



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS, RMN DINÁMICA Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE
RAYOS X DE DERIVADOS ARILO DE LA (R)-(-)-PRAZIQUANAMINA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

ALEJANDRA KARINA GUERRERO AMEZCUA



MÉXICO, D.F.

AÑO 2015



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: YOLANDA CABALLERO ARROYO
VOCAL: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
SECRETARIO: ALBERTO CEDILLO CRUZ
1er. SUPLENTE: ELENA GUADALUPE RAMÍREZ LÓPEZ
2° SUPLENTE: MARÍA ISABEL AGUILAR LAURENTS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 111 CONJUNTO E, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. ALBERTO CEDILLO CRUZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. MARIA ISABEL AGUILAR LAURENTS

SUSTENTANTE:

ALEJANDRA KARINA GUERRERO AMEZCUA

ÍNDICE	Pag.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 Esquistosomiasis	2
2.1.1 Generalidades de la Esquistosomiasis	2
2.1.2 Ciclo Celular de <i>Schistosoma spp.</i>	2
2.1.3 Trasmisión	5
2.1.4 Síntomas	5
2.1.5 Tratamiento	6
2.2 Complejo teniasis/cisticercosis	6
2.2.1 Cisticercosis	6
2.2.1.1 Diagnóstico	8
2.2.1.2 Tratamiento	9
2.2.1.3 Prevención y control	10
2.2.2 Teniasis	10
2.2.2.1 Diagnóstico	12
2.2.2.2 Tratamiento	13
2.3 Praziquantel	13
2.3.1 Generalidades del Praziquantel	13
2.3.2 Historia	15
2.3.3 Síntesis	16
2.3.4 Análogos del Praziquantel	21
2.3.5 Actividad biológica	25
III. OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo General	28
3.2 Objetivos Particulares	28
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	29
4.1 Materiales y Método	29
4.2 Método experimental	30
4.2.1 Síntesis del Anillo pirazinoisoquinolona: Praziquanamina	30
4.2.1.1 Resolución y obtención de la (<i>R</i>)-PZQN	30

4.2.2 Síntesis por acoplamiento de diferentes derivados	31
4.2.2.1 Condiciones generales de síntesis	31
4.2.2.2 Purificación de los derivados arilo	34
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
5.1 Espectrometría de absorción en el Infrarrojo	37
5.2 Espectrometría de Masas	39
5.3 Difracción de Rayos X de monocristal	41
5.4 Resonancia Magnética Nuclear ^1H dinámica y ^{13}C	52
VI. CONCLUSIONES	56
VII. PERSPECTIVAS	56
VIII. REFERENCIAS	57
ANEXO A Espectros de Infrarrojo	62
ANEXO B Espectros de Espectrometría de Masas	72
ANEXO C Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	79

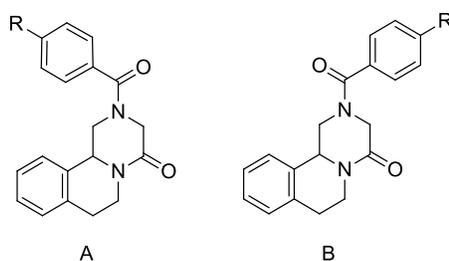
Capítulo I

I. INTRODUCCIÓN

El Praziquantel (PZQ) forma parte de los antihelmínticos de elección reconocidos por la OMS, es suministrado como una mezcla racémica dentro de la cual el enantiómero activo o eutómero es el (*R*)-(–)-praziquantel, siendo necesario el desarrollo de metodologías para la obtención del enantiómero activo y poder tratar enfermedades tropicales desatendidas como son la esquistosomiasis y el complejo teniasis-cisticercosis.

La síntesis del PZQ se realizó en la década de los setentas por Merck y Bayer, no obstante el mecanismo de acción de PZQ es esencialmente desconocido, se han descrito tres principales propuestas, una es a nivel de los canales de calcio, otra es mediante la inhibición de la glutatión *S*-transferasa y por último la inhibición de la absorción de la adenosina.

Por otro lado, se ha demostrado que la rotación del enlace en la posición 2 del anillo pirazisoquinolinona juega un papel importante en la actividad antihelmíntica, por tanto en el presente trabajo se realizó un análisis de los rotámeros (*anti* y *syn*) (Estructura 1), mediante resonancia magnética nuclear dinámica (RMN ¹H dinámica) y por difracción de rayos X de monocristal (DRX) para diferentes derivados sintetizados a partir de la (*R*)-(–)-praziquanamina con diferentes sustituyentes en la posición 4 del ácido benzoico y así demostrar cómo influye cada uno de los diferentes sustituyentes sobre la relación de los rotámeros (*anti/syn*) en disolución y en estado sólido.



ESTRUCTURA 1. A) Rotámero *syn* y B) Rotámero *anti*

Capítulo II

II. ANTECEDENTES

2.1 Esquistosomiasis

2.1.1 Generalidades de la Esquistosomiasis

La Esquistosomiasis, también denominada *Bilharziasis*, es una enfermedad endémica de diferentes zonas del mundo producida por el género *Schistosoma*. Se trata de un helminto tremátodo digenético (de sexos separados) de la familia *Schistosomatidae* que parasita al hombre y otros vertebrados. Las tres principales especies de esquistosoma que parasitan al hombre son: A) *S. mansoni*, se localiza el parásitos en las vénulas del intestino grueso y sobre todo en el recto, B) *S. haematobium*, habita en las venas vesicales (plexos vesicales) del huesped ocasionando manifestaciones urinarias como disuria, poliuria y hematuria, además algunos pacientes presentan síndrome disentérico y C) *S. japonicum*, tiene las mismas características biológicas, patogénicas y clínicas de *S. mansoni*, pero las manifestaciones clínicas se presentan de una manera más grave.¹

De acuerdo a la OMS al menos 230 millones de personas necesitan tratamiento para la esquistosomiasis cada año. La esquistosomiasis es prevalente en las regiones tropicales y subtropicales, especialmente en las comunidades pobres sin acceso a agua potable o un saneamiento adecuado. Se estima que al menos un 90% de las personas que necesitan tratamiento contra la esquistosomiasis viven en África.²

2.1.2 Ciclo Celular de *Schistosoma spp.*

El ciclo celular de *Schistosoma spp.*³ (Imagen 1) se describe de la siguiente manera:

- 1) Los huevos son eliminados con las heces o la orina.

2) Bajo condiciones óptimas, los huevos eclosionan y liberan miracidios o larvas ciliadas, acuáticas, que penetran en el primer huésped intermediario, usualmente un molusco (caracol);⁴ con respecto a *S. mansoni* se destacan los caracoles de agua dulce del género *Biomphalaria*, especialmente *B. glabrata* y *B. tenagophila*, mientras que *S. japonicum* son caracoles anfibios del género *Oncomelania*, entre los que destacan *O. nosophora*, *O. hupensis* y *O. quadrasi*, finalmente para *S. haematobium* los moluscos pertenecen mayoritariamente al género *Bulinus*.⁵

3) Nadan y penetran en los huéspedes específicos intermediarios.

4) Las etapas en el caracol incluyen 2 generaciones de esporoquistes.

5) Producción de cercarias.

6) Tras la liberación, las cercarias infecciosas nadan y penetran en la piel del huésped humano.

7) Se difunde todo el contenido de la cola bifurcada, convirtiéndose así en esquistosomiasis.

8 y 9) La esquistosomiasis se disemina a través de varios tejidos y etapas durante la estancia en las venas

10) Los gusanos adultos en los seres humanos, se encuentran en la porción mesentérica venular, que a veces parecen ser específicos para cada especie, *vide supra*, por ejemplo, *S. japonicum* se encuentra con mayor frecuencia en la parte mesentérica superior de las venas que drenan el intestino delgado (letra A) y *S. mansoni* las que drenan al intestino grueso (letra B), sin embargo ambas especies pueden ocupar cualquiera de las ubicaciones, son capaces de moverse entre los sitios, por lo que no es posible afirmar que una sola especie se produce en un solo lugar, *S. haematobium* más a menudo se produce en el plexo venoso de la vejiga (letra C), pero también se puede encontrar en las vénulas rectales.

Las hembras tienen una longitud entre 7 a 20 mm y los machos son ligeramente más pequeños, depositan sus huevos en las vénulas del portal y los sistemas perivesicales. Los huevos (Imagen 2) se mueven progresivamente al intestino (*S. mansoni* y *S. japonicum*) y de la vejiga y los uréteres (*S. haematobium*), posteriormente se eliminan con las heces o la orina, respectivamente.⁶

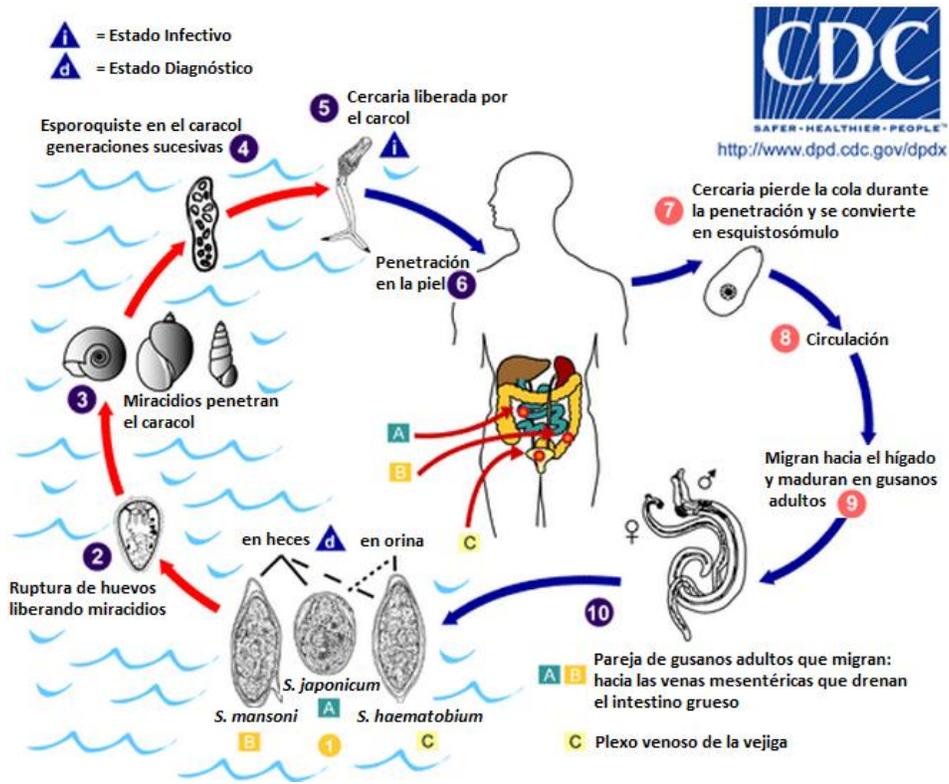


IMAGEN 1. Ciclo celular de *Schistosoma* spp.⁶



IMAGEN 2. Huevos de *S. mansoni* (A), *S. haematobium* (B) y *S. japonicum* (C)

2.1.3 Transmisión

Las personas se infectan cuando las formas larvarias del parásito, se liberan por caracoles de agua dulce *vide supra* y penetran en la piel durante el contacto con aguas infestadas. En el interior del organismo, las larvas se convierten en esquistosomas adultos, los cuales viven en los vasos sanguíneos, donde las hembras ponen sus huevos. Algunos de esos huevos salen del organismo con las heces o la orina y continúan el ciclo vital del parásito. Otros quedan atrapados en los tejidos corporales, donde causan una reacción inmunitaria y un daño progresivo de los órganos.⁷

2.1.4 Síntomas

Los síntomas de la esquistosomiasis son causados por la reacción del organismo a los huevos del gusano y no por el gusano mismo. En la esquistosomiasis intestinal se puede producir dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. En los casos avanzados es frecuente la hepatomegalia (aumento de tamaño del hígado), que se asocia frecuentemente a ascitis (acumulación de líquido en la cavidad peritoneal) e hipertensión portal (hipertensión en los vasos sanguíneos abdominales). En esos casos también puede haber esplenomegalia (aumento de tamaño del bazo).¹ El signo clásico de la esquistosomiasis urogenital es la hematuria (sangre en la orina).⁸

En los casos avanzados es frecuente la fibrosis en vejiga y uréteres, así como las lesiones renales. El cáncer de la vejiga es otra posible complicación tardía. Las mujeres con esquistosomiasis urogenital pueden presentar lesiones genitales, hemorragias vaginales, dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales) y nódulos vulvares. En el hombre puede ocasionar trastornos de la vesícula seminal, la próstata y otros órganos. La enfermedad también puede tener otras consecuencias tardías irreversibles, tales como la infertilidad.⁷

La esquistosomiasis causada por *S. mansoni* y *S. japonicum* incluye: fiebre Katayama, granulomas hepáticos perisinusoidales, tubo Symmers, hipertensión portal y granulomas embólicos ocasionales en el cerebro o la médula espinal. La patología provocada por *S. haematobium* incluye: hematuria, cicatrices, calcificaciones, carcinoma de células escamosas y granulomas embólicos ocasionales en el cerebro o la médula espinal.⁹

2.1.5 Tratamiento

El tratamiento de elección para todas las especies que provocan la esquistosomiasis es el PZQ, en dosis única (40 mg/kg de peso) o repartida en dos tomas. En caso de *S. japonicum* se recomiendan 60 mg/kg repartidos en 2 ó 3 tomas separadas por al menos 4 horas.¹⁰

2.2 Complejo teniasis/cisticercosis

2.2.1 Cisticercosis

La cisticercosis es causada por una infección con la forma larvaria (o cisticerco) de la tenia porcina *Taenia solium*. En los seres humanos, los cisticercos (larvas enquistadas) a menudo se adhieren a los músculos esqueléticos (Imagen 3). No obstante, las manifestaciones que llevan con más frecuencia a su diagnóstico son las que causan los quistes en el sistema nervioso central (SNC), afección llamada neurocisticercosis.^{11,12,13}

La neurocisticercosis puede ser:

- ✓ Parenquimatosa (afecta más comúnmente la sustancia gris cerebral), con un número pequeño de quistes, conlleva un pronóstico excelente a largo plazo (probablemente aun sin utilizar tratamientos antihelmínticos)
- ✓ Extraparenquimatosa (afecta las meninges, los ventrículos, cerebro o la médula espinal).

Con menos frecuencia, los cisticercos pueden localizarse en los ojos, la piel o el corazón.¹³

Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis dependen del número de cisticercos, la localización y su estado (viable, degenerativo o calcificado) así como de la intensidad de la reacción inflamatoria del hospedador.^{11,12,13} El número de cisticercos en el hospedador puede oscilar de uno a más de 1,000. La mayoría de los quistes vivos no causan una reacción inflamatoria, pero cuando se degeneran, provocan una reacción aguda, liberando antígenos parasitarios, algo que puede ocurrir incluso años después de la infección inicial.¹⁴ Las larvas necróticas se absorben completa o parcialmente, pero pueden calcificarse, lo que produce cicatrización focal capaz de originar epilepsia.¹⁵

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son hipertensión intracraneal, hidrocefalia, meningitis crónica y trastorno de los nervios craneales.¹¹

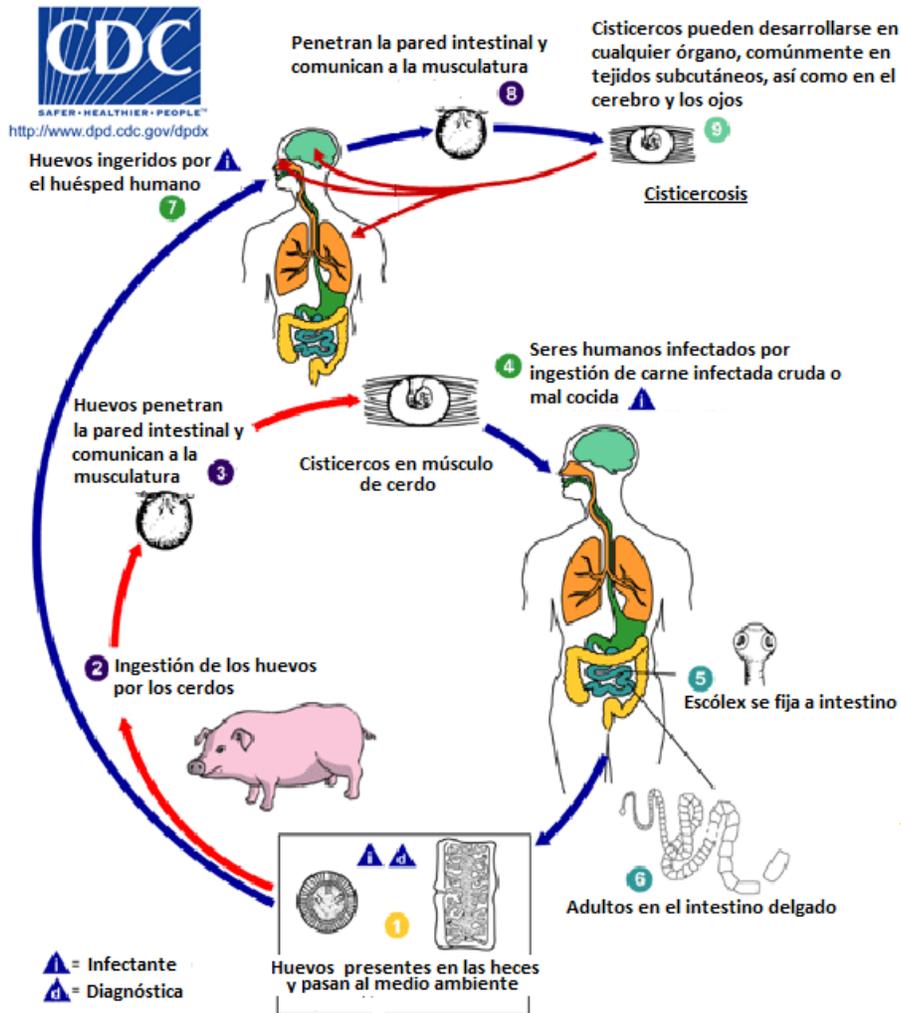


IMAGEN 3. Ciclo de transmisión de la cisticercosis

2.2.1.1 Diagnóstico

El diagnóstico por lo general requiere pruebas serológicas y estudios de imagen cerebral, debido a que:

- Un paciente puede tener síntomas clínicos causados por un cisticerco o más. En este caso, los resultados serológicos pueden salir negativos, pero quizá sean visibles las lesiones en los estudios de imagen.

- Cuando el paciente presenta cisticercos en otras regiones que no sean el cerebro, los estudios de imagen del SNC darán negativos (ausencia de neurocisticercosis) pero los resultados serológicos pueden ser positivos, indicando una respuesta de anticuerpos a las lesiones en alguna otra parte del cuerpo.¹⁴

Por otro lado, la tomografía computarizada (TC) es superior a la imagen de resonancia magnética (MRI)¹² para observar calcificaciones pequeñas. Sin embargo, la MRI muestra quistes en algunas regiones (convexidad de los hemisferios cerebrales, epéndima ventricular) mejor que la TC, es más sensible para revelar edemas circundantes y puede mostrar cambios internos que indiquen muerte de los cisticercos.

Existen dos pruebas serológicas disponibles para detectar cisticercosis, el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) y los enzimoensayos disponibles comercialmente.¹⁵

2.2.1.2 Tratamiento

Depende de la localización, número, estado del cisticerco y manifestaciones clínicas, las intervenciones terapéuticas más urgentes tienen como fin controlar las complicaciones que implican el uso de medicamentos anticonvulsivantes, intervenciones neuroquirúrgicas o tratamiento de la hipertensión intracraneal, en caso de que estén presentes. Al indicarse tratamientos antihelmínticos, se debe tomar precaución porque la muerte larvaria provoca reacciones inflamatorias que pueden intensificar los síntomas. La quimioterapia antihelmíntica son el Albendazol (ABZ) y el Praziquantel (PZQ).^{11, 12}

Existe una controversia entre administrar o no los corticoesteroides, indicados para abatir la reacción inflamatoria inducida por la destrucción de los cisticercos en todos los casos o solo si se agrava el cuadro clínico después del tratamiento cisticida. Se requerirá un análisis más completo del caso.¹²

Por lo antes mencionado, el tratamiento antihelmíntico se indica generalmente para pacientes sintomáticos con múltiples cisticercos vivos (no calcificados), ya que no beneficiará a pacientes con parásitos muertos (quistes calcificados) porque la reacción inflamatoria resultante puede provocar una hidrocefalia obstructiva.¹³

Varios estudios indican que el tratamiento antihelmíntico de la neurocisticercosis, ABZ (dosis convencional de 15 mg/kg/día fraccionadas en 2 tomas durante 15 días) puede ser superior al PZQ (50 mg/kg/día durante 15 días). En estudios clínicos comparativos, el ABZ fue equivalente o superior al PZQ en la reducción del número de cisticercos vivos.¹⁴

2.2.1.3 Prevención y control

El control y la prevención de la cisticercosis dependen de la prevención de la transmisión fecal-oral de los huevos de las personas infectadas con teniasis. La identificación y el tratamiento de los portadores de tenia es una medida importante de salud pública para prevenir más casos.¹⁴

2.2.2 Teniasis

La teniasis sólo se produce en el huésped humano, después de la ingestión de carne de cerdo mal cocida infectada con cisticercos, causada por las especies de *Taenia saginata* (tenia de res), *Taenia solium* (tenia del cerdo) y *Taenia asiatica* (tenia asiática).¹³ Las personas con teniasis suelen tener síntomas gastrointestinales leves o pueden ser asintomáticos.

Una vez ingerida la carne, las larvas llegan al intestino delgado; la cabeza (escólex) se adhiere fuertemente a la mucosa intestinal y comienza la formación de segmentos (proglótides). *T. solium* tiene un escólex con cuatro ventosas, una corona doble de ganchos, cuello estrecho, una gran estrobila que mide de 2-4 m, y consta de varios cientos de proglótides.¹⁶

Posterior a la implantación de las larvas en el intestino, se desarrollan tenias adultas en el transcurso de 2 meses,¹³ éstas causan sólo una leve inflamación en el lugar de implantación, producen proglótides que maduran, se desprenden y migran hasta el ano pasando a las heces (Imagen 4).

Las tenias adultas¹⁷ de:

- ✓ *T. saginata* son generalmente de 4-12 m en longitud, pero pueden llegar a ser de 25 m; las tenias adultas producen 1,000 a 2,000 proglótides / gusano y puede producir hasta 100,000 huevos por gusano.
- ✓ *T. solium* (cerdo) son más pequeños, de 2-8 m de longitud, producen un promedio de 1,000 proglótides / gusano y puede producir 50,000 huevos por gusano.
- ✓ *T. asiatica* varían en tamaño 4-8 m, producen 700 proglótides / gusano y puede producir 80,000 huevos por proglótide.

Los síntomas típicos de la teniasis incluyen una leve molestia epigástrica, náuseas, flatulencia, diarrea o dolores del hambre.¹⁷

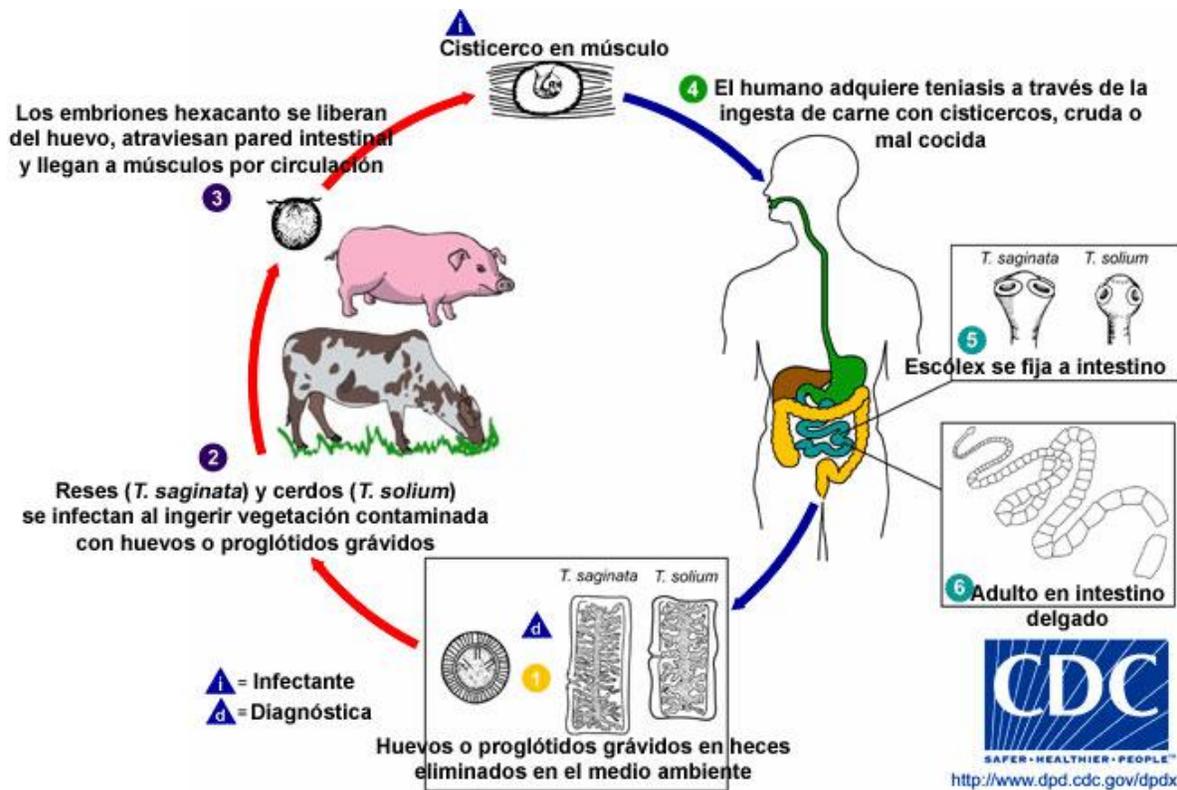


IMAGEN 4. Ciclo de transmisión de tenias

2.2.2.1 Diagnóstico

La identificación microscópica de huevos y proglótidos en las heces son diagnóstico de teniasis; sin embargo, los huevos y proglótidos no son liberados en las heces hasta que aproximadamente entre 2 y 3 meses después de la tenia adulta se establece en el yeyuno superior.¹³ Técnicas de examen y de concentración repetidas aumentan la probabilidad de detectar infecciones leves. Se recomienda un examen de 3 muestras de heces recogidas en diferentes días para aumentar la sensibilidad de los métodos microscópicos. Los huevos de *Taenia spp.* no pueden ser diferenciados; una determinación de las especies puede ser posible si, los proglótidos maduros grávidas (o, más raramente, el examen del escólex) están presentes.¹⁷

2.2.2.2 Tratamiento

El PZQ es el medicamento más usado para tratar la teniasis activa, a una dosis de 5-10 mg/kg por vía oral una vez para los adultos y 5 a 10 mg/kg¹⁸ por vía oral una vez para los niños. Si el paciente tiene la cisticercosis, además de la teniasis, el praziquantel se debe utilizar con precaución. Como ya se había mencionado el PZQ puede causar inflamación, que puede llevar a convulsiones u otros síntomas.¹⁷

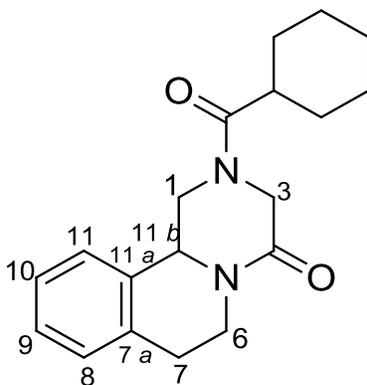
2.3 Praziquantel

El PZQ es activo contra todas las formas de esquistosomiasis humanas y animales, pero a diferentes dosis para cada especie. Forma parte de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud emitida en Abril del 2013 (18 edición), donde se catalogan “las necesidades mínimas medicinales para los sistemas de atención básica de salud”.¹⁹

Una vez conocido como una agente antihelmíntico a la fecha, no se sabe aún del porque de la selectividad y efectividad. Se ha descrito resistencia inducida del *Schistosoma spp.* al PZQ siendo de vital importancia el desarrollo de nuevos agentes antiparasitarios.²⁰

2.3.1 Generalidades del PZQ

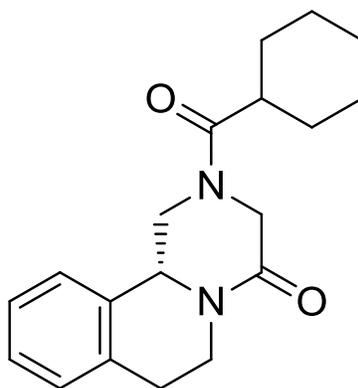
El Praziquantel (PZQ) (Estructura 2) es una pirazino[2,1-*a*]tetrahidroisoquinolona, 2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11*b*-hexahidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona. La actividad antiparasitaria del sistema pirazinoisoquinolónico fue observada a principios de la década de los setentas.²¹



ESTRUCTURA 2. Estructura del PZQ

2-(ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11*b*-hexahidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona

El PZQ posee un átomo de carbono estereogénico en la posición 11*b*. La preparación comercial, como ya se había descrito, es una mezcla racémica, levo y dextro o (*R*)-(–)– y (*S*)-(+)–. Únicamente el enantiómero levo posee actividad antihelmíntica *in vitro* e *in vivo* (Estructura 3),^{21–23} mientras que al enantiómero dextro o (*S*)-(+)– se le atribuyen efectos secundarios y el sabor amargo.²⁴



ESTRUCTURA 3. Eutómero del PZQ

(*R*)-(–)–2-(ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11*b*-hexahidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona

2.3.2 Historia

El descubrimiento del PZQ resulta uno de los más importantes, posterior al descubrimiento del parásito en el año de 1851 por Theodor Bilharz ya que cerca de los huevos de *S. haematobium* vio unos huevos con espinas terminales características, clasificándolos como “cuerpos extraños provistos de espinas, aproximadamente similares a los huevos”. En marzo del año siguiente, encontró las mismas estructuras en una parte de intestino grueso disintérica extraído del cuerpo de un niño que había muerto de meningitis y presentaba también esquistosomiasis, siendo estos huevos dispersados a través de la mucosa y submucosa, por lo que la descripción indicaba de nuevo la presencia de *S. mansoni*.²⁶

La potencia del núcleo de la pirazisoquinolinona como antihelmíntico fue descubierto en 1972 en los laboratorios de Bayer (Alemania),²⁷ pero el seguimiento a este compuesto se llevó a cabo en Merck KGaA (Alemania), donde se sintetizaron más de 400 análogos, siendo divulgada la primera síntesis por Merck KGaA en 1977.²⁸

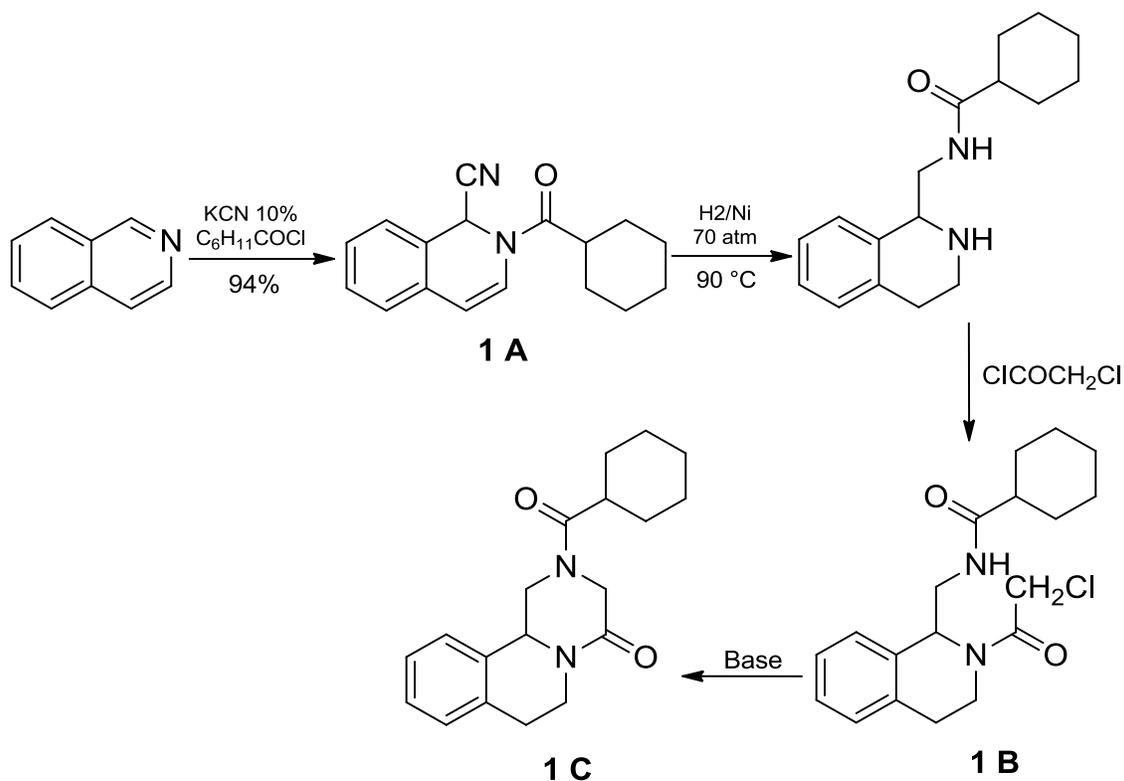
En colaboración con la OMS se realizaron ensayos clínicos, los cuales probaron que el PZQ es efectivo contra la esquistosomiasis, siendo favorables los resultados obtenidos frente a las principales especies de esquistosomas.²⁵

La administración del PZQ es por vía oral en unidosis, que resultaba tolerable, presentando leves y transitorios efectos secundarios, a su vez un único problema inicial fue el costo tan alto en el mercado. Cuando la empresa coreana Shin Poong obtuvo una patente del procedimiento de la síntesis, se produjo un descenso marcado en el costo alcanzando la competencia de precios en el mercado, no obstante la patente de Bayer / Merck aún no expiraba. Los precios bajaron hasta llegar a los 0.2 – 0.3 dólares, para tratamiento en niños y adultos respectivamente,²⁹ dejando así al PZQ como la mejor elección en el tratamiento antiesquistosómico disponible.

2.3.3 Síntesis

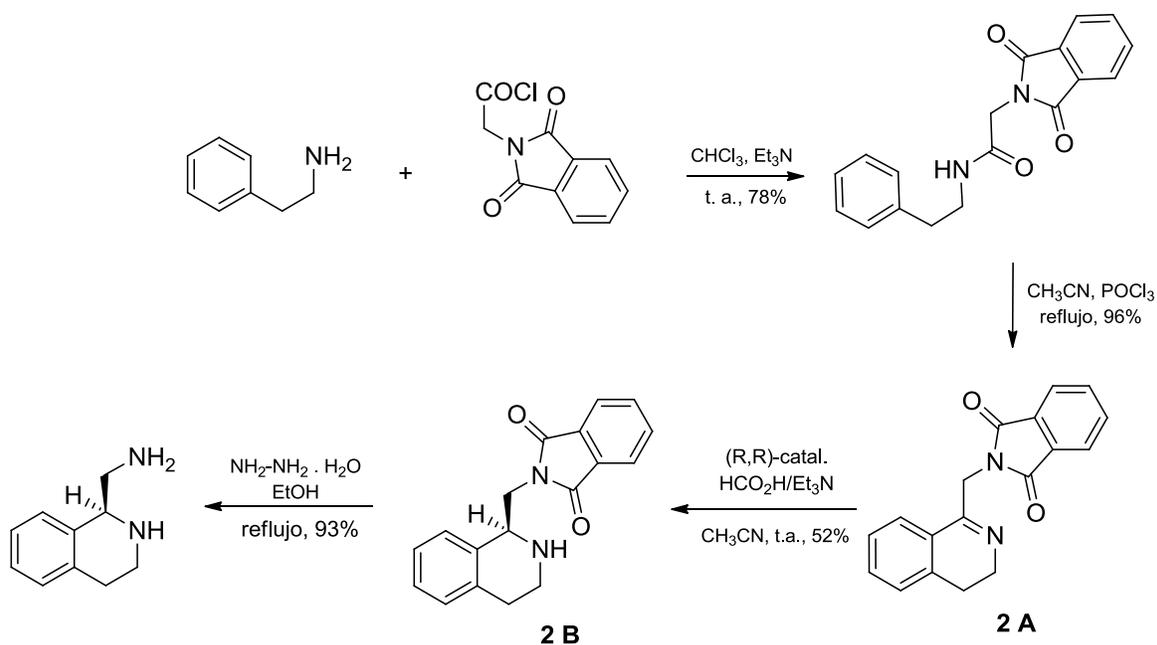
La primera síntesis del PZQ, patentada por los grupos Merck y Bayer fue realizada por Seubert *et al*^{28 30} la cual involucró la síntesis de una dihidroisoquinolina sustituida en las posiciones 1 y 2, formando así la 1,2-dihidroisoquinolina (1 A) y finalmente, la construcción del anillo del tipo piperazino, implicando reacciones de acilación para dar (1 B) y alquilación para obtener (1 C) (Esquema 1).

El paso clave en esta síntesis es la reacción de Reissert, la cual emplea un exceso de KCN, originando grandes volúmenes de desechos acuosos con un alto contenido de cianuro, haciendo esta vía de síntesis muy contaminante y peligrosa.³¹



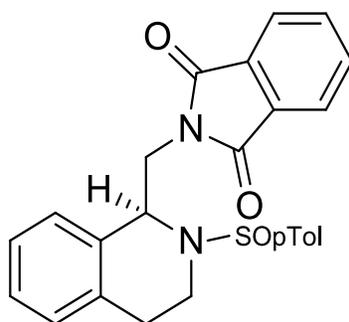
ESQUEMA 1. Síntesis de PZQ por Seubert *et al*²⁸

Roszkowski *et al.*³² reportaron la primera síntesis asimétrica del PZQ, la cual implicó la formación de la 3,4-dihidroisoquinolina (2 A) mediante una reacción de Bischler-Napieralski y su posterior reducción, empleando un catalizador de Rutenio, favoreciendo la obtención del isómero *levo* (2 B). La transferencia de hidrógeno asimétrica (2 A) fue realizada bajo las condiciones de Noyori clásicas. El catalizador es una combinación de *N*-tosil-(1*R*,2*R*)-difeniletildiamina y [RuCl₂(η⁶-benceno)]₂. El resto de los pasos fueron los mismos descritos en la síntesis por Seubert *et al.*²⁸ (Esquema 2). Sin embargo no se alcanza una pureza adecuada y es altamente costosa.



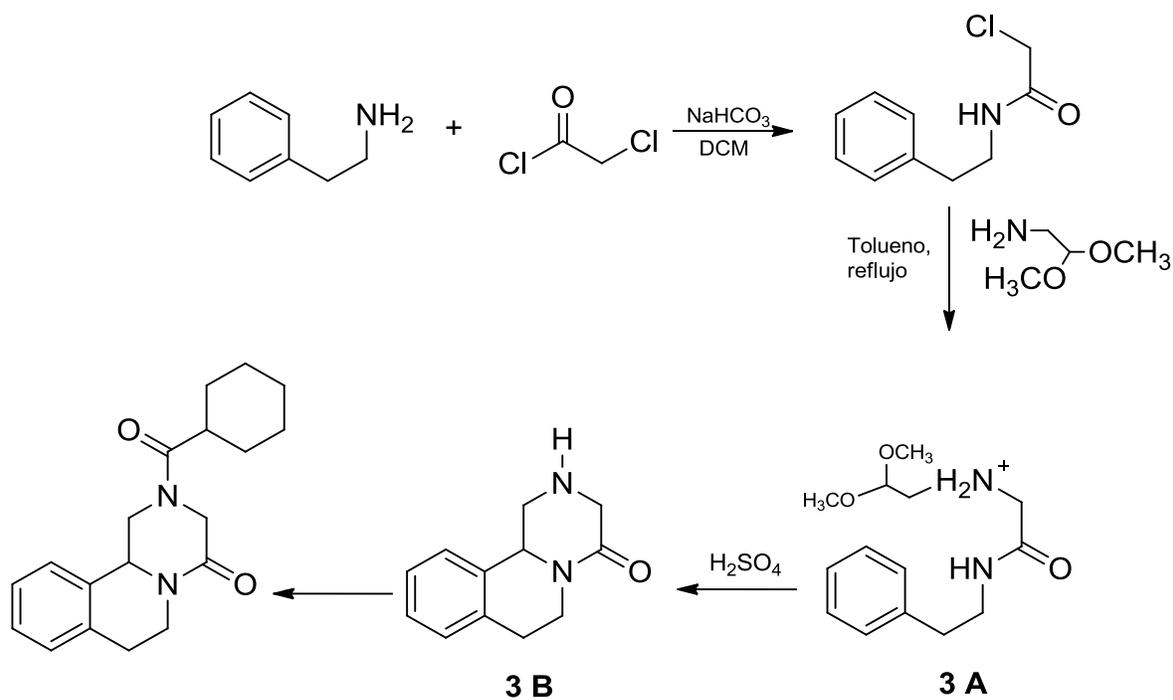
ESQUEMA 2 Síntesis de PZQ por Roszkowski *et al.*³²

Ma *et al.*³³ también sintetizaron el enantiómero activo del PZQ. Obtuvieron el intermediario (2 B) en una secuencia de pasos diferente a la reportada por Roszkowski *et al.*³². El intermediario clave de la reacción (Estructura 4) fue obtenido a partir de una reacción de condensación y ciclación entre *N*-etilenacetaltalimida y *N*-*p*-toluensulfonilfenetilamina en presencia del eterato de trifluoruro de boro.



ESTRUCTURA 4. Intermediario clave de la reacción Ma *et al*³³

Kim *et al*³⁴ reportaron la síntesis de PZQ en seis pasos con un rendimiento total del 46%. La estrategia básica de esta síntesis consistió en una amidoalquilación y ciclación del ion iminio del amidoacetal (3 A) en medio ácido. El rendimiento de (3 B) fue del 91% (Esquema 3).

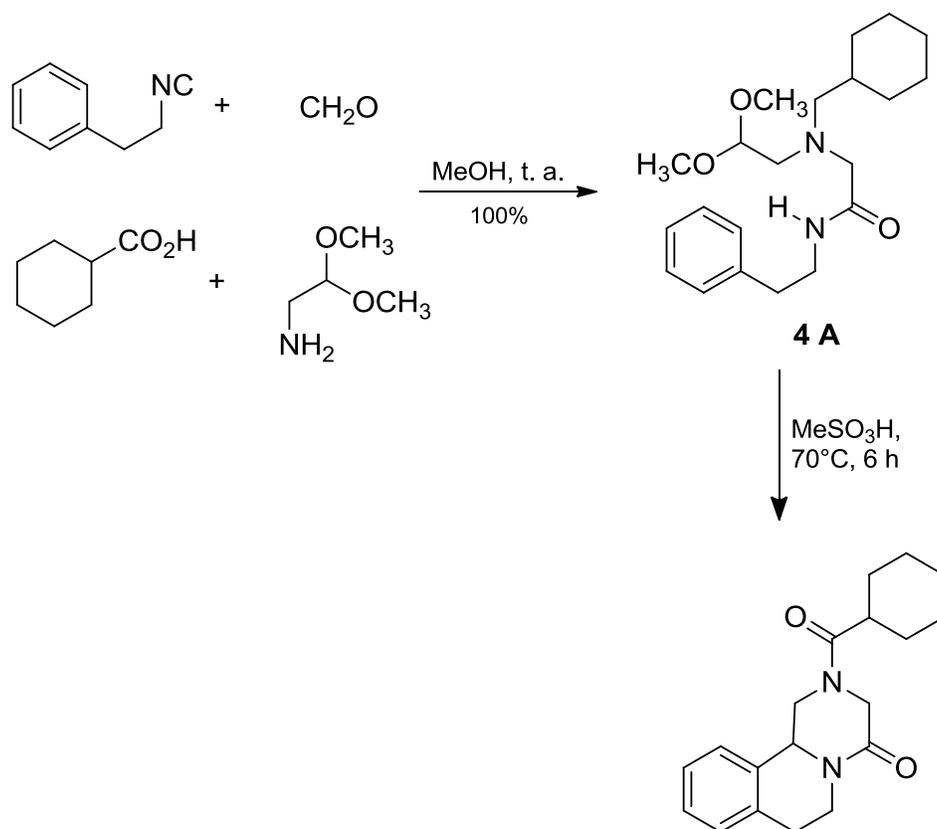


ESQUEMA 3 Síntesis de PZQ por Kim *et al*³⁴

Yixing Xinyu Chem obtuvieron el intermediario (3 A) de forma similar a la reportada por Kim *et al*³⁴ pero sustituyendo el cloruro de cloroacetilo por el clorhidrato del

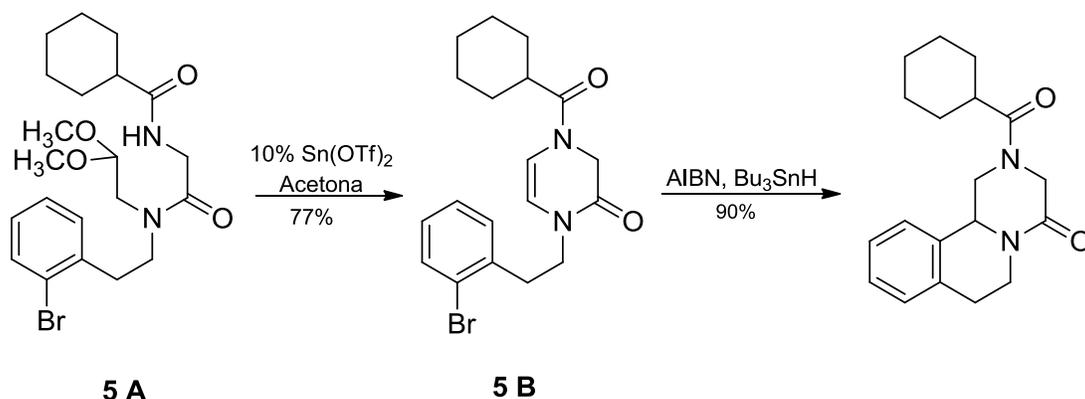
cloruro de aminoacetilo en el primer paso de la síntesis y el aminoacetaldehído protegido por cloroacetaldehído dimetil acetal en el segundo paso de la misma. La ciclación del intermediario (3 A) se logró empleando ácido dodecatungstosfosfórico en diclorometano (DCM) a temperatura ambiente. No se reporta el rendimiento total.³⁵

Cao *et al*³⁵ sintetizaron el PZQ en una secuencia de dos pasos: 1) Reacción multicomponente de Ugi clásica (Esquema 4) y 2) Reacción de Pictet-Spengler. En el primer paso ocurre la condensación entre (2-isocianoetil) benceno, *p*-formaldehído, ácido ciclohexilcarboxílico y aminoacetaldehído dimetil acetal para dar el intermediario de Ugi (4 A), un intermediario similar a (3 A). Luego, en el segundo paso, el intermediario de Ugi fue ciclado con ácido metanosulfónico (MeSO₃H) a 0 °C y luego calentado a 70 °C por 6 h obteniéndose el PZQ con un rendimiento del 65%.



ESQUEMA 4. Reacción de Ugi ³⁵

Todd *et al*³⁶ sintetizaron el PZQ a través de la formación del anillo piperazino (5 B) a partir de (5 A) y posterior ciclación vía radical. El intermediario (5 A) fue obtenido mediante una secuencia de dos pasos de reacción. La primera reacción involucró una aminación reductiva entre 2-bromofenetilamina y 2,2-dimetoxiacetaldehído obteniéndose la amina secundaria. Luego, ésta fue condensada con el derivado de ácido carboxílico originando el intermediario (5 A) (Esquema 5).

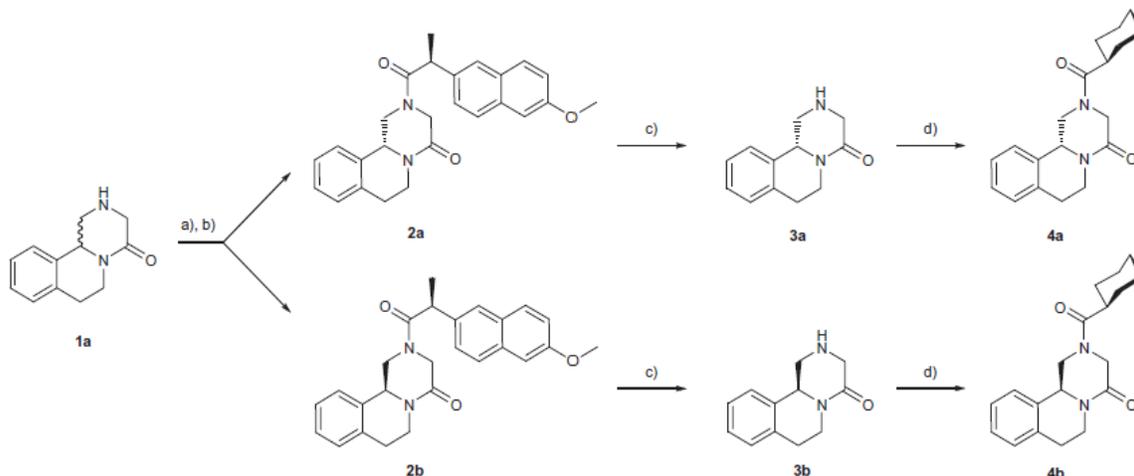


ESQUEMA 5. Síntesis de PZQ por Todd *et al*³⁶

La síntesis propuesta por Kim *et al*³⁷ condujo también a la formación del intermediario (5 A, sin el bromo), el cual fue ciclado directamente al PZQ utilizando MeSO₃H en diclorometano a reflujo por 2 días.

Todas las rutas sintéticas mencionadas anteriormente coinciden en la mayoría de los casos con algunos intermediarios tal como en (2 B) y en (3 A) o pequeñas variantes de estos como en (4 A) y en (5 A).

Recientemente nuestro grupo de investigación³⁸ se enfocó en una resolución sencilla para la obtención de los enantiómeros del PZQ mediante cuatro pasos, el método consiste en la formación de un par de diastereoisómeros derivados de (S)-(+)-naproxeno con la praziquanamina, que se separaron fácilmente por medio de una cromatografía en columna, con una posterior hidrólisis ácida asistida por microondas y acilación con cloruro de ciclohexano-carbonilo. Presentando rendimientos globales del 70% para ambos enantiómeros.



ESQUEMA 6. Síntesis propuesta por nuestro equipo de trabajo, a) Cloruro de ácido del (S)-(+)-naproxeno, *N*-metilmorfolina, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 4 h; b) Separación por cromatografía; c) 85 % H_3PO_4 , 150 °C, 20 min y luego 5M NaOH; d) Na_2CO_3 , cloruro ciclohexanocarbonilo, CH_2Cl_2 , 0 °C a la temperatura ambiente, 2 h.³⁸

Por último, otras síntesis de PZQ han sido publicadas por El-Fayyoumy *et al.*,³⁹ Frehel *et al.*,⁴⁰ Yuste *et al.*,⁴¹ Berkowitz *et al.*⁴² y Carvalho *et al.*⁴³

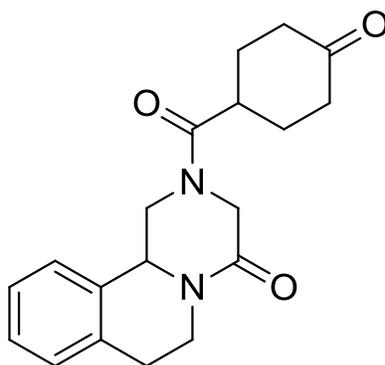
2.3.4 Análogos del PZQ

En la actualidad, existen pocos fármacos esquistosomicidas en desarrollo y la única propuesta emplea el uso del eutómero del PZQ. Cabe recordar que existen reportes de resistencia del *Schistosoma* spp. al PZQ, aunque existen controversias al respecto, por lo que resulta importante trabajar en nuevas alternativas en esta área.^{22, 44, 45}

En 1978, Seubert *et al.*⁴⁶ patentaron una gran diversidad de derivados y análogos (alrededor de 400) que contenían el núcleo pirazisoquinolinona, si bien la patente indica el tipo de sustituyente y la posición que ocupa en el sistema pirazisoquinolinona, no es clara la relación con otros sustituyentes en el núcleo.

En 2010, Dong *et al.*⁴⁷ diseñaron y sintetizaron una serie de análogos de PZQ, seis amidas y cuatro ureas, probaron su actividad esquistosomicida contra formas

juveniles y adultas *S. mansoni* en ratones infectados. Únicamente el derivado ceto (Estructura 5), obtenido de la oxidación del 4'-hidroxipraziquantel, mostró actividad antiparasitaria contra ambas formas del parásito, pero no afectó la motilidad del parásito adulto en cultivos.



ESTRUCTURA 5. Derivado ceto del PZQ

En un trabajo reportado por Liu *et al.*⁴⁸ encontraron varios análogos del PZQ con actividad comparable al PZQ, pero no mejor que este último. Los compuestos fueron evaluados *in vitro* empleando vermes adultos de *S. mansoni*. Los compuestos más activos fueron los representados en Figura 1:

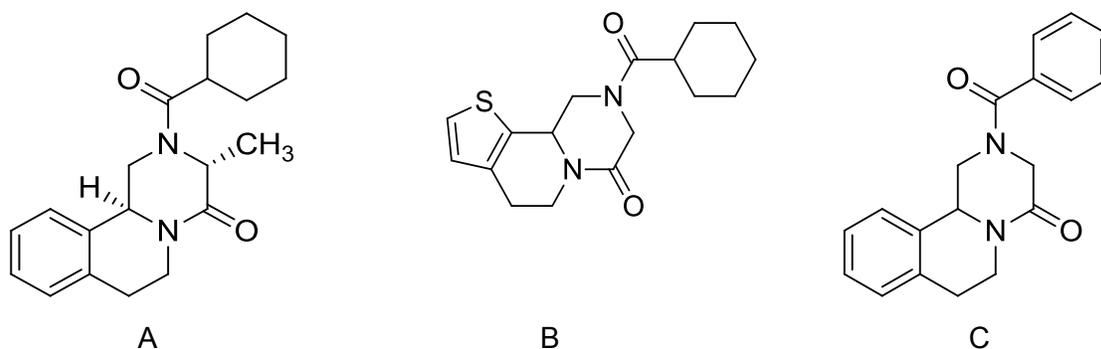
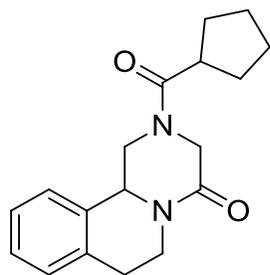


FIGURA 1. Derivados más activos reportados por Liu *et al.*⁴⁸

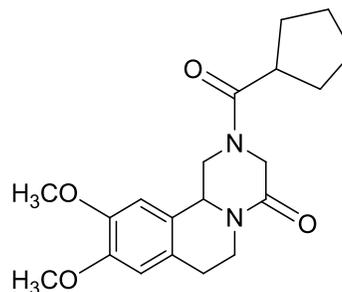
Sadhu *et al.*⁴⁹ sintetizaron un total de diecinueve análogos de PZQ con modificaciones principalmente en el núcleo aromático, el anillo de piperazina, el grupo amida y combinaciones de todas ellas, siendo ensayados *in vitro* en cultivos

de vermes adultos de *S. mansoni*. Entre todos los análogos sintetizados, tres de ellos mostraron actividad moderada.

De los compuestos sintetizados variando el grupo amida, se encontró que este análogo A (Estructura 7) mostró un buen grado de actividad comparado con el análogo B en el cual se incorporaron dos sustituyentes metoxilo en las posiciones 9 y 10 (Estructura 8). La sustitución del grupo ciclohexilo por grupos *p*-trifluorometilbenzoil y *p*-toluensulfonamida dió como resultado una supresión de la actividad. Los análogos de PZQ obtenidos por modificación del anillo piperazina fueron inactivos.

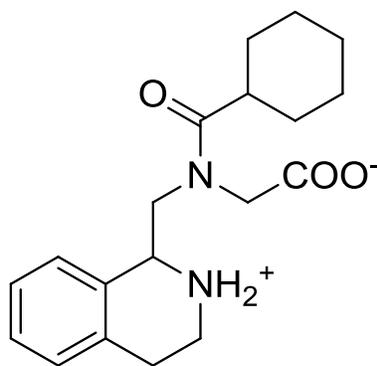


ESTRUCTURA 7. Análogo A



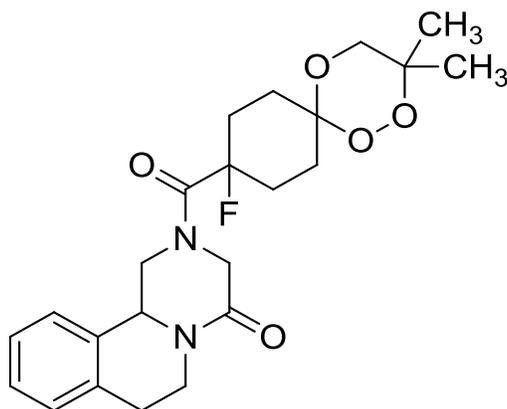
ESTRUCTURA 8. Análogo B

Saeed *et al.*⁵⁰ sometieron a hidrólisis básica el PZQ originando la apertura de la lactama. El compuesto resultante de la hidrólisis (Estructura 9), fue sometido a varias modificaciones en la porción del amino y del ácido carboxílico, sintetizando un total de 16 derivados. Estos derivados fueron de la clase *N*-alquil, *N*-carboxamida, *N*-sulfonamida y sus respectivos ésteres. Posteriormente, Suleiman *et al.*⁵¹ evaluaron la actividad del compuesto (7 A) (Estructura 9) que mostró una actividad esquistosomicida algo superior al PZQ. Respecto a los otros derivados, su actividad biológica en *S. mansoni* no fue reportada.



ESTRUCTURA 9. Compuesto resultante de la hidrólisis básica del PZQ (7 A)

Laurent *et al.*⁵² diseñaron y sintetizaron una clase de compuestos denominados Trioxaquantel[®] que combina el grupo 1,2,4-trioxano y el núcleo pirazinoisoquinolona del PZQ en un solo compuesto. Esta clase de análogos fueron administrados a ratones infectados por *S. mansoni*, solo un compuesto resultó ser más activo (Estructura 10), sin embargo no superó al PZQ. La reducción de la carga parasitaria para este compuesto fue un 27% (dosis de 200 mg/kg) mientras que el PZQ fue de 98% con la misma dosis.



ESTRUCTURA 10. Trioxaquantel[®] fluorado

2.3.5 Actividad biológica

Como ya se había mencionado, el PZQ es efectivo contra infecciones parasitarias producidas por tremátodos y céstodos que infectan animales domésticos, por lo que es considerado un antihelmíntico de amplio espectro.⁵³

Tiene diferentes efectos sobre las etapas de desarrollo del esquistosoma (Wu *et al.*⁵⁴), el PZQ puede matar efectivamente gusanos adultos, además de miracidios y cercarias, pero poco o ningún efecto tiene sobre los huevos⁵⁵, esporoquistes o esquistosómulos.

El efecto más obvio observado en los esquistosomas expuestos al fármaco (*in vitro* o *in vivo*) es la parálisis de la musculatura del gusano, el daño se presenta a nivel del tegumento. El tegumento es la superficie externa del parásito que además de protegerlo de las condiciones adversas en el hospedador (evasión del sistema inmune), permite la absorción de ciertos nutrientes y la excreción de algunos productos metabólicos, control de la motilidad y el control de gradientes osmóticos y electroquímicos. La capa más externa del tegumento en *S. mansoni* comprende una doble bicapa lipídica que cambia periódicamente, sobre todo en aquellas áreas que están dañadas. La membrana externa del tegumento tiene muchas invaginaciones (hoyos o huecos superficiales) que tienen el efecto de incrementar el área superficial del parásito al menos diez veces. Esto provee al parásito una mayor oportunidad de absorber nutrientes (glucosa obtenida del huésped vertebrado, aminoácidos y colesterol).⁵³

Las principales alteraciones morfológicas que pueden ser observadas en el tegumento del parásito son vacuolización en la base del sincitio tegumental y vesiculación de la superficie, afectando las funciones de absorción, excreción y secreción del gusano. También, se ha observado que el esquistosoma puede recuperarse del daño causado por el PZQ.⁵⁴

El tegumento permite que el parásito evada el sistema inmune del huésped mediante un mecanismo conocido como mimetismo antigénico. Los antígenos adquiridos del huésped o sintetizados endógenamente por el parásito e

incorporados sobre la superficie del parásito protegen al mismo contra la respuesta inmune del huésped.⁷⁸

Una vez que se presenta daño en el tegumento la contracción muscular es acompañada y probablemente causada por un rápido flujo de iones Ca^{2+} hacia el interior del esquistosoma, alterando la homeostasis de calcio, como consecuencia se desplazan los esquistosomas desde las venas mesentéricas hacia el hígado, permitiendo así eliminar los parásitos adultos del huésped.^{21 55}

Conforme a los estudios detallados de Abath *et al.*⁶⁸ sobre la estructura del tegumento y cambios en su maduración, la supervivencia del parásito en el huésped es mediada por mecanismos que operan en el tegumento como un resultado de la maduración del parásito, dependiendo así de la dosis y el tiempo después del tratamiento con PZQ para mediar la intensidad del daño al tegumento.⁶⁶

También se sabe que el PZQ inhibe el intercambio del inositol fosfato⁶² he informes anteriores apuntaban a diversas alteraciones en la permeabilidad, repercutiendo así en la estabilidad de la superficie o en la membrana del esquistosoma,^{63 64} por último se sabe que existe una estimulación de la entrada de iones Ca^{2+} a través de canales activados por voltaje.

Estos canales son importantes reguladores de la homeostasis de iones Ca^{2+} y proveen su vía de entrada, iniciando procesos de excitación-contracción, excitación-secreción y otros procesos dependientes de iones Ca^{+2} en músculos, nervios y otras células excitables.⁶⁵

Se ha reportado además que estos son posibles blancos moleculares del PZQ, específicamente las subunidades β de los mencionados canales.⁶¹ Los cuales deben ser farmacológicamente distintos con respecto a los que presenta el huésped, de otra forma, el PZQ sería tóxico al mismo y no produciría un efectivo terapéutico.⁶⁶

Los resultados publicados por Pica-Mattoccia *et al*⁶⁷ sugirieron que la acumulación de iones Ca^{2+} no es una explicación suficiente para el efecto esquistosomicida del PZQ, es decir, no hay correlación entre el flujo de iones Ca^{2+} hacia el parásito y la muerte del parásito.

La mayoría de las drogas esquistosomicidas requieren de una respuesta inmunológica apropiada por parte del huésped para desarrollar su actividad esquistosomicida, por lo tanto, la respuesta inmune del huésped resulta necesaria para un efecto letal.^{66, 69-72}

También, una vía por la cual los esquistosomas puedan evadir la respuesta inmune es por un continuo cambio, particularmente en las áreas dañadas. Por otro lado, existen una serie de moléculas moduladoras y proteasas que confieren al parásito protección contra el sistema inmune del hospedador.⁶⁸

Una variedad de hipótesis han sido propuestas en relación al posible blanco que media la toxicidad del PZQ en el esquistosoma, estando entre las más citadas, la captura de adenosina,⁵⁷ unión del PZQ a la actina⁵⁸ y a la cadena ligera de la miosina⁵⁹, inhibición de la glutatión S-transferasa⁶⁰ ya que se identificó un sitio de unión del PZQ en la estructura cristalina de la enzima, pero aun así las observaciones posteriores no han fundamentado que esta enzima forme parte principal del mecanismo de acción.⁶¹

Una desventaja mencionada que presenta el PZQ es su ineficacia contra las formas juveniles del parásito²¹ y con respecto al distómero que le atribuyen los efectos secundarios y el sabor amargo.

Capítulo III

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

* Realizar la síntesis y el análisis estructural de diferentes derivados arilo de la (*R*)-(–)-praziquanamina.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

* Sintetizar diversos derivados de la (*R*)-(–)-praziquanamina con diferentes ácidos benzoicos sustituidos en la posición 4.

* Analizar de los rotámeros (*anti* y *syn*) mediante Resonancia Magnética Nuclear Dinámica y por Difracción de Rayos X de monocristal.

* Demostrar cuál es el efecto de cada uno de los sustituyentes sobre la relación de los rotámeros (*anti* y *syn*) en disolución así como en estado sólido.

Capítulo IV

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Materiales y Método

Los reactivos empleados en la síntesis de los compuestos son marca Aldrich Chemical Company. El monitoreo de las reacciones se llevo a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF) en placas de sílice Macherey Nagel, como fase móvil se utilizó AcOEt y se revelaron al UV₂₅₄. La concentración de cada una de las fases o mezclas de reacción a realizó a presión reducida en un rotavapor marca Büchi Waterbath B-480.

La purificación de los productos se realizó por medio de cromatografía en columna, la fase estacionaria consistió en Gel de Sílice 60 Merck (0.063-0.200 mm) y como fase móvil un gradiente *n*-Hexano:AcOEt. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher–Johns los cuales no están corregidos.

Los espectros de espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un Espectrofotómetro de FTIR/FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, mediante la técnica de reflectancia totalmente atenuada ATR.

Los espectros de RMN de ¹H (400 MHz) y ¹³C (~100 MHz) se determinaron con un Espectrómetro de RMN de 9.4 T Marca Varian Modelo VNMR5, los correspondientes espectros de ¹H se realizaron a temperatura variable, comenzando a temperatura ambiente variando 10°C hasta llegar a 80°C, después de los 80°C se adecuó al equipo un flujo de nitrógeno de alta pureza ya que el equipo solo con el flujo de aire la temperatura máxima fueron 80°C y fue necesario llegar a temperaturas más elevadas.

El análisis y colección de los datos por Difracción de Rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un Difractómetro de rayos X-monocristal Gemini con detector de área de radiación monocromática de $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ y $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$, se resolvió con *SHELXS 2013* y refinó con *SHELX 2013*, se modeló cada una de las

estructuras con los programas *Mecury* y *ORTEP-3*. Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°), los valores en los paréntesis son la desviación estándar de la última cifra significativa.

4.2 Método experimental

4.2.1 Síntesis del Anillo pirazisoquinolona: Praziquanamina

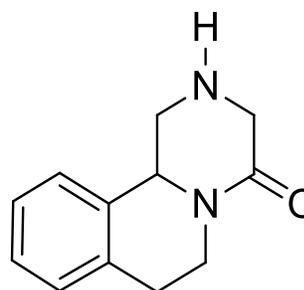
Nombre: Praziquanamina (PZQN)

Nombre sistemático:

1,2,3,6,7,11*b*-hexahidropirazino[2,1*a*]isoquinolin-4-ona

Formula química: C₁₂H₁₄N₂O

Masa: 202.25236 [g·mol⁻¹]



La síntesis del precursor se basó con el método propuesto por Kim *et al.*²⁵

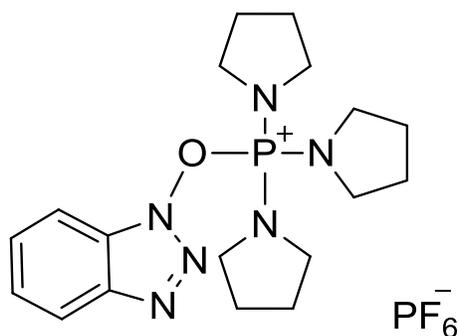
4.2.1.1 Resolución y obtención de la PZQN

Ya que el enantiómero de interés de la PZQN es el (*R*) (*RPZQN*), es necesario resolver la mezcla enantiomérica de la PZQN, utilizando un reactivo de resolución quiral como lo fue el Ácido dibenzoil-L-tartárico (LDBTA). Después se realizaron recristalizaciones con *i*PrOH y H₂O, para formar los cristales correspondientes del enantiómero.

Una vez formados los cristales, se les adiciona cantidad suficiente de H₂O, posteriormente se lleva a un pH de 12 con NaOH al 20%. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 35 mL), se seca y se elimina disolvente a presión reducida. Obteniendo un rendimiento del 57%.

4.2.2 Síntesis por acoplamiento de diferentes derivados.

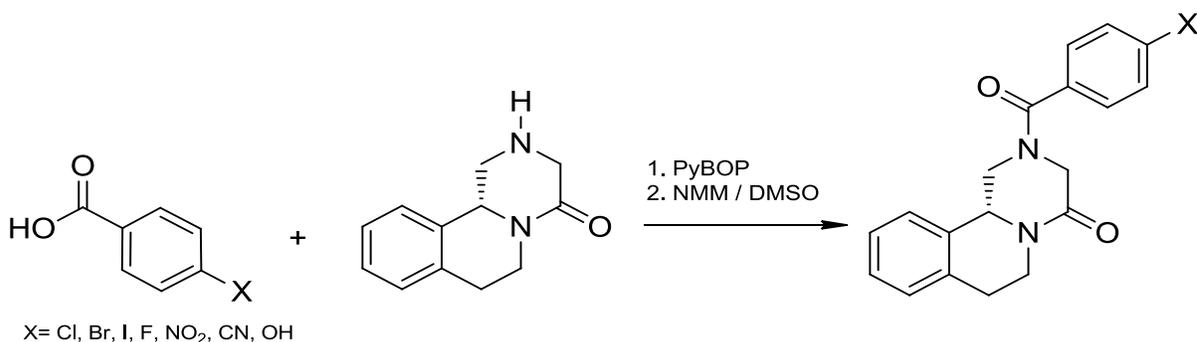
Cada una de las reacciones para la formación de los derivados con -Cl, -Br, -F, -NO₂, -CN y -OH, se llevaron a cabo en las mismas condiciones y con las mismas proporciones, el agente de acoplamiento (Estructura 11) utilizado es el compuesto conocido como PyBOP® (Hexafluorofosfato(benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio).



ESTRUCTURA 11. PyBOP®

4.2.2.1 Condiciones generales de síntesis

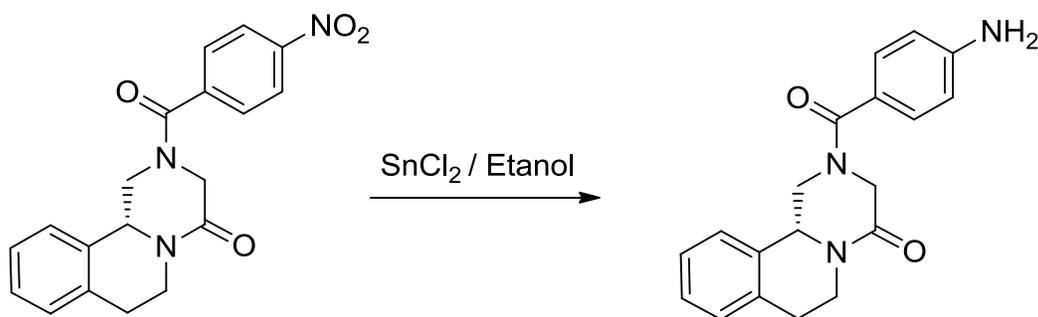
Se hizo reaccionar 1 mmol del ácido benzoico sustituido en la posición 4 con 1mmol (202.25 mg, 1 mmol) de RPZQN, (531.01 mg, 1 mmol) de PyBOP, 0.55 mL N-metilmorfolina (NMM) y 5 mL Dimetilsulfoxido (DMSO), se colocó en agitación por 3 hrs. y se monitoreó cada una de las reacciones por medio de CCF (Fase móvil AcOEt) observando al UV₂₅₄ y revelando con el reactivo de Dragendorff.



ESQUEMA 7. Reacción general de síntesis utilizando PyBOP®

Una vez que se corroboró que todos los reactivos se han consumido para dar paso a la formación del producto de interés, la mezcla de reacción se procesó. Se añadió 100 mL de CH_2Cl_2 , posteriormente se realizaron diferentes lavados a la fase orgánica primero con HCl 1N (4 · 30 mL), NaHCO_3 (4 · 30 mL) y por último con H_2O (4 · 30 mL). Se hizo pasar la fase orgánica en una columna de Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida.

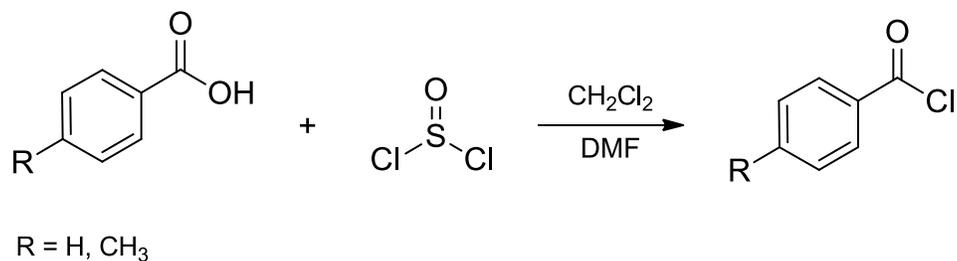
La síntesis del derivado amino ($-\text{NH}_2$) se realizó mediante una reducción selectiva con cloruro estañoso del precursor nitrado, se realizó conforme al método reportado por Bellamy *et al*⁶⁵



ESQUEMA 8. Reducción selectiva con cloruro estañoso del grupo funcional nitro.

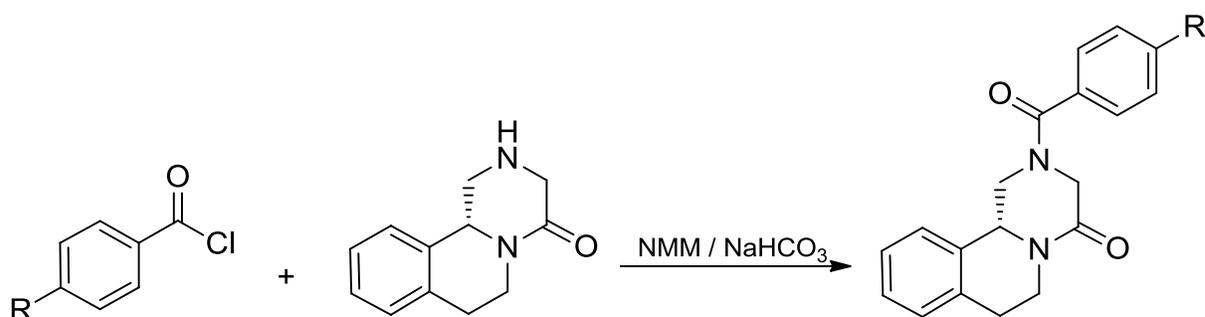
Se colocó 50 mg (0.14 mmol) del derivado $-\text{NO}_2$ y 135 mg (0.05 mmol) de SnCl_2 , añadiendo 20 mL de etanol, se agitó por 1 h. Posteriormente se lleva a pH 8 con la cantidad suficiente de NaOH 20% p/v y enseguida a pH 5 con ácido acético, por último la fase acuosa se extrajo con (3 · 50 mL) AcOEt .

Los derivados con el benzoilo y el $-\text{CH}_3$, se sintetizaron mediante la formación del cloruro de ácido, como a continuación se muestra (Esquema 9):



ESQUEMA 9. Síntesis general del cloruro de ácido

Una vez formado el cloruro del ácido se hizo reaccionar con la (*R*)-(-) praziquanamina (Esquema 10).



ESQUEMA 10. Reacción del cloruro de ácido con la (*R*)-(-)-praziquanamina

Se colocó 2 mmol del ácido benzoico correspondiente y 0.15 mL (2.1 mmol) de SOCl₂ en 50 mL de CH₂Cl₂ más 5 gotas de DMF, se dejó a reflujo por 3 h.

Una vez que se enfría la mezcla de reacción se añadieron 202.25 mg (1 mmol) de RPZQN, 100.8 mg, (1.2 mmol) de NaHCO₃ y 303.5 mg (3 mmol) de NMM, se agitó y se monitoreó la reacción cada 30 min. Se realizaron diferentes lavados a la fase orgánica con HCl 1N (4 · 30 mL), NaHCO₃ (4 · 30 mL) y por último con H₂O (4 · 30 mL).

4.2.2.2 Purificación de los derivados arilo

Se purificó cada derivado en una columna empacada con gel de sílice como fase estacionaria, el sistema utilizado como fase móvil es AcOEt:*n*-Hexano, comenzando con proporciones 75:25 hasta llegar a 100% de AcOEt, la mayoría de los derivados eluyen en la proporción 85:15 y las primeras fracciones con 90:10, se concentró en el rotavapor utilizando una bomba de vacío a baja presión, eliminando todo el disolvente y obteniendo el compuesto sólido y puro.

Si la purificación no resultó ser adecuada con lo descrito anteriormente, se realizó la cristalización del compuesto en una mezcla de MeOH:H₂O aplicando calor, éste sistema de disolventes además resultó ser adecuado para obtener cristales de cada uno de los derivados para la técnica de Difracción de Rayos X de monocristal.

Capítulo V.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron 10 derivados arilo de la ^{*}(*R*)-(–)-praziquanamina con diferentes ácidos benzoicos sustituidos en la posición 4, los cuales a continuación se muestran:

Tabla 1. Derivados arilo

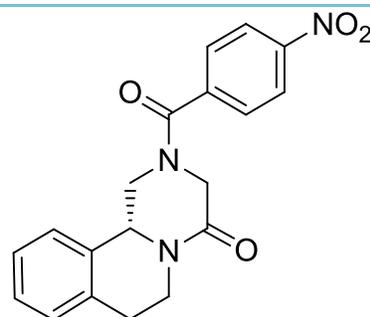
Derivado	Estructura
R4BzPZQN P. f. 133 – 136 °C (<i>R</i>)-(–)-2-(4-benzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-<i>a</i>]isoquinolin-4-ona	
R4MePZQN P. f. 190 – 191 °C Reportado (US 4001411): 183 – 184 °C (<i>R</i>)-(–)-2-(4-metilbenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-<i>a</i>]isoquinolin-4-ona	
R4CNPZQN P. f. 177 – 180 °C Reportado (US 4001411): 214 – 215 °C (<i>R</i>)-(–)-2-(4-cianobenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-<i>a</i>]isoquinolin-4-ona	

* Polarimetría: medición de la rotación angular para *R* = - 321.1 y *S* = +321.0

R4NO₂PZQN

P. f. 221 – 223 °C

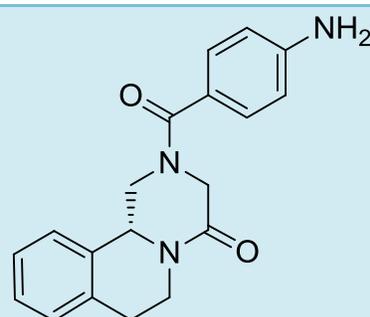
(R)-(-)-2-(4-nitrobenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona



R4NH₂PZQN

P. f. 239 – 240 °C

(R)-(-)-2-(4-aminobenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona

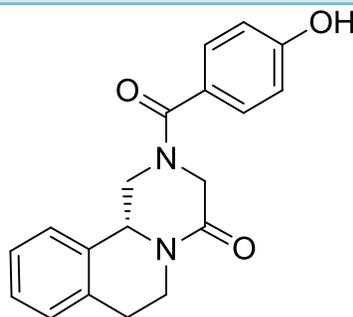


R4OHPZQN

P. f. 219 – 221 °C

Reportado (US 4001411): 243 – 245 °C

(R)-(-)-2-(4-hidroxibenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona

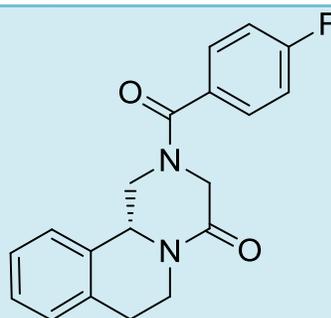


R4FPZQN

P. f. 183 – 185 °C

Reportado (US 4001411): 181 – 182 °C

(R)-(-)-2-(4-fluorbenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona

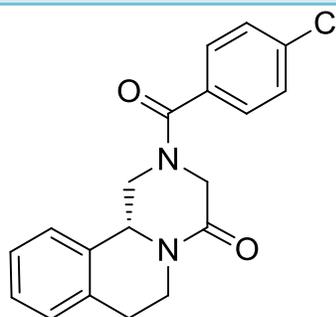


R4CIPZQN

P. f. 215 – 217 °C

Reportado (US 4001411): 214 – 215 °C

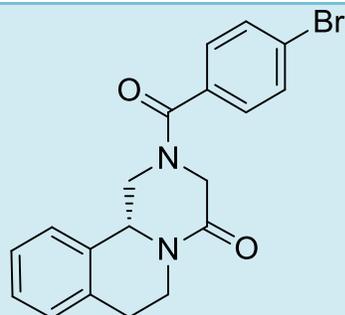
(R)-(-)-2-(4-clorobenzoil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona



R4BrPZQN

P. f. °C 239 – 240°C

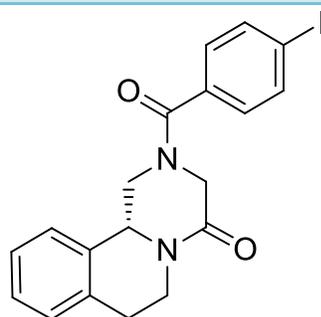
(R)-(-)-2-(4-bromobenzoyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona



R4IPZQN

P. f. 213 – 215°C

(R)-(-)-2-(4-iodobenzoyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona



La caracterización los derivados, se realizó por las técnicas espectroscópicas y espectroméricas convencionales, los resultados se compilaron a continuación.

5.1 Espectrometría de absorción en el Infrarrojo

Cada uno de los espectros correspondientes a los compuestos sintetizados indica la presencia del grupo funcional amida, conforme a las bandas observadas debido a las vibraciones del carbonilo y de estiramiento que fueron asignadas, confirmando el enlace amida en cada uno de los derivados, como se aprecia en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las bandas observadas en los espectros de absorción en el IR de cada uno de los derivados.

Bandas (cm^{-1})				
Derivado	$\nu_{\text{C=O}}$ 1740-1630 cm^{-1}	$\nu_{\text{C-N}}$ 1400-1250 cm^{-1}	ν correspondientes a cada sustituyente	
R4BzPZQ	1635 y 1615	1421 y 1443		
R4MePZQN	1638 y 1628	1418		
R4CNPZQN	1631	1418	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2229	
R4NO ₂ PZQN	1629	1424	$\nu_{\text{N-O}}$ 1510	$\nu_{\text{C-N}}$ 873
R4OHPZQN	1622 y 1606	1407 y 1442	$\nu_{\text{O-H}}$ 3135	$\nu_{\text{C-O}}$ 1236
R4FPZQN	1636	1418		
R4CIPZQN	1634	1416		
R4BrPZQN	1644 y 1632	1415		
R4IPZQN	1633	1412		

Como se puede observar en la Tabla 2, la información que nos proporcionan los espectros es referente a los grupos funcionales que se encuentran presentes en la estructura de los derivados, de las cuales en algunos casos se pueden observar las dos bandas correspondientes a los carbonilos.

Respecto a los derivados con sustituyente $-\text{CH}_3$ y $-\text{H}$, los espectros son muy similares, por lo cual resulta difícil diferenciar entre cada uno de ellos, ya que ambos presentan bandas entre 3000-2800 cm^{-1} , correspondientes al metilo y metilenos. Además en los derivados halogenados, no se logra identificar las bandas correspondientes a los halógenos en base a lo reportado la literatura ($\nu_{\text{C-F}} = 1350-1100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-Cl}} = 1100-1020 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-Br}} = 1080-1000 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_{\text{C-I}} = 650-450 \text{ cm}^{-1}$).

5.2 Espectrometría de masas

Los resultados proporcionados por la técnica de espectrometría de masas por impacto electrónico se resumen en la Tabla 3. Se observa un patrón de fragmentación similar en cada uno de los compuestos.

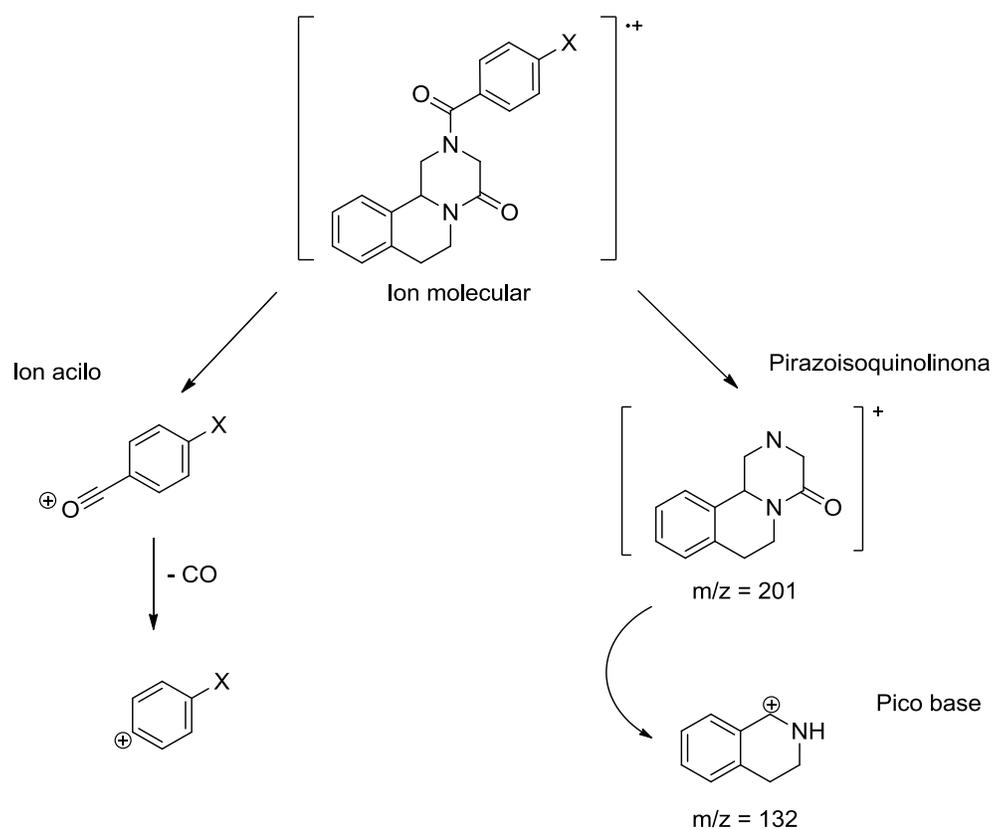
Tabla 3. Resumen de los resultados de Espectrometría de Masas.

Derivado	Picos (m/z) (%abundancia)
R4BzPZQ	306 (28); 201 (59); 185 (48); 146 (30); 145(40); 132 (100) ; 130 (22); 115 (11); 105 (62); 77 (48).
R4MePZQN	320 (40); 202 (10); 201 (76); 189 (10); 185 (36); 146 (22); 145 (36); 132 (100) ; 119 (82); 117 (10); 91 (56); 65 (14).
R4CNPZQN	331 (28); 201 (50); 186 (10); 185 (60); 172 (10); 146 (43); 145 (65); 132 (100) ; 130 (90); 115 (15); 102 (44).
R4NO ₂ PZQN	351 (28); 201 (42); 185 (48); 150 (48); 146 (37); 145 (55); 132 (100) ; 130 (30); 120 (30); 104 (25); 92 (10); 76 (11).
R4NH ₂ PZQN	321 (31); 201 (31); 145 (16); 132 (43); 120 (100) ; 115 (15); 92 (20); 65 (14)
R4OHPZQN	322 (37); 202 (12); 201 (72); 185 (36); 146 (26); 145 (42); 132 (100); 130 (26); 121 (90); 115 (17); 105 (15); 93 (22); 83 (16); 77 (24); 65 (20); 55 (22).
R4FPZQN	324 (29); 201 (57); 185 (52); 146 (33); 145 (47); 132 (100); 130 (26); 123 (76); 115 (11); 95 (38).
R4CIPZQN	340 (22); 201 (65); 185 (55); 146 (35), 145 (50); 132 (100) ; 130 (26); 115 (12); 75 (10).
R4BrPZQN	386 (22); 384 (22); 202 (11); 202 (11); 201 (79); 185 (69); 183 (40); 157 (20); 155 (20); 146 (37); 145 (49); 132 (100) ; 130 (27), 117 (10); 115 (10).
R4IPZQN	432 (15); 231 (50); 203 (20); 201 (60); 185 (52); 146 (37); 145 (49); 132 (100) ; 120 (28); 115 (13); 104 (18); 76 (20).

Los iones moleculares presentes en los espectros de espectrometría de masas son los correspondientes a la relación masa/carga de las estructuras ionizadas de cada uno de los derivados sólo con la pérdida de un electrón.

Con respecto al patrón de fragmentación que se observa en cada uno de los espectros, se deduce que a partir de la ruptura homolítica (Esquema 11) a nivel del enlace α de la amida del nitrógeno correspondiente de la (R)-(–)-praziquanamina y del carbonilo proveniente del ácido benzoico, se detecta el ion

acilo y el fragmento correspondiente al núcleo pirazinoisoquinolinona praziquanamina.



ESQUEMA 11. Fragmentación de los derivados.

La relación masa/carga del ión acilo detectado va a depender del tipo de sustituyente o grupo funcional que presente en su estructura y posteriormente tendrá una pérdida de CO_2 ; Con respecto al derivado con $-NH_2$, el ion acilo resultó ser el pico base del espectro.

Por último, el fragmento correspondiente al núcleo pirazinoisoquinolinona origina diferentes pérdidas hasta llegar al pico base correspondiente al catión de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Para determinar la relación de los rotámeros presentes en la molécula de cada uno de los derivados sintetizados, se recurrió a dos técnicas: Difracción de rayos X de monocristal para determinar la relación en estado sólido y RMN dinámica para la determinación de la relación en disolución.

5.3 Difracción de Rayos X de monocristal

Las estructuras cristalinas de los derivados fueron analizadas mediante la técnica de Difracción de Rayos X, a excepción de los derivados con $-H$ y $-Cl$ que no cristalizaron adecuadamente ya que posiblemente el núcleo cristalino no se encuentra en completo equilibrio en la solución sobresaturada provocando un cambio en la segregación y adhesión de los cristales.⁷³

Todos los cristales fueron obtenidos por recristalización mediante par de disolventes en MeOH/H₂O, las proyecciones ORTEP Figura 2-8 se obtuvieron utilizando el programa ORTEP-3.⁷⁴

Ya que la difracción de rayos X⁷⁵ es considerada un método de análisis estructural que permite la localización directa de los átomos en una molécula y a su vez permite determinar la configuración absoluta, en el caso de difracción de rayos X de monocristal, el parámetro de Flack es un parámetro que se calcula durante el refinamiento estructural utilizado para estimar la configuración absoluta de un modelo estructural determinado.

En el caso de los derivados con $-F$ y $-CH_3$, no se logró determinar una configuración absoluta durante el refinamiento de los datos colectados, al no ser confiable el parámetro de Flack, cada uno de los parámetros de Flack son reportados en la Tabla 3. En general si el valor del parámetro es cercano a 0, la estructura absoluta propuesta por el refinamiento es probablemente correcta.⁷⁶

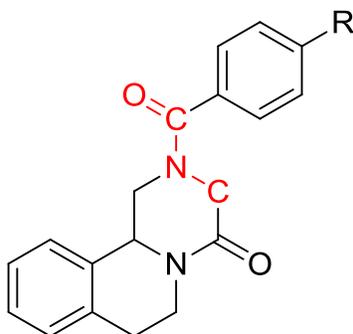
Tabla 3. Datos cristalográficos de los diferentes derivados arilo (continúa):

	R4MePZQN	R4CNPZQN	R4NO₂PZQN
Fórmula química	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄
Masa molecular/gmol⁻¹	320.38	331.37	351.35
Tamaño del cristal/mm³	0.348 · 0.452 · 0.556	0.108 · 0.348 · 0.600	0.028 · 0.194 · 0.430
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	Pc	C2	P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.4144(3)	19.3483(12)	6.6518(4)
b/Å	10.0978(4)	10.3460(7)	13.1454(10)
c/Å	10.9230(4)	16.7383(10)	18.6212(19)
α/°	90	90	90
β/°	91.425(4)	91.239(6)	90
γ/°	90	90	90
Volumen de la unidad de celda/Å³	817.54(6)	3349.8(4)	1628.2(2)
Z	2	8	4
Temperatura/K	130(3)	130(2)	130(2)
Tipo de radiación	MoKα	CuKα	CuKα
Densidad/mgm⁻³	1.301	1.314	1.433
Coefficiente de absorción/mm⁻¹	0.085	0.701	0.849
F(000)	340	1392	736
Θ/°	3.732–29.505	4.572–73.440	4.117–73.439
Índices de rangos	–9 ≤ h ≤ 9 –13 ≤ k ≤ 13 –14 ≤ l ≤ 13	–23 ≤ h ≤ 17 –10 ≤ k ≤ 12 –20 ≤ l ≤ 20	–7 ≤ h ≤ 5 –16 ≤ k ≤ 15 –11 ≤ l ≤ 22
Reflexiones colectadas	6452	6749	3803
Reflexiones por unidad	3092/2940	4549/3405	2704/2028
R_{int}	0.0176	0.0457	0.0487
Datos/restricciones/parámetros	3092 / 2 / 218	4549 / 1 / 452	2704 / 0 / 235
Completo/%	99.7	99.7	99.9
Índices de R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0329, wR2 = 0.0795	R1 = 0.0483 , wR2 = 0.1046	R1 = 0.0517 , wR2 = 0.1183
Índices de R (todos los datos)	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0813	R1 = 0.0751, wR2 = 0.1226	R1 = 0.0748, wR2 = 0.1354
Ajuste en F²	1.029	1.076	1.052
Corrección de absorciones	Analítica	Analítica	Analítica
Mayor diferencia del pico del agujero / e Å⁻³	0.145/–0.229	0.298/–0.194	0.206/–0.211
Flack	1.005(584)†	–0.288(408) ⁺	–0.105(383) ⁺

	R4OHPZQN	R4FPZQN	R4BrPZQN	R4IPZQN
Fórmula química	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₂	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	C ₁₉ H ₁₇ IN ₂ O ₂
Masa molecular/gmol⁻¹	322.35	324.34	385.25	432.25
Tamaño del cristal /mm³	0.059 · 0.081 · 0.490	0.186 · 0.286 · 0.511	0.040 · 0.222 · 0.488	0.052 · 0.077 · 0.325
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P21	P21/c	P21	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	12.0211(13)	7.9213(4)	8.2118(4)	7.4843(3)
b/Å	5.8733(7)	10.2663(5)	19.2257(10)	9.5920(5)
c/Å	12.2121(14)	18.9620(10)	10.3148(4)	22.7833(13)
α/°	90	90	90	90
β/°	113.836(13)	98.897(5)	97.823(4)	90
γ/°	90	90	90	90
Volumen de la unidad de celda/Å³	788.68(17)	1523.48(14)	1613.32(13)	1635.60(14)
Z	2	4	4	4
Temperatura/K	130(2)	130(3)	130(2)	130(2)
Tipo de radiación	CuKα	MoKα	MoKα	MoKα
Densidad/mgm⁻³	1.357	1.414	1.586	1.755
Coefficiente de absorción/mm⁻¹	0.755	0.101	2.562	1.972
F(000)	340	680	784	856
Θ/°	3.957–73.518	3.574–25.349	3.568–26.052	3.422–26.050
Índices de rangos	-14 ≤ h ≤ 14	-7 ≤ h ≤ 9	-10 ≤ h ≤ 7	-9 ≤ h ≤ 9
	-4 ≤ k ≤ 6	-10 ≤ k ≤ 12	-23 ≤ k ≤ 23	-11 ≤ k ≤ 11
	-14 ≤ l ≤ 15	-22 ≤ l ≤ 22	-10 ≤ l ≤ 12	-28 ≤ l ≤ 28
Reflexiones colectadas	4092	6366	7345	11844
Reflexiones por unidad	2249/2009	2783/2261	5375/4540	3193/3076
R_{int}	0.0380	0.0209	0.0304	0.0274
Datos/restricciones/parámetros	2249 / 1 / 220	2783 / 0 / 217	5375 / 1 / 434	3193 / 0 / 217
Completo/%	99.3	99.6	99.3	99.1
Índices de R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0522, wR2 = 0.1411	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0830	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0591	R1 = 0.0190, wR2 = 0.0391
Índices de R (todos los datos)	R1 = 0.0618, wR2 = 0.1651	R1 = 0.0484, wR2 = 0.0901	R1 = 0.0528, wR2 = 0.0647	R1 = 0.0206, wR2 = 0.0397
Ajuste en F²	1.150	1.035	0.891	1.047
Corrección de absorciones	Analítica	Analítica	Analítica	Analítica
Mayor diferencia del pico del agujero/e Å⁻³	0.339/-0.386	0.193/-0.196	0.445/-0.491	0.423/-0.316
Flack	0.016(294) ⁺	NA	0.021(14) [*]	-0.016(11) ⁺

⁺ Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259 † Estructura absoluta no puede ser determinado de forma fiable * Refinado como una inversión doble de 2 componentes (cristales gemelos)

Para determinar la conformación de cada uno de los derivados, se realizó una revisión de la magnitud del ángulo de torsión formado por O2-C13-N2-C10 (Estructura 11, Tabla 4), enlaces correspondientes a la formación del enlace amida entre el sistema pirazinoisoquinolinona y el ácido benzoico sustituido en la posición 4, en este ángulo se presenta un cambio en la magnitud que implica el tipo de conformación.



ESTRUCTURA 11. Estructura general que indica el ángulo de torsión que define la conformación

Tomando en cuenta la magnitud del ángulo de torsión (Tabla 4) mencionado previamente y la posición de los grupos carbonilo de las amidas presentes en la estructura de cada uno de los compuestos sintetizados, la conformación de los derivados con sustituyente $-I$, $-CH_3$, $-OH$ y $-Br$ es *anti* (Figura 2-5), sus ángulos de torsión oscilan entre -172.7° y 168.7° , mientras que los derivados con sustituyente $-NO_2$, $-CN$ y $-F$ presentan una conformación *syn* con ángulos que están entre -2.9 y 2.2 (Figura 6-8). Se determinó que los sustituyentes electrodonadores presentan una conformación *anti* y los sustituyentes electroattractores la conformación favorecida es *syn*.

En base a la formación de cada uno de los cristales y los resultados mostrados en la Tabla 4 (en relación a los parámetros de la celda: grupo espacial y sistema cristalino) indica que los derivados *anti* y *syn* no son estructuralmente equivalentes

o isoestructurales, por no presentar un mismo grupo espacial y sistema cristalino, todos los derivados cristalizaron con un diferente empaquetamiento.

La tendencia que tiene el -F a un diferente empaquetamiento cristalino comparada con los demás halógenos como lo son el -Br y el -I, se encuentra ligada a la diferencia de electronegatividad que se presenta entre cada uno de ellos, además se ve involucrada la densidad electrónica que aporta cada uno de los sustituyentes; Con los sustituyentes -CN y -Br se presenta un arreglo estructural diferente al presentar dos unidades en la celda.

Por otro lado el derivado sustituido con el grupo funcional -NO₂, fue sintetizado previamente por un grupo de investigación del Instituto de Química de la UNAM,⁷⁷ como un compuesto racémico, propiamente no comparable con nuestro conformero, ya que se trabajó solo con compuestos que presentan configuración (*R*), se identificó que el compuesto sintetizado en el IQ de la UNAM presenta un grupo espacial distinto, C₂/c; se revisó que el proceso de síntesis del análogo fue a partir de la hidrólisis del Praziquantel y posterior reacción con el cloruro de *p*-nitrobenzoilo, no se menciona la vía de formación de los cristales. Considerando lo anterior es posible decir que la vía de síntesis también contribuye con la conformación que adquirió la estructura y a su vez la formación del cristal en estudio.

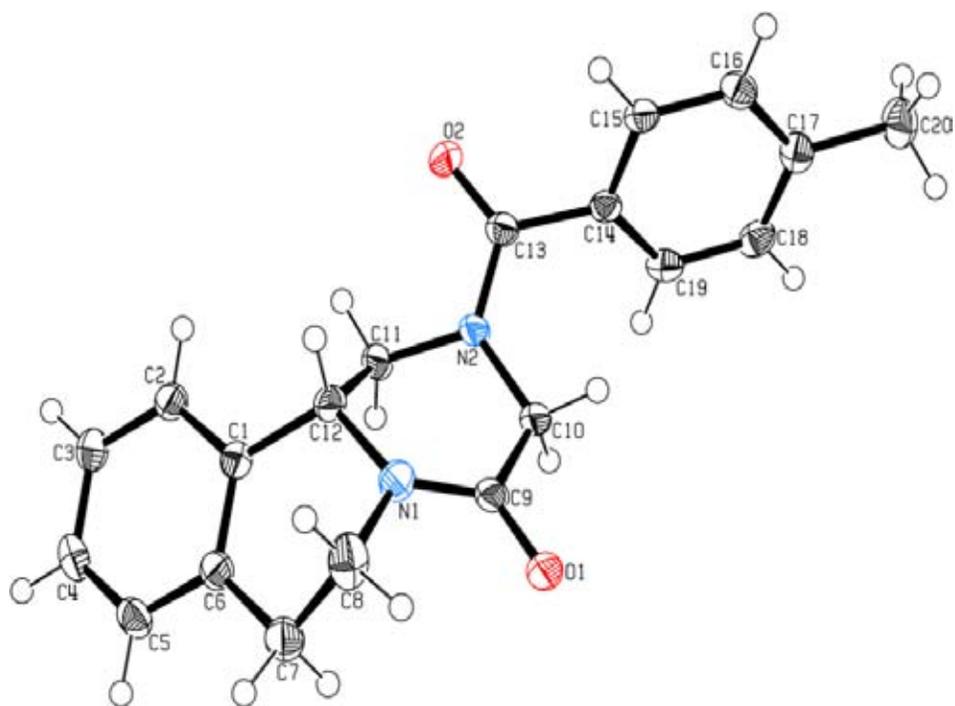


FIGURA 2. Proyección tipo ORTEP del R4MePZQN (conformero *anti*).

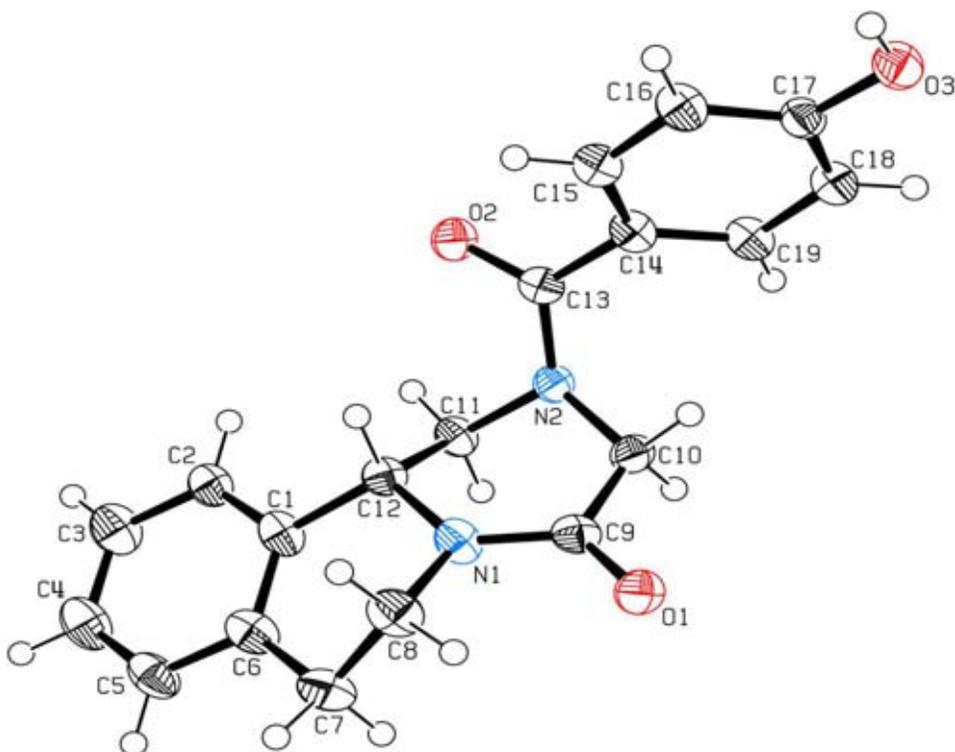


FIGURA 3. Proyección tipo ORTEP del R4OHPZQN (conformero *anti*).

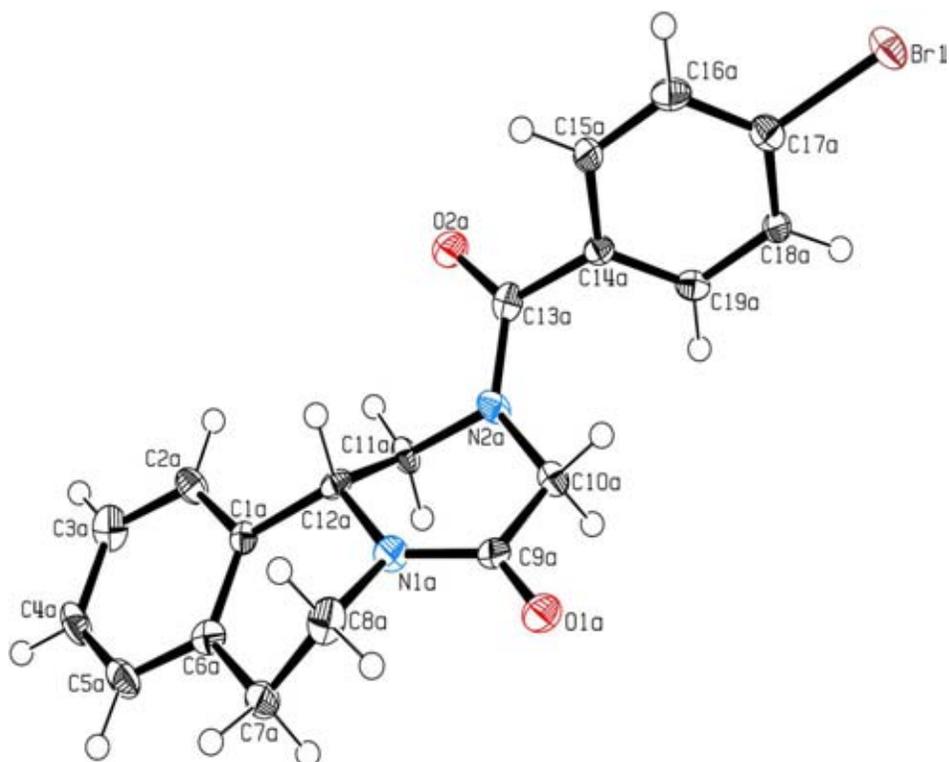


FIGURA 4. Proyección tipo ORTEP del R4BrPZQN (confórmero *anti*).

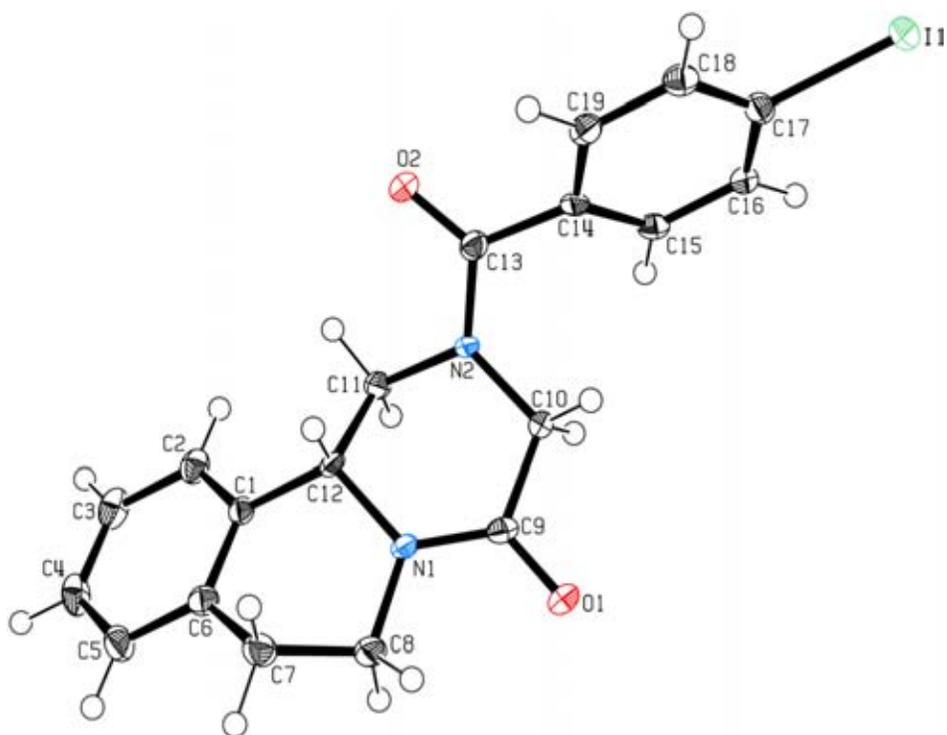


FIGURA 5. Proyección tipo ORTEP del R4IPZQN (confórmero *anti*).

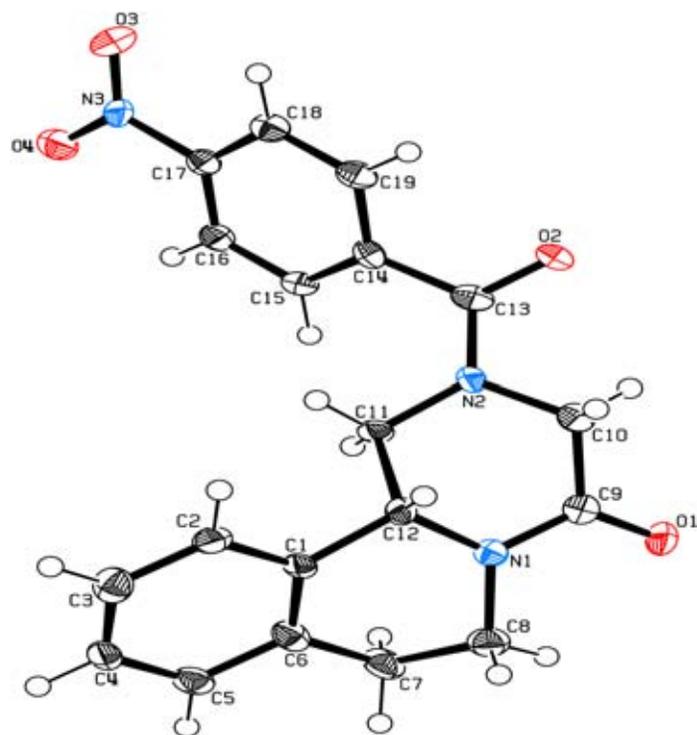


FIGURA 6. Proyección tipo ORTEP del R4NO₂PZQN (confórmero *syn*).

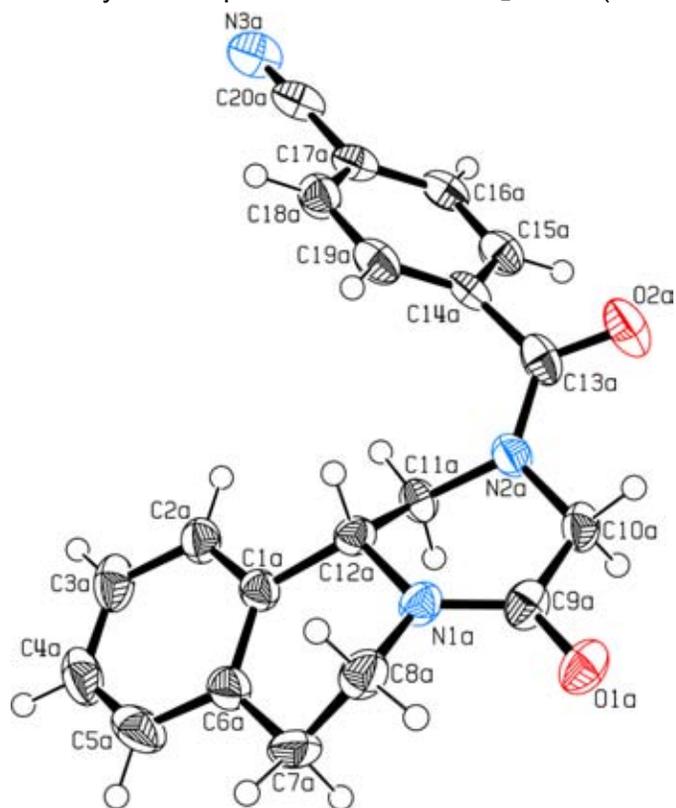


FIGURA 7. Proyección tipo ORTEP del R4CNPZQN (confórmero *syn*).

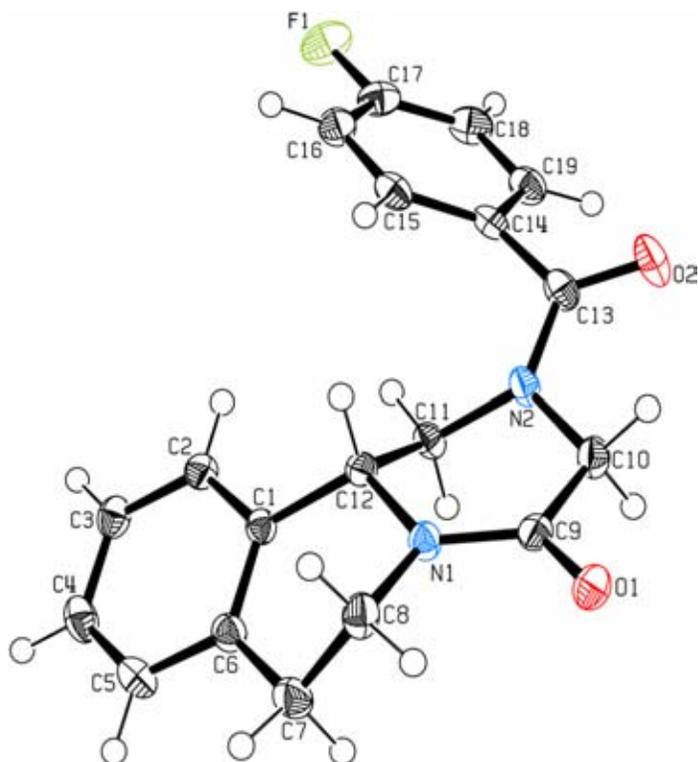


FIGURA 8. Proyección tipo ORTEP del R4FPZQN (confórmero *syn*).

En las conformaciones moleculares de cada uno de los derivados se observa que la parte del benzoilo es plana y en la correspondiente a la 1,2,3,4-tetrahidrosoquinolina existen ligeras torsiones, por lo que en la Tabla 4 se seleccionan y resumen algunas longitudes de enlace y ángulos de torsión correspondientes a cada uno de los derivados. También se indican en la Tabla 5 los enlaces de hidrógeno.

Tabla 4. Longitud de enlace y ángulos de torsión (continúa):

Información geométrica seleccionada					
Enlace	Distancia [Å]	Enlaces	Ángulo [°]	Enlaces	Ángulo [°]
R4MeBzPZQ					
C17—C20	1.514(3)	N1—C9—C10	119.36(16)	C6—C7—C8—N1	-54.3(2)
N1—C9	1.342(3)	N2—C13—C14	117.59(16)	O2—C13—N2—C10	-172.5(2)
O1—C9	1.231(2)			C1—C6—C7—C8	19.3(3)
C10—C9	1.513(3)				
C13—N2	1.359(2)				
C13—O2	1.227(2)				
C14—C13	1.500(3)				
R4CNPZQN (dos unidades se presentaron en la celda asimétrica)					
C17A—C20A	1.438(7)	N3A—C20A—C17A	177.8(6)	C6A—C7A—C8A—N1A	-52.1(5)
C17B—C20B	1.442(7)	N3B—C20B—C17B	179.1(6)	N1B—C8B—C7B—C6B	-50.0(6)
C20A—N3A	1.151(7)	N1A—C9A—C10A	118.6(4)	C10A—N2A—C13A—O2A	1.1(7)
N3B—C20B	1.136(7)	N1B—C9B—C10B	119.6(4)	O2B—C13B—N2B—C10B	-2.9(7)
N1A—C9A	1.342(6)	N2A—C13A—C14A	119.4(4)	C1A—C6A—C7A—C8A	23.5(6)
N1B—C9B	1.350(6)	N2B—C13B—C14B	118.7(4)	C1B—C6B—C7B—C8B	20.9(6)
O1A—C9A	1.231(6)				
O1B—C9B	1.237(6)				
C10A—C9A	1.512(6)				
C9B—C10B	1.509(6)				
N2A—C13A	1.347(6)				
C13B—N2B	1.352(6)				
O2A—C13A	1.234(6)				
O2B—C13B	1.235(6)				
C14A—C13A	1.508(7)				
C13B—C14B	1.497(7)				
R4NO₂PZQN					
N3—C17	1.477(7)	O4—N3—O3	123.3(5)	N1—C8—C7—C6	-55.0(6)
O3—N3	1.227(6)	N1—C9—C10	114.8(4)	C10—N2—C13—O2	0.6(7)
O4—N3	1.222(6)	N2—C13—C14	119.6(4)	C1—C6—C7—C8	30.4(7)
N1—C9	1.358(6)				
O1—C9	1.218(6)				
C9—C10	1.519(7)				
N2—C13	1.342(6)				
O2—C13	1.230(6)				
C13—C14	1.525(7)				
R4OHPZQN					
O3—C17	1.369(6)	N1—C9—C10	118.3(4)	C6—C7—C8—N1	-54.3(7)
N1—C9	1.354(7)	N2—C13—C14	119.8(5)	C10—N2—C13—O2	-159.8(4)
O1—C9	1.237(6)			C1—C6—C7—C8	25.4(7)
C10—C9	1.511(7)				
N2—C13	1.357(6)				
O2—C13	1.251(6)				
C13—C14	1.487(6)				
R4FPZQN					
F1—C17	1.3619(17)	N1—C9—C10	118.63(12)	N1—C8—C7—C6	-53.26(16)
N1—C9	1.3512(17)	N2—C13—C14	118.40(12)	C10—N2—C13—O2	2.2(2)
O1—C9	1.2264(16)			C1—C6—C7—C8	23.27(19)
C9—C10	1.512(2)				
N2—C13	1.3573(18)				

O2—C13	1.2277(16)				
C14—C13	1.492(2)				
R4BrPZQN (dos unidades se presentaron en la celda asimétrica)					
C17A—Br1	1.901(7)	N1A—C9A—C10A	118.3(6)	C6A—C7A—C8A—N1A	-52.9(7)
C17B—Br2	1.902(6)	N1B—C9B—C10B	120.1(6)	C6B—C7B—C8B—N1B	-52.3(7)
N1A—C9A	1.359(8)	N2A—C13A—C14A	117.9(6)	C10A—N2A—C13A—O2A	-172.7(6)
N1B—C9B	1.358(7)	N2B—C13B—C14B	115.7(6)	C10B—N2B—C13B—O2B	168.7(6)
O1A—C9A	1.216(7)			C8A—C7A—C6A—C1A	23.6(8)
O1B—C9B	1.231(7)			C8B—C7B—C6B—C1B	22.9(8)
C9A—C10A	1.511(8)				
C10B—C9B	1.507(8)				
N2A—C13A	1.357(8)				
N2B—C13B	1.360(8)				
O2A—C13A	1.230(8)				
O2B—C13B	1.217(8)				
C13A—C14A	1.518(9)				
C14B—C13B	1.517(9)				
R4IPZQN					
I1—C17	2.105(3)	N1—C9—C10	120.0(3)	C6—C7—C8—N1	53.8(4)
N1—C9	1.344(4)	N2—C13—C14	117.3(3)	C10—N2—C13—O2	-168.4(3)
O1—C9	1.229(4)			C8—C7—C6—C1	-46.4(4)
C10—C9	1.519(5)				
N2—C13	1.355(4)				
O2—C13	1.224(4)				
C13—C14	1.510(4)				

Tabla 5. Enlaces de hidrógeno formados de cada uno de los derivados sintetizados (continúa).

Enlaces de hidrógeno			
Átomos	Dist. H, O [Å]	Dist. C, O [Å]	Ángulo C, H, O [°]
R4MeBzPZQ			
C10—H10B—O2i	2.5400	3.248(3)	128.200
C11—H11A—O2i	2.4900	3.352(2)	145.100
C12—H12—O1ii	2.4800	3.310(2)	139.800
C4—H4—O1iii	2.4600	3.410(3)	174.100
C8—H8B—O1	2.3400	2.735(3)	102.900
C11—H11B—O2	2.3400	2.763(2)	104.600
(i) x, -y, -0.5+z; (ii) x, -y, 0.5+z; (iii) x, -1+y, z.			
R4CNBzPZQ			
C12A—H12A—O1Ai	2.5000	3.362(5)	144.400
C7A—H7A—O2Ai	2.5900	3.199(6)	119.500
C16A—H16A—O2Bii	2.5200	3.323(6)	142.800
C18B—H18B—O2Aiii	2.4100	3.103(6)	129.100
C19A—H19A—O1Ai	2.5900	3.416(5)	145.600
C8A—H8B—O1A	2.3100	2.745(6)	105.700
C8B—H8D—O1B	2.3500	2.769(6)	104.400
C10A—H10A—O2A	2.3700	2.742(6)	101.400
(i) 1.5-x, -0.5+y, 1-z; (ii) 0.5+x, 0.5+y, z; (iii) -0.5+x, -0.5+y, z.			
R4NO2BzPZQ			
C16—H16—O2i	2.3300	3.014(6)	128.500
C11—H11A—O1ii	2.4000	3.215(6)	139.600
C15—H15—O1ii	2.4800	3.357(6)	153.400
C8—H8B—O1	2.4200	2.794(6)	101.700

(i) $-0.5+x$, $1.5-y$, $-z$; (ii) $-x$, $0.5+y$, $0.5-z$.			
R4OHBzPZQ			
C10—H10B—O2i	2.5800	3.243(7)	124.300
C11—H11A—O2ii	2.5200	3.282(6)	133.600
O3—H1—O1iii	1.94(8)	2.677(5)	157.(7)
C8—H8B—O1	2.3200	2.754(8)	105.500
(i) x , $1+y$, z ; (ii) $1-x$, $0.5+y$, $2-z$; (iii) $1-x$, $-0.5+y$, $1-z$.			
R4FBzPZQ			
C8—H8A—O2i	2.4400	3.2558(17)	139.100
C19—H19—O2ii	2.5400	3.2300(18)	129.300
C8—H8B—O1	2.3300	2.7545(17)	105.000
(i) $1-x$, $0.5+y$, $0.5-z$; (ii) $-x$, $1-y$, $-z$.			
R4BrBzPZQ			
C4A—H4A—O1Ai	2.6000	3.486(8)	156.000
C4B—H4B—O1Bii	2.5900	3.397(8)	143.100
C8A—H8B—O1A	2.3200	2.755(8)	105.300
C8B—H8D—O1B	2.3000	2.738(7)	105.800
C11B—H11B—O2B	2.3500	2.740(7)	102.300
C11A—H11D—O2A	2.3300	2.742(8)	104.100
C10A—H10B—O1B	2.5300	3.364(8)	141.200
(i) x , y , $-1+z$; (ii) x , y , $1+z$.			
R4IBzPZQ			
C7—H7B—O1i	2.4000	3.301(4)	151.300
C16—H16—O2ii	2.5700	3.164(4)	120.700
C11—H11A—O2	2.3400	2.757(4)	104.500
(i) $-0.5+x$, $1.5-y$, $-z$; (ii) $-x$, $0.5+y$, $0.5-z$.			

Los resultados anteriores muestran una relación entre el tipo de sustituyente y la conformación o tipo de isomería estructural que presenta cada derivado en estado sólido (electrodonadores conformación *anti* y electroattractores conformación *syn*)

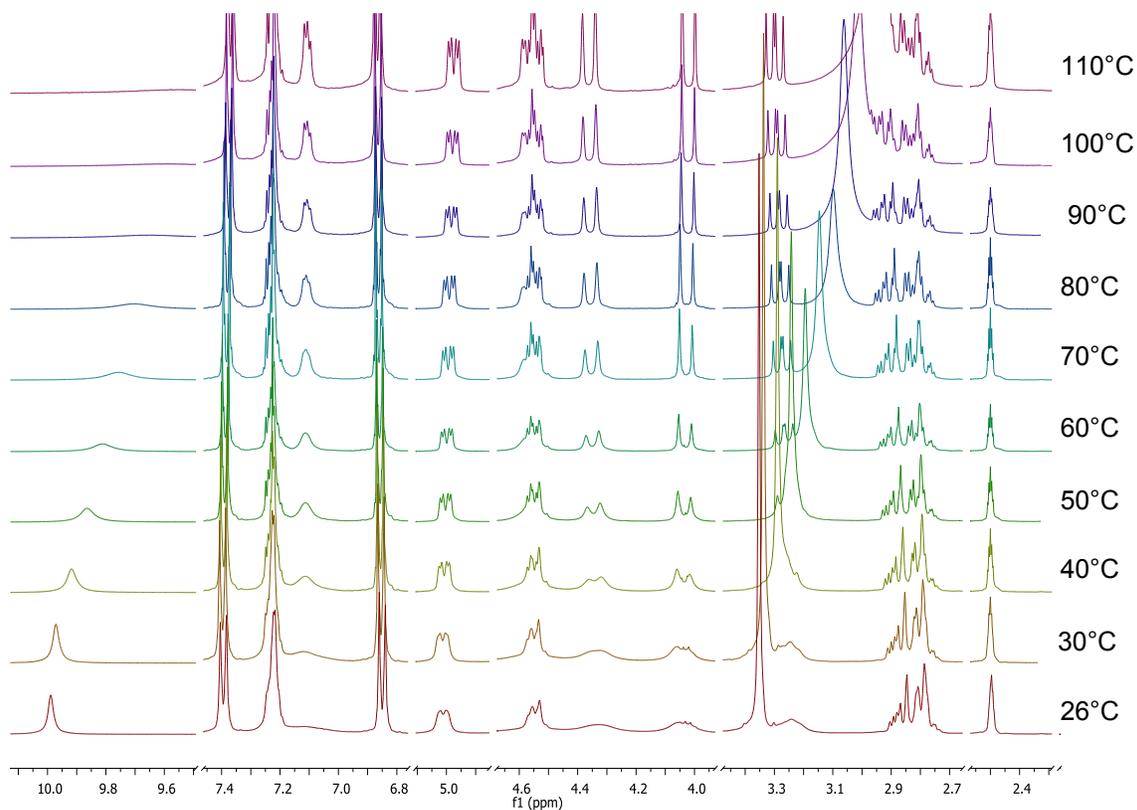
Una vez analizada la estructura de algunos derivados en estado sólido se pasa al análisis en disolución, la técnica que se utilizó como herramienta que nos ayudó a identificar la relación de los rotámeros en solución es la Resonancia Magnética Nuclear ^1H dinámica.

5.4 Resonancia Magnética Nuclear ^1H dinámica y de ^{13}C

Este análisis se fundamenta en los resultados obtenidos por Resonancia Magnética Nuclear ^1H dinámica, así se puede determinar la presencia de los rotámeros en disolución, ya que en estado sólido se favorece la conformación *anti*

para los compuestos electrodonadores y conformación *syn* para los electroattractores, para saber si presentan la misma conformación en disolución que en estado sólido, fue importante establecer las condiciones del experimento a diferentes temperaturas, comenzando a temperatura ambiente y subiendo 10°C cada vez hasta llegar a los 110°C (temperatura máxima permitida en el equipo) para observar cuál conformero se ve favorecido. Los compuestos seleccionados para este experimento fueron los derivados con los sustituyentes -OH, -F, -NO₂, -CH₃ y -H.

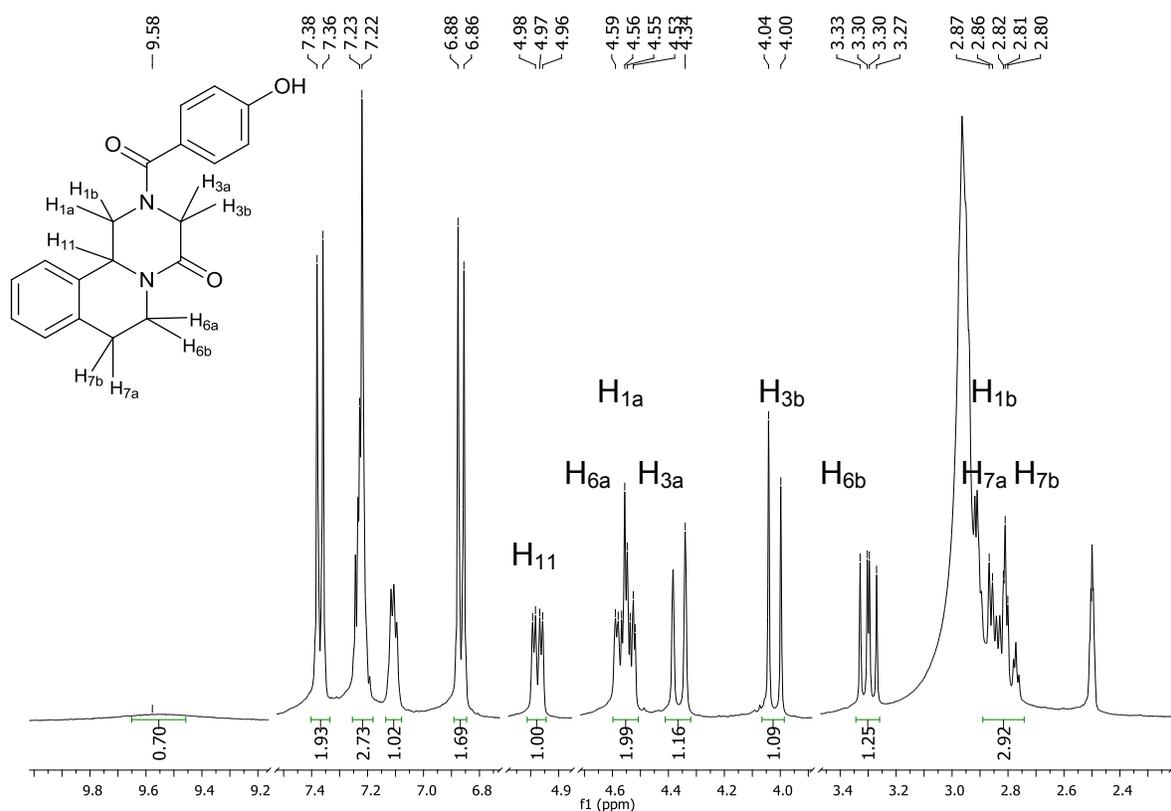
La asignación de los protones se realizó con apoyo de los resultados obtenidos anteriormente por nuestro equipo de trabajo.³⁸



Espectro 1. RMN de ¹H del ROHPZQN (110-26°C, 400 MHz, DMSO-*d*₆).

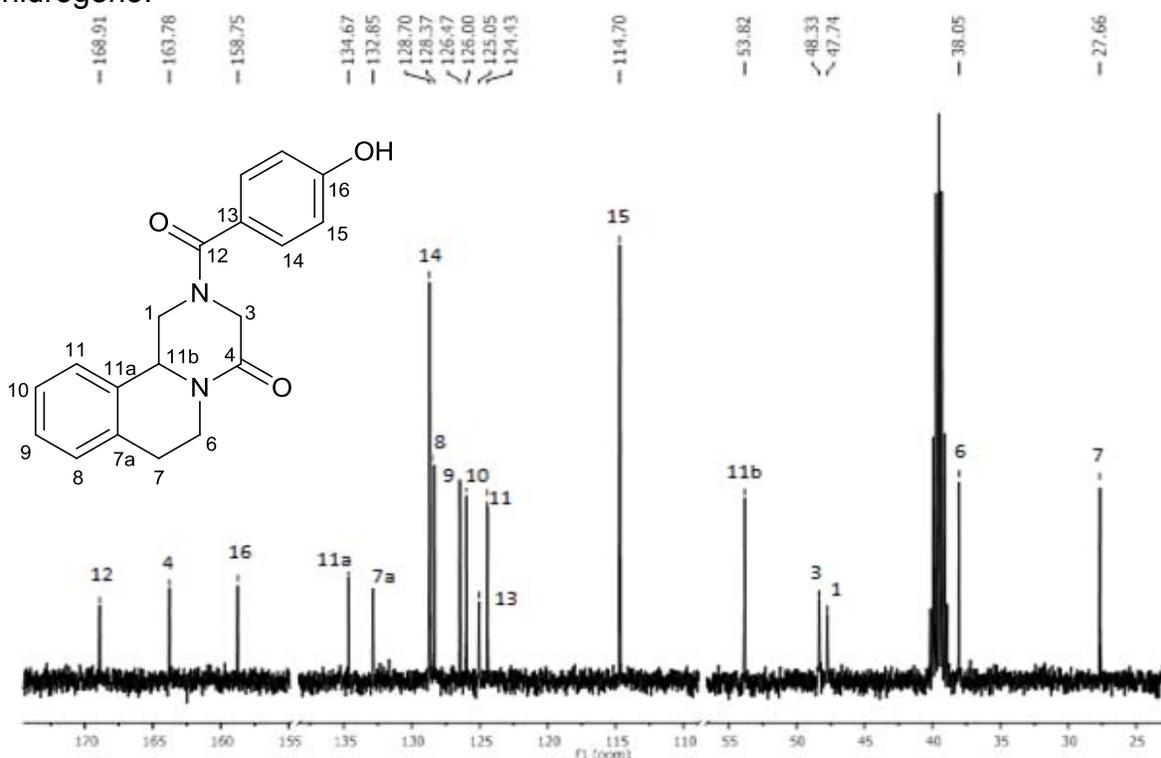
En el Espectro 1 de RMN de ¹H del ROHPZQN (110-26°C, 400 MHz, DMSO-*d*₆), se observa como con el incremento de la temperatura algunas señales se fueron

desacoplando de otras, siendo muy evidente en la zona de los desplazamientos químicos que corresponden a los átomos de hidrógenos aromáticos. Con el aumento de la temperatura se define el sistema AB en 4.36 y 4.02 ppm correspondiente a los átomos de hidrógeno del átomo de carbono 3 en el núcleo del sistema pirazinoisoquinolinona, se desacopla la señal múltiple que aun no se define a esa temperatura de 110°C, correspondiente a uno de los átomos de hidrógeno en el carbono 6 del núcleo pirazinoisoquinolinona; también se define la señal correspondiente al átomo de hidrógeno del carbono asimétrico con un desplazamiento químico de 4.98 ppm.



Espectro 2. RMN de ¹H del ROHPZQN (110°C, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 4.55 (m, *J* = 14.9, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 4.36 (AB, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.02 (AB, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.30 (m, *J* = 13.2, 10.3 Hz, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 3H).

En el Espectro 2 de RMN de ^1H del ROHPZQN (110°C , 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) y con base al proyecto anterior,³⁸ la señal en 9.58 ppm corresponde al átomo de hidrógeno enlazado con el átomo de oxígeno del anillo aromático proveniente del ácido benzoico sustituido con el hidroxilo. Las señales de los protones que pertenecen a los anillos aromáticos se observan entre 7.37 y 6.87 ppm; la señal múltiple en 4.55 ppm corresponde a los átomos de hidrógeno de los átomos de carbonos 1 y 6 integrando para 2 hidrógenos; la señal múltiple en 3.30 ppm que integra para 1 hidrógeno corresponde al átomo de hidrógeno H_6 del átomo de carbono 6; el múltiplete entre 2.92 y 2.74 ppm que integra para 3 hidrógenos corresponde a los átomos de hidrógeno H_{1b} del átomo de carbono 1 y los hidrógenos del átomo de carbono 7; el sistema AB de los hidrógenos en la posición 3 del núcleo pirazinoisoquinolinona, se asignó a las señales 4.36 y 4.02 ppm al H_{3b} , integrando cada señal para un átomo de hidrógeno; el átomo de hidrógeno del átomo de carbono estereogénico de la posición 11b del núcleo se asignó a la señal doble de doble en 4.98 ppm que integra para un átomo de hidrógeno.



Espectro 3. RMN de ^{13}C del ROHPZQN (110°C , 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.91 (C_{12}), 163.78 (C_4), 158.75 (C_{16}), 134.67 (C_{11a}), 132.85 (C_{7a}), 128.70 (C_{14}), 128.37 (C_8),

126.47 (C₉), 126.00 (C₁₀), 125.05 (C₁₃), 124.43 (C₁₁), 114.70 (C₁₅), 53.82 (C_{11b}), 48.33 (C₃), 47.73 (C₁), 38.05 (C₆), 27.66 (C₇).

En el Espectro 3 de RMN de ¹³C del ROHPZQN (110°C, 101 MHz, DMSO-*d*₆), las señales en 168.91 y 163.78 ppm corresponden a los desplazamientos de los carbonilos (C₁₂ y C₄) del átomo de carbono del grupo amida y lactama respectivamente, la señal en 158.75 ppm se asignó al C₁₆ unido al hidroxilo; El desplazamiento químico del C_{11a} se asignó en la señal 134.67 ppm y el C_{7a} en 132.85 ppm, conforme a los desplazamientos y entorno químico se fueron asignando las señales a los carbonos indicados anteriormente.

Un compuesto más que fue analizado por esta técnica fue el R4FPZQN, sin embargo no se llegó a la temperatura deseada para determinar adecuadamente los rotámeros. (Anexo C) RMN ¹H del RFPZQN (110°C, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 4H), 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 16.5, 11.7, 8.7 Hz, 2H), 4.34 (AB, J = 17.5 Hz, 1H), 4.04 (AB, J = 17.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.3, 10.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 2H). RMN ¹³C del RFPZQN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.74 (C₁₂), 163.51 (C₄), 134.67 (C₁₆), 132.67 (C_{11a}), 131.05 (C_{7a}), 128.52 (C₁₄), 128.23 (C₅), 126.25 (C₁₃), 124.33 (C₉), 115.12 (C₁₀), 114.74 (C₁₁), 114.48 – 114.09 (C₁₅), 53.89 (C_{11b}), 53.59 (C₃), 47.59 (C₁), 37.92 (C₆), 27.64 (C₇).

Para concluir se realizó RMN dinámica a los compuestos con sustituyentes –CH₃, –NO₂ y –H. Los resultados no son adecuados por que no se llegó a observar uno solo de los rotámeros por no alcanzar una temperatura adecuada (Anexo C).

Capítulo VI.

VI. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de 10 derivados de la (*R*)-(–)-praziquanamina con diferentes derivados de ácido benzoico sustituidos en la posición 4. La estructura de cada uno de éstos se confirmó con apoyo de los resultados espectroscópicos y espectrométricos (IR, EM, RMN dinámica) y por Difracción de Rayos X de monocristal.

Se demostró mediante Difracción de Rayos X de monocristal que en estado sólido, el efecto electrodonador de los sustituyentes -CH₃, -Br, -OH y -I favorece a una conformación *anti* mientras que los electroattractores (-F, -CN, -NO₂) favorece a una configuración *syn*.

La conformación más favorecida en solución no se determina claramente mediante los resultados obtenidos por RMN ¹H dinámica a 110°C.

La técnica de Difracción de Rayos X de monocristal presenta ventajas en comparación con la de RMN ¹H dinámica ya que requiere menor tiempo de estudio. La interpretación de resultados y la información obtenida resultó ser concluyente.

Capítulo VII.

VII. PERSPECTIVAS

Será pertinente probar cuál de los derivados obtenidos son activos, comparar la actividad con base en la conformación favorecida y ver si existe relación entre la actividad y la conformación.

Capítulo VIII.

VIII. REFERENCIAS

1. Pumarola A., *Microbiología y Parasitología Medica*, Salvat Editores S. de A., 2° edición, Madrid, Cap. 78; 863-865.
2. World Health Organization, Preventive chemotherapy in human helminthiasis, Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers, **2006**; 59.
3. Dömling A. y Khoury K., *ChemMedChem*, **2010**; 5; 1410-1434.
4. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/trematodos.html>; Consultada por última vez: 08/12/14 4:23 pm
5. Pererira A. y Pérez M., *Parasitologia*, **2004**, 23, 104-110.
6. <http://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>; Consultada por última vez: 19/03/15 8:57 am
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/es/>; Consultada por última vez: 19/03/15 10:10 am
8. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001321.htm>; Consultada por última vez: 19/03/15 10:05 am
9. Rojas J., *Jano*, **2009**; N° 1.746, 14-18
10. *Drugs for parasitic infections. Treatment Guidelines from The Medical Letter*. **2008**; 9; 1-5.
11. García H., *Expert Reviews*, **2008**; 6(3); 1-4.
12. Nash T, *Expert Reviews*, **2011**; 11(8); 1175-1183.
13. Pumarola A., *Microbiología y Parasitología Medica*, Salvat Editores S. de A., 2° edición, Madrid, Cap. 78; pág. 868-869.
14. http://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/health_professionals/index.html; Consultada por última vez: 19/03/15 9:23 am
15. Assana E., *Elsevier, Veterinary Parasitology*, **2013**; 195; 14-23.
16. García H., *The lancet*, **2003**; 361; 547-556.

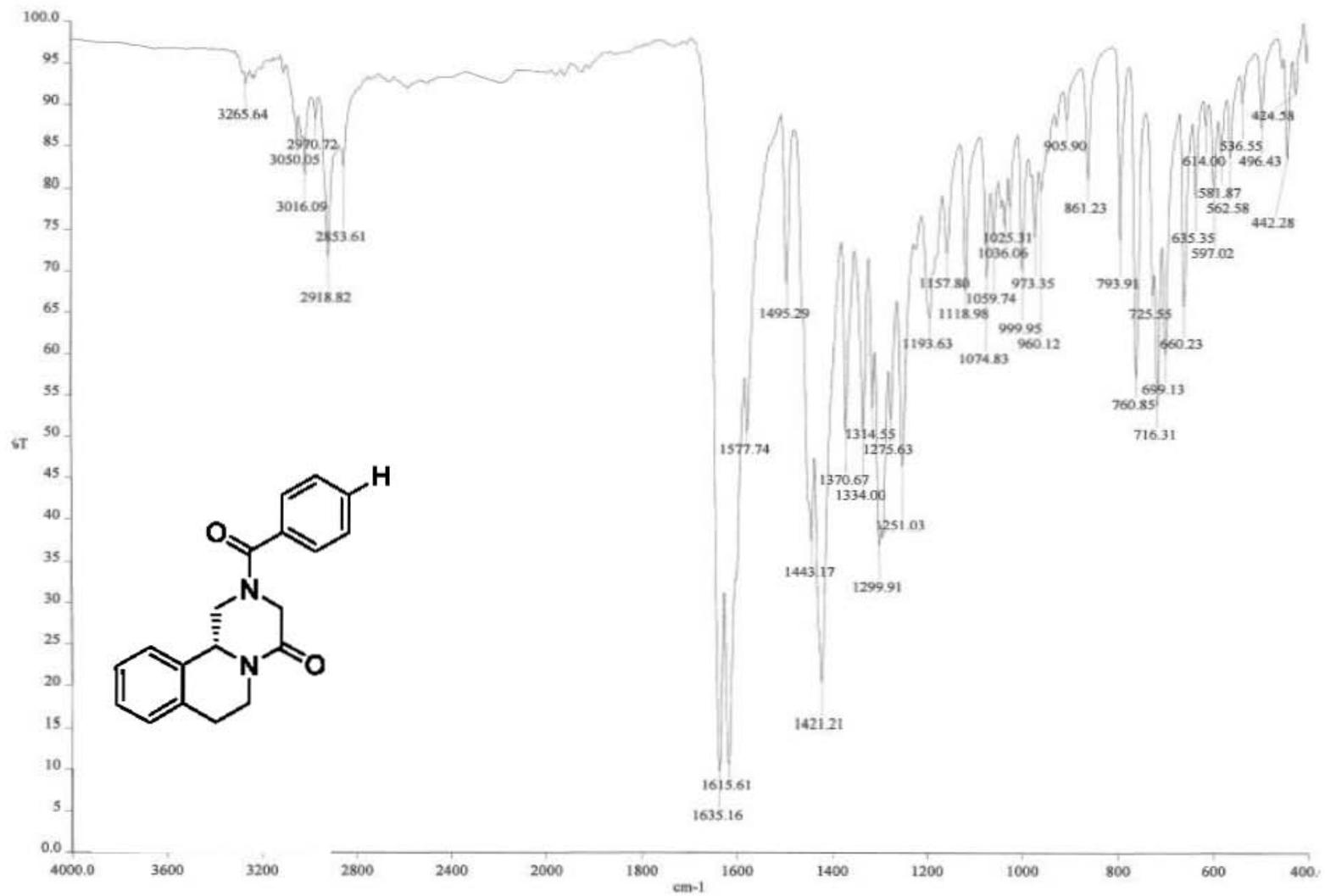
17. http://www.cdc.gov/parasites/taeniasis/health_professionals/index.html;
Consultada por última vez: 19/03/15 9:15 am
18. Massaiti O., *Expert Rev. Neurotherapeutics*, **2004**; 4(1); 129-139.
19. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>,
Consultada por última vez: 19/03/15 9:17 am
20. Fallon PG, Doenhoff MJ. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. *Am J Trop Med Hyg.* **1994**; 51(1); 83-88.
21. Cioli D, Pica-Mattoccia L., *Parasitol Res.*, **2003**; 90 Supp 1: S3-9.
22. Abdul-Ghani R, Loutfy N, el-Sahn A, Hassan A., *Parasitol Res.*, **2009**; 104(5); 955-65.
23. Shu-Hua X, Catto BA., *J Infect Dis.*, **1989**; 159(3); 589-92.
24. Staudt, U., *Parasitol. Res.*, **1992**; 78; 392-397.
25. Pica-Mattoccia L., *Parasitic Helminths: Targets, Screens, Drugs and Vaccines*; **2012**; 309-310.
26. Grove D. I., *C.A.B International*; **1900**; 233-240.
27. Geonnert, R. and Andrews, P., *Parasitenkd*, **1977**; 52; 129-150.
28. Seubert J, Pohlke R, Loebich F., *Experientia*, **1977**; 33(8); 1036-1037.
29. Fenwick, A., *Trends Parasitol*, **2003**; 19; 509–515.
30. Seubert J, Herbet T, Andrews P, inventores; 2-Acyl-4-oxo pyrazinoisoquinoline derivatives and process for the preparation thereof. Patente europea. 4,001,411 4. Enero **1977**.
31. Shen Z, Han B, Wickramasinghe S., *Desalination*, **2006**; 195(1-3); 40-50.
32. Roszkowski P, Maurin JK, Czarnocki Z., *Tetrahedron Asymmet*, **2006**; 17(9); 1415-9.
33. Ma C, Zhang Q-F, Tan Y-B, Wang L., *J Chem Res*, **2004**; 35 (40); 186-7.
34. Kim HJ, Lee YS, Park H, Kim CS., *Tetrahedron*, **1998**; 54(26); 7395-7400.
35. Cao H, Liu H, Domling A, *Chemistry*, **2010**; 16(41); 12296-8.
36. Todd MH, Ndubaku C, Bartlett PA., *J Org Chem*, **2002**; 67(12); 3985-3988.
37. Kim JH, Lee YS, Kim CS., *Heterocycles*, **1998**; 48(11); 2279-85.
38. Cedillo A., *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**; 25; 133.

39. El-Fayyoumy S, Mansour W, Todd MH., *Tetrahedron Lett*, **2006**; 47(8); 1287-90.
40. Frehel D, Maffrand J-P., *Heterocycles*, **1983**; 20(9); 1731-35.
41. Yuste F, Pallás Y, Barrios H, Ortíz B, Sánchez-Obregón R., *J Heterocycl Chem*, **1986**; 23; 189-190.
42. Berkowitz WF, John TV., *J Org Chem*, **1984**; 49(26); 5269-71.
43. Carvalho MR, de Souza JP, de Araújo HC., *Quim Nova*, **1999**; 22(1); 5-10.
44. Geerts S, Gryseels B., *Clin Microbiol Rev*, **2000**; 13(2); 207-222.
45. Doenhoff MJ, Kusel JR, Coles GC, Cioli D., *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2002**; 96(5); 465-9.
46. Seubert J, Pohkle R, Tomas H, Andrews P, inventores; Ring substituted pyrazino-isoquinoline derivatives and their preparation. Patente Americana. 4,120,961. 17 de Octubre de 1978.
47. Dong Y, Chollet J, Vargas M, Mansour NR, Bickle Q, Alnouti Y, *Bioorg Med Chem Lett.*, **2010**; 20(8); 2481-84.
48. Liu H, William S, Herdtweck E, Botros S, Dömling A., *Chem Biol Drug Des*, **2012**; 79(4); 470-7.
49. Sadhu PS, Kumar SN, Chandrasekharam M, Pica-Mattocchia L, Cioli D, Rao VJ, *Bioorg Med Chem Lett*, **2012**; 22(2); 1103-6.
50. Saeed AEM, Karim ELA, Ahmed BM, Ibrahim KEE, Suleiman ML, Suleiman SM., *Saudi Pharm Society*, **2003**; 11(4); 172-83.
51. Suleiman MI, A/Karim EI, Saad AM, Ibrahim KE, Ahmed BM, Saeed AEM, *Saudi Pharm J*, **2005**; 13(4); 171-8.
52. Laurent SAL, Boissier J, Cosledan F, Gornitzka H, Robert A, Meunier B. *European J Org Chem*, **2008**; 208(5); 895-13.
53. Mansour TE, *United Kingdom: Cambridge University Press*, **2002**.
54. Wu W, Wang W, Huang YX, *Parasitol Res*, **2011**; 109(6); 1501-7.
55. Matsuda H, Tanaka H, Nogami S, Muto M, *J Exp Med*, **1983**; 53(6); 271-274.
56. Day TA, Bennett JL, Pax RA., *Parasitol Today*, **1992**; 8(10); 342-4.

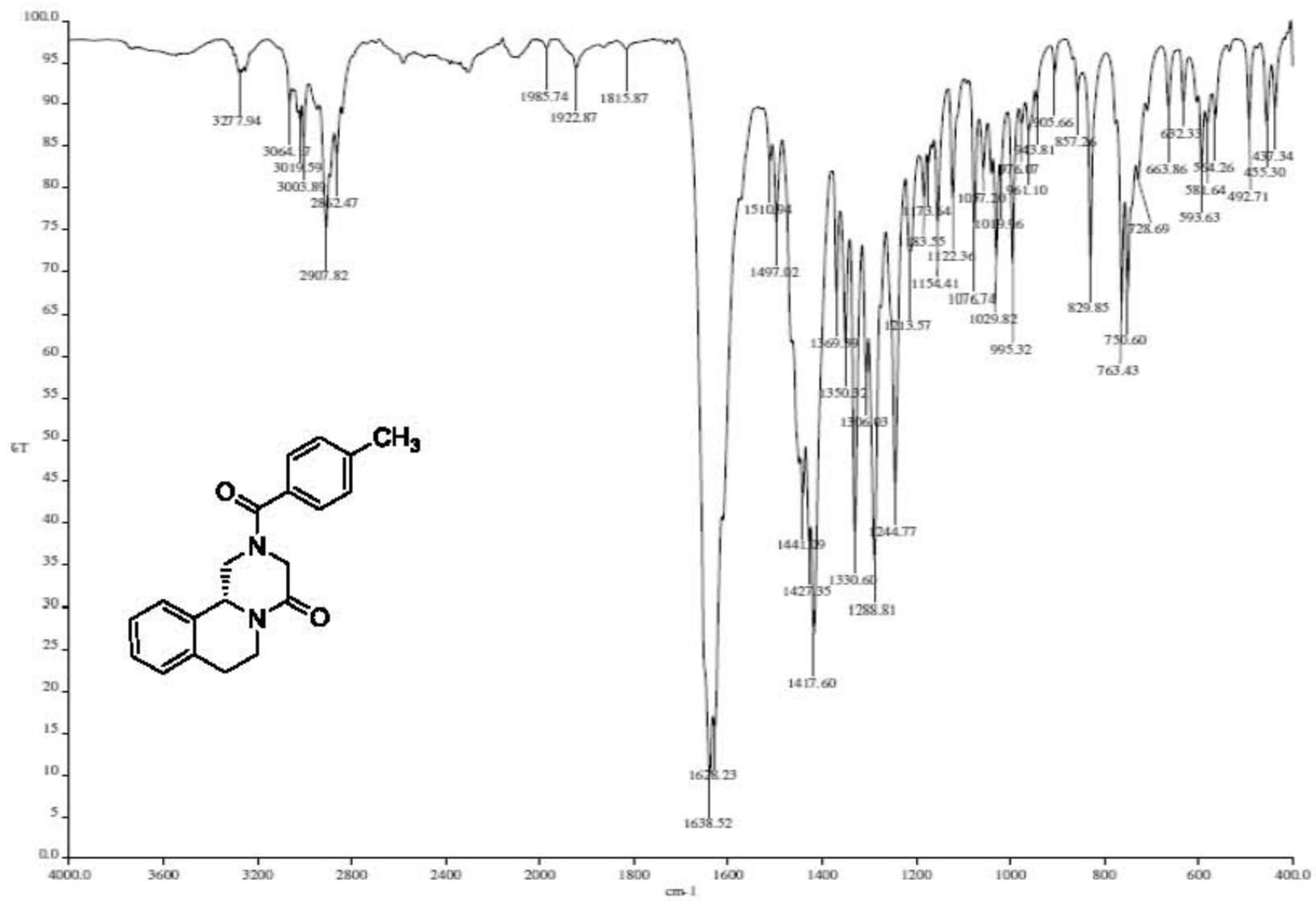
57. Angelucci F, Basso A, Bellelli A, Brunori M, Pica Mattoccia L, Valle C., *Parasitology*, **2007**; 134(Pt 9); 1215-21.
58. Tallima H, El Ridi R., *Int J Antimicrob Agents*, **2007**; 29(5); 570-5.
59. Gnanasekar M, Salunkhe AM, Mallia AK, He YX, Kalyanasundaram R., *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**; 53(3); 1054-60.
60. McTigue MA, Williams DR, Tainer JA., *J Mol Biol*, **1995**; 246(1); 21-7.
61. Milhon, J.L., Thiboldeaux, R.L., Glowac, K., and Tracy, J.W., *Exp. Parasitol*, **1997**; 87; 268–274.
62. Wiest, P.M., Li, Y., Olds, R., and Bowen, W.D., *J. Parasitol.*, **1992**; 78; 753–755.
63. Harder, A., Goossens, J., and Andrews, P., *Mol. Biochem. Parasitol*, **1998**; 29; 55–60.
64. Schepers, H., Brasseur, R., Goormaghtigh, E., Duquenoy P. y Ruyschaert, J.M., *Biochem. Pharmacol*, **1988**; 37; 1615–1623.
65. Greenberg RM., *Int J Parasitol*, **2005**; 35(1); 1-9.
66. Redman CA, Robertson A, Fallon PG, Modha J, Kusel JR, Doenhoff MJ, *Parasitol Today*; **1996**; 12(1); 14-20.
67. Pica-Mattoccia L, Orsini T, Basso A, Festucci A, Liberti P, Guidi A, *Exp Parasitol*, **2008**; 119(3); 332-335.
68. Abath FG, Werkhauser RC., *Parasite Immunol.*, **1996**; 18(1); 15-20.
69. Fallon PG, Cooper RO, Probert AJ, Doenhoff MJ, *Parasitology*, **1992**; 105 Suppl: S41-8.
70. Brindley PJ, Sher A., *Exp Parasitol.*, **1990**; 71(2); 245-248.
71. Brindley P.J., *Adv Parasitol.*, **1994**; 34; 133-61.
72. Pearce EJ, MacDonald AS., *Nat Rev Immunol*; **2002**; 2(7); 499-511
73. Flint E., *Principios de cristalografía*, Editorial Mir, **1991**; 25 -30.
74. Farrugia L. J., *J. Appl. Cryst.*, **2012**; 45; 849-854.
75. Juaristi Eusebio, Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional, El Colegio Nacional, México; **2010**; 19-37.
76. Flack H. D. y Bernardinelli G., *InterScience, Chirality*, **2008**; 20; 681-690.
77. Toscano R. A., *Acta Cryst.*, **1992**; C48; 1868-1870.

ANEXO A

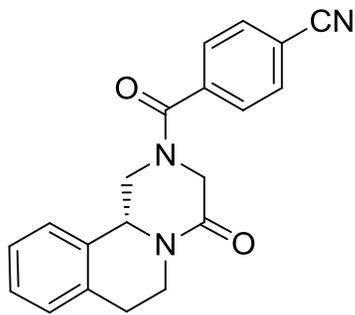
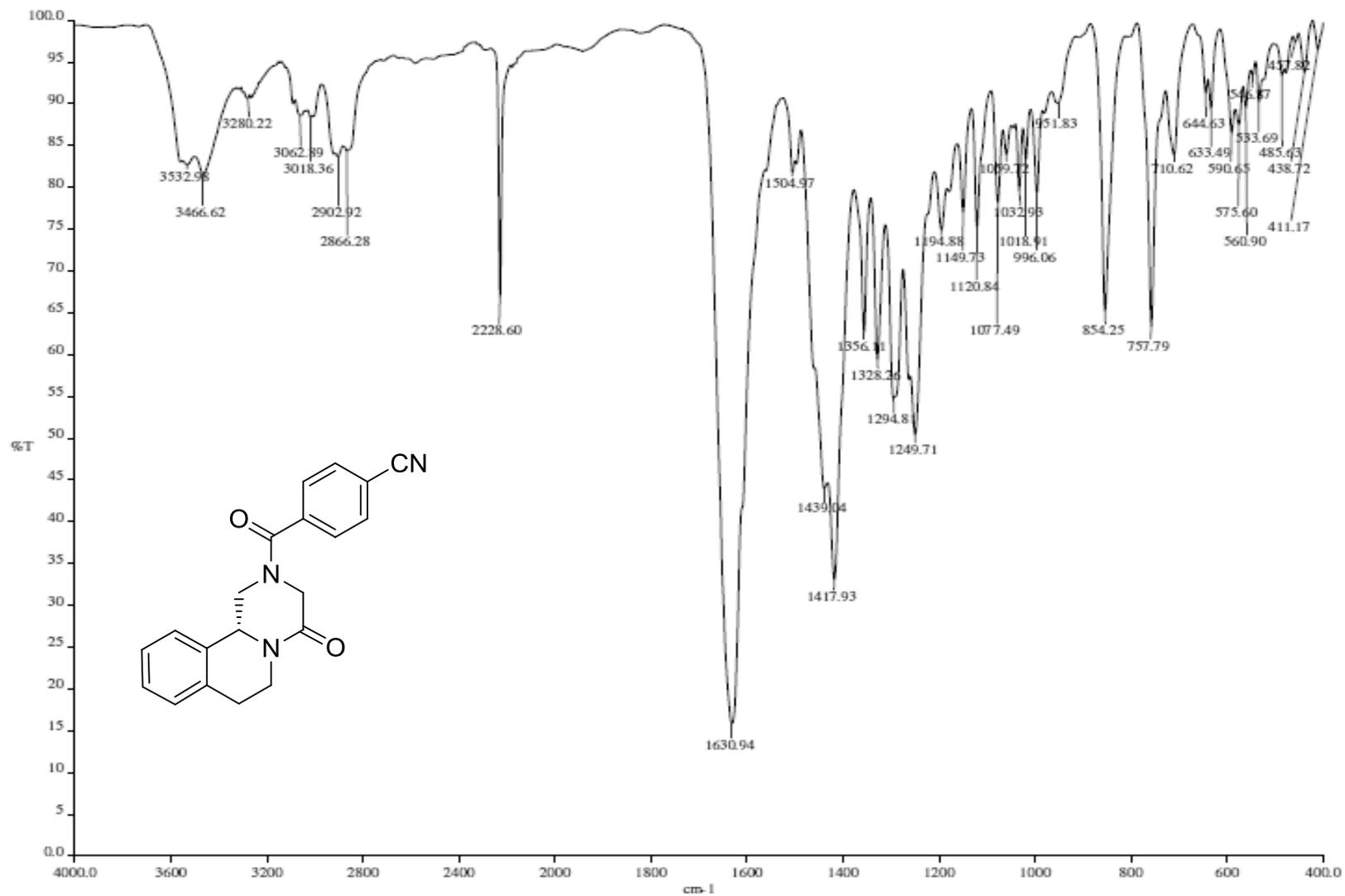
ESPECTROS DE INFRARROJO



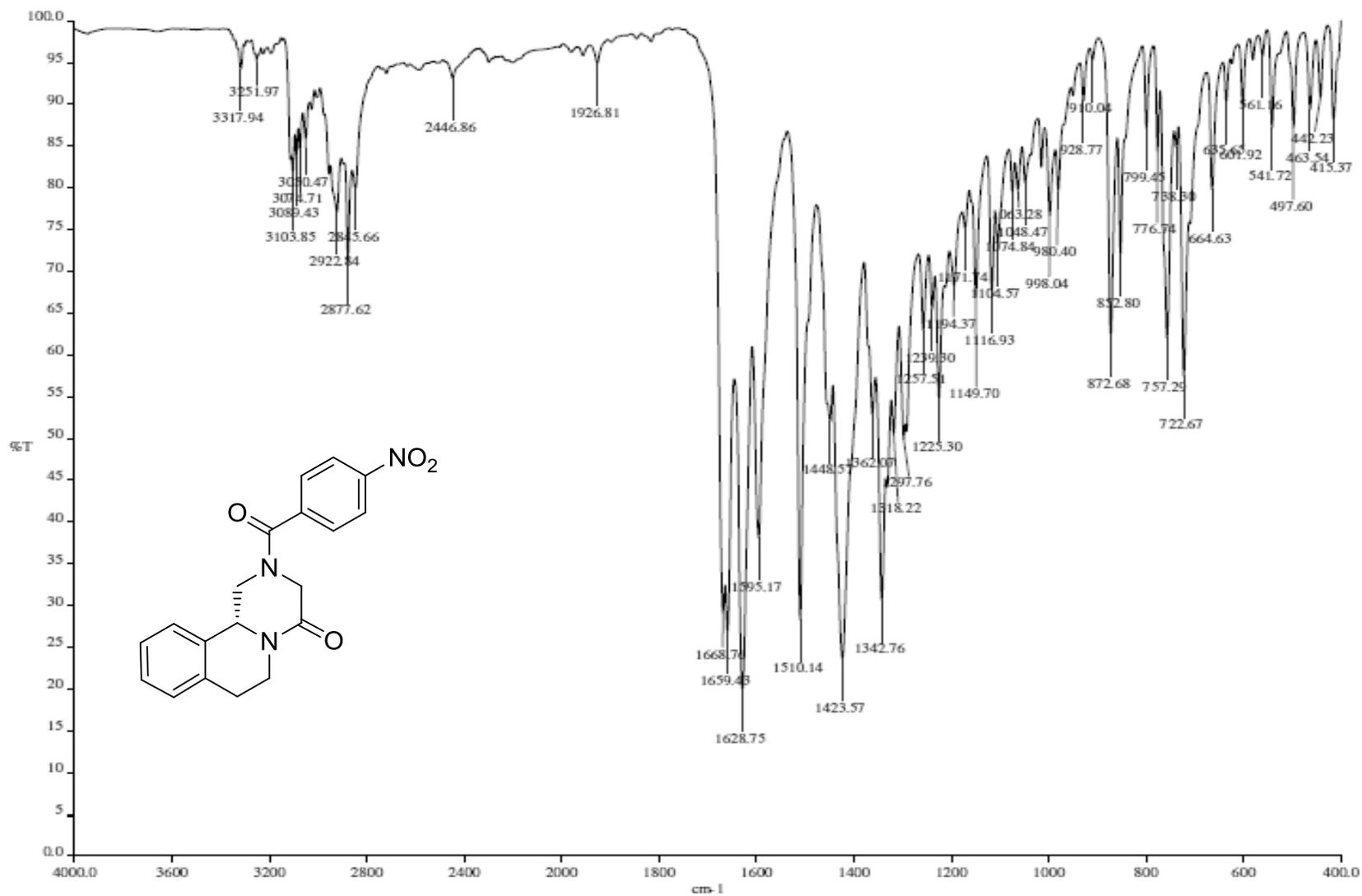
ESPECTRO 1. Derivado R4BzPZQN



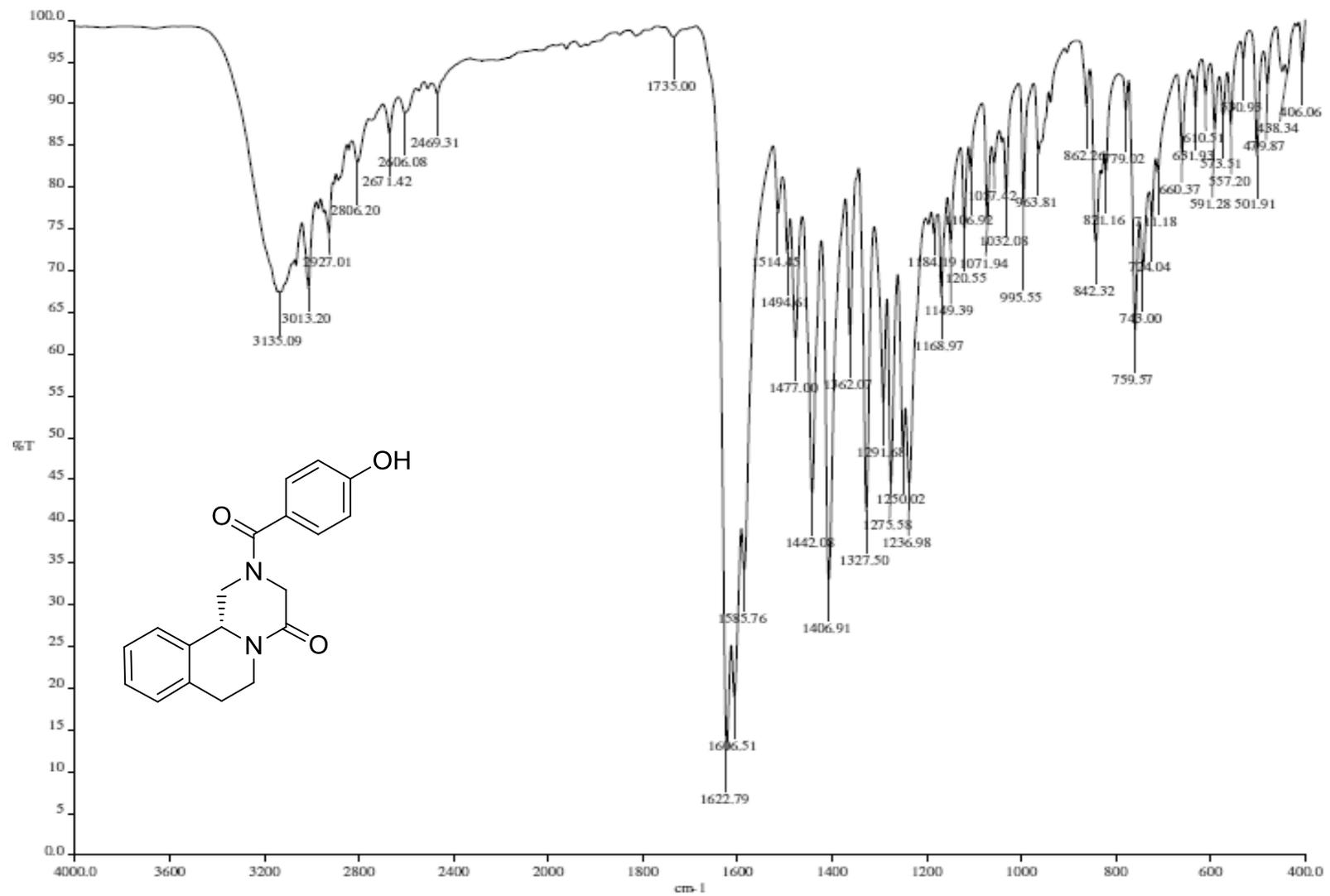
ESPECTRO 2. Derivado R4MePZQN



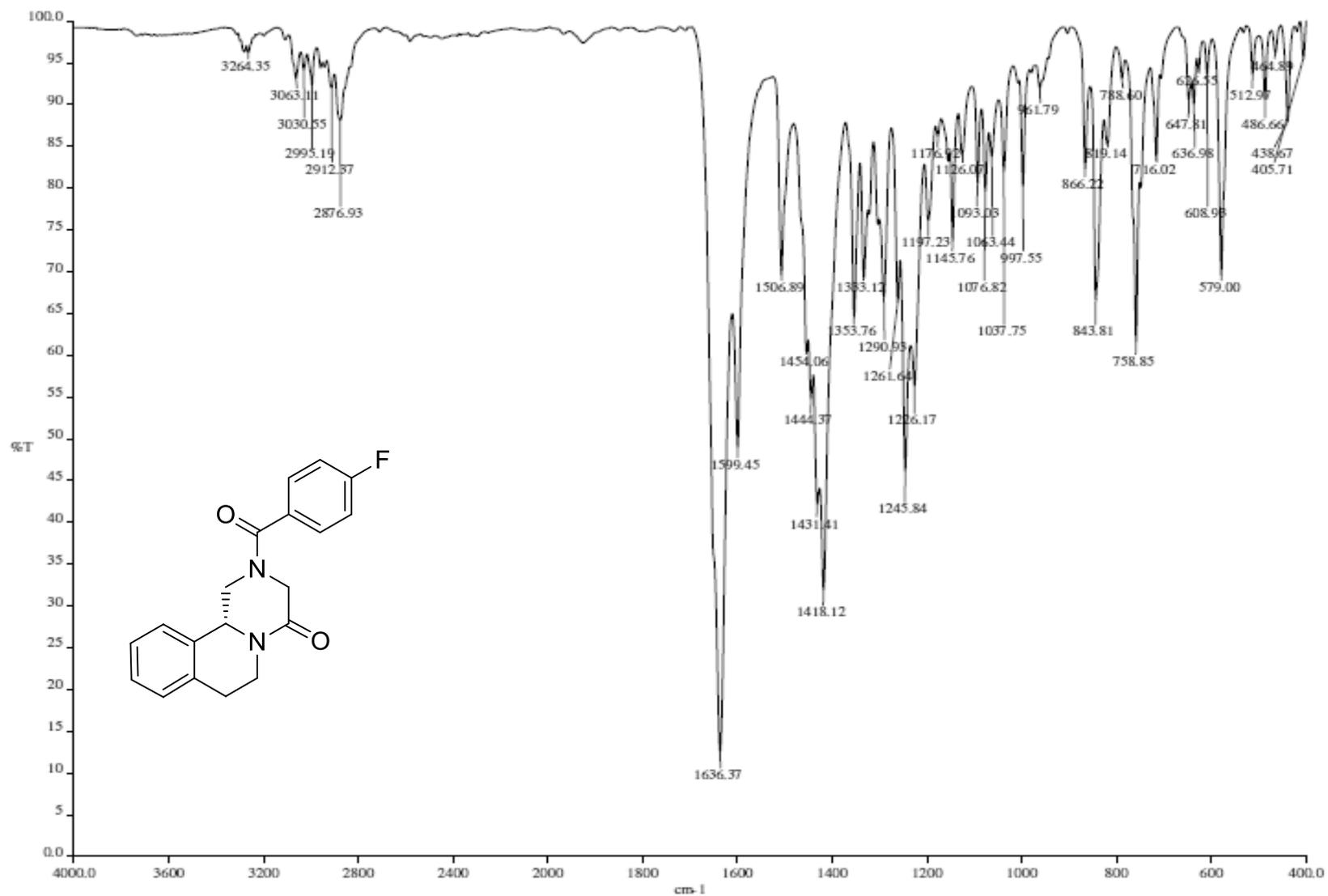
ESPECTRO 3. Derivado R4CNPZQN

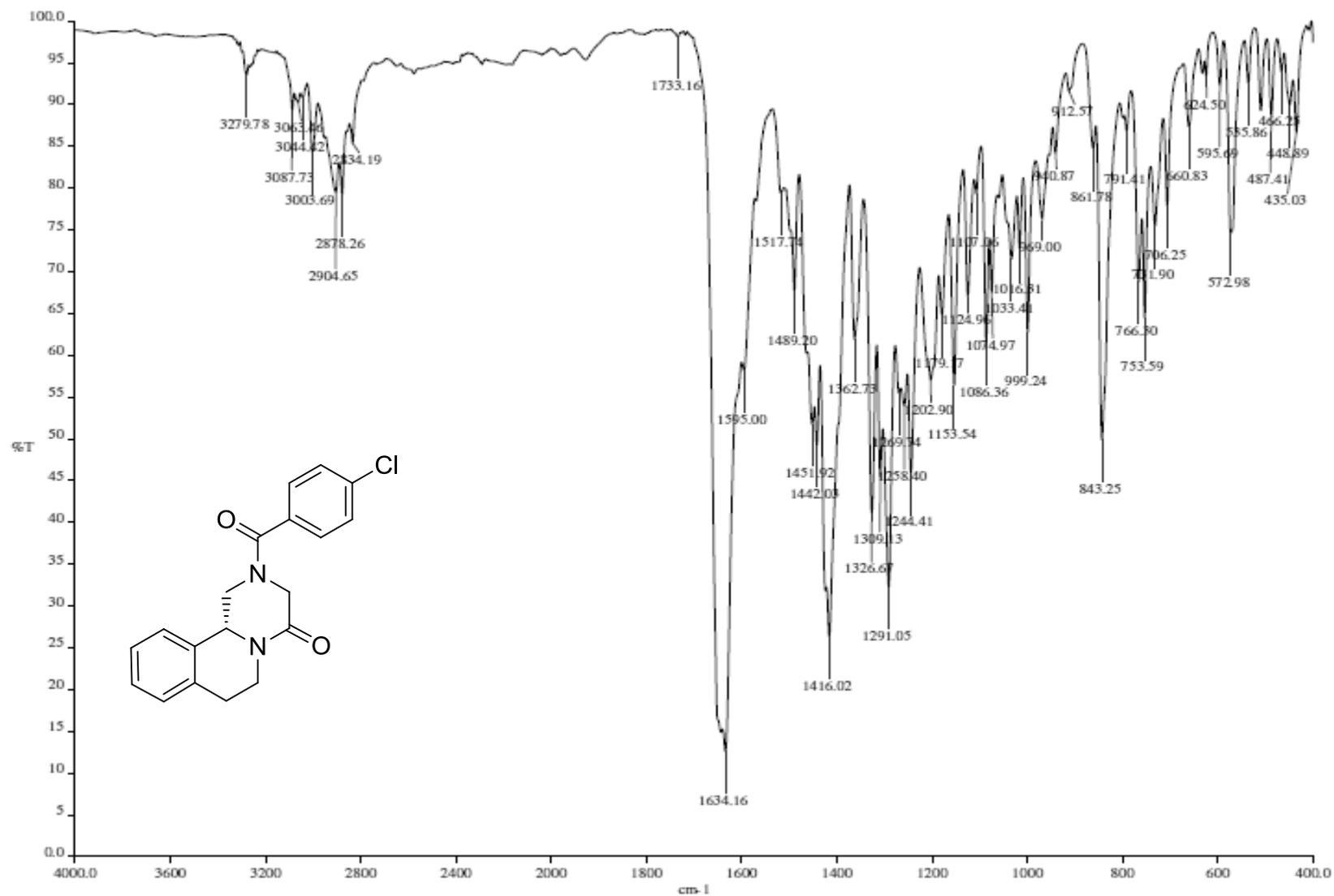


ESPECTRO 4. Derivado R4NO₂PZQN

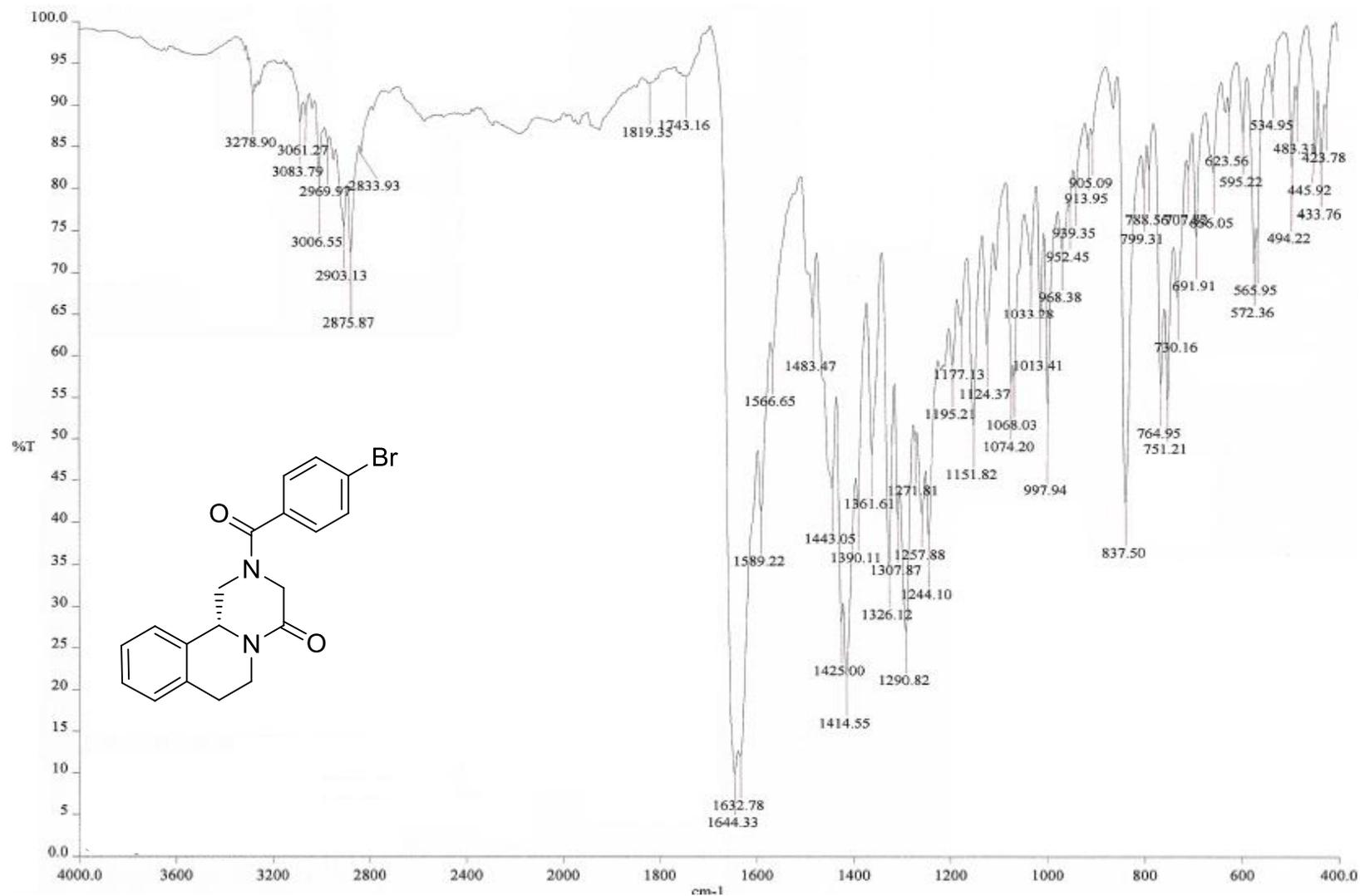


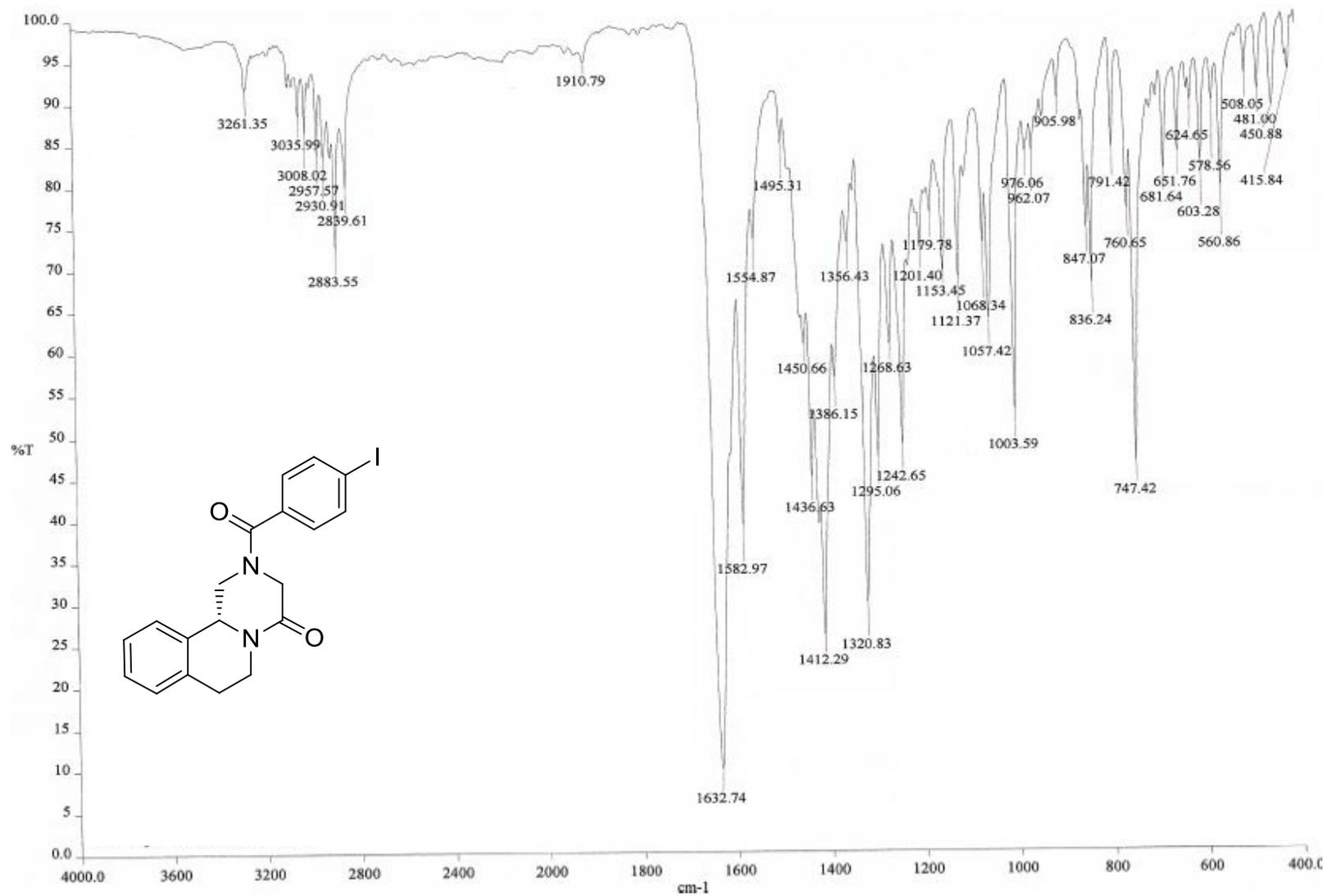
ESPECTRO 5. Derivado R4OHPZQN





ESPECTRO 7. Derivado R4CIPZQN

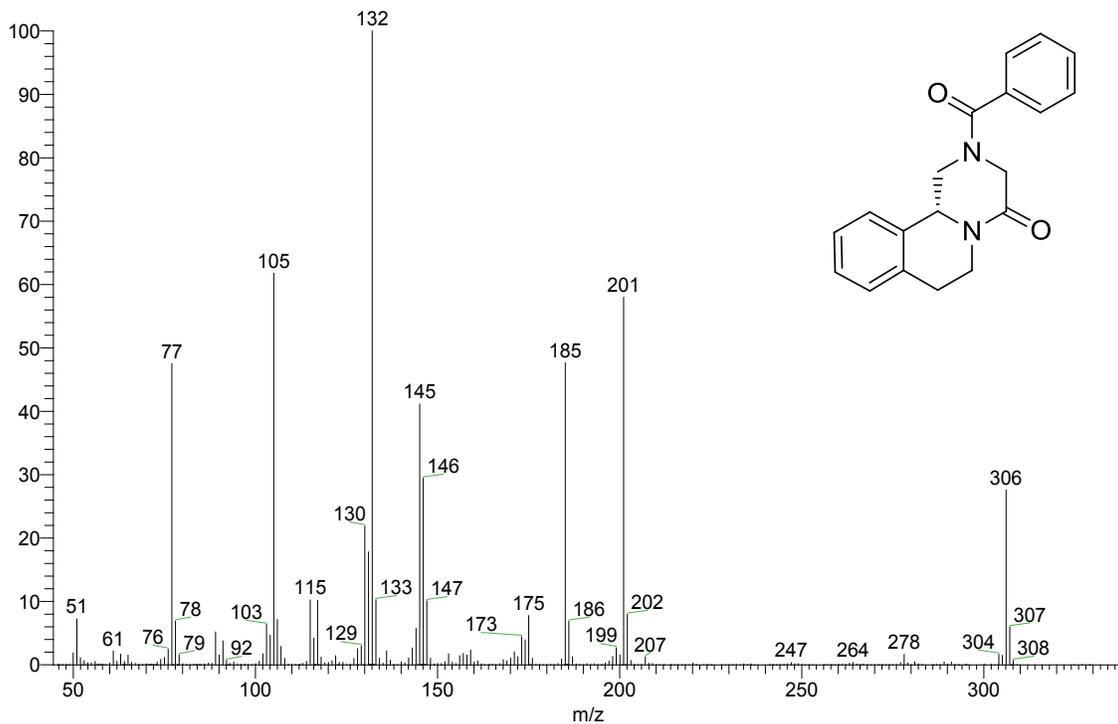




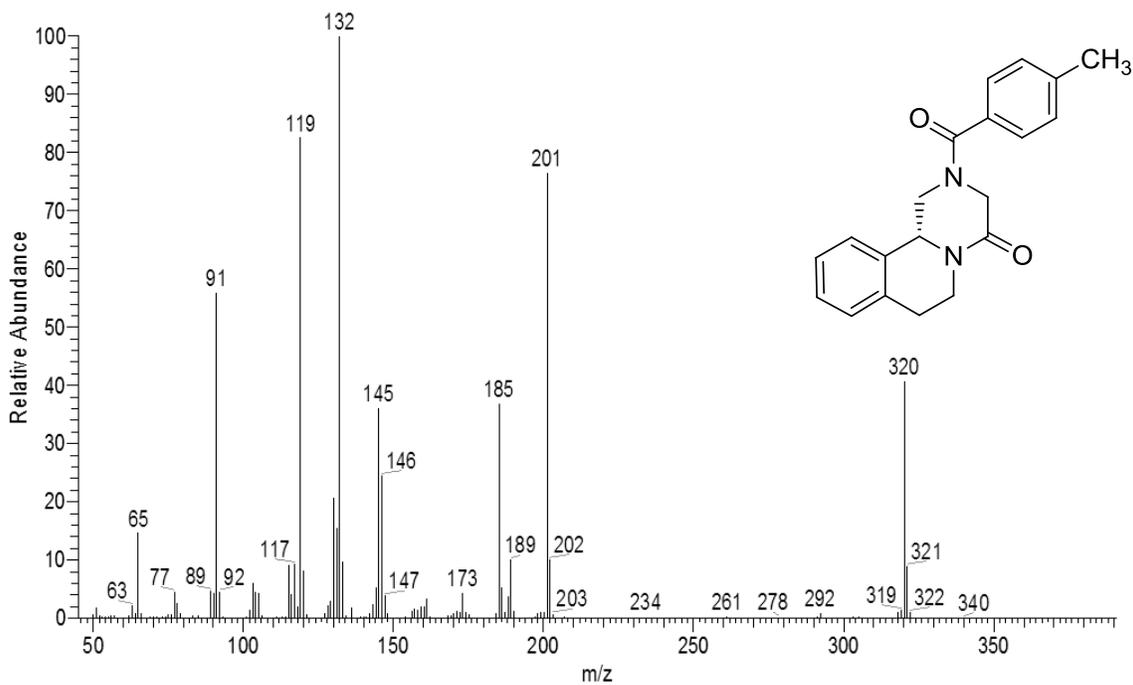
ESPECTRO 9. Derivado R4IPZQN

ANEXO B

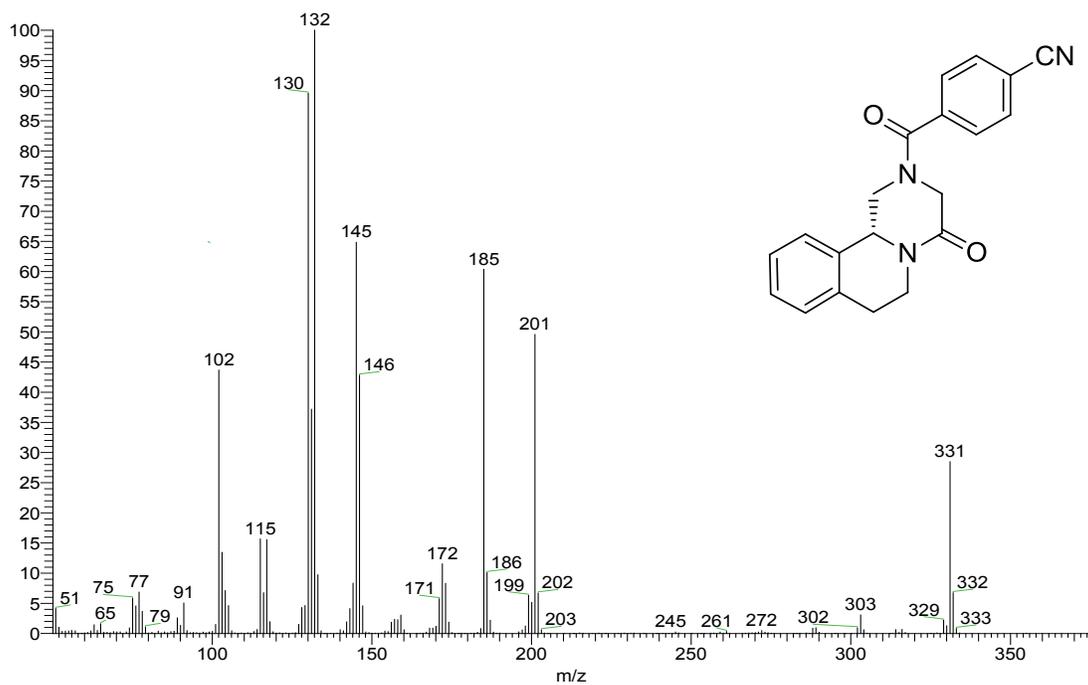
ESPECTROS DE ESPECTROMÉTRIA DE MASAS



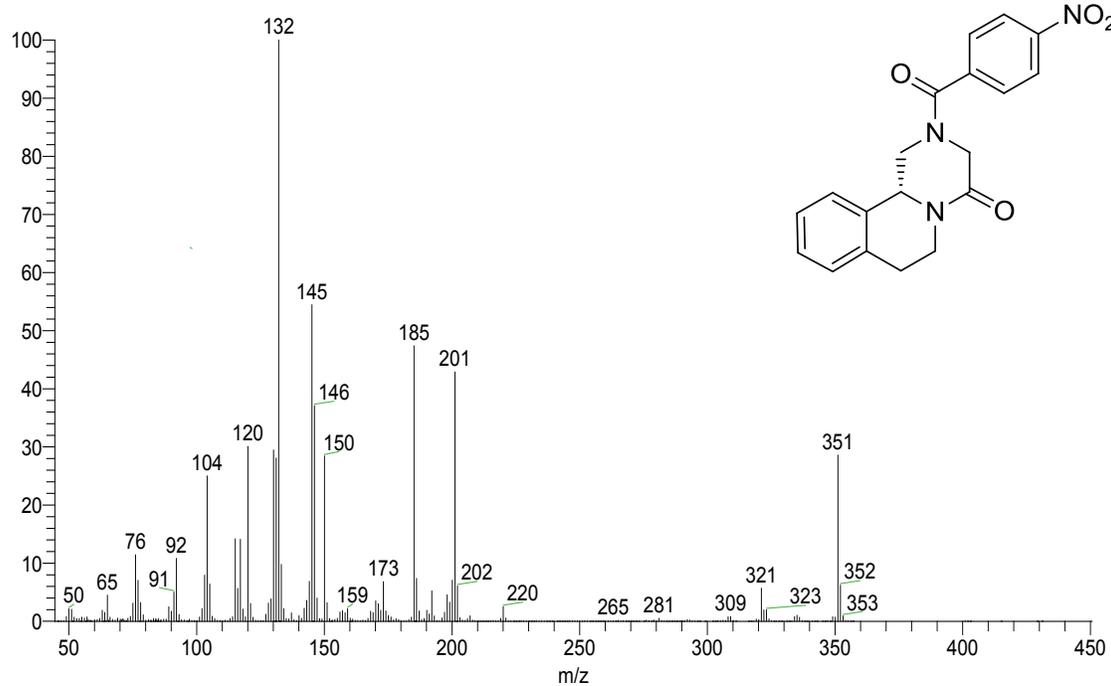
ESPECTRO 1. Derivado R4BzPZQN



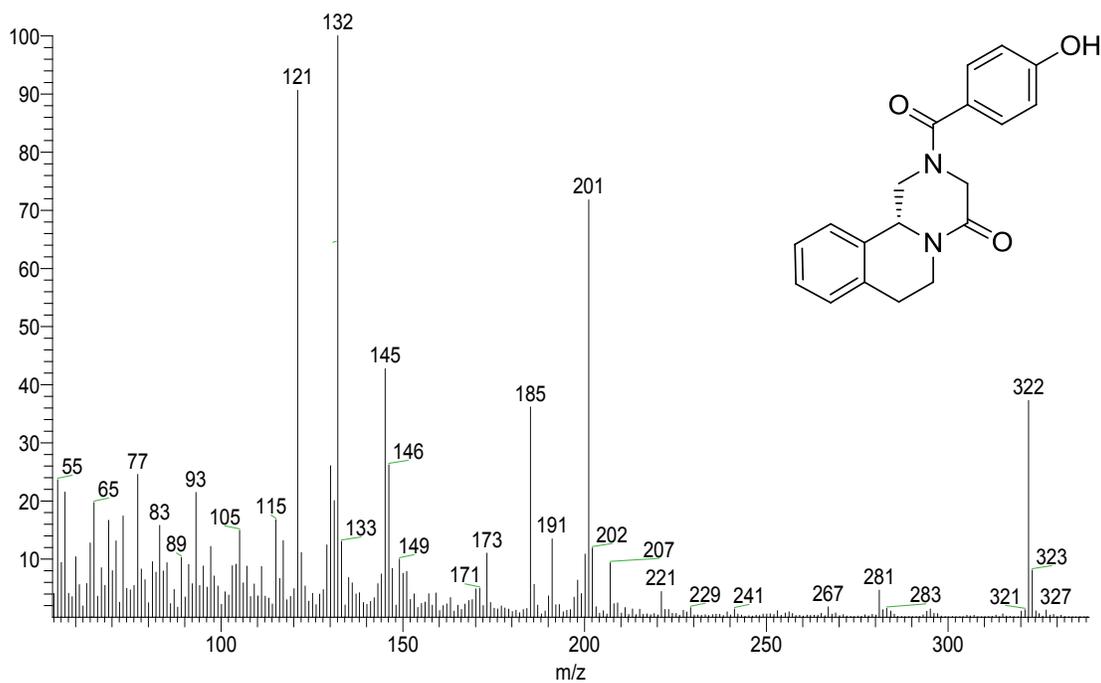
ESPECTRO 2. Derivado R4MePZQN



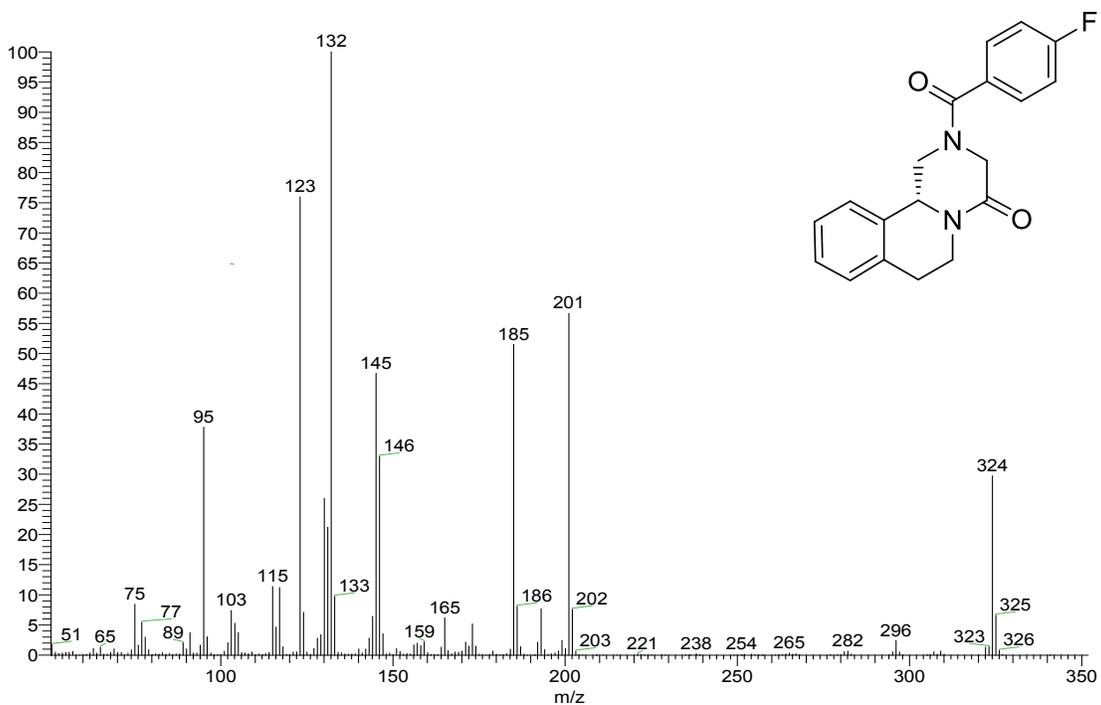
ESPECTRO 3. Derivado R4CNPZQN



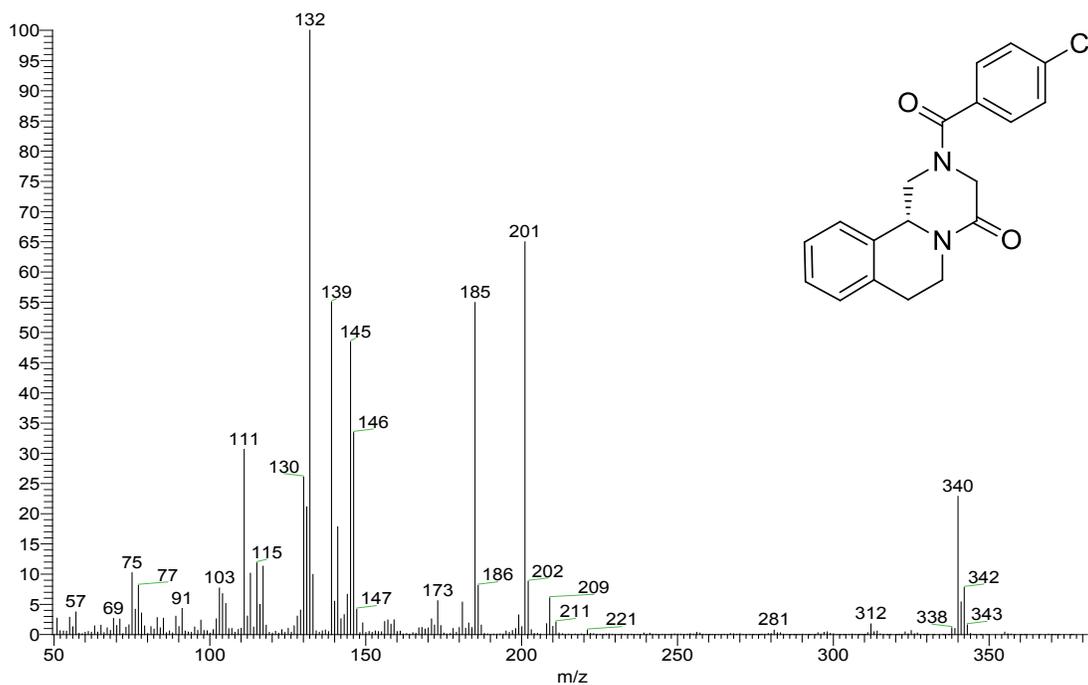
ESPECTRO 4. Derivado R4NO₂PZQN



ESPECTRO 5. Derivado R4OHPZQN



ESPECTRO 6. Derivado R4FPZQN



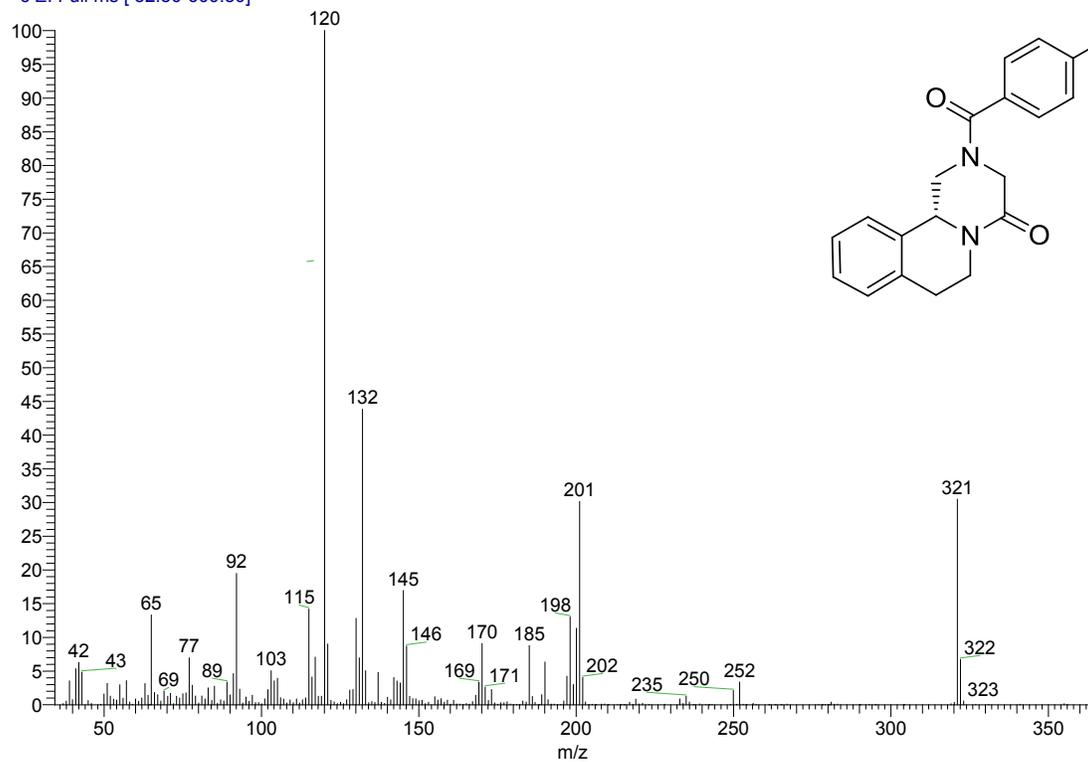
ESPECTRO 7. Derivado R4CIPZQN

D:\Xcalibur\data\USA\ND\R4NHPZQ__1_1

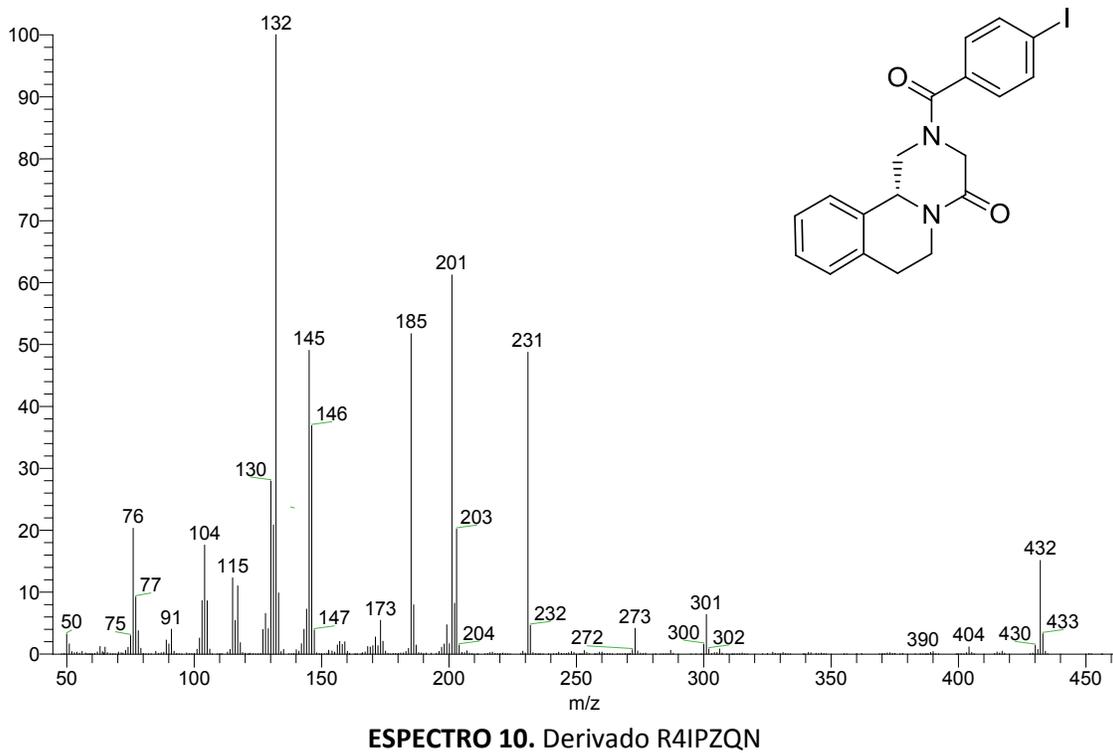
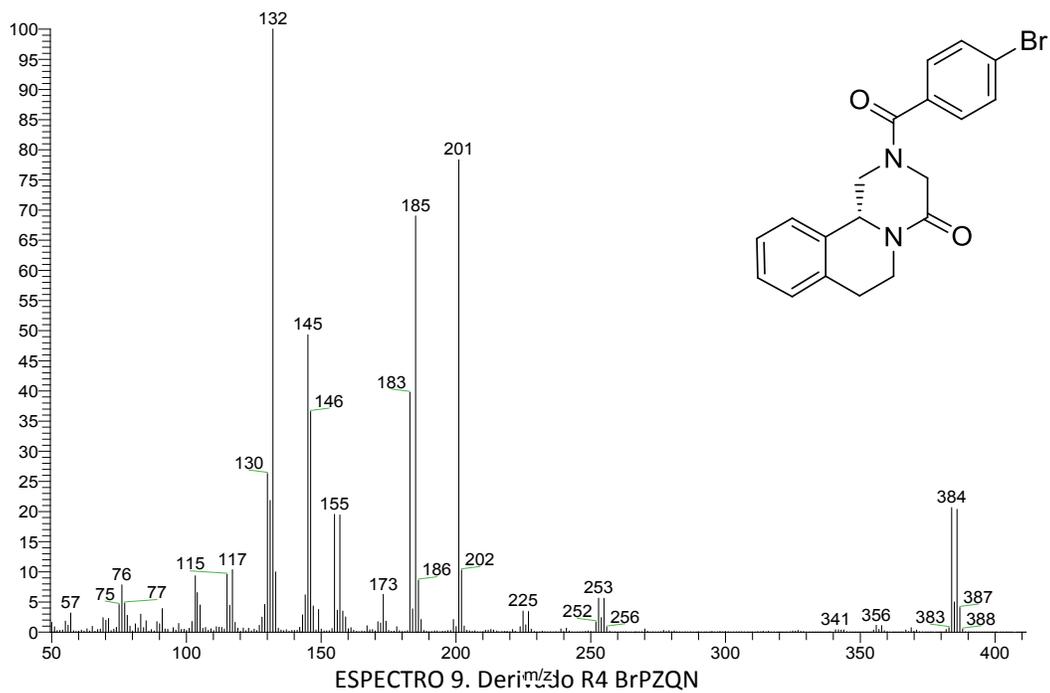
szComment

R4NHPZQ__1_1 #11-12 RT: 1.09-1.20 AV: 2 SB: 5 2.19-2.62 NL: 5.86E5

T: + c EI Full ms [32.50-600.50]



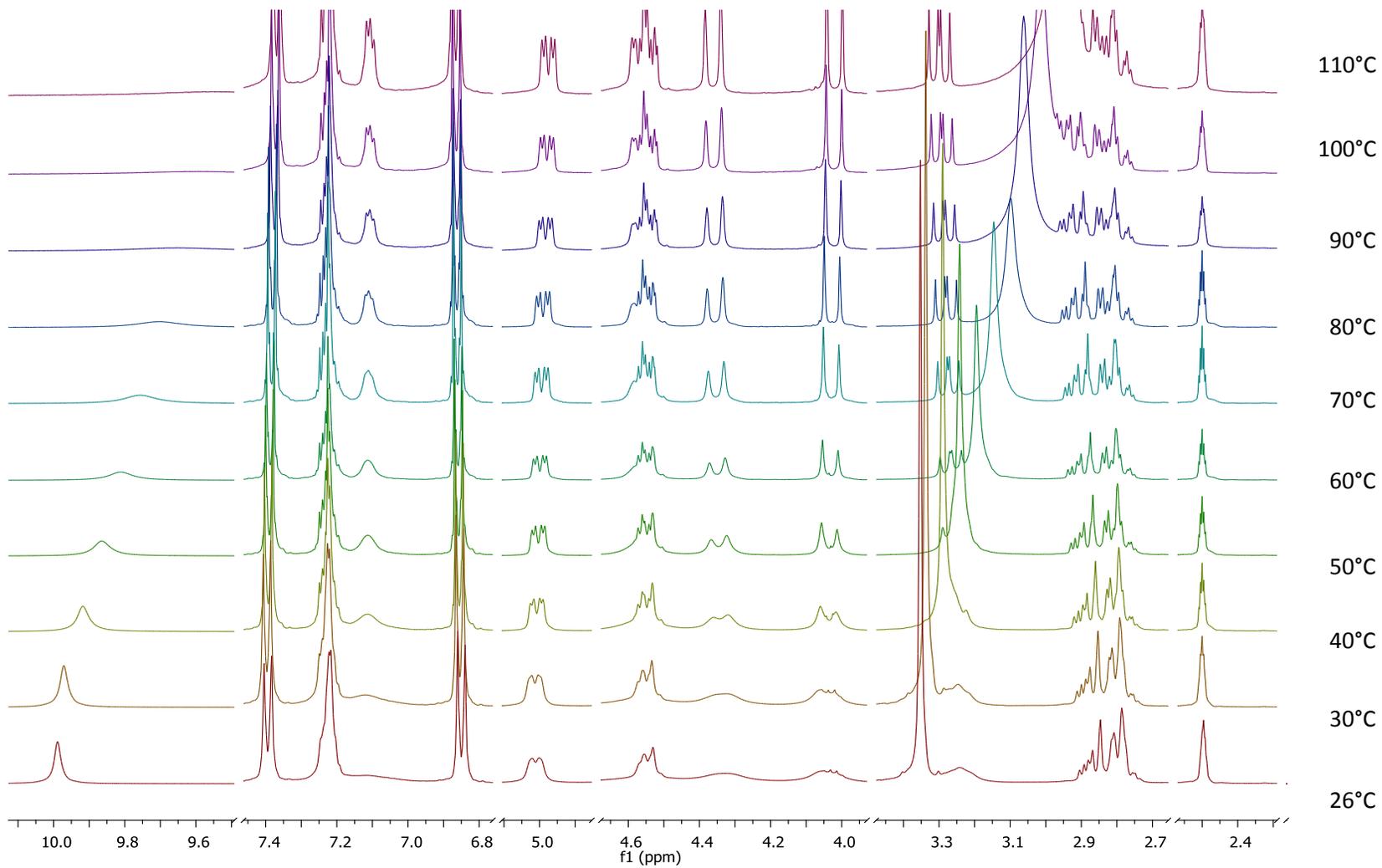
ESPECTRO 8. Derivado R4NH₂PZQN



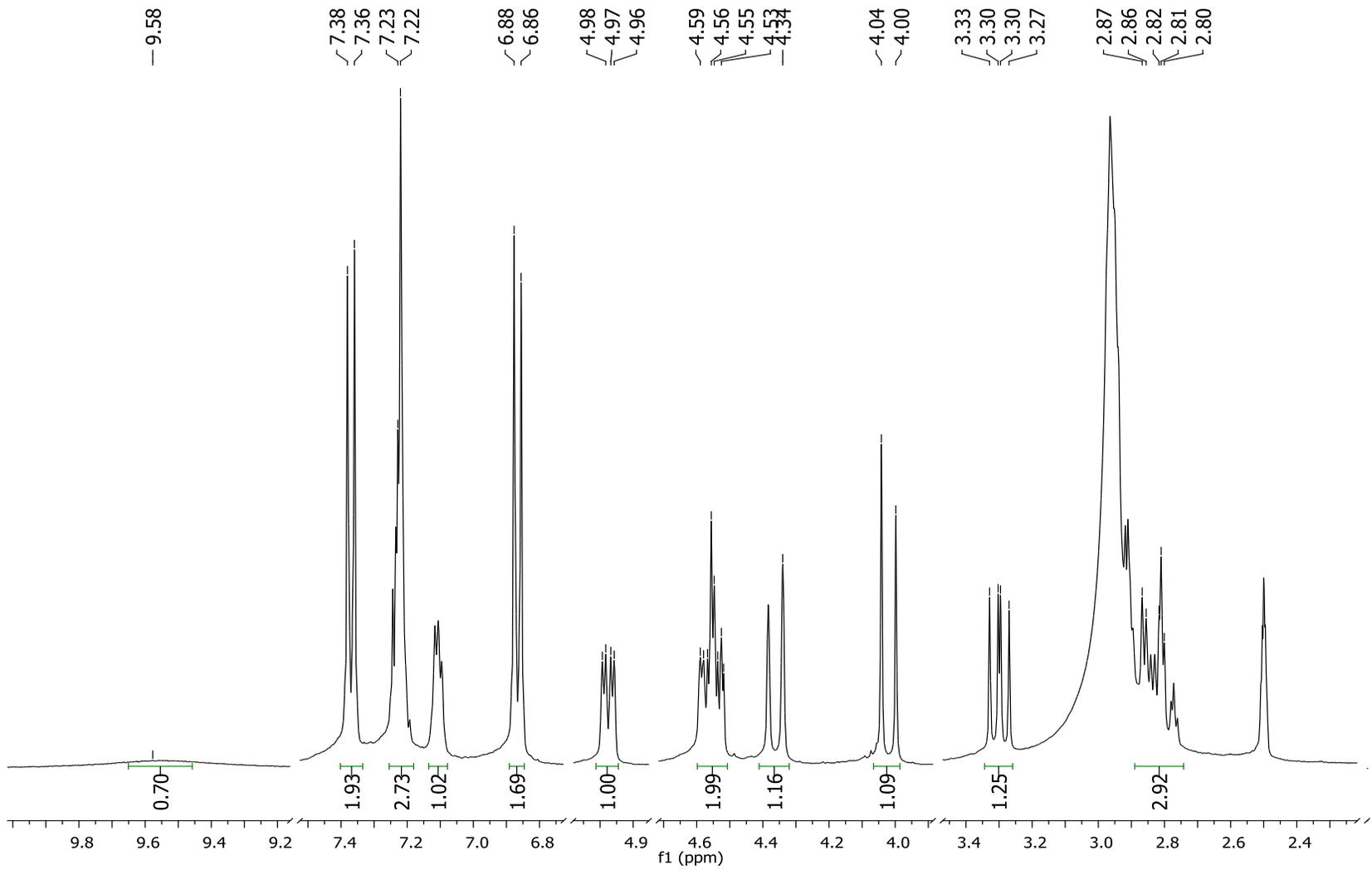
ANEXO C

ESPECTROS DE

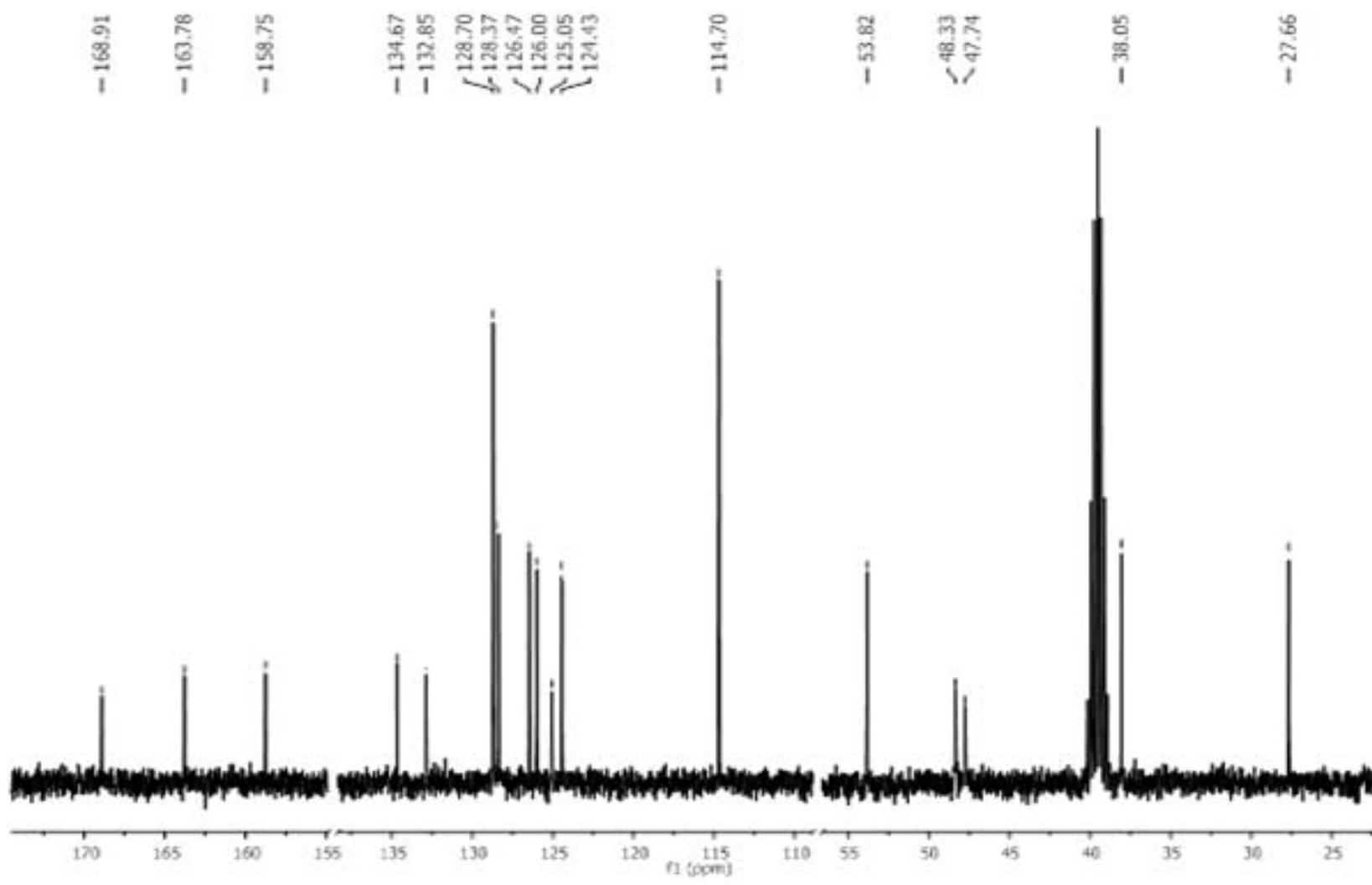
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR



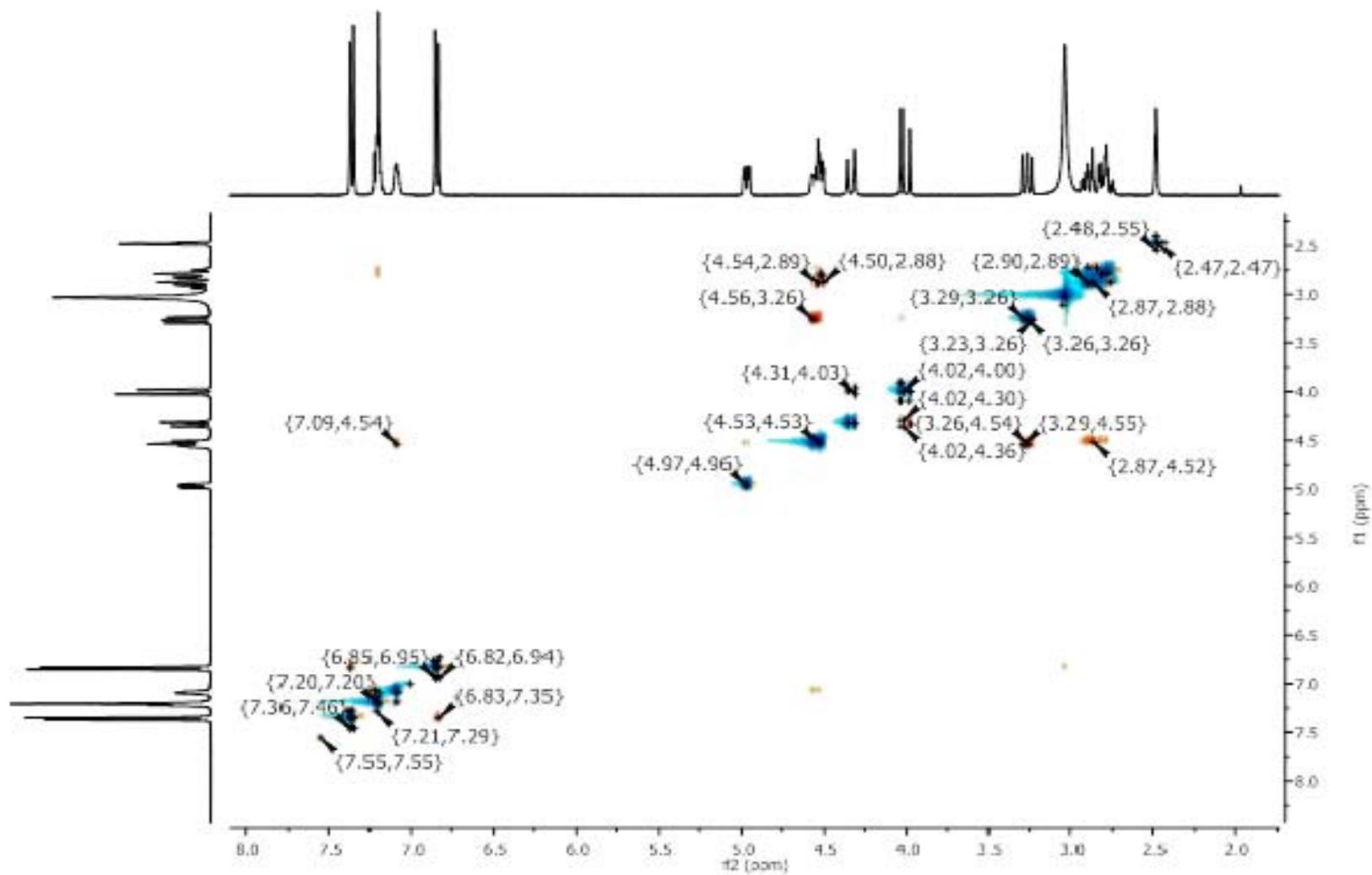
Espectro 1. Espectros de RMN ^1H dinámico (400 MHz, 110°C, $\text{DMSO}-d_6$) del ROHPZQN



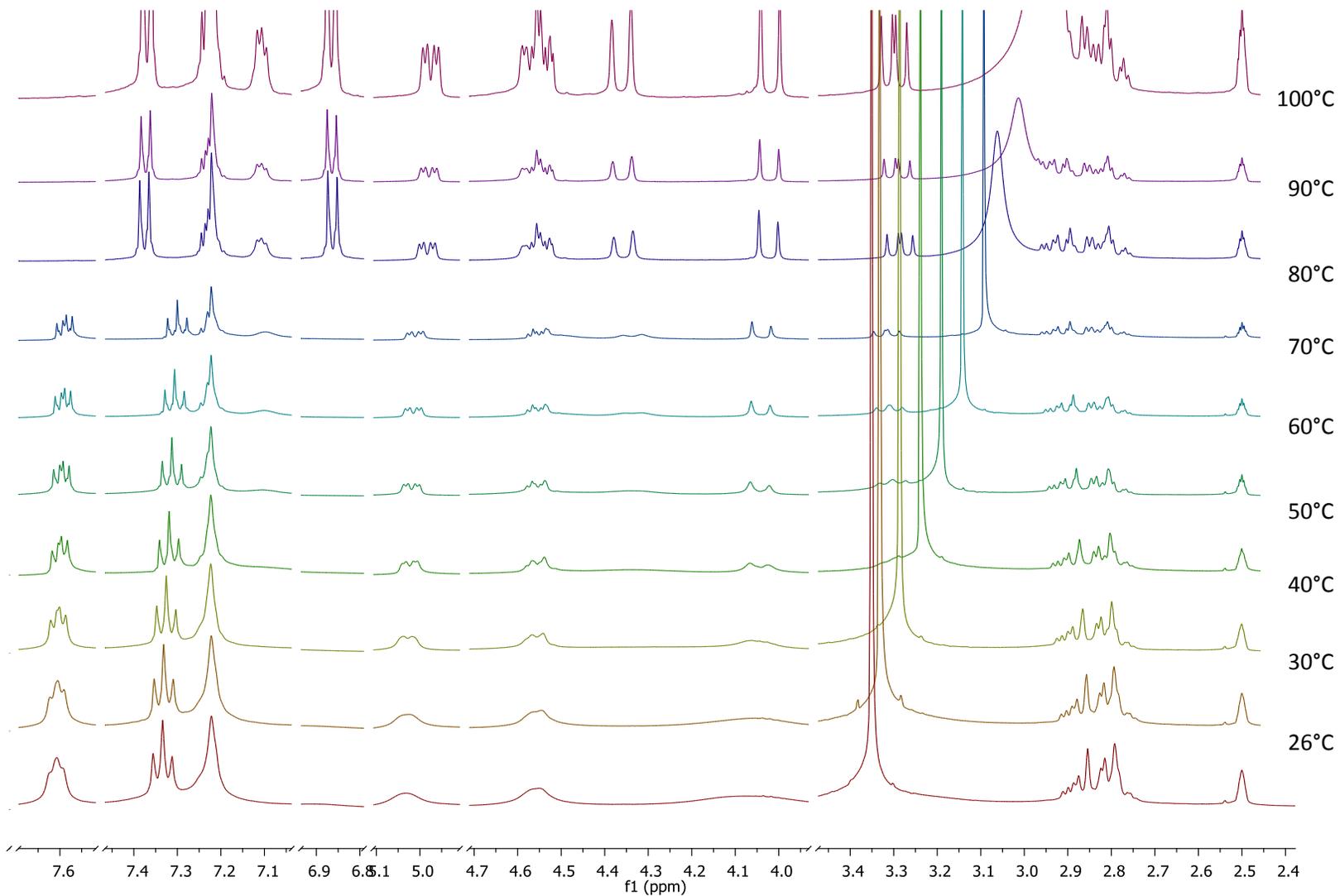
Espectro 2. Espectros de RMN ^1H (400 MHz, 110°C, DMSO- d_6) del ROHPZQN



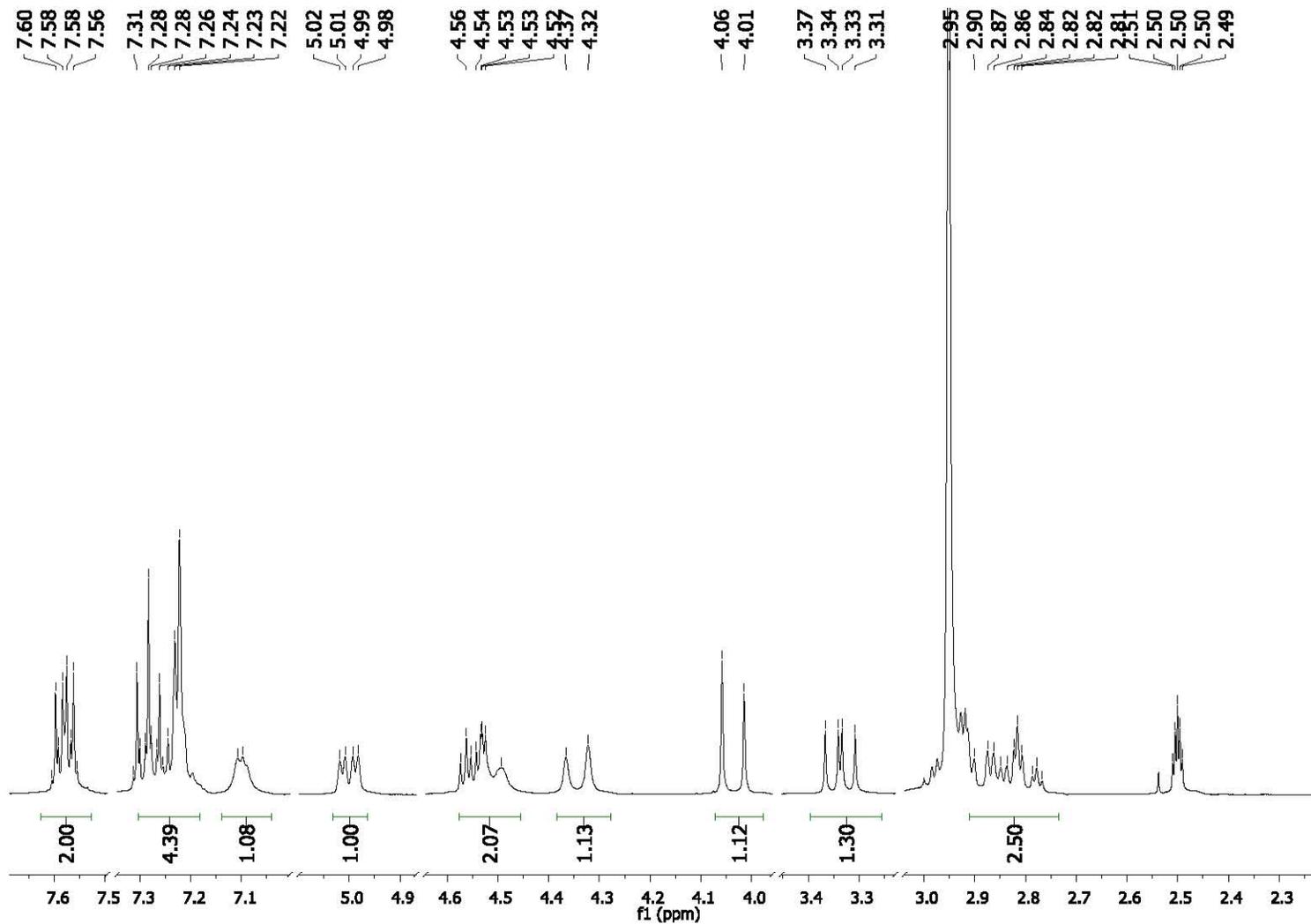
Espectro 2. Espectros de RMN ¹³C (101 MHz, 110°C, DMSO-*d*₆) del ROHPZQN



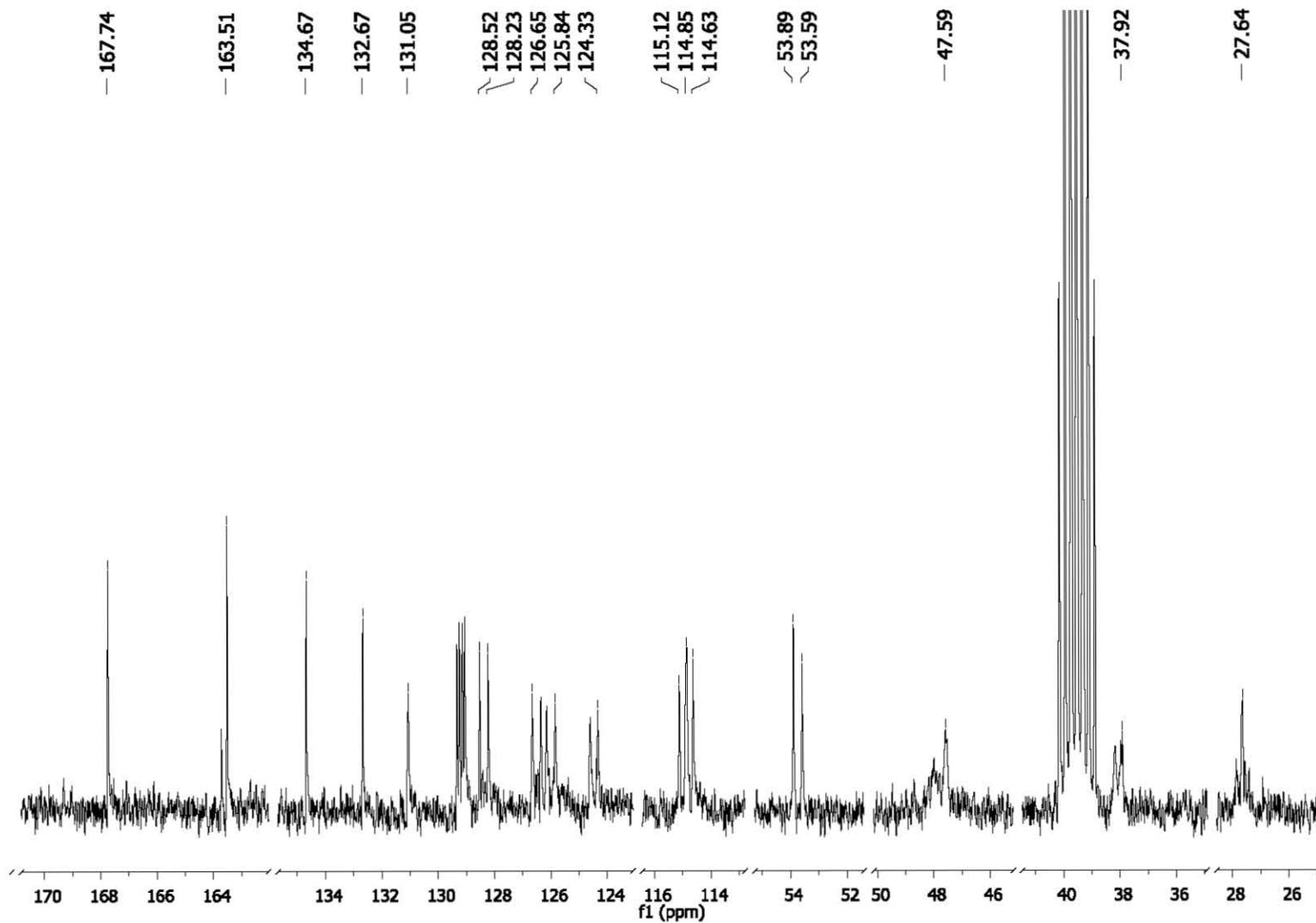
Espectro 4. Espectro NOESY 80°C (DMSO- d_6) del ROHPZQN



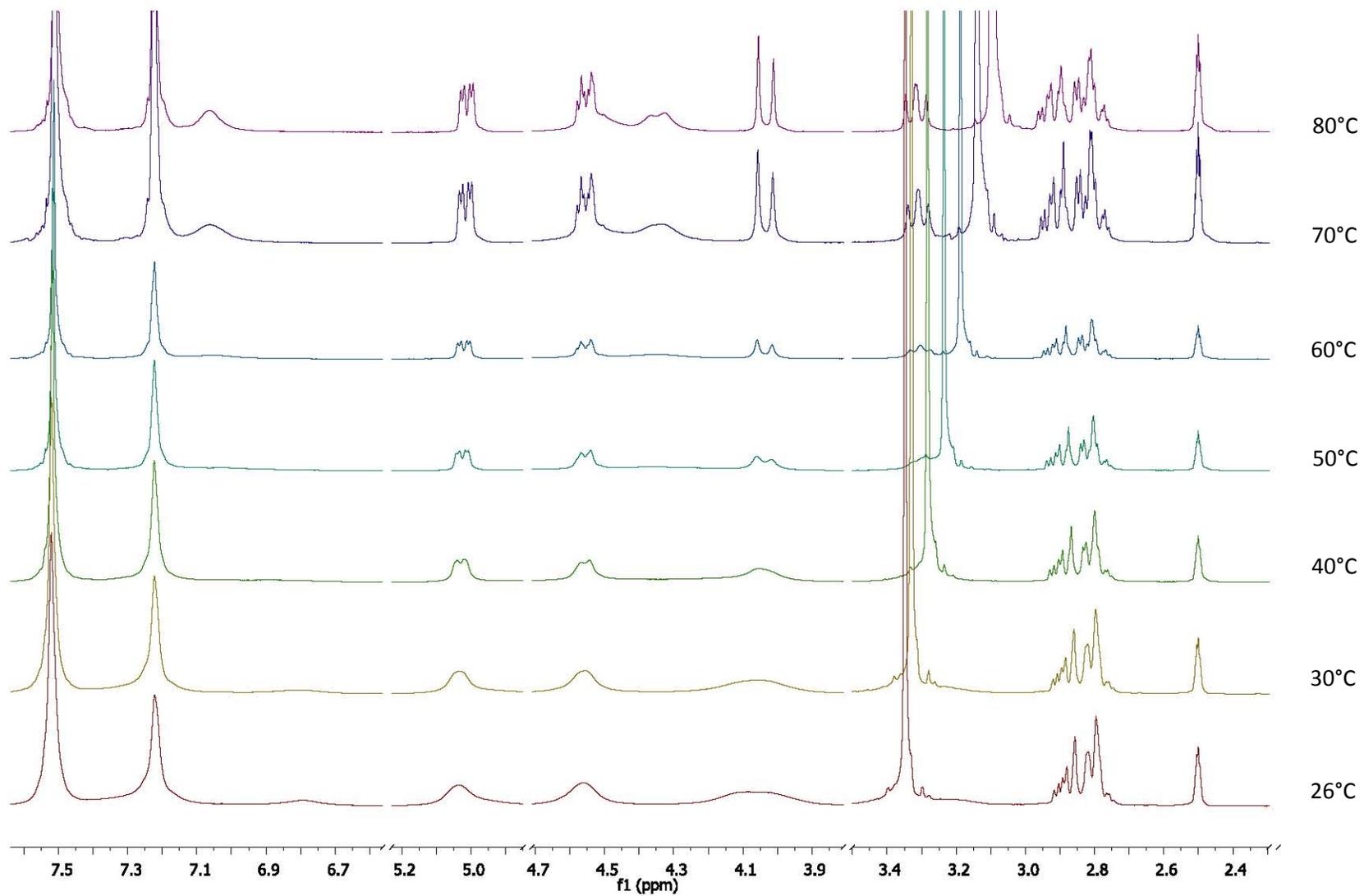
Espectro 5. Espectros de RMN ^1H dinámico (400 MHz, 110°C, $\text{DMSO}-d_6$) del RFPZQN



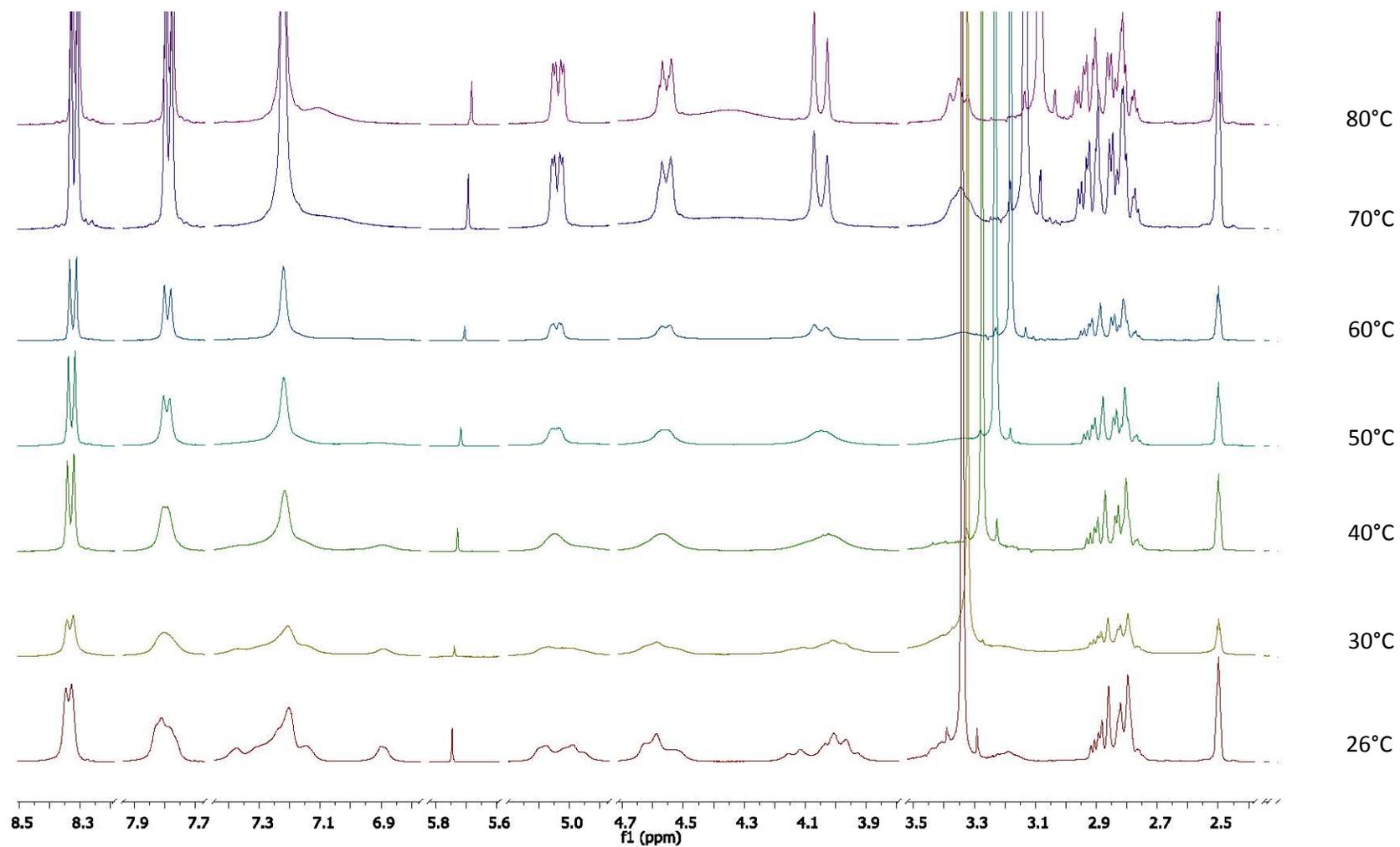
Espectro 6. Espectros de RMN ^1H a (400 MHz, 110°C, DMSO- d_6) del RFPZQN



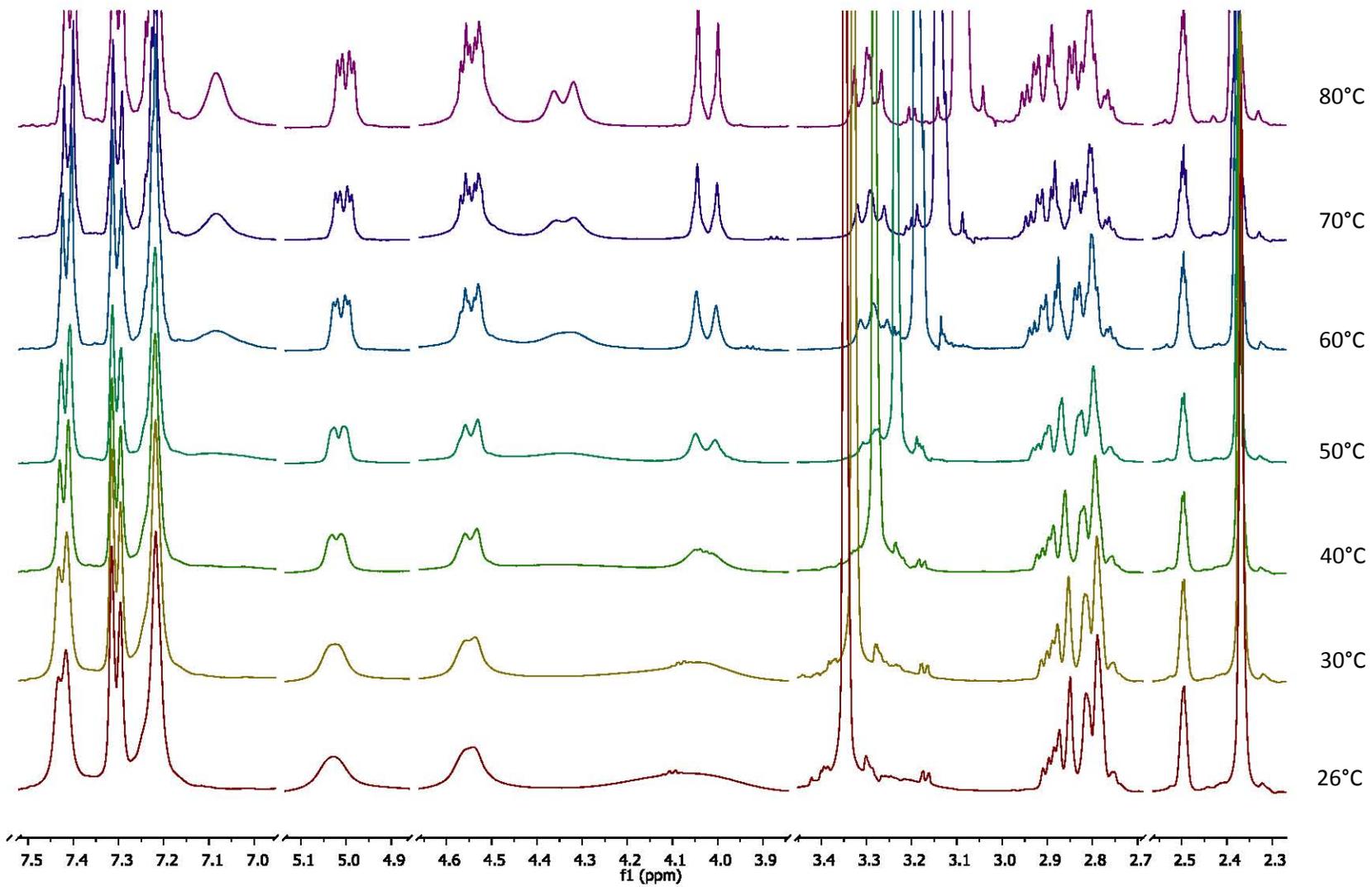
Espectro 7. Espectros de RMN ^{13}C (101 MHz, 110°C, DMSO- d_6) del RFPZQN



Espectro 8. Espectros de RMN ^1H dinámico (400 MHz, 110°C, $\text{DMSO-}d_6$) del RBzPZQN



Espectro 9. Espectros de RMN ^1H dinámico (400 MHz, 110°C, DMSO- d_6) del RNO₂PZQN



Espectro 10. Espectros de RMN ¹H dinámico (400 MHz, 110°C, DMSO-*d*₆) del RMePZQN