

1



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

SINTESIS DE IODURO DE 1,1-DIMETIL-4- (R-FENIL)-  
PIPERAZINIO COMO ANTAGONISTAS DE LOS  
RECEPTORES NICOTINICOS DEL PARASITO  
*Ascaris Suum*

290835

## T E S I S

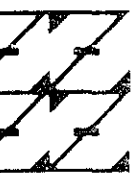
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

OSCAR ALDERETE DELGADILLO

N A M  
F E S  
R A G O Z A



O HUMANO S E  
M A S T R A P E P L E X I C O N

MEXICO, D. F.

2004



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 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>	Q. MA. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
<b>VOCAL</b>	M. en C. LINO REYES TREJO
<b>SECRETARIO</b>	DR. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO
<b>SUPLENTE</b>	Q.F.B. MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO
<b>SUPLENTE</b>	M. en C. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TRABAJO:**

FACULTAD DE QUÍMICA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
(LABORATORIO 208 DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y  
LABORATORIO 126 CONJUNTO E) UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO .

**DIRECTOR DE TESIS:** DR. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO

**ASESOR DE TESIS:** M. en C. LINO REYES TREJO

**SUSTENTANTE:** OSCAR ALDERETE DELGADILLO

290827

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, MÉXICO D F., 2000

ESTE PROYECTO FUE FINANCIADO POR EL CONACYT, PROYECTO 25429M

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco al todo poderoso por darme la oportunidad de seguir viviendo.

Se agradece a la Universidad Nacional Autónoma de México (Facultad de Estudios Superiores ZARAGOZA y Facultad de Química) por su contribución en la formación de mi carrera.

Se agradece al Dr. Andrés Navarrete Castro y al M. en C. Lino Reyes Trejo por todo su apoyo brindado en la realización de este trabajo, así como sus valiosos consejos.

Se agradece al Q.F.B. José Oscar González Moreno por su valiosa amistad y apoyos brindados durante la realización de mi carrera.

Se agradece a los miembros de la USAI Maricela (infrarrojo), Rosa Isela, Oscar (RMN), Gina (Espectrometría de Masas) por la asesoría y realización de los espectros de esta tesis.

Además quiero agradecer a todos mis compañeros de carrera que me brindaron su amistad y apoyo durante mi carrera.

## DEDICATORIAS:

A mis padres Ma. Estela y Maximino por su invaluable cariño y apoyo que me han brindado todo este tiempo, así como también por haber creído en mi y sobre todo por legarme la mejor herencia que es el estudio gracias.

A mi esposa Sara y a mi Bebita (Gabi) por la familia que ahora formamos y que representan las ganas de vivir que tengo, así como de seguir superándome.

A mis hermanos Ricardo, Sandra y Lupita por el cariño que nos tenemos y por todas esas experiencias que de niños compartimos.

A mis sobrinitos Mariana, Mauricio, Baruch y Miky por el cariño que les tengo y que algún día logren alcanzar sus metas.

A mis tíos Jorge, Ma. Luisa, Ema y Miguel por brindarme su afecto y sus valiosos consejos que me sirvieron de motivación.

A mis primos Xico, Micke y Erik por todas esas aventuras y experiencias que compartimos juntos, y por brindarme su cariño y apoyo incondicional.

En memoria de mis abuelitos:

Ma. Luisa y Miguel q.p.d., en donde quiera que se encuentren les agradezco todo su cariño y comprensión que me brindaron, así como también de sus invaluable consejos que me motivaron a alcanzar mi meta, por todo esto y más les dedico este trabajo gracias.

## INDICE

	PAGINA
RESUMEN	1
1. INTRODUCCCIÓN	2
2. FUNDAMENTO TEORICO	3
2.1. GENERALIDADES DE LA ASCARIOSIS	3
2.1.1. LA ASCARIOSIS	3
2.1.2. CICLO BIOLÓGICO DEL <i>Ascaris</i>	4
2.1.3. PATOLOGÍA Y SINTOMATOLOGÍA	5
2.1.3. EPIDEMIOLOGIA	5
2.1.4. DIAGNOSTICO	6
2.1.5. TRATAMIENTO	7
2.2. FARMACOLOGIA DE LOS RECEPTORES DEL <i>Ascaris</i>	8
2.2.1. RECEPTORES PARA EL GABA	9
2.2.2. RECEPTORES COLINERGICOS	9
2.3. ACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LA PIPERAZINA EN EL <i>Asarais suum</i>	11
2.4. SÍNTESIS DE IODUROS DE 1,1-DIMETIL-4-(ARIL)-PIPERAZINIO	14
2.4.1 SÍNTESIS DE 1-FENILPIPERAZINAS	14
2.4.2. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. OBJETIVO GENERAL	19
4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
5. HIPOTESIS	20
6. MATERIALES Y METODOS	21
6.1. FORMACION DE LA 1-ARILPIPERAZINA	21



6.2. OBTENCION DE IODUROS DE 1,1-DIMETIL-4-(ARIL)-PIPERAZINIO	22
6.3. SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS	22
6.4. INSTRUMENTACIÓN	23
6.5. ESQUEMA DE LA SINTESIS DE LOS IODUROS DE 1,1-DIMETIL-4-(ARIL)-PIPERAZINIO	24
6.5.1. MÉTODO 1. MEDIO DE REACCIÓN DIGLIMA	24
6.5.2. MÉTODO 2. MEDIO DE REACCION BUTANOL	24
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>25</b>
7.1. IDENTIFICACION DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS	25
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>29</b>
7.2.1. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(3-BROMOFENIL)-PIPERAZINIO	31
7.2.2. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(4-BROMOFENIL)-PIPERAZINIO	33
7.2.3. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(3-CLOROFENIL)-PIPERAZINIO	35
7.2.4. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(4-ETILFENIL)-PIPERAZINIO	37
7.2.5. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(3-FLUOROFENIL)-PIPERAZINIO	39
7.2.6. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(4-FLUOROFENIL)-PIPERAZINIO	41
7.2.7. IODURO DE 1,1-DIMETIL-4-(2-METOXIFENIL)-PIPERAZINIO	43
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>45</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>46</b>
<b>10. ANEXO ESPECTROSCOPICO</b>	<b>50</b>

## RESUMEN

En el presente trabajo se sintetizaron por métodos conocidos, 7 compuestos análogos al Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-quinolil)piperazinio (DMQP), los cuales, corresponden al cambio del anillo de quinolina por un anillo fenilo sustituido con halógenos, metoxilo y etilo en distintas posiciones. Los compuestos sintetizados fueron los Ioduros de:

1,1-dimetil-4-(3-bromofenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(4-bromofenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(3-clorofenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(4-etilfenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(3-florofenil)-piperazinio.

1,1-dimetil-4-(4-florofenil)-piperazinio.

Los rendimientos oscilaron entre 41% y 48%.

Estos compuestos fueron caracterizados por medio de sus propiedades físicas y por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno RMN-<sup>1</sup>H, infrarrojo y por espectrometría de Masas.

## 1. INTRODUCCIÓN

El parásito intestinal del cerdo *Ascaris suum* es el nemátodo más utilizado para el estudio *in-vitro* de los mecanismos de acción de agentes antihelmínticos.

En las células musculares del parásito *Ascaris suum* se ha descrito la existencia de receptores para el ácido gamma amino butírico (GABA), para la acetilcolina, para la 5-hidroxitriptamina y para la histamina (Martin *et al.*, 1991). Los receptores del *Ascaris suum* para el GABA son similares a los receptores GABA<sub>A</sub> de los vertebrados en el sentido en que las respuestas de estos receptores están mediadas por un incremento en la conductancia al cloro y son estereoselectivos. Sin embargo, existen diferencias de mayor importancia entre dichos receptores, y por lo tanto, se han clasificado como un tipo distinto de receptores denominados receptores GABA<sub>n</sub> (Martin *et al.*, 1991). Con respecto al receptor para la acetilcolina, se sabe que es de naturaleza nicotínica, ya que los agonistas nicotínicos producen buenas respuestas sobre los receptores colinérgicos del *Ascaris*, mientras que los agonistas muscarínicos son débiles en este nemátodo (Colquhoun *et al.*, 1991). En un trabajo previo, se describió al Ioduro de 1,1,-dimetil-4-(2-quinolil)-piperazinio (DMQP), como el primer antagonista selectivo de los receptores nicotínicos del *Ascaris*, sin embargo, su potencia es baja (Navarrete y Hong, 1995). En el presente trabajo se sintetizó una serie de 7 Ioduros de 1,1,-dimetil-4-(R-fenil)-piperazina (en donde; R= *m*-F, *p*-F, *m*-Cl, *o*-OCH<sub>3</sub>, *m*-Br, *p*-Br y *p*-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) análogos al DMQP, en la cual, se cambió el anillo de quinolina por R-fenilo, esto con el objeto de buscar antagonistas de los receptores nicotínicos del *Ascaris suum* con mayor potencia que el DMQP.

## 2.FUNDAMENTO TEÓRICO

### 2.1. GENERALIDADES DE LA ASCARIOSIS

#### 2.1.1. La Ascariosis.

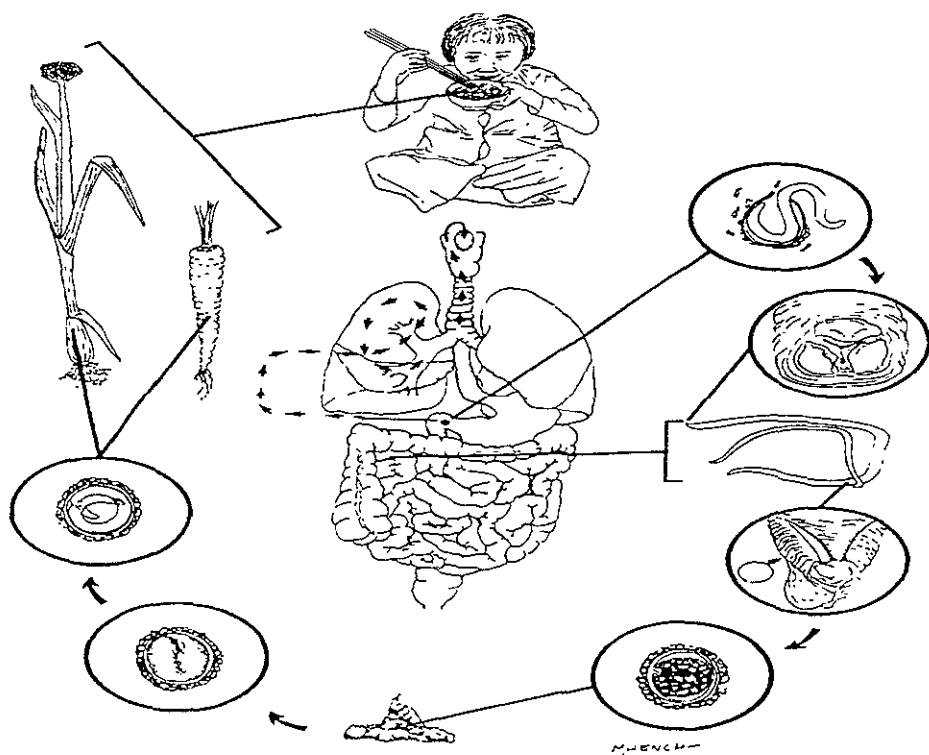
El *Ascaris lumbricoides* es el nemátodo causante de la ascariosis en los seres humanos. Los gusanos adultos viven en el intestino delgado, el número de gusanos en el intestino de un individuo puede variar entre uno y varios cientos. La enfermedad ocurre en todo el mundo y afecta a una cuarta parte de la población mundial, principalmente a niños. La hembra madura produce alrededor de 200,000 huevecillos al día, los cuales son eliminados con las heces. Los huevos fértiles sufren un período de maduración antes de hacerse infectantes. En el suelo húmedo a temperatura de 25°C requieren de tres semanas para dar lugar a la fase infectiva. En condiciones desfavorables, pueden permanecer inactivos pero viables durante años, mueren por efecto del calor y la desecación excesiva. Son capaces de sobrevivir varios meses en material fecal o en la basura (Soulsby, 1987).

La contaminación suele ocurrir por los huevecillos que contaminan el agua o verduras sin cocer. Los huevos son tan pequeños como partículas de polvo que pueden inhalarse (Bowman y Rand, 1984).

Al tragar los huevos completamente embrionados, estos eclosionan en el duodeno y realizan una migración por el cuerpo antes de retornar para establecerse en el intestino y alcanzar el estado adulto. En un principio, la larva penetra en la pared del duodeno y se introduce en los vasos sanguíneos o linfáticos para llegar al hígado, al corazón y de ahí a la circulación pulmonar. Alcanzan los capilares del pulmón y los atraviesan para penetrar en los alvéolos, ahí crecen y realizan una muda y después de aproximadamente 20 días migran a través de los conductos respiratorios hasta alcanzar el esófago, y una vez más el intestino

delgado. Dos o tres meses después de la ingestión de los huevos los vermes maduros comienzan la puesta de huevos en el intestino (Markell *et al.*, 1990).

### 2.1.2. Ciclo biológico del *Ascaris*.



Como se puede observar en el esquema, cuando los huevos embrionados son ingeridos por el humano, la larva se adhiere al duodeno, penetra la mucosa, y son transportados por los vasos linfáticos y venas hacia el hígado (hasta cerca del tercer día) y después al corazón y llegan a los pulmones, en donde permanecen hasta el día catorce. Las larvas penetran la

pared alveolar, mudan una o dos veces, crecen de 2 a 3 mm, ascienden por la tráquea y bajan por el esófago hacia el íleo. El ciclo completo desde huevo hasta adulto toma alrededor de dos meses. Los adultos viven de uno a dos años.

### **2.1.3. Patología y Sintomatología.**

Los gusanos ascáridos, en general viven en el yeyuno, y algunos se encuentran en el íleo. Sostienen sus posiciones sujetándose contra la pared intestinal y se desplazan con sus movimientos espirales. Por lo general, la irritación intestinal hace pensar en que también se debe a productos metabólicos de los gusanos. Los efectos por el gusano adulto, empiezan de dos a tres meses después de haber ingerido los huevos. Habitualmente sólo se observan en niños, quienes a menudo presentan pérdida de apetito y peso, además de dolores y cólicos intestinales. Los gusanos llegan a atravesar la pared intestinal y pueden llegar a formar una masa e incluso causar una obstrucción en el intestino delgado. Uno de los mayores peligros que causa el gusano adulto es penetrar en el parénquima hepático o en el páncreas. La ascariosis por sí misma no es una causa directa de mala nutrición. Las lesiones producidas en los pulmones, ocasionadas por las larvas en segunda y tercera etapa, pueden desencadenar hemorragias petequiales luego del ingreso a los alvéolos. Los signos y síntomas de la neumonía por *Ascaris* consisten en disnea, tos seca y fiebre. (Joklik *et al.*, 1986).

### **2.1.4. Epidemiología.**

Las parasitosis se extienden por áreas tropicales y templadas del planeta. Aunque cosmopolita en su distribución, la prevalencia es mayor en áreas con condiciones sanitarias deficientes, en donde las heces humanas se usan como abono. El ascárido de cerdo *Ascaris*

*suum*, es diferente al *Ascaris lumbricoides*, pero puede infectar al hombre, incluso producirle obstrucción intestinal. Se ha sugerido que la utilización de estiércol de cerdo como abono orgánico en jardinería, puede aumentar el riesgo de contraer esta parasitosis (Markell *et al.*, 1990).

Durante el año de 1999 la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud registró 374,381 casos de helmintiasis en México (DGE, 1999), es un decremento significativo, ya que en el año de 1998 se registraron 445,480 casos. Las helmintiasis constituyen una de las principales parasitosis en México, se encuentran presentes en todas las entidades federativas, predominando en algunos estados del sureste como Tabasco con 34,852 casos, Guerrero con 46,037 casos, Chiapas con 36,508 casos y Veracruz; este último estado ocupa el mayor número de padecimientos de helmintiasis con 80,222 casos. (DGE, 1999).

#### **2.1.5. Diagnóstico:**

Muchas veces el diagnóstico clínico de ascariosis es difícil, ya que la neumonía, eosinofilia y síntomas intestinales son similares a otras infecciones intestinales con helmintos. Algunas veces el examen radiológico revela gusanos adultos en el intestino, en otras el paciente lleva el gusano adulto que se ha eliminado en las heces o ha emigrado activamente fuera del ano, e incluso puede vomitarlos por la boca o nariz. (Markell *et al.*, 1990)

Una eosinofilia moderada: aumento de temperatura, disnea, cristales de Charcot-Leydey en el esputo y tos, son característicos de la neumonía por ascaris. En el diagnóstico diferencial debe considerarse neumonía, síndrome de Löfller y asma. Los huevos están presentes en

gran cantidad y pueden hallarse mediante un frotis por examen microscópico de bajo poder. Para un diagnóstico serológico, algunas veces se utiliza una prueba de hemaglutinación indirecta (HAI) con líquido de la cavidad corporal y ascárida de cerdo. Recientemente se ha usado un ensayo de inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA) usando un antígeno recuperado del huevo embrionado de *Ascaris* y se informa que es superior en sensibilidad y especificidad (Joklik *et al.*, 1986).

#### 2.1.6. Tratamiento.

El **mebendazol** (Vermox), un bencimidazol que se absorbe muy mal en el intestino, constituye un tratamiento efectivo de la ascariasis y constituye además un medicamento de elección para todas las parasitemias por nemátodos intestinales, excepto la estrogiloidiasis.

El **mebendazol** inhibe la síntesis de microtúbulos en los nemátodos, altera la captación de la glucosa, y como resultado de esta acción, los parásitos intestinales mueren o son inmovilizados, y su eliminación del aparato digestivo, tal vez no sea completa hasta varios días después de su administración. El **tiabendazol**, otro bencimidazol, presenta actividad de moderada a buena frente a todos los nemátodos intestinales, es el medicamento de elección en las infestaciones producidas por este parásito. El **albendazol** bloquea la captación de glucosa en las etapas larvaria y adulta de los parásitos sensibles, agotando sus reservas de glucógeno y disminuyendo la formación de ATP. Como resultado, el parásito queda inmovilizado y muere. (Glodsmith, 1991).

Las sales de piperazina continúan siendo alternativas en el tratamiento de la ascariasis, cuando los pacientes son tratados por dos días se obtienen índices de curación mayores del 90%, no administrándose a pacientes con deficiencias renales, hepáticas o con antecedentes



de epilepsia o enfermedades neurológicas crónicas (Goldsmith, 1992).

El **levamisol** es un imidazotiazol muy eficaz para erradicar al *Ascaris*, y es moderado contra ambas especies de uncinarias, las reacciones adversas por el uso de este medicamento se producen hasta en el 20% de los sujetos, la erupción es el efecto más común, pero también ocurren reacciones más tóxicas, incluyendo leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia; además, se pueden presentar síndromes catarrales, úlceras bucales, náuseas y vómito. La **dietilcarbamicina** es el agente de elección en el tratamiento de filariasis, loiasis y eosinofilia tropical, y es de uso alternativo para tratar oncocercosis. La dietilcarbamicida es inocua al hombre en dosis terapéuticas. Sólo unos cuantos efectos secundarios leves y ocasionales que aparecen en dos o cuatro horas se pueden atribuir en forma directa al fármaco, estos son: cefalea, malestar general, anorexia y debilidad. Con menos frecuencia se presentan náuseas, vómitos y somnolencia. Por la muerte del parásito se presentan efectos secundarios debido a la liberación de proteínas extrañas de microfilarias, o parásitos adultos moribundos en pacientes sensibilizados. Por lo general, se intensifica la eosinofilia y leucocitosis (Goldsmith,1992).

## **2.2. FARMACOLOGÍA DE LOS RECEPTORES DEL *Ascaris*.**

En el *Ascaris* se ha descrito la presencia de receptores para el ácido gamma aminobutírico (GABA) (Martin y Pennington, 1990) para la serotonina (Chaudhuri y Donahue, 1989) y para la acetilcolina (Martin y Pennington, 1990, Colquhoun *et al.* 1991)

### 2.2.1. Receptores para el GABA.

Los receptores del *Ascaris* para el GABA son similares a los receptores GABA<sub>A</sub> de los vertebrados en el sentido de que las respuestas de estos receptores están mediadas por un incremento en la conductancia del cloro, son estereoselectivos al igual que los receptores GABA<sub>A</sub>, existe buena correlación en el perfil de actividad de los agonistas, en general, presentan menor potencia (Holden-Dye *et al.*, 1989). Sin embargo, existen diferencias de mayor importancia entre los receptores al GABA del *Ascaris* y de los vertebrados, entre las que se encuentran las siguientes: 1) Las respuestas del GABA no se potencian por barbitúricos ni por benzodiazepinas como ocurre en los vertebrados. 2) Los antagonistas GABAérgicos que actúan en los receptores GABA<sub>A</sub> tales como la bicuculina, la picrotoxina, la secururina, tiene poca o ninguna actividad en el *Ascaris*. Esto llevó a evaluar una serie de arilaminopiridazinas, en vertebrados y en el *Ascaris*, con lo que se comprobó que el perfil de actividad antagonista en los receptores GABA<sub>A</sub> de los vertebrados es diferente al de los receptores GABA del *Ascaris* (Duittoz y Martin, 1991), por ello se ha propuesto que los receptores del GABA en el *Ascaris* constituyen un subtipo de receptores para el GABA al cual se ha propuesto denominarlo receptor GABA<sub>n</sub> (Martin *et al.*, 1991).

### 2.2.2. Receptores Colinérgicos.

La presencia de los receptores para la acetilcolina en el *Ascaris suum* fue descrita inicialmente por Balwin y Moyle (1949) y más tarde por Norton y De Beer (1957). Se mostró que en la aplicación de acetilcolina sobre el *Ascaris* produce contracciones musculares y se demostró la presencia de receptores colinérgicos en el músculo. Estos se

encuentran localizados sinápticamente en la región sincital (Del Castillo *et al.*, 1963; Martín, 1982). y extrasinápticamente en la región de la bolsa del músculo del *Ascaris*. La acetilcolina despolariza, cambia la frecuencia y la amplitud de la espiga en el músculo, además, incrementa la conductancia catiónica no selectiva de la membrana con un potencial inverso cercano a 0 mV (Martín, 1982; Harrow y Gratton, 1985).

Los agonistas nicotínicos producen respuestas sobre los receptores de la acetilcolina del *Ascaris*, mientras que los agonistas muscarínicos son débiles o inactivos (Baldwin y Moyle, 1949, Natoff, 1969). La potencia relativa de agonistas nicotínicos y muscarínicos encontrada por Colquhoun *et al.*, (1991) fue: metahidroxifenilpropiltrimetilamonio (HPPT) > yoduro de 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio (DMPP) > Acetilcolina > Carbacol > Nicotina > Muscarina > Furtretonio > Arecolina. Los antihelmínticos morantel, pirantel y levamisol actúan como agonistas colinérgicos potentes (Aubry *et al.*, 1970, Harrow y Gratton, 1985).

El antagonista nicotínico ganglionar mecamilamina y el antagonista nicotínico muscular benzoquinonio, son los antagonistas más potentes de la acetilcolina en el *Ascaris*, su potencia es todavía mayor que la de la tubocurarina. El hexametonio, antagonista ganglionar en los vertebrados, tiene una potencia baja como antagonista en el *Ascaris* (Natoff, 1969; Colquhoun *et al.*, 1991; Martín *et al.*, 1991) y el antagonista selectivo de los receptores muscarínicos, atropina, tiene una acción muy débil para antagonizar las respuestas a la acetilcolina en este nemátodo (Baldwin y Moyle, 1949; Natoff, 1969; Colquhoun *et al.*, 1991). El Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-quinolil)piperazinio (DMQP) actúa de manera selectiva sobre los receptores colinérgicos del *Ascaris suum* con una potencia baja (Navarrete y Hong, 1995)

### 2.3. ACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LA PIPERAZINA EN EL *Ascaris suum*

La piperazina tiene la siguiente fórmula estructural:

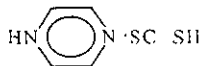


Se obtiene en forma de hexahidrato, que contiene aproximadamente 44 % de base y también en diversas sales

El descubrimiento de las propiedades antihelmínticas de la piperazina es virtualmente acreditado a Fayard en 1949, pero estas propiedades fueron observadas inicialmente por Biosmare, clínicamente el fármaco es eficaz en el tratamiento de parásitos como el *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius (Oxyuris vermicularis)*. Un gran número de derivados sustituidos de la piperazina, muestran propiedades antihelmínticas, pero a excepción de la carbamazina, ninguno de estos agentes es utilizado en la quimioterapia humana (Standen, 1963).

La piperazina hexahidratada, como citrato, adipato y fosfato, es recomendable en dosis de 4 g para ascariosis. El uso de cada sal tiene diferencias en sus resultados, en preparaciones *in vitro* de *Ascaris*.

Varios derivados de piperazina fueron desarrollados para su uso como antihelmínticos, Leiper en 1954, descubrió la efectividad de una piperazina de disulfuro de carbono, la cual, fue 100% efectiva a dosis de 100 mg/Kg contra *Ascaris suum* en el puerco. Esta sustancia se compone un polímero compuesto del ácido 1-dicarbottiol piperazínico:



y la sal de ácido 1,4-dicarboditiolpiperazínico:



Estos compuestos se descomponen en el jugo gástrico y liberan la piperazina y el disulfuro de carbono. Las observaciones de Leiper fueron confirmadas por Riedel y Larson (1956) quienes obtuvieron el 95-100% de limpieza de *Ascaris lumbricoides* (Standen, 1963).

La polimetilpiperazina fue efectiva contra *Ascaris* y pequeños *Strongyloides* en caballos a dosis de 46 mg/Kg y poco efectivo contra oxiuros. La 1,4-bis-(D-glucosil)-piperazina por sus propiedades tóxicas fue retirada del mercado y la 2,4,5-triclorofenil-piperazina fue efectiva contra ascariasis, trichuriasis y oxiurasis, (Harfenist *et al.*, 1957). Harfenist demostró la relación de estructura-actividad en sales de piperazina monocuaternarias probadas en ratones infectados con *Syphacia obvelata* las cuales fueron inactivas (Harfenist *et al.*, 1957).

El efecto predominante de la piperazina sobre el *Ascaris* es causar parálisis flácida del músculo que resulta en la expulsión del verme por el peristaltismo. Los parásitos afectados se recuperan si se incuban en medio libre de fármaco. La piperazina es un agonista de los receptores GABA del *Ascaris* en donde provoca una hiperpolarización de la membrana y una supresión de los potenciales espontáneos de espiga con parálisis flácida del gusano (Saz y Bueding, 1966).

El Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-quinolil)-piperazinio (DMQP) es un análogo del Ioduro de 1,1-dimetil-fenilmetilpiperazinio (DMPP), inhibe de un modo no competitivo la respuesta de contracción provocadas por el carbacol, la acetilcolina y el DMPP.

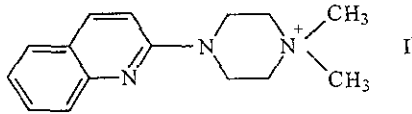


Figura 1. Ioduro de 1,1,-dimetil-4-(2-quinolil)-piperazinio. (DMQP)

(Navarrete y Hong, 1996)

Se considera al DMQP como el primer antagonista selectivo para el receptor de la acetilcolina del *Ascaris* y puede ser usado para clasificar a los receptores colinérgicos de este nemátodo. Así el DMQP distingue a los receptores nicotínicos del *Ascaris* de los receptores de los mamíferos, y con esto se puede pensar que los receptores colinérgicos del *Ascaris* son un subtipo de receptores nicotínicos para los cuales se ha propuesto denominarlos receptores nicotínicos *n* (*n*=nemátodo). (Navarrete y Hong, 1995).

## 2.4. SÍNTESIS DE IODUROS DE 1,1-DIMETIL-4-(R-ARIL)-PIPERAZINIO

### 2.4.1. SÍNTESIS DE 1-FENILPIPERAZINAS

Las 1-fenilpiperazinas pueden ser sintetizadas por una condensación a partir de arilaminas sustituidas en las posiciones orto, meta y para con bis-(β-haloetil)-aminas para dar una reacción de ciclización (Martín, 1989).

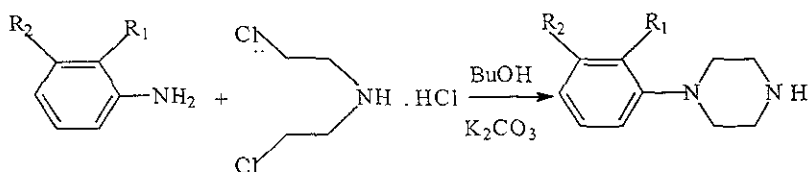


Figura 2. Síntesis de 1-(R-fenil)-piperazina.

La síntesis de 1-fenilpiperazinas, reportada por Prelog y Driza (Prelog *et al.*, 1931), consistió en un reflujo de bis-(cloroetil)-amina con una solución de anilina en metanol.

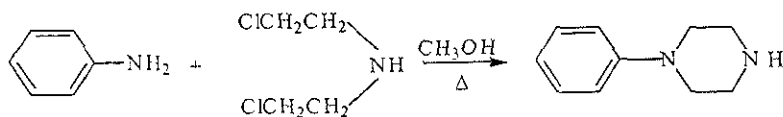


Figura 3 Síntesis de 1-fenilpiperazina.

Pollard y McDowell, usaron clorhidrato de dietanolamina y anilina en cantidades estequiométricas en presencia de ácido clorhídrico, calentándose alrededor de 240° C.

(Pollard *et al.*, 1934)

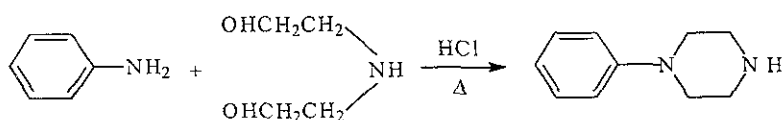
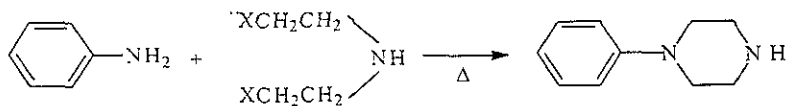


Figura. 4 Síntesis de 1-fenilpiperazina.

La reacción entre las sales de bis-(2-haloetil)-aminas y aminas aromáticas fueron empleadas por Prelog y Blazek, para obtener las 1-arilpiperazinas correspondientes (Prelog *et al.*, 1934).



X=Br

Figura 5. Síntesis de 1-fenilpiperazina



Otra forma de obtención consiste en una mezcla de anilina sustituida y piperazina anhidra en la cual, la mezcla se calentó a 100° por 24 horas, ocurriendo una reacción de sustitución nucleofílica aromática (Martin *et al.*, 1998).

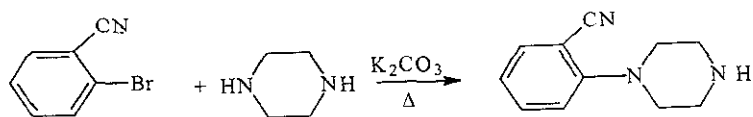
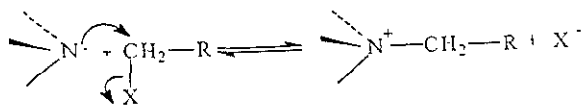


Figura 6. Síntesis de 1-(2-cianofenil)-piperazina.

#### 2.4.2. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

Los compuestos de amonio cuaternarios son preparados en muchos casos de aminas primarias, secundarias o terciarias por una alquilación directa (Sommer y Jackson, 1969).

La química de las aminas está dominada por el par de electrones no compartido del nitrógeno. Debido a este par de electrones no compartido, las aminas son básicas y nucleófilas. Reaccionan con ácidos de Lewis para formar sales ácido/base.



La velocidad puede ser incrementada por la adición de una base fuerte no nucleofílica, la cual sirve para remover el protón de  $RR'NH_2$  o  $RR'R''NH$  y así liberar la amina (Sommer *et al.*, 1970).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En el *Ascaris* se ha descrito la existencia de células musculares, en las cuales se encuentran receptores para el GABA, la acetilcolina, la serotonina e histamina. Por un estudio previo (Navarrete y Hong, 1995) se conoce que el receptor para la acetilcolina es de naturaleza nicotínica y en dicho estudio se describe al Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-quinolil)-piperazinio (DMQP) como el primer antagonista selectivo de los receptores nicotínicos de *Ascaris suum*, aunque su potencia es baja. Así, surge el interés de sintetizar una serie de dimetilariipiperazinas análogas a la DMQP, en la cual, se realiza el cambio del anillo de quinolina por un anillo fenilo con diferentes sustituyentes, de tal forma que se conserve la actividad antagonista de los receptores nicotínicos de *Ascaris suum*, con la finalidad de encontrar compuestos con mayor potencia que el DMQP.

#### **4. OBJETIVO GENERAL:**

Sintetizar una serie de Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-fenil)-piperazinio a partir de las anilinas correspondientes y de bis(2-cloroetil)-amina para formar R-Aril-fenil-piperazinas, seguido de la metilación exhaustiva con yoduro de metilo.

#### **4.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Sintetizar los siguientes compuestos:

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-bromofenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-bromofenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-clorofenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-etilfenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-florofenil)-piperazinio.

Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-florofenil)-piperazinio.

## 5. HIPÓTESIS:

A partir de la reacción de las R-anilinas correspondientes, en donde R= *m*-Br, *p*-Br, *m*-Cl, *p*-etilo, *m*-F, *p*-F y *o*-metoxi con la bis-(2-cloroetil)-amina y utilizando como medio de reacción diglima, se formaron las R-arilpiperazinas correspondientes, las que reaccionaron con el yoduro de metilo en metanol para formar las sales de Ioduro de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinius.

## 6. MATERIALES Y METODOS

### 6.1. Formación de la 1-Arilpiperazina.

Se utilizaron dos metodos de síntesis consistentes en variar principalmente el medio de reacción, en el primer método se utilizó diglima y en el segundo método se utilizó n-butanol.

**Método 1.** Medio de reacción: Diglima (Glennon, *et al*, 1986).

En un matraz redondo de 50 ml, provisto con un refrigerante y equipado con agitación magnética y canastilla de calentamiento, se colocaron 0.05368 moles de la anilina sustituida, 19.16g (0.1073moles) de bis-(2-cloroetil)-amina y 9.05g (0.06548 moles) de carbonato de potasio en 18.75 ml de diglima, la mezcla se calentó a 50°C durante un periodo de 72 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 25 ml de agua.

La mezcla de reacción se llevó a un pH de 12 con una solución al 10 % de hidróxido de potasio, posteriormente se realizaron extracciones con 3 porciones de 25 ml de acetato de etilo, y los extractos orgánicos fueron secados con sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo fue eliminado por destilación simple y la diglima por destilación a presión reducida. La arilpiperazina obtenida se purificó por destilación a presión reducida empleando el aparato kugelrohr, obteniéndose un líquido aceitoso de color amarillo claro. La pureza de las arilpiperazinas obtenidas se determinó por cromatografía en capa fina y se identificaron por medio de sus propiedades físicas y espectroscópicas.

**Método 2.** Medio de reacción: n-Butanol (Prelog y Blazek, 1934).

En un matraz redondo de 50 ml, provisto con un refrigerante y equipado con agitación magnética y canastilla de calentamiento, se colocaron 0.05368 moles de la anilina sustituida, 9.5g (.05368moles) de bis-(2-cloroetil)-amina en 15 ml de butanol, la mezcla se calentó a 50°C durante un periodo de 48 h. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 3 g (0.02830 moles) de carbonato de sodio y una vez más se sometió a reflujo durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó metanol y se filtró en caliente para eliminar el carbonato de sodio. El alcohol de la reacción, fue eliminado a presión reducida en un evaporador rotatorio, obteniéndose la R-arilpiperazina en forma de clorhidrato, la cual se recrystalizó empleando metanol.

### **6.2. Obtención de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio.**

En un matraz redondo de 50 ml se calentó a reflujo una mezcla de 0.0241 moles de R-Arilpiperazina, 10.27g (0.0727 moles) de yoduro de metilo y 10.0g (0.0723 moles) de carbonato de sodio en 15 ml de metanol durante 8 h, e inmediatamente después se filtró al vacío para eliminar el carbonato de potasio, realizando lavados con metanol, el filtrado se dejó enfriar, y se observó la aparición de cristales, estos fueron separados por filtración y se lavaron con acetato de etilo, purificándose por recrystalización en metanol.

### **6.3. Solubilidad de los compuestos sintetizados.**

Las pruebas de solubilidad en frío y en caliente se realizaron colocando en un tubo de ensayo un gramo de muestra en 10 ml del disolvente, se agitó vigorosamente y finalmente se observó si la muestra era soluble, insoluble o parcialmente soluble.

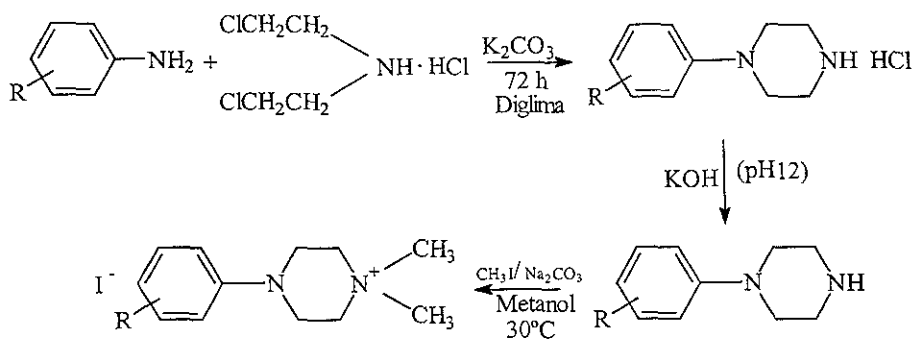
#### 6.4. Instrumentación.

Los compuestos sintetizados fueron identificados y caracterizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno RMN- $^1\text{H}$  la cual, fue realizada en un equipo Varian Gemini 200 a 300 MHz, utilizando dimetilsulfóxido deuterado como disolvente, la espectroscopía de Infrarrojo fue realizada en un equipo Perkin-Elmer 1600 FT en pastilla de bromuro de potasio y la espectrometría de masas fue realizada en un equipo JEOL-505-HA por el método de ionización FAB $^+$ .

En las figuras 7 y 8 se presentan los esquemas de síntesis de los métodos antes descritos.

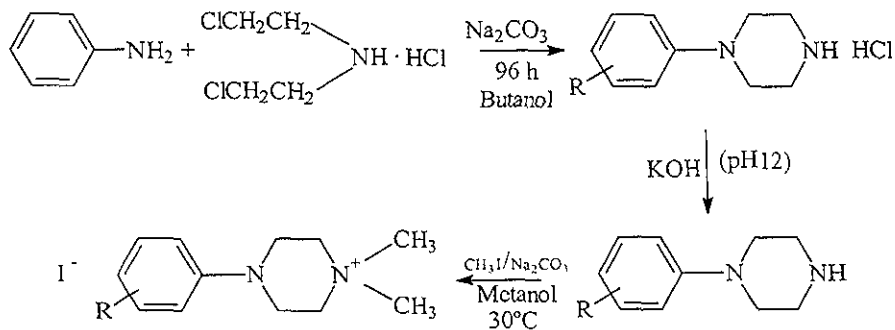
## 6.5. Esquemas de la Síntesis de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio.

### 6.5.1. Método 1. Medio de reacción Diglima.



(Figura 7)

### 6.4.2. Método 2. Medio de Reacción n-Butanol



(Figura 8)



## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

En la tabla 1 se presentan las materias primas de las cuales se partió para la síntesis de cada compuesto, además de los tiempos de reflujo para cada etapa, el rendimiento, punto de fusión y el disolvente en que se recristalizó cada compuesto sintetizado.

En la tabla 2 se muestra el comportamiento de solubilidad de los compuestos sintetizados en disolventes orgánicos.

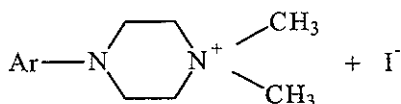
### **7.1. IDENTIFICACION DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS**

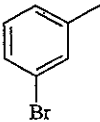
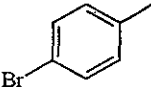
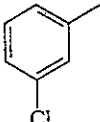
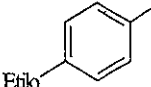
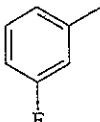
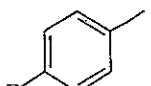
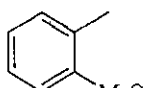
La identificación de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio sintetizados se realizó por medio de análisis espectroscópico, de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, de infrarrojo y espectrometría de masas.

El resultado, de estas señales, ayudó a confirmar tanto la reacción de ciclización como la de metilación.

En la tabla 3 se presentan las principales bandas de los espectros de Infrarrojo.

**TABLA I**  
**Resultados de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio Sintetizados**



Ar	Tiempo de Reflujo (h)		Rendimiento (%)	Punto de Fusión °C	Método de Síntesis Empleado
	Etapas*	Etapas**			
	96	8	43.25%	267°-270°	2
	96	8	48.95%	235°-237°	2
	96	8	49.12%	168°-171°	2
	72	8	45.15%	245°-247°	1
	72	8	44.0%	200°-201°	1
	72	8	41.05%	195°-197°	1
	72	8	41.22%	168°-170°	1

\* Etapa 1: Formación de la 1-Arilpiperazina.

\*\* Etapa 2: Obtención de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(Aril)-piperazinio.

TABLA 2

Solubilidad de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio

DISOLVENTE		R	<i>m</i> -Br	<i>p</i> -Br	<i>m</i> -Cl	<i>p</i> -Etilo	<i>m</i> -F	<i>p</i> -F	<i>o</i> -MeO
HEXANO	Frio	-	-	-	-	-	-	-	-
	Caliente	-	-	-	-	-	-	-	-
CLOROFORMO	Frio	-	-	-	-	-	-	-	-
	Caliente	-	-	-	-	-	-	-	-
ACETATO DE ETILO	Frio	-	-	-	-	-	-	-	-
	Caliente	-	-	-	-	-	-	-	-
ACETONA	Frio	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
	Caliente	++	++	++	++	++	++	++	++
ETANOL	Frio	+ -	+ -	+ -	++	++	++	++	++
	Caliente	++	++	++	++	++	++	++	++
METANOL	Frio	++	++	++	++	++	++	++	++
	Caliente	++	++	++	++	++	++	++	++
AGUA	Frio	++	++	++	++	++	++	++	++
	Caliente	++	++	++	++	++	++	++	++

(-) casi insoluble: una parte de sólido en más de 10000 partes de disolvente.

(+ -) poco soluble. una parte de sólido en 30 a 100 partes de disolvente.

(+ +) fácilmente soluble: una parte de sólido en 1 a 10 partes de disolvente.

TABLA 3

Principales bandas de Infrarrojo de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio

GRUPO FUNCIONAL	FRECUENCIA $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
CH (Instaurado)	2971-3007
CH (Saturado)	2970-2832
-C=C- (Aromático)	1589-1600
1,2-disustituido	756
1,3-disustituido	860-843
1,4-disustituido	839-812
C-Br	529-517
C-Cl	680
C-F	1165-1163

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se sintetizaron 7 Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio. De estos, cuatro (R= *p*-F, *m*-F, *p*-etil , *o*-metoxi.) fueron sintetizados por el método 1, los otros tres compuestos (R= *p*-Br, *m*-Br, *m*-Cl.), fueron sintetizados por el método 2.

Para la síntesis de las Arilpiperazinas se disponía de una ruta en la cual, se hacia reaccionar la anilina sustituida con la *bis*-(2-cloroetil)-amina en diglima y carbonato de sodio, reacción que duraba 72 horas. Dicha síntesis está basada en una reacción de sustitución nucleofílica SN<sub>2</sub> debido al par de electrones no compartido del nitrógeno, lo que le da un comportamiento básico que reacciona con compuestos electrofílicos. Para el caso de las anilinas *m*-Br, *p*-Br y *m*-Cl, fue necesario sintetizarlas por el método 2, ya que en este caso, se observó con el método 1 la formación de una masa negra pegajosa, difícil de solubilizar. En el caso de la 3-cloroanilina no se observó reacción de ciclización. Se sabe que los sutituyentes como el -Br y el -Cl disminuyen la reactividad y la basicidad de la arilamina. Dados los resultados de estos dos últimos casos y pensando que la reacción podría estar conduciendo a la formación de un subproducto debido a que el medio no fuera lo suficientemente básico, se decidió cambiar el medio de reacción sustituyendo la diglima por el *n*-butanol, esto con el fin de tener condiciones básicas en la mezcla de reacción, así como también de aumentar el tiempo de reflujo de 72 horas a 96 horas ya que al seguir la reacción por cromatografía en capa fina, se observó que aun existía materia prima en la mezcla de reacción, además de que aumentaba ligeramente el rendimiento (entre 2% y 5%).

La reacción de alquilación (metilación) para obtener la sal de amonio cuaternaria está

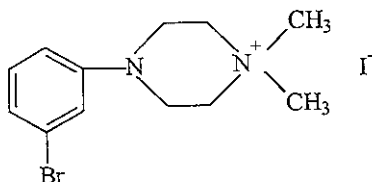
basada en una reacción de sustitución nucleofílica  $S_N2$  de halogenuros de alquilo. Tal reacción consistió en hacer reaccionar durante 8 horas la Arilpiperazina con un exceso de Iodometano y un exceso de carbonato de sodio en metanol, el exceso del carbonato de sodio es con el fin de tener condiciones básicas adecuadas y así abstraer el protón del nitrógeno del anillo de piperazina, para que el par de electrones no compartido del nitrógeno ataque al halogenuro de alquilo que se encuentra en exceso y se lleve a cabo la dialquiliación o la metilación exhaustiva. La reacción fue seguida por cromatografía en capa fina y se detuvo cuando ya no se observó materia prima en el medio de reacción.

Todas las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina, en donde se utilizó una mezcla (3:1) metanol-acetato de etilo como eluyente.

La purificación de los compuestos obtenidos, se realizó por recristalización utilizando metanol.

## 7.2. IDENTIFICACION DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

### 7.2.1. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-bromofenil)-piperazinio.



**FORMULA MOLECULAR:**  $C_{12}H_{18}N_2Br \cdot I$

**ASPECTO:** Polvo blanco cremoso

#### I.R.

En el espectro de infrarrojo (espectro No.1) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-bromofenil)piperazinio se observaron las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo  $-CH_2$   $\nu=2997\text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo  $-CH_3$   $\nu=2840\text{ cm}^{-1}$ , la vibración de alargamiento del grupo  $=CH$  aromático  $\nu=3015\text{ cm}^{-1}$ , también se pueden observar las características de vibración del grupo  $C=C$  del anillo aromático  $\nu=1587\text{ cm}^{-1}$ , las bandas de vibración de flexión fuera del plano que indican la 1,3 disustitución  $\nu=843\text{ cm}^{-1}$ . La vibración de alargamiento de  $C-Br$   $\nu=529\text{ cm}^{-1}$ .

Otras bandas presentes son las de vibración de tijera del grupo  $-\text{CH}_2$   $\nu=1472 \text{ cm}^{-1}$  y la banda de vibración de sombrilla del grupo  $-\text{CH}_3$   $\nu=1380 \text{ cm}^{-1}$

### R.M.N. $^1\text{H}$

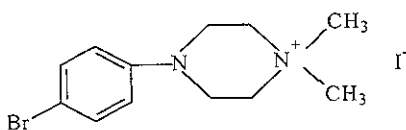
En el espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (espectro No.2) se pueden observar las siguientes señales; la primera señal que aparece a 3.17 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. En seguida se observa una señal a 3.53 ppm que corresponde a los protones de los metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que aparecen a 6.98-7.20 ppm corresponde a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *meta*

### ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No.3) se observa el ion molecular a  $m/z$  395( 3 ) y el pico base a 269(100) que corresponde al ion  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Br}^+$  También se observan los iones que corresponden al anillo de piperazina a  $m/z$  72, 58 y 42. Estos últimos fragmentos se observan en todos los compuestos, por lo cual, sólo se indicara el ion molecular y el pico base en el resto de los compuestos.



### 7.2.2. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-bromofenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Br · I

**ASPECTO:** Polvo blanco cremoso

**I.R.** En el espectro de infrarrojo (espectro No.4) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-bromofenil)piperazinio se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=2969\text{ cm}^{-1}$ , la banda de vibración simétrica del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=2861\text{ cm}^{-1}$ , la vibración de alargamiento del grupo =CH aromático  $\nu=3002\text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del grupo C=C del anillo aromático  $\nu=1589\text{ cm}^{-1}$ , la flexión fuera del plano lo que determina el tipo de sustitución en el anillo 1,4 disustituido  $\nu=812\text{ cm}^{-1}$ . La vibración de alargamiento de C-Br  $\nu=517\text{ cm}^{-1}$ .

Otras bandas que se presentan son las de vibración de tijera del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=1468\text{ cm}^{-1}$ , la banda de deformación asimétrica del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=1438\text{ cm}^{-1}$ .

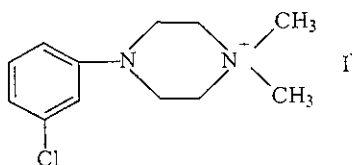
## R.M.N. -<sup>1</sup>H

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.5) se observan las siguientes señales: la primera señal que aparece a 3.18 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. Enseguida se observa un singulete a 3.52 ppm que corresponde a los metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que se observan a 6.96-7.40 ppm corresponden a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *para*.

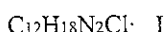
## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No.6) se observa el ion molecular a m/z 395(12) y el pico base a 269 (100) que corresponde al ion  $C_{12}H_{18}N_2Br^+$

### 7.2.3. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-clorofenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:**



**ASPECTO:**

Polvo blanco cremoso

**I.R.**

En el espectro de infrarrojo (espectro No.7) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-clorofenil)piperazinio se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo  $-\text{CH}_2$   $\nu=3004 \text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo  $-\text{CH}_3$   $\nu=2891 \text{ cm}^{-1}$ , la vibración por alargamiento del grupo  $=\text{CH}$  aromático  $\nu=3046 \text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del anillo aromático  $\text{C}=\text{C}$   $\nu=1590 \text{ cm}^{-1}$ , la flexión fuera del plano que indica la 1,3 disustitución  $\nu=680 \text{ cm}^{-1}$ . La vibración de alargamiento de  $\text{C}-\text{Cl}$   $\nu=680 \text{ cm}^{-1}$ .

Otras bandas que se observan son las de vibración de tija del grupo  $-\text{CH}_2$   $\nu=1471 \text{ cm}^{-1}$ , la banda de deformación asimétrica del grupo  $-\text{CH}_3$   $\nu=1458 \text{ cm}^{-1}$

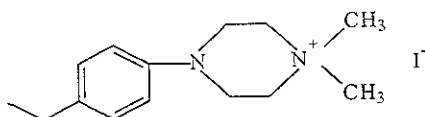
## R.M.N. -<sup>1</sup>H

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (espectro No. 8) se observan las siguientes señales: la primera señal que aparece a 3.19 ppm que corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. Enseguida se observa un singulete a 3.54 ppm que corresponde a los metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que se observan a 6.84-7.05 ppm corresponden, al anillo aromático sustituido en la posición *meta*.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No. 9) se observa a el ion molecular a  $m/z$  351 (17) y el pico base a 225 (100) que corresponde al ion  $C_{12}H_{18}N_2Cl^+$

#### 7.2.4. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-etilfenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:**  $C_{14}H_{23}N_2 \cdot I$

**ASPECTO FISICO:** Polvo blanco.

#### I.R.

En el espectro de infrarrojo (espectro No.10) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-etilfenil)piperazimo se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo  $-CH_2$   $\nu=2958-2928\text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo  $-CH_3$   $\nu=2832\text{ cm}^{-1}$ , la absorción por alargamiento del grupo  $=CH$  aromático  $\nu=3000\text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del anillo aromático  $C=C$   $\nu=1517\text{ cm}^{-1}$ , la flexión fuera del plano que indica la 1,4 disustitución  $\nu=839\text{ cm}^{-1}$ .

Otras bandas que se observan son las de vibración de tijera del grupo  $-CH_2$   $\nu=1469\text{ cm}^{-1}$ , la vibración de sombrilla del grupo  $-CH_3$   $\nu=1376\text{ cm}^{-1}$

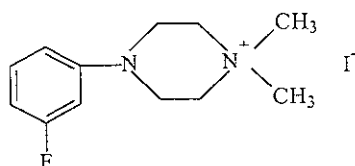
## R.M.N. -<sup>1</sup>H

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (espectro No. 11) se observan las siguientes señales: la primera señal que se observa a 1.1-1.6 ppm corresponde a los protones del metilo, la segunda señal que se observa a 2.48-2.55 ppm corresponde a los protones del metileno. Este tipo de desdoblamiento es típico del grupo etilo. En seguida se observa una a 3.18 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. En la siguiente señal que aparece a 3.45-3.57 ppm corresponde a los protones de los grupos metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que se observan a 6.92-7.13 ppm corresponden a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *para*.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No. 12) se observa el ion molecular a m/z 345 (40) y el pico base a 219 (100) que corresponde al ion  $C_{14}H_{23}N_2^-$

### 7.2.5. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-florofenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>F · I

**ASPECTO FISICO:** Polvo de color blanco cremoso

#### I.R.

En el espectro de infrarrojo (espectro No. 13) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-florofenil)piperazinio se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=2965\text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=2850\text{ cm}^{-1}$ , la vibración por alargamiento del grupo =CH aromático  $\nu=3048\text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del anillo aromático C=C  $\nu=1614\text{ cm}^{-1}$ , la flexión fuera del plano que indica la 1,3 disustitución  $\nu=781\text{ cm}^{-1}$ . La vibración de alargamiento de C-F  $\nu=1163\text{ cm}^{-1}$ .

Otras bandas que se observan son las de vibración de tijera del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=1495\text{ cm}^{-1}$ , la banda de vibración de sombrilla del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=1396\text{ cm}^{-1}$

## R.M.N. -<sup>1</sup>H

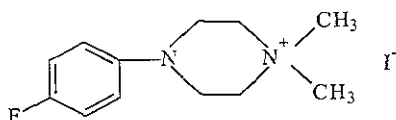
En el espectro de R.M.N -<sup>1</sup>H(espectro No.14) se observan las siguientes señales: la primera señal que aparece a 3.20 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. En seguida la señal que aparece a 3.55 ppm corresponde a los metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que aparecen a 6.62-7.32 ppm corresponden a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *meta*.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No.15) se observa a el ion molecular a m/z 335 (25 ) y el pico base a 209 (100) que corresponde al ion  $C_{12}H_{18}N_2F^+$



### 7.2.6. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-florofenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>F · I

**ASPECTO FISICO:** Polvo de color blanco cremoso

#### I.R.

En el espectro de infrarrojo (espectro No.16) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-florofenil)piperazinio se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=2971\text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=2834\text{ cm}^{-1}$ , la absorción por alargamiento del grupo =CH aromático  $\nu=3007\text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del anillo aromático C=C  $\nu=1509$ , la flexión fuera del plano que indica la 1,4 disustitución  $\nu=837\text{ cm}^{-1}$ . La vibración de alargamiento de C-F  $\nu=1165\text{ cm}^{-1}$ . Otras bandas que se observan son las de vibración de tijera del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=1469\text{ cm}^{-1}$ , la vibración de sombrilla del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=1374\text{ cm}^{-1}$

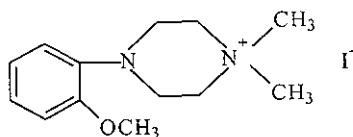
## R.M.N. -<sup>1</sup>H

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.17) se observan las siguientes señales. la primera señal que aparece a 3.18 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. Enseguida se observa un doblete a 3.44-3.56 ppm que corresponde a los protones de los grupos metilenos del anillo de piperazina. Por último las señales que se observan a 7.0-7.14 ppm corresponden a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *para*.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No.18) se observa a el ion molecular a m/z 335 (15) y el pico base a 209 (100) que corresponde al ion  $C_{12}H_{15}N_2F^-$

### 7.2.7. Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-piperazinio



**FORMULA MOLECULAR:** C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>2</sub><sup>+</sup> I<sup>-</sup>

**ASPECTO:** Polvo blanco

#### I.R.

En el espectro de infrarrojo (espectro No.19) del Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)piperazinio se observan las bandas de vibración longitudinal asimétrica del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=2929\text{ cm}^{-1}$ , la vibración longitudinal simétrica del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=2830\text{ cm}^{-1}$ , la absorción por alargamiento del grupo =CH aromático  $\nu=2999\text{ cm}^{-1}$ , la vibración característica del anillo aromático C=C  $\nu=1502\text{ cm}^{-1}$ , la flexión fuera del plano que indica la 1,2 disustitución  $\nu=756\text{ cm}^{-1}$

Otras bandas que se observan son las de vibración de tijera del grupo -CH<sub>2</sub>  $\nu=1466\text{ cm}^{-1}$ , la vibración de sombrilla del grupo -CH<sub>3</sub>  $\nu=1374\text{ cm}^{-1}$ .

## R.M.N. -<sup>1</sup>H

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (espectro No 20) se observan las siguientes señales: la primera señal que aparece a 3.02 ppm corresponde a los seis protones equivalentes de los metilos del nitrógeno cuaternario. Enseguida se observa una señal a doblete a 3.56-3.30 ppm que corresponde a los protones de los grupos metilenos del anillo de piperazina, a 3.77 ppm se observa una señal que corresponde a los protones del metileno del grupo metoxi en posición *orto* con respecto al nitrógeno del anillo de piperazina. Por último se observa una señal a 7.05-6.87 ppm que corresponde a los protones del anillo aromático sustituido en la posición *orto*.

## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

En la espectrometría de masas (espectro No. 21) se observa a el ion molecular a  $m/z$  347 (62) y el pico base a 221 (100) que corresponde al ion  $C_{13}H_{21}N_2O^+$

## 9. CONCLUSIONES

- El aspecto más importantes del presente trabajo fue que se logró el objetivo planteado, la síntesis de los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio, de las cuales, las anilinas sustituidas con (R= *p*-F, *m*-F, *p*-etil , *o*-metoxi.) fueron sintetizados por el método 1, los otros tres compuestos (R= *p*-Br, *m*-Br, *m*-Cl.) fueron sintetizados por el método 2. con un rendimiento que osciló entre 41 % y 49 %
- De los 7 Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio ninguno hasta el momento ha sido reportado en la literatura.
- Para cada compuesto se determinó su punto de fusión y se confirmó su estructura por medio del análisis espectroscópico de RMN-<sup>1</sup> H, I.R. y Masas.
- Se espera que los Ioduros de 1,1-dimetil-4-(R-Aril)-piperazinio sintetizados actúen como agentes antiparasitarios del parásito *Ascaris suum*.

## 11. BIBLIOGRAFÍA.

- Albro, L.P., Baltzly, R. y Philips, A.P. (1949). Unsymmetrically disubstituted piperazines II. Histamine Antagonists. **J. Org. Chem.** **14**, 771-774.
- Anderson, T.J.C., (1995), *Ascaris* infection in human from north america: molecular evidence for crass-infection. **Parasitol.** **110**, 215-219.
- Aubry, M.L., Cowell, P., Davey, M.J. y Shevde, S. (1970), Aspects of the pharmacology of new anthelmintics: pyrantel. **Br. J. Pharmacol.** **38**, 332-344.
- Baltzly, R., Ide. W.S., y Lorz. E. (1955). Unsymmetrically substituted piperazines IX, Quaternary salts of benzhydrylpiperazines as spasmolitics. **J. Am. Chem. Soc.**, **77**, 4809-4811.
- Baldwin, E. y Moyle, V. (1949), A contribution of the physiology and pharmacology of *Ascaris lumbricoides*. **Br. J. Pharmacol.** **4**, 145-152.
- Bowman, W.C. y Rand, M.J. (1994). Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a. edición. Editorial Interamericana, México, D.F. p.p. 37.1-37.4.
- Colquhoun, L., Holden-Dye, L. y Wlaker, R.J. (1991), The pharmacology of the cholinceptors on the somatic muscle cell of the parasitic nematode *Ascaris suum*. **J.Exp. Biol.** **158**, 509-530.
- Chaudhuri, J. y Donahue, M.J.(1989), Serotonin receptors in the tissues of adult *Ascaris suum* **Molec. Biochem. Parasitol.** **35**, 191-198.
- Del Castillo, J., DeMelo, W.C. y Morales, T. (1963), The physiological role of acetylcholine in the neuromuscular system of *Ascaris lumbricoides*. **Arch. int. Physiol. Biochim.** **71**, 741-757.
- Dirección General de Epidemiología (D.G.E. 1999-2000). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Epidemiología. Sistema Unico de Información. vol. 16, No.52.
- Duittoz, A.H. y Martín, R.J. (1989), SR95103 acts as a GABA antagonist in *Ascaris suum* muscle. **Br. J. Pharmacol.** **97**, 490P.
- Glennon, R.A., Slusher, R.M., Lyon, R.A., Titeler, M. y McKenney, J.D., (1986), 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> binding characteristics of some piperazine analogues. **J.Med.Chem.**, **29**, 2375-2380.

- Goldsmith, S.R. (1991). Farmacología Clínica de los Antihelmínticos. Farmacología Básica y Clínica, 4a. edición, Editorial El Manual Moderno. p.p. 670-685.
- Harrow, I.D; Y Gratton, K.A.F. (1985), Mode of action of the anthelmintics morantel, pyrantel and levamisole on muscle cell membrane of the nematode *Ascaris suum*. **Pestic. Sci.** **16**, 662-672.
- Harfenist, M., Fanelli, R.V., Baltzly, R., Brown, H.W., Hussey, K.L., y Chan, K.F., (1957). The relation of piperazine monoquaternary salt structure to activity against *Syphacia obvelata*, a mouse pinworm. **J.Pharmacol.Exptl.Therap.** **121**, 347-353.
- Holden-Dye, I. y Walker, R.J. (1988). ZAPA (Z)-3-[(amino iminomethyl)thio]-2-propenacid hydrochloride, a potent agonist at GABA receptors on the *Ascaris* muscle cell. **Br.J. Pharmacol** **95**, 3-5.
- Joklik, W.L; Willett H. P; Amos D.B. (1986), Microbiología. 18ª edición, Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires Argentina pp 1390-1393.
- Leiper, J.W. (1954). The Piperazine Compound for the removal *Ascaris* and *Oesophagostomum* from the pig. **Vet. Record**, **66**, 596-599.
- Markell, E.K., Voge, M. y Jonh, D.T. (1990). Parasitología Médica. 6a. edición, Editorial McGraw-Hill. España. p.p. 219-247.
- March, Jerry. (1985), Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mecanisms, and Structure., 3a. ed.,U.S.A. Ed.Jonh Wiley & Sons. p.p. 520-525.
- Martin, R.J. (1982). Electrophysiological effects of piperazine and diethylcarbamazine on *Ascaris suum* body muscle. **Br. J. Pharmacol.** **77**, 255-265.
- Martin, R.J.; Pennington, A.J.; Duittoz, A.H.; Robertson, S. y Kusel, J.R. (1991). The physiology and pharmacology of neuromuscular transmission in the nematode parasite, *Ascaris suum*. **Parasitol.** **102**, S41-S48.
- McMurry, J., Química Orgánica. (1994), Grupo Editorial Iberoamericana. México D.F. p.p. 947, 979-979
- Markowitz, M.M.. (1957) A convenient method for preparation of quaternary ammonium salts, **J.Org.Chem.** **22**, 983-984.

- Martin, G.E., Elgin, R.J., Mathiasen, R.J., Davis, B.C., Kesslick, M.J., Baldy, J.W., Shanj, P.R., DiEstefano, L.D., Fedde, L.C. y Scott, M. (1989), Activity of aromatic substituted phenylpiperazines lacking affinity for dopamine binding sites in a preclinical test of antipsychotic efficacy. **J. Med. Chem.** **32**, 1052-1056.
- Nakanishi, K., Solomon, P.H. *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd.Ed Holden-Day Inc. 1997.
- Natoff, I.L. (1969). The pharmacology of the cholinceptor in muscle preparation of *Ascaris lumbricoides* var. *suum*. **Br. J. Pharmacol.** **37**,251-257.
- Navarrete, A. y Hong, E., (1995) A selective *Ascaris* acetylcholine receptor antagonist: 1,1-dimethyl-4-(2-quinolyl)-piperazinium iodide. **Proc. West. Pharmacol. Soc.** **38**, 35-36.
- Norton, S. y Debeer, E.J., (1989), Some aspects of the pharmacology and physiology of the *Ascaris suum* muscle. **Arch. Int. Pharmacodyn. and Therap.** **298**, 264-275.
- Orjales, A., Alonso-Cires, L., Labeaga, L. y Corcostégui, R. (1995), New (2-methoxyphenyl)-piperazine derivatives as 5-HT<sub>1a</sub> receptor ligands with reduced reduced al-adrenergic activity. *Synthesis and structure-affinity relationships*. **J. Med. Chem.** **38**, 1273-1277.
- Ratous, R., Boissier, J.R. and Dumont C. (1965), Synthesis and pharmacological study of new piperazine derivatives. II. Phenethylpiperazines. **J. Med. Chem.** **8**, 104-107.
- Perrone, P., Berardi, F., Colabufo, N.A., Tortorella, V., Olgiati, V.F., Vanotti, E. and Govoni, S. (1994), Mixed 5-HT<sub>1a</sub>/D-2 activity a new model of arylpiperazines. 1-aryl-4-(1,2-dihydronaphthalen-4-yl)-n-propylpiperazines. 1. Synthesis and structure-activity relationships. **37**, 99-104.
- Pollard, C.B. and Christie, B.J. (1958), Derivatives of piperazine. XX. Reactions of 1-aryl piperazines with epoxides. **J. Am. Chem. Soc.**, **23**, 1333-1335
- Pollard, C.B. and MacDowell. (1934), A new synthesis of N- monophenylpiperazine. **J. Am. Chem. Soc.**, **56**, 2199-2200.
- Pollard, C.B. and Wicker, T.H. (1954), Derivatives of piperazine. XXIV Synthesis of 1-aryl piperazines and amino alcohol derivatives. **J. Am. Chem. Soc.**, **76**, 1853-1855.
- Prelog, V. et Blazek Z. (1934), Sur les pipérazines N-monoarylés et leurs dérivés **Collection Czechoslov. Chem. Commun.**, **6**, 211-224.
- Prelog, V., Driza, G. and Hanousek. (1931), Sur les bis-β-halogénoéthyl-amines. **Collection Czechoslov Chem. Commun.**, **3**, 578-584.



Prelog, V. and Driza, G.J. (1933), Sur la N-phénylpipérazine. **Collection Czechoslov Cehm. Communs ., 5, 497-502.**

Saz, H.J. y Bueding, E. (1966) Relationships between anthelmintics effects and biochemical and physiological mechanisms. **Pharmacol. Rev. 18, 871-894.**

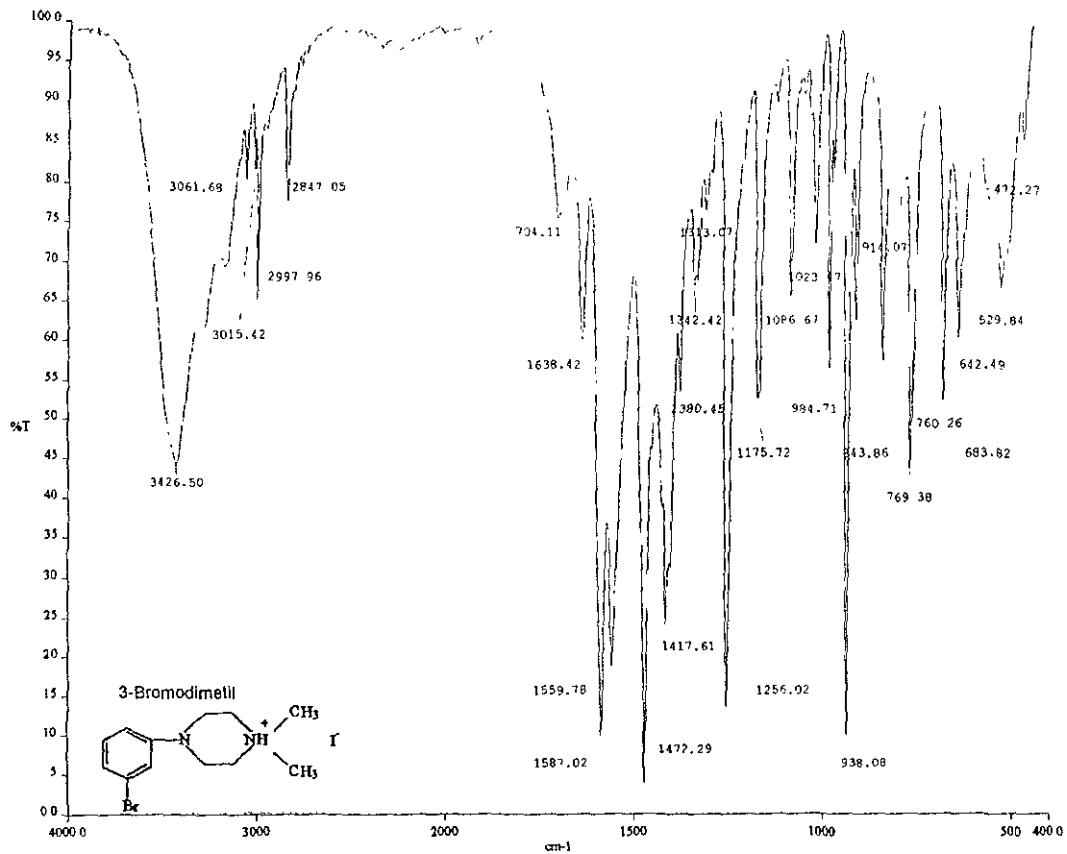
Sommer, H.Z. and Jackson, L.L. (1970), Alkylation of amines. A new method for the synthesis of quaternary ammonium compounds from primary and secondary amines. **J. Org. Chem. 35, 1558-1562.**

Sommer, H.Z., Lipp, H.I. and Jackson, L.L. (1971) Alkylation of amines. A general exhaustive alkylation method for the synthesis of quaternary ammonium compounds. **J. Org. Chem. 36, 824-828.**

Soulsby, E.J. (1987). Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos. 7a. edición, Editorial Interamericana. México, D.F., p.p. 142-148.

Standen, O.D. (1963), Chemotherapy of helminthic infections. **Experimental Chemotherapy. vol. 1 Academic Press in New York. p.p.701-892.**

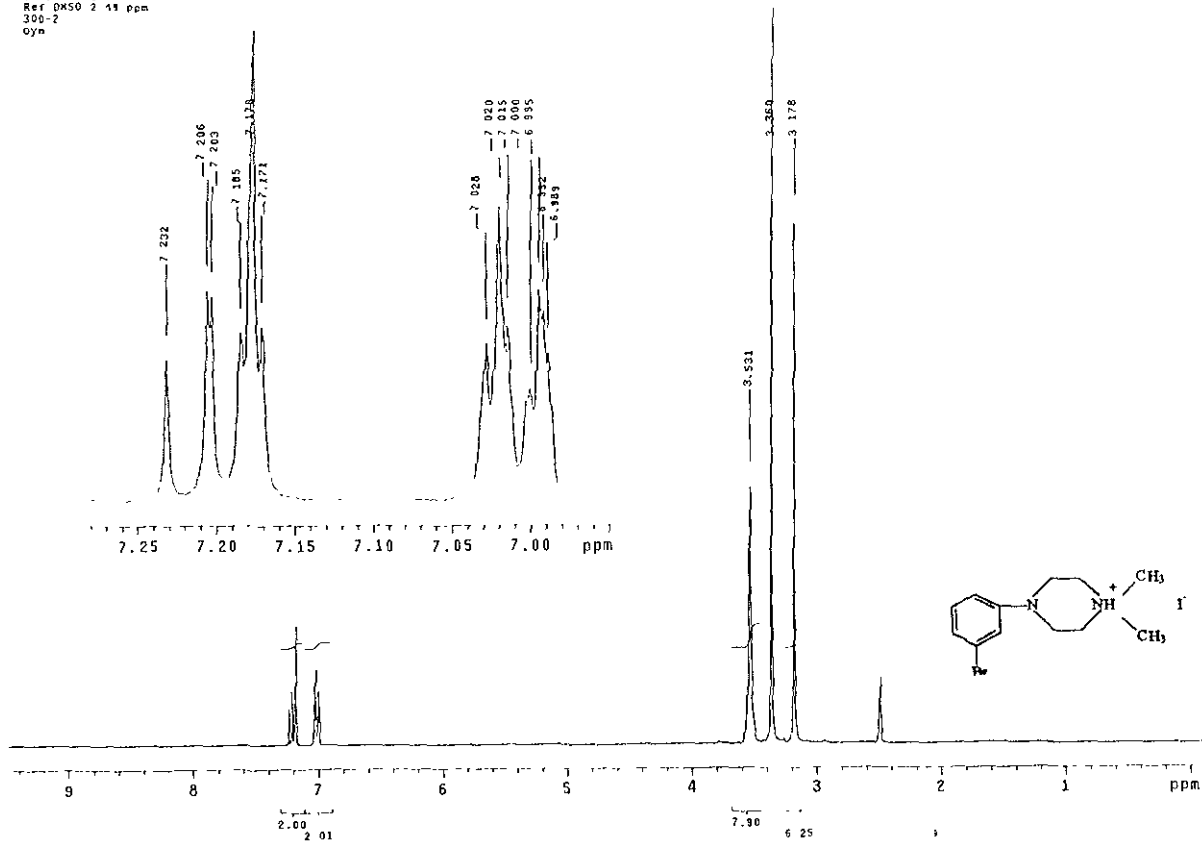
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



... a spectra/arith 002

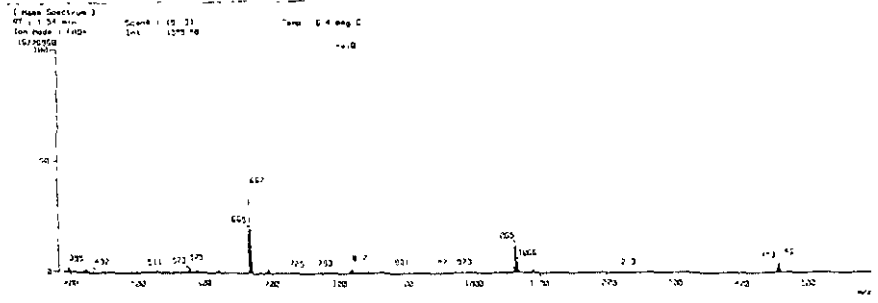
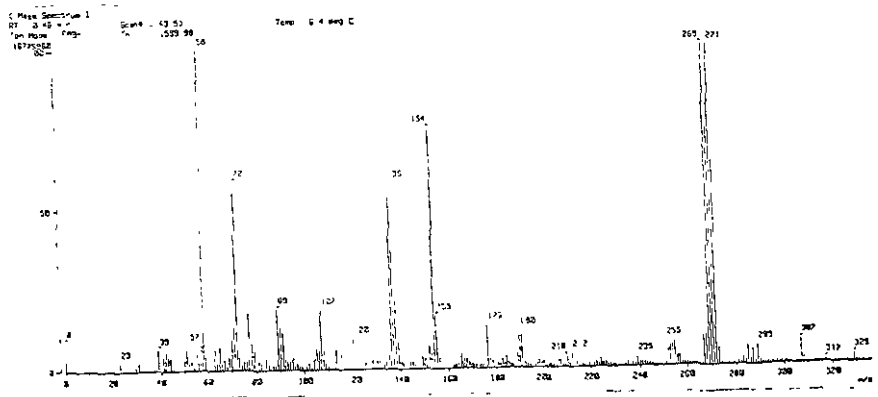
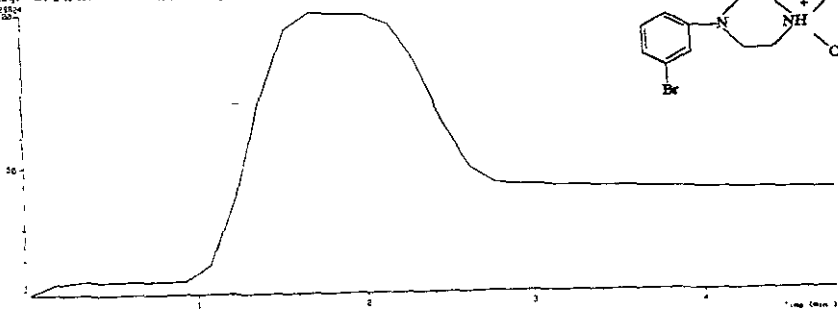
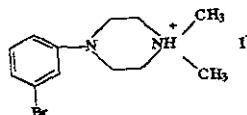
Espectro No. 1 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Bromofenil)-piperazinio

USA1  
20 marzo 2000  
Dr. Andres Navarrete / Oscar Alderete  
3-bromodimetilpiperazina / DMSO  
1H-300 Mhz  
Ref. DX50 2 19 ppm  
300-2  
Oym

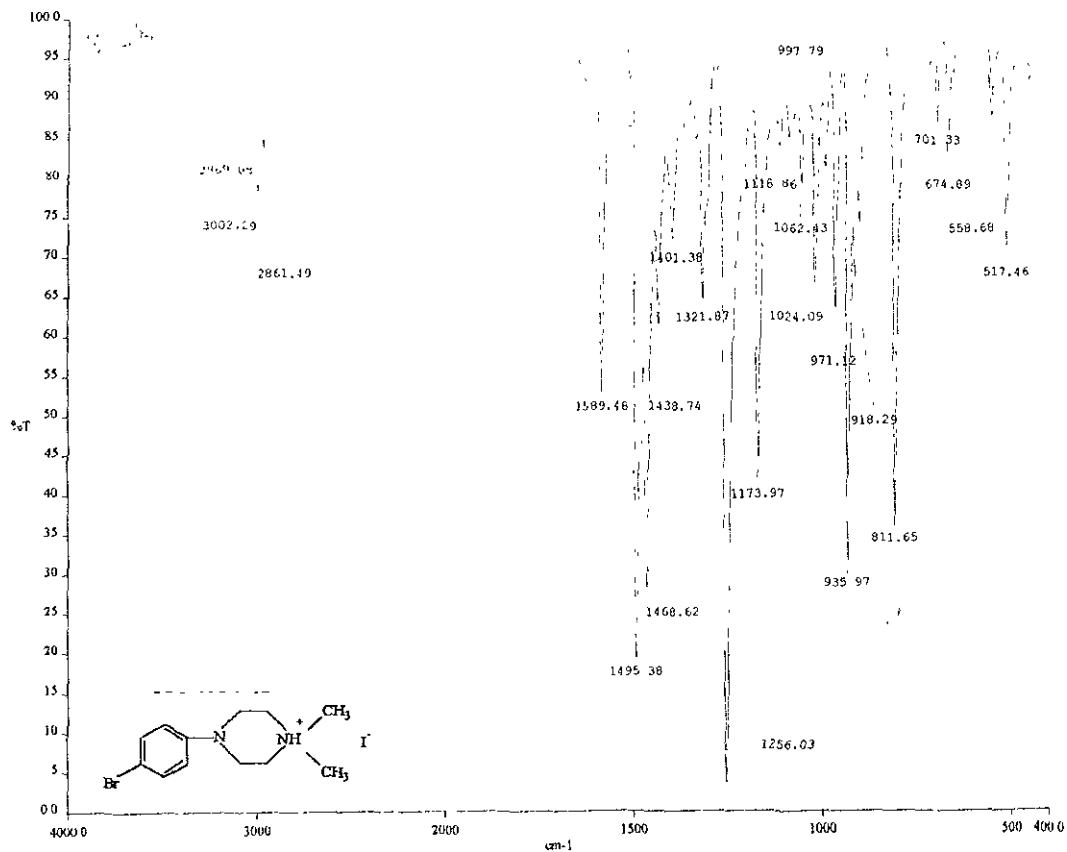


Espectro No. 2 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Bromofenil)-piperazinio

TIC :  
 Data : C7221 3 (Sromonres), Informe Date 05-Mar-95 16:11  
 Sample 997012 9.2200 3 (Matox mandil-108)  
 Note: In caso de Servicio de Abasto a la Investigacion (AGRI), F.O. LAFH  
 Intex Direct Ion Mode FID  
 Ion Source Helium Ion (SP-Linear) Ion Mode FID  
 TIC Range 0.00 to 4.22 min  
 Output RT Range 0.00 to 4.22 min  
 154062354  
 100%



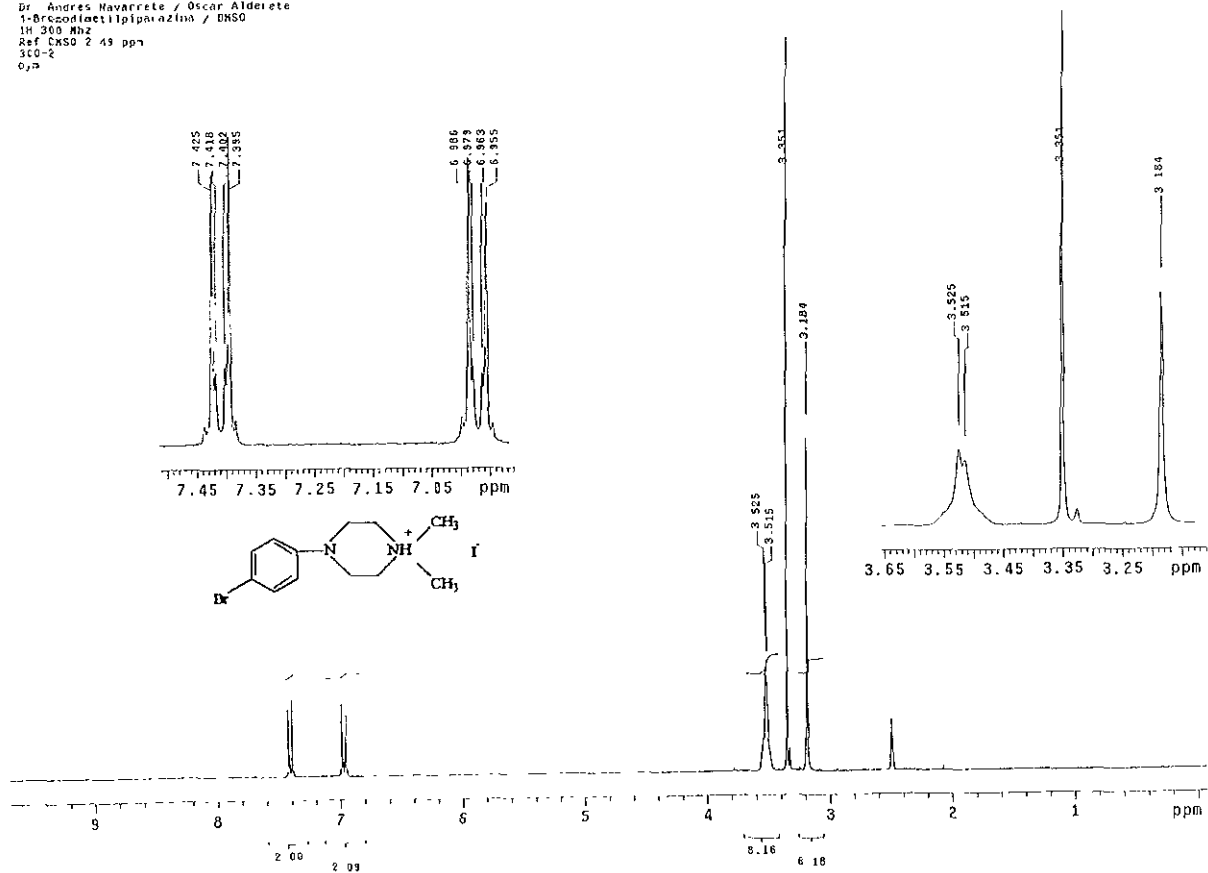
Espectro No. 3 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Bromofenil)-piperazinio



a:\spectra\arh 012

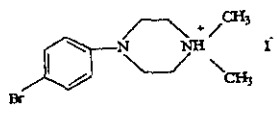
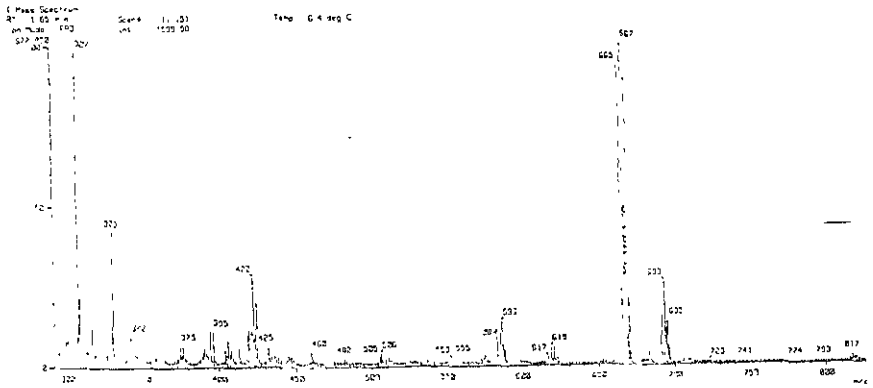
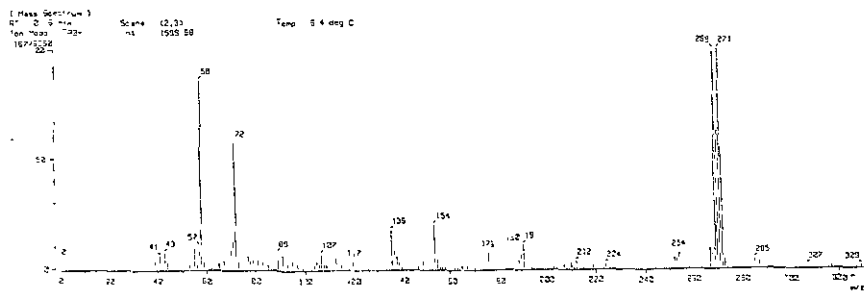
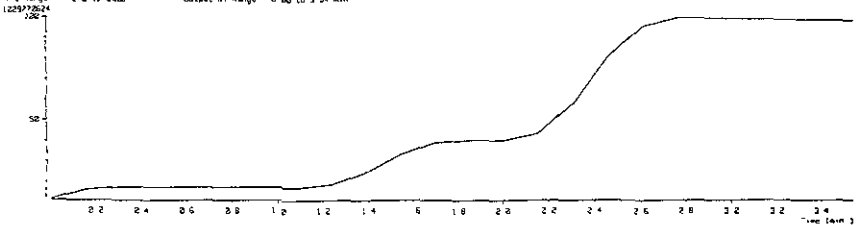
Espectro No. 4 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Bromofenil)-piperazinio

USAI  
 ZL Carzo 2000  
 Dr. Andres Navarrete / Oscar Alderete  
 1-Bromoacetilpiperazina / DMSO  
 IH 300 Mhz  
 Ref CXSO 2 49 ppm  
 360-2  
 0,3

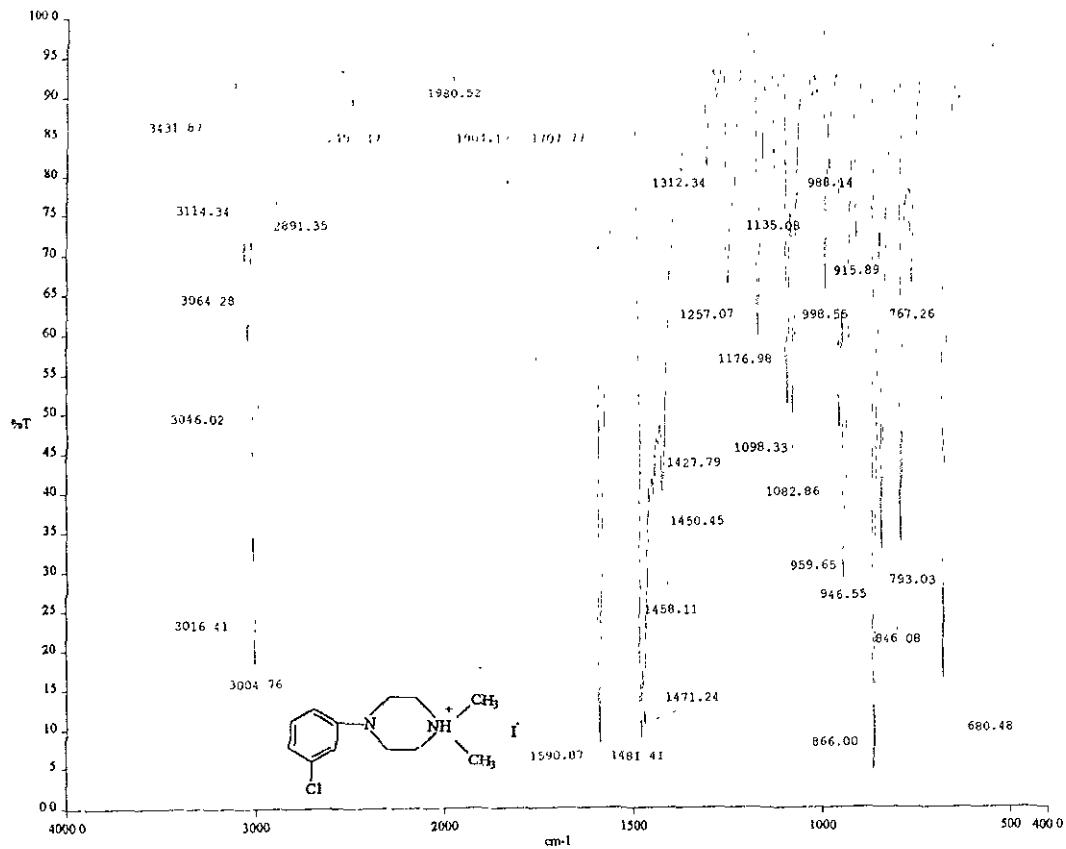


Espectro No. 5 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Bromofenil)-piperazinio

( T.C. )  
 Data: 012222 4-Bromodimetilpiperazina Data: 05-Mar-99 16:26  
 Sample: 990702 Plomo 3m, mg Benzil 60  
 Nota: Serviço de Serviços de Apoio à In. Traz. Içação (LSP) F O LAMP  
 Total: 0 mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil mg Benzil  
 Ion Spec 44 Normal Ion 44 Linear Output RT Range: 0.30 to 3.54 min  
 TIC Range: 44 0 to 2200



Espectro No. 6 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Bromofenil)-piperazínio

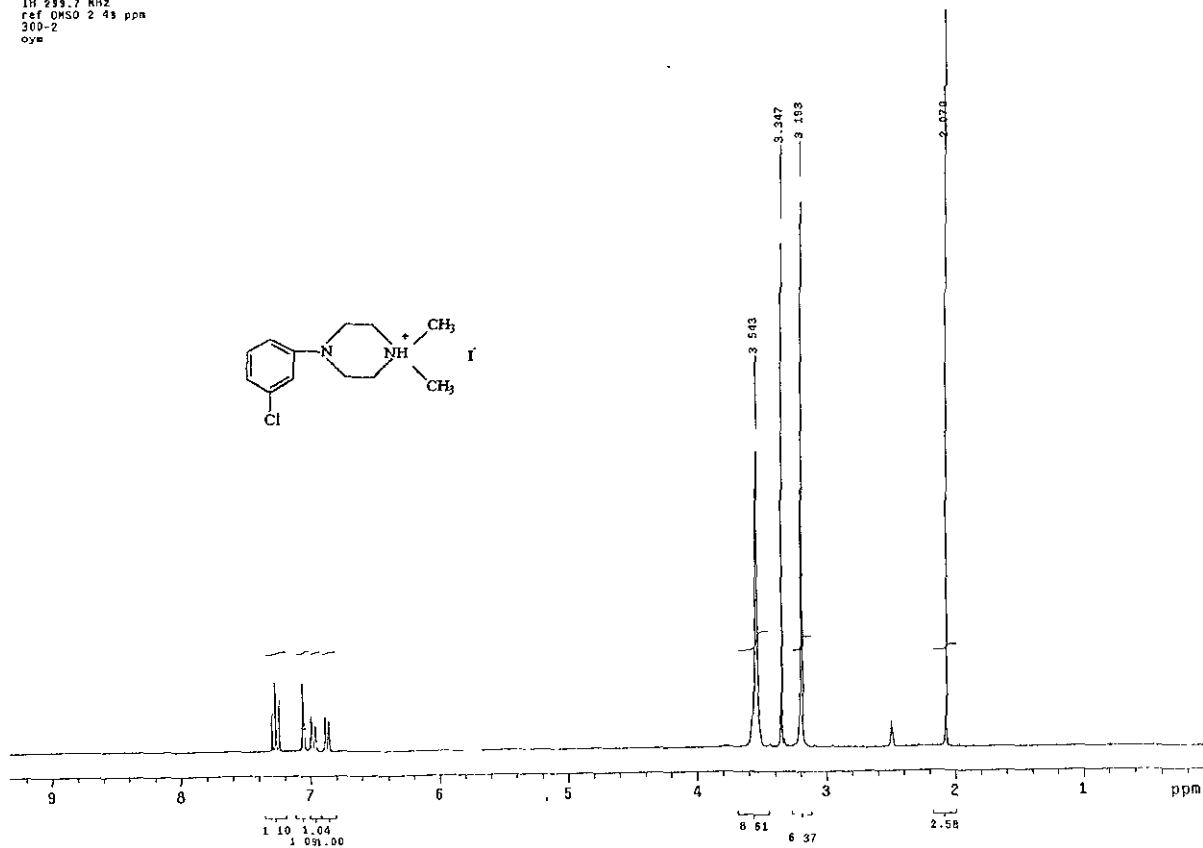
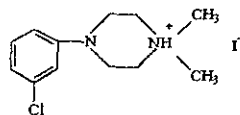


a |spectral|n|th|CO4

Espectro No. 7 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Clorofenil)-piperazinio

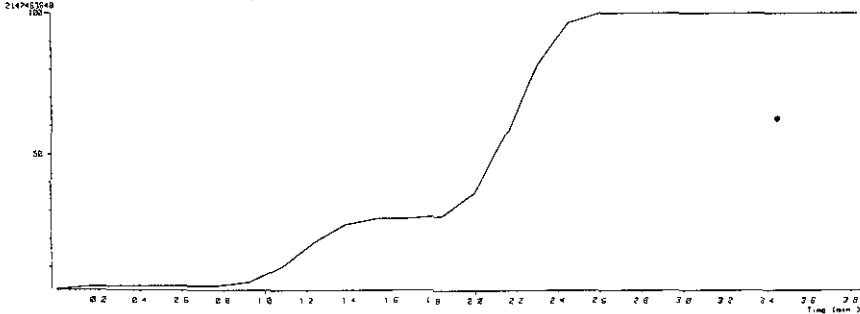


USA1  
23 marzo 2000  
Dr. Andrés Navarrete / Oscar Alderete  
3-Clorodimetilpiperazina / DMSO  
1H 299.7 MHz  
ref DMSO 2.49 ppm  
300-2  
oye

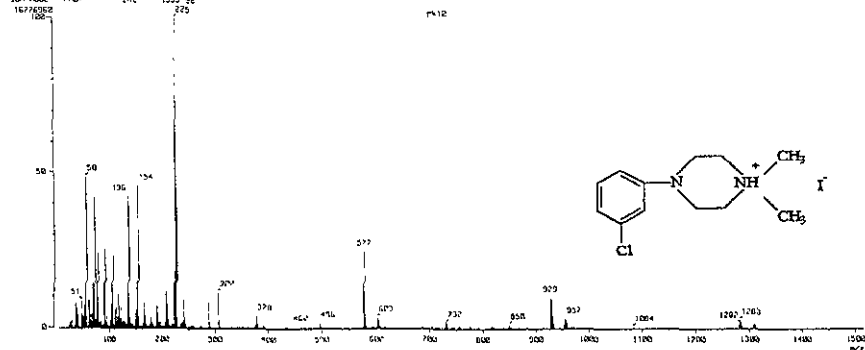


Espectro No. 8 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Clorofenil)-piperazinio

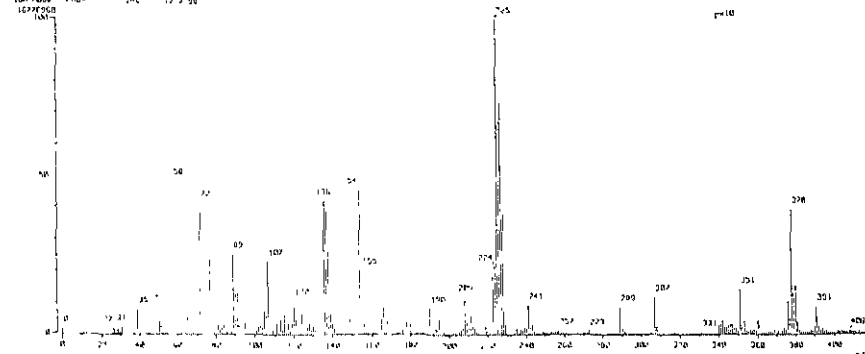
( TIC )  
 Date: 07/20/11 11:41:00 Date: 15-mar-09 23:00  
 Sample: METRIZ (Metoclopramide 3-nitro benzilico)  
 Meta: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USRA) F O LNHM  
 Inlet: Direct Ion Mode: FID  
 Ion Species: Normal Ion (FID-linear)  
 TIC Range: m/z 0 to 2500 Output RT Range: 0.00 to 3.04 min  
 214963348



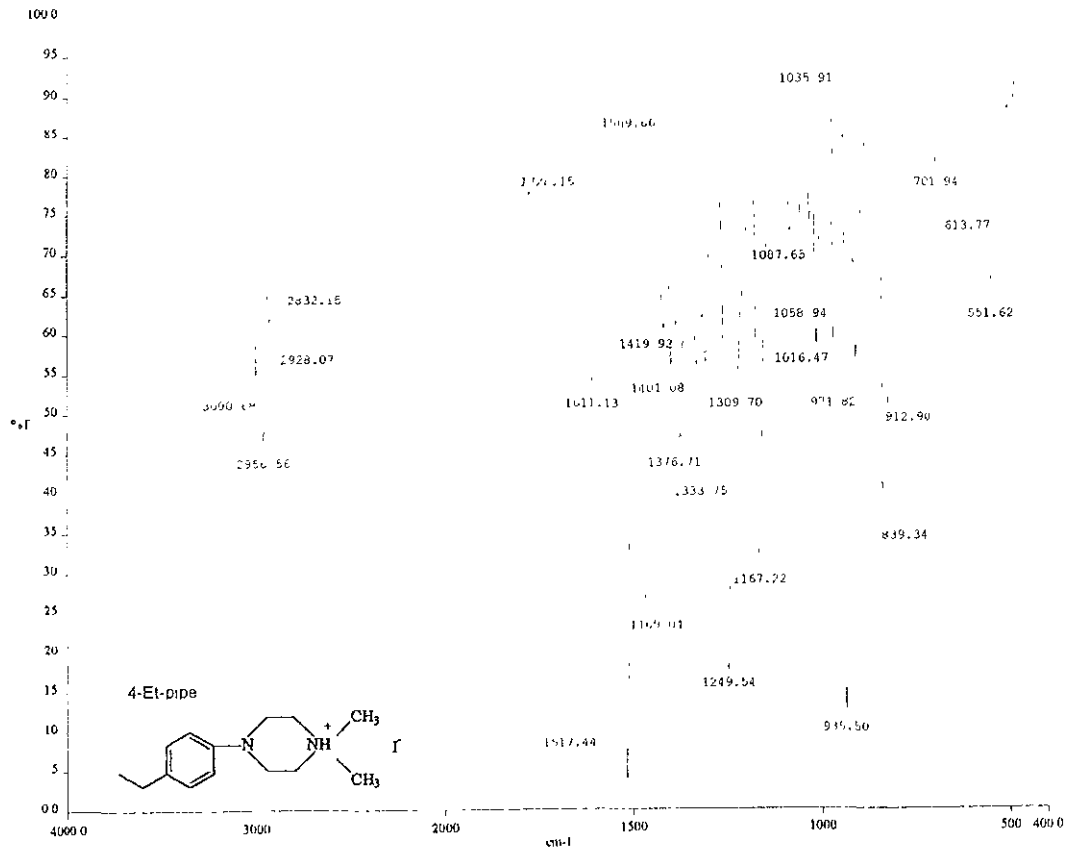
( Mass Spectrum )  
 RT: 0.53 min Scan: 5 (10) Temp: 6.4 deg C  
 Ion Mode: FID+ Inc: 1050.00  
 16776082 1912



( Mass Spectrum )  
 RT: 0.57 min Scan: 5 (10) Temp: 6.4 deg C  
 Ion Mode: FID+ Inc: 1050.00  
 16776082 1912



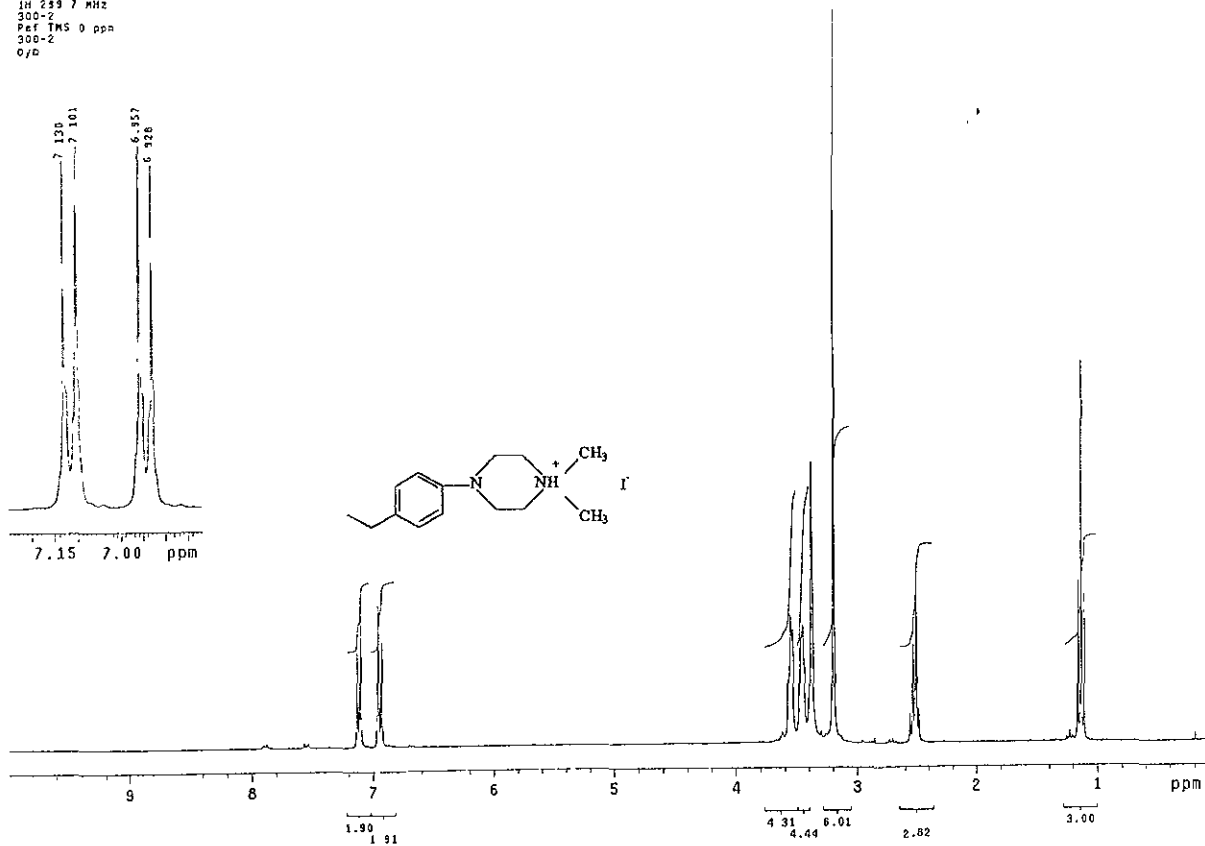
Espectro No. 9 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Clorofenil)-piperazinio



a spectra.rdh 001

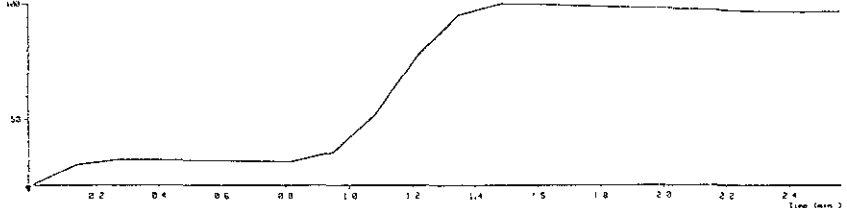
Espectro No. 10 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Etilfenil)-piperazinio

USAI  
18 enero 1998  
Dr. Andres Navarrete / Veronica Tejeda  
VI-1-1-A / DMSO  
IH 299.7 MHz  
300-2  
Ref TMS 0 ppm  
300-2  
O/D

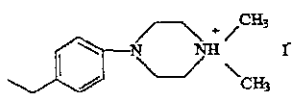
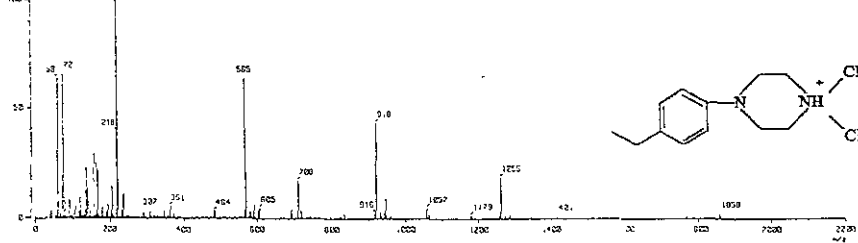


Espectro No. 11 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Etilfenil)-piperazinio

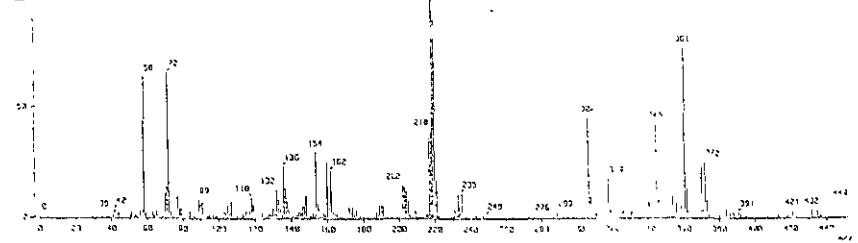
I.F.C.  
 Data: 01/01/2011 Date: 15-Jan-2010 42  
 Sample: 191-12 Alibon's Amiro químico  
 Note: Unidade de Serviços de Apoio à Investigação (USAI), F. O. UNLIS  
 In-c: Direct  
 Ion Gas: es Normal ion (H<sup>+</sup>-Linear)  
 I.C. Range: m/z 0 to 2200 Output RT Range: 0.00 to 2.56 min  
 26.028 28



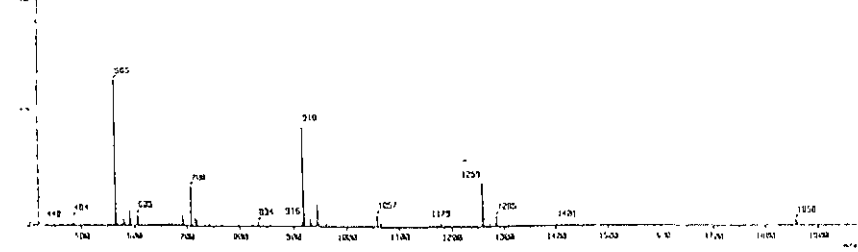
[ Mass Spectrum ]  
 RT: 1.42 min Scan#: 08121  
 Ion Mode: FID In: 15000.00 Temp: 9.4 deg C  
 p=15



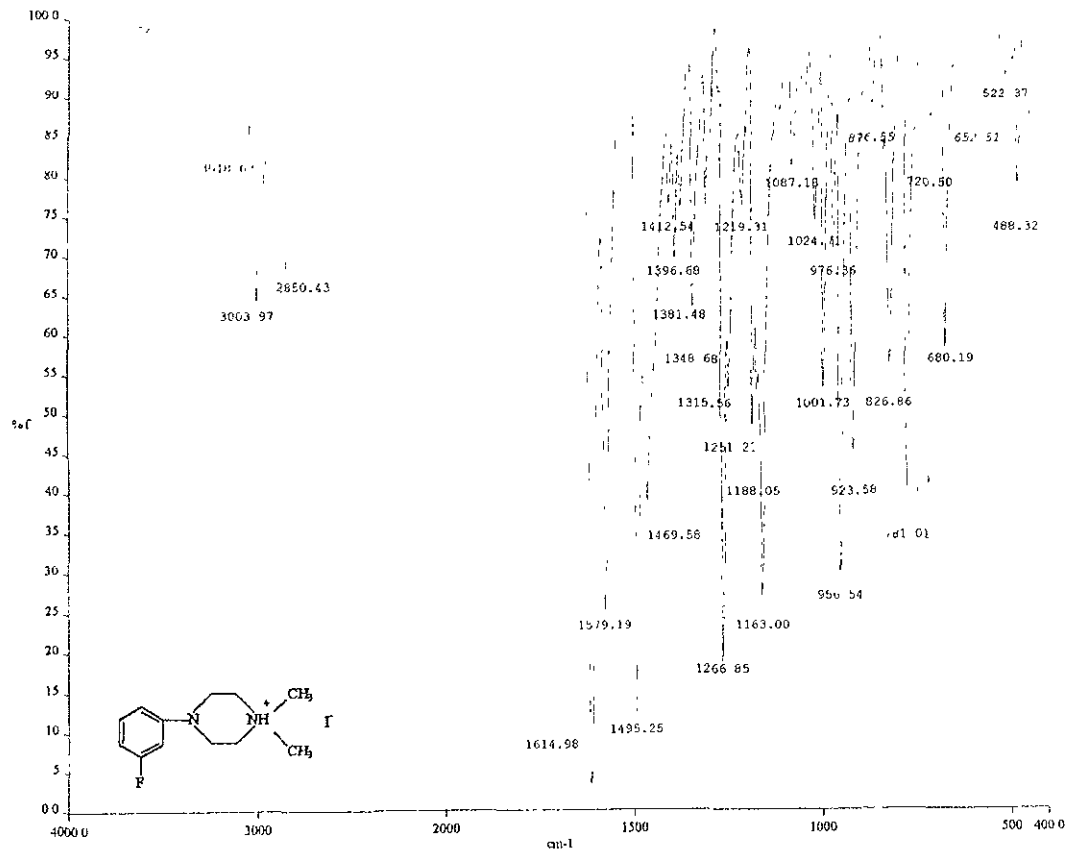
[ Mass Spectrum ]  
 RT: 1.42 min Scan#: 08121  
 Ion Mode: FID In: 15000.00 Temp: 9.4 deg C  
 p=15



[ Mass Spectrum ]  
 RT: 1.42 min Scan#: 08121  
 Ion Mode: FID In: 15000.00 Temp: 9.4 deg C  
 p=15



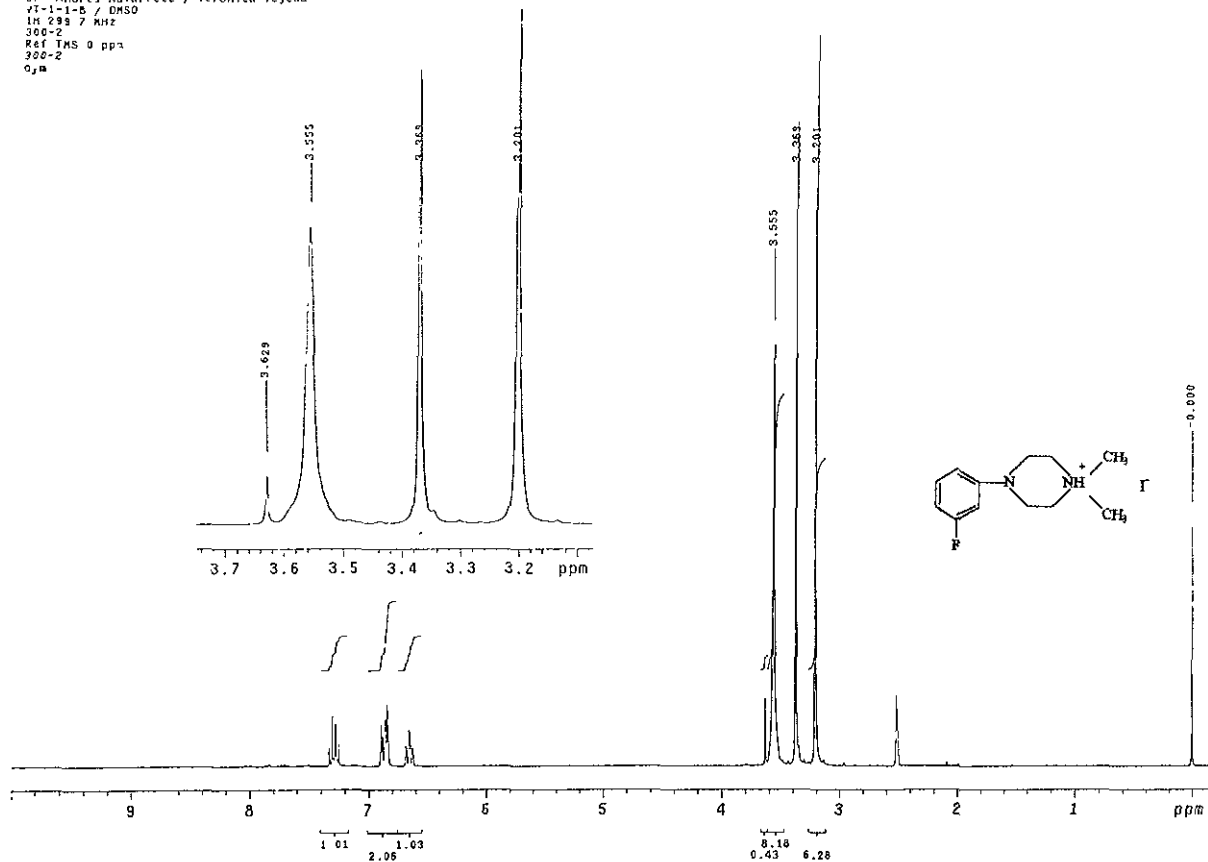
Espectro No 12 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Etilfenil)-piperazínio



a\spectra\arrh 004

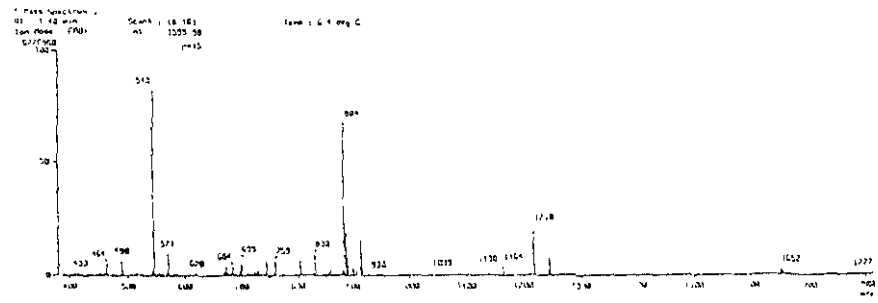
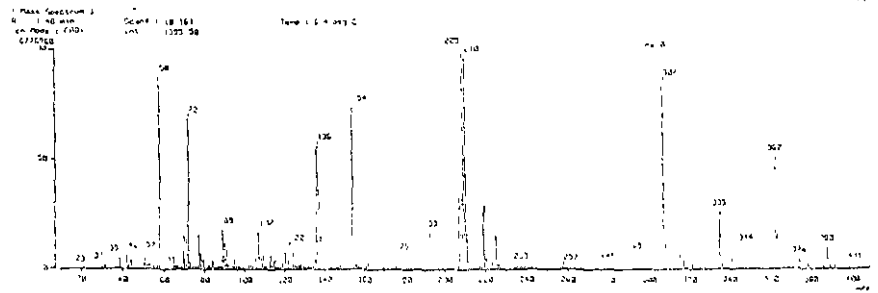
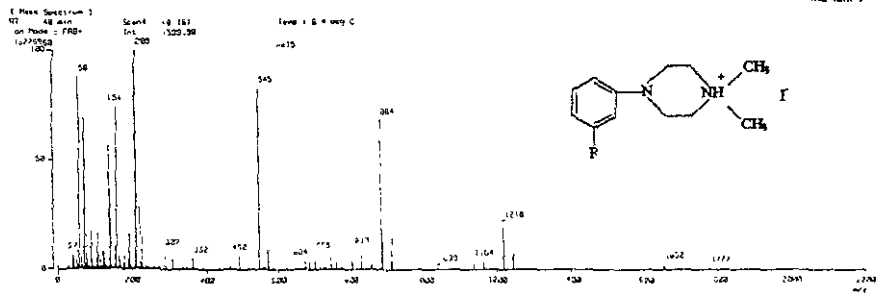
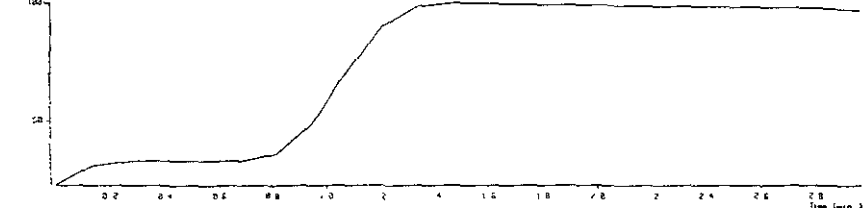
Espectro No. 13 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Fluorofenil)-piperazinio

USAI  
10 Enero 1958  
Dr. Andres Nararrete / Veronica Tejeda  
r1-1-8 / DMSO  
In 293.7 MHz  
300-2  
Ref TMS 0 ppm  
300-2  
0.2M



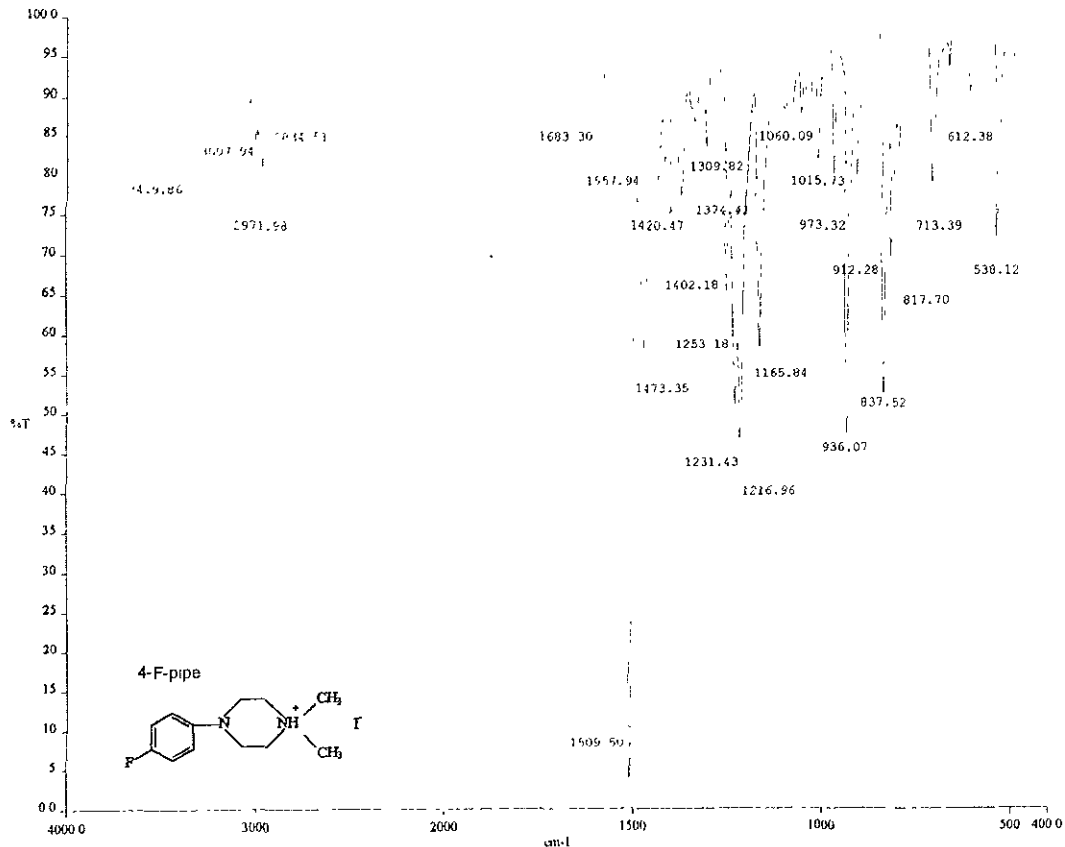
Espectro No. 14 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Fluorofenil)-piperazinio

( TIC )  
 Date : 01/24/97-1-16-97 Date : 13-Jan-95 13:02  
 Sample : PR1912 - NitroT 2 micro benzilico  
 Note : Liquid de Sursurcides de Agrop a la Commission (CGA1), F. C. L&H  
 Inlet : Direct Ion Mode : FPD+  
 Jet : Nitrocin + Nitroal 1gm (HPL-Linear)  
 TIC Range : 0 to 2.50 min Output RI Range : 0.00 to 2.57 min  
 25507512



Espectro No. 15 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(3-Fluorofenil)-piperazino

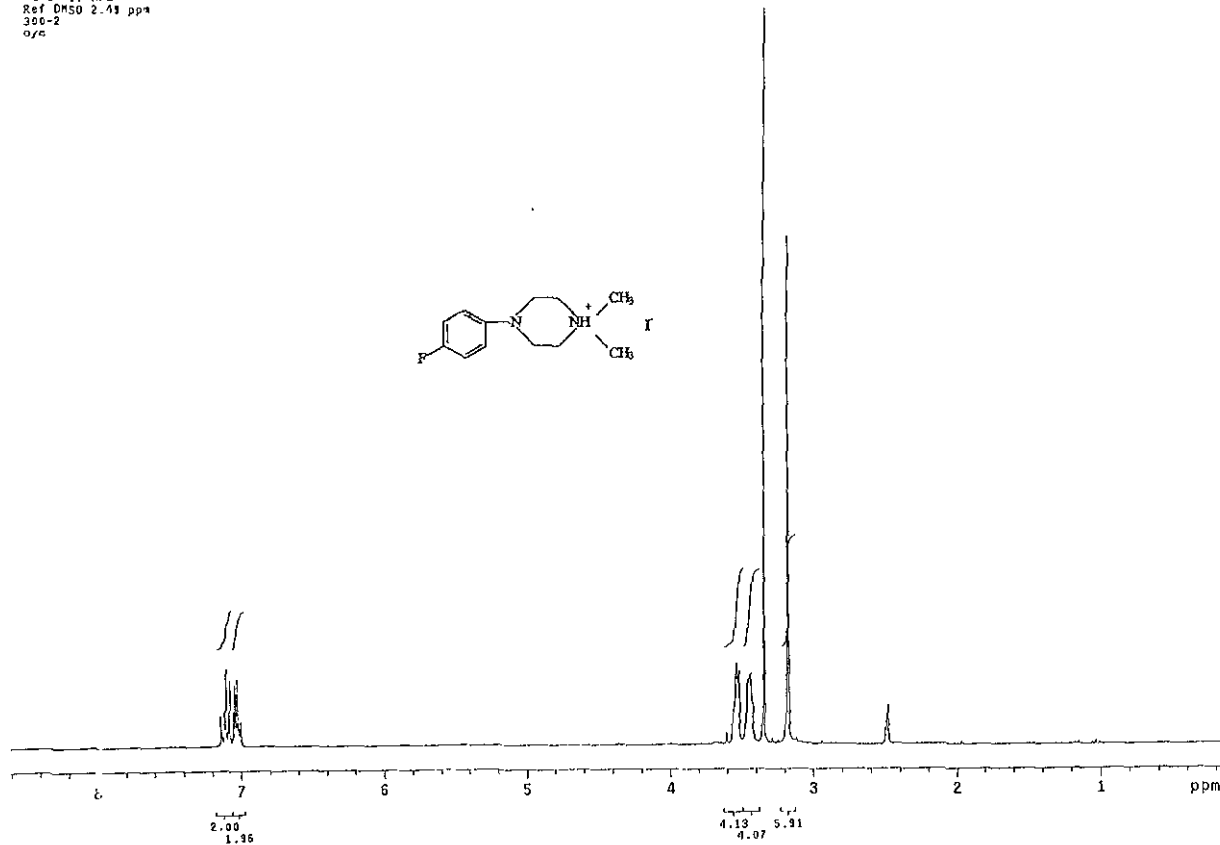
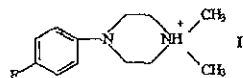




a spectra/enth 003

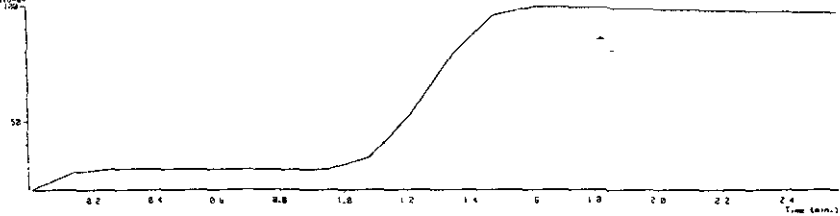
Espectro No. 16 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Fluorofenil)-piperazinio

USA1  
15 Feb 1981  
Dr. Andres Navarrete / Veronica Tejada  
VT-1-C / DrSO  
H1 299 / Hz  
Ref DMSO 2.49 ppm  
300-2  
o/c

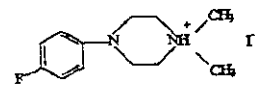
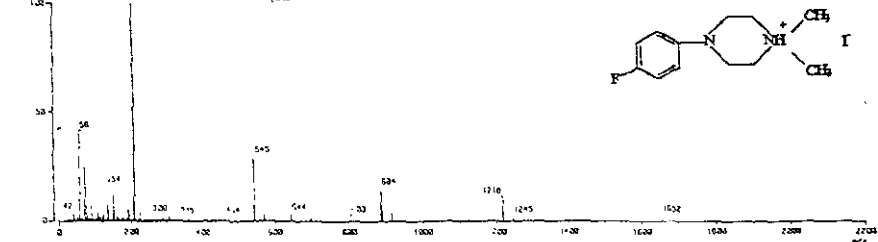


Spectro No. 17 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Fluorofenil)-piperazinio

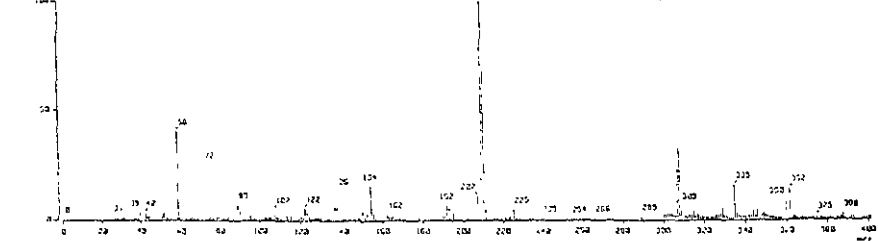
C FIC 1  
 Date: 01/05/97 14:00:00 Date: 13/09/99 10:12  
 Sample: PESTICID (Fiebor) 100mg/ml  
 Note: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USFI), F. C. UNAM  
 Inlet: Direct Ion Mode: FID  
 Ion Species: Normal Ion (FID-Linear)  
 TIC Range: m/z 2 to 2200 Output: 41 Range - 0.00 to 2.56 min  
 13318426



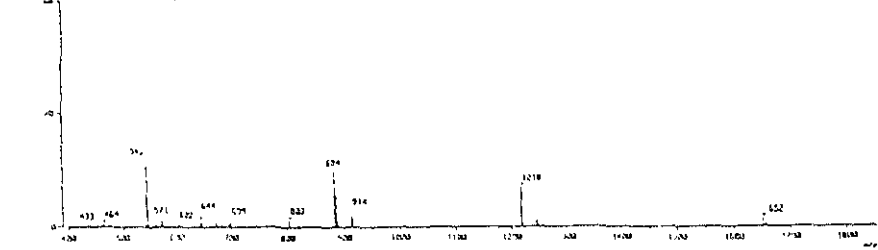
[ Mass Spectrum ]  
 07 1.25 min  
 Ion Mode: FID+  
 Scan#: 17, 101  
 Int.: 1593.00  
 Time: 1.64 seg. C  
 m/z



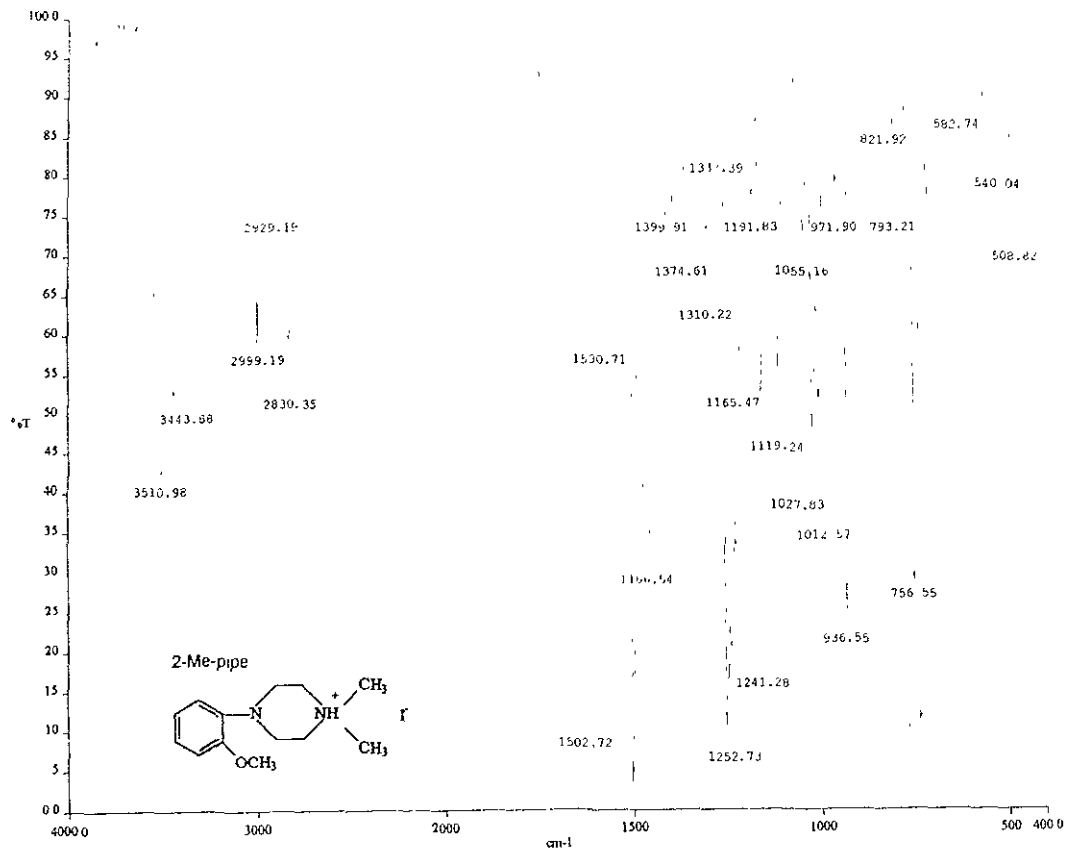
[ Mass Spectrum ]  
 07 1.25 min  
 Ion Mode: FID+  
 Scan#: 17, 101  
 Int.: 1559.56  
 Time: 1.64 seg. C  
 m/z



[ Mass Spectrum ]  
 07 1.25 min  
 Ion Mode: FID+  
 Scan#: 17, 101  
 Int.: 1559.56  
 Time: 1.64 seg. C  
 m/z



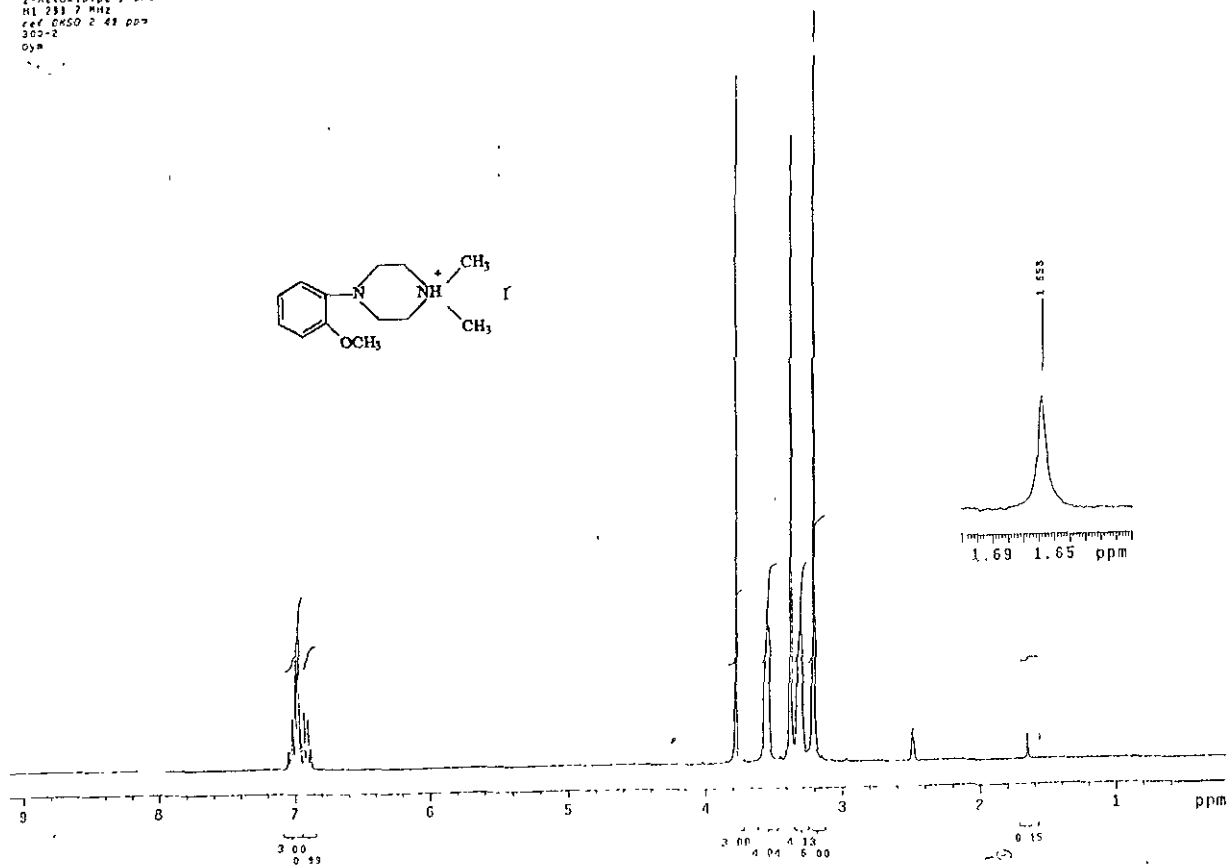
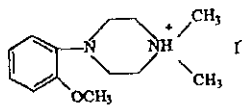
Espectro No. 18 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(4-Fluorofenil)-piperazinio



a |spectralenth 002

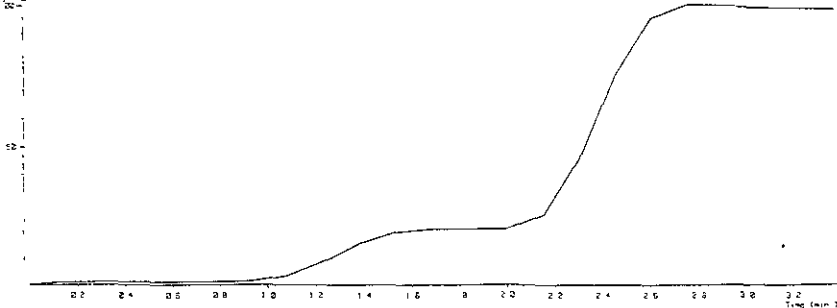
Espectro No. 19 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-Metoxifenil)-piperazinio

LS51  
19 abril 1955  
Dr. Andrés Navarrete / Oscar Delgado  
2-Metoxifenil / DMSO  
H1 253.7 MHz  
ref DMSO 2.49 ppm  
300-2  
Oya



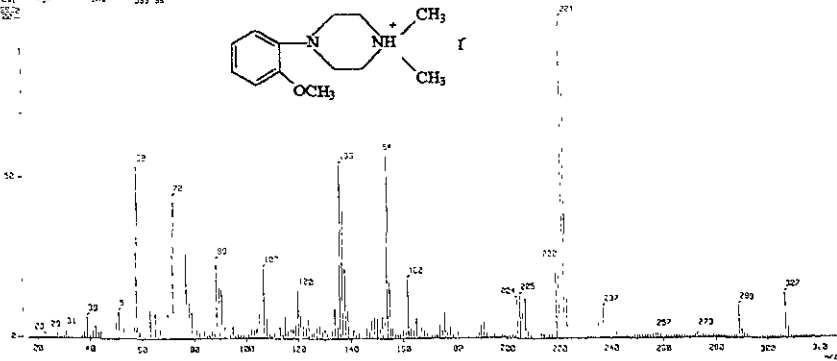
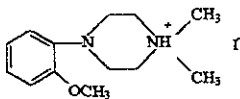
Espectro No. 20 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-Metoxifenil)-piperazinio

Date: 07/09/2003 Date: 0-Mar-00 03:13  
 Type: 40 212 Alipho 3-nitro benzoico  
 Note: Unidad de Servicios de Referencia e Investigación (USRI), F.O. LAFPI  
 Jefe: D. José ION Plus: FAS  
 Ion Scan: Normal Ion: CH+Linear  
 I.C. Range: 0.0 to 2000.0 Output: RT Range: 2.00 to 3.38 min  
 160353440



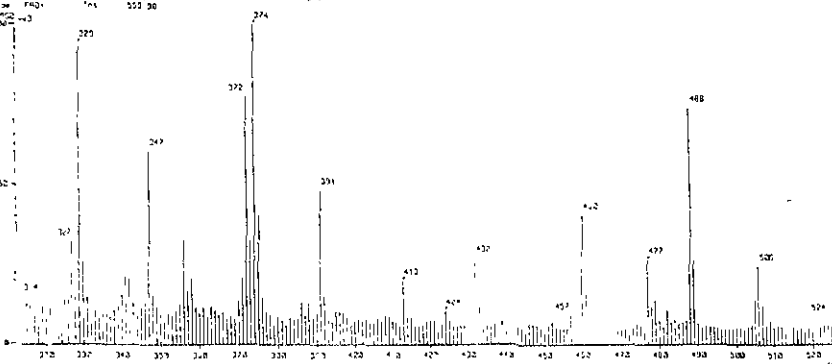
Mass Spectrum 3  
 RT: 2.73 min  
 Ion Scan: 70-250  
 6772502

Temp: 6.4 deg C



Mass Spectrum 1  
 RT: 2.73 min  
 Ion Scan: 70-250  
 6772502

Temp: 6.4 deg C



Espectro No. 21 Ioduro de 1,1-dimetil-4-(2-Metoxifenil)-piperazino