

15  
2 ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

**“SINTESIS DE ARILPROPENAMIDAS NITRADAS CON  
POSIBLE ACTIVIDAD TRIPANOCIDA Y DETERMINACION  
DE SU ACTIVIDAD LARVICIDA EN *Artemia salina*  
(LEACH)”**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
P R E S E N T A  
**MIGUEL RAZO AGUILERA**

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO ES  
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Q. PATRICIA DEMAREE NEGRETE</b>
<b>VOCAL</b>	<b>M. en C. LINO JOEL REYES TREJO</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Q. FRANCISCO SILVA FLORES</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>Q.F.B. CARMEN NIÑO DE RIVERA OYARZABAL</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>Q.F.B. ROCÍO BRECEDA HERNÁNDEZ&lt;</b>

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**LABORATORIO 208, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, EDIFICIO "B"  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.**

**DIRECTOR DEL TRABAJO: M. en C. LINO JOEL REYES TREJO.**

**SUSTENTANTE: MIGUEL RAZO AGUILERA.**

**F.E.S. ZARAGOZA U.N.A.M., MÉXICO, D.F., 1997.**

**AGRADECIMIENTOS.**

*Se agradece al M. en C. Lino Joel Reyes Trejo por todo el apoyo brindado en la realización de este trabajo, así como por sus valiosos consejos y conocimientos transmitidos.*

*Se agradece a la Dra. Rocío Pozas Horcasitas por todo su respaldo y sus conocimientos transmitidos para la realización de este trabajo.*

*Se agradece al Q.F.B. Javier Carballo Perea por sus valiosas asesorías.*

*Se agradece al Dr. Raúl Cetina Rosado apoyo para el procesamiento de los espectros RMN y EM.*

*Se agradece al departamento de espectroscopia de IR-UV por el apoyo brindado para el procesamiento de estos espectros.*

**DEDICATORIAS.**

*Dedico ésta tesis a Martha Rocío y a Miguelito por su cariño y comprensión.*

*Dedico ésta tesis a mis padres por haberme dado la posibilidad de recibir una educación.*

*Dedico ésta tesis a mis hermanos y a mis cuñados por su apoyo y por sus consejos en los momentos más inciertos.*

*Dedico esta tesis a mis sobrinos, por un futuro mejor.*

*Dedico ésta tesis a mis compañeros y amigos: Javier, Paty, Luz Ma., Lucy Blanca, Lourdes, Alba, Blanca y a todos con quién convivi en el laboratorio 208 del edif. "B" Fac. Química, por formar un agradable ambiente de trabajo.*

*Dedico esta tesis a mis compañeros y amigos de la licenciatura y a quienes siempre me apoyaron de una u otra manera.*

## Abreviaturas y Símbolos.

$\delta$	Desplazamiento químico
$\nu_{\text{máx}}$	Frecuencia máxima de absorción
$\lambda_{\text{máx}}$	Longitud de onda máxima de absorción
$\mu\text{l}$	Microlitro
<i>A. salina</i>	<i>Artemia salina</i>
$^{\circ}\text{C}$	Grados Célcius
c/u	Cada uno
CL <sub>50</sub>	Concentración letal al 50 %
cm <sup>-1</sup>	Inverso de los centímetros
d	Doblete
dd	Doble de dobles
EM	Espectroscopia de masas
g	Gramos
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Log	Logaritmo
m	Multiplete
m/e	masa/carga
M+	Ión molecular
mg	miligramos
min	minutos
ml	Mililitro
mp	Punto de fusión
nm	Nanometros
P.B.	Pico base
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
r	Coefficiente de regresión
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
s	Singulete
%T	Porciento de transmitancia
t	Triplete
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TMS	Tetrametilsilano
UV	Espectroscopia de Ultravioleta

## INDICE

	Página
<b>1. RESUMEN</b>	1
<b>2. INTRODUCCIÓN.</b>	3
<b>3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DEL TEMA.</b>	4
<b>3.1 Enfermedad de Chagas.</b>	4
<b>3.2 Relación Estructura-Actividad de los Heterociclos Nitrados.</b>	8
<b>3.3 Síntesis de Arilpropenamidas Nitradas.</b>	11
3.3.1 Formación de Ácidos Carboxílicos.	11
3.3.2 Preparación de Nitrocompuestos (Nitración de Arilcompuestos).	13
3.3.3 Halogenación (Preparación de Halogenuros de Acilo).	13
3.3.4 Formación de Amidas, Vía Adición de Aminas Primarias.	14
<b>3.4 Análisis de Retrosíntesis.</b>	18
<b>3.5 Bioensayo con <i>Artemia salina</i>.</b>	19
<b>4. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.</b>	20
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	22
<b>6. OBJETIVOS.</b>	23
6.1 Objetivo General.	23
6.2 Objetivos Particulares.	23
<b>7. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	23
<b>8. METODOLOGÍA.</b>	24
<b>8.1 Material:</b>	24
8.1.1 Reactivos.	
8.1.2 Material de Vidrio y Otros Aditamentos.	25
8.1.3 Equipos.	26
8.1.3 Material Biológico.	27

<b>8.2 Procedimientos.</b>	<b>28</b>
8.2.1 Obtención del Acido 5-Nitro-2-Furilacrílico.	
8.2.2 Obtención de Amidas Derivadas del Acido-5-Nitro-2-Furilacrílico.	29
8.2.3 Extracción del Nifurtimox.	30
8.2.4 Bioensayo con <i>Artemia salina</i>	32
<b>9. RESULTADOS.</b>	<b>35</b>
9.1 Resultados. Gráficas Dosis-Respuesta	40
9.2 Resultados. Constantes Físicas de los Compuestos Obtenidos.	49
<b>10. ANÁLISIS DE RESULTADOS.</b>	<b>61</b>
10.1 Identificación de Compuestos por Espectroscopia de:	62
10.1.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN $^1\text{H}$ ).	63
10.1.2 Infrarrojo (IR).	63
10.1.3 Ultravioleta(UV).	64
10.1.4 Masas (EM).	65
10.2 Actividad Larvívica en <i>Artemia salina</i> .	65
<b>11. CONCLUSIONES.</b>	<b>67</b>
<b>12. SUGERENCIAS.</b>	<b>68</b>
<b>13. ESPECTROSCOPIA (ANEXO).</b>	<b>69</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>94</b>



## 1. RESUMEN.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis ligada a la pobreza que afecta a varios millones de personas en América Latina. Las limitaciones de la quimioterapia para este padecimiento propicia que en la actualidad se sigan estudiando nuevas alternativas de medicación.

Las arilpropenamidas nitradas son compuestos que son ampliamente utilizados en la práctica médica por poseer capacidades antimicrobianas.

En el presente trabajo, se sintetizaron una serie 9 de arilpropenamidas (de las cuales 8 son nitradas) con rendimientos del 62-96 %; y se extrajo nifurtimox de un producto comercial. Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR, UV y EM. De igual forma se determinó el punto de fusión a cada uno de los compuestos.

A estos 10 compuestos se les evaluó la actividad larvicida en *Artemia salina*, puesto que se sabe existe relación de esta prueba con el efecto antiparasitario. Se consideró al nifurtimox como la sustancia control. Se encontró que de los 9 compuestos sintetizados, 6 son bioactivos, y de estos últimos, 3 son incluso más potentes que el compuesto control. Así mismo, se observó que de los compuestos estudiados con mayor incidencia para la bioactividad, son las arilpropenamidas-N-sustituidas en posición *para*.

## ABSTRACT.

Chagas' disease is a parasitosis related to poverty common in several million people of Latin-America. The limited successfulness of present medication present used for this sickness, justifies the investigation of new options .

The nitro arilpropenamides are compounds that are used frequently in medical practice as antimicrobial agents

In this research the synthesis, of 9 arilpropenamides (8 with nitro group) with a 62-96% yield was obtained; there also extracted nifurtimox drug from a commercial product. All compounds were characterized by spectroscopy of RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR, UV y EM. The melting point (mp) of all synthesized substances was also obtained.

These ten drugs were evaluated also by the test of larvicidal effect on *Artemia salina*, since it is know that this test relates to the antiparasitic effect Nifurtimox drug was used as control compounds. Six of the nine compounds synthesized were bioactive; and three of these even more than the control compound. The compounds that were more effective are arilpropenamides-N-substituted in *para* position.

## 2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas originalmente fue una enzootia silvestre, pero a medida que el hombre invadió y degradó los ecosistemas naturales, la parasitosis se adaptó al ser humano. En la actualidad, afecta a individuos que habitan en viviendas inadecuadas, en zonas rurales o suburbanas de Latinoamérica (aproximadamente 24 millones). Al igual que todas las parasitosis, es una enfermedad ligada a la pobreza. En 1970 un grupo de estudio *ad hoc* auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud, se percató de sus profundas implicaciones socioeconómicas y decidió declararla enfermedad social (OMS/OPS, 1974).

El nifurtimox (Lampit, Marca Registrada Bayer Argentina, S.A.) es uno de los fármacos conocidos por su actividad en infecciones antichagásicas. Un segundo fármaco es el benznidazol, con efecto similar en eficacia contra *T. cruzi*. Debido a que ambas sustancias presentan efectos colaterales y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser incluso graves, existe el interés por estudiar otros compuestos que tengan buena actividad tripanocida con efectos adversos mínimos para el huésped.

En el presente estudio fueron evaluados 10 compuestos en la prueba biológica, actividad larvicida en *Artemia salina* (determinación del CL<sub>50</sub>), de los cuales 9 fueron arilpropanamidas sintetizadas, y el otro fue el principio activo nifurtimox del producto farmacéutico Lampit. Este compuesto es posiblemente, el medicamento de elección a la fecha, contra la enfermedad de Chagas.

### 3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DEL TEMA

#### 3.1 Enfermedad de Chagas

##### a) Definición.

Es una protozoosis causada por un parásito intracelular de las células del SRE (Sistema de Reticulo Endotelial) que ataca particularmente al miocardio, esófago y colon . Es transmitida generalmente en las materias fecales de insectos hematófagos (Triatominae), pero también puede ser adquirida in útero (vía transplacentaria), por conducto de la leche materna, por transfusión sanguínea, al desollar animales silvestres o ingerirlos semicrudos, por falta de cuidado en el trabajo del laboratorio y por el transplante de órganos.

##### b) Etiología

El agente etiológico es *Trypanosoma cruzi* (Chagas 1909), parásito flagelado, perteneciente al Phylum: Protozoa, subphylum Sarcomastigophora, superclase Mastigophora, clase Zoomastigophora, orden Kinetoplastida, suborden Trypanosomatina, familia Trypanosomatidae, género *Trypanosoma*, sección Stercoralia, especie *T.cruzi*.

En el ciclo biológico de *T.cruzi* están involucrados vertebrados que funcionan como huéspedes y reservorios y un artrópodo vector: un triatómino llamado vinchuca y chipo en los países sudamericanos y chinche hocciona en México.

*T. cruzi* pasa por tres estadios en su ciclo biológico: Trypomastigote, amastigote y epimastigote, moderna nomenclatura de las anteriores : forma de tripanosoma, de leishmania y crithidia.

*T. cruzi* presenta variaciones morfológicas, fisiológicas, ecológicas y patogénicas, que han permitido identificar cepas diferentes y por eso se ha propuesto considerarlo como el complejo cruzi, en lugar de una simple especie.

#### c) Sintomatología.

La enfermedad de Chagas aguda es en general, una enfermedad febril, debida a infección reciente por el microorganismo. En niños puede provocar principalmente linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y edema facial. Tras la recuperación espontánea de la forma aguda de la enfermedad, la mayoría de los individuos infectados quedan de por vida en una etapa indeterminada de la enfermedad de Chagas crónica, que se caracteriza por parasitemia subclínica, niveles elevados de anticuerpos anti-*T. cruzi* y ausencia de síntomas. En una minoría de sujetos infectados crónicamente, las lesiones cardíacas y digestivas provocan manifestaciones graves y la muerte.

#### d) Diagnóstico.

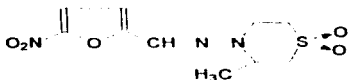
La enfermedad de Chagas se diagnostica por la demostración de los tripanosomas en sangre periférica o de formas no flageladas en la biopsia de un ganglio linfático, y por la inoculación de animales o cultivos celulares, el xenodiagnóstico por pruebas serológicas.

e) Prevención.

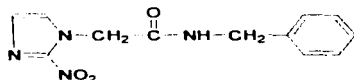
El control sobre la transmisión de *T. cruzi* en regiones endémicas se basa en disminuir la población de vectores caseros mediante la fumigación con insecticidas y mejorando las condiciones de las viviendas rurales. Además, en regiones endémicas es preciso difundir y perfeccionar las campañas de detección selectiva de *T. cruzi* en donantes de sangre, para disminuir la transmisión a través de transfusión. Los turistas que viajan a zonas endémicas deben evitar dormir en viviendas ruinosas o alojamientos con techos de paja. La protección aumenta usando mosquiteros y repelentes de insectos.

f) Tratamiento.

El compuesto I es uno de los fármacos conocidos por su actividad en infecciones antichagásicas. Un segundo fármaco es el compuesto II con efecto similar en eficacia contra *T. cruzi*



Compuesto I: Nifurtimox (*Lampit*)



Compuesto II: Benznidazol (*Radaniil*)

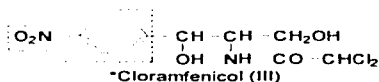
Los efectos secundarios habituales del nifurtimox son: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Los síntomas neurológicos posibles son: inquietud, desorientación, insomnio, espasmos, parestesias, polineuritis y convulsiones; los cuales desaparecen reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento. La dosis aconsejada en adultos es de 8-10

mg/kg/día; en adolescentes de 12.5-15 mg/kg/día y en niños de 1 a 10 años 15 a 20 mg/kg/día. El fármaco se administra vía oral, dividido en cuatro tomas al día, y el tratamiento debe mantenerse durante 90 a 120 días.

Un segundo fármaco usado en la enfermedad de Chagas es el benznidazol, cuya eficacia es similar al nifurtimox, y sus efectos colaterales consisten en: neuropatía periférica, erupciones y granulocitopenia. La dosis recomendada por vía oral es de 5 mg/kg/día, durante 60 días. Este fármaco se utiliza en Latinoamérica, ya que no se usa en EE.UU.

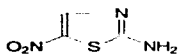
### 3.2 Relación Estructura-Actividad de los Aros Nitroados.

Muchos de los agentes antibacterianos y antiprotozoarios son derivados de benceno o heterociclos de cinco miembros. Tal es caso del cloramfenicol(III), representante de los primeros.

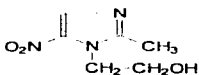


Los nitroheterociclos que actúan como antibacterianos y antiprotozoarios son numerosos. Comprenden nitrotizoles, nitroimidazoles y por supuesto los nitrofuranos.

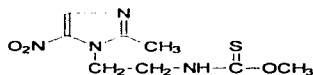
Los nitrotizoles tienen como representante más importante al 2-amino-5-nitrotiazol (entramina VII). Los nitroimidazoles son en su mayoría 5-nitroimidazoles sustituidos en la posición 1, como metronidazol(VIII), tinidazol(IX), ornidazol(X), carnidazol(XI), y secnidazol(XII).



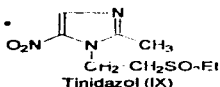
Entramina (VII)



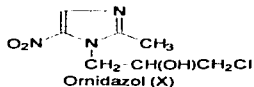
Metronidazol (VIII)



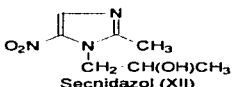
Carnidazol (XI)



Tinidazol (IX)



Ornidazol (X)

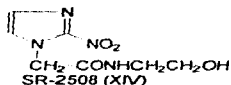
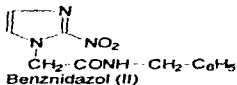
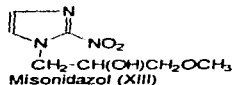


Secnidazol (XII)

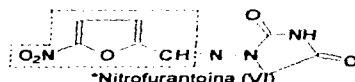
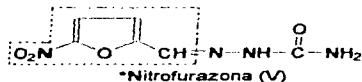
\*Las líneas punteadas indican al grupo nitroante que es el grupo a quien se le confiere la capacidad antimicrobiana.



Los 2-nitroimidazoles son antitumorales por su capacidad para dañar al ADN y por su actividad como radiosensibilizadores.



Entre los nitrofuranos hay que destacar , por su aplicación en infecciones del aparato urinario, nitrofurazona(V) y nitrofurantoina(VI); utilizadas en infecciones por microorganismos gramnegativos.

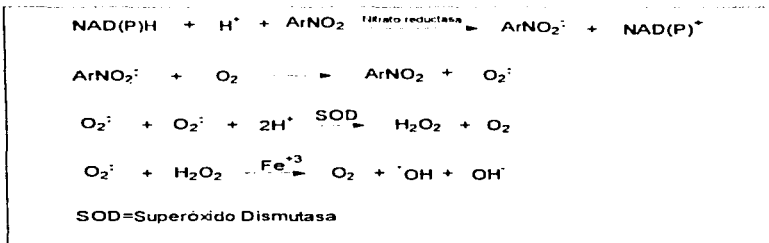


El mecanismo de acción de estos compuestos es el mismo que el de los antibacterianos y antiprotozoarios anteriormente comentados, y está ligado a la reducción del grupo nitro. La diferencia estriba en que algunas de estas sustancias dañan fundamentalmente al parásito, mientras que los antitumorales son no selectivos; algunos se utilizan en ambos sentidos. Así, el benznidazol(compuesto II)es por una parte, un fármaco muy útil en la quimioterapia de la enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma Cruzi*, y por la otra, ha mostrado ser efectivo como antineoplásico en combinación con lomustina (Harper, 1989).

\*Las líneas punteadas indican al grupo nitroanilo que es el grupo a quien se le confiere la capacidad antimicrobiana.

\*\*2-nitroimidazoles de aplicación quimioterapéutica. 9

Al igual que el benznidazol, el nifurtimox es un compuesto también ampliamente utilizado para combatir la enfermedad de Chagas; ambas sustancias poseen un grupo heterociclo de cinco miembros nitrado en su estructura molecular que les confiere cierta afinidad electrónica; tal como ocurre en el mecanismo de acción del nifurtimox contra *Trypanosoma cruzi*, pues se cree, estimula la producción del ión radical superóxido que a su vez incrementa la producción de peróxido de hidrógeno; este último en presencia de  $Fe^{+2}$  produce radical  $\cdot OH$  que oxida ácidos grasos de cadena larga, degradándolos y afectando la funcionalidad de la membrana celular de *T.cruzi*(ver figura 1).

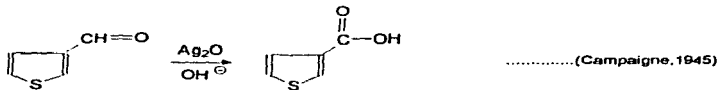
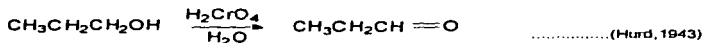


**Figura 1.** Mecanismo de acción del nifurtimox sobre *Trypanosoma cruzi* ( Docampo,1979).

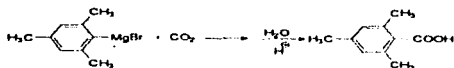
### 3.3 Síntesis de Arilpropenamidas Nitradas.

#### 3.3.1 Formación de Ácidos Carboxílicos por:

a) Oxidación de alcoholes primarios. Los agentes oxidantes convierten a los alcoholes primarios en aldehídos, y éstos a su vez sufren con gran facilidad una oxidación ulterior a ácidos carboxílicos. El proceso global de oxidación constituye, por tanto, un método adecuado para preparar ácidos carboxílicos a partir de alcoholes primarios.



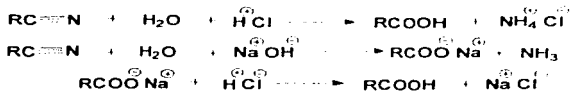
b) Carbonatación de los reactivos de Grignard. Cuando se hace pasar dióxido de carbono a través de una solución etérea de un reactivo de Grignard, se produce una reacción de adición, formándose la sal halomagnésica de un ácido carboxílico. El tratamiento posterior con agua libera ácido.



.....(Bower, 1976)

c) Hidrólisis de nitrilos. Los nitrilos pueden hidrolizarse y dar una amida o un ácido carboxílico. La amida es el producto inicial, pero las amidas pueden hidrolizarse también con tratamiento ácido o básico, siendo el ácido carboxílico el producto más común.

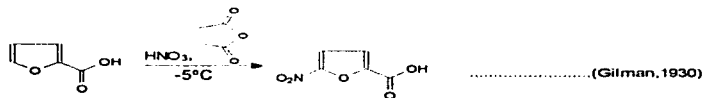
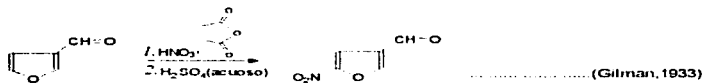
El calentamiento de un nitrilo R-CN, con un ácido o un álcali en solución acuosa origina su hidrólisis al ácido carboxílico ( o a su sal). En este último caso el ácido libre se obtiene acidificando la solución alcalina con ácido inorgánico fuerte.



d) Oxidación de alquenos y arenos. Estas reacciones son útiles en ocasiones para preparar determinados ácidos carboxílicos en cuanto a la oxidación de la cadena lateral de los compuestos aromáticos, es preciso advertir que los sustituyentes nucleares tales como -NO<sub>2</sub>, halógenos, -SO<sub>3</sub>, -COAr, -OR; son estables bajo las condiciones ordinarias de oxidación -COR, al igual que los grupos alquilo, se oxida a -COOR, mientras que los substituyentes -OH y NH<sub>2</sub> permiten la oxidación del propio núcleo aromático.

### 3.3.2 Preparación de Nitrocompuestos.

Los nitrocompuestos aromáticos se preparan casi siempre por nitración directa del anillo aromático utilizando ácido nítrico. No obstante, y puesto que el ácido nítrico es un agente oxidante, con frecuencia es preciso proteger a los sustituyentes del anillo sensibles a la oxidación antes de efectuar la nitración.

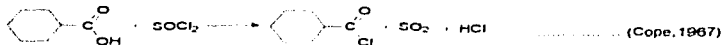


### 3.3.3 Halogenación.

Una reacción muy importante del grupo carboxilo es la sustitución del grupo OH por un átomo de halógeno para producir un halogenuro de acilo.

Estos compuestos muy reactivos, generalmente líquidos, tienen gran importancia sintética por ser intermedios en numerosas transformaciones de los ácidos

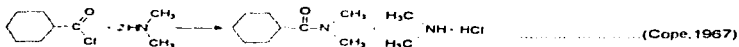
carboxílicos. Se preparan mediante la acción de los halogenuros de fósforo o de tionilo sobre los ácidos carboxílicos.



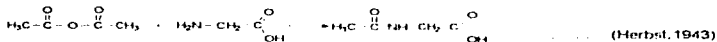
### 3.3.4 Formación de Amidas.

Las amidas pueden prepararse en muy diversas formas a partir de ésteres, ácidos carboxílicos, carboxilatos, halogenuros y anhídridos de ácido; estos métodos implican reacciones de sustitución acilnucleofílica con amoníaco o una amina en un carbono acilo, en donde se adiciona el átomo de nitrógeno nucleofílico via mecanismo adición-eliminación. (March, 1985).

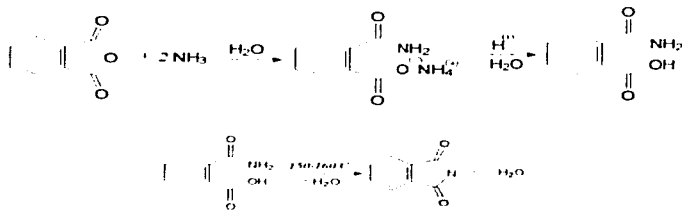
a) Acilación de aminas por halogenuros de acilo. El tratamiento de halogenuros de acilo con amoníaco o aminas es una reacción muy común. La reacción es altamente exotérmica y debe ser controlada cuidadosamente, usualmente con enfriamiento o dilución. El amoníaco genera amidas no sustituidas, las aminas primarias dan amidas N-sustituidas y las amidas secundarias dan amidas N,N-disustituidas.



b) Acilación de aminas por anhídridos. Los anhídridos de ácido reaccionan con amoniaco y aminas primarias y secundarias y forman amidas por reacciones análogas a la de los cloruros de acilo.

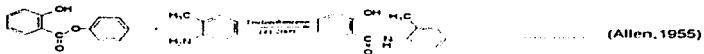


Los anhídridos cíclicos reaccionan con amoniaco o una amina en la misma forma general que los anhídridos acíclicos; sin embargo, la reacción forma un producto que es tanto una amida como una sal de amonio. Al acidificar la sal de amonio se forma una amida y un ácido.



c) Acilación de aminas por ésteres. Los ésteres sufren una sustitución nucleofílica en sus carbonos acílicos cuando se hace reaccionar con amoniaco o con aminas primarias y secundarias.

Estas reacciones se llevan a cabo más lentamente que los de cloruros de acilo y anhídridos, pero son de utilidad sintética.



d) Amidas a partir de ácidos carboxílicos y carboxilatos de amonio. Los ácidos carboxílicos reaccionan con amoníaco acuoso formando sales de amonio.



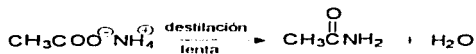
Debido a la baja reactividad del ión carboxilato en la sustitución nucleofílica generalmente en solución acuosa la reacción no procede más adelante. Sin embargo, si se evapora el agua y se calienta la sal seca ésta se deshidrata formando una amida.



Un método alternativo para la síntesis de amidas a partir de ácidos implica la adición de carbonato de amonio sólido a un exceso del ácido y la destilación lenta de la mezcla.

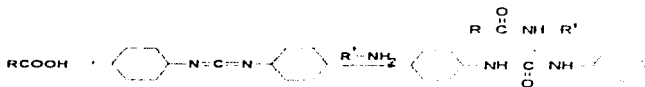






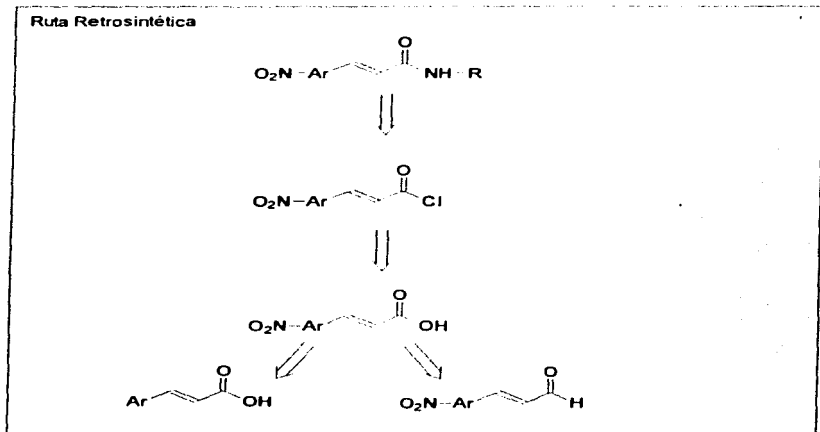
e) Amidas Mediante Diciclohexilcarbodiimida. Un reactivo especialmente útil es el compuesto dicitclohexilcarbodiimida(DCC). La DCC promueve la formación de amidas reaccionando con el grupo carboxilo de un ácido activándolo respecto a la sustitución nucleofílica.

El intermediario de esta síntesis no necesita aislarse y ambas etapas se llevan a cabo a temperatura ambiente. Las amidas se producen en un rendimiento muy alto.



### 3.4 Análisis de Retrosíntesis

Ambos compuestos, el nifurtimox y el benznidazol, contienen en su estructura un heterociclo nitrado de cinco miembros; por lo tanto, es posible que se puedan sintetizar en el laboratorio, una serie de amidas que contengan la parte en común de los compuestos antes señalados, por tal situación a continuación se expone la ruta retrosintética (esquema 4).



Esquema 4. Ruta retrosintética propuesta para la obtención de amidas.

### **3.5 Bioensayo con *Artemia salina*.**

Un método, utilizando *Artemia salina* (Leach), es propuesto como un simple bioensayo para investigar productos naturales. El procedimiento determina los valores de concentración letal 50%(CL<sub>50</sub>), en ug/ml de compuestos activos y extractos en medio de agua de mar artificial. Las actividades de una amplitud de compuestos activos se manifiestan como toxicidad larvica a este organismo(McLaughlin, 1991).

La *Artemia salina* es un diminuto crustáceo, que ha sido estudiado ampliamente(Brown,1991; Foster,1984 y 1985). En los últimos años se han utilizado las larvas de *Artemia salina* para investigar la toxicidad de compuestos puros, extractos de plantas, residuos de pesticidas, micotoxinas, anestésicos, componentes unidos a morfina, aceites dispersantes y en el control de tóxicos marinos(Meyer,1982).

El método es rápido, confiable, económico y conveniente como una herramienta general de bioensayo.

#### 4. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La tripanosomiasis americana, mejor conocida como enfermedad de Chagas, es una parasitosis con notables repercusiones en la salud pública, en Latinoamérica. Se cree que tan sólo en México existen alrededor de 3 millones de infectados (Velasco, 1991).

En la actualidad existen algunos medicamentos que se conocen por tener cierta eficacia terapéutica contra la enfermedad de Chagas, pero con el gran inconveniente de llevar consigo un conjunto de varias reacciones adversas, que puede tener limitantes en la medicamentación (Wilson, 1991).

El agente etiológico de la enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, es particularmente sensible a especies con oxígenos activos, debido a que carece de enzimas antioxidantes tales como la catalasa. Por tal motivo, se procedió a sintetizar arilpropenamidas nitradas, ya que este tipo de compuestos se sabe tienen capacidad de transferencia de electrones que conduce a la producción de oxígeno activo.

Por otra parte, se sabe que la prueba de McLaughlin, o efecto larvicida en *Artemia salina*, es un test ampliamente útil puesto que existe relación entre esta prueba y la capacidad antiparasitaria (McLaughlin, 1991). Ante estas aseveraciones se decidió realizar esta prueba con arilpropenamidas nitradas, frente al nifurtimox, que es el medicamento de elección contra la enfermedad de Chagas.

Por tal motivo, se sintetizaron 8 compuestos nitrados, una arilpropenamida sin nitrar, y se usó nifurtimox como control.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El nifurtimox es uno de los nitrofuranos conocidos por su efectividad en infecciones chagásicas, se absorbe por vía oral muy aceptablemente; sin embargo, se presenta en concentraciones muy bajas en plasma, tejidos y orina, lo cual indica su rápida biotransformación. Debido a que presenta efectos colaterales como reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxias; complicaciones dependientes de la dosis y la edad de los individuos, principalmente en el sistema nervioso periférico y central; náusea, vómito, mialgia, astenia, etc., surge el interés de estudiar otros compuestos análogos con posible actividad antichagásica con la finalidad de encontrar tripanocidas cuyos efectos colaterales sean menores.

## **6. OBJETIVOS.**

**6.1 Objetivo General:** Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos de nitroarilpropenamidas, así como evaluar su efecto larvicida en *Artemia salina* (Leanch).

### **6.2 Objetivos Particulares:**

a) Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente a una serie de 3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamidas con sustituyente: N-isobutil, N-bencil, N-(4-clorobencil), N-(3-bromobencil), N-(4-bromobencil); N-bencil 3-(2-furil)-2E-propenamida; así como el N-bencil-(3-fenil)-2E-propenamida con sustituyente: 2-nitro, 3-nitro y 4-nitro.

b) Evaluar la actividad larvicida de los compuestos sintetizados sobre *Artemia salina* (Leanch).

## **7. HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

- Se sintetizarán una serie de compuestos arilpropenamidas nitradas, que de tener actividad larvicida en *Artemia salina* es posible tengan actividad tripanocida.

## **8. METODOLOGÍA.**

### **8.1 Material:**

#### **8.1.1 Reactivos.**

Acetato de etilo.

Acetona.

Acido clorhidrico.

Acido nitrico.

Acido 2-furilacrilico.

Anhidrido acético.

5-Nitro-2-furilacroleína.

Benceno seco.

Bencilamina.

3-Bromobencilamina.

4-Bromobencilamina.

Isobutilamina.

Bicarbonato de sodio.

p-Clorobencilamina.

Cloruro de calcio.

Cloruro de tionilo.

Cromatoplacas Alugram Sil G/UV<sub>254</sub>

Dimetil sulfoxido.

Hexano.



**Hidróxido de sodio.**

**Hielo.**

**Hielo seco.**

**Nitrato de plata.**

**3-(2-Nitrofenil)-2-propenal.**

**3-(3-Nitrofenil)-2-propenal.**

**3-(4-Nitrofenil)-2-propenal.**

**Sal de mar comercial Aquarium Systems.**

**Silica gel Gf-254.**

**Sulfato de sodio anhidro.**

**Tabletas de lampit (nifurtimox).**

**Tetracloruro de carbono.**

#### **8.1.2 Material de Vidrio y Otros Aditamentos**

**Anillo de fierro.**

**Adaptador de termómetro.**

**Barras magnéticas.**

**"T" de destilación.**

**Colector de destilación.**

**Embudos buchner.**

**Embudos de filtración con tallo.**

**Embudos de separación.**

**Espátulas.**

**Frascos de vidrio.**

**Mangueras de hule.**

**Matraces erlenmeyer.**

**Matraces kitazato.**

**Matraces balón.**

**Papel pH**

**Papel filtro Watman poro fino.**

**Pinzas de tres dedos con nuez.**

**Pipetas de vidrio graduadas.**

**Probetas**

**Refrigerantes.**

**Soportes universales.**

**Termómetros.**

**Tina de 20x6x5 cm con rejilla.**

**Trampas de vacío.**

**Tubos capilares de vidrio.**

**Vasos de precipitados.**

**Vidrios de reloj.**

### **8.1.3 Equipos.**

**Aparato de Fisher Johns para punto de fusión.**

**Balanza analítica.**

**Balanza granataria.**

**Bomba de vacío.**

**Canastilla de calentamiento.**

**Estufa de secado.**

**Espectrofotómetro de infrarrojo Nicolet FT-IR 5X de un solo haz.**

**Espectrofotómetro de UV/Vis Perkin Elmer Mod. Lambda 2.**

**Espectrómetro de masas Jeol AX-505 a**

**Espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian Gemini 200.**

**Lámpara de luz ultravioleta.**

**Parrilla de calentamiento.**

**Reóstato.**

**Rotavapor.**

#### **8.1.4 Material Biológico.**

**Huevecillos de *Artemia salina*(Leanch).**

## **8.2 Procedimientos.**

### **8.2.1 Obtención del ácido 5-nitro-2-furilacrílico.**

#### **a). Vía oxidación del 5-nitro-2-furilacroleína.**

Se preparó óxido de plata(I) adicionando una solución de 16.83g (0.0991 moles) de nitrato de plata en 33.8 ml de agua, en 7.8g (0.197 moles) de hidróxido de sodio en 33.8 de agua. Se continuó agitando durante la adición hasta obtener una suspensión espesa café. Esta mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregó poco a poco y en pequeñas porciones 8.0g (0.0478 moles) de 5-nitro-2-furilacroleína, procurando mantener buena agitación mecánica. La reacción terminó 30 minutos después de concluir la adición del compuesto a oxidar. En seguida la mezcla se filtró al vacío, y se lavó el precipitado (en el embudo al momento de la filtración) con agua caliente. Al líquido filtrado se adicionó ácido clorhídrico concentrado, y se observó la aparición de un precipitado, éste fue separado por filtración y se lavó con agua fría hasta pH neutro, purificándose por recristalización, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 82.7 % y p.f.234-235 °C.

#### **b). Vía nitración del ácido 2-furilacrílico.**

En un matraz redondo de 50 ml de tres bocas provisto con un refrigerante para reflujo, adaptador con termómetro, embudo de adición y baño de hielo-sal, se adicionaron una mezcla de 5.7 ml de ácido nítrico fumante (0.1222 moles) y 11.6 ml de anhídrido acético (0.1217 moles) y se mantuvo en agitación magnética. En seguida se adicionó gota a gota una solución de 3.0g (0.0217 moles) de ácido

2-furilacrílico disuelto en 4.1 (0.043 moles) ml de anhídrido acético, manteniendo la temperatura de -15 a-5°C. Una vez terminada la adición, se filtró y se lavó el ácido nitrofurilacrílico precipitado con agua helada hasta pH neutro y se purificó por recristalización. Con un rendimiento de 47.8 % y p.f. 234-235 °C.

#### 8.2.2 Obtención de amidas derivadas del ácido-5-nitro-2-furilacrílico (Método General).

En un matraz fondo redondo de dos bocas, equipado con refrigerante para reflujo, embudo de adición y trampa de humedad, todo en condiciones anhidras, se colocaron 1.0 mol de ácido 5-nitro-2-furilacrílico, se adicionó benceno anhidro en volumen necesario para permitir la agitación. Luego se adicionó 1.5 moles de cloruro de tionilo por el embudo de adición y se puso a reflujo en baño maría de 60 a 70 °C durante 5 horas, con agitación magnética.

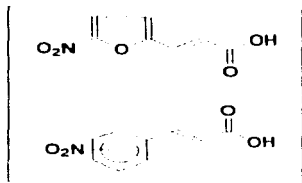
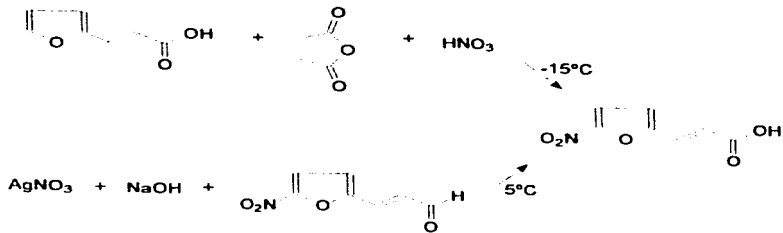
El equipo de reflujo del paso anterior, fue modificado para proceder a realizar una destilación del disolvente. Posteriormente, se adicionaron tres fracciones de benceno seco y fueron realizadas tres destilaciones a presión reducida, respectivamente. En seguida, se adicionó la amina disuelta en su volumen similar con benceno seco a temperatura baja, la cantidad de amina que se empleó fue la que correspondió a 3 moles de amina por un mol de cloruro de acilo. Antes de la reacción y mientras ocurría la adición de la amina, se colocó el

matraz de reacción en un baño de hielo, así como trampa de humedad y después de la adición se dejó en agitación constante por 24 horas. Posteriormente se evaporó el disolvente en rotavapor. El sólido obtenido fue disuelto en acetato de etilo y en un embudo de separación se lavó con solución al 10 % de ácido clorhídrico y luego con solución al 10 % de bicarbonato de sodio, se evaporó el acetato de etilo, en seguida se purificó por cromatografía en columna, luego se recristalizó la amida en par de disolventes acetato de etilo-hexano, y se determinaron sus pruebas de espectroscopía de IR, EM, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y UV. Una vez identificados los compuestos se les realizó el bioensayo.

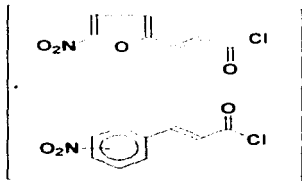
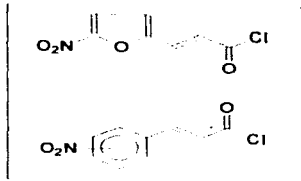
### 8.2.3 Extracción de Nifurtimox.

El nifurtimox se obtuvo por extracción de la presentación farmacéutica Lampit (BAYER Argentina S.A.) y de la cual se pulverizaron seis tabletas cuyo contenido de nifurtimox fue de 120 mg c/u. Para realizar la extracción se utilizó acetona debido a que los componentes del excipiente (fosfato de calcio, almidón de maíz, dióxido de silicio y laurilsulfato de sodio) son insolubles en ésta. La solución orgánica se evaporó obteniéndose 548 mg de nifurtimox (p.fus. 179-180°C). Rendimiento 76.1 %.

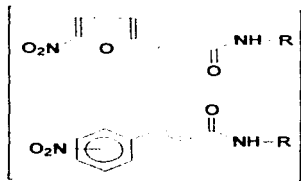
**Diagrama 1.**  
**Ruta General para la Obtención de Amidas**



$\text{SOCl}_2$



$\text{R-NH}_2$



#### 8.2.4 Bioensayo con *Artemia salina*.

A un recipiente de forma rectangular con 250 ml de agua de mar artificial, provisto de un compartimiento cerrado y libre del paso de luz y otro expuesto a la luz.(ambos compartimientos interconectados por una apertura en la zona basal de la tina), se le colocaron 30 mg de huevecillos de *Artemia salina*. Se dejó que eclosionaran éstos por 48 horas.

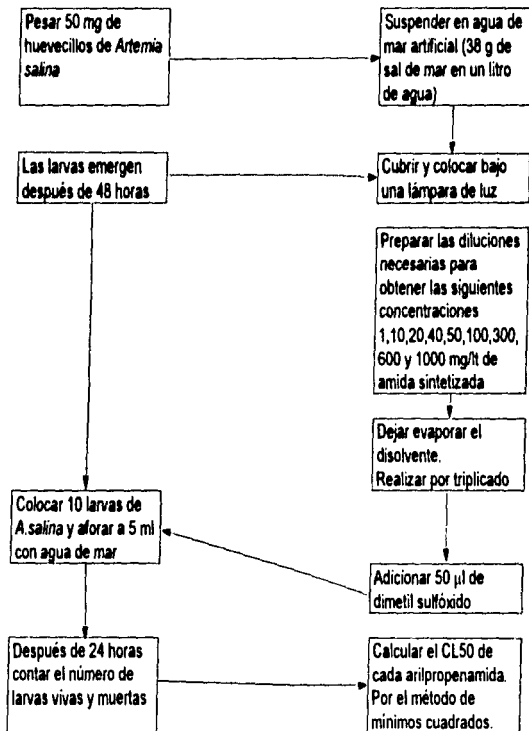
Paralelamente a lo anterior se disolvieron 50 mg de amida en 5 ml de acetona(solución 1), luego a partir de esta solución se realizaron diluciones 1:10(solución 2), 1:100(solución 3) y 1:1000(solución 4) usando como diluyente acetona. También se dispuso de un vial con 15 ml de acetona pura (solución 5). En seguida se etiquetaron con número progresivo a 15 viales de 5 ml. Se procedió a verter 0.5 ml de solución 4 a los viales 4-6, 0.5 ml de solución 3 a los viales 7-9, 0.5 ml de solución 2 a los viales 10-12 y 0.5 de la solución 1 a los viales 13-15. Hasta este momento no se adicionó solución a los viales 1-3. Después se dejaron éstos 24 horas a temperatura ambiente a fin de evaporar el disolvente.

Posteriormente, a cada uno de los 15 viales se les adicionó 50 µl de dimetilsulfóxido, luego 3 ml aproximados de agua artificial de mar. Posteriormente se adicionaron a cada vial 10 larvas de *Artemia salina*, una vez contenidas las larvas en los viales, estos fueron aforados a 5 ml con la misma agua artificial de mar. Las concentraciones de amida en cada vial quedaron así: viales 1-3 (0 ppm



o blanco de prueba), viales 4-6 (1 ppm), viales 7-9 (10 ppm), viales 10-12 (100 ppm) y viales 13-15 (1000 ppm). Una vez realizado lo anterior se dejaron los viales por 24 horas y expuestos a una lámpara de luz blanca. Después de las 24 horas se contó el número de larvas vivas y muertas y se calculó la dosis letal 50%, CL<sub>50</sub>.

Diagrama 2. Determinación del CL50 en larva de *Artemia salina*



## 9. RESULTADOS.

Todos los compuestos sintetizados fueron identificados y caracterizados por espectroscopia de IR, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de hidrógeno. También, se les determinó su punto de fusión (Tabla 1) después de haber sido purificados por cromatografía en columna y recristalización en par de disolventes.

Las amidas sintetizadas presentaron puntos de fusión entre 124 y 191°C llamando la atención la 3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-clorobencil)-2E-propenamida, ya que este compuesto descompuso a 163 °C. Por otra parte, los rendimientos obtenidos en síntesis de amidas oscilaron entre 54 y 94 %, a partir del ácido carboxílico correspondiente.

En lo que respecta a la caracterización de los compuestos sintetizados tenemos que, las señales de espectroscopia de IR presentaron mayor incidencia en 3420 y 3240(NH), 1618(C=O), 1510 y 1340 (NO<sub>2</sub>) y 980  $\text{cm}^{-1}$  (trans olefinico). En la espectroscopia de RMN-H, las señales correspondientes al hidrógeno del NH de amida apareció entre 5.9-8.5 y los 2 hidrogenos del doble enlace conjugado del grupo propenamida aparecieron entre 6.3-7.9  $\delta$ ppm con un predominio de una J=15.3.

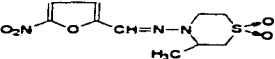
En la prueba biológica se observó que de los 10 compuestos evaluados por el método de McLaughlin, 7 compuestos fueron activos. De los 7 compuestos con actividad larvicida 4 fueron más potentes que el compuesto control (nifurtimox).

Tabla 1. Resultados de las Nitroarilpropenamidas Sintetizadas.

Comp. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento (%)	Tiempo de Reacción (Hrs.)		Punto de Fusión (°C)
				ETAPA 1	ETAPA 2	
1			93.4	1	24	146-147
2			70.0	5	24	124-125
3			93.1	5	24	177-178
4			87.3	5	24	163 DES.
5			54.3	5	24	183-187
6			62.5	5	24	138-139
7			58.1	1	24	189-191
8			95.5	1	24	135-136
9			85.1	1	24	178-180



**Tabla 3. Efecto larvicida del nifurtimox contra *Artemia salina***

Compuesto No.	Estructura	COEFICIENTE DE REGRESION(r)	CONC. LETAL 50% CL50(ppm)
10	 <chem>CN1CC(S(=O)(=O)C1)C=CN2C=CC(=O)N2C(=O)N</chem>	0.9950	293.6

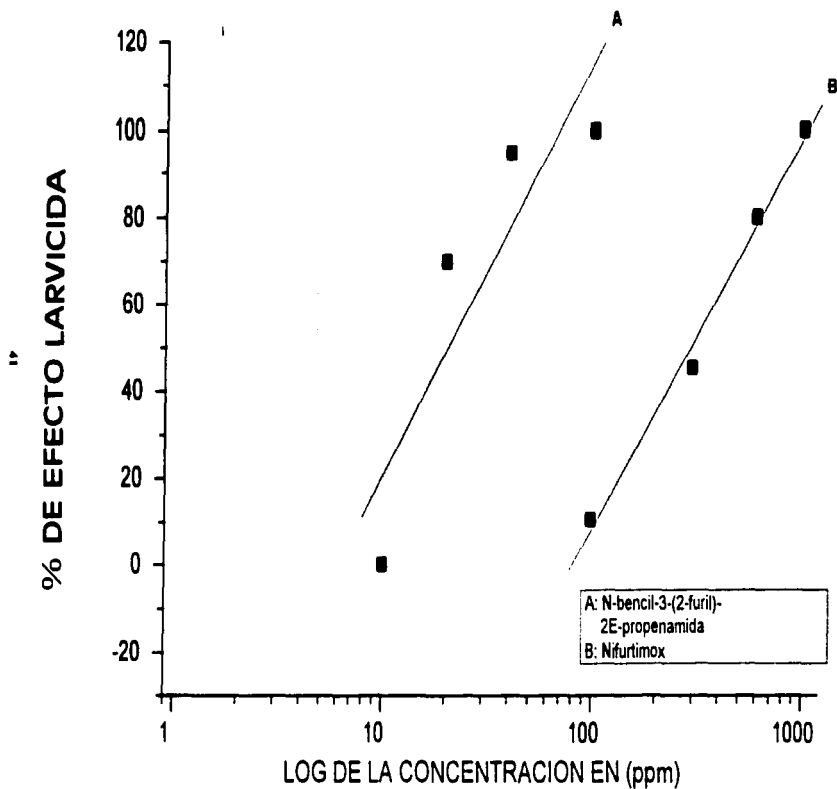
**Tabla 4. Efecto Larvicida de las Arilpropenamidas Nitroadas.**

COMPUESTO No.	NOMBRE DEL COMPUESTO	CL <sub>50</sub> (ppm)	% POTENCIA RELATIVA
1	N-bencil-3-(2-furil)-2E-propenamida	20.1	1,414.2
2	3-(5-nitro-2-furil)-N-isobutil-2E-propenamida	35.9	817.2
3	3-(5-nitro-2-furil)-N-bencil-2E-propenamida	430.5	68.2
4	3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-clorobencil)-2E-propenamida	109.9	267.2
5	3-(5-nitro-2-furil)-N-(3-bromobencil)-2E-propenamida	NO ACTIVO	NO ACTIVO
6	3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-bromobencil)-2E-propenamida	306.8	95.7
7	N-bencil-3-(2-nitrofenil)-2E-propenamida	NO ACTIVO	NO ACTIVO
8	N-bencil-3-(3-nitrofenil)-2E-propenamida	NO ACTIVO	NO ACTIVO
9	N-bencil-3-(4-nitrofenil)-2E-propenamida	31.6	928.8
10	Nifurtimox; 3-Metil-N-[(5-nitro-2-furanil)metilen]-1,1-dióxido-4-tiomorfolinamina	293.6	100

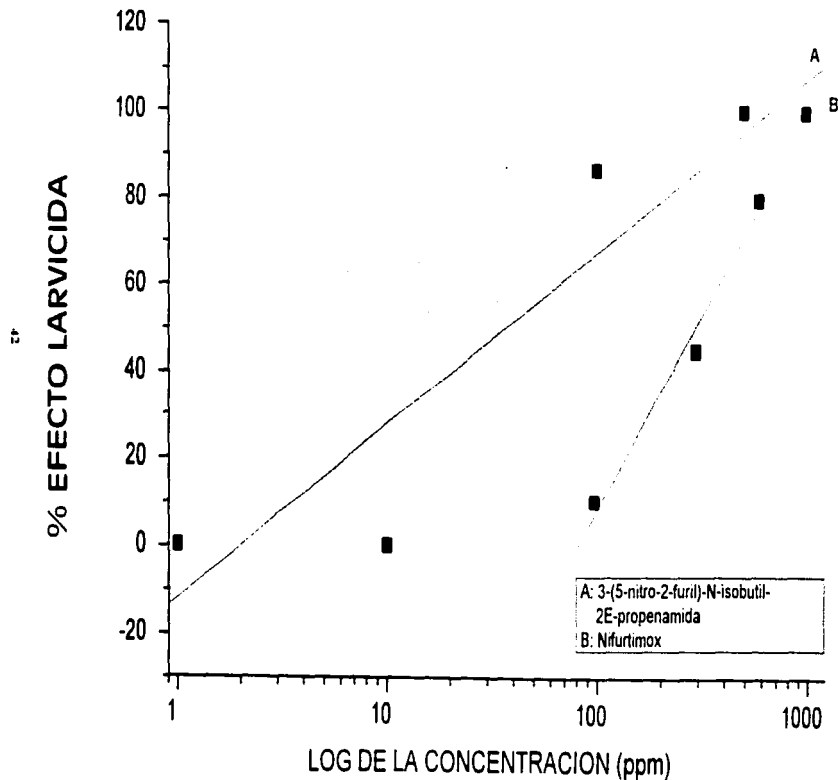
## 9.1 Gráficas Dosis-Respuesta



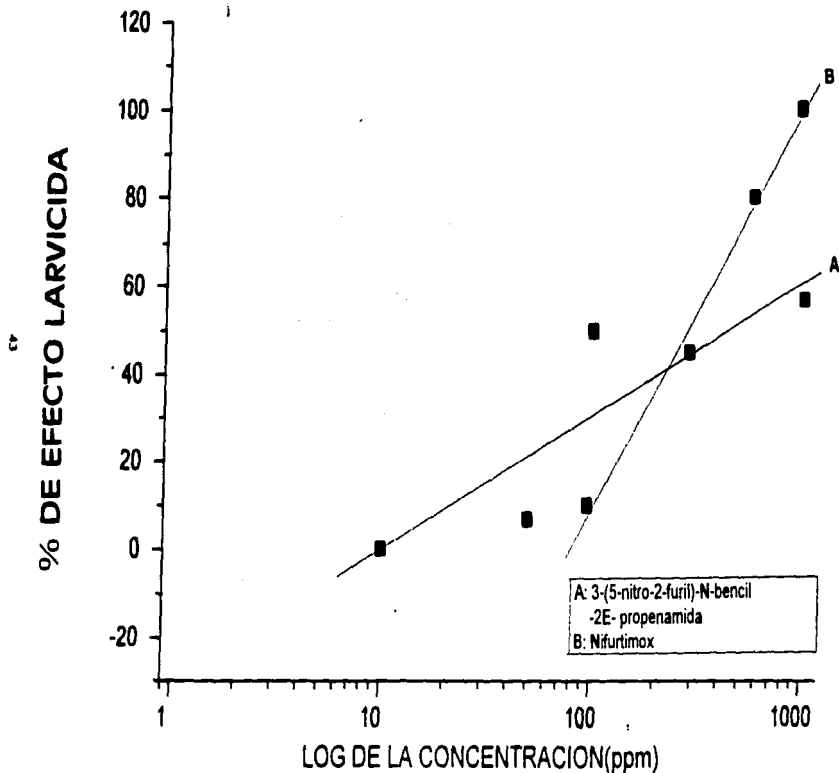
# EFFECTO LARVICIDA EN Artemia salina



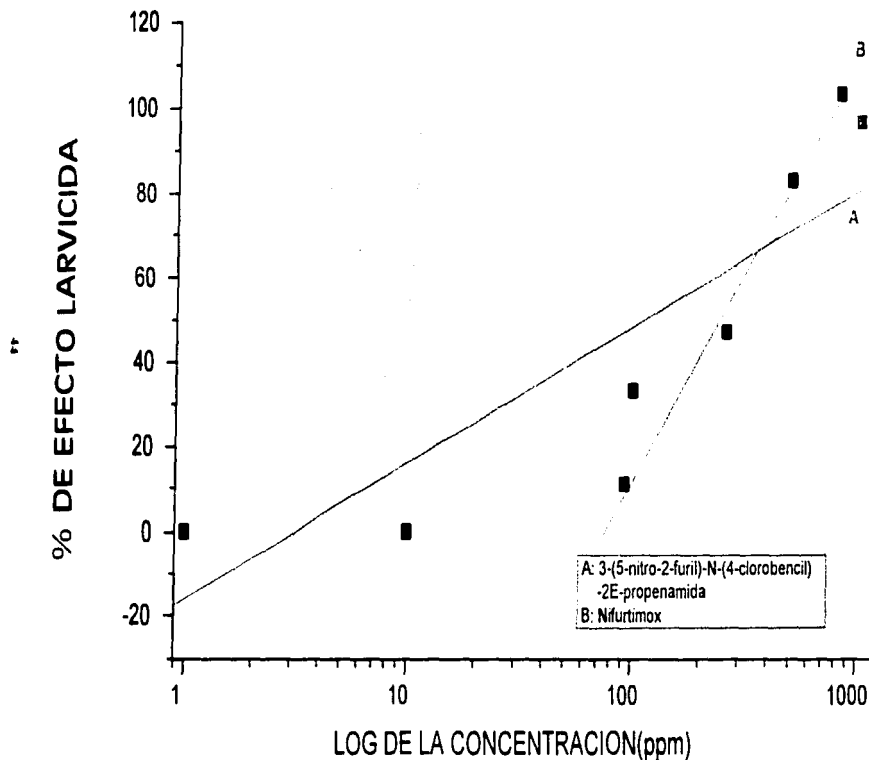
# EFFECTO LARVICIDA EN Artemia salina



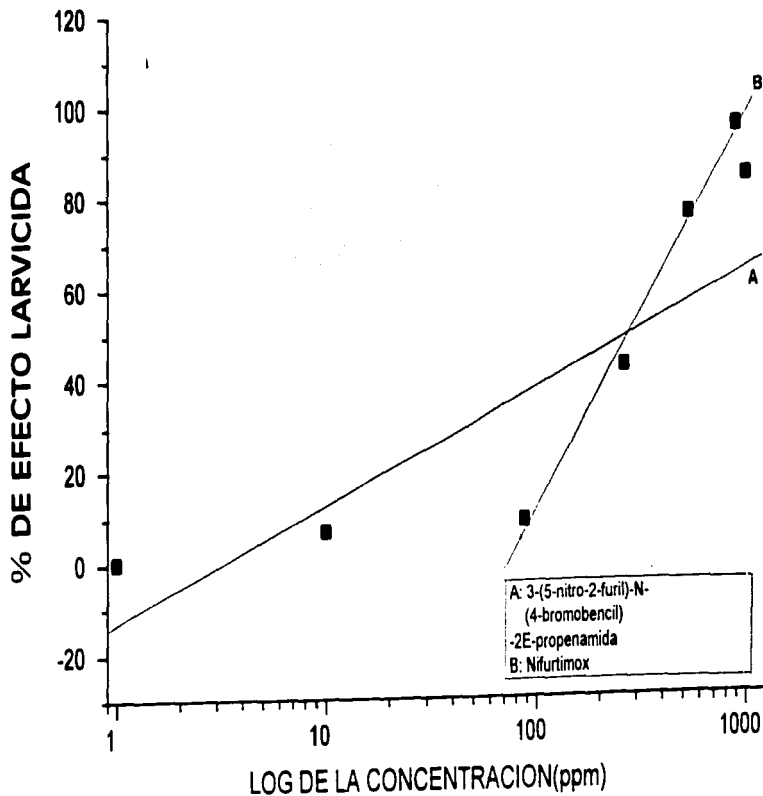
# EFFECTO LARVICIDA EN Artemia salina



# EFFECTO LARVICIDA EN *Artemia salina*

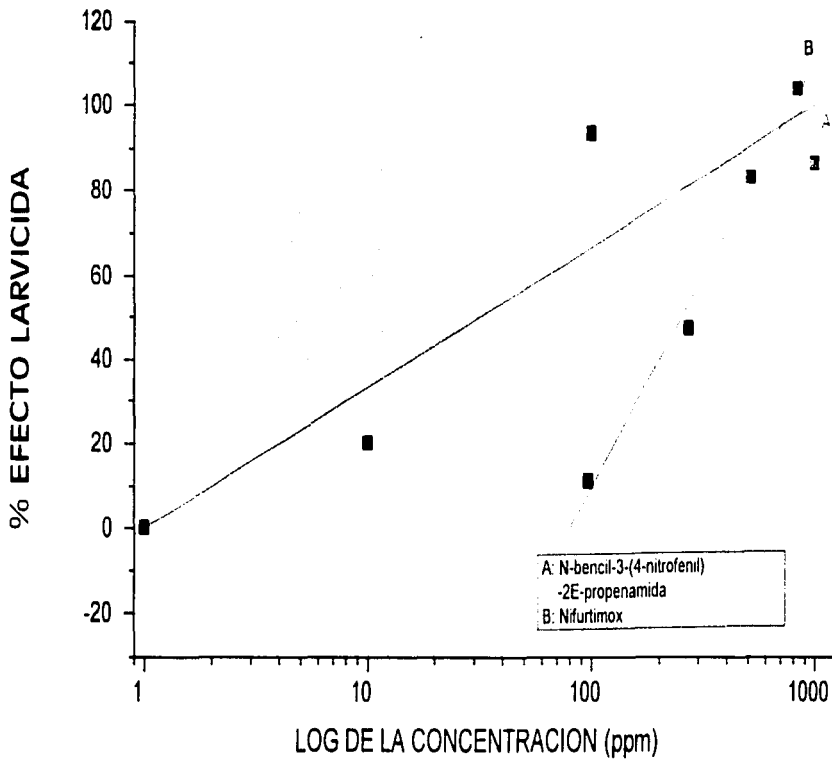


# EFFECTO LARVICIDA EN Artemia salina



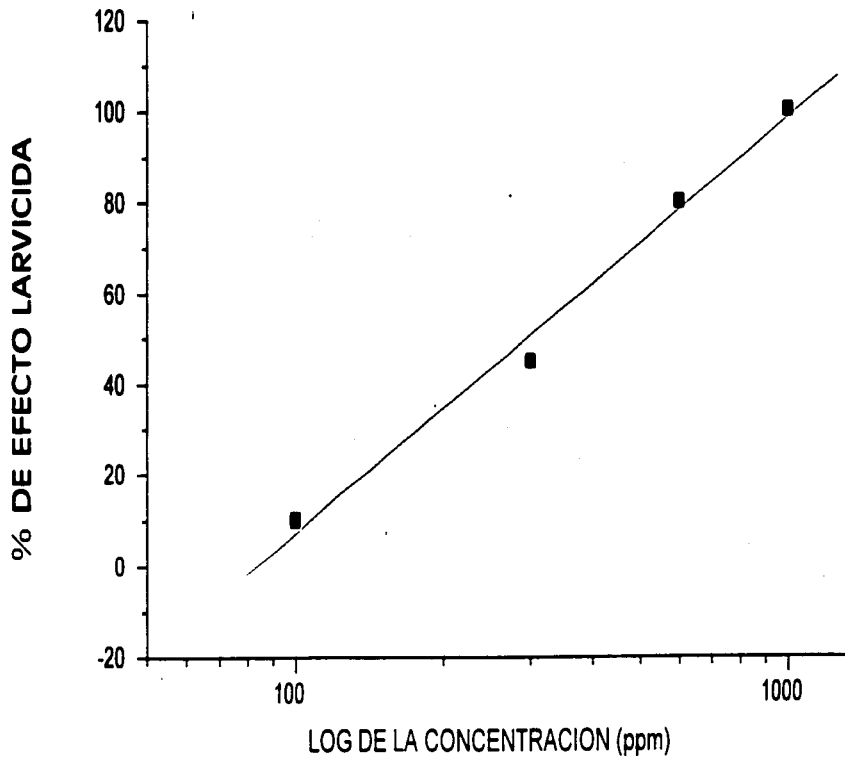
# EFFECTO LARVICIDA EN Artemia salina

46

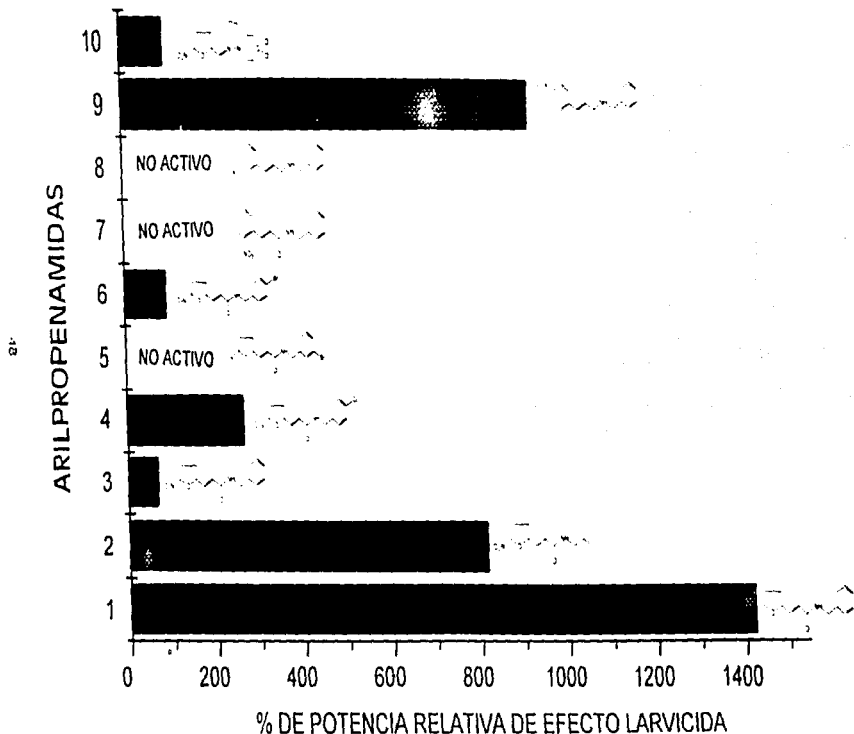


# EFFECTO LARVICIDA DE NIFURTIMOX EN *Artemia salina*

47

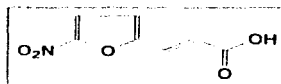


# POTENCIA RELATIVA DE LAS ARILPROPENAMIDAS





## **9.2 Resultados. Constantes Físicas de los Compuestos Obtenidos.**



**Nombre:** Acido-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenóico  
**Fórmula:** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>5</sub>

**Peso Molecular** 183.12  
**(g/mol):**

**P.F.(°C):** 234-235

**Aspecto Físico:** Polvo amarillo

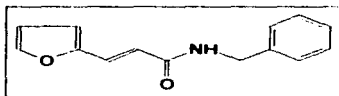
**IR (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>)** 2900, 1424, 1394 (-OH de COOH)  
 1682, 1482 (-C=O de -COOH)  
 3072, 1628 (-C-H insaturado)  
 3132, 1572, 1034, 782 (furano)  
 1512, 1352 (-NO<sub>2</sub>)  
 976 (trans olefinico)

**RMN (δ ppm)** 7.34, 6.54 (dd, 2H, J=15.94, trans olefinico)  
 7.31, 6.76 (dd, 2H, J=3.86, furano)

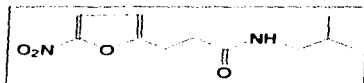
**UV (λ<sub>max</sub> nm)** 353.4

**Ión Molecular (M<sup>+</sup>)** 183

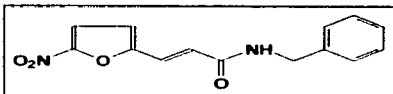
**PICO BASE (P.B.)** 137



<b>Nombre:</b>	<b>N-bencil-3-(2-furil)-2E-propenamida</b>
<b>Fórmula:</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub></b>
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	<b>227.26</b>
<b>P.F.(°C):</b>	<b>146-147</b>
<b>Aspecto Físico:</b>	<b>Cristales cafe claro.</b>
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	
<b>IR ( <math>\nu_{max}</math> cm<sup>-1</sup> )</b>	<b>3403,3276 (N-H)</b> <b>3082 (C-H insaturado)</b> <b>2966 (C-H saturado)</b> <b>1618 (C=O)</b> <b>1516 (Aromático)</b> <b>1348 (C-N)</b> <b>978 (trans olefínico)</b> <b>3160,1012 (Furano)</b>
<b>RMN ( <math>\delta</math> ppm )</b>	<b>7.46, 6.32 ( dd, 2H, J=15.35, trans olefínico)</b> <b>7.29 (m, 5H, Aromático)</b> <b>6.51, 6.42, 6.41 (3d, 3H, Furano)</b> <b>5.98 (s, 1H, banda baja y ancha,-NH-)</b> <b>4.53 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-)</b>
<b>UV ( <math>\lambda_{max}</math> nm )</b>	<b>347.7</b> <b>228.4</b>
<b>Ión Molecular(M<sup>+</sup>)</b>	<b>227</b>
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	<b>227</b>



<b>Nombre:</b>	3-(5-nitro-2-furil)-N-isobutil-2E-propenamida
<b>Fórmula:</b>	$C_{11}H_{14}N_2O_4$
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	238.24
<b>P.F. (°C):</b>	124 - 125
<b>Aspecto Físico:</b>	Cristales brillantes café claro
<b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	3424, 3278 (N-H) 3162 (Furano) 3088 (C-H insaturado) 2966 (C-H saturado) 1540, 1348 (NO <sub>2</sub> ) 1240, 1280 (Isobutil) 980 (trans Olefinico)
<b>RMN (<math>\delta</math> ppm)</b>	7.37, 6.65 (dd, 2H, J=15.38, trans olefinico) 7.30, 6.65 (dd, 2H, J=3.7 Furano) 5.95, (s, 1H, banda ancha y baja, -NH-) 3.20 (t, 2H, -CH <sub>2</sub> -) 1.82 (m, 1H, -CH-) 0.94 (d, 6H, 2(-CH <sub>3</sub> ))
<b>UV (<math>\lambda_{\text{máx}}</math> nm)</b>	354.3
<b>Ión Molecular (<math>M^+</math>)</b>	238
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	166



**Nombre:** 3-(5-nitro-2-furil)-N-bencil-2E-propenamida  
**Fórmula:**  $C_{14}H_{12}N_2O_4$

**Peso Molecular (g/mol):** 272.24

**P.F.(°C):** 177 - 178

**Aspecto Físico:** Polvo cristalino café claro

**IR (  $\text{cm}^{-1}$  )**

- 3412,3250 (N-H)
- 3158 (Furano)
- 3082 (C-H insaturado)
- 2922 (C-H saturado)
- 1666 (C-N)
- 1616 (C=O)
- 1512, 1358 (NO<sub>2</sub>)
- 732, 698 (Monosustitución)

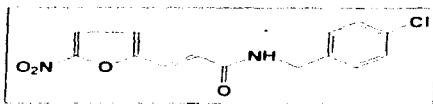
**RMN ( $\delta$  ppm)**

- 7.72 (s, 1H, banda baja y ancha, -NH-)
- 7.30, 6.78 (dd, 2H, J=15.5, trans Olefinico)
- 7.25, 7.23 (dd, 2H, J=3.8, Furano)
- 7.22 (m, 5H, Aromático)
- 4.44 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-)

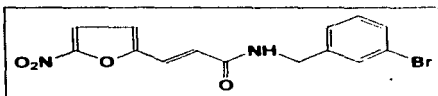
**UV ( $\lambda_{\text{máx}}$  nm)** 353.2

**Ión Molecular (M<sup>+</sup>)** 272

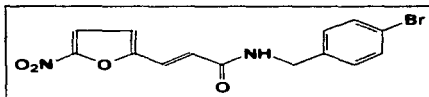
**PICO BASE (P.B.)** 106



<b>Nombre:</b>	3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-clorobencil)-2E-propenamida
<b>Fórmula:</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	306.7
<b>P.F. (°C):</b>	163 Descompone
<b>Aspecto Físico:</b>	Cristales café claro
<b>IR (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)</b>	3256 (N-H) 3157, 1016 (Furano) 3062 (C-H insaturado) 2974 (C-H saturado) 1618 (C=O) 1516 (Aromático) 1554, 1246 (NO <sub>2</sub> ) 808 (para-Substituido)
<b>RMN (δ ppm)</b>	7.37, 6.66 ( dd, 2H, J= 15.3, trans Olefínico) 7.30, 7.25 ( dd, 2H, J=3.7, Furano) 7.25 (m, 4H, Aromático) 6.39 (s, 1H, banda ancha y baja, -NH-) 4.50 (d, 2H, -CH <sub>2</sub> -)
<b>UV (λ<sub>max</sub>, nm)</b>	353.8
<b>Ión Molecular (M<sup>i</sup>)</b>	306
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	140

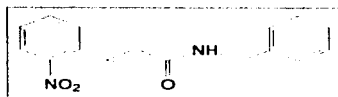


<b>Nombre:</b>	3-(5-nitro-2-furil)-N-(3-bromobencil)-2E-propenamida
<b>Fórmula:</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Br
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	351.15
<b>P.F.(°C):</b>	183 - 187
<b>Aspecto Físico:</b>	Polvo café oscuro
<b>IR (ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>)</b>	3424,3238 (-NH-) 3148 (Furano) 3104 (C-H insaturado) 1664 (C=O) 1570 (Aromático) 1506,1354 (-NO <sub>2</sub> ) 1330 (-C-NH) 966 (Trans Olefínico) 738, 710 (Aromático disustituído) 556 (C-Br)
<b>RMN (δ ppm)</b>	4.38 (d, 2H, -CH <sub>2</sub> -) 8.55 (s, 1H, banda baja y ancha, -NH-) 7.28,6.84 (dd, 2H, J=15.3, Trans Olefínico) 7.36, 6.72 (dd, 2H, J=3.6, Furano) 7.26 (m, 4H, Aromático)
<b>UV (λ<sub>max</sub> nm)</b>	364.2
<b>Ión Molecular (M<sup>+</sup>)</b>	351
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	184



<b>Nombre:</b>	3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-bromobencil)-2E-propenamida
<b>Fórmula:</b>	$C_{14}H_{11}N_2O_4Br$
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	351.15
<b>P.F.(°C):</b>	138 - 139
<b>Aspecto Físico:</b>	Polvo café oscuro
<b>IR ( <math>\nu_{max}</math> <math>cm^{-1}</math> )</b>	3410, 3256 (N-H) 3165 (Furano) 3062 (C-H insaturado) 2924 (C-H saturado) 1618 (C=O) 1574 (Aromático) 1514, 1340 (NO <sub>2</sub> ) 806 (trans olefínico) 738, 700 (para-Substituido) 566, (C-Br)
<b>RMN (<math>\delta</math> ppm)</b>	4.49 (d, 2H, -CH <sub>2</sub> -) 6.31 (s, 1H, banda baja y ancha, -NH-) 7.38, 6.65 (dd, 2H, J=15.3, Trans Olefínico) 7.30, 6.66 ( dd, 2H, J=3.8, Furano) 7.28 ( m, 4H, Aromático)
<b>UV (<math>\lambda_{max}</math> nm)</b>	364.3
<b>Ión Molecular (<math>M^+</math>)</b>	351
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	184





<b>Nombre:</b>	<b>N-bencil-3-(2-nitrofenil)-2E-propenamida</b>
<b>Fórmula:</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	<b>282.29</b>
<b>P.F.(°C):</b>	<b>189 - 191</b>
<b>Aspecto Físico:</b>	<b>Polvo café</b>
<b>IR ( <math>\nu_{max}</math>, cm<sup>-1</sup> )</b>	<b>3456, 3284 (-NH-) 2872 (C-H saturado) 3034(C-H insaturado) 1620 (C=O) 1567 (Aromático) 1520, 1336 (-NO<sub>2</sub>) 1652 (-C-NH) 980 (Trans Olefinico) 752,724 (Aromático disustituido)</b>
<b>RMN (<math>\delta</math> ppm)</b>	<b>4.44 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-) 7.6 (s, 1H, Banda baja y ancha, -NH-) 7.94, 6.48 (dd, 2H, J=15 G, Trans olefinico) 7.23 (m, 5H, Aromático Monosustituido) 7.94-7.4 (m, 4H, Aromático Disustituido)</b>
<b>UV (<math>\lambda_{max}</math> nm)</b>	<b>245.0</b>
<b>Ión Molecular (M<sup>+</sup>)</b>	<b>282</b>
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	<b>132</b>



**Nombre:** N-bencil-3-(3-nitrofenil)-2E-propenamida

**Fórmula:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Peso Molecular** 282.29

**(g/mol):**

**P.F. (°C):** 135-136

**Aspecto Físico:** Polvo cristalino café claro

**IR (cm<sup>-1</sup>):**

3433 3228 (-NH-)

2916 (C-H saturado)

3070 (C-H insaturado)

1616 (C=O)

1566 (Aromático)

1539, 1344 (-NO<sub>2</sub>)

1656 (-C-NH)

980 (Trans Olefinico)

700, 738 (Aromático disustituido)

**RMN (δ ppm)**

4.60 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-)

6.28 (s, 1H, Banda baja y ancha, -NH-)

7.53, 6.58 (dd, 2H, J=15.6, Trans olefinico)

7.23 (m, 5H, Aromático Monosustituido)

7.50-8.80 (m, 4H, Aromático Disustituido)

**UV (λ<sub>máx</sub> nm)**

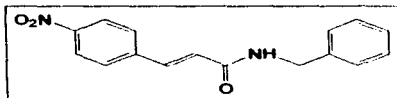
260.6

**Ión Molecular (M<sup>+</sup>)**

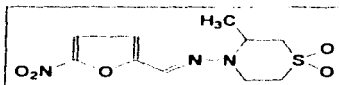
282.29

**PICO BASE (P.B.)**

106



<b>Nombre:</b>	<b>N-bencil-3-(4-nitrofenil)-2E-propenamida</b>
<b>Fórmula:</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	<b>282.29</b>
<b>P.F.(°C):</b>	<b>178-180</b>
<b>Aspecto Físico:</b>	<b>Polvo cristalino café claro</b>
<b>IR ( <math>\nu_{\text{máx}}</math> cm<sup>-1</sup> )</b>	<b>3404, 3282 (-NH-) 3036 (C-H saturado) 3134 (C-H insaturado) 1618 (C=O) 1540 (Aromático) 1514, 3282 (-NO<sub>2</sub>) 1220 (-C-NH) 978 (Trans Olefinico) 848 (Aromático disustituido)</b>
<b>RMN ( <math>\delta</math> ppm )</b>	<b>4.45(d, 2H, -CH<sub>2</sub>-) 8.2 (s, 1H, Banda baja y ancha, -NH-) 7.57, 6.74 (dd, 2H, J=15.7, Trans olefinico) 7.25 (m, 5H, Aromático Monosustituido) 8.16, 7.49 (m, 4H, Aromático Disustituido)</b>
<b>UV ( <math>\lambda_{\text{máx}}</math> nm )</b>	<b>305.5 204.5</b>
<b>Ión Molecular (M<sup>+</sup>)</b>	<b>282</b>
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	<b>282</b>



<b>Nombre:</b>	3-Metil-N-[(5-nitro-2-furani)metilen]-1,1-dioxido-4-tiomorfolinamina; nitatimox
<b>Fórmula:</b>	$C_{10}H_{13}N_3O_5S$
<b>Peso Molecular (g/mol):</b>	287.29
<b>P.F.(°C):</b>	179 - 180
<b>Aspecto Físico:</b>	Polvo amarillo rojizo
<b>IR ( <math>\nu_{max}</math> <math>cm^{-1}</math> )</b>	2928 (C-H saturado) 2987 (C-H insaturado) 3128 (Furano) 1509, 1330 (-NO <sub>2</sub> ) 1124, 674 (-SO <sub>2</sub> ) 3434 (C-N) 1656 (=C-N)
<b>RMN ( <math>\delta</math> ppm )</b>	1.46 (d, 3H, -CH <sub>3</sub> ) 7.32, 6.66 (dd, 2H, Furano) 7.49 (s, 1H, (-N=CH) 2.70- 4.20 (m, 6H, Heterociclo de 6 Miembros)
<b>UV ( <math>\lambda_{max}</math> nm )</b>	273.0 205.8
<b>Ión Molecular (M<sup>+</sup>)</b>	287
<b>PICO BASE (P.B.)</b>	287

## 10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se sintetizaron a una serie de 3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamidas con sustituyente: N-isobutil, N-bencil, N-(4-clorobencil), N-(3-bromobencil), N-(4-bromobencil); N-bencil 3-(2-furil)-2E-propenamida; así como el N-bencil-(3-fenil)-2E-propenamida con sustituyente: 2-nitro, 3-nitro y 4-nitro. También se extrajo el principio activo nifurtimox, de *Lampit* tabletas.

Para sintetizar las nitroarilpropenamidas, se disponía de dos rutas: en una se partía en una del ácido-2-furilacrilico, y en la otra del 5-nitro-2-furilacroleína, donde se realizó una nitración y una oxidación, respectivamente. Estas reacciones se realizaron para llegar al primer compuesto intermediario que es el ácido 3-(5-nitro-2-furil)-propenóico.

Durante el inicio de la experimentación se realizaron pruebas piloto, utilizando 300 mg de materia prima tanto en la oxidación como en la nitración, esto con la finalidad de ir conociendo con detalle el desarrollo de la síntesis. Al finalizar las pruebas piloto se observó que la oxidación era la ruta más viable para obtener el ácido-3-(5-nitro-2-furil)-propenóico, ya que se duplicaba el rendimiento, la purificación del producto era más simple y no representaba peligro de ser una reacción fuertemente exotérmica y con producción de gases tóxicos como en el

caso de la nitración. Sin embargo, se experimentaron ambas rutas en lotes incluso mayores puesto que la materia prima de la que se disponía para la oxidación fue insuficiente para el tipo de pruebas que se requerían.

Por otra parte, es importante mencionar que la nitración del ácido-2-furilacrílico se había realizado según la bibliografía con rendimiento del 40 % . teóricamente ocurre a  $-5^{\circ}\text{C}$  y la reacción era concluida una vez que se lograran mezclar todos los componentes del medio de reacción. En el trabajo experimental, se logró mejorar del 40 % al 47.8 %, conservando la temperatura de reacción de  $-15^{\circ}\text{C}$  a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora después de haber realizado la mezcla de todos los componentes involucrados.

### 10.1 Identificación

La identificación de los compuestos sintetizados e incluso el nifurtimox se realizó mediante espectroscopía de masas, de infrarrojo, ultravioleta, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono 13.

### 10.1.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN de Hidrógeno)

En los espectros de resonancia se observaron las señales que son comunes para todos los compuestos (ver páginas 70-75):

- a) Un doble doblete (dd) a 6.3 -7.9 ppm con una  $J = 15.3-15.7$  que corresponde a los hidrógenos que están en la insaturación trans de la propenamida.
- b) La señal de los hidrógenos aromáticos correspondiente a los compuestos que son monosustituídos presentan señal a 7.20 -7.30 ppm, mientras que los compuestos que tienen anillos de fenilo con doble sustitución, presentan señales con un intervalo de 7.2 - 8.8 ppm.
- c) Los hidrógenos del anillo aromático presentan señales en multipletes en la región de 6.4 -7.6 ppm.
- d) La señal del  $-CH_2-$  bencílico aparece como un doblete en 3.2 y en 4.5 ppm.
- e) Los grupos metilo aparecen como dobletes entre 0.9 - 1.5 ppm

La presencia de una constante de acoplamiento igual a 15.5 MHz confirma que se trata de una estructura con geometría E ó trans y la señal ancha entre 5.9 y 8.6 ppm se refiere al hidrógeno de la amida lo que viene a verificar que los compuestos en evaluación son propenamidas.

### 10.1.2 Espectros de Infrarrojo.

En los espectros de infrarrojo aparecen las bandas indicadas a continuación (ver páginas 76-81):

- a) Aparecen dos bandas para el NH de la amida, la primera de 3400-3450  $\text{cm}^{-1}$  y la segunda aparece en la región de 3230- 3280  $\text{cm}^{-1}$ .

- b) Para el C=O de la amida aparece una banda entre 1616-1664  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$ .
- c) El C-H insaturado muestra bandas en el intervalo de 3032-3134  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$ .
- d) El C-H saturado aparece en la región de 2872-3036  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$ .
- e) El grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ) presenta señales a 1506-1554  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$  y a 1336-1358  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$ .
- f) Las señales de anillo aromático aparecen en 1516-1570  $\text{v}_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$ .

Como se muestra en estos rangos de las bandas de espectro infrarrojo, en todos los casos, aparecen justamente en los valores de referencia teóricos para este tipo de compuestos (Nakanishi, 1962). Hay otro tipo de señales que en este apartado no fueron señaladas, pero son expuestas con detalle en la sección de resultados de espectroscopía; éstas corresponden a los grupos funcionales característicos que cambian de una molécula a otra, por tal situación se omiten sin olvidar que estas bandas también caen dentro de los intervalos teóricos.

#### 10.1.3 Espectros de Ultravioleta.

En los espectros de ultravioleta se determinaron los máximos de absorción de cada una de las amidas sintetizadas; en la sección de resultados de espectroscopía se indican estos máximos de absorción.

Estos máximos de absorción se deben a la presencia del sistema conjugado.



#### 10.1.4 Espectrometría de Masas.

La espectrometría de masas sirvió para confirmar que estos compuestos corresponden a las moléculas que se estaban buscando. Los espectros de EM muestran iones moleculares con relación  $m/z$  que concuerdan con la masa molecular esperada para cada compuesto(ver páginas 88-93).

#### 10.2 Actividad Larvícida en *Artemia salina*

Como se mostró en las gráficas dosis-respuesta de efecto larvícida, se evaluaron 9 arilpropenamidas, de las cuales 8 están nitradas en el grupo arilo, y una sin nitrar. Estas 9 amidas fueron evaluadas mediante comparación contra el nifurtimox, que se conoce hoy en día por ser el fármaco de elección contra la enfermedad de Chagas, o bien contra *T.cruzi*. Este estudio se basó en la metodología de McLaughlin (McLaughlin,1991), para ensayos de bioactividad; donde se consideró primordialmente los resultados referentes a la concentración letal 50 % ( $CL_{50}$ ).

Los resultados obtenidos en la prueba biológica muestran que el  $CL_{50}$  para el nifurtimox fue de 293.6 ppm, que se consideró como 100 % por ser el fármaco de elección contra *T.cruzi*, a continuación se muestran los resultados de  $CL_{50}$  y los porcentajes de actividad comparados con nifurtimox.

En otro sentido, los compuestos nitrofuril-alquil-sustituídos (compuestos 2,3,4,5 y 6) todos son bioactivos excepto el *m*-Bromo (compuesto 5), mientras que para el caso del *N*-isobutil-sustituído (compuesto 2), resultó ser el más activo de la serie. Así mismo, se experimentó con tres isómeros estructurales, donde la variante molecular era la posición del grupo nitro en el fenilo de las propenamidas bencílicas (compuestos 7, 8 y 9), observándose que los compuestos 7 y 8 que tienen el grupo nitro en posición *orto* y *meta* respectivamente, no presentan bioactividad, en cambio, el compuesto 9 sustituido en posición *para*, sí presenta bioactividad a la *A. salina*, probablemente, estos cambios en la bioactividad se deben a un efecto estérico y electrónico.

Comparando los compuestos 1 y 3 se observó que aparentemente el grupo nitro inhibe la citotoxicidad, en *Artemia salina* en este tipo de estructuras.

Es notable que de los compuestos a los que se les realizó la prueba biológica, uno es 8 veces más potente que el nifurtimox, otro es 9 veces más potente y otro 14 veces más potente que éste. Aunque hay evidencias de que el efecto citotóxico de los fármacos está ligado a la actividad antiparasitaria, en ocasiones dicho efecto no ocurre, por lo que actualmente se siguen estudiando las arilpropenamidas nitradas más profundamente.

## 11. CONCLUSIONES.

A) Se sintetizaron 9 arilpropenamidas de las cuales 8 son nitradas, los rendimientos de síntesis para la producción de las amidas oscilaron entre el 62-96 %. El nifurtimox se extrajo de un producto comercial con un rendimiento del 77%.

B) De las arilpropenamidas nitradas ninguna ha sido reportada en la literatura ni en su obtención química, ni en su evaluación como agente larvicida o antiparasitario.

C) Para cada amida se determinaron los puntos de fusión y se confirmó su estructura por medio del análisis espectroscópico en donde se determinaron los espectros de RMN, IR, UV, C13, y Espectrometría de Masas.

D) Se evaluaron 10 compuestos con la prueba de actividad larvicida a la *Artemia salina* (CL<sub>50</sub>), uno de ellos, el nifurtimox se usó con fines comparativos por ser este el fármaco de elección en el tratamiento contra la enfermedad de Chagas; se observó experimentalmente que tres de los compuestos no son bioactivos, dos tienen menor actividad que el nifurtimox, mientras que cuatro son más potentes que el nifurtimox, mostrando incluso una potencia mayor de 14 veces. (Ver tabla 4).

E) Los compuestos *para-N*-alquil-sustituídos presentaron mayor bioactividad. De igual manera en los isómeros 7, 8 y 9 se encontró que el compuesto con el grupo nitro en posición *para*, fué el único bioactivo.

Se observó que la naturaleza y posición del sustituyente tiene un gran efecto en la citotoxicidad en *A. salina* y probablemente este efecto, también se presente en *T. cruzi*.

## 12. SUGERENCIAS.

Se recomienda evaluar todos los compuestos que mostraron actividad larvícida, pero ahora directamente en *Trypanosoma cruzi*.

Por otra parte, puede ser posible incrementar la potencia larvícida de los compuestos sintetizados, mediante el empleo de profármacos, ya que los sustituyentes que se emplean pueden aumentar hasta 10 veces la potencia larvícida.

\*Esto se puede realizar *in vitro* por métodos estandares conocidos. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 115-120, (1987).

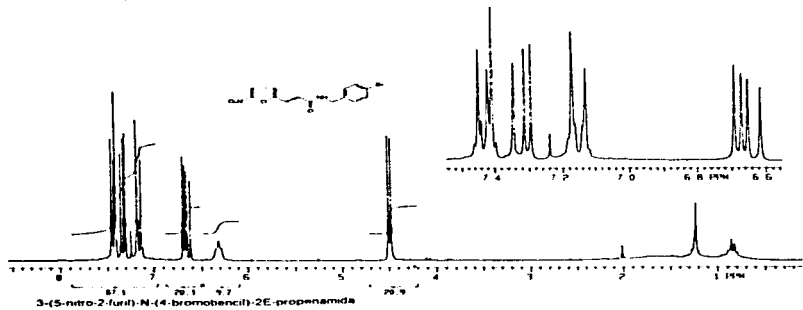
**13. ESPECTROSCOPIA**  
**(ANEXO)**



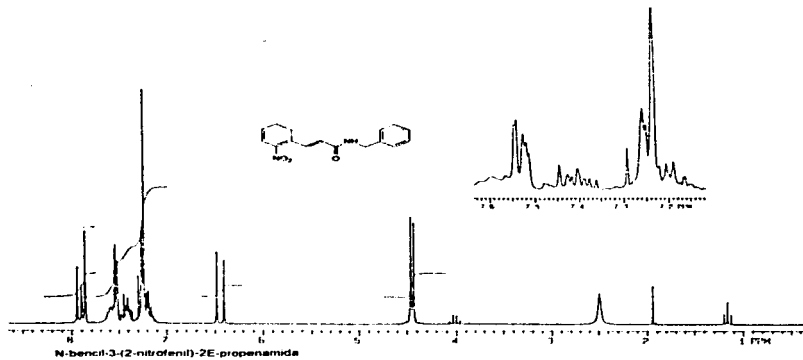






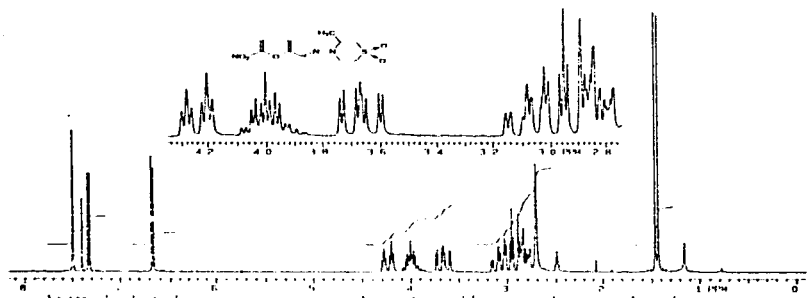


3-(5-nitro-2-furyl)-N-(4-bromobenzyl)-2E-propenamide

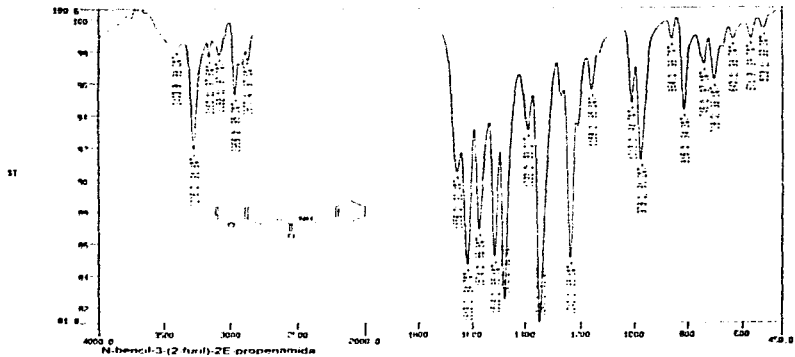
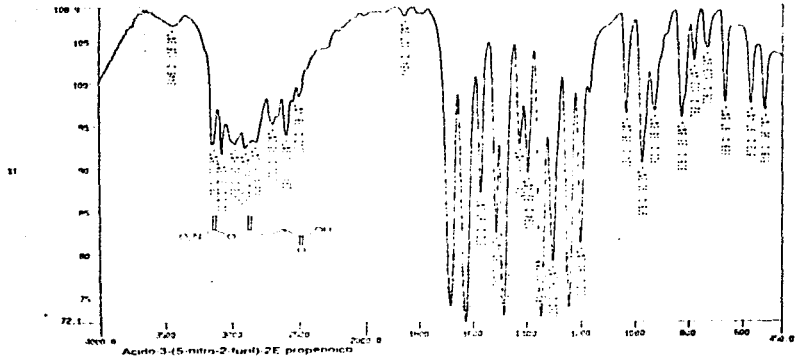


N-benzyl-3-(2-nitrophenyl)-2E-propenamide

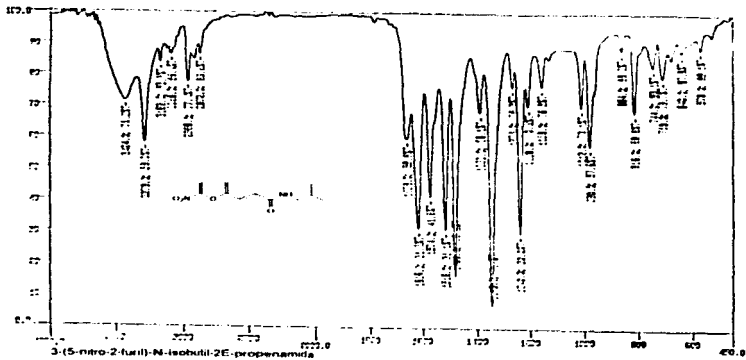




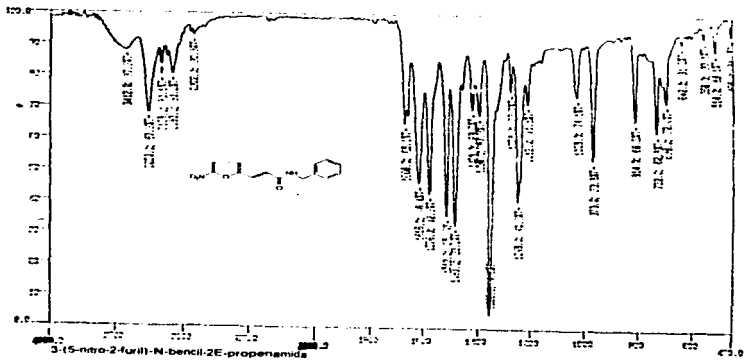
3-Metil-N-((5-nitro-2-furani)mehenti-1,1-dioxido-4-tiomorfolinamina



5

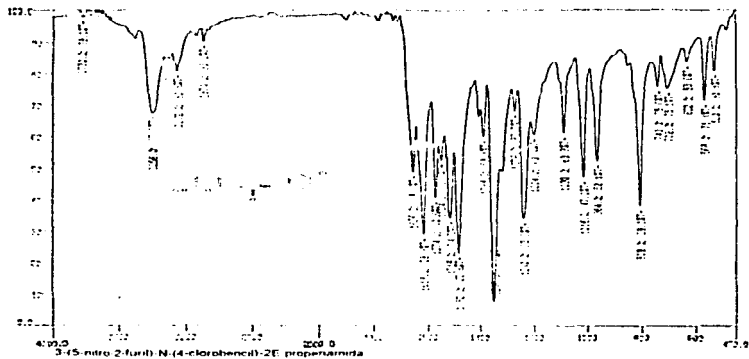


5



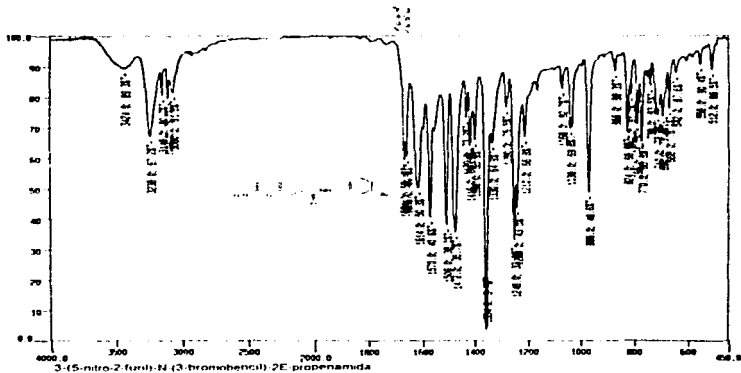
044

E

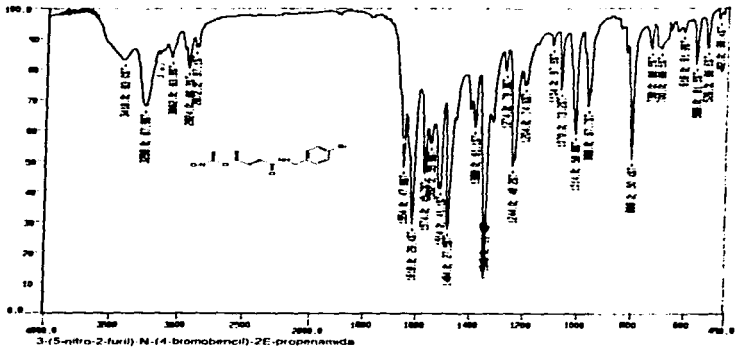


CM-1

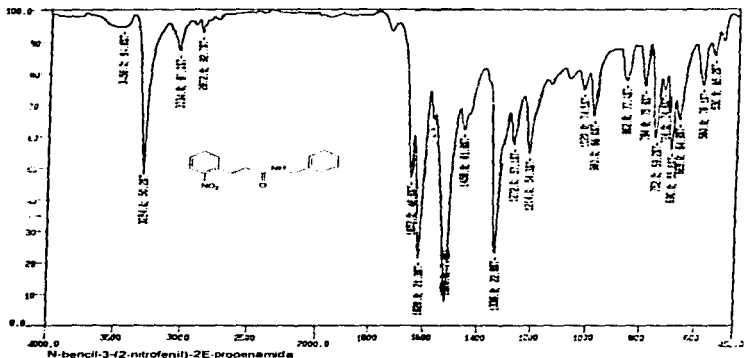
E



CM-1



09-1

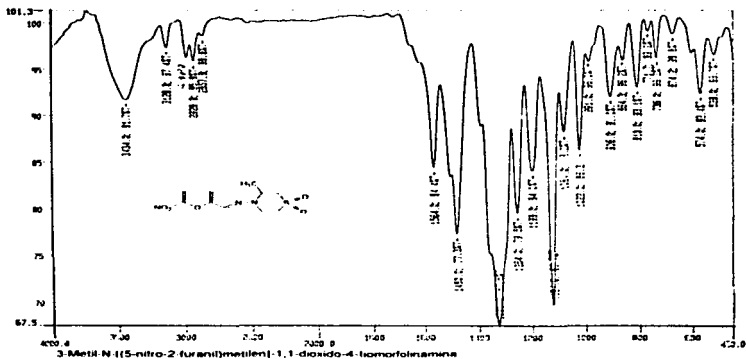


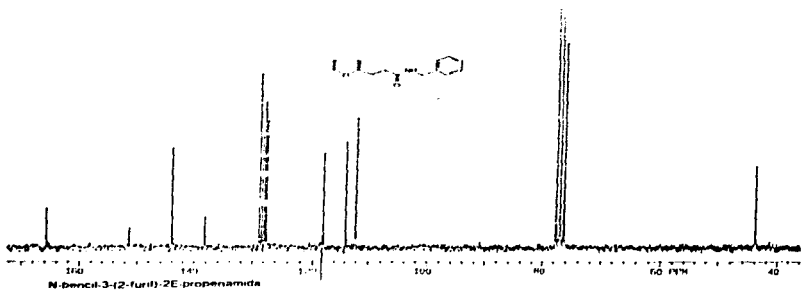
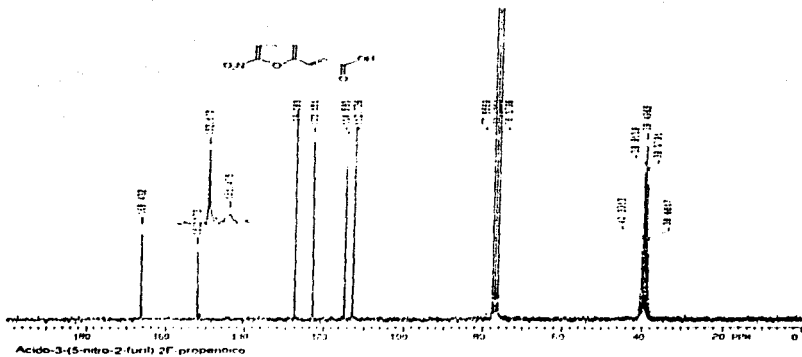
09-1

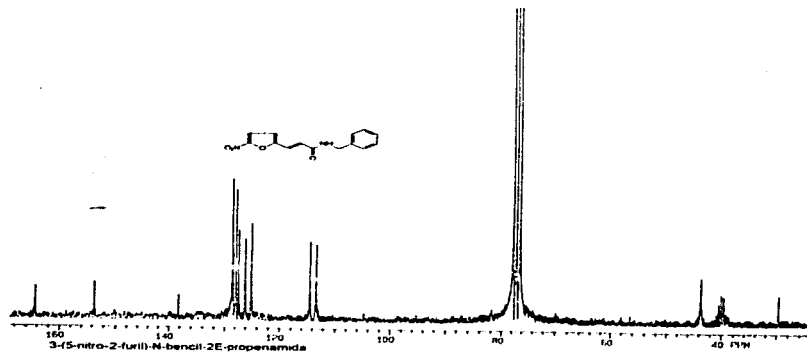
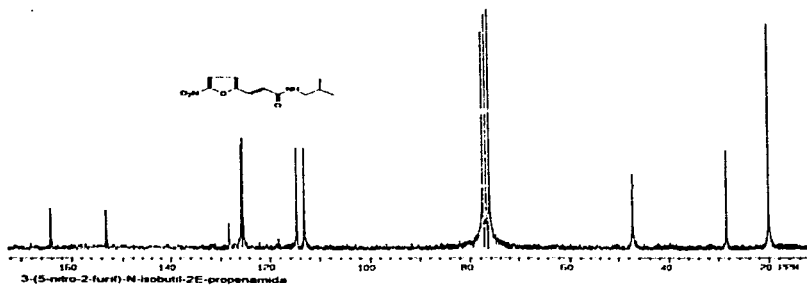
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

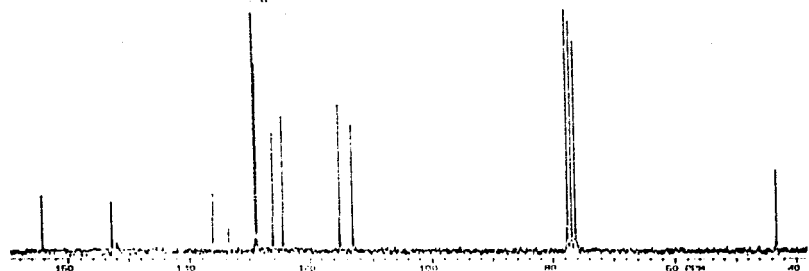
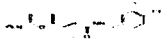




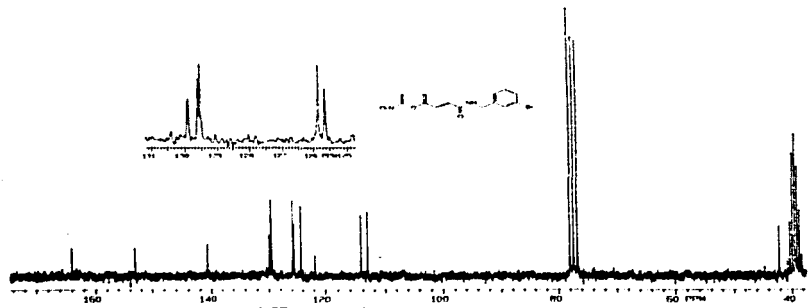
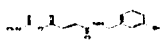




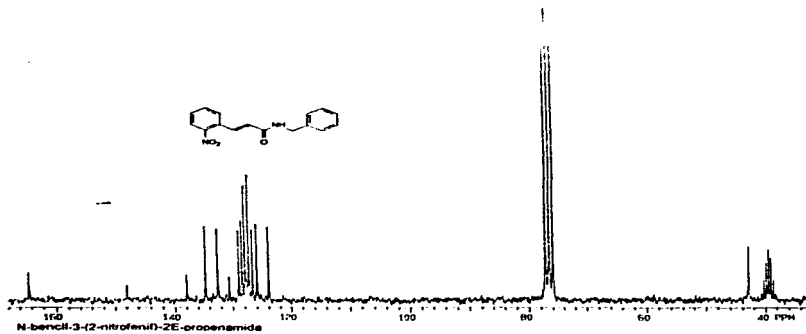
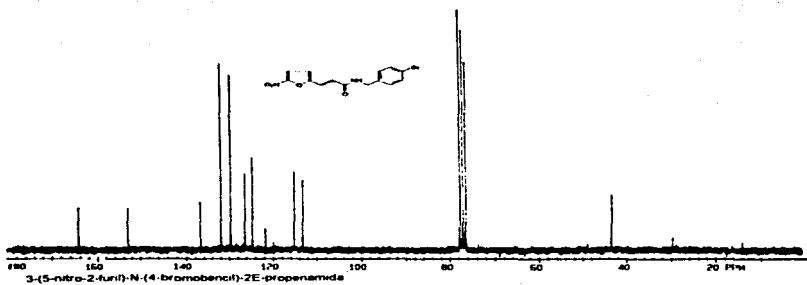


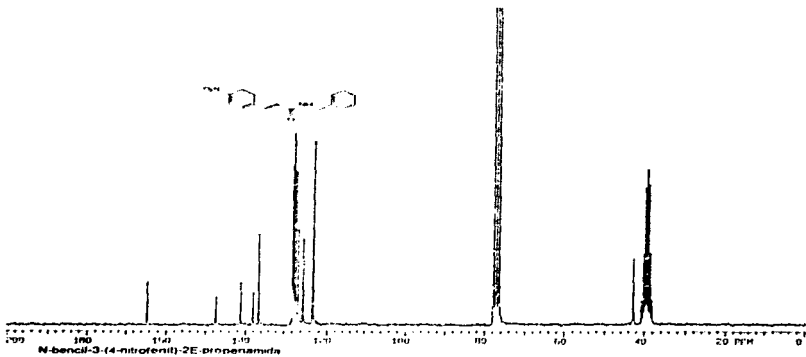
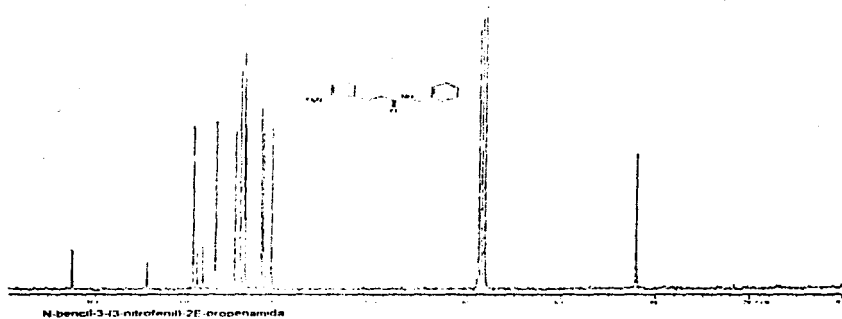


3-(5-nitro-2-furil)-N-(4-chlorobenzil)-2E-propenamida

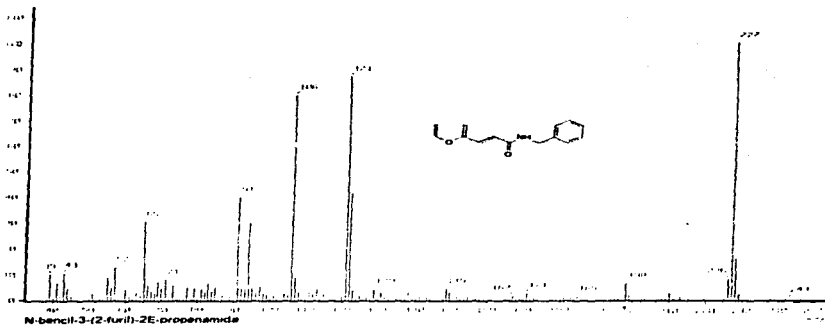
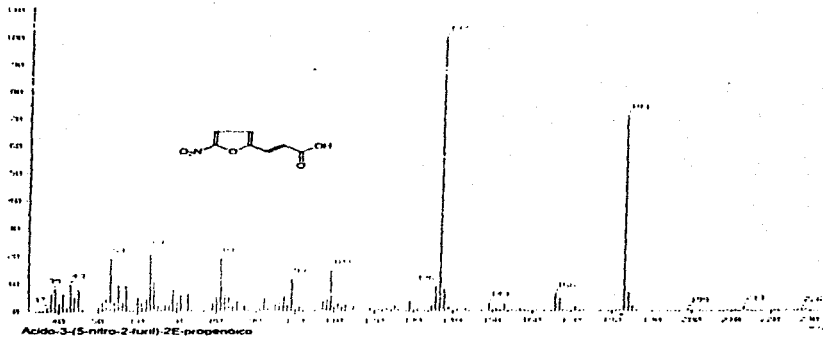


3-(5-nitro-2-furil)-N-(3-bromobenzil)-2E-propenamida

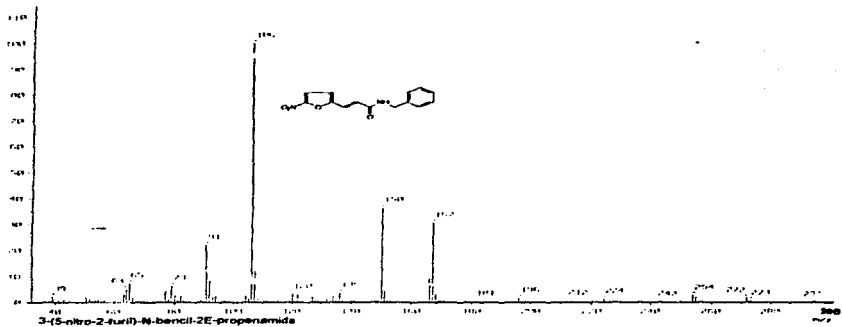
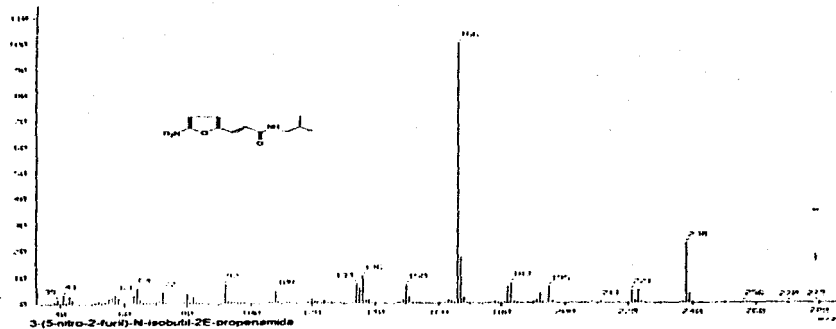


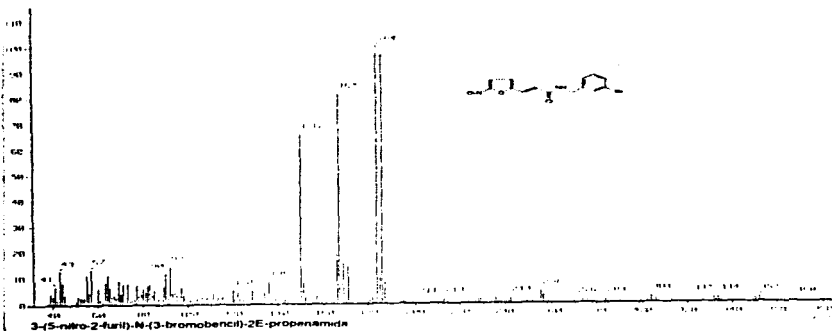
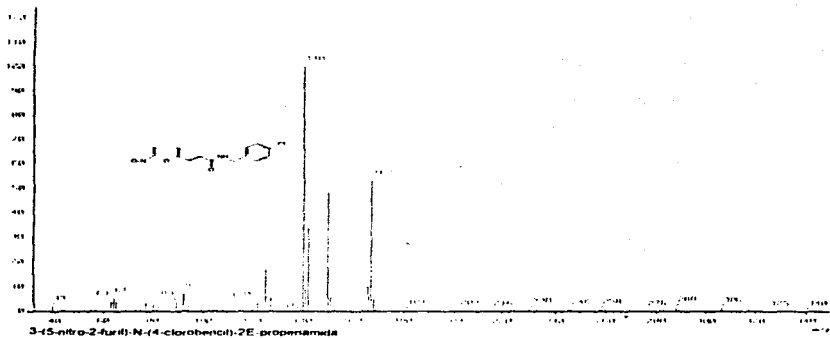


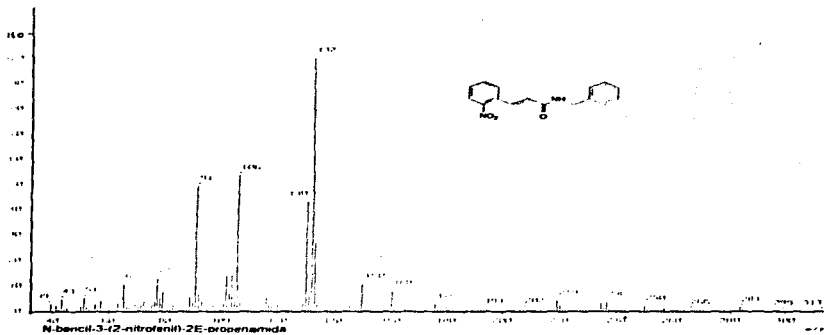
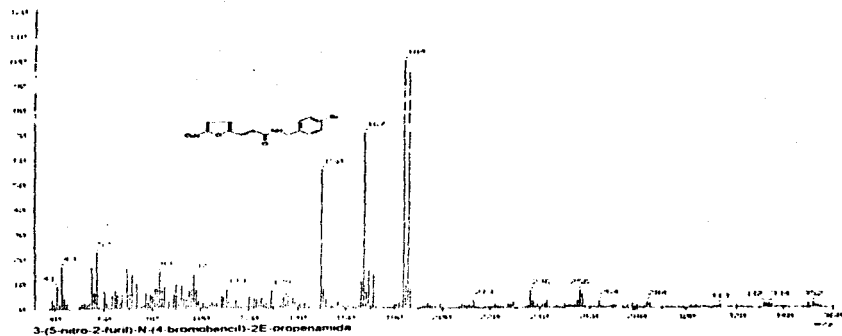


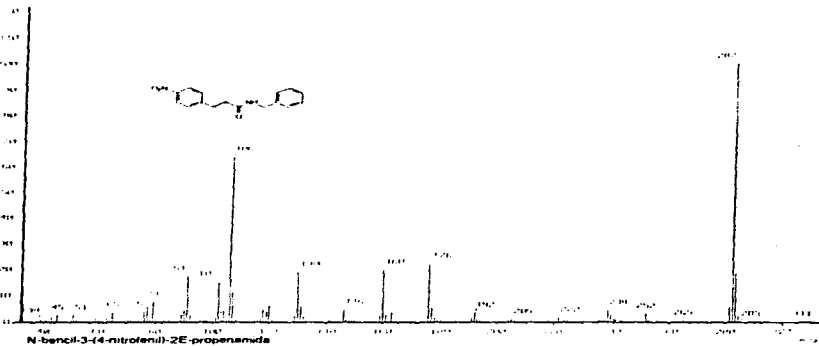
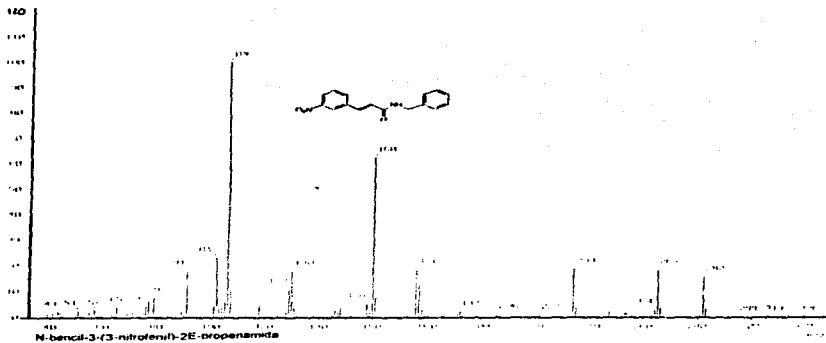


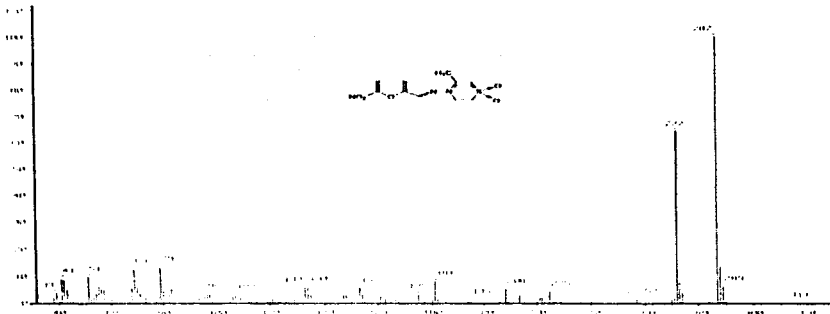












3-Methyl-N [(5-nitro-2-furanyl)methyl]-1,1-dioxido-4-tiomorpholamina

#### 14. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Allen, C. F. H.; Van Allan, J. *Org. Syn.* 3:765, (1955).
- (2) Anderson, J. E.; Goetz, C. M. y McLaughlin, J. L., "A blind comparison of simple bench-top bioassay and human tumor cell cytotoxicities as antitumor prescreens", *Phytochemical Analysis*, 2, 107-111, (1991).
- (3) Avedaño Lopez, M. C., "Introducción a la Química Farmacéutica". Interamericana-Mc Graw-Hill, España, (1993).
- (4) Ayala Schiaffino, B. Natalia, "Síntesis y Estudio Electroquímico de las Cinomidas Nitradas con Posible Actividad Antichagásica", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia Michoacán, México, (1995).
- (5) Biagi, Francisco: "Enfermedades Parasitarias", 2a de., Prensa Médica Mexicana, México, pp 139-147, (1988).
- (6) Brener, Z., "Biological study of mode of action of some drugs active against *Trypanosoma cruzi*", *Proc. Int. Pharmacol.*, 1: 105-6, (1968).
- (7) Brown, R. A., Sorgeloos, P., Trotman, C. N. N., "Artemia Biology", U.S.A., De. C. R. C. Press, (1991).
- (8) Bonner, W. A.; Castro, A. J.: "Química Orgánica Básica", 3a de., Alhambra, pp 325-345, 402-403, (1976).
- (9) Bower, R. B. *Org. Syn.* 3:553, (1955).
- (10) Campaigne, E. and LeSuer, W. M., *Org. Syn.* 4:919, (1945).
- (11) Carey, F. A.; Sundberg, R. J., "Advanced Organic Chemistry", 2a de., U.S.A., Ed. Plenum Press, (1983).

- (12)Chagas,C. *Brasil Med.* , 24: 433-437. (1910).
- (13)Chemical Abstracts; 122: 122486w. (1995).
- (14)Chemical Abstracts; 122: 209768p. (1955).
- (15)Chemical Abstracts; 122: 45822y. (1995).
- (16)Chemical Abstracts; 122:156319j. (1995).
- (17)Chemical Abstracts; 123: 222767c. (1995).
- (18)Cope,A.C.;Ciganek,E.; *Org.Syn.* 4:339, (1967).
- (19)Docampo,R.; y Stoppani,A.O.M., *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 197(1),317-321, (1979).
- (20)Ellis, G.R.; y West,G.B.; "The Molecular Basis for the Action of Some DNA-Binding Drugs", *Prog.Med.Chem.*, 16, (1979).
- (21)Gilman,H.;Butner,R.R. , *J.Am.Chem.Soc.* 55:2903, (1933).
- (22)Gilman,H.;Wright,G.; *J.Am.Chem.Soc.* 52:2552. (1930).
- (23)Gugliotta, Tanowitz, et. al.; "Trypanosoma cruzi, inhibition of protein synthesis by nitrofurans SQ 18,506", *Exp.Parasitol.* 49(2): 216,24. (1980).
- (24)Foster,G.D.; Tullis,R.E.; "A quantitative structure-activity relationship between partition coefficients and the acute toxicity of naphtalene derivatives in *Artemia salina* nauplii", *Aquat.Toxicol.* 5(3):245-254, (1984).
- (25)Foster,G.D.; Tullis,R.E.; "Quantitative structure-toxicity relationships with osmotically stressed *Artemia salina* nauplii", *Environ Pollut.* 38(3): 273-281. 1943, (1985).

- (26) Foster, G.D.; Tullis, R.E.; "Quantitative structure-toxicity relationships between partition coefficients and the acute toxicity of naphthalene derivatives in *Artemia salina* Nauplii". *Aquat. Toxicol* **5**(3): 245-54, (1984).
- (27) Harper, N.J. y Simmonds, A.B.; "Molecular Mecanisms of Specificity in DNA-Antitumor Drugs Interactions". *Advances in Drug Research* **18**, (1989).
- (28) Her, Woo, Mi; Zeng, Lu; y McLaughlin, J.L.; "Astrubin and asiminenins A and B, novel bioactive annonaceous acetogenins from the seeds of *asimina triloba*". *Heterocycles*, **41**(8), 1731-1742, (1995).
- (29) Herbst, R.M.; Shemin, D.; *Org. Syn.* **2**:11, (1943).
- (30) Hurd, C.D. and Meinert, R.N.; *Org. Syn.* **2**:541, (1943).
- (31) Kirchhoff, L.V.; *Ann. Intern. Med* **111**(10):773-775, (1989).
- (32) McLaughlin, Jerry L.; "Crown gall tumours on potato discs and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and fractionation". *Methods in Plant Biochemistry*, 6 8-10, (1991).
- (33) March, Jerry.; "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mecanisms, and Structure"., 3a. ed., U.S.A: Ed. John Wiley & Sons, pp 370-371, 629-630, (1985).
- (34) Meyer, B.N., Ferrigni, N.R., et al.; "Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents". *Plant Medica*, **45**:31-34, (1982).
- (35) Mundy, B.P., Eller, Michael G.; "Name Reagents in Organic Synthesis". Ed. John Wiley & Sons, U.S.A. pp 460-461, (1988).
- (36) OMS/OPS; *Bol. of Sanit. Panam* **77**:141-158, (1974).
- (37) Nakanishi, Koji.; "Infrared Absortion Spectroscopy -Practical-", Ed. Nankodo, Japan, (1962).



- (38) Paquette, Leo.; "Fundamentos de Química Heterocíclica", Ed. Limusa México, pp 125-133, (1987).
- (39) Petroski, R.J.; Powell, R.G.; et al; "Citotoxic activities of N-Acylloines", *Int. J. Pharmacog.*, **32**(4), 409-412, (1944).
- (40) Rabjohn, N.; *Org. Syn.* **4**: 493, 919, (1967).
- (41) Sims, Gutteridge, et al.; "Mode action of a 5-nitrofurán drug (SQ 18506) against *Trypanosoma cruzi*", *Int. J. Parasitol.* **9**(1): 61-7, (1979).
- (42) Sims, Gutteridge, et al; "Inhibitory action of a 5-nitrofurán (SQ 18506) against nucleic acid synthesis in *Trypanosoma cruzi*", *Biochem. Pharmacol.*, **27**(24), 2815, 20, (1978).
- (43) Sturdik, E.; Benová, M.; et al; " Relationships between structure of 5-nitro-2-furyl-ethylenes and their SOS-function-inducing activities in *Escherichia coli*.", *Chem. Biol. Interactions*, **58**: 69-78, (1986).
- (44) Thornton Morrison, R.; Neilson, B.R.; "Química Orgánica". Ed. Fondo Educativo Interamericano. México. pp 653-654, (1976).
- (45) Velasco Castrejón, Oscar.; "La Enfermedad de Chagas". *INDRE SSA*, (1991).
- (46) Vilalta, F.; De Souza, W.; Leon, W.; "The effect of Lampit on *Trypanosoma cruzi* in mice organs in the bloodstream", *Z. Parasitenkd.*, **61**(1), 21-7, (1979).
- (47) Wilson, Jean D.; "Principios de Medicina Interna de Harriso", 12 a.ed., Interamericana\_Mc Graw Hill, México, pp 925-929, (1991).
- (48) Zeng, Lu; Gu, Zhe-ming, et al; "Two new bioactive triterpenoids from *Melia volkensii* (Meliaceae)", *Tetrahedron*, **51**(9), 2477-2488, (1995).