

101
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE ANALOGOS DEL PRAZI-
QUANTEL. RELACIONES DE ENERGIA
LIBRE"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
BEATRIZ MONICA PEREZ IBARRA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Capitulo

página

INTRODUCCION

6

1 ANTECEDENTES

1.0	Relación estructura-actividad de 1,2,3,6,7,11b-4H-pirazino [2,1a] isoquinolin-4-onas.	1
1.1	Estudio farmacocinético del praziquantel	7
1.2	Metabolismo del praziquantel	7
1.3	Mecanismo de acción del praziquantel sobre el cisticerco	9
1.4	Relaciones Extratermodinámica	11
1.5	Ecuación de MacLafferty	21
1.6	Análisis Conformacional	28

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.0 Hidrólisis del praziquantel	32
2.1 Síntesis de cloruro de ácido	33
2.2 Síntesis de amida	34
2.3 Resultados y discusión	35
2.4 Análisis de espectros	37

3 CONCLUSIONES

4 REFERENCIAS

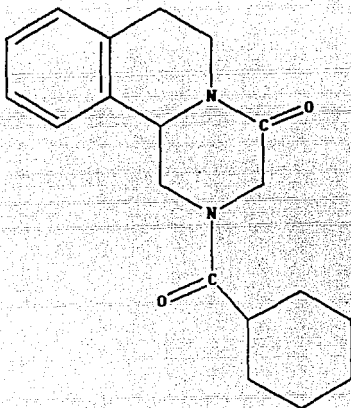
INTRODUCCION

La actividad antihelmintica de los derivados de la pirazinoisoquinolina fue descubierta en 1972 por E. Merck. y Bayer AG .

En el presente trabajo se realizó la síntesis de derivados del praziquantel con el objeto de posteriormente estudiar la relación entre el efecto de los sustituyentes y los espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas, y de ser posible determinar su estructura por medio de difracción de rayos X, ya que no se ha determinado experimentalmente la estructura cristalina del praziquantel y por ende no se conoce la estereoquímica de sus derivados.

La síntesis de estos derivados se realizó mediante la hidrólisis del grupo amida. El grupo eliminado se sustituye por grupos ácido aromáticos que presentan sustituyentes en posición para con respecto a su inserción a excepción de los grupos nitro, cloro, bromo que aparece también en meta. Esta inserción se logró haciendo reaccionar un cloruro de ácido correspondiente con la amina secundaria proveniente de la hidrólisis del praziquantel.

Por medio, de espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas se pudo comprobar la presencia de los diferentes sustituyentes.



Praziquantel

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

1.0 RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE 1,2,3,6,7,11B-HEXAHIDRO-4H-PIRAZINO (2, 1a) ISOQUINOLIN-4-ONAS.

La actividad antihelmíntica de los derivados de la pirazinoisoquinolina fue descubierta en forma conjunta por investigadores de las compañías farmacéuticas E. Merck y Bayer A. G. en 1972¹. Apartir de entonces, se prepararon alrededor de 400 derivados que contenian este nucleo (fig. 1) con el objeto de probar su actividad biológica y encontrar alguno que reuniese las siguientes características:

- a) Después de su administración, el fármaco debe llegar al sitio de acción;
- b) Debe ser muy tóxico para el parásito y poco, o nada, para el huésped;
- c) Debe ser económico para que se pueda usar en tratamientos masivos;
- d) Debe ser efectivo contra todas o casi todas las formas del desarrollo de las diferentes especies de parásitos;
- e) Debe ser una molécula estable.

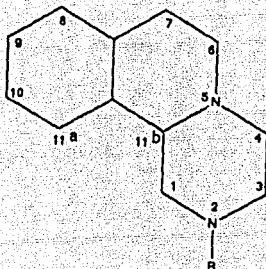


Figura 1. Pirazinoisoquinolina.

Las diversas modificaciones a su estructura incluyeron sustitución en diversas posiciones del anillo, alargamiento o acortamiento del sistema heterocíclico, isómeros estructurales, cambios en el tamaño de los anillos y sustituciones de 1 o 2 anillos por cadena abierta equivalente.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes y la posición que ocupen dentro del sistema anular, pudo observarse un aumento o un decremento en la actividad.

Los estudios realizados demostraron la importancia que tienen las posiciones 2, 4 y 11b para la actividad que muestran estos compuestos. Las sustituciones en las posiciones restantes del sistema de anillos son de menor importancia.

La presencia de un grupo oxo en la posición 4 es un factor determinante para que el derivado presente actividad; todos los derivados que tienen otro sustituyente en esta posición carecen de actividad substancial, la única excepción es con el tio-análogo, el cual posee una apreciable actividad (figura 2).

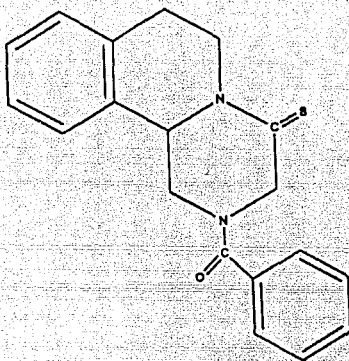


Figura 2. Tio-análogo

La sustitución de un grupo acilo o tio-acilo en posición 2 es otra de las condiciones importantes. El derivado con benzilo no sustituido es uno de los más activos dentro del grupo de los derivados de acilo aromático; la sustitución de un grupo amino en la posición meta o para o bien de un átomo de fluor en las posiciones orto o meta provoca un nuevo incremento en la actividad. Cualquier otro sustituyente en esta posición produce una disminución en la actividad comparada con la del derivado benzilo. Los derivados cíclicos presentan un incremento considerable en su actividad conforme aumenta el tamaño del anillo D (fig. presente en introducción) al ir de 3 a 6 miembros. Con anillos mayores que seis miembros la actividad disminuye

otras partes del sistema anular que no incluyen las posiciones 2, 4 y 11b no afectan la actividad. A pesar de que se han obtenido una serie de compuestos altamente activos, ninguno de ellos presenta una actividad mayor que la del praziquantel.

En 1983 Andrews y colaboradores², publicaron, entre otras cosas, los resultados de actividad antihelmíntica de una serie de 2-acil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,11siquinolín-4-onas (Tabla 1).

Para evaluar la eficacia y seleccionar los compuestos más prometedores, los autores usaron dos sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo*. Con el propósito de evaluar la actividad cestocida de cada compuesto, se trató con una sola dosis oral a ratones macho (CF1/W74) que habían sido previamente infectados con 60 huevecillos de *Himenolepis nana*. Por su parte, la actividad eschistosomicida se evaluó después de la administración oral de cada compuesto, durante cinco días consecutivos, usando ratones hembra (AMF/Bay53 o CF1/W74) infectados con *Schistosoma mansoni* adulto. En la prueba *in vitro* se evaluó la motilidad y supervivencia de *Schistosoma mansoni* en medio esencial de Eagle, al cual se le adicionó 10% de suero bovino y 1 g/l de glucosa. Las dosis más altas que se usaron fueron de 5 X 500 mg/Kg y 1 X 500 mg/Kg de peso corporal para los ratones infectados con *Schistosoma mansoni* y *Himenolepis nana* respectivamente, y 10⁻⁴g/ml para la prueba *in vitro*.

En la tabla 1, los símbolos usados indican:

- (+ + +) Reducción completa de helmintos con dosis de 5 X 50 mg/Kg o menos;
- (+ +) Reducción completa de los helmintos con dosis de 5 X 500 mg/Kg o menos;
- (+) Menos de 90% de reducción con dosis de 5 X 500 mg/Kg.

Schistosoma mansoni - in vitro

- (+ + +) Efecto completo con 10^{-6} g/ml o menos;
- (+ +) Efecto completo con 10^{-4} g/ml o menos;
- (+) Menos que efecto completo con 10^{-4} g/ml;
- (0) Ningún efecto con 10^{-4} g/ml;

Hymenolepis nana - in vivo

- (+ + +) Reducción completa del gusano con dosis de 1 X 25 mg/Kg o menos;
- (+ +) Reducción completa de los gusanos con dosis de 1 X 500 mg/Kg o menos;
- (+) Menos del 90% de reducción con dosis de 1 X 500 mg/Kg.

Schistosoma mansoni^b












R ^a	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>Hymenolepis nana</i> ^b
-CH ₃	0	+	++
-CH(CH ₃) ₂	++	+	++
-C(CH ₃) ₃	0	0	++
	++	+	++
	++	++	++
	+++	+++	+++
	+	++	+
	0	++	+
	++	++	++
	++	+++	+++
	++	++	++
	++	0	++
	++	++	+++
	0	0	+

Tabla 1 Actividad antihelmíntica de 2-Acilo-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino [2, la] isoquinolín-4-onas. ^aR es el grupo sustituyente

^b Los datos se tomaron de la ref. 2 .

1.1 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS DEL PRAZIQUANTEL

La farmacocinética del praziquantel se ha estudiado extensamente en roedores, perros, monos, ovejas y hombre; usando diferentes técnicas para cuantificarlo a partir de material biológico.

La suma del praziquantel no metabolizado más el metabolizado se puede determinar por técnicas radiométricas. Además el praziquantel y sus metabolitos pueden ser separados por cromatografía. También puede usarse un ensayo biológico, para determinar la actividad biológica total de los componentes. Los ensayos por cromatografía gas-líquido y por fluorometría son ambos específicos para la droga y proporciona resultados comparables.

Para ser válida la comparación entre diferentes dosis dadas o entre diferentes especies se tratan concentraciones que tienen que ser normalizadas con respecto al peso corporal y dosis.

$$C_n = \frac{\text{concentración de suero (mg/l)}}{\text{dosificación (mg/Kg)}} \times 100$$

1.2 METABOLISMO DEL PRAZIQUANTEL

Los mamíferos aparentemente no pueden excretar praziquantel no metabolizado^{3,4}. La separación por cromatografía en capa fina en muestras de orina, suero de humano, de mono, heces de mono, rata, perro, y bilis de rata dió como resultado una variedad de metabolitos. La fracción más polar de esta separación fue

identificada por hidrólisis enzimática, lo cual resultó ser por lo menos 400 veces menos efectivo en inducir contracción en *Schistosoma mansoni*⁵.

Los metabolitos más grandes y de polaridad intermedia en el mono rhesus y hombre son productos hidroxilados del praziquantel⁶.

Los metabolitos de mayor tamaño en el suero humano y de todos los animales estudiados hasta aquí se identificaron como 2(4-hidroxiciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4h-pirazino [2,1]isoquinolin-4-ona (fig. 3) con base en su espectro de masas y por comparación con una muestra sintética de referencia. Se encontró que el metabolito activo del praziquantel es:

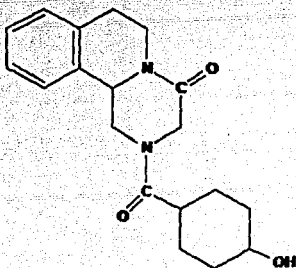


Figura 3.

En orina predominan metabolitos con dos grupos oxhidrilo dominantes. Estudios por espectrometría de masas, revela que uno de los OH se localiza en el anillo del ciclohexano, y el segundo OH en la posición 6 o 7 (fig. 4) y 1 o 11b (fig. 5) respectivamente. La posición exacta no se ha determinado con precisión debido a la gran cantidad de isómeros posibles.

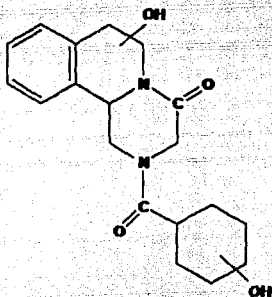


Figura 4.

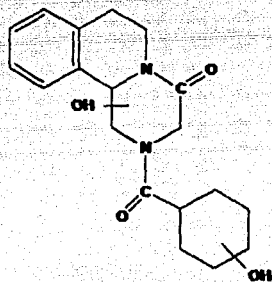


Figura 5.

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN DEL PRAZIQUANTEL SOBRE EL CISTICERCO.

La cisticercosis es una enfermedad que se contrae por ingestión de huevecillos de *Tenia Solium*, gusano plano de la clase de los cestodos, que parásita al hombre y es huésped en el intestino. Se puede alojar en el cerebro, músculos voluntarios y en ocasiones en ojos.

Anteriormente el tratamiento aplicado para la cisticercosis era quirúrgico, pero no se podía practicar en todos los casos por lo que el paciente moría. En 1965 se experimentó con mebendazol, el cual fue eficaz en la cisticercosis muscular pero no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo tanto, no tenía efecto sobre cisticercos aposentado en el cerebro⁷. Finalmente en 1979 se experimentó con praziquantel, el cual fue muy efectivo ya que el cisticercos lo absorbe manifestando dos fenómenos: una contracción tetánica instantánea de los músculos del parásito y una rápida vacuolización del tegumento sincitial; ambos fenómenos ocurren in vitro cuando la concentración del praziquantel alcanza 10^{-6} M ^{8,9} e in vivo con dosis de (50 mg/kg) administrado a los pacientes. Estos fenómenos se consideran como efectos primarios de la droga y como secundarios son: Despolarización del tegumento, inhibición de digestión de la glucosa, disminución del glucógeno.

Estudios realizados con concentraciones de droga de 0.1-100 $\mu\text{g/ml}$, no se observó ruptura del tegumento de proglótidos maduros, esto es de gran importancia ya que no se corre el riesgo de autoinfección por huevecillos de cisticercos.

A pesar de los esfuerzos realizados todavía no se definen el mecanismo de acción a nivel molecular.

1.4 RELACIONES EXTRATERMODINAMICAS¹⁰.

Se han desarrollado importantes relaciones para explicar el efecto de grupos sustituyentes en las propiedades químicas de los compuestos, algunas de estas relaciones son usadas para explicar los mecanismos de reacción y para predecir constantes de rapidez de reacción y constantes de equilibrio.

La relación más usada es la ecuación de Hammett ¹¹, dicha ecuación describe el efecto de un sustituyente *meta* o *para* sobre las constantes de rapidez y de equilibrio de compuestos que contienen grupos fenilo y fenilo sustituidos.

Al trazar los logaritmos de las constantes de ionización de los ácidos benzoicos sustituidos contra las constantes de hidrólisis de los ésteres benzoicos sustituidos, se obtiene una relación lineal para los derivados *meta* y *para*, no así para los *orto*. La recta de los derivados *meta* y *para* obedece a una recta de la forma:

$$\text{Log } K_h = \rho \text{ log } K_i + A$$

K_h = constante de hidrólisis. ρ = pendiente.

K_i = constante de ionización. A = ordenada en el origen

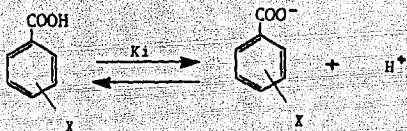
Al comparar las constantes de rapidez y de equilibrio de practicamente todas las reacciones de cadena lateral de derivados del benceno,¹² se encuentran relaciones lineales de precisión analoga a la anterior.

La ecuación de la recta que relaciona el $\text{log } K_{hx}$ y $\text{log } K_{ix}$

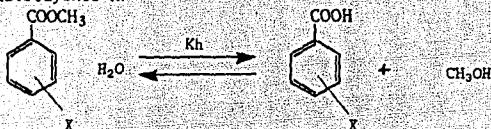
cualquiera que sea el sustituyente x es:

$$\log K_{hx} = \rho \log K_{ix} + A \quad (1)$$

K_{ix} = la constante de ionización de un ácido benzoico con sustituyente x.



K_{hx} = constante de hidrólisis para ésteres benzoicos con sustituyente x.



Es evidente que x puede ser H y las coordenadas para ese punto estarían relacionadas así:

$$\log K_n = \rho \log K_l + A \quad (2)$$

Postando (2) de (1), resulta

$$\log \frac{K_{hx}}{K_n} = \rho \log \frac{K_{ix}}{K_l} \quad (3)$$

Si se toma por definición $\log \frac{K_{ix}}{K_l} = \sigma$ (4)

La ecuación 3 toma la forma

$$\log \frac{K_{hx}}{K_n} = \rho \sigma \quad (5)$$

relación conocida como ecuación de Hammett.

Por definición, el valor de la constante σ para un grupo en particular es la habilidad para atraer o donar electrones.

De la definición de σ puede verse también que su valor será positivo si $K_{ix} > K_i$. Esto quiere decir que el sustituyente x hace que el equilibrio se desplace hacia los productos. Inversamente cuando $K_{ix} < K_i$ el efecto del sustituyente es reducir la cantidad del producto. En resumen cuando σ es positiva el sustituyente favorece la formación del producto y la reduce en caso contrario.

En la ecuación (4) y (5) puede verse que se seleccionó arbitrariamente a ρ el valor 1 para definir σ . Así que el valor positivo de σ indica que el sustituyente tiene un poder electro-atrayente más poderoso que el hidrógeno y un valor negativo indica que el sustituyente tiene un poder electro-donador mayor que el hidrógeno.⁴²

Por la naturaleza de la relación lineal ρ es una constante para todos los sustituyentes y depende solamente de las series de reacciones estimadas y variará también con las condiciones de reacción.

En lo que respecta a ρ , su valor puede interpretarse como medida de la sensibilidad de la reacción o mejor del centro de reacción al poder electro-atrayente o electro-donador del sustituyente, mientras mayor sea su valor numérico mayor será esa sensibilidad.

De la ecuación (3) puede obtenerse:

$$\rho = \frac{\log \frac{K_{hx}}{K_h}}{\log \frac{K_{ix}}{K_i}}$$

Los valores de ρ pueden ser positivo o negativos. Dada la naturaleza de la reacción estandar, cuando la ρ tiene valor positivo se dice que la reacción es sensible a efectos de grupos electroatrayentes se incrementa la constante de equilibrio por dispersión y estabilización de la carga negativa desarrollada en el producto ArCO_2^- .

Aclarando lo anterior, se puede obtener información de la magnitud y signo de constante ρ . Por ejemplo: un valor grande y negativo de ρ significa una gran demanda de electrones en el centro de la reacción, de lo cual puede concluirse que esta involucrado un centro altamente deficiente de electrones, tal vez un carbocatión.

De la misma manera, un valor positivo de ρ se asocia con un desarrollo de carga negativa en el estado de transición.

Si se desconoce el valor σ de un sustituyente, puede obtenerse apartir de la definición (4), conocido un valor exacto de la constante de ionización del correspondiente ácido benzoico sustituido.

Las relaciones lineales de energía libre pueden tener implicaciones mecanísticas. Si $\log(K_{hx}/K_h)$ es lineal con la propiedad σ , se puede pensar que el mismo mecanismo opera para esa serie de reacciones. Por otra parte, una curva suave indica un cambio gradual en el mecanismo, mientras que una intersección de dos líneas rectas indican un cambio abrupto; sin embargo, el tener relaciones no lineales puede deberse a otras causas, tales como, complicaciones debidas a reacciones colaterales.

La ecuación de Hammett también pueden aplicarse a otras muchas medidas físicas, como las frecuencias en IR y el desplazamiento químico en RMN. Un tratamiento semejante es razonablemente bueno cuando los sustratos son atacados con reactivos electrofílicos, nucleofílicos o radicales libres.

Sin embargo, hay muchas reacciones que no siguen la ecuación de Hammett. Estas, en su mayoría, son reacciones en las que el ataque es directamente sobre el anillo aromático y el sustituyente X puede tener una interacción directa de resonancia con el sitio de reacción en el estado de transición. Para estos casos, se desarrollaron dos nuevas series de valores de σ ; σ^+ (propuesta por H. C. Brown). Por lo tanto aquellas reacciones que involucran una carga positiva capaz de dirigir la interacción de resonancia, con un sustituyente se ajusta mejor a la ecuación:

$$\log \frac{k_{hx}}{k_h} = \rho \sigma^+ \quad (8)$$

esta ecuación define la constante de los sustituyentes con una

reacción estándar nueva llamada de solvolisis. En la cual se forma un ion carbonio intermediario y un estado de transición con considerable carga positiva. Entonces los sustituyentes electrodonadores tienen valores de σ^+ negativos. Se esperaba que el valor de ρ fuera negativo pero, al trazar σ^+ da el mínimo valor de 1 positivo.

Cuando el centro reactivo está cercano al anillo aromático e involucra un átomo con par electrónico libre no se ajusta a la ecuación de Hammett para algunos sustituyentes por ejemplo: el sustituyente $p\text{-NO}_2$ influye considerablemente más sobre la constante de ionización de fenoles que para los ácidos benzoicos; y lo mismo se observa con las anilinas. En ambos casos estos grupos estabilizan la carga negativa por fuertes efectos de resonancia de los electroatrayentes y se requiere valores de σ^- positivos.

Para aquellos sustituyentes para *o* meta que no tengan un fuerte poder electroatrayente se usan valores normales de σ . Los valores de σ^- dan una mejor correlación que los valores normales de σ en donde existe conjugación directa de un par electrónico en el sitio de reacción y con el sustituyente posiblemente. Esta conjugación ocurre en reactivos o productos pero no en ambos. Este tipo de reacciones usan valores de σ^- (σ^M) ya que se adapta a la ecuación de Hammett.

Al trazar σ^- se interpreta que la carga negativa es estabilizada por fuertes interacciones de resonancia y al trazar σ^+ se estabiliza una carga positiva por fuertes interacciones de

resonancia. Una relación de Hammett nos indica que la resonancia es poco importante pero no debe excluirse. Las tres siguientes estructuras resonantes ilustran las diferencias entre los tres modelos de reacción¹⁷:



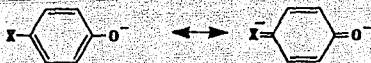
σ Reacción estandar

muy inestable



σ^+ Reacción estandar

Estable cuando X es electrodonador



σ^- Reacción estandar

Estable cuando X es electroatrayente

Si una serie de reacciones obedece mejor a σ^+ o σ^- que a σ , significa que hay una gran interacción de resonancia en el estado de transición¹⁸.

Las relaciones ρ también se aplican a reacciones por radicales libres, por que también son sensibles a los efectos polares. Estas reacciones tienen un valor pequeño de ρ .

Las reacciones que involucran estados de transición cíclicos, también tienen ρ pequeñas.

El efecto de un grupo sustituyente sobre la reactividad de un compuesto se debe a varios factores^{19, 20}; en general, un grupo sustituyente puede causar una polarización de la distribución electrónica a través de los enlaces π , a esto se le llama *efecto de resonancia*. También se puede generar dipolos en los enlaces entre grupos de diferente electronegatividad. La presencia de este dipolo puede perturbar la situación electrónica de dos maneras. La presencia de una separación de cargas puede inducir el desarrollo de un segundo centro de carga en la molécula por la interacción entre las dos cargas. A estas interacciones de carga a través del espacio se les llama *efecto de campo*.²¹ Una segunda posibilidad de interacción es por la transmisión del dipolo debido a una sucesiva polarización de los enlaces contiguos. A la transmisión de estos efectos eléctricos por medio de los enlaces contiguos se le llama *efecto inductivo*.^{22, 18}

La ecuación de Hammett en la forma (5) está libre de complicaciones debidas al efecto estérico, porque está aplicada exclusivamente para sustituyentes en meta y para. La geometría del

anillo bencénico asegura que los grupos sustituyentes en meta y para no pueden interactuar estéricamente con el sitio de la reacción.

Se han hecho varias consideraciones para separar a σ en sus componentes de resonancia y efecto de campo. Una aproximación en este sentido es la de Swain y Lupton²³ que se puede expresar de la siguiente manera:

$$\sigma = fF + rR$$

en la cual f es la sensibilidad al efecto de campo, F la constante de campo de un sustituyente, r la sensibilidad al efecto de resonancia y R la constante de resonancia del sustituyente.

La relación lineal de energía libre queda:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho f F + \rho r R$$

De los valores calculados para f y r Swain y Lupton calculan que el porcentaje de efecto de resonancia para σ es de 20% para σ_m , 38% para σ_p y 62% para $\sigma_p^{+24,25}$.

Taft²⁶ propone la siguiente relación, para reacciones donde el efecto estérico y de resonancia son esencialmente constantes:

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma^* \rho^*$$

para la cual ρ^* es la constante de reacción y σ^* es la constante de Taft del sustituyente polar en reacción estandar.

Para varias series de reacciones, en las que hay una notable contribución del efecto estérico y de resonancia, el efecto del sustituyente sobre el cambio de energía libre puede considerarse, para tener una aproximación cuantitativa útil, como la suma de los efectos inductivo, estérico y de resonancia. Para esta serie

de reacciones, la contribución del efecto inductivo al cambio de la energía libre se da con valores de σ^* .

Vamos a utilizar la constante σ en el lugar de σ^* siguiendo la sugerencia de Ritchie y Sager²⁷. Las constantes se relacionan de la siguiente forma:

$$\sigma_{\text{HX}} = 0.48 \sigma_{\text{XCH}_2}^*$$

Taft al igual que Ingold²⁸, supone que, para la hidrólisis de ésteres los efectos de resonancia y estéricos son los mismos tanto para la catalisis ácida como para la básica. Las diferencias en la rapidez son debidas exclusivamente al efecto de campo de R o R' en RCOOR'. Así pues, la ecuación es una relación estructura-reactividad que unicamente relaciona efectos de campo.^{18,29}

El efecto de campo del sustituyente X puede determinarse midiendo la rapidez de la hidrólisis ácida y básica para unas series de $\text{XCH}_2\text{COOR}'$, en la que R' permanece constante³⁰. De las constantes de rapidez obtenidas, se puede determinar un valor σ_f a partir de la siguiente ecuación.

$$\sigma_f = 0.181 \left[\log \left(\frac{k}{k_0} \right)_B - \log \left(\frac{k}{k_0} \right)_A \right]$$

En esta ecuación, $(k/k_0)_B$ es la constante de rapidez para la hidrólisis básicas de $\text{XCH}_2\text{COOR}'$ dividido entre la constante de rapidez de la hidrólisis básica de $\text{CH}_3\text{COOR}'$. Similarmente, $(k/k_0)_A$ es la relación de constantes de rapidez para la hidrólisis ácida, y 0.181 es la constante arbitraria, σ es la constante de sustituyente para el grupo X, sustituido sobre un carbono saturado, la cual refleja el efecto de campo³¹.

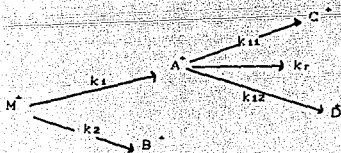
1.5 ECUACION DE McLAFFERTY ³².

La correlación de datos por medio de relaciones lineales de energías libres, en particular usando la ecuación de Hammett, ha tenido una amplia aplicación en química orgánica para el estudio de estructura-reactividad ³³.

El refinamiento y desarrollo de datos recientes hace pensar en una amplia aplicabilidad de las constantes de los sustituyentes como un camino a seguir para la elucidación de los mecanismos de descomposición de iones orgánicos en fase gaseosa.

Se ha demostrado que si se tratan las fragmentaciones que sufren los compuestos en un espectrógrafo de masas como reacciones que obedecen a cinéticas consecutivas y de competencia de primer orden, y tomando como base estadística la teoría del cuasi equilibrio ³⁴ para la aplicación de la cinética a la espectrometría de masas, puede establecerse la relación lineal entre las constantes del sustituyente y una función de la abundancia de un fragmento escogido adecuadamente.

Consideremos el siguiente esquema de fragmentación:



El ion molecular M^+ puede descomponerse en una sola etapa de fragmentación en los iones A^+, B^+, \dots , etc., con constantes de rapidez k_1, k_2, \dots , etc.

Estos, a su vez, pueden fragmentarse para dar origen a los iones más pequeños.

La abundancia de un ion formado en una sola etapa de fragmentación (como el A^+) estará en función, principalmente, de la rapidez específica de reacción k_1, k_2, \dots , etc., con que se forma; la constante de rapidez k_{in}, k_{2n}, \dots , etc., con que se fragmenta, y de k_r por pérdidas ocasionadas por el funcionamiento del espectrómetro de masas.

Considerando los procesos de fragmentación como reacciones que obedecen a cinéticas de primer orden, la rapidez de formación de A será:

$$\frac{d(A^+)}{dt} = k_1(M^+) - \sum_{n, in} k_n(A^+) - \sum_r k_r(A^+) \quad (5)$$

En donde:

$\sum_{n, in} k_n(A^+)$: Suma de términos que consideran todas las formas posibles de descomposición de A .

$\sum_r k_r(A^+)$: Suma de términos que representan pérdidas reales o aparentes de A debido a la geometría del instrumento.

En las cercanías del equilibrio, $\frac{d(A^+)}{dt}$, rapidez de formación de A^+ , es prácticamente cero, y por tanto, tenemos:

$$k_1(M) = (\sum_{n, in} k_n + \sum_r k_r)(A^+) \quad (6)$$

De donde:

$$\frac{(CA_H^+)}{(M_H^+)} = \frac{k_{iH}}{\sum_n k_{in} + \sum_r k_r} = Z_H \quad (7)$$

Siguiendo un razonamiento semejante y considerando el mismo compuesto, pero con un sustituyente x, obtenemos:

$$\frac{(CA_X^+)}{(M_X^+)} = \frac{k_{iX}}{\sum_n k_{in} + \sum_r k_r} = Z_X \quad (8)$$

Puede decirse que Z es la razón de la rapidez de formación de A⁺ a la suma de sus rapidezces de desaparición.

Dividiendo la ecuación (8) entre la (7), obtenemos:

$$\frac{Z_X}{Z_H} = \frac{\frac{(CA_X^+)}{(M_X^+)}}{\frac{(CA_H^+)}{(M_H^+)}} = \frac{\frac{k_{iX}}{k_{in} + \sum_r k_r}}{\frac{k_{iH}}{k_{in} + \sum_r k_r}} \quad (9)$$

Si en el instrumento una serie de moléculas forman un ion común, su prevalecencia o su velocidad de desaparición dependerá de una cierta distribución energética intrínseca del fragmento iónico, y si se usa el mismo instrumento y se tienen las mismas condiciones experimentales, su intensidad dependerá únicamente de la facilidad con la que se forme a partir de los compuestos en estudio. Por tanto, la abundancia del fragmento estará en función solamente del efecto del sustituyente en la fragmentación posterior de un compuesto dado.

Así, si consideramos el fragmento iónico A⁺, éste tendrá una rapidez de fragmentación propia, y si se usan las mismas

condiciones experimentales y el mismo instrumento, la expresión $\sum_n k_{in} + \sum_r k_{r}$ tendrá un valor constante para todos los compuestos que se consideren.

De acuerdo con lo anterior, la ecuación (9) toma la forma siguiente:

$$\frac{Zx}{Z_H} = \frac{k_{ix}}{k_{iH}} \quad (10)$$

Eyring desarrolló la teoría del complejo activado o de las velocidades absolutas de reacción estableciendo la siguiente ecuación:

$$k = x \frac{k_B T}{h} K^\ddagger \quad (11)$$

En donde:

k : Constante de rapidez de reacción.

x : Coeficiente de transmisión, generalmente considerada igual o cercana a la unidad.

k_B : Constante de Boltzman.

h : Constante de Planck.

K^\ddagger : Constante de equilibrio que se establece entre los reactivos y la especie llamada complejo activado, el cual se considera como paso previo a la formación de los productos.

Si llamamos k_H a la constante de rapidez de reacción de un compuesto aromático sin sustituyente, y k_x a la del compuesto con un sustituyente x en el anillo aromático, podemos escribir ecuaciones para cada k , semejantes a la ecuación (11).

$$k_H = x \frac{k_H T}{h} K_H^{\#} \quad (12)$$

$$k_X = x \frac{k_X T}{h} K_X^{\#} \quad (13)$$

En las que K se ha considerado igual a la unidad, como todas las determinaciones se efectúan en las mismas condiciones de temperatura, tenemos:

$$\frac{k_X}{k_H} = \frac{K_X^{\#}}{K_H^{\#}} \quad (14)$$

Tomando logaritmos naturales en ambos miembros, resulta:

$$\ln \frac{k_X}{k_H} = \ln K_X^{\#} - \ln K_H^{\#} \quad (15)$$

De donde:

$$\ln \frac{k_X}{k_H} = \frac{1}{RT} (RT \ln K_X^{\#} - RT \ln K_H^{\#}) \quad (16)$$

De acuerdo con la termodinámica clásica

$$\Delta G = - RT \ln K \quad (17)$$

la ecuación (16) se transforma en:

$$\ln \frac{k_X}{k_H} = \frac{1}{RT} (\Delta G_H^{\#} - \Delta G_X^{\#}) \quad (18)$$

De donde:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \frac{\Delta G_H^{\#} - \Delta G_X^{\#}}{2.303 RT} \quad (19)$$

Y de acuerdo con la ecuación (19) podemos escribir:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \log \frac{k_X}{k_H} = \frac{\Delta G_H^{\#} - \Delta G_X^{\#}}{2.303 RT} \quad (20)$$

Observando la ecuación anterior, así como también la ecuación (14), podemos pensar en la relación lineal de las energías libres de fragmentación y en la correlación de $\log \frac{Z_x}{Z_H}$ con la constante σ de Hammett.

Para obtener el valor de $\log \frac{Z_x}{Z_H}$ se necesitan los espectros de masas, para esto, es necesario utilizar las sustancias con un alto grado de pureza. Para comprobar ésta se utilizó el punto de fusión, los espectros de IR, RMN y el propio espectro de masas.

Cuando se tienen los espectros se proceden de la manera siguiente:

Se toma como referencia el compuesto no sustituido, en nuestro caso, el fenilo.

En las gráficas (así como en la ecuación 20) se hace referencia al valor $\log \frac{Z_x}{Z_H}$, el cual se traza ante la respectiva constante σ de Hammett.

El valor Z_H para cada fragmento es fijo, ya que corresponde al compuesto de referencia y sólo irá variando Z_x , que equivale a cada compuesto con distinto sustituyente.

En el espectro del compuesto de referencia se mide la altura del pico que corresponde al ion molecular y la de la señal cuyo fragmento iónico se desea investigar. El valor Z_H resulta de dividir la intensidad (medida en mm) del fragmento a estudiar entre la intensidad del ion molecular.

Con los espectros de los diferentes compuestos sustituidos, se obtienen los respectivos valores de Z_x procediendo de manera similar.

Con el valor Z_H y los diferentes valores de Z_X , podemos obtener los distintos valores de $\log \frac{Z_X}{Z_H}$. Si trazamos cada uno de estos valores ante la respectiva constante σ , obtendremos la posición en el sistema coordinado, del punto que corresponde al sustituyente.

Para obtener los valores de $\log \frac{Z_X}{Z_H}$ para los distintos fragmentos iónicos con que se quiera trabajar, se procede de igual modo, con sólo medir el pico respectivo. Es obvio que el ion molecular (M^+) deberá ser el mismo para cada compuesto.

Como se observará, el compuesto de referencia siempre ocupará el origen de coordenadas, ya que $\log \frac{Z_H}{Z_H}$ nos dará un valor de cero, y el valor de σ para H es también cero.

1.6 ANALISIS CONFORMACIONAL.

Existen tres métodos importantes para determinar la conformación de moléculas relativamente grandes, en los estados sólido, gaseoso (estado aislado) y líquido; difracción de rayos-X para el estado sólido, cálculos mecánico-cuánticos y empíricos para el estado aislado, y resonancia magnética nuclear (RMN) para el estado líquido o disuelto.

Difracción de rayos-X es el método de elección para una determinación precisa de la estructura tridimensional de una molécula. Específicamente, este método proporciona las coordenadas de cada átomo dentro del espacio de la celda unidad cristalográfica. A partir de esta información pueden calcularse fácilmente las longitudes de enlaces, ángulos de valencias y ángulos diedros. Además, existen programas de cómputo que con estos datos son capaces de producir dibujos en perspectiva de la molécula en estudio. Sin embargo, se debe hacer hincapié en que este método proporciona únicamente una toma instantánea de alguna conformación particular que una molécula puede adoptar, es decir presenta el promedio de los valores de las propiedades citadas. En otras palabras, la difracción de rayos-X no dice nada más, acerca de otras posibles conformaciones isoenergéticas y su estabilidad relativa. Por ejemplo, en el caso de moléculas estructuralmente flexibles, es muy posible que estas (o algunos de sus fragmentos) adopten diferentes conformaciones, todas ellas con probabilidad similar.

El empaquetamiento que adoptan las moléculas en la celda elemental es el que genera la de menor volúmen. Puede ser o no la conformación biológicamente importante, es decir, aquella que adopta la molécula cuando interactúa con el receptor.

Debido a la complejidad molecular de muchos fármacos, la interpretación de un espectro de RMN es en ocasiones difícil y en muchos casos conduce a un conocimiento parcial de la conformación de la molécula en el estado líquido o disuelto.

A menudo las técnicas de difracción de rayos-X y RMN coinciden en la existencia de un mismo conformero tanto en solución como en estado sólido. Sin embargo, este no es siempre el caso. Por ejemplo, en solución los conformeros *gauche* y *trans* de la dopamina existen en proporción casi equivalente, mientras en el estado sólido la dopamina existe únicamente en la conformación *trans*^{25,26}. Esto es una clara advertencia de que no se puede confiar solamente en una técnica experimental para la determinación de la conformación molecular, y de manera especial si se trabaja con condiciones distintas.

Las dos técnicas experimentales antes mencionadas, tratan con situaciones *a posteriori*; es decir, las moléculas se tienen que sintetizar primero para que entonces pueda hacerse su determinación estructural. Desde el punto de vista del diseño de fármacos, una situación ideal sería aquella en la que pudiéramos predecir tanto la conformación como todas las propiedades fisicoquímicas asociadas a una molécula antes de llevar a cabo sus síntesis. Esto es exactamente lo que se puede hacer cuando se

cuenta con computadoras poderosas y los esquemas computacionales apropiados.

Hoy en día, los dos métodos teóricos más usados en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos son: mecánica molecular y mecánica cuántica.

Aunque estas aproximaciones se describirán con detalle más adelante, diremos brevemente que dentro del esquema de mecánica molecular se considera a una molécula como un conjunto de átomos que se mantienen unidos por fuerzas elásticas, las cuales se describen mediante funciones clásicas de energía potencial, comprendiendo: alargamiento y flexión de sus longitudes de los enlaces y ángulos de valencia, interacciones de no-enlace y electrostática, torsión a través de enlaces etc.

El método de mecánica molecular se usa en aquellos casos en los que solamente se requiere saber cuáles son las conformaciones energéticamente preferidas.

Por otro lado, los cálculos de mecánica cuántica no solo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también la distribución "electrónica" de cargas y muchas otras cantidades que se pueden obtener (a costa de un mayor consumo de recursos computacionales) a partir de las funciones de onda.

En el análisis teórico conformacional contemporáneo no hay rivalidad entre los dos esquemas teóricos mencionados; por el contrario, se complementan. Ambos son muy valiosos en la evaluación *a priori* de compuestos potencialmente activos.

La inspección y comparación de las diversas conformaciones de

una serie de fármacos, pueden ofrecer una guía en la síntesis de nuevos compuestos que tengan una conformación definida como factor importante para la presencia de una actividad biológica deseada.

Debe señalarse que también existen a menudo discrepancias entre los resultados obtenidos teóricamente y aquellos obtenidos de manera experimental. En muchos casos estas discrepancias se pueden aminorar cuando el método teórico toma en cuenta las condiciones ambientales que predominan en solución o en el estado sólido.

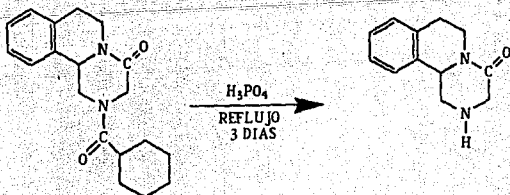
Por consiguiente, tenemos tres formas de determinar la conformación de una molécula en tres diferentes ambientes. No hay razón para suponer *a priori* que algunas de éstas es una aproximación válida del ambiente en el sitio receptor. Por ejemplo, se puede poner en duda si el agua o el cloroformo, usados en los experimentos de RMN, son compuestos modelo adecuados para imitar el ambiente del receptor. Así mismo, en el caso de los métodos teóricos resulta también dudosa la suposición de una constante dieléctrica $\epsilon=1$, del medio en el cual ocurren las interacciones fármaco-receptor.

CAPITULO 2

PARTE EXPERIMENTAL

2.0 Hidrólisis del praziquantel.

Para obtener la amina se hizo reaccionar 5 g del compuesto 1 con 30 ml de ácido H_3PO_4 al 88.2% durante 3 días en reflujo. La mezcla de reacción va tomando coloración amarilla la cual, va oscureciéndose conforme pasa el tiempo. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de 1N NaOH hasta un pH neutro o ligeramente alcalino. Después, se extrajo la amina de 3 ó 4 veces con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lava 3 ó 4 veces con agua y se seca con sulfato de sodio anh. finalmente la muestra se concentró a presión reducida, obteniéndose así un sólido el cual, después de varias recrystalizaciones se sometió a pruebas de espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética y masas.



compuesto 1

Figura 8

2.1 Síntesis del cloruro de ácido.

Se partió del ácido correspondiente, del cual, se pusieron reaccionar 10 g con la cantidad estequiométrica correspondiente de PCl_5 ⁸⁷ excepto cuando se obtiene el cloruro de m-nitrobenzoilo ya que, se usó SOCl_2 ⁸⁸. Posteriormente la mezcla de reacción se puso a reflujo y en agitación durante 3 hrs. con trampa de humedad de CaCl_2 . Después de pasado este tiempo, se realizó una destilación a presión ambiente usando también trampa de humedad. Esto permitió eliminar el POCl_3 a 200-220 °C en baño de aceite, en el caso de SOCl_2 destila a 76-86°C. Después se hizo una destilación a presión reducida para así obtener el cloruro de ácido, las condiciones de presión reducida y temperatura varían dependiendo del cloruro de ácido que se quiera obtener.

El rendimiento varía dependiendo del cloruro de ácido que se obtenga pero, en algunos casos se tiene un rendimiento de 85%.

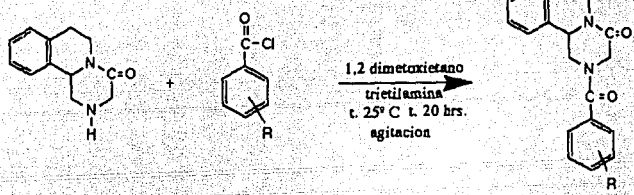
Cabe mencionar que los siguientes cloruros de ácido se presentaron en estado sólido: el cloruro de p-nitrobenzoilo, cloruro de m-nitrobenzoilo, cloruro de p-bromobenzoilo, cloruro de p-yodobenzoilo, para lo cual al recibirlos se requirió de pasar vapor de agua a través del refrigerante para evitar en el, la cristalización. En cuanto a los otros cloruros como el cloruro del p-cloro benzoilo se obtuvieron en forma líquida.

2.2 Síntesis de la amida.

Se disolvieron 100 mg (4.9×10^{-4} moles) de la amina en 2 ml de 1,2 dimetoxietano el cual, se secó previamente, de igual forma se pesan 110 mg (5.9×10^{-4} moles) de cloruro de ácido y se disolvieron en 2 ml del mismo disolvente, este último se colocó en un embudo de adición bien tapado y la amina disuelta en un matraz. Se le introduce un agitador magnético y se le añadió 0.5 ml de trietilamina la cual, actúa como catalizador. Posteriormente, se conecta el embudo de adición al matraz que contiene la amina y trietilamina; se adiciona gota a gota el cloruro de ácido, con previa agitación vigorosa. Después, la mezcla de reacción se dejó 20 hrs. en agitación a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad por medio de un rotavapor y el residuo formado se disolvió en 30 ml de CH_2Cl_2 (figura 7).

La fase orgánica se lavó de 3 a 4 veces con 10 ml de NaHCO_3 al 5% y de 3 a 4 veces con 10 ml de H_2O destilada. Posteriormente la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anh. y se concentró a presión reducida. Finalmente se buscó el disolvente ideal, para su recristalización y purificación.

Una vez obtenido el derivado puro, éste se sometió a pruebas de espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, y espectrometría de masas para así comprobar la presencia y pureza del derivado deseado.



- | | |
|-------------------|-------------------|
| R= p-H | R= m-Br |
| p-Br | m-Cl |
| p-Cl | m-NO ₂ |
| p-NO ₂ | bencilo |
| p-I | |
| p-F | |

Figura 7

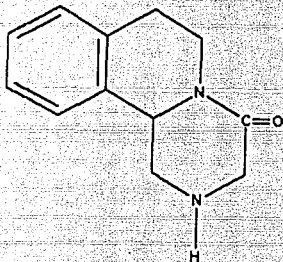
2.3 RESULTADOS Y DISCUSION

En el presente trabajo se realizó, la síntesis de derivados del praziquantel (Compuesto 1) con el objeto de estudiar posteriormente, la relación entre el efecto de los sustituyentes y los espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas, y de ser posible determinar su estructura por medio de difracción de rayos X ya que del praziquantel no se conoce experimentalmente la estructura cristalina y por ende su estereoquímica "experimental" y la de algunos de sus derivados.

La síntesis de estos derivados (figura 8) se realizó mediante, la hidrólisis del grupo amida. El grupo eliminado es sustituido por grupos acilo aromáticos que presentan sustituyentes en posición *meta* y *para*. Está inserción se logrará haciendo reaccionar un cloruro de ácido con la amina secundaria (compuesto 2) proveniente de la hidrólisis del compuesto 1.

Por medio de espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas se pudo comprobar la presencia de los diferentes sustituyentes.

Derivados sintetizados:



- R= 3) -H
 4) m-Cl
 5) p-Cl
 6) m-Br
 7) p-Br
 8) p-I
 9) m-NO₂
 10) p-NO₂
 11) p-F
 13) -CH₂-φ

Compuesto 2

En la tabla 2 se informan los rendimientos obtenidos como productos de la reacción de la amida con los diferentes cloruros de ácido así como también sus respectivos rendimientos.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos.

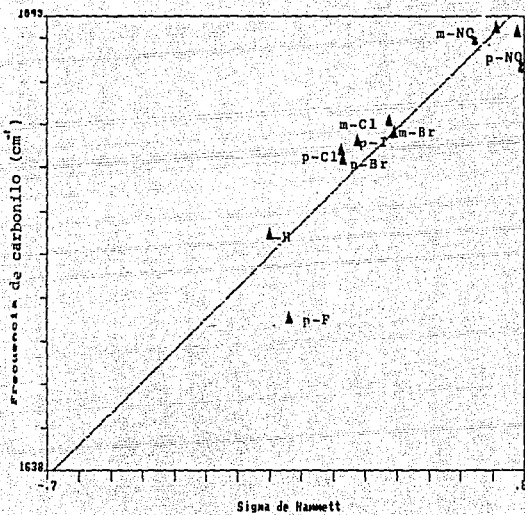
DERIVADOS	RENDIMIENTOS	CRISTALES
- H	51.6 %	
m-NO ₂	42.8 %	*
p-Br	17.6 %	
p-NO ₂	50.16 %	*
p-Cl	50.3 %	
p-I	36 %	*
BENCILO	4 %	
m-Cl	34.7 %	*
p-F	50.2 %	
m-Br	63.61 %	*

2.4 ANALISIS DE ESPECTROS.

De cada uno de estos análogos del praziquantel se obtuvo como ya se ha dicho su espectro de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, y espectrometría de masas así como también, se obtuvo difracción de rayos X de los derivados con sustituyente nitro en posición *para* y *meta*.

En cuanto a los resultados obtenidos del espectro de infrarrojo en cloroformo nos basamos en la banda del carbonilo la cual, en todos los derivados, presentaron una banda ancha. Al trazar la frecuencia ante la sigma de Hammett (gráfica 1) se obtiene una buena relación.

Posteriormente se trató de resolver las bandas con el objeto de saber a que carbonilo corresponde cada señal por lo que se obtuvo el espectro en pastilla de bromuro de potasio observandose que aquellos derivados con sustituyente en posición *para* mostraban una sola banda mientras, que los derivados con sustituyentes en *meta* se resolvían en dos.



$(1.643E + 03) + (7.300E + 00) \cdot \sigma$
 varianza = 5.971E-01
 Coeficiente de correlación = .95

Grafica 1. Relación de la señal de IR v.s. σ de Hammett.
 Regresión lineal

Se puede pensar en la posibilidad de que los derivados cuyo espectro se obtuvo disolviéndolo en cloroformo presentó una rotación poco restringida así como también para el praziquantel por lo tanto, se alcanza a percibir dos señales una a 1640 cm^{-1} y la otra a 1645 cm^{-1} que corresponden a los dos carbonilos. Mientras tanto al correr estos mismos compuestos en KBr, se observan cuatro bandas dos por cada carbonilo lo cual, nos hace pensar en la presencia de dos rotameros diferentes localizados en 1628 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} y 1658 cm^{-1} .

Una posible explicación puede ser también que en los compuestos, cuyos espectros se corrieron en bromuro de potasio, el efecto de resonancia del sustituyentes en posición para se transmite al través de los enlaces de la molécula hasta llegar al carbonilo exocíclico modificando la posición de la banda acercandola a la del carbonilo del anillo por lo que ambos carbonilos absorben en una misma frecuencia mientras que aquellos en posición meta la resonancia se rompe y ambos carbonilos absorben en diferente frecuencia presentandose así para cada uno las dos señales en los espectros.

Después se decidió tomar la señal de menor frecuencia como correspondiente al carbonilo exocíclico. No se obtuvo una buena relación lineal.

En los espectros de resonancia magnética nuclear se encontraron los siguientes resultados:

Tabla 3.

Datos espectroscopicos de ^1H RMN de los analogos del compuesto 1 (TMS referencia, desplazamiento en ppm y constante de acoplamiento Hz).

H	R= -H, m-Br, m-Cl p-Br, p-NO ₂ , p-I p-F, m-NO ₂ , p-Cl
H _a H _b 2H ₇	2.20-3.18
d, J=18 Hz H-1 H-3 1H H-3'	4.0-4.45
m, 2H H-1 H-11b	4.50-4.95
brd, J=15Hz 1H H-8'	5.10
s, 4H protones aromaticos	7.22

La tabla anterior muestra los resultados de los espectros de cada uno de los derivados donde no se encontró ningún desplazamiento de los hidrógenos de la molécula afectado por los

diferentes sustituyentes. Se esperaba que el sustituyente influyera en el desplazamiento de los hidrógenos de los carbonos 1 y 3 (ver figura 8) para así relacionar el desplazamiento de estos con la sigma de Hammett.

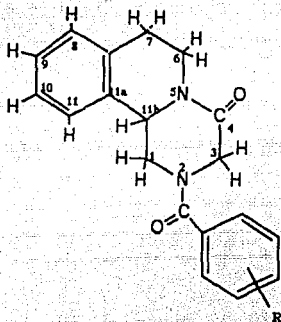
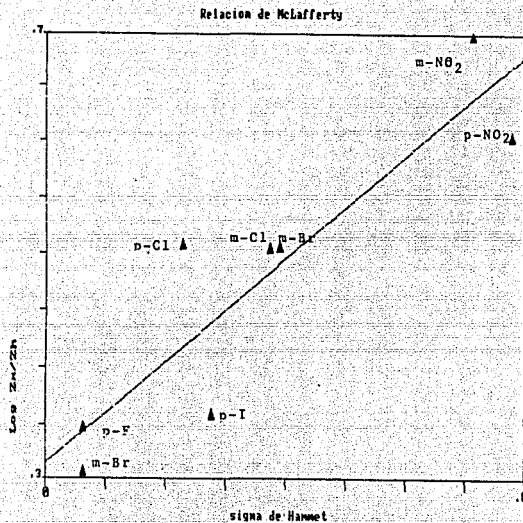


Figura 8

Espectrometría de masas

Se intentó obtener la relación de McLafferty para cada uno de los análogos. Se tomaron aquellos fragmentos que no contenían al sustituyente y se realizaron los diferentes cálculos para obtener el $\log(Zx/ZH)$ después se trazó la gráfica la cual, no da una buena correlación. Sin embargo, al trazar el fragmento que contenía el sustituyente la relación se mejora (gráfica 2). Se debe a que se toma en esta última gráfica un fragmento cuya estabilidad está relacionada con el efecto del sustituyente aunque según McLafferty, no se recomienda.



Regresión lineal

$$(3.142E-01) + (4.523E-01) * X$$

varianza = .89

Grafica 2 Relación de McLafferty

A continuación se muestran los espectros de masas de los compuestos 1 y 2 y se comparan estos con sus análogos N-acilarilpirazinoisquinolina 3-11. La abundancia relativa de los iones más importantes obtenidos de la primera fragmentación se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Abundancia relativa de fragmentos principales en los espectros de masas de 2-(R-fenilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1-a] isoquinolin-4-ones.

m/z

compuesto No	R	[M] ⁺	173	201	[104+R] ⁺	185	145	[76+R] ⁺	132	131	130	42
1	••••	45	18	70	••••	28	33	••••	100	15	45	21
2	••••	35	52	••	••••	••	100	••••	49	66	76	36
3	H	51	4	47	56	26	28	100	33	17	29	15
4	m-Cl	11	2	16	42	20	32	38	57	19	29	100
5	p-Cl	15	4	41	56	28	45	57	100	18	37	33
6	m-Br	4	3	15	18	39	26	20	68	17	29	100
7	p-Br	6	4	22	42	89	42	75	100	35	90	56
8	p-I	16	4	21	41	28	34	34	100	14	35	50
9	m-NO ₂	10	5	22	33	11	59	••••	100	33	46	17
10	p-NO ₂	10	5	13	48	18	31	••••	69	24	40	100
11	p-F	8	3	17	100	18	26	67	76	15	25	15

El principal camino de fragmentación de 2 incluye el rompimiento del enlace de C(4). La primera posibilidad de ruptura se presenta entre los enlaces C(3)-C(4) y C(1)-N(2) con la eliminación de una molécula de $\text{CH}_2=\text{NH}$, dejando el ion de m/z 173. Este ion entonces, pierde monóxido de carbono resultando el ion de m/z 145, el cual, es pico base de (2). Otra importante fragmentación es la ruptura de los enlaces C(4)-N(5) y C(11b)-C(1) con la transferencia de un átomo de H al anillo de isoquinolina dando el ion en m/z 132. Este ion puede perder uno o dos átomos de hidrógeno fácilmente dando los iones m/z 131 y 130⁴⁹.

El tercer camino de descomposición también involucra la ruptura del enlace C(3)-C(4) y a la vez del enlace C(11b)-C(1) con transferencia de un átomo de hidrógeno al anillo de isoquinolina para producir un ion m/z 42⁴⁸.

Para el praziquantel(1), la ruptura α al carbonilo del grupo funcional amida exocíclica origina los iones complementarios con m/z 111 y 201⁴⁴. Este ion puede entonces descomponerse en iones moleculares de (2) para dar los iones con m/z 173, 145, 132, 131, y 130. La eliminación de 127 u ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$) de iones moleculares (probablemente una molécula ciclohexanocarboxilamida de la porción de N-acilpirazino) generando un ion con m/z de 185.

Para los compuestos (3-11) se observa una fragmentación similar. Además, el rompimiento de el enlace N(1)-CO genera los iones complementarios de m/z 201 y $[104 + R]^+$. Las especies

posteriores pierden monóxido de carbono dando el ion de m/z $(76 + R)^+$ (ver mecanismos de fragmentación figura 9).

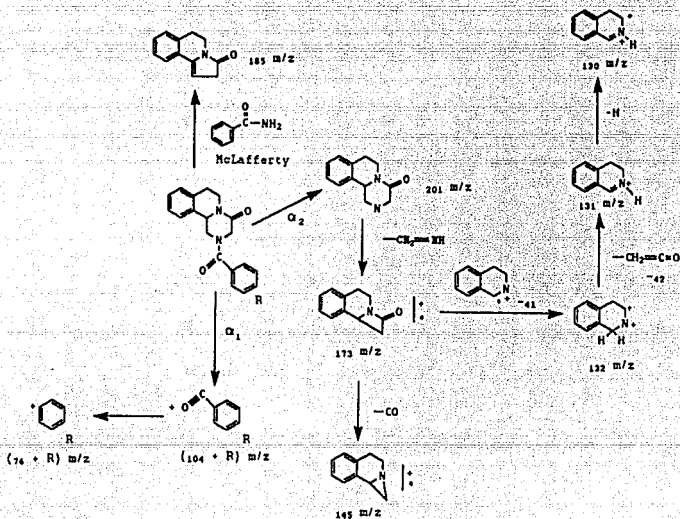


Figura 9.

En cuanto a los derivados con sustituyente *meta* y para NO_2 se obtuvo la estructura tridimensional por medio de difracción de rayos X.

El compuesto 2-(*m*-Nitrobenzoyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H--pirazino [2,1a] isoquinolin-4-ona, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$, Mr= 351.4, $\text{P2}_1/\text{n}$, $a = 14.803(3)$, $b = 7.991(1)$, $c = 15.253(3)$ Å, $\beta = 115.24(1)^\circ$.

$V = 1632.1(5)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.43$ Mg m⁻³, λ (Cu K α) = 1.54178 Å = 8.04 cm⁻¹, $F(000) = 736$, $T = 293$ K, final $R = 0.038$ para 1821 única reflexión observada. Los anillos de hidropirazina adoptan una conformación de media silla, mientras que el grupo tetrahidropiridina se describe mejor en posición de sofá con C(6) 0.66 Å fuera del plano formado por C(7)-C(7a)-C(11a)-C(11b)-N(5), el anillo de nitrofenil es esencialmente plana (desviación máxima O(4) 0.029 Å) y hace un ángulo dihedro de $42.9(4)^\circ$ con el grupo amida N(2)-C(12)-O(2)-C(13) (figura 11). El grupo fenil en la isoquinolina es también plana y los dos carbonilos están orientados en trans cada uno (ángulo entre planos $135.2(4)^\circ$). El empaquetamiento del cristal es debido a fuerzas de van der Waals (figura 10). Además, se obtuvieron las densidades electrónicas de este compuesto (figura 12) donde se puede observar que la resonancia se rompe en uno de los carbonos del anillo aromático quedando deficiente de electrones por lo tanto es susceptible de reacciones de sustitución nucleofílica aromática.

A continuación se muestran las coordenadas fraccionarias Tabla 5, ángulos de enlace Tabla 6, ángulos dihedros Tabla 7.

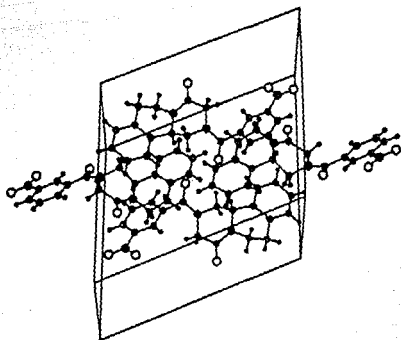
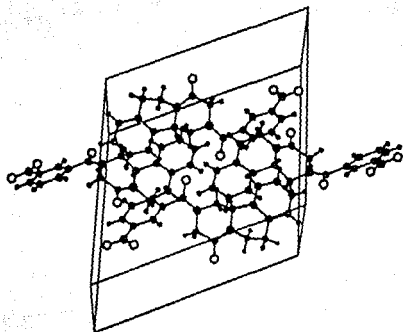


Figura. 10

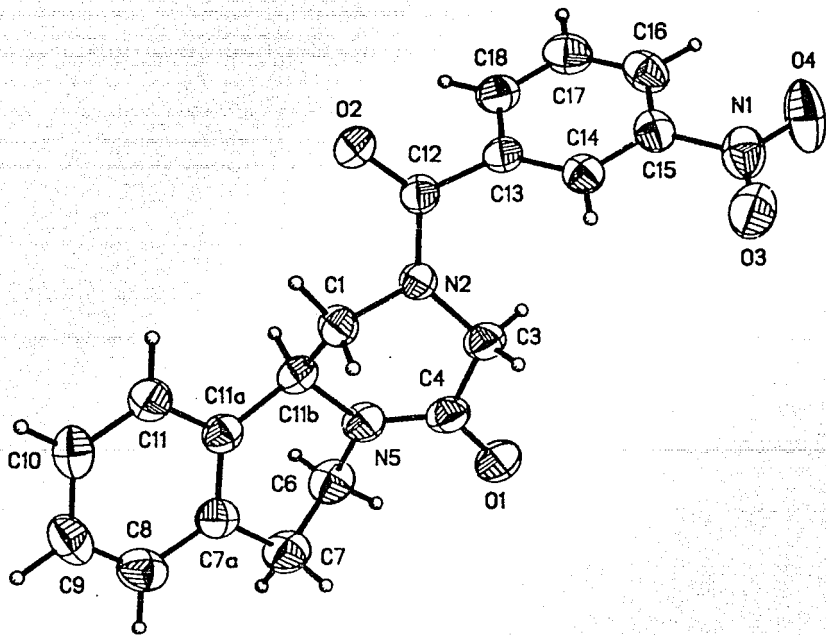


Figura. 11

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

49

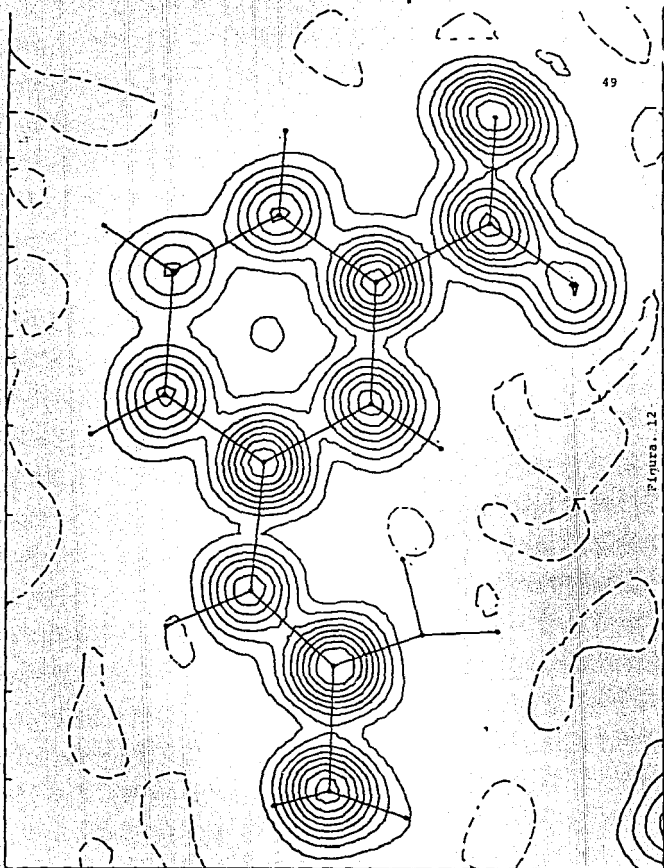


Figura 12

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$)
 del derivado 2-(m-Nitrobenzoi)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-
 4H-pirazino 2,1a isomunolina-4-ona.

atom	x	y	z	Ueq
C(1)	4242(1)	3745(3)	3256(1)	42(1)
N(2)	5204(1)	3998(2)	3223(1)	46(1)
C(3)	5214(1)	3201(2)	2347(1)	43(1)
C(4)	4276(1)	3540(2)	1444(1)	44(1)
O(1)	4240(1)	3068(2)	673(1)	63(1)
N(3)	3529(1)	4372(2)	1520(1)	43(1)
C(6)	2675(1)	4904(3)	646(1)	53(1)
C(7)	1773(1)	3913(3)	541(1)	55(1)
C(7a)	1614(1)	4038(2)	1449(1)	42(1)
C(8)	669(2)	3782(2)	1419(2)	53(1)
C(9)	501(2)	3915(3)	2237(2)	56(1)
C(10)	1286(1)	4309(3)	5116(2)	52(1)
C(11)	2227(1)	4556(2)	5152(1)	45(1)
C(11a)	2413(1)	4417(2)	2339(1)	39(1)
C(11b)	3455(1)	4745(2)	2429(1)	39(1)
C(12)	5943(1)	4847(2)	3879(1)	39(1)
O(2)	5830(1)	5643(2)	4514(1)	55(1)
C(13)	6939(1)	4874(2)	3943(1)	36(1)
C(14)	7392(1)	3419(2)	3726(1)	40(1)
C(15)	6334(1)	3520(2)	3758(1)	42(1)
N(1)	8794(1)	1971(2)	3624(1)	54(1)
O(3)	8318(1)	655(2)	3470(1)	64(1)
O(4)	9618(1)	2055(2)	3637(2)	85(1)
C(16)	8854(1)	4997(3)	3913(1)	49(1)
C(17)	8415(2)	6433(3)	4042(1)	52(1)
C(18)	7458(1)	6380(3)	4002(1)	48(1)
H(1a)	4052	2537	3191	60
H(1b)	4291	4163	3865	60
H(3a)	5769	3669	2263	60
H(3b)	5277	2012	2430	60
H(6a)	2553	6073	691	60
H(6b)	2811	4714	92	60
H(7a)	1176	4345	5	60
H(7b)	1848	2761	423	60
H(8)	122	3511	811	60
H(9)	-156	3734	2199	60
H(10)	1176	4410	3690	60
H(11)	2768	4827	3773	60
H(11b)	3582	5914	2572	60
H(14)	7053	2363	3623	60
H(16)	9510	5026	3931	60
H(17)	8768	7477	4160	60
H(18)	7153	7391	4086	60

Tabla 6. Longitudes de enlace v angulos de enlace.

C(1)-N(2)	1.453(3)	C(1)-C(11b)	1.528(2)
N(2)-C(3)	1.455(3)	N(2)-C(12)	1.352(2)
C(3)-C(4)	1.504(2)	C(4)-O(1)	1.224(3)
C(4)-N(5)	1.340(3)	N(5)-C(6)	1.455(2)
N(5)-C(11b)	1.468(3)	C(6)-C(7)	1.501(3)
C(7)-C(7a)	1.503(3)	C(7a)-C(8)	1.395(3)
C(7a)-C(11a)	1.402(2)	C(8)-C(9)	1.377(4)
C(9)-C(10)	1.385(3)	C(10)-C(11)	1.379(3)
C(11)-C(11a)	1.399(3)	C(11a)-C(11b)	1.511(3)
C(12)-O(2)	1.229(3)	C(12)-C(13)	1.500(3)
C(13)-C(14)	1.391(3)	C(13)-C(18)	1.392(3)
C(14)-C(15)	1.376(3)	C(15)-N(1)	1.469(3)
C(15)-C(16)	1.374(3)	N(1)-O(3)	1.226(2)
N(1)-O(4)	1.214(3)	C(16)-C(17)	1.374(3)
C(17)-C(18)	1.392(3)		
N(2)-C(1)-C(11b)	109.8(2)	C(1)-N(2)-C(3)	113.0(1)
C(1)-N(2)-C(12)	121.3(2)	C(3)-N(2)-C(12)	125.0(2)
N(2)-C(3)-C(4)	113.9(2)	C(3)-C(4)-O(1)	117.3(2)
C(3)-C(4)-N(5)	118.9(2)	O(1)-C(4)-N(5)	123.7(1)
C(4)-N(5)-C(6)	119.6(2)	C(4)-N(5)-C(11b)	125.5(1)
C(6)-N(5)-C(11b)	114.8(2)	N(5)-C(6)-C(7)	109.2(2)
C(6)-C(7)-C(7a)	110.4(2)	C(7)-C(7a)-C(8)	120.6(2)
C(7)-C(7a)-C(11a)	120.5(2)	C(8)-C(7a)-C(11a)	118.9(2)
C(7a)-C(8)-C(9)	121.7(2)	C(8)-C(9)-C(10)	119.6(2)
C(9)-C(10)-C(11)	119.6(2)	C(10)-C(11)-C(11a)	121.6(2)
C(7a)-C(11a)-C(11)	118.6(2)	C(7a)-C(11a)-C(11b)	122.1(2)
C(11)-C(11a)-C(11b)	119.2(1)	C(1)-C(11b)-N(5)	109.6(2)
C(1)-C(11b)-C(11a)	112.0(2)	N(5)-C(11b)-C(11a)	111.4(1)
N(2)-C(12)-O(2)	122.2(2)	N(2)-C(12)-C(13)	118.6(2)
O(2)-C(12)-C(13)	119.2(1)	C(12)-C(13)-C(14)	121.9(2)
C(12)-C(13)-C(18)	118.9(2)	C(14)-C(13)-C(18)	119.0(2)
C(13)-C(14)-C(15)	118.9(2)	C(14)-C(15)-N(1)	117.9(2)
C(14)-C(15)-C(16)	122.8(2)	N(1)-C(15)-C(16)	119.3(2)
C(15)-N(1)-O(3)	118.3(2)	C(15)-N(1)-O(4)	118.3(2)
O(3)-N(1)-O(4)	123.4(2)	C(15)-C(16)-C(17)	118.5(2)
C(16)-C(17)-C(18)	120.2(2)	C(13)-C(18)-C(17)	120.6(2)

En cuanto al compuesto 3-(p-Nitrobenzoi1)-1,2,3,4,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1a] isoquinolin-4 ona, $C_{18}H_{17}N_3O_4$, $M_r = 351.4$, $a = 22.704$ (5), $b = 10.330$ (2), $c = 14.808$ (3) Å, $\beta = 105.79$ (2)°, $V = 3339$ (1) Å³, $Z = 8$, $\lambda(\text{Cu K } \alpha) = F(000) = 1472$, $R = 0.0147$ cristal color amarillo monoclinico.

La tabla 8 muestra las coordenadas fraccionarias, tabla 9 muestra las distancias de enlace y los ángulos de valencia.

Observando la estructura tridimensional de estos dos compuestos se encuentra que los carbonilos de el derivado meta sustituido estan en posición trans mientras, que en para sustituido sus carbonilos estan en posición cis (figuras 11 y 12) deacuerdo con estudios realizados por Rubio, Cetina y Escobar (resultados no publicados).

Se obtuvo la densidad electronica de este derivado la cual se muestra en la (figura 13).

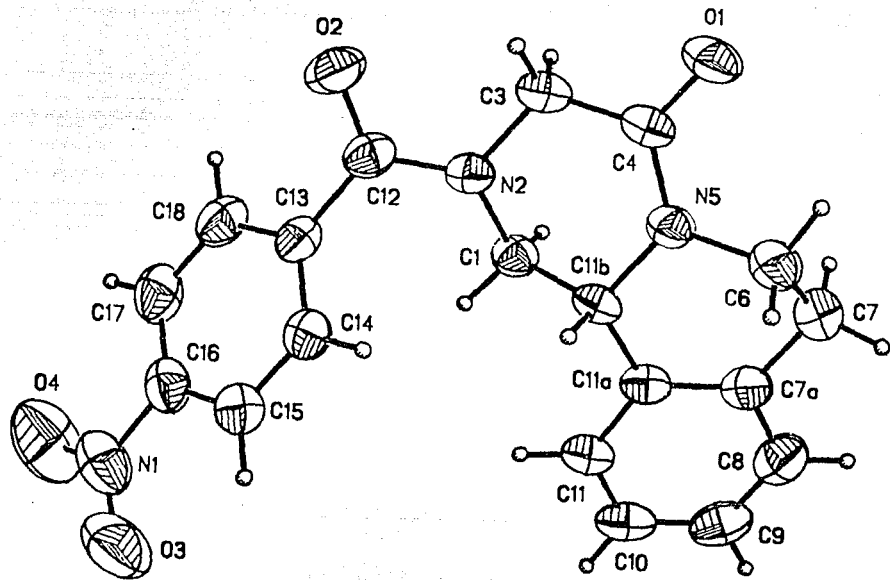


Figura. 12

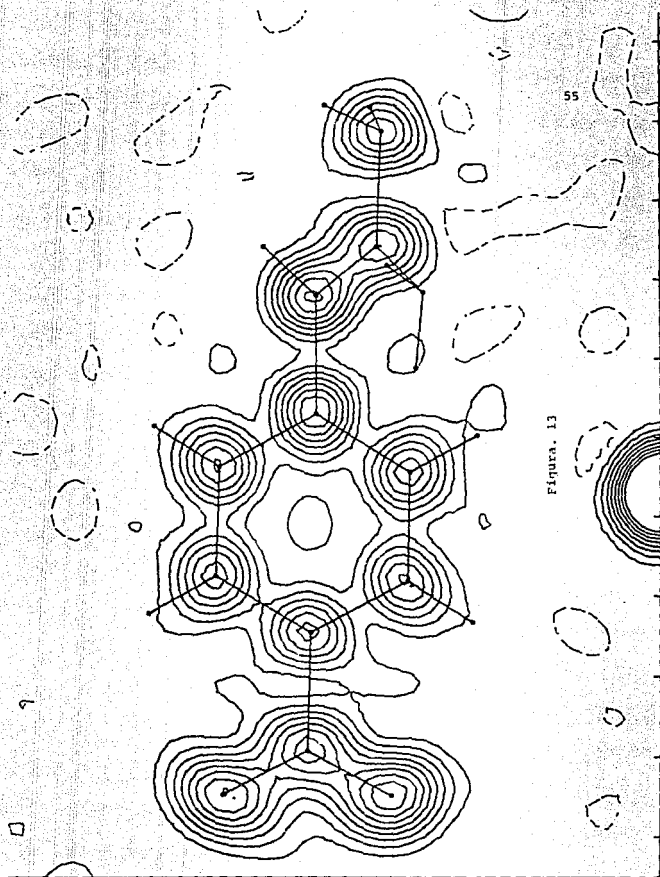


Figura. 13

55

Tabla 8. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$)

del derivado 2-(*p*-Nitrobenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-
4H-pirazino 2,1a isoquinolina-4-ona.

atomo	x	y	z	U
C(1)	3025(1)	2504(2)	9131(1)	36(1)
N(2)	3240(1)	3771(1)	8939(1)	40(1)
C(3)	2779(1)	4778(2)	8658(1)	46(1)
C(4)	2144(1)	4388(2)	8331(1)	51(1)
O(1)	1754(1)	5238(1)	8166(1)	55(1)
H(5)	2020(1)	3122(1)	8128(1)	42(1)
C(6)	1413(1)	2726(2)	7590(2)	53(1)
C(7)	1157(1)	1733(2)	8131(2)	60(1)
C(7a)	1600(1)	636(2)	8442(1)	45(1)
C(8)	1397(1)	-578(2)	8632(1)	58(1)
C(9)	1787(1)	-1612(2)	8877(1)	57(1)
C(10)	2398(1)	-1443(2)	8930(1)	51(1)
C(11)	2610(1)	-256(2)	8748(1)	44(1)
C(11a)	2219(1)	806(2)	8518(1)	39(1)
C(11b)	2486(1)	2143(2)	8326(1)	37(1)
C(12)	3824(1)	4115(2)	8999(1)	43(1)
O(2)	3977(1)	5255(1)	9003(1)	61(1)
C(13)	4282(1)	2063(2)	9039(1)	41(1)
C(14)	4179(1)	2071(2)	8381(1)	45(1)
C(15)	4612(1)	1125(2)	8428(1)	50(1)
C(16)	5148(1)	1184(2)	9139(1)	56(1)
N(1)	5601(1)	133(2)	9222(2)	69(1)
O(3)	5463(1)	-746(2)	8666(2)	99(1)
O(4)	6065(1)	165(2)	9834(2)	116(1)
C(17)	5269(1)	2174(2)	9789(2)	59(1)
C(18)	4830(1)	3121(2)	9728(1)	54(1)
H(1a)	3350	1885	9200	60
H(1b)	2901	2540	9700	60
H(3a)	2773	5030	9479	60
H(3b)	2895	5506	8542	60
H(6a)	1147	3467	7466	60
H(6b)	1438	2356	7008	60
H(7a)	780	1399	7736	60
H(7b)	1082	2136	8673	60
H(8)	971	-696	8591	60
H(9)	1637	-2440	9007	60
H(10)	2676	-2160	9095	60
H(11)	3036	-154	8780	60
H(11b)	2628	1986	7778	60
H(14)	3802	2045	7896	60
H(15)	4543	438	7974	60
H(17)	5648	2283	10273	60
H(18)	4908	3826	10167	60

Tabla. 9 Longitudes de enlace y ángulos de enlace.

C(1)-N(2)	1.451(2)	C(1)-C(11b)	1.516(2)
N(2)-C(3)	1.458(2)	N(2)-C(12)	1.352(2)
C(3)-C(4)	1.494(2)	C(4)-O(1)	1.227(2)
C(4)-N(5)	1.352(2)	N(5)-C(6)	1.456(2)
N(5)-C(11b)	1.464(2)	C(6)-C(7)	1.516(3)
C(7)-C(7a)	1.504(3)	C(7a)-C(8)	1.394(3)
C(7a)-C(11a)	1.374(3)	C(8)-C(9)	1.372(3)
C(9)-C(10)	1.376(3)	C(10)-C(11)	1.374(3)
C(11)-C(11a)	1.373(2)	C(11a)-C(11b)	1.525(2)
C(12)-O(2)	1.228(2)	C(12)-C(13)	1.493(3)
C(13)-C(14)	1.385(3)	C(13)-C(14)	1.374(2)
C(14)-C(15)	1.375(3)	C(15)-C(16)	1.377(2)
C(16)-N(1)	1.477(3)	C(16)-C(17)	1.375(3)
N(1)-O(3)	1.289(3)	N(1)-O(4)	1.190(3)
C(17)-C(18)	1.381(3)		

N(2)-C(1)-C(11b)	109.6(1)	C(1)-N(2)-C(3)	112.8(1)
C(1)-N(2)-C(12)	126.8(1)	C(3)-N(2)-C(12)	119.2(1)
N(2)-C(3)-C(4)	114.8(1)	C(3)-C(4)-C(1)	118.1(2)
C(3)-C(4)-N(5)	119.1(2)	C(1)-C(4)-N(5)	122.7(2)
C(4)-N(5)-C(6)	120.1(1)	C(4)-N(5)-C(11b)	123.9(1)
C(6)-N(5)-C(11b)	115.4(1)	N(5)-C(6)-C(7)	109.7(2)
C(6)-C(7)-C(7a)	110.7(2)	C(7)-C(7a)-C(8)	120.7(2)
C(7)-C(7a)-C(11a)	120.7(2)	C(8)-C(7a)-C(11a)	118.6(2)
C(7a)-C(8)-C(9)	122.0(2)	C(8)-C(7)-C(10)	118.9(2)
C(9)-C(10)-C(11)	120.3(2)	C(10)-C(11)-C(11a)	121.2(2)
C(7a)-C(11a)-C(11)	119.6(2)	C(7a)-C(11a)-C(11b)	122.5(1)
C(11)-C(11a)-C(11b)	118.5(2)	C(1)-C(11b)-N(5)	109.9(1)
C(1)-C(11b)-C(11a)	111.7(1)	N(5)-C(11b)-C(11a)	111.3(1)
N(2)-C(12)-O(2)	121.6(2)	N(2)-C(12)-C(13)	118.1(2)
O(2)-C(12)-C(13)	120.3(2)	C(12)-C(13)-C(14)	121.7(1)
C(12)-C(13)-C(14)	118.4(2)	C(14)-C(13)-C(15)	119.8(2)
C(13)-C(14)-C(15)	120.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)	118.5(2)
C(15)-C(16)-N(1)	118.7(2)	C(15)-C(16)-C(17)	122.2(2)
N(1)-C(16)-C(17)	119.0(2)	C(16)-N(1)-O(3)	118.8(2)
C(16)-N(1)-O(4)	118.9(2)	O(3)-N(1)-O(4)	124.3(2)
C(16)-C(17)-C(18)	118.5(2)	C(13)-C(16)-C(17)	120.5(2)

CONCLUSIONES

Al final de este trabajo, después de analizar los resultados obtenidos llegamos a las conclusiones que se enumeran enseguida:

1) Se obtuvieron 10 análogos del praziquantel de los cuales, 4 ya son conocidos. Su estudio como cestodocida está en proceso,

2) En el espectro de infrarrojo en cloroformo se obtuvo una buena relación lineal al trazar la frecuencia combinada de los grupos carbonilo de la amida ante la sigma de Hammett. Sin embargo cuando se traza las frecuencias separadas obtenidas en estado sólido la correlación no es adecuada.

3) También con los espectros de resonancia magnética nuclear se trató de establecer una relación de desplazamiento con la sigma de Hammett pero esto no fue posible, por lo que los hidrógenos insertados en los carbonos C 1 y C 2 no son afectados por la presencia de los diferentes sustituyentes.

4) En cuanto a los resultados obtenidos con la espectrometría de masas, se trató de encontrar una relación de McLafferty. Cuando se consideró un fragmento que no contiene el sustituyente la correlación fue mala, no obstante al tratar el fragmento que contiene el sustituyente la relación mejoró notablemente.

5) Del estudio de la fragmentación se concluye que los compuestos del 1-11 (ver tabla 4) da fragmentos característicos con altas intensidades bajo el impacto de electrones. Estos fragmentos son de valor diagnóstico y puede usarse para poner en evidencia la manera de monitoriar un ion en muestras biológicas.

6) Se logró obtener la estructura tridimensional de los derivados del compuesto 1 sustituido en para y en meta con un grupo nitro, sustituido comprobándose así la presencia de sus carbonilos en posición cis y trans respectivamente (ver figuras 11 y 12) de acuerdo a un estudio realizado por Rubio, Cetina, y Escobar (resultados no publicados).

REFERENCIAS

1. N. Katz, R. S. Rocha, y A. Chaves, *Bull. W.H.O.*, 67, 761-766 (1970)
A. T. Santos, B. L. Blas, J. S. Nosenas, G. P. Portillo, O. M. Ortega, M. Hayashi, y K. Boehme, *Bull. W.H.O.*, 57, 793-799 (1979).
2. P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke y J. Seubert, *Medicinal Reviews*, 3, 147 (1983).
3. H. W. Diekmann y K. U. Buhring, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, 1, 107-112 (1979).
4. K. U. Buhring, H. W. Diekmann, H. Muller, A. Garbe, y H. Nowak, *Metab. Pharmacol.*, 3, 179-190 (1978).
5. P. Andrews, resultados no publicados.
6. K. U. Buhring, H. W. Diekmann, H. Muller, A. Garbe, and H. Nowak, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, 3, 179-190 (1978).
7. Chavarria, M. y Gonzalez, D. D., 1978 Droncit en el tratamiento de la cisticercosis Porcina. *Esp. Vet.* 1:159-165.
8. a) C. S. Bricker, J. W. Depebusch, y J. L. Bennett, submitted to *Am. J. Trop. Med. Hyg.*
b) R. PAX, J. L. Bennett, y R. Fetterer, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 304, 309-315 (1978)
9. P. Andrews y H. Thomas, *Tropenmed. Parasitol.*, 30, 391-400 (1979)

10. L. F. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co. Inc. New York, 1940.
11. Jaffé, H. H. *Chem. Rev.*, **53**, 191 (1953).
12. Hammett, *Chem. Rev.*, **17**, 125 (1935).
 - a) Burkhardt, *Nature*, **136**, 684 (1935).
 - b) Burkhardt, Ford and Singleton, *J. Chem. Soc.*, **17**, (1936).
 - c) Burkhardt, Evans and Warhurst, *ibid* **25**, (1936).
 - d) Hammett, *Trans. Faraday Soc.*, **34**, 156 (1938).
13. Schreck, J. G., *J. Chem. Educ.*, **48**, 103-7 (1971).
14. Ewing, D. F., in Chapman, N. B. and Shorter, J., "Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances", p.p 357-96. Plenum, N. Y. (1978).
15. Okamoto, I. y Brown, H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4969 (1958)
16. Brown, H. H. y Okamoto, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4979 (1958).
17. Richard D. Gillom., *Introduction to Physical Organic Chemistry* Addison-Wesley Publishing Company, 1970. pp.144-154.
18. Gawley, R. E., *J. Org. Chem.*, **48**, 4595 (1981).
19. Charton, M., *Prog. Phys. Org. Chem.*, **13**, 119-251 (1981).
20. Reynolds, W. F., *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 165-203 (1983).
21. Dewar, M. J. S. and Grisalde, F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3548 (1962).
22. Dewar, M. J. S. and Marchand, G. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 354 (1966).

23. Swain, C. G. y Lupton, E. C. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **90** 4328 (1968).
24. Reynolds, W. F. y Topsom, R. D., *J. Org. Chem.* , **49** , 1989 (1984).
25. Hoefnagel, A. J., Dosterbeel, W. y Wapster, B. M., *J. Org. Chem.* , **49**, 1993 (1984).
26. Taft, R. W. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* , **75**, 4231 (1953).
27. Ritchie, C. D. y Sager, W. F., *Prog. Phys. Org. Chem.* , **2**, 323-400 (1964).
28. Ingold, C. K., *J. Chem. Soc.* , 1032 (1930).
29. Shorter, J., *Q. Rev. Chem. Soc.* , **24**, 433-53 (1970).
30. Draffehn, J. y Fonsold, K., *J. Prakt. Chem.* , **320**, 249 (1978).
31. Shorter, J., "Correlation Analysis of Organic Reactivity", Wiley, New York, 1982.
32. a) F. W. McLafferty, *Anal. Chem.* , **31** 477 (1959).
b) M. M. Bursey y F. W. McLafferty, *J. Amer. Chem. Soc.* , **88**, 529, (1966).
c) M. M. Bursey y F. W. McLafferty, *ibid.* , **89**, 1 (1967).
33. L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1940.
34. H. M. Rosenstock, M. B. Wallenstein, A. L. Wahrhaftig y H. Eyring *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* , **38**, 667 (1952).

35. T. M. Bustard y R. S. Egan, *tetrahedron*, 27, 4457 (1971).
36. R. Bergin y D. Carstrom, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 24, 1508 (1968).
37. Textbook of practical organic Chem. IV, 175 pag 838.
38. S. Johnson and Wood, *Org. Syntheses*, Vol. 4, pag. 715 (1968).
39. W. Bartok and H. Pobiner, *J. Org. Chem.*, 30, 274 (1965).
40. R. A. Sauders and A. E. Williams, *Adv. Mass Spectrom.*, 3, 681 (1968)
41. F. D. Popp, K. T. Potts and R. Arbuster, *Org. Mass Spectrom.*, 3, 1075 (1970).
42. Manuel F. Rubio Arroyo, "Relaciones Extratermodinámicas y Espectometría de masas." Tesis de licenciatura. UNAM 1969.