



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis y Espectrometría de masas
de derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-
1-(o-; m-; p-R) fenilhidrazonas.
Fármacos anti Chagas.**

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

BIANCA XIUTEC VALDERRAMA GARCÍA



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Eduardo Cortés Cortés
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Prof. Federico del Río Portilla
1er. Suplente	Prof. Josefina Elizalde Torres
2do. Suplente	Prof. Rosa Isela del Villar Morales

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N. Ciudad Universitaria. 04510 Coyoacán, México, D.F.

Asesor del tema:

Dr. Eduardo Cortés Cortés

Supervisor Técnico:

Dra. Olivia García Mellado

Sustentante:

Bianca Xiutec Valderrama García

La presente tesis se realizó en el laboratorio 1-2 del área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Eduardo Cortés Cortés.

A las personas más importantes en mi vida:

Mis padres, Gloria y Antonio;
mi hermana, Fátima del Carmen

Agradecimientos

A mis padres, porque siempre me han apoyado, por estar conmigo cuando los necesito, por tantos consejos, por su incondicional ayuda y su infinito amor.

Gracias porque nunca han dudado de mí, por dejarme hacer siempre lo que quiero, y por no regañarme sino orientarme en mis errores. Gracias por ser una guía para salir adelante, por estar a mi lado y por siempre levantarme en los momentos difíciles.

A Fat, por aguantarme tanto, por escuchar mis tonterías y soportar mis dramas, por comprenderme tanto y por siempre abrazarme, por acompañarme en las desveladas y ayudarme en mi tarea, por compartir conmigo tantos momentos felices, tristes, chistosos, de enojo y humillantes. Gracias por regañarme tanto (a ver si un día te hago más caso), y sobre todo por quererme tanto y estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mi abuelita Teresa, por todo el cariño y apoyo que me dio, aunque ya no está conmigo, sé que me ve y seguro está muy feliz.

A mi familia, abuelos, tíos y primos de quienes siempre he sentido su apoyo.

Y a mis grandes amigos:

A los que siempre estuvieron conmigo y me apoyaron cuando más los necesitaba, mis mejores amigos desde 1er. semestre: Luvia, Mayis, Néstor, Román y Nahúm. Gracias por su gran amistad y por estar conmigo incondicionalmente.

A Juan Carlos, Manuel Basauri, Efraín, Moy, Walter, Rodrigo y Juan. Los amigos a quienes les agradezco el haberme aportado tanto, el hacerme pasar momentos tan agradables y divertidos, por haber hecho más amena mi vida en la fac. y por brindarme su amistad y compañía.

A mis queridas amigas: Marion, Engrid, Blanca y Araceli, por haber aparecido en mi vida en el momento más indicado. Gracias porque a pesar del tiempo y de los distintos rumbos que llevan nuestras vidas siempre están conmigo.

A los que me acompañaron a lo largo de mis estudios, mis profesores y a los Q's, QFB's, IQ's con los que conviví y de los cuales aprendí cosas que me servirán no sólo en el ámbito académico, sino en mi vida diaria.

Y a todos los que sin duda alguna su presencia ha llenado mi vida de gratos y lindos momentos.

Bianca Xiutec

La realidad es para quien carece de Imagenación...



La química es la magia de los muggles...

Índice



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	5
3. OBJETIVOS.....	20
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	22
5. RESULTADOS.....	24
5.1 Características físicas y rendimientos de los compuestos sintetizados.....	26
5.2 Datos espectroscópicos de Infrarrojo.....	27
5.3 Resonancia Nuclear Magnética ^1H	29
5.4 Resonancia Nuclear Magnética ^{13}C	33
5.5 Determinación de la estereoisomería de los compuestos por medio de experimentos de RMN bidimensional.....	35
5.6 Espectrometría de masas.....	37
5.7 Patrón de fragmentación.....	39
5.8 Estudio de masas de alta resolución.....	40
5.9 Mecanismos de Fragmentación.....	41
6. CONCLUSIONES.....	49
7. BIBLIOGRAFÍA.....	51
8. ANEXO	55

Introducción



Introducción.

El mal de Chagas es la enfermedad parasitaria de mayor importancia en América Latina debido a su amplia distribución geográfica, elevada prevalencia y gran impacto sobre la salud pública.

Es una enfermedad autóctona de América, producida por un protozooario hemoflagelado: *Tripanosoma cruzi*, y transmitida a el hombre habitualmente por un insecto de la familia Reduviidea; en México se conoce como la chinche hocicona o chinche besucona.

Se han propuesto dos alternativas para erradicar la endemia Chagásica. La primera consiste en la prevención de la transmisión por eliminación del insecto (la chinche o vinchuca).

La segunda consiste en quimioterapia de los pacientes infectados, con fármacos absolutamente eficaces, eliminando así al reservorio humano del T. Cruzi y al mismo tiempo curando al paciente.

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento en 1909 por el doctor Carlos Chagas en Brasil, aún no se dispone de una quimioterapia eficaz y adecuada para todas las formas clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, se puede decir que el *Tripanosoma Cruzi*, ha desafiado todos los intentos realizados para su eliminación, pues los medicamentos utilizados actualmente como el Nifurtimox (Lampit[®]) y el Benznidazol (Radanil[®]) son de relativa eficacia. De igual manera tampoco existen fármacos o vacunas para prevenir la enfermedad.

El presente trabajo pretende contribuir en la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos para la enfermedad de Chagas, desarrollando una ruta de síntesis para la obtención de derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p-R)-fenilhidrazonas, con el fin de obtener compuestos con posible actividad farmacológica en las diferentes etapas de la enfermedad, menores efectos secundarios y mayor selectividad, utilizando como herramientas fundamentales para su identificación la Espectroscopía IR, RMN-¹H, ¹³C y bidimensional, así como Espectrometría de Masas.

Antecedentes



La enfermedad de Chagas también es conocida como Tripanosomiasis Americana y representa un gran problema social y médico sobretodo para los habitantes de América latina¹.

Esta enfermedad endémica afecta a 21 países con una cifra de aprox. 18-20 millones de individuos infectados² y cerca de 100 millones de personas están en riesgo de contraerla, incluyéndose a los habitantes de Norteamérica, esto debido a los movimientos migratorios³. Además, es la principal causa de enfermedades del corazón en América Latina⁴ y junto con la malaria y leishmaniasis son las principales enfermedades parasitarias especialmente en las regiones empobrecidas de los países en desarrollo⁵.

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

La enfermedad de Chagas recibe su nombre en honor del Dr. Carlos Chagas (1879-1934), el médico brasileño que describió la enfermedad por primera vez en 1909 e identificó al tripanosoma dándole el nombre de su profesor, el Dr. Oswaldo Cruz⁶. El Dr. Chagas también discernió el ciclo de vida del parásito y los insectos que lo transmiten, así como el grupo de pequeños mamíferos que actúan como reservorio en la naturaleza.



Cuando este investigador fue enviado a Lassance – estado de Minas Gerais, Brasil- para estudiar algunos problemas sanitarios encontró que los "barbeiros", nombre popular de las vinchucas en el Brasil, tenían en sus deyecciones unos protozoarios que identificó como parásitos del genero Trypanosoma, del que se conocían algunas especies en otras partes del mundo⁷.

En la naturaleza, *T. cruzi* se mantiene principalmente en un ciclo selvático que involucra a ciertas especies de triatominas que actúan como vector, y a varios mamíferos salvajes, como zarigüeyas, mapaches y ratas. Sin embargo, la invasión humana de la selva ha facilitado el contacto de las chinches y los animales salvajes infectados con el hombre^{8,9}.

Se ha encontrado infección por *T. cruzi* en más de 50 especies de triatominos. Sin embargo, hay pocas especies bien adaptadas a las casas, que se ponen en contacto estrecho con seres humanos y animales domésticos. Los vectores más importantes y su ubicación geográfica son¹⁰⁻¹³:

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



Los transmisores de *T. cruzi* en México se encuentran distribuidos por todos los estados de la República Mexicana, y los géneros más importantes de estos transmisores son: *Triatoma* con 26 especies y subespecies: *Rhodnius*, *Dipetalogaster*, *Paratriatoma*, *Panstrongylus* y *Belminus*, éstos últimos géneros con una o tres especies cada uno.

Ciertas especies de triatominas como *Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus*, tienen mayor propensión a invadir y anidar casas, por lo que con mayor frecuencia son responsables de la transmisión de la infección al hombre.

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

¿Cómo se contrae la enfermedad de Chagas?

Después de haber picado e ingerido la sangre, depositan sus heces sobre la persona, la cual puede quedar infectada si los parásitos de *T. cruzi* presentes en las heces del insecto entran al cuerpo a través de las mucosas o cortadas en la piel. Sin darse cuenta, la persona dormida puede accidentalmente rascarse o restregarse las heces en la herida dejada por la picadura, en los ojos o en la boca¹⁴.

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

- el consumo de alimentos sin cocinar contaminados con heces de insectos infectados;
- la transmisión congénita (de una mujer embarazada a su bebé);
- la transfusión de sangre;
- el trasplante de órganos; y
- la exposición accidental en un laboratorio.



La enfermedad de Chagas no se transmite de persona a persona como el resfriado o la gripe, ni se transmite a través del contacto casual¹⁵.

Transfusión sanguínea.

Un considerable número de infecciones se produce mediante la transfusión de sangre proveniente de dadores con infecciones ignoradas, generando cuadros clínicos atípicos. Si bien se han registrado casos mortales fulminantes, la mayoría mejoran espontáneamente, aun en presencia de alta parasitemia inicial¹⁶. La posibilidad de evolución esta condicionada por la cepa infectante y la inmunidad del receptor. La infección por esta vía se considera como la segunda vía de transmisión más frecuente.

Por vía trasplacentaria:

La infección prenatal por vía trasplacentaria de tripanosomas es en algunos casos posible, pero no obligada. Se han tenido casos de nacimiento de niños no infectados, aún en presencia de placenta con elevado parasitismo. Aunque de igual forma se han estudiado casos en los cuales la madre tiene una muy baja parasitemia y el neonato presenta enfermedad de Chagas (edemas, fiebres, distrofia, y parasitemia elevada).

Por leche materna:

Otra vía de transmisión posible de Chagas es la infección del hijo por medio de la leche materna. Ésta vía ha sido verificada clínicamente y cuenta con ratificación experimental. Sin embargo, su ocurrencia es excepcional y muchos especializados consideran que es un riesgo remoto. No obstante, es prudente que el hijo de una mujer que sufre enfermedad de Chagas aguda, no sea amamantado por su madre.



Contaminación accidental en el Laboratorio:

Son múltiples los casos conocidos de enfermedad de Chagas por infección accidental en laboratorios médicos, por manipulación de vinchucas y animales infectados, cultivos de *T. cruzi* o material biológico proveniente de enfermos graves o de animales infectados¹⁷.

Por manejo de animales contaminados:

Se han relatado casos contraídos al desollar animales silvestres o semidomésticos enfermos (entre ellos los cuyos, criados para alimentación familiar en ciertas regiones de Perú y Bolivia). Se ha encontrado el tripanosoma en la saliva de perros infectados con alta parasitemia¹⁸.

Manifestación clínica de la enfermedad de Chagas.

Este síndrome presenta tres fases clínicas y solo la fase aguda es curable, entre 30-40% de los infectados progresan a la etapa crónica de la enfermedad, desarrollan enfermedad cardiovascular (Miocardiopatía Chagásica). La esperanza de vida de estos casos crónicos se reduce de 5 a 10 años de vida, una vez que se logra el diagnóstico clínico.

1. **ÁGUDO** o de comienzo que dura alrededor de 20 a 30 días;
2. **INTERMEDIO** o **DE LATENCIA**, cuya duración es variable y puede alcanzar varios años;
3. **CRÓNICO**, con una duración que depende de la gravedad que alcance el proceso.

Fase aguda.

El periodo de incubación (que es el lapso que media entre la introducción del tripanosoma en el organismo y la aparición de los primeros síntomas) es de duración variable, con un término medio de una semana.



El inicio de las molestias es súbito, presentando el enfermo fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y de los músculos del cuerpo, malestar general e inapetencia. Algunas veces hay signos en el organismo que delatan la puerta de entrada de la infección: son el complejo oftalmoganglionar (Signo de Romaña) ¹⁹ y el chagoma de inoculación.

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

Esta inflamación ocular desaparece lentamente en el curso de la fase aguda de la afección. Los "habones de inoculación" o chagoma de inoculación, otro signo de puerta de entrada de la infección, consisten en zonas de endurecimiento cutáneo que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, especialmente en las partes descubiertas. Estas zonas generalmente tienen un color rojo y alta temperatura local; surgen como si brotara del interior de la piel. Son poco dolorosos. El habón de inoculación tiende a desaparecer espontáneamente al cabo de 2 o 3 meses; queda en ese sitio una pigmentación característica.



A)



B)

Figura 1. Signos de puerta de entrada de la enfermedad de Chagas: A) Signo de Romaña. B) Chagoma de inoculación, Imágenes tomadas de www.higiene.edu.uy/ciclipa/parasito/chagas/chagas.



Periodo de Latencia o indeterminado.

Pasado el primer mes, el enfermo entra en un segundo periodo indeterminado, o de latencia; este periodo puede durar años y durante ese tiempo no hay ningún síntoma; solamente se puede poner en evidencia la enfermedad por medio de análisis de sangre en la que se comprueba las alteraciones provocadas por la enfermedad o también (aunque mas difícilmente), viendo los tripanosomas. En esta etapa los parásitos se multiplican lentamente dentro de las células. Hay disminución casi total de la sintomatología. La mayor parte de las personas permanece en este periodo todo el resto de sus vidas, y aun hay quienes han curado espontáneamente.

Periodo Crónico

Por lo general es una manifestación tardía de la infección. Puede aparecer de 10 a 30 años después de la fase aguda. Se la encuentra en casi un 15% de quienes han padecido el contagio y sus manifestaciones más evidentes están en la relación directa con las alteraciones del corazón. Sus síntomas más comunes son: palpitaciones, disnea, dolores referidos al área cardiaca, dolor en la zona hepática y sobre todo, manifestaciones típicas que se observan en el electrocardiograma, aunque no haya síntomas clínicos. Los pacientes con enfermedad de Chagas crónica, suelen presentar daño irreversible en el corazón u otros órganos.

En la enfermedad de Chagas crónica el corazón típicamente está dilatado, redondeado y aumentado de tamaño y peso. Con frecuencia hay trombos murales que, en la mitad de las autopsias, dan lugar a émbolos o infartos pulmonares o sistémicos

La mayoría de los síntomas son indicación de daño cardiaco, que cuando es importante lleva a grados variables de insuficiencia cardiaca. La gravedad del proceso es variable, pero lo que le da la característica alarmante es la frecuencia con que el daño cardiaco se produce.



Si tenemos en cuenta que hay regiones del país de las cuales la mayor parte de la población está infectada con *Trypanosoma cruzi*, el porcentaje que resulta con lesión cardíaca da una cifra que justifica todo esfuerzo para combatir el mal de Chagas²⁰. Otro dato a tener en cuenta es que la cardiopatía chagásica se produce en personas jóvenes; es decir que, teniendo un organismo relativamente sano, presenta invalidez para la vida normal debido a la lesión del corazón.

El *Trypanosoma cruzi* afecta también al sistema nervioso, al aparato digestivo, al sistema muscular²¹, etc. Pacientes infectados con la enfermedad de Chagas en su fase crónica, desarrollan afectaciones al sistema digestivo, los llamados "megas": megaesófago y megacolon, los cuales son dilataciones del esófago y colon respectivamente.

En el megaesófago, los síntomas principales incluyen disfagia que puede estar acompañada de: dolor esofágico, regurgitación, hipo, aumento de tamaño parótidas, etc. El tamaño de un megaesófago suele ser de dos a tres veces el diámetro normal del mismo. Para el caso del megacolon, sus síntomas principales son: dolor abdominal, estreñimiento crónico, retención de gases, dificultad para defecar (disquesia) y en casos muy severos puede haber obstrucción y perforación.

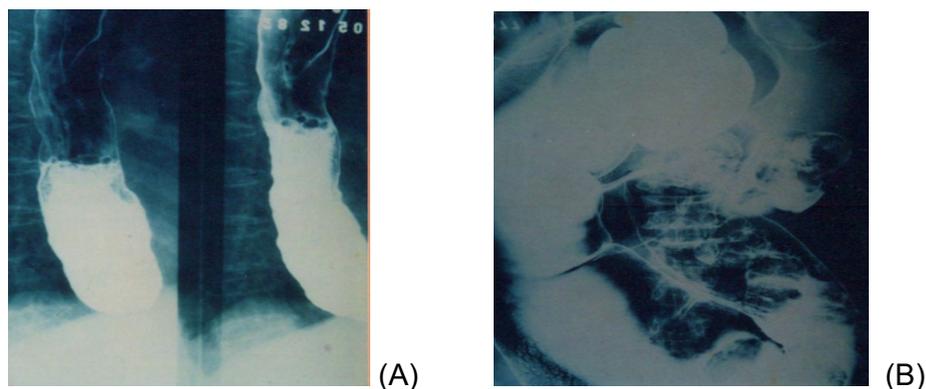


Figura 2. Formas digestivas de la enfermedad de Chagas en etapa crónica. A) megaesófago, B) megacolon. Imágenes tomadas de www.higiene.edu.uy/ciclipa/parasito/chagas/chagas



Quimioterapia y perspectivas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas (hace más de 90 años), aún no existe un tratamiento eficiente para combatirla, los dos únicos fármacos utilizados son el Nifurtimox (3-metil-N-[(5-nitro-2-furanil) metilen]-4-tiomorfolinoamina-1,1-dioxido) (Lampit[®], producto de Bayer, <http://www.bayer.com/>) y el Benznidazol, (2-nitro-N-(fenilmetil)-1H-imidazol-1-acetamida), (Radanil[®], producto de Roche, <http://www.roche.com/>), ambos pueden reducir los síntomas y la mortalidad en la fase aguda de la enfermedad, pero no son lo suficientemente efectivos en obtener una cura parasitológica o prevenir la fase crónica, además de ser altamente tóxicos²².

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

El Nifurtimox y el Benznidazol actúan sobre el genoma del *T. cruzi*, ambos inhiben la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas, también aceleran la degradación de estas moléculas. Éstos fármacos pueden ejercer su toxicidad a través de varios mecanismos: acción directa del radical nitroanión sobre moléculas susceptibles²³, entre ellas el ADN, generación de radicales libres de oxígeno (aniones superóxido y peróxido de hidrógeno), e inhibición directa de la enzima²⁴.

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



Se ha aceptado que la enfermedad de Chagas existe en México y puede ser un problema de salud de primera importancia²⁵. Sin embargo, como se trata de una enfermedad que afecta principalmente a la población rural, no suele haber la información suficiente entre el personal de salud, ni métodos accesibles que permitan el diagnóstico parasitológico y serológico en la fase aguda, que además es la única en donde los fármacos actuales pueden tener utilidad.

Por lo cual se puede decir que el *Tripanosoma Cruzi* ha desafiado todos los intentos realizados para su eliminación. De igual manera, tampoco existen fármacos o vacunas para la prevención de esta enfermedad y actualmente la perspectiva sobre el posible desarrollo de éstos es incierta.

Técnicas espectroscópicas de análisis.

Espectrometría de Masas.

La Espectrometría de Masas es una técnica analítica que aporta información cualitativa y cuantitativa de las sustancias. Para ello, convierte las moléculas en iones, generalmente de carga positiva, de gran movilidad, los cuales son separados según la relación masa/carga.

La fragmentación e ionización de los compuestos producen una serie de partículas positivas cuya distribución, según la masa, es característica de la especie química que la origina. Este fraccionamiento de la molécula da información estructural de la misma y en la mayoría de los casos una medida precisa del peso molecular.



Métodos de ionización en espectrometría de masas.

Existen varias técnicas para convertir las moléculas en iones gaseosos como plasma, ionización química, fuente de chispa, fuente de ionización de campo, electrospray, la forma más generalizada de producir iones es conocida como impacto electrónico.

Están divididos en dos categorías; en la primera, utilizada en las técnicas de ionización de fase vapor, el analista trata con muestras volátiles, o que son volatilizables mediante procedimientos específicos y cuantitativos. La muestra es evaporada fuera de la fuente iónica y se continúa su ionización en fase vapor, por medio de métodos unimoleculares (impacto electrónico o ionización por campo), bimoleculares (ionización química).

En la segunda categoría, que incluye las técnicas de desorción (desorción de campo, desorción con fuente de ^{252}Cf , bombardeo con iones o con átomos rápidos (FAB), y desorción láser), los iones se forman a partir de muestras en fase condensada dispuestas dentro de la cámara de ionización.

Espectroscopía de Absorción en el Infrarrojo.

La espectroscopia de absorción en el infrarrojo tiene su origen en las vibraciones moleculares. El espectro de infrarrojo de una molécula se obtiene como resultado de medir la intensidad de una radiación exterior absorbida, para cada longitud de onda, que hace posible la transición entre dos niveles de energía vibracional diferentes. Cada una de estas absorciones características de energía se corresponde con un movimiento vibracional de los átomos en la molécula. Hay dos clases de vibraciones básicas o fundamentales, de tensión o alargamiento y de deformación o flexión.

Las vibraciones de tensión producen un cambio continuo de la distancia entre los átomos sin abandonar el eje de enlace, y las vibraciones de deformación o



flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo de dos enlaces y se clasifican en cuatro tipos, de tijera, de oscilación en el plano o balanceo, de sacudida fuera del plano o cabeceo y de torsión fuera del plano o trenzado.

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

La espectroscopia infrarroja tiene aplicaciones en análisis cualitativo y cuantitativo. Su principal utilización ha sido en la identificación de compuestos orgánicos, debido a que no existen, teóricamente, dos compuestos que absorban exactamente en las mismas frecuencias.

Resonancia Nuclear Magnética.

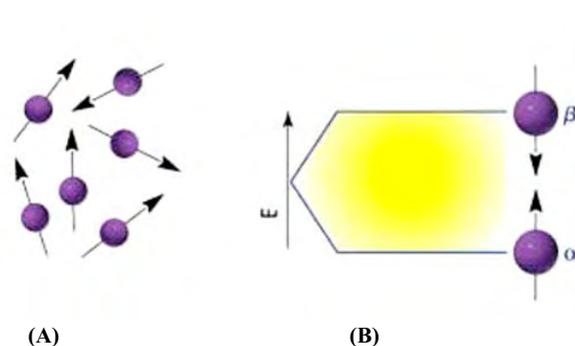
La espectroscopia de RMN fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica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

Esta situación se da en los átomos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P . Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, igual que los electrones, ya que los núcleos poseen carga positiva y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes.

En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo cuando una muestra se coloca en un campo magnético, tal y como se muestra en la siguiente figura, los núcleos con espín positivo se



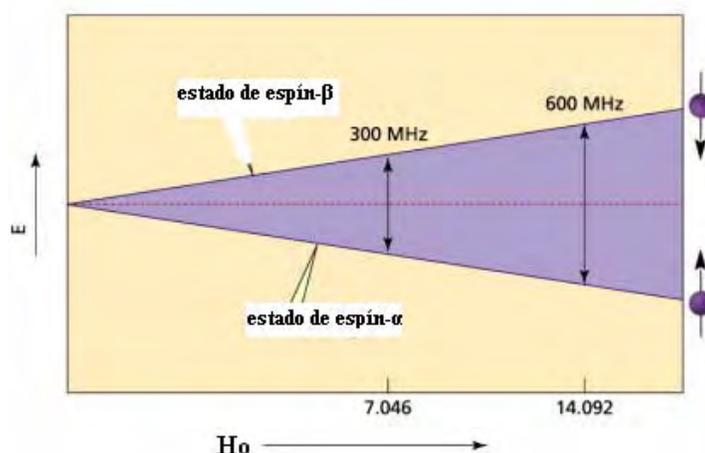
orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín α , mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín β .



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

Existen más núcleos en el estado de espín α que en el β pero aunque la diferencia de población no es enorme sí que es suficiente para establecer las bases de la espectroscopia de RMN.

La diferencia de energía entre los dos estados de espín α y β , depende de la fuerza del campo magnético aplicado H_0 . Cuanto mayor sea el campo magnético, mayor diferencia energética habrá entre los dos estados de espín. En la siguiente gráfica se representa el aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la fuerza del campo magnético.





Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada brevemente por un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín α son promovidos al estado de espín β . Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (**rf**) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf.

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

El término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que los núcleos están en resonancia con la radiofrecuencia o la radiación rf. Es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos. La siguiente ecuación muestra la dependencia entre la frecuencia de la señal y la fuerza del campo magnético H_0 (en Teslas, T).

$$\Delta E = h \nu = h \frac{\gamma}{2\pi} H_0$$

donde γ = radio giromagnético

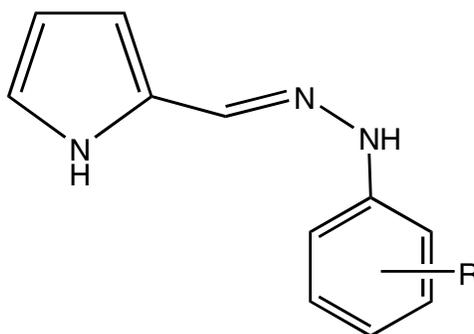
El valor del radio giromagnético depende del tipo de núcleo que se está irradiando; en el caso del ^1H es de $2.675 \times 10^8 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$. Si el espectrómetro de RMN posee un imán potente, éste debe trabajar a una mayor frecuencia puesto que el campo magnético es proporcional a dicha frecuencia. Así por ejemplo, un campo magnético de 14.092 T requiere una frecuencia de trabajo de 600 MHz. Hoy en día los espectrómetros de RMN trabajan a 200, 300, 400, 500, 600 y 900 MHz.

Objetivos



OBJETIVOS

1. Sintetizar nuevos derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas, compuestos con posible actividad farmacológica contra la enfermedad de Chagas.



R = [H, (-o; -m; -p) (-Cl, -Br, -F)]

2. Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de espectroscopía de Infrarrojo, Espectrometría de masas, Resonancia Nuclear Magnética de ^1H y ^{13}C , así como de experimentos bidimensionales.
3. Realizar un estudio completo de Espectrometría de masas de alta resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID) de los productos obtenidos, para poder determinar el patrón y mecanismo de fragmentación de éstos.

Parte
Experimental



1. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

Obtención de los derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas.

Ruta general de síntesis.

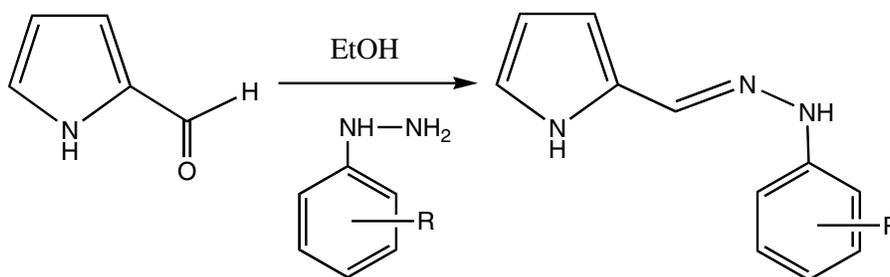


Figura 1. Ruta general de síntesis de los derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas.

En un matraz bola de dos bocas de 50 mL provisto con un refrigerante y agitación magnética se disuelven 1.052 mmol de 2-pirrolaldehído en 6 mL de EtOH, y manteniendo la agitación se adicionan 1.052 mmol de la hidrazina correspondiente, previamente disueltos en 30 mL de agua destilada.

Una vez terminada la adición, la mezcla se deja en agitación durante un periodo de tiempo de 30 minutos. El precipitado obtenido se filtra al vacío y se deja secar.

Debido a que en las aguas madres después de un día de reposo hay presencia de un precipitado de coloración negra, éste se filtra al vacío y se deja secar.

Los productos obtenidos se pesan para calcular su rendimiento y se determina su punto de fusión.

Los datos completos se presentan en la tabla 1.

Resultados



1. RESULTADOS

5.1 Características físicas y rendimientos de los compuestos sintetizados.

Se sintetizaron 20 compuestos derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p-R) fenilhidrazonas, los cuales son sólidos coloridos, cuyos puntos de fusión y rendimiento de cada uno son detallados en la tabla 1.

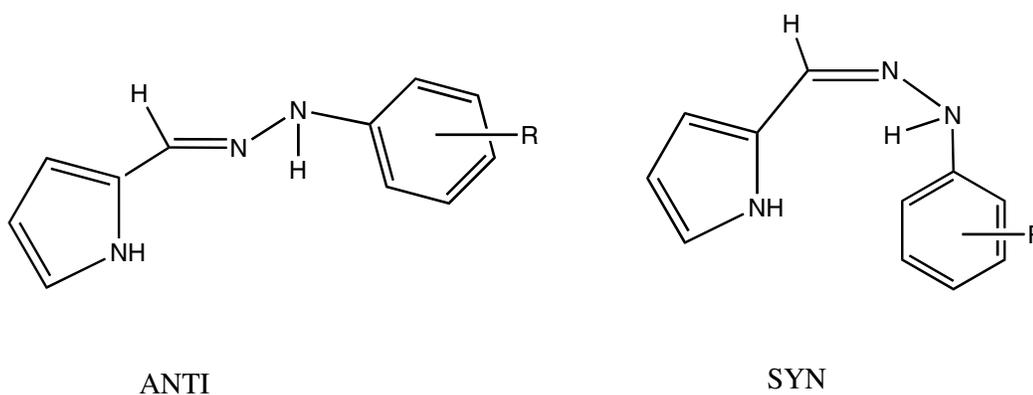


Figura 2. Estructuras conformacionales anti y syn de los compuestos obtenidos.

Los compuestos asignados con a y s tienen el mismo peso molecular y similares espectros de infrarrojo, por lo cual se sugiere que los compuestos son estereoisómeros, Anti y Syn respectivamente. Esta hipótesis es confirmada con el estudio de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear uni y bidimensional (RMN ^1H , NOESY).

Es de destacar que los rendimientos son mayores en el caso de los isómeros anti, variando entre los 47-78% y en el caso de los isómeros syn, los rendimientos varían del 11 al 44%.



Tabla 1. Características físicas de los compuestos obtenidos.

R	PESO MOLECULAR	PUNTO DE FUSIÓN °C	RENDIMIENTO %	APARIENCIA
H (a)	185	132-134	46.98	Polvo amarillo
H (s)	185	129-131	34.5	Polvo negro
o-Cl (a)	219	97-98	64.5	Polvo verde
o-Cl (s)	219	70-71	33.7	Polvo negro
m-Cl (a)	219	90	63.7	Polvo verde
m-Cl (s)	219	82	35	Polvo negro
p-Cl (a)	219	142-144	78.3	Polvo verde
p-Cl (s)	219	125-126	11.5	Polvo negro
o-Br (a)	263	94-95	78.2	Polvo verde
o-Br (s)	263	89-91	16.5	Polvo negro
m-Br (a)	263	93-95	63.5	Polvo verde
m-Br (s)	263	90-91	11.0	Polvo negro
p-Br (a)	263	166-167	70.1	Polvo verde
p-Br (s)	263	150-151	17.0	Polvo negro
o-F (a)	203	51-52	61.7	Polvo verde
o-F (s)	203	135-137	24.8	Polvo negro
m-F (a)	203	78	46.48	Polvo verde
m-F (s)	203	137-138	44.3	Polvo negro
p-F (a)	203	108-109	48.5	Polvo verde
p-F (s)	203	93-95	27.5	Polvo negro

a = isómero anti S = isómero syn



5.2 Datos espectroscópicos de Infrarrojo.

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

Los resultados completos correspondientes de los compuestos sintetizados se presentan en la tabla 2.

En general estos compuestos presentan las siguientes señales características:

- * Vibración de tensión del enlace N-H para el sistema heterocíclico, se observa entre $3393-3483\text{ cm}^{-1}$, la cual va acompañada en algunos casos de otra banda en $3301-3407\text{ cm}^{-1}$.
- * Vibración de tensión del enlace N-H de la amina 2^a, estas señales son observables entre $3301-3445\text{ cm}^{-1}$, asociadas con bandas que se encuentran entre $3149-3308\text{ cm}^{-1}$.
- * Vibración del enlace C-H, observable entre $3030-3090\text{ cm}^{-1}$
- * Vibración del enlace C=C-H, el cual presenta señales entre $1480-1600\text{ cm}^{-1}$
- * Vibración del enlace C=N, el cual presenta una señal aguda e intensa entre $1593-1616\text{ cm}^{-1}$
- * Vibración del enlace –C-N en el anillo heterocíclico, se observan señales agudas y de intensidad media entre $1242-1293\text{ cm}^{-1}$
- * Vibración del enlace –C-N en el anillo bencénico, la señal se observa entre $1080-1091\text{ cm}^{-1}$



En la tabla 2 se presentan a detalle los datos de las absorciones en el infrarrojo de cada uno de los compuestos.

Tabla 2. Bandas de absorción en el Infrarrojo (IR) de los compuestos obtenidos.

R	$\delta \text{ cm}^{-1}$						
	N-H heterociclo	N-H amina 2 ^a	C-H aromático	C=N	C=C aromático	C-N heterociclo	C-N amina 2 ^a
H (a)	3393	3307	3130	1597	1544 1487	1257	1083
H (s)	3426	3313	3108	1598	1546 1490	1257	1082
o-Cl (a)	3427 3316	3410 3149	3107	1596	1546 1509	1293	1084
o-Cl (s)	3426	3311	3108	1595	1546 1508	1294	1102
m-Cl (a)	3434 3305	3434 3293	3120	1595	1546 1481	1245	1086
m-Cl (s)	3435	3293	3125	1596	1544 1480	1246	1085
p-Cl (a)	3451 3303	3435 3281	3118	1598	1546 1504	1251	1082
p-Cl (s)	3442 3301	3442 3234	3114	1597	1548 1486	1249	1085
o-Br (a)	3407	3304	3106	1593	1546 1505	1244	1091
o-Br (s)	3378	3214	3094	1596	1526 1484	1245	1087
m-Br(a)	3406	3297	3106	1591	1547 1477	1243	1083
m-Br (s)	3406	3298	3105	1591	1545 1474	1242	1083
p-Br (a)	3429	3298	3114	1591	1546 1503	1250	1084
p-Br (s)	3483	3300	3112	1590	1538 1504	1248	1082
o-F (a)	3429 3407	3293	3125	1622	1546 1512	1257	1080
o-F (s)	3425	3200	3128	1587	1519 1458	1258	1080
m-F (a)	3448	3323	3119	1616	1587 1548	1258	1089
m-F (s)	3447	3323 3209	3103	1614	1590 1542	1257	1090
p-F (a)	3448 3404	3308	3125	1607	1509 1447	1255	1084
p-F (s)	3437	3301	3118	1598	1503 1418	1256	1087

a = isómero anti S = isómero syn



5.3 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

Los espectros de RMN ^1H se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Unity 300 operado a 300 MHz y en el caso de algunos compuestos, fueron realizados en un Espectrómetro Varian Unity 500, operado a 500 MHz. El disolvente que se utilizó para determinar los espectros de RMN ^1H fue CDCl_3 , excepto en el caso del compuesto sustituido con p-F, ya que se usó, DMSO d_6 , usando como estándar interno tetrametilsilano.

En la tabla 3 se presentan los desplazamientos químicos en ppm, así como constantes de acoplamiento en Hz, obtenidos de los espectros de RMN ^1H de los derivados de (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas. La asignación de los H en los compuestos se presentan a continuación.

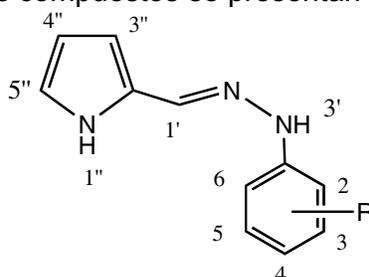


Figura 3. Asignación de las señales características de RMN ^1H

Tabla 3. Desplazamientos químicos en ppm para RMN ^1H y J en Hz.

R	δ ppm				
	H	H	o-Cl	o-Cl	m-Cl
I	a	s	a	s	a
$\text{H}_{1'}$	(s) 7.58	(s) 7.35	(s) 7.71	(s) 7.80	(s) 7.58
$\text{H}_{1''}$ (NH)	(s) 7.27	(s) 7.30	(s) 7.77	(s) 7.73	(s) 7.33
$\text{H}_{3'}$ (NH)	(s) 8.95	(s) 8.91	(s) 8.98	(s) 9.10	(s) 8.98
$\text{H}_{4''}$	(d,d) 6.22 J= 6.0; 2.4	(d,d) 6.21 J= 6.0; 2.7	(d,d) 6.24 J=6.0; 2.7	(d,d) 6.23 J=6.3; 2.7	(d,d) 6.23 J= 6.3; 2.7
$\text{H}_{3''}$	(d,d) 6.29 J= 3.5; 1.5	(d,d) 6.28 J= 3.9; 2.7	(d,d) 6.35 J=3.9; 1.5	(d,d) 6.35 J=3.6; 1.2	(d,d) 6.34 J=3.9; 1.5
$\text{H}_{5''}$	(d,d) 6.82 J= 7.2; 1.2	(dd) 6.83 J=1.8; 0.9	(d,d) 6.88 J=3.6; 2.0	(d,d) 6.87 J=2.7; 1.5	(d,d) 6.88 J=3.6; 2.7
H_2	—	—	—	—	(d,d) 7.09 J=2.1; 2.1
H_3	—	—	(d,d) 7.27 J=7.8; 1.5	(d,d) 7.26 J=8.1; 1.2	—
H_4	(s) 6.84	(s) 6.83	(d,t) 6.77 J=7.5; 1.5	(d,t) 6.75 J=7.8; 1.8	(d,d) 6.8 J= 2.4; 1.5
H_5	—	—	(d,t) 7.22 J=7.5; 1.5	(d,t)7.21 J=8.7; 1.5	(t) 7.13 J= 8.1
H_6	—	—	(d,d) 7.47 J=8.1; 1.5	(d,d) 7.47 J=8.1; 1.5	(d,d) 6.78 J=3.0; 2.1
H_2 ; H_6	(d,d) 7.01 J=8.7; 1.2	(d,d)7.01 J=8.7; 3.0	—	—	—
H_3 ; H_5	(d,t) 7.23 J= 7.5; 1.2	(d,t) 7.23 J= 7.2; 1.8	—	—	—



Tabla 3 (Continuación). Desplazamientos químicos en ppm para RMN¹H y J en Hz.

R	δ ppm				
	m-Cl	p-Cl	p-Cl	o-Br	o-Br
I	s	a	s	a	s
H _{1'}	(s) 7.61	(s) 7.71	(s) 7.74	(s) 7.74	(s) 7.75
H _{1''} (NH)	(s) 7.41	(s) 10.31	(s) 10.54	(s) 7.78	(s) 7.77
H _{3'} (NH)	(s) 9.15	(s) 9.29	(s) 8.49	(s) 9.03	(s) 9.05
H _{4''}	(d,d) 6.24 J=6.3; 2.7	(d,d) 6.14 J= 6.0; 2.7	(d,d) 6.11 J= 3.3; 2.7	(d,d) 6.24 J=5.5; 2.5	(d,d) 6.23 J=5.1; 2.7
H _{3''}	(d,d) 6.34 J= 3.9; 1.5	(d,d) 6.25 J= 3.6; 1.5	(d,d) 6.25 J= 3.6; 1.5	(d,d) 6.36 J=3.5; 2.5	(d,d) 6.36 J=3.6; 2.7
H _{5''}	(d,d) 6.90 J=3.5; 1.2	(d,d) 6.81 J= 4.2; 2.7	(d,d) 6.81 J=2.7; 1.5	(d,d) 6.88 J=3.5; 2.5	(d,d) 6.88 J=3.9; 2.4
H ₂	(d,d) 7.1 J= 2.1; 2.1	—	—	—	—
H ₃	—	—	—	(d,d) 7.41 J=8.0; 1.0	(d,d) 7.23 J=6.6; 1.5
H ₄	(d,d) 6.81 J= 7.8; 2.1	—	—	(d,t) 6.69 J=8.0; 1.5	(d,t) 6.69 J=7.5; 1.5
H ₅	(t) 7.13 J= 8.1	—	—	(d,t) 7.23 J=7.5; 1.5	(d,t) 7.23 J=6.3; 1.2
H ₆	(d,d) 6.78 J= 7.8; 2.7	—	—	(d,d) 7.44 J=8.5; 1.5	(d,d) 7.43 J=7.2; 1.8
H ₂ ; H ₆	—	7.04 (AA'BB') J= 8.7	7.03(AA'BB') J= 9.0	—	—
H ₃ ; H ₅	—	7.12(AA'BB') J= 8.7	7.11(AA'BB') J= 9.0	—	—

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



Tabla 3 (Continuación). Desplazamientos químicos en ppm para RMN¹H y J en Hz.

R	δ ppm				
	m-Br	m-Br	p-Br	p-Br	o-F
I	a	s	a	s	a
H _{1'}	(s) 7.58	(s) 7.59	(s) 7.61	(s) 7.59	(s) 7.67
H _{1''} (NH)	(s) 7.32	(s) 7.35	(s) 7.40	(s) 7.50	(s) 7.32
H _{3'} (NH)	(s) 8.97	(s) 9.05	(s) 9.12	(s) 8.97	(s) 8.96
H _{4''}	(d,d) 6.23 J= 6.0; 2.7	(d,d) 6.24 J=6.0; 2.4	(d,d) 6.24 J=6.3; 2.7	(d,d) 6.22 J=6.3; 2.7	(d,d) 6.23 J= 6.0; 3.0
H _{3''}	(d,d) 6.32 J=4.8; 1.2	(d,d) 6.33 J= 3.6; 2.4	(d,d) 6.35 J= 2.7; 1.5	(d,d) 6.31 J=5.1; 2.7	(d,d) 6.33 J=5.1; 2.4
H _{5''}	(d,d) 6.88 J=3.6; 2.4	(d,d) 6.89 J=3.6; 2.4	—	(d,d) 6.86 J=5.4; 2.7	(d,d) 6.86 J=4.5; 2.4
H ₂	(d,d) 7.25 J=3.4; 1.8	(d,d) 7.26 J= 5.1; 2.1	—	—	—
H ₃	—	—	—	—	(d,d) 7.01 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5 ¹ J _{H-F} =11.7
H ₄	(d,d) 6.94 J=7.8; 0.9	(d,d) 6.94 J= 7.8; 0.9	—	—	(d,t) 6.75 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5; ² J _{H-F} =5.1
H ₅	(t) 7.07 J= 8.1	(t) 7.080 J= 8.1	—	—	(d,t) 7.07 J _{H-H} =7.5; J _{H-H} =1.5 ³ J _{H-F} =0.6
H ₆	(d,d) 6.84 J= 8.1; 0.9	(d,d) 6.84 J= 9.3; 2.2	—	—	(d,d) 7.47 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5 ² J _{H-F} =8.1
H ₂ ; H ₆	—	—	6.9(AA'BB') J= 6.9	6.89(AA'BB') J= 6.9	—
H ₃ ; H ₅	—	—	7.32(AA'BB') J= 6.9	7.31 (AA'BB') J= 6.9	—

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



Tabla 3 (Continuación). Desplazamientos químicos en ppm para RMN¹H y J en Hz.

R	δ ppm				
	o-F	m-F	m-F	p-F	p-F
I	s	a	s	a	s
H _{1'}	(s) 7.69	(s) 7.57	(s) 11.18	(s) 7.58	(s) 7.62
H _{1''} (NH)	(b) 7.53	(s) 7.35	(s) 10.18	(s) 7.24	(s) 7.23
H _{3'} (NH)	(s) 8.96	(s) 8.92	(s) 7.74	(s) 8.93	(s) 8.94
H _{4''}	(d,d) 6.23 J= 6.0; 2.4	(d,d) 6.23 J=6.0; 2.7	(d,d) 6.23 J= 6.0; 2.5	(d,d) 6.22 J=5.7; 2.4	(d,d) 6.22 J= 6.3; 3.3
H _{3''}	(d,d) 6.33 J=5.1; 2.4	(d,d) 6.31 J= 4.8; 2.4	(d,d) 6.31 J= 3.5; 1.5	(d,d) 6.29 J=5.1; 2.4	(d,d) 6.30 J=3.9; 2.7
H _{5''}	(d,d) 6.86 J=4.5; 2.7	(d,d) 6.68 J=2.4; 0.9	(d,d) 6.68 J= 2.4; 0.9	(d,d) 6.84 J=3.6; 2.4	(d,d) 6.85 J=3.6; 2.7
H ₂	—	(d,d) 6.86 J _{H-H} =3.0; J _{H-H} =0.6 ¹ J _{H-F} =2.4	(d,d) 6.86 J _{H-H} =3.3; J _{H-H} =0.3 ¹ J _{H-F} =2.4	—	—
H ₃	(d,d) 7.01 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5 ¹ J _{H-F} =11.7	—	—	—	—
H ₄	(d,d) 6.75 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5; ² J _{H-F} =4.8	(d,d) 6.51 J _{H-H} =8.4; J _{H-H} =2.4 J _{H-H} =0.9; ¹ J _{H-F} =8.1	(d,d) 6.51 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =2.4 J _{H-H} =0.9; ¹ J _{H-F} =8.7	—	—
H ₅	(d,t) 7.06 J _{H-H} =7.8; J _{H-H} =1.8 ³ J _{H-F} =0.9	(t) 7.15 J _{H-H} =8.4 ² J _{H-F} =6.6	(t) 7.16 J= 8.1 ² J _{H-F} =6.6	—	—
H ₆	(d,d) 7.47 J _{H-H} =8.1; J _{H-H} =1.5 ² J _{H-F} =8.4	(d,d) 6.83 J _{H-H} =11.1; J _{H-H} =2.4 ³ J _{H-F} =2.3	(d,d) 6.83 J _{H-H} =11.1; J _{H-H} =2.3 ³ J _{H-F} =2.1	—	—
H ₂ ; H ₆	—	—	—	(s) 6.94	6.95(AA'BB') J= 1.2
H ₃ ; H ₅	—	—	—	(s) 6.96	6.97(AA'BB') J= 1.2

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



5.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C .

La RMN ^{13}C nos da información acerca del esqueleto de carbono de la molécula.

El análisis de estos espectros así como la RMN bidimensional (HETCOR) confirmaron la asignación de cada carbono de los compuestos.

Dicha asignación está representada en la figura 1.

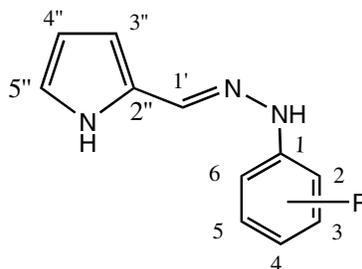


Figura 4. Asignación de las señales características de RMN ^{13}C

En la tabla 4 se presentan los desplazamientos químicos para los compuestos sintetizados. Los datos se dan en ppm y los valores de J están en Hz.

Tabla 4. Desplazamientos químicos para RMN ^{13}C

R	I	δ (ppm)										
		C_1'	C_2''	C_3''	C_4''	C_5''	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
H	a	130.6	144.9	110.6	109.6	120.1	128.3	112.5	129.2	119.7	129.7	112.5
H	s	130.5	144.9	110.5	109.6	119.7	128.4	112.6	129.2	120.0	129.2	112.6
o-Cl	a	127.4	122.8	106.4	104.6	115.3	135.6	111.6	123.8	114.3	122.6	108.5
o-Cl	s	132.5	128.0	111.5	104.8	120.5	140.8	116.8	129.1	119.6	127.8	113.7
m-Cl	a	130.2	131.8	111.6	109.8	120.7	146.1	112.6	135.2	119.6	127.9	110.7
m-Cl	s	131.8	127.8	111.7	109.8	120.8	146.0	112.5	135.2	119.6	130.2	110.7
p-Cl	a	130.2	143.7	109.2	108.2	119.3	128.8	112.5	127.9	121.5	127.9	112.5
p-Cl	s	130.7	144.1	109.5	108.4	119.7	129.4	112.8	128.1	121.6	128.1	112.8
o-Br	a	133.2	127.9	112.1	109.9	120.9	141.7	108.8	132.3	120.3	128.4	114.1
o-Br	s	133.1	127.9	112.1	109.9	120.8	141.8	106.8	132.3	120.3	128.5	114.1
m-Br	a	131.6	127.9	111.1	109.7	120.6	146.1	115.4	123.3	122.4	130.5	111.4
m-Br	s	131.6	127.8	111.1	109.7	120.7	146.1	115.3	123.3	122.4	130.4	111.5
p-Br	a	131.1	127.8	111.9	109.9	121.0	143.9	114.2	132.0	111.6	132.0	114.2
p-Br	s	131.3	128.0	111.2	109.7	120.4	143.9	114.1	131.9	111.3	131.9	114.1

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



Tabla 4. (Continuación). Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento C-F para RMN¹³C.

R	I	δ (ppm)										
		C ₁ '	C ₂ "	C ₃ "	C ₄ "	C ₅ "	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
o-F	a	132.4	128.1	111.3	109.7	120.4	133.4 ² J _{C-F} = 8.82	149.6 ¹ J _{C-F} = 238.3	114.7 ² J _{C-F} = 17.56	119.0 ³ J _{C-F} = 6.56	124.7 ⁴ J _{C-F} = 3.32	114.1 ³ J _{C-F} = 2.18
o-F	s	132.4	128.1	111.3	109.7	120.4	133.5 ² J _{C-F} = 9.88	149.7 ¹ J _{C-F} = 238.3	114.73 ² J _{C-F} = 17.56	118.9 ³ J _{C-F} = 6.63	124.7 ⁴ J _{C-F} = 3.24	114.1 ³ J _{C-F} = 2.18
m-F	a	131.3	128.0	111.2	109.7	108.0	146.6 ³ J _{C-F} = 11.0	120.4 ² J _{C-F} = 9.0	164.0 ¹ J _{C-F} = 242.8	106.1 ² J _{C-F} = 22.0	130.3 ³ J _{C-F} = 9.87	99.7 ⁴ J _{C-F} = 26.3
m-F	s	131.2	128.0	111.1	109.7	108.0	146.7 ³ J _{C-F} = 11.0	120.4 ² J _{C-F} = 8.9	164.0 ¹ J _{C-F} = 242.7	106.1 ² J _{C-F} = 21.9	130.3 ³ J _{C-F} = 9.87	99.7 ⁴ J _{C-F} = 26.3
p-F	a	130.9	128.2	110.8	109.7	120.2	141.4 ⁴ J _{C-F} = 3.14	113.6 ³ J _{C-F} = 6.56	115.7 ² J _{C-F} = 23.1	157.1 ¹ J _{C-F} = 237.2	115.7 ² J _{C-F} = 23.1	113.6 ³ J _{C-F} = 6.56
p-F	s	130.8	128.3	110.7	109.6	120.1	141.3 ⁴ J _{C-F} = 3.16	113.6 ³ J _{C-F} = 6.55	115.7 ² J _{C-F} = 21.9	156.9 ¹ J _{C-F} = 261.4	113.6 ² J _{C-F} = 21.9	113.6 ³ J _{C-F} = 6.55

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



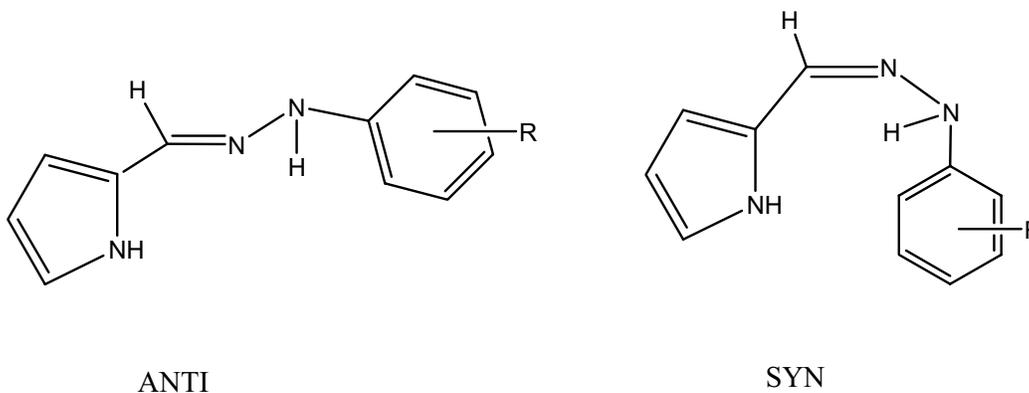
5.5 Determinación de la estereoisomería de los compuestos sintetizados.

Debido a que los productos obtenidos presentaban coloraciones distintas para cada una de las sustituciones, (coloración verde y negra), se realizaron experimentos de Resonancia Magnética Nuclear bidimensional, COSY, HETCOR, FLOCK y NOESY, para poder visualizar mejor las interacciones entre los átomos de cada molécula y así discernir y asignar la forma isomérica correspondiente para cada uno de los compuestos sintetizados. Esto fue posible debido a que el NOESY es un experimento que nos muestra el efecto nuclear Overhauser entre dos protones. Este efecto es factible observarlo dado que se requiere un tiempo que permita el intercambio de información sobre la proximidad de los núcleos que se encuentran cerca a través del espacio. Es decir, con este experimento podemos ver las interacciones en el espacio entre los protones, determinando así la conformación de los compuestos obtenidos.

En los espectros correspondientes a los productos con coloración clara, la interacción protónica ocurre entre (H_1'' y H_1'), (H_5'' y H_1'') lo cual nos hace pensar que la estructura se encuentra en una conformación **anti**, indicándonos una mayor estabilidad de éstos compuestos.

En cuanto al espectro de NOESY correspondiente al producto negro, fueron observables interacciones entre (H_1' y H_1'') cercanos, (H_3' y H_5''), así como las interacciones entre H_3 y H_3' y entre H_5 y H_3' debidas al giro del anillo aromático, lo cual nos lleva a pensar que este compuesto tiene una isomería **syn** por lo que se interpreta que esta estructura se encuentra estéricamente muy impedida, y por esta razón se obtiene menos cantidad de este compuesto.

Las estructuras correspondientes a cada conformación se presentan a continuación.

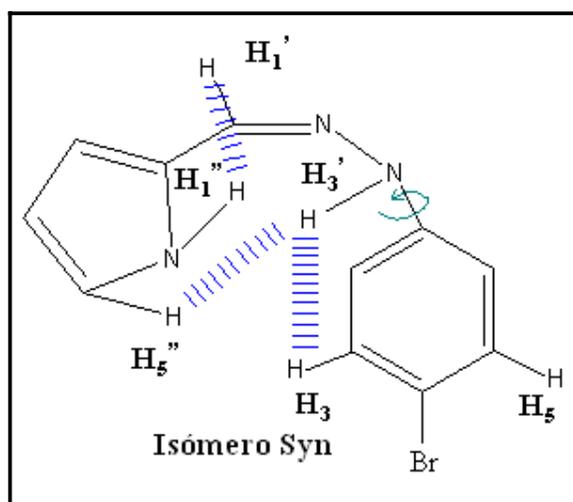
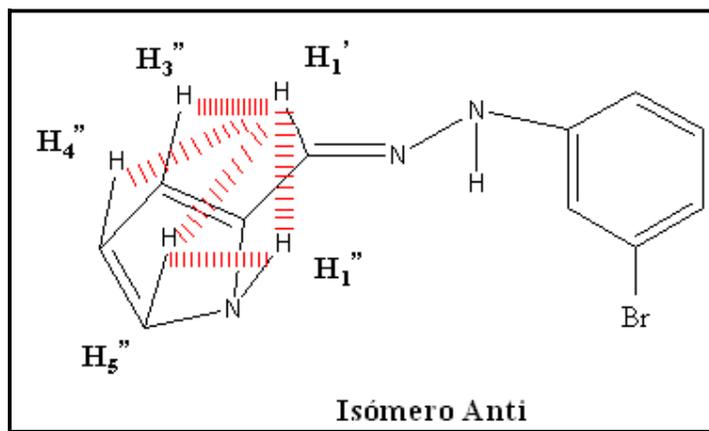


Compuestos (pirrol-2'-il)-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas (isómero anti y sin)



A continuación se presentan como ejemplificación, las estructuras de los isómeros Anti y Syn del compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona), señalizando en cada uno de éstos las interacciones entre sus protones, (las cuales fueron obtenidas de los experimentos NOESY).

Los espectros NOESY correspondientes a este compuesto, así como la asignación e interacción de las señales se encuentran en el anexo, págs. 64 y 68.



Como podemos observar, las dos estructuras difieren en sus interacciones protónicas, lo cual nos lleva a proponer la isomería de éste compuesto como anti y syn.



5.6 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La caracterización mediante la Espectrometría de Masas de los compuestos obtenidos nos confirmó que todos los derivados obtenidos presentan el mismo patrón de fragmentación, observándose que el pico base es el mismo ion molecular. Ver anexo págs. 73 y 74.

Mediante el análisis de la Espectroscopia de Masas de Alta Resolución y por la Disociación Inducida por Colisión (CID), se logró determinar el patrón de fragmentación de los compuestos obtenidos y posteriormente se propuso el mecanismo de fragmentación. Los Espectros correspondientes al experimento CID se encuentran en el anexo, págs. 91-94.

En la tabla 5 se presenta una relación de los iones más significativos y su abundancia relativa.

Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los compuestos obtenidos

	R I	Abundancia Relativa %							
		H a	H s	o-Cl a	o-Cl s	m-Cl a	m-Cl s	p-Cl a	p-Cl s
		m/z							
	[M]⁺ P.B.	100	100	100	100	100	100	100	100
	[M+2]⁺	—	—	32.5	32.0	32.0	32.5	33.5	32.0
	[M-1]⁺	12.5	12.5	5.0	5.0	9.0	9.0	7.5	7.5
	[M-R]⁺	13.0	13.0	17.5	17.0	2.5	2.5	3.0	3.0
	[M-(C₄NH₂)⁺	—	—	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	2.0
	[M-(C₄NH₄)⁺	5.0	5.0	2.5	2.5	4.0	3.5	2.0	5.0
	[92+R]⁺	26.0	26.0	24.0	27.0	16.0	17.5	25.0	23.0
	[64+R]⁺	7.5	12.0	7.2	8.5	2.5	2.5	8.0	7.5
	[90+R]⁺	25.0	25.0	12.5	15.0	15.0	15.0	22.5	20.0
	93	26.0	26.0	10.0	12.5	80.0	7.5	9.5	8.5
	91	25.0	25.0	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0
	66	2.5	2.5	5.0	7.5	4.0	4.0	1.5	5.5
	39	8.5	8.5	5.0	8.0	3.0	3.0	5.0	5.0
	52	2.5	2.5	2.5	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0

Donde I a= isómero anti y I s= isómero syn



Tabla 5. (Continuación)

	R	Abundancia Relativa %					
		o-Br	o-Br	m-Br	m-Br	p-Br	p-Br
		a	s	a	s	a	s
m/z	[M]⁺ P.B.	100	100	100	100	100	100
	[M+2]⁺	97.5	98.0	98.0	97.5	97.5	97.0
	[M-1]⁺	3.0	3.0	7.2	7.0	5.0	5.0
	[M-R]⁺	320	32.5	2.5	3.0	2.5	4.5
	[M-(C₄NH₂)⁺	2.5	2.5	2.5	2.5	3.0	2.5
	[M-(C₄NH₄)⁺	2.5	2.5	2.5	2.5	3.5	3.0
	[92+R]⁺	31.0	37.0	16.0	16.0	22.0	21.0
	[64+R]⁺	5.0	2.5	1.0	1.0	2.0	5.0
	[90+R]⁺	12.0	12.0	9.0	9.0	12.5	12.5
	93	18.0	180	7.5	9.0	8.0	7.0
	91	17.0	17.5	5.0	8.0	7.2	7.5
	66	11.0	12.0	4.0	6.0	5.0	6.0
	39	12.5	12.5	4.0	7.0	3.5	7.0
	52	9.0	9.0	2.5	5.0	2.5	4.0

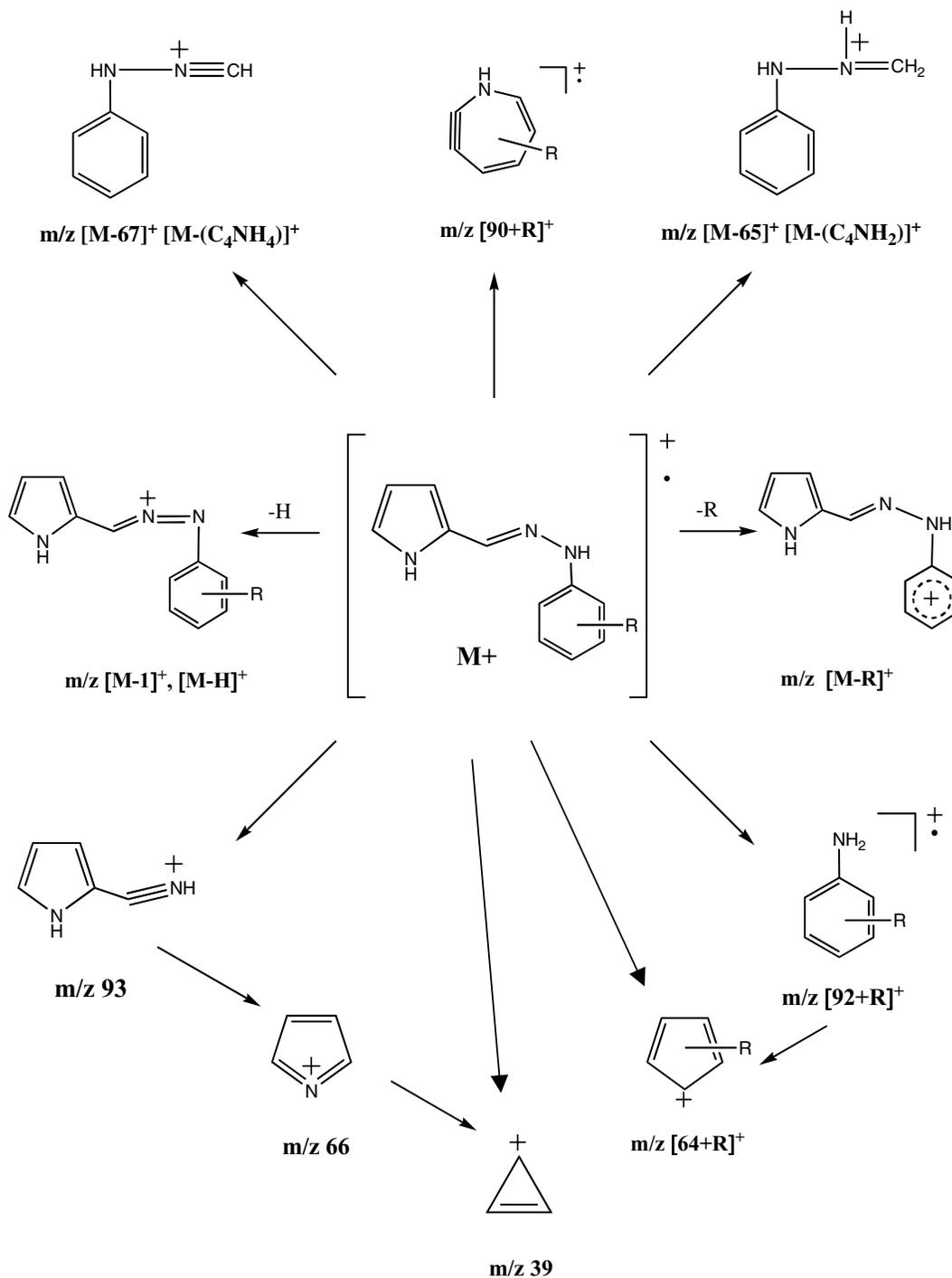
Donde l a= isómero anti y l s= isómero syn

	R	Abundancia Relativa %					
		o-F	o-F	m-F	m-F	p-F	p-F
		a	s	a	s	a	s
m/z	[M]⁺ P.B.	100	100	100	100	100	100
	[M+2]⁺	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	[M-1]⁺	23.0	7.5	9.0	12.0	8.0	8.0
	[M-R]⁺	7.5	2.5	0.5	0.5	1.0	1.0
	[M-(C₄NH₂)⁺	—	—	—	—	—	—
	[M-(C₄NH₄)⁺	10.0	3.0	3.0	4.0	5.0	3.0
	[92+R]⁺	79.0	24.0	15.0	17.5	32.5	25.0
	[64+R]⁺	33.0	10.0	7.0	7.5	26.0	13.0
	[90+R]⁺	60.0	16.0	18.0	22.5	43.0	22.5
	93	35.0	9.0	9.0	12.0	16.0	7.5
	91	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	66	17.5	5.0	6.0	7.0	10.0	5.0
	39	15.0	5.0	5.0	5.0	10.0	5.0
	52	12.0	4.0	4.0	4.0	7.5	3.0

Donde l a= isómero anti y l s= isómero syn



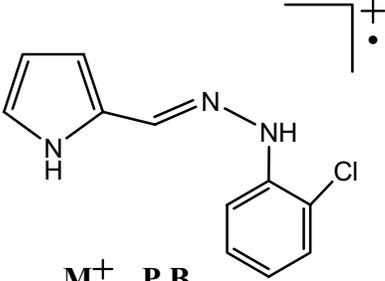
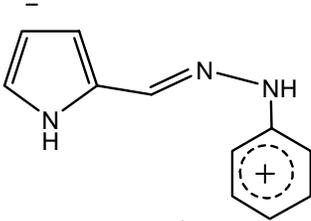
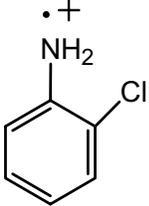
5.7 Patrón de fragmentación de los derivados de pirrol-2'-il-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas.





5.8 Estudio de masas de alta resolución.

A continuación se presenta el estudio de masas de alta resolución de algunos fragmentos de los compuestos obtenidos.

<p>m/z: 219 Fórmula condensada: C₁₁H₁₀N₃Cl₁ m/z teórica: 219.0562 m/z experimental: 219.0563 Error [ppm]: -0.4</p>	 <p>M⁺ P.B. m/z 219</p>
<p>m/z: 184 Fórmula condensada: C₁₁H₁₀N₃ m/z teórica: 184.0865 m/z experimental: 184.0875 Error [ppm]: -5.4</p>	 <p>m/z [M-R]⁺ m/z 184</p>
<p>m/z: 127 Fórmula condensada: C₆H₆N₁Cl₁ m/z teórica: 127.0176 m/z experimental: 127.0189 Error [ppm]: -10.1</p>	 <p>m/z [92+R]⁺ m/z 127</p>



5.9 Mecanismos de fragmentación.

A continuación se propone el mecanismo de fragmentación de los derivados de pirrol-2'-il-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas, de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de Alta Resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID).

1. Ión Molecular M^+

El ión molecular M^+ , en todos los compuestos corresponde al pico base, con abundancia relativa de 100%, el cual se obtiene al ionizar una muestra del producto cuando se realiza un experimento de Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico.

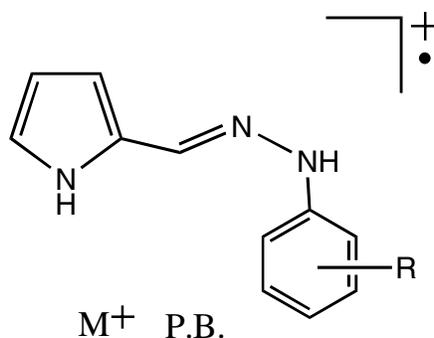


Figura 5. Ion Molecular

2. Contribución Isotópica $[M+2]$

Esta se presenta en los compuestos cuyo sustituyente es Br o Cl, ya que debido a estos elementos se observa en el espectro de masas, un pico de m/z $[M+2]$, el cual en el caso de los compuestos con Br, este pico tiene una abundancia relativa de 97.7% respecto al M^+ , y para los compuestos sustituidos con Cl, el pico $[M+2]$ se observa con una abundancia relativa de 33.3% respecto al M^+ .



3. Obtención del Ion de m/z $[M-1]^+$, $[M-H]^+$

A partir del ion molecular M^+ , se origina la pérdida de un hidrógeno, quedando cargado positivamente el nitrógeno imínico.

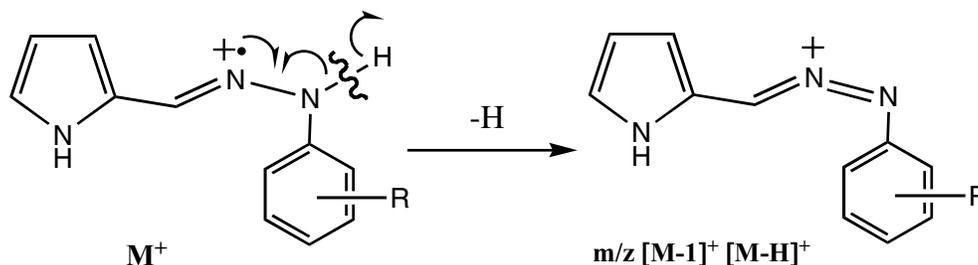


Figura 6. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion $[M-1]^+$ $[M-H]^+$

4. Formación del ion de m/z $[M-R]^+$

El ion de m/z $[M-R]^+$ se origina por una ruptura entre el enlace del anillo bencénico y su sustituyente, perdiéndose así éste y quedando cargado positivamente el anillo bencénico.

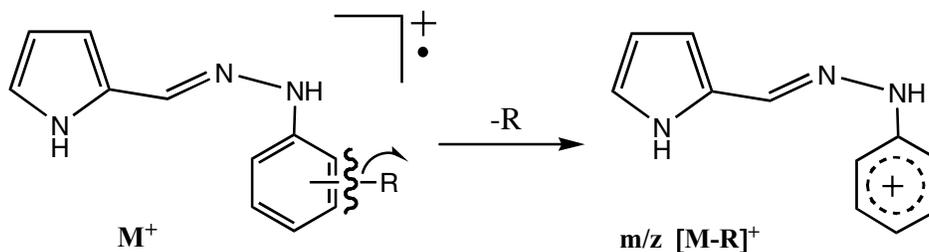


Figura 7. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z $[M-R]^+$



5. Obtención del ion de m/z $[M-65]^+$, $[M-(C_4NH_2)]^+$

El ion de m/z $[M-65]^+$ $[M-(C_4NH_2)]^+$ se origina por una ruptura entre el anillo pirrólico y el carbono imínico y transposición de dos hidrógenos al fragmento fenilhidrazinico, quedando cargado positivamente el nitrógeno.

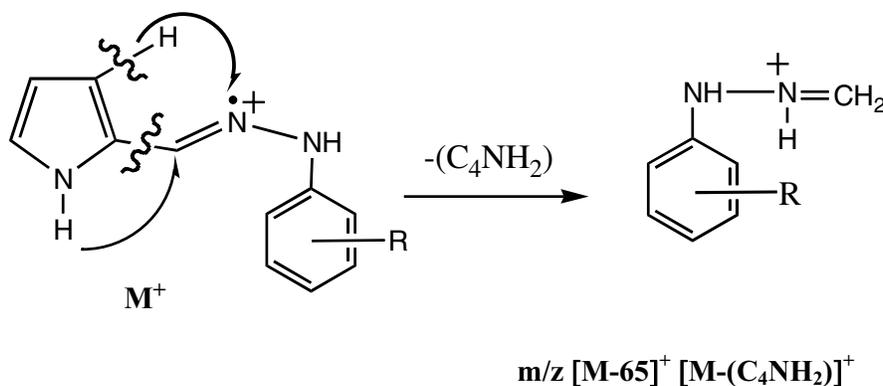


Figura 8. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z $[M-65]^+$ $[M-(C_4NH_2)]^+$

6. Formación del ion de m/z $[M-67]^+$, $[M-(C_4NH_4)]^+$

El ion de m/z $[M-67]^+$ $[M-(C_4NH_4)]^+$ se origina por una ruptura entre el anillo pirrólico y el carbono del enlace $C=N$, formándose así un triple enlace $C\equiv N$, quedando cargado positivamente el nitrógeno.

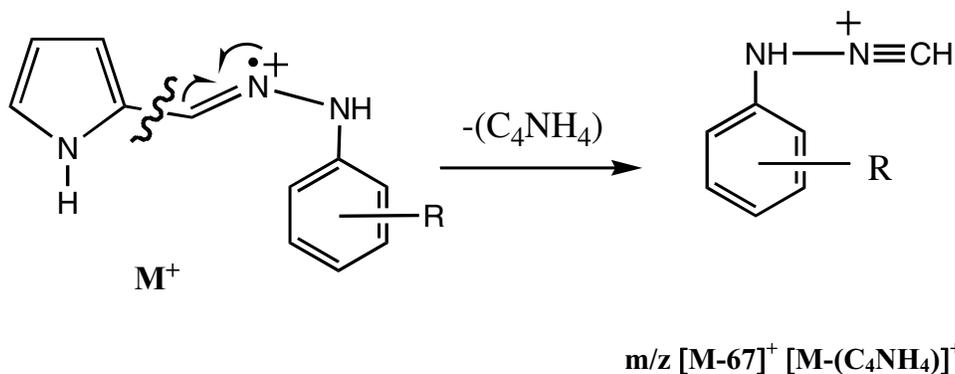


Figura 9. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z $[M-67]^+$ $[M-(C_4NH_4)]^+$



7. Formación del ion de $m/z [92+R]^+$

La formación del ion de $m/z [92+R]^+$ es originada por la ruptura del enlace N-N y la transposición de un H al fragmento fenilhidrazínico, quedando como radical iónico el nitrógeno

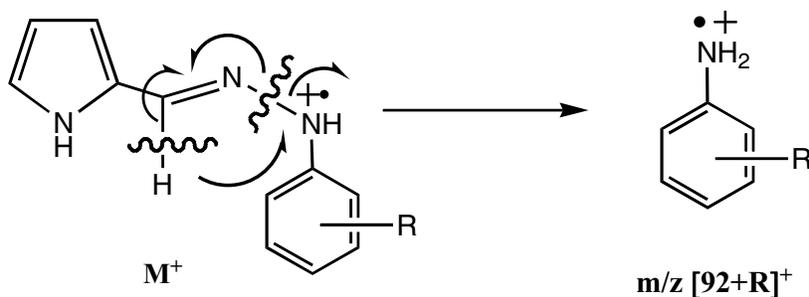
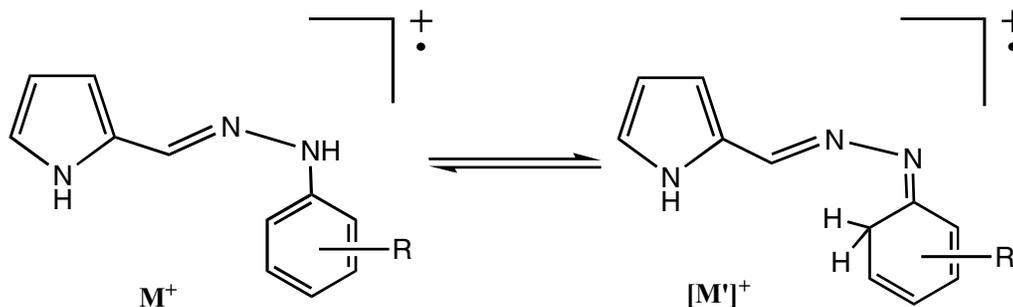


Figura 10. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [92+R]^+$

8. Formación del ion de $m/z [64+R]^+$

El ion de $m/z [64+R]^+$ puede originarse a través de dos rutas:

- El ion M^+ se encuentra en equilibrio con una forma resonante en la cual el hidrógeno del nitrógeno se transpone hacia el anillo bencénico, dando lugar al enlace imínico, una vez que esto sucede, se da la pérdida de este hidrógeno y la apertura del anillo aromático con la pérdida de un C, eliminándose el fragmento imínico dando lugar a la formación de un anillo de cinco miembros cargado positivamente.



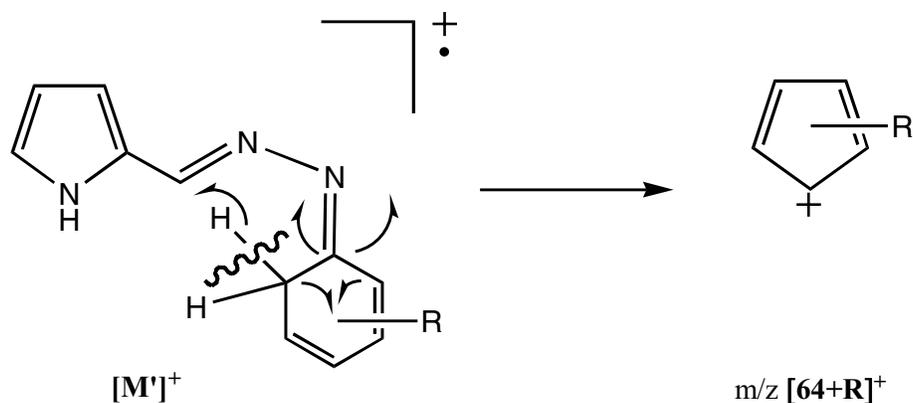


Figura 11. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [64+R]^+$

- b) El ion de $m/z [64+R]^+$ también puede ser obtenido a partir del fragmento de $m/z [92+R]^+$, el cual pasa a su forma imínica y de esta manera elimina H_2CN dando origen así a un anillo de cinco miembros cargado positivamente.

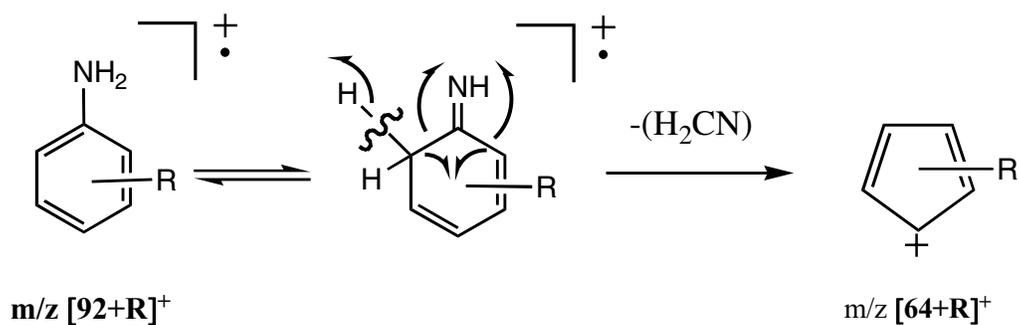


Figura 12. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [64+R]^+$



9. Formación del ion de $m/z [90+R]^+$

El ion de $m/z [90+R]^+$ es originado por la ruptura del enlace N-N y la pérdida de un hidrógeno del anillo aromático de la parte fenilhidrazínica, formando una estructura muy tensionada, por lo cual sufre un rearrreglo para así formar un anillo de 7 miembros y obtener finalmente el ion de $m/z [90+R]^+$

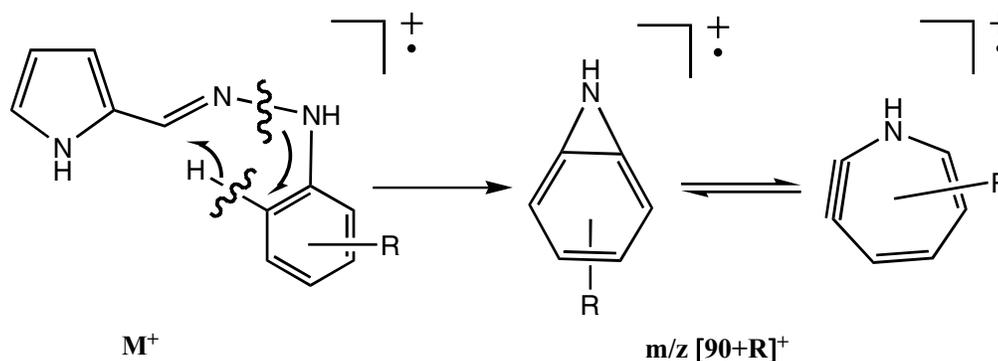


Figura 13. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [90+R]^+$

10. Obtención del ion de $m/z 93$

El ion de $m/z 93$ se origina por la ruptura del enlace N-N y la transposición de 1 H, del carbono imínico al nitrógeno, generándose así un triple enlace $C\equiv N$, quedando cargado positivamente el nitrógeno.

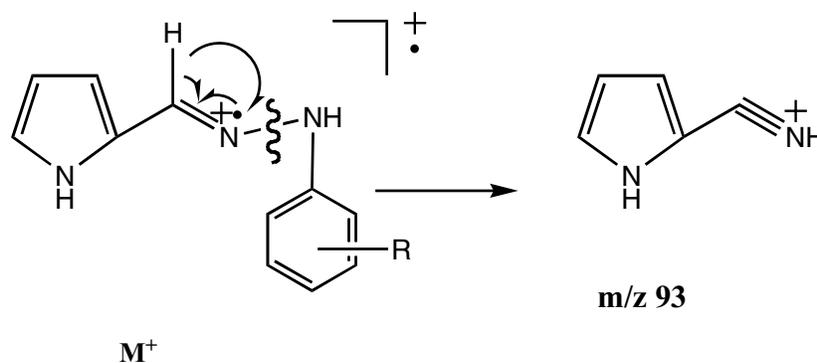


Figura 14. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z 93$



11. Obtención del ion de m/z 66

El ion de m/z 66 puede originarse a través de dos rutas:

- a) El ion de m/z 66 se origina por la ruptura entre el anillo pirrólico y el carbono imínico, y la transposición del hidrógeno del enlace N-H, hacia el anillo para finalmente entrar este en resonancia quedando así una carga positiva en el N.

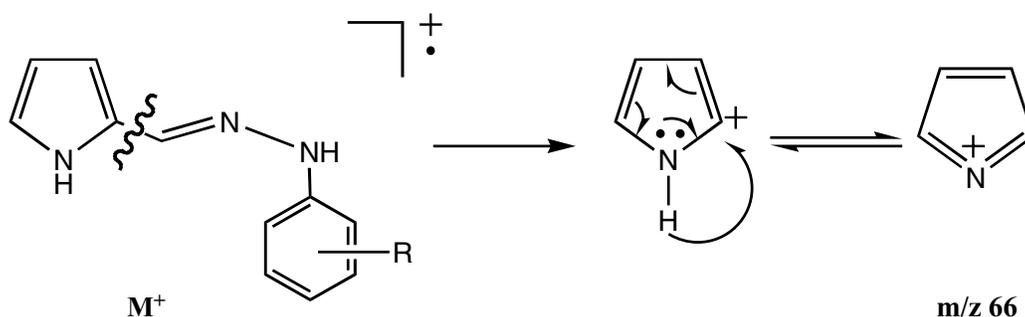


Figura 15. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 66

- b) El ion de m/z 66 también puede ser originado a partir del ion de m/z 93, esto al ocurrir la ruptura entre el anillo pirrólico y el carbono del enlace $C\equiv N$, eliminándose HCN y la transposición del hidrógeno del enlace N-H, hacia el anillo para finalmente entrar este en resonancia quedando así una carga positiva en el N.

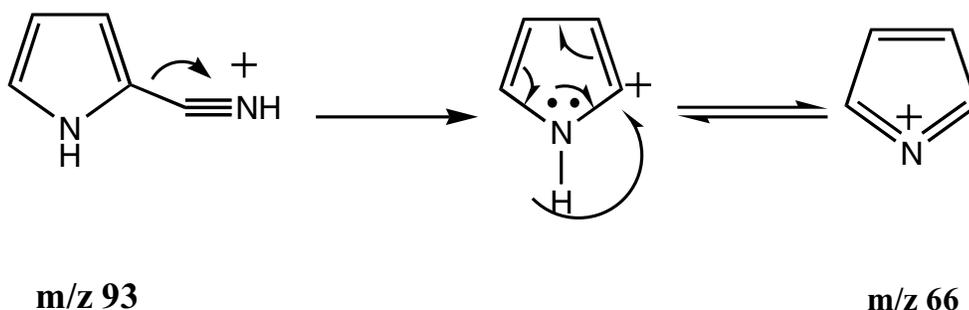


Figura 16. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 66



12. Formación del ion de m/z 39

El ion de m/z 39 puede ser originado a través de dos rutas:

- a) A partir del ion de m/z 66, el cual sufre rupturas en sus enlaces N₁-C₂ y C₄-C₅ eliminándose el fragmento CNH₂

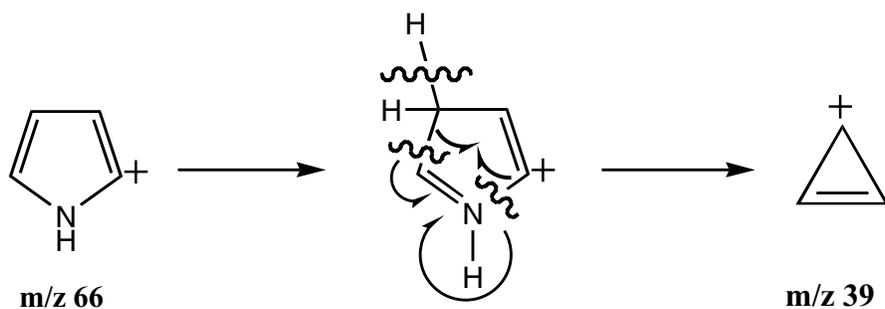


Figura 17. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39

- b) También puede generarse a partir del ion molecular, por una fragmentación clásica del anillo del pirrol entre los enlaces N₁-C₂ y C₄-C₅, y la eliminación de un hidrógeno para ciclar una nueva estructura de tres miembros cargada positivamente, dando así el ion de m/z 39. (Fragmento clásico de degradación aromática y del anillo del pirrol).

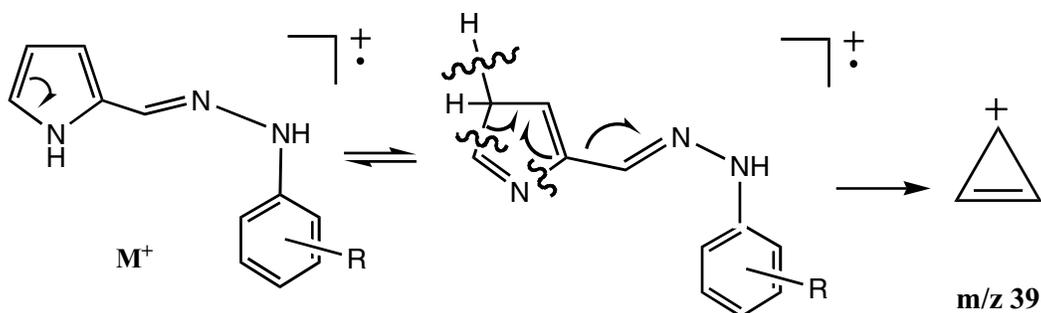


Figura 18. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39

Conclusiones



CONCLUSIONES

- * Mediante una ruta de síntesis rápida se lograron sintetizar 20 nuevos derivados de pirrol-2'-il-metilen-1-(o-; m-; p- R) fenilhidrazonas, (10 isómeros anti y 10 isómeros syn).
- * La elucidación de los compuestos fue llevada a cabo mediante experimentos de Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ^1H , ^{13}C , y bidimensional y Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico.
- * Mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear ^1H , ^{13}C y bidimensional (NOESY) se logró caracterizar a los isómeros Anti /Syn.
- * Se determinó el Patrón General de Fragmentación, para los compuestos sintetizados, y se propuso además el Mecanismo General de Fragmentación, al realizarse un estudio completo por Espectrometría de Masas (utilizándose las técnicas de Alta Resolución y Disociación Inducida por Colisión (CID)).
- * De acuerdo al Patrón General de Fragmentación, los iones más importantes en los espectros de masas de los compuestos sintetizados son: M^+ , $[\text{M}+2]^+$, $[\text{M}-1]^+$, $[\text{M}-65]^+$, $[\text{M}-67]^+$, $[\text{M}+92]^+$, $[\text{M}+64]^+$, $[\text{M}+90]^+$, m/z 93, 66 y 39.

Bibliografía



1. WHO. Chagas Disease Elimination-Burden and Trends. <http://who.int>
2. Rogelio Siles, Shen-En, Ming Zhou. Design, synthesis, and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potential application in the treatment of Chaga`s disease. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 16 (2006) 4405-4409.
3. Man-Chin Chung, Rafael, Victòrio Carvalho, Tatiane Favarato Martinelli, Teresa M. Miranda. Synthesis and in Vitro evaluation of Potential Antichagasic Hydroxymethylnitrofurazone: A new notrofurazone prodrug. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (2003) 4779-4783.
4. Libow, L.F.; Beltranni, V. P.; Silvers, D. N.; Grossman, M. E. Post-cardiac Transplant Reactivation of Chagas`Disease Diagnosed by Skin Biopsy. *Cutis* 1991. 48. 37-40.
5. Xiaohui Du, Chun Guo, Elizabeth Hansell, Fred E. Cohen. Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2695-2707.
6. [http:// www.who.org](http://www.who.org) World Health Organization. Control of Chagas' disease.
7. <http://www.mflor.mx/materias/temas/malchagas/malchagas.htm>Joshua
8. Gontijo, E.D., Galvao, L.M., Eloi-santos, S. 1999. Chagas disease: criteria of cure and prognosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 94 Suppl 1:357-62.
9. Urbina, Julio A., Docampo, Roberto. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, vol. 19 No. 11 2003.



-
10. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas Boletín Epidemiológico. 1982; 3:1-5.
 11. Barreto M.P. Brener Z, Andrade z, eds. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koggan; Epidemiology 1979:89-151.
 12. Carcavallo RU. Aspects of the epidemiology of Chaga`s disease in Venezuela and argentina. In: New approaches in American Trypanosomiasis research: Pan American Health Organization; 1976:347-358. Scientific Publication 318
 13. Zeledon R, Rabinovich J., Chaga`s disease: An ecological appraisal with special emphasis on its insects vectors. Annu Rev Entomol. 1981; 26: 101
 14. Pan American Health Organization/World Health Organization, (1998) Etiological treatment of Chagas disease. Rev. Pat. Trop. 28, 247-279.
 15. <http://www.cdc.gov/chagas/factsheet.htm>
 16. Reporte sobre la enfermedad de Chagas, grupo de trabajo científico, OMS, Buenos Aires, Argentina. Programa especial de investigaciones y enseñanzas sobre enfermedades tropicales. (TDR) http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg_chagas.pdf
 17. WHO. Chagas Disease Elimination-Burden and Trends. <http://who.int>
 18. Velasco-Castrejón O, Guzmán-Bracho C, Cruz RJ, López O, González DF. La enfermedad de Chagas. PubITec INDRE No. 8. . México, D. F.: Dirección General deEpidemiología, SSA; 1991.
 19. Dias E. O sinal de Romaña e sua influência na evoluçãono estuda dos conhecimmentos sobre a molestia de Chagas. Brasil Medico. 1939; 53: 965-70.



-
20. Carlos M. Morel. Chagas Disease, from Discovery to Control - and Beyond: History, Myths and Lessons to Take Home. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I: 3-16, 1999.
21. Urbina, J.A. 1999. Parasitological cure of Chagas disease: is it possible? Is it relevant? Mem Inst Oswaldo Cruz. 94 Suppl 1:349-55.
22. Fairlam, A. Future prospect for Chagas' disease chemotherapy. Medicina. 1999 59(2), 179-187.
23. Goijman S.G., Stoppani AOM: Effects of nitroheterocyclic drugs on macromolecule synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*. Biochem Pharmacol 1985, 34:1331-6.
24. Docampo R, Moerno SNJ, Stoppani AOM, LeonW, Cruz FS, Villalta F: Mechanism of nifurtimox toxicity in different forms of *Trypanosoma cruzi*. Biochem Pharmacol 1981; 38: 2837-7.
25. Imber, P.J.; Figueroa, G.A.; Gomes, G.J. Tripanosomiasis Americana o mal de Chagas, otra enfermedad de la pobreza. Elementos. 2003, 49, 13-21.
26. Pretsch, P. Buhlmann., C. Affolter., R. Martinez and A. Herrera. Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos. Ed. Masson, S.A., España, 2002.
27. Nakanishi K. Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Limited, Tokio, 1964.
28. Jackman L.M., Nuclear magnetic resonante spectroscopy in Organic chemistry. Pergamon Press, New Cork 1969.
- Budzikiewics D., Mass Spectrometry of Organic compounds. Edit. Holden-Day Inc. USA, 1967.

Anexo



Índice de espectros

Espectroscopía de Infrarrojo

	Págs.
Espectro No. 1 Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(m-F-fenilhidrazona) Isómero anti.....	58
Espectro No. 2 Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(m-F-fenilhidrazona) Isómero syn.....	59

Resonancia Magnética Nuclear (uni y bidimensional).

Espectro No. 3 RMN ¹ H Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero anti.....	60
Espectro No. 4 RMN ¹ H Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero anti.....	61
Espectro No. 5 RMN ¹³ C Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero anti.	62
Espectro No. 6 COSY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero anti.	63
Espectro No. 7 NOESY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero anti.	64
Espectro No. 8 RMN ¹ H Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero syn.....	65
Espectro No. 9 RMN ¹³ C Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero syn.....	66
Espectro No.10 COSY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero syn..	67
Espectro No.11 NOESY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero syn...	68
Espectro No.12 HETCOR Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- Hidrazona). Isómero syn.	69
Espectro No.13 FLOCK Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenil- hidrazona). Isómero syn.....	70

Espectrometría de Masas

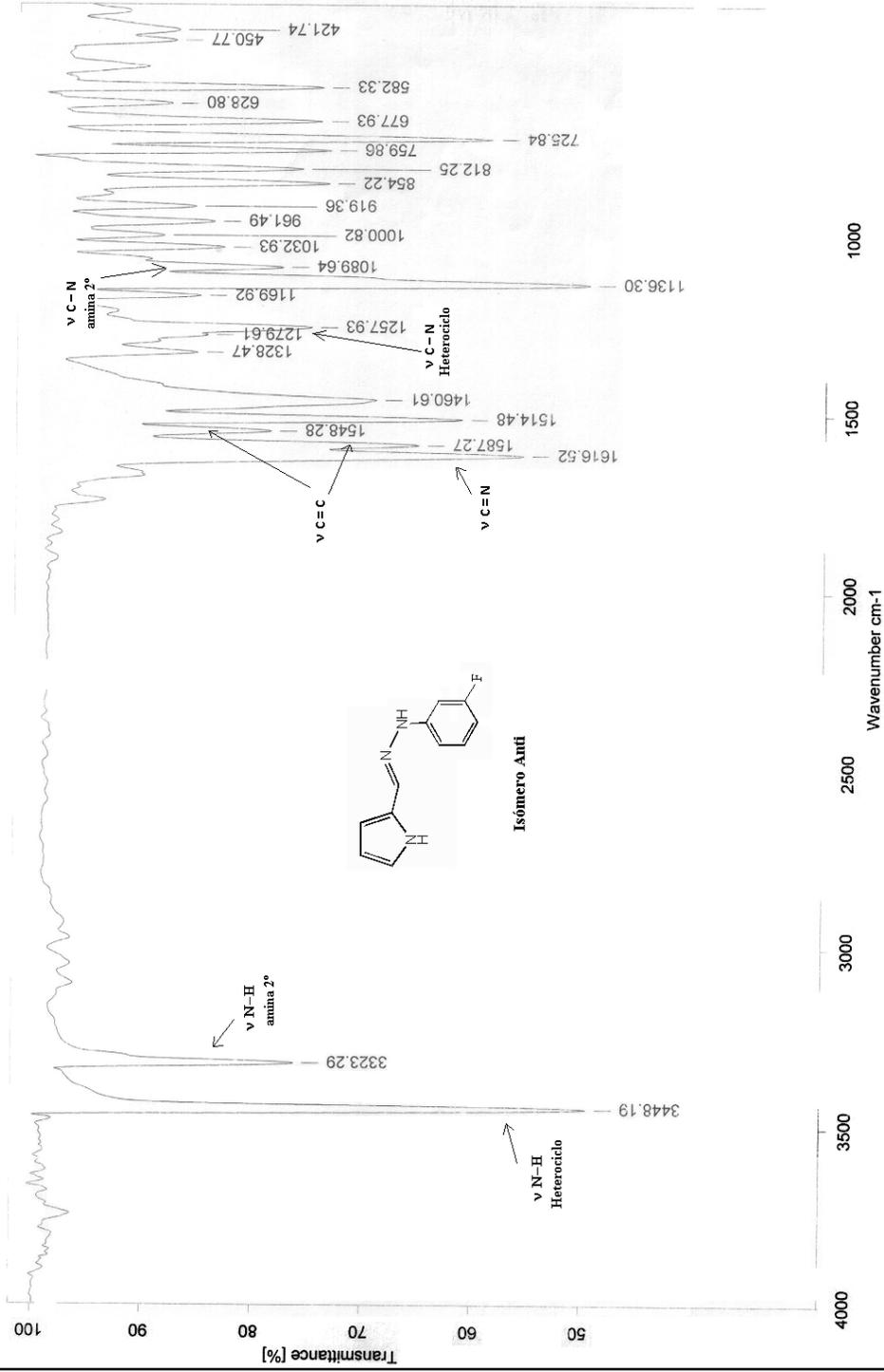
Espectro No.14 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-fenilhidrazona Isómero anti	71
Espectro No.15 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-fenilhidrazona Isómero syn.....	72
Espectro No.16 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Cl-fenilhidrazona) Isómero anti.....	73



	Págs
Espectro No.17 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	74
Espectro No.18 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	75
Espectro No.19 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	76
Espectro No.20 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	77
Espectro No.21 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	78
Espectro No.22 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Br-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	79
Espectro No.23 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Br-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	80
Espectro No.24 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Br-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	81
Espectro No.25 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Br-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	82
Espectro No.26 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	83
Espectro No.27 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	84
Espectro No.28 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-F-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	85
Espectro No.29 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-F-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	86
Espectro No.30 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-F-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	87
Espectro No.31 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-F-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	88
Espectro No.32 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-F-fenilhidrazona)	
Isómero anti.....	89
Espectro No.33 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-F-fenilhidrazona)	
Isómero syn.....	90

Espectrometría de Masas CID

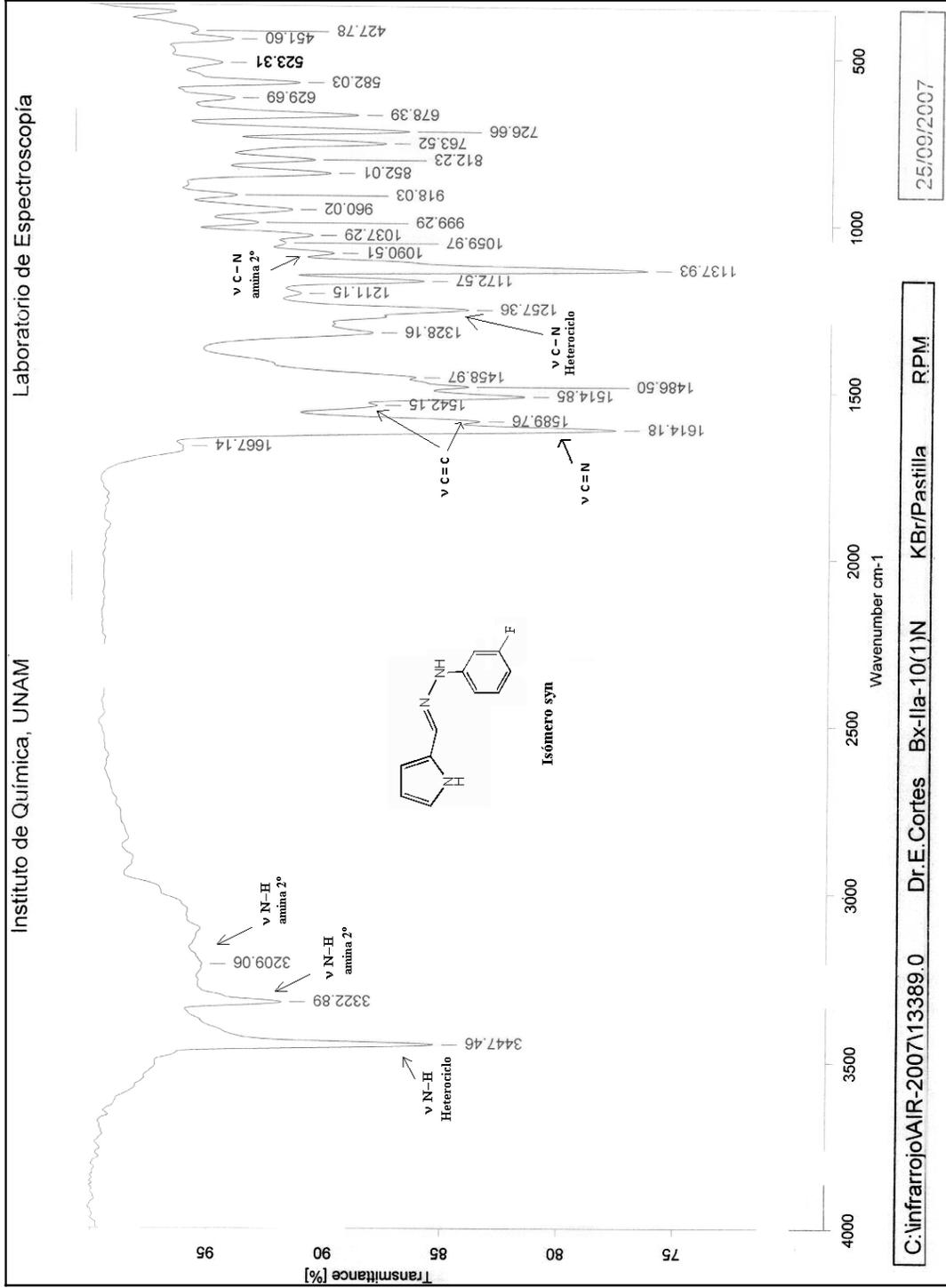
Espectro No.34 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-(o-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti, fragmento m/z 219.....	91
Espectro No.35 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-(o-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti, fragmento m/z 127.....	92
Espectro No.36 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-(o-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti, fragmento m/z 93.....	93
Espectro No.37 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-(o-Cl-fenilhidrazona)	
Isómero anti, fragmento m/z 66.....	94



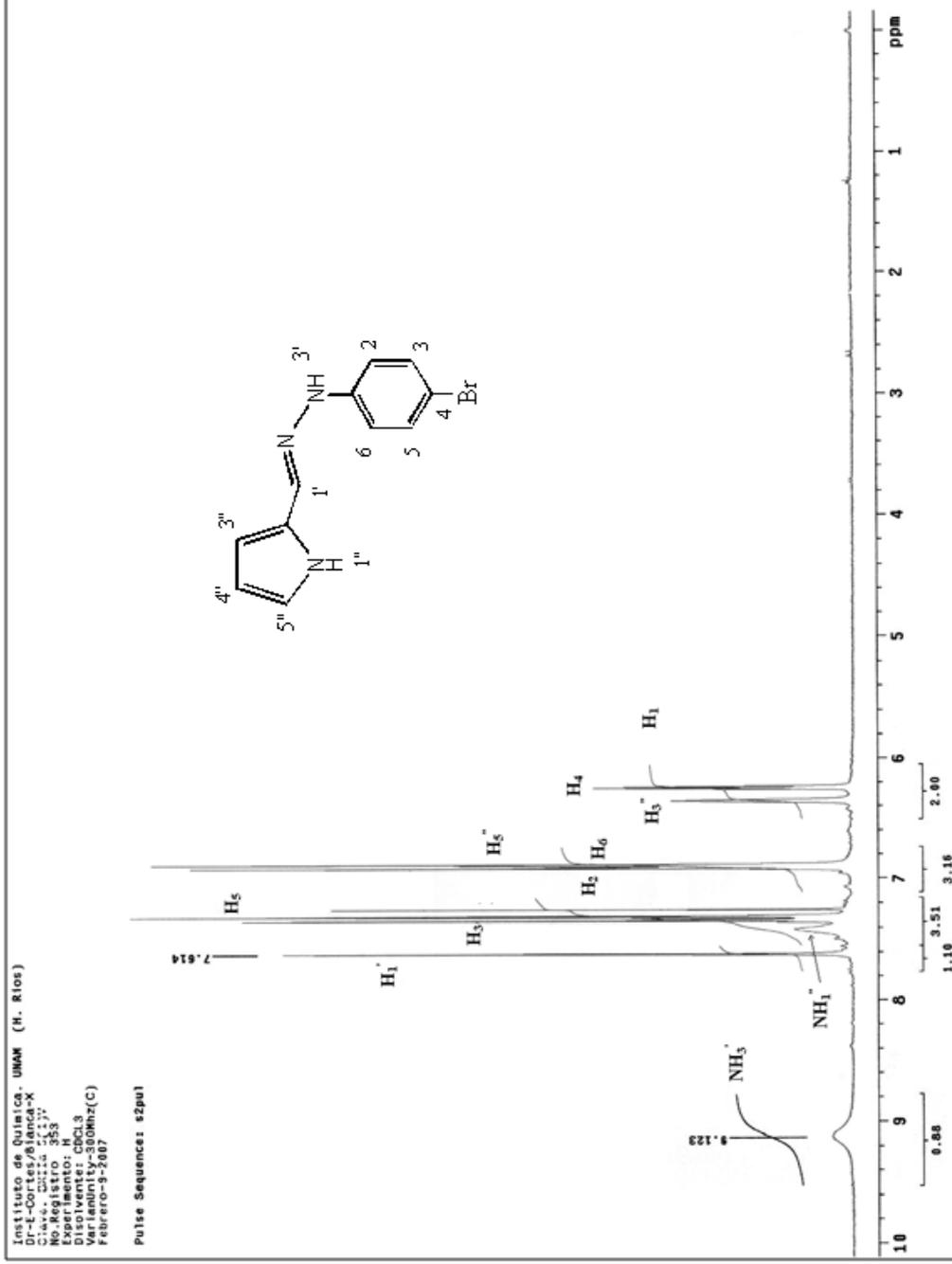
C:\infrarojo\AIR-2007\13284.0 Dr.E.Cortes BX-lla-10(1)V KBr/Pastilla RPM

13/09/2007

Espectro No.1 Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(m-F-fenilhidrazona). Isómero anti.



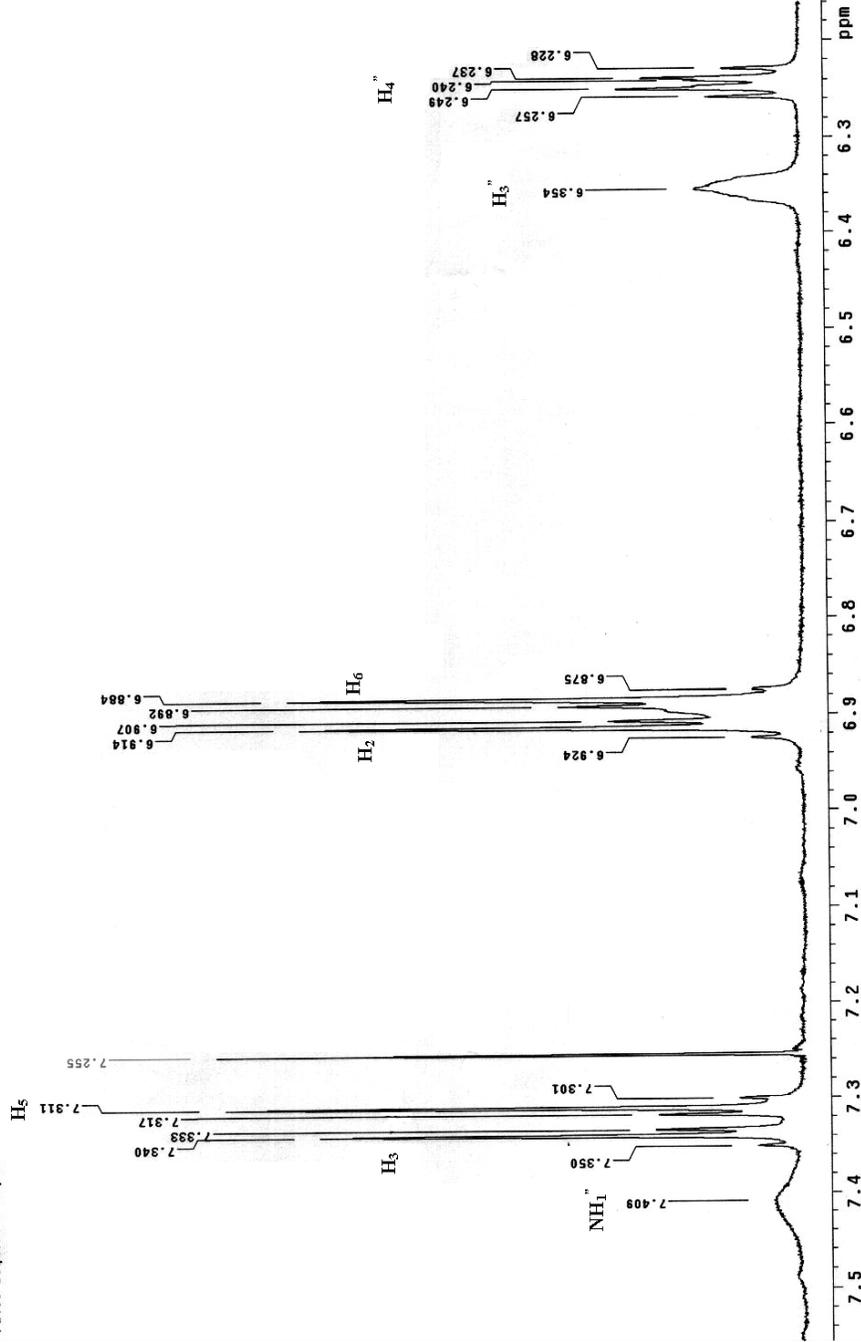
Espectro No. 2 Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(m-F-fenilhidrazona). Isómero syn.



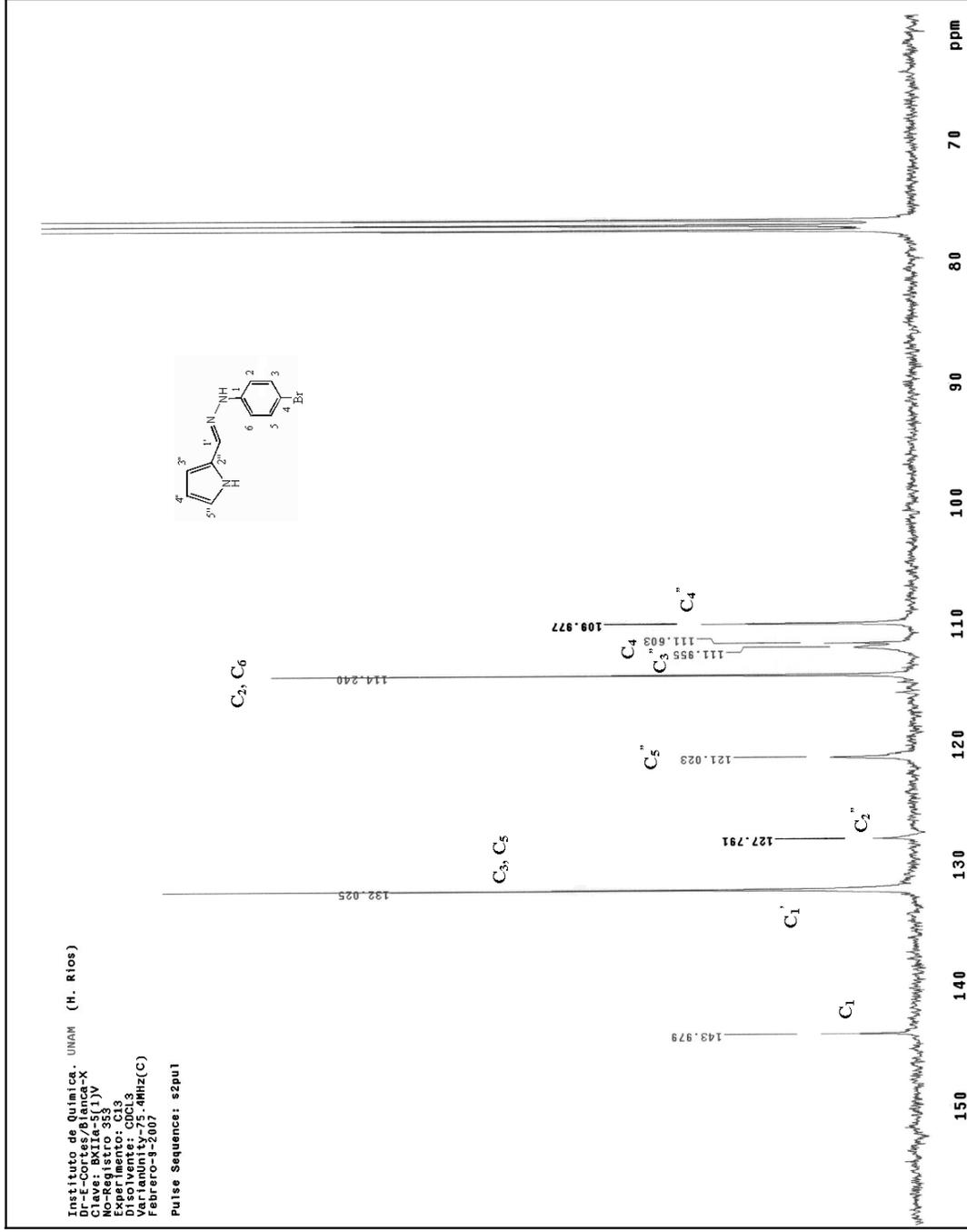
Espectro No. 3 RMN ¹H Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.

Instituto de Química. UNAM (H. Ríos)
Dr.-E-Cortés/Bianca-X
Calle: Alameda 355, y
Carrilón 355, y
Experimento: H
Disolvente: CDCl₃
VarianUnity-300Mhz(C)
Febrero-9-2007

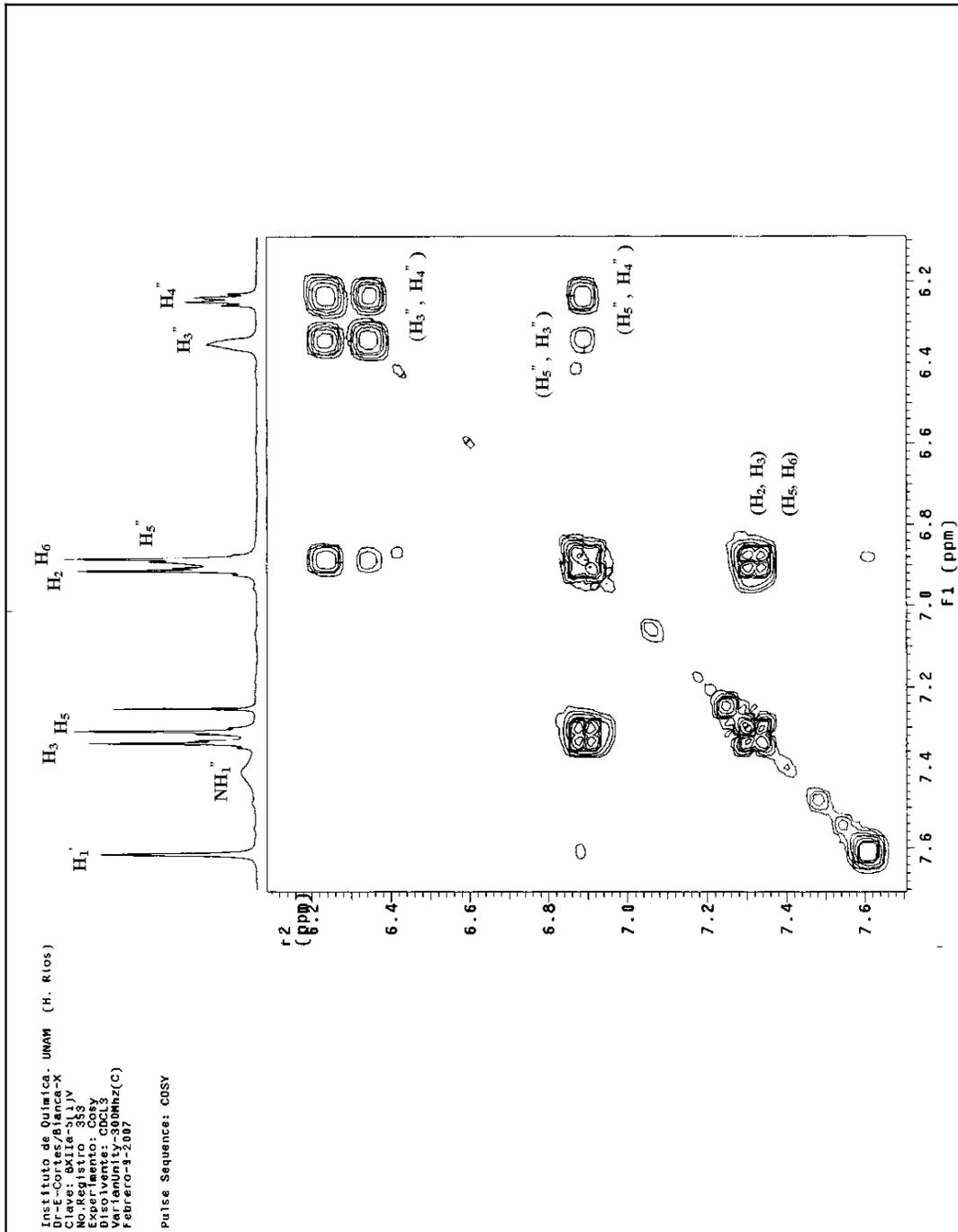
Pulse Sequence: s2pu1



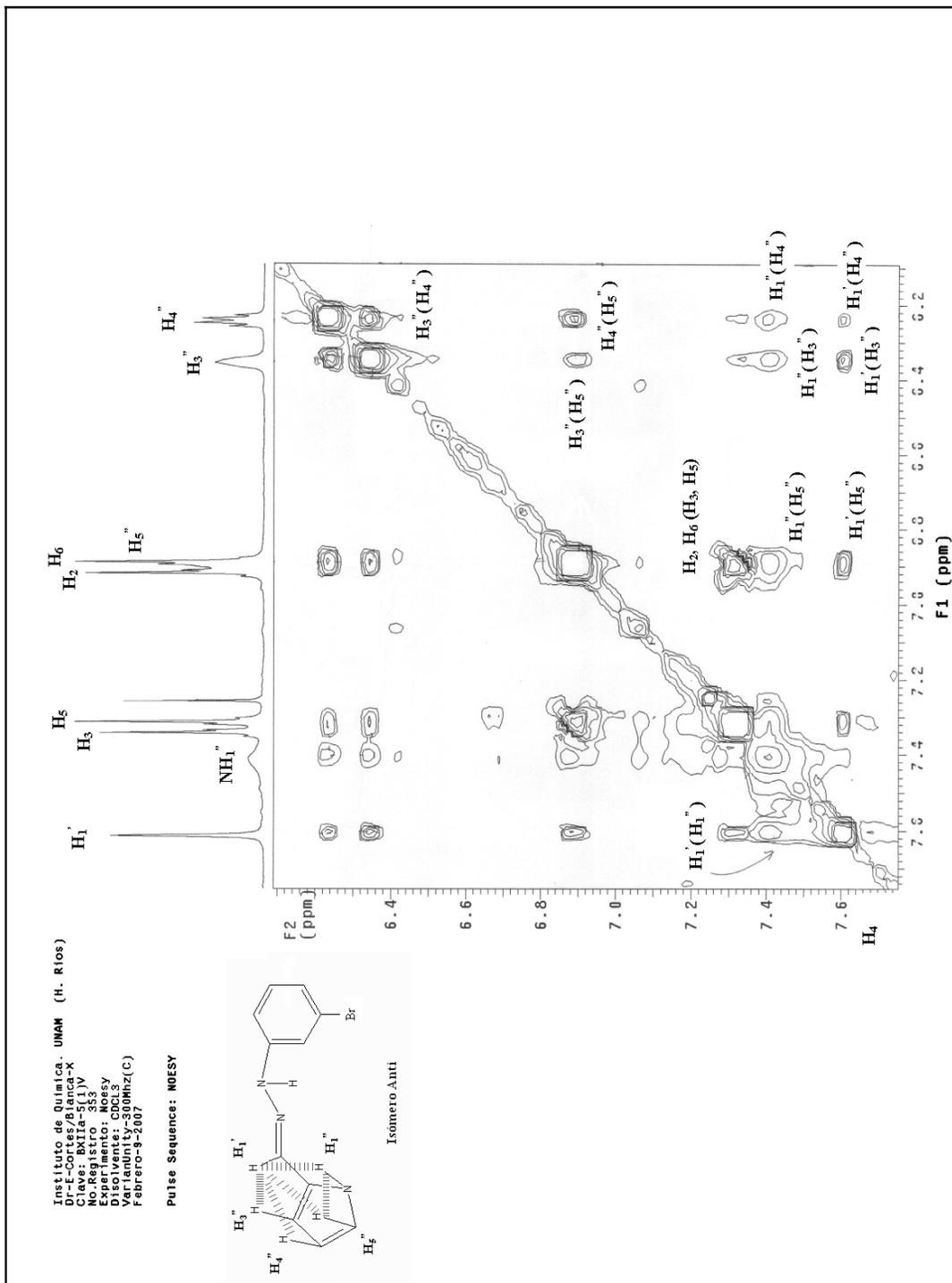
Espectro No. 4 RMN ¹H Compuesto (pirrol-2'-il)-metileno-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.



Espectro No. 5 RMN ¹³C Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.



Espectro No. 6 COSY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.



Espectro No.7 NOESY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.

Instituto de Química, UNAM (E. Ríos)

Dr.-E-Cortes/Bianca-X.V.G

Clave: BX-IIa-5(1)N

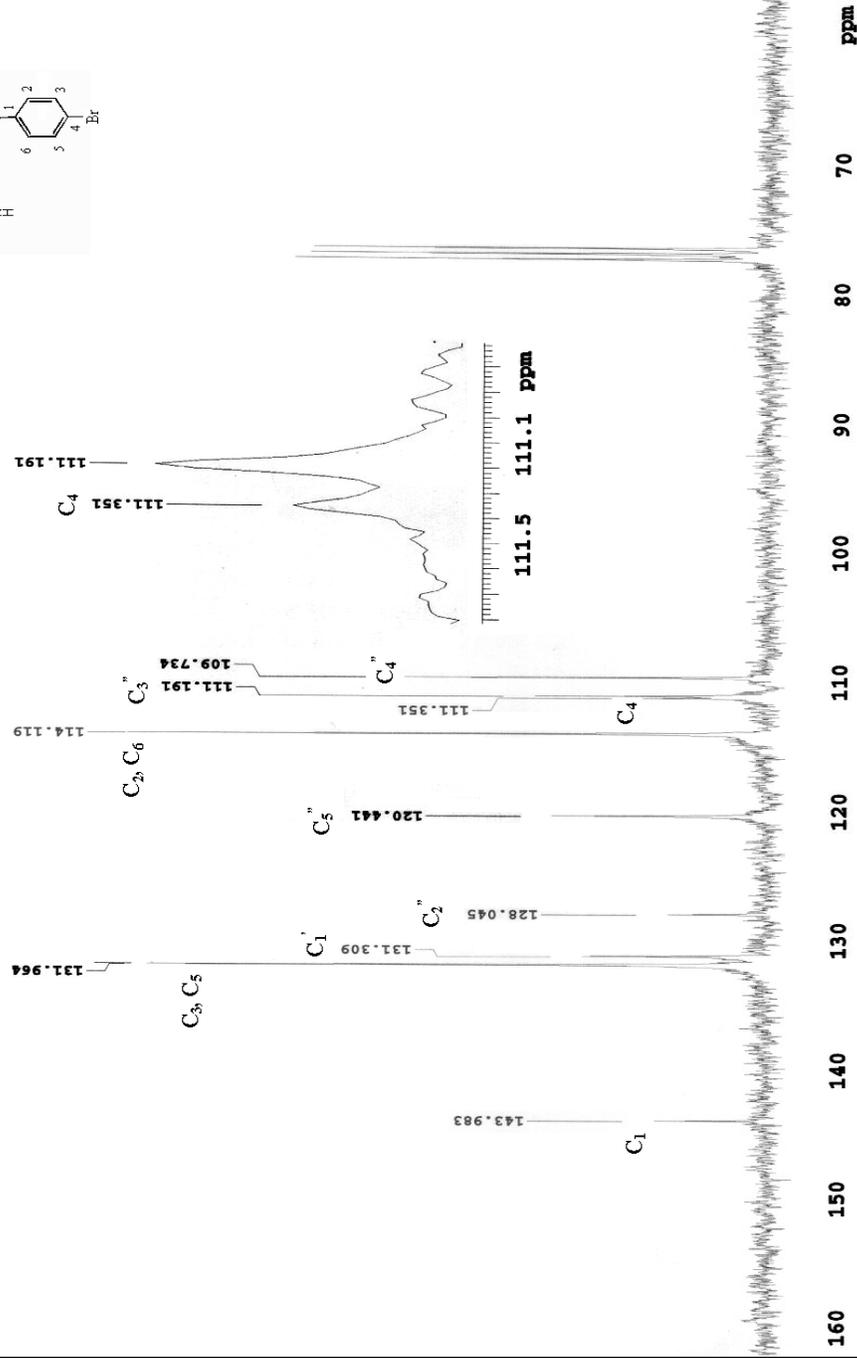
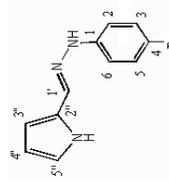
No-registro: 11/75

Experimento-C13

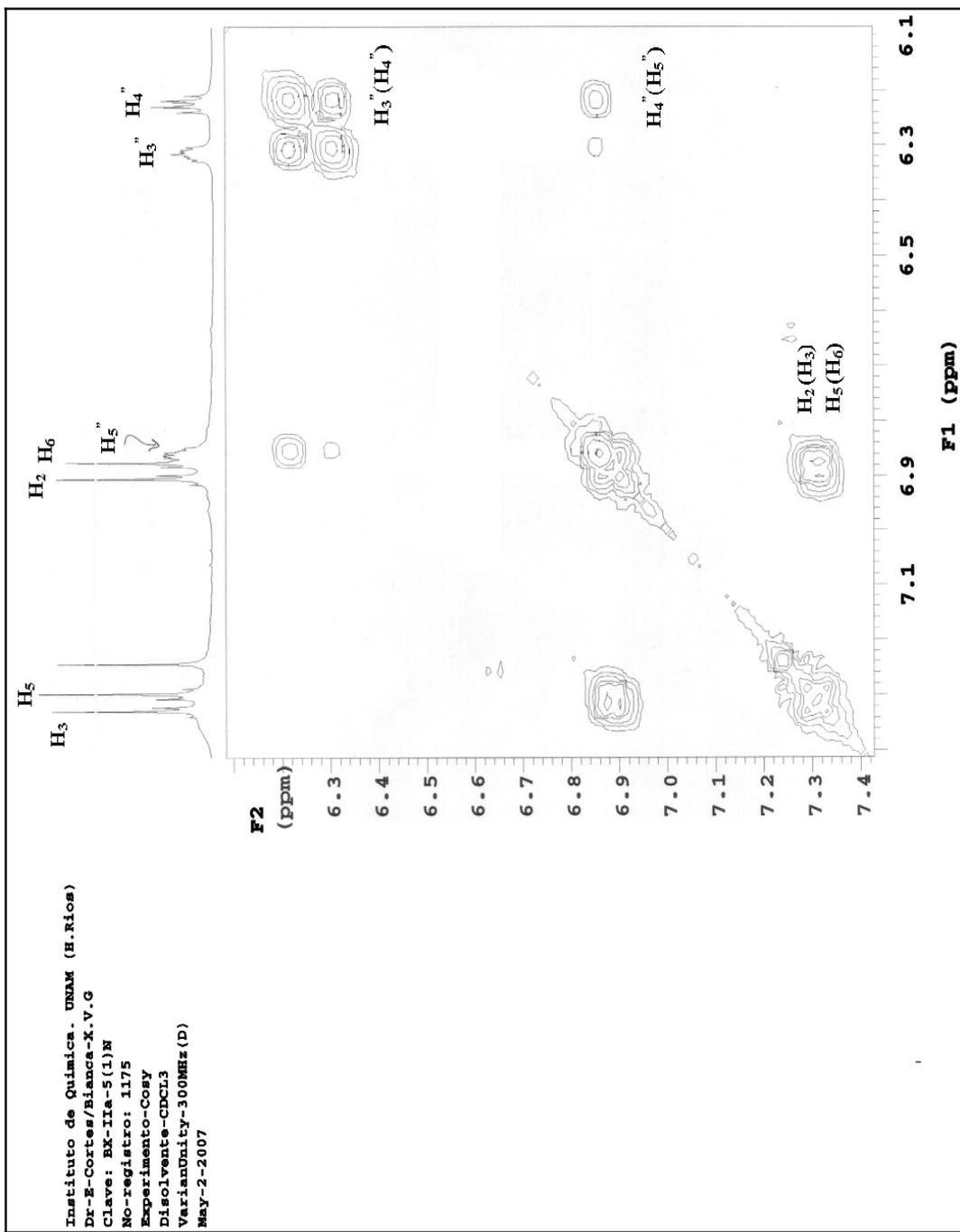
DiSolvente-CDCL3

VarianUnity-75.4MHz (D)

May-2-2007

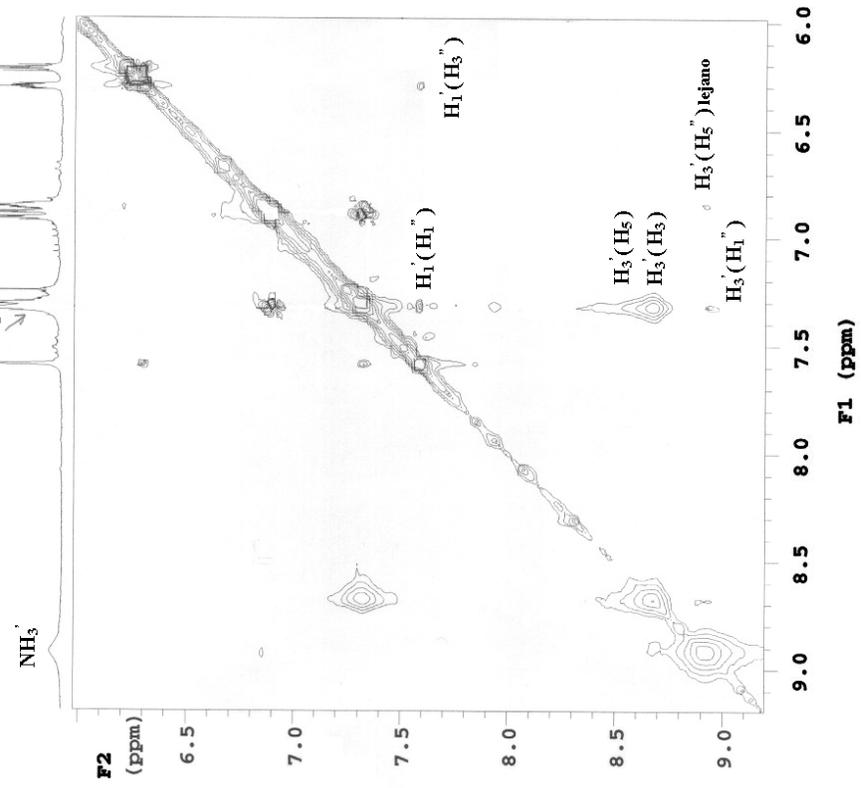
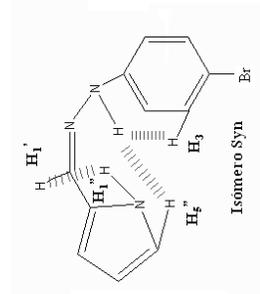


Espectro No.9 RMN ¹³C Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.

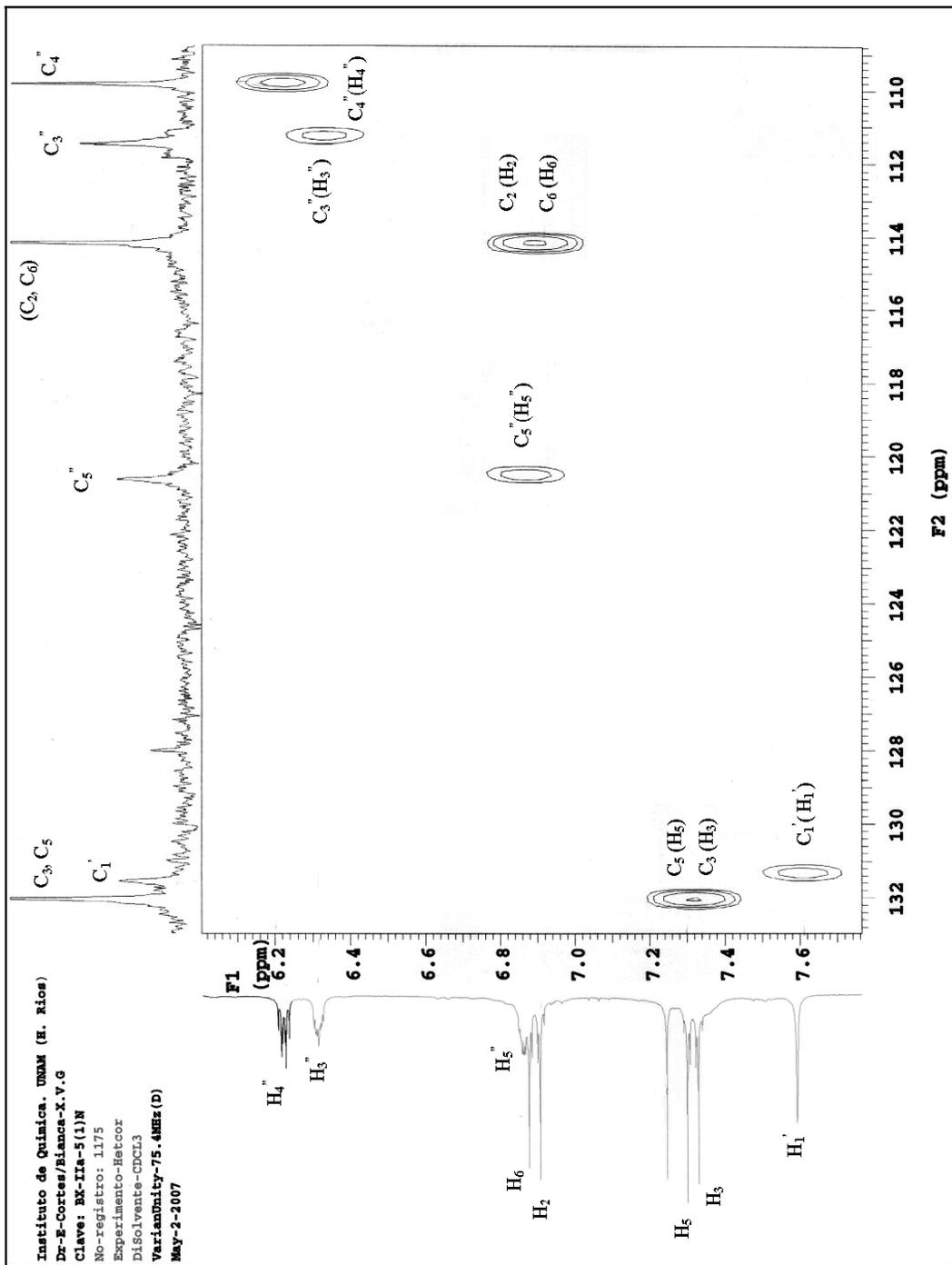


Espectro No.10 COSY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.

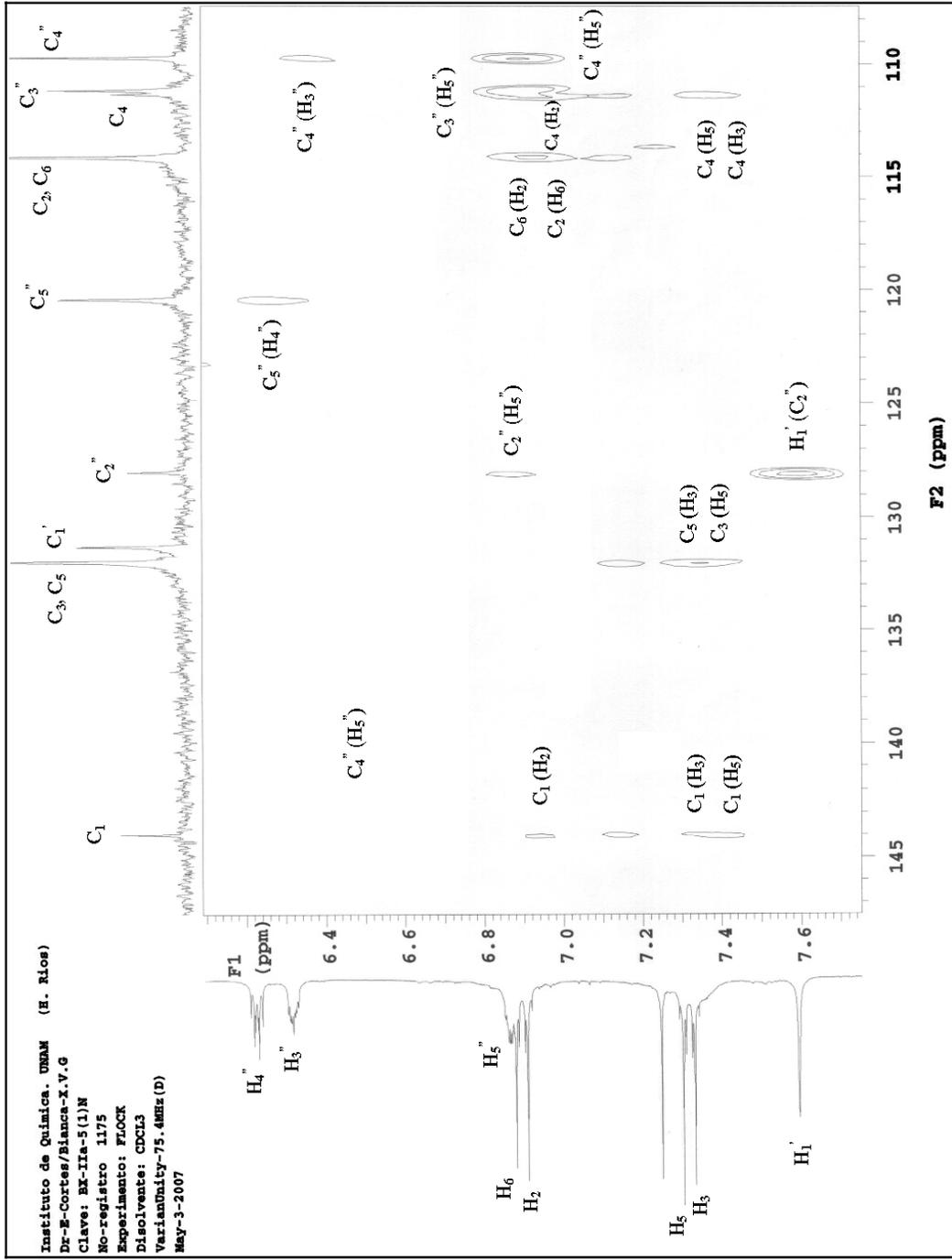
Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
 Dr-E-Cortes/Bianca-X.V.G
 Clave: BX-IIIa-5(1)N
 No-registro: 1175
 Experimento-Noesy
 Disolvente-CDCL3
 VarianUnity-300MHz (D)
 May-3-2007



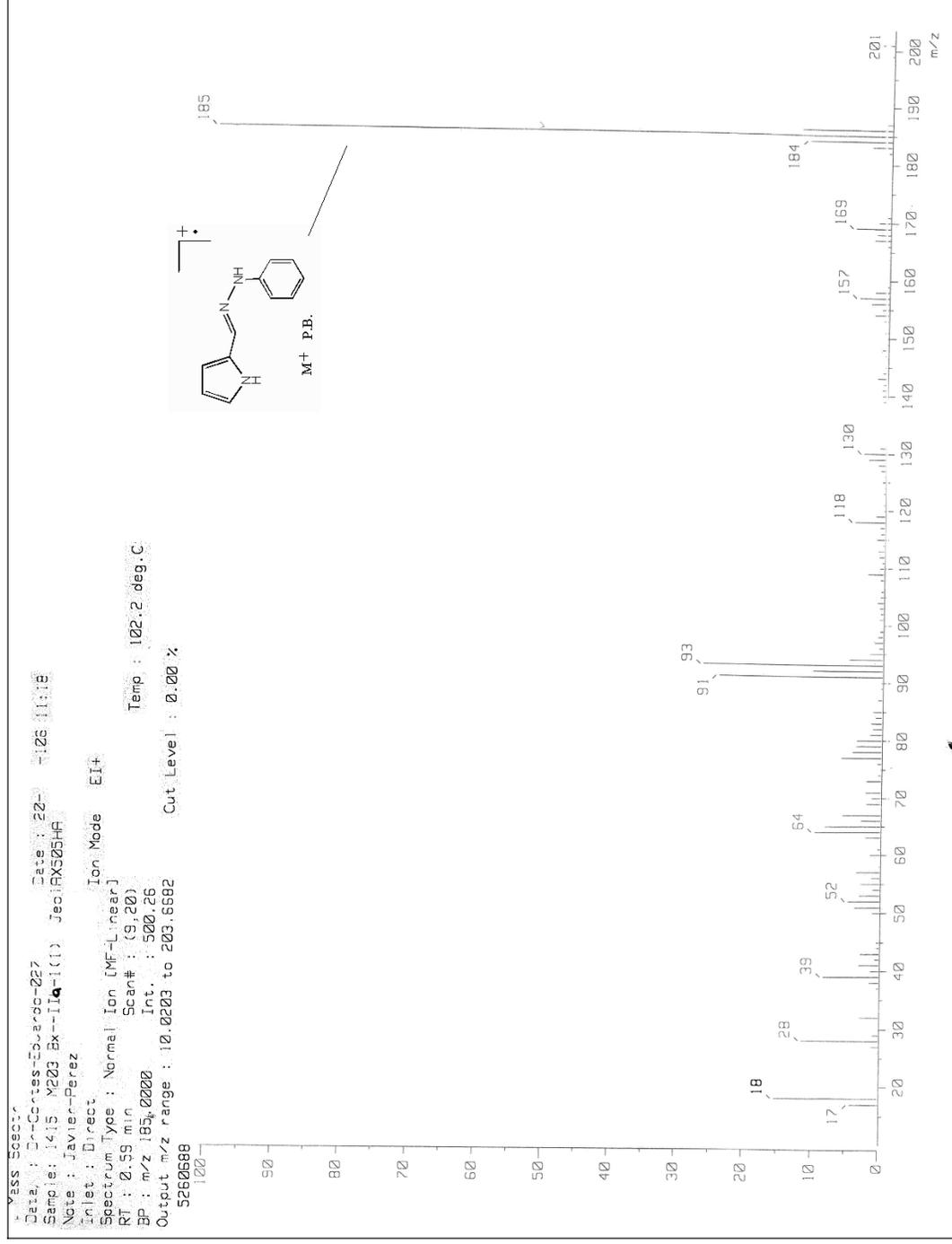
Espectro No.11 NOESY Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.



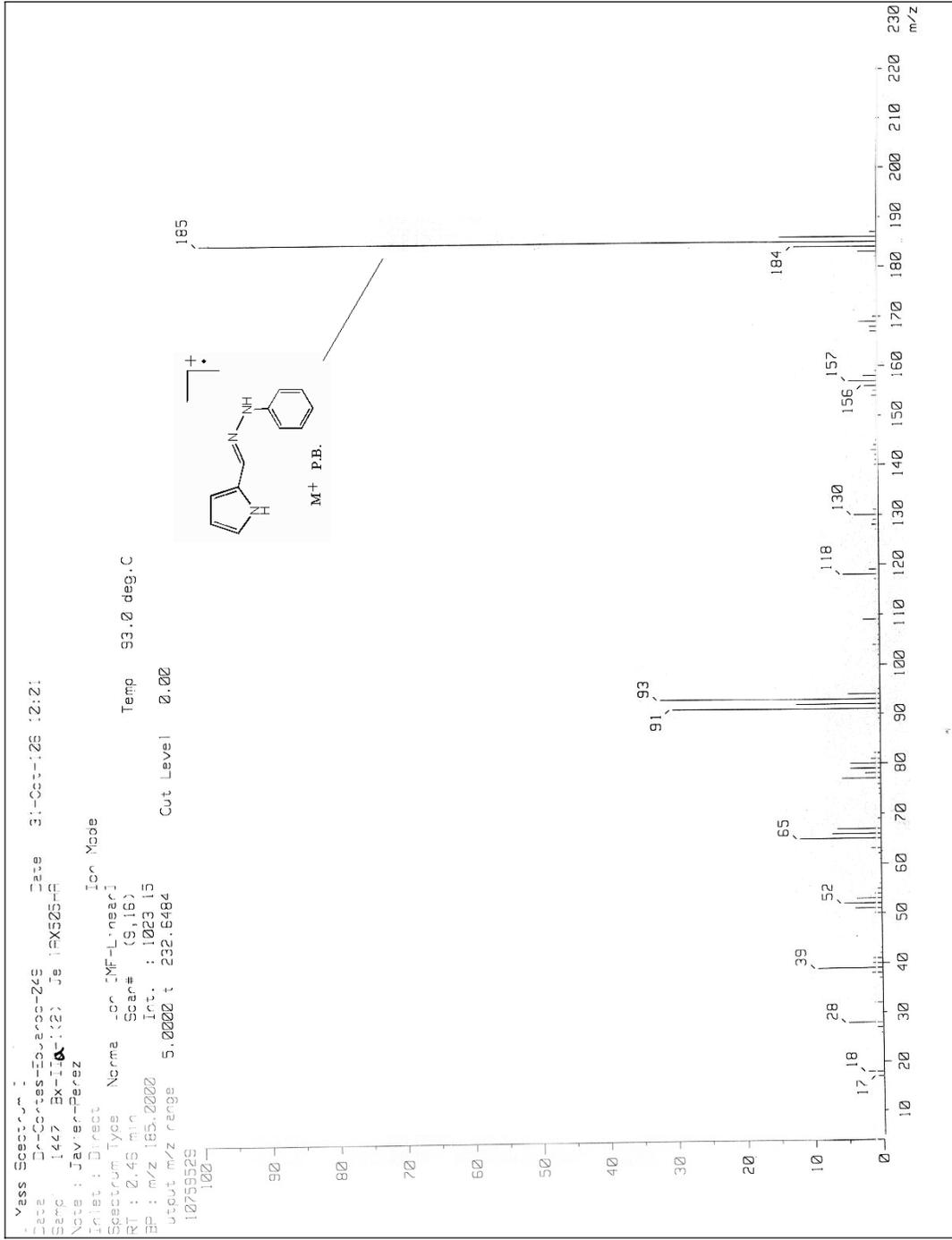
Espectro No.12 HETCOR Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.



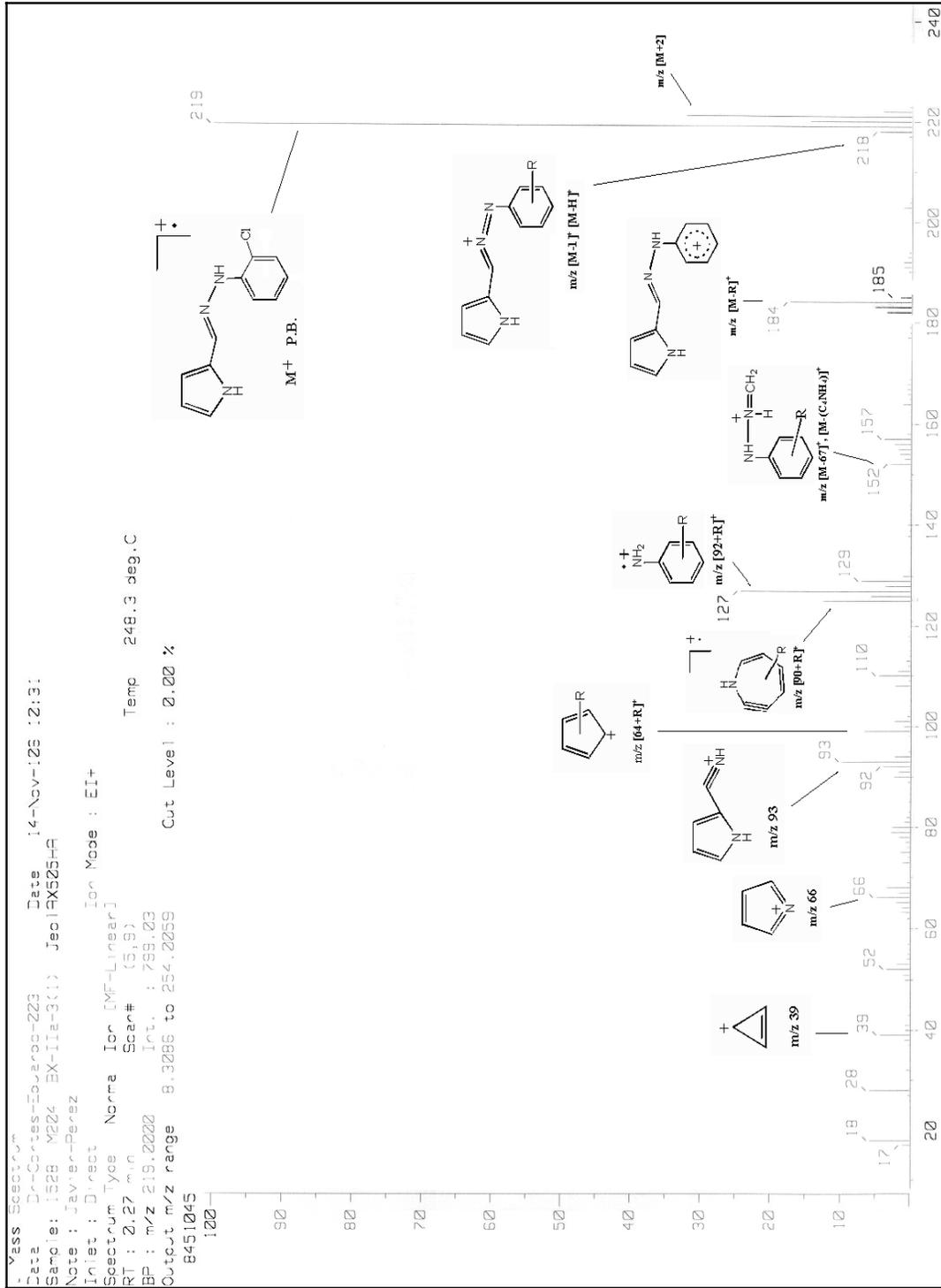
Espectro No.13 FLOCK Compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.



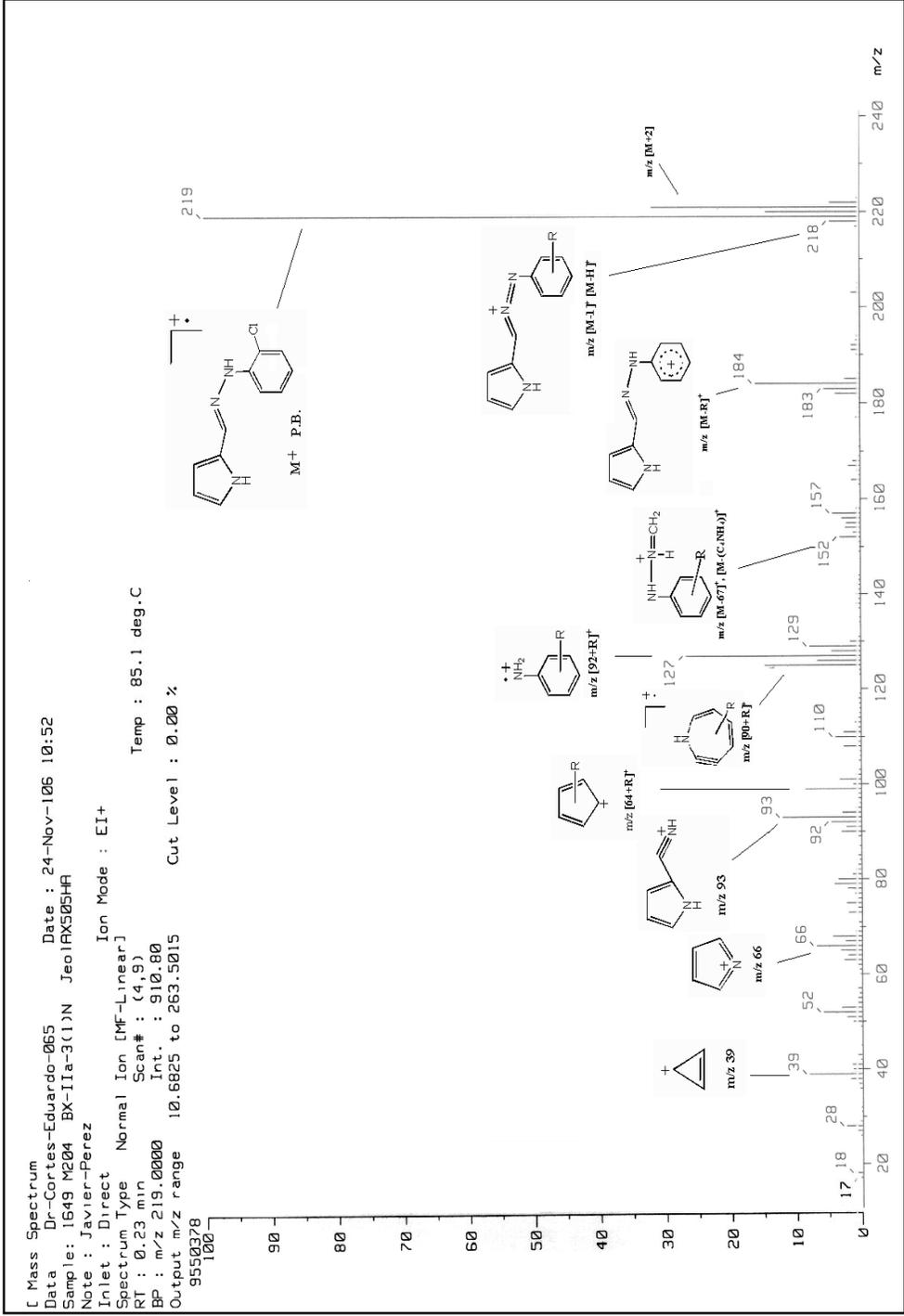
Espectro No.14 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-fenilhidrazona. Isómero anti.



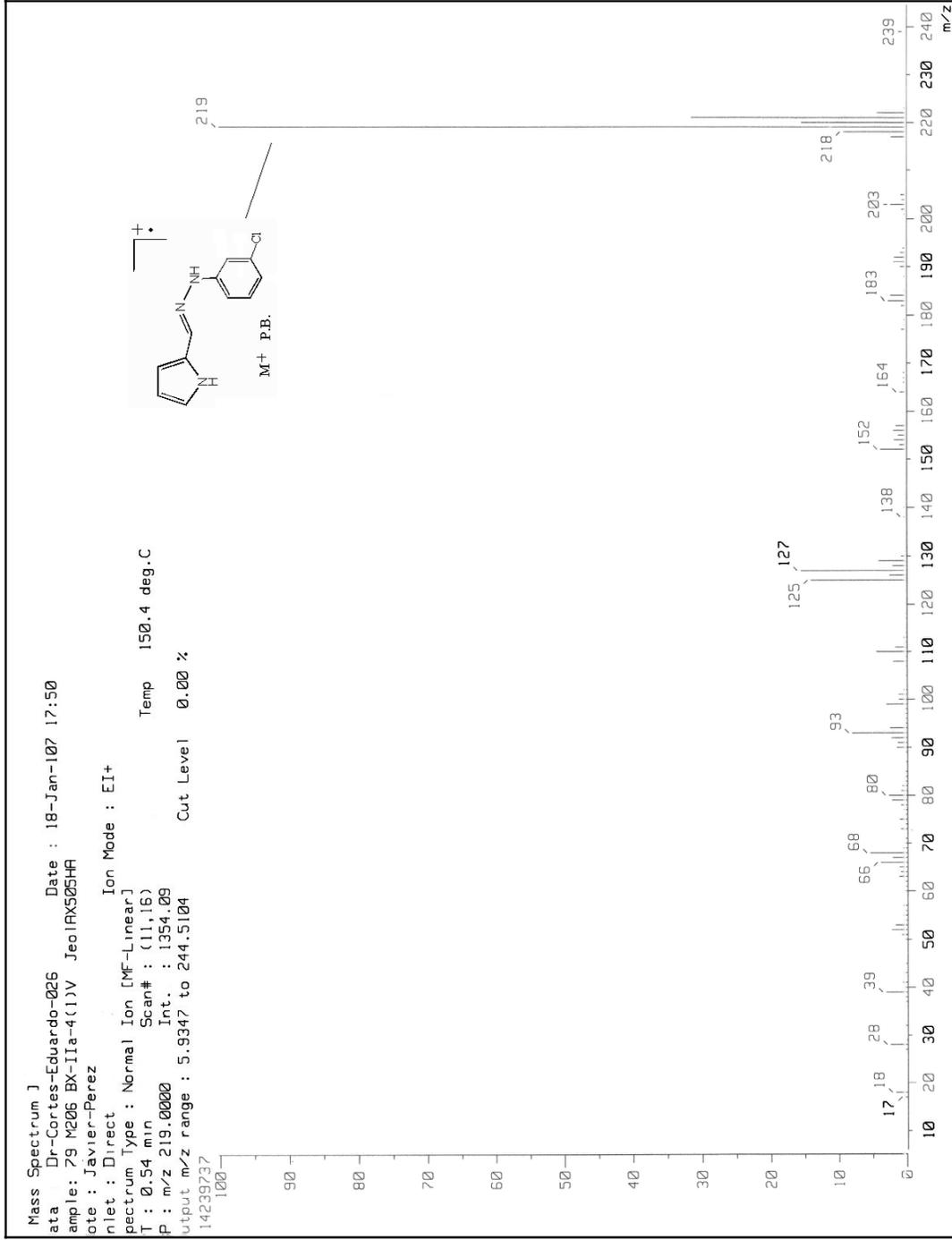
Espectro No.15 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-fenilhidrazona. Isómero syn.



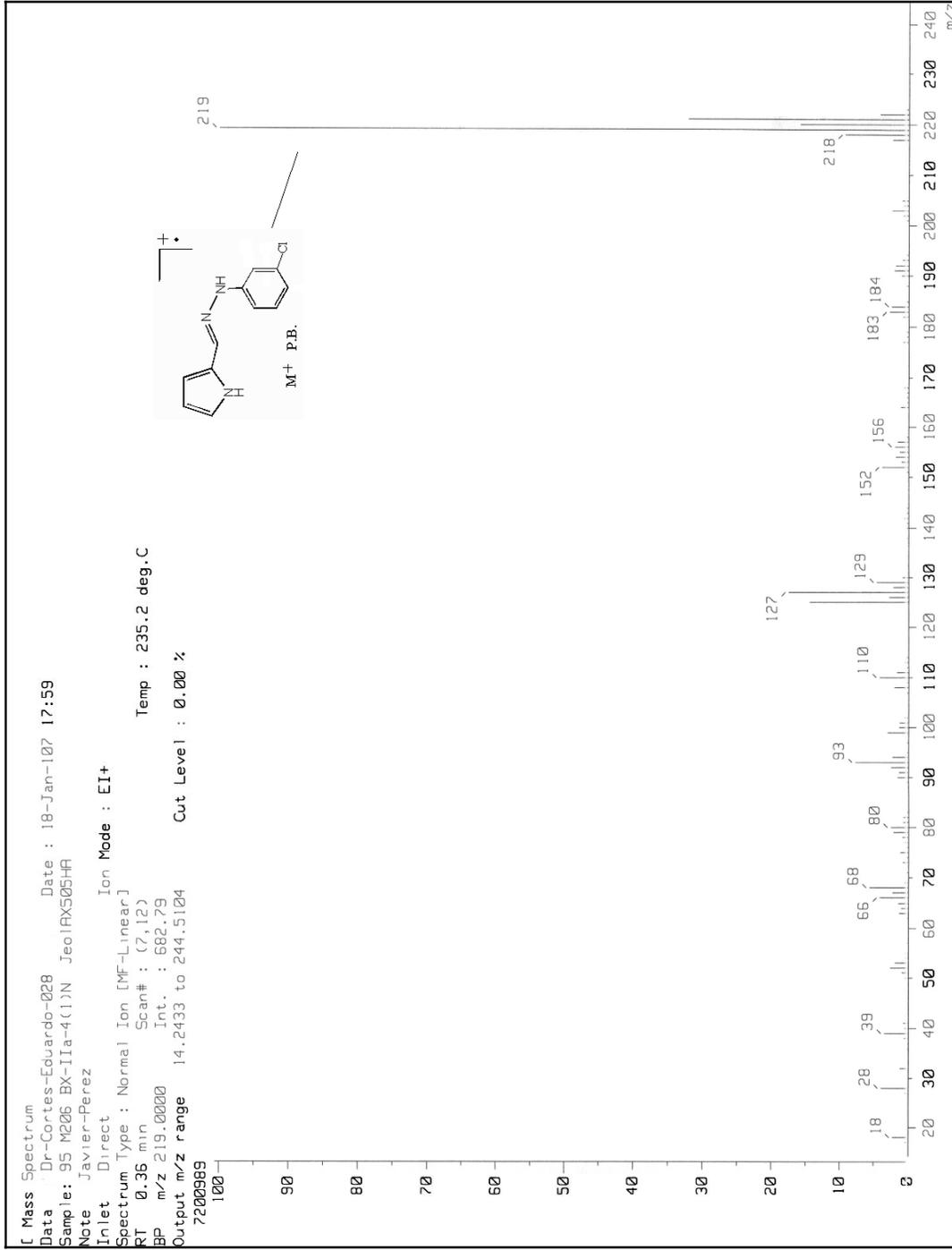
Espectro No.16 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Cl-fenilhidrazona). Isómero anti



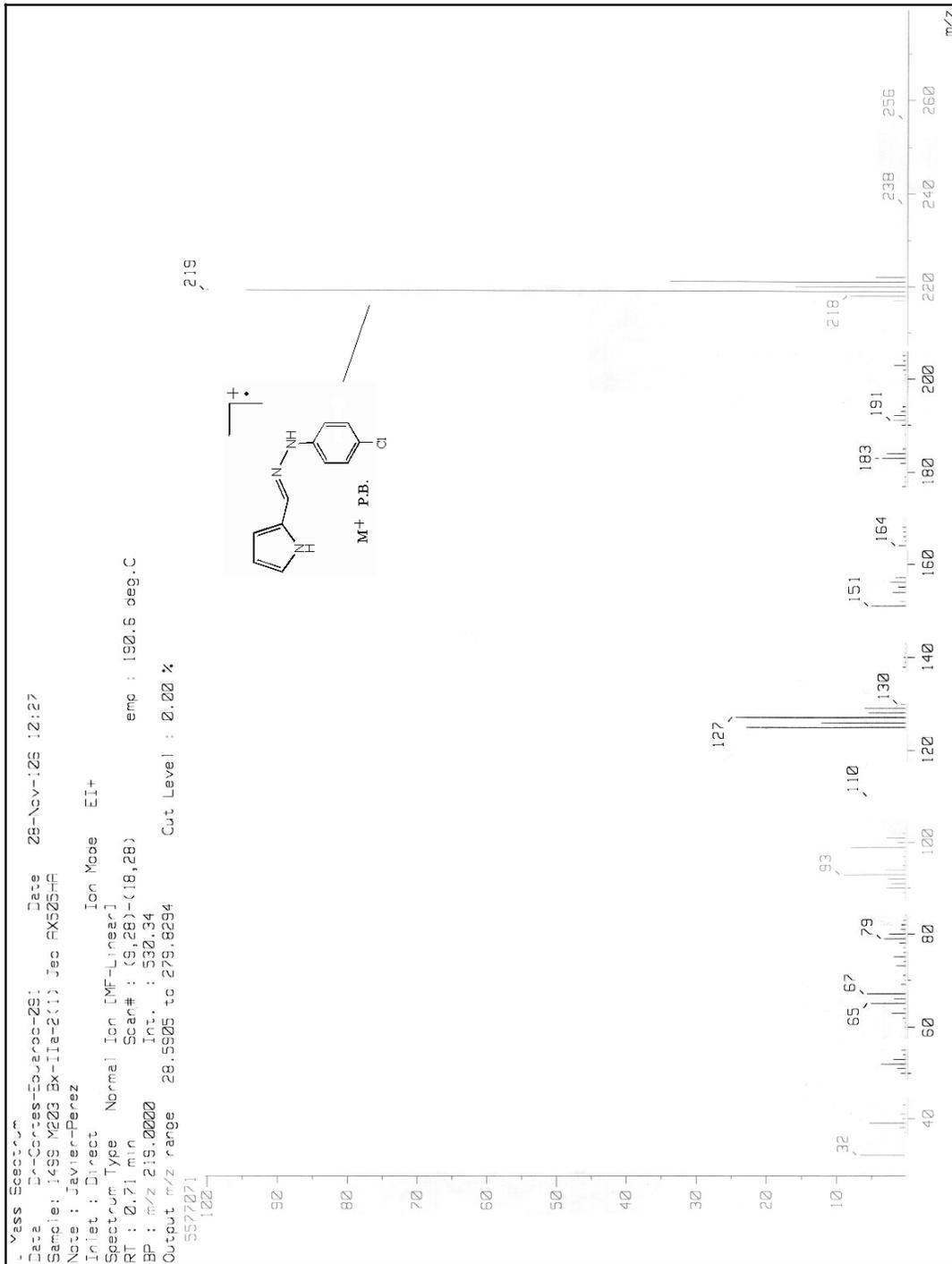
Espectro No.17 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Cl-fenilhidrazona). Isómero syn.



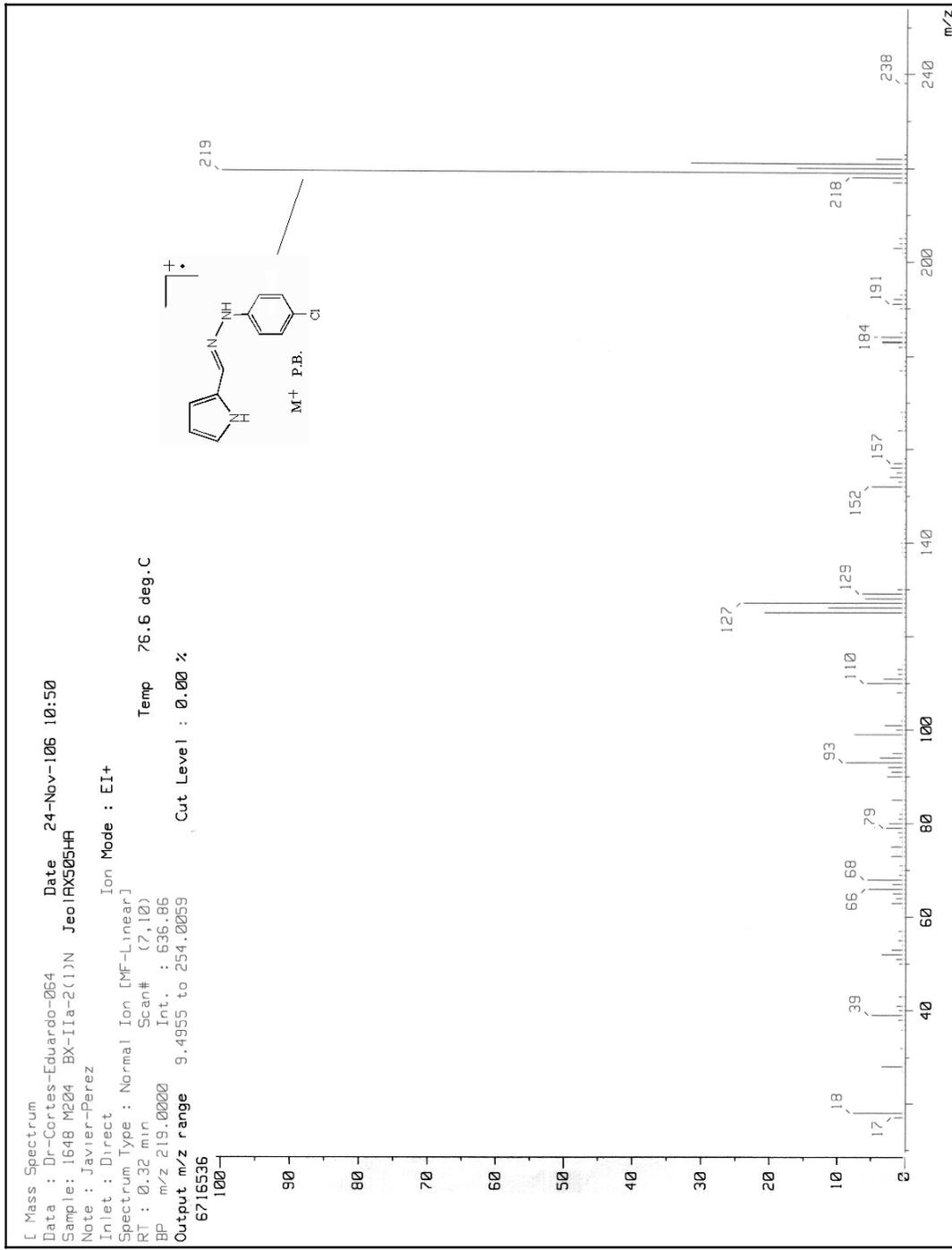
Espectro No.18 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Cl-fenilhidrazona). Isómero anti



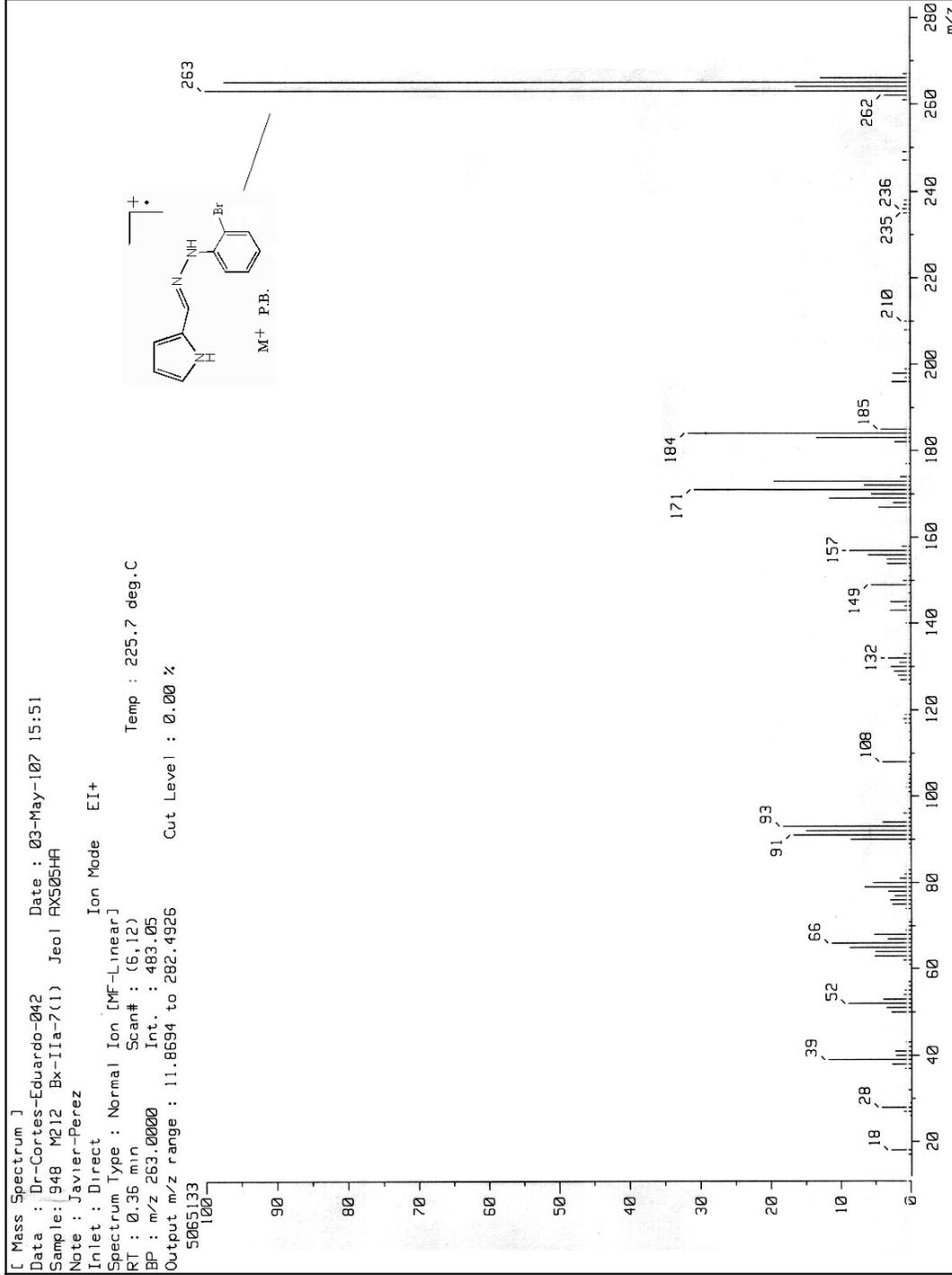
Espectro No.19 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Cl-fenilhidrazona). Isómero syn.



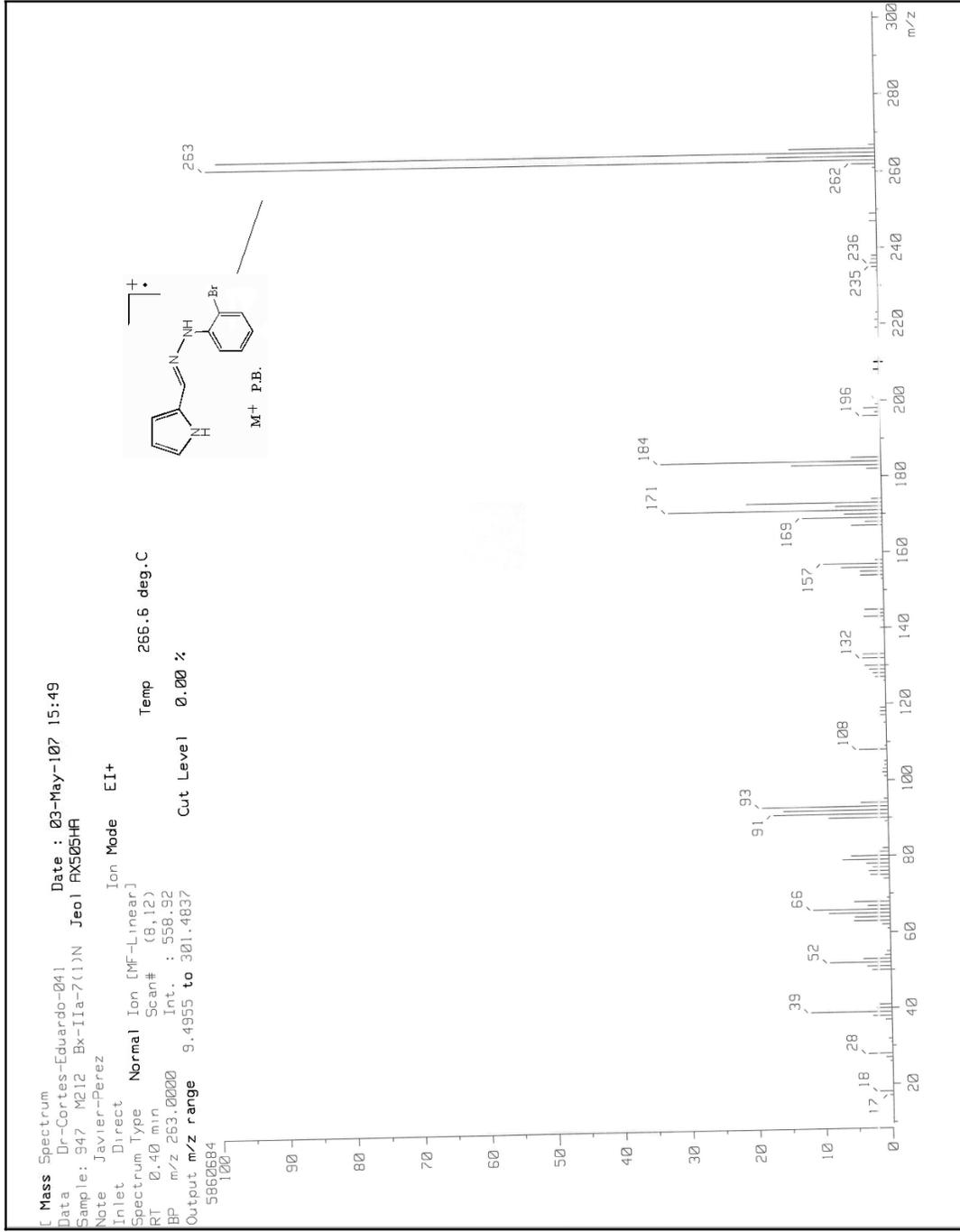
Espectro No.20 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona). Isómero anti



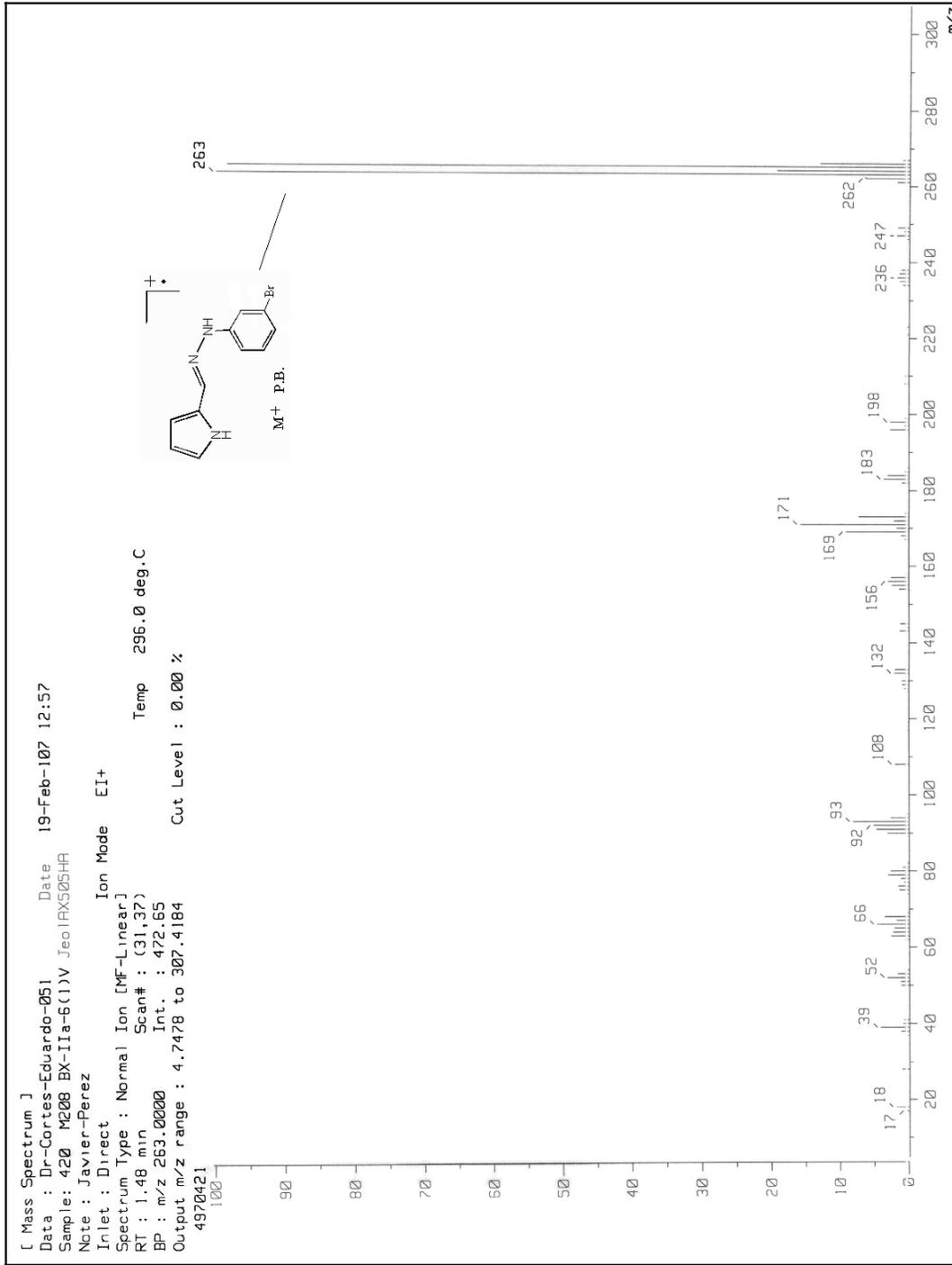
Espectro No.21 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona). Isómero syn.



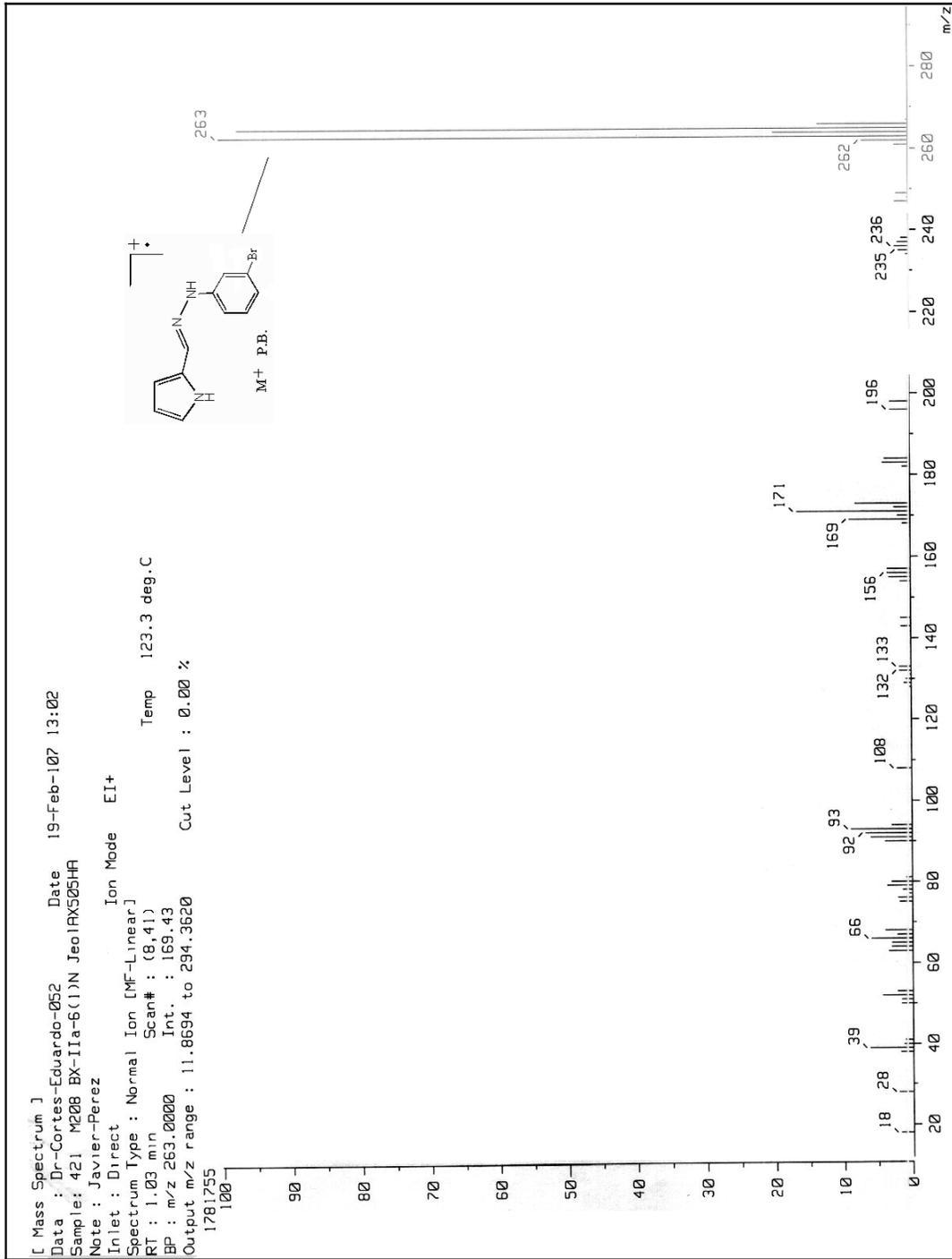
Espectro No.22 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.



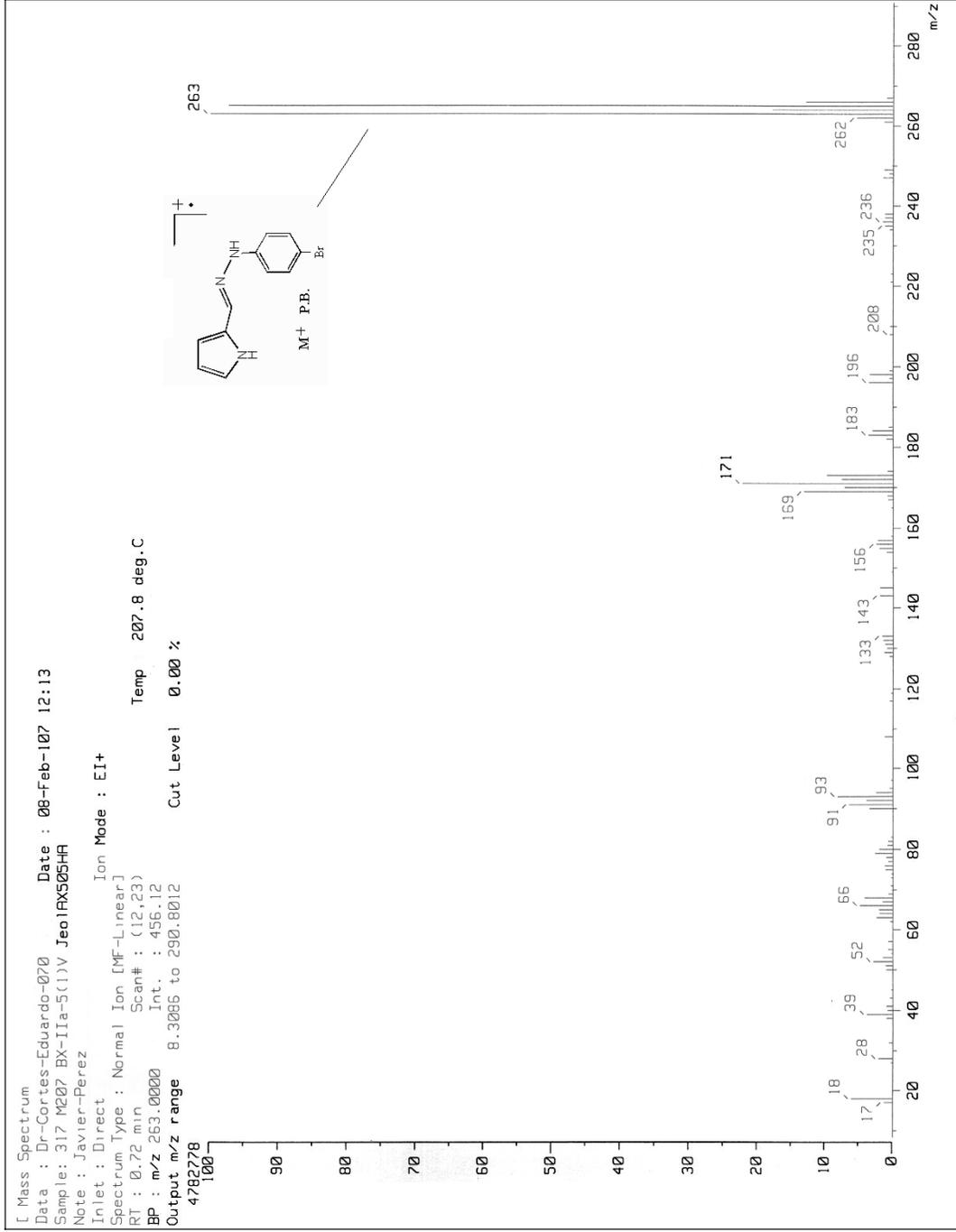
Espectro No.23 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.



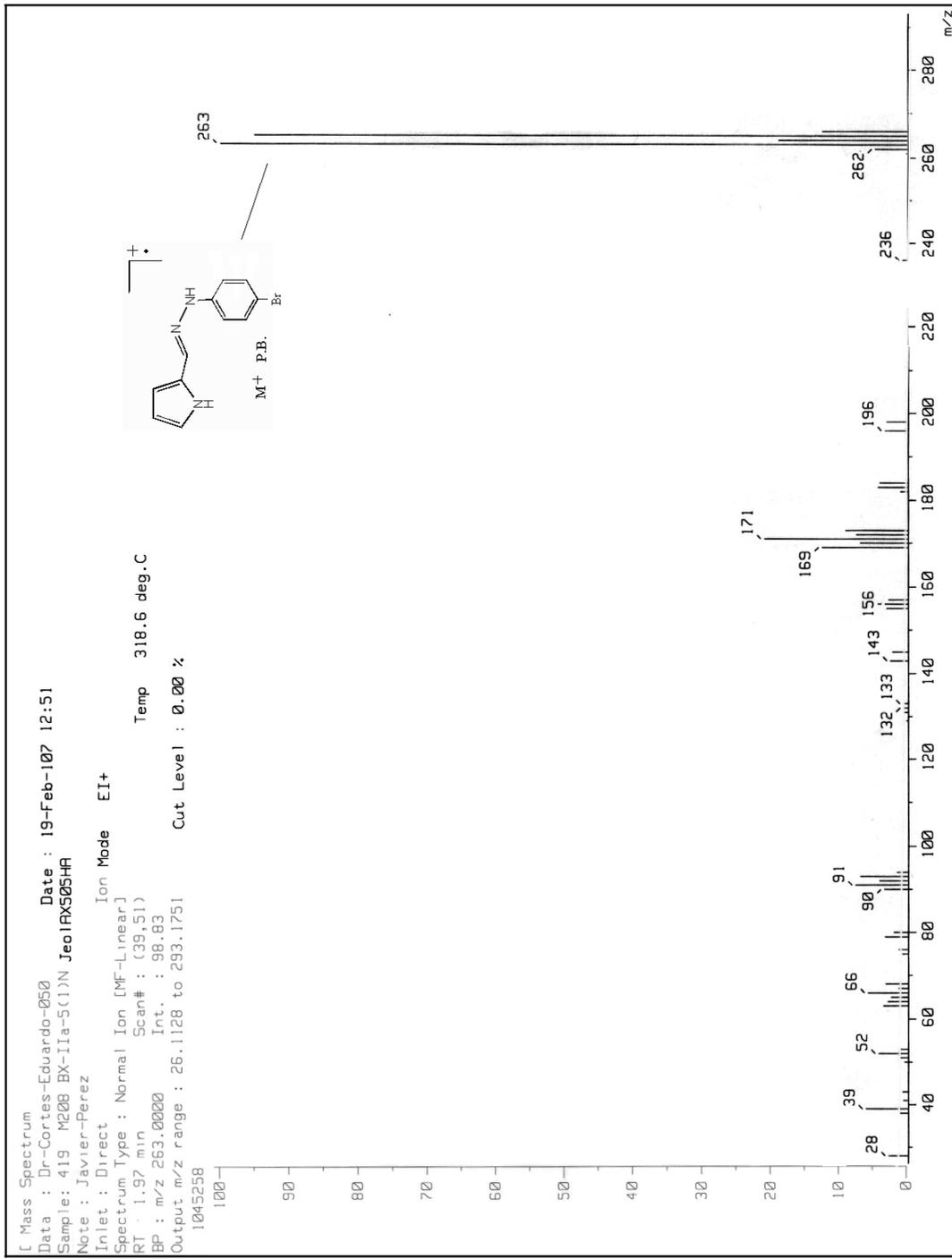
Espectro No.24 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Br-fenilhidrazona). Isómero anti.



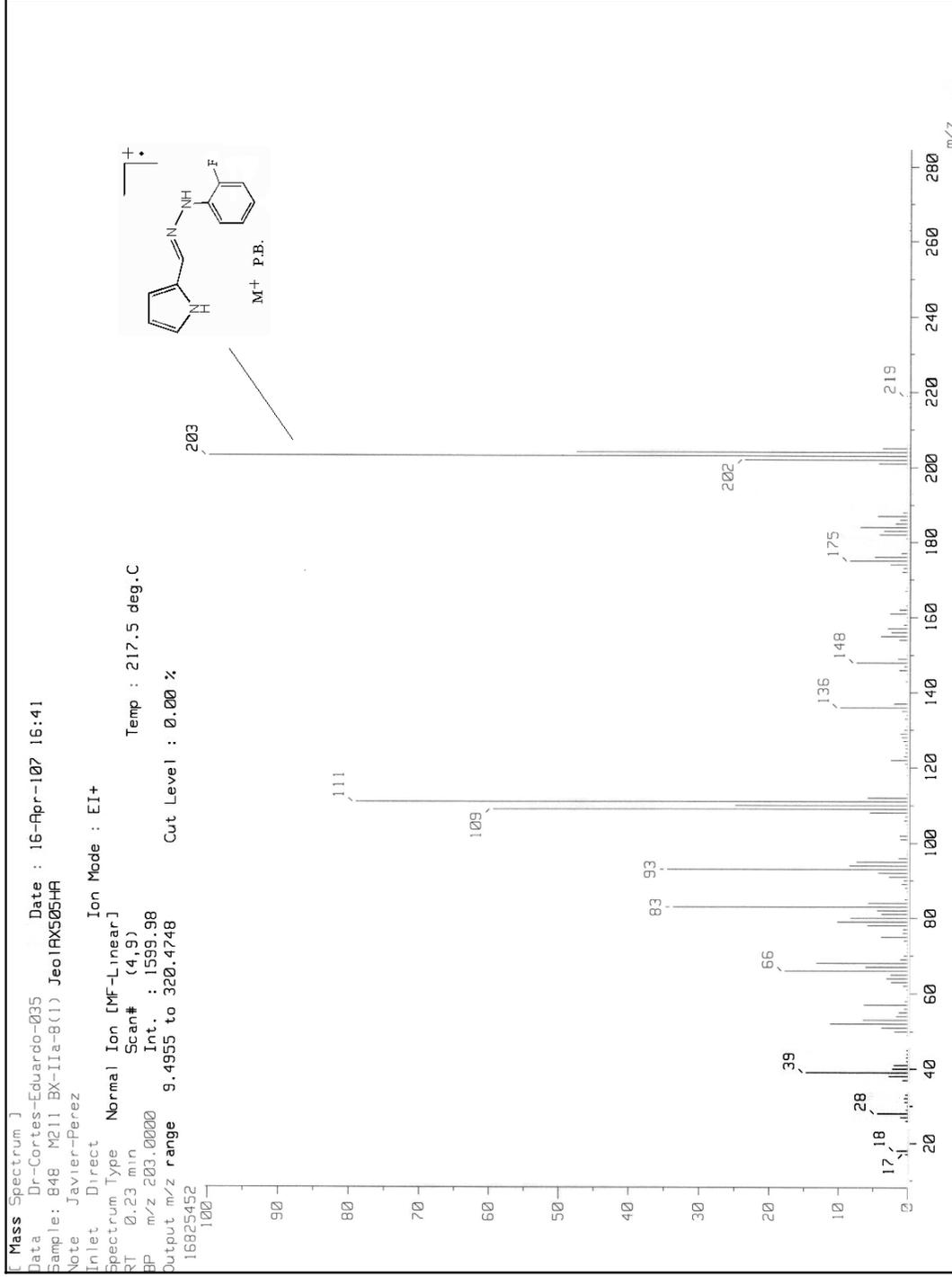
Espectro No.25 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-Br-fenilhidrazona). Isómero syn.



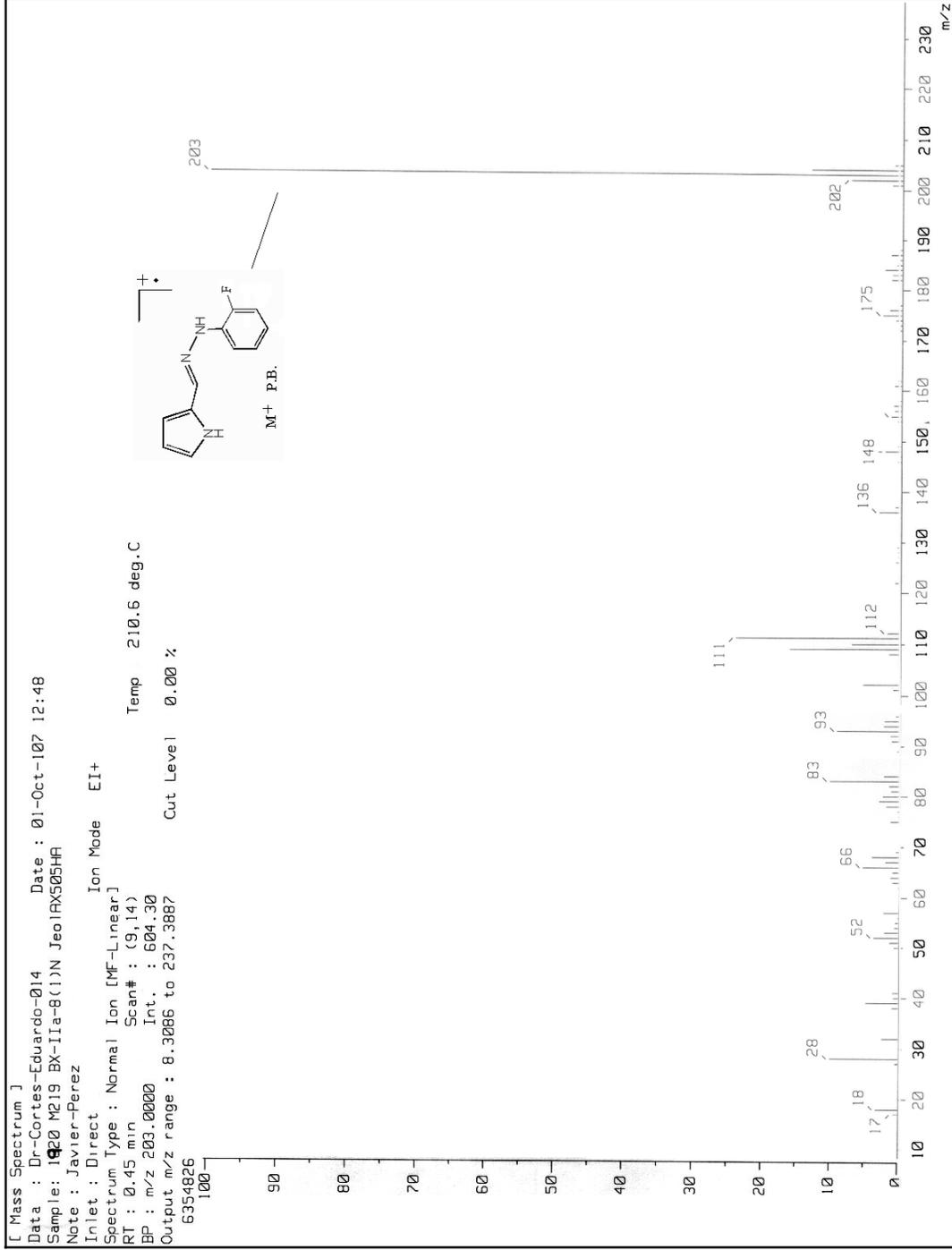
Espectro No.26 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero anti



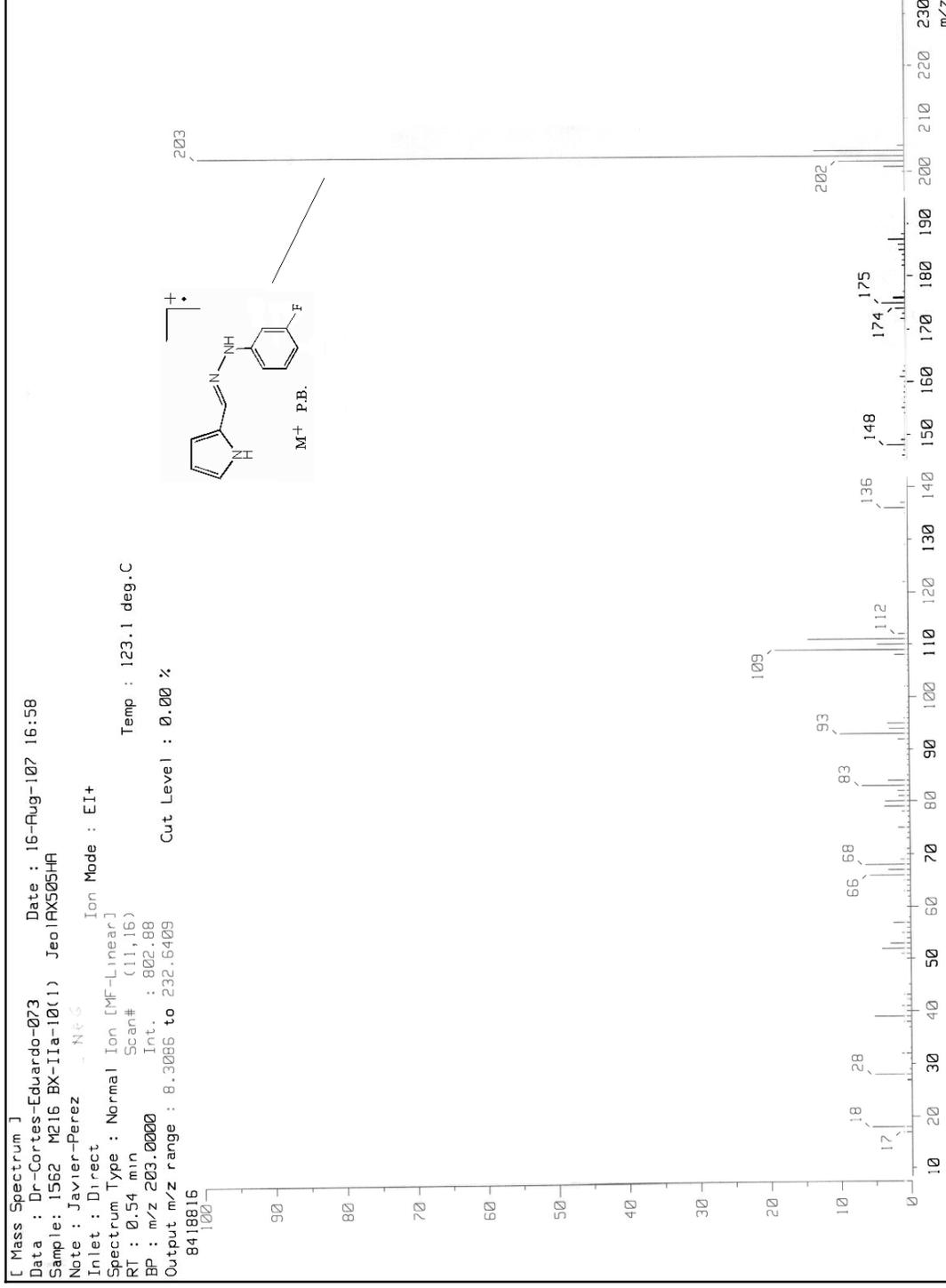
Espectro No.27 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Br-fenilhidrazona). Isómero syn



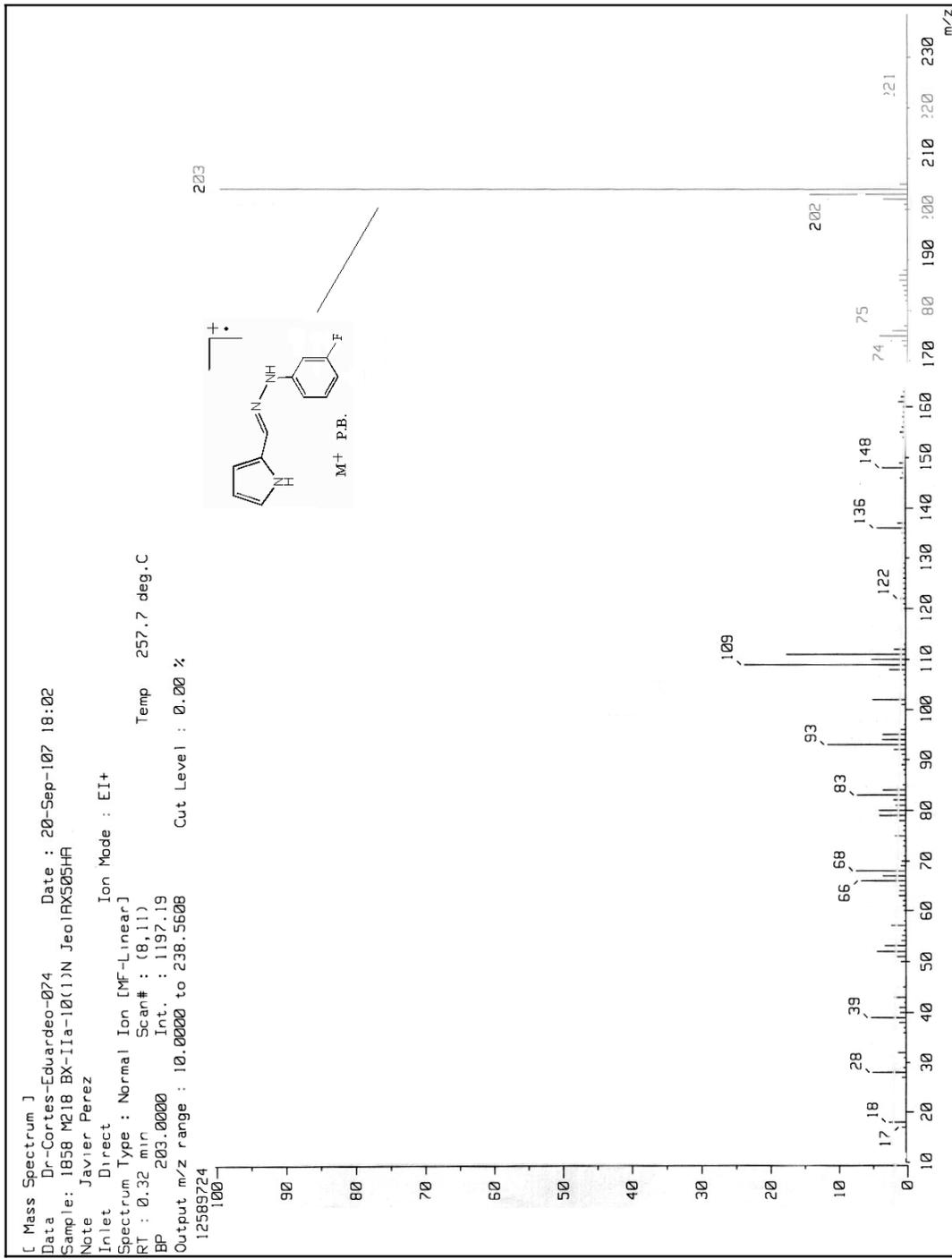
Espectro No.28 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-F-fenilhidrazona). Isómero anti



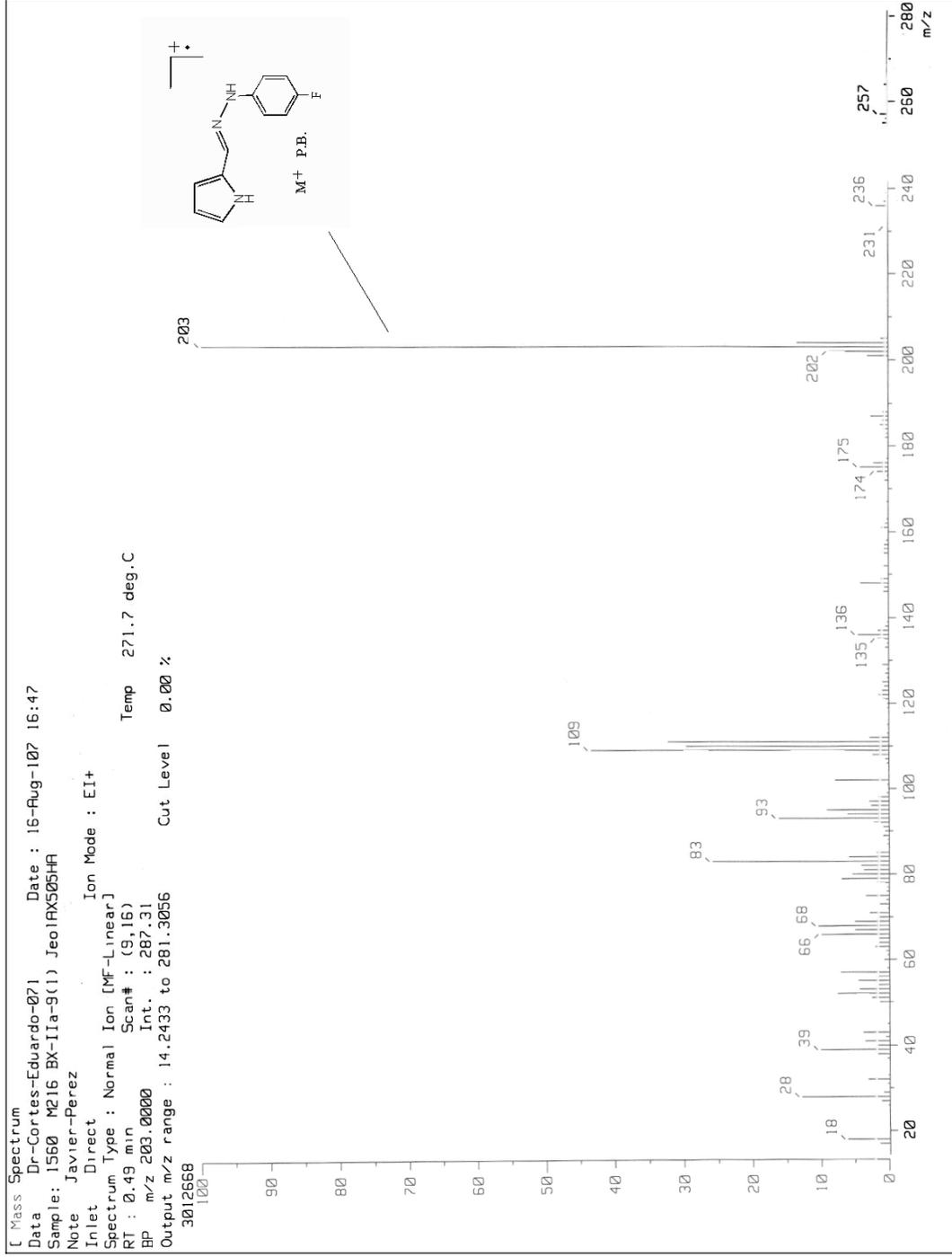
Espectro No.29 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(o-F-fenilhidrazona). Isómero syn.



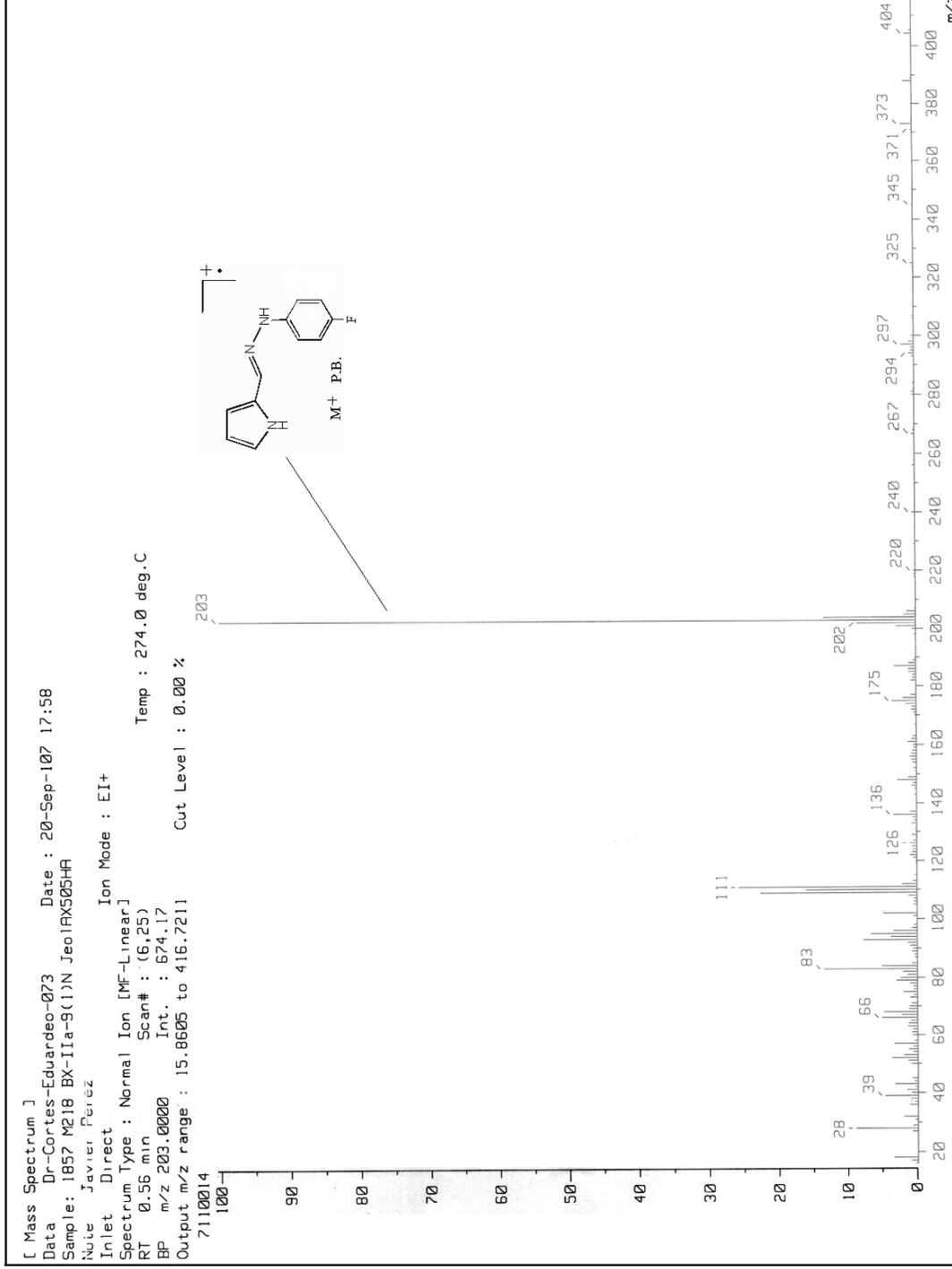
Espectro No.30 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-F-fenilhidrazona). Isómero anti.



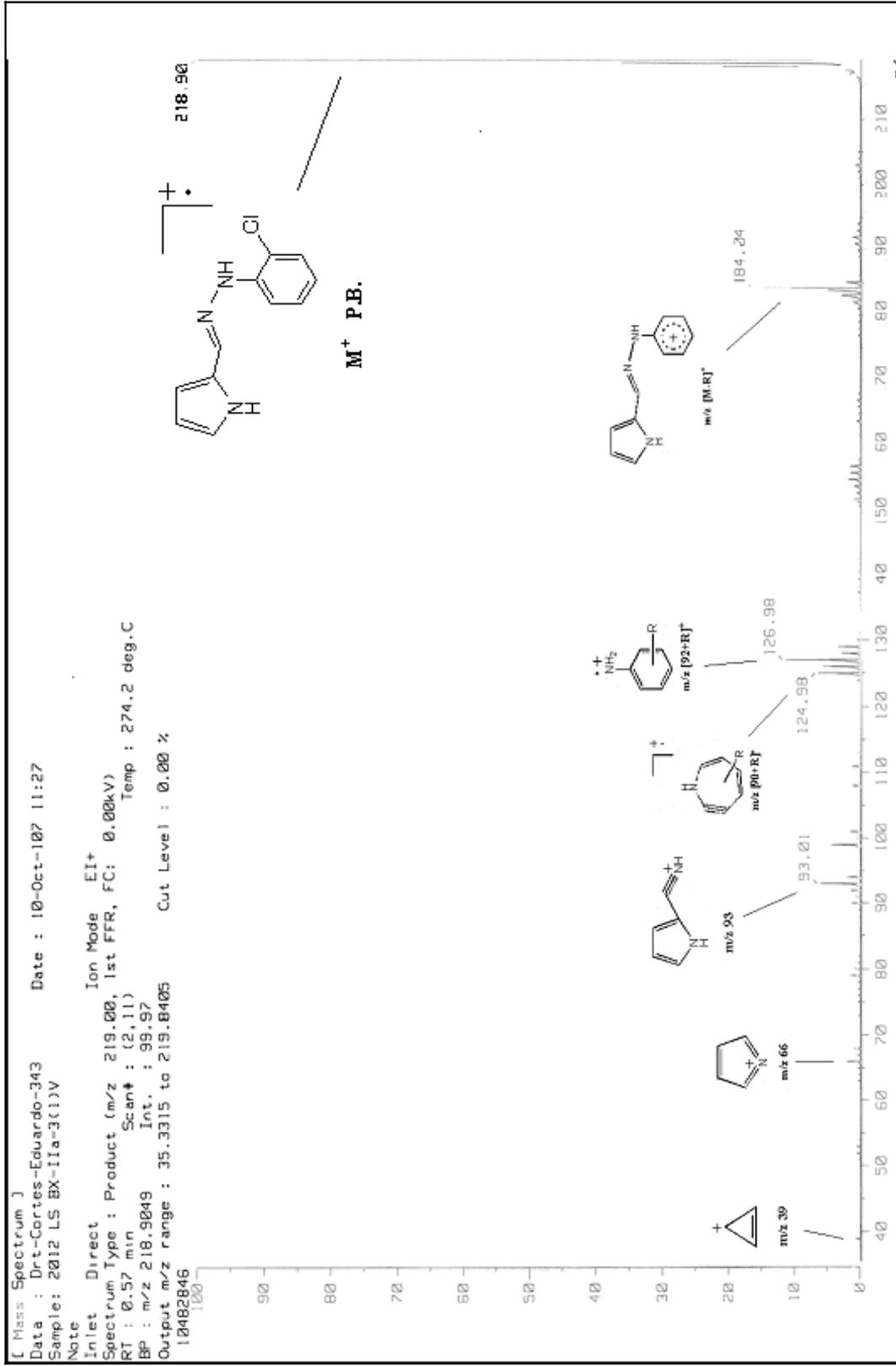
Espectro No.31 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(m-F-fenilhidrazona). Isómero syn.



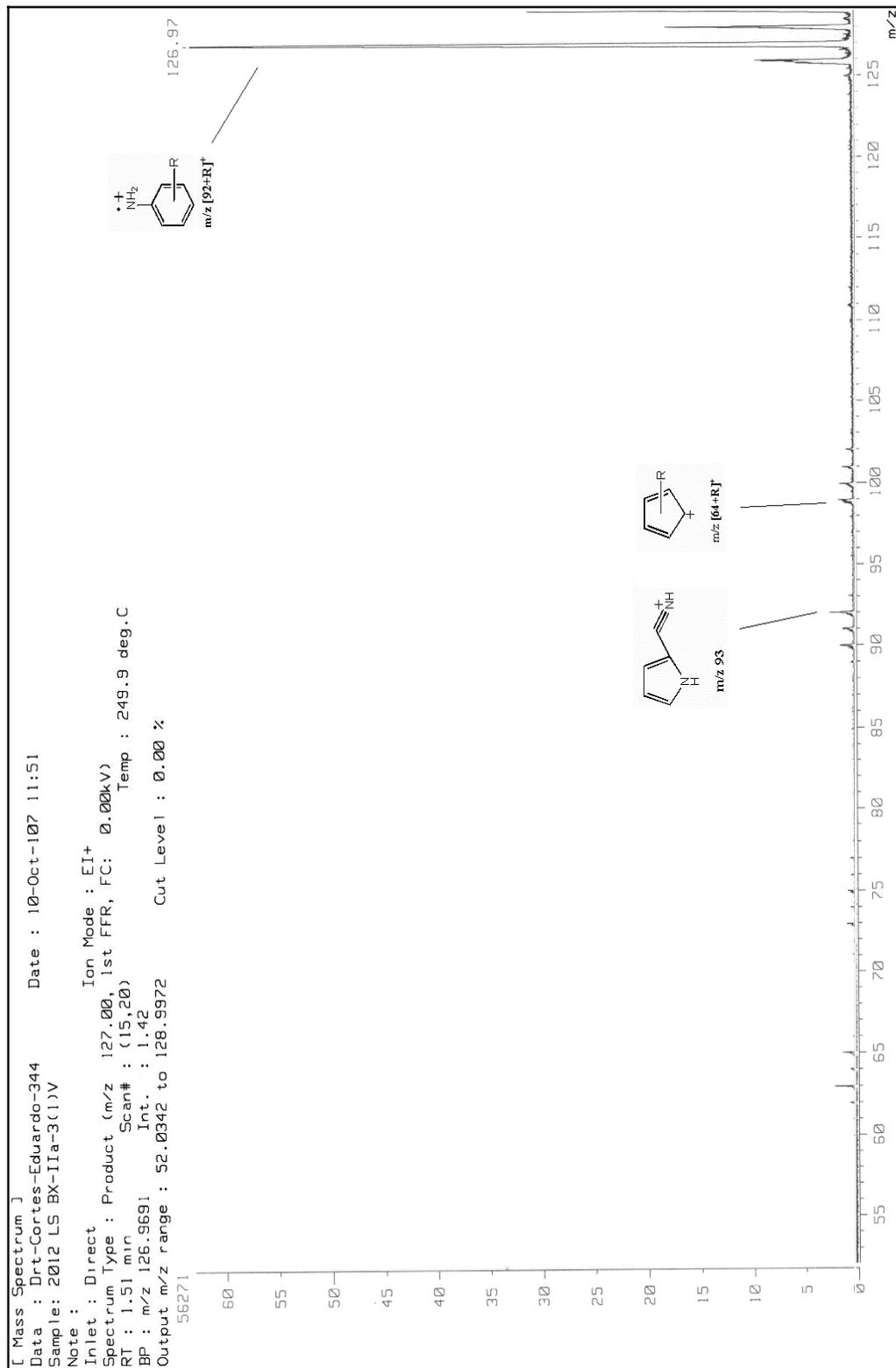
Espectro No.32 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona). Isómero anti.



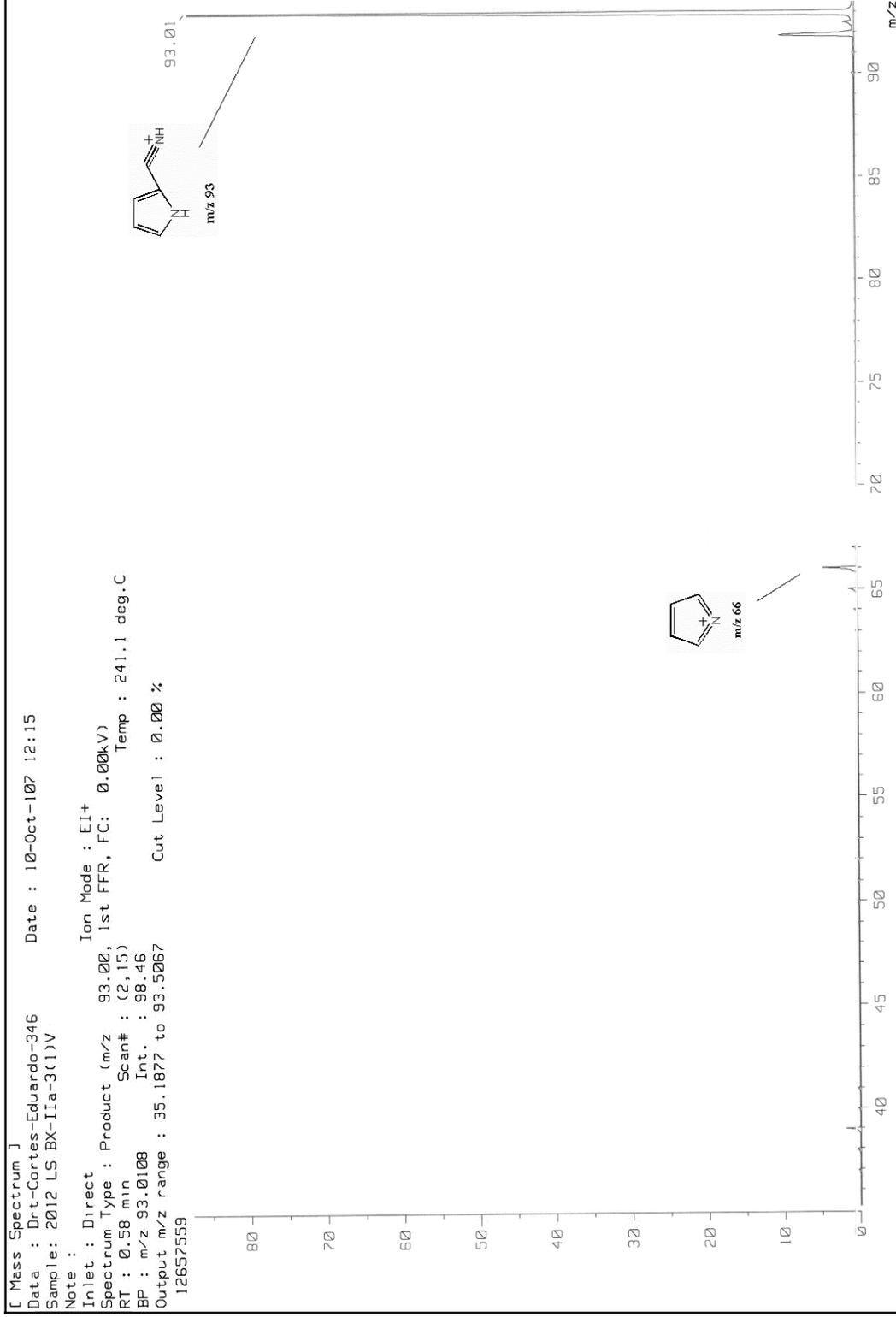
Espectro No.33 Compuesto (pirrol-2'-il)- metilen-1-(p-Cl-fenilhidrazona). Isómero syn.



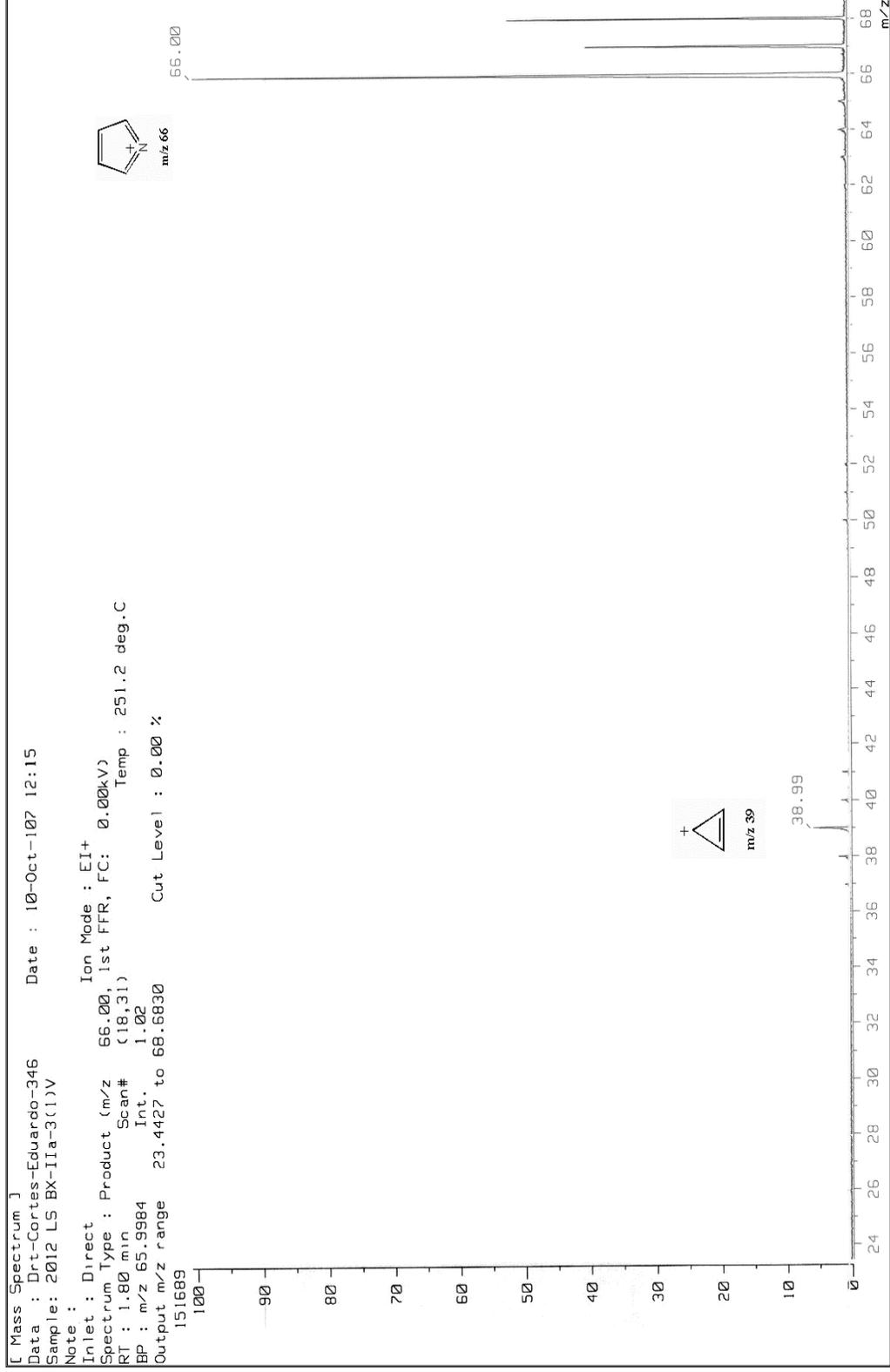
Espectro No. 34 Experimento CID del compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-o-Cl-fenilhidrazona. Fragmento m/z =219 M⁺ P.B.



Espectro No. 35 Experimento CID del compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-o-Cl-fenilhidrazona. Fragmento $m/z = 127$; m/z [92+R]⁺



Espectro No. 36 Experimento CID del compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-o-Cl-fenilhidrazona. Fragmento m/z 93



Espectro No. 37 Experimento CID del compuesto (pirrol-2'-il)-metilen-1-o-Cl-fenilhidrazona. Fragmento m/z 66