais abundante é o catião etilo (m/z 29) com uma abundância de cerca de 55% do primeiro.

Um problema interessante que se colocou aqui foi o da estrutura do catião propilo. Na literatura científica refere-se a possibilidade de existirem, em equilíbrio em fase gasosa, além das estruturas dos catiões 1-propilo e 2-propilo, também outras, correspondentes a duas diferentes formas de ciclopropano protonado ^{45, 126} (Figura 6.3):

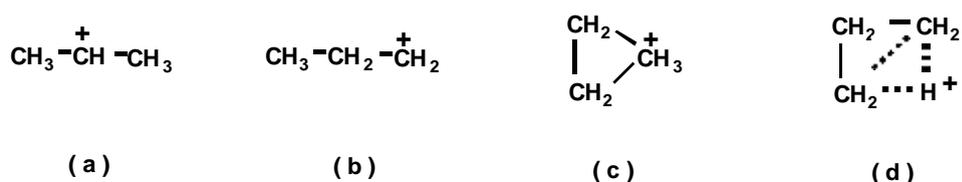


Figura 6.3 - Diferentes estruturas do catião $C_3H_7^+$ ¹²⁶

Recentemente, por meio de processos teóricos de Química Quântica, foi confirmada a correspondência entre as três estruturas de energia mínima calculadas e, por ordem crescente de estabilidade, o ciclopropano protonado num dos vértices, o catião 1-propilo e o catião 2-propilo ¹²⁷. As entalpias-padrão de formação dos dois últimos são respectivamente de $881 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ e de $799 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ¹⁰² e, por razões de simplificação, a estrutura do carbocatião secundário é a única que habitualmente é considerada na maior parte dos estudos publicados ¹¹⁹.

No presente trabalho observou-se, em primeiro lugar, que os catiões de m/z 43 produzidos nos plasmas de propano e de isobutano são virtualmente idênticos, por comparação dos respectivos espectros de CID. Em segundo lugar considerou-se que seria informativo analisar os espectros de CID dos iões imónio que se formam por decomposição dos aductos $[M+43]^+$ de algumas aminas, uma

vez que se sabe que, existindo equilíbrio entre várias estruturas isómeras do catião $C_3H_7^+$ antes da formação do aducto, a reacção ocorrerá apenas com cada um dos isómeros isoladamente (eventualmente com preferência por aquele que for mais estável e exista em maior concentração) e, assim, a estrutura do isómero reproduzir-se-ia na do ião imónio formado por decomposição posterior do aducto.

Obeve-se um espectro de CID do ião imónio de m/z 58 formado por decomposição do aducto $[M+43]^+$ da benzilamina e este espectro foi comparado com os espectros de CID dos seguintes iões-modelo: (a) ião formado por perda do radical H^\bullet a partir do ião molecular da *n*-propilamina, e (b) ião formado por perda do radical CH_3^\bullet a partir do ião molecular da *t*-butilamina, sendo ambos os iões moleculares produzidos por impacto electrónico. Desta maneira, admitindo que as estruturas dos dois últimos iões são respectivamente $H_2N=CHCH_2CH_3^+$ e $H_2N=C(CH_3)_2^+$ ¹²⁸, observou-se que o produto da decomposição do aducto $[M+43]^+$ da benzilamina não coincide com o primeiro. Mas, com base nos espectros de CID, não foi possível confirmar que seja igual ao segundo.

O estudo dos aductos $[M+29]^+$ foi efectuado utilizando também o propano como reagente de ionização química, em condições de pressão e temperatura idênticas às que se referiram para os aductos $[M+43]^+$. Tinha-se utilizado inicialmente o metano, mas mudou-se para o propano depois de verificar que o catião etilo era bastante mais abundante no plasma do segundo e de ter comparado os espectros de MIKE de aductos $[M+29]^+$ de alguns dos substratos, obtidos com os dois gases reagentes diferentes, tendo neste caso concluído que, à parte muito pequenas diferenças nas intensidades relativas de alguns sinais, os espectros eram basicamente idênticos.

Os substratos estudados foram 14 arilalquilainas e 2 indoleaminas escolhidas, pela sua representatividade, de entre as que figuram na Tabela 1.6. O cloridrato de *N*-metil-2-feniletilamina foi recristalizado, com acetona/metanol e depois acetona/éter de petróleo.

6.3 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+57]^+$

Os três processos de decomposição que são comuns às aminas que não possuem um grupo hidroxilo benzílico, com a exceção da 2-(4-nitrofenil)-etilamina, são (Tabela 6.1, mais adiante) os seguintes:

(a) a eliminação de *t*-butilamina, ou de uma amina equivalente, contendo, além de um grupo *t*-butilo, os outros N-substituintes metílicos existentes no substrato original;

(b) a eliminação de amónia ou de uma amina com o mesmo tipo de substituição existente originalmente no substrato;

(c) a eliminação de uma molécula de iso-buteno.

Na Figura 6.4 reproduz-se o espectro de MIKE do aducto $[M+57]^+$ da dopamina (m/z 210). Este espectro, sendo, por um lado, representativo do comportamento geral que se está a descrever, apresenta, por outro lado, um pequeno sinal a m/z 74 (apenas cerca de 3% da corrente iónica total) que provavelmente corresponde ao ião *t*-butilamónio, $C_4H_9NH_3^+$:

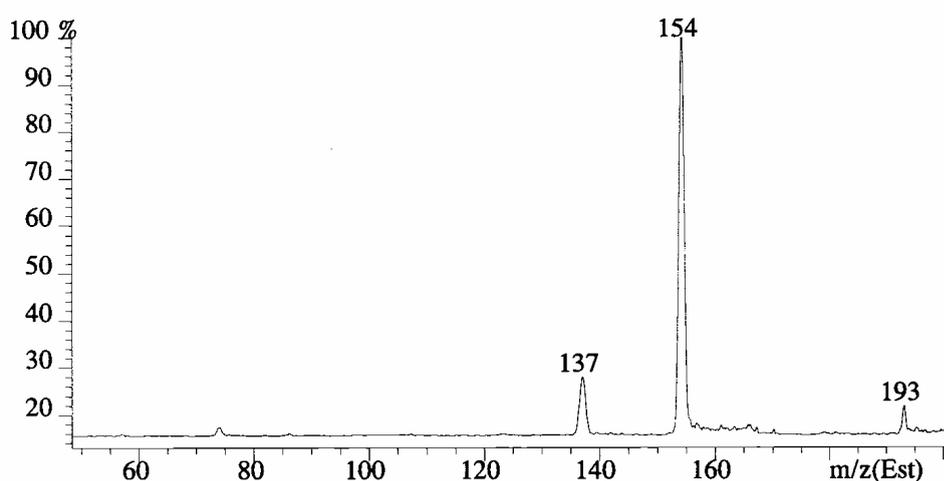


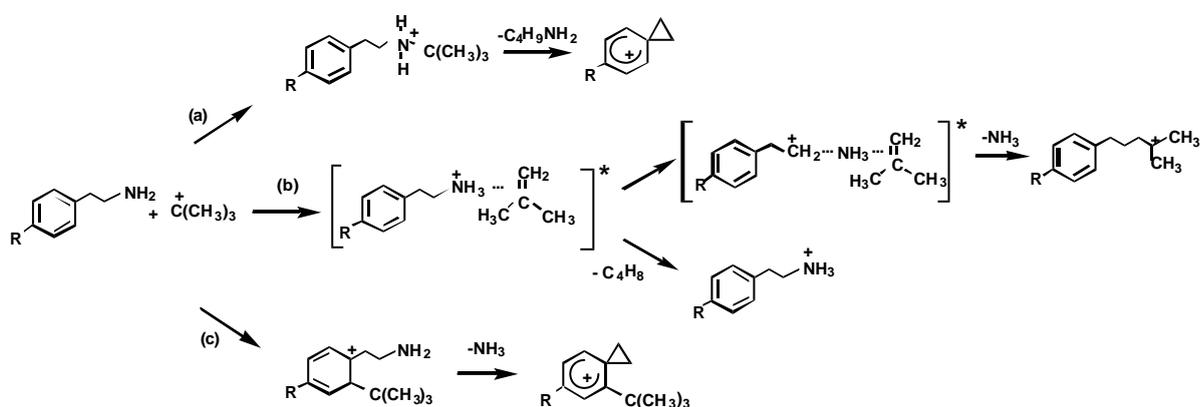
Figura 6.4 - Espectro de MIKE do aducto $[M+C_4H_9]^+$ da dopamina

A eliminação de alceno é, em geral, o processo dominante de entre os três referidos, e provavelmente ocorrerá por transferência de um protão do catião *t*-butilo para a amina num complexo ião-molécula activado intermédio.

A eliminação de *t*-butilmina, ou equivalente, pressupõe a formação inicial de uma ligação covalente entre o catião *t*-butilo e o átomo de azoto nucleófilo.

A perda de amónia (ou metilamina, ou dimetilamina, consoante a substituição original do grupo amínico) pode ser explicada de duas maneiras: (a) por ataque electrófilo do catião *t*-butilo no anel aromático, ou (b) também a partir do mesmo complexo ião-molécula que sofre a eliminação de alceno, por "colapso" entre o alceno e o carbocatião restante após a saída da molécula de amónia ou amina. Destas explicações, a primeira parece estar mais de acordo com as intensidades dos picos respectivos observados nos espectros de MIKE da *N*-metil-2-feniletilamina (42%) e da hordenina (73%): a substituição por grupos metilo no grupo amínico aumenta consideravelmente o impedimento estereoquímico que dificulta a aproximação do catião *t*-butilo, já por si bastante volumoso, ao átomo de azoto.

No Esquema 6.2 representa-se o conjunto de mecanismos propostos atrás, relativamente a uma 2-feniletilamina genérica, mono-substituída no anel:



Esquema 6.2 - Reacção do catião *t*-butilo com uma 2-feniletilamina genérica substituída no anel

Na Tabela 6.1 apresentam-se as abundâncias relativas dos produtos de decomposição mais importantes dos aductos $[M+57]^+$ de todo o conjunto de aminas estudado:

Substratos	Principais perdas, %			
	C ₄ H ₈	C ₄ H ₉ NH ₂	NH ₃	H ₂ O
benzilamina	30	10	-	
2-feniletilamina	55	8	6	
3-fenilpropilamina	69	3	10	
4-fenilbutilamina	57	3	5	
N-metil-2-feniletilamina	58	-	42 (b)	
2-(4-fluorofenil)-etilamina	69	15	10	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	53	-	-	
tiramina	66	26	-	
2-(4-metoxifenil)-etilamina	61	31	2	
hordenina	20	4 (a)	73 (c)	
dopamina	78	12	7	
octopamina	5	-	-	91
sinefrina	12	-	-	82
<i>nor</i> -adrenalina	2	-	-	88
triptamina	30	42	16	
serotonina	41	39	9	

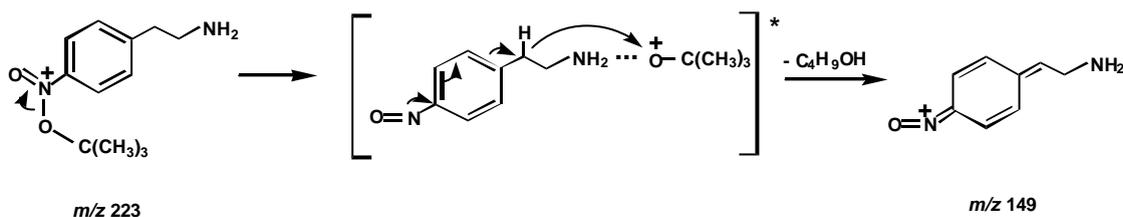
(a) C₄H₉N(CH₃)₂

(b) CH₃NH₂

(c) (CH₃)₂NH

Tabela 6.1 – Espectros de MIKE dos iões $[M+57]^+$ de algumas aminas

Na 2-(4-nitrofenil)-etilamina o processo de decomposição mais importante a seguir à perda de alceno é a eliminação de uma molécula de *t*-butanol. A explicação poderá residir no facto de no grupo nitroílo os átomos de oxigénio serem um local preferencial de ataque pelo catião *t*-butilo. A formação de um complexo ião-molécula intermediário, seguida da abstracção de hidreto do carbono benzílico, originará, além da eliminação do álcool, a formação de um ião-produto estabilizado por ressonância (Esquema 6.3):



Esquema 6.3 - Eliminação de *t*-butanol pelo aducto $[M+57]^+$ da 2-(4-nitrofenil)-etilamina

Com as três aminas que possuem um grupo hidroxilo benzílico (octopamina, sinefrina e *nor*-adrenalina) a eliminação de H_2O é o processo dominante (82 a 91% da corrente iônica total), observando-se ainda nos seus espectros, além da eliminação de isobuteno (2 a 12%), sinais correspondentes a eliminações consecutivas de C_4H_8 e de H_2O (ou a uma eliminação única de C_4H_9OH).

Em cada uma das duas indoleaminas (triptamina e serotonina), observou-se, além das eliminações registadas na Tabela 6.1, também um sinal a m/z 86, com intensidades relativas de respectivamente 8% e 4%, correspondente provavelmente à formação do ião imônio $CH_2=NHC_4H_9^+$.

6.4 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS $[M+43]^+$

Os três processos de fragmentação que têm uma contribuição maior (83 a 100%) para a corrente iônica total dos espectros de MIKE dos aductos $[M+43]^+$ das aminas sem grupo hidroxilo benzílico (Tabela 6.2) são os mesmos que os discutidos na secção anterior para os aductos $[M+57]^+$.

Existe, no entanto, uma diferença significativa na importância relativa de cada um desses processos, pois, no caso dos iões $[M+43]^+$, o processo dominante é a perda de propilamina (ou de uma amina substituída equivalente), contrariamente ao observado para os iões $[M+57]^+$ em que a perda de alceno é a dominante.

O único composto que não segue este padrão geral de fragmentações é a 2-(4-nitrofenil)-etilamina, para a qual a perda de alceno continua a ser o processo de

decomposição dominante provavelmente devido a um ataque preferencial pelo cátion $C_3H_7^+$ num dos dois átomos de oxigénio do grupo nitroílo, como também foi referido anteriormente a propósito da eliminação de *t*-butanol pelo aducto $[M+57]^+$ desta amina.

Substratos	Principais perdas, %			
	C_3H_6	$C_3H_7NH_2$	NH_3	H_2O
benzilamina	3	91	-	
2-feniletilamina	16	68	14	
3-fenilpropilamina	32	15	42	
4-fenilbutilamina	14	37	28	
N-metil-2-feniletilamina	12	11 (a)	77 (c)	
2-(4-fluorofenil)-etilamina	19	69	12	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	81	6	6	
tiramina	1	95	2	
2-(4-metoxifenil)-etilamina		95	3	
hordenina		6 (b)	92 (d)	
dopamina	3	86	4	
octopamina				70
sinefrina				84
<i>nor</i> -adrenalina	5			50
triptamina		48	20	
serotonina		42	41	

(a) $CH_3NHC_3H_7$ (b) $(CH_3)_2NC_3H_7$ (c) CH_3NH_2 (d) $(CH_3)_2NH$

Tabela 6.2 - Espectros de MIKE dos iões $[M+43]^+$ de algumas aminas

O impedimento estereoquímico na N-metil-2-feniletilamina e na hordenina faz com que, tal como também se observou com os aductos $[M+57]^+$, a perda de uma amina com o grau de substituição existente no grupo amínico original do substrato (i.e. CH_3NH_2 e $(CH_3)_2NH$) origine, no espectro de MIKE dos aductos $[M+43]^+$, iões de abundâncias relativas de, respectivamente, 77% e 92%, bastante superiores às observadas com as outras aminas.

Nas arilalquilaminas que possuem um grupo hidroxilo benzílico a eliminação de H₂O é sempre, de longe, o processo de decomposição dominante. A *nor*-adrenalina apresenta uma eliminação de propeno, mas a sinefrina, com o grupo amínico mais impedido estereoquimicamente, significativamente não a apresenta.

A formação de iões imónio CH₂=NHC₃H₇⁺ (*m/z* 72) é observada não só com a triptamina (7%) e a serotonina (2%) mas também com a 2-feniletilamina (2%) e a dopamina (2%). Este processo pode explicar-se por um ataque inicial do catião propilo ao átomo de azoto, seguido de uma transferência 1,5 de um protão para o anel aromático. No caso da benzilamina, com menos um átomo de carbono na cadeia alquílica do que as anteriores, o ião imónio formado é o de *m/z* 58 (6%), e o mecanismo desta reacção deverá ser análogo ao anterior mas com uma transferência de um protão desta vez proveniente do grupo propilo.

6.5 - ESPECTROS DE MIKE DOS ADUCTOS [M+29]⁺

Os espectros de MIKE dos iões [M+29]⁺ que se pôde obter com um grau de reprodutibilidade considerado suficiente mostram que, na decomposição desses iões, estão presentes alguns dos processos que já foram analisados a propósito dos iões [M+57]⁺ e [M+43]⁺ (Tabela 6.3).

Desta tabela pode concluir-se que nestas aminas (que, todas elas, não possuem um grupo hidroxilo benzílico) o principal modo de fragmentação dos aductos [M+29]⁺ é a eliminação de etilamina (ou metilamina no caso da N-metil-2-feniletilamina).

Em princípio, o processo acabado de referir significa uma preferência pelo átomo de azoto como local de ligação inicial do catião C₂H₅⁺, embora outra origem possível para os iões de massa M+29-45 também pudesse ser a de duas eliminações sucessivas de NH₃ e de C₂H₄. De facto com a 3-fenilpropilamina e a dopamina os espectros de MIKE dos iões [M+29-NH₃]⁺ contêm sinais

correspondentes a uma eliminação de C_2H_4 , sendo mesmo esse o sinal mais intenso no caso da dopamina.

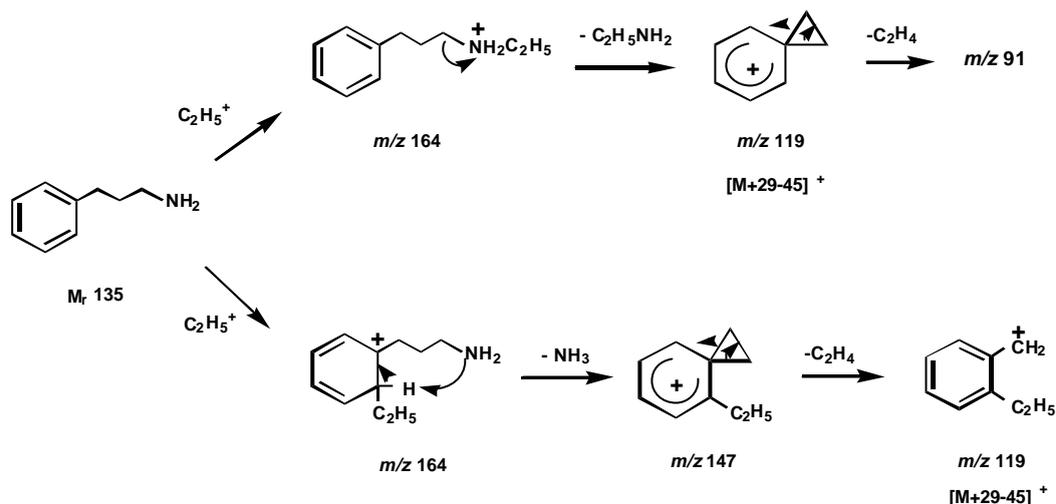
Substratos	Principais perdas, %		
	C_2H_4	$C_2H_5NH_2$	NH_3
2-feniletilamina	-	86	1
3-fenilpropilamina	3	53	14
4-fenilbutilamina	-	53	5
N-metil-2-feniletilamina	-	89 (a)	2 (b)
2-(4-fluorofenil)-etilamina	-	78	1
2-(4-nitrofenil)-etilamina	-	81	3
2-(4-metoxifenil)-etilamina	-	5	2
dopamina	5	61	10

(a) $C_2H_5NHCH_3$ (b) CH_3NH_2

Tabela 6.3 - Espectros de MIKE dos iões $[M+29]^+$ de algumas aminas

No caso da 3-fenilpropilamina observou-se também que o espectro de MIKE do ião $[M+29-45]^+$ continha, por sua vez, como sinal mais intenso, o do ião m/z 91, correspondente a uma eliminação também de C_2H_4 . Uma vez que a estrutura do ião $[M+C_2H_5-NH_3-C_2H_4]^+$ dificilmente é compatível com a possibilidade de uma segunda eliminação de etileno, deve concluir-se que com esta amina provavelmente se formarão dois iões $[M+29-45]^+$ distintos, provenientes de reacções iniciais com o catião $C_2H_5^+$ em locais diferentes: num dos casos reacção inicial no átomo de azoto, com eliminação posterior de etilamina (M_r 45); no outro caso reacção inicial no anel benzénico, com eliminações posteriores sucessivas de NH_3 (M_r 17) e de etileno (M_r 28).

Os respectivos mecanismos representam-se no Esquema 6.4:



Esquema 6.4 - Formação de dois iões $[M+29-45]^+$ na reacção da 3-fenilpropilamina com o catião $C_2H_5^+$

6.6 - COMPARAÇÃO GLOBAL DAS REACÇÕES COM OS TRÊS CATIÕES ALQUILO

Da discussão efectuada nas três secções anteriores (6.3, 6.4 e 6.5) terá ressaltado uma certa regularidade de comportamentos nas reacções com os três diferentes catiões. Também se pode dizer que essa regularidade é mais claramente definida no que diz respeito aos catiões propilo e *t*-butilo.

Os gráficos das Figuras 6.4, 6.5 e 6.6, que dizem respeito a esses dois catiões e unicamente às arilalquilaminas sem grupo hidroxilo benzílico, representam uma maneira de comparar, para cada um dos três processos equivalentes de decomposição, os resultados obtidos com os dois reagentes diferentes.

Não se incluiu nesta comparação as aminas com um grupo hidroxilo benzílico porque, como já se referiu, com elas a eliminação de água é de longe o processo sempre dominante, registando-se adicionalmente apenas pequenas quantidades de produtos de eliminação de alceno, e sendo, neste caso, as de isobuteno (aductos $[M+57]^+$) mais abundantes que as de propeno (aductos $[M+43]^+$).

**Eliminação de uma alquilamina
pelos aductos [M+R]⁺, I(%)**

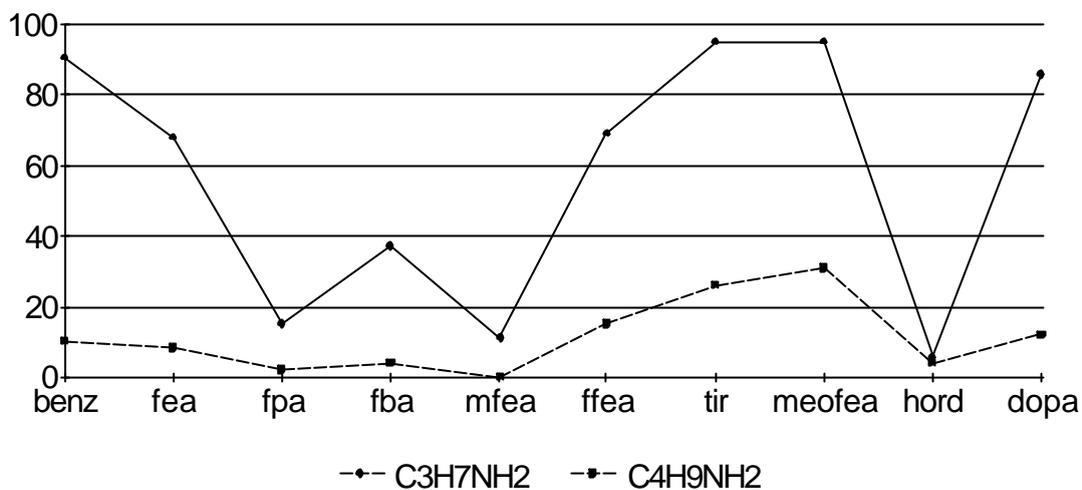


Figura 6.5 - Eliminação de uma alquilamina pelos aductos [M+57]⁺ e [M+43]⁺

**Eliminação de alceno
pelos aductos [M+R]⁺, I(%)**

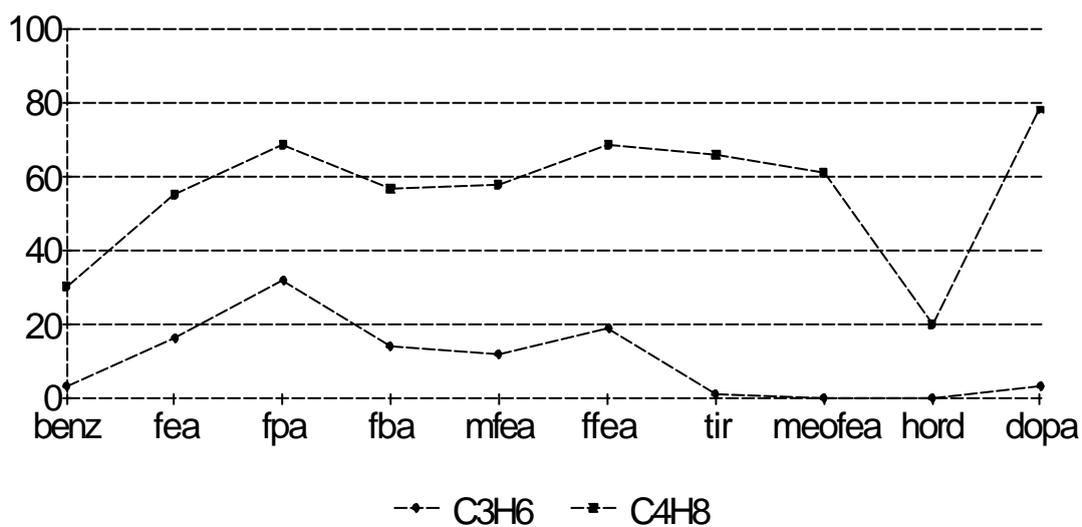


Figura 6.6 - Eliminação de um alceno pelos aductos [M+57]⁺ e [M+43]⁺

**Eliminação de amónia
pelos aductos [M+R]⁺, I(%)**

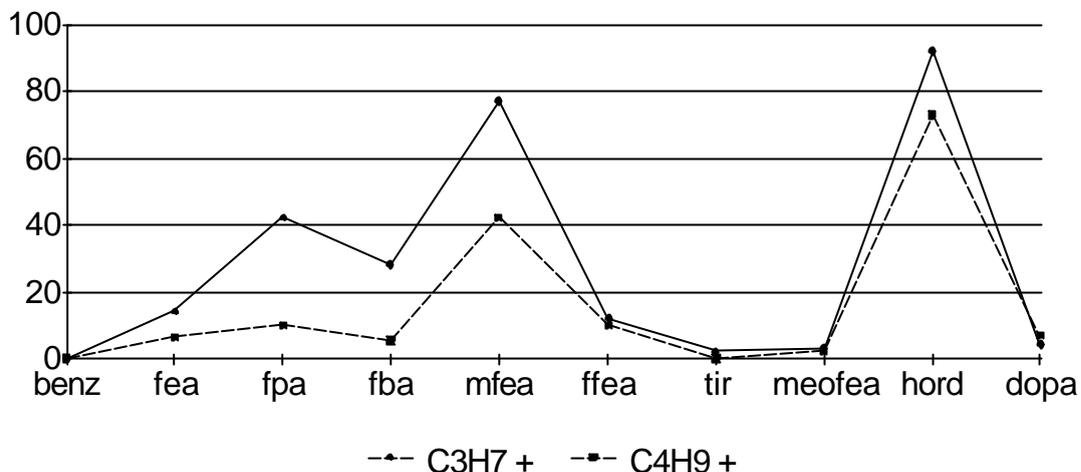


Figura 6.7 - Eliminação de amónia (amina) pelos aductos [M+57]⁺ e [M+43]⁺

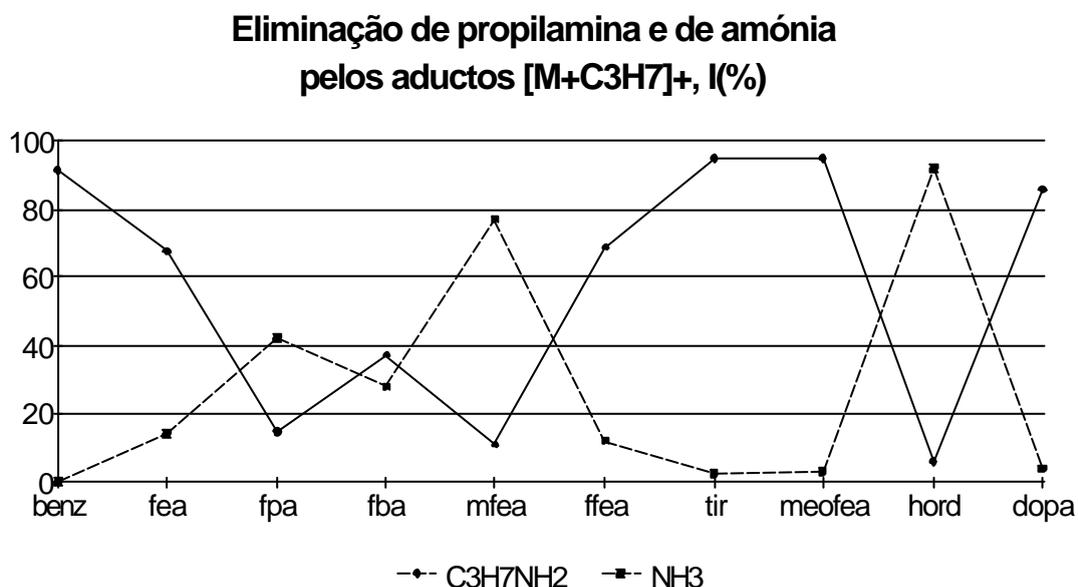
Da observação dos gráficos podem destacar-se três aspectos: em primeiro lugar, o paralelismo, embora grosseiro, das duas linhas em cada gráfico, significando uma grande semelhança de comportamentos das diversas aminas com os dois diferentes catiões.

Em segundo lugar, a predominância da eliminação de uma alquilamina, no caso dos aductos [M+43]⁺, e de alceno, no caso dos aductos [M+57]⁺. A explicação desta diferença poderá ser, em certa medida, o menor impedimento estereoquímico que facilita a ligação do catião C₃H₇⁺ ao átomo de azoto em comparação com a do catião *t*-butilo, no que diz respeito à eliminação de uma alquilamina.

E, em terceiro lugar, as diferenças nas abundâncias relativas dos produtos com cada um dos dois reagentes diferentes, expressas pelo afastamento entre as duas linhas dos gráficos, que são, na eliminação de amónia, muito menores do que nas outras duas reacções.

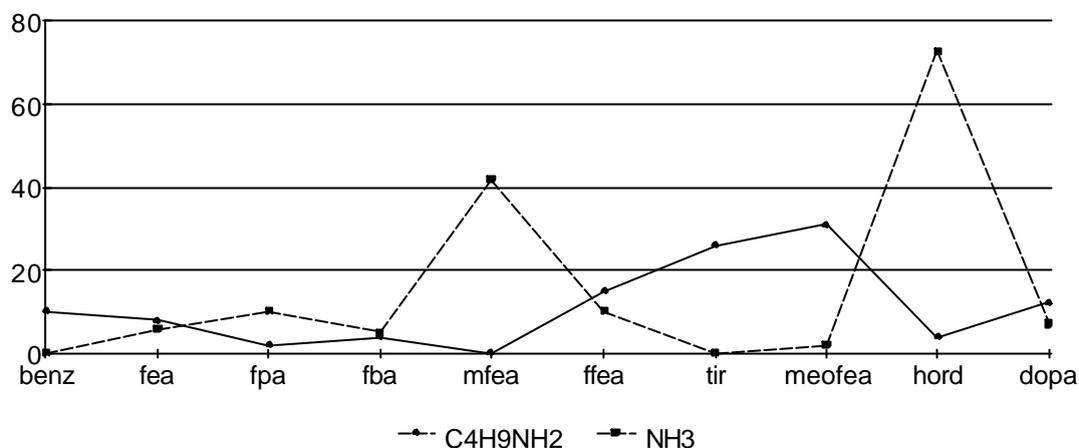
Uma vez que a reacção de eliminação de alceno é acompanhada da formação de um ião $[M+H]^+$, nota-se que, entre algumas amins, a ordem crescente de abundâncias dos produtos dessa reacção acompanha a ordem crescente das afinidades protónicas, sendo isso mais patente com o catião *t*-butilo (veja-se por exemplo a série benzilamina, 2-feniletilamina, tiramina, dopamina, referida por ordem crescente das PA's). Há, no entanto, excepções a esta regra. Uma delas é a do par formado pela 2-(4-metoxifenil)-etilamina e a dopamina, com a mesma afinidade protónica de 934 kJ.mol^{-1} ²¹, mas onde a reacção de eliminação de *iso*-buteno é relativamente mais importante no caso da segunda das duas.

Os gráficos das Figuras 6.8 e 6.9 , relativos respectivamente aos aductos $[M+43]^+$ e $[M+57]^+$, ilustram, por seu lado, cada um deles, a competição entre os processos de decomposição por eliminação de uma alquilamina e de amoníaco:



Figuras 6.8 - Eliminações de propilamina e de amónia pelos aductos $[M+43]^+$

Eliminação de butilamina e de amónia pelos aductos [M+C₄H₉]⁺, I(%)



Figuras 6.9 - Eliminações de butilamina e de amónia pelos aductos [M+57]⁺

As razões de impedimento estereoquímico, que já foram abordadas na secção 6.3 deste capítulo e dificultam a reacção inicial do catião no átomo de azoto, encaminhando-a, preferencialmente, para o anel aromático, levam a que a N-metil-2-feniletamina e a hordenina correspondam, nos dois gráficos anteriores, a máximos relativos das abundâncias dos produtos de eliminação de amónia e mínimos relativos dos produtos de eliminação de uma alquilamina.

6.7- AFINIDADES RELATIVAS PARA O CATIÃO PROPILÓ

De acordo com o que refere a literatura científica sobre a aplicabilidade do método cinético à determinação de afinidades relativas para outros catiões que não o protão, podem ocorrer duas situações distintas quando se procura uma correlação entre $\ln ([M+\text{catião}]^+ / [M_{\text{ref}}+\text{catião}]^+)$ e a afinidade protónica de M:

- (1) a correlação é linear e o declive da recta é positivo;
- (2) a correlação é linear e o declive da recta é negativo.

A amina escolhida para servir de referência foi a 2-feniletilamina, por duas razões: por um lado, o facto de possuir relações estruturais ao mesmo tempo com as fenilalquilaminas não substituídas e com as ariletilaminas diversamente substituídas; por outro lado, o de possuir um valor de afinidade protónica (925 kJ.mol^{-1}) que se situa, convenientemente, num ponto intermédio do intervalo definido pelo conjunto de todos os valores até agora determinados para as arilalquilaminas (mínimo de 907 kJ.mol^{-1} para a benzilamina ¹⁰² e máximo de 959 kJ.mol^{-1} para a sinefrina ²¹).

A Tabela 6.4 apresenta os resultados relativos aos espectros de MIKE dos dímeros $[M_1+M_2+43]^+$ de diferentes pares de aminas, mantendo constante a presença da 2-feniletilamina (M_1) em cada par. No gráfico da Figura 6.10 estão representados estes resultados, de acordo com o formalismo do método cinético. É impossível, dada a dispersão dos pontos, tirar qualquer conclusão sólida sobre o tipo de correlação e sobre o declive.

amina	ln (i2 / i1)						PA
	1	2	3	4	méd.	d.pad.	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	-0,61	-0,16			-0,39	0,32	904
benzilamina	-0,62	-0,66			-0,64	0,03	907
2-(4-fluorofenil)-etilamina	-1,36	-0,30			-0,83	0,75	919
tiramina	-2,09	-1,95	-1,86		-1,97	0,12	928
2-(4-metoxifenil)-etilamina	-1,23	-1,37			-1,30	0,10	934
dopamina	0,68	0,51	0,48		0,56	0,11	934
3-fenilpropilamina	3,30	3,17	2,78		3,08	0,27	945
4-fenilbutilamina	1,31	1,44	1,39	1,03	1,29	0,18	950
N-metil-2-feniletilamina	0,99	0,67	0,68		0,78	0,18	950

i_2 = intensidade relativa do sinal correspondente a $[M_2+43]^+$

i_1 = intensidade relativa do sinal correspondente a $[M_1+43]^+$

Tabela 6.4 - Espectros de MIKE de dímeros $[M_1+M_2+43]^+$ de diferentes pares de aminas em que M_1 é a 2-feniletilamina

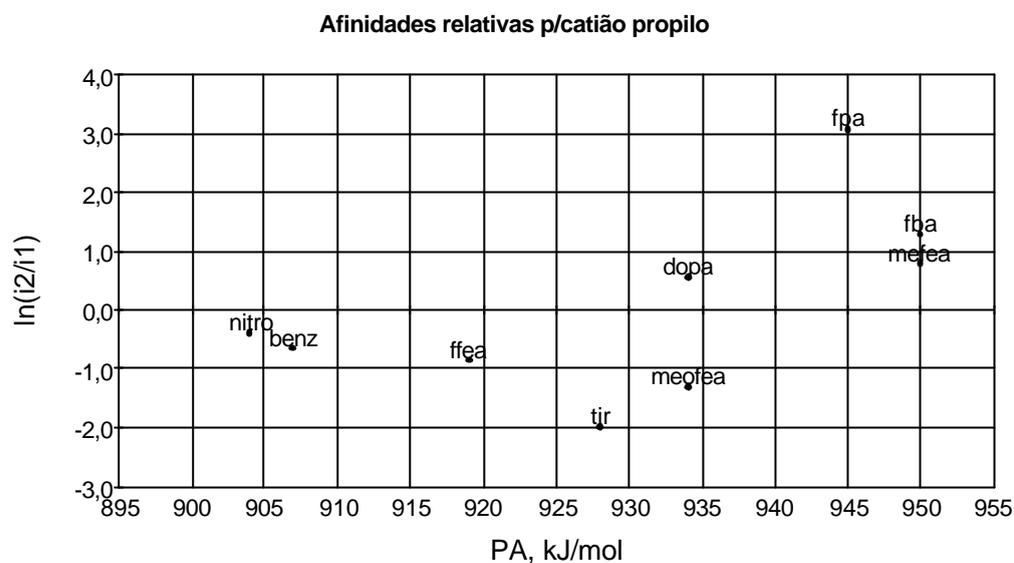


Figura 6.10 - Afinidades relativas para o catião propilo, tomando como referência a 2-feniletilamina, em função das respectivas afinidades protônicas

No entanto, a observação dos valores da Tabela 6.4 mostra que, à exceção da tiramina e da 2-(4-metoxifenil)-etilamina, as afinidades relativas para o catião propilo aumentam à medida que as afinidades protônicas também aumentam, o que tem sido sugerido, na literatura científica, como indicando que os heterodímeros formados pelas diferentes aminas com a 2-feniletilamina têm uma natureza semelhante à dos heterodímeros $[M_1+M_2+H]^+$, ou seja, a interação entre as moléculas neutras e catião é de natureza electrostática.

6.8 - AFINIDADES RELATIVAS PARA O CATIÃO T-BUTILO

Para este catião, tomando igualmente como referência, em cada par de aminas, a 2-feniletilamina, realizaram-se ensaios em condições semelhantes às do catião $C_3H_7^+$. Os resultados apresentam-se na Tabela 6.5:

aminas	ln(i ₂ /i ₁)						PA
	1	2	3	4	méd.	d.pad.	
benzilamina	1.75	1.39	2.77	1.28	1.79	0.68	907
2-(4-fluorofenil)-etilamina	1.24	1.49	0.95		1.23	0.27	919
tiramina	-1.25	-0.47	-0.11		-0.61	0.58	928
dopamina	1.47	1.41	1.70		1.53	0.16	934
3-fenilpropilamina	-2.13	-1.77	-1.84	-2.07	-1.95	0.17	945
N-metil-2-feniletilamina	-0.76	-1.75	-2.16	-2.29	-1.74	0.69	950

i₂= intensidade relativa do sinal correspondente a [M₂+57]⁺

i₁= intensidade relativa do sinal correspondente a [M₁+57]⁺

Tabela 6.5 - Espectros de MIKE de dímeros [M₁+M₂+57]⁺ de diferentes pares de aminas em que M₁ é a 2-feniletilamina

A procura de uma correlação entre as afinidade relativas para o catião *t*-butilo e as afinidades protónicas de cada amina dá, por sua vez, origem ao gráfico da Figura 6.11:

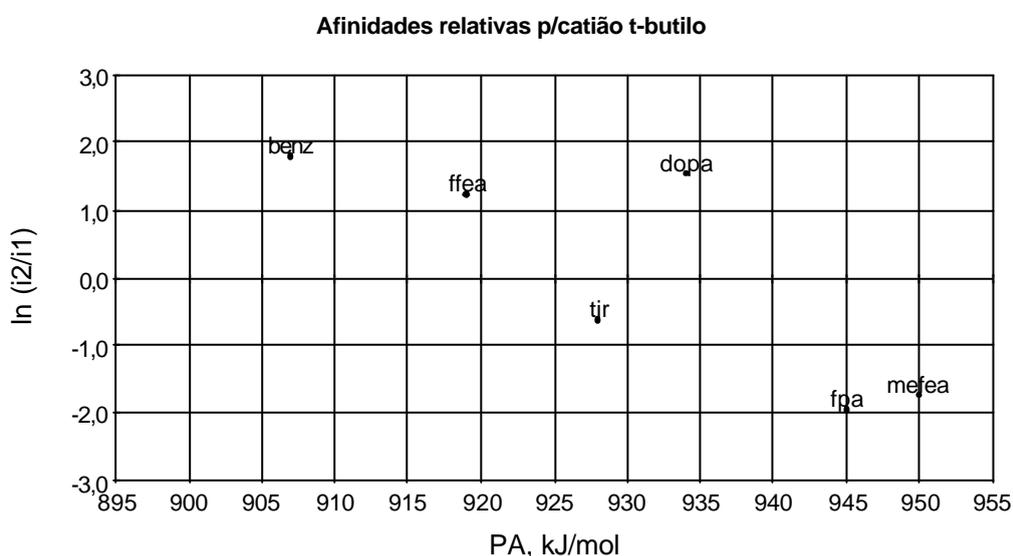


Figura 6.11 - Afinidades relativas para o catião *t*-butilo, tomando como referência a 2-feniletilamina, em função das respectivas afinidades protónicas

Neste gráfico a dispersão dos pontos não é tão grande como no caso anterior, podendo observar-se, se se exceptuar o ponto relativo à dopamina, uma tendência para a existência de uma correlação linear de declive negativo. Portanto, e inversamente ao que se observou com o catião $C_3H_7^+$, à medida que a afinidade protónica aumenta a afinidade relativa para o catião *t*-butilo diminui.

Uma situação semelhante a esta já foi, algumas vezes, descrita na literatura científica, podendo citar-se em particular o trabalho sobre as afinidades relativas de nitrilos para o catião metilo já referido na Revisão da Bibliografia deste capítulo, e o resumo que a í se fez ¹²⁵.

Este tipo de comportamento pode significar que ocorra, não a formação de um hetero-dímero de natureza electrostática, mas eventualmente a de dois aductos diferentes de natureza covalente, com a mesma razão massa/carga que o referido dímero. Tomando, como exemplo mais simples, o par benzilamina / 2-feniletilamina, as estruturas possíveis desses dois aductos são ilustradas na Figura 6.12:

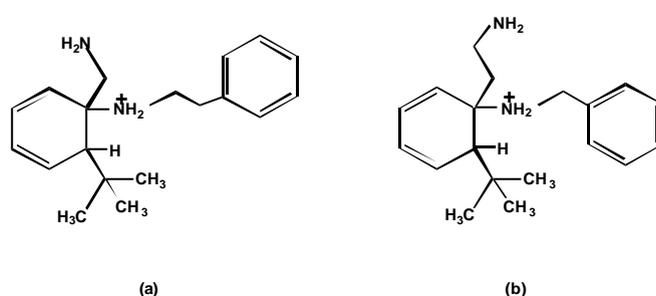


Figura 6.12 - Estruturas de dois aductos covalentes possivelmente formados na reacção do catião *t*-butilo com o par benzilamina / 2-feniletilamina

6.9 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE AMINAS

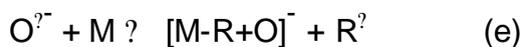
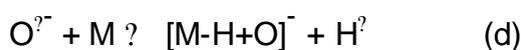
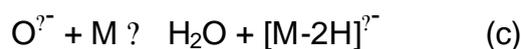
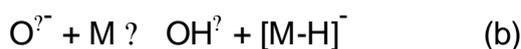
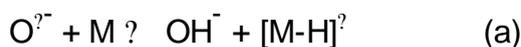
As experiências efectuadas com um grupo representativo de aminas e com os catiões *t*-butilo, propilo e etilo permitem tirar as seguintes conclusões:

- a) O catião propilo formado nos plasmas de propano e de isobutano existe na forma de diversas estruturas em equilíbrio, sendo provavelmente a mais abundante aquela que corresponde ao carbocatião secundário de cadeia aberta;
- b) Os aductos formados entre as aminas e os três diferentes catiões têm formas de decomposição com semelhanças gerais que são muito acentuadas especialmente nos casos dos catiões propilo e *t*-butilo;
- c) Os processos globais de decomposição dos referidos aductos permitem reunir as aminas estudadas em dois grupos com comportamentos característicos e que são, designadamente: o das arilalquilaminas e indoleaminas sem um grupo hidroxilo benzílico - cujos aductos se decompõem por eliminações de alceno, ou de uma alquilamina, ou de amónia (amina) -, e o das arilalquilaminas com um grupo hidroxilo benzílico que eliminam predominantemente água; a 2-(4-nitrofenil)-etilamina tem um comportamento especial distinto dos dois anteriores;
- d) A aplicação do método cinético à determinação de uma escala de afinidades relativas das aminas para os catiões propilo e *t*-butilo encontra dificuldades que se traduzem no limitado grau de repetibilidade dos ensaios e conduz a resultados que, em alguns casos, parecem inverter a ordem relativa de afinidades protónicas, o que, por sua vez, poderá significar que em vez de heterodímeros de natureza electrostática se formam predominantemente estruturas diméricas covalentes.

7 - REACÇÕES COM O ANIÃO RADICAL OXIGÉNIO EM FASE GASOSA[?]

7.1 - REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

O anião radical oxigénio, $O^{?}$, reage em fase gasosa com os substratos orgânicos de modos diversos que podem ser classificados como: (a) abstracção de um átomo de hidrogénio; (b) abstracção de um protão; (c) abstracção de um catião-radical molecular de hidrogénio, $H_2^{?+}$; (d) substituição de um átomo de hidrogénio; e (e) substituição de um grupo alquilo¹.



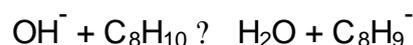
Estas reacções foram objecto de um extenso artigo de revisão publicado em 1992¹²⁹. De entre os compostos orgânicos que têm sido tema de trabalhos publicados na literatura científica e que possuem semelhanças estruturais com os substratos que são objecto de estudo nesta Tese, podem destacar-se xilenos, derivados halogenados do benzeno e outros compostos aromáticos simples, fluorotoluenos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, álcoois, éteres alquilpentafluorofenílicos, ésteres e aminas alifáticas.

Com xilenos e outros compostos aromáticos, Bruins et al. concluíram que o produto mais abundante das reacções com o anião radical oxigénio era

[?] Cardoso, A.M., Ramos, L.E., Ferrer-Correia, A.J., "Gas Phase Reactions of the Oxygen Radical Anion with Arylalkylamines", *Int.J.Mass Spectrom.*, 210/211, 563, **2001**, em parte

frequentemente o ião $[M-H]^-$, resultante de uma abstração de protão ¹³⁰. Em particular, na reacção com o *para*-xileno formou-se também cerca de 16% de um produto $[M-H+O]^-$, e este, com a 2-metilpiridina foi mesmo o mais abundante. Os autores demonstraram que, nestes iões, o átomo de hidrogénio abstraído provinha de anel benzénico. Por outro lado, na origem do produto $[M-2H]^{2-}$, geralmente também abundante e que é o pico-base no espectro do *meta*-xileno, estaria a abstração de um protão ou de um átomo de hidrogénio, separadamente, de cada um dos dois grupos metilo. Estes autores ainda registaram que, com os fluorotoluenos, este último produto se formava em quantidades maiores do que com o próprio tolueno.

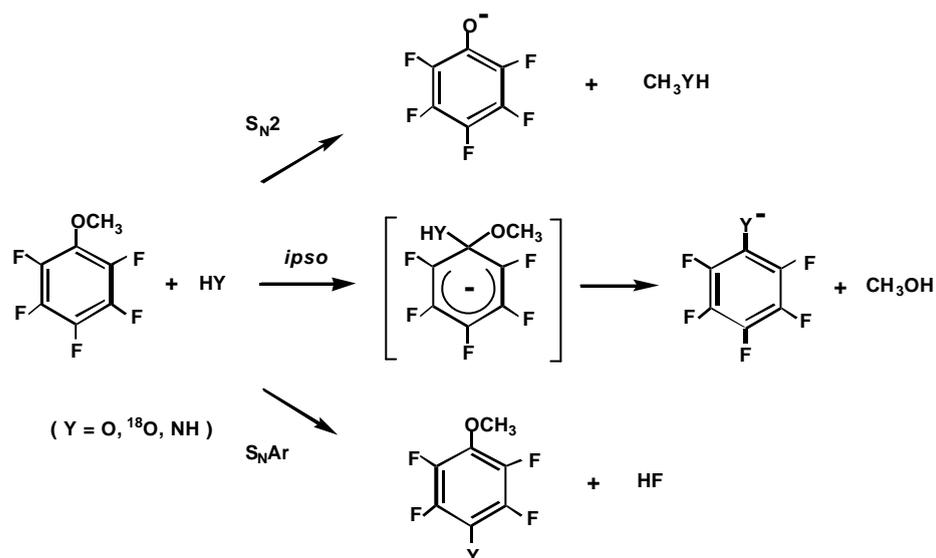
Os quatro alquilbenzenos C_8H_{10} , que incluem os três isómeros do xileno e o etilbenzeno, foram objecto de um trabalho em que se obsevou que as proporções dos diferentes productos variavam com a quantidade de amostra introduzida ¹³¹, e se demonstrou que a causa dessa variação seria sobretudo a ocorrência de uma reacção secundária entre o substrato e o ião hidróxido, como se vê na seguinte sequência:



Desta maneira, a quantidade de produto $[M-H]^-$ aumentava com a quantidade de amostra introduzida enquanto que a quantidade de produto $[M-H+O]^-$ se mantinha, ou até decrescia ligeiramente. A quantidades maiores de amostra corresponderam resultados que, segundo os autores, confirmaram outros anteriores relativos a xilenos, entre os quais alguns já aqui referidos ¹³⁰.

Na reacção de diversos aniões, entre os quais OH^- e NH_2^- , com o pentafluoroanisole, $C_6F_5OCH_3$, Ingemann et al. observaram que podem ocorrer

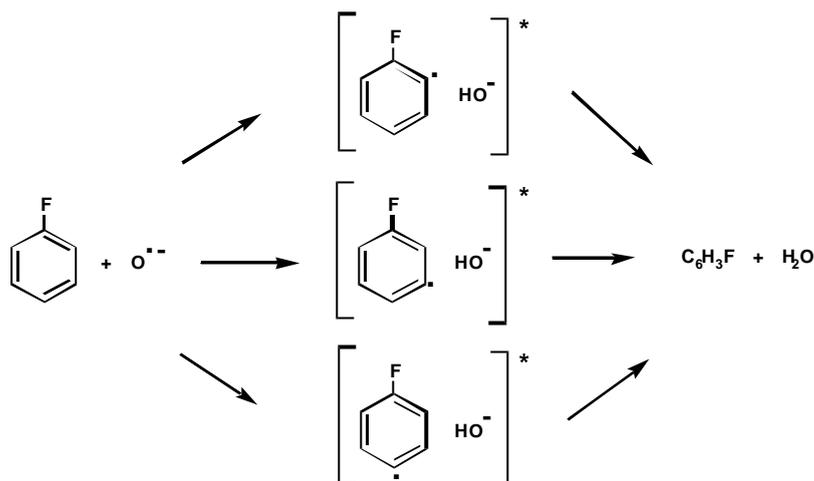
três tipos de reacções: (a) uma *ipso*-substituição no átomo de carbono que contém o grupo metoxilo; (b) uma reacção de substituição nucleófila do tipo S_N2 no átomo de carbono daquele grupo; ou (c) uma reacção de substituição aromática nucleófila num dos átomos de carbono contendo átomos de flúor ¹³². (Esquema 7.1)



Esquema 7.1 - Reacções de aniões HY^- com o pentafluoroaniso (adaptado de ¹³²)

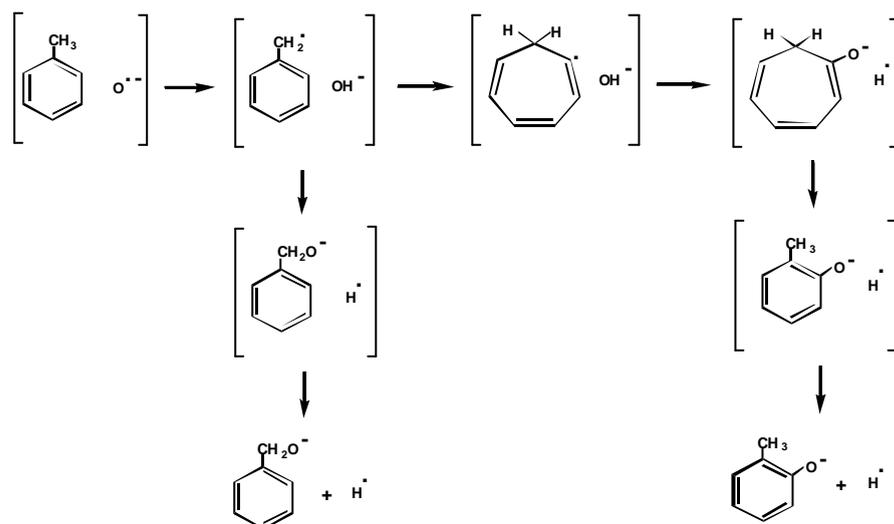
Destas três reacções, a última seria aparentemente a mais favorecida com um grupo muito variado de aniões poliatómicos. Mas, especificamente com o anião radical oxigénio, os autores observaram, por um lado, que a substituição nucleófila bi-molecular era a reacção predominante e, por outro lado, que podiam também ocorrer processos diversos de transferência de carga.

Matimba et al. ¹³³ estabeleceram que as reacções do anião radical oxigénio com benzenos mono-substituídos C_6H_5X ($X=F, Cl, CN$) ocorrem, em certa medida, por um processo de transferência de $H_2^{?+}$ que se traduz numa eliminação de H_2O (Esquema 7.2, para o fluorobenzeno), tendo estimado a acidade dos radicais $C_6H_4X\cdot$ como sendo de 1565 e de 1554 $kJ\ mol^{-1}$, respectivamente para $X=F$ e $X=Cl$.



Esquema 7.2 - Reacções do fluorobenzeno com o anião radical oxigénio (adaptado de ¹³³)

A reacção do anião radical oxigénio com o tolueno foi estudada detalhadamente por Vouros et al., que concluíram que se formavam dois produtos $[\text{M-H+O}]^-$ diferentes, designadamente um com uma estrutura de anião benzilóxido e outro com uma estrutura de anião *orto*-fenóxido ¹³⁴. O mecanismo que foi proposto para a segunda destas reacções envolve passos sucessivos de expansão e contracção do anel hexagonal (Esquema 7.3):



Esquema 7.3 - Formação de dois produtos $[\text{M-H+O}]^-$ na reacção do tolueno com o anião radical oxigénio ¹³⁴

Num trabalho publicado em 1991 estudaram-se as reacções de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos com o anião radical oxigénio, tendo este sido gerado por ionização química numa mistura de O_2/N_2O ¹³⁵. Em particular, observou-se aqui que o produto $[M-H+O]^-$ foi o de abundância máxima no caso dos três seguintes substratos: naftaleno, 2-metilnaftaleno e 2-clornaftaleno.

De 1980 é um trabalho em que foram estudados numerosos álcoois, e em que se observou com os álcoois primários a formação de três produtos principais, respectivamente $[M-1]^-$, $[M-2]^-$ e $[M-3]^-$ ¹³⁶. O primeiro, mais abundante, foi identificado como um ião alcóxido resultante da abstracção do hidrogénio hidroxílico, e o terceiro como correspondendo à eliminação de mais dois átomos de hidrogénio ligados aos dois átomos de carbono de posições α e β relativamente àquele que contém o grupo hidroxilo. Nos álcoois secundários, a formação de produtos $[M-1]^-$ e $[M-3]^-$ é acompanhada de outros de massas $M-17$, $M-31$, etc., que os autores identificaram como correspondendo à eliminação de moléculas homólogas de alcanos a partir do referido ião alcóxido.

Num trabalho datado de 1976 estudaram-se, além de diversas cetonas, também o acetaldeído e o acetato de metilo ¹³⁷. Os autores não observaram a formação de produtos $[M-H+O]^-$ e, relativamente ao éster referido, foram as seguintes as abundâncias relativas dos produtos formados: $[M-H]^-$, 100%; CH_3COO^- , 17%; produto não identificado de m/z 58, 5%; $[M-H_2]^-$, 4%. O anião acetato é um produto do tipo $[M-R+O]^-$, em que o radical substituído terá sido o metilo, e os autores sugerem, por outro lado, que a formação do produto $[M-H_2]^-$ ocorre por abstracção de dois átomos de hidrogénio do átomo de carbono em posição α em relação ao grupo carbonilo da função de éster.

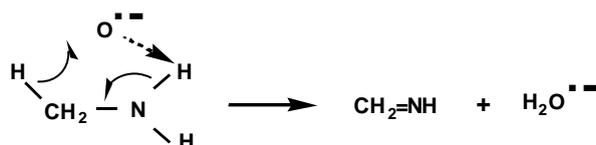
Ésteres metílicos de ácidos gordos, e ainda triacilgliceróis, foram objecto de um estudo publicado em 1994 no qual, relativamente aos primeiros, se concluiu existir uma diferença entre os saturados, de comprimentos de cadeia entre C_6 e C_8 , para os quais o produto mais abundante foi o anião carboxilato RCO_2^- , e os

mono-insaturados, de comprimentos de cadeias C_{18} ou C_{20} , em que o produto mais abundante foi o ião molecular desprotonado $[M-H]^-$ ¹³⁸.

Um resumo de outro trabalho em que foram também ésteres os compostos estudados foi apresentado mais recentemente, e o anião radical oxigénio foi, neste caso, produzido por ionização química de uma mistura N_2O/He ¹³⁹. Trabalhou-se com ésteres alquílicos e arílicos do ácido benzóico, e observou-se um conjunto variado de reacções que, além das de formação de produtos $[M-H+O]$ e $[M-R+O]$, incluíram também a de decomposição do aducto tetraédrico inicialmente formado, para produzir, ou o anião benzoato, ou um anião alquil/aril-carbonato.

O mesmo grupo de autores do estudo acabado de referir publicou posteriormente um trabalho mais desenvolvido relativo apenas ao benzoato de metilo, no qual a técnica de FTICR e a utilização de substratos diversamente marcados isotopicamente permitiu esclarecer os mecanismos de várias das reacções observadas, das quais as mais importantes se concluiu iniciarem-se com o ataque nucleofílico do anião-radical oxigénio ao átomo de carbono carbonílico ou ao anel aromático ¹⁴⁰. Observou-se também que nas reacções de abstracção de H_2^{2+} os dois átomos de hidrogénio podiam ter uma proveniência alquil/arílica (por qualquer das duas ordens) ou unicamente alquílica.

Num estudo reletivamente antigo feito com aminas alifáticas simples observou-se o anião hidroxilo como único produto formado ¹⁴¹. Mais recentemente, outros autores descobriram que, nas reacções com a metilamina, ocorre a abstracção de um dos átomos de hidrogénio amínicos, e observaram que, com a mesma amina e também com a etilamina e a dimetilamina, se formavam pequenas quantidades do produto H_2O^{2+} ¹⁴² (Esquema 7.4):



Esquema 7.4 - Reacção entre o anião radical oxigénio e a metilamina ¹⁴²

7.2 - CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

O trabalho descrito no presente capítulo desta Tese vem na continuação de estudos anteriores relativos a reacções de desprotonação de arilalquilaminas ²³ e teve como objectivos: (a) o estudo dos espectros de ionização química obtidos por reacção do anião radical oxigénio com o mesmo conjunto de substratos que foi estudado nos capítulos anteriores; e (b) o estudo dos processos de fragmentação induzida por colisões dos iões $[M-H+O]^+$ formados nessas reacções.

Todos os substratos (Tabela 1.6) foram de origem comercial e usados sem purificação especial, com as excepções da 3-Fenilpropilamina, 4-fenilbutilamina, e N-Metil-2-feniletilamina cujos cloretos de amónio tinham sido anteriormente preparados a partir das aminas livres por reacção com ácido clorídrico e foram agora recristalizados com acetona/hexano. As amostras foram introduzidas na fonte através de uma sonda de inserção directa, não aquecida. Para gerar o anião radical oxigénio usou-se uma mistura gasosa de N_2O/N_2 (1:9), a pressões, medidas na tubagem de ligação do compartimento da fonte à bomba de vácuo, de entre cerca de $1,0 \times 10^{-5}$ Torr e 2×10^{-4} Torr, e uma temperatura de 175 °C. A energia do feixe de electrões foi de 70 eV e a voltagem de aceleração de 8 kV.

O gás de colisões utilizado para o traçado dos espectros de CID foi o argón, e o seu caudal foi controlado de maneira a produzir uma diminuição de cerca de 50% da intensidade do feixe principal, ou seja do sinal correspondente ao ião precursor.

7.3 - ESPECTROS DE IONIZAÇÃO QUÍMICA

Com a mistura de N_2O/N_2 usada os principais iões negativos presentes foram os de m/z 16 ($O^{\cdot-}$), m/z 30 (NO^-), e m/z 32 ($O_2^{\cdot-}$), acompanhados de quantidades muito pequenas dos de m/z 26, m/z 42 e m/z 46. Com o aumento da pressão observou-se uma tendência para a abundância relativa do ião $O^{\cdot-}$ diminuir, e para a do ião NO^- aumentar. Trabalhou-se em condições ajustadas para maximizar a concentração do primeiro e, nessas condições, as abundâncias relativas dos três principais iões, correspondentes a médias de seis espectros obtidos a pressões medidas no compartimento da fonte compreendidas entre cerca de $1,0 \times 10^{-5}$ Torr e $7,5 \times 10^{-5}$ Torr, foram as que figuram na Tabela 7.1:

<i>m/z</i>	composição	int.relativas, %
16	$O^{\cdot-}$	100
30	NO^-	25
32	$O_2^{\cdot-}$	2

Tabela 7.1 - Intensidades relativas dos principais iões produzidos por ionização química da mistura N_2O/N_2

Nas reacções do anião radical oxigénio com os diversos substratos, as abundâncias relativas dos iões $[M-H]^-$, $[M-2H]^{-?}$ e $[M-H+O]^-$ presentes nos respectivos espectros de ionização química estão representadas na Tabela 7.2

Os iões $[M-H]^-$ formam-se na fonte do espectrómetro de massa em quantidades em geral bastante elevadas, numa manifestação clara da existência de áomos de hidrogénio relativamente acídicos nas moléculas dos substratos. Uma ordem decrescente previsível de acididades dos diferentes tipos de protões presentes nos substratos seria, grosso modo: carboxílicos, fenólicos, protões de carbonos-? relativamente a grupos carbonilo, alcoólicos, e finalmente o grupo que engloba os benzílicos, amínicos, benzénicos e alquílicos. Observa-se que todos os casos em

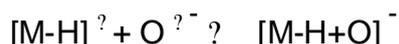
que os iões $[M-H]^-$ são os de abundância máxima correspondem a substratos com grupos fenólicos (tiramina, hordenina, octopamina, *nor*-adrenalina, serotonina), ou mesmo carboxílicos (ácido 5-hidroxi-indoleacético). Para a sinefrina, ácido vanililmandélico e ácido homovanílico o pico-base corresponde a iões $[2M-H]^-$.

substratos	m/z 100%	int.relativas, %		
		$[M-2H]^{-2}$	$[M-H]^-$	$[M-H+O]^-$
benzilamina	127	70	30	74
2-feniletilamina	91	16	79	43
3-fenilpropilamina	166	3	25	<1
4-fenilbutilamina	135	<1	2	<1
N-metil-2-feniletilamina	148	7	28	32
2-(4-fluorofenil)-etilamina	135	36	<1	3
2-(4-nitrofenil)-etilamina	166	<1	<1	<1
tiramina	136	10	100	<1
2-(4-metoxifenil)-etilamina	313	11	51	15
hordenina	164	11	100	<1
dopamina	166	3	19	<1
octopamina	152	4	100	<1
sinefrina	333	2	44	2
<i>nor</i> -adrenalina	168	10	100	<1
adrenalina	336	<1	4	6
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	182	100	64	3
ácido vanililmandélico	395	9	33	<1
ácido homovanílico	363	4	4	<1
ácido 5-hidroxi-indoleacético	190	9	100	<1
serotonina	175	18	100	1
melatonina	232	5	6	5

Tabela 7.2 - Espectros de ionização química dos substratos com a mistura N_2O/N_2

As abundâncias dos iões $[M-H+O]^-$ são na maior parte dos casos baixas e parece, algumas vezes, acompanharem, de uma forma inversa, as dos iões $[M-H]^-$. De facto a reacção com o anião radical oxigénio que leva à formação dos iões

$[M-H+O]^-$ ocorre provavelmente em dois passos, dos quais o primeiro é a abstracção não de um protão mas de um átomo de hidrogénio do substrato:



e, assim, o que é determinante neste mecanismo é, não a acidade de um protão do substrato, mas sim a estabilidade do radical formado no primeiro passo.

7.4 - ESPECTROS DE CID DOS IÕES $[M-H+O]^-$

A análise destes espectros, cujas características estão resumidas na Tabela 7.3, mostra alguns tipos de comportamento distintos.

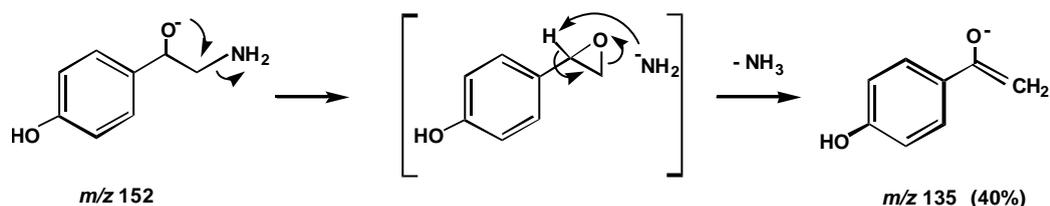
7.4.1 - AMINAS SEM UM GRUPO HIDROXILO BENZÍLICO

Nas aminas primárias, os respectivos iões $[M-H+O]^-$ apresentam muitas vezes fragmentações com perdas de 17 Da, com intensidades relativas dos sinais dos respectivos produtos distribuindo-se entre 6% (2-(4-metoxifenil)-etilamina) e 40% (tiramina). A estas perdas poderiam corresponder eliminações de NH_3 ou de OH^{\cdot} , mas a ocorrência no espectro da N-metil-2-feniletilamina de uma eliminação de CH_3NH_2 e a ausência de uma perda de 17 Da são indicações fortes de que se trata de amónia.

O mecanismo que se propõe para esta reacção está exemplificado no Esquema 7.5 para o caso da tiramina.

Substratos	Principais perdas (/ Produtos formados, m/z), %					
benzilamina	m/z 106 63%	NH ₃ 24%	CH ₂ =NH 13%			
2-feniletilamina	[?] CH ₂ NH ₂ 32%	m/z 92 30%	NH ₃ 23%	CH ₂ =NH 15%		
3-fenilpropilamina	m/z 114 79%	[?] (CH ₂) ₂ NH ₂ 9%	CH ₃ NH ₂ 6%	NH ₃ 6%		
4-fenilbutilamina	m/z 128 59%	NH ₃ 10%	[?] (CH ₂) ₃ NH ₂ 11%	m/z 126 11%	CH ₃ CH ₂ NH ₂ 9%	
N-metil-2-feniletilamina	[?] CH ₂ NHCH ₃ 55%	CH ₃ NH ₂ 45%				
2-(4-fluorofenil)-etilamina	[?] CH ₂ NH ₂ 34%	m/z 118 32%	NH ₃ 19%	m/z 116 12%	m/z 110 3%	
2-(4-nitrofenil)-etilamina	[?] CH ₂ NH ₂ 51%	NH ₃ 28%	m/z 135 14%	m/z 121 7%		
tiramina	NH ₃ 40%	[?] CH ₂ NH ₂ 23%	CH ₃ NH ₂ 23%	m/z 118 7%		
2-(4-metoxifenil)-etilamina	CH ₃ [?] 39%	CH ₃ [?] +CH ₂ =NH 18%	CH ₃ [?] + [?] CH ₂ NH ₂ 15%	[?] CH ₂ NH ₂ 10%	m/z 128 7%	NH ₃ 6%
hordenina	(CH ₃) ₂ NH 57%	OH [?] 24%	[?] CH ₂ N(CH ₃) ₂ 19%			
dopamina	[?] CH ₂ NH ₂ 43%	NH ₃ 26%	CH ₃ NH ₂ 23%	m/z 124 8%		
octopamina	H ₂ O 52%	CH ₃ NH ₂ 31%	CH ₃ NH ₂ +CO 10%	m/z 123 7%		
sinefrina	H ₂ O 55%	(CH ₃) ₂ NH 32%	(CH ₃) ₂ NH+CO 13%			
nor-adrenalina	H ₂ O 61%	CH ₃ NH ₂ 39%				
adrenalina	m/z 160 51%	m/z 162 27%	H ₂ O 11%	(CH ₃) ₂ NH 6%	m/z 166 5%	
4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol	CH ₃ OH 50%	CH ₃ [?] 25%	H ₂ O 14%	CH ₃ OH+CH ₃ [?] 11		
ácido vanililmandélico	[?] CO ₂ H 39%	H ₂ O 29%	m/z 183 17%	CH ₃ [?] 15%		
ácido homovanílico	CH ₃ [?] +CO ₂ 66%	CH ₃ [?] 12%	[?] CO ₂ H 12%	CO ₂ 10%		
ácido 5-hidroxi-indoleacético	CO ₂ 81%	[?] CH ₂ CO ₂ H 8%	H ₂ O 4%	OH [?] 3%	m/z 144 2%	m/z 132 2%
serotonina	CH ₃ NH ₂ 32%	NH ₃ 19%	[?] (CH ₂) ₂ NH ₂ 13%	m/z 176 13%	O 13%	CH ₂ =NH 10%
melatonina	CH ₃ [?] 70%	CH ₃ CO ₂ H+HCN 9%	CH ₃ CO ₂ H 7%	CH ₂ OH [?] 6%	CH ₂ CO+ [?] CH ₂ NH ₂ 4%	CH ₂ CO 2%

Tabela 7.3 - Espectros de CID dos iões [M-H+O]⁻



Esquema 7.5 - Eliminação de NH_3 pelo ião $[\text{M}-\text{H}+\text{O}]^-$ da tiramina

O aspecto mais importante deste mecanismo é a formação de um complexo ião-molécula entre a base muito forte que é o ião amideto, NH_2^- , e um epóxido formado entre os carbonos α e β do substrato ¹⁴³, ao que se segue a abstracção de um protão pela base e a formação de um anião estabilizado por ressonância, igual ao que resultaria da abstracção de um protão do carbono α da 4-hidroxi-acetofenona. Alternativamente, o mecanismo poderia consistir numa eliminação-1,2, conduzindo ao mesmo anião estabilizado por ressonância.

A eliminação de radicais $\alpha\text{CH}_2\text{NH}_2$ (ou $\alpha\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, no caso da amina secundária) gera o produto mais abundante nos espectros da 2-feniletilamina, N-metil-2-feniletilamina, 2-(4-fluorofenil)-etilamina e 2-(4-nitrofenil)-etilamina. E quando o comprimento da cadeia alifática aumenta, como na 3-fenilpropilamina e na 4-fenilbutilamina, observam-se, correspondentemente, eliminações dos radicais $\alpha(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ e $\alpha(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, embora, nestes casos, já não produzindo os iões-fragmento mais abundantes. Estas observações, cuja principal explicação é a formação, em todos os casos, de um anião-radical de um benzaldeído estabilizado por ressonância, constituem uma indicação de que o local de inserção do átomo de oxigénio terá sido o átomo de carbono benzílico.

A influência do comprimento da cadeia alifática faz-se notar também em três outros factos, designadamente: (a) a transição de uma eliminação de NH_3 para outras de CH_3NH_2 e de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ quando o comprimento da cadeia aumenta de 2 até 4 átomos de carbono; (b) a eliminação de um fragmento neutro de 36 Da

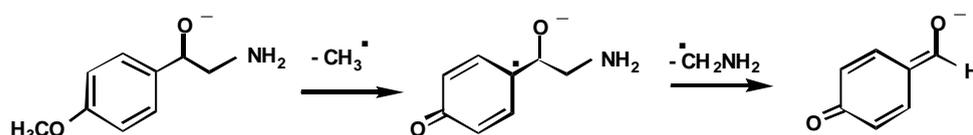
que se observa apenas quando o referido comprimento é de 3 ou 4 átomos de carbono; e (c) a eliminação de um fragmento neutro de 16 Da, que acontece apenas com a benzilamina.

Quanto à eliminação de amónia ou de uma amina, é uma reacção cujo mecanismo deverá ser idêntico ao já representado no Esquema 7.5

Relativamente à eliminação de fragmentos neutros de 36 Da, os resultados recolhidos são compatíveis com a hipótese de eliminações sucessivas de NH_3 , OH^\cdot e 2H (não necessariamente por esta ordem), mas não permitem propôr um mecanismo inquestionável. De qualquer maneira, a razão pela qual este modo de fragmentação ocorre apenas com as duas aminas referidas, a 3-fenilpropilamina e a 4-fenilbutilamina, parece ser a necessidade da existência de um número suficiente de átomos de hidrogénio, o que apenas se verifica nestes dois casos.

Finalmente, a eliminação de um fragmento neutro de 16 Da no caso da benzilamina poderia corresponder ou a um átomo de oxigénio ou a um radical NH_2^\cdot , conduzindo, na segunda hipótese, ao mesmo anião-radical do benzaldeído que se forma com as outras aminas homólogas.

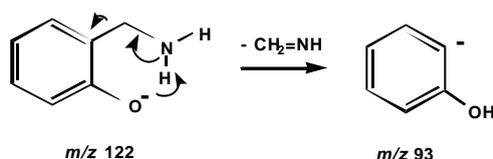
A presença no anel aromático de um grupo substituinte metoxilo conduz, no caso da 2-(4-metoxifenil)-etilamina, a um padrão diferente de decomposição do ião $[\text{M}-\text{H}+\text{O}]^-$, que consiste nomeadamente na eliminação de um radical metilo seguida pela de um radical $^\cdot\text{CH}_2\text{NH}_2$, e cujo mecanismo se representa no Esquema 7.6:



Esquema 7.6 - Decomposição do ião $[\text{M}-\text{H}+\text{O}]^-$ da 2-(4-metoxifenil)-etilamina

Todos os processos de decomposição dos iões $[\text{M}-\text{H}+\text{O}]^-$ até aqui discutidos reforçam a ideia de que, com poucas excepções, o local de inserção do átomo de

oxigênio é preferentemente o átomo de carbono benzílico. Quanto a essas exceções, deve apontar-se por exemplo a eliminação de metanimina no caso da benzilamina, a qual será melhor interpretada se, no aducto, o átomo de oxigênio estiver inserido na posição *orto* do anel benzênico, como se representa no Esquema 7.7:



Esquema 7.7 - Eliminação de metanimina pelo ião $[M-H+O]^-$ da benzilamina

7.4.2 - SUBSTRATOS COM UM GRUPO HIDROXILO BENZÍLICO

Foram seis os substratos deste tipo estudados, e em todos eles a eliminação de água origina um ião de abundância elevada, sendo mesmo, para três das quatro aminas incluídas neste grupo, o mais abundante. Veja-se, como exemplo, a Figura 7.1 que reproduz o espectro de CID do ião $[M-H+O]^-$, de m/z 168, da octopamina:

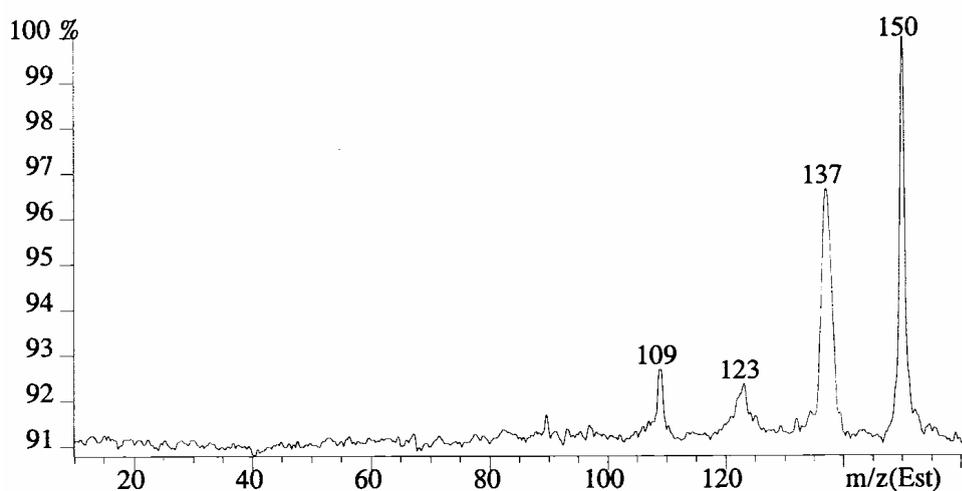
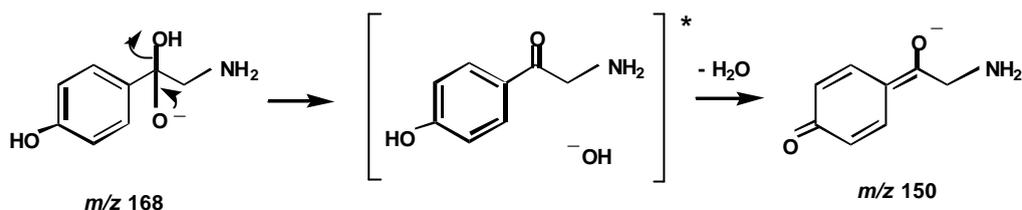


Figura 7.1 - Espectro de CID do ião $[M-H+O]^-$, de m/z 168, da octopamina

O mecanismo proposto para a reacção de eliminação de água envolve a incorporação do átomo de oxigénio na posição benzílica, seguido pela formação de um complexo ião-molécula em que o ião é o hidroxilo, seguindo-se a abstracção do protão de características mais acídicas da metade neutra do complexo (Esquema 7.8):

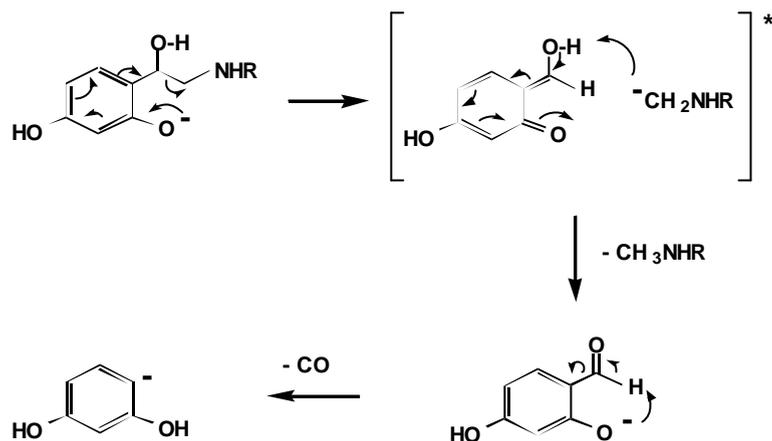


Esquema 7.8 - Eliminação de água pelo ião $[M-H+O]^-$ da octopamina

Para esta amina, um outro facto experimental que suporta este mecanismo é o de que, ao deutera-la, se observou, no espectro de dissociação induzida por colisões do ião $[M_{d4}-H+O]^-$, o deslocamento do respectivo sinal de m/z 150 para m/z 152, correspondendo portanto a uma eliminação de D_2O .

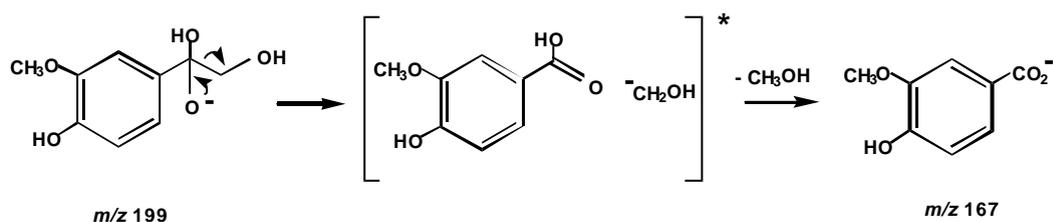
Outra característica geral assinalável, nos espectros das aminas com grupos hidroxilo benzílicos, é a das eliminações de metilamina ou de dimetilamina que incorporam o carbono α do substrato. Pode recordar-se aqui que, ao contrário, nas aminas sem grupo hidroxilo benzílico discutidas anteriormente tal átomo de carbono permanecia no ião-fragmento formado.

Um mecanismo concordante com este comportamento, e que está também de acordo com as eliminações de CO que, na octopamina e na sinefrina, se observam a seguir à eliminação da amina, pressupõe uma incorporação inicial do átomo de oxigénio na posição *orto* do anel benzénico, e está representado no Esquema 7.9 para aminas com uma fórmula geral que abrange as duas referidas.



Esquema 7.9 - Eliminações sucessivas de uma amina e de CO por parte do ião $[M-H+O]^-$ da octopamina e da sinefrina

A eliminação de metanol, que produz o sinal mais intenso no espectro do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol, poderá ocorrer segundo um mecanismo semelhante ao da eliminação de água nos substratos com um grupo hidroxilo benzílico, com a diferença de que a espécie neutra constituinte do complexo ião-molécula não retém o átomo de carbono ? do substrato e, por outro lado, é um verdadeiro ácido carboxílico aquele que cede o próton no passo final, com, comparativamente, maior facilidade (Esquema 7.10):



Esquema 7.10 - Eliminação de metanol pelo aducto $[M-H+O]^-$ do 4-hidroxi-3-metoxifeniletlenoglicol

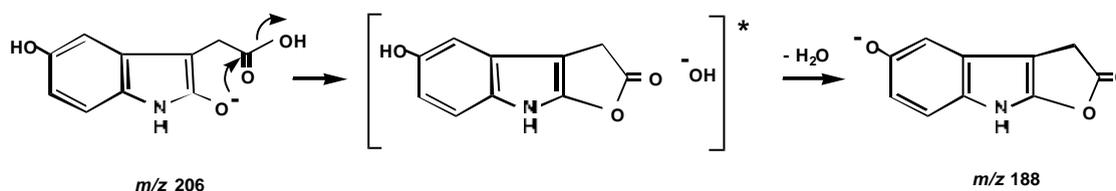
A facilidade de eliminação de metanol é visível na ocorrência de ainda uma outra fragmentação, em dois passos, que se inicia pela mesma etapa inicial e depois prossegue com uma eliminação do radical metilo. As duas produzem, em

conjunto, iões-fragmento que correspondem a uma soma de 61% da intensidade total dos sinais do espectro.

7.4.3 - ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Os três substratos que têm grupos carboxílicos possuem, ao mesmo tempo, diferenças estruturais suficientemente grandes para motivarem uma relativa diferença de comportamentos.

Em primeiro lugar, a eliminação de água pelo ião $[M-H+O]^-$ ocorre provavelmente, no ácido vanililmandélico, que tem um grupo hidroxilo benzílico, por um mecanismo semelhante ao que já foi discutido atrás a propósito das aminas que também têm esse grupo. No ácido 5-hidroxi-indoleacético, que não tem um grupo hidroxilo equivalente, a eliminação de água deverá ocorrer por um processo diferente, provavelmente associado ao facto de o núcleo indólico ser uma estrutura particularmente susceptível de participar em reacções de substituição aromática na respectiva posição 2 (Esquema 7.11):

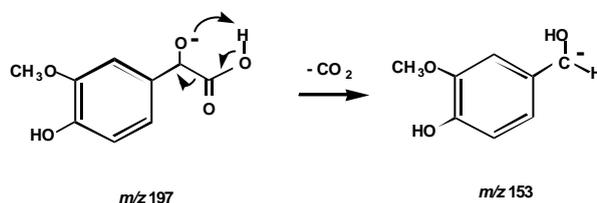


Esquema 7.11 - Eliminação de água pelo ião $[M-H+O]^-$ do ácido 5-hidroxi-indoleacético

É assim mais fácil de compreender a ausência deste processo de decomposição no ácido homovanílico, que não possui nem um grupo hidroxilo benzílico nem uma estrutura de tipo indólico.

Em segundo lugar, a eliminação de CO_2 , que está ausente no ácido vanililmandélico mas presente nos outros dois ácidos, ocorrerá provavelmente na sequência de uma reacção de substituição a qual terá lugar no anel, no caso do

5-hidroxi-indoleacético, ou no átomo de carbono benzílico, no caso do ácido homovanílico (Esquema 7.12):



Esquema 7.12 - Eliminação de CO₂ pelo ião [M-H+O]⁻ do ácido homovanílico

Pode notar-se que o carbanião resultante é estabilizado não só por efeito mesomérico, como também pelo efeito inductor atractivo de electrões do grupo hidroxilo. Apesar de no ácido vanililmandélico este último efeito ser ainda maior (dois grupos hidroxilo no carbono-? do ião-produto), outras razões explicarão que este processo não ocorra, nomeadamente o maior impedimento estereoquímico, por um lado, e, por outro, o envolvimento parcial do protão do grupo carboxilo numa ligação de hidrogénio com o oxigénio do grupo hidroxilo benzílico vizinho, as quais, em conjunto, dificultam o ataque nucleófilo intramolecular do anião benzilóxido a esse protão.

Em terceiro lugar, a eliminação do radical [?]CO₂H (que produz os aniões-radical de um ácido benzóico e de um benzaldeído substituídos, respectivamente nos casos do ácido vanililmandélico e do ácido homovanílico) não ocorre com o ácido 5-hidroxi-indoleacético porque, neste, o local preferido de reacção, como já se mostrou atrás, é a metade pirrólica do núcleo indólico.

Pode notar-se que a eliminação deste radical é equivalente, em termos de características estruturais do ião-produto formado, à eliminação do radical [?](CH₂)_nNH₂ (com n=1-3) anteriormente discutida para as arilalquilaminas sem grupo hidroxilo benzílico com excepção da benzilamina.

7.4.4 - SUBSTRATOS COM ESTRUTURA DE TIPO INDÓLICO

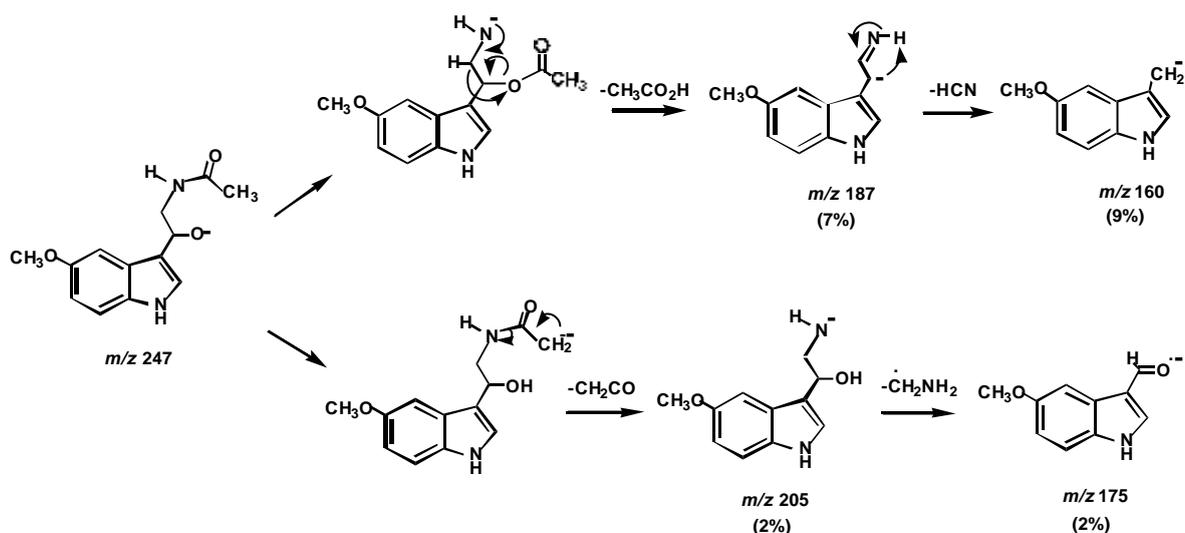
Dois dos substratos deste tipo têm estruturas que os incluem também em outros dois tipos já discutidos, isto sem deixarem de exibir as suas especificidades. Assim o ácido 5-hidroxi-indoleacético tem semelhanças com os ácidos carboxílicos, principalmente pelo facto de os seus iões $[M-H+O]^-$ sofrerem uma eliminação de CO_2 . A diferença estará na eliminação do radical $^?CH_2CO_2H$ em vez de $^?CO_2H$.

Por outro lado, a serotonina tem um comportamento semelhante ao das aminas sem grupo hidroxilo benzílico (eliminação de NH_3 e de metilamina). A diferença, de uma maneira semelhante à do ácido 5-hidroxi-indoleacético, é a perda do radical $^?(CH_2)_2NH_2$ em vez de $^?CH_2NH_2$. Este paralelismo deve-se ao facto, já repetidamente apontado, de a reacção inicial dever ocorrer com predominância no anel pirrólico.

Resta a melatonina, com uma estrutura que contém uma grande diversidade de locais onde pode ter lugar a reacção inicial e ficar inserido o átomo de oxigénio. No Esquema 7.13 propõem-se os mecanismos de dois dos processos de decomposição do ião $[M-H+O]^-$ deste substrato.

A eliminação de ácido acético, à qual se pode seguir uma de ácido cianídrico, será melhor explicada por uma reacção no átomo de carbono em posição $^?$ relativamente ao núcleo indólico, e o mesmo se passa com a eliminação de uma molécula de ceteno, à qual se pode seguir uma do radical $^?CH_2NH_2$.

Por outro lado, a perda de 31 Da, poderá corresponder à eliminação de um radical hidroximetileno, $^?CH_2OH$, a seguir a uma reacção em que o átomo de oxigénio terá ficado inicialmente inserido no átomo de carbono metílico do grupo acetilo, ou também poderá corresponder a eliminações sucessivas de um átomo de oxigénio e do radical $CH_3^?$, por esta ou pela ordem inversa.



Esquema 7.13 - Dois dos processos de decomposição do ião $[M-H+O]^-$ da melatonina

Uma experiência realizada para esclarecimento deste comportamento da melatonina, na qual se obteve o espectro de CID do ião de m/z 231 ($=M-H+O-16$), permitiu observar um sinal forte correspondente a uma perda de 15 Da. Mas esta experiência não foi no entanto conclusiva, uma vez que o ião $[M-H]^-$ tem o mesmo valor de razão massa/carga que este precursor $[M-H+O-16]^-$ e poderão portanto ter sido seleccionadas, e depois submetidas a dissociação induzida por colisões, duas populações de iões diferentes.

7.5 - CONCLUSÕES RELATIVAS ÀS REACÇÕES COM O ANIÃO-RADICAL OXIGÉNIO

a) Ao contrário dos iões $[M-H]^-$ e $[M-2H]^{2-}$, os aductos $[M-H+O]^-$ formam-se na fonte do espectrómetro de massa com abundâncias, com poucas excepções, generalizadamente muito baixas;

b) Os modos de decomposição dos aductos $[M-H+O]^-$ da generalidade dos substratos revelam que o local de inserção do átomo de oxigénio é

frequentemente o átomo de carbono benzílico, mas há várias exceções, designadamente as das aminas com um grupo hidroxilo benzílico e as dos substratos com uma estrutura de tipo indólico, em que esse local de inserção também pode ser a posição *orto* do anel aromático no qual se insere a cadeia alquílica;

c) Quando o local de inserção do átomo de oxigénio é o referido átomo de carbono benzílico o aducto $[M-H+O]$ pode, entre outras vias de fragmentação, eliminar um radical que engloba o átomo de carbono ? do substrato.

8 - CONCLUSÕES GERAIS

ões reagentes positivos

Nas reacções com reagentes electrófilos a interacção inicial é muito frequentemente com o átomo de azoto, no caso das aminas, ou com átomos de oxigénio pertencentes a grupos funcionais alcoólicos ou carboxílicos, embora exista sempre alguma competição com o anel aromático, especialmente quando este está substituído por grupos de carácter activante relativamente à substituição electrofílica aromática. Quando o catião reagente é fortemente electrófilo e não existe significativo impedimento estereoquímico forma-se um aducto covalente, por ligação do átomo nucleófilo do substrato ao centro de carga positiva do reagente.

Se a estrutura do catião reagente comporta um significativo grau de impedimento estereoquímico em torno do centro de carga positiva, como no caso do catião *t*-butilo, não se chega a formar o aducto covalente, ocorrendo preferencialmente a formação de um complexo ião-molécula activado.

Os modos de fragmentação do aducto covalente formado dependem, depois, da natureza do catião reagente. Quando este possui grupos metoxilo, como nos casos dos catiões $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ e $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}^+$, ocorre facilmente uma eliminação de metanol, embora no caso do segundo, o catião dimetoxiborínio, a eliminação de amino-dimetoxiborano seja muitas vezes predominante. A razão desta diferença será a muito elevada energia da ligação B-O quando comparada com a da ligação C-O.

No caso dos aductos $[\text{M}+\text{R}]^+$ (com $\text{R}=\text{CH}_3^+$, C_2H_5^+ , C_3H_7^+ ou $t\text{-C}_4\text{H}_9^+$), para os catiões metilo e etilo, menos volumosos, a alquilação ocorre predominantemente no átomo de azoto e é seguida por uma eliminação de metilamina ou etilamina (ou da amina mais substituída correspondente à estrutura original do grupo amina do substrato), ou por uma eliminação de água no caso das aminas com um grupo

hidroxilo benzílico. Para o catião propilo existem duas excepções a este comportamento, as da N-metil-2-feniletilamina e da hordenina, nas quais a substituição original do átomo de azoto, por um efeito de impedimento estereoquímico, dirige a reacção inicial predominantemente para o anel aromático, o que leva a que os aductos $[M+43]^+$ destas duas aminas eliminem, respectivamente, metilamina e dimetilamina. O catião *t*-butilo, bastante volumoso, forma preferencialmente, como já foi referido, um aducto de natureza não-covalente, no qual ocorre uma transferência de protão do catião para a amina, com eliminação de isobuteno.

O uso de iões como o NO^+ e outros também presentes no plasma de nitrometano, os quais podem reagir de modos diversos com os substratos, originou a formação de aductos em certa medida inesperados. Assim, os iões-moleculares dos substratos, formados por uma reacção de transferência de carga e produzindo a seguir, por um processo de clivagem β , iões imónio ($\text{CH}_2=\text{NR}_2^+$) e tropílio (C_7H_7^+), estão na origem da formação de quantidades significativas de aductos $[M+30]^+$, $[M+44]^+$, $[M+58]^+$ e $[M+91]^+$, para além dos aductos $[M+\text{NO}]^+$ que se pretendia inicialmente caracterizar.

A presença de grupos amina e álcool em posição vicinal, por exemplo nas ariletilaminas com um grupo hidroxilo benzílico, leva a uma fácil interacção conjunta desses grupos com o catião reagente, a que se seguem processos de transferência de protão depois de formada a ligação covalente do catião com um dos dois grupos. Assim, é muito frequente que a eliminação de água seja o modo predominante de decomposição dos aductos formados com estes substratos.

Iões reagentes negativos

Com o ião reagente negativo que foi utilizado, o anião-radical oxigénio, a abstracção de um protão que precede a formação dos aductos $[M-\text{H}+\text{O}]^-$ ocorre frequentemente no átomo de carbono benzílico, e o processo dominante de decomposição induzida por colisões de tais aductos é a eliminação de um radical

que inclui o átomo de carbono em posição ? relativamente ao anel benzénico do substrato.

Naquilo que constitui uma variação relativamente ao comportamento anterior, as ariletilaminas com um grupo hidroxilo benzílico reagem principalmente por inserção do átomo de oxigénio na posição *orto* do anel benzénico.

9 - REFERÊNCIAS

-
- ¹ Harrison, A.G., *Chemical Ionization Mass Spectrometry*, 2ª ed., CRC Press, Boca Raton, **1992**, p.7
- ² Tal'roze, V.L., Lyubimova, A.K., *Akad.Nauk.SSSR*, 86, 969, **1952**, citado em ¹
- ³ Vogt, E., Wannier, G.H., *Phys.Rev.*, 95, 1190, **1954**, citado em ¹
- ⁴ Su, T., Bowers, M.T., Classical ion-molecule collision theory, em *Gas Phase Ion Chemistry*, ed. Bowers, M.T., Academic Press, New York, **1979**, citado em ¹
- ⁵ Nibbering, N.M.M., em *Kinetics of Ion-Molecule Reactions*, vol. B40, ed. Ausloos, P., Plenum Press, New York, **1979**, p.165
- ⁶ Bowie, J.H., *Acc.Chem.Res.*, 13, 76, **1980**
- ⁷ Moran, T.F., Hamill, W.H., *J.Chem.Phys.*, 39, 1413, **1963**, citado em ¹
- ⁸ Su, T., Bowers, M.T., *Int.J.Mass Spectrom.Ion Phys.*, 17, 211, **1975**, citado em ¹
- ⁹ Lindholm, E., Charge exchange and ion-molecule reactions observed in double mass spectrometers, em *Ion-Molecule Reactions in the Gas-Phase*, ed. Ausloos, P., American Chemical Society, Washington, **1966**, citado em ¹
- ¹⁰ Lindholm, E., Mass spectra and appearance potentials studied by use of charge exchange in a tandem mass spectrometer, em *Ion-Molecule Reactions*, ed. Franklin, J.L., Plenum Press, New York, **1972**, citado em ¹
- ¹¹ Abramson, F.P., Futrell, J.H., *J.Chem.Phys.*, 45, 1925, **1966**, citado em ¹
- ¹² Bohme, D.K., MacKay, G.I., Schiff, H.I., *J.Chem.Phys.*, 73, 4976, **1980**, citado em ¹
- ¹³ Bowers, M.T., Elleman, D.D., O'Malley, R.M., Jennings, K.R., *J.Phys.Chem.*, 74, 2583, **1970**, citado em ¹
- ¹⁴ Ferrer-Correia, A.J., Jennings, K.R., *Int.J.Mass Spectrom.Ion Phys.*, 11, 111, **1973**, citado em ¹
- ¹⁵ Ferrer-Correia, A.J., Jennings, K.R., Sen Sharma, D.K., *Org.Mass Spectrom.*, 11, 867, **1976**, citado em ¹
- ¹⁶ Bohme, D.K., *Trans.R.Soc.Can.*, ser.IV, XIX, 265, **1981**, citado em ¹
- ¹⁷ Farneth, W.E., Brauman, J.I., *J.Am.Chem.Soc.*, 98, 7891, **1976**, citado em ¹
- ¹⁸ Faull, K.F. in "Mass Spectrometry: Clinical and Biomedical Applications", vol.I, ed.Desiderio, D.M., Plenum Press, New York, **1992**, p.167
- ¹⁹ Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., Fokkens, R.H., Nibbering, N.M.M., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, 1, 104, **1990**
- ²⁰ Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., *J.Mass Spectrom.*, 30, 1255, **1995**
- ²¹ Cardoso, A.M., Alexandre, S.M.G., Barros, C.M.F., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., *Int.J.Mass Spectrom.Ion Processes*, 172, 123, **1998**
- ²² Cardoso, A.M., Alexandre, S.M.G., Barros, C.M.F., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., *Rapid Commun.Mass Spectrom.*, 12, 825, **1998**

-
- ²³ Cardoso, A.M., Alexandre, S.M.G., Barros, C.M.F., Ferrer-Correia, A.J., Nibbering, N.M.M., *Rapid Commun.Mass Spectrom.*, **13**, 1885, **1999**
- ²⁴ Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., *Eur.Mass Spectrom.*, **5**, 11, **1999**
- ²⁵ Cardoso, A.M., Ferrer-Correia, A.J., Fokkens, R.H., Nibbering, N.M.M., *Int.J.Mass Spectrom.*, **217**, 55, **2002**
- ²⁶ Davis, R., Frearson, M., *Analytical Chemistry by Open Learning - Mass Spectrometry*, cap.2,4, ed. Prichard, F.E., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**
- ²⁷ Cooks, R.G., Benyon, J.H., Caprioli, R.M., Lester, G.R., *Metastable Ions*, Elsevier, Amsterdão, **1973**
- ²⁸ Chapman, J.R., *Practical Organic Mass Spectrometry*, 2^a ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1993**, p.224-231
- ²⁹ Jennings, K.R., Scanning Methods for Double-Focussing Mass Spectrometers, em *Ionic Processes in the Gas-Phase*, ed.Ferreira, M.A.A., D.Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1984**, p. 7-21
- ³⁰ De Hoffmann, E., Charette, J., Stroobant, V., *Mass Spectrometry, Principles and Applications*, John Wiley & Sons, Chichester, **1996**, p.78-79
- ³¹ Keough, T., *Anal.Chem.*, **54**, 2540, **1982**
- ³² Freitas, M.A., O'Hair, R.A.J., *Int.J.Mass Spectrom.Ion Phys.*, **175**, 107, **1998**
- ³³ Burrows, E.P., *J.Mass Spectrom.*, **30**, 312, **1995**
- ³⁴ Mosi, A.A., Skelton, R.H., Eigendorf, G.K., *J.Mass Spectrom.*, **34**, 1274, **1999**
- ³⁵ Buré, C., Sellier, N., Lesage, D., Fournier, F.,Tabet, J.-C., *Rapid Commun.Mass Spectrom.*, **14**, 872, **2000**
- ³⁶ Eichmann, E.S., Alvarez, E., Brodbelt, J.S., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, **3**, 535, **1992**
- ³⁷ Eichmann, E.S., Brodbelt, J., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, **4**, 97, **1993**
- ³⁸ Eichmann, E.S., Brodbelt, J.S., *Org. Mass Spectrom.*, **28**, 737, **1993**
- ³⁹ Donovan, T., Brodbelt, J., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, **3**, 47, **1992**
- ⁴⁰ Donovan McCarley, T., Brodbelt, J., *Biol.Mass Spectrom.*, **22**, 511, **1993**
- ⁴¹ Donovan, T., Brodbelt, J., *Biol.Mass Spectrom.*, **21**, 254, **1992**
- ⁴² Isbell, J.J., Brodbelt, J.S., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **7**, 565, **1996**
- ⁴³ Donovan, T.McCarley, Brodbelt, J., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **4**, 352, **1993**
- ⁴⁴ Donovan McCarley, T., Brodbelt, J., *Anal. Chem.*, **65**, 2380, **1993**
- ⁴⁵ Levsen, K., Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry, em *Progress in Mass Spectrometry*, vol.4, Verlag Chemie, Weinheim-New York, **1978**, p. 280
- ⁴⁶ Shen, J.X., Brodbelt, J.S.,*J. Mass Spectrom.*, **31**, 1389, **1996**
- ⁴⁷ Zappey, H., Fokkens, R.H., Ingemann, S., Nibbering, N.M.M., *Org.Mass Spectrom.*, **26**, 587, **1991**
- ⁴⁸ Eichmann, E.S., Brodbelt, J.S., *Org. Mass Spectrom.*, **28**, 665, **1993**
- ⁴⁹ Eichmann, E.S., Brodbelt, J.S., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, **4**, 230, **1993**

-
- ⁵⁰ Eichmann, E.S., Brodbelt, J.S., *Org. Mass Spectrom.*, **28**, 1608, **1993**
- ⁵¹ Tang, M., Isbell, J., Hodges, B., Brodbelt, J., *J. Mass Spectrom.*, **30**, 977, **1995**
- ⁵² Alvarez, E.J., Brodbelt, J.S., *J. Mass Spectrom.*, **30**, 625, **1995**
- ⁵³ O'Hair, R.A.J., Freitas, M.A., Gronert, S., Schmidt, J.A.R., Williams, T.D., *J. Org. Chem.*, **60**, 1990, **1995**
- ⁵⁴ Burrows, E.P., *J. Mass Spectrom.*, **33**, 221, **1998**
- ⁵⁵ Wu, H.-F., Ya-Ping, L., *J. Mass Spectrom.*, **34**, 1283, **1999**
- ⁵⁶ Brodbelt, J.S., Isbell, J., Goodman, J.L., Secor, H.V., Seeman, J.I., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6949, **2001**
- ⁵⁷ Brodbelt, J., Liou, C.-C., Donovan, T., *Anal. Chem.*, **63**, 1205, **1991**
- ⁵⁸ Donovan, T., Liou, C.-C., Brodbelt, J., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **3**, 39, **1992**
- ⁵⁹ Donovan, T., Brodbelt, J., *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 9, **1992**
- ⁶⁰ Burrows, E.P., *Org. Mass Spectrom.*, *OMS Letters*, **27**, 763, **1992**
- ⁶¹ Burrows, E.P., *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 315, **1994**
- ⁶² Bauerle, J.F. Jr., Brodbelt, J.S., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **6**, 627, **1995**
- ⁶³ Wu, H.-F., Lin, Y.-P., *Eur. Mass Spectrom.*, **6**, 65, **2000**
- ⁶⁴ Wu, H.-F., Chen, L.-W., Chen, C.-H., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **15**, 1977, **2001**
- ⁶⁵ Vairamani, M., Mirza, U.A., Srinivas, R., *Mass Spectrom. Reviews*, **9**, 235, **1990**
- ⁶⁶ Brodbelt, J.S., *Mass Spectrom. Reviews*, **16**, 91, **1997**
- ⁶⁷ Burrows, E.P., *Mass Spectrom. Reviews*, **14**, 107, **1995**
- ⁶⁸ Audier, H.E., Mc Mahon, T.B., *J. Mass Spectrom.*, **32**, 201, **1997**
- ⁶⁹ Zappey, H., Fokkens, R.H., Ingemann, S., Nibbering, N.M.M., Florêncio, H., **26**, *Org. Mass Spectrom.*, 587, **1991**
- ⁷⁰ Suming, H., Yaozu, C., Longfei, J., Shuman, X., *Org. Mass Spectrom.*, **20**, 719, **1985**
- ⁷¹ T.D., Ranatunga, Kenttamaa, H.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 114, **1992**
- ⁷² Finch, A., Gardner, P.J., em *Progress in Boron Chemistry*, vol. III, Brotherton, R.J., Steinberg, H., eds., Pergamon, Nova Iorque, **1970**, p.77-210
- ⁷³ Leeck, D.T., Ranatunga, T.D., Smith, R.L., Partanen, T. Vainiotalo, P., Kenttamaa, H.I., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **141**, 229, **1995**
- ⁷⁴ T.D., Ranatunga, Kenttamaa, H.I., *Inorg. Chem.*, **34**, 18, **1995**
- ⁷⁵ Wang, F., Tao, W.A., Gozzo, F.C., Eberlin, M.N., Cooks, R.G., *J. Org. Chem.*, **64**, 3213, **1999**
- ⁷⁶ T.D., Ranatunga, Kennady, J.M., Kenttamaa, H.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5200, **1997**
- ⁷⁷ Hall, B.J., Brodbelt, J.S., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **155**, 123, **1996**
- ⁷⁸ Thoen, K.K., Tutko, D., Ranatunga, T.D., Kenttamaa, H.I., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **7**, 1138, **1996**
- ⁷⁹ Colorado, A., Brodbelt, J., *J. Mass Spectrom.*, **31**, 403, **1996**
- ⁸⁰ Isbell, J.J., Brodbelt, J.S., *Rapid Commun. in Mass Spectrom.*, **10**, 1418, **1996**
- ⁸¹ Ma, S., Wong, Ph., Cooks, R.G., *J. Mass Spectrom.*, **32**, 159, **1997**

-
- ⁸² Kempen, E.C., Brodbelt, J., *J. Mass Spectrom.*, **32**, 846, **1997**
- ⁸³ Satterfield, M., Brodbelt, J.S., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **10**, 209, **1999**
- ⁸⁴ Zheng, X., Tao, W.A., Cooks, R.G., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **12**, 948, **2001**
- ⁸⁵ ver por exemplo: (a) Carey, F.A., "Organic Chemistry", 4th ed., McGraw-Hill Higher Education, Boston, **2000**, p.151; (b) Pine, S.H., Hendrickson, J.B., Cram, Hammond, G.S. "Organic Chemistry", 4^a ed., McGraw-Hill International Student Edition, Auckland, **1981**, p.85; (c) Barrow, G.M., "Physical Chemistry", 4^a ed., McGraw-Hill International Student Edition, Auckland, **1979**, p.183
- ⁸⁶ Hine, J., "Physical Organic Chemistry", 2^a ed., McGraw-Hill Inc., New York, **1962**, p.87
- ⁸⁷ Vairamani, M., Mirza, U.A., Srinivas, R., *Mass Spectrom. Reviews*, **9**, 235, **1990**
- ⁸⁸ Vairamani, M., *Org. Mass Spectrom.*, **25**, 271, **1990**
- ⁸⁹ Cacace, de Petris, G., Pepi, F., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 3507, **1997**
- ⁹⁰ Cacace, F., de Petris, G., *Int. J. Mass Spectrom.*, **194**, 1, **2000**
- ⁹¹ Daishima, S., Iida, Y., Kanda, F., *Org. Mass Spectrom.*, **26**, 486, **1991**
- ⁹² Schneider, R., Budzikiewicz, H., *Org. Mass Spectrom.*, **26**, 498, **1991**
- ⁹³ Sellier, N., Bordier, C., Kerhoas, L., Einhorn, J., *J. Mass Spectrom.*, **32**, 723, **1997**
- ⁹⁴ Freitas, M.A., O'Hair, R.A.J., Schmidt, J.A.R., Tichy, S.E., Plashko, B.E., Williams, T.D., *J. Mass Spectrom.*, **31**, 1086, **1996**
- ⁹⁵ Fokkens, R.H., *Mass Spectrometric Methods in Biomolecular Structure Elucidation*, Tese de Doutorado, cap.3, Univ. de Leiden, **2002**
- ⁹⁶ Spanel, P., Smith, D., *Int. J. Mass Spectrom.*, **181**, 1, **1998**
- ⁹⁷ Spanel, P., Smith, D., *Int. J. Mass Spectrom.*, **185**, 139, **1999**
- ⁹⁸ Spanel, P., Smith, D., *Int. J. Mass Spectrom.*, **184**, 175, **1999**
- ⁹⁹ Spanel, P., Smith, D., *Int. J. Mass Spectrom.*, **189**, 213, **1999**
- ¹⁰⁰ Spanel, P., Smith, D., *Rapid Commun. in Mass Spectrom.*, **13**, 585, **1999**
- ¹⁰¹ Cardoso, A.M., "Estudo e caracterização de Aminas Biogénicas por Espectrometria de Massa", Tese de Doutorado, cap.3, Universidade de Aveiro, **1993**
- ¹⁰² Lias, S.G., Bartmess, J.E., Liebman, J.F., Holmes, J.L., Devin, R.D., Mallard, W.G., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **17**, supl.1, **1988**
- ¹⁰³ O'Hair, R.A.J., Freitas, M.A., Williams, T.D., *J. Org. Chem.*, **61**, 2374, **1996**
- ¹⁰⁴ Peerboom, R.A.L., Ingemann, S., Nibbering, N.M.M., Liebman, J.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, 1825 **1990**
- ¹⁰⁵ Venema, A., Nibbering, N.M.M., *Tetrahedron Lett.*, 3013, **1974**
- ¹⁰⁶ Bruins, A.P., Nibbering, N.M.M., *Tetrahedron Lett.*, 2677, **1974**
- ¹⁰⁷ Attina, M., Cacace, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1122, **1983**
- ¹⁰⁸ Burinsky, D.J., Campana, J.E., *Org. Mass Spectrom.*, **19**, 539, **1984**
- ¹⁰⁹ Pachuta, S.J., Isern-Flecha, I., Cooks, R.G., *Org. Mass Spectrom.*, **21**, 1, **1986**

-
- ¹¹⁰ Harrison, A.G., *Can.J.Chem.*, 64, 1051, **1986**
- ¹¹¹ Field, F.H., *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 2827, **1969**
- ¹¹² Field, F.H., *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 6334, **1969**
- ¹¹³ Brown, H.C., Okamoto, Y. *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 4979, **1958**
- ¹¹⁴ Field, F.H., *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 2672, **1970**
- ¹¹⁵ Liehr, J.G., Brenton, G.A., Beynon, J.H., Mc Closkey, J.A., Blum, W., Richter, W.J., *Helv.Chim.Acta*, 64, 835, **1981**
- ¹¹⁶ Giacomello, P., Cacace, F., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 379, **1975**
- ¹¹⁷ Margonelli, A., Speranza, M., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.II*, 1491, **1983**
- ¹¹⁸ Norrman, K., McMahon, T.B., *J.Am.Chem.Soc.*, 118, 2449, **1996**
- ¹¹⁹ Uggerud, E., *Eur.J.Mass Spectrom.*, 6, 131, **2000**
- ¹²⁰ Mc Luckey, S.A., Cameron, D., Cooks, R.G., *J.Am.Chem.Soc.*, 103, 1313, **1981**
- ¹²¹ Vékey, K., *J. Mass Sepctrom.*, 31, 445, **1996**
- ¹²² Armentrout, P.B., *J. Mass Spectrom.*, 34, 74, **1999**
- ¹²³ Drahos, L., Vékey, K., *J. Mass Sepctrom.*, 34, 79, **1999**
- ¹²⁴ Cooks, R.G., Koskinen, J.T., Thomas, P.D., *J. Mass Sepctrom.*, 34, 85, **1999**
- ¹²⁵ Denault, J.W., Wang, F., Cooks, R.G., Gozzo, F.C., Eberlin, M.N., *J.Phys.Chem.*, 104, 11290, **2000**
- ¹²⁶ Dymarki, P.P., Prinstein, R.M., Bente, P.F., Mc Lafferty, F.W., *J.Am.Chem.Soc.*, 98, 6834, **1976**
- ¹²⁷ Koch, W., Schleyer, P.V., Buzek, P., Liu, B.W., *Croatica Chem. Acta*, 65, 655, **1992**
- ¹²⁸ Audier, H.E., Millet, A., Sozzi, G., Denhez, J.P., *Org.Mass Spectrom.*, 19, 79, **1984**
- ¹²⁹ Lee, J., Grabowski, J.J., *Chem.Rev.*, 92, 1611, **1992**
- ¹³⁰ Bruins, A.P., Ferrer-Correia, A.J., Harrison, A.G., Jennings, K., Mitchum, R.K., *Adv.Mass Spectrom.*, 7, 355, **1978**
- ¹³¹ Harrison, A.G., Tong, H.Y., *Org.Mass Spectrom.*, 23, 135, **1988**
- ¹³² Ingemann, S., Nibbering, N.M.M., Sullivan, S.A., De Puy, C.H., *J.Am.Chem.Soc.*, 104, 6520, **1982**
- ¹³³ Matimba, H.E.K., Crabbendam, A.M., Ingemann, S., Nibbering, N.M.M., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 644, **1991**
- ¹³⁴ Annan, M., Vouros, P., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, 5, 367, **1994**
- ¹³⁵ VanOrden, S.L., Malcomson, M.E., Buckner, S.W., *Anal.Chim.Acta*, 246, 199, **1991**
- ¹³⁶ Houriet, R., Stahl, D., Winkler, F.J., *Environmental Health Perspectives*, 36, 63, **1980**
- ¹³⁷ Harrison, A.G., Jennings, K.R., *J.Chem.Soc.Faraday Trans.1*, 72, 1601, **1976**
- ¹³⁸ Cheung, M., Young, A.B., Harrison, A.G., *J.A.Soc.Mass Spectrom.*, 5, 553, **1994**
- ¹³⁹ Stemmler, E.A., Yoshida, E.M., Pacheco, J.M., Woodbury, E.D., Solouki, T., 48th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Related Topics, WPB-063 poster, Palm Beach, **2000**
- ¹⁴⁰ Stemmler, E.A., Yoshida, E.M., Pacheco, Brunton, J., J.M., Woodbury, E.D., Solouki, T., *J.Am.Soc.Mass Spectrom.*, 12, 694, **2001**

¹⁴¹ Futrell, J.H., Tiernan, T.O., em *Ion-Molecule Reactions*, J.L. Franklin, ed., vol.2, cap.11, Plenum, New York, **1972**, citado em ¹⁴³

¹⁴² de Koning, L.J., Nibbering, N.M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 7971, **1984**

¹⁴³ Bowie, J.H., *Org. Mass Spectrom.*, 28, 1407, **1993**, e referências aí incluídas