



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

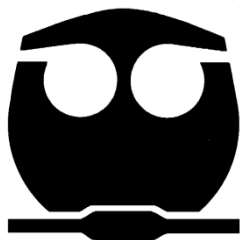
---

## FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis y Espectrometría de masas de  
derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del  
ácido 2-furancarboxílico y derivados de  
1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas  
del ácido 2-furancarboxílico.  
Fármacos anti Chagas.**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**Q U Í M I C O**  
P R E S E N T A:

**Walter Gerardo Villegas Chàvez**



MÉXICO, D.F.

2009



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:

Presidente	Prof. Elvira Santos Santos
Vocal	Prof. Fernando León Cedeño
Secretario	Prof. Olivia García Mellado
1er. Suplente	Prof. José Federico del Río Portilla
2do. Suplente	Prof. Daniel Méndez Iturbide

Sitio en donde se desarrolló el tema:

FES CUAUTITLÁN, UNAM, Departamento de Química Orgánica

Asesor del tema:

**Dra. Olivia García Mellado**

---

Supervisor Técnico:

**Dr. Eduardo Cortés Cortés**

---

Sustentante:

**Walter Gerardo Villegas Chávez**

---

# *Agradecimientos*

*A mi Abuelita*

*Porque si no hubiera sido por ti, quien sabe dónde estaría hoy, te adoro, y nunca terminare de pagarte todo lo que has hecho por mí. A ti te dedico este ciclo en mi vida! Mil Gracias Abue!!!*

*A Elizabeth*

*Muchas gracias por haberme apoyado en todo momento, por esas palabras de aliento, porque cuando necesitaba un empujón ahí estabas, gracias por haber creído en mí. Siempre estaré agradecido por todo lo que has hecho por mí; te voy a amar por sobre todas las cosas. Gracias!!!*

*A mis tíos Roberto y Maru*

*Que me brindaron su apoyo y que siempre creyeron en mí. Gracias !*

*A Jacobo, Aldo y Ángel*

*Mis grandes camaradas de toda la vida! Ustedes que nunca dudaron de mí, que a pesar de nuestras diferencias seguimos como siempre! Gracias hermanos!!!*

*A mis Amigos*

*A todos y cada uno de esos amigos con los cuales pase buenos y malos momentos, aquellos que me regalaron algo de su tiempo para convivir con ustedes, muchas gracias Bianca, Rudy, Erick, Guadalupe, Yeimi, Itan, Adriana, Ángeles, Ernesto, Monse, Eduardo, Juan, Max, Vladimir, Humberto, Ángela, Paco, Mabel, Hermilo, Ara, Ponchito, Uriel, Cristina, Sandra, Daniela, Martha, etc.*

*A todos mis Profesores que me guiaron y me compartieron sus conocimientos.*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	6
3. OBJETIVOS	18
4. PARTE EXPERIMENTAL	20
5. RESULTADOS	24
5.1 Características físicas y rendimientos de los compuestos sintetizados	25
5.2 Datos espectroscópicos de Infrarrojo	26
5.3 Resonancia Nuclear Magnética <sup>1</sup> H	28
5.4 Resonancia Nuclear Magnética <sup>13</sup> C	31
5.5 Espectrometría de masas	33
5.6 Patrón de fragmentación de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]- hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico	35
5.7 Patrón de fragmentación de los derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)- fenil]- hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico	36
5.8 Mecanismos de Fragmentación de los derivados de 2-[(o-; p- R)- fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico	37
5.9 Mecanismos de Fragmentación de los derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico	45
6. CONCLUSIONES	53
7. BIBLIOGRAFÍA	55
8. ANEXO	59

# **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es la infección producida en el hombre y animales por el parásito *Trypanosoma cruzi*, y transmitida por un triatomino al cual en México se le conoce como chinche hocicona<sup>1</sup>; este parásito fue identificado por primera vez en 1909 por el investigador brasileño Carlos Chagas, quien descubrió la enfermedad e identificó el *Trypanosoma*, causante de la misma. El mal de Chagas es la enfermedad parasitaria de mayor importancia en América Latina, debido a su amplia distribución geográfica, elevada prevalencia y gran impacto sobre la salud pública.

Este síndrome presenta tres fases clínicas y sólo la fase aguda, que dura de 3 a 6 meses es curable. Entre 30-40% de los infectados progresan a la etapa crónica de la enfermedad, y en un periodo de entre 5 a 20 años de haber adquirido la infección, desarrollan la enfermedad cardiovascular Miocardiopatía Chagásica. La esperanza de vida para estos casos crónicos se reduce de 5 a 10 años de vida, una vez que se da el diagnóstico clínico<sup>2</sup>.

El parásito se presenta en una gran variedad de cepas e infecta 150 especies de 24 familias de animales domésticos y silvestres. La existencia de la enfermedad de Chagas humana es un hecho puramente accidental, en la medida en que el hombre fue entrando en contacto con los focos naturales y provocó desequilibrios ecológicos, forzó a los triatominos infectados a ocupar viviendas humanas, se llevó a cabo el proceso de domiciliación y, así, encontraron refugio y suficiente alimento en la sangre humana y la de los animales domésticos.

En México se informaron los primeros casos de Miocardiopatía Chagásica, en 1965. Para 1978 se informaron cinco casos de esta enfermedad, incluyendo uno agudo, confirmados por su estudio serológico y colectados en menos de un año en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". En el lapso de 1944 a 1977 no habían sido reconocidos más de dos casos. Desde entonces se han estudiado más casos de la enfermedad de Chagas, en individuos entre la 4ª y 6ª década de vida, campesinos con miocardiopatía dilatada o bloqueo auriculo-ventricular completo, ambas lesiones son irreversibles.

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento en 1909 por el Dr. Carlos Chagas en Brasil, todavía no se dispone de una quimioterapia eficaz y adecuada para todas las formas clínicas de esta enfermedad.

Se puede decir que el *Trypanosoma cruzi*, ha desafiado todos los intentos para su eliminación, pues los medicamentos utilizados hasta el día de hoy, como lo son el Nifurtimox [(3-metil-N-[(5-nitro-2-furanil) metilen]-4-tiomorfolinoamina-1,1-dioxido)]; y el Benznidazol [(N-bencil-2-(2-nitro-1-H-imidazol-1-il)acetamida)<sup>3</sup>], ambos son asociados con alta toxicidad y pobre índice terapéutico para la fase de latencia y crónica de la enfermedad.

De igual manera, tampoco existen fármacos o vacunas para prevenir la enfermedad.

El mal de Chagas está asociado a la pobreza y a las malas condiciones de vivienda. Se encuentra ampliamente difundido, principalmente en las áreas rurales de todo el continente Latinoamericano y en los cinturones de pobreza alrededor de las grandes ciudades.

Es necesario un fuerte apoyo continuo por parte de las autoridades de salud y de académicos para enriquecer nuestro conocimiento sobre la mencionada enfermedad de Chagas en México y desarrollar programas eficaces de control.

Este trabajo pretende contribuir a la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para la enfermedad de Chagas, mediante la síntesis de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico y de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico, que prometen ser buenos agentes tripanocidas, así como toda la caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas como Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría masas. Finalmente se propone un patrón general de fragmentación para estos compuestos y los mecanismos por los cuales se obtienen los iones más importantes.



# **ANTECEDENTES**

## **Tripanosomiasis Americana**

Es una enfermedad parasitaria causada por un hemoflagelado, el *Trypanosoma cruzi* que es transmitido al hombre por las deyecciones de triatomíneos vectores hematófagos de hábitos nocturnos. La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi* constituye la mayor carga parasitaria del continente Americano: hay 21 países con una cifra de aprox. 18-20 millones de individuos infectados<sup>4</sup> y cerca de 30-40 millones de personas están en riesgo de contraerla, incluyéndose a los habitantes de Norteamérica, esto debido a los movimientos migratorios<sup>5</sup>.

### **La Enfermedad de Chagas**

Es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, (*T. cruzi*), un protozoario flagelado que es transmitido a los animales y los seres humanos a través de insectos vectores que se encuentran solamente en América (especialmente en las zonas rurales, donde la pobreza es generalizada). Estos insectos son conocidos en Argentina y países vecinos con el nombre vulgar de "vinchucas", "barbeiro", "chipo"; en México son llamados Chinchas Besuconas.

Las chinchas se encuentran en casas hechas de materiales como barro, adobe, paja y techo de palma. Durante el día, estos insectos se ocultan en las grietas de las paredes y los techos de paja, y durante la noche, cuando los residentes están durmiendo, salen de sus escondites. Estos insectos tienen la tendencia a picar la cara de las personas (de ahí el nombre "chinche besucona").

Se estima un total de entre 18 y 20 millones de personas infectadas en 21 países latinoamericanos. Se puede evidenciar diferencias importantes entre los países latinoamericanos, por ejemplo en Bolivia aproximadamente el 20% de la población está infectada, esto es cerca de 1.2 millones de personas. En Brasil, el porcentaje de la población infectada es del 13%, lo que significa aproximadamente 5 millones de personas.

Argentina, Honduras, Paraguay y el Salvador presentan porcentajes entre el 5% y el 10% de la población infectada con la enfermedad, mientras que el porcentaje en Chile, Colombia, Ecuador y Venezuela está entre el 1% y el 5%. Otros países como México y Nicaragua presentan un porcentaje de infección menor al 1%.

En Estados Unidos, la infección se encuentra más frecuentemente asociada a inmigrantes de México, Centro América y América del Sur.

Se ha encontrado infección por *T. cruzi* en más de 50 especies de triatominos. Sin embargo, hay pocas especies bien adaptadas a las casas, que se ponen en contacto estrecho con seres humanos y animales domésticos. Los vectores más importantes y su ubicación geográfica son<sup>6-9</sup>:

- *Triatoma infestans*: En Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay.
- *Pastrongylus megistus* y *T. brasiliensis*: En Brasil.
- *Triatoma sordida*: En Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay.
- *Rhodnius pallescens*: En Panamá.
- *Triatoma barberi* y *Triatoma pallidipennis*: En México.
- *Triatoma dimidiata*: En Ecuador, México, y América Central.
- *Rhodnius prolixus*: En Colombia, México, Venezuela y América Central.

Esta globalización de la enfermedad de Chagas obliga a los países no endémicos a establecer medidas de prevención y control, además del establecimiento de nuevas políticas y estrategias para la tamización de donantes en bancos de sangre, así como el eventual seguimiento y tratamiento de los pacientes infectados.

La enfermedad es difícil de detectar precozmente, ya que en general los enfermos no presentan signos evidentes de ella hasta que se encuentra muy avanzada. La aparición y la progresión de las complicaciones en cualquiera de sus formas afectan seriamente la calidad de vida de los enfermos, aumentan los costos de atención y disminuyen la capacidad productiva de la comunidad.

En la infancia se producen trastornos derivados de la enfermedad los cuales son mortales, verificándose en menor proporción en los adultos, siendo la miocarditis la más frecuente, y que luego de un periodo induce una miocardiopatía congestiva con lesiones irreversibles miocárdicas y del sistema de conducción.

Además origina trastornos en el aparato digestivo, como son el megaesófago y el megacolon; presumiblemente por destrucción neuronal de los ganglios parasimpáticos intramurales del tubo digestivo, y probablemente en el sistema nervioso se producen encefalitis y neuropsicopatías<sup>6</sup>.

## Ciclo Evolutivo de *Trypanosoma cruzi*

*Trypanosoma cruzi* es un parásito unicelular que altera su vida entre dos hospederos multicelulares, uno invertebrado y otro vertebrado, presentando un ciclo de vida degenético. En función de la forma general de las células (esférica, periforme o alargada), la posición relativa entre el núcleo y el cinetoplasto (anterior, lateral o posterior), la manera de salida del flagelo (central o lateral), se define de las siguientes formas evolutivas para los tripanosomatídeos.

**Epimastigote:** (20 a 40  $\mu\text{m}$  x 2 a 5  $\mu\text{m}$ ) forma elongada en la que el flagelo se origina próximo y por delante del núcleo, emerge por un costado del cuerpo arrastrando la membrana citoplasmática en un corto trayecto, dando la imagen de una membrana ondulante corta y se libera por el extremo anterior. Este estadio se desarrolla en el vector y en cultivos axénicos y constituye una de las formas proliferativas del *T. cruzi*. Es también la forma de más fácil cultivo “*in vitro*”

**Amastigote:** (con un diámetro de 2 a 4  $\mu\text{m}$ ) forma esférica u ovalada que carece de flagelo libre; estadio de localización intracelular y replicativo en el mamífero.

**Tripomastigote:** (20 a 25  $\mu\text{m}$  x 2 a 4  $\mu\text{m}$ ) forma elongada con el cinetoplasto situado por detrás del núcleo; el flagelo nace en su proximidad y emerge por un costado del cuerpo, se libera por el extremo anterior creando la imagen de una membrana ondulante de importante extensión. También se puede encontrar una forma llamada esferoamastigota (en el estómago del insecto vector y en determinadas situaciones experimentales *in vitro*)<sup>7</sup>.

### Vías de transmisión

Después de haber picado e ingerido la sangre, depositan sus heces sobre la persona, la cual puede quedar infectada si los parásitos de *T. cruzi* presentes en las heces del insecto entran al cuerpo a través de las mucosas o heridas en la piel. Sin darse cuenta, la persona dormida puede accidentalmente rascarse o restregarse las heces en la herida dejada por la picadura, en los ojos o en la boca<sup>10</sup>.

La gente también se puede infectar a través de las siguientes vías:

- la transmisión congénita (de una mujer embarazada a su bebé);
- la transfusión de sangre;
- el trasplante de órganos; y
- la exposición accidental en un laboratorio.

La enfermedad de Chagas no se transmite de persona a persona como el resfriado o la gripe, ni se transmite a través del contacto casual<sup>11</sup>.

### **Transfusión vectorial**

La transmisión vectorial de esta enfermedad se da por la picadura de los triatóminos vectores y la ulterior contaminación de piel y mucosas con las deyecciones del insecto<sup>12</sup>.

### **Transmisión transfusional**

Las dificultades económicas en América Latina han estimulado la emigración a zonas urbanas en las seis últimas décadas.

Actualmente, en la mayoría de los países, las ciudades tienen el 60% de la población. La emigración de las zonas rurales a urbanas si bien reduce el número de personas expuestas al vector infectado, aumenta la probabilidad de transmisión por transfusión. En cuanto no se descarte la sangre de donadores contaminados, existirá la probabilidad de transmitir la enfermedad por esta vía, siendo los más expuestos los individuos poli transfundidos, tales como hemofílicos y los que reciben diálisis.

Afortunadamente, sólo una parte (12-25%) de los que reciben transfusión con sangre infectada, contraen la enfermedad. Por otro lado, la infección transfusional, se ha convertido en un serio problema en los países desarrollados (donde no hay transmisión vectorial) debido a las decenas de millones de latinoamericanos que emigran a estos países.

### **Transfusión congénita**

Constituye la tercera vía más importante de transmisión de la enfermedad de Chagas. Este tipo de transmisión parece depender de factores ligados al parásito y al hospedador. Ocurre cuando el *T. cruzi*, al igual que atraviesa las mucosas, penetra el epitelio trofoblástico. Con una población seropositiva de 1 768,376 de individuos, y tasas de población femenina entre 15 y 49 años de 29% para áreas urbanas y suburbanas y de un 25% para áreas rurales. Se estima que hay actualmente 427,393 mujeres en edad fértil seropositivas por *T. cruzi*.<sup>13</sup>

### **Manifestación clínica de la enfermedad**

La enfermedad transcurre inicialmente con una elevada parasitemia (fase aguda), la cual es limitada por la respuesta inmune del hospedero. Una vez superada esta etapa, los individuos infectados pasan por un periodo sin sintomatología clínica, llamada fase indeterminada o asintomática.

Los pacientes en la fase crónica presentan niveles subpatentes de parasitemia, lo que dificulta en gran medida el diagnóstico parasitológico.

Aproximadamente el 70% de los pacientes asintomáticos permanece así durante toda su vida. Sin embargo, un 30% de ellos después de permanecer por años asintomáticos, desarrollan lenta, pero progresivamente, una miocardiopatía, que es la patología que se observa en nuestro país. Al sur de nuestro continente, además de las alteraciones cardiológicas, se puede observar un síndrome de dilatación de vísceras, siendo las más frecuentes las dilataciones de colon y/o esófago, conocidas por el desarrollo de megaesófago o megacolon.

### **Fase aguda.**

El periodo de incubación (que es el lapso que media entre la introducción del tripanosoma en el organismo y la aparición de los primeros síntomas) es de duración variable, con un término medio de una semana. El inicio de las molestias es súbito, presentando el enfermo fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y de los músculos del cuerpo, malestar general e inapetencia. Algunas veces hay signos en el organismo que delatan la puerta de entrada de la infección, como el complejo oftalmoganglionar (Mazza- Romaña) <sup>14</sup> y el Chagoma de inoculación.

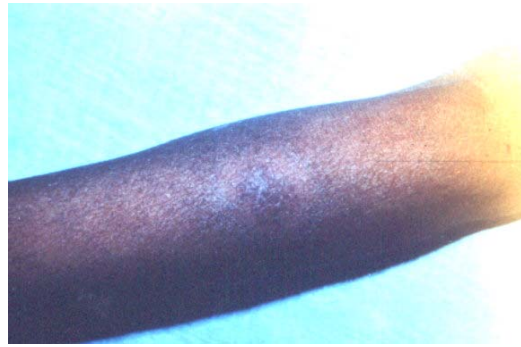
Lamentablemente la Mazza- Romaña se ve sólo en no más del 4% del total de formas agudas. Se caracteriza por: comienzo habitualmente súbito, hinchazón elástica e indolora de los párpados superior e inferior de un solo ojo, tornándose de coloración morada y conjuntivas rojas; hinchazón moderada del lado facial correspondiente al ojo afectado.

Esta inflamación ocular desaparece lentamente en el curso de la fase aguda de la afección. Los "habones de inoculación" o chagoma de inoculación, otro signo de puerta de entrada de la infección, consisten en zonas de endurecimiento cutáneo que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, especialmente en las partes descubiertas.

Estas zonas generalmente tienen un color rojo y alta temperatura local; surgen como si brotara del interior de la piel. Son poco dolorosos. El habón de inoculación tiende a desaparecer espontáneamente al cabo de 2 o 3 meses; quedando en ese sitio una pigmentación característica.



A)



B)

Signos de puerta de entrada de la enfermedad de Chagas: A) Mazza-Romaña. B) Chagoma de inoculación, Imágenes tomadas de [www.higiene.edu.uy/ciclipa/parasito/chagas/chagas](http://www.higiene.edu.uy/ciclipa/parasito/chagas/chagas).

### **Fase indeterminada o asintomática**

En esta fase, las formas tripomastigotes pueden ser detectados en sangre, debido a los elevados niveles de parasitemia que se presentan, los cuales son controlados posteriormente por la respuesta inmune. Esta respuesta no erradica completamente al parásito, manteniéndose una parasitemia subpatente durante toda la vida del hospedador. Una vez superada la etapa aguda, los individuos infectados pasan por un período sin sintomatología clínica, llamada **Fase indeterminada o asintomática**.

Aproximadamente el 70% de los pacientes infectados permanece así durante toda su vida, conviviendo con el parásito, sin desarrollar daños importantes en sus tejidos. La seroreactividad para *T. cruzi*, es lo único que diferencia clínicamente a un paciente asintomático de un individuo normal, ante la falta de evidencias de daños importantes en tejido cardíaco y/o digestivo.

### **Fase crónica**

De estos pacientes aproximadamente un 30% de ellos, después de permanecer por un tiempo asintomático, desarrollan la fase sintomática o **Miocardípatía Chagásica (fase crónica)**. Esta fase es de evolución lenta, generalmente entre 10 y 20 años, entre el final de la fase aguda y el establecimiento de las lesiones cardíacas. Este período se caracteriza por la evolución lenta y por el predominio del daño cardíaco (lo cual se observa en nuestro país), lo que origina la llamada miocardiopatía chagásica crónica. Los problemas cardíacos son los más serios y se manifiestan principalmente como daño al tejido muscular del corazón y con trastornos de la conducción de la señal eléctrica del corazón; produciendo insuficiencia cardíaca y facilita la generación de tromboembolias.

Sin embargo, la enfermedad chagásica gastrointestinal es común al sur de las amazonas, pero rara en México y en Centroamérica.<sup>15</sup>

### **Diagnostico y tratamiento de la enfermedad**

Desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas (hace mas de 90 años), aún no existe un tratamiento eficiente para combatirla, los dos únicos fármacos utilizados son el Nifurtimox [(3-metil-N-[(5-nitro-2-furanil) metilen]-4-tiomorfolinoamina-1,1-dioxido); (Lampit<sup>®</sup>, producto de Bayer)] y el Benznidazol, [(N-bencil-2-(2-nitro-1-H-imidazol-1-il)acetamida); (Radanil<sup>®</sup>, producto de Roche)], ambos pueden reducir los síntomas y la mortalidad en la fase aguda de la enfermedad, pero no son lo suficientemente efectivos en obtener una cura parasitológica o prevenir la fase crónica, además de ser altamente tóxicos<sup>16</sup>.

El nifurtimox produce inapetencia, náuseas y vómitos, pérdida de peso, trastornos del sueño y del comportamiento. El benznidazol produce dermatopatía y neuropatía periférica. Estos efectos, que se observan en menos del 20% de los casos, generalmente no hacen necesaria la suspensión del tratamiento.

El Nifurtimox y el Benznidazol actúan sobre el genoma del *T. cruzi*, ambos inhiben la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas, también aceleran la degradación de estas moléculas. Éstos fármacos pueden ejercer su toxicidad a través de varios mecanismos: acción directa del radical nitroanión sobre moléculas susceptibles<sup>17</sup>, entre ellas el ADN, generación de radicales libres de oxígeno (aniones superóxido y peróxido de hidrógeno), e inhibición directa de la enzima<sup>18</sup>.

Estas reacciones pueden ocurrir tanto en *T. cruzi* como en el organismo huésped, lo que explicaría la alta toxicidad de estos fármacos para ambos, pero el *T. cruzi* es deficiente en enzimas oxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa, (lo cual no ocurre en el huésped). Esto marca una gran diferencia, la cual determina un mayor efecto de los fármacos en el parásito.

### **La enfermedad de Chagas en México**

En México la enfermedad de Chagas fue descrita por Luis Mazzotti en 1940 quien informó 2 casos parasitémicos en Oaxaca. En 1950 Salvador Aceves en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" informó el primer caso mexicano con cardiopatía chagásica crónica (CCC)<sup>19</sup>.

En México es difícil contar con datos epidemiológicos sobre la mortalidad por Chagas, debido a la falta de experiencia en la elaboración del diagnóstico clínico. Esto puede deberse a que la mayoría de las actas de defunción se elaboran por estudiantes de medicina con poca experiencia, además de la falta de pruebas diagnósticas postmortem y a la falta de conocimiento clínico de la enfermedad de parte de los profesionales de salud. Esto origina sesgos en la información que no permiten la elaboración de estadísticas veraces de mortalidad<sup>20</sup>.



## Herramientas espectroscópicas de análisis

### Espectroscopía de Infrarrojo

El espectro de infrarrojo de una molécula se obtiene como resultado de medir la intensidad de una radiación exterior absorbida, para cada longitud de onda, que hace posible la transición entre dos niveles de energía vibracional diferentes. Cada una de estas absorciones características de energía se corresponde con un movimiento vibracional de los átomos en la molécula.

Hay dos clases de vibraciones básicas o fundamentales, de tensión o alargamiento y de deformación o flexión. Los espectros aparecen con numerosas bandas características en el intervalo del espectro infrarrojo (desde  $100\text{ cm}^{-1}$  hasta  $4000\text{ cm}^{-1}$ ). Como ocurre en todas las espectroscopias, las energías a las cuales aparecen las bandas dependen de las propiedades de las moléculas, mientras que se pueden utilizar las magnitudes de las bandas individuales para determinar las concentraciones<sup>21</sup>.

Las vibraciones de tensión producen un cambio continuo de la distancia entre los átomos sin abandonar el eje de enlace, y las vibraciones de deformación o flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo de dos enlaces y se clasifican en cuatro tipos, de tijera, de oscilación en el plano o balanceo, de sacudida fuera del plano o cabeceo y de torsión fuera del plano o trenzado. Como cada frecuencia que absorbe una molécula corresponde a cierto movimiento molecular, se puede ver qué clases de movimientos tiene una molécula y posteriormente se interpreta estos movimientos para establecer qué tipo de enlaces, o grupos funcionales, hay en la molécula<sup>22</sup>.

La espectroscopia infrarroja, en combinación con la Espectrometría de Masas y con la Resonancia Magnética Nuclear, forma la base del análisis químico orgánico cualitativo contemporáneo: la identificación de la estructura molecular de compuestos y mezclas desconocidas<sup>23</sup>.

Los componentes básicos de que consta un espectrofotómetro de IR, que permite medir la absorción de radiación infrarroja por parte de las moléculas, son la fuente de radiación, el sistema óptico de dispersión (monocromador), el sistema de detección, el registrador del espectro y las cubetas porta muestras. Dos son los tipos de espectrofotómetros más utilizados, dispersivos de red, y con transformadas de Fourier.

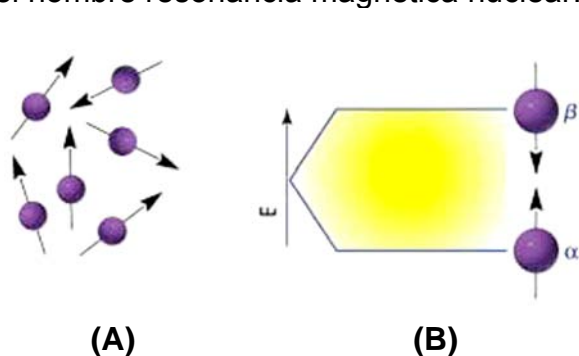
## Resonancia Nuclear Magnética.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN o NMR, por sus siglas en inglés: Nuclear Magnetic Resonance), fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos).

Muchos núcleos atómicos se comportan como si giraran en torno de un eje, como la Tierra gira sobre sí misma. Dado que tienen carga positiva, funcionan como diminutos imanes rectos, por lo que interactúan con un campo magnético externo. Esta situación se da en los átomos de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ; y  $^{31}\text{P}$ . Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, igual que los electrones, ya que los núcleos poseen carga positiva y un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes.

Se puede orientar un núcleo giratorio de  $^1\text{H}$  o de  $^{13}\text{C}$  de tal manera que su campo magnético diminuto esté alineado con el campo externo (o paralelo al mismo) o en contra (esto es, antiparalelo al campo). Las dos orientaciones no tienen la misma energía, por lo que no tienen la misma probabilidad de presentarse. La orientación paralela posee menos energía, en una cantidad que depende de la intensidad del campo externo y hace que este estado de espín esté un poco favorecido con respecto a la orientación antiparalela.

Si ahora los núcleos orientados se someten a una radiación electromagnética con la frecuencia adecuada, hay una absorción de energía y el estado de menor energía "voltea su espín" o giro y pasa al estado de mayor energía. Cuando sucede el volteo, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada, tal y como se muestra en la siguiente figura, los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín  $\alpha$ , mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín  $\beta$ . De ahí el nombre resonancia magnética nuclear.



Estados de espín. (A) en ausencia de campo magnético y (B) en presencia de campo magnético.

La diferencia de energía entre los dos estados de espín  $\alpha$  y  $\beta$ , depende de la fuerza del campo magnético aplicado  $H_0$ . Si se aplica un campo magnético muy

intenso, la diferencia de energía entre los dos estados de espín es mayor y se requiere radiación de mayor frecuencia (mayor energía) para voltear el espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se precisa menos energía para la transición entre los estados de espín nuclear.

Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) entre los estados de espín  $\alpha$  y  $\beta$ . El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN.

Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada brevemente por un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín  $\alpha$  son promovidos al estado de espín  $\beta$ .

Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (**rf**) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf. En la práctica se usan a veces electroimanes superconductores que producen campos inmensamente poderosos, de hasta 14.1 teslas (T), aunque son más comunes en el intervalo de 1.41 a 4.7 T. Con una intensidad de campo de 1.41 T, se requiere una energía de rf en la región de 60 MHz ( $1 \text{ MHz} = 10^6 \text{ Hz}$ ) a fin de poner en resonancia un núcleo de  $^1\text{H}$ , y una energía de rf de 15 MHz para hacerlo con un núcleo de  $^{13}\text{C}$ .

## Espectrometría de Masas

La Espectrometría de Masas es una técnica para medir la masa y, como consecuencia, el peso molecular de una molécula. Además, con frecuencia es posible adquirir información sobre la estructura de una molécula midiendo las masas de los fragmentos que se producen cuando las moléculas se desintegran<sup>24</sup>.

El espectro de masas de un compuesto se acostumbra presentar a manera de una gráfica de barras, con las masas (valores de  $m/z$ ) en el eje x y la intensidad (cantidad de iones de cierta relación  $m/z$  que llega al detector) en el eje y. Al pico más alto, que se llama pico base, se le suele asignar en forma arbitraria 100% de intensidad o abundancia relativa<sup>24</sup>.

También es posible deducir la información sobre la estructura de una molécula interpretando el patrón de fragmentación observado. La fragmentación se presenta cuando el radical catión de alta energía sale despedido por escisión espontánea de un enlace químico. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y es un carbocatión, mientras que el otro fragmento es un radical neutro<sup>24</sup>.

No es de sorprender que con frecuencia la carga positiva se quede con el fragmento que la estabiliza mejor. En otras palabras, a menudo durante la fragmentación se forma un carbocatión relativamente estable<sup>24</sup>.

## **Métodos de ionización en Espectrometría de Masas.**

### **Ionización química**

En este método se introduce el gas reactivo (con frecuencia metano u otro hidrocarburo de baja masa molecular) en la cámara de ionización a unos  $10^{-3}$  torr; su concentración es mucho más alta que la de la muestra. Se ioniza el gas reactivo por el haz de electrones y, acepta protones para formar iones moleculares. Si se usa el metano, el ion reactivo primario es  $\text{CH}_5^+$ , y transfiere un protón a las moléculas del analito que tienen mayores afinidades por el protón. El ion  $\text{MH}^+$  se acelera a través del campo eléctrico hacia dentro del analizador de masas.

### **Impacto electrónico**

Los electrones requeridos para ionizar la muestra se emiten desde un filamento incandescente y se aceleran entre electrodos de hasta 70 eV. Pasan a través de una apertura que colima el haz antes de atravesar el vapor de la muestra, Los electrones que interaccionan con las moléculas extraen una fracción de electrones para formar iones de carga positiva. La energía necesaria para esta reacción oscila entre 7 y 12 eV. La energía remanente permanece accesible para la fragmentación.

### **Bombardeo con átomos acelerados (FAB)**

La evaporación es realmente una forma de proporcionar a las moléculas la energía necesaria para romper los enlaces entre los analitos y la matriz sin destruir los analitos. La energía puede suministrarse mediante átomos acelerados golpeando la muestra; en realidad, golpeando los fragmentos y moléculas de la muestra dentro de la fase gaseosa.

Las partículas volatilizadas son del tipo  $\text{M}^+$  ;  $\text{MH}^+$  y  $[\text{M-H}]^+$ . Las moléculas neutras no se ven afectadas por el campo eléctrico; en cambio, los iones negativos o positivos se aceleran hacia el espectrómetro de masas. Este método de evaporación/ionización recibe el nombre de bombardeo de átomos acelerados (FAB).

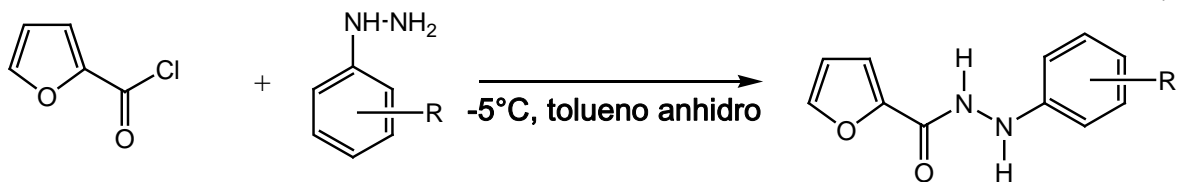
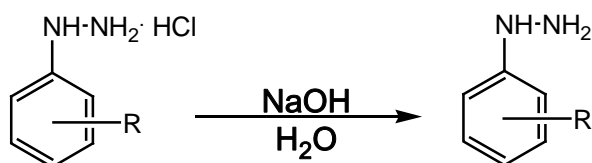
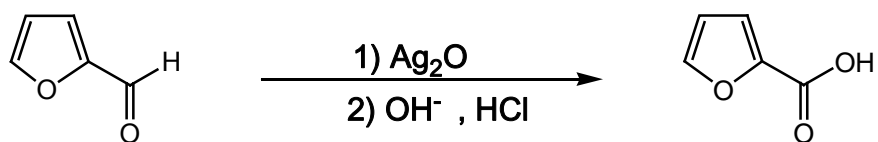
# **OBJETIVOS**

## Objetivos.

- Sintetizar nuevos derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico y de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico compuestos con posible actividad farmacológica contra la enfermedad de Chagas.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas tales como Espectrometría de masas, Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y experimentos bidimensionales.
- Proponer un patrón general de fragmentación y los mecanismos a través de los cuales se obtienen estos fragmentos que permiten caracterizar a nuevos compuestos sintetizados.

**PARTE  
EXPERIMENTAL**

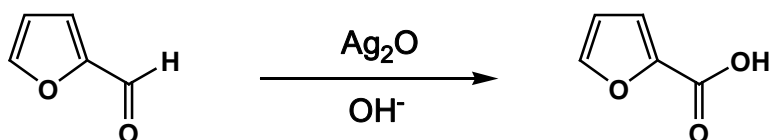
## Síntesis Química



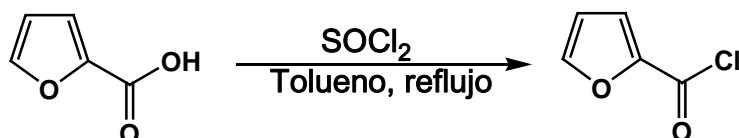


**Ácido 2-furancarboxílico.-** Una solución de 5.1138 g (0.0301 mol) de nitrato de plata en 10.3 mL de agua se adiciona gota a gota a una solución de 2.3863 g (0.0596 mol) de hidróxido de sodio en 10.3 mL de agua, para formar el óxido de plata. La agitación continua durante la adición nos asegura una reacción completa y da como resultado una mezcla café semisólida.

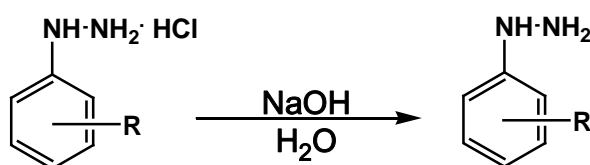
Esta mezcla se coloca en un baño de hielo y se le adicionan 1.5343 g (0.0137 mol) de furfural, en pequeñas porciones y con agitación. La oxidación es completa en una hora. La mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava tres veces empleando 1ml de agua caliente en cada una de ellas. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=1, provocando la precipitación del ácido-2-furancarboxílico, el cual es un sólido de color blanco con un p.f.:129-131°C. El precipitado obtenido se aísla mediante filtración a vacío.



**Cloruro de 2-furacilo .-** A una solución de 1.0032g (0.0074 mol) de ácido 2-furancarboxílico en 30 mL de tolueno anhidro, se le adiciona 1.5 mL (0.021 mol) de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante 2 horas. El producto se purifica por evaporación parcial del tolueno en exceso hasta una coloración amarillenta.

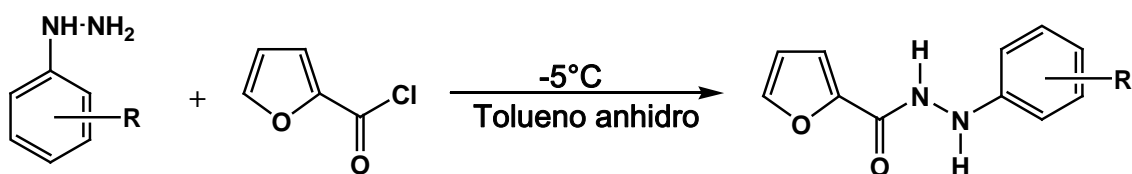


**(o-; p-R)fenilhidrazina.-** a 1g de (o-; m-; p-R)fenilhidrazina·HCl, (donde R es fluor, cloro o bromo) se agrega poco a poco 15 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% p/v. Si al término de la adición el pH es ácido se agrega más hidróxido de sodio hasta tener un pH de 7 o lo más cercano. Posteriormente se extrae 3 veces con porciones de 20 a 25 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con 10mL de agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra a gravedad. El diclorometano se evapora a alto vacío, obteniéndose de esta manera la (o-; m-; p-R)fenilhidrazina.



**2'-carboxifuran-1'-p-clorofenilhidrazinamida** .- a 200 mg (0.0014 mol) de p-clorofenilhidrazina en 20 mL de tolueno anhidro se le adicionó gota a gota una solución de 0.5 mL (0.0047 mol) de cloruro de 2-furacilo en 10 mL de tolueno anhidro y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se enfría en un baño de hielo, si se logra precipitar algo, este mismo se filtra a vacío; o de lo contrario se evapora todo el disolvente hasta la precipitación del producto. El producto crudo se purifica por recristalización de etanol.

Se coloca el producto obtenido en un frasco vial y es secado con ayuda de bombas de vacío para posteriormente determinar el rendimiento de la reacción y tomar su punto de fusión. Finalmente se preparan tres muestras para ser analizadas por Espectroscopía IR, RMN y Espectrometría de masas.



# **RESULTADOS**

## 5.1 Características físicas y rendimientos de los compuestos sintetizados

**Tabla 1.** Características físicas de los compuestos obtenidos.

<b>R</b>	<b>PESO MOLECULAR</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN °C</b>	<b>RENDIMIENTO %</b>	<b>APARIENCIA</b>
<b>p-Br (a)</b>	280	88-90	62.41	Polvo beige
<b>p-Br (b)</b>	280	125-126	68.23	Polvo blanco
<b>p-Cl (a)</b>	236	78-79	67.28	Polvo blanco
<b>p-Cl (b)</b>	236	149-151	73.13	Polvo beige
<b>o-F (a)</b>	220	93	58.25	Polvo blanco
<b>p-CH<sub>3</sub> (b)</b>	216	85	76.36	Polvo blanco
<b>o-Br (a)</b>	280	91-93	59.40	Polvo beige
<b>o-Br (b)</b>	280	132-134	63.23	Polvo beige
<b>o-Cl (a)</b>	236	75-76	65.41	Polvo blanco
<b>o-Cl (b)</b>	236	150-152	72.33	Polvo blanco

a= compuestos 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

b= compuestos 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

## 5.2 Datos espectroscópicos de Infrarrojo.

Los espectros de Infrarrojo obtenidos de los compuestos sintetizados se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna TR-750, en película, pastilla de KBr o disolución en cloroformo.

Los resultados completos de la Espectroscopia de Infrarrojo correspondientes a los compuestos sintetizados se presentan en la Tabla 2.

En general estos compuestos presentan las siguientes señales características:

- Vibración de tensión del enlace N-H, se observa entre 3347-3203  $\text{cm}^{-1}$ , la cual va acompañada en algunos casos de otra banda en 3226-3114  $\text{cm}^{-1}$ .
- Vibración de tensión del enlace C=O se observa de 1693 a 1637  $\text{cm}^{-1}$ , la intensidad de la banda es fuerte.
- Vibración del enlace C=C conjugado, el cual se observa en 1595 a 1564  $\text{cm}^{-1}$  y 1565 a 1509  $\text{cm}^{-1}$
- Vibración del enlace C-H aromático, se observa en 3072 a 3012  $\text{cm}^{-1}$
- Vibración de tensión del enlace C-O-C en 1086 a 1017  $\text{cm}^{-1}$
- Vibración del enlace C-N en el anillo bencénico, la señal se observa entre 1080-1091  $\text{cm}^{-1}$

**Tabla 2.** Bandas de absorción en la Espectroscopia de Infrarrojo (IR) de los compuestos obtenidos.

		$\delta \text{ cm}^{-1}$					
R		N-H	C=O	C-O-C	C-N	C=C	C-H
p-Br	a	3221 3114	1665	1021	1463	1593 1542	3072
p-Br	b	3206 3152	1664	1171	1466	1565 1522	3013
p-Cl	a	3302	1662	1017	1492	1593 1592	3130
p-Cl	b	3203 3153	1659	1086	1467	1566 1527	3012
o-F	a	3306	1637	1023	1499	1592 1565	3135
p-CH <sub>3</sub>	b	3210 3152	1693	1027	1469	1563 1518	3152
o-Br	a	3338 3172	1647	1021	1483	1564 1536	3119
o-Br	b	3239 3143	1665	1019	1468	1587 1509	3013
o-Cl	a	3347 3200	1648	1083	1489	1595 1566	3121
o-Cl	b	3431 3226	1664	1021	1469	1587 1512	3014

a= compuestos 2-[(o; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

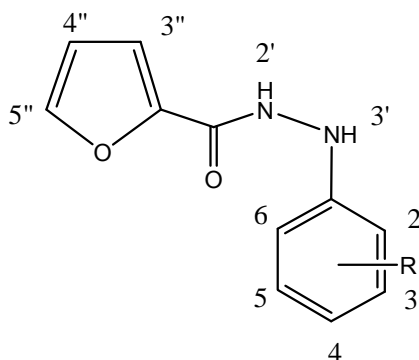
b= compuestos 1,2-bis-[(o; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

### 5.3 Resonancia Nuclear Magnética $^1\text{H}$

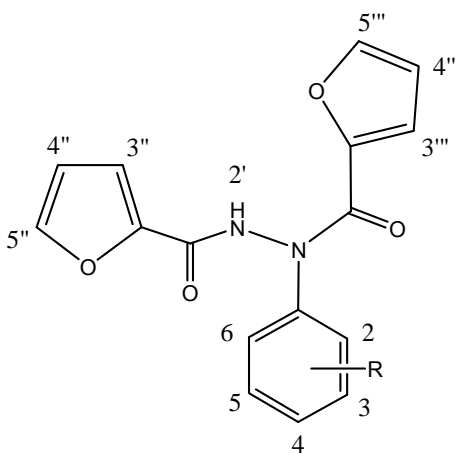
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Unity 300, utilizándose como disolvente  $\text{CDCl}_3$ , con un estándar interno de tetrametilsilano.

A continuación se presentan los desplazamientos químicos en ppm y constantes de acoplamiento en Hz para los  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico (Tabla 3) y de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico (Tabla 4).

La asignación de las diferentes señales de RMN de  $^1\text{H}$  se hizo de acuerdo a la numeración presentada en las figuras 1 y 2 las cuales fueron corroboradas mediante experimentos en dos dimensiones (COSY, FLOCK , HETCOR, NOESY)



**Figura 1.** Derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico  
La numeración empleada es solo para asignar posiciones a las señales de los protones



**Figura 2.** Derivados de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico  
La numeración empleada es solo para asignar posiciones a las señales de los protones.

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^1\text{H}$  y J en Hz para los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

R	$\delta$ ppm				
	o-F	o-Cl	p-Cl	o-Br	p-Br
<b>H<sub>2</sub></b>	-----	-----	6.85 J= 8.7 AA'BB'	-----	6.79 J= 7.2 AA'BB'
<b>H<sub>3</sub></b>	7.06 (dt) $J_{\text{H-H}} = 1.5; 8.1$ $^2J_{\text{H-F}} = 8.1$	6.96 (dd) J=1.5;8.1	7.19 J= 8.5 AA'BB'	6.95 (dd) J= 1.5; 8.1	7.32 J= 7.2 AA'BB'
<b>H<sub>4</sub></b>	6.86 (dt) $J_{\text{H-H}} = 1.8; 8.1$ $^3J_{\text{H-F}} = 4.3$	7.148 (dt) J= 1.5;8.7	-----	7.20 (dt) J= 1.5; 7.5	-----
<b>H<sub>5</sub></b>	6.98 (dt) $J_{\text{H-H}} = 2.3; 8.1$ $^4J_{\text{H-F}} = 2.1$	6.848 (dt) J=1.5; 7.8	7.19 J= 8.5 AA'BB'	6.78 (dt) J= 1.8; 8.1	7.32 J= 7.2 AA'BB'
<b>H<sub>6</sub></b>	7.01 (dd) $J_{\text{H-H}} = 1.5; 8.1$ $^3J_{\text{H-F}} = 2.3$	7.29 (dd) J= 1.5; 7.8	6.85 J= 8.7 AA'BB'	7.47 (dd) J= 1.5; 8.1	6.79 J= 7.2 AA'BB'
<b>H<sub>3</sub>'</b>	7.06 (dd) J= 2.0; 3.0	7.21 (dd) J=0.9; 3.6	7.20 (dd) J=2.1; 3.0	7.22 (dd) J= 0.6; 3.3	7.21 (dd) J= 0.6; 2.1
<b>H<sub>4</sub>'</b>	6.55 (dd) J= 1.8; 3.6	6.55 (dd) J= 1.8; 3.6	6.55 (dd) J=1.8; 3.6	6.55 (dd) J= 1.5; 3.3	6.55 (dd) J=1.2 ; 2.1
<b>H<sub>5</sub>'</b>	7.52 (dd) J= 0.6; 1.8	7.51 (dd) J= 0.9; 1.8	7.51 (d) J=0.9; 1.8	7.52 (dd) J= 0.6; 1.2	7.52 (d) J=0.6; 1.2
<b>H<sub>2</sub>'</b>	(s) 8.07	(s) 8.08	(s) 8.083	(s) 8.10	(s) 8.05
<b>H<sub>3</sub>'</b>	(b) 4.14	(b) 6.42	(b) 4.87	(b) 6.32	(b) 4.20

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^1\text{H}$  y J en Hz.



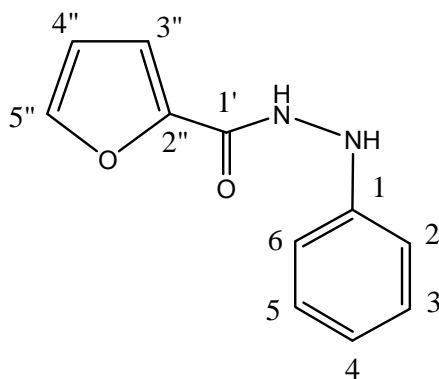
**Tabla 4.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^1\text{H}$  y J en Hz para los derivados de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

R	$\delta$ ppm		
	p-Br	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>
H <sub>2</sub>	7.40 J= 8.7 AA'BB'	-----	7.35 J= 8.5 AA'BB'
H <sub>3</sub>	7.50 J= 8.4 AA'BB'	6.52 J= 1.8; 8.1 (dd)	7.18 J= 8.5 AA'BB'
H <sub>4</sub>	-----	7.36 J= 1.5; 8.4 (dt)	-----
H <sub>5</sub>	7.50 J= 8.4 AA'BB'	7.34 J= 1.5; 8.4 (dt)	7.18 J= 8.5 AA'BB'
H <sub>6</sub>	7.40 J= 8.7 AA'BB'	7.89 J= 1.5; 8.1 (dd)	7.35 J= 8.5 AA'BB'
H <sub>3</sub> '	6.65 J= 1.5; 3.0 (dd)	6.52 J= 1.8; 3.6 (dd)	6.73 (m)
H <sub>4</sub> '	6.36 J= 1.8; 3.6 (dd)	7.22 J= 0.9; 3.6 (dd)	6.45 J= 1.5; 3.5 (dd)
H <sub>5</sub> '	7.36 (b)	7.47 J= 1.5; 3.9 (dd)	7.61 J=1.8; 3.1
H <sub>2</sub> '	9.20 (s)	8.84 (s)	11.42 (s)
H <sub>3</sub> '	7.21 J=1.5; 3.6 (dd)	6.52 J= 1.8; 3.6 (dd)	7.26 J=1.5; 3.5 (dd)
H <sub>4</sub> '	6.50 J=1.5; 3.3 (dd)	7.38 (m)	6.59 J=1.5; 3.5 (dd)
H <sub>5</sub> '	7.45 J= 0.9; 2.0	7.503 J= 0.6; 1.5 (dd)	7.73 J=1.5; 3.2 (dd)
-CH <sub>3</sub>	-----	-----	2.34 (s)

**Tabla 4.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^1\text{H}$  y J en Hz.

## 5.4 Resonancia Nuclear Magnética $^{13}\text{C}$

El análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$  en experimentos uni y bidimensionales nos permitió el poder asignar las señales de cada compuesto, además de darnos información acerca del esqueleto de carbono de la molécula. En las figuras 3 y 4 se da la numeración que se utilizó para asignar las señales, los datos completos se presentan en las Tablas 5 y 6.



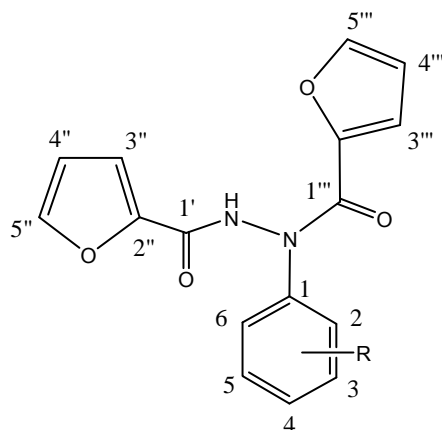
**Figura 3.** Asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$

La numeración empleada es solo para asignar las posiciones de las señales de los átomos de carbono.

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^{13}\text{C}$  y J en Hz para los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

$\delta$ (ppm)	R				
	o-Cl	p-Cl	o-Br	p-Br	o-F
$\text{C}_1$	146.31	146.12	146.32	145.48	153.88 $^2\text{J}=11.55$
$\text{C}_2$	119.75	115.07	118.5	115.40	115.69 $^1\text{J}=41.55$
$\text{C}_3$	113.8	129.13	113.97	132.01	115.01 $^2\text{J}=18.45$
$\text{C}_4$	115.99	126.33	116.03	128.34	121.42 $^3\text{J}=6.9$
$\text{C}_5$	121.58	129.13	122.12	132.01	124.45 $^4\text{J}=2.37$
$\text{C}_6$	129.52	115.07	132.70	115.40	135.87 $^3\text{J}=3.32$
$\text{C}_{2''}$	143.71	146.39	142.15	146.98	146.32
$\text{C}_{3''}$	127.65	116.03	128.33	116.01	124.45
$\text{C}_{4''}$	112.29	112.30	112.31	112.36	112.30
$\text{C}_{5''}$	144.69	144.72	144.70	144.74	114.69
$\text{C}_{1'}$	158.21	158.44	157.13	158.38	158.32

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^{13}\text{C}$  y J en Hz.



**Figura 4.** Asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$

La numeración empleada es solo para asignar las posiciones de las señales de los átomos de carbono.

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^{13}\text{C}$  y J en Hz para los derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico

$\delta$ (ppm)	R		
	p-Br	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>
C <sub>1</sub>	146.63	145.98	145.59
C <sub>2</sub>	128.36	116.69	115.12
C <sub>3</sub>	132.33	133.45	136.44
C <sub>4</sub>	121.83	130.36	120.26
C <sub>5</sub>	132.33	127.90	125.17
C <sub>6</sub>	128.36	131.89	128.26
C <sub>1''</sub>	157.46	157.32	156.84
C <sub>2''</sub>	145.77	145.61	145.68
C <sub>3''</sub>	118.88	112.29	111.52
C <sub>4''</sub>	118.88	118.27	116.64
C <sub>5''</sub>	145.14	130.01	128.90
C <sub>1'''</sub>	158.76	158.59	158.59
C <sub>2'''</sub>	141.03	139.13	139.10
C <sub>3'''</sub>	116.75	116.49	111.09
C <sub>4'''</sub>	145.53	145.57	145.21
C <sub>5'''</sub>	132.31	144.95	144.94
CH <sub>3</sub>	-----	-----	20.48

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos en ppm para RMN  $^{13}\text{C}$

## 5.5 Espectrometría de masas

Mediante la caracterización de los compuestos sintetizados utilizando la técnica de Espectrometría de Masas se pudo confirmar que todos los derivados obtenidos presentan el mismo patrón de fragmentación.

Posteriormente se determinó el patrón de fragmentación de los compuestos obtenidos y fue propuesto el mecanismo de fragmentación.

En la Tabla 7 se presenta una relación de los iones más importantes y su abundancia relativa.

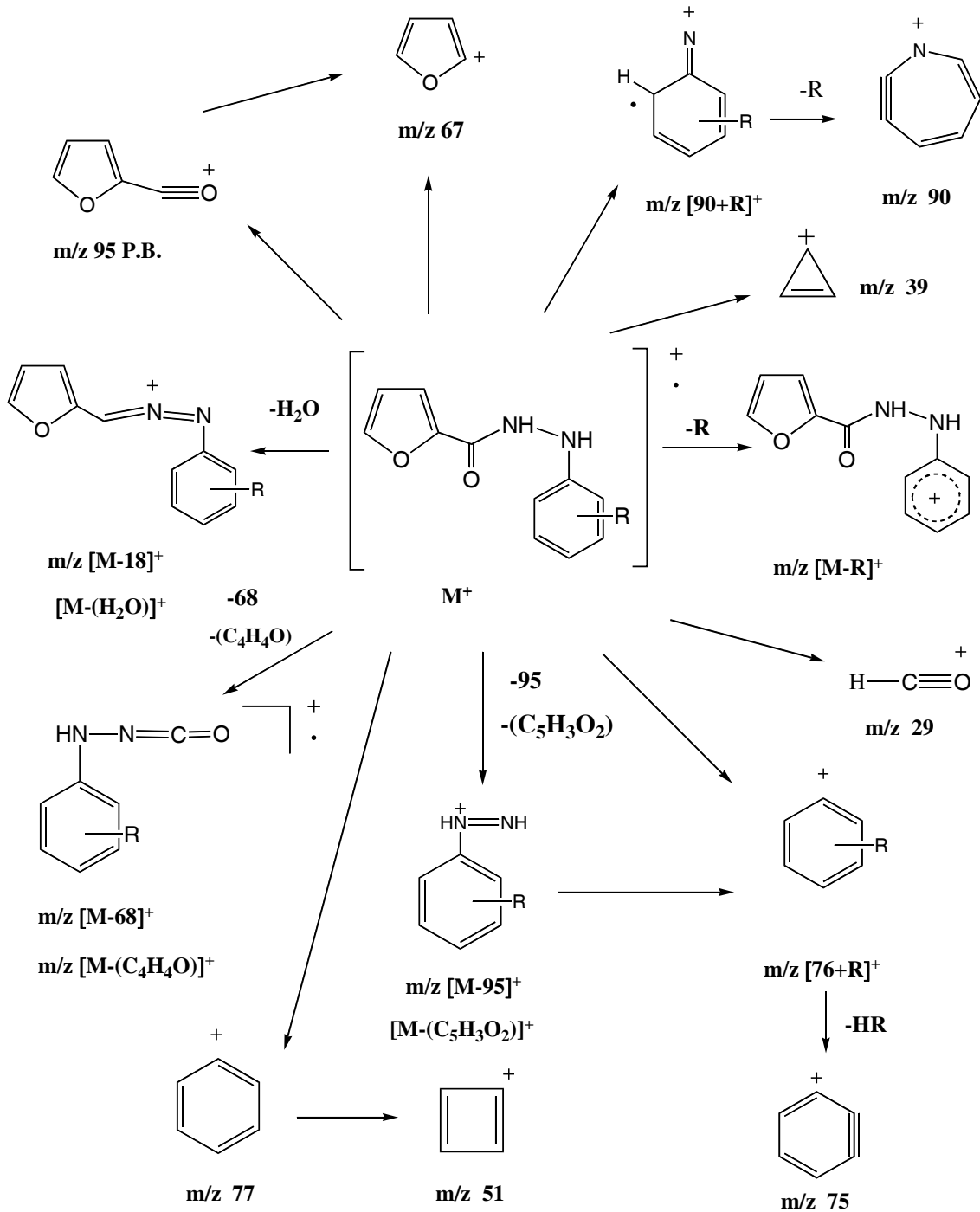
**Tabla 7.** Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los Espectros de Masas de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

	Fragmentos	Abundancia Relativa %				
		p-Cl	o-F	o-Br	o-Cl	p-Cl
m/z	[M] <sup>+</sup>	8.0	92.5	42.5	77.0	62.0
	[M+2] <sup>+</sup>	24.0	---	42.0	24.0	61.5
	[M-18] <sup>+</sup> , [M-H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	2.0	1.0	0.1	0.5	2.0
	[M-R] <sup>+</sup>	0.2	0.1	36.0	17.0	1.0
	[M-95] <sup>+</sup> , [M-(C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	42.0	—	22.5	37.0	27.0
	[M-68] <sup>+</sup> , [M-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O)] <sup>+</sup>	2.0	—	0.2	2.0	0.1
	[76+R] <sup>+</sup>	7.0	100	2.5	3.0	4.5
	[90+R] <sup>+</sup>	5.0	4.5	1.0	2.5	2.5
	m/z 95 (P.B.)	100	100	100	100	100
	m/z 90	2.5	—	2.5	1.5	2.5
	m/z 77	7.5	2.5	20.0	13.0	6.0
	m/z 75	5.0	3.0	2.5	2.5	3.0
	m/z 67	2.0	2.5	2.0	2.0	1.0
	m/z 51	2.5	5.0	6.0	5.0	2.5
	m/z 39	8.0	7.5	8.5	7.5	8.0
m/z 29	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	

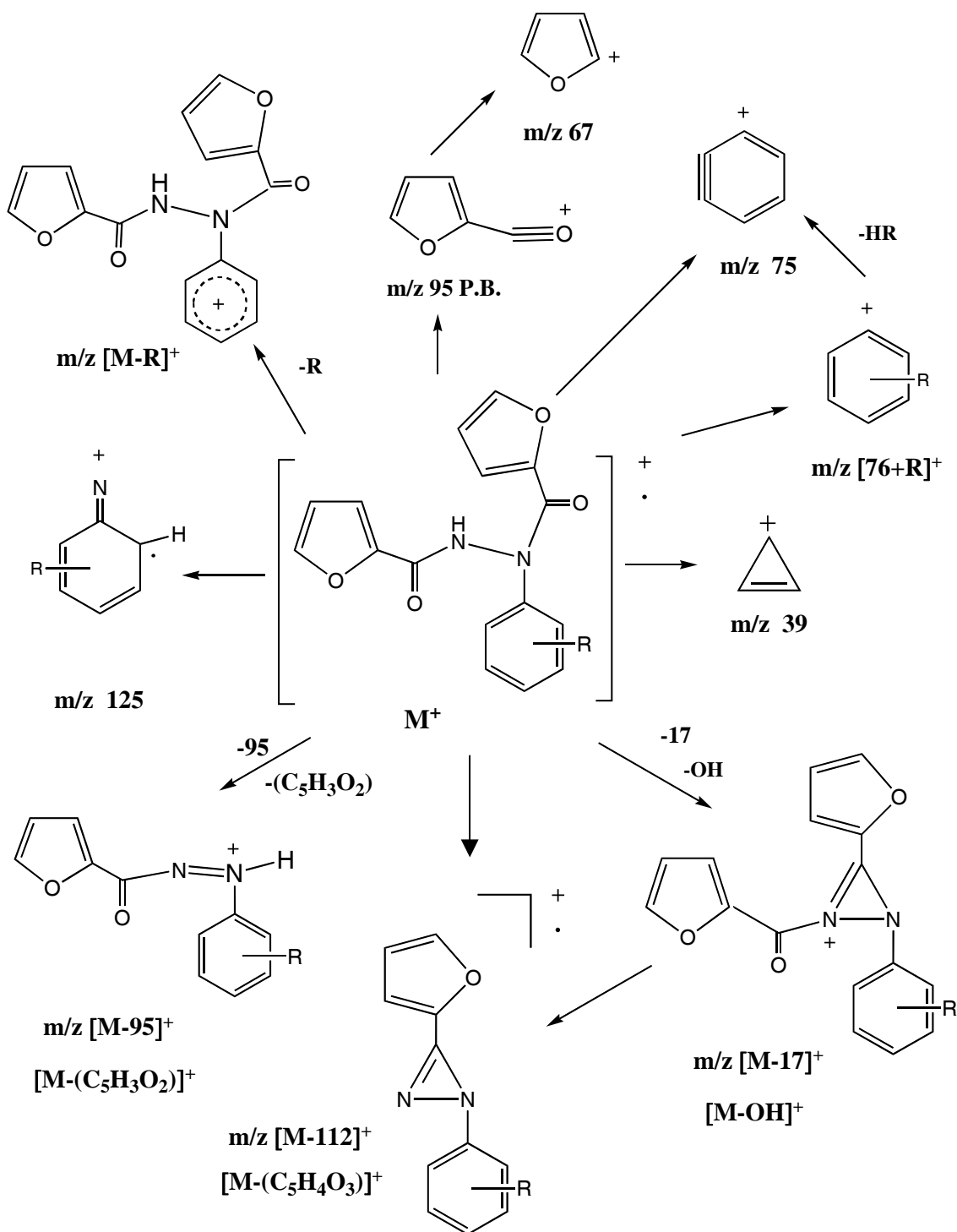
**Tabla 8.** Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los Espectros de Masas de los derivados de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

	Fragmentos	Abundancia Relativa %				
		p-Br	p-Cl	o-Br	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>
m/z	[M] <sup>+</sup>	7.5	19.0	5.0	38.0	17.0
	[M+2] <sup>+</sup>	7.5	6.0	4.9	13.5	---
	[M-17] <sup>+</sup> , [M-OH] <sup>+</sup>	0.8	0.7	0.4	1.0	0.4
	[M-R] <sup>+</sup>	—	—	29.0	35.0	—
	[M-95] <sup>+</sup> , [M-(C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	0.8	2.0	0.5	4.0	7.5
	[M-112] <sup>+</sup> , [M-(C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>	13.0	32.0	10.0	47.5	20.0
	[76+R] <sup>+</sup>	1.0	2.5	0.7	4.5	10.0
	m/z 95 P.B.	100	100	100	100	100
	m/z 75	1.0	2.0	1.0	3.0	0.1
	m/z 67	1.5	2.5	2.0	4.0	2.5
	m/z 39	5.0	7.0	7.3	15.0	12.5

**5.6 Patrón de fragmentación de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.**



**5.7 Patrón de fragmentación de los derivados de 1-2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.**



## 5.8 Mecanismos de fragmentación.

A continuación se proponen los mecanismos de fragmentación de los derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

### 1. Ión Molecular $M^+$

El ion molecular se forma por la pérdida de un electrón de la molécula dejando así a la especie cargada como radical iónico.

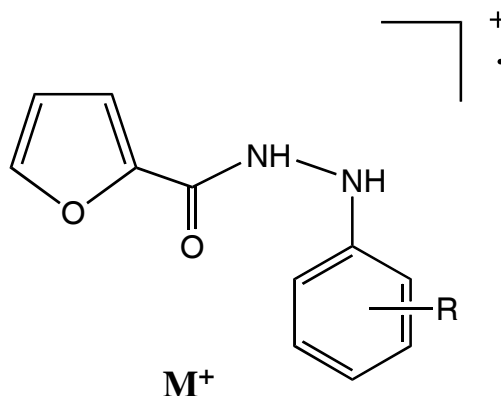


Figura 5. Ion Molecular

### 2.- Formación del pico base a $m/z$ 95 (P.B.)

A partir del ion molecular se realiza una ruptura " $\alpha$ " al carbonilo entre el enlace C-N, compartiéndose el  $e^-$  con el oxígeno, el cual está cargado como radical iónico, formándose así un triple enlace  $C\equiv O$ , donde el oxígeno queda cargado positivamente, con lo cual se da origen al ion de  $m/z$  95 (P.B.)

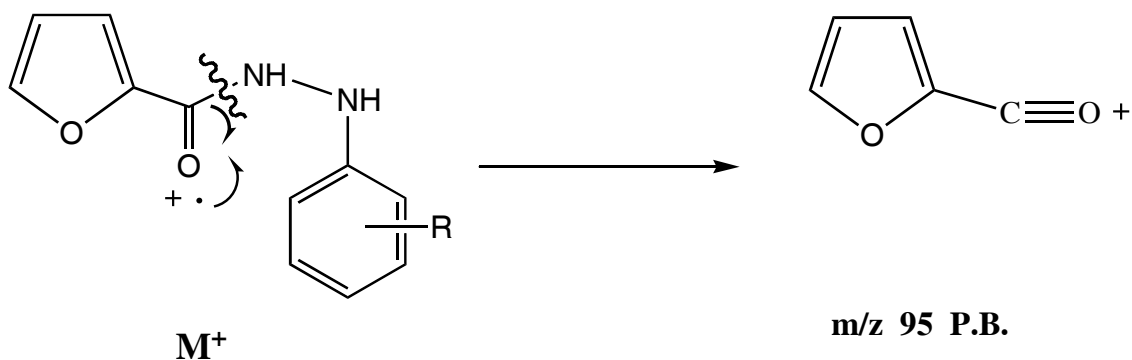


Figura 6. Formación del ion a  $m/z$  95 P.B.



### 3.- Obtención del ion a $m/z$ $[M-18]^+$ , $[M-H_2O]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-18]^+$  se origina a partir del ion molecular, mediante una ruptura "α" al carbonilo, y otra ruptura del enlace N-H, formándose un enlace C=N con carga radical iónica en el N<sup>+·</sup>; esto por la compartición del par de electrones, uno proveniente del carbonilo y el otro de la ruptura N-H; y al mismo tiempo que se forma el hidroxilo (-OH).

Enseguida se lleva a cabo otra ruptura "α" al hidroxilo, quedando cargado negativamente y de esta manera favorecer la ruptura del otro enlace N-H, para dar lugar a una pérdida de peso 18, equivalente a una molécula de agua (H<sub>2</sub>O); y al mismo tiempo formar el enlace C=N<sup>+</sup>=N.

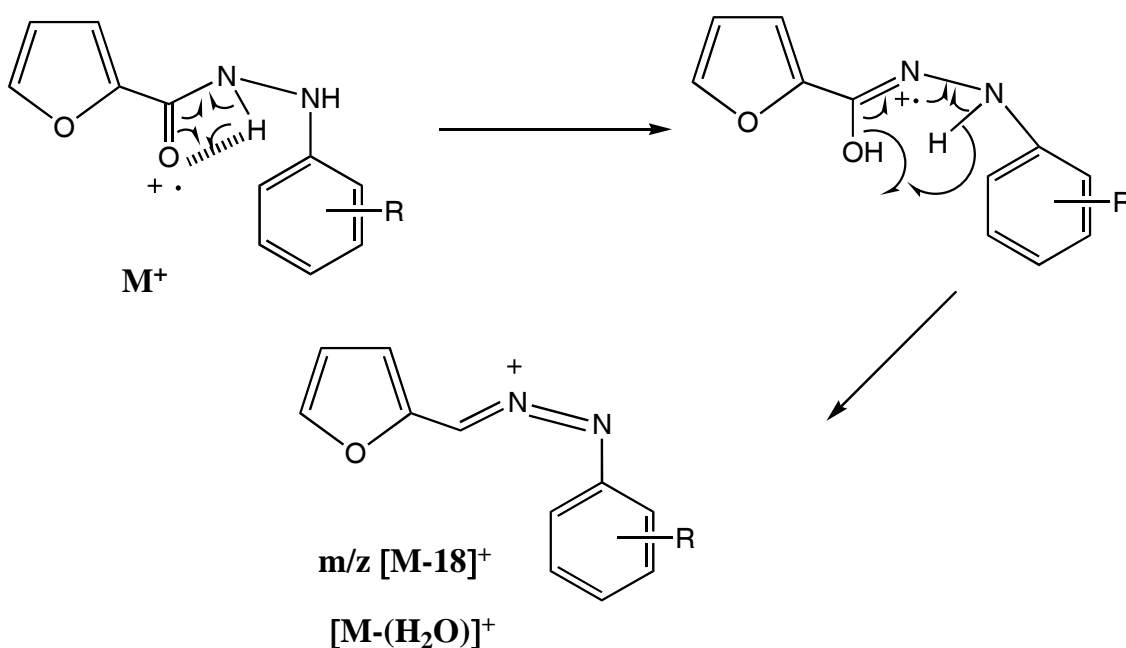


Figura 7. Formación del ion a de  $m/z$   $[M-18]^+$ ,  $[M-H_2O]^+$

#### 4.- Obtención del ion a $m/z$ $[M-R]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-R]^+$  se origina a partir del ion molecular, mediante una ruptura  $\alpha$  al anillo bencénico perdiéndose el sustituyente R, quedando cargado positivamente el anillo bencénico.

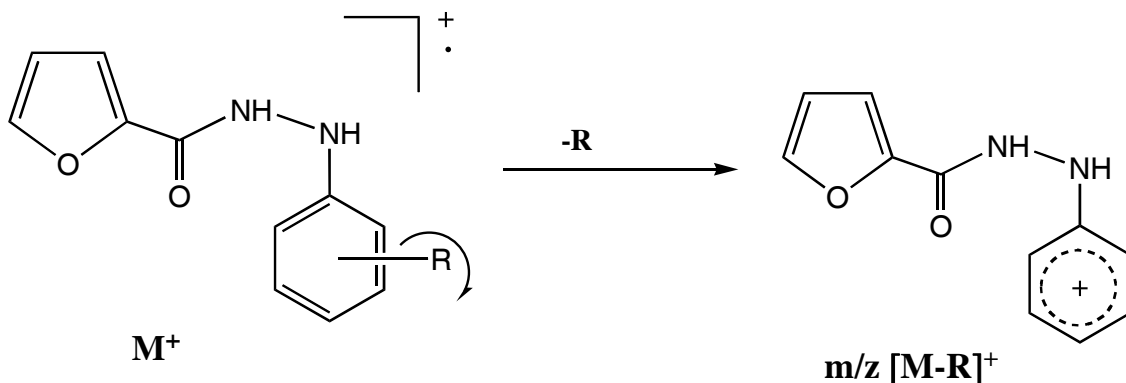


Figura 8. Formación del a ion de  $m/z$   $[M-R]^+$

#### 5.- Obtención del ion a $m/z$ $[M-68]^+$ , $[M-(C_4H_4O)]^+$

A partir del ion molecular  $M^+$  se lleva a cabo una ruptura homolítica entre el carbono  $C_{2''}$  y el carbono del carbonilo, la migración de un electrón del enlace localizado entre los carbonos  $C_{2''}$  y  $C_{1''}$ , dan como un segundo paso que se compartan los electrones de dicha ruptura y de la ruptura del enlace  $N-H$ , para dar el grupo  $N=C=O$  cargado como radical ionico y la pérdida del fragmento  $C_4H_4O$ , obteniéndose así finalmente el ion de  $m/z$   $[M-68]^+$ .

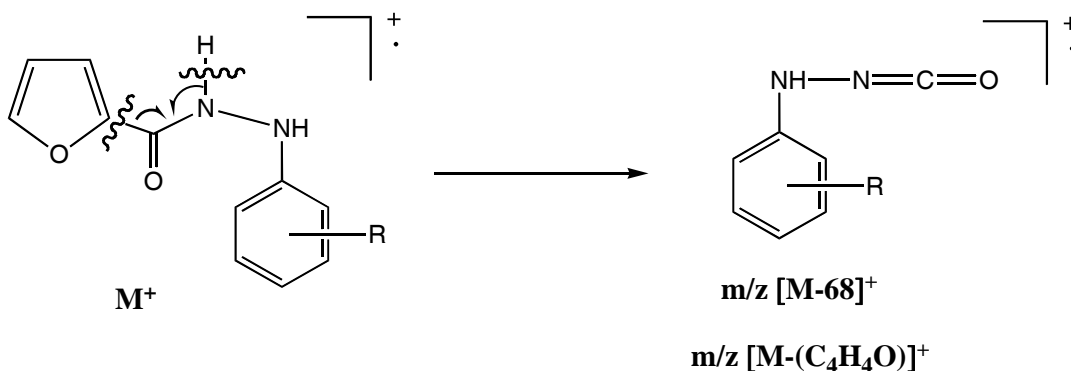


Figura 9. Formación del ion a  $m/z$   $[M-68]^+$ ,  $[M-(C_4H_4O)]^+$

## 6.- Obtención del ion a $m/z [90+R]^+$

El ion de  $m/z [90+R]^+$  se origina del ion molecular mediante una ruptura homolítica entre los nitrógenos y la transposición de un hidrógeno del anillo bencénico para la eliminación del fragmento neutro 2-furanamida y la formación del radical iónico a  $m/z [90+R]^+$ .

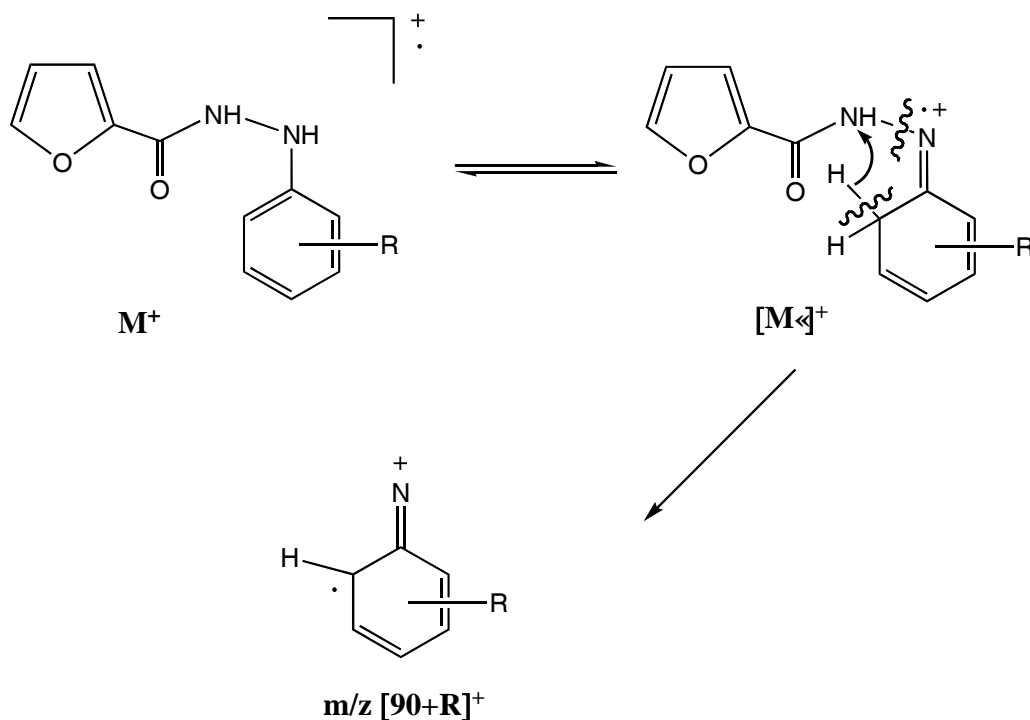


Figura 10. Formación del ion a  $m/z [90+R]^+$

## 7.- Obtención del ion a $m/z 90$

El ion de  $m/z 90$  se forma mediante una ruptura homolítica "α" al anillo aromático a partir del ion de  $m/z [90+R]^+$  perdiéndose el sustituyente R.

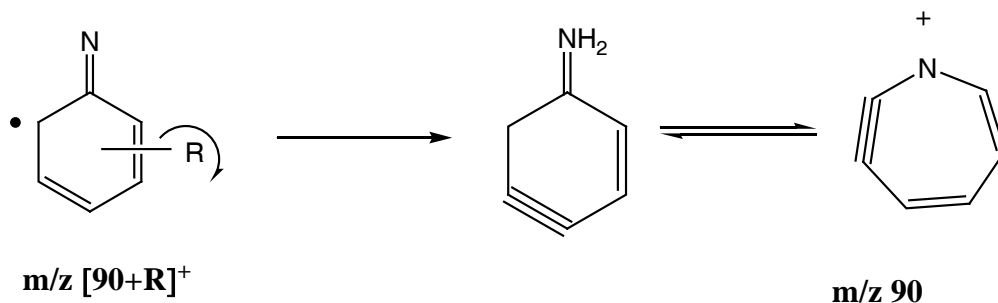


Figura 11. Formación del ion a  $m/z 90$

## 8.- Obtención del ion a $m/z$ $[M-95]^+$ , $[M-(C_5H_3O_2)]^+$

Este ion se forma mediante una ruptura homolítica "α" al grupo carbonilo compartiéndose los electrones para formar un doble enlace entre los nitrógenos quedando cargado positivamente el fragmento fenilhidrazido.

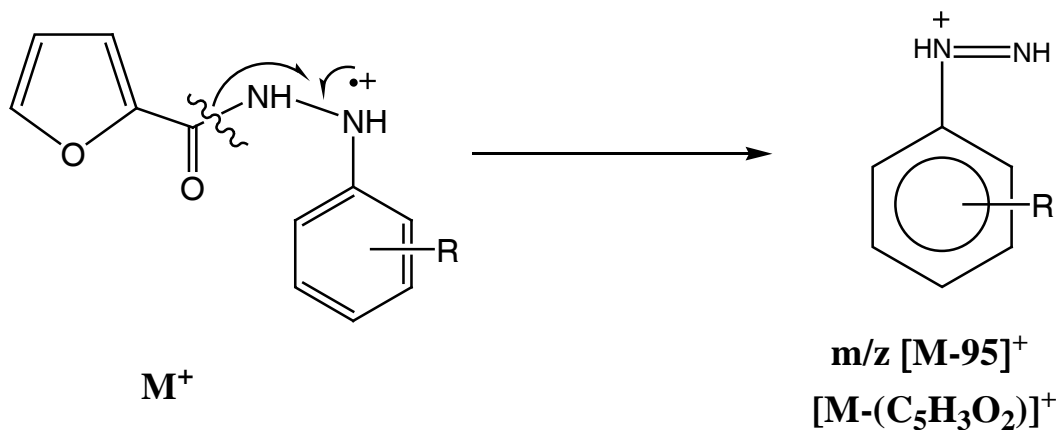


Figura 12. Formación del ion a  $m/z$   $[M-95]^+$ ,  $[M-(C_5H_3O_2)]^+$

## 9.- Obtención del ion a $m/z$ $[76+R]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[76+R]^+$  se puede formar a partir del ion molecular y del fragmento de  $m/z$   $[M-95]^+$ .

- a) En el ion molecular se lleva a cabo una ruptura α al anillo bencénico; quedando éste con carga positiva, formando de esta manera el ion de  $m/z$   $[76+R]^+$ .

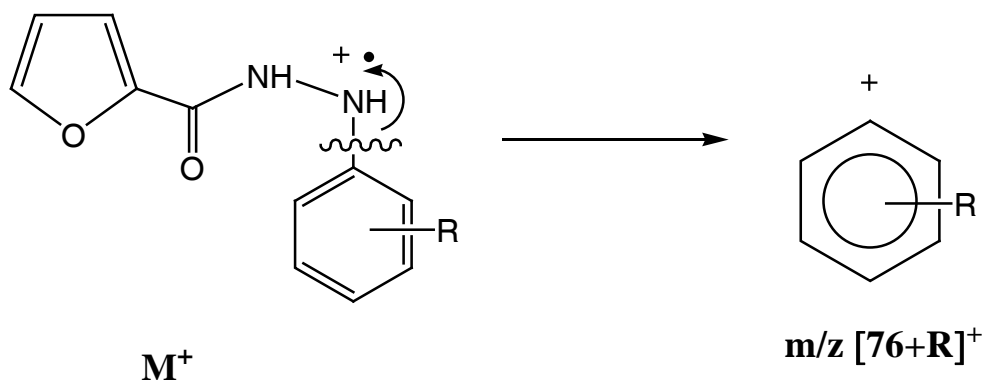


Figura 13. Formación del ion a  $m/z$   $[76+R]^+$

- b) El fragmento de  $m/z$   $[M-95]^+$  tiene un nitrógeno cargado positivamente, el cual toma el par de electrones de su unión con el anillo bencénico quedando éste cargado positivamente y eliminándose un fragmento neutro, dando el ion de  $m/z$   $[76+R]^+$ .

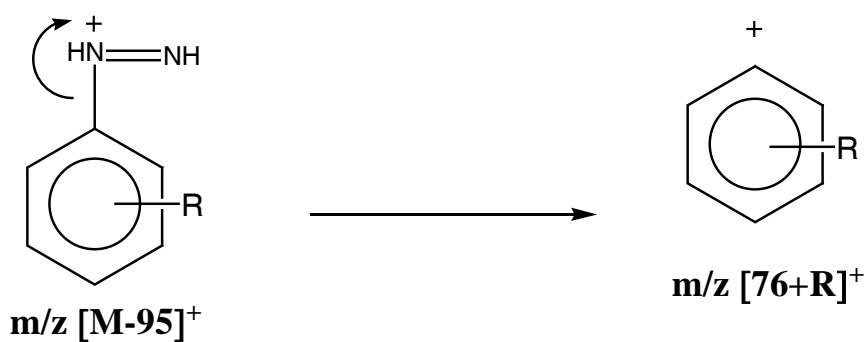


Figura 14. Formación del ion a  $m/z [76+R]^+$

### 10.- Obtención del ion a $m/z 67$

El ion de  $m/z 67$  se forma mediante una ruptura homolítica "α" al C=O y C<sub>1</sub>, llevándose el par de electrones el C=O que estaba cargado como radical iónico.

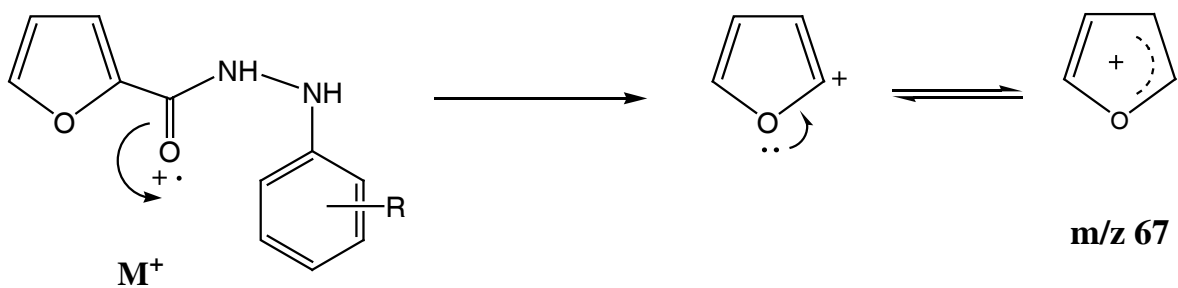


Figura 15. Formación del ion a  $m/z 67$

## 11.- Obtención del ion a m/z 77 y 51

A partir del ion molecular se puede obtener el ion de m/z 77 y el ion de m/z 51 por rupturas hemolíticas eliminándose  $C_2H_2$ .

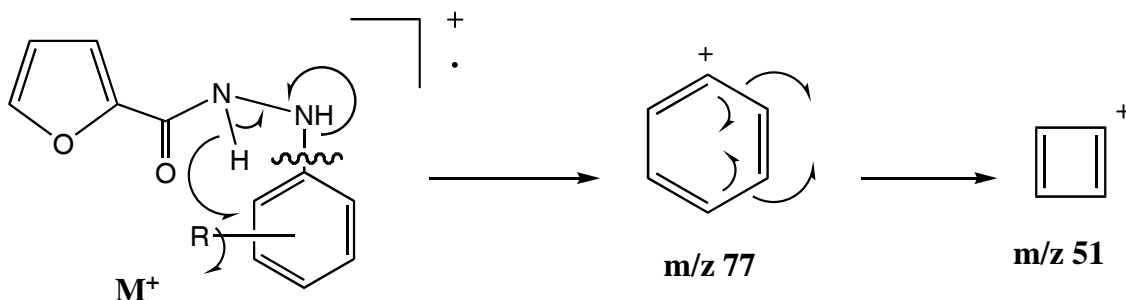


Figura 16. Formación de los iones de m/z 77 y 51

## 12.- Obtención del ion a m/z 39

El Ion Molecular sufre una ruptura "α" al oxígeno del furano en la unión  $C_5-O$  y la migración del par de electrones del doble enlace que se encuentra entre los carbonos  $C_3$  y  $C_2$  uniéndose los  $C_5$  y  $C_3$  para dar un anillo de 3 miembros y un grupo  $C=O$  cargado como radical iónico que al llevarse el par de electrones da lugar al ion de m/z 39 cargado como catión.

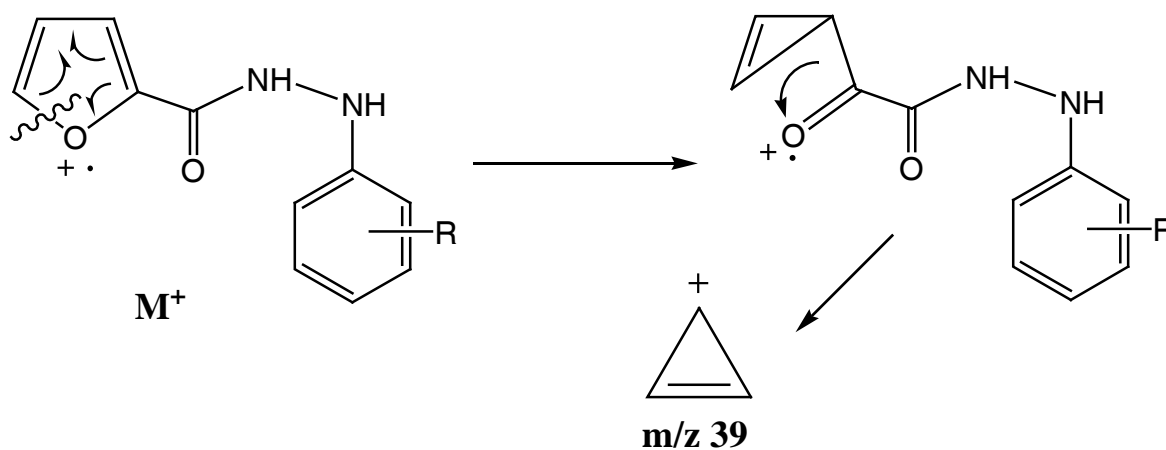


Figura 17. Formación del ion a m/z 39

### 13.- Obtención del ion a m/z 29

a) A partir del ion molecular se lleva a cabo una ruptura homolítica entre el carbono C<sub>2</sub>' y el oxígeno del furano, posteriormente los electrones de la doble ligadura localizada entre los carbonos C<sub>4</sub>' y C<sub>5</sub>' se comparten; uno con el electrón localizado en el carbono C<sub>2</sub>' y el otro con uno del oxígeno, formando un anillo de tres miembros y un doble enlace entre el C<sub>5</sub>' y el oxígeno respectivamente. Por último, se produce una ruptura homolítica "α" al carbonilo y se comparten los electrones para dar origen al ion de m/z 29.

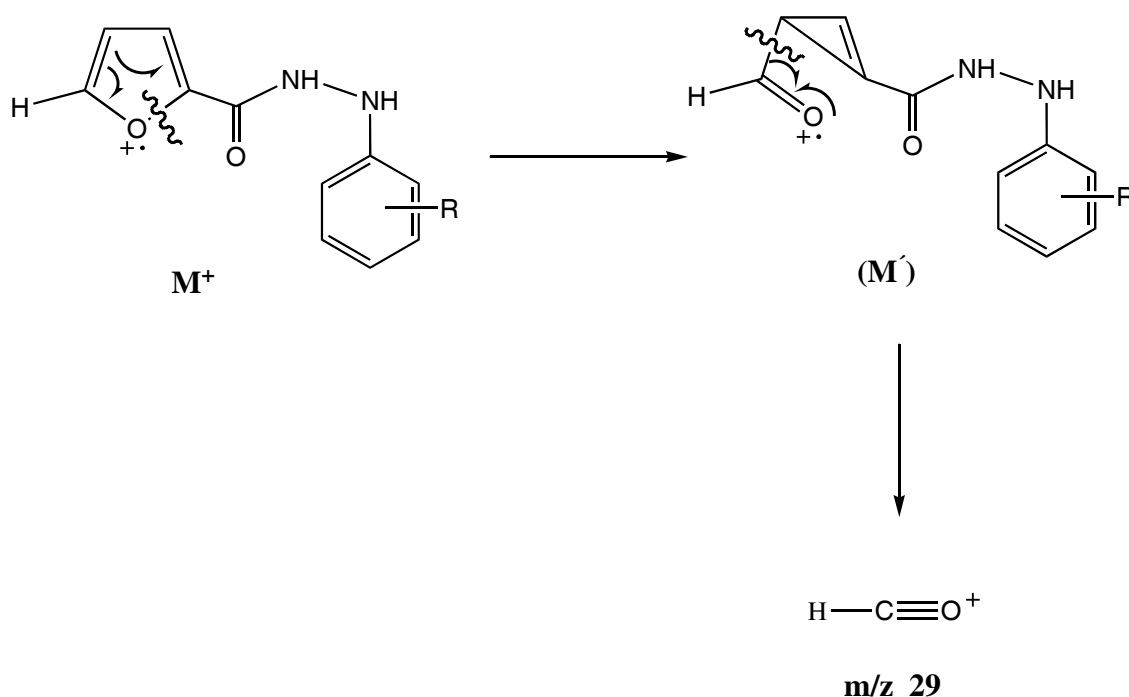


Figura 18. Formación del ion a m/z 29

### 5.9 Mecanismos de fragmentación. Derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

A continuación se propone el mecanismo de fragmentación de los derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

## 1. Ión Molecular M<sup>+</sup>

El ion molecular es formado por la eliminación de un electrón, dejando así a la especie radical iónica.

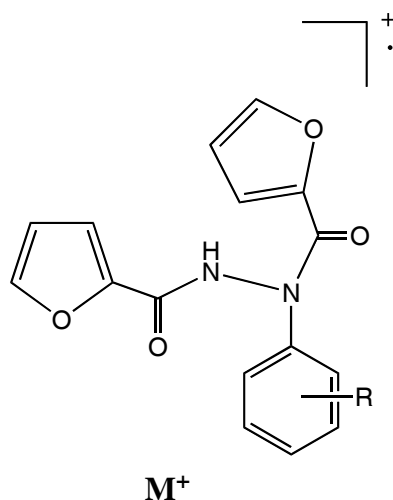


Figura 19. Ion Molecular

## 2.- Formación del pico base a m/z 95 (P.B.)

A partir del ion molecular se realiza una ruptura "α" al carbonilo entre el enlace C-N, compartiéndose el e<sup>-</sup> con el oxígeno, el cual está cargado como radical iónico, formándose así un triple enlace C≡O, donde el oxígeno queda cargado positivamente, con lo cual se da origen al ion de m/z 95 (P.B.)

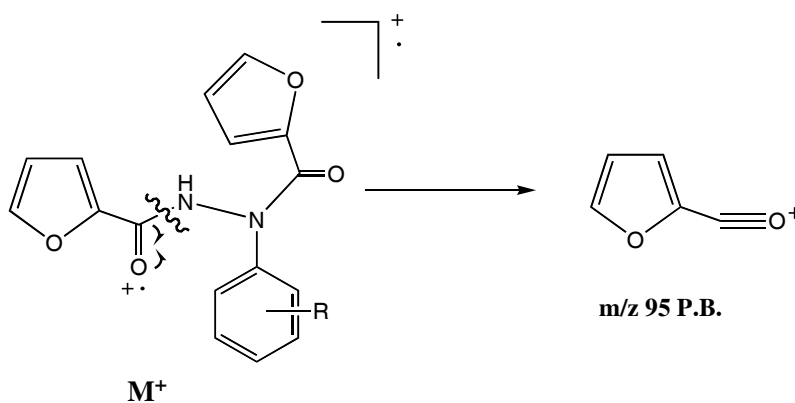


Figura 20- Formación del ion a m/z 95 P.B.

## 3.- Obtención del ion a m/z [M-17]<sup>+</sup>, [M-OH]<sup>+</sup>

El fragmento de m/z [M-17]<sup>+</sup> se origina a partir del ion molecular, mediante una ruptura α al carbonilo (C<sub>1''</sub>), y otra ruptura del enlace N-H, formándose un enlace C<sub>1''</sub>-N con carga radical iónica en el N<sup>+</sup>; esto por la compartición del par de electrones, uno proveniente del carbonilo y el otro de la ruptura N-H; y al mismo tiempo que se forma el hidroxilo (-OH). Enseguida se lleva a cabo otra ruptura "α" al hidroxilo que se elimina, y de esta manera favorecer la compartición del electrón del N-H, para dar lugar a una pérdida de peso 17, y al mismo tiempo formar el enlace C=N<sup>+</sup>-N.



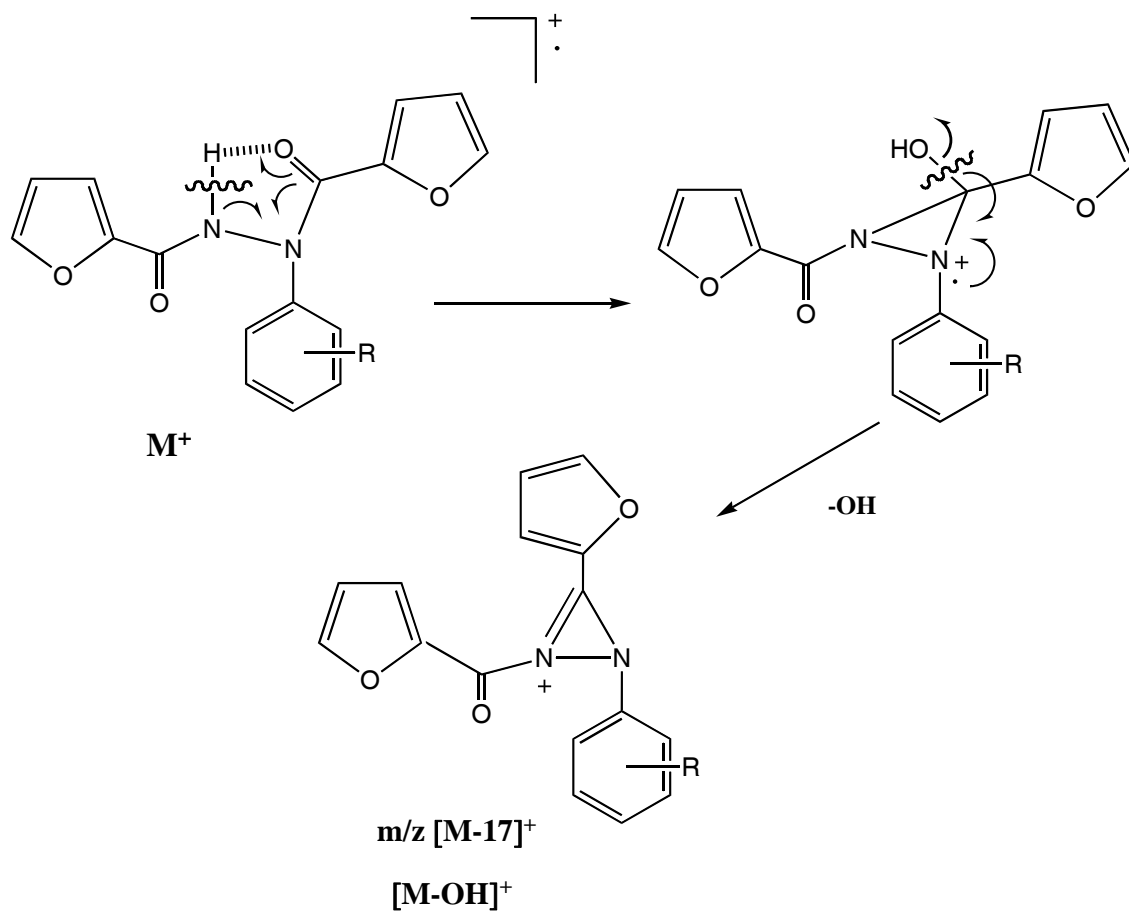


Figura 21. Formación del ion a  $m/z [M-17]^+$ ,  $[M-OH]^+$

#### 4.- Obtención del ion a $m/z [M-R]^+$

El fragmento de  $m/z [M-R]^+$  se origina a partir del Ion Molecular, mediante una ruptura "α" al anillo bencénico perdiéndose el sustituyente R, quedando cargado positivo el anillo bencénico.

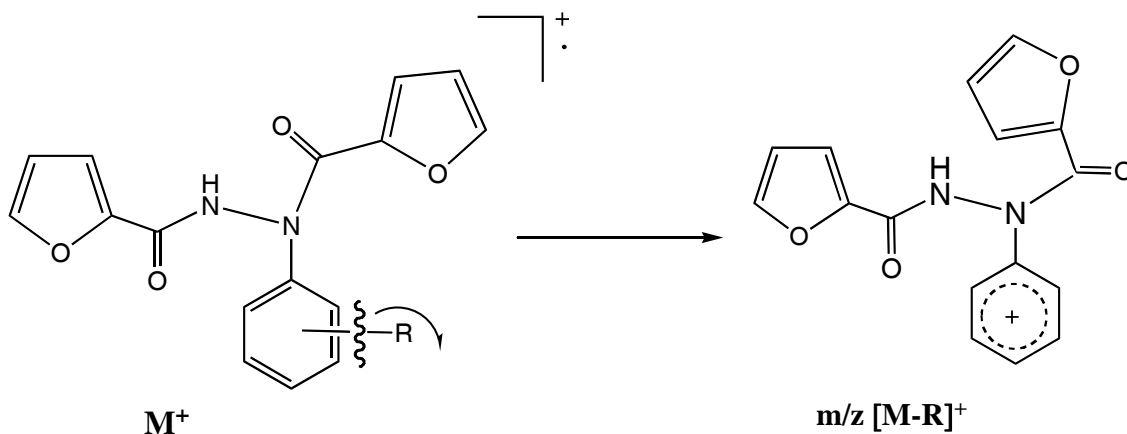


Figura 22. Formación del ion a  $m/z$   $[M-R]^+$

### 5.- Obtención del ion de $m/z$ $[M-95]^+$ , $[M-(C_5H_3O_2)]^+$

Este ion se origina mediante una ruptura homolítica "α" al enlace  $C_{1''}-N$  compartiéndose los electrones de los dos nitrógenos para formar un doble enlace entre los mismos, quedando así cargado positivamente el nitrógeno.

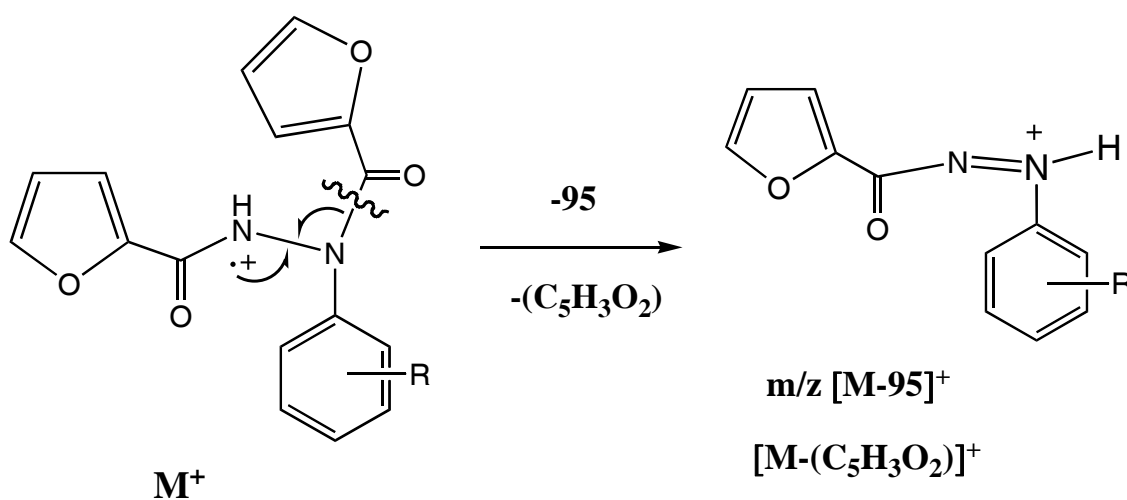


Figura 23. Formación del ion a  $m/z$   $[M-95]^+$ ,  $[M-(C_5H_3O_2)]^+$

### 6.- Obtención del ion a $m/z$ $[M-112]^+$ , $[M-(C_5H_4O_3)]^+$

Este ion se obtiene por dos rutas:

a) El fragmento de  $m/z$   $[M-112]^+$  se origina a partir del Ion Molecular, mediante una ruptura α al carbonilo ( $C_{1''}$ ), y otra ruptura del enlace N-H, formándose un enlace  $C_{1''}-N$  con carga radical iónico en el  $N^{+\cdot}$ ; esto por la compartición del par de electrones, uno proveniente del carbonilo y el otro de la ruptura N-H; y al mismo tiempo que se forma el hidroxilo (-OH). Enseguida se lleva a cabo otra ruptura "α" al hidroxilo eliminándose el OH y otra ruptura "α" al C=O en la unión

O=C-N compartiendo los electrones para formar el enlace C<sub>1</sub>=N-N-C<sub>1</sub> para así finalmente dar el fragmento de m/z [M-112]<sup>+</sup>.

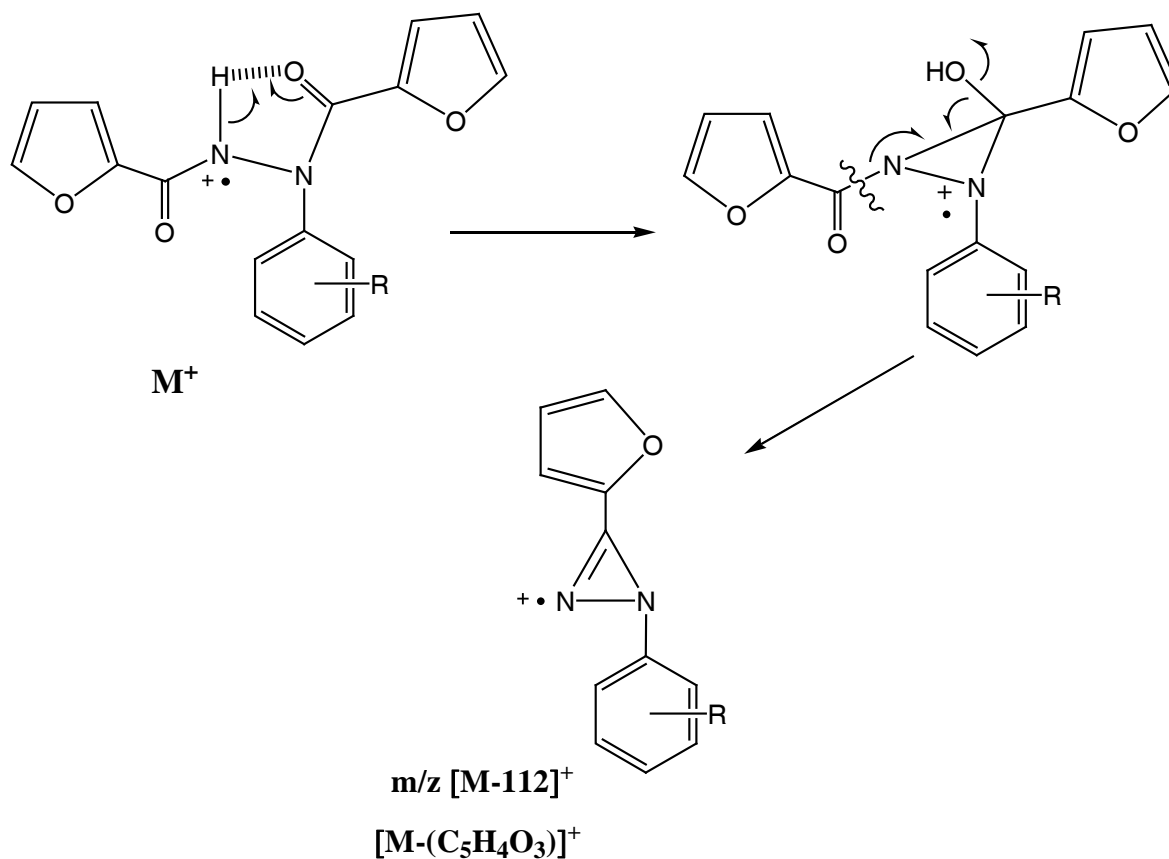


Figura 24. Formación del ion a m/z [M-112]<sup>+</sup>, [M-(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

b) A partir del ion de m/z [M-17]<sup>+</sup> ocurre una ruptura “α” al carbonilo, por lo cual uno de los electrones que se compartía en el enlace O=C-N es transferido al N que estaba cargado positivamente, ocurriendo un arreglo en el enlace del anillo formado por C=N-N.

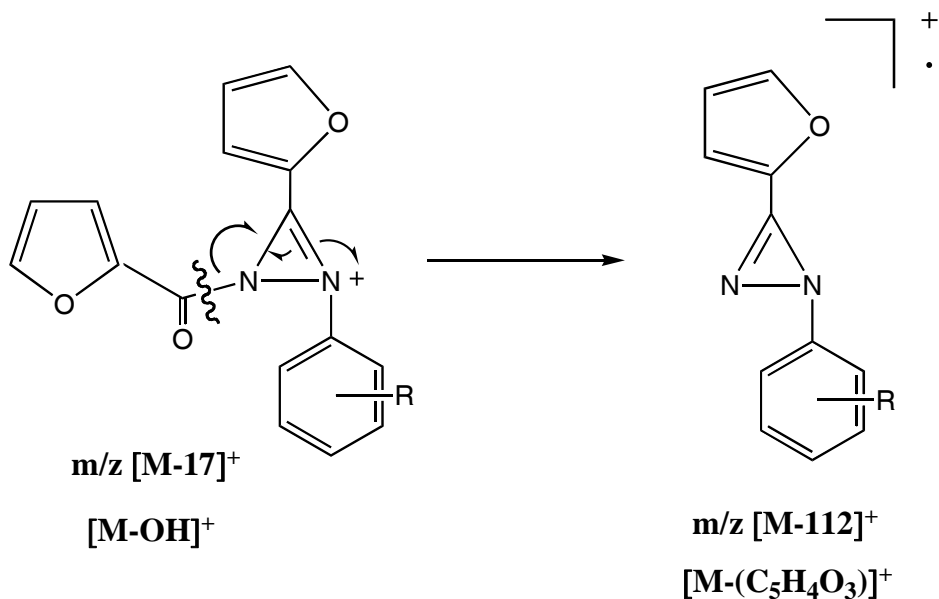


Figura 25- Formación del ion de  $m/z$  12

### 7.- Obtención del ion a $m/z [76+R]^+$

El fragmento de  $m/z [76+R]^+$  se puede formar a partir del Ion Molecular. En el ion molecular se lleva a cabo una ruptura "α" al anillo bencénico; quedando éste con carga positiva, dando de esta manera el ion de  $m/z [76+R]^+$ .

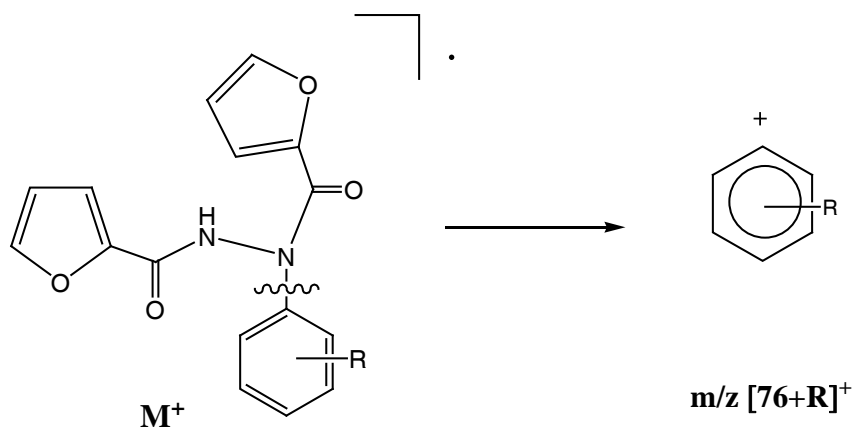


Figura 26. Formación del ion de  $m/z [76+R]^+$

## 8.- Obtención del ion a m/z 75

- a) El ion de m/z 75 se forma a partir del Ion Molecular, mediante una ruptura homolítica  $\alpha$  al anillo aromático y la eliminación de HR quedando el anillo cargado positivamente.
- b)

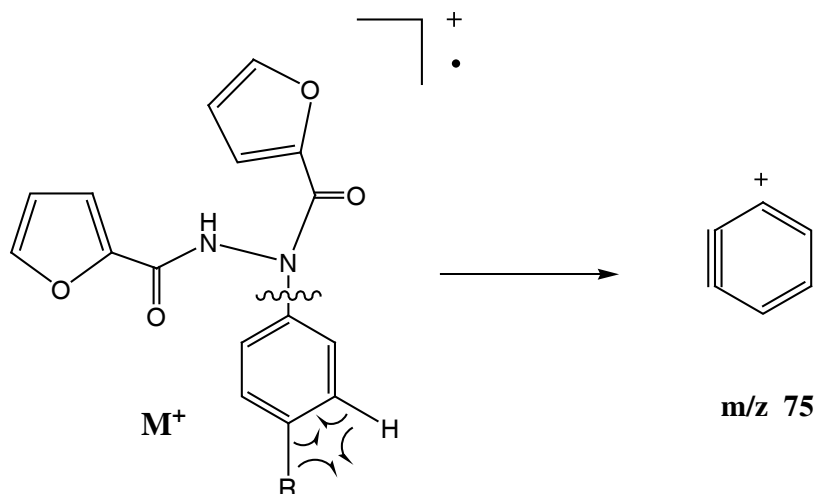


Figura 27. Formación del ion de m/z 75

- b) El ion de m/z 75 se forma a partir de la eliminación de HR, quedando la carga positiva en el anillo.

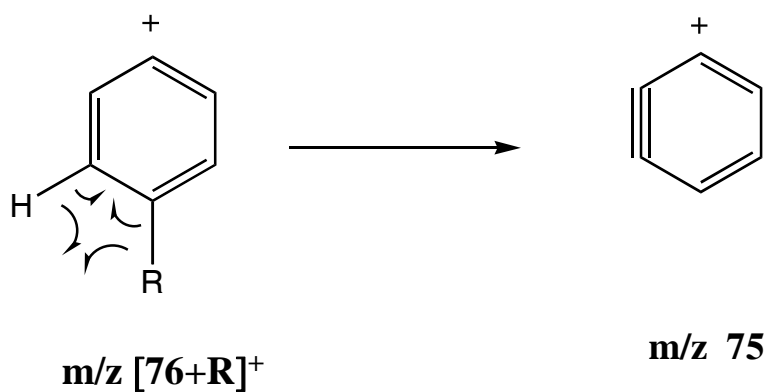


Figura 28. Formación del ion de m/z 75

## 9.- Obtención del ion a m/z 67

a) El ion de m/z 67 se forma mediante una ruptura heterolítica "α" al C<sub>2</sub> y C<sub>1</sub>, llevándose el grupo C=O el par de electrones quedando cargado positivamente el furano.

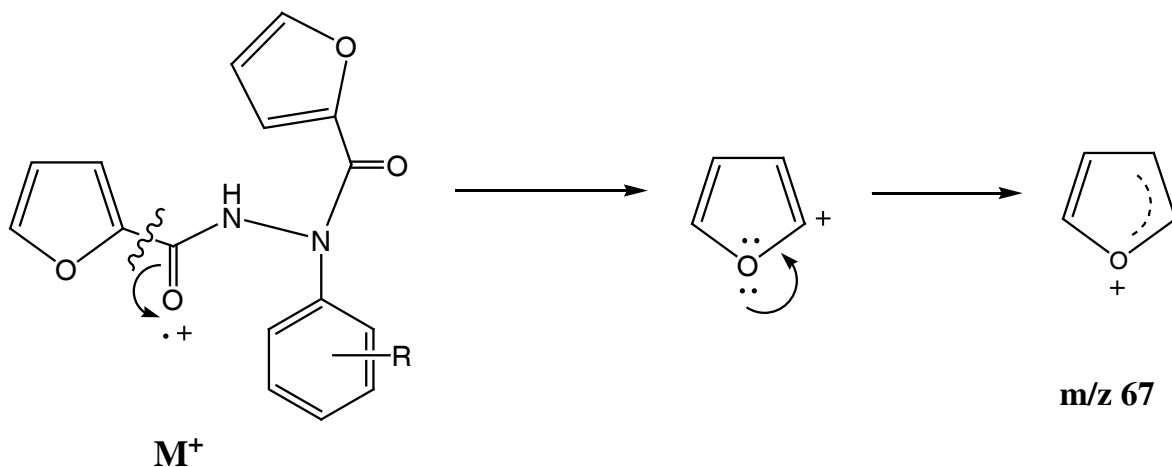


Figura 29. Formación del ion de m/z 67

b) El ion de m/z 67 se origina a partir del fragmento de m/z 95 (P.B.), mediante la pérdida de monóxido de carbono (CO), quedando cargado positivamente el anillo del furano.

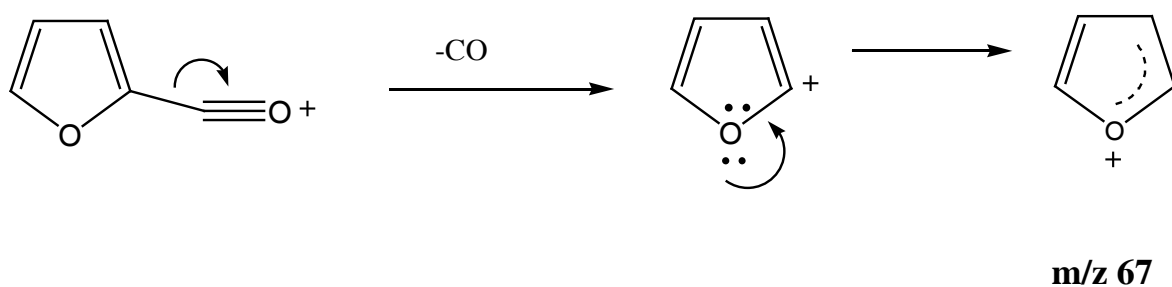


Figura 30. Formación del ion de m/z 67

## 11.- Obtención del ion a m/z 39

El ion molecular sufre una ruptura "α" al oxígeno en la unión C<sub>5</sub>" – O y la migración del par de electrones del doble enlace que se encuentra entre los carbonos C<sub>3</sub>" y C<sub>2</sub>" hacia este, finalmente se produce una ruptura "α" al carbonilo que se lleva el par de electrones dando lugar al ion de m/z 39.

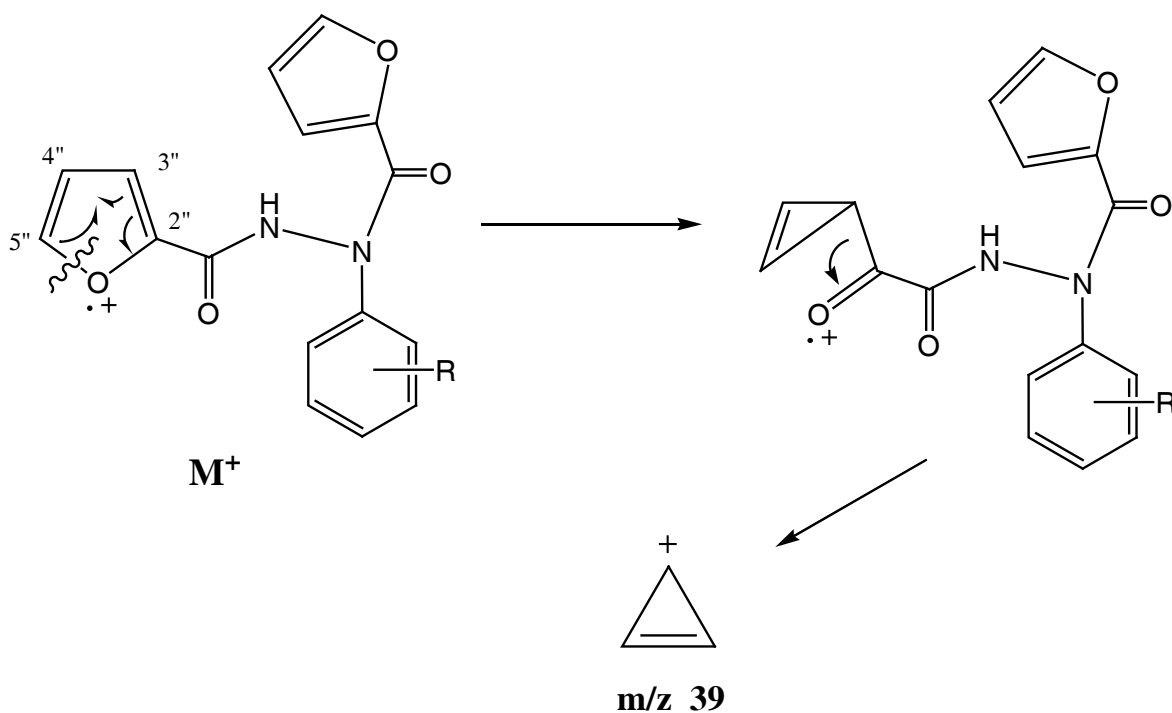


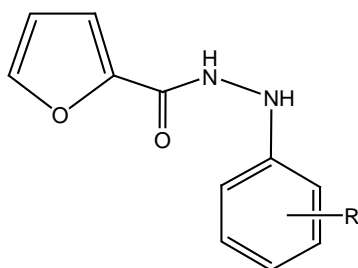
Figura 31- Formación del ion de m/z 39

# **CONCLUSIONES**

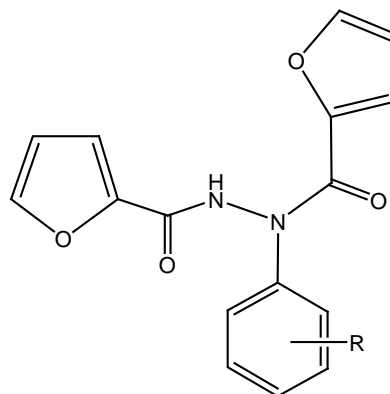


## Conclusiones.

- Se lograron sintetizar 5 nuevos derivados de 2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico, y 5 nuevos derivados de 1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.



2-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.



1,2-bis-[(o-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido 2-furancarboxílico.

- La elucidación estructural de éstos compuestos fue llevada a cabo mediante experimentos espectrocópicos tales como Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (uni y bidimensional), y Espectrometría de Masas de Impacto electrónico.
- Fue determinado el Patrón General de Fragmentación de los compuestos sintetizados, y además fue propuesto el Mecanismo de Fragmentación de los iones más importantes.
- En concordancia con el Patrón General de Fragmentación, todos los compuestos obtenidos, presentan un Pico Base (P.B.) a una  $m/z = 95$ .

# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Cárdenas, S.J.; Mazariego, A.M.; Rutilla, P.F.; Monteon P.V. Anticuerpos anti-*trypanosoma cruzi* en pacientes con cardiopatía dilatada. *Rev. Med. IMSS*, 2003, 41(3), 111-114.
- 2.- Vallejo, M.A.; Reyes, P.A. Trypanosomiasis Americana un problema socioeconómico en México? *Archivos del Instituto de cardiología de México*, 1996, 66, 95-97.
- 3.- Tejjido, M.; Caracelli. I.; Zuckerman. J. Conformational analyses and docking studies of a series of 5-nitrofurán – and - 5-nitrothiophen-semicarbazone derivatives in three possible binding sites of trypanothione and glutathione reductases. *Journal of molecular Graphics and Modeling*. 2006, 24, 349-355.
- 4.- Libow, L.F.; Beltranni, V. P.; Silvers, D. N.; Grossman, M. E. Post-cardiac Transplant Reactivation of Chagas`Disease Diagnosed by Skin Biopsy. *Cutis* 1991. 48. 37-40.
- 5.- Xiaohui Du, Chun Guo, Elizabeth Hansell, Fred E. Cohen. Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2695-2707.
- 6.- Storino, R.; Auger, S.; Wojdyla, D.; Urrutia, M.; Jörg, M. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2260 pacientes. *Revista Argentina de cardiología*. 1998, 66, 17-39.
- 7.- Estrada, J.; Bhatia, V.; Díaz, H.; Ochoa, L.; Barbosa, A.; Vázquez, J.; Martínez, M.; Guzmán, C.; Garg, N. Human *Trypanosoma cruzi* Infection and seropositivity in Dogs, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*. 2006, 12 (4), 524-630.
- 8.- Storino, R.; Auger, S.; Wojdyla, D.; Urrutia, M.; Jörg, M. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2260 pacientes. *Revista Argentina de cardiología*. 1998, 66, 17-39.
- 9.- Velasco, O.; Valdespino, J.; Tapia R.; Salvatierra, B.; Gumán, C.; Magos, C.; Llausás, A.; Gutiérrez, G.; Sepúlveda, J.b Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. *Salud pública de México*. 1992, 34, 186-196.
- 10.- Pan American Health Organization/World Helath Organization, (1998) Etiological treatment of Chagas disease. *Rev. Pat. Trop.* 28, 247-279.

- 11.- <http://www.cdc.gov/chagas/factsheet.htm>
- 12.- Teijido, M.; Caracelli. I.; Zuckerman. J. Conformational analyses and docking studies of a series of 5-nitrofurán – and - 5-nitrothiophen-semicarbazone derivatives in three possible binding sites of trypanothione and glutathione reductases. *Journal of molecular Graphics and Modeling*. 2006, 24, 349-355.
- 13.- Rodríguez, M. E.; Briceño, L.; Chiurullo, M.A.; Campos, Y. Tripanosomiasis Americana, Aspectos teóricos. En: Curso Latinoamérica sobre Enfermedades Infecciosas, 2004, Oct. 25-Nov. 12; Caracas, Venezuela.
- 14.- Velasco-Castrejón O, Guzmán-Bracho C, Cruz RJ, López O, González DF. La enfermedad de Chagas. PubITec INDRE No. 8. . México, D. F.: Dirección General de Epidemiología, SSA; 1991.
- 15.- Imber, P.J.; Figueroa, G.A.; Gomes, G.J. Tripanosomiasis Americana o “mal de Chagas” otra enfermedad de la pobreza. *Elementos*. 2003, **49**, 13-21
- 16.- Docampo R, Moerno SNJ, Stoppani AOM, LeonW, Cruz FS, Villalta F: Mechanism of nifurtimox toxicity in different forms of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Pharmacol* 1981; 38: 2837-7.
- 17.- Fairlam, A. Future prospect for Chagas' disease chemotherapy. *Medicina*. 1999 59(2), 179-187.
- 18.- Goijman S.G., Stoppani AOM: Effects of nitroheterocyclic drugs on macromolecule synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Pharmacol* 1985, 34:1331-6.
- 19.- Olivera, A.; Hernández, C.; Camacho, M.; Hernández, N.; Monteón, V.; Vallejo, M.; Reyes, P. Cardiopatía Chagásica crónica en el Hospital General de Zona N° 24 IMSS. Poza Rica, Veracruz. *Archivos de Cardiología de México*. 2006, 76 (3) 269-276.
- 20.- Ramsey, J.; Tello, A.; Pohls, J. Iniciativa para la vigilancia y el control de la Enfermedad de Chagas en la República Mexicana. Instituto Nacional de Salud Pública. 2003.
- 21.- Rubinson, K.; Rubinson, J. Análisis instrumental. Prentice Hall, Madrid, 2001
- 22.- McMurry, J. Química orgánica. International Thomson Editores, México, 2001, quinta edición.

23.- Jackman L.M., Nuclear magnetic resonante spectroscopy in Organic chemistry. Pergamon Press, New Cork 1969.

24.- Budzikiewics D., Mass Spectrometry of Organic compounds. Edit. Holden-Day Inc. USA, 1967.

25.-Pretsch, P. Buhlmann., C. Affolter., R. Martinez and A. Herrera. Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos. Ed. Masson, S.A., España, 2002.

26.- Nakanishi K. Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Limited, Tokio, 1964.

**ANEXO**

## **Espectroscopía de Infrarrojo**

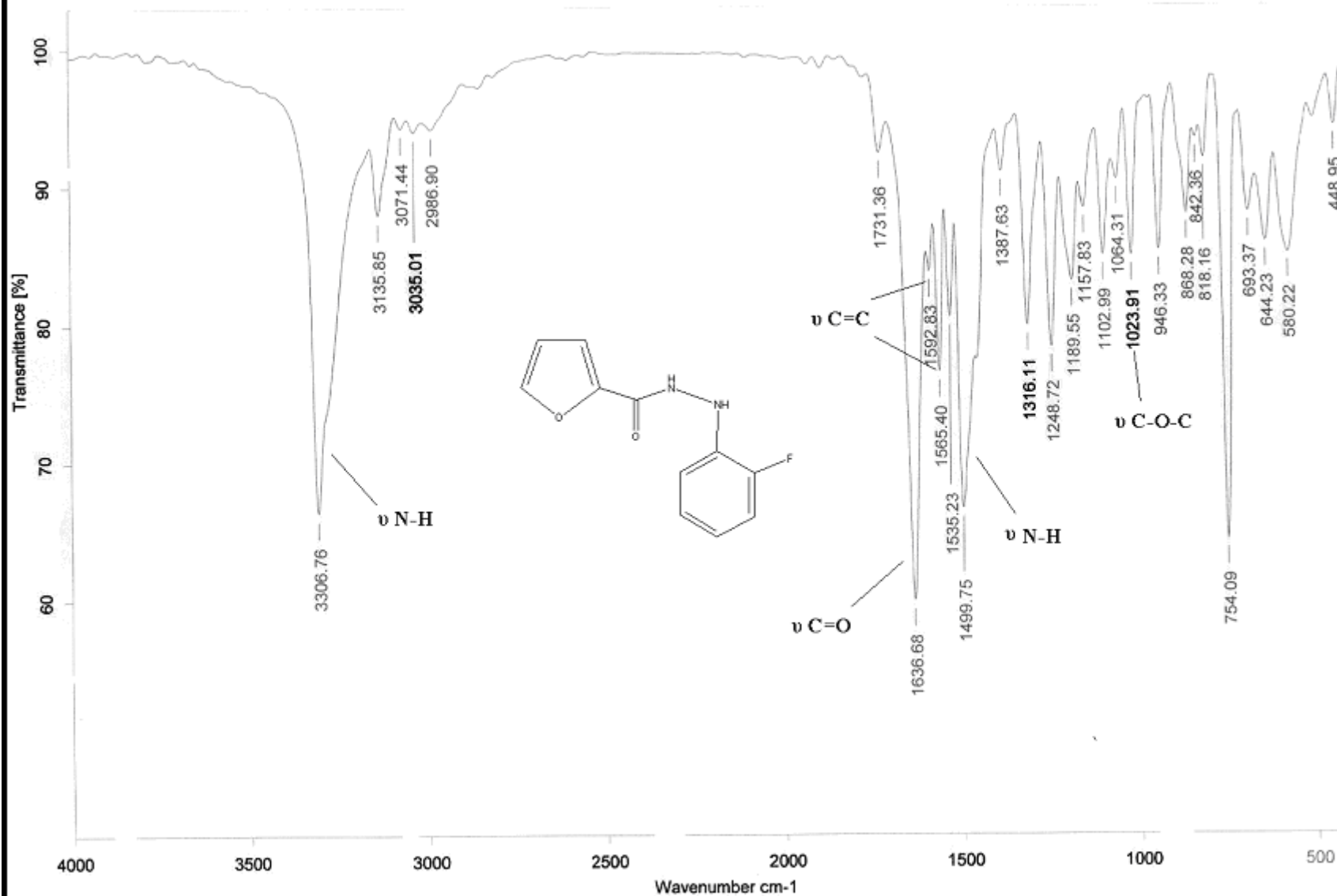
Compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	61
Compuesto 1,2-bis-(p-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	62

## **Espectrometría de Masas**

Compuesto 2-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	63
Compuesto 2-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	64
Compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	65
Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	66
Compuesto 1,2-bis-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	67
Compuesto 1,2-bis-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	68
Compuesto 1,2-bis-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	69
Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	70
Compuesto 1,2-bis-(p-metilfenil)-hidrazida del ácido-2- furancarboxílico	71

## **Resonancia Magnética Nuclear**

RMN <sup>1</sup> H Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	72
RMN <sup>13</sup> C Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	73
COSY Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	74
NOESY Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	75
RMN <sup>1</sup> H Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	76
RMN <sup>1</sup> H Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	77
RMN <sup>13</sup> C Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	78
COSY Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	79
HETCOR Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico	80



C:\infrarrojo\AIR-2007\13477.0

Dr.E.Cortes

WG-IIIb-I-2F-A

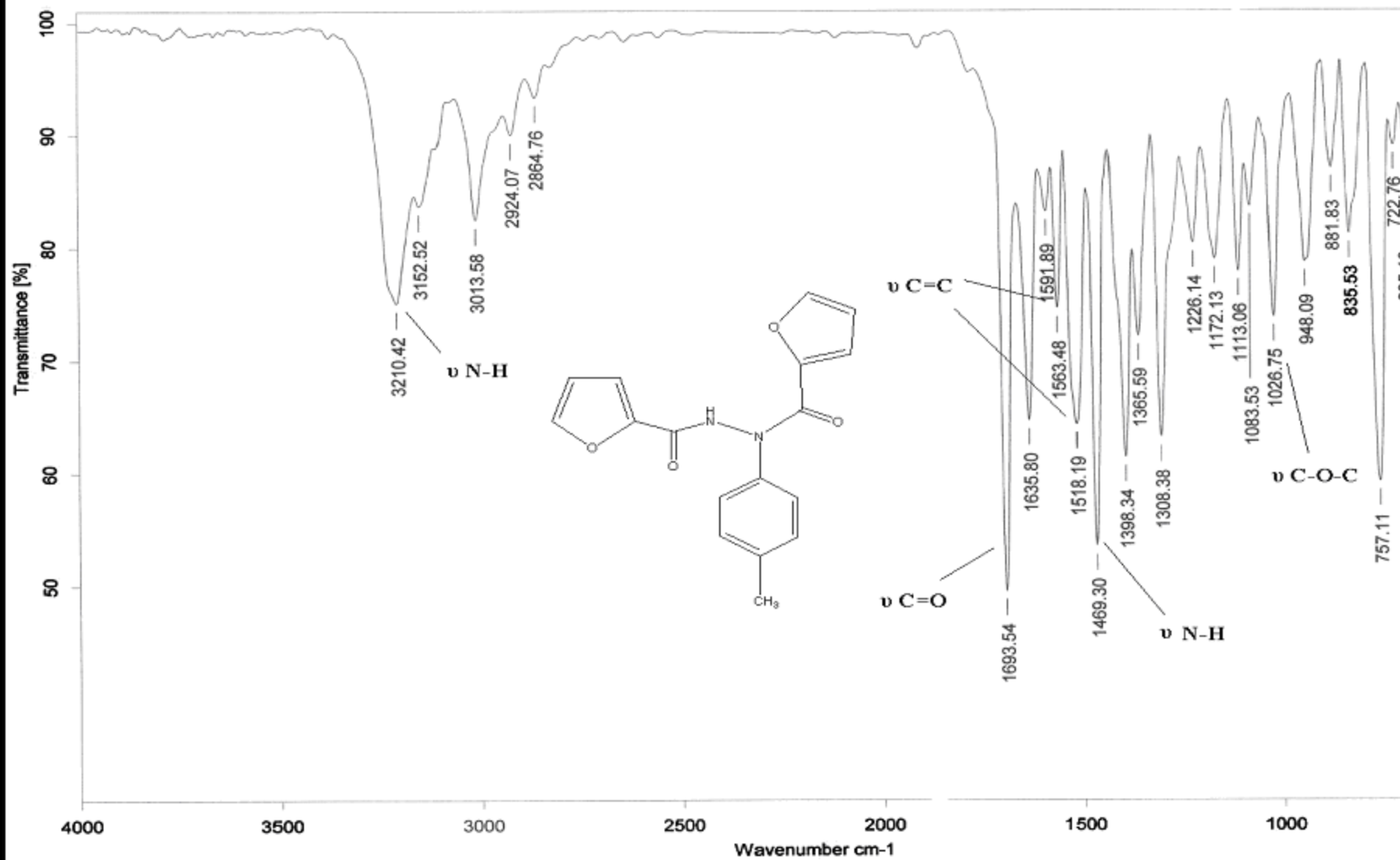
KBr/Pastilla

RPM

08/10/2007

**Espectro 1.** Espectro IR del compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

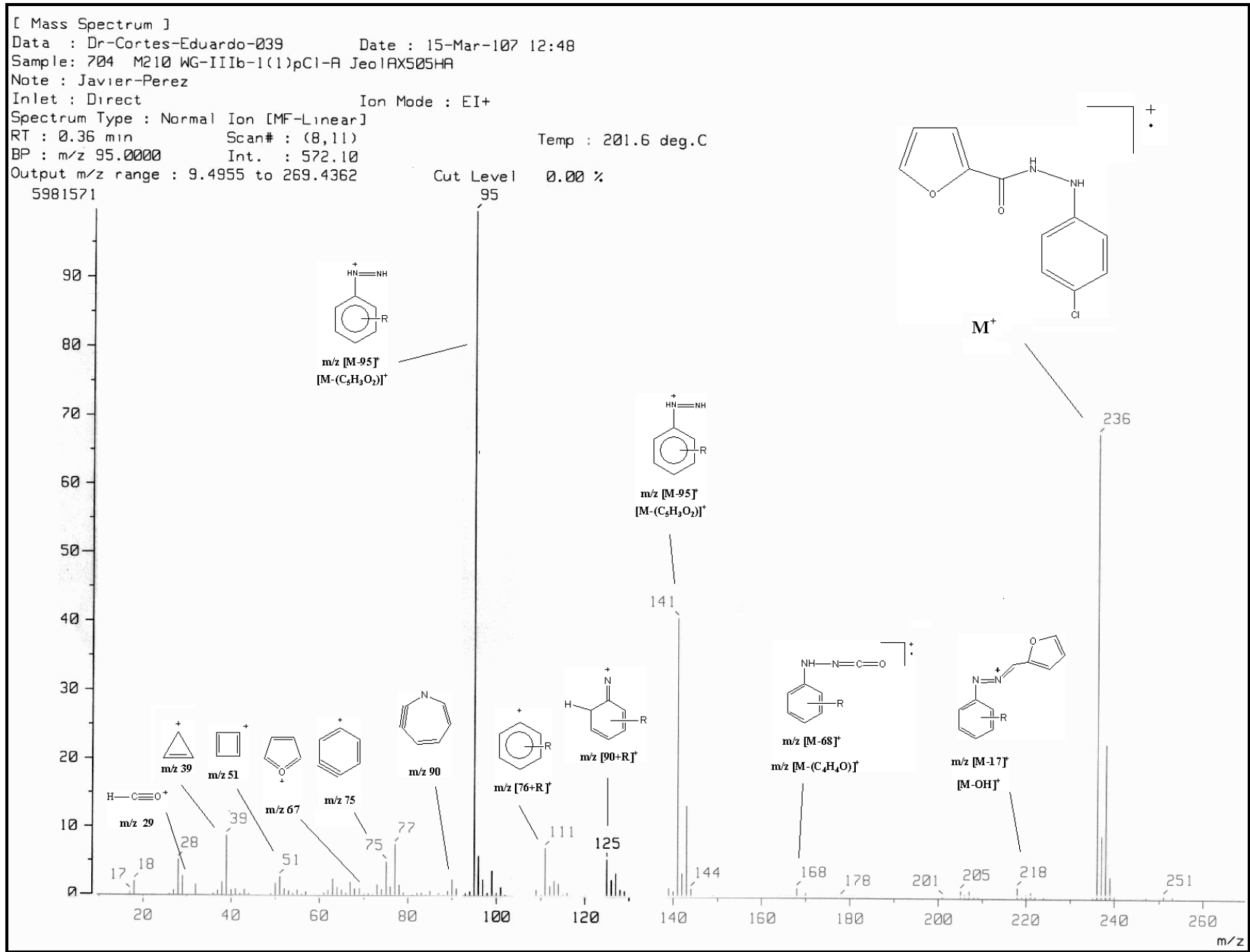




C:\infrarrojo\AIR-2008\708.0 Dr.E.Cortes WG-IIIb-4-tolyl KBr/Pastilla RPM

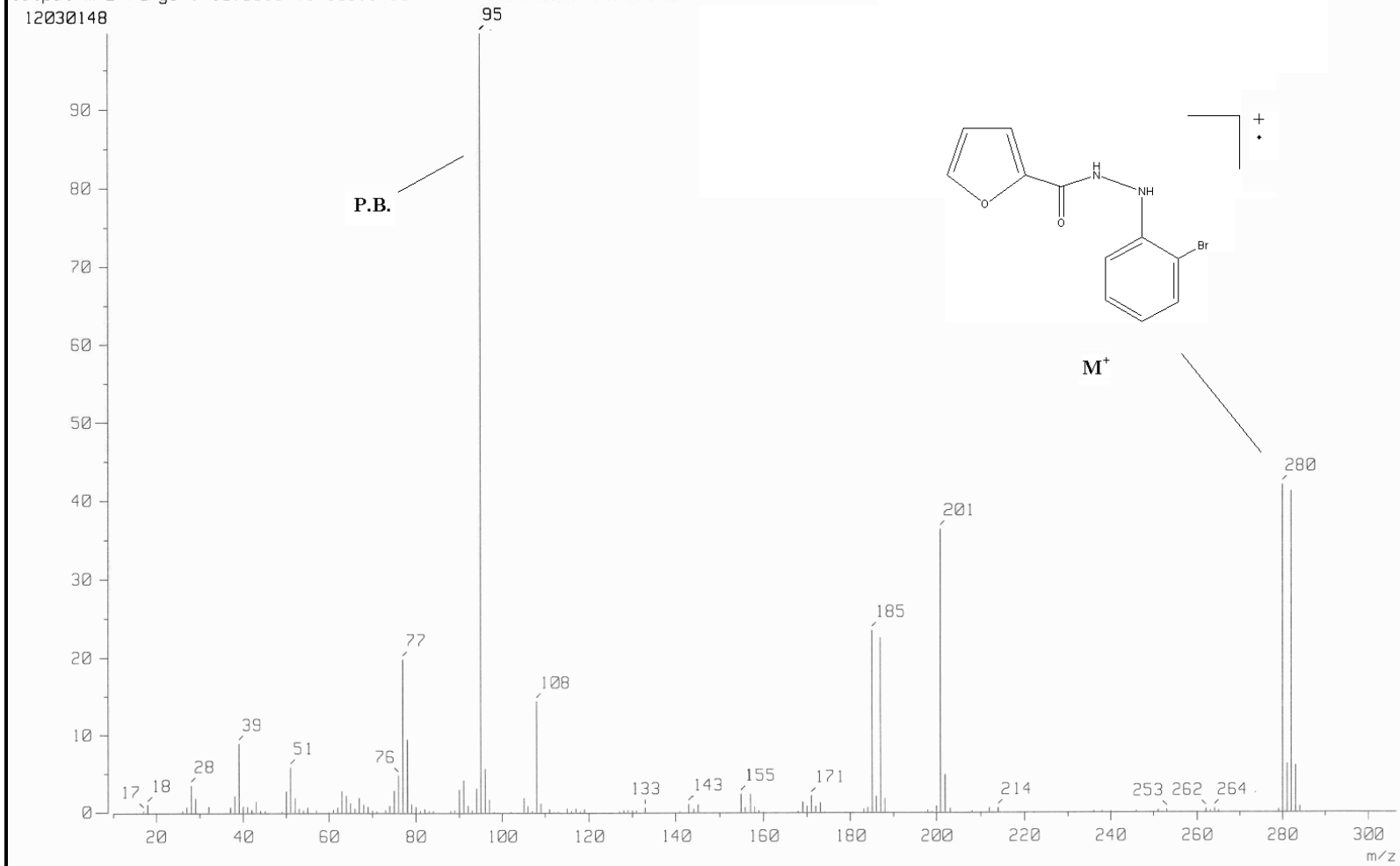
12/03/

**Espectro 2.** Espectro IR del compuesto 1,2-bis-(o-metilfenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

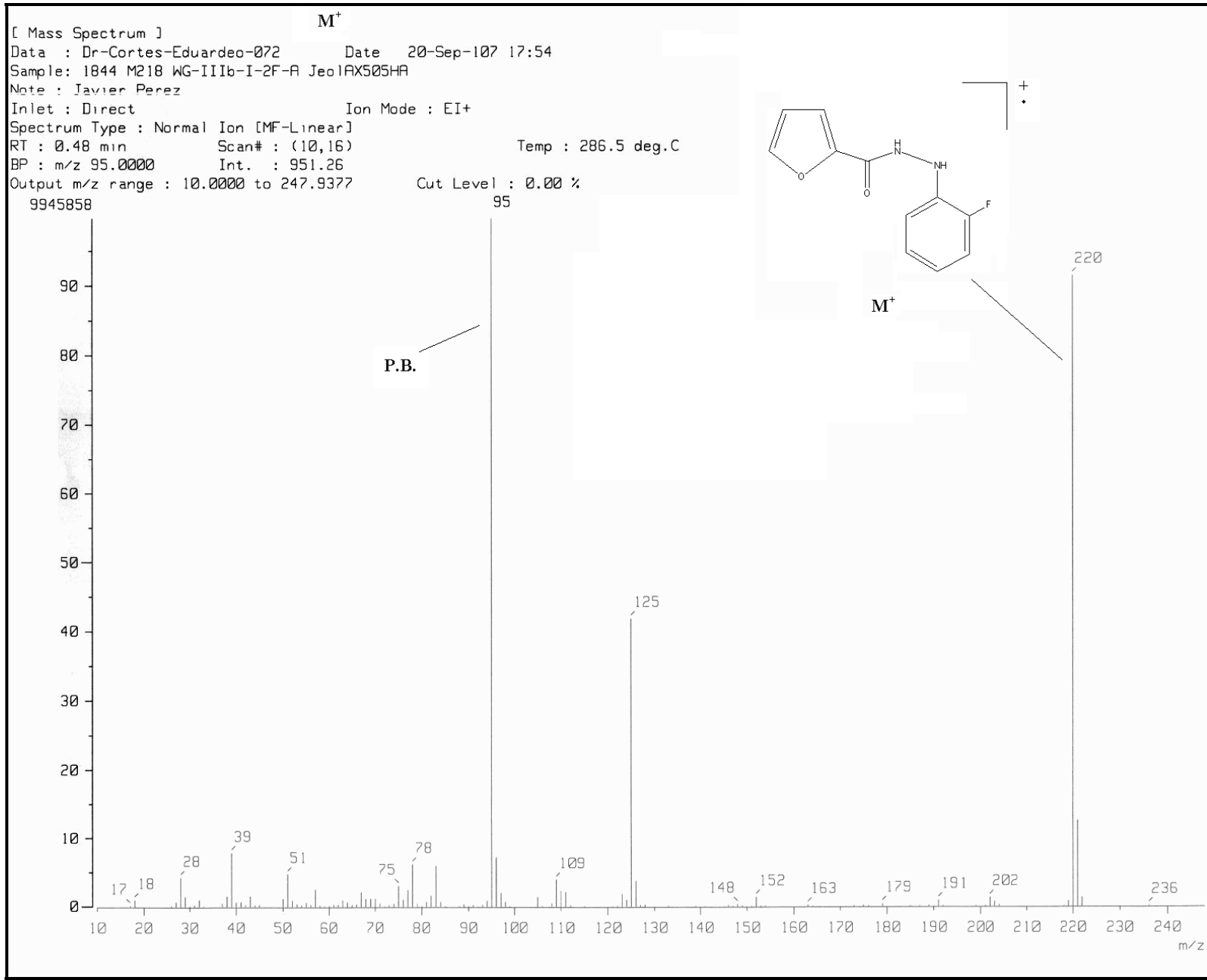


**Espectro 3.** Espectro de masas del compuesto 2-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

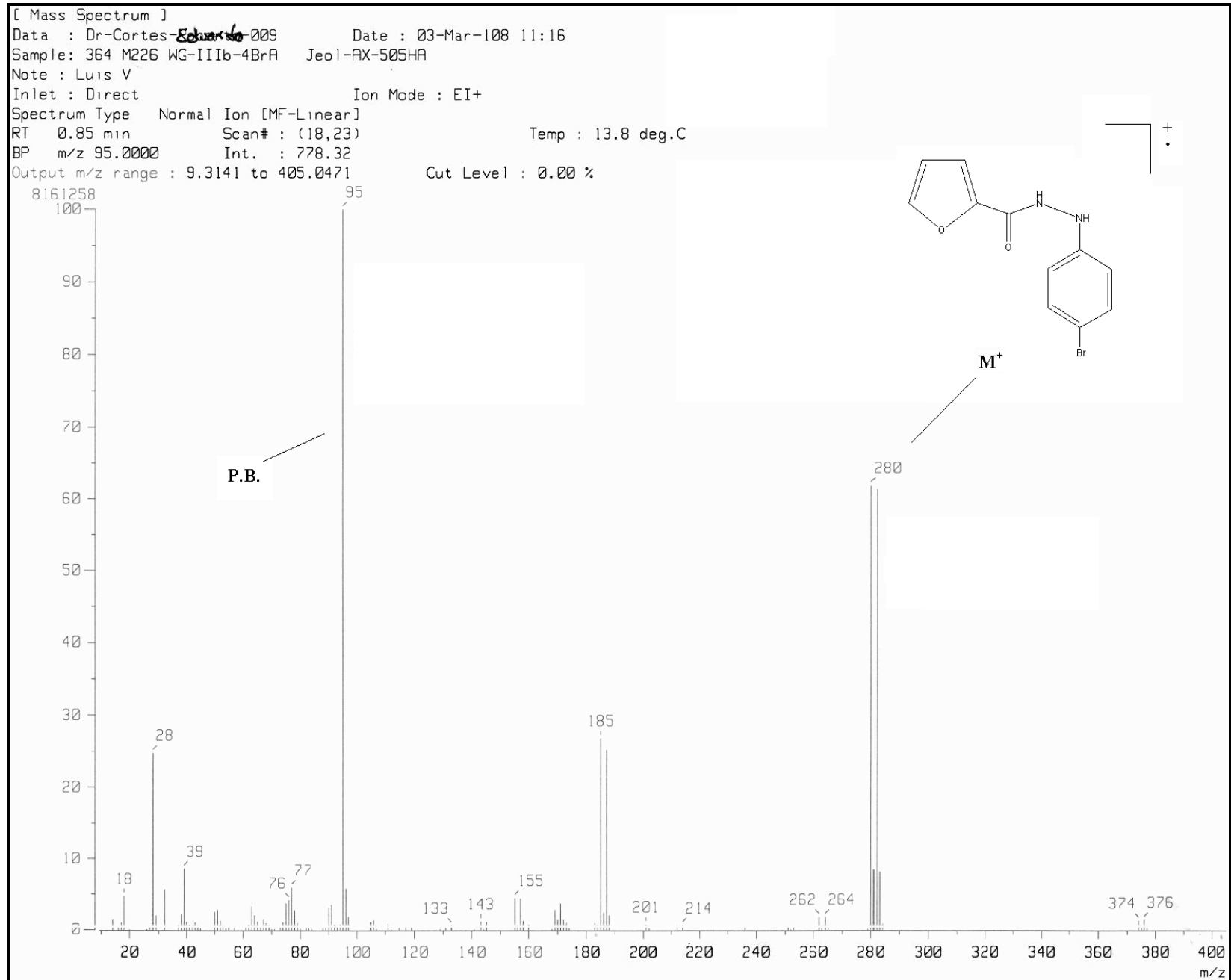
[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-071      Date : 20-Sep-107 17:51  
Sample: 1843 M218 WG-IIIb-I-2Br-A JeolAX50SHA  
Note : Javier Perez  
Inlet : Direct                      Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.28 min              Scan# : (6,10)              Temp 94.7 deg.C  
BP : m/z 95.0000              Int. : 1150.61  
Output m/z range : 10.0000 to 306.5430      Cut Level : 0.00 %



**Espectro 4.** Espectro de masas del compuesto 2-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

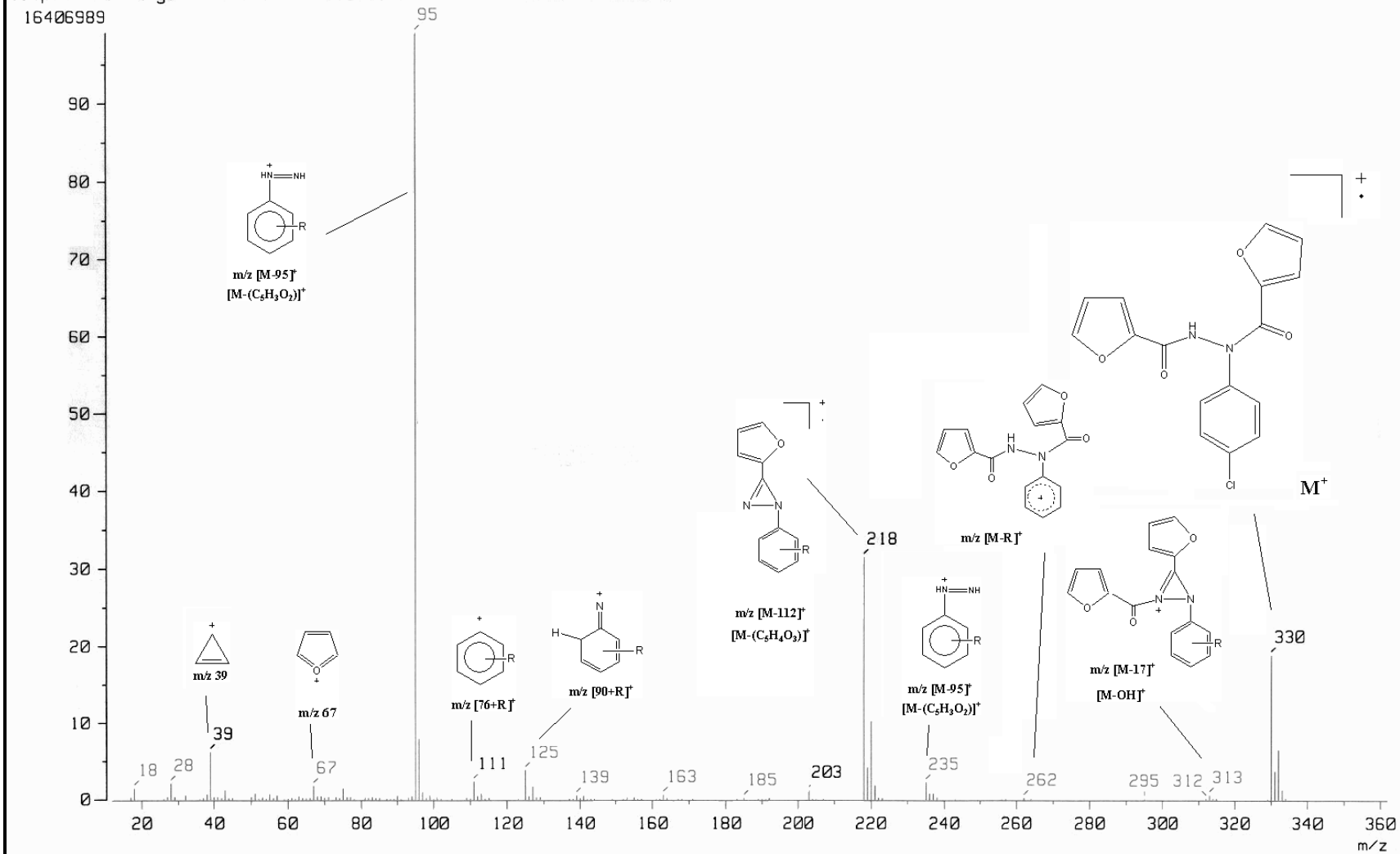


**Espectro 5.** Espectro de masas del compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.



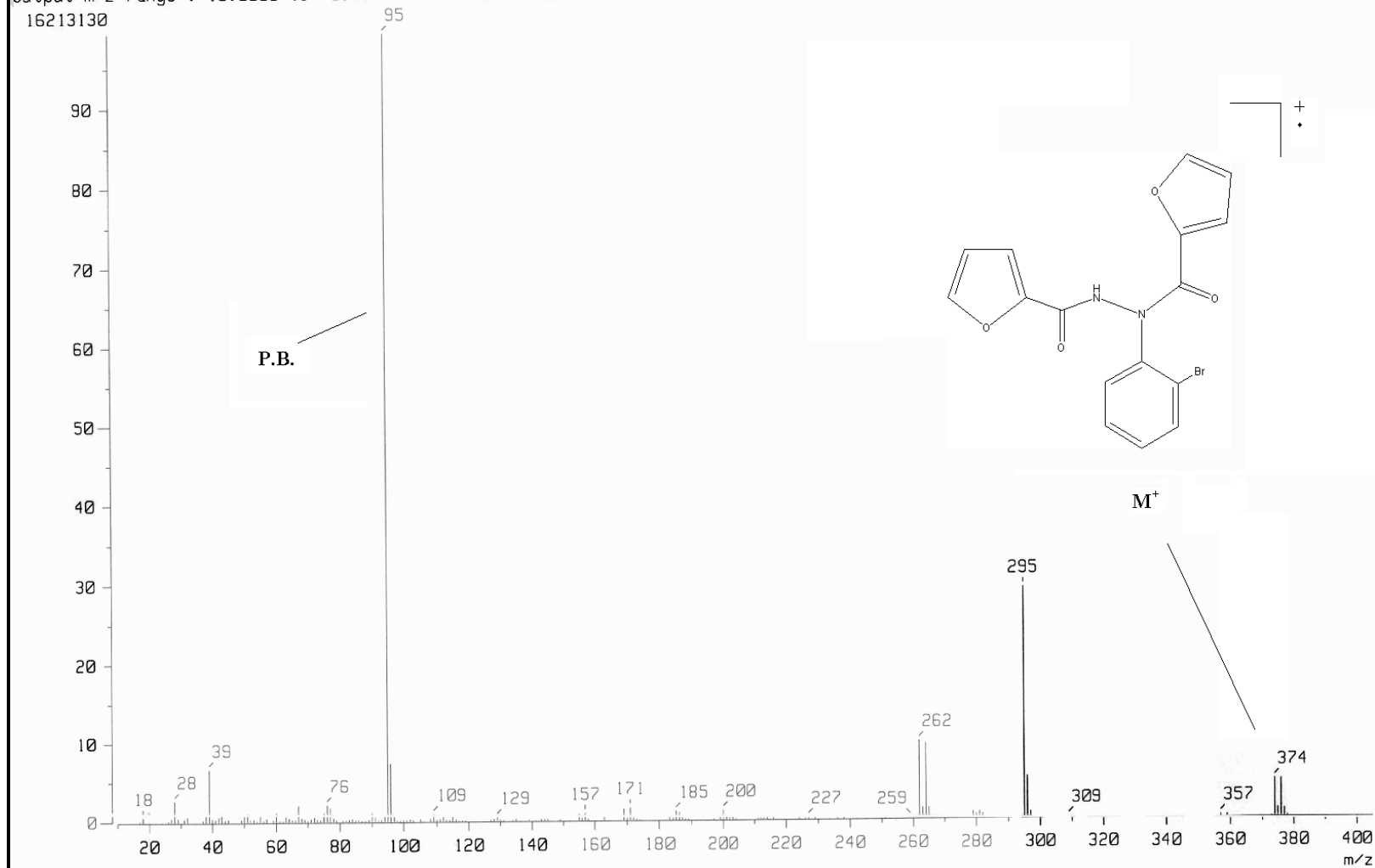
**Espectro 6.** Espectro de masas del compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Coretes-Eduardo-071 Date : 21-Mar-107 09:25  
 Sample: 737 M210 WG-IIIb-1(1)pCl-B JeolAX505HA  
 Note : Javier-Perez  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.49 min Scan# : (10,15) Temp : 187.9 deg.C  
 BP : m/z 95.0000 Int. : 1578.38  
 Output m/z range : 11.8694 to 362.0178 Cut Level : 0.00 %



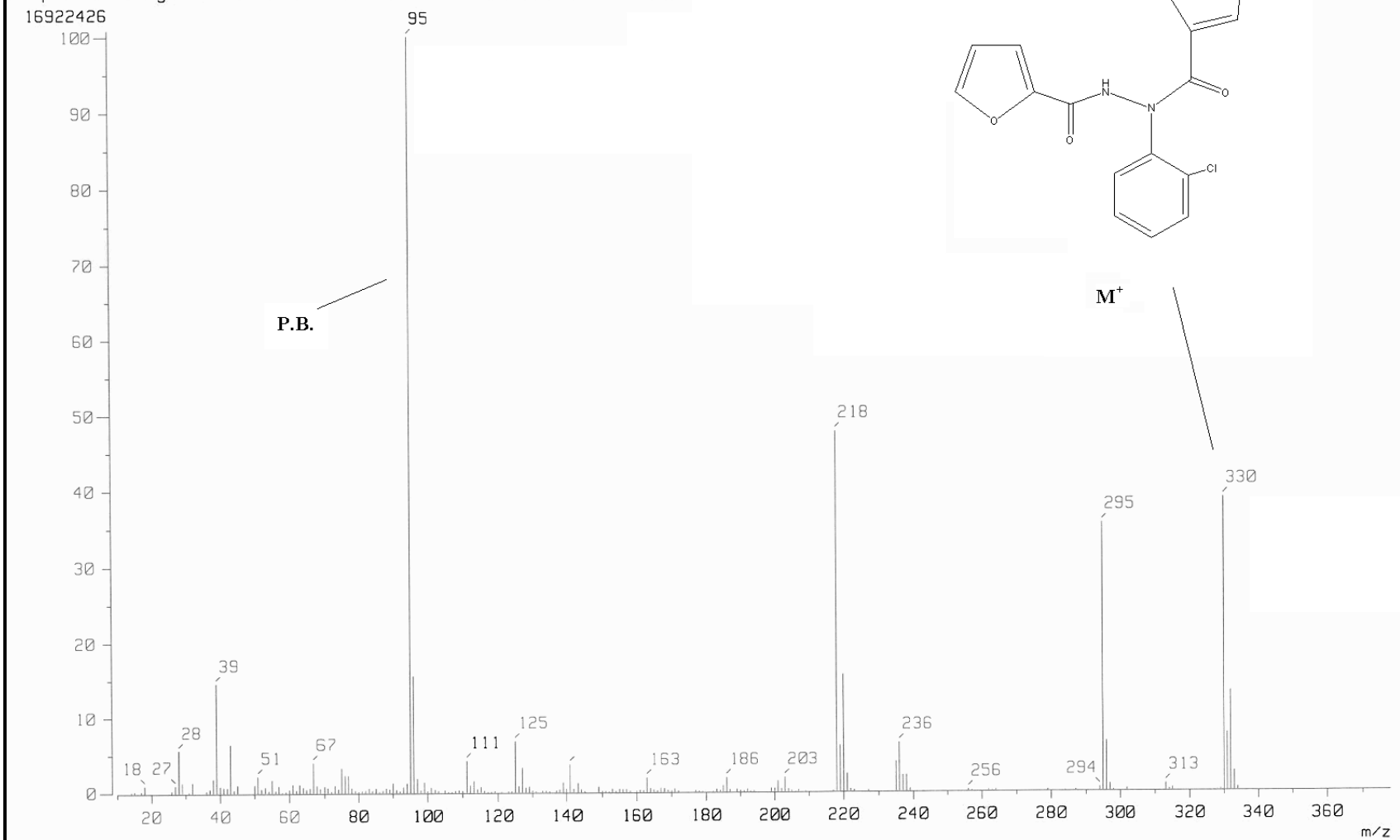
**Espectro 7.** Espectro de masas del compuesto 1,2-bis-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardeo-070 Date 20-Sep-07 17:46  
Sample: 1842 M218 WG-IIIb-I-2Br-B JeolFX505HA  
Note : Javier Perez  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.36 min Scan# : (9,12) Temp : 127.8 deg.C  
BP : m/z 95.0000 Int. : 1555.20  
Output m/z range : 10.0000 to 405.0000 Cut Level : 0.00 %



**Espectro 8.** Espectro de masas del compuesto 1,2-bis-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-055      Date : 18-Feb-108 12:44  
Sample: 302 M225 WG-IIIb-1(1)2C1B JeolFXC505HA  
Note : Javier Perez  
Inlet : Direct      Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.44 min      Scan# : (10,14)      Temp : 234.1 deg.C  
BP : m/z 95.0000      Int. : 1599.98  
Output m/z range : 10.0000 to 378.0415      Cut Level : 0.00 %



**Espectro 9.** Espectro de masas del compuesto 1,2-bis-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.



[ Mass Spectrum ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-017 Date : 29-Mar-107 15:45

Sample: 813 M211 WG-IIIb-1(1) pBr JeolAX505HA

Note : Javier-Perez

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

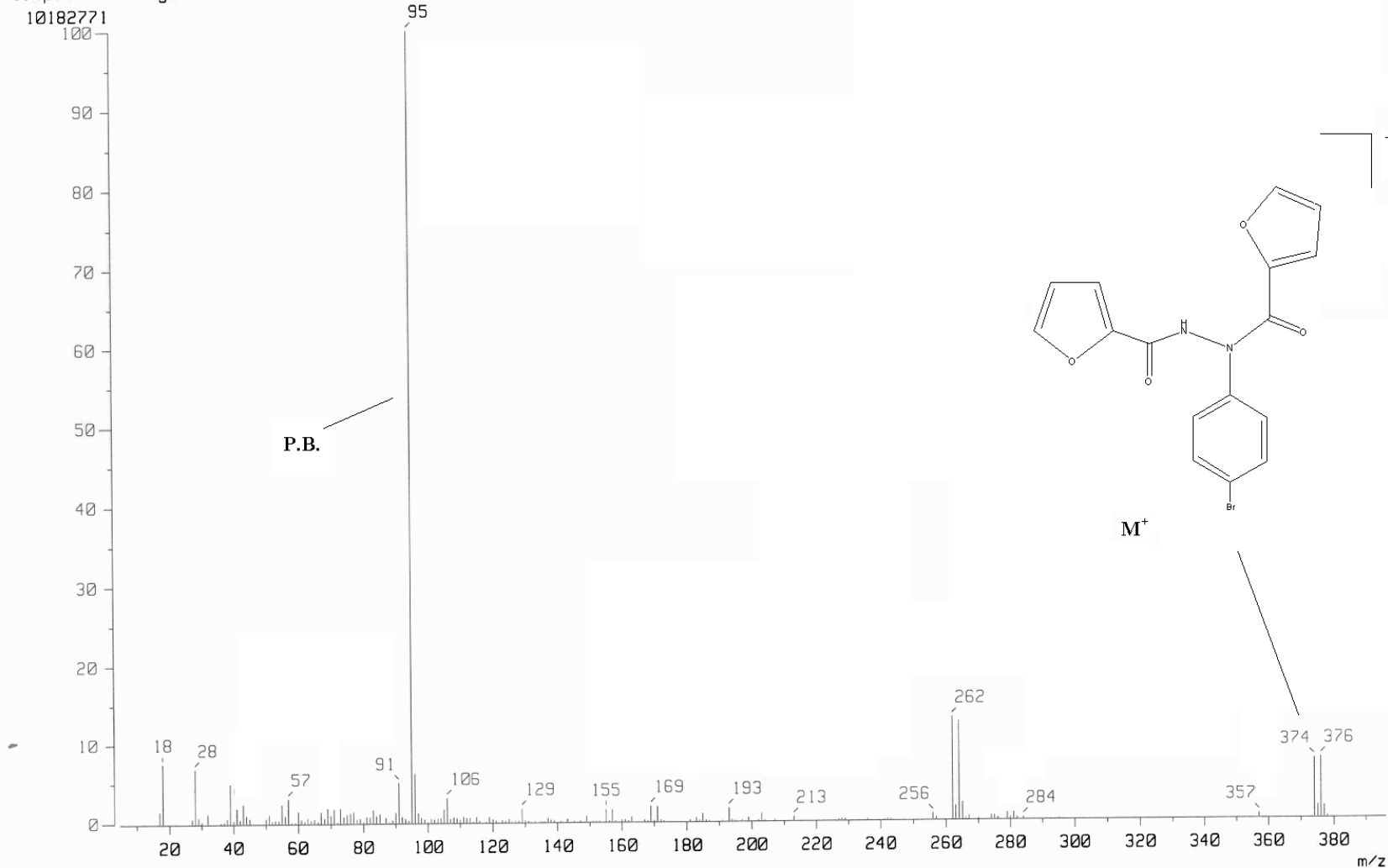
RT : 0.36 min Scan# : (7,11)

Temp : 209.6 deg.C

BP : m/z 95.0000 Int. : 971.11

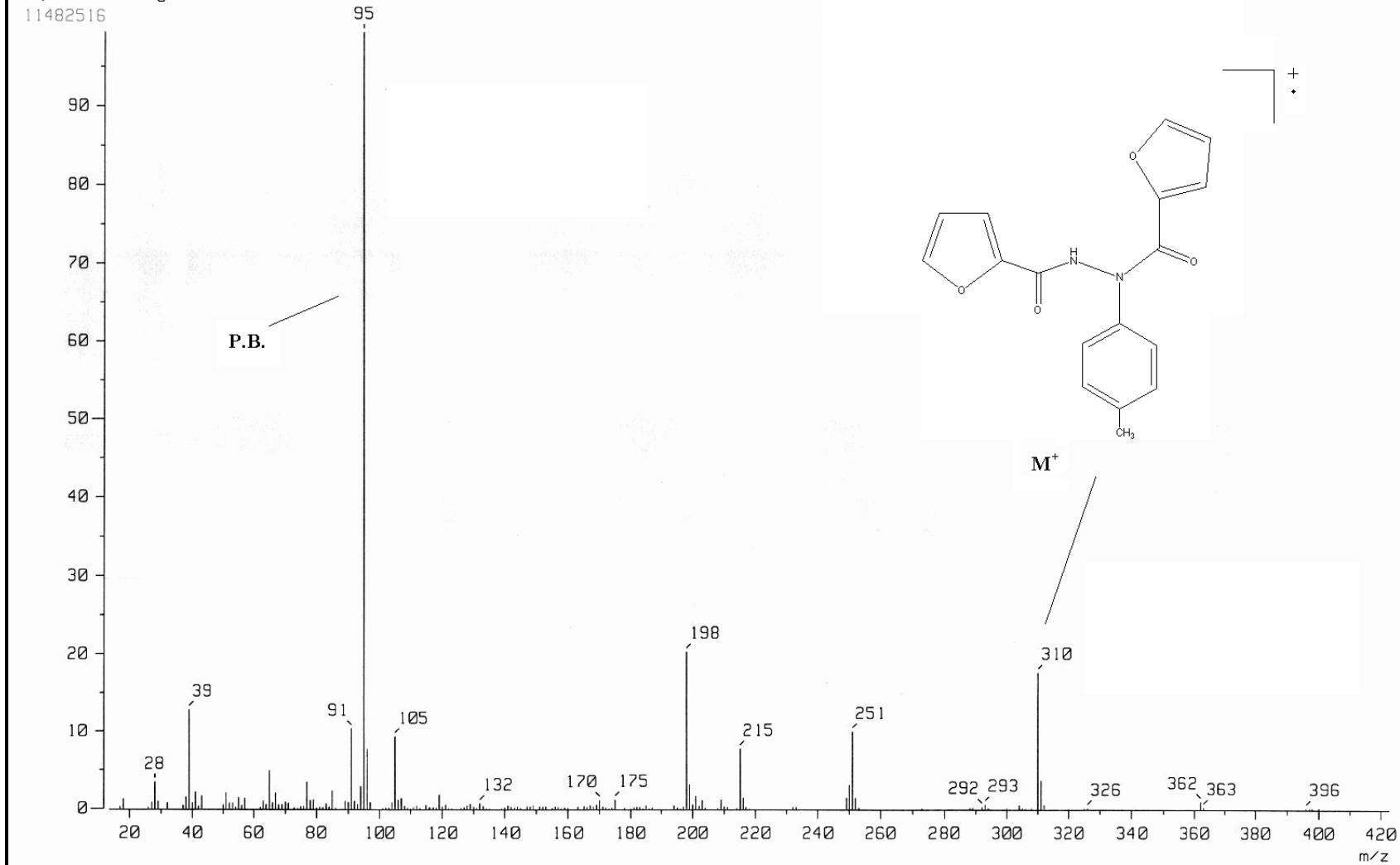
Cut Level : 0.00 %

Output m/z range : 4.7478 to 396.4392



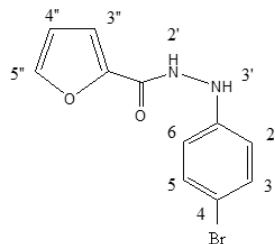
**Espectro 10.** Espectro de masas del compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

[ Mass Spectrum  
Data : Dr-Cortes-Eduardo-005 Date : 10-Mar-120 16:25  
Sample: 553 M227 WG-IIIb-4tolyl JeolAX505HA  
Note : Javier-Perez  
Inlet Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT 0.32 min Scan# : (6,12) Temp : 233.3 deg.C  
BP : m/z 95.0000 Int. : 1101.43  
Output m/z range : 13.5163 to 422.5816 Cut Level : 0.00 %



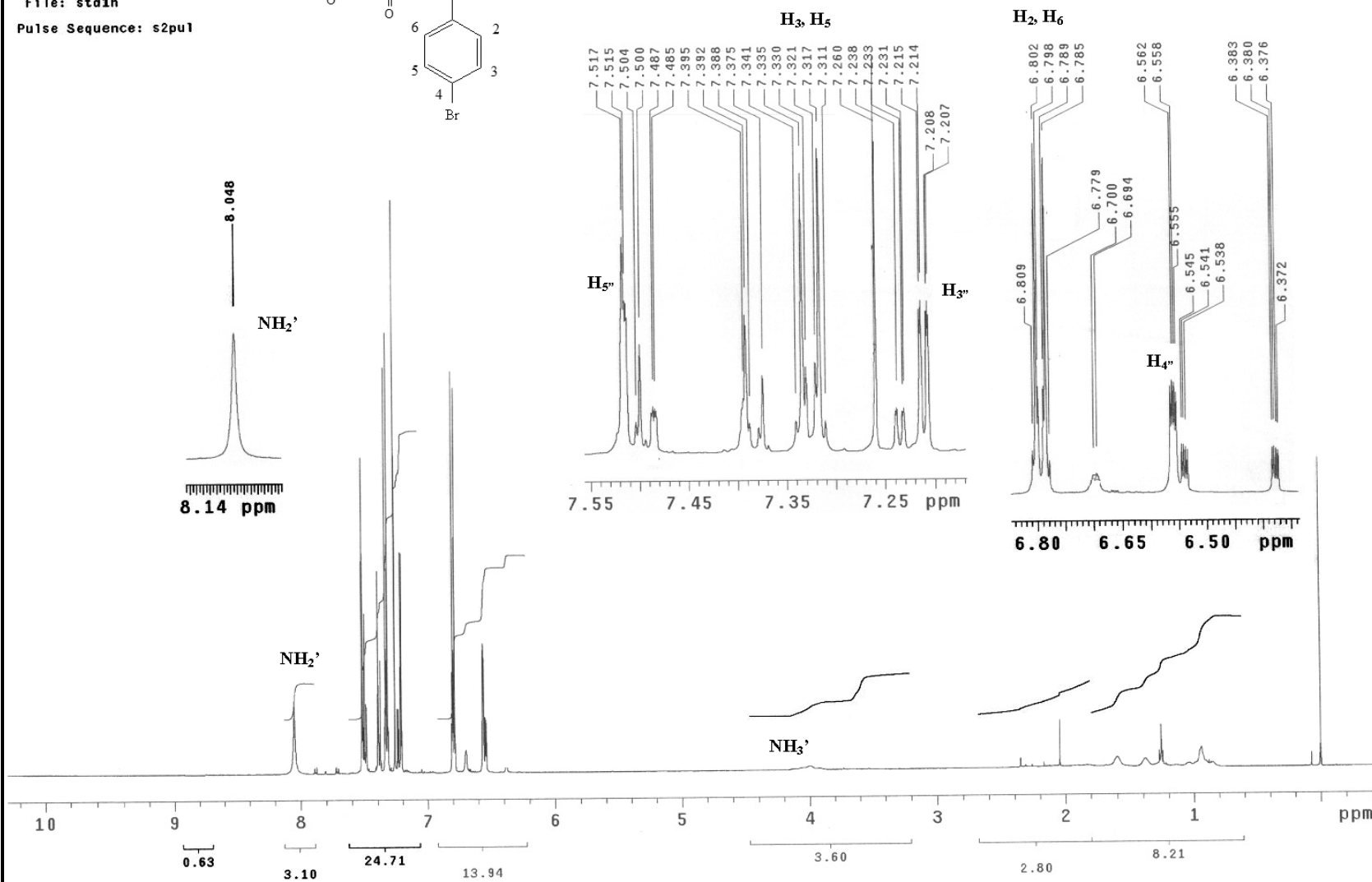
**Espectro 11.** Espectro de masas del compuesto 1,2-bis-(p-metilfenil)-hidrazida del ácido 2-furancarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
 Dr. E. Cortes/W. Villegas  
 Clave:WG-IIIB-1(1)4BrA  
 Disolvente:CDCl3  
 Experimento 1H  
 Varian Inova 500 MHz (G)  
 No. de registro 0787  
 29-02-08



File: std1h

Pulse Sequence: s2pu1

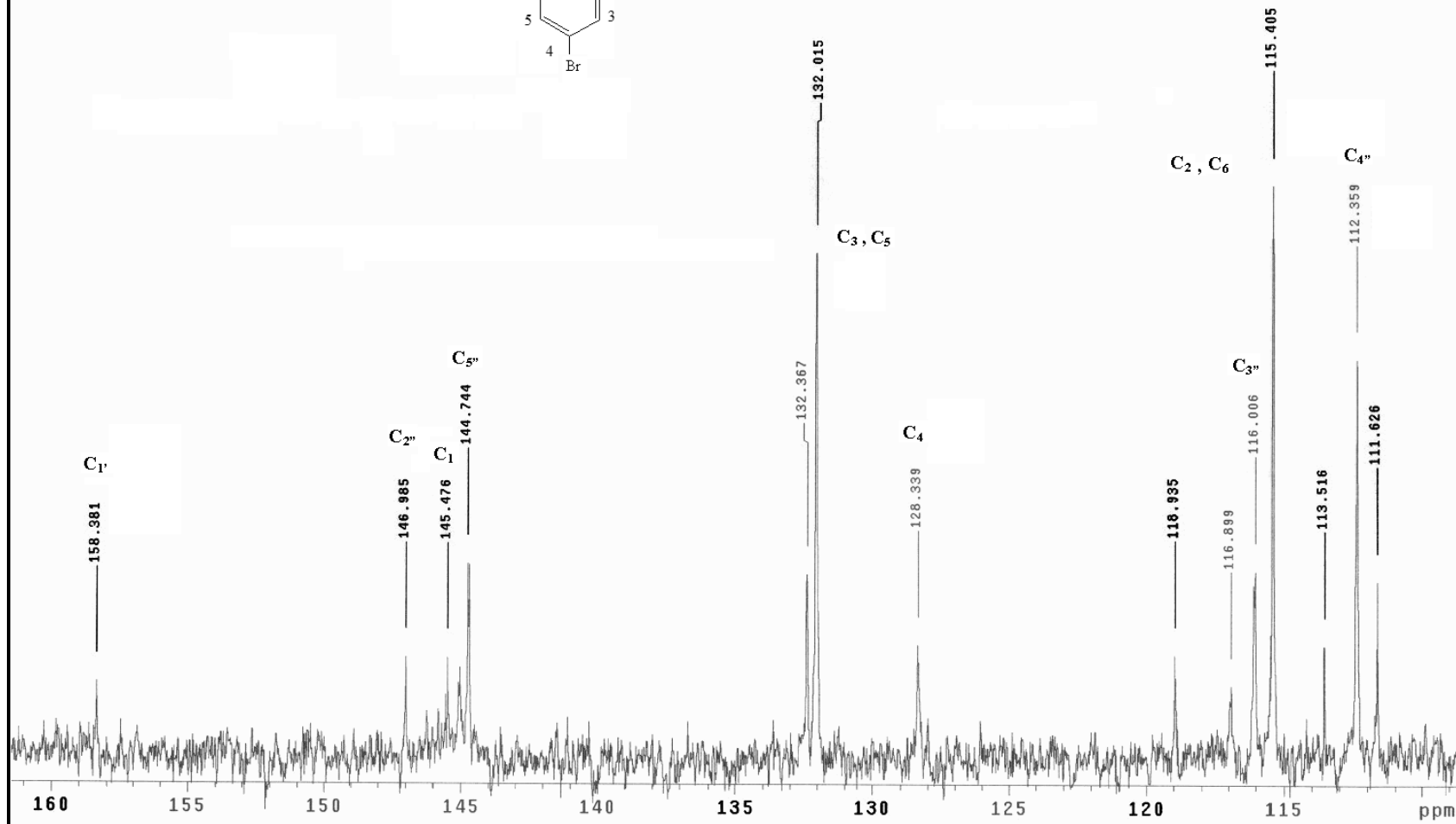
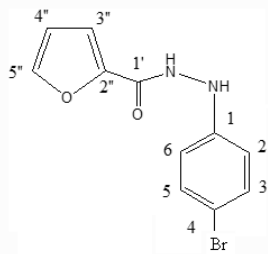


**Espectro No. 12.** RMN <sup>1</sup>H Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. E. Cortes/W. Villegas  
Clave:WG-IIIb-1(1)4BrA  
Disolvente:CDCl<sub>3</sub>  
Experimento 13C  
Varian Inova 125 MHz (G)  
No. de registro 0787  
29-02-08

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1

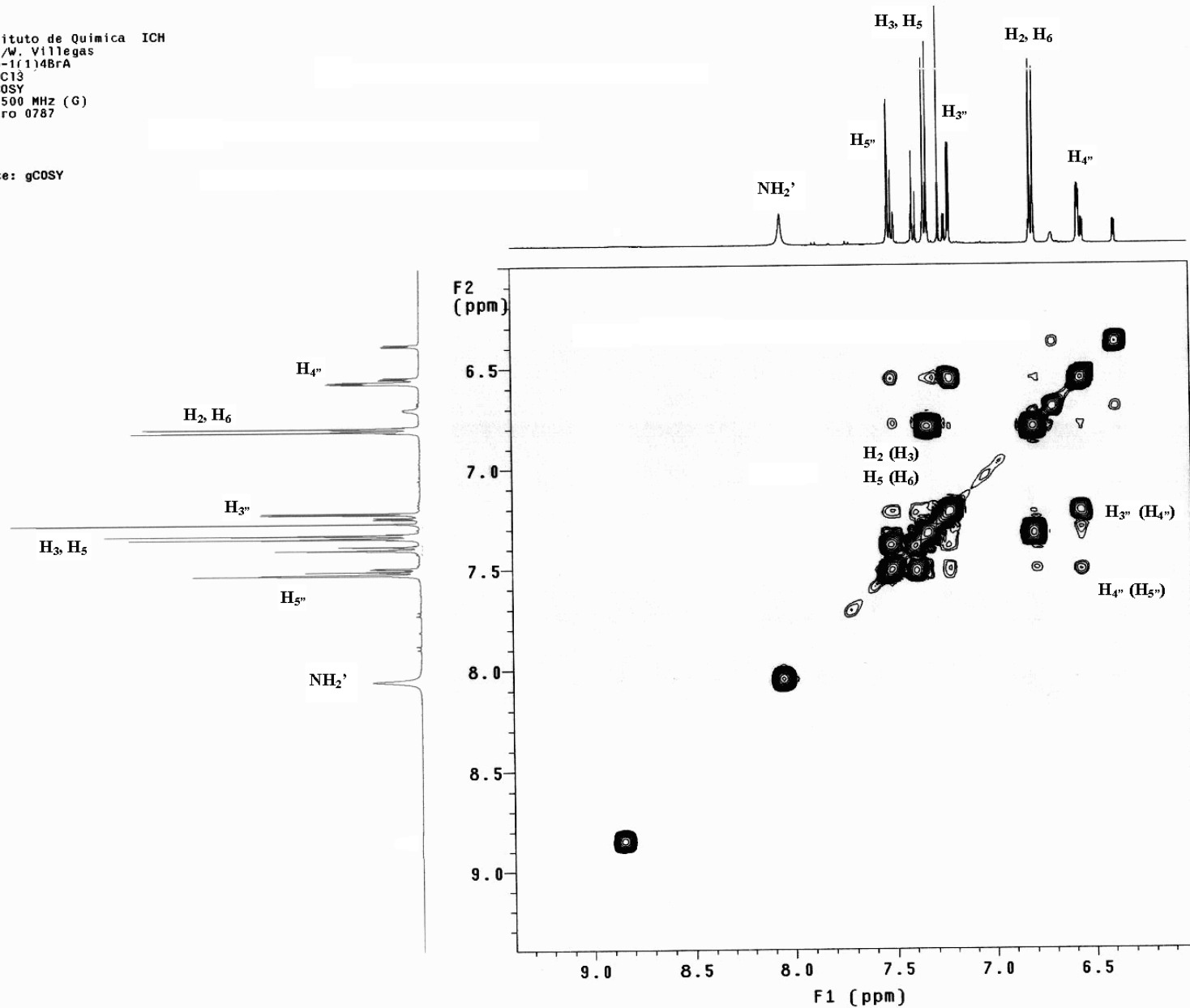


**Espectro No. 13.** RMN <sup>13</sup>C Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. E. Cortés/M. Villegas  
Clave: WG-TTth-1(1)4BrA  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento COSY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0787  
29-02-08

File: gCOSY

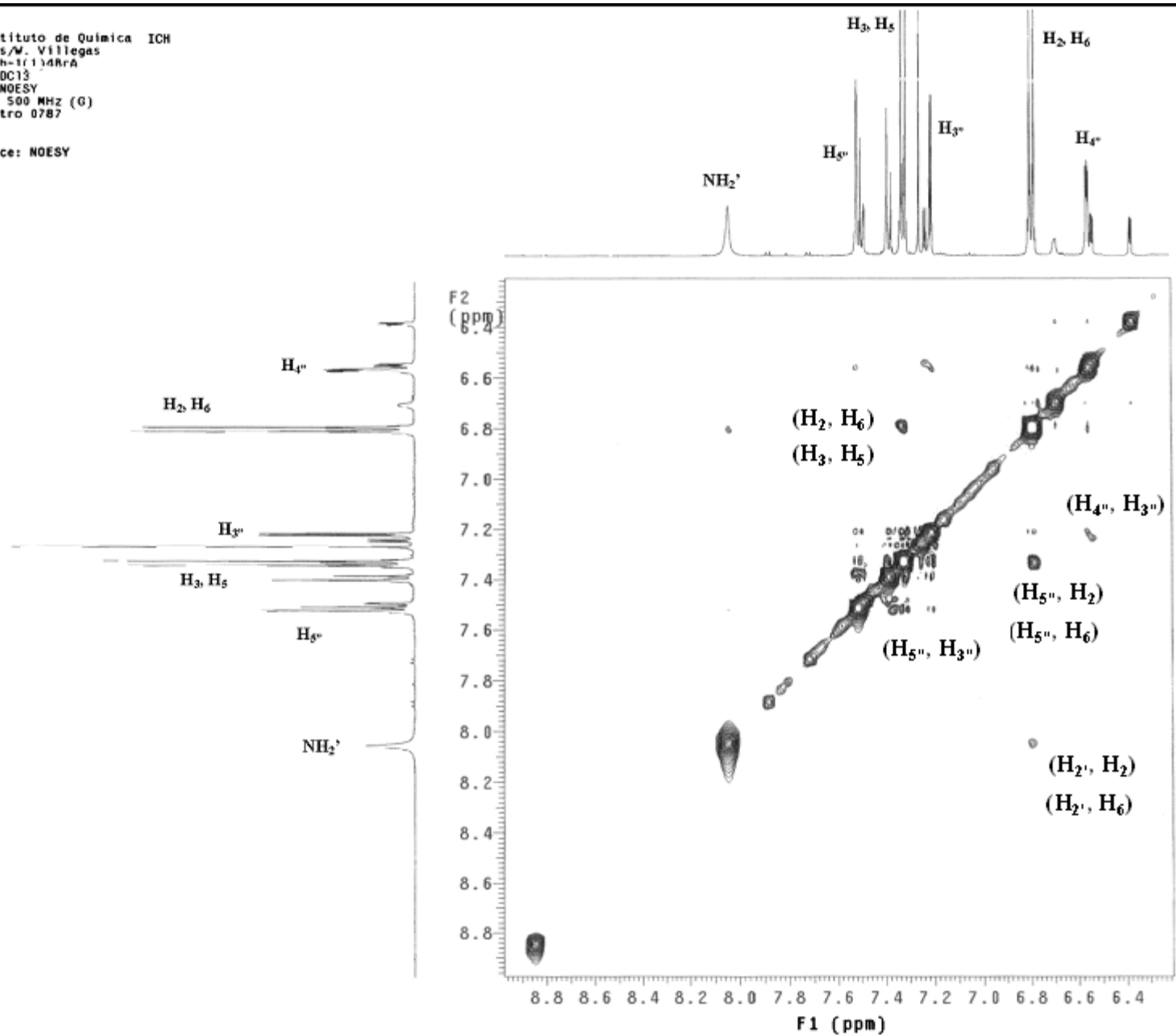
Pulse Sequence: gCOSY



**Espectro No. 14.** COSY Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. E. Cortés/W. Villegas  
Clase: MR-11Th-tri)4RrA  
Disolvente: CDC13  
Experimento: NOESY  
Varian Inova 500 MHz (G)  
No. de registro 0787  
23-02-08

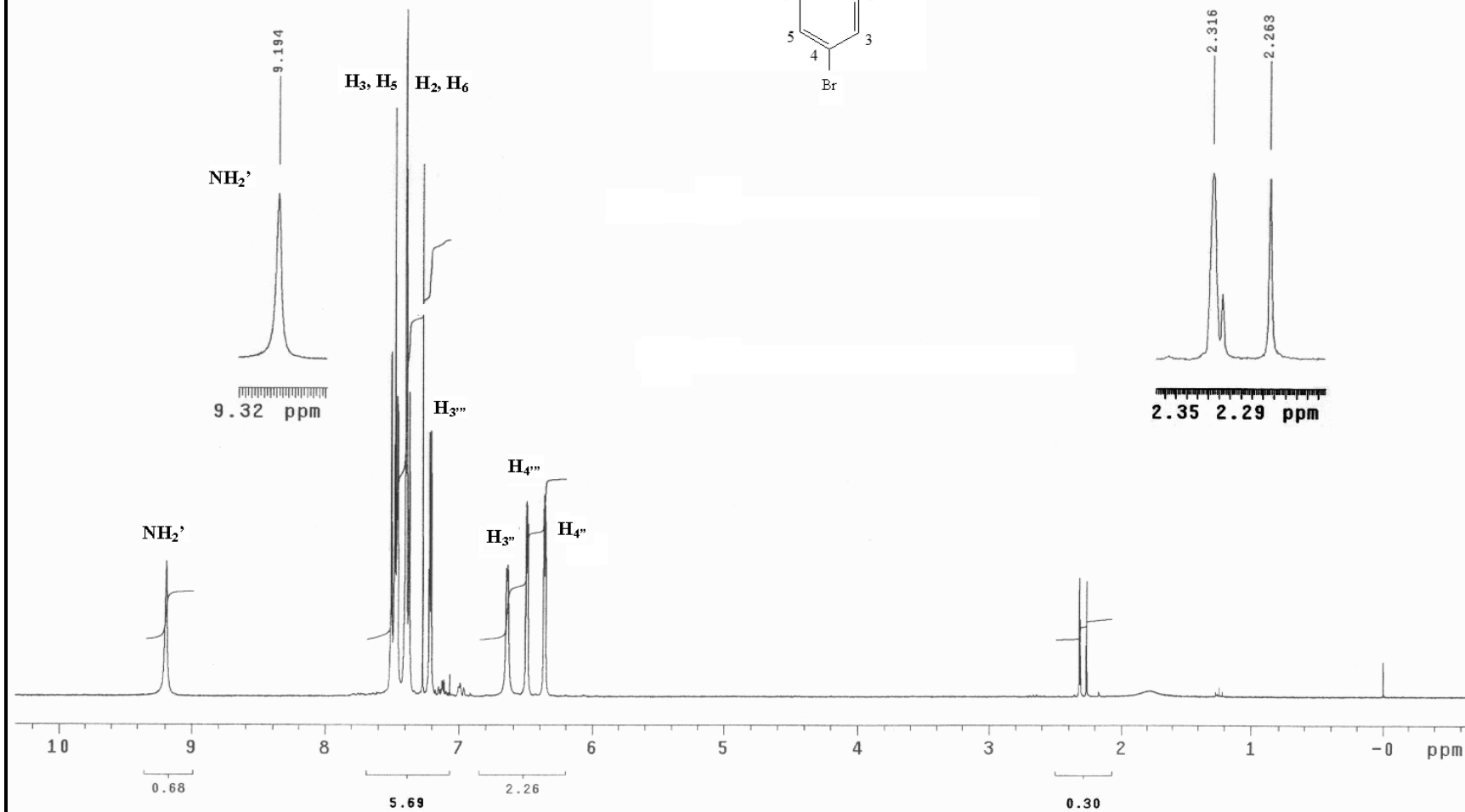
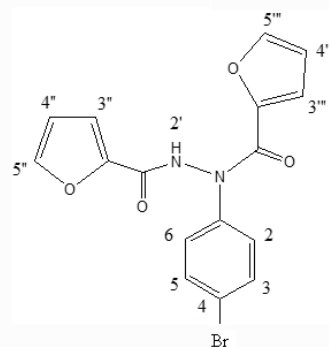
Pulse Sequence: NOESY



**Espectro No. 15.** NOESY Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. E. Cortés/W.Villagas  
Clave:WG-IIIb-1(10-P-Br)  
Experimento 1H  
Varian Unity300 300 (C)  
No. de registro 1030  
13-04-07

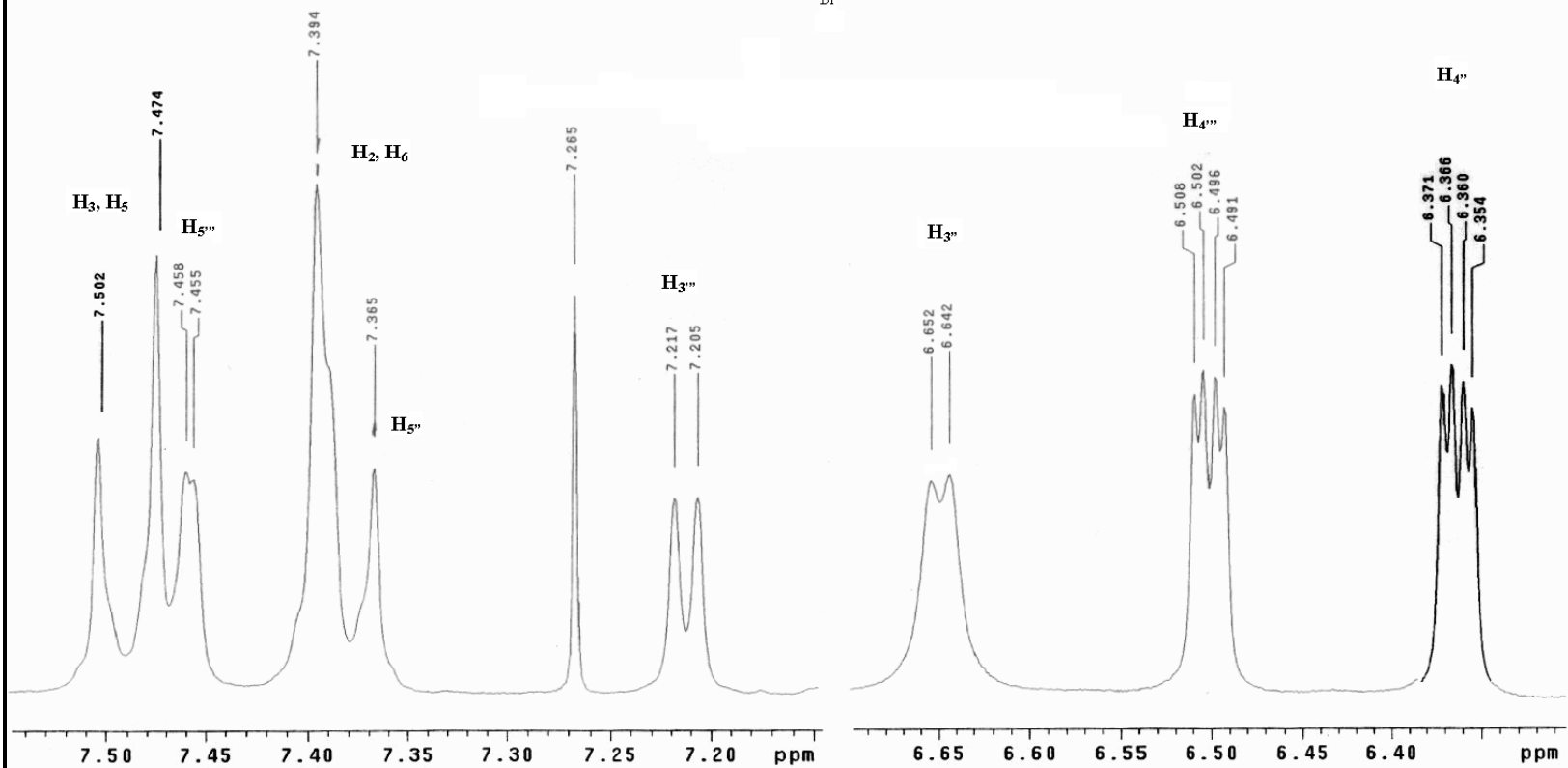
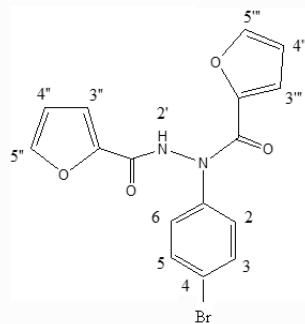
Pulse Sequence: s2pu1



**Espectro No. 16.** RMN <sup>1</sup>H Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. E. Cortes/W.Villegas  
Clave: WC IIIIS 1(10-P-Br)  
Experimento 1H  
Varian Unity300 300 (C)  
No. de registro 1030  
13-04-07

Pulse Sequence: s2pu1

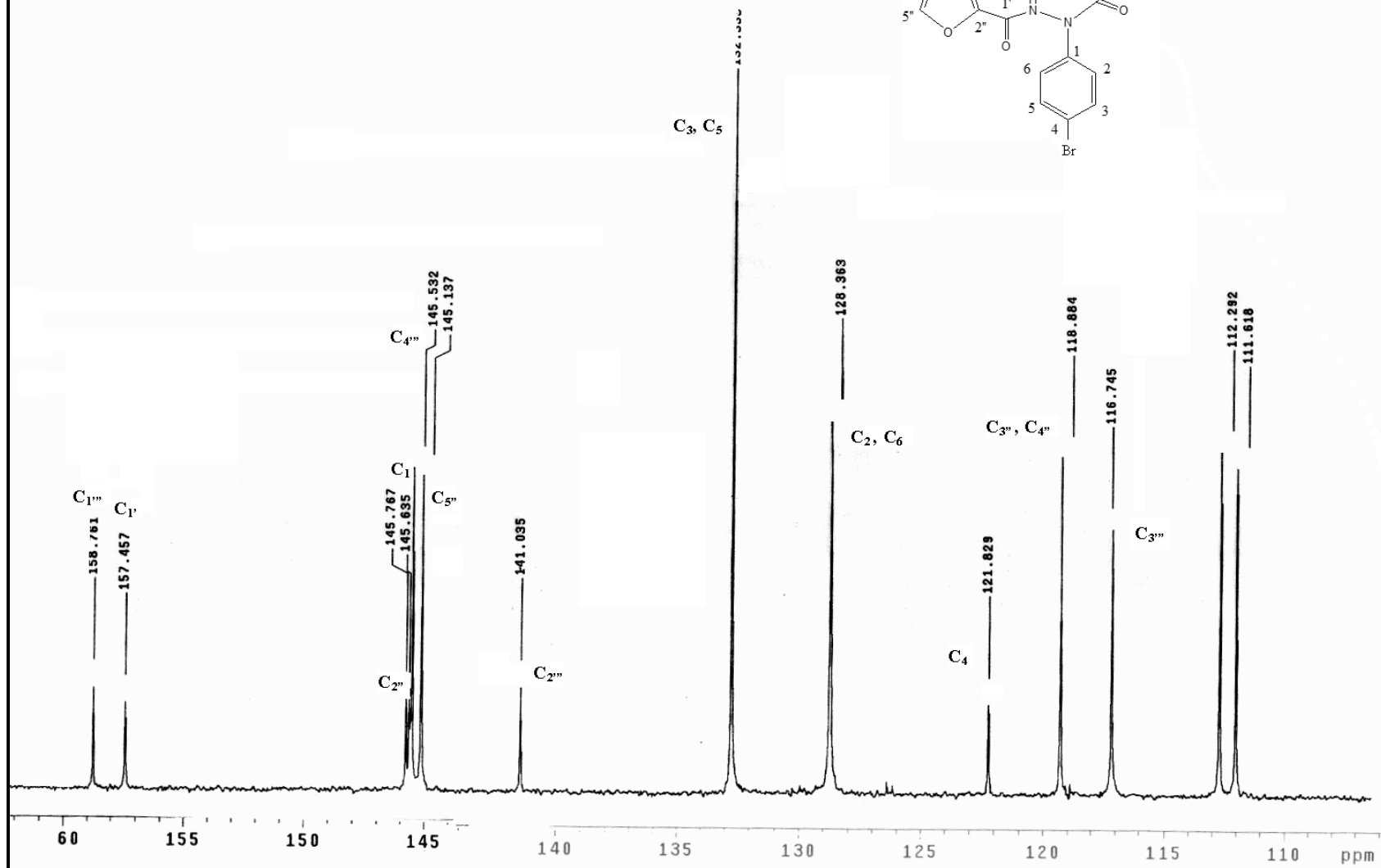


Espectro No. 17. RMN <sup>1</sup>H Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico.



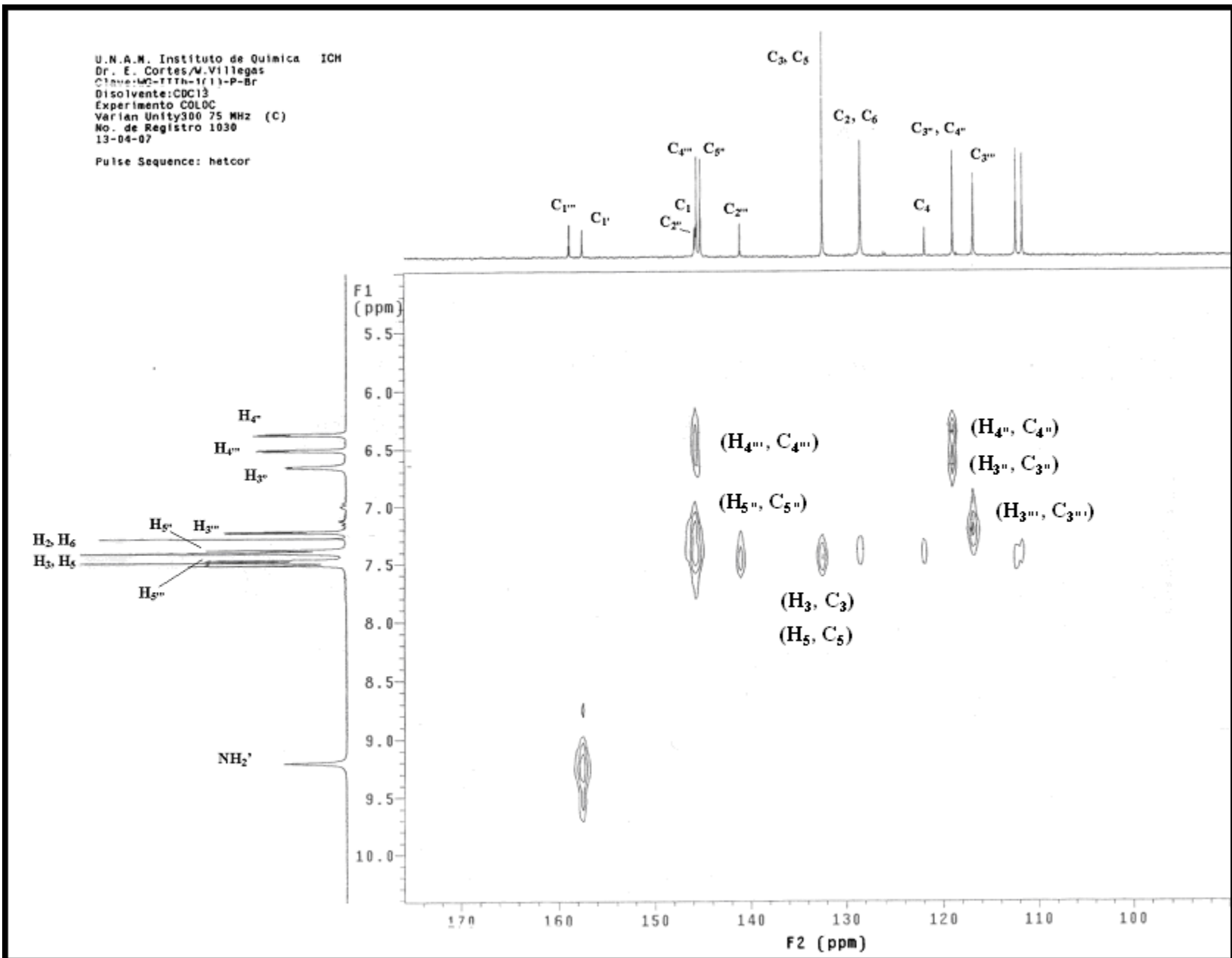
U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
Dr. E. Cortes/W.Villegas  
Clave:WG-IIIb-1(1)-P-Br  
Experimento 13C  
Varian Unity300 75 MHz (C)  
No. de registro 1030  
13-04-07

Pulse Sequence: s2pu1



Espectro No. 18. RMN  $^{13}\text{C}$  Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico.





Espectro No. 20. HETCOR Compuesto 1,2-bis-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-furancarboxílico