



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis y Espectrometría de masas de
derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-
hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico
(fármacos anti Chagas).**

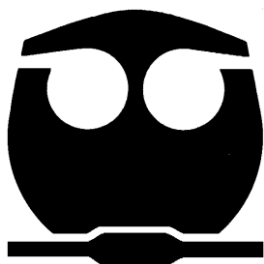
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C O

P R E S E N T A:

JUAN CARLOS RUIZ SEGURA



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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 y la supervisión técnica de la Dra. Olivia García Mellado, Sección de Química Orgánica de la FES - Cuautitlan UNAM.

Jurado asignado:

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

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 1-2de Química Orgánica, Instituto de Química, Universidad
Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N. Ciudad Universitaria.
04510 Coyoacan, México, D.F.

Asesor del tema:

Dr. Eduardo Cortés Cortés

Supervisor Técnico:

Dra. Olivia García Mellado

Sustentante:

Juan Carlos Ruiz Segura

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	20
4. DESARROLLOS EXPERIMENTAL	22
5. RESULTADOS	26
Características físicas y rendimientos de los compuestos	27
Espectroscopía de Infrarrojo	28
Espectroscopía de RMN	29
Espectrometría de masas	32
Estudio de masas de alta resolución	34
Patrón de fragmentación	36
Mecanismos de Fragmentación	37
6. CONCLUSIONES	47
7. BIBLIOGRAFÍA	49
8. ANEXOS	53

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	20
4. DESARROLLOS EXPERIMENTAL	22
5. RESULTADOS	26
Características físicas y rendimientos de los compuestos	27
Espectroscopía de Infrarrojo	28
Espectroscopía de RMN	29
Espectrometría de masas	32
Estudio de masas de alta resolución	34
Patrón de fragmentación	36
Mecanismos de Fragmentación	37
6. CONCLUSIONES	47
7. BIBLIOGRAFÍA	49
8. ANEXOS	53

Índice de tablas

Tabla 1. Características físicas de los derivados de 2-[o-; m-; p-R]-fenilhidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.	27
Tabla 2. Bandas de absorción en el infrarrojo (IR) de los compuestos obtenidos.	28
Tabla 3. Desplazamientos químicos en ppm para RMN ^1H y J en Hz.	29
Tabla 4. Desplazamientos químicos en ppm para RMN ^{13}C y J en Hz.	31
Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.	32

Índice de figuras

Figura 1. Numeración empleada para asignar las señales de los protones de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.	29
Figura 2. Numeración empleada para asignar las señales de los carbonos de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.	31
Figura 3. Numeración empleada para explicar los mecanismos de fragmentación de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.	37
Figura 4. Ion Molecular.	37
Figura 5 y 6. Mecanismos de fragmentación propuestos para la obtención del pico base.	38
Figura 7. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z [M-R] ⁺ .	39
Figura 8. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z [106+R] ⁺ .	39
Figura 9. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z [76+R] ⁺ .	40
Figura 10. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z [76+R] ⁺ .	40

Figura 11. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z $[92+R]^+$.	41
Figura 12. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z $[83+R]^+$.	41
Figura 13. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39.	42
Figura 14 y 15. Mecanismos de fragmentación propuestos para la obtención del ion de m/z 39.	43
Figura 16. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 76.	44
Figura 17. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención de los iones de m/z 50, 51 y 63.	45
Figura 18. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 45.	45
Figura 19 y 20. Mecanismos de fragmentación propuestos para la obtención del ion de m/z 45.	46

Índice de espectroscopía.

- **Espectrometría de Masas**

Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	54
Compuesto 2-(m-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	55
Compuesto 2-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	56
Compuesto 2-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	57
Compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	58
Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	59
Compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	60
Compuesto 2-(m-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	61
Compuesto 2-(p-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	62
Compuesto 2-(o-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	63
Compuesto 2-(m-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	64
Compuesto 2-(p-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico	65
Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento M^+	66

Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 217 67

Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 111 68

Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 83 69

- **Espectroscopía de Infrarrojo**

Compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 70

- **Resonancia Magnética Nuclear**

RMN ¹H Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 71

COSY Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 74

DEPT Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 75

RMN ¹³C Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 77

HETCOR Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 79

FLOCK Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico 80

- **Espectrometría de masas de alta resolución**

Ion molecular 82

Ion de m/z [106+R]⁺ 83

Ion de m/z 111 84

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria endémica de Latinoamérica, donde es la mayor causa de enfermedades del corazón, con 18-20 millones de personas infectadas y más de 100 millones en riesgo ^[1]. En Estados Unidos cerca de 100 000 personas están infectadas probablemente debido a transfusiones y productos derivados de la sangre originarios de Sudamérica ^[1].

La infección es causada por el protozoario flagelado *Tripanosoma cruzi* el cual es transmitido a los humanos por vectores triatomíneos o a través del contacto con sangre infectada ^[2].

Solo dos fármacos han sido comercializados para el tratamiento de esta enfermedad, el nifurtimox[®], un derivado del 5-nitrofurfural (4-[5-nitrofurfurilidina)-amino]-3-metiltiomorfolina-1,1-dioxido), y el benznidazol[®] (N-bencil-2-nitro-1-imidazolacetamida) ^[3], ambos son asociados con alta toxicidad y pobre índice terapéutico para la fase de latencia y crónica de la enfermedad.

La urgente necesidad para una terapia efectiva contra la enfermedad de Chagas ha estimulado la búsqueda en varios centros de investigación en el desarrollo de nuevos compuestos químicos que sean efectivos no solo en la fase aguda, sino también en la fase de latencia y crónica de la enfermedad.

En este trabajo se presenta una ruta para la síntesis de doce derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico, los cuales podrían tener actividad farmacológica contra la enfermedad de Chagas, debido a que recientemente se han sintetizado compuestos con estructuras químicas similares ^[4,5], y han resultado ser más activos en comparación con los fármacos comerciales contra el *T. cruzi* en pruebas *in vitro*. Todos estos compuestos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas como Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de masas. Además se propone un Patrón General de Fragmentación para estos compuestos y los mecanismos por los cuales se obtienen los fragmentos más importantes en el espectro de masas.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana fue descubierta en Brasil en el año de 1909 por el Dr. Carlos Justiniano Riveiro das Chagas ^[6], es una afección parasitaria hística y hemática producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, un hematófilo que anida y se reproduce en los tejidos ^[7]. Los parásitos que circulan por el torrente sanguíneo se diseminan por los distintos órganos, lo cual determina una invasión polivisceral. Dentro del músculo cardíaco se forman múltiples nidos parasitarios que permanecen en ese estado durante muchos años, incluso toda la vida ^[8].

El parásito se presenta en una gran variedad de cepas e infecta 150 especies de 24 familias de animales domésticos y silvestres. La existencia de la enfermedad de Chagas humana es un hecho puramente accidental, en la medida en que el hombre fue entrando en contacto con los focos naturales y provocó desequilibrios ecológicos, forzó a los triatominos infectados a ocupar viviendas humanas, se llevó a cabo el proceso de domiciliación y, así, encontraron refugio y suficiente alimento en la sangre humana y la de los animales domésticos. De esta manera, entra el hombre a formar parte activa de la cadena epidemiológica de la enfermedad de Chagas ^[9].

El número de personas infectadas en los países latinoamericanos se estima en aproximadamente 20 millones, lo que produce un marcado impacto social y económico. Según la OMS, es la patología tropical más frecuente en América latina ^[10]. El mal de Chagas esta asociado a la pobreza y a las malas condiciones de vivienda, se encuentra ampliamente difundida, principalmente en las áreas rurales de todo el continente Latinoamericano y en los cinturones de pobreza alrededor de las grandes ciudades.

Es importante agregar que dicha transmisión no se limita a los países en los que la enfermedad es endémica. La migración de personas infectadas por *T.*

cruzi plantea un problema de salud pública, incluso, en países en los que no hay transmisión vectorial del parásito, como Canadá, Estados Unidos y España, en donde han comunicado casos de transmisión de *T. cruzi* por productos sanguíneos. De igual manera, se han reportado en los últimos años varios casos de trasplante de órganos asociados a la enfermedad de Chagas en los Estados Unidos ^[9].

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

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

En la infancia se producen trastornos derivados de la enfermedad los cuales son mortales, verificándose en menor proporción en los adultos, siendo la miocarditis la más frecuente, y que luego de un periodo induce una miocardiopatía congestiva con lesiones irreversibles miocárdicas y del sistema de conducción. Además origina trastornos en el aparato digestivo, como son el megaesófago y el megacolon; presumiblemente por destrucción neuronal de los ganglios parasimpáticos intramurales del tubo digestivo, y probablemente en el sistema nervioso se producen encefalitis y neuropsicopatías ^[7].

Entre el 20% y el 30% de los infectados que cursaron la fase aguda desarrollan la cardiopatía chagásica y un 10% de éstos padecen la forma dilatada. La etapa aguda de la enfermedad se continúa con un período asintomático de duración variable, de 20 a 30 años, denominado etapa intermedia, subaguda o latente, caracterizada por ser asintomática u oligosintomática ^[10].

La evolución del paciente chagásico crónico, el tipo de compromiso cardíaco y el grado de deterioro varían ampliamente de un enfermo a otro. Sin embargo, todos aquellos que fallecen debido al daño miocárdico han presentado durante la etapa crónica algunos de los grandes síndromes terminales o complicaciones evolutivas de esta miocardiopatía, como son: a) aneurismas ventriculares, b) arritmias ventriculares graves, c) trastornos de conducción avanzados, d) insuficiencia cardíaca congestiva, e) tromboembolismo pulmonar y/o sistémico, e) muerte súbita o inesperada ^[7].

EI TRIPANOSOMA CRUZI

El agente etiológico es el *Trypanosoma cruzi*, un hemoprotozoario flagelado. Su ciclo vital se presenta en dos huéspedes: el vector, un insecto reduvino, hematófago (en México conocida como chinche “hocicona” o “besucona”) que alberga en su intestino la fase flagelada metacíclica, y el vertebrado, que incluye al hombre ^[11], donde el tripomastigote metacíclico entra al torrente sanguíneo diseminándose y alcanzando distintas vísceras, aunque preferentemente afecta al corazón, sistema nervioso, músculo, sistema retículoendotelial y aparato digestivo, donde se transforma intracelularmente en amastigote (sin flagelo). Los amastigotes se reproducen dentro de las células por fisión binaria ^[7], transformándose nuevamente en tripomastigotes para posteriormente romper a la célula liberando la forma infecciosa nuevamente al torrente sanguíneo y a otras células, incrementando la infección ^[11].

Además del hombre, muchos animales silvestres y domésticos actúan como reservorios ^[12]. Los animales de sangre caliente son susceptibles al *T. cruzi*, con excepción de las aves y los animales de sangre fría, que son refractarios ^[7].

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

La transmisión vectorial de esta enfermedad se da por la picadura de los triatóminos vectores y la ulterior contaminación de piel y mucosas con las deyecciones del insecto^[5].

La hemotransfusión proveniente de individuos infectados con *T. cruzi* constituye la segunda forma más importante de transmisión, con alrededor del 20 por ciento de los casos de tripanosomiasis americana^[12]. Y la migración de individuos infectados de zonas rurales, a los centros urbanos, es el mecanismo responsable de la ocurrencia de la enfermedad de Chagas en regiones que no son endémicas^[7].

Otros mecanismos de transmisión menos comunes lo constituyen la vía trasplacentana, el trasplante de órganos, la ingesta de leche materna, accidentes de laboratorio, el desollamiento de animales silvestres y la ingestión de carne parasitada semicruda o de bebidas contaminadas con material fecal de triatóminos^[12].

ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas cursa distintas etapas, comenzando por una fase aguda, seguida por una fase indeterminada y finalmente la etapa crónica

La fase aguda se inicia al momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías y dura entre 2 y 4 meses, se caracteriza por un síndrome febril infeccioso, malestar general, mialgias intensas, chagoma de inoculación (inflamación localizada en la puerta de entrada del parásito), linfadenopatía regional, hepatoesplenomegalia y por dar positivo en los estudios parasitológicos directos en sangre. Algunos autores describen que las formas

benignas representan el 75% de los casos ^[20], las formas de mediana gravedad el 19% y las formas graves el 6% de los casos. En general se considera a esta fase como benigna; sin embargo se han descrito formas severas y graves como meningoencefalitis y graves cardiopatías de inicio, que evoluciona a la muerte si no reciben tratamiento específico.

La fase indeterminada, asintomática o de latencia, tiene una duración de 5 a 20 años e incluso toda la vida, comienza cuando la parasitemia se vuelve indetectable por los métodos parasitológicos directos. Será forma indeterminada cuando no presenta síntomas ni signos de lesión visceral clínicamente evidentes con electrocardiograma y estudio radiológico de tórax y aparato digestivo normales.

La etapa crónica se manifiesta por la aparición de daños irreversibles, sobre todo a nivel cardiaco, digestivo mixto o neurológico. Es una etapa progresiva e incapacitante, que puede conducir a la muerte. Se presentan principalmente los llamados megas digestivos (megacolon y megaesófago) y miocardiopatía.

Una peculiaridad de la enfermedad es la larga evolución de las lesiones, pudiéndose manifestar alteraciones crónicas luego de haber pasado de 15 a 30 años del comienzo de la fase aguda ^[7].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico de la enfermedad de Chagas se basa en la: Clínica, epidemiología y laboratorio. Para el diagnóstico de laboratorio, los exámenes adecuados dependen de la etapa clínica del paciente.

En la etapa aguda los estudios se centran en la búsqueda y reconocimiento del *Trypanosoma cruzi* en sangre (metodología parasitológica directa), porque en las etapas iniciales de la enfermedad se encuentran parasitemias importantes, y a medida que transcurre la infección van disminuyendo hasta hacerse mínimas y aleatorias. Los métodos más recomendados son la Gota Fresca y

Gota Gruesa, Método de Strout, Método de Capilares, Hemocultivo, Xenodiagnóstico y PCR ^[6].

La búsqueda de *T. cruzi* en gota gruesa a partir de sangre periférica es un método 100 % específico, pero de muy baja sensibilidad, dando numerosos falsos negativos, ya que la observación de los mismos depende del tamaño de la gota y la cantidad de parásitos circulantes. Por el contrario el método de Strout concentra los elementos parasitarios mediante centrifugación y tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 95 %.

En las etapas crónicas (inaparente o indeterminada y sintomática) las parasitemias son transitorias y por ello el diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante el hallazgo de anticuerpos circulantes contra el *T. Cruzi*. Los métodos recomendados en esta etapa son la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y la aglutinación directa (AD) con y sin mercaptoetanol ^[6].

CHAGAS EN MÉXICO

En México la enfermedad de Chagas fue descrita por Luis Mazzotti en 1940 quien informó 2 casos parasitémicos en Oaxaca. En 1950 Salvador Aceves en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" informó el primer caso mexicano con cardiopatía chagásica crónica (CCC) ^[13].

Los agentes transmisores siempre han estado presentes en Latinoamérica. En México se realizó en 1956 una intensa campaña de control de paludismo, una de cuyas prioridades, definida desde su inicio, fue el control del vector; para ello se rociaron, anualmente, con insecticidas (particularmente DDT y Dieldrín), alrededor de millón y medio de viviendas, donde los triatóminos se habían domiciliado o estaban en proceso de hacerlo.

La mayoría de los autores sudamericanos afirman que el DDT es virtualmente inocuo contra los triatóminos; sin embargo, los nativos de muchas de las zonas

palúdicas rociadas intensamente con este insecticida relatan que durante varios días después de las fumigaciones barrían decenas de chinches muertas o moribundas, hasta que terminaron por desaparecer. Esta información se ha corroborado al mostrar a los informantes, durante las encuestas realizadas en esas áreas, ejemplares de diversas especies de triatóminos, que resultaron fácilmente reconocidos por las personas de edad, pero que eran desconocidos por los menores de 30 años. Asimismo, mientras que en ese tipo de poblaciones los viejos suelen ser seropositivos a *T. cruzi*, los jóvenes, en su inmensa mayoría, son negativos, lo que indica que en muchas regiones la transmisión clásica se centró en comunidades en donde no se realizaban actividades antimaláricas. Durante mucho tiempo se ha especulado sobre la importancia de esta enfermedad en México. Existe toda una gama de suposiciones al respecto: desde las que la consideran un padecimiento exótico y le niegan cualquier importancia, hasta las que la asumen como un importante problema de la salud pública^[12].

En la República Mexicana se han reportado 39 especies de triatóminos de los cuales 20 han sido encontrados infectados con la enfermedad. Las especies de mayor importancia médica son, *Triatoma barberi*, *T. dimidiata*, *Rhodnius prolixus*, *T. p. mazzotti*, *T. p. pallidipennis*, *T. phyllosoma*, *T. longipennis*, *T. picturata*, siendo la más importante, desde el punto de vista epidemiológico *T. infestans*^[14,15,16]. Algunos autores refieren que México es el país latinoamericano que tiene mayor población de triatóminos incluyendo a dos especies que vuelan, una en la altiplanicie, *T. barberi*, y otra en el golfo de México, *T. dimidiata*.

Se han identificado distintos reservorios los cuales incluyen pequeños roedores, marsupiales y perros. La seroprevalencia de *T. cruzi* en estos reservorios se ha reportado entre el 8 al 62% de acuerdo la especie y región^[14,17].

En México es difícil contar con datos epidemiológicos sobre la mortalidad por Chagas, debido a la falta de experiencia en la elaboración del diagnóstico clínico. Esto puede deberse a que la mayoría de las actas de defunción se

elaboran por estudiantes de medicina con poca experiencia, además de la falta de pruebas diagnósticas postmortem y a la falta de conocimiento clínico de la enfermedad de parte de los profesionales de salud. Esto origina sesgos en la información que no permiten la elaboración de estadísticas veraces de mortalidad ^[18].

MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

La espectroscopia infrarroja (IR) se utiliza para analizar las características vibracionales de moléculas. Los espectros aparecen con numerosas bandas características en el intervalo del espectro infrarrojo (desde 500 cm^{-1} hasta 4000 cm^{-1}). Como ocurre en todas las espectroscopias, las energías a las cuales aparecen las bandas dependen de las propiedades de las moléculas, mientras que se pueden utilizar las magnitudes de las bandas individuales para determinar las concentraciones ^[19].

Todas las moléculas tienen cierta cantidad de energía distribuida en su estructura, que hace que los enlaces se estiren y se contraigan, que los átomos oscilen y que se presenten otras vibraciones moleculares. La cantidad de energía que contiene una molécula no es una variable continua sino cuantizada; esto es, una molécula solo se puede estirar o flexionar en determinadas frecuencias. Cuando una molécula es irradiada con radiación electromagnética, absorbe radiación cuando su frecuencia coincide con la del movimiento vibratorio ^[20].

Cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, aumenta la amplitud de la vibración molecular cuya frecuencia coincide con la de la radiación. Como cada frecuencia que absorbe una molécula corresponde a cierto movimiento molecular, se puede ver qué clases de movimientos tiene una molécula y

posteriormente se interpreta estos movimientos para establecer que tipo de enlaces, o grupos funcionales, hay en la molécula.

Los espectros de infrarrojo son a menudo complicados, y rara vez se puede asignar cada banda de una molécula a grupos específicos. Únicamente en las moléculas más simples se pueden asignar todas las bandas con movimientos atómicos específicos. Sin embargo, un conocimiento incompleto de los espectros no disminuye su utilidad para realizar análisis cuantitativos y cualitativos. La Espectroscopia Infrarroja, en combinación con la Espectrometría de Masas y con la Resonancia Magnética Nuclear, forma la base del análisis químico orgánico cualitativo contemporáneo: la identificación de la estructura molecular de compuestos y mezclas desconocidas ^[19].

Se puede obtener espectros de infrarrojo de compuestos químicos con tan solo unos pocos miligramos. De esta manera, los espectros de IR se utilizan en análisis cualitativos de sólidos, líquidos y gases. Con la excepción de los enantiómeros (isómeros ópticos), dos compuestos no tienen el mismo espectro infrarrojo, esto es, con cada banda emparejada a la posición del pico (número de ondas), intensidad y ancho de banda. Por lo que los espectros de infrarrojo se pueden utilizar para identificar componentes de muestras comparando los espectros de una sustancia desconocida con una colección de espectros.

Además de la identificación y comparación de componentes, como un segundo uso cualitativo se puede obtener información estructural. Los grupos funcionales se pueden identificar debido a que sus bandas de absorción se encuentran en zonas relativamente estrechas, en regiones características en la región infrarroja.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

La espectrometría de masas es una técnica para medir la masa y, como consecuencia, el peso molecular de una molécula. Además, en la mayoría de los casos es posible adquirir información sobre la estructura de una molécula

determinando las masas de los fragmentos que se producen cuando las moléculas se desintegran en un espectro de masas.

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

La espectrometría de masas sería útil aun cuando sólo se pudiera obtener la información sobre el peso molecular y la fórmula. Sin embargo, ofrece mucho más. Por ejemplo, el espectro de masas de un compuesto es una especie de "huella digital molecular". Cada molécula orgánica se fragmenta en forma única, que depende de su estructura, y la probabilidad de que dos compuestos tengan espectros idénticos de masas es pequeña.

También es posible deducir la información sobre la estructura de una molécula interpretando el patrón de fragmentación observado. La fragmentación se presenta cuando el radical catión de alta energía sale despedido por escisión espontánea de un enlace químico. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y es un carbocatión, mientras que el otro fragmento es un radical neutro¹⁸.

No es de sorprender que con frecuencia la carga positiva se quede con el fragmento que la estabiliza mejor. En otras palabras, a menudo durante la fragmentación se obtiene el carbocatión más estable.

ESPECTROMETRÍA SECUENCIAL DE MASAS MS/MS

Con un equipo adecuado, una de las especies iónicas que se separa de las demás puede fragmentarse y estos fragmentos se conducen a otro espectrómetro de masas para su análisis. En otras palabras, un segundo espectrómetro de masas se enciende después de que el ion original lleve sus fragmentos para que se identifique. Esta espectrometría secuencial de masas

es un método de análisis muy útil llamado espectrometría de masas en tándem. Cualquier ion seleccionado en el primer analizador de masas se llama ion progenitor o padre.

En los instrumentos de MS/MS una vez ionizada la muestra en la fuente de ionización, se selecciona una masa determinada y se pasa a través de una apertura hasta la cámara de colisiones. En la cámara de colisiones, los iones colisionan con los átomos de gas que se introduce intencionalmente para romper los iones en fragmentos neutros y otros iones, Los iones que salen de la cámara de colisiones son analizados por el segundo espectrómetro de masas. Esta fragmentación se llama disociación activada por colisiones (CAD) o disociación inducida por colisiones (CID).

MÉTODOS DE DISOCIACIÓN

Impacto electrónico

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

Ionización química

Las fuentes de ionización química utilizan un gas reactivo como mediador para “suavizar” las condiciones de ionización de la muestra. En este método se introduce el gas reactivo (con frecuencia metano u otro hidrocarburo de baja masa molecular) en la cámara de ionización a unos 10^{-3} torr; su concentración es mucho más alta que la de la muestra. Se ioniza el gas reactivo por el haz de electrones y, acepta protones para formar iones moleculares. Si se usa el metano, el ion reactivo primario es CH_5^+ , y transfiere un protón a las moléculas del analito que tienen mayores afinidades por el protón.

El ion MH^+ se acelera a través del campo eléctrico hasta el analizador de masas.

Fuentes de ionización basadas en láser pulsados

Dos fuentes de ionización diferentes utilizan láser pulsados para eliminar y evaporar las superficies de los sólidos. La ablación por láser se utiliza para sublimar muestras sólidas que son difíciles de ionizar: cerámicas, vidrio y sustancias resistentes a los ácidos. Para lo cual, los análisis atómicos se llevan a cabo mediante espectrometría de masas después de obtener partículas generadas mediante láser pulsados y que son introducidas mediante un flujo de gas inerte dentro de una antorcha de plasma acoplada inductivamente. La ablación por láser ICP se utiliza para análisis de elementos, normalmente con un filtro de masas cuadrupolar.

La otra fuente de ionización con láser se conoce como ionización por desorción de la matriz asistida por láser (MALDI). El láser calienta la muestra que contiene el analito y los componentes de la matriz para producir los iones en fase gaseosa. Los espectros de masa MALDI son sensibles al método de formación de la matriz y a su composición. La producción de los iones MALDI es, sin embargo, un arte. Los iones MALDI se producen con un pulso corto en tiempo (nanosegundos), y una fuente de ionización MALDI resulta excelente para combinarlos con un espectrómetro de tiempo de vuelo. Este método se designa con el acrónimo MALDI-TOF.

Bombardeo con átomos acelerados (FAB)

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

Las partículas volatilizadas son del tipo $(MH)^+ M$ y $(M \text{ menos } H)^-$. Las moléculas neutras no se ven afectadas por el campo eléctrico; en cambio, los iones negativos o positivos se aceleran en el espectrómetro de masas. Este método

de evaporación/ionización recibe el nombre de bombardeo de átomos acelerados (FAB).

La fuente de ionización de átomos de argón acelerados opera mediante átomos ionizados de argón acelerados a través de un potencial eléctrico desde 3 a 10 kV. Secuencialmente, los iones de elevada velocidad (E_c 3-10 keV) se neutralizan para volver a formar átomos para dirigirlos hacia un punto del analito. Dicho haz de átomos de argón incide en la muestra con un ángulo de 20° desde el paralelo hacia la superficie. La interacción de los átomos con la muestra genera iones positivos y negativos, moléculas neutras y fragmentos de la muestra. Dependiendo de la polaridad del potencial acelerador, los iones de una u otra carga se conducen hacia el analizador de masas. La muestra puede ser un sólido, pero para obtener una mayor estabilidad, se debe disolver la muestra sólida en un disolvente de baja presión de vapor. El glicerol es un buen disolvente para este fin. Las moléculas de la muestra aparentemente surgen de la capa superficial de un líquido. Junto con las moléculas del analito, se volatilizan también las moléculas de la matriz. Los iones de los componentes de la matriz producen interferencias de fondo, pero la masa más elevada es del disolvente.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN o NMR, por sus siglas en inglés: Nuclear Magnetic Resonance) es otra técnica espectroscópica valiosa con la que cuentan los químicos orgánicos.

Muchos núcleos atómicos se comportan como si giraran en torno de un eje, como la Tierra gira sobre sí misma. Dado que tienen carga positiva, funcionan

como diminutos imanes rectos, por lo que interactúan con un campo magnético externo. No todos los núcleos se comportan así, pero por fortuna para la química orgánica, el protón, ^1H , y el núcleo de ^{13}C sí giran.

A falta de un campo magnético externo, los giros de los núcleos magnéticos se orientan al azar. Cuando se coloca una muestra que contenga esos núcleos entre los polos de un imán potente, los núcleos adoptan orientaciones específicas casi como las agujas de las brújulas se orientan en el campo magnético terrestre.

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

Si ahora los núcleos orientados se someten a la radiación electromagnética de la frecuencia adecuada, hay una absorción de energía y el estado de menor energía cambia su espín o giro y pasa al estado de mayor energía. Cuando sucede el volteo, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada de ahí el nombre resonancia magnética nuclear.

La frecuencia exacta necesaria para que haya resonancia depende tanto de la intensidad del campo magnético externo como de la identidad de los núcleos. Si se aplica un campo magnético muy intenso, la diferencia de energía entre los dos estados de espín es mayor y se requiere radiación de mayor frecuencia (mayor energía) para cambiar el espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se precisa menos energía para la transición entre los estados de espín nuclear.

En la práctica se usan a veces electroimanes superconductores que producen campos inmensamente poderosos, de hasta 14.1 teslas (T), aunque son más comunes en el intervalo de 1.41 a 4.7 T. Con una intensidad de campo de 1.41

T, se requiere una energía de las llamadas de radiofrecuencia (rf) en la región de 60 MHz ($1 \text{ MHz} = 10^6 \text{ Hz}$) a fin de poner en resonancia un núcleo de ^1H , y una energía de rf de 15 MHz para hacerlo con un núcleo de ^{13}C . Estas energías, necesarias para la resonancia magnética nuclear, son mucho menores a las requeridas para la espectroscopia en el infrarrojo; 60 MHz de energía de rf corresponden a $2.4 \times 10^{-5} \text{ kJ/mol}$, en comparación con los 4.8 a 48 kJ/mol necesarios en la espectroscopia en el infrarrojo.

Los núcleos de ^1H y de ^{13}C no son los únicos susceptibles al fenómeno de la resonancia magnética nuclear. Todos los núcleos con una cantidad impar de protones (^1H , ^2D , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P , por ejemplo) y todos los que tienen una cantidad impar de neutrones (por ejemplo ^{13}C) poseen propiedades magnéticas. Sólo los núcleos con cantidades impares de protones y neutrones (^{12}C , ^{16}O) no dan lugar a fenómenos magnéticos.

OBJETIVOS

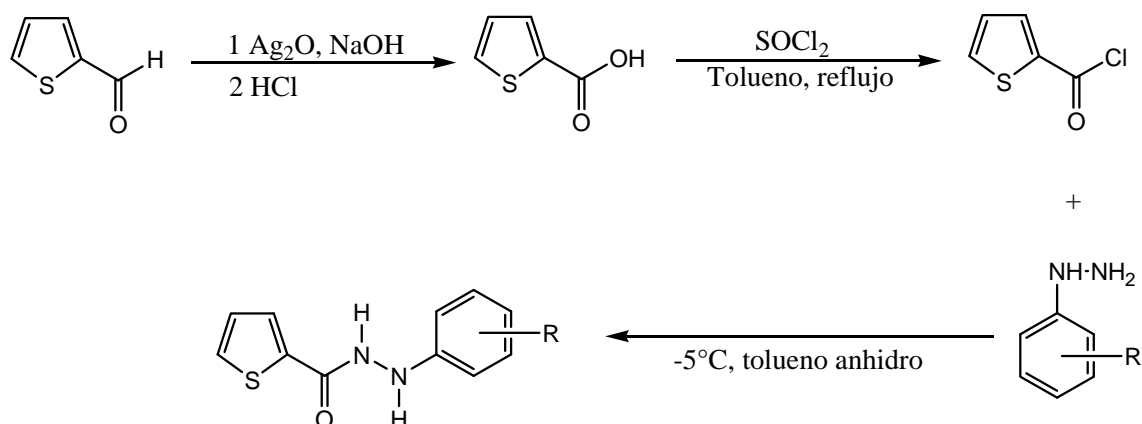
OBJETIVOS

- Sintetizar doce derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico, compuestos orgánicos con posible actividad farmacológica contra la enfermedad de Chagas.
- Caracterizar los productos obtenidos por medio de espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear e infrarrojo.
- Proponer en base a los estudios de espectrometría de masas de alta resolución y disociación inducida por colisión (CID), un patrón general de fragmentación y los mecanismos por los cuales se obtienen estos fragmentos.

*DESARROLLO
EXPERIMENTAL*

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Ruta de síntesis

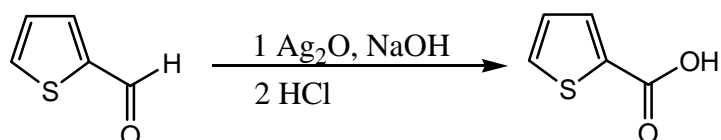


• **Ácido 2-tiofenocarboxílico.**

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

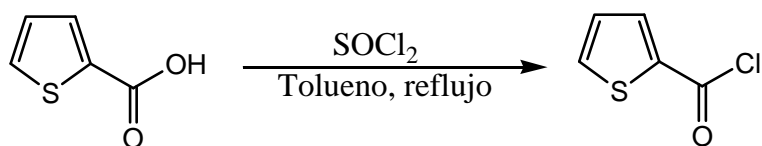
Esta mezcla se coloca en un baño de hielo y se le adicionan 1.5343 g (0.0137 mol) de 2-tiofenocarboxaldehído, en pequeñas porciones y con agitación. La oxidación es completa en una hora.

La mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava tres veces empleando 5 mL de agua caliente en cada una de ellas. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta $\text{pH}=1$, provocando la precipitación del ácido-2-tiofenocarboxílico. El precipitado se aísla mediante filtración a vacío, obteniéndose un rendimiento del 90.3%. El producto se purifica mediante una recrystalización, utilizando agua como disolvente.



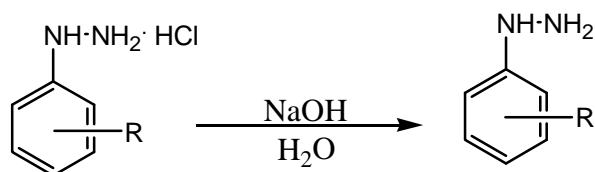
- **Cloruro del ácido 2-tiofenocarboxílico.**

A una solución de 1.0032 g (7.3822mmol) de ácido 2-tiofenocarboxílico en 50 mL de tolueno anhidro, se le adiciona 1.5 mL (20.5640 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante 4 horas. El producto se purifica realizando una destilación fraccionada.



- **(o-; m-; p-R)fenilhidrazina.**

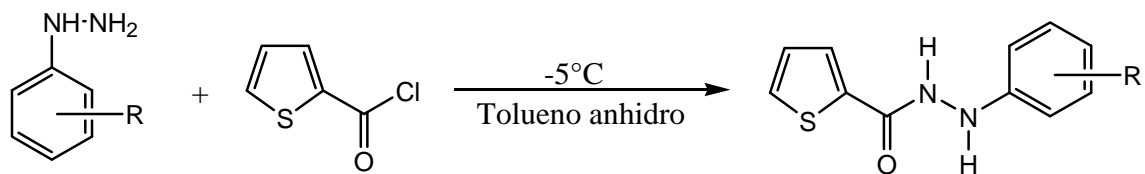
1g de clorhidrato de (o-; m-; p-R)fenilhidrazina (donde R es fluor, cloro o bromo) se agrega poco a poco a 15 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% p/v. Si al término de la adición el pH es ácido se agrega más hidróxido de sodio hasta tener un pH neutro. Posteriormente se extrae 3 veces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



- **2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.**

Una solución de 0.45 mL (4.679mmol) de fenilhidrazina en 20 mL de tolueno anhidro es colocada en un baño de hielo/sal y bajo agitación vigorosa se le

adiciona gota a gota una solución de 0.15ml (1.4037mmol) del cloruro del ácido 2-tiofenocarboxílico en 10 mL de tolueno anhidro, observándose la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se filtra a vacío y se recristaliza de etanol. Obteniéndose rendimientos del 73.2 al 88.5%.



RESULTADOS

RESULTADOS

Características físicas y rendimientos de los compuestos

Se sintetizaron 12 compuestos derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico, los cuales son sólidos y cuyos puntos de fusión y rendimiento de se presentan en la siguiente tabla:

R	PUNTO DE FUSIÓN °C	RENDIMIENTO %	APARIENCIA
o-Cl	195-196	87.0	Cristales color crema
m-Cl	147-149	74.5	Cristales blancos
p-Cl	203-205	88.5	Cristales blancos
o-Br	159-160	73.2	Cristales cafés
m-Br	168-169	86.7	Cristales blancos
p-Br	194-196	75.3	Cristales blancos
o-F	173-175	80.1	Cristales color crema
m-F	167-168	88.2	Cristales color crema
p-F	185-186	87.6	Sólido amorfo blanco
o-CH₃	163-165	76.8	Cristales blancos
m- CH₃	178-179	83.5	Sólido amorfo blanco
p- CH₃	160-161	82.7	Cristales blancos

Tabla 1. Características físicas de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.

ESPECTROSCÓPIA DE INFRARROJO.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna TR-750, en pastilla de bromuro de potasio. En la tabla 2 se presenta una descripción detallada de las absorciones en el infrarrojo de cada uno de los compuestos.

R	ν (cm ⁻¹)						
	N-H	=C-H Aromático	C=O	O=C-N-H Amida	C=C Aromático	C-N Amida	C-O Amida
o-Cl	3300	3082	1628	1536	1595 1484	1291	1314
m-Cl	3304	3092	1622	1531	1592 1448	1297	1316
p-Cl	3315	3091	1648	1569	1593 1490	1394	1419
o-Br	3317	3067	1636	1530	1593 1488	1245	1290
m-Br	3302	3091	1623	1531	1588 1476	1296	1315
p-Br	3303	3090	1655	1567	1594 1485	1388	1415
o-F	3319	3077	1624	1532	1496 1453	1252	1306
m-F	3308	3100	1605	1530	1530 1420	1265	1311
p-F	3316	3108	1647	1510	1578 1398	1295	1340
o-CH₃	3340	3083	1638	1548	1599 1493	1253	1302
m-CH₃	3304	3092	1622	1530	1591 1485	1243	1297
p-CH₃	3314	3033	1643	1512	1589 1424	1289	1311

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

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Unity utilizando como disolvente DMSO, CD₃OD, CDCl₃ y una mezcla de DMSO y CDCl₃. A continuación se presentan los desplazamientos químicos en ppm y constantes de acoplamiento en Hz para los ¹H y ¹³C de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico. La asignación de las diferentes señales de RMN de ¹H y ¹³C se corroboró mediante espectros en dos dimensiones (COSY, FLOCK y HETCOR)

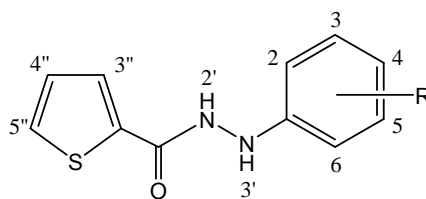


Figura 1. La numeración empleada es solo para asignar las posiciones de las señales de los protones.

R	δ ppm					
	o-Cl	m-Cl	p-Cl	o-Br	m-Br	p-Br
H₂	-----	6.73 J= 1.5 (d)	7.30 J= 9.0 AA'BB'	-----	6.88 J= 1.2 (d)	7.45 J= 9.3 AA'BB'
H₃	6.81 J= 1.5; 8.4 (dd)	-----	7.57 J= 9.0 AA'BB'	7.46 J= 1.5; 7.8 (dd)	-----	7.53 J= 9.3 AA'BB'
H₄	6.76 J= 1.5; 8.4 (dt)	6.73 J= 1; 7 (dd)	-----	6.71 J= 1.5; 8.1 (dt)	6.87 J= 1; 8.1 (dd)	-----
H₅	7.15 J= 1.5; 8.4 (dt)	7.16 J= 8 (t)	7.57 J= 9.0 AA'BB'	7.20 J= 1.5; 8.1 (dt)	7.10 J= 8.1 (t)	7.53 J= 9.3 AA'BB'
H₆	7.30 J= 1.5; 8.1 (dd)	6.70 J= 1; 8.5 (dd)	7.30 J= 9.0 AA'BB'	6.78 J= 1.5; 8.1 (dd)	6.74 J= 0.9; 8.1 (dd)	7.45 J= 9.3 AA'BB'
H_{3''}	7.84 J= 1.2; 5.1 (dd)	7.84 J= 1.5; 5 (dd)	7.57 J= 1.5; 3.9 (dd)	7.84 J= 1.2; 5.1 (dd)	7.83 J= 1.2; 5.1 (dd)	7.60 J= 1.2; 5.1 (dd)
H_{4''}	7.20 J= 3.9; 5.1 (dd)	7.20 J= 4; 5 (dd)	7.01 J= 3.6; 5.1 (dd)	7.20 J= 3.6; 5.1 (dd)	7.20 J= 3.9; 5.1 (dd)	7.02 J= 3.9; 5.1 (dd)
H_{5''}	7.91 J= 1.2; 3.9 (dd)	7.90 J= 1.5; 4 (dd)	7.82 J= 3.0 (d)	7.91 J= 1.2; 3.6 (dd)	7.90 J= 1.2; 3.9 (dd)	7.84 J= 3.0 (d)
H_{2'}	10.50 (s)	10.42 (s)	7.95 (s)	10.54 (s)	10.40 (s)	8.00 (s)
H_{3'}	7.52-7.74 (b)	8.24 (s)	5-6 (b)	7.40-7.44 (b)	8.21 (s)	4.5-6.5 (b)

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

R	δ ppm					
	o-F	m-F	p-F	o-CH ₃	m-CH ₃	p-CH ₃
H₂	-----	6.53 J _{H-H} = 2.1; ² J _{H-F} = 11.4 (td)	7.22 J= 9.3 AA'BB'	-----	6.58 (s)	7.19 J= 8.1 AA'BB'
H₃	7.02 J _{H-H} = 1.2; J _{H-H} = 8.1 ² J _{H-F} = 8.1 (dt)	-----	7.61 J= 9.3 AA'BB'	7.02 J= 8.5 (d)	-----	7.45 J= 8.1 AA'BB'
H₄	6.78 J _{H-H} = 1.8; ³ J _{H-F} = 4.8 J _{H-H} = 7.2; J _{H-H} = 8.1 (m)	6.49 J _{H-H} = 2.1; J _{H-H} = 8.1 ² J _{H-F} = 8.1 (dt)	-----	6.67 J= 6.5 (d)	6.55 J= 8.0 (d)	-----
H₅	6.91 J _{H-H} = 2.1; J _{H-H} = 8.1 (dt)	7.15 ³ J _{H-F} = 6.6; J _{H-H} = 8.1 (dt)	7.61 J= 9.3 AA'BB'	7.00 J= 8.0 (t)	7.03 J= 8 (t)	7.45 J= 8.1 AA'BB'
H₆	6.99 J _{H-H} = 1.2; ³ J _{H-F} = 2.4 J _{H-H} = 8.1 (ddd)	6.64 J _{H-H} = 0.9; J _{H-H} = 2.1 J _{H-H} = 8.1 (ddd)	7.22 J= 9.3 AA'BB'	6.68 J= 7.5 (d)	6.56 (s)	7.19 J= 8.1 AA'BB'

H₃''	7.70 J= 1.2; 5.1 (dd)	7.32 J= 0.9; 5.1 (dd)	7.78 J= 1.5; 5.1 (dd)	7.92 J= 1.0; 5.0 (dd)	7.78 J= 0.5; 5 (dd)	7.75 J= 1.5; 5.1 (dd)
H₄''	7.16 J= 3.6; 5.1 (dd)	7.16 J= 3.9; 5.1 (dd)	7.22 J= 3.9; 5.1 (dd)	7.20 J= 4.0; 5.0 (dd)	7.20 J= 4.0; 5.0 (dd)	7.04 J= 3.9; 5.1 (dd)
H₅''	7.80 J= 1.2; 3.6 (dd)	7.80 J= 0.9; 3.9 (dd)	7.84-7.92 (b)	7.92 J= 1.0; 4.0 (dd)	7.90 J= 3.0 (d)	7.81-7.86 (b)
H₂'	-----	10.34 (s)	7.65 (s)	10.38 (s)	10.34 (s)	5.70 (s)
H₃'	-----	8.00 (s)	5.2 (s)	7.24-7.38 (b)	7.90 (s)	3.30 (s)
-CH₃	-----	-----	-----	2.31 (s)	2.21 (s)	2.19 (s)

Tabla 3 (continuación). Desplazamientos químicos en ppm para RMN ¹H y J en Hz

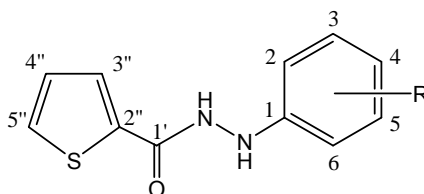


Figura 2. La enumeración empleada es solo para asignar las posiciones de las señales de los átomos de carbono.

R	δ (ppm)											
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₂ ''	C ₃ ''	C ₄ ''	C ₅ ''	C ₁ '	
o-Cl	144.7	117.1	129.1	119.6	128.7	113	137.4	131.4	128.0	127.7	161.2	----
m-Cl	150.9	111.4	133.4	118.1	130.4	110.8	137.3	131.5	128.1	128.7	161.3	----
p-Cl	142.4	127.9	125.4	134.4	125.4	127.9	130.0	133.4	125.6	134.5	161.9	----
o-Br	145.7	106.9	132.3	120.3	128.3	113.2	137.3	131.5	128.1	128.8	161.2	----
m-Br	151.0	114.3	122.0	121.0	130.7	111.2	137.3	131.5	128.1	128.7	161.3	----
p-Br	142.9	130.8	125.7	134.4	125.7	130.9	134.4	133.5	125.6	134.6	161.9	----
o-F	137.9 ² J=14.5	152.6 ¹ J=239.5	115.9 ² J=18.7	121.2 ³ J=6.6	125.5 ⁴ J=4.4	115.3 ³ J=3.32	137.8	132.3	128.9	130.3	164.7	----
m-F	152.5 ³ J=9.7	100.7 ² J=25.5	165.3 ¹ J=240.5	107.0 ² J=20.6	131.4 ³ J=9.8	109.6 ⁴ J=1.1	137.8	132.3	128.9	130.2	164.7	----
p-F	140.4	126.5 ² J=6.9	114.9 ³ J=23.0	159.7 ¹ J=242.2	114.9 ³ J=23.0	126.5 ² J=6.9	134.6	134.2	125.9	134.7	161.8	----

o-CH₃	146.7	121.8	129.9	118.7	126.4	111.0	137.8	131.2	128.0	128.4	161.2	17.3
m- CH₃	149.4	112.7	137.8	119.5	128.6	109.5	137.8	131.2	128.0	128.4	161.2	21.2
p- CH₃	141.5	128.8	124.3	135.0	124.3	128.8	135.1	134.0	126.0	134.5	161.6	20.5

Tabla 4. Desplazamientos químicos en ppm para RMN¹³C y J en Hz.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Se realizó la espectrometría de masas de cada uno de los compuestos, empleando la técnica de impacto electrónico y se observó que todos presentan el mismo patrón de fragmentación

Mediante la espectrometría de masas de alta resolución se obtuvo la masa exacta de cada uno de los fragmentos importantes, de esta manera se logró conocer la composición elemental y confirmar la estructura molecular de cada fragmento.

Finalmente utilizando la técnica de Disociación Inducida por Colisión (CID), se determinó el origen de cada fragmento, dándonos la posibilidad de proponer el patrón de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.

En la tabla 5 se presenta el porcentaje de abundancia relativa de los iones más significativos.

		Abundancia Relativa %					
m/z	R	o-Cl	m-Cl	p-Cl	o-Br	m-Br	p-Br
[M+4] ⁺		0.7	0.8	0.6	6.9	5.9	1.6
[M+2] ⁺		9.7	14	5.6	45.5	38.8	8.4
[M] ⁺		25.5	38	14.8	44.2	38.0	8.2

[M-R] ⁺	2.1	----	----	15.6	0.8	0.1
[106+R] ⁺	4.5	4.0	4.0	6.0	3.0	3.0
[92+R] ⁺	0.8	0.7	0.7	1.0	0.7	0.3
[76+R] ⁺	----	----	----	1.4	2.0	1.4
[111] ⁺	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[83] ⁺	4.0	3.8	5.6	6.2	3.4	6.8
[76] ⁺	1.3	0.8	5.5	3.4	2.0	2.4
[63] ⁺	1.0	1.3	1.0	2.0	1.3	2.4
[51] ⁺	2.7	1.4	1.5	4.0	1.0	2.5
[50] ⁺	1.4	1.0	0.8	2.0	1.0	2.0
[45] ⁺	1.0	0.8	0.7	1.4	0.7	1.0
[39] ⁺	6.0	5.2	8.4	9.0	4.8	7.9

Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.

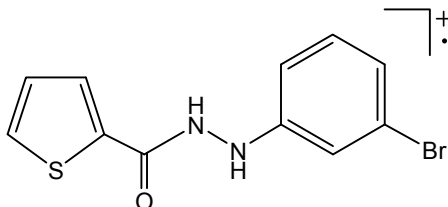
m/z	Abundancia Relativa %						
	R	o-F	m-F	p-F	o-CH ₃	m-CH ₃	p-CH ₃
[M+4] ⁺		----	----	----	----	----	----
[M+2] ⁺		2.7	2.7	1.0	3.4	3.8	1.8
[M] ⁺		47.4	45.7	16.4	55.8	62.1	27.4
[M-R] ⁺		----	----	----	----	----	0.8
[106+R] ⁺		6.3	4.2	5.0	16.7	33.9	41.0
[92+R] ⁺		----	----	----	0.7	2.4	0.9
[76+R] ⁺		2.6	3.6	5.4	10.2	15.0	17.9
[111] ⁺		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[83] ⁺		6.2	5.4	6.8	6.1	4.4	4.7
[76] ⁺		0.7	3.0	3.4	----	0.3	0.5
[63] ⁺		5.8	5.2	6.6	3.1	2.1	1.7
[51] ⁺		2.7	6.8	1.5	4.8	2.7	3.3
[50] ⁺		0.8	6.7	0.8	1.7	1.2	1.2
[45] ⁺		1.3	0.8	1.2	2.4	1.5	1.0
[39] ⁺		7.5	5.5	10.3	18.4	13.0	8.8

Tabla 5 (continuación). Abundancia relativa de los fragmentos más importantes en los espectros de masas de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.

Estudio de masas de alta resolución.

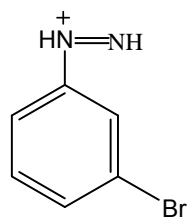
A continuación se presenta el estudio de espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos más importantes del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

Ion molecular M⁺:



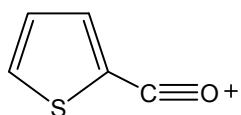
- Formula molecular: C₁₁H₉N₂OSBr
- m/z observado: 295.9618
- m/z estimado: 295.9619
- Error estimado: -0.5 ppm

Ion de m/z 185



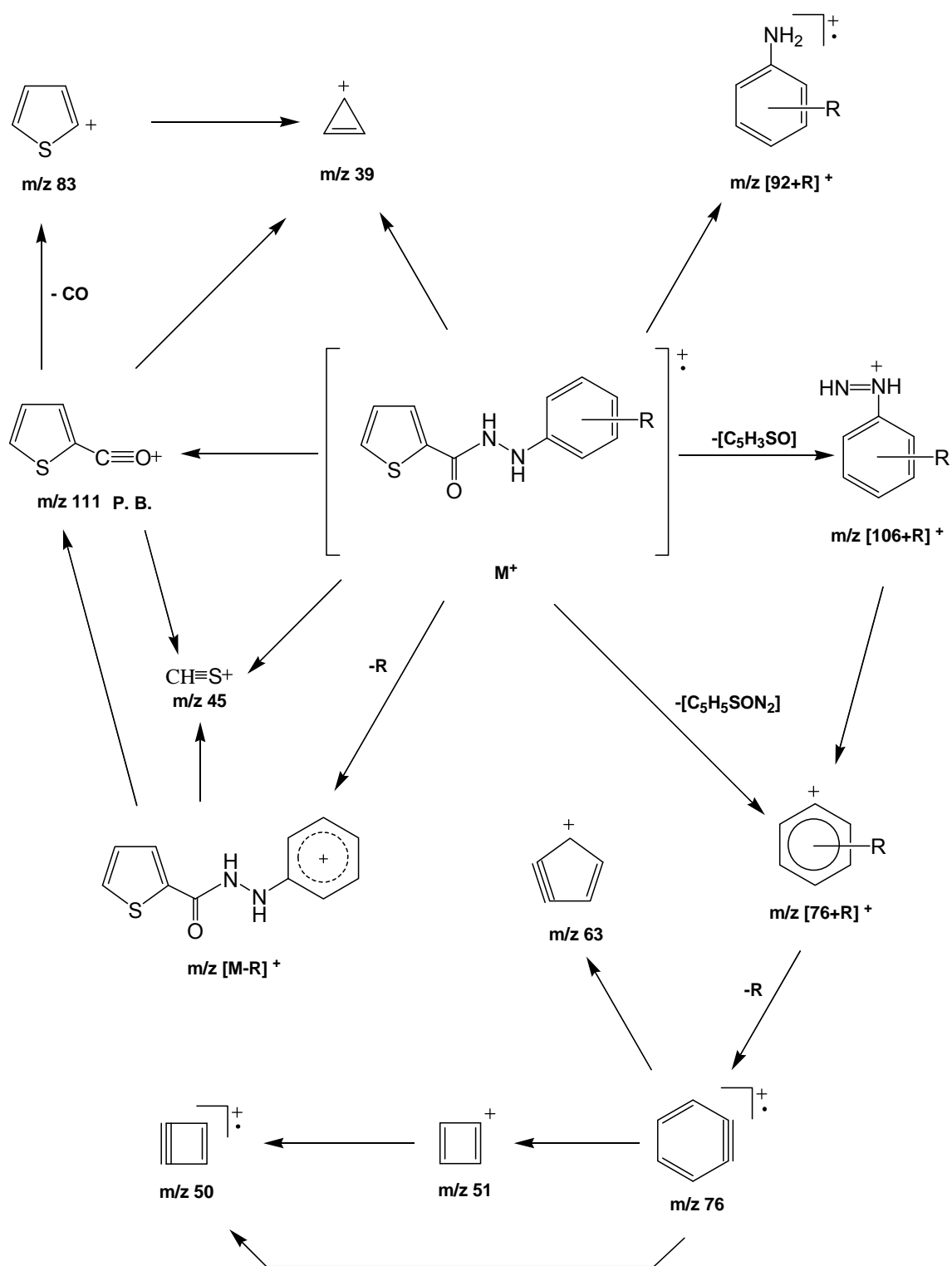
- Formula molecular: $C_6H_6N_2Br$
- m/z observado: 184.9698
- m/z estimado: 184.9714
- Error estimado: -9.0 ppm

Ion de m/z 111 (Pico base)



- Formula molecular: $C_5H_3N_2OS$
- m/z observado: 110.9905
- m/z estimado: 110.9905
- Error estimado: +0.1 ppm

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



Mecanismos de fragmentación.

En esta sección se presentan los mecanismos de fragmentación que dan origen a cada fragmento representativo en el espectro de masas de los derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.

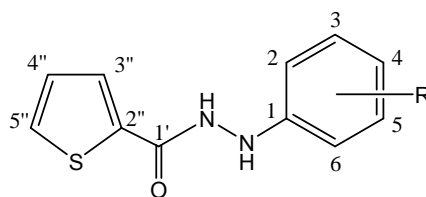


Figura 3. La numeración empleada es solo para explicar los mecanismos de fragmentación.

1. Ion molecular M^+ .

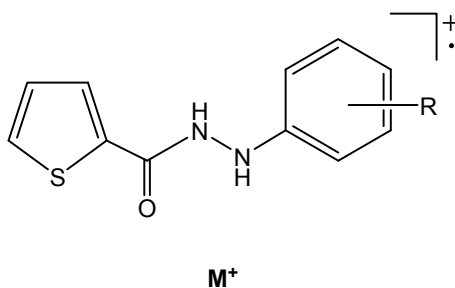


Figura 4. Ion Molecular.

2. Formación del pico base, m/z 111.

El pico base se puede formar del ion molecular o del fragmento de m/z $[M-R]^+$.

- a) A partir del ion molecular se lleva a cabo una ruptura "α" al carbonilo compartiéndose los electrones, quedando el grupo carbonilo cargado positivamente para dar origen al ion de m/z 111, el cuál es el pico base en todos los compuestos obtenidos como productos finales.

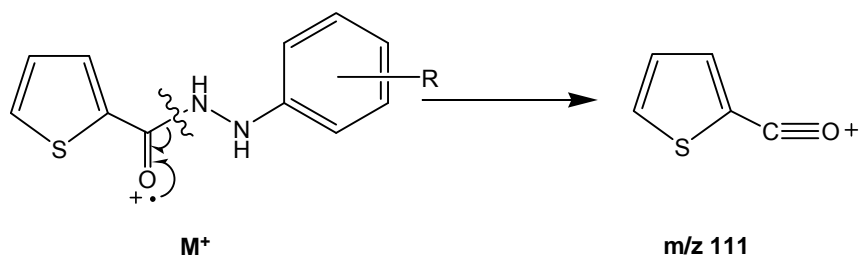


Figura 5. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del pico base.

- b) El ion de m/z 111 se obtiene a partir del fragmento de m/z $[M-R]^+$ cuando el oxígeno dona un par de electrones al carbono, provocando la ruptura del enlace carbono-nitrógeno.

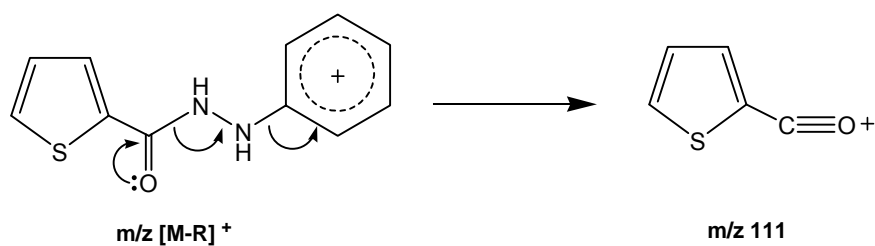


Figura 6. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del pico base.

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

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

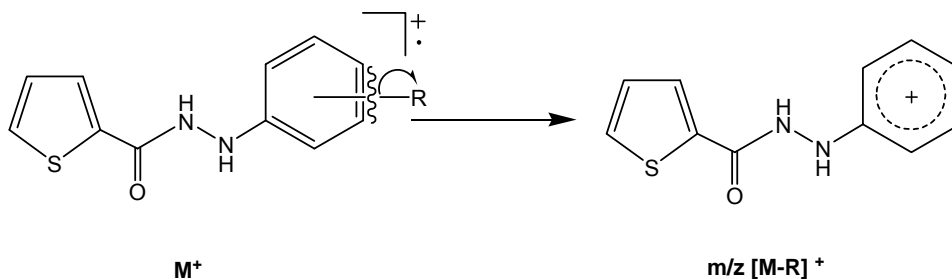


Figura 7. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [M-R]^+$.

4. Formación del ion de $m/z [106+R]^+$.

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

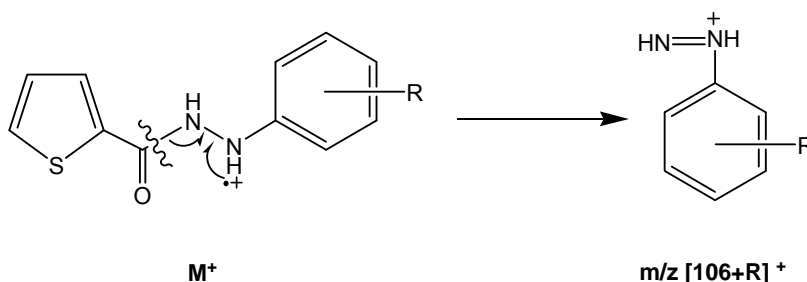


Figura 8. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [106+R]^+$.

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

El fragmento de $m/z [76+R]^+$ se puede formar a partir del ion molecular y del fragmento de $m/z [106+R]^+$.

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

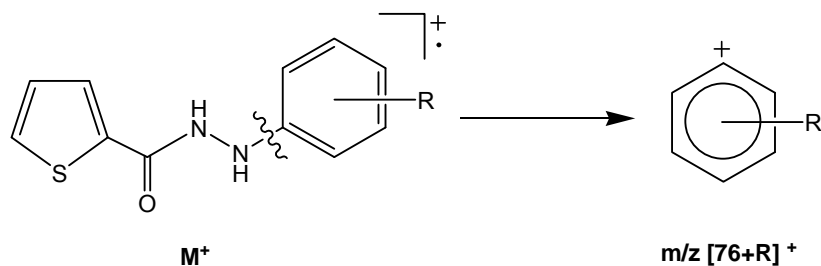


Figura 9. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [76+R]^+$.

- b) El fragmento de $m/z [106+R]^+$ tiene un nitrógeno cargado positivamente, el cual toma el par de electrones para formar un fragmento neutro y el fragmento de $m/z [76+R]^+$, quedando cargado positivamente el anillo bencénico.

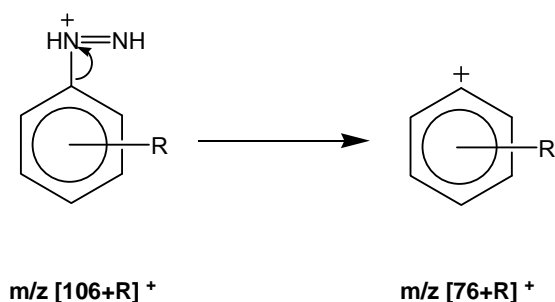


Figura 10. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [76+R]^+$.

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

El ion de $m/z [92+R]^+$ se origina del ion molecular mediante una ruptura homolítica entre los nitrógenos y de la transposición de un hidrógeno al fragmento anilínico, quedando este como radical iónico.

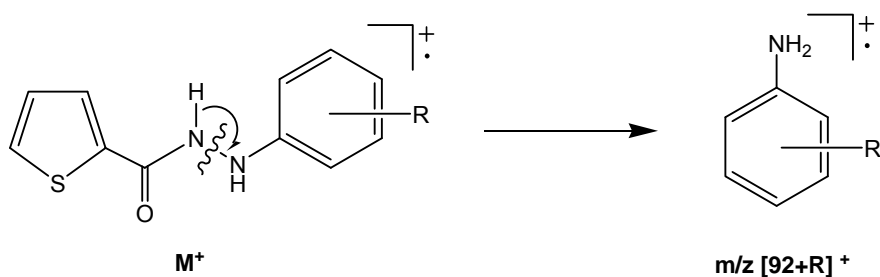


Figura 11. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [92+R]^+$.

7. Formación del ion de $m/z 83$.

Este ion se forma a partir del fragmento de $m/z 111$ mediante la pérdida de monóxido de carbono (CO), quedando cargado positivo el anillo de tiofeno.

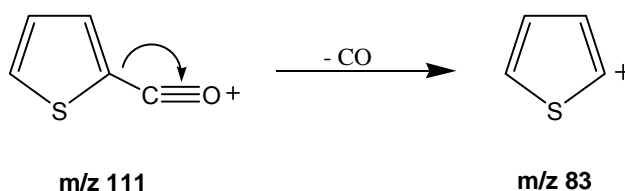


Figura 12. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de $m/z [83+R]^+$.

8. Formación del ion de $m/z 39$.

El ion de $m/z 39$ se forma a partir del ion molecular, del fragmento de $m/z 83$ y del fragmento de $m/z 111$.

- a) El ion molecular sufre una ruptura "α" al azufre y la migración del par de electrones del doble enlace que se encuentra entre los carbonos C_3 y C_2 hacia este, finalmente se produce una ruptura "β" al azufre y la formación de un enlace al compartirse los electrones del carbono C_3 y C_5 .

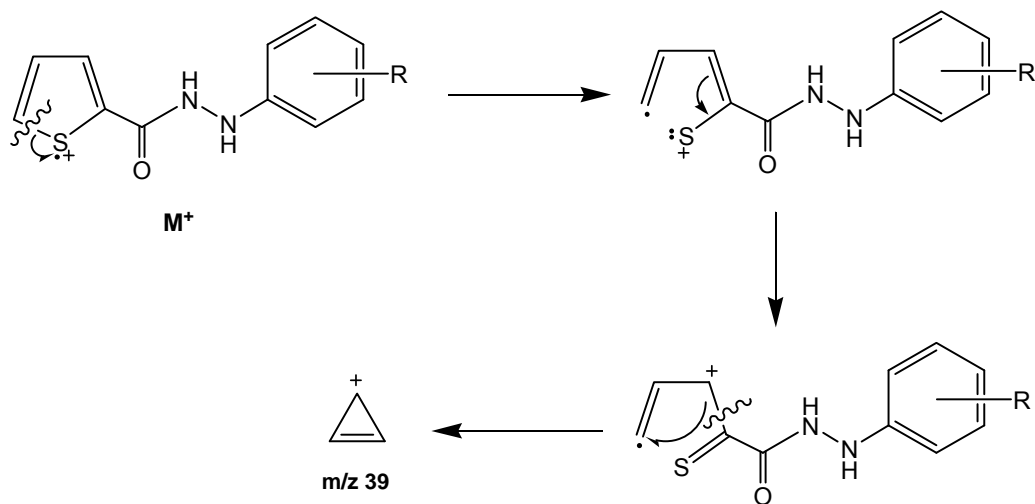


Figura 13. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39.

- b) El fragmento de m/z 83 sufre una ruptura homolítica entre el carbono $C_{2''}$ y el azufre y la migración de un electrón del doble enlace localizado entre los carbonos $C_{4''}$ y $C_{5''}$, en un segundo paso se comparten los electrones localizados en los carbonos $C_{2''}$ y $C_{4''}$ para formar un ciclo de tres carbonos, finalmente hay una ruptura homolítica entre los carbonos $C_{4''}$ y $C_{5''}$ y la migración de un hidrógeno, dando el fragmento de m/z 39.

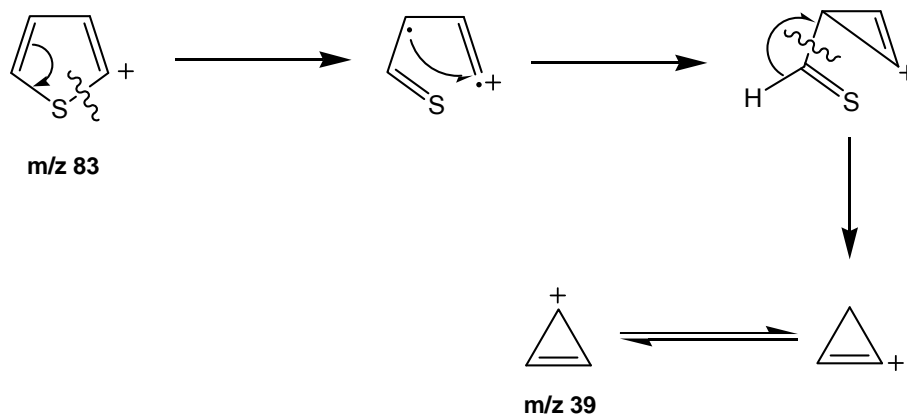


Figura 14. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39.

- c) En una de las estructuras resonantes del fragmento de m/z 111; la cual tiene la carga positiva localizada en el carbono C_{3''}, se llevan a cabo dos rupturas: la primera entre el átomo de azufre y el carbono C_{5''} y la segunda entre el carbono C_{2''} y C_{3''}, compartiéndose los electrones para formar el ion de m/z 39.

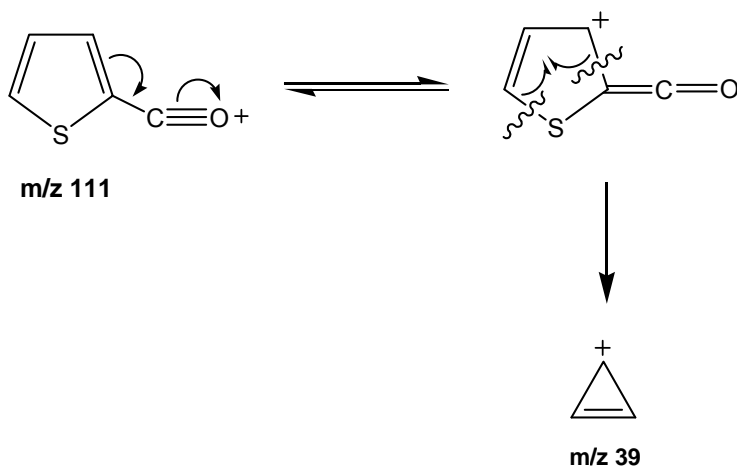


Figura 15. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 39.

9. Formación del ion de m/z 76.

El ion de m/z 76 se forma mediante una ruptura homolítica "α" al anillo aromático del ion de m/z [76+R]⁺ perdiéndose el sustituyente R, quedando el anillo aromático con una triple ligadura y como radical iónico.

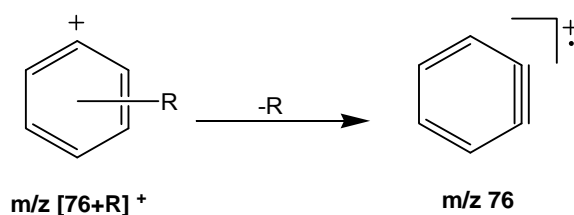


Figura 16. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 76.

10. Formación de los iones de m/z 63, 50 y 51.

El ion de m/z 51 se forma mediante la pérdida de un hidrógeno "α" a la triple ligadura y la pérdida de dos carbonos en el ion de m/z 76. El ion de m/z 50 se puede formar mediante la pérdida de un hidrógeno del ion de m/z 51 y a partir del ion de m/z 76 por pérdida de C₂H₂. También partiendo del ion de m/z 76 se puede obtener el ion de m/z 63.

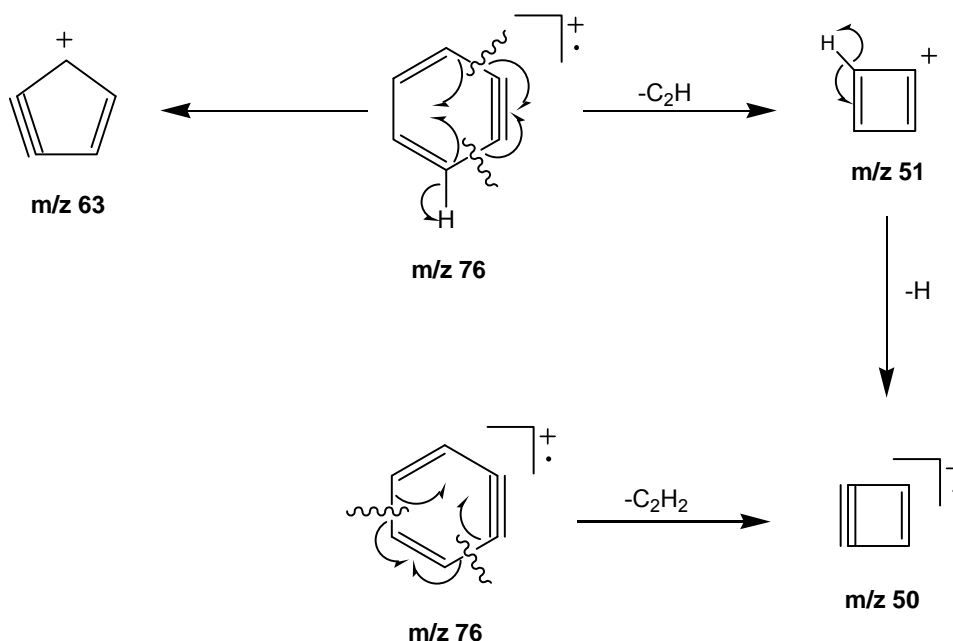


Figura 17. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención de los iones de m/z 50, 51 y 63.

11. Formación del ion de m/z 45.

- a) A partir del ion molecular se lleva a cabo una ruptura homolítica entre el carbono C_{2''} y el azufre, posteriormente los electrones de la doble ligadura localizada entre los carbonos C_{4''} y C_{5''} se comparten; uno con el electrón localizado en el carbono C_{2''} y el otro con uno del azufre, formando un anillo de tres miembros y un doble enlace entre el C_{2''} y el azufre respectivamente. Por último, se produce una ruptura homolítica "β" al azufre y se comparten los electrones para dar origen al ion de m/z 45.

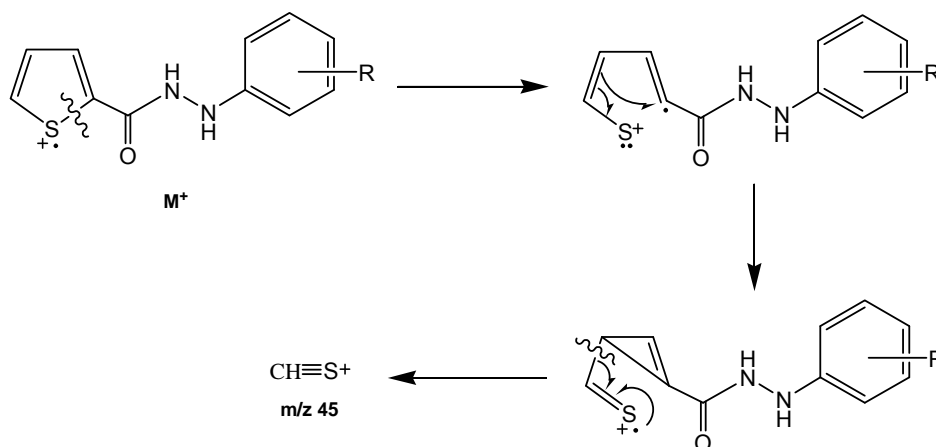


Figura 18. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 45.

- b) En una de las estructuras resonantes del ion de m/z 111; la cual presenta carga positiva localizada en el carbono $C_{5''}$, se llevan a cabo dos rupturas: la primera entre el átomo de azufre y el carbono $C_{2''}$ y la segunda entre el carbono $C_{4''}$ y $C_{5''}$, compartiéndose los electrones para formar el ion de m/z 45.

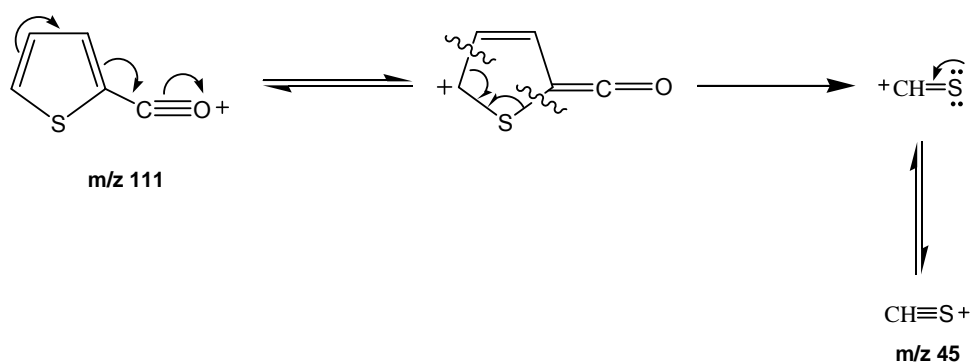


Figura 19. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 45.

- c) En la estructura resonante del fragmento de m/z $[M-R]^+$; la cual tiene la carga positiva localizada en el carbono $C_{5''}$, se llevan a cabo dos rupturas, la primera entre el átomo de azufre y el carbono $C_{2''}$ y la segunda entre el carbono $C_{4''}$ y $C_{5''}$, compartiéndose los electrones para formar el ion de m/z 45.

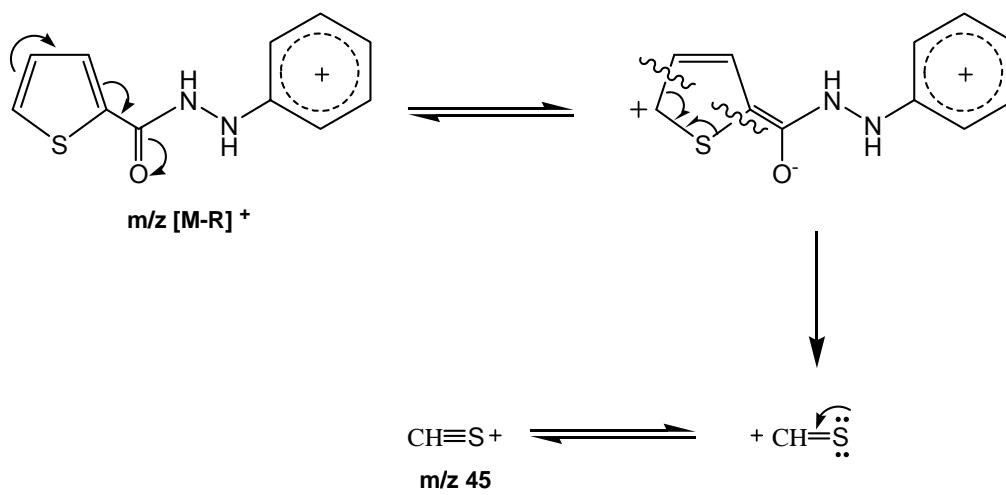


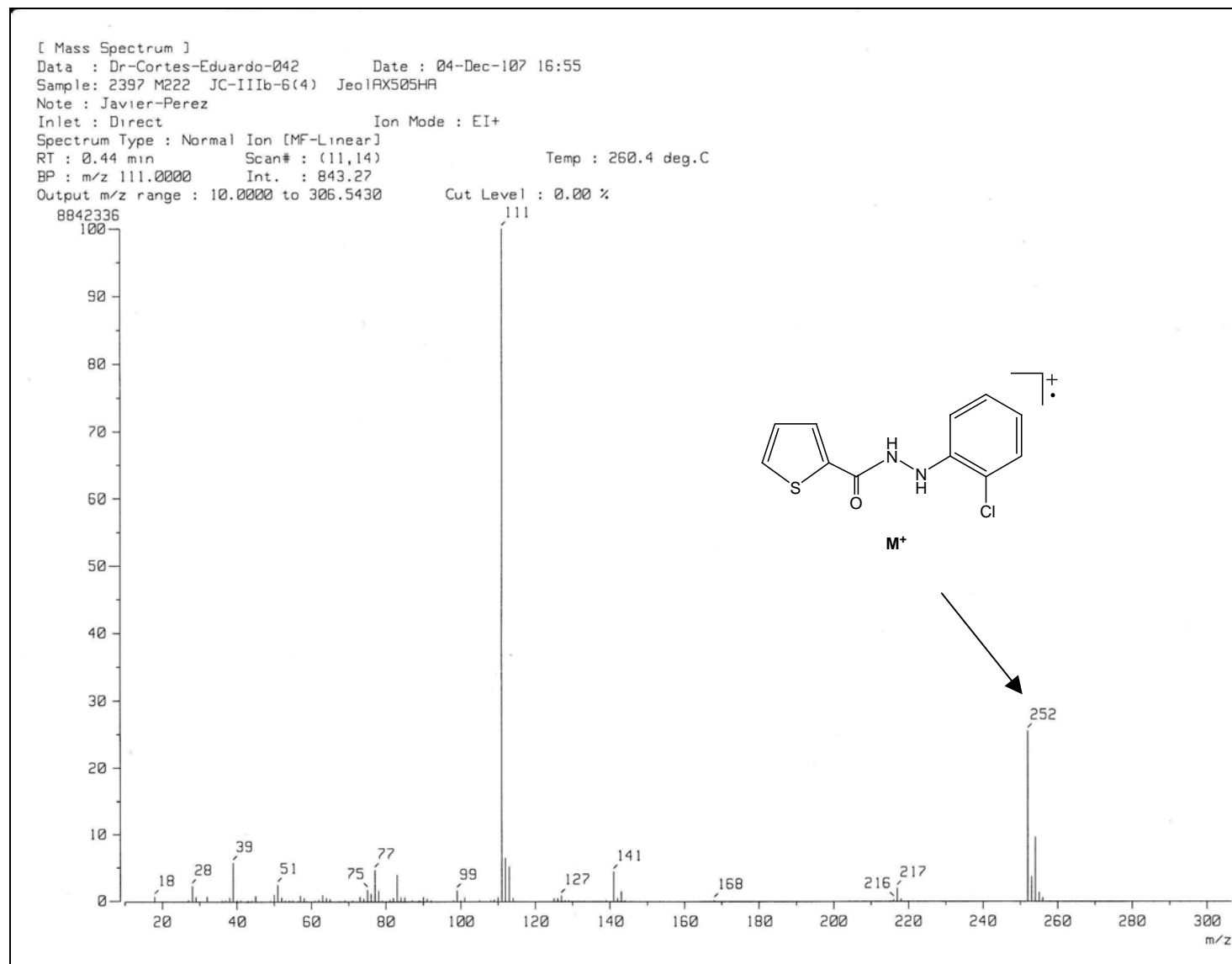
Figura 20. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del ion de m/z 45.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

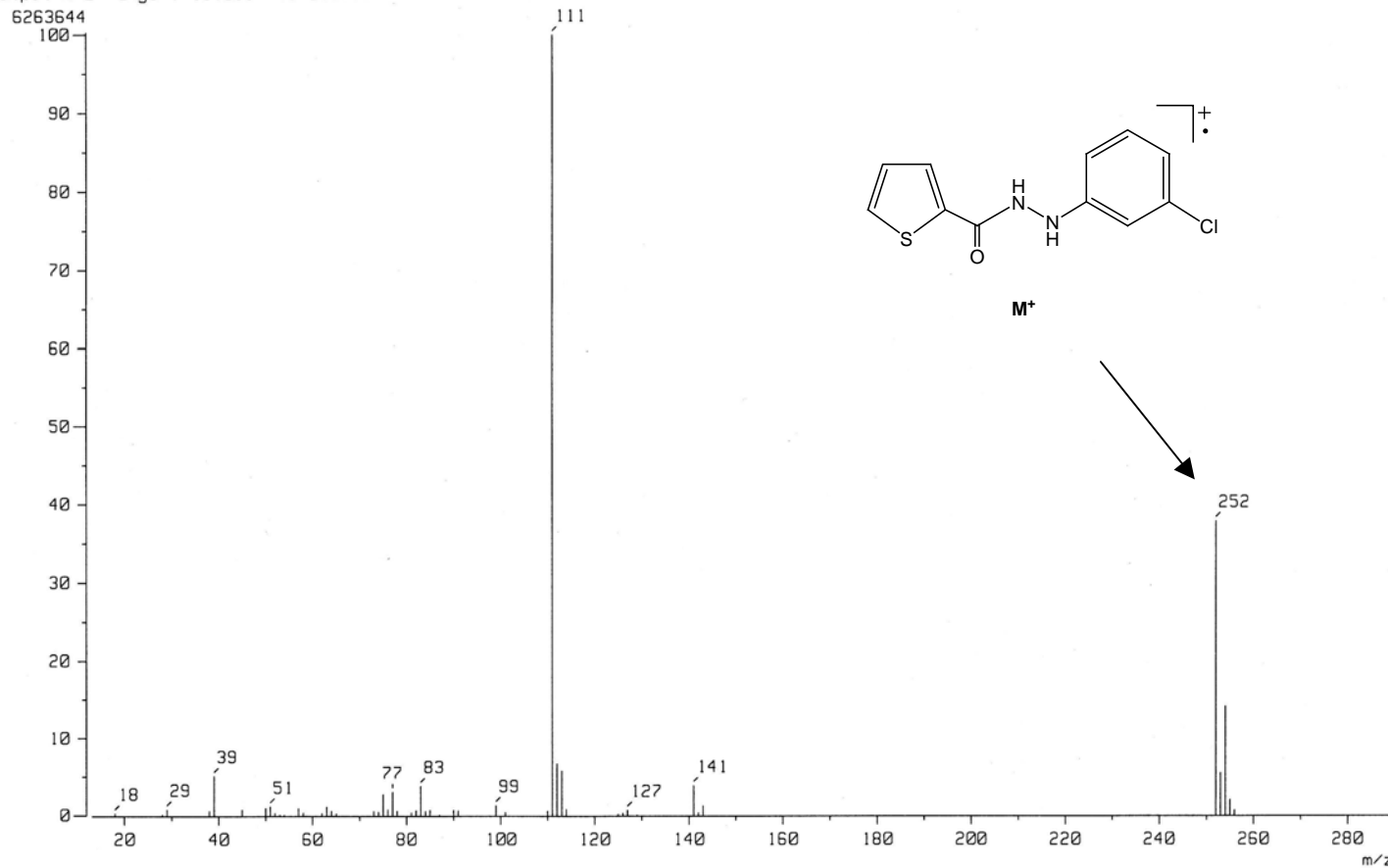
- * Mediante la ruta de síntesis propuesta se sintetizaron 12 derivados de 2-[(o-; m-; p- R)-fenil]-hidrazidas del ácido-2-tiofenocarboxílico.
- * Las estructuras de estos 12 compuestos se elucidaron mediante experimentos de IR, RMN de ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas.
- * Se determinaron los mecanismos de fragmentación y además se estableció un patrón General de Fragmentación de los derivados sintetizados, realizando un estudio por Espectrometría de Masas (utilizando técnicas de alta resolución y CID)
- * Todos los compuestos presentan el mismo patrón de fragmentación y en todos el pico base es el fragmento de m/z 111.
- * Debido a que la estructura de los compuestos sintetizados es similar a otros que han presentado mayor actividad in vitro en comparación con los fármacos comerciales contra el *T. Cruzi*, se espera que al llevar a cabo las pruebas biológicas, alguno de ellos también contribuya en la aportación de mejores opciones para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

ANEXOS

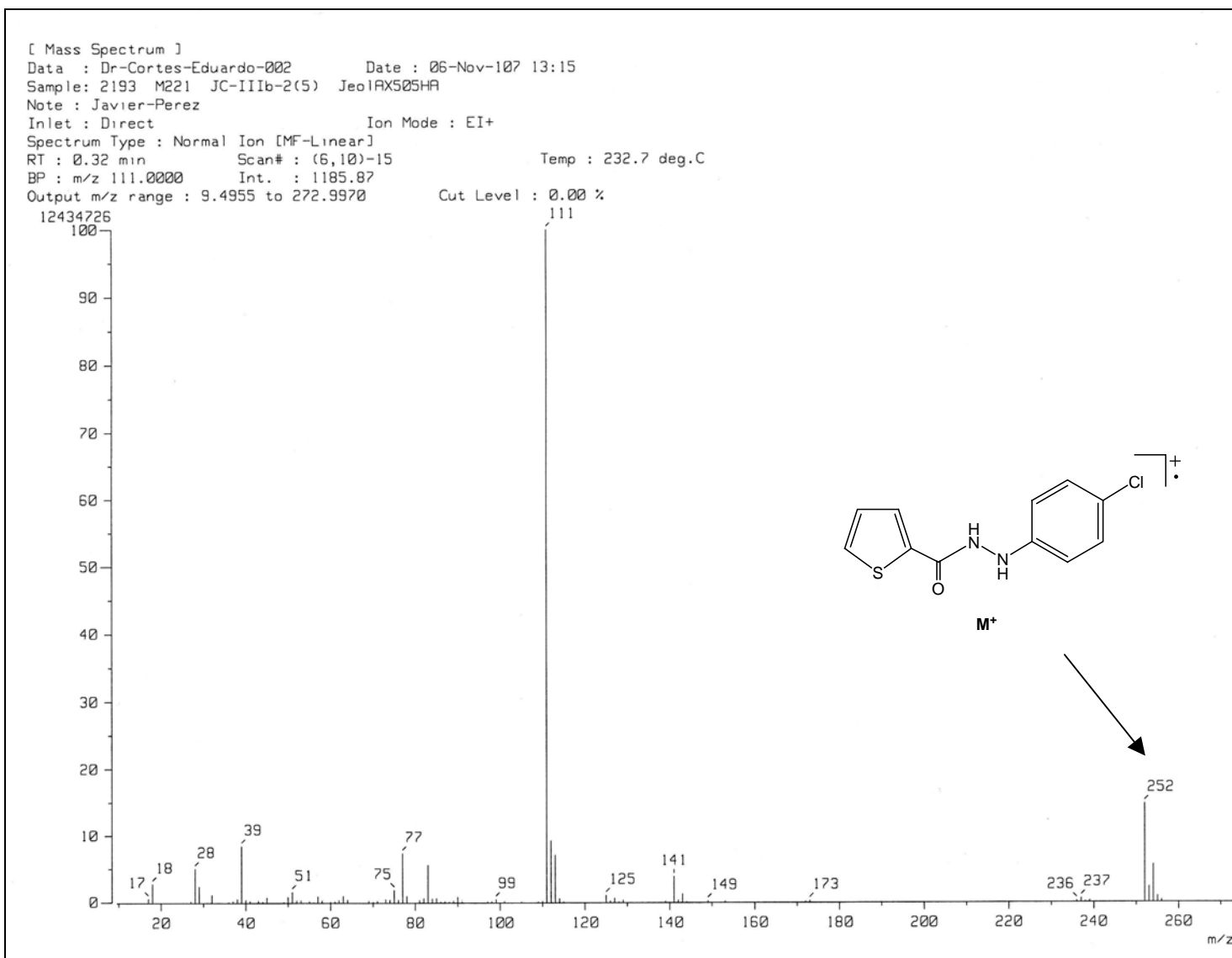


Espectro No. 1 Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico

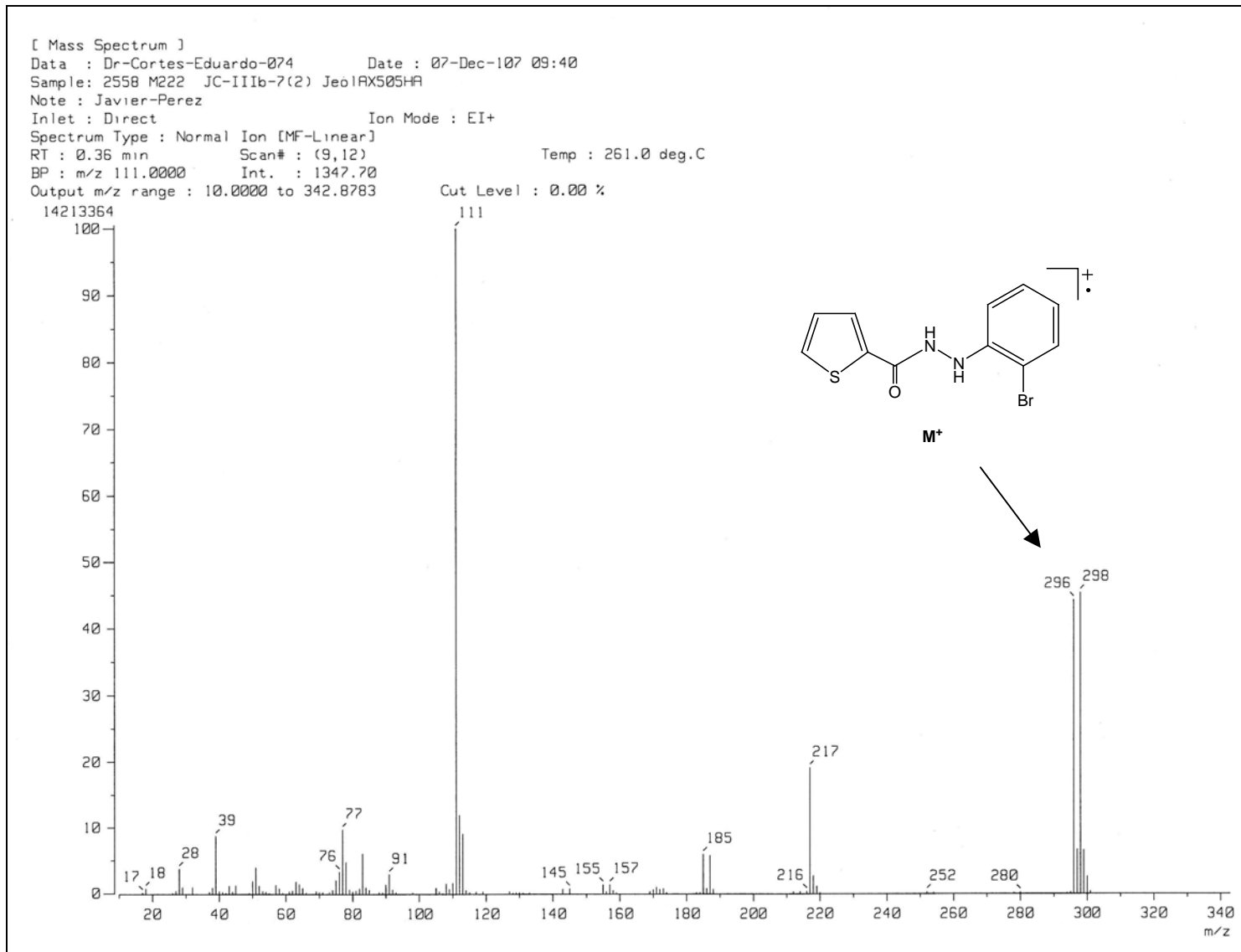
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Cortes-Eduardo-053 Date : 19-Feb-107 13:08
Sample: 423 M208 JC-IIIb-3(1) JeolAX505HA
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.57 min Scan# : (33,40) Temp : 323.8 deg.C
BP : m/z 111.0000 Int. : 595.63
Output m/z range : 13.0564 to 289.6142 Cut Level : 0.00 %



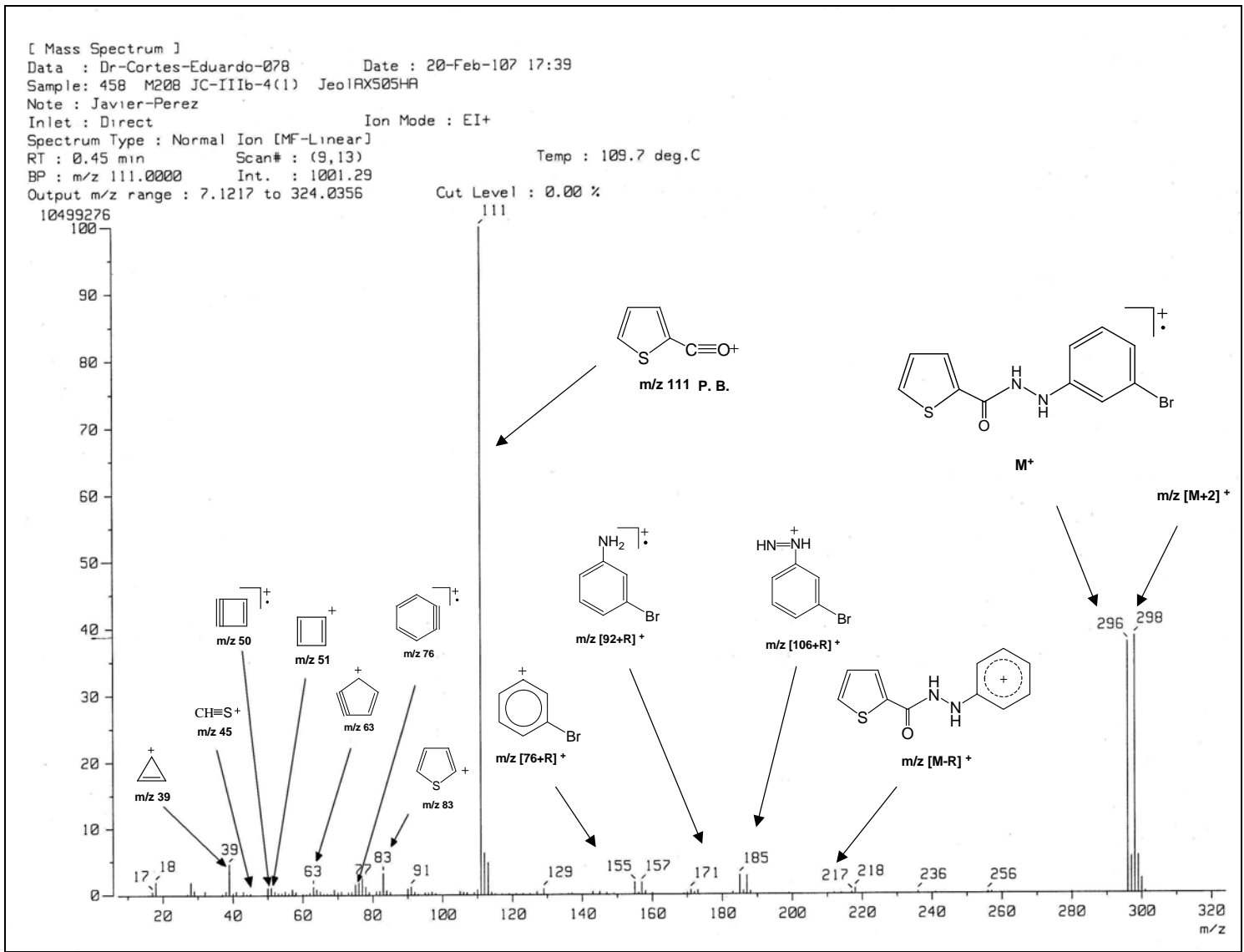
Espectro No. 2 Compuesto 2-(m-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



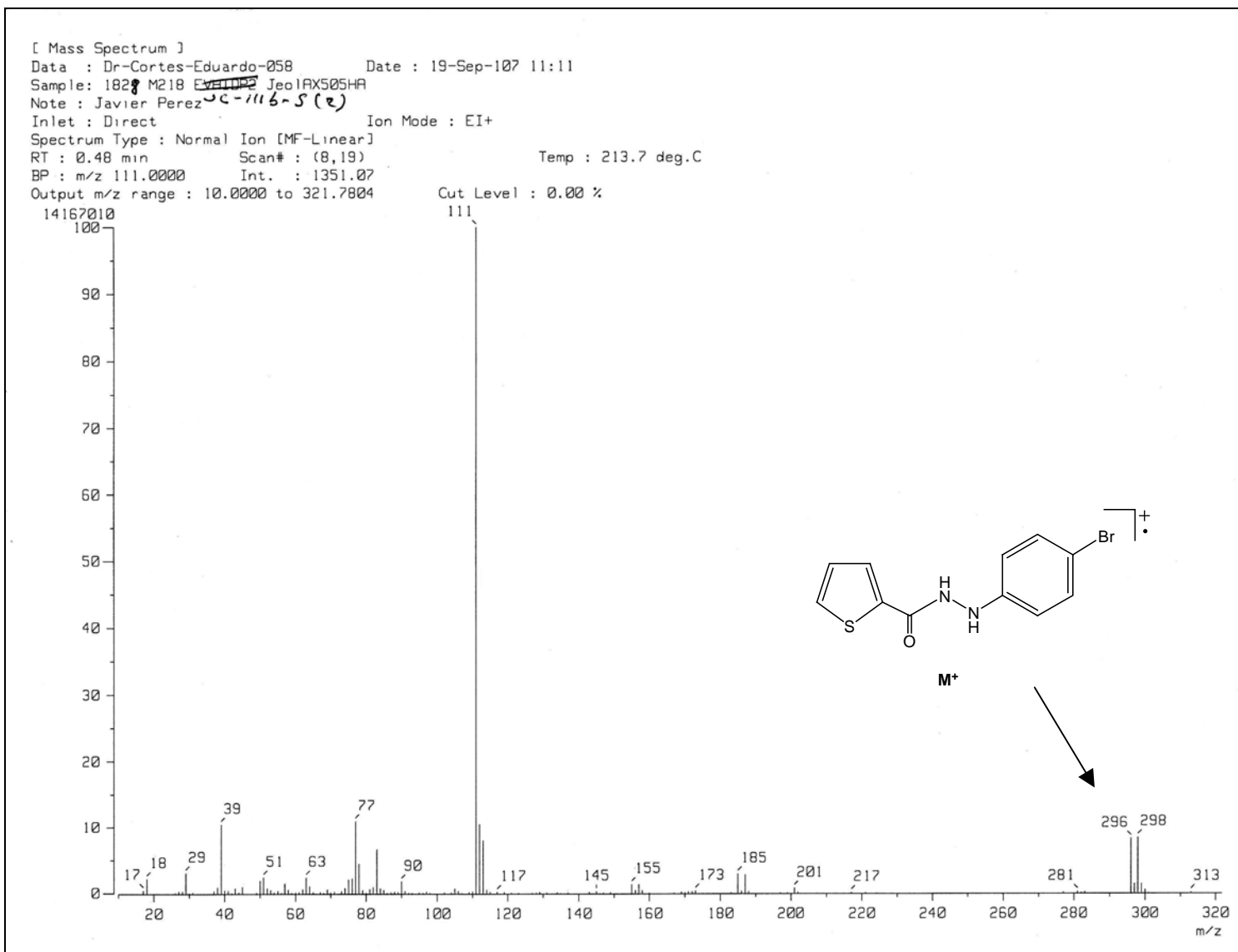
Espectro No. 3 Compuesto 2-(p-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.



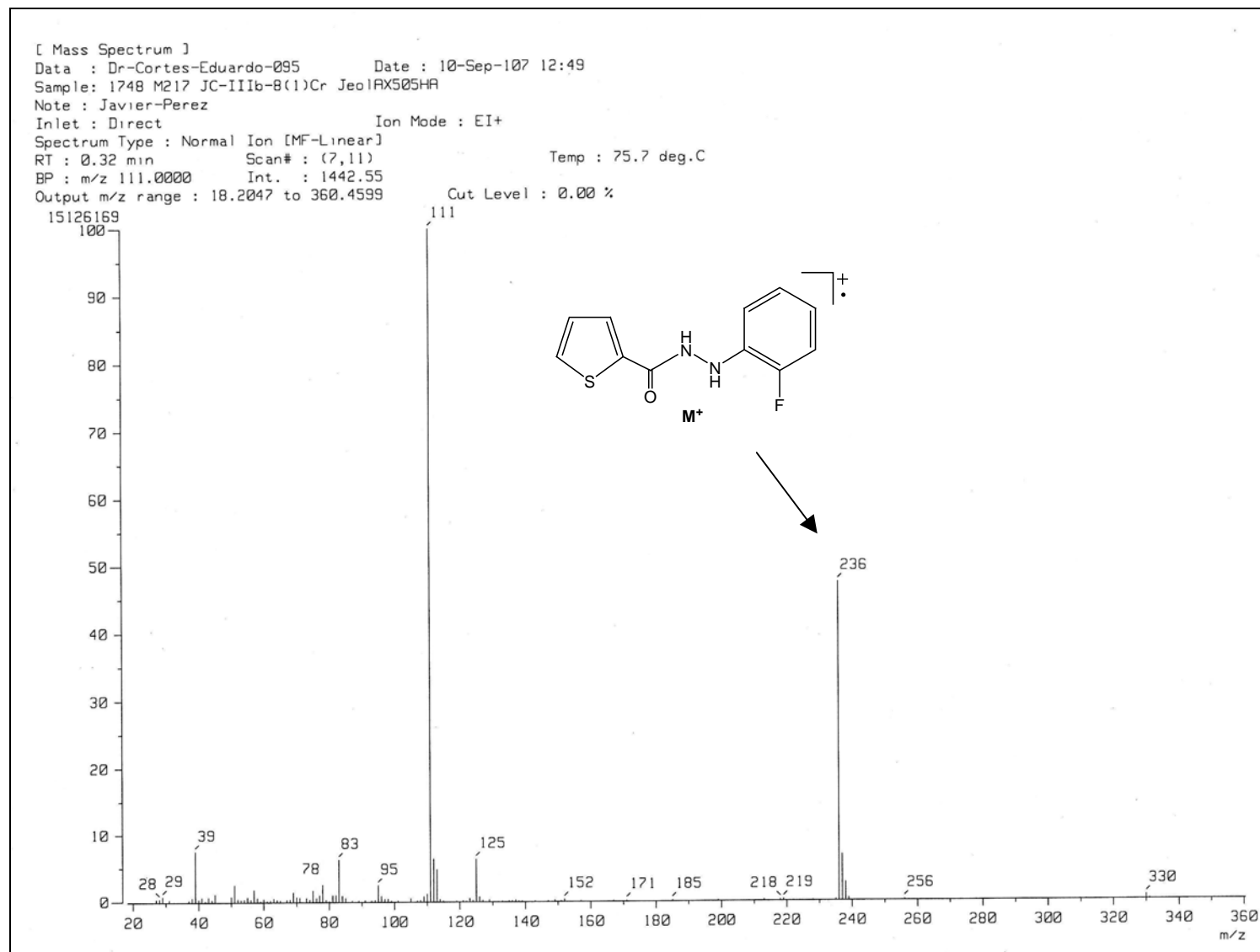
Espectro No. 4 Compuesto 2-(o-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



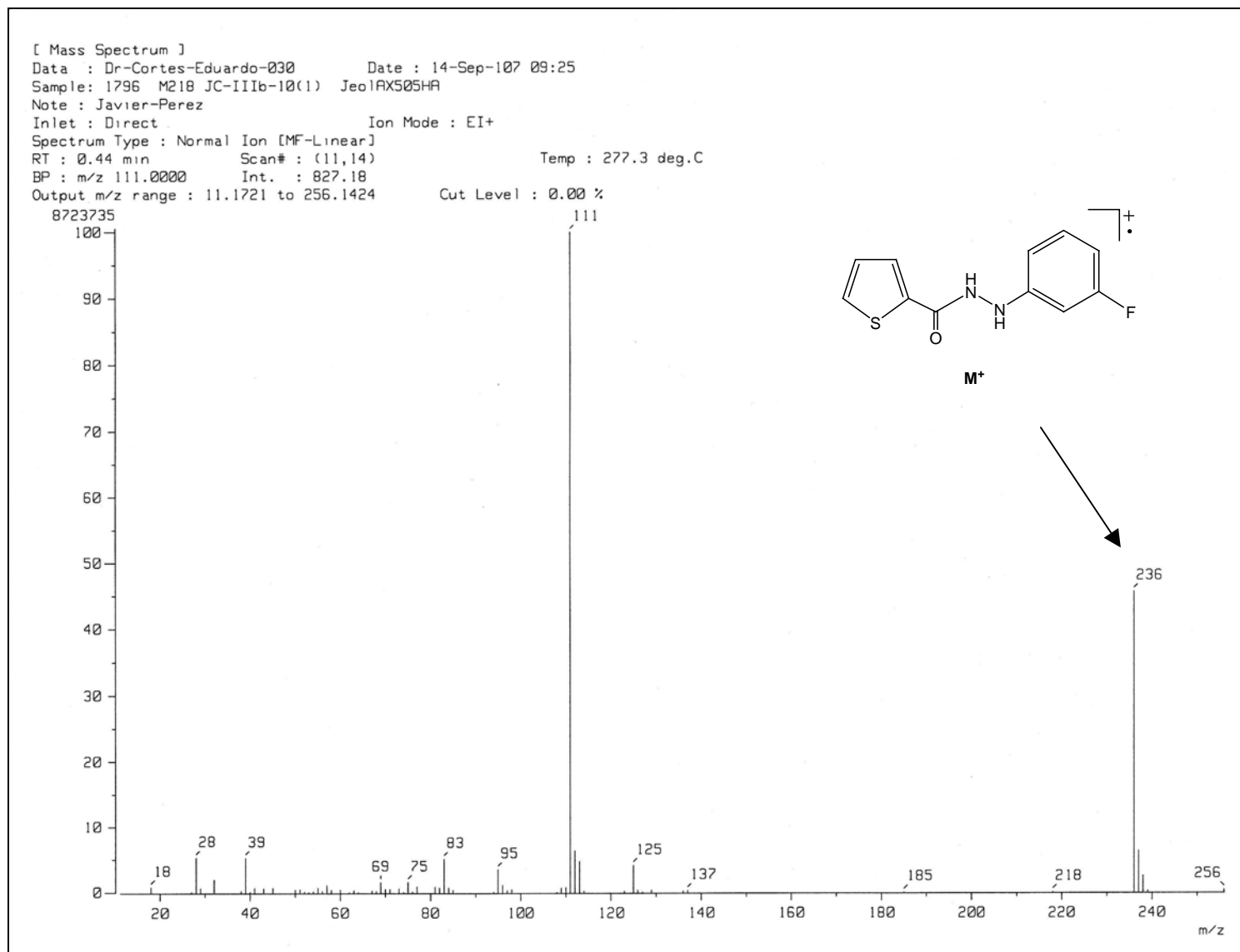
Espectro No. 5 Compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



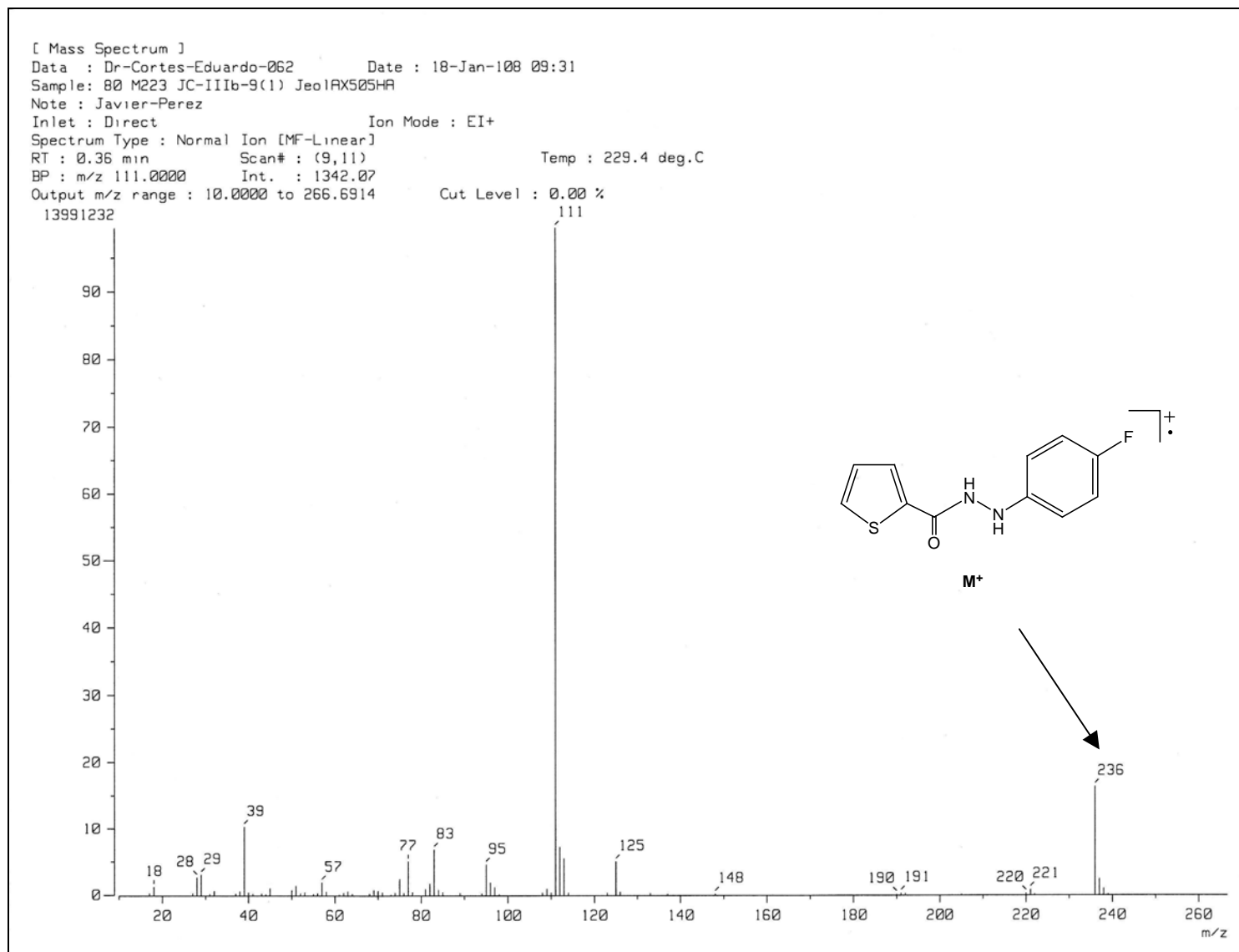
Espectro No. 6 Compuesto 2-(p-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



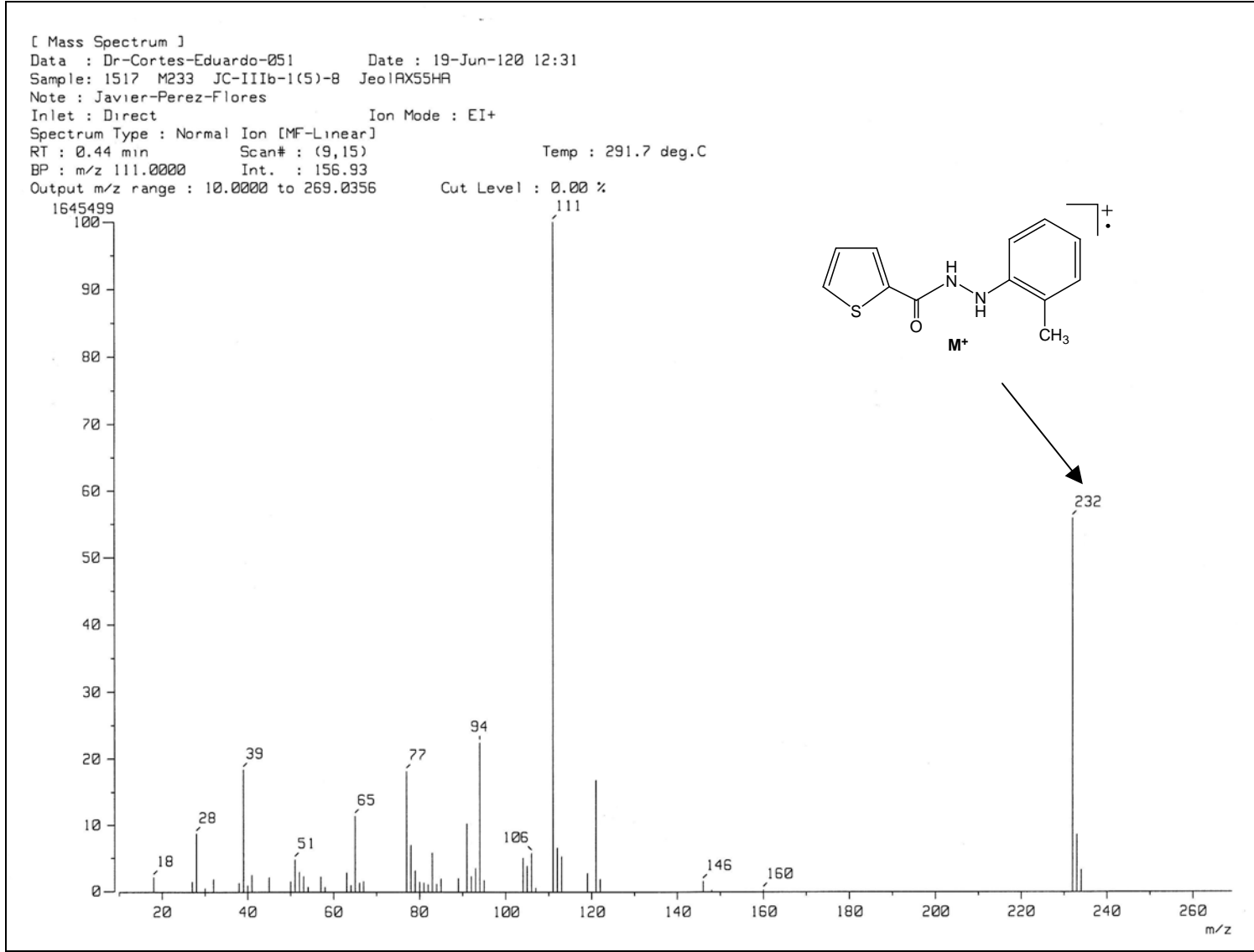
Espectro No. 7 Compuesto 2-(o-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



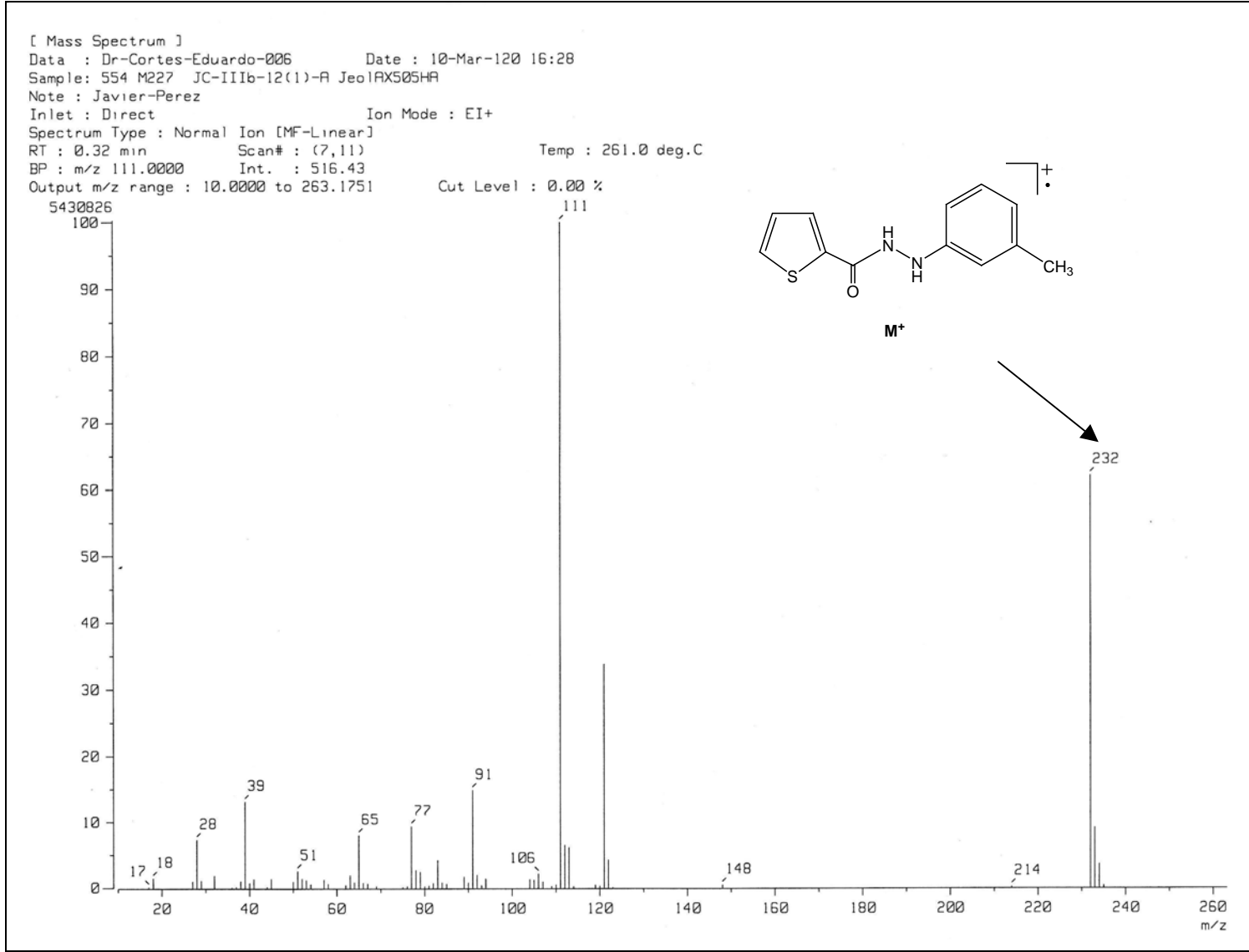
Espectro No. 8 Compuesto 2-(m-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



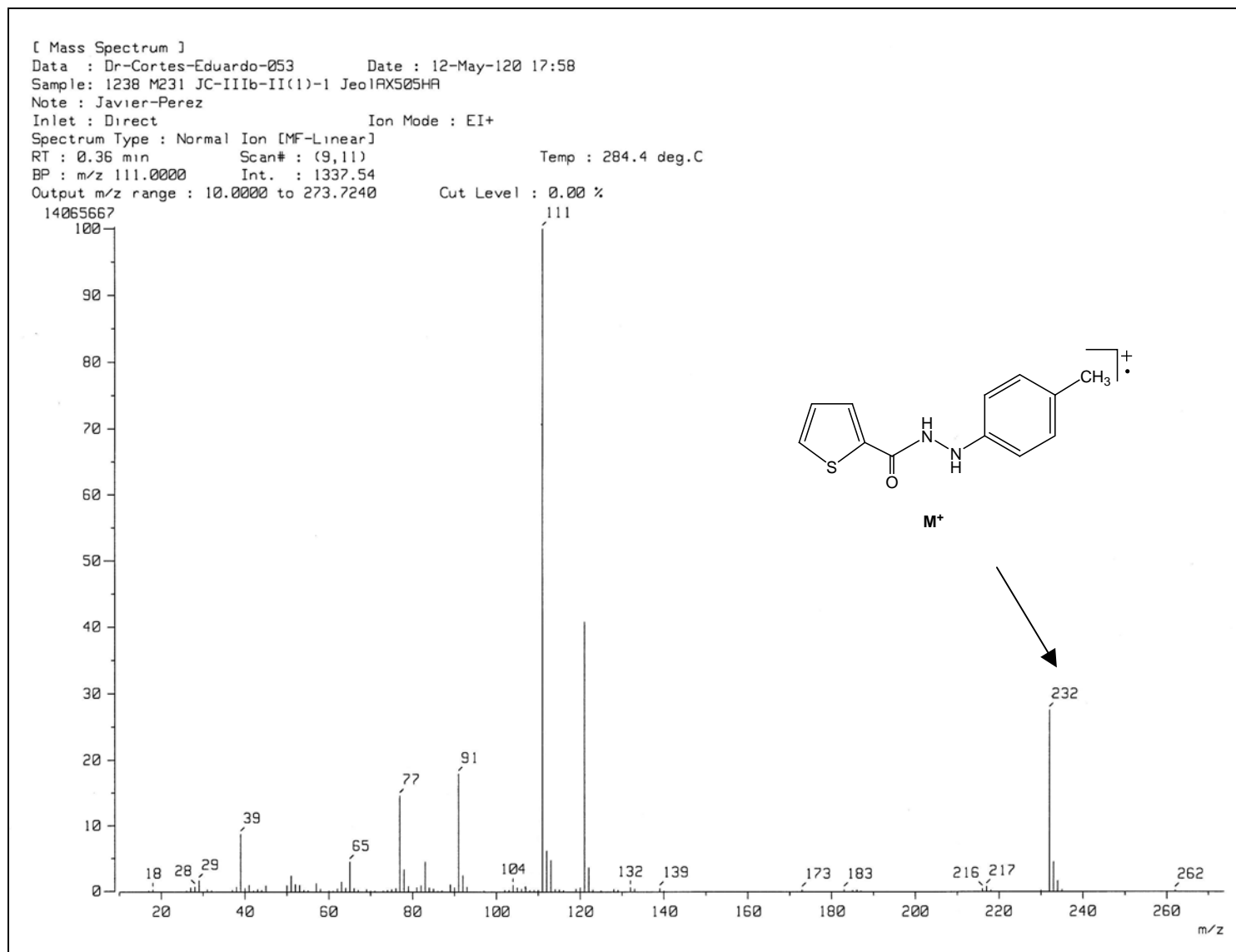
Espectro No. 9 Compuesto 2-(p-fluorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



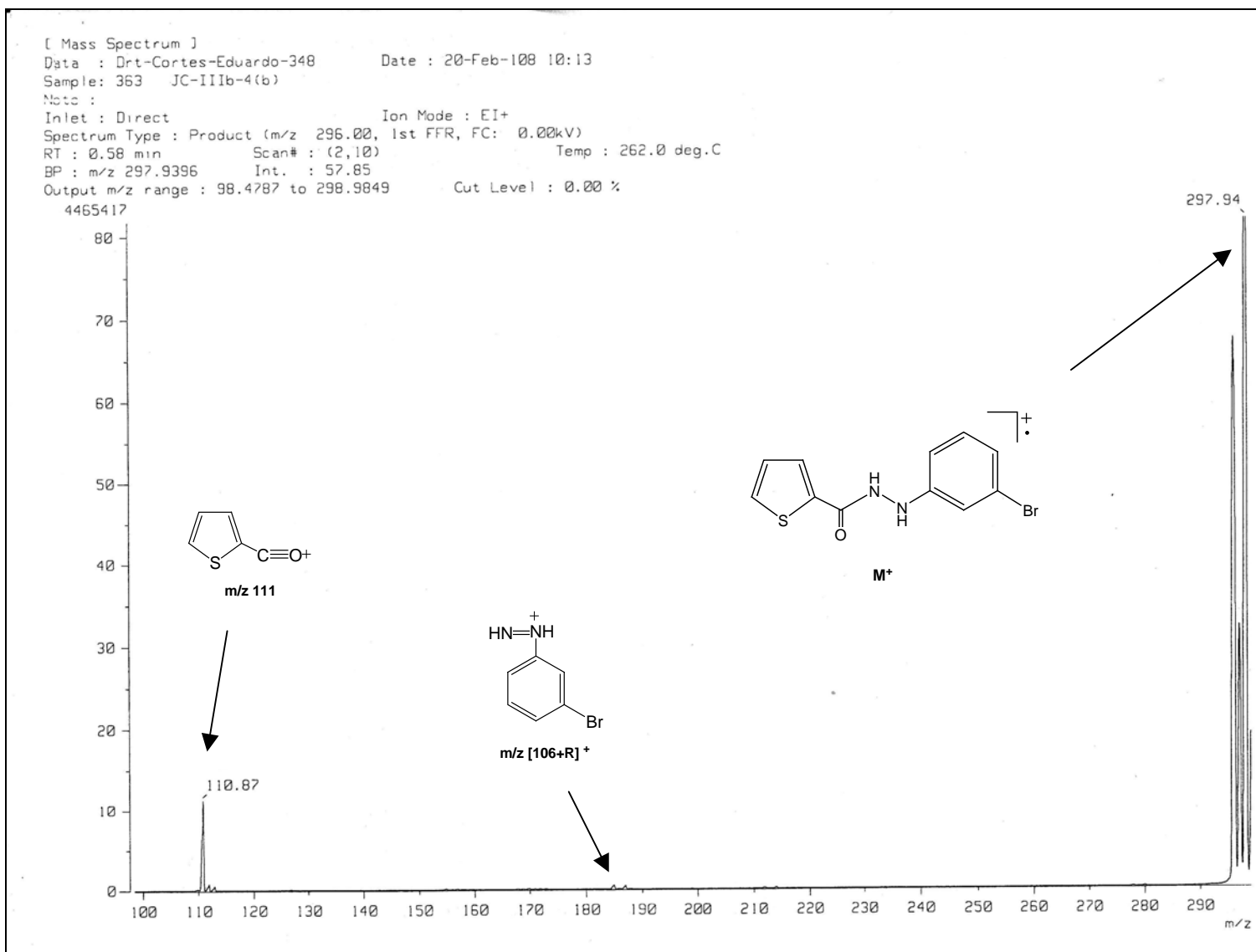
Espectro No. 10 Compuesto 2-(o-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



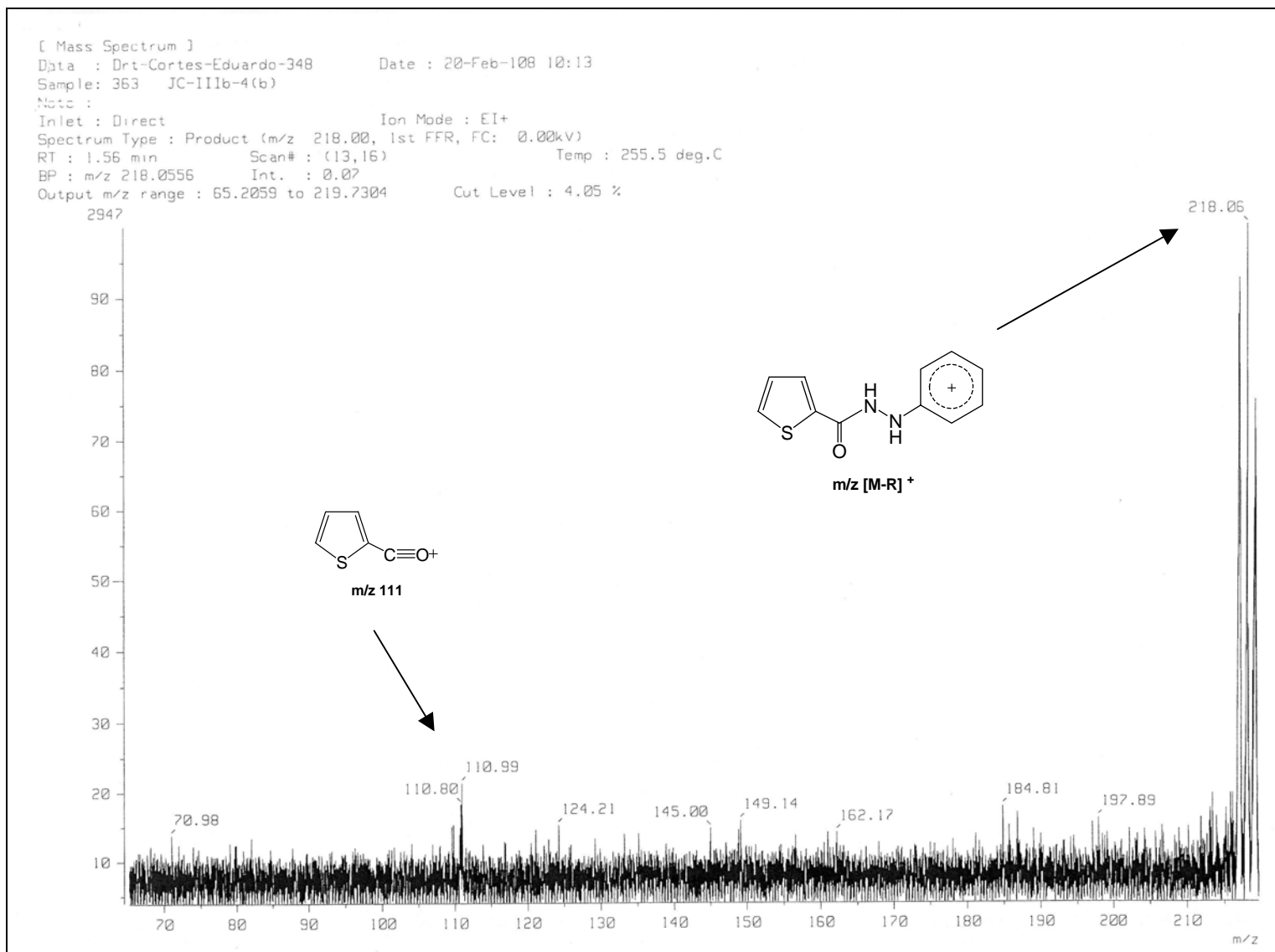
Espectro No. 11 Compuesto 2-(m-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



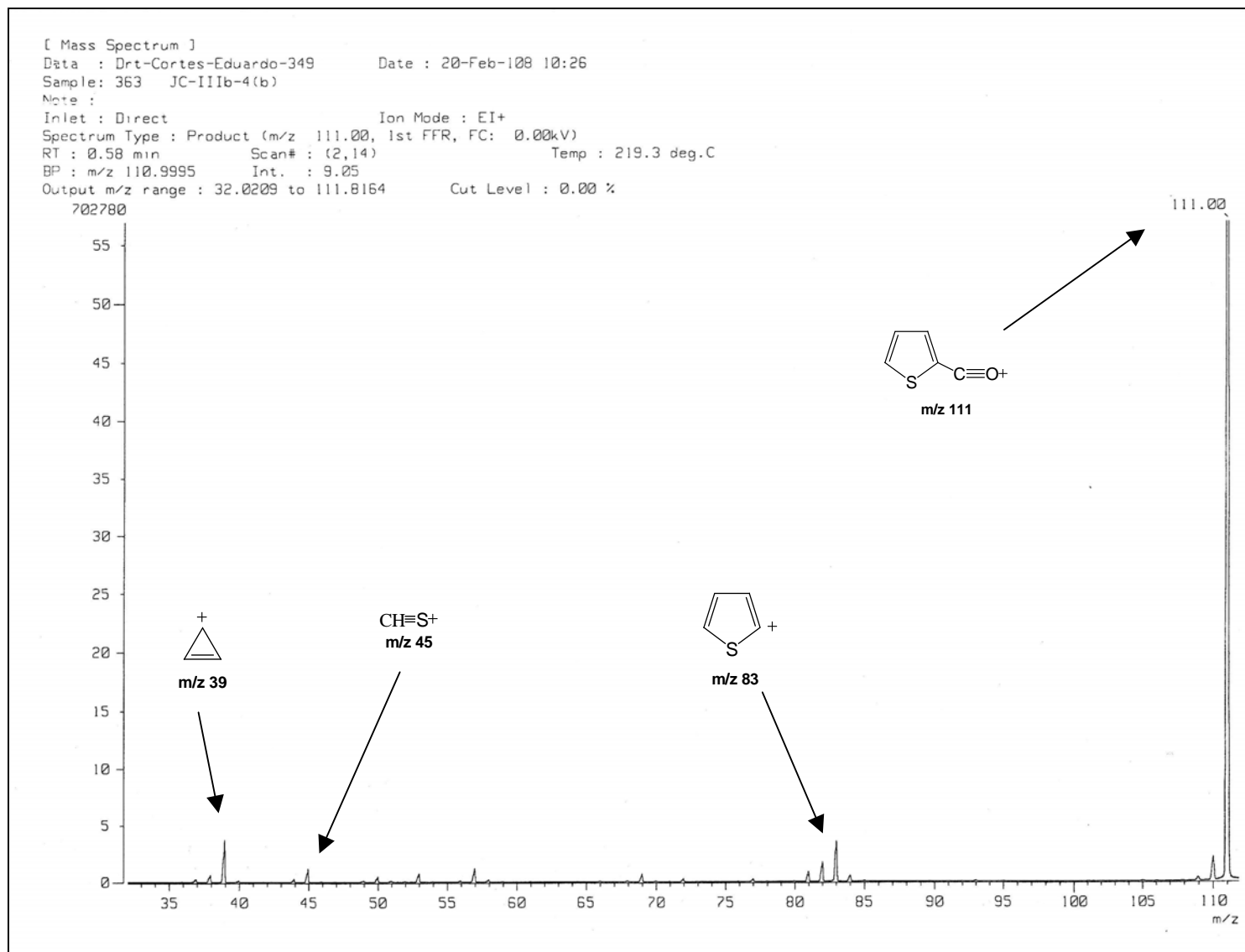
Espectro No. 12 Compuesto 2-(p-metilfenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico



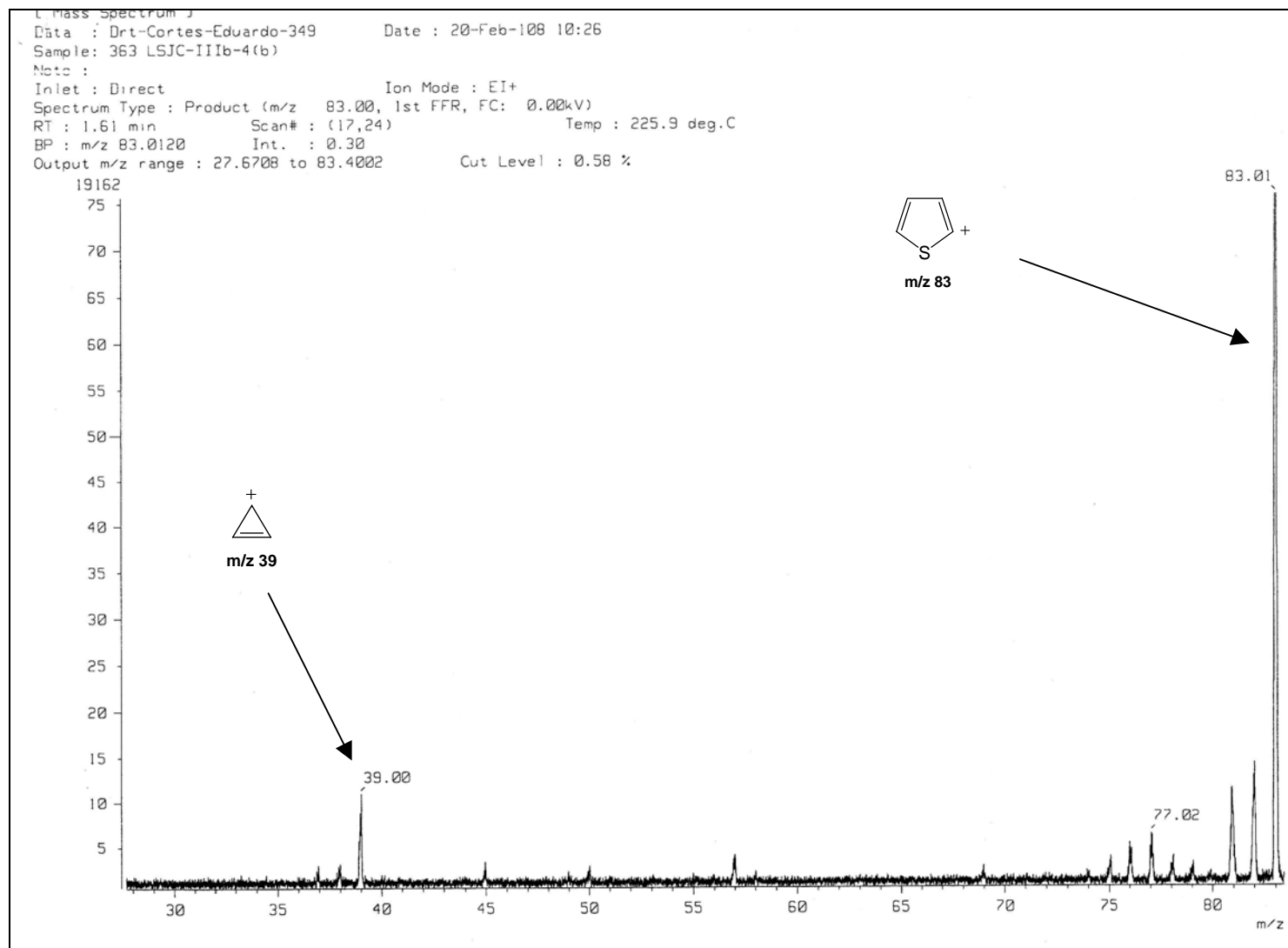
Espectro No. 13 Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento M⁺.



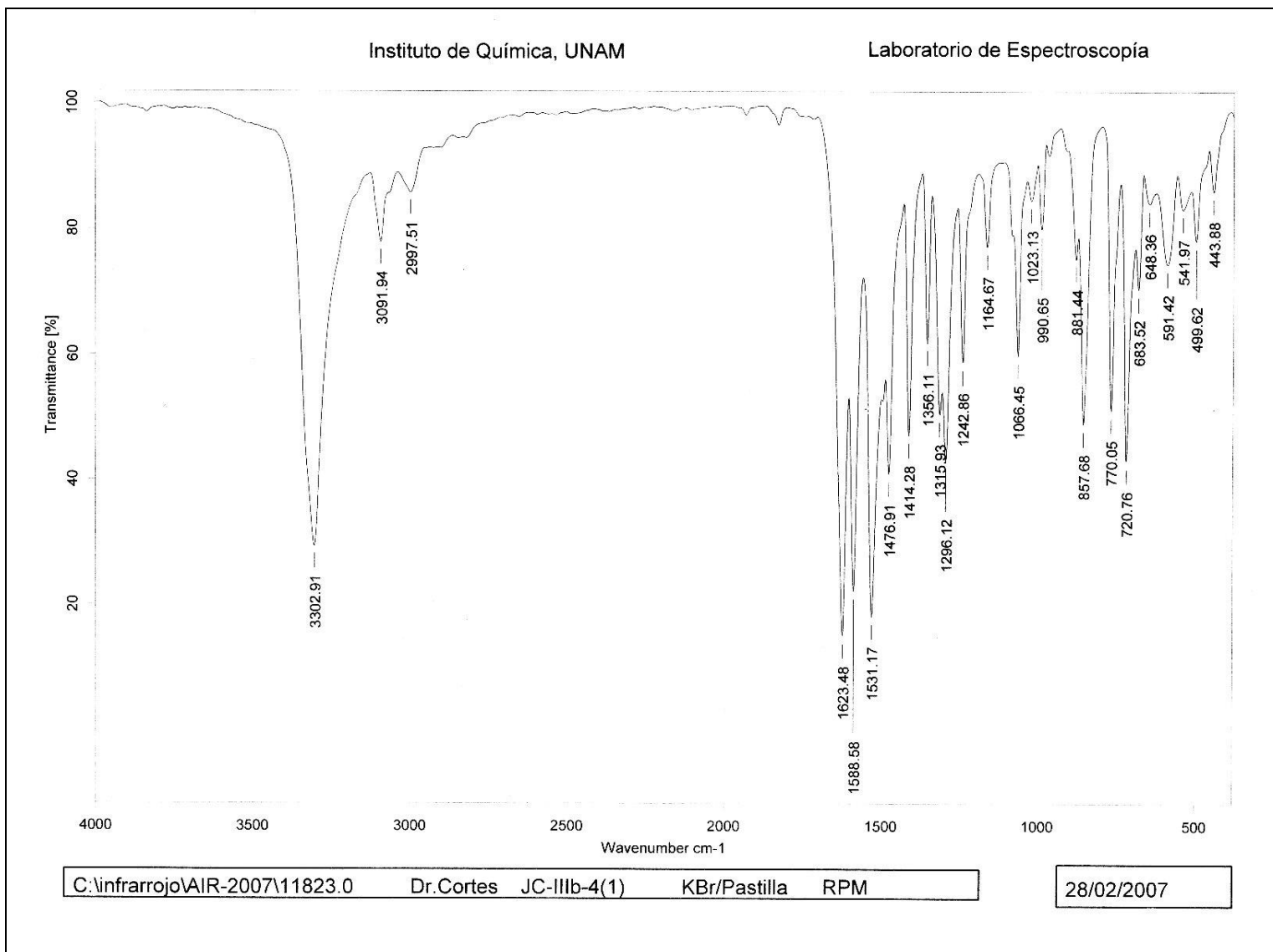
Espectro No. 14 Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 217.



Espectro No. 15 Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 111.

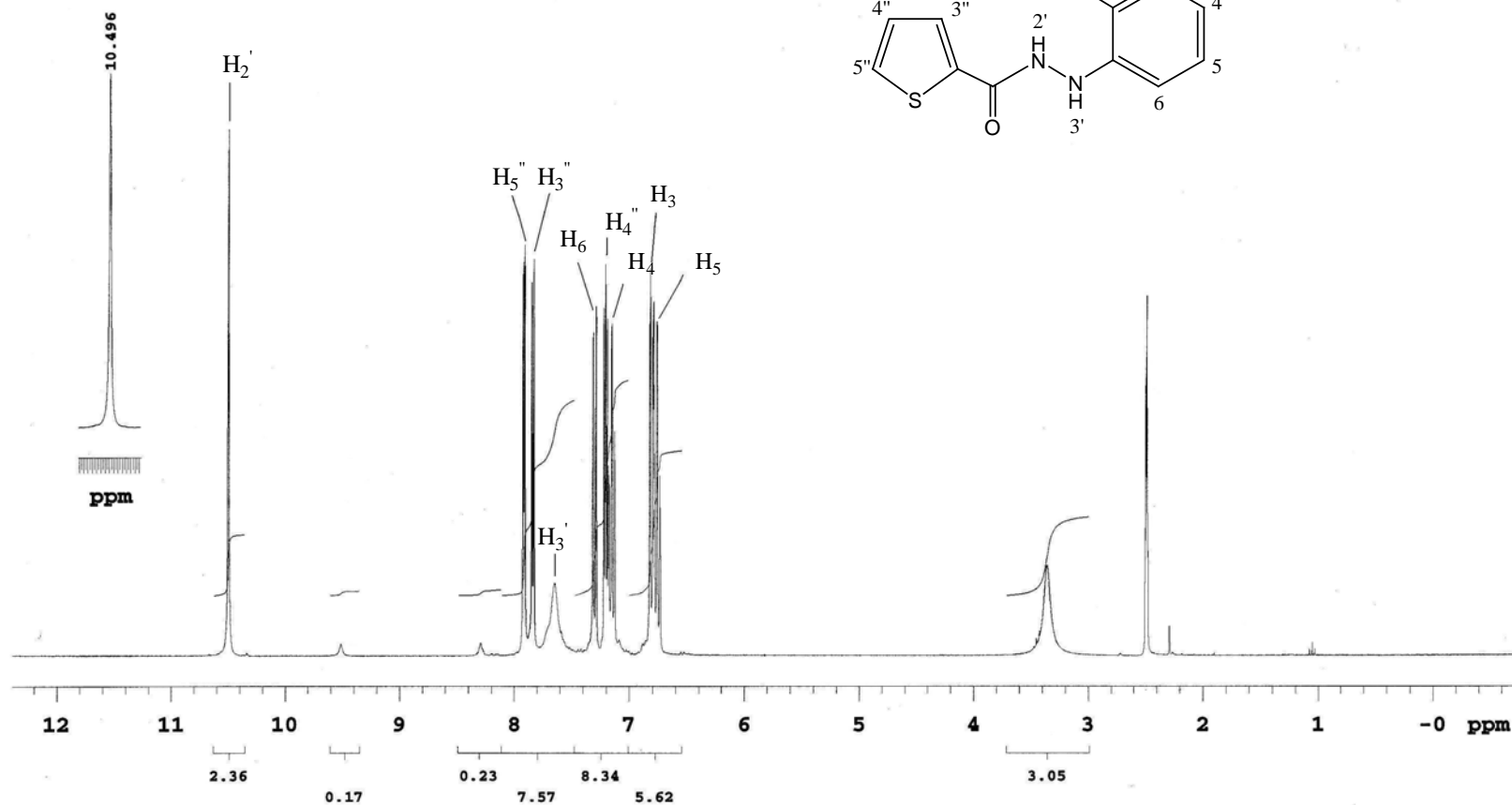
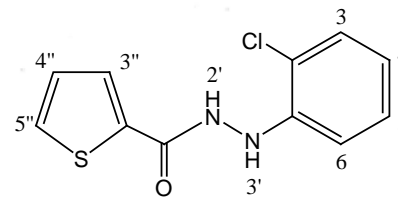


Espectro No. 16 Experimento CID del compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico. Fragmento m/z 83.



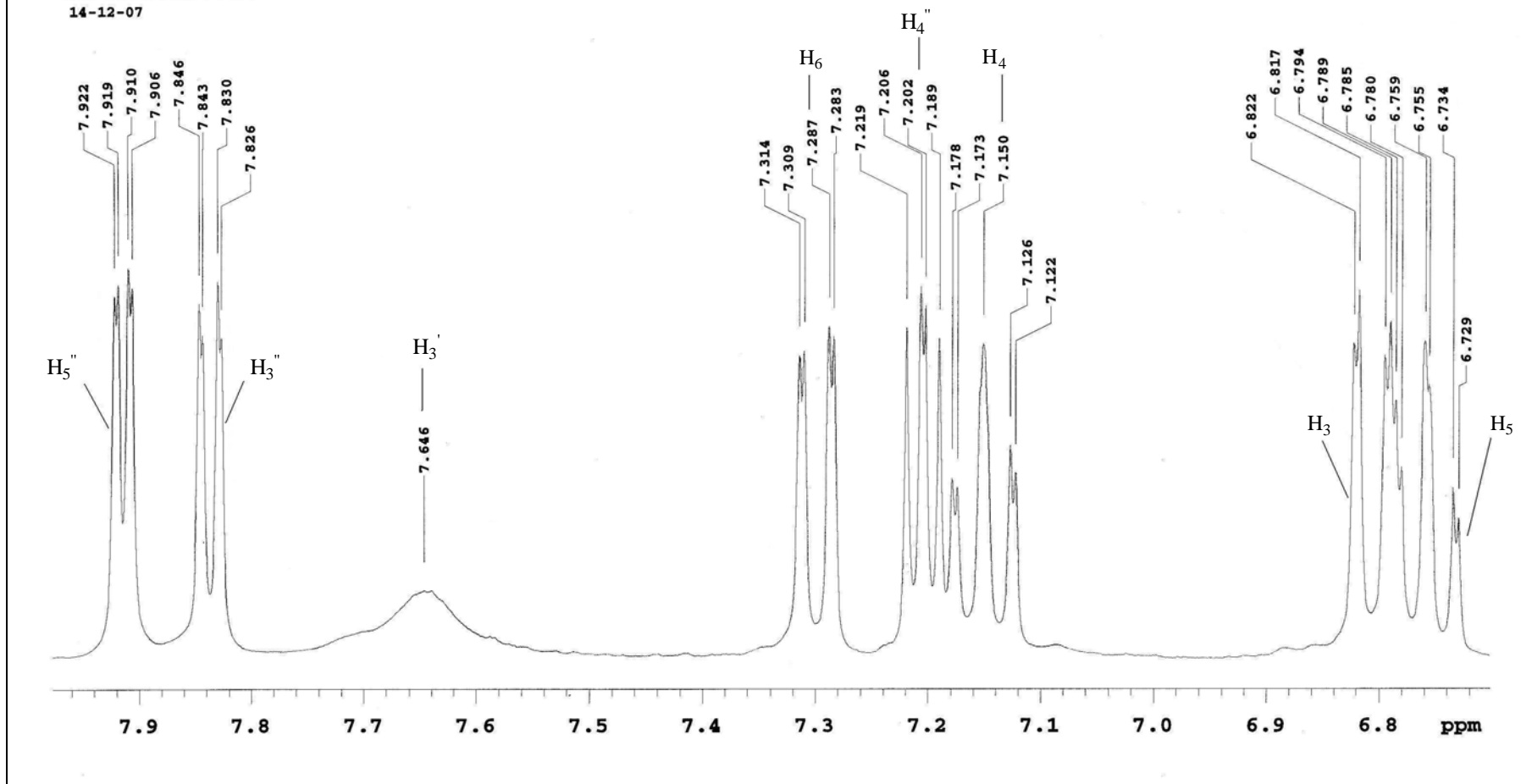
Espectro No. 17 IR Compuesto 2-(m-bromofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento 1H
Varian Unity 300 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07



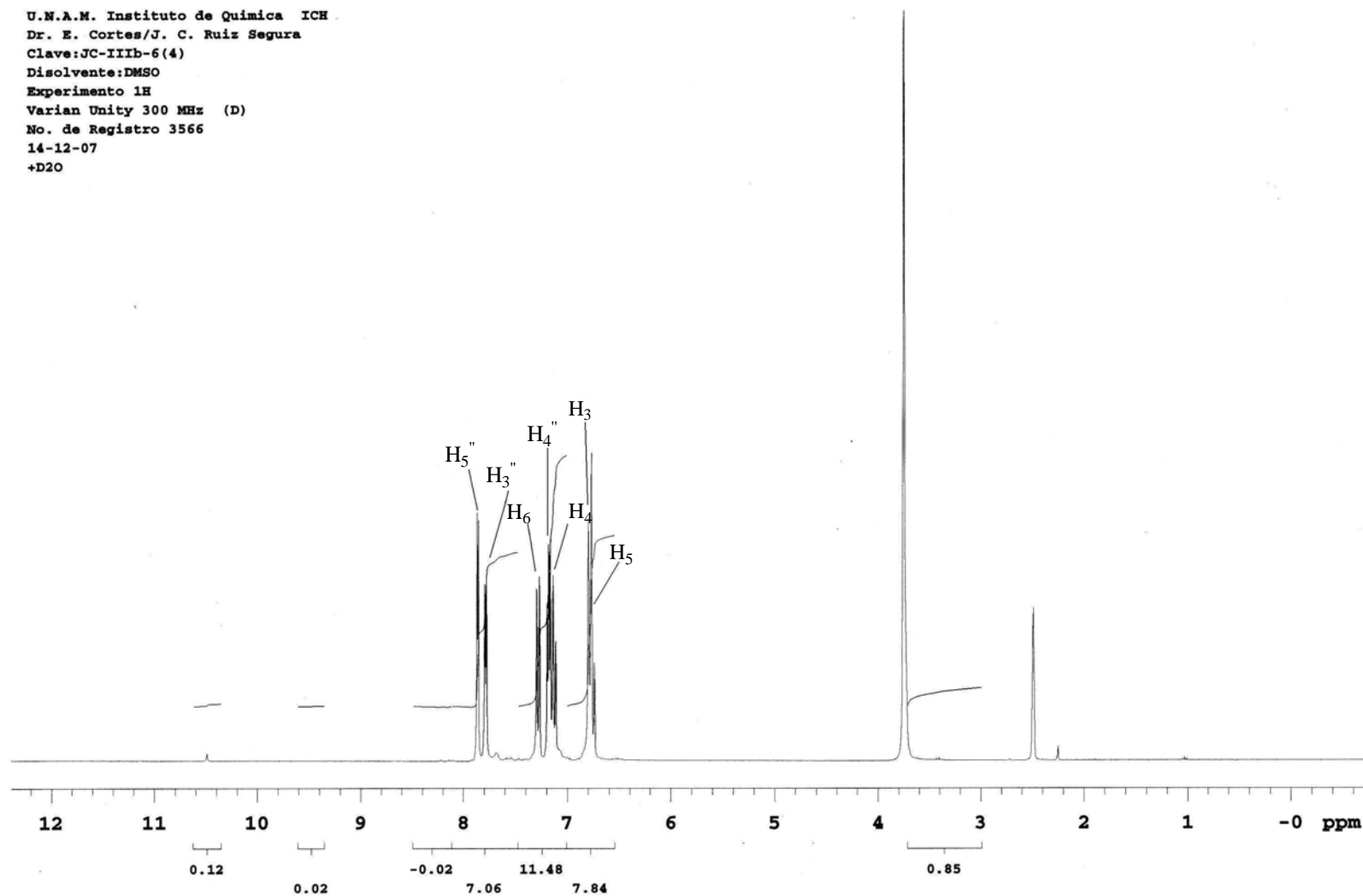
Espectro No. 18 RMN ¹H Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento 1H
Varian Unity 300 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07

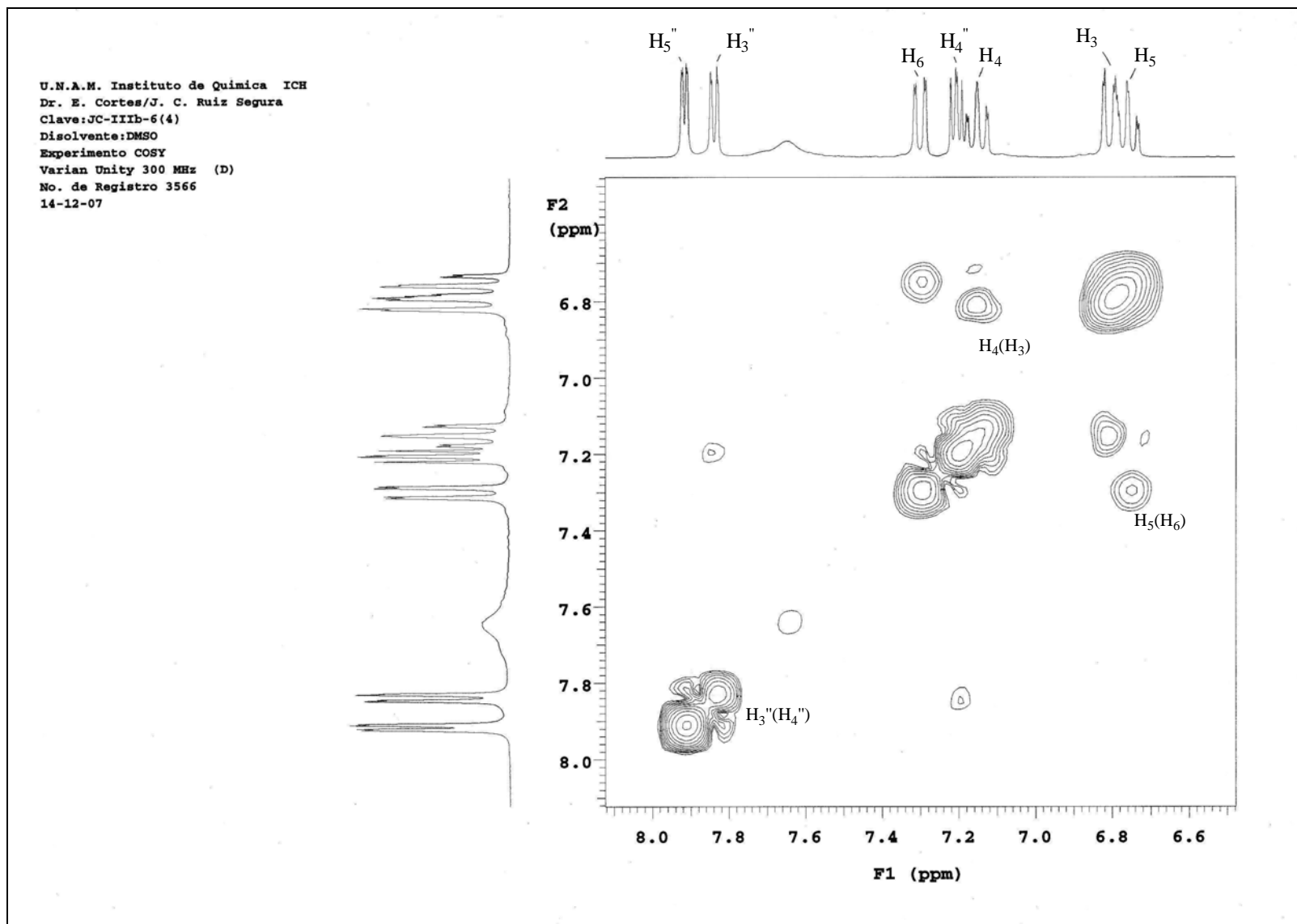


Espectro No. 19 RMN ¹H Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

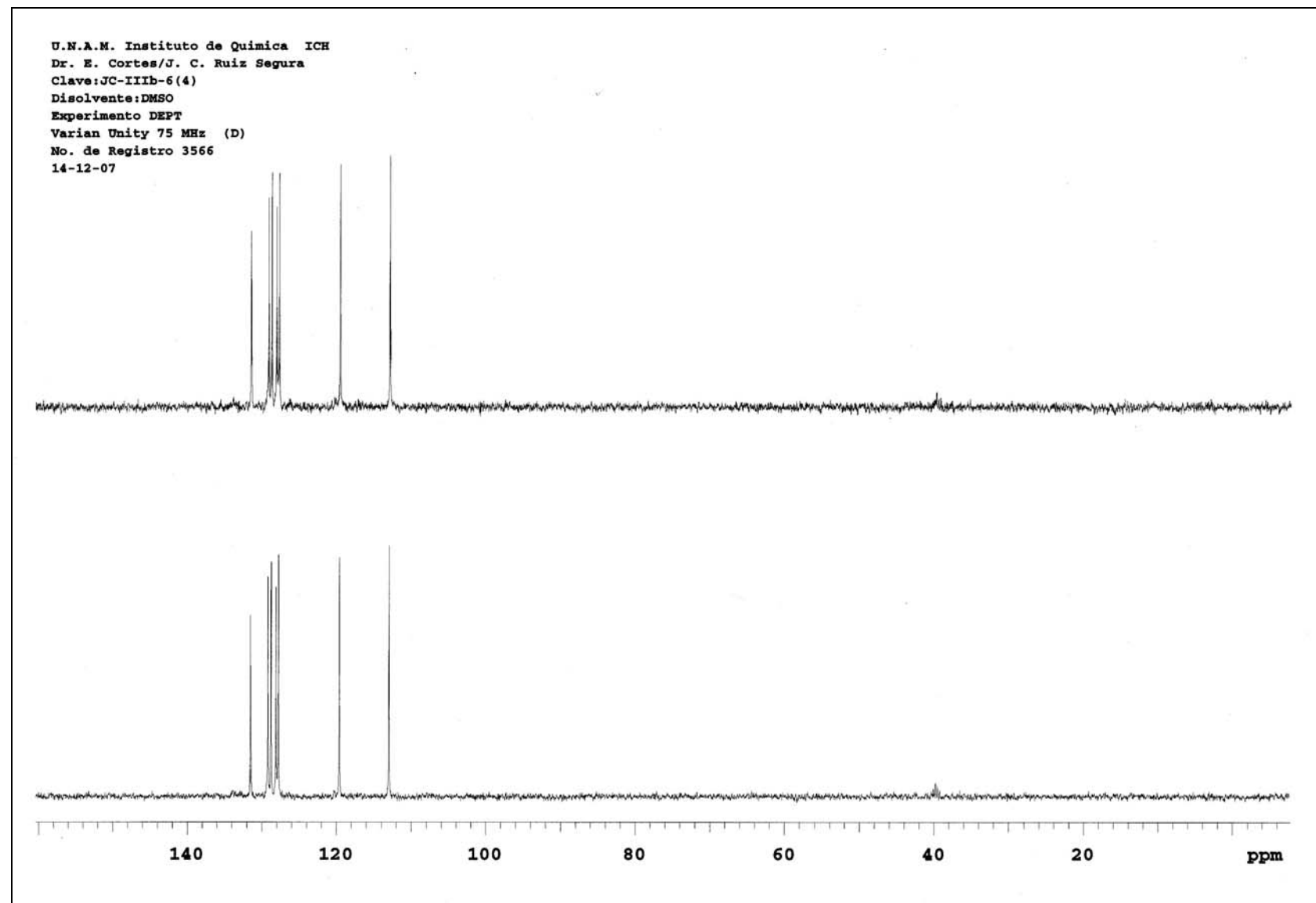
U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento 1E
Varian Unity 300 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07
+D2O



Espectro No. 20 RMN ^1H Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

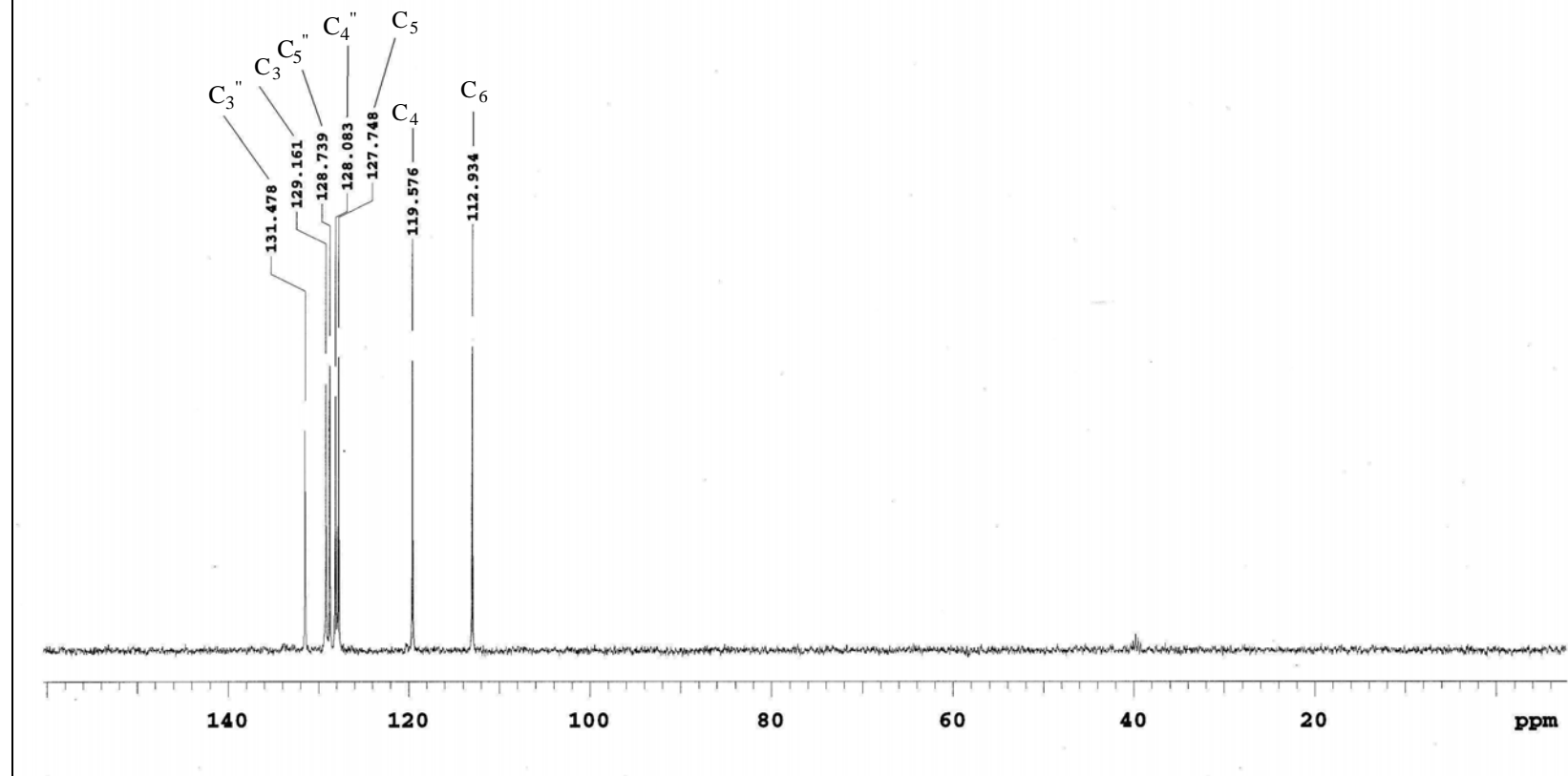


Espectro No. 21 COSY Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.



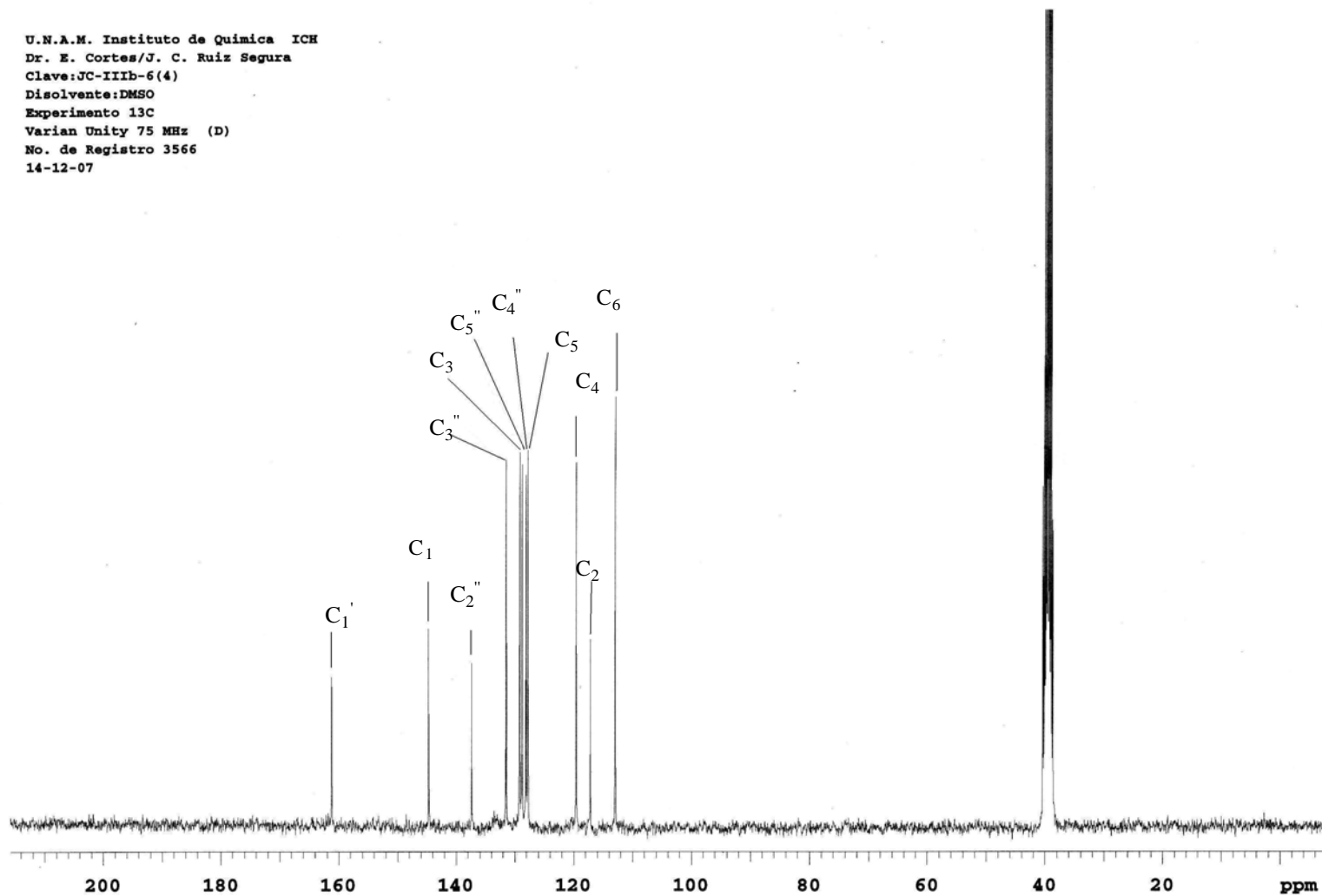
Espectro No. 22 DEPT Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento DEPT
Varian Unity 75 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07



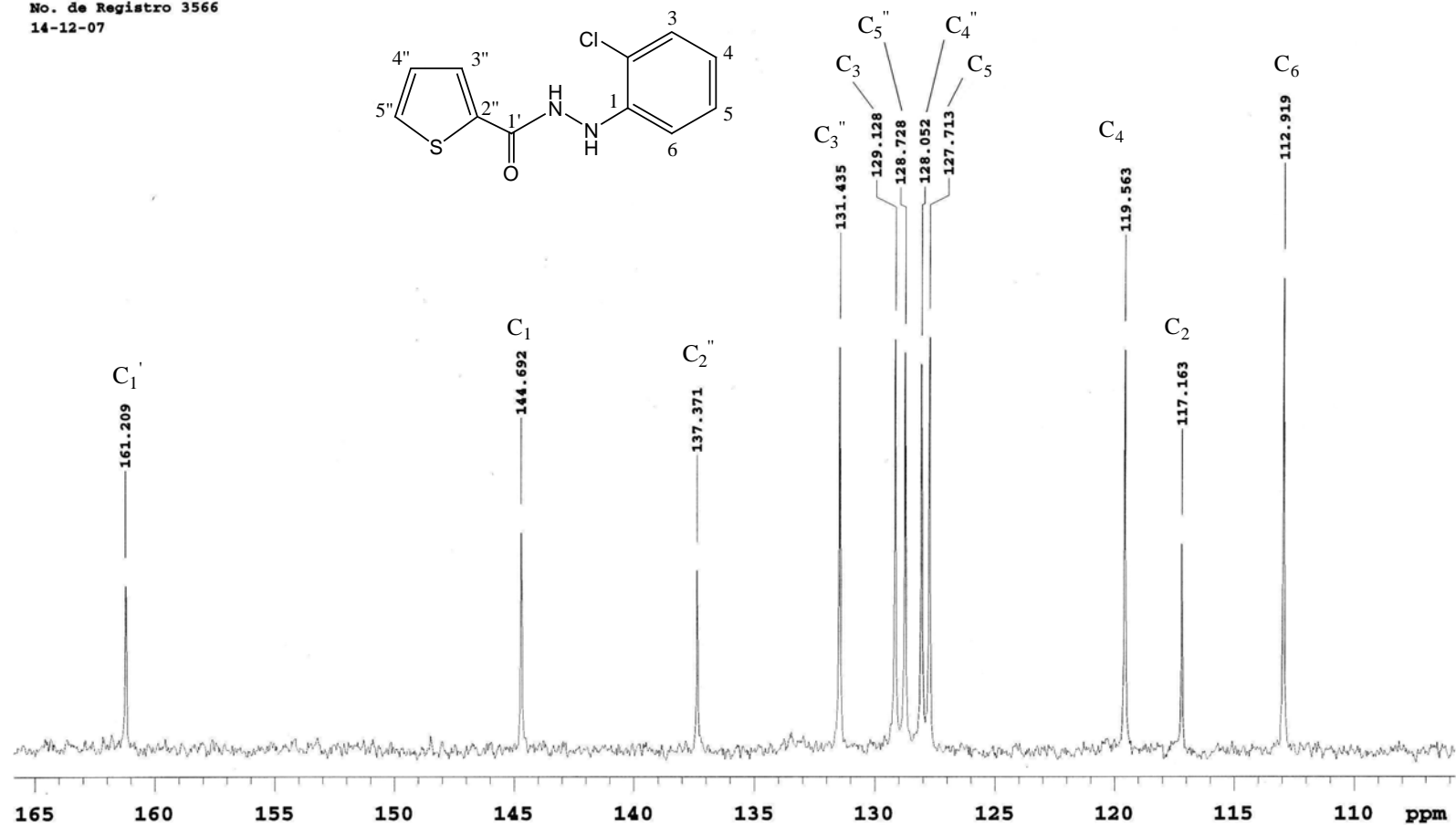
Espectro No. 23 DEPT Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento 13C
Varian Unity 75 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07

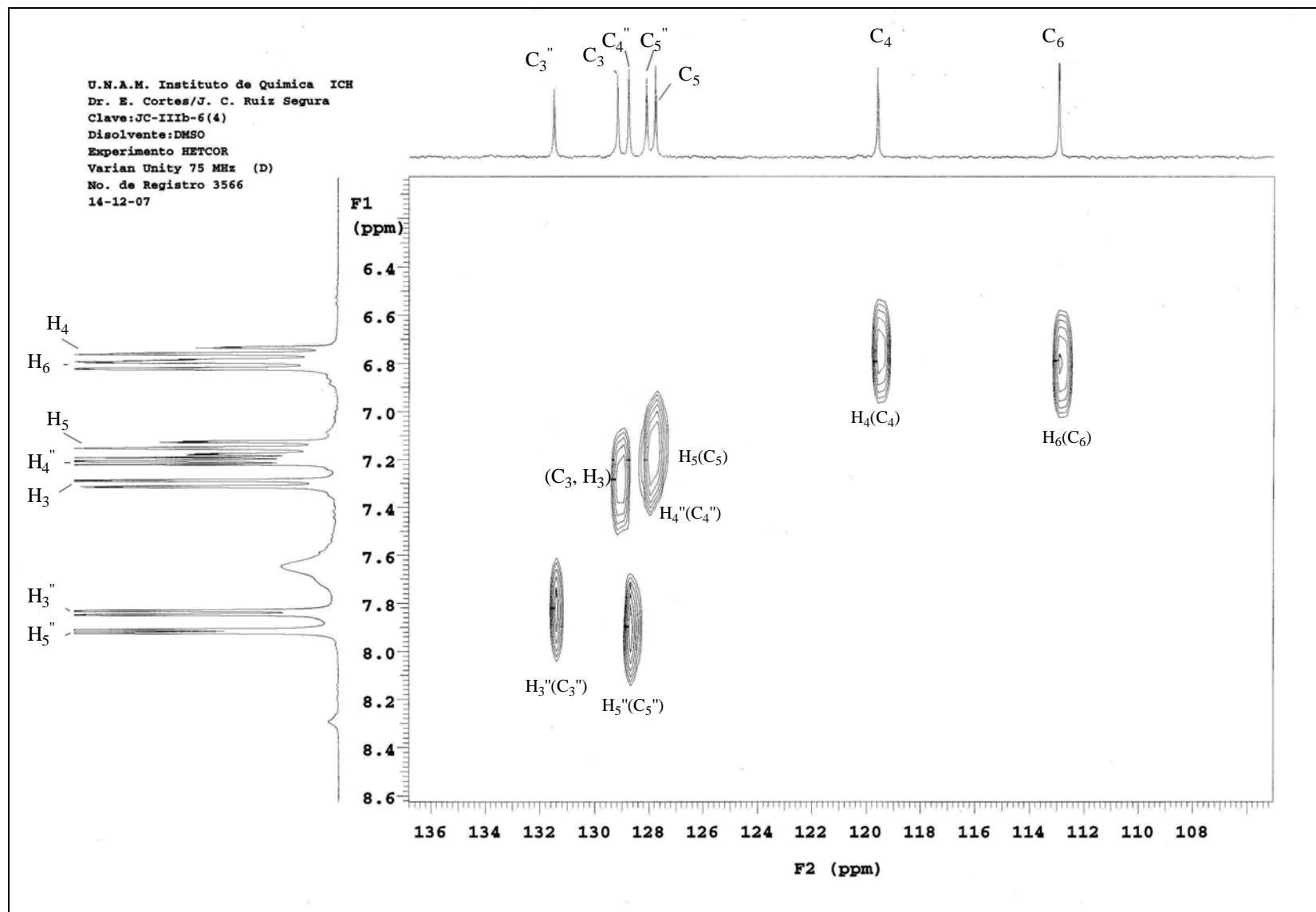


Espectro No. 24 RMN ^{13}C 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento 13C
Varian Unity 75 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07

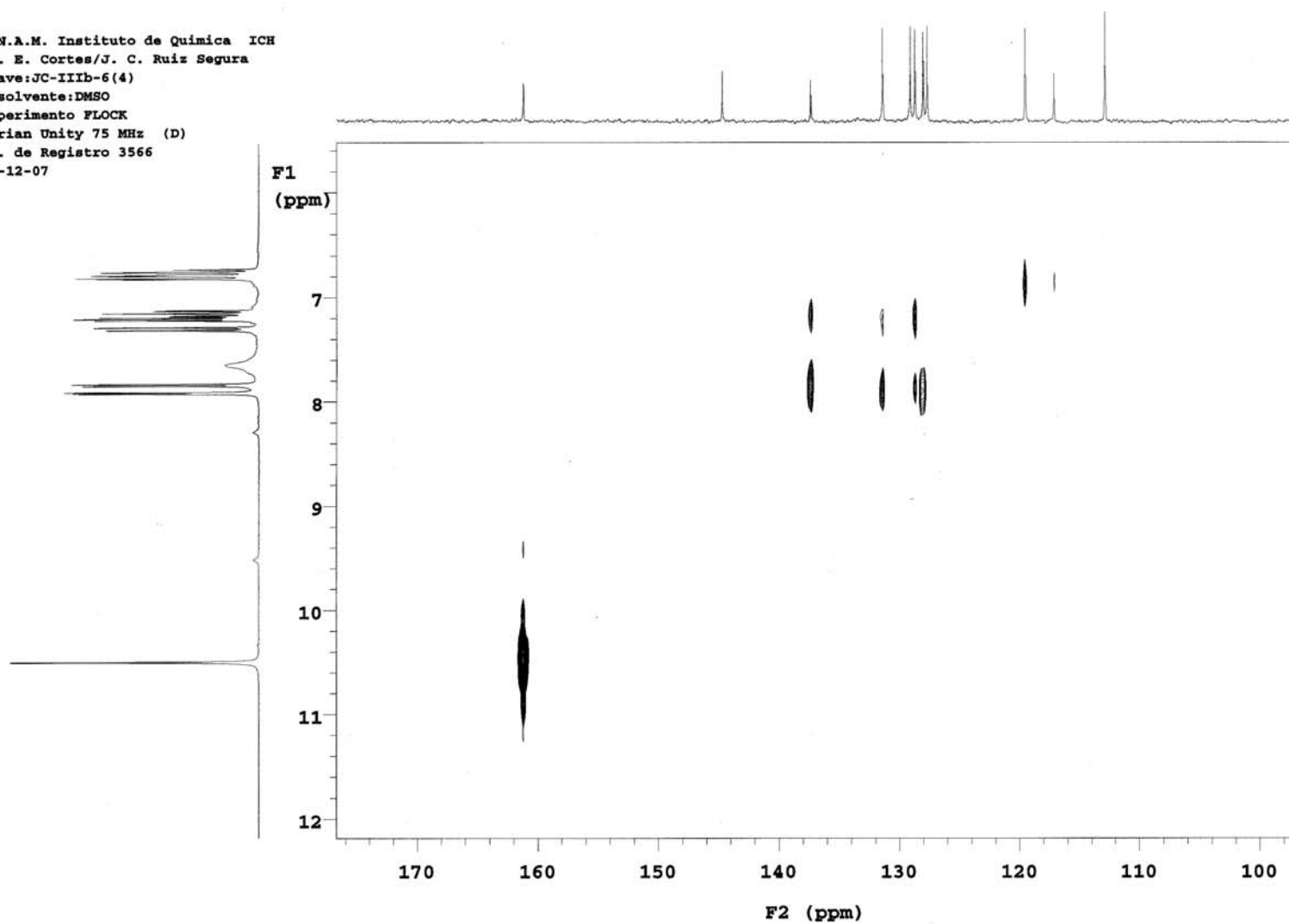


Espectro No. 25 RMN ^{13}C Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

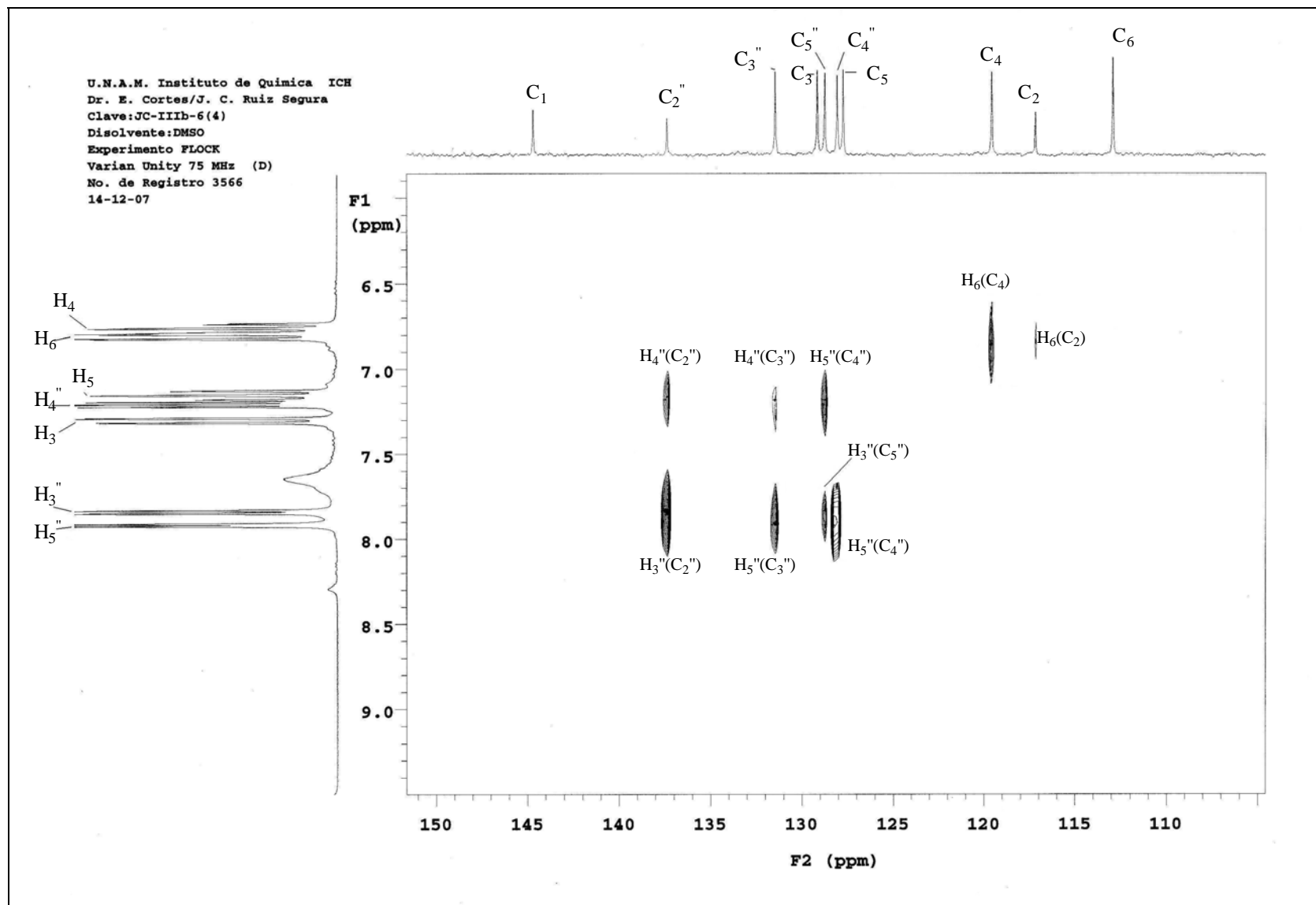


Espectro No. 26 HETCOR Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Cortes/J. C. Ruiz Segura
Clave:JC-IIIb-6(4)
Disolvente:DMSO
Experimento FLOCK
Varian Unity 75 MHz (D)
No. de Registro 3566
14-12-07



Espectro No. 27 FLOCK Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiofenocarboxílico.



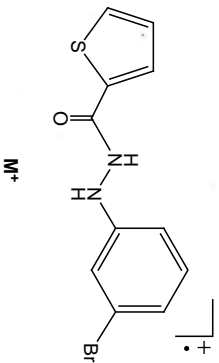
Espectro No. 28 FLOCK Compuesto 2-(o-clorofenil)-hidrazida del ácido-2-tiufenocarboxílico.

[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-040 Date : 28-Jan-2008 09:55
 Sample: 905 JC-IIIB-4(1) jeol-102
 Note : Javier-perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 1.33 min Scan#: (3,10)
 Elements : C 16/0, H 17/0, O 1/0, N 2/0, Br 1/0, S 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z > 5
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 17.0

Page: 1

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Br	S
295.9618	70.6							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Br	S
295.9585	+10.9	13.0	14	5	1	2	1	-
295.9619	-0.5	9.0	11	9	1	2	1	1



Alta Resolución: Ion molecular.

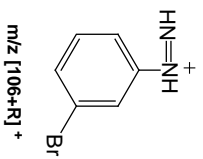
[Elemental Composition]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-038
Sample: 905 JC-ITb-4(1)
Note : Javier-perez
Inlet : Direct
RT : 2.41 min
Elements : C 16/0, H 17/0, O 1/0, N 2/0, S 1/0
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z > 5
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 17.0

Date : 28-Jan-2008 09:03
jeol-102

Page: 1

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Br	S
184.9698	10.2		6	6	-	2	1	-
Estimated m/z	Error [ppm]							
184.9714	-9.0	4.5						



Alta Resolución: Ion de m/z [106+R]⁺.

[Elemental Composition]

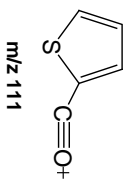
Data : Dr-Cortes-Eduardo-038
Sample : 905 JC-IIIB-4(1)
Note : Javier-perez
Inlet : Direct
RT : 1.45 min
Elements : C 16/0, H 17/0, O 1/0, N 2/0, Br 1/0, S 1/0
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z > 5
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 17.0

Date : 28-Jan-2008 09:03
jeol-102

Page: 1

Observed m/z	Int%	U.S.	C	H	O	N	Br	S
110.9905	100.0							
Estimated m/z	Error [ppm]							
110.9905	+0.1	5.5	5	3	1	-	-	1

Ion Mode : EI+
Scan#: (2,12)



Alta Resolución: Ion de m/z 111.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerecetto, H.; Maio, R.; Ibaruri, G.; Seoane, G.; Denicola, A.; Peluffo, G.; Quijano, C.; Paulino, M. Synthesis and trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitro-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. *Il Farmaco*. 1998, 53, 89-94.
2. Siles, R.; Chen, S.; Zhou, M.; Pinney, K.; Trawick, P.; Trawick, M. Design, synthesis, and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potential application in the treatment of Chagas disease. *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*. 2006, 16, 4405-4409.
3. Teijido, M.; Caracelli, I.; Zuckerman, J. Conformational analyses and docking studies of a series of 5-nitrofurans and 5-nitrothiophen-semicarbazone derivatives in three possible binding sites of trypanothione and glutathione reductases. *Journal of molecular Graphics and Modeling*. 2006, 24, 349-355.
4. Cortez, S. Síntesis, Espectroscopía y evaluación biológica de derivados de 5'-R₁-2'-(furancarboxaldehído,tiofencarboxaldehído)-N(2)-R₂ semicarbazona y tiosemicarbazona en enfermedad de Chagas. Tesis de Maestría. UNAM. 2007.
5. Sánchez, K. Síntesis, evaluación biológica y análisis espectrométrico de los derivados de 1-[“(5-R₁-tiofen-,furan-2-il)metilen]-2-(o-, p-R₂)fenilhidrazona en enfermedad de Chagas. Tesis de Maestría. UNAM. 2006.
6. Garrido, F.; Córdova, J.; Rivas, L.; Montiel, L. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de Enfermedad de Chagas en fase Aguda a nivel de los Establecimientos de Salud. Ministro del Poder Popular para la Salud, Venezuela, 2007, primera edición.
7. Storino, R.; Auger, S.; Wojdyla, D.; Urrutia, M.; Jörg, M. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2260 pacientes. *Revista Argentina de cardiología*. 1998, 66, 17-39.

8. Storino, R. El tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas, debe darse a todos o no. *Revista Argentina de cardiología*. 2002, 70, 391-398.
9. Guhl, F.; Lazdins, J. La enfermedad de Chagas. OMS, Buenos Aires, Argentina, 2005.
10. Killinger, C.; Lozano, D.; Castro, E.; De Rosa, M.; Del Campo, M.; Lapresa, S.; Auger, S.; Alvarez, C. Apremio farmacológico en la enfermedad de Chagas. Estudio con eco-Doppler. *Revista Argentina de cardiología*. 2007, 75, 12-19.
11. Du, X.; Guo C.; Hansell, E.; Doyle, P.; Caffrey C.; Holler, T.; McKerrow, J.; Cohen, F. 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.
12. Velasco, O.; Valdespino, J.; Tapia R.; Salvatierra, B.; Guzmán, C.; Magos, C.; Llausás, A.; Gutiérrez, G.; Sepúlveda, J. Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. *Salud pública de México*. 1992, 34, 186-196.
13. Olivera, A.; Hernández, C.; Camacho, M.; Hernández, N.; Monteón, V.; Vallejo, M.; Reyes, P. Cardiopatía chagásica crónica en el Hospital General de Zona N° 24 IMSS. Poza Rica, Veracruz. *Archivos de Cardiología de México*. 2006, 76 (3) 269-276.
14. Dumontiel, E. Update on Chagas' disease in Mexico. *Salud pública de México*. 1999, 41, 322-327.
15. Frías, J.; Moreno, N.; de la Cruz, E. Tripanosomiasis cerebral en VIH/Sida. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Enfermedades infecciosas y microbiología*. 2006, 26, (4), 123-128

16. Imbert, J.; Figueroa, A.; Gómez, J. Tripanosomiasis americana o “mal de Chagas”. Otra enfermedad de la pobreza. México, Elementos. 2003, 49, 13-21.
17. Estrada, J.; Bhatia, V.; Díaz, H.; Ochoa, L.; Barbosa, A.; Vázquez, J.; Martínez, M.; Guzmán, C.; Garg, N. Human *Trypanosoma cruzi* Infection and seropositivity in Dogs, Mexico. Emerging Infectious Diseases. 2006, 12 (4), 524-630.
18. Ramsey, J.; Tello, A.; Pohls, J. Iniciativa para la vigilancia y el control de la Enfermedad de Chagas en la República Mexicana. Instituto Nacional de Salud Pública. 2003.
19. Rubinson, K.; Rubinson, J. Análisis instrumental. Prentice Hall, Madrid, 2001
20. McMurry, J. Química orgánica. International Thomson Editores, México, 2001, quinta edición.