



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**“Síntesis, espectroscopia y evaluación biológica de derivados  
de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído,tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub>  
semicarbazona y tiosemicarbazona en enfermedad de Chagas”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. Sandra Cortez Maya.



TUTOR: Dr. Eduardo Cortés Cortés.

México, D.F.

2006

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff
Vocal	Dr. Benjamín Ortiz Mendoza
Secretario	Dr. Benjamín Nogueta Torres
Primer suplente	Dra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega

Sitio donde se desarrolló el tema :

Instituto de Química, UNAM

Asesor

Dr. Eduardo Cortés Cortés.

Sustentante

Q.F.B Sandra Cortez Maya.

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, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Proyecto IN225503.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se Agradece la valiosa colaboración para la realización de las pruebas biológicas al:

- a) Dr. Víctor Monteón Padilla, Q.F.B. Floribeth León Pérez, adscritos al Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales (CIET),UCA., Campeche.
- b) Dr. Benjamín Noguera Torres, M. en C. Adrián Márquez Navarro, adscritos al Departamento de Parasitología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del I.P.N.



**" No estalla como las bombas, ni suena como los tiros. Como el hambre, mata callando. Como el hambre mata a los callados; a los que viven condenados al silencio y mueren condenados al olvido. Tragedia que no suena, enfermos que no pagan, enfermedad que no vende"**

Párrafo del libro: Chagas, una tragedia silenciosa

Losada



---

---

## INDICE

ABSTRACT.....	4
RESUMEN .....	5
1.INTRODUCCIÓN .....	7
2. ANTECEDENTES GENERALES	
2.1 Tripanosomiasis Americana, consideraciones biológicas .....	10
2.2 Vectores .....	14
2.3 Distribución geográfica .....	15
2.4 Mecanismos de transmisión .....	16
2.5 Evolución y manifestación de la enfermedad de Chagas .....	18
3. QUIMIOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS:	
PRESENTE Y FUTURO	
3.1 Quimioterapia de la enfermedad de Chagas .....	22
3.2 Nuevos acercamientos racionales al tratamiento etiológico .....	24
3.3 Consideraciones para la síntesis de nuevos agentes tripanocidas. ....	28
4. OBJETIVOS .....	31
5. PARTE EXPERIMENTAL	
5.1 Síntesis química .....	33
5.1.1 Obtención del 5-nitro-furan-2-carboxaldehído y 5-nitro-tiofen-2- carboxaldehído .....	34



---

5.1.2 Obtención de 5'-R <sub>1</sub> -2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído) semicarbazona . . . . .	35
5.1.3 Obtención de 5'-R <sub>1</sub> -2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído) tiosemicarbazona. . . . .	36
5.1.4 Obtención de 5'-R <sub>1</sub> -2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-metil semicarbazona y tiosemicarbazona . . . . .	37
5.2 Evaluación biológica . . . . .	38
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS	
6.1 Rendimientos y características de los compuestos sintetizados . . . . .	41
6.2 Espectroscopia de Infrarrojo (IR) . . . . .	43
6.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN) . . . . .	45
6.4 Espectrometría de Masas (EM) . . . . .	52
6.5 Difracción de Rayos X . . . . .	65
6.6 Evaluación biológica . . . . .	71
7. CONCLUSIONES . . . . .	75
8. BIBLIOGRAFÍA . . . . .	77
9. ANEXO . . . . .	85

---

---

## ABSTRACT

*Trypanosoma cruzi* is the etiological agent of Chagas' disease, a chronic illness affecting between 18-20 million people in Latin America. Currently, this pathology is treated with nitroheterocyclic agents such as Nifurtimox (Lampit®) and Benznidazol (Radanil®). These two drugs are effective against the circulating form of the parasite (trypomastigotes) during the acute phase of the disease, but not during the chronic stage. Additionally, they produce serious adverse effects including mutagenesis if used in long-term therapy, and there are also differences in sensitivity between the different strains of the parasite.

A new series of thiosemicarbazones and semicarbazones derivatives of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde and 5-nitrofuran-2-carboxaldehyde were prepared by the simple process in which N(2)-semicarbazone and thiosemicarbazone moiety was replaced by a methyl (-CH<sub>3</sub>). The Syn/Anti conformation is exhibited by the semicarbazone derivatives. All compounds were characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, COSY, HETCOR and Mass Spectrometry.

Biological evaluation indicates that some compounds showed significant trypanocidal activity against *Trypanosoma cruzi* (INC-5 and NINOA strains), where the compound III J has significant anti-T. *cruzi* activity and represents a target for the future synthesis of this type of compounds.

---

---

## RESUMEN

*Trypanosoma cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, una enfermedad crónica que afecta entre 18-20 millones de personas en América latina. Actualmente, esta patología se trata con los agentes nitroheterocíclicos Nifurtimox (Lampit®) y Benznidazol (Radanil®). Estos dos fármacos son efectivos contra la forma del parásito (trypomastigotes) que se encuentra durante la fase aguda de la enfermedad, pero no durante la etapa crónica. Además, producen efectos nocivos serios incluyendo mutagénesis, si son utilizados en terapia a largo plazo, mostrando también diferencias en la sensibilidad de las diversas cepas del parásito.

Una nueva serie de tiosemicarbazonas y semicarbazonas derivados del 5-nitrotiofen-2-carboxaldehído y del 5-nitrofuran-2-carboxaldehído fueron preparados por un proceso simple, en el cual el N(2) de las moléculas de semicarbazona y tiosemicarbazona fueron sustituidas por un metilo (- CH<sub>3</sub>). La conformación Syn/Anti es exhibida por los derivados de semicarbazona. Todos los compuestos fueron caracterizados por IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, COSY, HETCOR y Espectrometría de Masas.

La evaluación biológica indica que algunos compuestos mostraron actividad tripanocida significativa contra *T. cruzi* (cepas INC-5 y NINOA), donde el compuesto III J tiene actividad significativa anti-*T. cruzi* y representa un blanco para la síntesis futura de este tipo de compuestos.

---

# **INTRODUCCIÓN**



---

## La Enfermedad de chagas:

La Tripanosomiasis Americana o enfermedad de chagas es causada en el hombre y animales por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), observado por primera vez en 1909 por el investigador brasileño Carlos Chagas quien descubrió la enfermedad e identificó el trypanosoma, causante de la misma.

La enfermedad de Chagas es endémica de América Latina, donde es la mayor causa de enfermedades cardíacas, con 18-20 millones de personas infectadas y un excedente en riesgo. El parásito es transmitido por triatóminos (chinche besucona o vinchuca) que se encuentran ampliamente distribuidos por todo el Continente, desde el paralelo 43° al norte (EUA) hacia el paralelo 49° de latitud sur, Argentina.<sup>1,2</sup>

La morbilidad y mortalidad con que se reporta el padecimiento según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los distintos países de América es variable y está relacionada a multitud de factores, como la falta de encuestas epidemiológicas adecuadas, el desconocimiento del problema; factores relacionados directamente con las cepas de *T. cruzi* (variabilidad en su patogenicidad) y otros más; pero en los países donde se han hecho estudios adecuados como Brasil, Argentina, Chile, Venezuela, etc., se ha visto que la severidad de los cuadros clínicos y la irreversibilidad de las lesiones cardíacas y de otros órganos, con relativa frecuencia causan invalidez y muerte.

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, el tratamiento de los pacientes chagasicos no ha tenido éxito, ya que aún no se dispone de una quimioterapia eficaz para todas las formas clínicas. Ya que en la patogénesis de la enfermedad de chagas se encuentran comprometidos mecanismos de inmunidad celular y humoral, haciendo más controvertido el tratamiento específico en la etapa latente y crónica de la infección.



---

Algunos investigadores sostienen que las drogas tripanocidas Nifurtimox (Lampit®) y el Benznidazol (Radanil®) aceptadas internacionalmente, carecen de utilidad para prevenir el desarrollo de la patología chagásica en la infección crónica, además de estar asociados con una alta toxicidad. Por otra parte, tampoco existen fármacos o vacunas disponibles para la prevención de esta infección y la perspectiva actual sobre el eventual desarrollo de las mismas es incierta.

La urgente necesidad de agentes quimioterapéuticos ha estimulado la búsqueda de blancos en el parásito, como lo son las enzimas cruzipaina (necesaria para la infección de la célula hospedera, replicación y metabolismo del ciclo de vida del parásito) y la tripanotion reductasa (involucrada en la protección de *T. cruzi* al estrés oxidativo) para desarrollar fármacos eficaces y selectivos. El presente trabajo pretende contribuir con el desarrollo de una ruta sintética, para la obtención de derivados de semicarbazona y tiosemicarbazona, con la finalidad de obtener compuestos con posible actividad tripanocida o bien servir de base a proyectos futuros que permitan establecer una relación estructura-actividad antiparasitaria, permitiendo con la información recabada diseñar nuevas moléculas más selectivas, menos tóxicas y eficaces en las diferentes etapas de la enfermedad. Utilizando como herramienta fundamental para su identificación y caracterización la Espectrometría de Masas.

---

# **ANTECEDENTES GENERALES**



---

## 2.1 Trypanosomiasis Americana, consideraciones biológicas.

Phyllum: *Sarcomastigophora* (una sola célula)

Subphyllum: *Mastigophora* (movimiento por flagelos)

Clase: *Zoomastigophorea*

Familia: *Trypanosomatidae*

**Género: *trypanosoma***

**Especie: *cruzi***

La familia *Trypanosomatidae* pertenece al reino Eucariota, orden Cinetoplástida. Todos los miembros del orden cinetoplástida están caracterizados por la presencia de un organelo peculiar que los define, llamado cinetoplasto. El **cinetoplasto** es una malla o red de ADN extranuclear localizada en un punto específico de la mitocondria (única en estos casos). Esta red de ADN representa una proporción importante del ADN total celular, ya que, dependiendo de la especie, puede contener del 10 al 20% del ADN total en la célula.

### **Morfología:**

Existen 4 formas morfológicas principales de los Trypanosomas: Tripomastigote, Promastigote, Epimastigote y Amastigote (Figura 1). Las diferentes formas se distinguen entre sí por la posición del cinetoplasto con relación al núcleo y por la presencia o ausencia de una membrana ondulante.<sup>3-5</sup>

**A) Tripomastigote** es un flagelado de cuerpo alargado que mide 20-25 micrómetros de longitud. Presenta un gran núcleo vesiculoso, el cinetoplasto subterminal posterior al núcleo, el cual está formado principalmente por ADN y mitocondria. Del cinetoplasto surge la membrana ondulante que recorre al parásito a todo lo largo de su cuerpo, saliendo libre en la porción anterior para



moverse activamente. Este estadio morfológico presenta deficiente capacidad de reproducción y se le encuentra en la sangre de los mamíferos y en el intestino posterior de los triatóminos infectados como Tripomastigote metacíclico que es la forma infectante para los mamíferos (hombre) y otros animales, así como para los triatóminos (*Tripomastigote sanguíneo*) cuando estos chupan sangre de un animal u hombre infectados.

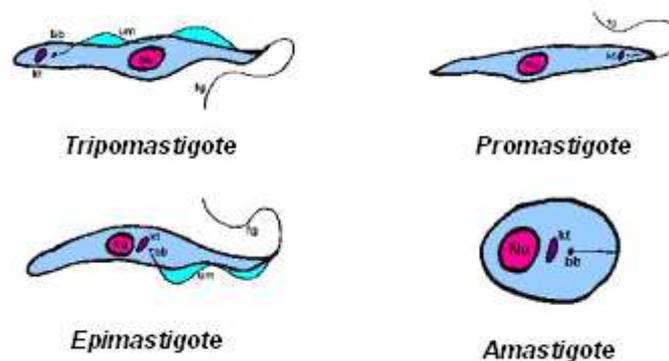


Figura 1 : Morfología del *Trypanosoma cruzi*. Imagen tomada de [http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO\\_19](http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO_19)

**B) Promastigote** es un estadio flagelado de 20 a 25 micrómetros de longitud en el que el cinetoplasto se localiza en la porción anterior y lejano al núcleo del cual emerge el flagelo sin formar membrana ondulante, sale libre por la porción anterior del cuerpo. Este estadio es de duración fugaz, se encuentra en la sangre y no tiene capacidad para dividirse, pero sí la tiene para invadir otras células.



---

**C) Epimastigote** es de aspecto fusiforme con 20-25 micrómetros de longitud en el que el cinetoplasto ha migrado desde la porción anterior del cuerpo hasta localizarse cercano a la parte anterior del núcleo que se encuentra en posición central. El flagelo emerge de la parte media del parásito y forma una membrana ondulante más pequeña que la observada en los Tripomastigotes. Este estadio morfológico presenta división binaria longitudinal, multiplicándose en el intestino de los triatóminos profusamente para dar lugar a los Tripomastigotes metacíclicos.

**D) Amastigote** es la forma redondeada, llamada forma leshmanoide, de 2-2.5 micrómetros de longitud, y no tiene flagelo libre; pero al microscopio electrónico se ve al flagelo dentro de una bolsa, además presenta un gran núcleo y el cinetoplasto se ve como un cuerpo oscuro cerca del núcleo. Este estadio morfológico tiene capacidad de replicación, por división binaria simple; se encuentra en el interior de las células del huésped mamífero donde se multiplica profusamente.

#### **Ciclo biológico:**

Las chinches que pueden actuar como vectores son hemípteros de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, que se alimentan de sangre durante la noche. Estas chinches se infectan al picar a un animal infectado, ingiriendo así al parásito (en su estadio de Tripomastigote sanguíneo). Dentro de la chinche y a lo largo de su tracto digestivo, el parásito sufre una serie de transformaciones antes de ser expulsado en las heces. En el estómago del insecto, los Trypanosomas se redondean formando Amastigotes, a mitad del intestino se transforman en Epimastigotes que se replican mediante fisión binaria longitudinal y finalmente, aproximadamente 2 semanas después, llegan al recto, donde se convierten en Tripomastigotes metacíclicos (forma infectante para un nuevo huésped mamífero). La infección del mamífero se inicia cuando un triatómino infectado se sube en él para alimentarse, por lo común alrededor

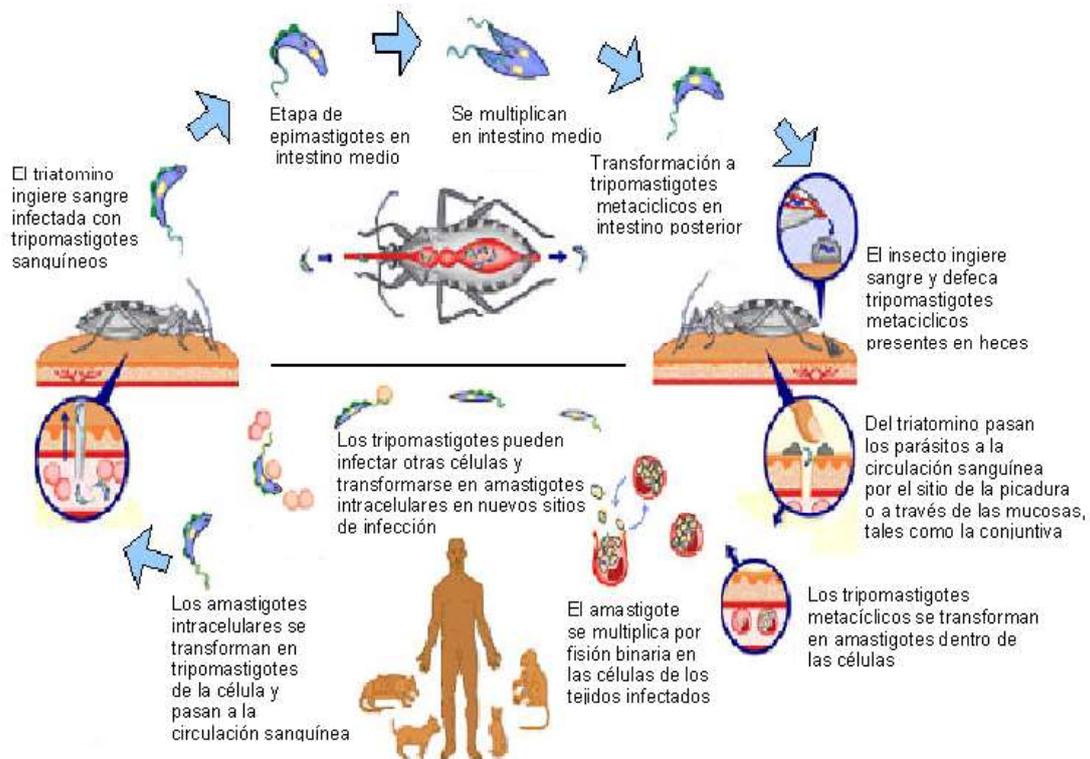


Figura 2: Ciclo biológico del *Trypanosoma cruzi*. Imagen tomada de <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/chagas/cruzi.html>

de la boca (de ahí lo de chinche besucona) o en otros sitios del cuerpo, permanece durante varias horas, e ingiere varias veces su peso corporal en sangre y defeca varias veces sobre la piel o mucosa del mamífero, depositando junto con su excremento a los Tripomastigotes metacíclicos. Los Trypanosomas, entran en el organismo a través de excoriaciones de la piel (sitio de la mordedura, heridas, excoriaciones producidas al rascarse), o por perforación de las mucosas (ocular, nasal, bucal), invadiendo inmediatamente las células hospederas. Dentro de las células, los Tripomastigotes pierden su flagelo y se redondean para formar Amastigotes, los cuales se multiplican intracelularmente por división binaria. Cuando los Amastigotes casi llenan la célula, se transforman en Tripomastigotes procíclicos, los cuales son liberados a los espacios intersticiales y al torrente sanguíneo, rompiendo la célula y

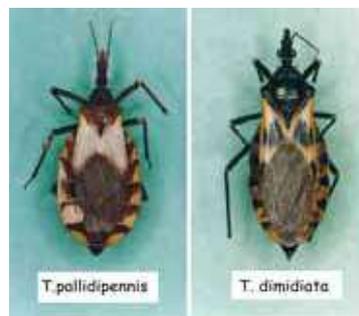


---

transformándose rápidamente en Tripomastigotes sanguíneos, que tienen la habilidad de invadir otras células, donde se transforman de nuevo en Amastigotes, repitiéndose indefinidamente el ciclo de infección (Figura 2).

## 2.2 Vectores

Se ha encontrado infección por *T. cruzi* en más de 50 especies de triatóminos. 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 son: <sup>6-9</sup>



**Figura 3.** Fotografía de *T. pallidipennis* y *T. dimidiata*, insectos vectores transmisores del *T. cruzi*.  
Imagen tomada de *TRENDS in Parasitology Vol. 17 2001*.

*Triatoma infestans*: En Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay.

*Triatoma sordida*: En Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay.

*Pastrongylus megistus* y *T. brasiliensis* en Brasil.

*Triatoma dimidiata* en Ecuador, México y América Central. (Figura 3)

*Triatoma barberi* y *Triatoma pallidipennis* en México (Figura 3)

*Rhodnius pallescens* en Panamá

*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. Los géneros de los transmisores más importantes que se han descrito son: *Triatoma* con 26 especies y subespecies, *Rhodnius*, *Dipetalogaster*, *Paratriatoma*, *Panstrongylus* y *Belminus*, estos últimos géneros con una o tres especies cada uno. Por lo tanto el género *Triatoma* es el más importante en México, ya que está ampliamente distribuido en todo el territorio nacional y con 26 especies y subespecies de las que muchos tienen hábitos domiciliarios como *Triatoma barberi* y *Triatoma pallidipennis*. Presentan dimensiones variables pero en general miden de 1.5 a 3.5 cm. Tienen hábitos principalmente nocturnos, y como todo insecto es ovíparo.

### 2.3 Distribución geográfica

En América Latina hay entre 16 y 18 millones de personas infectadas,<sup>10</sup> y un gran excedente en riesgo. La mayoría viven en zonas rurales o periurbanas de América Central y Sur. La enfermedad de Chagas se extiende aproximadamente desde la latitud 42°N (del norte de California a Maryland) a la latitud 43°S (parte sur de Argentina y Chile) (Figura 4).

En la República Mexicana se considera como área endémica probable, todo el territorio que se encuentra entre los 0 m y los 2,200 m sobre el nivel del mar, es decir las dos terceras partes del territorio nacional, ya que en poblaciones localizadas dentro de las altitudes mencionadas se han encontrado triatóminos infectados por *T. cruzi* dentro de la habitación humana. Se han reportado cerca de 500 casos humanos de enfermedad de Chagas con comprobación parasitológica y más de 10,000 con diagnóstico serológico en los Estados de Oaxaca, Chiapas, Jalisco, Michoacán, Guerrero, Zacatecas, Yucatán, Veracruz, Estado de México, Sonora, Nayarit y Tabasco.<sup>11,12</sup>



**Figura 4:** Distribución geográfica en América Latina de la Enfermedad de Chagas. Imagen tomada de Epidemiol Rec. 1990.<sup>10</sup>

## 2.4 Mecanismos de Transmisión

Hay múltiples formas de adquirir la enfermedad de Chagas, el mecanismo más común e importante es por **deyecciones de triatóminos**, ya que es el mecanismo natural de la infección y sucede cuando un triatómino que se alimenta defeca sobre el huésped, depositando junto con las materias fecales a los *Tripomastigotes* metacíclicos que continúan con el ciclo biológico mencionado anteriormente.



---

## **Transfusiones sanguíneas**

Años después de la infección se puede detectar *T. cruzi* en la sangre hasta en el 50% de las personas infectadas.<sup>13-15</sup> Por lo tanto es posible la transmisión de *T. cruzi* por una transfusión de sangre a una persona no infectada, afortunadamente; sólo una parte de los que reciben una transfusión de sangre infectada contraen la enfermedad: Por ejemplo del 14% al 18% en Argentina, Brasil y Chile y hasta el 48% en Bolivia.<sup>16, 17</sup> La infección por medio de la transfusión se considera la segunda vía de transmisión de *T. cruzi* más frecuente, ya que no sólo es peligrosa la transfusión de sangre completa, sino también la de concentrado de hematíes, plaquetas, leucocitos, plasma fresco congelado y crioprecipitados. Por lo tanto no es sorprendente que la infección transfusional sea un problema potencial en países no endémicos.<sup>18, 19</sup>

## **Vía trasplacentaria**

Una tercera vía de transmisión natural de la enfermedad es la trasplacentaria. La infección prenatal por pasaje trasplacentario de Trypanosomas desde la circulación materna con infección aguda o crónica, es posible, pero no obligada. Se ha verificado nacimientos de niños no infectados, aun en presencia de placenta con elevado parasitismo. Se ha comprobado igualmente la inversa: madre con bajísima parasitemia, placenta sin parásitos y neonato con enfermedad de Chagas franca (distrofia, edemas, fiebres y parasitemia elevada).

## **Leche materna**

La posibilidad de infección del hijo por la leche de madre que padece la enfermedad de Chagas es posible; ha sido verificada clínicamente y cuenta con ratificación experimental. Sin embargo su ocurrencia es excepcional y muchos especializados consideran que es un riesgo remoto.



---

### **Infección accidental**

Mecanismo que sucede sobre todo en laboratorios médicos, por manipulación de vinchucas, cultivos de *T. cruzi* o material biológico proveniente de enfermos graves o animales infectados. Así como en cazadores que desollan animales y manipulan sus carnes infectadas.

## **2.5 Evolución y manifestación de la enfermedad de Chagas.**

A la penetración de *T. cruzi* en el organismo sigue un período de incubación que suele durar entre 4 a 14 días, tiempo en el que los parásitos sufren las transformaciones que ya se mencionaron y se introducen en las células, la enfermedad se desarrolla en tres etapas,<sup>20</sup> en la cual cada una tiene su propia sintomatología, como a continuación se describe:

### **Fase o período agudo**

La fase aguda de la enfermedad es generalmente asintomático, sólo 5-10 % de los pacientes presentan síntomas. Entre los síntomas y signos de puerta entrada más connotados se encuentra el *Signo de Romaña* o complejo oftalmoganglionar (Figura 5) que se caracteriza por edema bpalpebral unilateral, indoloro, hiperemia conjuntival, escasa secreción conjuntival y adenopatía local en la que están comprometidos los ganglios cercanos al sitio de penetración, con desaparición espontánea en 15 días.

*Chagoma de inoculación*; es un nódulo subcutáneo, acompañado de microadenitis regional y localizado en el sitio de penetración del parásito.(Figura 5)

*Complicaciones viscerales* suelen presentarse como un cuadro grave, sobre todo en preescolares; caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, poliadenitis generalizada, diarrea, signos bronquiales, cardiomegalia y meningoencefalía.



Si se encuentra implicado el corazón, se presenta miocarditis de intensidad variable, ya que se han señalado casos de cardiomegalia ligera y alteración del electrocardiograma (ECC) por bloqueo de las ramas de haz de His e insuficiencia cardíaca. El período agudo dura entre 7 –30 días, tiempo después del cual todo tiende a normalizarse; sin embargo la infección queda latente y a largo plazo redundarán cardiopatías. En este período muere aproximadamente el 10% de los pacientes.



A)



B)

**Figura 5:** Signos de puerta de entrada en la Enfermedad de Chagas. A) Signo de Romaña, B) Chagoma de inoculación en pierna derecha. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c03lugon/c03lugon.htm> primer simposio virtual de la enfermedad de chagas.

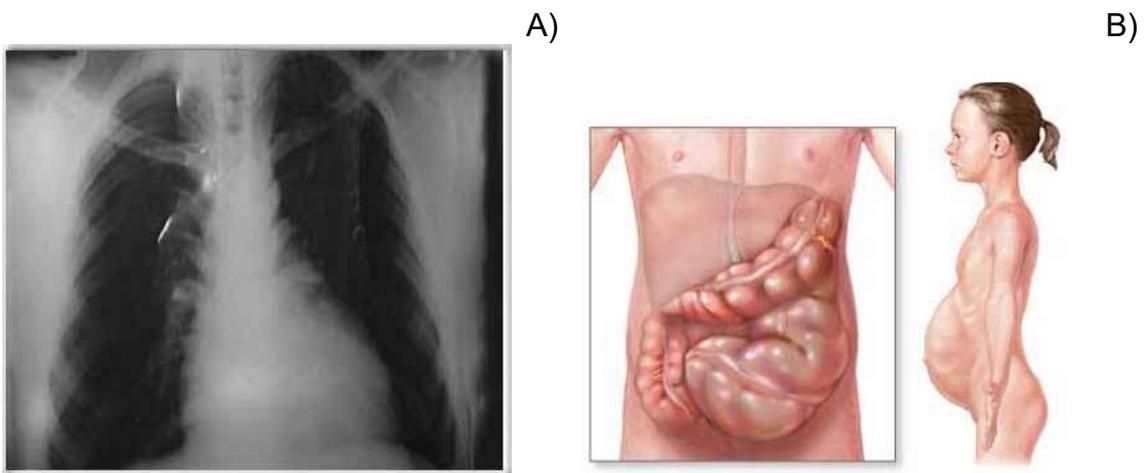
### **Fase indeterminada o latente:**

Después del periodo agudo se presenta una etapa de latencia en la que los parásitos se multiplican lentamente dentro de las células y los que salen como Tripomastigotes a la sangre circulante son destruidos por los anticuerpos, de ahí que los pacientes pueden ser identificados por la presencia de anticuerpos específicos. Hay disminución casi total de la sintomatología, permaneciendo esta situación por mucho tiempo sin que haya curación espontánea.



### Fase crónica :

Puede aparecer 10 a 30 años después de la fase aguda, en la que pudo o no haber síntomas (pasar inadvertida y por lo tanto no haber antecedentes de puerta de entrada). Los pacientes con enfermedad de Chagas crónica, suelen presentar daño irreversible en corazón u otros órganos.



**Figura 6:** Formas digestivas de la enfermedad de chagas. A)Desarrollo de megaesofago, B) Megacolon. Imagenes tomadas de <http://medlineplus.gov/>

*Formas digestivas* : Un buen número de pacientes con enfermedad de Chagas crónica (proporción variable y no muy bien definida en muchos países) desarrollan los llamados “megas “ frecuentemente megaesófago y megacolon (Figura 6).En caso de megaesófago se ha detectado la destrucción de los ganglios autónomos que están en las paredes viscerales, lo que acarrea trastornos en la motilidad esofágica, con aparición de disfagia, dolor epigástrico, regurgitaciones, etc. El tamaño de un megaesófago suele ser de dos a tres veces el diámetro normal del mismo .El megacolon se manifiesta como dolor abdominal y estreñimiento crónico, en casos muy severos puede haber obstrucción y perforación.

---

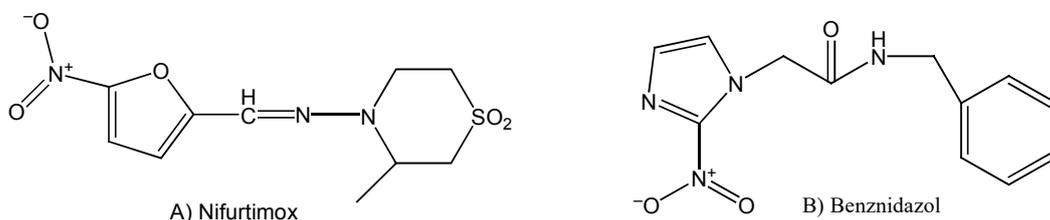
QUIMIOTERAPIA DE LA  
ENFERMEDAD DE CHAGAS :  
PRESENTE Y FUTURO



### 3.1 Quimioterapia de la enfermedad de Chagas.

A pesar del tiempo transcurrido desde el descubrimiento de Carlos Chagas (1909), todavía no se dispone de una quimioterapia eficaz para todas las formas clínicas de la enfermedad. En realidad el problema es grave porque una vez instaladas las lesiones en el organismo, ya nunca más se puede alcanzar la restitución integral de la zona afectada, a lo mas que se llega muchas veces es aminorar los síntomas determinados por dicha lesión, que persistirá durante toda la vida de la persona enferma.<sup>21-24</sup> Los únicos fármacos que se pueden aplicar al hombre de acuerdo a las normas éticas y clínicas internacionales son el Nifurtimox, y Benznidazol introducidos en los años sesentas<sup>24-28</sup>. Sin embargo estos fármacos se caracterizan por ser efectivos en la fase aguda de la infección Chagásica pero no en la fase crónica.

#### Nifurtimox y Benznidazol



**Figura 7:** Estructuras químicas de fármacos clínicamente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

El Nifurtimox (3-metil-N-[(5-nitro-2-furanyl)metilen]-4-tiomorfolinoamina-1,1-dioxido; Lampit<sup>®</sup>) es un producto de Bayer, A.G (<http://www.bayer.com/>) y el Benznidazole (2-nitro-N-(fenilmetil)-1H-imidazol-1-acetamida); producto de Roche (<http://www.roche.com/>) (Figura 7) reemplazaron a otros nitrofuranos como la furadantina, la nitrofurazona y la furaltadona, menos activos como agentes tripanocidas.



---

## Mecanismo de acción

El Nifurtimox y el Benznidazol actúan sobre el genoma del *T. cruzi*. Ambos inhiben la síntesis de ADN, del ARN y de las proteínas.<sup>29-32</sup> También aceleran la degradación de esas moléculas. Estos fármacos pueden ejercer su toxicidad por varios mecanismos: (a) acción directa del radical nitroanión sobre moléculas susceptibles, entre ellas el ADN; (b) generación de radicales libres del oxígeno, (aniones superóxido y de peróxido de hidrógeno) que con el Nifurtimox sería el agente citotóxico principal<sup>32-35</sup> y (c) reducción de moléculas reactivas: el nitrosofurano e hidroxilamina derivados de los nitrofuranos o nitroimidazoles cuya citotoxicidad es conocida; d) inhibición directa de la enzima<sup>36</sup>.

Estas reacciones pueden ocurrir tanto en *T. cruzi* como en el organismo huésped, lo que explicaría la toxicidad de los nitroderivados para ambos. Sin embargo, *T. cruzi* es un organismo deficiente en enzimas antioxidantes, por ejemplo, catalasa y superóxido dismutasa, lo que no ocurre con el huésped<sup>33-37</sup>. Esta diferencia determina un mayor efecto de los fármacos en el parásito.

Los efectos terapéuticos del Nifurtimox y del Benznidazol, presentan diferencias notables. Esas diferencias se explicarían, en parte por la existencia de cepas de *T. cruzi* con distinta susceptibilidad (o resistencia) a los fármacos, lo que constituye un problema biológico de gran interés. Por ejemplo, las cepas Tulahuen, Y y P son susceptibles al Nifurtimox mientras que las cepas Sonya y Colombiana no lo son<sup>38-40</sup>. Las diferentes respuestas del *T. cruzi* a los fármacos sugieren la existencia de diferencias moleculares entre las diferentes cepas del parásito. Parece oportuno sugerir, que la susceptibilidad/resistividad de la cepa infectante sea investigada antes de iniciar la quimioterapia. Para ello será necesaria la investigación molecular de las cepas infectantes en nuestro país.



### 3.2 Nuevos acercamientos racionales al tratamiento etiológico.

El conocimiento cada vez mayor de la biología básica *T. cruzi* está permitiendo la producción de nuevos fármacos a través del desarrollo racional, varias revisiones están disponibles<sup>41-45</sup>, así que resumiremos aquí solamente la base científica de los acercamientos más prometedores y de los progresos recientes en el campo.

#### **a) Inhibidores de la biosíntesis del esterol.**

*T. cruzi* requiere de esteroles específicos para la viabilidad y la proliferación de la célula en todas las etapas de su ciclo vital, y es extremadamente susceptible a los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol (IBE) que actúan en diversos niveles de la ruta biosintética del esterol in Vitro<sup>41,42</sup>. Estudios en Brasil han demostrado que los IBE comercialmente disponibles, que son altamente eficaces como fungiestáticos (tales como ketoconazol o itraconazol que inhiben la enzima C14 $\alpha$  esterol dimetilasa, alterando la permeabilidad de la membrana del parásito) no son de gran alcance para eliminar al *T. cruzi* de animales o de seres humanos infectados en estado crónico o parar la progresión de la enfermedad. Por el contrario, en Chile han demostrado que el itraconazol (Figura 8), administrado en dosis de 6mg/kg-día por 120 días a los pacientes crónicos de la enfermedad de Chagas, redujo marcadamente el número de pruebas xenodiagnósticas positivas y podía prevenir (97.8% de los casos) anomalías electrocardiográficas. Sin embargo, en la última década, nuevos derivados del triazol (Figura 8) tal como D0870 (productos farmacéuticos de Zeneca; (<http://www.astrazeneca.com>) y posaconazole (SCH 56592, instituto de investigación del Schering-Plough (<http://www.sch-plough.com/>), fueron capaces de inducir la curación parasitológica en modelo murino contra las formas agudas y crónicas de la



enfermedad. Más recientemente, otros triazoles tal como ravuconazol (BMS 207 147; Bristol-Myers Squibb; <http://www.bms.com/>), TAK-187 (Takeda Chemical Company; <http://www.takeda.co.jp/>) y UR-9825 (Grupo Uriach; <http://www.uriach.com/>) también han demostrado tener actividad tripanocida *in vitro* e *in vivo* <sup>46-49</sup>

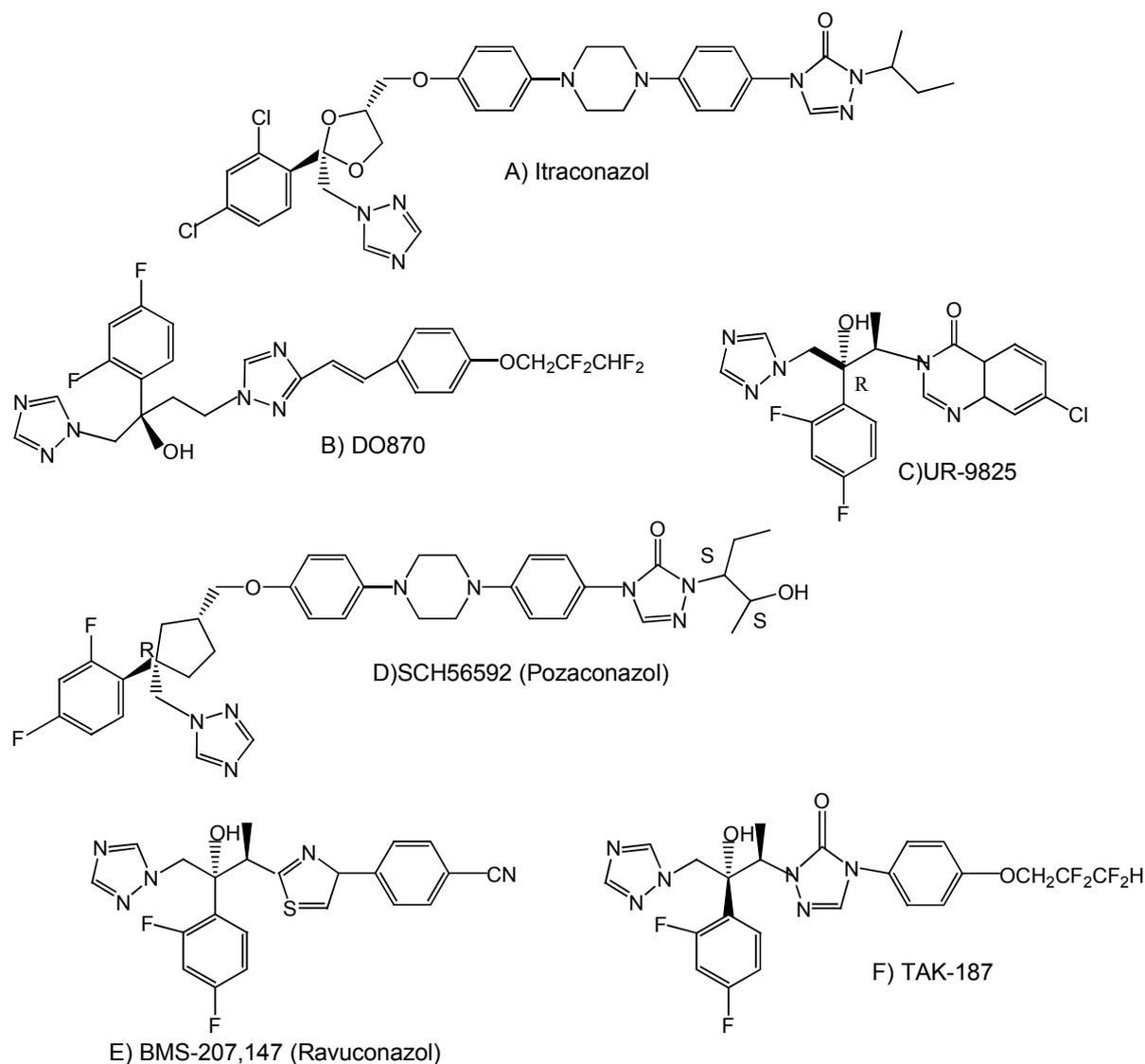


Figura 8 : Estructuras químicas de nuevos derivados de triazol, inhibidores de la enzima C14 $\alpha$  esterol dimetilasa en *T. cruzi*



## b) Inhibidores de la tripanotion reductasa.

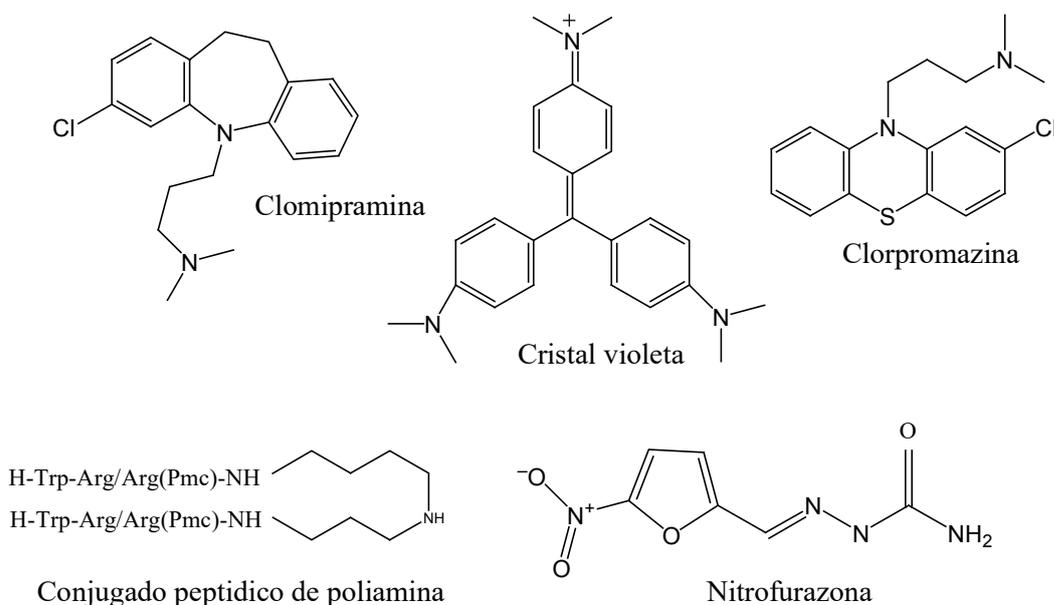


Figura 9 : Estructuras químicas de inhibidores de la enzima tripanotion reductasa (TR) en *T. cruzi*

El genero *Tripanosoma* , y en particular el *T. cruzi* es sensible al estrés oxidativo, los compuestos nitrados como el Nifurtimox y el Benznidazol generan radicales libres, los cuales interfieren con el metabolismo del oxígeno. A diferencia de las células del huésped, *T. cruzi* es deficiente en enzimas antioxidantes, que son esenciales para prevenir el daño oxidativo. La tripanotion reductasa (TR) es la enzima implicada en la protección del *T. cruzi* al estrés oxidativo, convirtiéndola en un blanco atractivo para el diseño de nuevos fármacos, en la literatura hay reportados<sup>50</sup> compuestos que no necesariamente están nitrados y que actúan como inhibidores competitivos de TR como la clomipramina (dibenzazepina), cristal violeta y la clorpromazina (fenotiazina) y del tipo no competitivo como lo son los conjugados peptidicos de poliamina, (Figura 9).



### c) Inhibidores de cisteína proteasas (cruzipaina, cruzaina).

*T. cruzi* se caracteriza por poseer una cisteína-proteasa, la cruzipaina (GP59/51) que constituye una fracción importante de las proteínas celulares y se encuentra en todas las formas del parásito, tiene función metabólica esencial y es necesaria para la transformación de Amastigotes en Tripomastigotes. Además interviene en la penetración de los Tripomastigotes en las células del huésped. Péptidos sintéticos o pseudopéptidos ligados a grupos diazo o cetona forman una unión estable con el tiol en el centro activo de la enzima. Cuando la estructura peptídica del inhibidor satisface la especificidad molecular del centro activo de la cruzipaina, se forma un compuesto covalente cruzipaina-inhibidor, catalíticamente inactivo.<sup>50</sup>

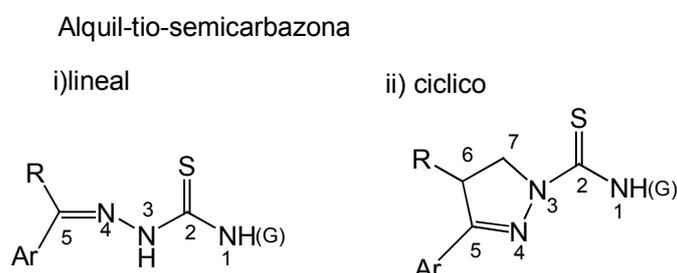


Figura 10. Estructura Química de inhibidores específicos de la cruzipaina, esencialmente la cistein-proteasa presente en todos los estados del *Tripanosoma Cruzi*.

Recientemente nuevos inhibidores de la cruzipaina (Figura 10), con actividad potente y selectiva contra *T. cruzi in vitro*, se han identificado. Por ejemplo la relación estructura-actividad (SAR) para los inhibidores no-peptídicos de la cruzipaina, basados en el trabajo realizado por Urbina y colaboradores<sup>51</sup> en semicarbazonas y tiosemicarbazonas fue descrito y explicado en base a la estructura y mecanismo sabidos de la enzima. Muchos de los compuestos que



---

eran activos en la gama nanomolar contra cruzipaina pura tenían actividad tripanocida contra los amastigotes intracelulares cultivados en células mamíferas in vitro.

### **3.3 Consideraciones para la síntesis de nuevos agentes tripanocidas.**

Las nitrofurazonas (5-nitro-2-furancarboxaldehído semicarbazonas) muestran actividad tripanocida, Cerecetto y colaboradores<sup>52</sup> han podido determinar que los sustituyentes en el N(4) de la nitrofurazona y el remplazamiento del anillo de furano por tiofeno en tales compuestos muestran una gran influencia de la actividad “in vitro”, en Epimastigotes de *T. cruzi* (cepa Talahuen).

Por otro lado Du y colaboradores<sup>53</sup> fueron los primeros en introducir las tiosemicarbazonas como compuestos funcionales para inhibir la cruzipaina, trabajos posteriores soportan la importancia de este grupo funcional, recientemente Fujii y colaboradores<sup>54</sup>, entre otros grupos de investigación<sup>55-57</sup> han sintetizado pequeñas librerías de tiosemicarbazonas, que actúan como inhibidores de la cruzipaina con lo que se ha podido determinar que para dicha actividad se requiere la unión de la tiosemicarbazona a anillos aromáticos o anillos heterocíclicos, y que el N(1) se encuentre sin sustituir.

El diseño y síntesis de los nuevos agentes tripanocidas incluidos en el presente trabajo, se basó en la información establecida para la relación estructura-actividad biológica de los derivados inhibidores de la tripanotión reductasa (TR) y la cruzipaina respectivamente, por lo que se decide mantener la estructura química de la nitrofurazona, y se introducen los remplazamientos del anillo de furano por tiofeno, y el de semicarbazona por tiosemicarbazona, además de obtener los compuestos sin el sustituyente nitro en posición 2 del anillo heterocíclico. La estructura química de los compuestos sintetizados se presenta en la Figura 11.

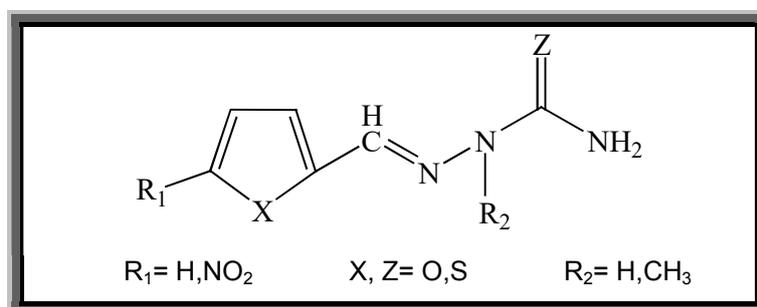


Figura 11. Estructura Química de los nuevos agentes tripanocidas.

Los agentes sintetizados fueron evaluados “in vitro” con el fin de obtener información si las diferencias electrónicas y estéricas entre los átomos oxígeno y azufre marcan una substancial diferencia en la actividad biológica, así como la presencia del grupo nitro en el anillo heterocíclico. Esta información puede servir de base a proyectos futuros que permitan establecer una relación estructura-actividad antiparasitaria, permitiendo con la información recabada diseñar nuevas moléculas más selectivas, y menos tóxicas.

---

# **OBJETIVOS**



---

1. Proponer y desarrollar una ruta de síntesis para obtener los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, mediante una ruta sintética de tres pasos.

2. Caracterizar los productos intermediarios y finales haciendo uso de las técnicas de :

- Espectroscopía de Infrarrojo
- Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H , <sup>13</sup>C y Bidimensional
- Espectrometría de Masas por impacto electrónico.

3. Realizar el estudio completo de Espectrometría de Masas por impacto electrónico, y Disociación Inducida por Colisión (CID) para proponer los patrones y mecanismos de fragmentación, para la identificación de los productos finales.

4. Llevar a cabo la evaluación “*in vitro*” de los compuestos sintetizados con Epimastigotes y Tripomastigotes del *Trypanosoma cruzi*, parásito causante de la enfermedad de Chagas.

---

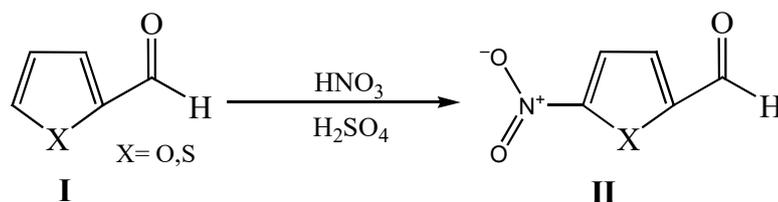
PARTE  
EXPERIMENTAL



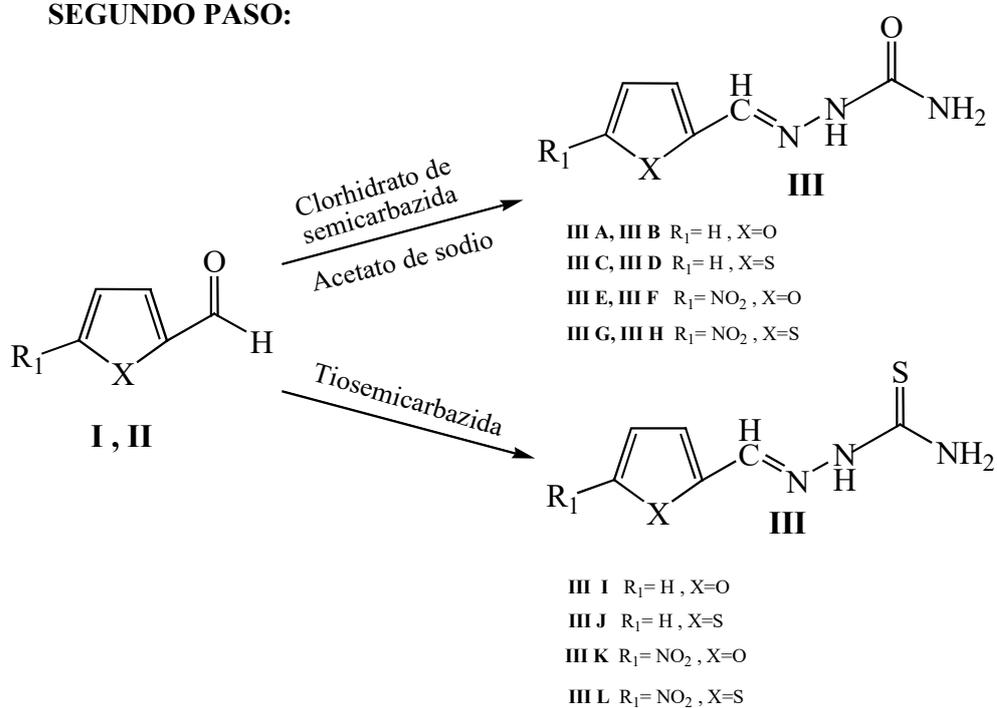
## 5.1 SÍNTESIS QUÍMICA

### Ruta General de Síntesis:

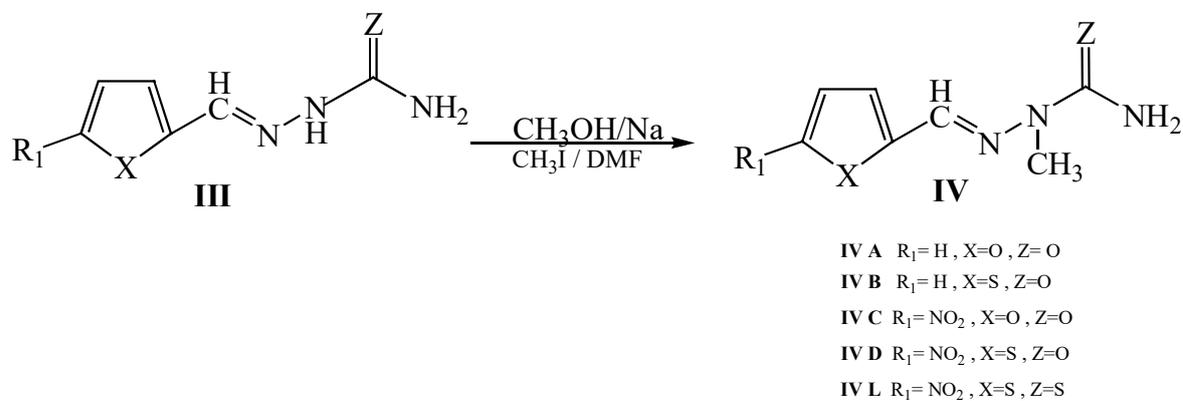
#### PRIMER PASO:



#### SEGUNDO PASO:

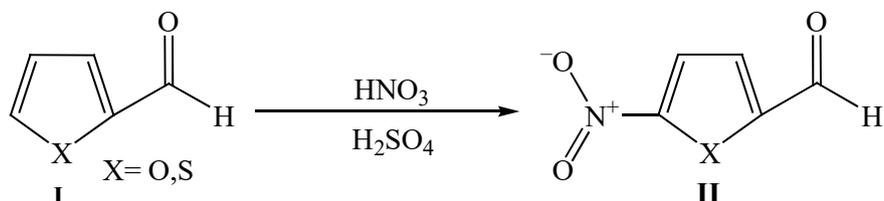


#### TERCER PASO:





### 5.1.1 Obtención del 5-nitro-furan-2-carboxaldehído y del 5-nitro-tiofen-2-carboxaldehído



En un matraz de dos bocas provisto de refrigerante en posición de reflujo y enfriado con hielo seco, se adicionan 20.7 mmol de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. y 8.0 mmol del aldehído correspondiente manteniendo la temperatura a  $-10^\circ\text{C}$  y en agitación constante. Por separado en un matraz Erlenmeyer se prepara una mezcla de  $\text{HNO}_3$  conc. (29 mmol) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15 mmol) en baño de hielo, la cual se adiciona lentamente durante 2 horas a la mezcla anterior. Una vez terminada la adición se mantiene la reacción en agitación y a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se incrementa la temperatura gradualmente a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionan 30 g de hielo de agua, manteniendo la agitación durante unos minutos. Se realizan extracciones con dietil éter, la fase etérea se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, y finalmente se realiza una destilación a presión reducida.

**Ia. 5-nitrofuran-2-carboxaldehído.** Sólido amarillo, p.f  $32-35^\circ\text{C}$ . Rendimiento del 55%

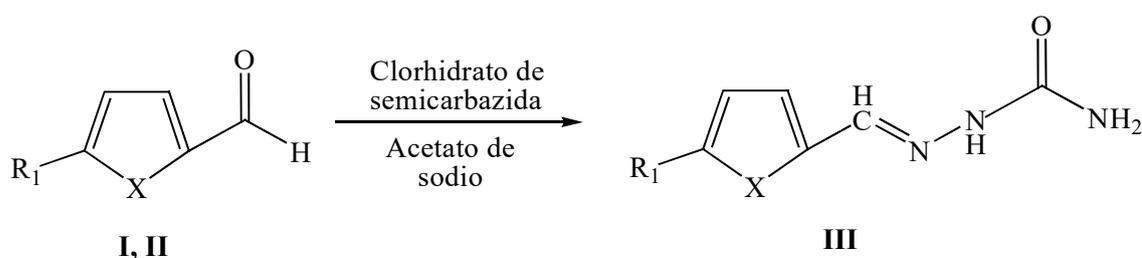
IR:  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3158 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1577 y 1490 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1026 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ), 2875 y 1689 ( $\text{CHO}$ ) 1538 y 1350 ( $\text{NO}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$ : DMSO -  $d_6$ /ppm 9.76 (s, -CHO), 7.78 (d,  $\text{H}_4$ ), 7.72 (d,  $\text{H}_3$ )

**Ib: 5-nitrotiofen-2-carboxaldehído.** Sólido café, p.f  $75-77^\circ\text{C}$ . Rendimiento del 62%

IR:  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3105 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 1535 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 2850 y 1663 ( $\text{CHO}$ ), 1509 y 1348 ( $\text{NO}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$ : DMSO -  $d_6$ /ppm 9.99 (s, -CHO), 8.20 (d,  $\text{H}_4$ ), 8.03 (d,  $\text{H}_3$ )



### 5.1.2 Obtención de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído) semicarbazona, donde R<sub>1</sub>= H, NO<sub>2</sub>.



#### **Método I:**

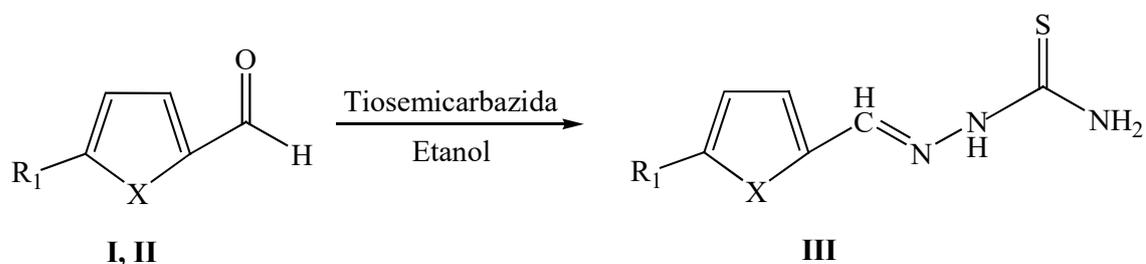
En un mortero se colocan 1.0 mmol de clorhidrato de semicarbazida y 1.2 mmol de acetato de sodio, con ayuda del pistilo se mezclan los reactivos hasta que se torne líquida la mezcla, a la cual se le adicionan 1.0 mmol del aldehído correspondiente y se mantiene mezclando hasta formar una pasta. La semicarbazona es separada con agua fría. El producto sólido es filtrado a alto vacío y lavado con agua fría<sup>58</sup>. Se obtienen 4 compuestos finales (III A, III C, III E y III G) con punto de fusión definido y rendimientos del 72-92 % , que corresponden al isómero Syn, ver Tabla 1.

#### **Método II:**

En un matraz Erlenmeyer se disuelven en 3.0 mL de etanol 1.2 mmol de acetato de sodio y 1.0 mmol de clorhidrato de semicarbazida, dejando en agitación durante 30-40 minutos, se agrega lentamente el aldehído correspondiente, dejando en agitación nuevamente durante 30 minutos. A la mezcla se le adiciona agua fría para obtener un precipitado que corresponde a la semicarbazona, el cual se filtra y lava con agua fría.<sup>53</sup> Se obtienen 4 compuestos finales (III B, III D, III F y III H) con punto de fusión definido y rendimientos del 80-93% que corresponden al isómero Anti, ver Tabla 1.



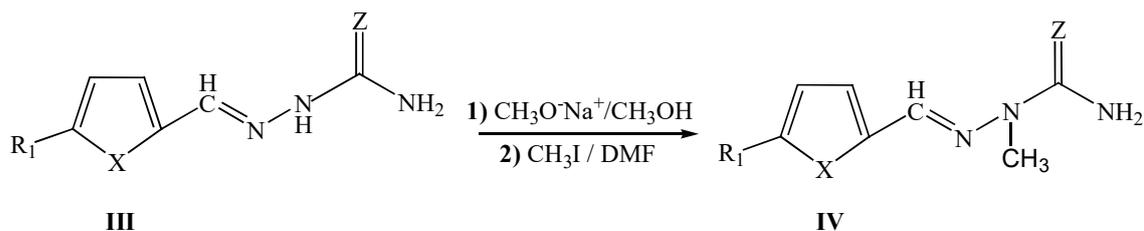
**5.1.3 Obtención de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído) tiosemicarbazona, donde R<sub>1</sub>=H, NO<sub>2</sub>.**



En un matraz de dos bocas provisto de refrigerante en posición de reflujo se adiciona 1.0 mmol del aldehído correspondiente y 1 mmol de tiosemicarbazida disueltos en etanol, la mezcla se deja en reflujo y en agitación constante durante 3 horas. Transcurrido el tiempo se deja enfriar en un baño de hielo, para obtener un precipitado que corresponde a la tiosemicarbazona, el cual se filtra y se lava con etanol.<sup>53</sup> Los compuestos obtenidos (III I, III J, III K y III L) que corresponden al isómero Anti, presentan punto de fusión definido y rendimientos del 90-95% ,ver Tabla 1.



#### 5.1.4 Obtención de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-metil semicarbazona y tiosemicarbazona, donde R<sub>1</sub>=H, NO<sub>2</sub>.



En un matraz de dos bocas con refrigerante en posición de reflujo, se preparan 0.03 moles de metóxido de sodio, posteriormente se le adiciona 0.025 moles de semicarbazona o tiosemicarbazona, y 25 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. Se coloca en agitación a temperatura ambiente, durante 40 minutos. La solución del derivado de sodio es enfriada a 5°C, agregando lentamente 0.365 moles de yoduro de metilo. La reacción se mantiene bajo esas condiciones durante 2 horas.

La mezcla de reacción se somete a extracciones con agua / diclorometano (3 veces), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a alto vacío obteniéndose un aceite de color café; el cual se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo (20:80). Sólidos correspondientes al isómero Anti, con punto de fusión definidos y rendimientos entre 50-70%. (5 productos finales, IV A, IV B, IV C, IV D y IV L). Ver Tabla 1.



## 5.2 EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los ensayos para determinar la posible actividad tripanocida de los compuestos se llevaron a cabo con Epimastigotes y Tripomastigotes del *T. cruzi*

### Evaluación *in vitro* con Epimastigotes.

#### Parásito

Cepa INC-1. Aislado de paciente femenino, mayor de 40 años de edad. Procedente de Oaxaca.

#### Metodología

En una placa de cultivo celular se coloca lo siguiente: medio de cultivo de infusión de hígado, triptosa (LIT) a un volumen final de 300µL, Epimastigotes (500,000 parásitos por pozo, el conteo se realiza con un hematocitómetro) finalmente se añaden los compuestos a la concentración requerida (300µL/mL) los cuales previamente son pesados y disueltos en dimetil sulfóxido (DMSO), en la prueba el solvente alcanza una concentración final de 0.3 %. A continuación la placa cubierta, se coloca en una cámara húmeda, y se incuba a 4 °C por 24 horas.

En cada ensayo se colocan dos blancos y un control positivo:

Blanco 1: Solamente parásitos en el medio de cultivo.

Blanco 2: Parásitos + disolvente en medio de cultivo.

Control positivo: violeta de genciana a una concentración de 100 µL/mL

Todas las pruebas se realizan por duplicado. La cuenta se realiza con un hematocitómetro, expresando el resultado en parásitos/mL.

Para el cálculo de Supervivencia se aplica la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Supervivencia} = \frac{\text{Cantidad de parásitos de la muestra}}{\text{Cantidad de parásitos del blanco}} \times 100$$



---

---

## Evaluación *in vitro* con Tripomastigotes<sup>57-60</sup>

### Parásitos:

Cepa INC-5. Aislado en 1997. Paciente femenino de 58 años de edad, procedente de Congregación Guanajuato.

Cepa NINOA. Aislado en 1986. Paciente femenino de 8 años de edad, procedente de Oaxaca.

### Metodología:

Se realiza una inoculación con Tripomastigotes metacíclicos por vía intraperitoneal a ratones macho CD1 con peso aproximado de 25 g. Una vez alcanzado el punto máximo de la parasitemia (monitoreada por el método de Pizzi)<sup>59</sup>. Se obtiene la sangre infectada por punción cardiaca, la cual es diluida con solución salina estéril (SSE) a  $2 \times 10^6$  parásitos/mL.

Las evaluaciones se realizan en placas con 96 pozos. A cada uno de los pozos se agrega 126  $\mu$ L de sangre infectada ( $2 \times 10^6$  parásitos/mL), 5  $\mu$ L de la solución de los compuestos a evaluar, disueltos en DMSO, a una concentración final de 500  $\mu$ g/mL. Las placas se mantienen a 4 °C por 24 horas. Como control positivo se usa cristal violeta a una concentración de 7.5  $\mu$ g/mL., en DMSO (2.5 % v/v) y a su vez se determina el efecto del Nifurtimox y Benznidazol, (fármacos comerciales) a las mismas concentraciones de los compuestos a evaluar; cada uno por triplicado. La concentración de parásitos se determina con un microscopio óptico a 40x, por el método de Pizzi, en donde la reducción de la concentración del parásito (lisis del parásito) se determina en comparación con un blanco (parásitos sin tratar).

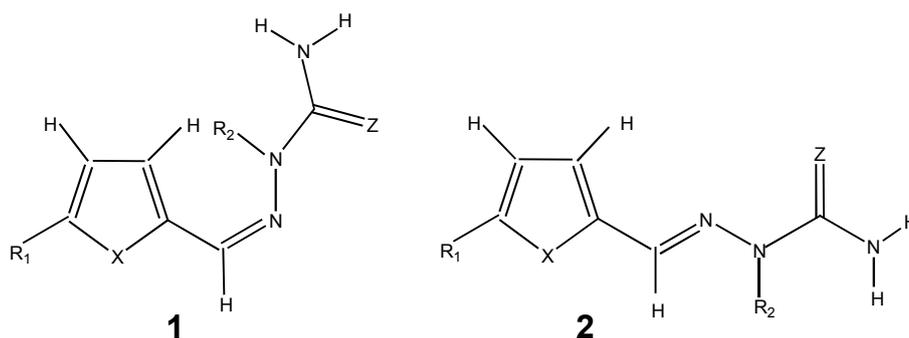
---

RESULTADOS  
Y  
ANÁLISIS



## 6.1 Rendimientos y características de los compuestos sintetizados.

Se lograron sintetizar 17 compuestos derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona (Figura 12). En la Tabla 1 se hace referencia de los rendimientos y características de cada uno de ellos.



**Figura 12.** Estructura general de los 17 derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, en donde R<sub>1</sub>= H,NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H,CH<sub>3</sub> y X,Z=O,S. La estructura 1 corresponde al isómero Syn, mientras que la estructura 2 corresponde al isómero Anti.

Los compuestos asignados con I= 1,2 tienen el mismo peso molecular y similares espectros de infrarrojo, por lo cual se sugiere que los compuestos son isómeros geométricos, Syn/Anti respectivamente. Esta hipótesis se fundamenta en los resultados obtenidos del estudio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Pág. 45) y Difracción de Rayos X (Pág. 65).

En la obtención de semicarbazonas se utilizaron dos metodologías diferentes; logrando obtener por el método I el isómero Syn y por el método II al isómero Anti, los cuales son asignados como I= 1,2 respectivamente en la Tabla 1. En el caso de las tiosemicarbazonas y compuestos N-metilados solamente se logra obtener los compuestos que corresponden al isómero Anti.



**Tabla 1.** Rendimiento y características de los 17 compuestos sintetizados.

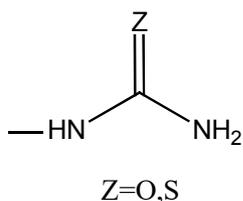
Compuesto	Sustituyentes				I	Fórmula Condensada	P.M g/mol	Punto de fusión	% Rendimiento	Características Físicas.
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>						
<b>III A</b>	O	O	H	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	153	180-184	84	Sólido, crema
<b>III B</b>	O	O	H	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	153	193-195	80	Sólido, crema
<b>III C</b>	S	O	H	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS	169	208-210	85	Sólido, café
<b>III D</b>	S	O	H	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS	169	214-216	93	Sólido, café
<b>III E</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	198	222-224	72	Sólido, amarillo
<b>III F</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	198	228-230	88	Sólido, amarillo
<b>III G</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	214	223-225	92	Sólido, amarillo
<b>III H</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	214	216-218	83	Sólido, amarillo
<b>III I</b>	O	S	H	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS	169	144-146	93	Sólido, café
<b>III J</b>	S	S	H	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	185	184-186	91	Sólido, café
<b>III K</b>	O	S	NO <sub>2</sub>	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	214	>270	95	Sólido, amarillo
<b>III L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	H	2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	230	>270	90	Sólido, amarillo
<b>IV A</b>	O	O	H	CH <sub>3</sub>	2	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	167	130-132	70	Sólido, crema
<b>IV B</b>	S	O	H	CH <sub>3</sub>	2	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS	183	128-130	65	Sólido, café
<b>IV C</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	212	193-195	63	Sólido, amarillo
<b>IV D</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	228	216-218	50	Sólido, amarillo
<b>IV L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	244	155-157	60	Sólido, rojizo

Donde I = isómero, 1= isómero Syn, 2= isómero Anti, y P.M = Peso Molecular



## 6.2 Espectroscopia de Infrarrojo (IR)

Los Espectros de Infrarrojo se realizaron en un Espectrofotómetro Nicolet Magna TR-750, en pastilla de KBr. Los resultados correspondientes a cada compuesto se resumen en la Tabla 2. De forma ilustrativa, en el anexo se encuentran los espectros correspondientes a los compuestos III G y III H isómeros Syn / Anti respectivamente del 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona. En general en los 17 compuestos sintetizados se observan las siguientes vibraciones.<sup>61-63</sup>



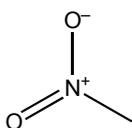
- Vibración de tensión del enlace NH<sub>2</sub> se observa de 3500 a 3300 cm<sup>-1</sup>. Intensidad variable, en general dos bandas.
- Vibración de tensión de enlace NH se observa de 3450 a 3300 cm<sup>-1</sup>. Única banda, de intensidad variable.
- Vibración de tensión del enlace C=O se observa de 1690 a 1650 cm<sup>-1</sup>, la intensidad de la banda es fuerte.
- Vibración de tensión del enlace C=S se observa de 1140 a 1090 cm<sup>-1</sup>.
- Vibración de tensión del enlace C-N se observa de 1450 a 1350 cm<sup>-1</sup>.

-CH=N



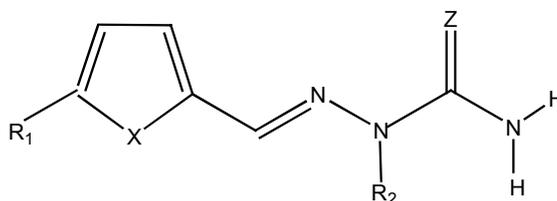
X=O,S

- Se observa aproximadamente en 1690-1520 cm<sup>-1</sup>
- Vibración de tensión del enlace C-H aromático se observa en 3125 a 3050 cm<sup>-1</sup> para el tiofeno y en 3165 a 3125 cm<sup>-1</sup> para el furano. Intensidad variable.
- Vibración de tensión del enlace C=C conjugado el cual se observa en 1535 a 1515 cm<sup>-1</sup> para el tiofeno; en 1610 a 1560 cm<sup>-1</sup> y 1510 a 1475 cm<sup>-1</sup> para el furano.
- Vibración de tensión del enlace C-O-C en 1190 a 990 cm<sup>-1</sup>.



- Vibración de tensión del enlace C-NO<sub>2</sub> se observa de 1560 a 1490 cm<sup>-1</sup>, banda intensa y de anchura media y en la región de 1360 a 1310 cm<sup>-1</sup>.

**Tabla 2.** Vibraciones moleculares obtenidas del estudio de Espectroscopia de Infrarrojo (IR) de los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona.



Núm.	Sustituyentes				I	N-H	C-H <sub>arom.</sub>	C=O	C=S	CH=N	C=C	C-N	C-O-C	NO <sub>2</sub>
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>										
III A	O	O	H	H	1	3458 3282	3163	1692	—	1655	1601 1519	1433	1098	—
III B	O	O	H	H	2	3458 3281	3162	1691	—	1655	1601 1518	1431	1098	—
III C	S	O	H	H	1	3456 3284	3104	1691	—	1647	1532	1432	—	—
III D	S	O	H	H	2	3456 3283	3105	1691	—	1646	1501	1432	—	—
III E	O	O	NO <sub>2</sub>	H	1	3462 3290	3156	1716	—	1584	1584 1454	1389	1020	1508 1350
III F	O	O	NO <sub>2</sub>	H	2	3489 3284	3132	1677	—	1584	1584 1454	1382	1024	1502 1355
III G	S	O	NO <sub>2</sub>	H	1	3486 3372	3065	1716	—	1681	1488	1430	—	1586 1331
III H	S	O	NO <sub>2</sub>	H	2	3486 3369	3066	1680	—	1680	1512	1434	—	1586 1334
III I	O	S	H	H	2	3410 3222	3139	—	1097	1609	1583 1476	1392	1097	—
III J	S	S	H	H	2	3413 3234	3019	—	1099	1609	1537	1429	—	—
III K	O	S	NO <sub>2</sub>	H	2	3464 3308	3122	—	1108	1598	1537 1479	1393	1058	1537 1355

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.



**Tabla 2.**(Continuación) Vibraciones moleculares obtenidas del estudio de Espectroscopia de Infrarrojo (IR) de los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona.

Núm.	Sustituyentes				I	N-H	C-H <sub>arom.</sub>	C=O	C=S	CH=N	C=C	C-N	C-O-C	NO <sub>2</sub>
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>										
<b>III L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	H	2	3472 3316	3068	---	1103	1607	1526	1433	---	1542 1335
<b>IV A</b>	O	O	H	CH <sub>3</sub>	2	3536 3416	---	1683	---	1624	1604 1475	1425	1065	---
<b>IV B</b>	S	O	H	CH <sub>3</sub>	2	3476 3301	3099	1702	----	1651	1524	1420	---	---
<b>IV C</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	3474 3365	3142	1703	---	1581	1580 1516	1426	1103	1515 1351
<b>IV D</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	3474 3362	3113	1697	----	1576	1528	1390	----	1494 1330
<b>IV L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	3447 3298	3100	----	1114	1617	1578	1422	----	1518 1330

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.

### 6.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se realizaron en un Espectrómetro Varian Unity 300 operado a 300 MHz y la RMN <sup>13</sup>C en un Espectrómetro Varian Unity 500 operado a 125 MHz. El disolvente que se utilizó para determinar los espectros de RMN es DMSO-d<sub>6</sub>, y como estándar interno tetrametilsilano (TMS).

El análisis correspondiente a los 17 compuestos sintetizados se ejemplifica a continuación con los compuestos III G y III H que corresponden a los isómeros Syn y Anti respectivamente del 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona.

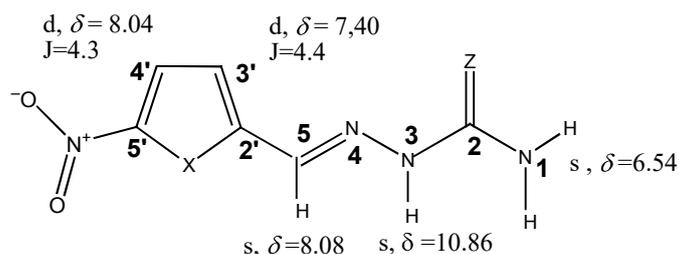
#### RMN <sup>1</sup>H

Los resultados de los desplazamientos químicos (δ) y sus constantes de acoplamiento (J) en RMN <sup>1</sup>H de los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona; se presentan en la Tabla 3.



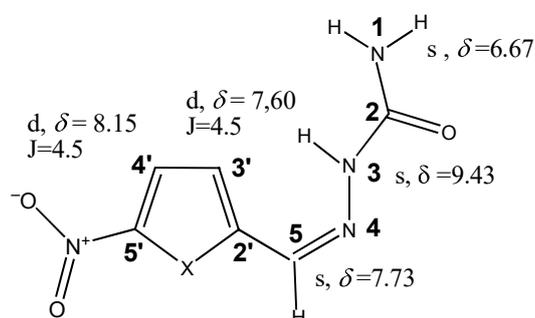
Una solución del compuesto III H en DMSO-d<sub>6</sub>, mismo que fue sintetizado por el Método II, para la obtención de semicarbazonas, fue examinado por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN <sup>1</sup>H).

El espectro de RMN <sup>1</sup>H presenta cinco señales; una señal simple con un desplazamiento químico ( $\delta$ ) de 6.54 ppm correspondiente al NH<sub>2</sub>, una señal doble con un  $\delta$ =7.40 y una constante de acoplamiento (J) de 4.4 Hz, correspondiente al H<sub>3'</sub> del anillo heterocíclico, otra señal doble con un  $\delta$ =8.04 ppm y una J=4.3 Hz., correspondiente al H<sub>4'</sub> del anillo heterocíclico; dos señales simples, una con un  $\delta$ =8.08 (H<sub>5</sub>) y la otra con un  $\delta$ =10.86 (H<sub>3</sub>), tal como se representa en la Figura 13 y en el Espectro 4 del anexo.



**Figura 13** . Asignación de las señales características de RMN <sup>1</sup>H para el compuesto III H, 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tioformil semicarbazona, isómero Anti. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J), en Hz.

Al analizar por RMN <sup>1</sup>H el compuesto III G, el cual fue sintetizado por el Método I para la obtención de semicarbazonas, el espectro presenta un aumento de cinco señales con respecto al compuesto III H; tres señales simples  $\delta$ =6.67 (NH<sub>2</sub>),  $\delta$ =7.73 (H<sub>5</sub>) y  $\delta$ =9.43 (H<sub>3</sub>), dos señales dobles; con  $\delta$ =7.60 (H<sub>3'</sub>), J= 4.5 Hz y  $\delta$ =8.15 (H<sub>4'</sub>), J= 4.5 Hz ;correspondientes al isómero Syn del 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tioformil semicarbazona tal como se representa en la Figura 14 y en el Espectro 5 del Anexo. En donde se observa los desplazamientos químicos de 0.275 ppm ( -CH=N) y de 1.272 ppm ( H<sub>3</sub> ) del isómero Syn a campo alto, con respecto al isómero Anti.



**Figura 14.** Asignación de las señales características de RMN <sup>1</sup>H para el compuesto 7, 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona, isómero Syn. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J), en Hz.

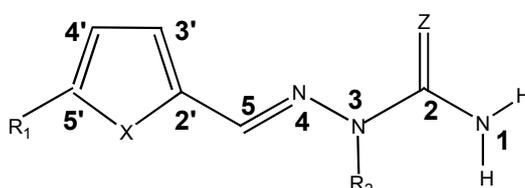
Dado que en solución el compuesto III G tiene la mezcla de los isómeros Syn y Anti del 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona; se realizó un estudio de RMN <sup>1</sup>H modificando la temperatura de 25 a 100 °C, con el fin de visualizar si esta tenía efecto en la conversión del isómero Syn al Anti. En los espectros 4 y 5 del Anexo se observa que las señales correspondientes a los hidrógenos del isómero Syn van disminuyendo con respecto al aumento de la temperatura, sin llegar a la desaparición total, es decir la transformación completa al isómero Anti; ya que probablemente la temperatura máxima (100° C) que se alcanzó en el experimento no fue suficiente. Lo cual nos da un indicio de que a temperaturas elevadas el compuesto en solución realiza una conversión completa del isómero Syn al Anti. Espectros 5 y 6, del Anexo.

También se realizó un experimento para visualizar el efecto del tiempo en la conversión Syn/Anti a temperatura de 25° C, con lo que se logró observar que en solución hay una rápida conversión, ya que una hora fue suficiente para la conversión completa, Syn/Anti. Como se ilustra en el Espectro 7 del Anexo.



Por lo anterior, se puede sugerir que la conversión Syn/Anti se ve favorecida en solución en tiempos cortos y a temperaturas elevadas. Ya que probablemente en solución es más estable el isómero Anti, ya que requiere menor energía que el isómero Syn para mantener la conformación.<sup>66-66</sup>

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos “ $\delta$ ” (ppm) y constantes de acoplamiento “J” (Hz) del estudio de RMN  $^1\text{H}$ , para los derivados 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona.

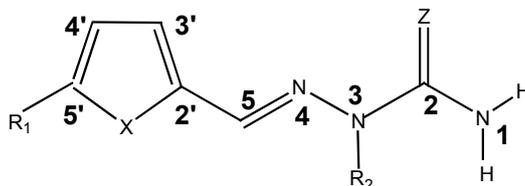


Desplazamientos Químicos “ $\delta$ ” (ppm) Constantes de Acoplamiento “J” (Hz)												
Compuesto	Sutituyentes					Hidrógeno						
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	I	NH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3'</sub>	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>
<b>III A</b>	O	O	H	H	1	6.29 b	10.27 s	----	7.78 s	6.77 d J=3.0	6.54 d J=3.4	7.70 d J=1.6
<b>III B</b>	O	O	H	H	2	6.28 b	10.23 s	----	7.75 s	6.77 d J=3.3	6.54 d J=3.4	7.70 d J=1.7
<b>III C</b>	S	O	H	H	1	6.26 b	10.23 s	----	8.03 s	7.30 d J=3.6	7.05 d J=4.8	7.54 d J=5.1
<b>III D</b>	S	O	H	H	2	6.25 b	10.30 s	----	8.08 s	7.29 d J=3.5	7.04 d J=5.0	7.52 d J=5.0
<b>III E</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	1	9.61 b	10.77 s	----	7.80 s	7.22 d J=3.9	7.76 d J=3.9	----
<b>III F</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	2	9.66 b	10.90 s	----	7.86 s	7.20 d J=3.8	7.73 d J=4.0	----
<b>III G</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	1	6.67 b	10.71 s	----	8.14 s	7.60 d J=4.4	8.04 d J=4.3	----
<b>III H</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	2	6.54 b	10.86 s	----	8.06 s	7.38 d J=4.3	8.03 d J=4.3	----
<b>III I</b>	O	S	H	H	2	8.17 b	11.39 s	----	7.95 s	6.95 d J=3.4	6.60 d J=3.3	7.7 d J=1.7

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti, b= broad (ancha) ; s= singulete , d= doblete.



**Tabla 3.** (Continuación) Desplazamientos químicos “ $\delta$ ”(ppm) y constantes de acoplamiento “J” (Hz) del estudio de RMN  $^1\text{H}$ , para los derivados 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona.



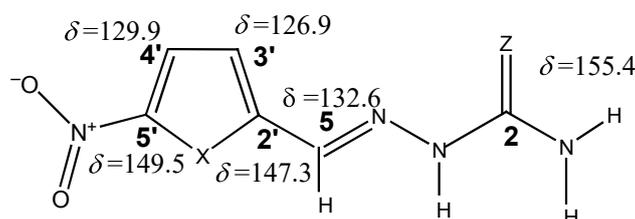
Desplazamientos Químicos “ $\delta$ ” (ppm) Constantes de Acoplamiento “J” (Hz)												
Sutituyentes						Hidrógeno						
Compuesto	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	I	NH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3'</sub>	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>
<b>III J</b>	S	S	H	H	2	8.11 b	11.39	----	8.22 s	7.41 d J=3.6	7.08 d J=5.0	7.57 d J=5.1
<b>III K</b>	O	S	NO <sub>2</sub>	H	2	8.49 b	11.82 s	----	7.96 s	7.77 d J=3.9	7.35 d J=3.8	----
<b>III L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	H	2	8.41 b	11.77 s	---	8.17 s	7.48 d J=4.3	8.03 d J=4.3	----
<b>IV A</b>	O	O	H	CH <sub>3</sub>	2	7.27 b	----	3.31 s	7.40 s	6.63 d J=3.4	6.47 d J=3.4	7.47 d J=1.7
<b>IV B</b>	S	O	H	CH <sub>3</sub>	2	6.55 b	----	3.32 s	7.90 s	7.39 d J=3.6	7.54 d J=4.8	7.53 d J=4.8
<b>IV C</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	6.95 b	----	3.22 s	7.63 s	7.37 d J=4.2	7.78 d J=3.9	----
<b>IV D</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	6.85 b	----	3.31 s	7.92 s	7.45 d J=4.2	8.08 d J=4.5	----
<b>IV L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	8.38 b	----	3.31 s	8.08 s	7.50 d J=4.5	8.03 d J=4.5	----

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti, b= broad (ancha) ; s= singulete , d= doblete.



Por su parte los análisis de RMN  $^{13}\text{C}$ , así como la RMN Bidimensional, COSY y HETCOR confirmaron que los compuestos III G y III H, corresponden a los isómeros Syn y Anti respectivamente, del compuesto 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona.

### RMN $^{13}\text{C}$

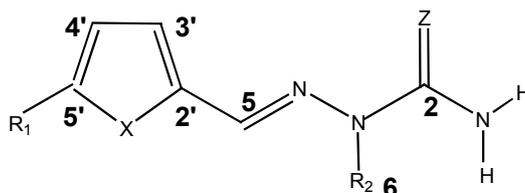


**Figura 15.** Asignación de las señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto III H, 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona, isómero Anti. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  provee información directa acerca del esqueleto de carbono de la molécula. La asignación de cada uno de los carbonos está representada en la Figura 15 y en el Espectro 10, (Ver Anexo) en el cual se pueden observar los seis carbonos correspondientes al compuesto 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona. En donde cabe resaltar que los carbonos no protonados C<sub>2'</sub> y C<sub>5'</sub> son desplazados a campo bajo debido al incremento de la densidad electrónica, resultado de la presencia del grupo nitro en el C<sub>5'</sub>, mientras que en el C<sub>2'</sub> esto es debido a la deslocalización de los electrones π con el enlace C<sub>5</sub>=N<sub>4</sub>. En la Tabla 4 se resumen los desplazamientos químicos para los 17 compuestos sintetizados.



**Tabla 4.** Asignación de las señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  para los derivados 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm.



Desplazamientos Químicos " $\delta$ " (ppm)												
Compuesto	Sutituyentes					Carbono						
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	I	C2	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>III A</b>	O	O	H	H	1	156.1	129.8	---	149.7	110.2	111.4	143.4
<b>III B</b>	O	O	H	H	2	156.2	130.3	----	149.8	110.4	111.5	143.6
<b>III C</b>	S	O	H	H	1	156.3	134.8	----	139.4	128.7	127.6	127.4
<b>III D</b>	S	O	H	H	2	155.9	134.1	----	139.3	128.1	127.2	126.9
<b>III E</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	1	155.8	127.3	----	153.1	112.1	115.2	151.2
<b>III F</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	H	2	156.4	127.8	----	153.2	112.5	115.4	153.2
<b>III G</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	1	155.6	132.6	----	147.3	127.0	130.0	149.7
<b>III H</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	H	2	155.4	132.7	----	147.3	126.9	129.9	149.6
<b>III I</b>	O	S	H	H	2	177.8	132.5	----	149.3	112.1	112.6	144.8
<b>III J</b>	S	S	H	H	2	177.6	137.9	----	138.6	130.6	128.0	128.9
<b>III K</b>	O	S	NO <sub>2</sub>	H	2	178.4	129.6	----	151.4	114.8	113.0	152.3
<b>III L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	H	2	178.2	135.1	----	146.5	128.9	130.2	150.6
<b>IV A</b>	O	O	H	CH <sub>3</sub>	2	156.8	127.1	27.7	150.3	110.9	111.7	143.5
<b>IV B</b>	S	O	H	CH <sub>3</sub>	2	155.9	132.1	27.9	140.1	128.5	127.6	126.9
<b>IV C</b>	O	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	155.6	125.0	28.4	154.2	111.3	115.5	154.2
<b>IV D</b>	S	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	155.4	130.6	28.6	148.2	127.3	130.3	149.7
<b>IV L</b>	S	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2	170.1	137.5	31.5	140.3	128.1	129.3	152.0

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.



### **$^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY:**

El espectro de COSY (Correlation Spectroscopy) revela la interacciones  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  en la molécula, tal como se ilustra en el Espectro 12, del Anexo.

En donde se puede observar la interacción del  $\text{H}_3$  (NH) con  $\text{H}_1$  ( $\text{NH}_2$ ), y la interacción del  $\text{H}_5$  ( $\text{CH}=\text{N}$ ) con el  $\text{H}_3$  (NH); incluso a dos enlaces de distancia.

Estas interacciones sólo son posibles cuando el compuesto corresponde al isómero Anti, tal como se presentó en la Figura 15. Así como la interacción del  $\text{H}_{3'}$  con el  $\text{H}_{4'}$  del anillo de tiofeno. También se analizó el espectro correspondiente al isómero Syn, sin embargo en este no se logra observar dichas interacciones. Con esto se sugiere que el compuesto III G y III H corresponden al isómero Syn y Anti respectivamente del 5'- $\text{NO}_2$ -2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona.

### **HETCOR:**

El espectro HETCOR (Heteronuclear chemical shift correlation), proporciona información con respecto a la interacción que hay entre los protones y los átomos de carbón a los cuales se unen directamente, en el Espectro 14, del Anexo se observa la interacción del  $\text{H}_{3'}$ ( $\text{C}_{3'}$ )y  $\text{H}_{4'}$ ( $\text{C}_{4'}$ ) del anillo de tiofeno, correspondiente al compuesto 5'- $\text{NO}_2$ -2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona. (III H).

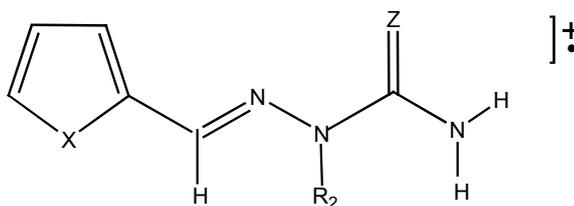
## **6.4 Espectrometría de Masas (EM)**

Los 17 compuestos sintetizados fueron caracterizados por Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico, en los Espectrómetros JEOL JMS-AC505 y JEOL MS-SX 120A; en la Tabla 5 y 6 se reportan las abundancias relativas (%) de los fragmentos más importantes de cada uno de los compuestos sintetizados. En el anexo se presentan los Espectros correspondientes al compuesto IIIH, es decir el isómero Anti del 5'- $\text{NO}_2$ -2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona y del compuesto III K 5'- $\text{NO}_2$ -2'-furancarboxaldehído tiosemicarbazona, isómero Anti. Posteriormente, se propone el Patrón general



de Fragmentación de acuerdo al estudio realizado por Colisión Inducida por Disociación (CID) y el Mecanismo General de Fragmentación.<sup>67</sup>

**Tabla 5.** Abundancia Relativa de los picos más importantes , de acuerdo al estudio realizado por EM-IE , para los derivados de 2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona., en donde R<sub>2</sub>= H,CH<sub>3</sub>.

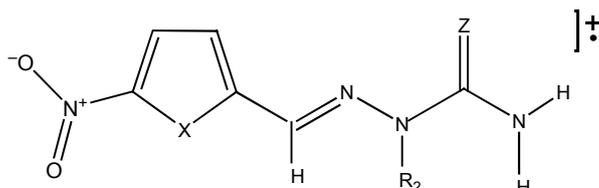


Compuesto No.	III A	III B	III C	III D	III I	III J	IV A	IV B
X	O	O	S	S	O	S	O	S
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Z	O	O	O	O	S	S	O	O
l	1	2	1	2	2	2	2	2
FRAGMENTACIÓN m/z	% ABUNDANCIA RELATIVA							
[M+2] <sup>+</sup>	---	---	2.5	2.5	8.7	9.4	---	4.4
[M+1] <sup>+</sup>	5.6	5.0	6.2	5.6	18.1	12.5	6.2	10.0
[M] <sup>+</sup>	55 m/z 153	53.1 m/z 153	55.6 m/z 169	49.3 m/z 169	100.0 m/z 169 <b>P.B</b>	100.0 m/z 185 <b>P.B</b>	44.3 m/z 167	81.0 m/z 183
[M-1] <sup>+</sup>	----	----	----	----	1.9	1.9	1.2	----
[M-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	3.1	3.1	3.1	3.1	36.2	29.3	----	----
[M-HNCZ] <sup>+</sup>	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	55.6	45.0	26.2	12.5	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>
[M-H <sub>2</sub> NCZ] <sup>+</sup>	18.1	18.1	58.7	51.2	13.7	23.8	43.8	99.4
[M-NHCZNHR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	7.5	7.5	25.6	23.1	17.5	41.2	20.0	26.9
[M-H <sub>2</sub> NCZNHR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	26.9	26.8	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	3.1	6.9	14.4	13.1
[HNCZ] <sup>+</sup>	5.0	5.0	10.0	8.1	1.9	3.1	12.5	5.6
[H <sub>2</sub> NCZNHR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	17.5	16.8	18.7	18.7	13.1	30.0	26.2	94.4

Donde l = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.



**Tabla 6.** Abundancia Relativa de los picos más importantes, de acuerdo al estudio realizado por EM-IE, para los derivados de 5'-NO<sub>2</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona., en donde R<sub>2</sub>= H,CH<sub>3</sub>.



Compuesto No.	III E	III F	III G	III H	III K	III L	IV C	IV D	IV L
X	O	O	S	S	O	S	O	S	S
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Z	O	O	O	O	S	S	O	O	S
I	1	2	1	2	2	2	2	2	2

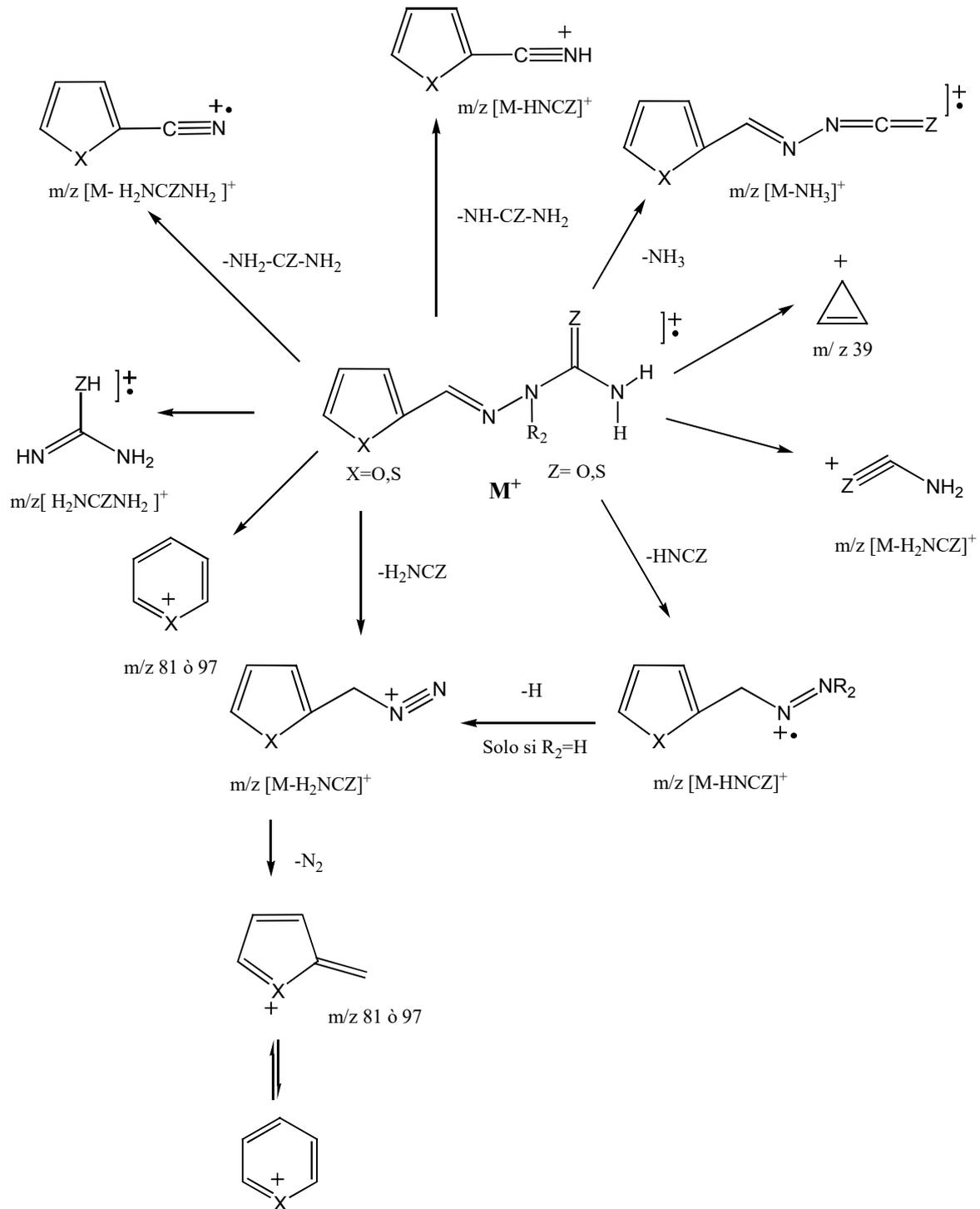
  

FRAGMENTACIÓN m/z	% ABUNDANCIA RELATIVA								
	III E	III F	III G	III H	III K	III L	IV C	IV D	IV L
[M+2] <sup>+</sup>	---	---	---	---	2.5	10.0	---	2.5	10.0
[M+1] <sup>+</sup>	1.9	1.9	3.7	1.9	6.9	12.5	1.2	7.5	16.2
[M] <sup>+</sup>	21.9 m/z 198	21.9 m/z 198	33.1 m/z 214	33.1 m/z 214	100.0 m/z 214 <b>P.B</b>	100 m/z 230 <b>P.B</b>	20.6 m/z 212	35.6 m/z 228	100.0 m/z 244 <b>P.B</b>
[M-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	---	---	1.9	---	6.9	26.2	---	1.2	1.2
[M-NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	---	---	---	---	16.2	8.7	---	---	---
[M-HNCZ] <sup>+</sup>	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	10.0	17.5	100.0 <b>P.B</b>	100.0 <b>P.B</b>	---
[M-H <sub>2</sub> NCZ] <sup>+</sup>	---	---	26.9	26.9	---	7.5	2.5	42.5	---
[M-(HNCZ + R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	---	---	---	---	---	---	15.0	2.5	---
[M-HNCZNHR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	1.3	0.6	3.1	1.3	---	10.0	---	---	42.5
[M-H <sub>2</sub> NCZNHR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	---	---	6.9	5.6	---	3.1	---	---	31.0
[M-(HNCZ+ NO)] <sup>+</sup>	2.5	3.1	8.8	6.9	---	---	---	---	---
[M-(HNCZ+ NO <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	1.9	3.7	8.1	8.1	3.1	---	1.3	5.6	---
[M-(H <sub>2</sub> NCZ+NO <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	9.4	5.0	18.8	20.6	4.3	---	4.4	12.5	---
[HNCZ] <sup>+</sup>	15.6	23.8	16.9	27.5	21.0	4.2	18.8	11.9	---
[H <sub>2</sub> NCZNH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	15.6	19.4	74.4	77.5	---	33.0	---	---	---

Donde I = isómero , 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.

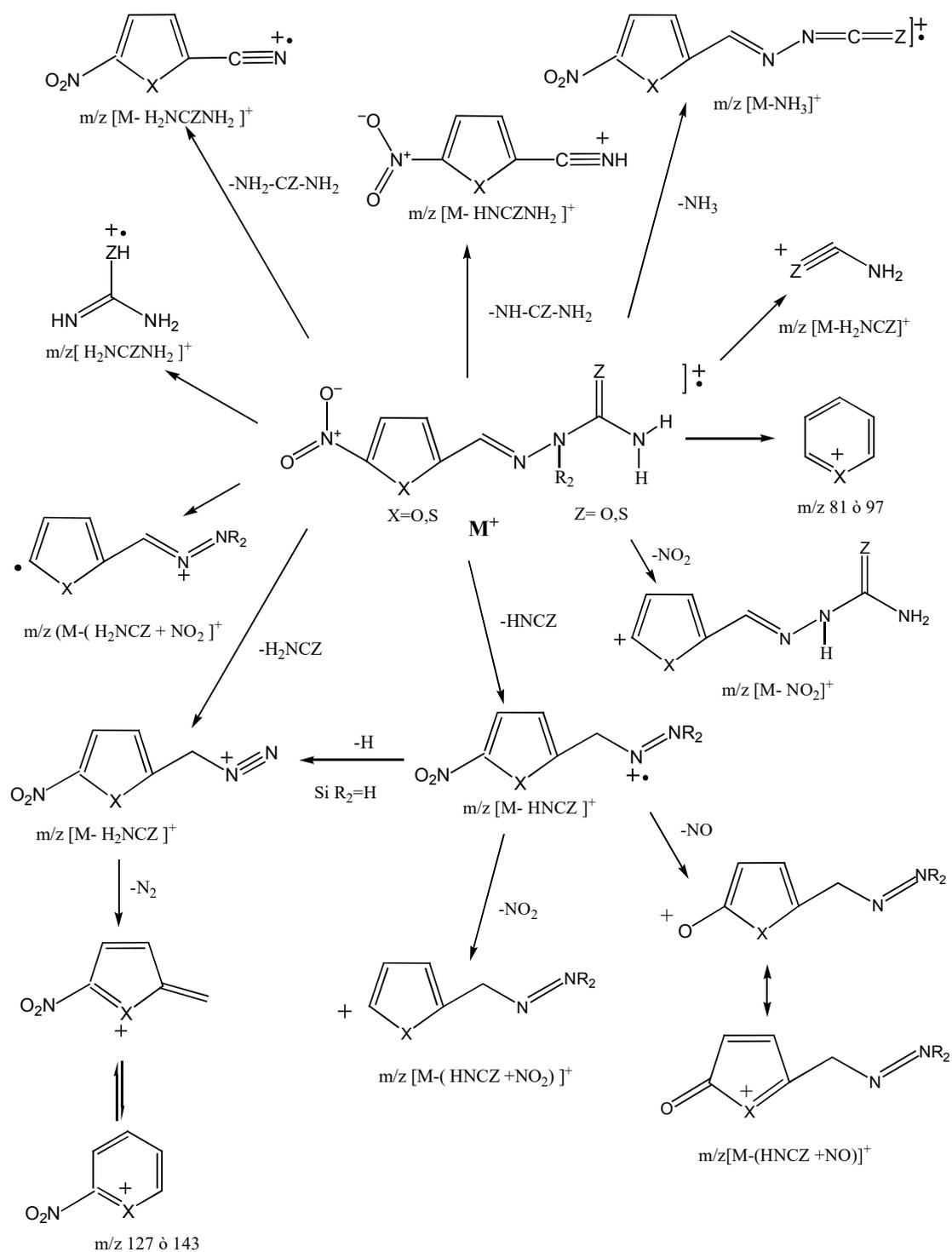


**Patrón General de Fragmentación** para los derivados de 2'-(furanocarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, en donde R<sub>2</sub>= H, CH<sub>3</sub>.





**Patrón General de Fragmentación** para los derivados de 5'-NO<sub>2</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofurancarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, en donde R<sub>2</sub>= H,CH<sub>3</sub>.





## Mecanismos de Fragmentación:

### PARTE A

A continuación se propone el mecanismo de fragmentación de forma general, de los iones más importantes para los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de Disociación Inducida por Colisión (CID).

#### 1. Ion molecular, M<sup>+</sup>

El ion molecular, M<sup>+</sup> (Figura 16) se obtiene al ionizar una muestra del producto final, cuando se realiza el análisis por Espectrometría de Masas de impacto electrónico a 70 eV.

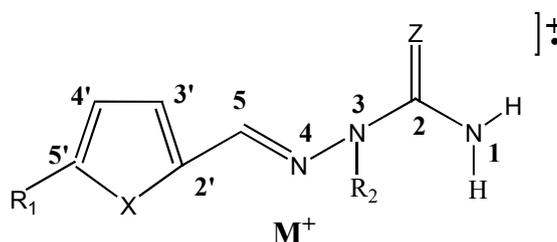


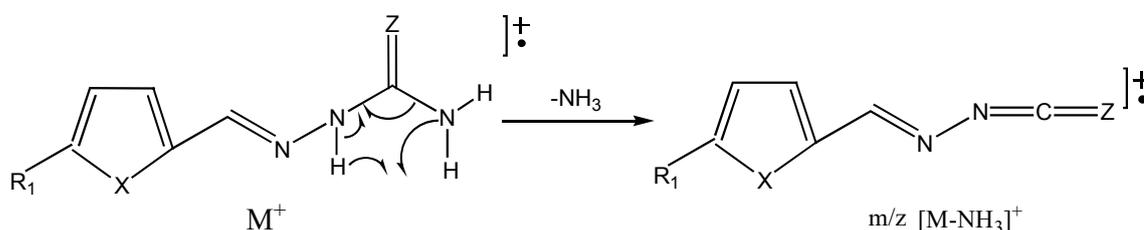
Figura 16 : Ion molecular de los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, en donde R<sub>1</sub>= H, NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>= H, CH<sub>3</sub> y X, Z = O, S.

Los valores del M<sup>+</sup> para los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2'-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, se presentan en las Tablas 5 y 6. En donde se observa que en los productos derivados de tiosemicarbazona el M<sup>+</sup>, corresponde al Pico Base (P.B.), es decir representa el 100 % de la Abundancia Relativa. En los derivados que contienen X y Z = S es posible observar la contribución isotópica del azufre, [M+2]<sup>+</sup>.



## 2. Obtención del ion de $m/z$ $[M-NH_3]^+$ , $[M-17]^+$

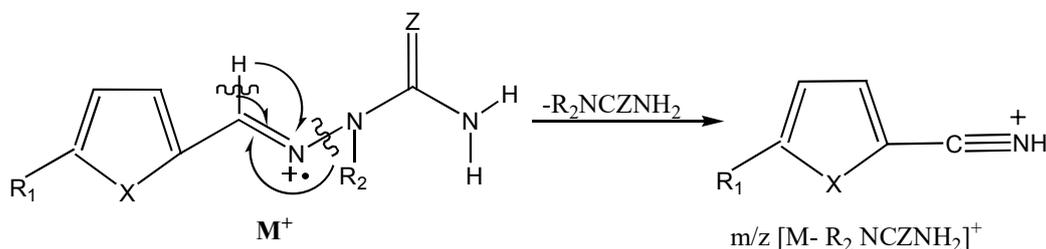
La obtención del ion de  $m/z$   $[M-NH_3]^+$  sólo es posible en los compuestos en donde  $R_2=H$ . A partir del ion molecular  $M^+$ , se realiza una transposición del H unido al  $N_1$  al  $N_2$ , con la consecuente eliminación de  $NH_3$ , por ruptura  $\alpha$  al  $C=Z$ . Tal como se propone en el mecanismo de fragmentación del Esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo de Fragmentación propuesto para la obtención del ion  $[M-NH_3]^+$ ,  $[M-17]^+$

## 3. Obtención del ion de $m/z$ $[M-R_2NCZNH_2]^+$

El ion de  $m/z$   $[M-R_2NCZNH_2]^+$ , se obtiene a partir del ion molecular, por una ruptura  $\alpha$  al  $N_4$ , es decir el rompimiento del enlace  $N_3-N_4$ . En el Esquema 2 se propone el mecanismo de fragmentación para la formación de dicho ion.

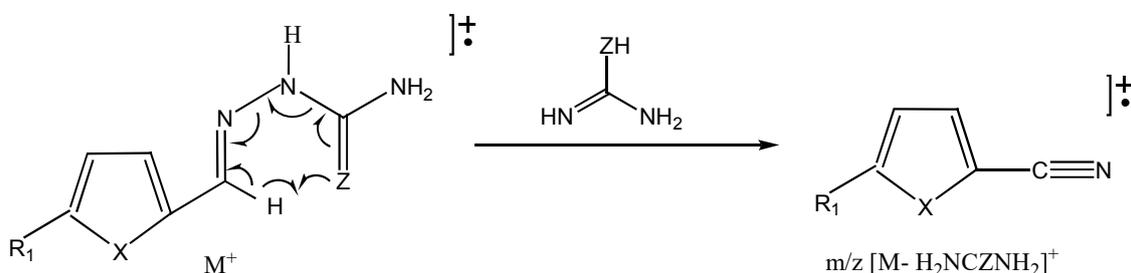


Esquema 2. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del fragmento  $[M-R_2NCZNH_2]^+$ , a través del rompimiento del enlace  $N_3-N_4$ .



#### 4. Obtención del ion de $m/z$ $[M- H_2NCZNH_2]^+$

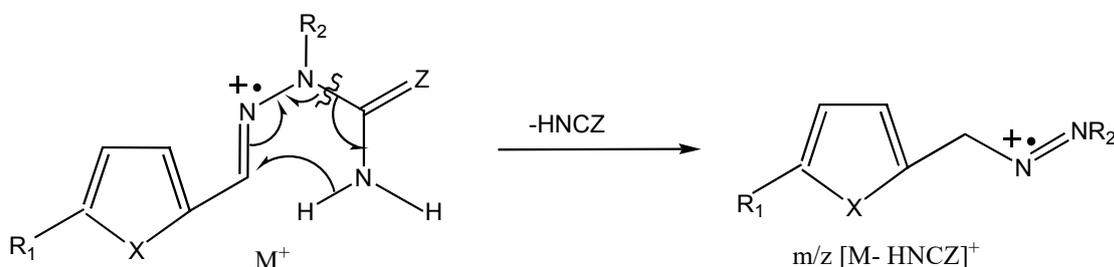
La obtención del ion de  $m/z$   $[M-H_2NCZNH_2]^+$  solo es posible en los compuestos en donde  $R_2= H$ . A partir del ion molecular, hay una ruptura  $\beta$  al  $C_2$  y una transposición del H del  $C_5$  ( $\gamma$  al  $C_2$ ), conocido como rearrreglo de McLafferty o rearrreglo iónico, tal como se propone en el Esquema 3. Con pérdida del fragmento de  $m/z$  60 correspondiente a urea cuando  $Z= O$  ó el fragmento de  $m/z$  76 de tiourea cuando  $Z=S$ . Tal como se resume en la tabla 6 . El ion de  $m/z$   $[M- H_2NCZNH_2]^+$ , corresponde al P.B. en los compuestos 3 y 4.



Esquema 3. Obtención del fragmento de  $m/z$   $[M- H_2NCZNH_2]^+$ , a través de un rearrreglo de McLafferty.

#### 5. Obtención del ion de $m/z$ $[M- HNCZ]^+$

La obtención del ion de  $m/z$   $[M- HNCZ]^+$  es a partir del ion molecular  $M^+$ , a través de un rearrreglo por transposición de un H unido al  $N_1$  al  $C_5$  y por una ruptura  $\alpha$  al enlace  $C=Z$ , en el Esquema 4 se propone el mecanismo de fragmentación. Cabe resaltar que el ion de  $m/z$   $[M- HNCZ]^+$  corresponde al P.B. en 10 de los productos finales tal como se presenta en las Tablas 5 y 6.



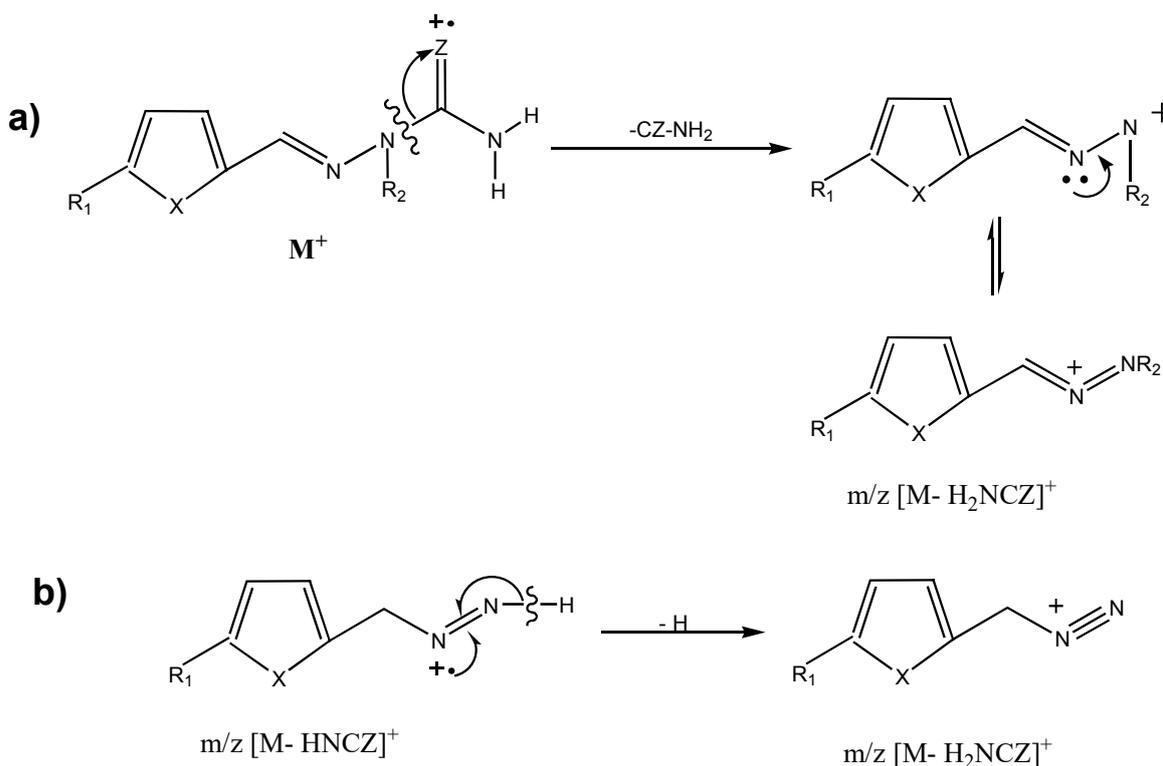
Esquema 4. Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del fragmento de  $m/z$   $[M- HNCZ]^+$ , correspondiente al P.B en 10 de los productos finales.



## 6. Obtención del ion de $m/z$ $[M- H_2NCZ]^+$

El ion de  $m/z$   $[M- H_2NCZ]^+$  puede originarse a través de dos rutas:

- A partir del ion molecular  $M^+$ , por una ruptura  $\alpha$  al  $C=Z$ .
- A partir del ion de  $m/z$   $[M- HNCZ]^+$ , por pérdida de H, tal como se propone en el Esquema 5. Sólo cuando  $R_2= H$ .

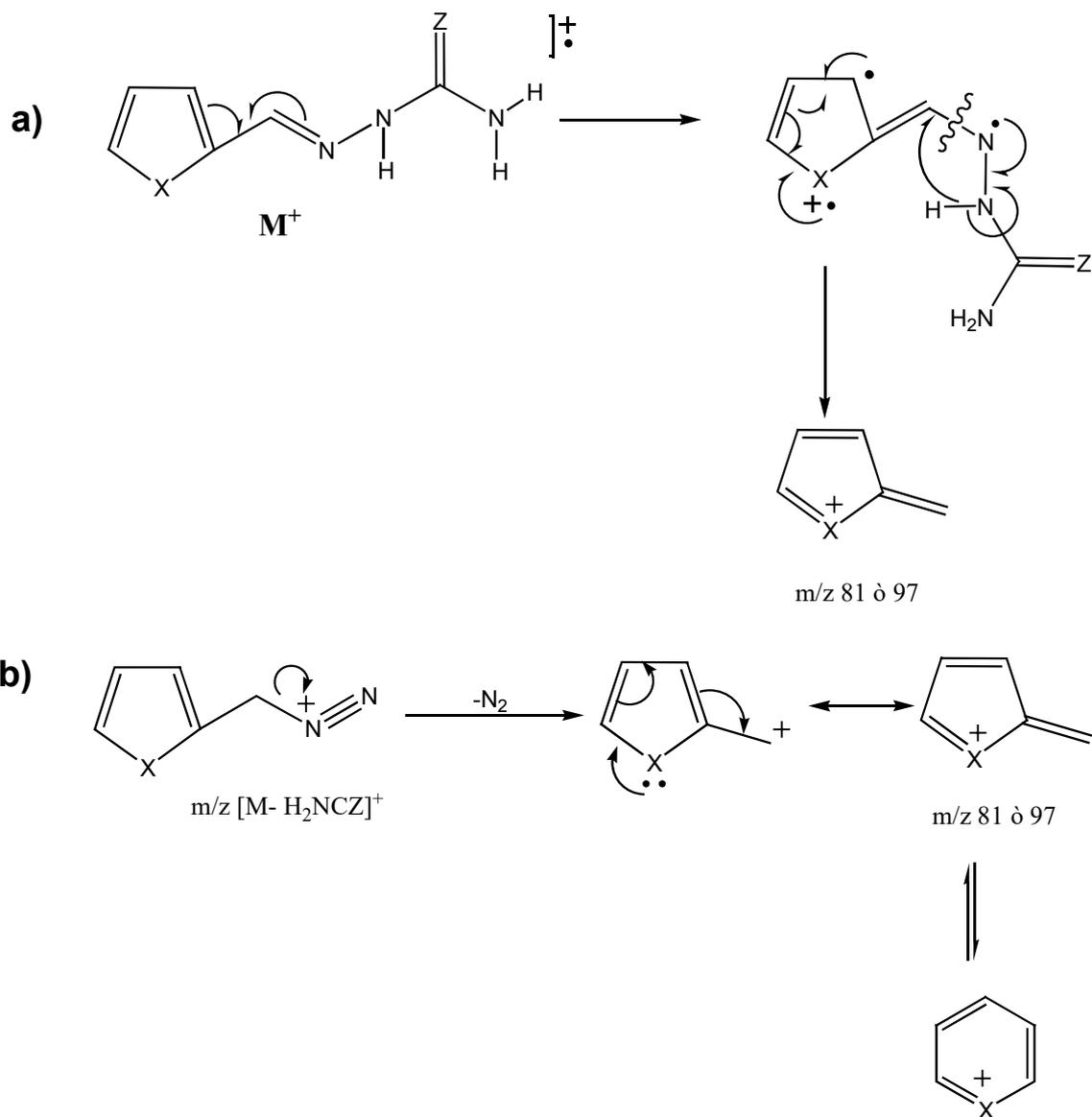


Esquema 5. Mecanismos de fragmentación propuestos para la obtención de los fragmentos de  $m/z$   $[M- H_2NCZ]^+$

## 7. Obtención de los iones de $m/z$ 81 y $m/z$ 97

Los fragmentos de  $m/z$  81 con  $X= O$  y  $m/z$  97 con  $X=S$  pueden originarse por dos rutas tal como se propone en el Esquema 6, cuando  $R_1=H$ .

- A partir del ion molecular
- Por la pérdida de nitrógeno a partir del ion de  $m/z$   $[M- H_2NCZ]^+$



Esquema 6. Mecanismos de fragmentación propuestos para la obtención de los fragmentos de  $m/z$  81 y  $m/z$  97.

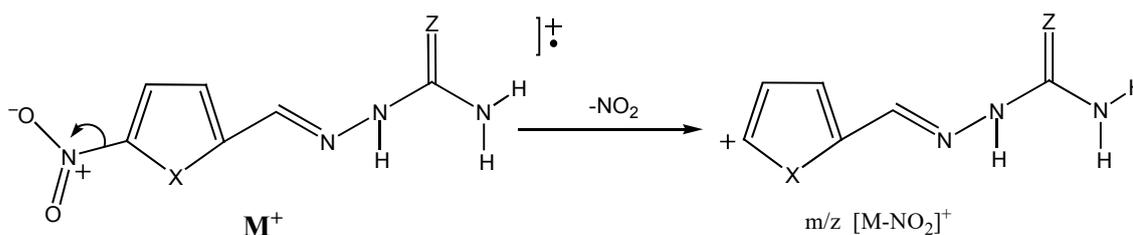


## PARTE II

A continuación se describen los mecanismos de fragmentación correspondientes a los derivados sustituidos en  $R_1 = \text{NO}_2$ , ya que presentan diferencias en el Patrón General de Fragmentación.

### 8. Obtención del ión de $m/z$ $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , $[\text{M}-46]^+$

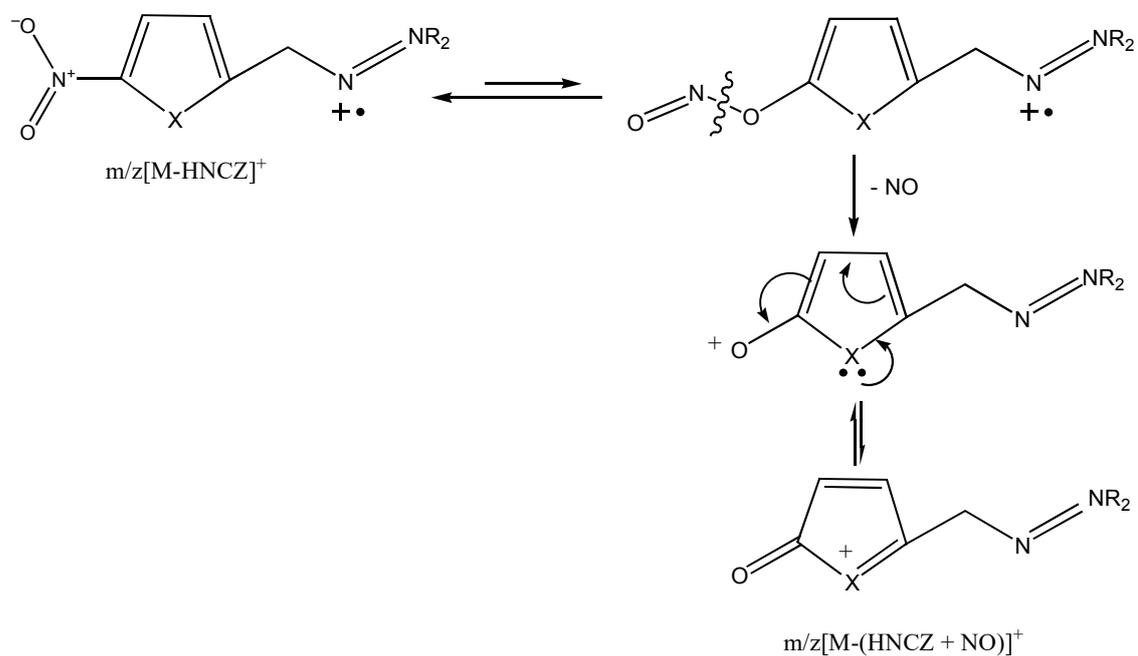
A partir del ión molecular  $\text{M}^+$ , se puede obtener el ión de  $m/z$   $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , a través del mecanismo de fragmentación que se propone en el Esquema 7.



Esquema 7. Mecanismo de Fragmentación, que describe la obtención del fragmento de  $m/z$   $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ ,  $[\text{M}-46]^+$

### 9. Obtención del ion de $m/z$ $[\text{M}-(\text{HNCZ} + \text{NO})]^+$

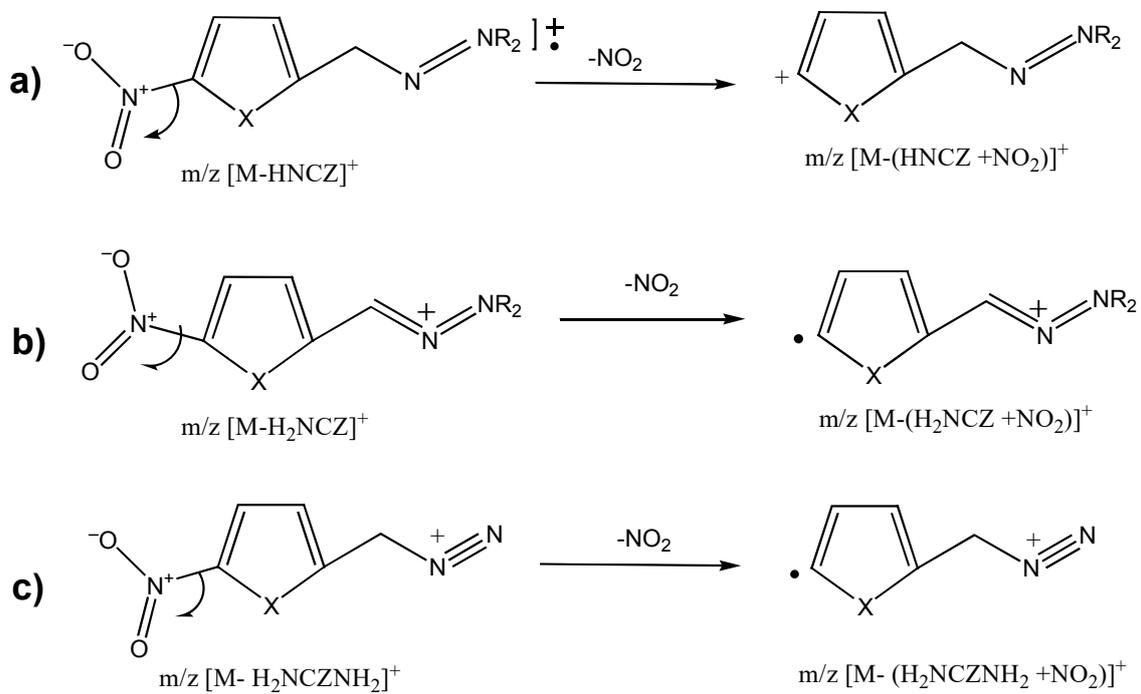
A partir del ión de  $m/z$   $[\text{M}-\text{HNCZ}]^+$ , se puede obtener el fragmento de  $m/z$   $[\text{M}-(\text{HNCZ} + \text{NO})]^+$  por pérdida de  $-\text{NO}$  a través del mecanismo de fragmentación que se propone en el Esquema 8.



Esquema 8: Mecanismo de fragmentación propuesto para la obtención del fragmento  $m/z [M-(HNCZ + NO)]^+$

#### 10. Obtención de los iones de $m/z [M-(HNCZ + NO_2)]^+$ , $[M-(H_2NCZ + NO_2)]^+$ y $[M-(H_2NCZNH_2 + NO_2)]^+$

La obtención de los iones de  $m/z [M-(HNCZ + NO_2)]^+$ ,  $[M-(H_2NCZ + NO_2)]^+$  y  $[M-(H_2NCZNH_2 + NO_2)]^+$  se reunieron en un solo apartado ya que se obtienen mediante el mismo mecanismo, a partir de sus precursores correspondientes tal como se ilustra en el Esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo de Fragmentación propuesto para los iones de  $m/z$   $[M-(HNCZ + NO_2)]^+$ ,  $[M-(H_2NCZ + NO_2)]^+$  y  $[M-(H_2NCZNH_2 + NO_2)]^+$



## 6.5 Difracción de Rayos X

De los compuestos III B (2'-furancarboxaldehído semicarbazona) y III L (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído, tiosemicarbazona) se obtuvieron cristales apropiados de la cristalización en etanol y DMSO respectivamente para la determinación de su estructura mediante el estudio de Difracción de Rayos X.

Los datos cristalográficos y refinamiento estructural de los compuestos III B y III L están en la Tabla 7 los cuales fueron determinados a una temperatura de 298(2) K, en un Difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

**Tabla 8.** Datos del cristal y refinamiento estructural para los compuestos **III B** (2'-furancarboxaldehído semicarbazona) y **III L** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído tiosemicarbazona).

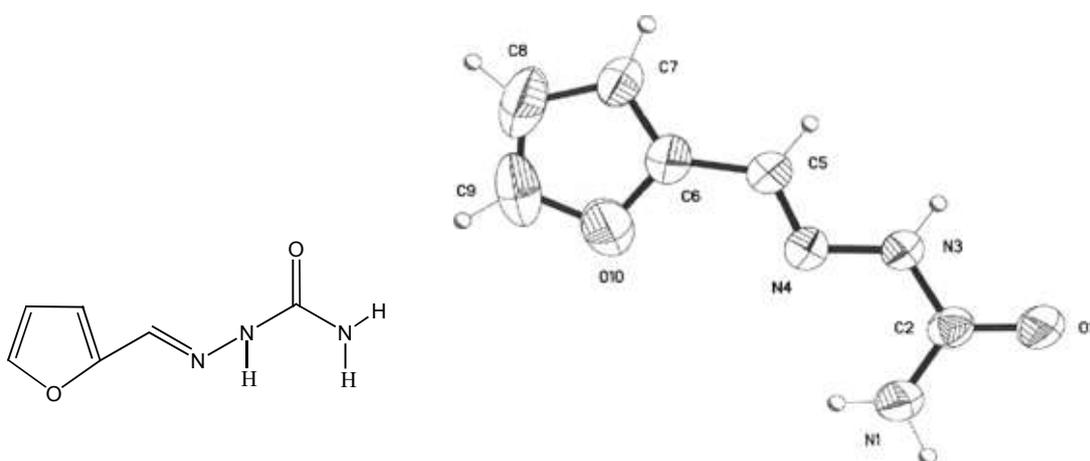
Parameters	III B	III L
Empirical formula	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Formula weight, M	153.15	230.27
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> /c	P-1
Unit cell dimension	a = 11.499(1) Å    α = 90° b = 5.226 (1) Å    β = 101.697 (2)° c = 12.349 (1) Å    γ = 90°	a = 4.559 (1) Å    α = 75.505 (2)° b = 8.847(1) Å    β = 86.500(2)° c = 12.359 (1) Å    γ = 78.605 (2)°
Volume	726.7 (2) Å <sup>3</sup>	473.1 (1)°
Z	4	2
Density (calculated)	1.400 Mg/m <sup>3</sup>	1.617 Mg/m <sup>3</sup>
Crystal size/color/shape	0.494 x 0.238 x 0.098 mm / light-yellow/prism	0.154 x 1.104 x 0.028 mm / orange/prism



## 1. Estructura del cristal para el compuesto III B, 2'-furancarboxaldehído semicarbazona, isómero Anti.

La estructura molecular y el Esquema de numeración de los átomos para el compuesto III B se da en la Figura 17. La longitud de enlace (Å) y ángulos de enlace ( $^{\circ}$ ) se presentan en la Tabla 9. El compuesto cristalizó en un sistema monoclinico y con un grupo espacial  $P 2_1/c$ . La molécula existe en la conformación Anti con respecto al enlace C(5)-N(4). Un valor de ángulo de torsión de  $170^{\circ}$  correspondiente al O(11)-C(2)-N(3)-N(4) de la molécula confirman la configuración Anti del grupo carbonilo de la semicarbazona. La distancia del enlace C(5)-N(4) 1.2701(18) Å, tiene un valor cercano al doble enlace C=N (1.28 Å) lo que confirma la formación del enlace azometino.<sup>68-70</sup>

La existencia de la semicarbazona en estado sólido está evidenciada por el enlace C(2)-O(11) 1.2364(16) Å cuyo valor es muy cercano al enlace C=O (1.23 Å)<sup>65</sup>. Mientras que las distancias de los enlaces N(3)-N(4) 1.3674(17) Å y N(3)-C(2) 1.3595(19) Å tienen valores intermedios con respecto a los valores ideales del enlace simple [ N-N ; 1.45 Å y C-N ; 1.47 Å ] y enlaces dobles [ N=N; 1.25 Å y C=N; 1.28 Å ].<sup>65-67</sup> Además de presentar dos interacciones intermoleculares a través de puentes de hidrógeno N(3)-H(3) ...O(11) y N(1)-H(1A) ...O(11).



**Figura 17** . Estructura molecular del compuesto III B, 2'-furancarboxaldehído semicarbazona, isómero Anti.



**Tabla 9.** Longitud de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para el compuesto III B (2'-furancarboxaldehído semicarbazona), isómero Anti.

N (1)-C(2)	1.327 (2)	C(6)-C(7)	1.341 (2)
C(2)-O(11)	1.2364 (16)	C(6)-O(10)	1.3424 (19)
C(2)-N(3)	1.3595 (19)	C(7)-C(8)	1.396 (3)
N(3)-N(4)	1.3674 (17)	C(8)-C(9)	1.323(3)
N(4)-C(5)	1.2701 (18)	C(9)-O(10)	1.381(2)
C(5)-C(6)	1.434 (2)		
O(11)-C(2)-N(1)	124.03 (14)	C(7)-C(6)-C(5)	127.85(16)
O(11)-C(2)-N(3)	118.95 (13)	O(10)-C(6)-C(5)	121.74(14)
N(1)-C(2)-N(3)	117.00 (13)	C(6)-C(7)-C(8)	107.15(18)
C(2)-N(3)-N(4)	120.11(13)	C(9)-C(8)-C(7)	106.50(17)
C(5)-N(4)-N(3)	115.27(13)	C(8)-C(9)-O(10)	110.49(18)
N(4)-C(5)-C(6)	122.34(14)	C(6)-O(10)-C(9)	105.45(16)
C(7)-C(6)-O(10)	110.40(14)		

El empaquetamiento de las moléculas del compuesto III B se muestra en la Figura 18. La unidad básica del empaquetamiento del cristal consiste en un sistema de tres moléculas que son ligadas por las interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno que implican O(11) como aceptador de una molécula y al N(3) y N(1) como donadores con las molécula adyacente con H(3)N y HA(1)N. Dos sistemas adyacentes entonces se alinean en una manera compensada, que forma la unidad de repetición del empaque en la red cristalina.

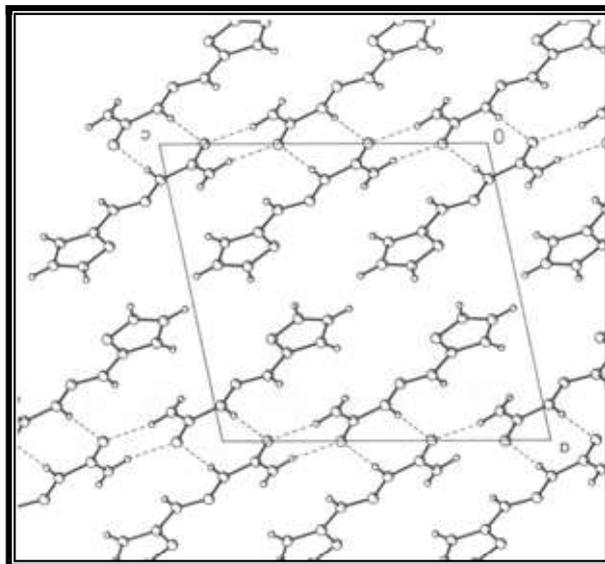


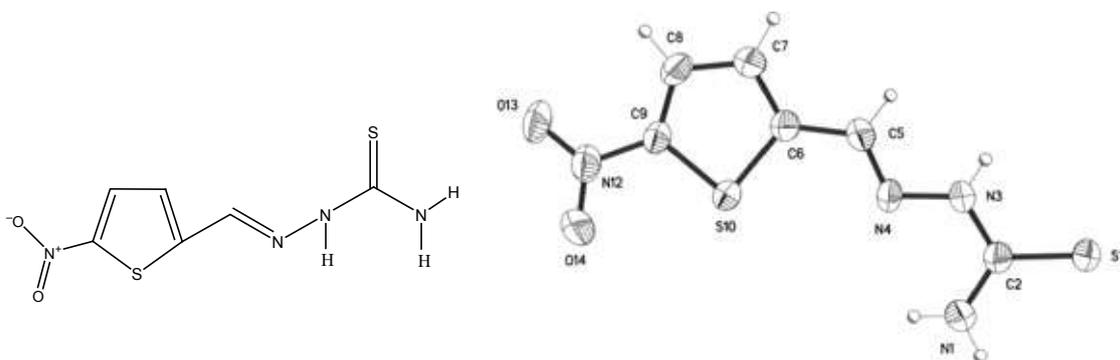
Figura 18 . Diagrama de empaquetamiento molecular para el compuesto III B.

## 2. Estructura del cristal para el compuesto III L, 5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído tiosemicarbazona, isómero Anti.

La estructura molecular y el Esquema de numeración de los átomos para el compuesto III L se da en la Figura 19. La longitud de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) se presentan en la Tabla 10. El compuesto cristalizó en un sistema triclinico y con un grupo espacial P-1. La molécula existe en la conformación Anti con respecto al enlace C(5)-N(4). Un valor de ángulo de torsión de 172 ° correspondiente al S(11)-C(2)-N(3)-N(4) de la molécula confirman la configuración anti del grupo tiocarbonilo de la tiosemicarbazona. La distancia del enlace C(5)-N(4) 1.275(3) Å, tiene un valor cercano al doble enlace C=N (1.28 Å) lo que confirma al igual que en el compuesto 2, la formación del enlace azometino.<sup>63,65</sup> La existencia de la tiosemicarbazona en estado sólido esta evidenciada por el enlace C(2)-S(11) 1.684(3) Å cuyo valor es muy cercano al enlace S=O (1.60 Å)<sup>65</sup>. Mientras que las distancias de los enlaces N(3)-N(4) 1.366(3) Å y N(3)-C(2) 1.342(3) Å tienen valores intermedios con respecto a los valores ideales del enlace simple [ N-N; 1.45 Å y C-N; 1.47 Å ] y enlaces dobles [ N=N ; 1.25 Å y C=N ; 1.28 Å ].<sup>65-67</sup>



A diferencia del compuesto III B , el compuesto III L puede presentar tres interacciones intermoleculares a través de puentes de hidrógeno N(3)-H(3) ...S(11), N(1)-H(1B) ...O(14)y N(1)-H(1A)...O(13).



**Figura 19** . Estructura molecular del compuesto III L, 5'-NO<sub>2</sub>-2'- tiofencarboxaldehído tiosemicarbazona, isómero Anti.

**Tabla 10.** Longitud de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para el compuesto III L, 5'-NO<sub>2</sub>-2'- tiofencarboxaldehído tiosemicarbazona, isómero Anti.

N (1)-C(2)	1.317 (3)	C(6)-S(10)	1.723 (2)
C(2)-S(11)	1.684 (3)	C(7)-C(8)	1.388 (3)
C(2)-N(3)	1.342 (3)	C(8)-C(9)	1.351(3)
N(3)-N(4)	1.366 (3)	C(9)-N(12)	1.427(3)
N(4)-C(5)	1.275 (3)	C(9)-S(10)	1.716(2)
C(5)-C(6)	1.440 (3)	N(12)-O(13)	1.222(3)
C(6)-C(7)	1.370 (3)	N(12)-O(14)	1.225(3)
N(1)-C(2)-N(3)	117.1(2)	C(6)-C(7)-C(8)	113.2(2)
N(1)-C(2)-S(11)	123.8(2)	C(9)-C(8)-C(7)	111.1(2)
N(3)-C(2)-S(11)	119.09 (19)	C(8)-C(9)-N(12)	125.9(2)
C(2)-N(3)-N(4)	121.2(2)	C(8)-C(9)-S(10)	114.36(19)
C(5)-N(4)-N(3)	115.6(2)	N(12)-C(9)-S(10)	119.8(2)
N(4)-C(5)-C(6)	121.7(2)	C(9)-S(10)-C(6)	89.23(12)
C(7)-C(6)-C(5)	125.7(2)	O(13)-N(12)-O(14)	123.9(2)
C(7)-C(6)-S(10)	112.06(19)	O(13)-N(12)-C(9)	119.0(2)
C(5)-C(6)-S(10)	122.26(19)	O(14)-N(12)-C(9)	117.1(2)



El empaquetamiento de las moléculas del compuesto III L se ilustra en la Figura 20. La unidad básica del empaquetamiento del cristal consiste en un sistema de cuatro moléculas que son ligadas por las interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno que implican a O(13),O(14) y S(11) como aceptadores de una molécula y al N(3) y N(1) como donadores con las moléculas adyacentes con H(3)N, HA(1)N y HB(1)N. Tres sistemas adyacentes entonces se alinean en una manera compensada, que forma la unidad de repetición del empaque en la red cristalina.

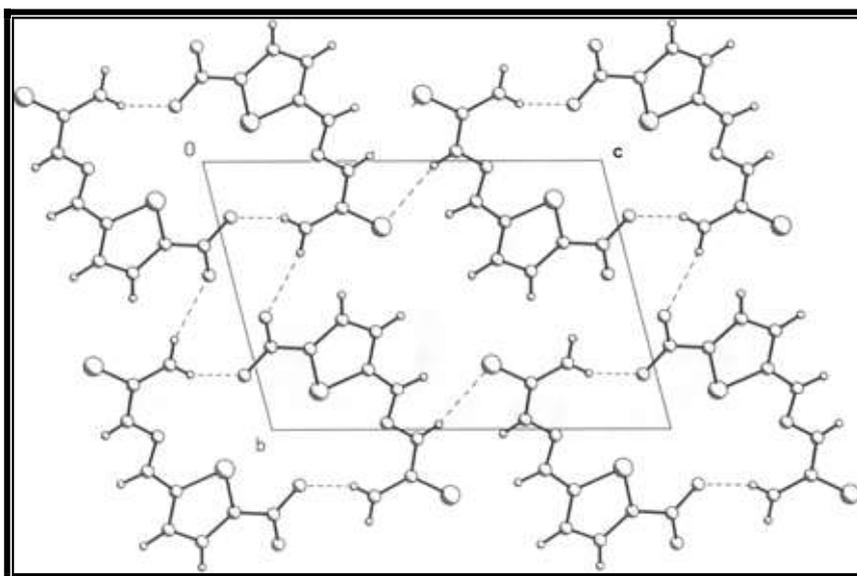


Figura 20 . Diagrama de empaquetamiento molecular para el compuesto III L.

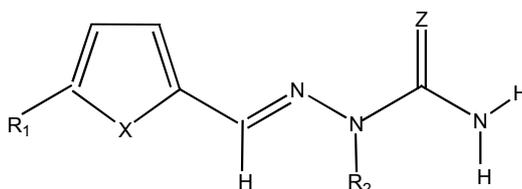


## 6.6 Evaluación Biológica

### Evaluación “*in vitro*” con Epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*.

Los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona fueron evaluados a una concentración de 333 µg/mL, con respecto a dos blancos (ver parte experimental), un control positivo (violeta de genciana) y el fármaco comercial Ranadil® (Benznidazol) con la cepa INC-1 de *Trypanosoma cruzi*, de los cuales los compuestos III E al III K mostraron actividad tripanocida, logrando inhibir más del 50 % del crecimiento de los Epimastigotes, tal como se resume en la Tabla 11. Los compuestos que permitieron un crecimiento superior al 50 %, no fueron incluidos en la Tabla 11, debido a su escasa actividad tripanocida.

**Tabla 11.** Actividad de los compuestos derivados 5'-R<sub>1</sub>-2-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, agonistas de Epimastigotes de la cepa INC-1 de T. cruzi.



Compuesto	% Crecimiento
Blanco	95
Violeta de genciana ( 100 µg/ mL )	0

Compuesto	Sustituyentes					% Crecimiento
	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	
III E	O	O	NO <sub>2</sub>	H	1	17.0
III F	O	O	NO <sub>2</sub>	H	2	8.9
III G	S	O	NO <sub>2</sub>	H	1	0
III H	S	O	NO <sub>2</sub>	H	2	0
III I	O	S	H	H	2	6.0
III J	S	S	H	H	2	0
III K	O	S	NO <sub>2</sub>	H	2	0

En donde 1= isómero Syn , 2= isómero Anti.



---

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla 11 la actividad tripanocida de los derivados de semicarbazona con la cepa INC-1, se ve influenciada por la presencia del grupo nitro en el anillo heterocíclico, y ambos isómeros presentan la actividad, mientras que para los derivados de tiosemicarbazona no es necesaria la presencia del grupo nitro para inhibir el crecimiento de los Epimastigotes en el medio.

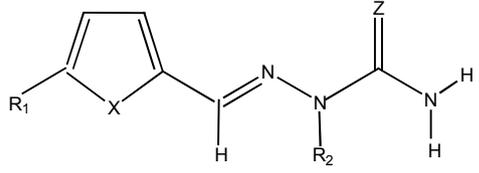
Un aspecto que es importante resaltar, es que en los compuestos alquilados en el N<sub>2</sub>, la actividad tripanocida es inhibida, por lo que se puede sugerir que es necesario para presentar actividad tripanocida, que el N<sub>2</sub> de la semicarbazona, permanezca libre de sustituyentes.

#### **Evaluación “*in vitro*” con Tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*.**

Los derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona fueron evaluados a cuatro concentraciones 31.25, 62.5, 125 y 250 µg/mL, con respecto a los fármacos comerciales Nifurtimox (Lampit®) y Benznidazol (Ranadil®) con dos cepas del *T. cruzi*, INC-5 y NINOA. En las tablas 12 y 13 se resumen los resultados correspondientes a los compuestos que presentaron actividad similar o superior a cualquiera de los dos fármacos de referencia. A diferencia de la prueba anterior los resultados se reportan en % de lisis.

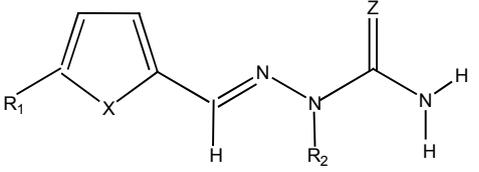


**Tabla 12.** Actividad de los compuestos derivados 5'-R<sub>1</sub>-2-(furanocarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, agonistas de Tripomastigotes cepa INC-5 de *T. cruzi*.

Compuesto	III E	III F	III G	III J			
X	O	O	S	S			
R <sub>1</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H			
R <sub>2</sub>	H	H	H	H			
Z	O	O	O	S			
I	1	2	1	2			
Dosis ( µg/ mL )	% Lisis						
						Benznidazol	Nifurtimox
31.25	23.3	22.3	30.3	28.0	31.0	21.0	
62.5	39.6	39.6	44.2	30.3	48.0	30.0	
125	55.9	41.9	51.2	48.9	58.0	40.0	
250	58.2	44.2	51.2	53.5	74.0	65.0	

Donde I= isómero, 1= Isómero Syn , 2= isómero Anty.

**Tabla 13.** Actividad de los compuestos derivados 5'-R<sub>1</sub>-2-(furanocarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, agonistas de Tripomastigotes cepa NINOA de *T. cruzi*.

Compuesto	III F	III G	III J				
X	O	S	S				
R <sub>1</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H				
R <sub>2</sub>	H	H	H				
Z	O	O	S				
I	2	1	2				
Dosis ( µg/ mL )	% Lisis						
						Benznidazol	Nifurtimox
31.25	42.5	37.5	52.5		67.0	52.0	
62.5	65.0	45.0	55.0		72.0	62.5	
125	67.5	72.5	60.0		85.0	72.0	
250	77.5	77.5	80.0		92.5	87.0	

Donde I= isómero, 1= isómero Syn , 2= isómero Anty



---

De acuerdo a los resultados, un aspecto importante que vale la pena señalar, es que conforme se va incrementando la dosis en los compuestos a probar no existe una linealidad, ya que presentaron problemas de solubilidad al momento de realizar las pruebas biológicas, por lo cual posiblemente la dosis de 250  $\mu\text{g/mL}$  presente mayor actividad si se lograra una mejor solubilidad, en pruebas futuras.

Comparando los resultados de las Tablas 12 y 13, se puede visualizar la importancia de la conformación geométrica para presentar actividad tripanocida, ya que en las semicarbazonas se prefiere al isómero Syn, además de requerir al grupo nitro y el nitrógeno dos libre de sustituyentes para presentar actividad trypanocida. Mientras que en la tiosemicarbazona el isómero Anti presenta la actividad tripanocida, sin la presencia del grupo nitro, con lo cual puede sugerirse que no actúa vía radicales libres, característico de los compuestos nitrados, reduciendo así la toxicidad, que será evaluada a futuro.

Otro aspecto que hay que resaltar es la susceptibilidad de las cepas con los compuestos comerciales y los sintetizados, ya que los resultados muestran que la cepa INC-5 es más resistente a la actividad tripanocida que la cepa NINOA. Con lo anterior se sugieren pruebas con Epimastigotes y Tripomastigotes con diferentes cepas del *T. cruzi*, existentes en México .



---

## 7. CONCLUSIONES

- Mediante una ruta de síntesis rápida y de bajo costo, se lograron sintetizar 17 derivados de 5'-R<sub>1</sub>-2-(furancarboxaldehído, tiofencarboxaldehído)-N(2)-R<sub>2</sub> semicarbazona y tiosemicarbazona, logrando obtener la conformación Syn/Anti de semicarbazonas por métodos de síntesis diferentes.
- La elucidación de los compuestos intermediarios y finales se llevó a cabo mediante experimentos de Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y Bidimensional y por Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico.
- Mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H , <sup>13</sup>C y Bidimensional (COSY y HETCOR ) se logró caracterizar a los isómeros geométricos Syn y Anti . En donde también se corroboró la influencia del factor tiempo y temperatura en la conversión Syn/Anti.
- Se determinó el Patrón General de Fragmentación para los compuestos sintetizados, además de establecer el Mecanismo General de Fragmentación, realizando un estudio completo por Espectrometría de Masas, utilizando la técnica de Disociación Inducida por Colisión (CID).
- Mediante Rayos X, se confirmó que los derivados de semicarbazona sintetizados por el Método II y las tiosemicarbazonas, presentan la conformación correspondiente al isómero Anti.



---

➤ De acuerdo a los resultados de las pruebas “*in vitro*” con Epimastigotes y Trypomastigotes de *T. cruzi* se logró observar que la actividad tripanocida de las semicarbazonas está relacionada con la conformación geométrica del isómero Syn, presencia del grupo nitro en el anillo heterocíclico, y ausencia de sustituyentes en el N(2).

Mientras que en las tiosemicarbazonas, la conformación Anti, y la ausencia del grupo nitro en el anillo heterocíclico son indispensables para la actividad biológica.

➤ El 2'-tiofencarboxaldehído tiosemicarbazona, (III J) representa un blanco importante, por tener actividad tripanocida en la ausencia del grupo nitro, generador de radicales libres. Lo cual disminuye la toxicidad con respecto a los fármacos comerciales. La toxicidad y mecanismo de acción del compuesto será evaluada a futuro.



---

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. [http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO\\_19](http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO_19)
2. Organización Mundial de la Salud. Control de la enfermedad de chagas. Informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra: OMS, 1991. Serie de Informes Técnicos 811.
3. Tay Zavala J. y Lara Aguilera R. Parasitología Médica, Méndez Editores, S.A. de CV, 6ª. reimpresión 1996.
4. Perry, K.L., Watkins, K.P., Agabian N. Trypanosome mRNAs have unusual .Cap. 4, structures acquired by addition of spliced leader. Proc Natl Acad Sci USA . 84 (23):8190-4., 1987.
5. Simpson, L. The mitochondrial genome of kinetoplastid protozoa: genomic organization, transcription, replication, end evolution. Ann Rev Microbiol. (1987)41:363-82.
6. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas. Boletín Epidemiológico. 1982;3:1-5
7. Barreto M. P. Brener Z, Andrade Z, eds. Tripanosoma cruzi e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koggan; Epidemiology 1979:89-151.
8. 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.
9. Zeledon R, Rabinovich JE. Chaga's disease: An ecological appraisal with special emphasis on its insects vectors. Annu Rev Entomol. 1981;26:101-133.



10. Chaga's disease: frequency and geographical distribution. *Wkly Epidemiol Rec.* 1990;65:257-264.
11. UNDP/World Bank/WHO special program for Research and Training in Tropical Diseases. Tropical disease research; a global partnership. Eighth programme report. 1987;89-98.
12. Velasco-Castrejón O, Guzmán-Bracho C. Importance of Chaga's disease in México. *Rev Latinoam Microbiol.* 1986;28:275-283.
13. Bloch M, Fernández JJ, Basagoitia JS, Rivera HG, Soundy JC. Trypanosomiasis Americana fase aguda. *Rev Inst Invest Med (El Salvador)* 1982; 11:125-148.
14. Díaz JCP. Control de Chaga's disease in Brazil. *Parasitol Today.* 1973;3:336-341.
15. Schenone H, Alfaro E, Reyes H, Valor del xenodiagnóstico en la infección chagásica crónica. *Bol Chil Parasitol.* 1968;23:194-154.
16. Rohweder RW. Infección Chagásica en dadores de sangre y las probabilidades de transmitirla por medio de la transfusión. *Bol Chil Parasitol.* 1969;24:88-93.
17. Cerisola JA, Rabinovich A, Alvarez M. Enfermedad de Chagas y la transfusión de sangre. *Bol Of Sanit Panam.* 1972;73:203-221.
18. Zuna H, La Fuente C, Valdez E. Estudio prospectivo de la transmisión del *Tripanosoma cruzi* por vía sanguínea en Bolivia. *Ann Soc Belge Med Trop.* 1985;65 (suppl1):107-113.
19. Schuminus GA. Chaga's disease and blood transfusion, In: Dodd RV, Barker LF, eds. *Infection immunity and blood transfusion.* Nueva York: AR Liss; 1985:127-145.
20. Cançado JR, Brener Z: *Terapeutica.* In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas,* (eds), Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1979; pp. 362-424.



21. Storino RA, Gallerano R, Sosa R: Tratamiento antiparasitario específico. In: Enfermedad de Chagas, (eds.), Buenos Aires, Mosby-Doyma Argentina S. A., 1994; pp 557-68.
22. Fairlamb A: Biochemistry of trypanosomiasis and rational approaches to chemotherapy. Trends Biochem Sci 1982; 7: 249-53.
23. Stoppani AOM: Rational approaches to Chagas' disease chemotherapy. In: New strategies for orphan drugs, (ed.), Accademia Nazionale delle Scienze, detta dei XL, Roma, 1986; pp. 125-39.
24. Marr JJ, Docampo R: Chemotherapy for Chagas' disease: a perspective of current therapy and considerations for future research. Rev Infect Dis 1986; 8: 884-903.
25. Docampo R, Moreno SNJ: Free radical metabolism of antiparasitic agents. Fed Proc 1986; 45: 2471-6.
26. Morello A, Aldunate J, Letelier ME, Repetto Y: Bases bioquímicas de la acción de drogas antichagásicas. Arch Biol Med Exp 1988; 21: 93-9.
27. Castro GD, Castro JA: Formación de especies químicas reactivas en la biotransformación de xenobióticos y toxicología. Toxicol 1988; 22: 221-38.
28. De Castro SL: The challenge of Chagas disease chemo-therapy. An update of drugs assayed against Trypanosoma cruzi. Acta Trop 1993; 53:83-98.
29. De Castro SL, Pinto MCFR, Pinto AV: Screening of natural and synthetic drugs against Trypanosona cruzi. 1 Establishing a structure/activity relationship. Microbios 1994; 78: 83-90.
30. Stoppani AOM, Paulino M, Dubin M: Oxygen radicals and the chemotherapy of Chagas disease: an overview. Ciência e Cultura 1996; 48: 75-85.



- 
- 31 Frayha GJ, Smyth JD, Gobert JG, Savel J: The mechanisms of action of antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *Gen Pharmac* 1997; 28: 273-99.
  - 32 Gugliotta JL, Tanowitz HB, Wittner M, Soeiro R: Trypanosoma cruzi: inhibition of protein synthesis by nitrofurans SQ 18,506. *Exp Parasitol* 1980;49:216-24.
  33. Goijman SG, Stoppani AOM: Effects of nitroheterocyclic drugs on macromolecule synthesis and degradation in Trypanosoma cruzi. *Biochem Pharmacol* 1985; 34:1331-6.
  34. Goijman SG, Frasch ACC, Stoppani AOM: Damage of Trypanosoma cruzi deoxyribonucleic acid by nitroheterocyclic drugs. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 1457-61.
  35. Gonzalez NS, Cazzulo JJ: Effects of trypanocidal drugs on protein biosynthesis in vitro and in vivo by Trypanosoma cruzi. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 2873-7.
  36. Docampo R, Moreno SNJ, Stoppani AOM, Leon W, Cruz FS, Villalta F: Mechanism of nifurtimox toxicity in different forms of Trypanosoma cruzi. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 1947-51.
  37. Sreider CM, Grinblat L, Stoppani AOM: Catalysis of nitrofurans redox-cycling and superoxide anion production by heart lipoamide dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1849-57.
  38. Grinblat L, Sreider CM, Stoppani AOM: Superoxide anion production by lipoamide dehydrogenase redox-cycling: effect of enzyme modifiers. *Biochem Int* 1991; 23: 83-92.
  39. Grinblat L, Sreider CM, Stoppani AOM: Nitrofurans inhibition of yeast and rat tissue glutathione reductase. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 767-72.



40. Nieto M, Claramunt RM, Basombrio MA, Stoppani AOM: Essential role of the tetrahydrothiazine group of nifurtimox for activity on *Trypanosoma cruzi* in mice. *Rev Arg Microbiol* 1991; 23: 200-3.
41. Cerecetto H, Mester B, Onetto S, Seoane G: Formal potentials of new analogues of nifurtimox: relationship to activity. *Farmacol* 1992; 47: 1207-13.
42. Caracelli I, Stamato FMLG, Mester B, Paulino M, Cerecetto H: A new analogue of nifurtimox. *Acta Cryst* 1996; C52: 1281-2.
43. Neal RA, van Bueren J: Comparative studies of drug susceptibility of five strains of *Trypanosoma cruzi* in vivo and in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 709-14.
44. Urbina J.A., Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 14 (2001), pp. 733–741.
45. Urbina J.A., Chemotherapy of Chagas disease. *Curr. Pharm. Des.* 8 (2002), pp. 287–295.
46. R. Viotti, Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am. Heart J.* 127 (1994), pp. 151–162.
47. R. Docampo, Recent developments in the chemotherapy of Chagas' disease. *Curr. Pharm. Des.* 7 (2001), pp. 1157–1164.
48. Coura J.R., and de Castro S.L., A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 97 (2002), pp. 3–24.
49. Urbina J.A., *et al.*, Parasitological cure of acute and chronic experimental Chagas disease using the long-acting experimental triazole TAK-187. Activity against drug-resistant *Trypanosoma cruzi* strains. *Int. J. Antimicrob. Agents* 21 (2003), pp. 39–48.
50. R. Luise Krauth-Siegel. Parasite-specific trypanothione reductase as a drug target molecule. *Parasitol Res* (2003) 90:S77-S85.



- 
51. Urbina J.A., *et al.*, *In vitro* antiproliferative effects and mechanism of action of the new triazole derivative ur-9825 against the protozoan parasite *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (2000), pp. 2498–2502.
52. Cerecetto H., Martinez V., CoMFA-SIMCA Model for antichagasic nitrofurazone derivatives. *Bioor. Med. Chem. Lett.* 9 (2001) 1025-1030.
53. Du X., Guo Ch., Hansell E., Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the cruzain. *J. Med. Chem.*(2002) 45,2695-2707.
54. Fujii N., Mallari J.P., Hansell E.J., discovery of potente thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain., *Bioor. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 121-123.
55. Lima L.A.C, de Lima R.S, Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma Cruzi.*, *Bioor. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3749-3757.
- 56.- Chemin. S., Buisine L.E., Yardley, V., Kohler, S., Debreu, M.A., Landry, V., Sergheraert, C., Croft, S.L., 2- and 3-substituted 1,4-naphtoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J. Med. Chem.* (2001) 44,548-565.
- 57 Urbina J.A. and Docampo R., Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances., *TRENDS in Parasitology* Vol19 No.11 November 2003, 495-501.



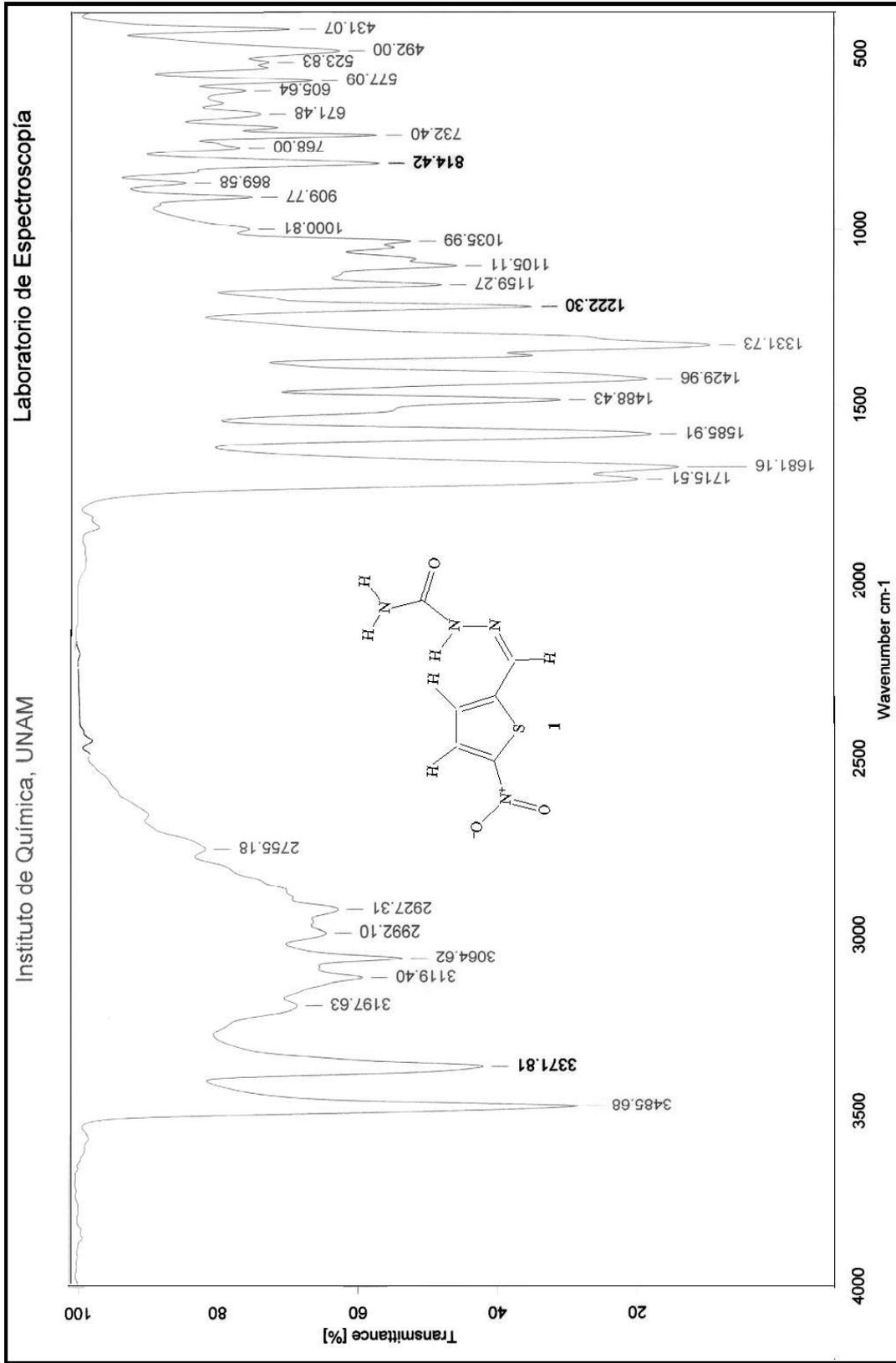
- 
58. S. Pandita.,S. Goyal, N. Arif and S. Passey. An efficient Procedure for Microscale Synthesis of semicarbazones. J. Chem. Edu.(2004) Vol. 81 No.1 p. 108 .
59. Pizzi, T. Inmunología de la enfermedad de Chagas, Prensa Médica Universitaria, Santiago de Chile.,1957 p.38-45.
- 60 Renata B. Oliveira et.al., In vitro Evaluation of the Activity of Aromatic Nitrocompounds against Trypanosoma cruzi. Mem Inst Oswaldo Cruz , Rio de Janeiro, (2003) Vol. 98:000-000,1-4.
61. Pretsch, P. Bühlmann. , C. Affolter., R. Martinez and A. Herrera . Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos . Ed. Masson, S.A. España, 2002.
62. Nakanishi K. Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Limited, Tokyo,1964.
63. Silverstein R.M., Clayton G., Bassley E., Morrill T.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5a. Edition. Ed. John Wiley & Sons Inc.,U.S.A.,1991.
64. Quilliam M.A., McCarry B.E. and Hoo K.H., Identification of the photolysis products of nitrofurazone irradiated with laboratory illumination. Can. J. chem., Vol. 65 ,1128-1132, 1987.
65. Jackman L.M., Nuclear magnetic resonance spectroscopy in Organic Chemistry. Pergamon Press, New York 1969 , p.226.



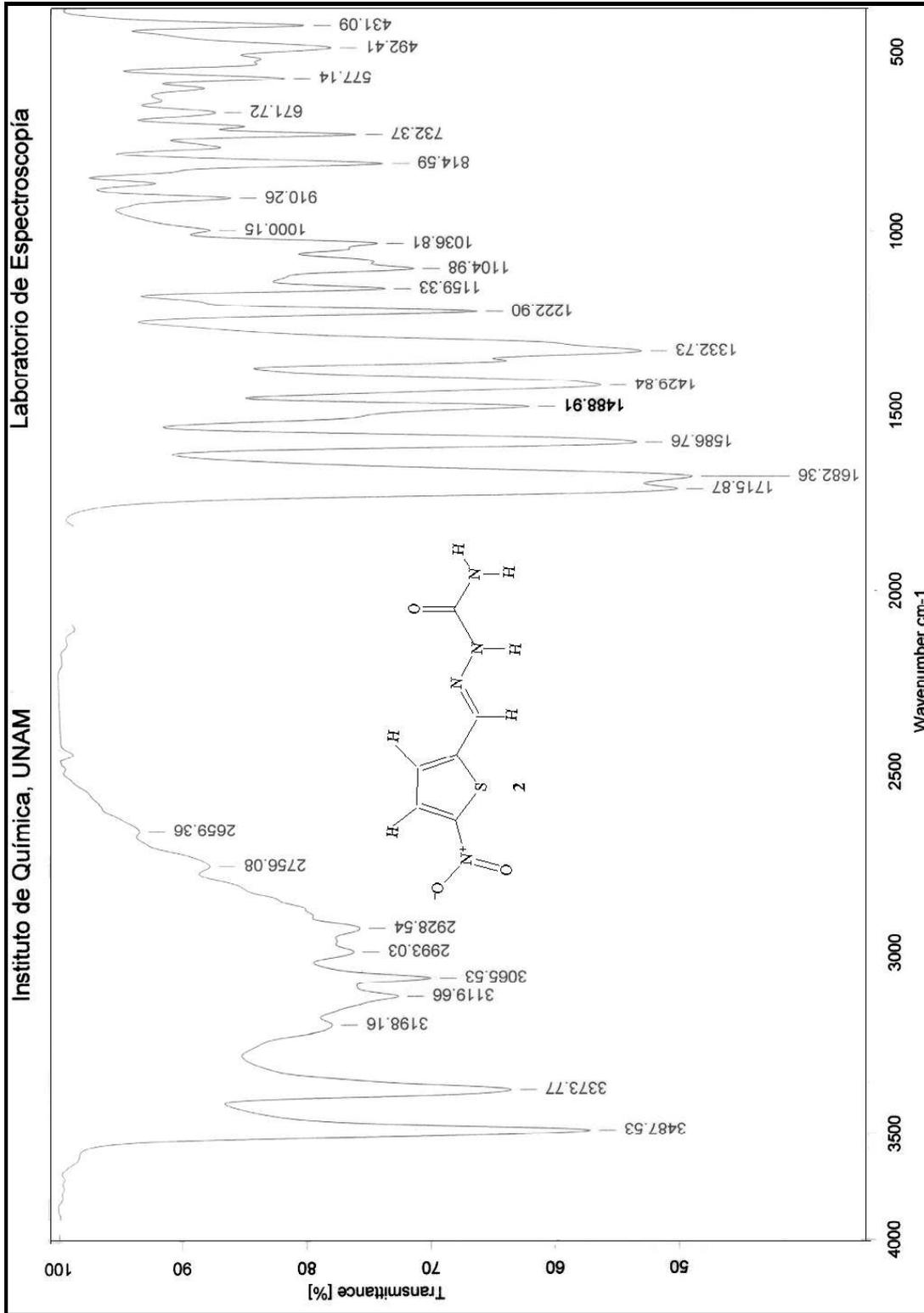
- 
66. Karabatsos G.J., Graham J.D. and Vane F.M., syn-anti Isomer Determination of 2,4-Dinitrophenylhydrazones and Semicarbazones by N.MR. J. Amer. Chem. Soc. 84, 753-755 (1962).
67. Budzikiewics D., Mass Spectrometry of Organic Compounds. Edit. Holden-Day Inc. USA ,1967.
68. March J., Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, fourth ed.,Wiley, New York,1992.
69. Huheey J.E., and Keiter E.A., Inorganic Chemistry,Principles of Structure and Reactivity,fourth ed., Harper Collins College Publishers, New York,1993
70. Suni V., M.R., Kurup P.M., and Netahi M., Structural and spectral perspectives of a novel thiosemicarbazone synthesized from di-2-pyridiyl ketone and 4-phenyl-3-thiosemicarbazide. Spectrochimica Acta Parte A , 63 (2006) 174-181.



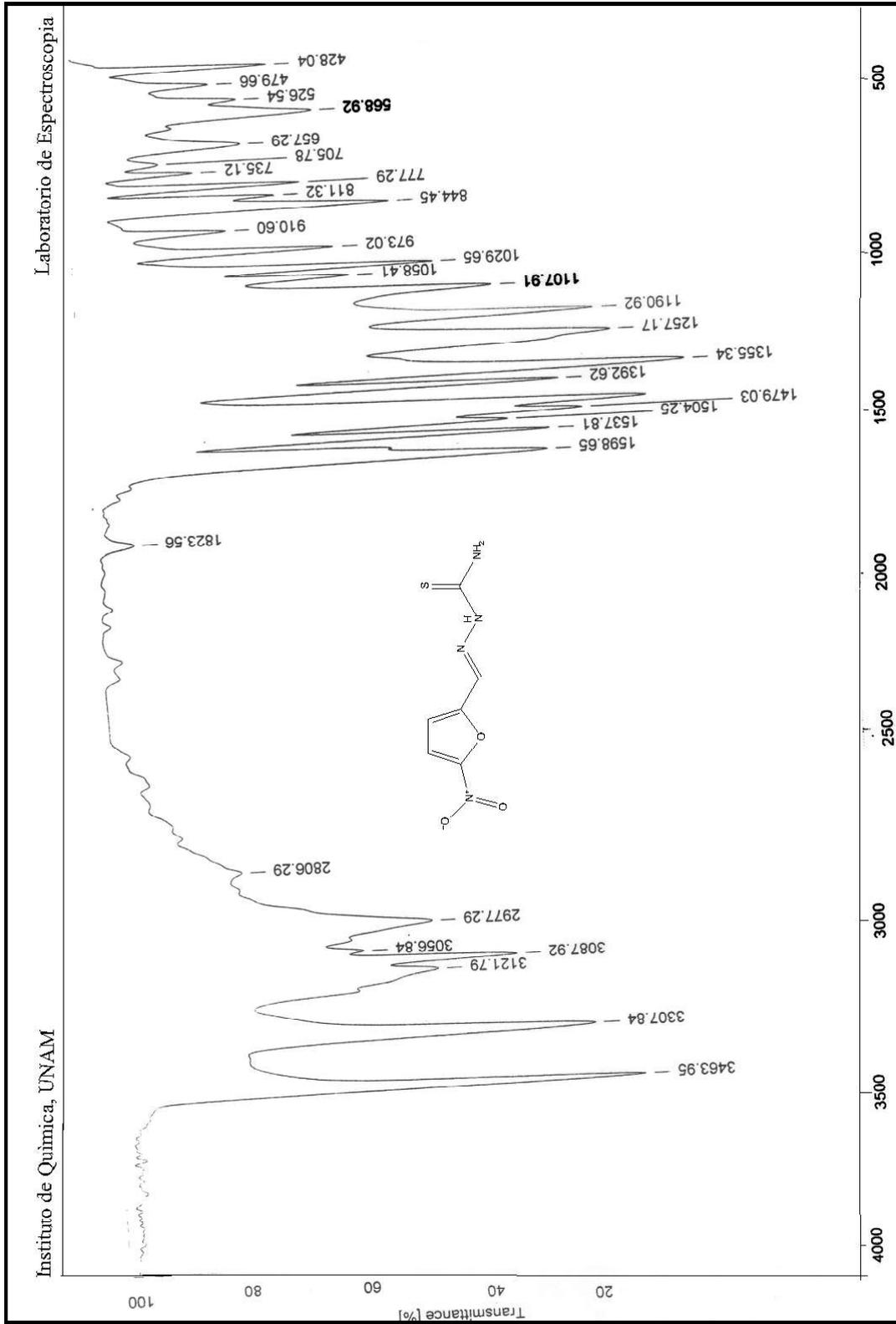
# ANEXO



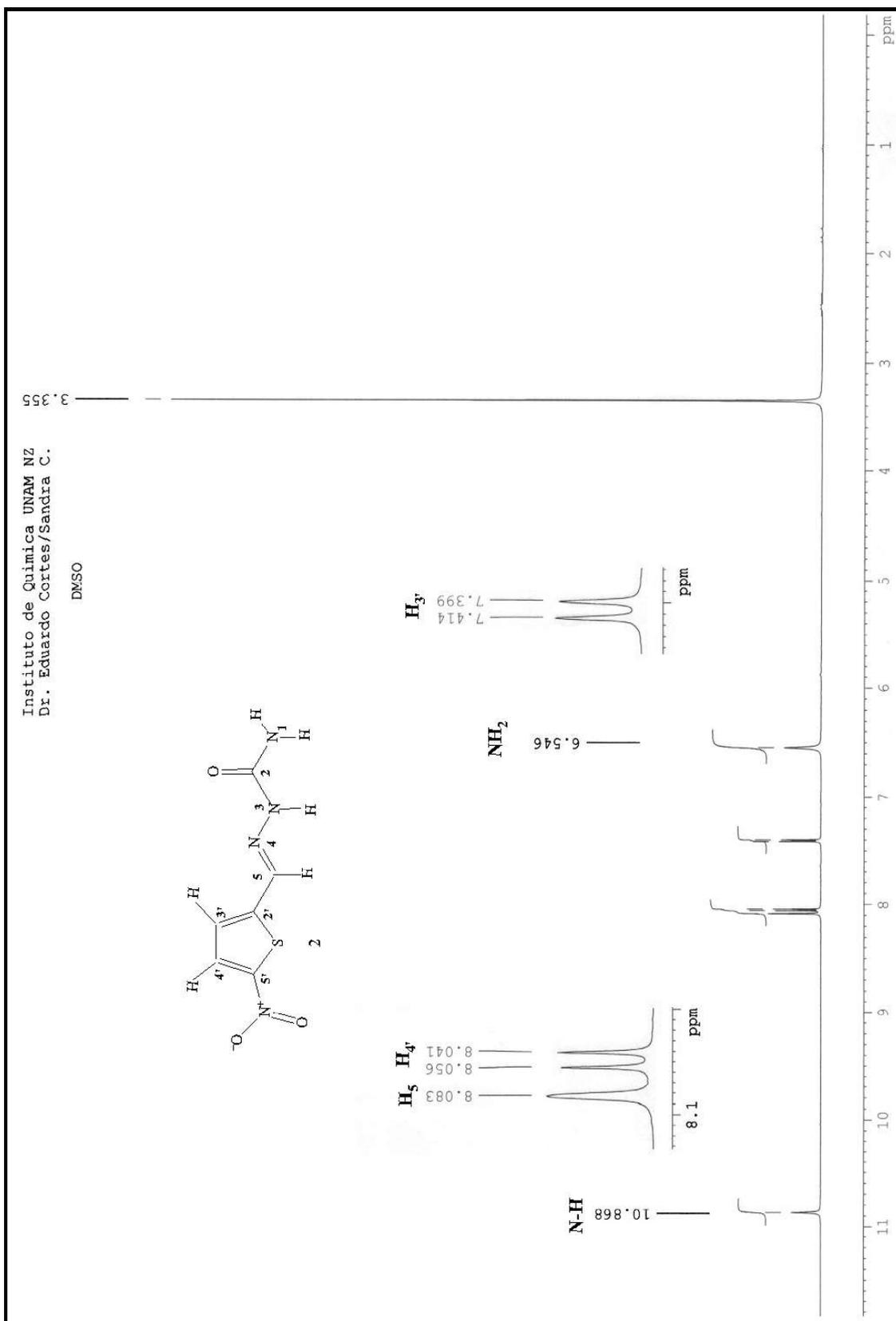
**Espectro 1.** Espectroscopia de Infrarrojo del compuesto **III G** (5'-NO<sub>2</sub>-2-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Syn.



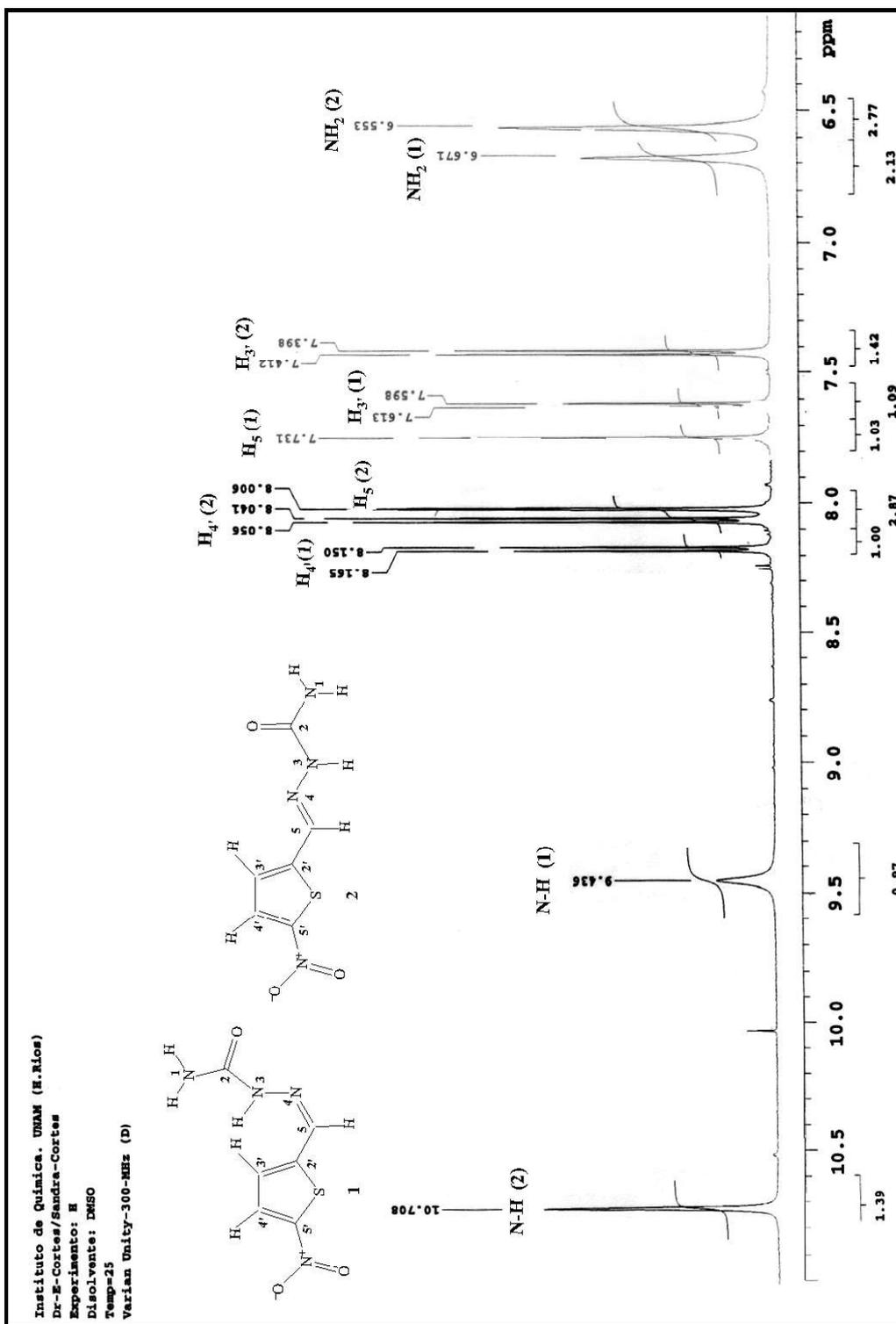
**Espectro 2.** Espectroscopia de Infrarrojo del compuesto **III H** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Anti.



**Espectro 3.** Espectroscopia de Infrarrojo del compuesto **III K** (5-NO<sub>2</sub>-2-furancarboxaldehído tiosemicarbazona), isómero Anti.

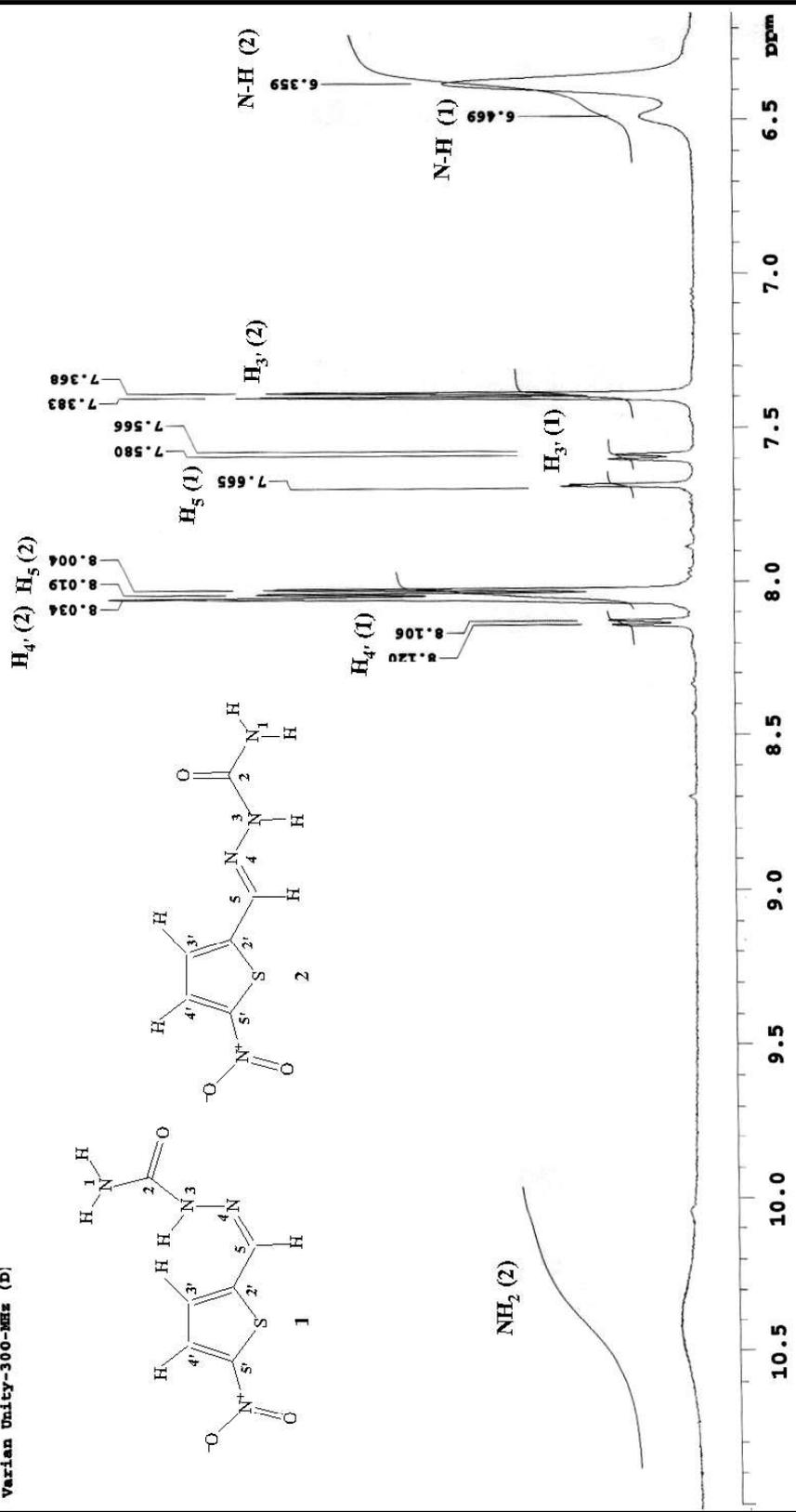


Espectro 4. RMN <sup>1</sup>H del compuesto **III H** (5-NO<sub>2</sub>-2-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Anti.



Espectro 5. RMN <sup>1</sup>H a T = 25° C del compuesto **III G** (5-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Syn.

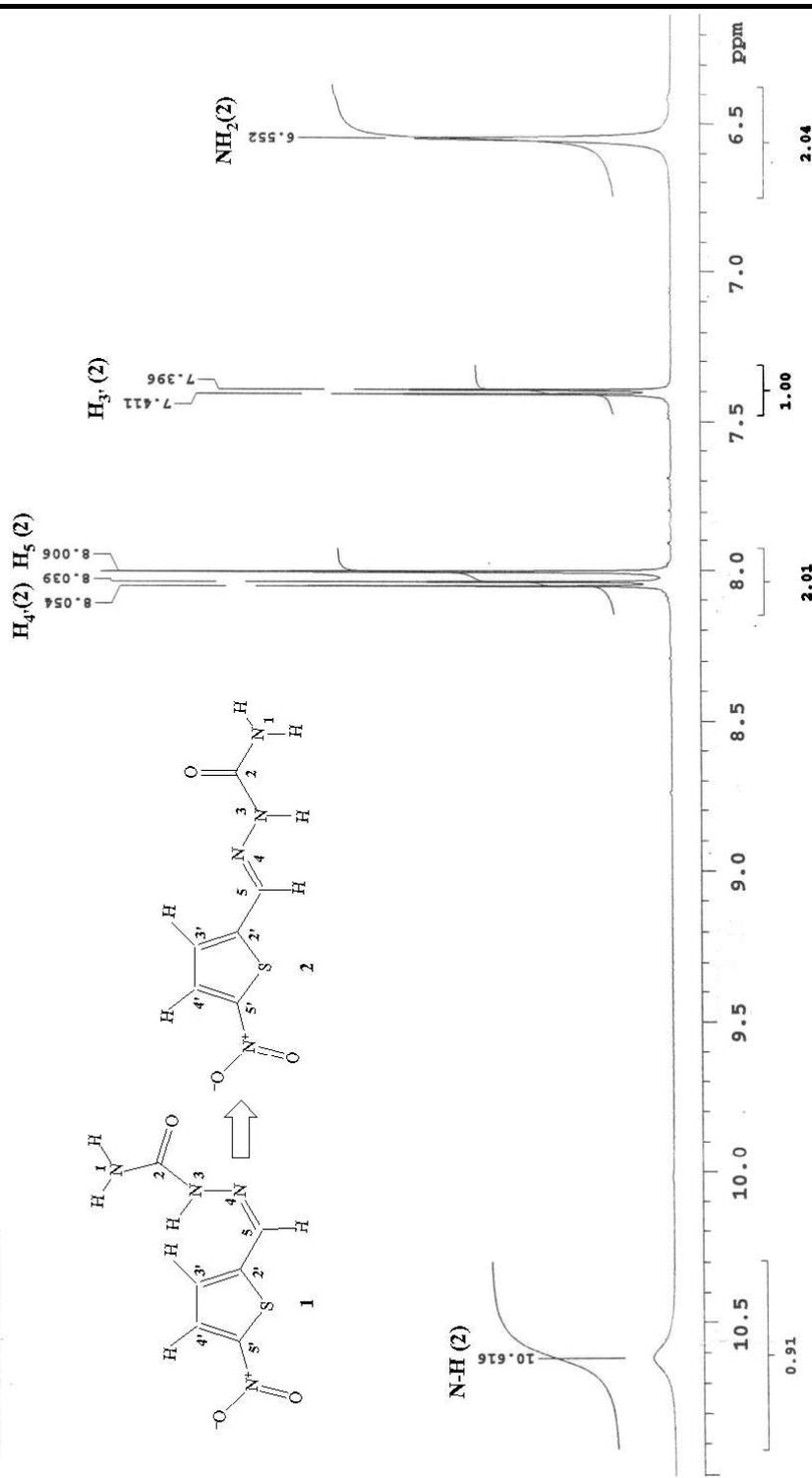
Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)  
 Dr-E-Cortes/Sandra-Cortes  
 No-registro 2888  
 Experimento: H  
 Disolvente: DMSO  
 Temp=100  
 Varian Unity-300-MHz (D)



Espectro 6. RMN <sup>1</sup>H a T = 100° C del compuesto **III G** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Syn.

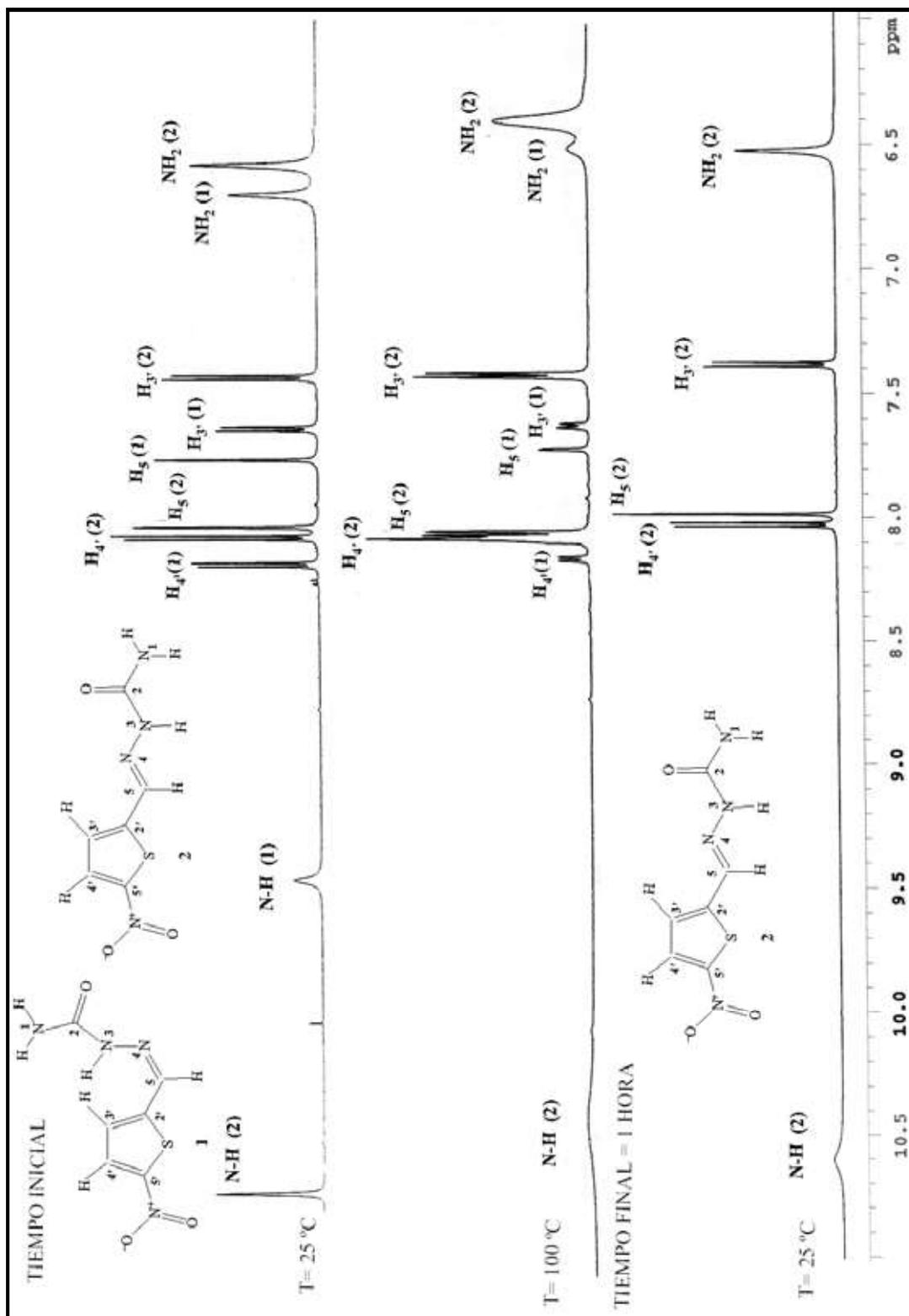


Instituto de Química. UNAM (H.Ríos)  
 Dr-E-Cortes/Sandra-Cortes  
 No-registro 2888  
 Experimento: H  
 Disolvente: DMSO  
 Temp=25 (DESPUES DE 1 HORA)  
 Varian Unity-300-MHz (D)



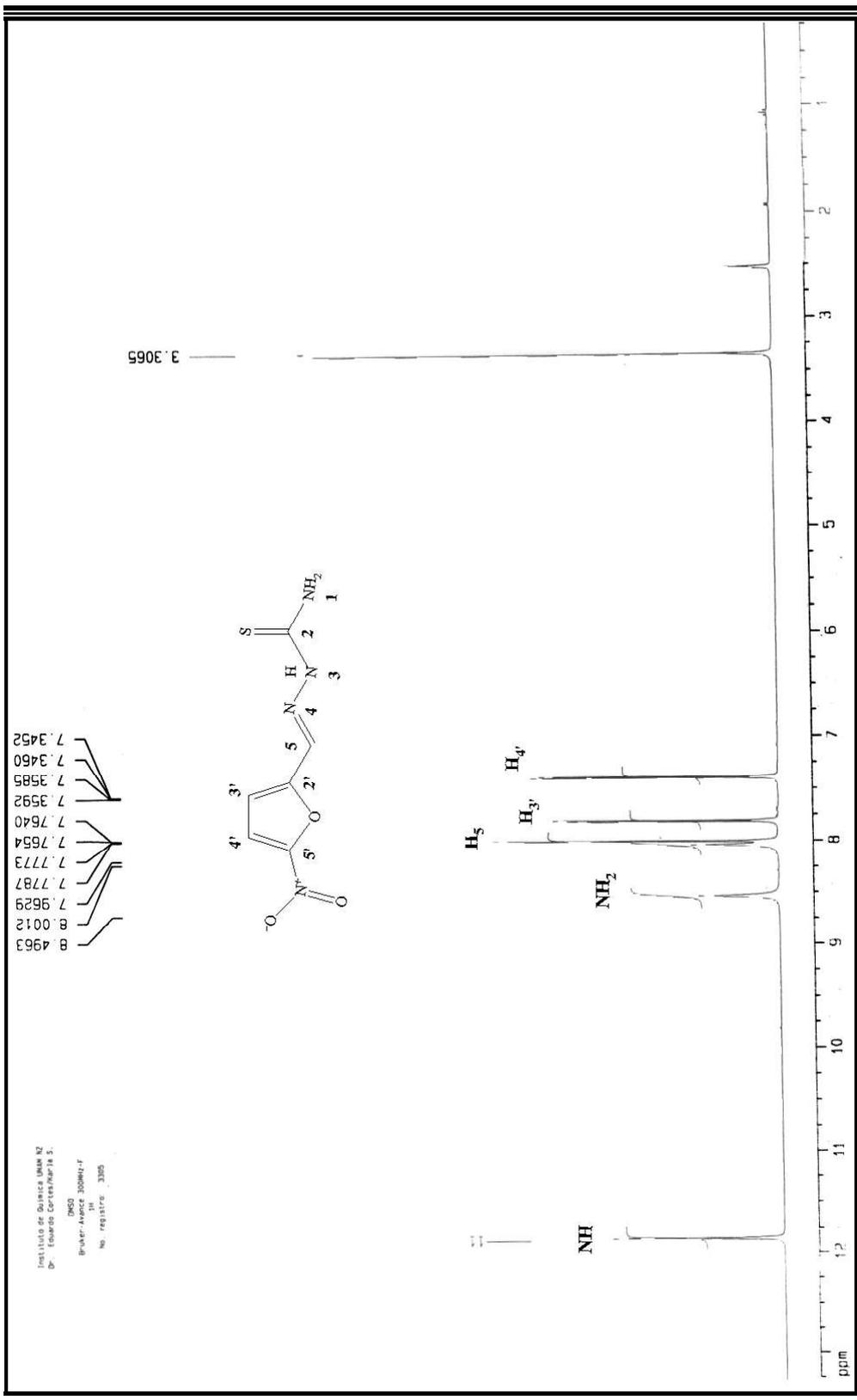
**Espectro 7.** RMN  $^1\text{H}$  a  $T = 25^\circ\text{C}$ , y  $t = 1$  h. del compuesto **III G** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Syn que pasa al isómero Anti



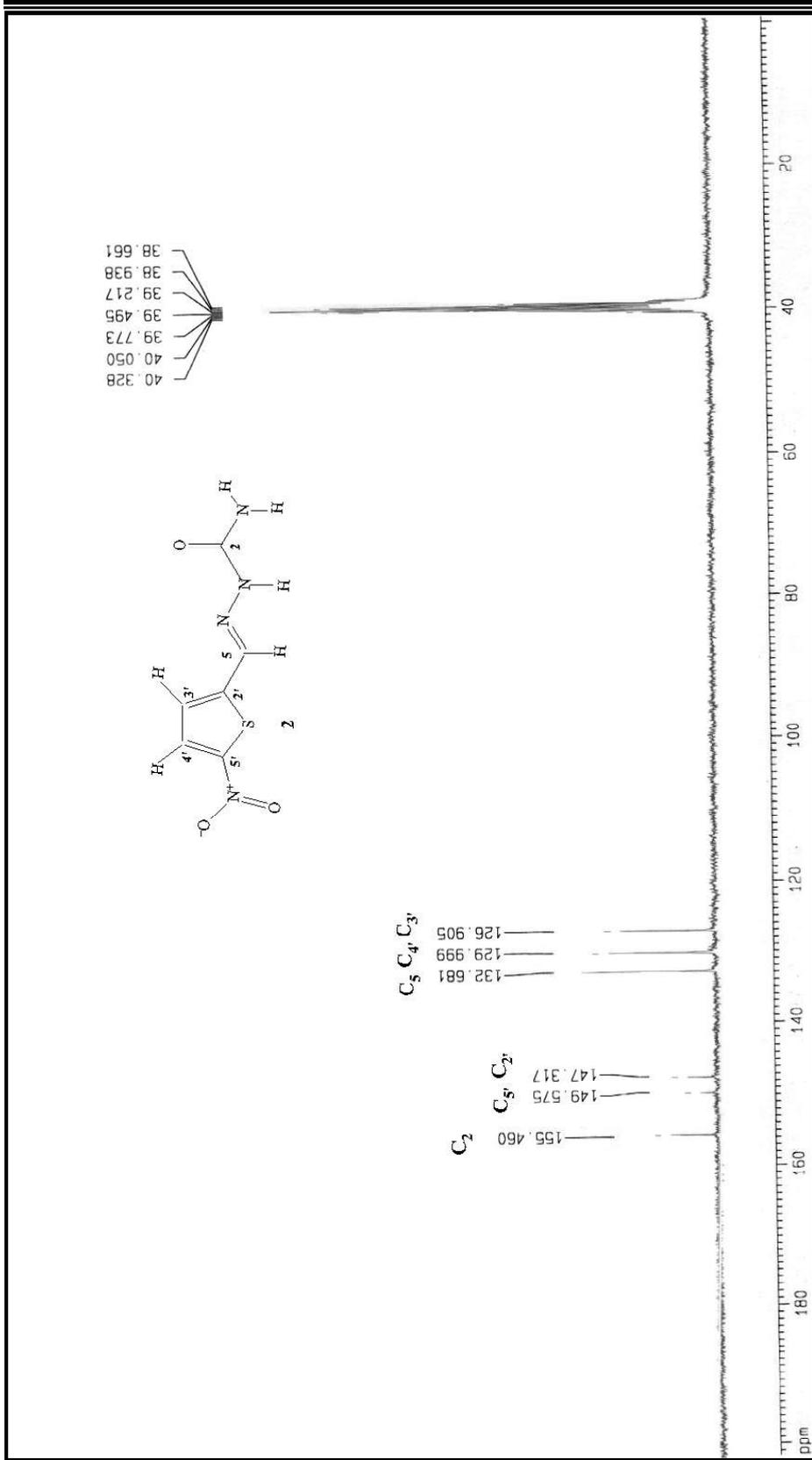


**Espectro 8.** RMN <sup>1</sup>H del compuesto **III G** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), donde se observa la conversión Svn/Anti .con respecto a la temperatura v tiempo.

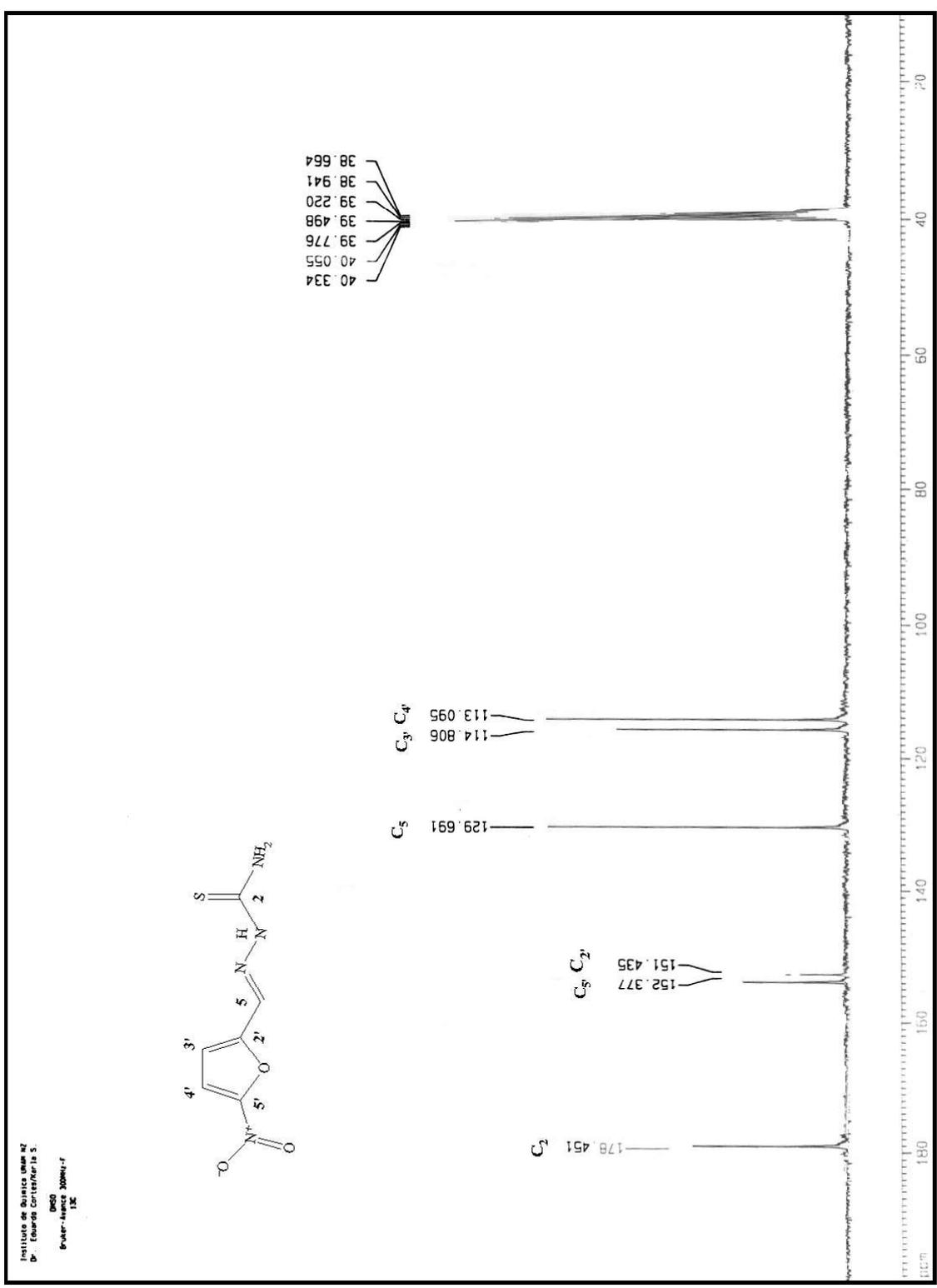




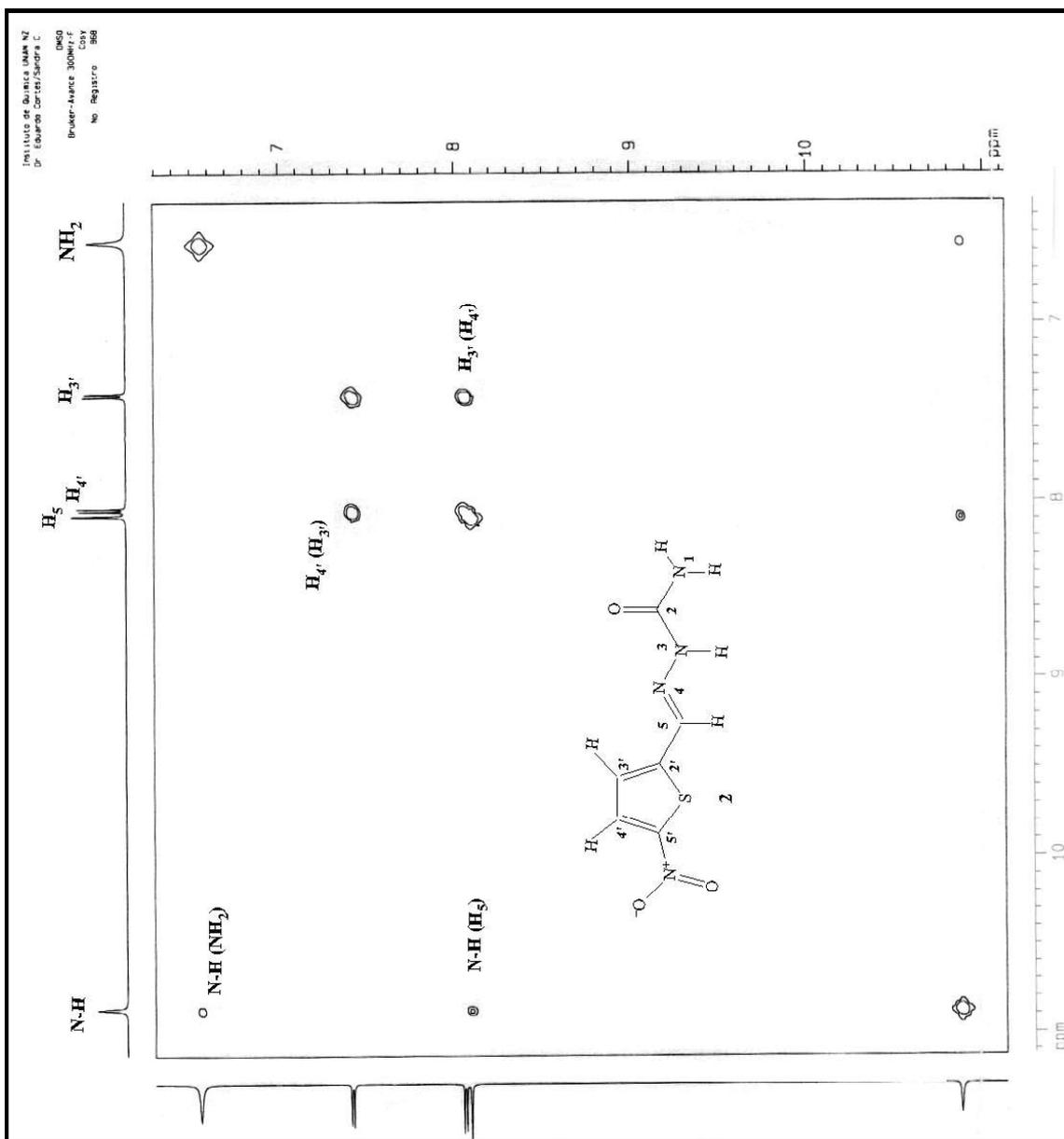
**Espectro 9.** RMN <sup>1</sup>H del compuesto **III K** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-furanicarboxaldehído tiosemicarbazona), isómero Anti.



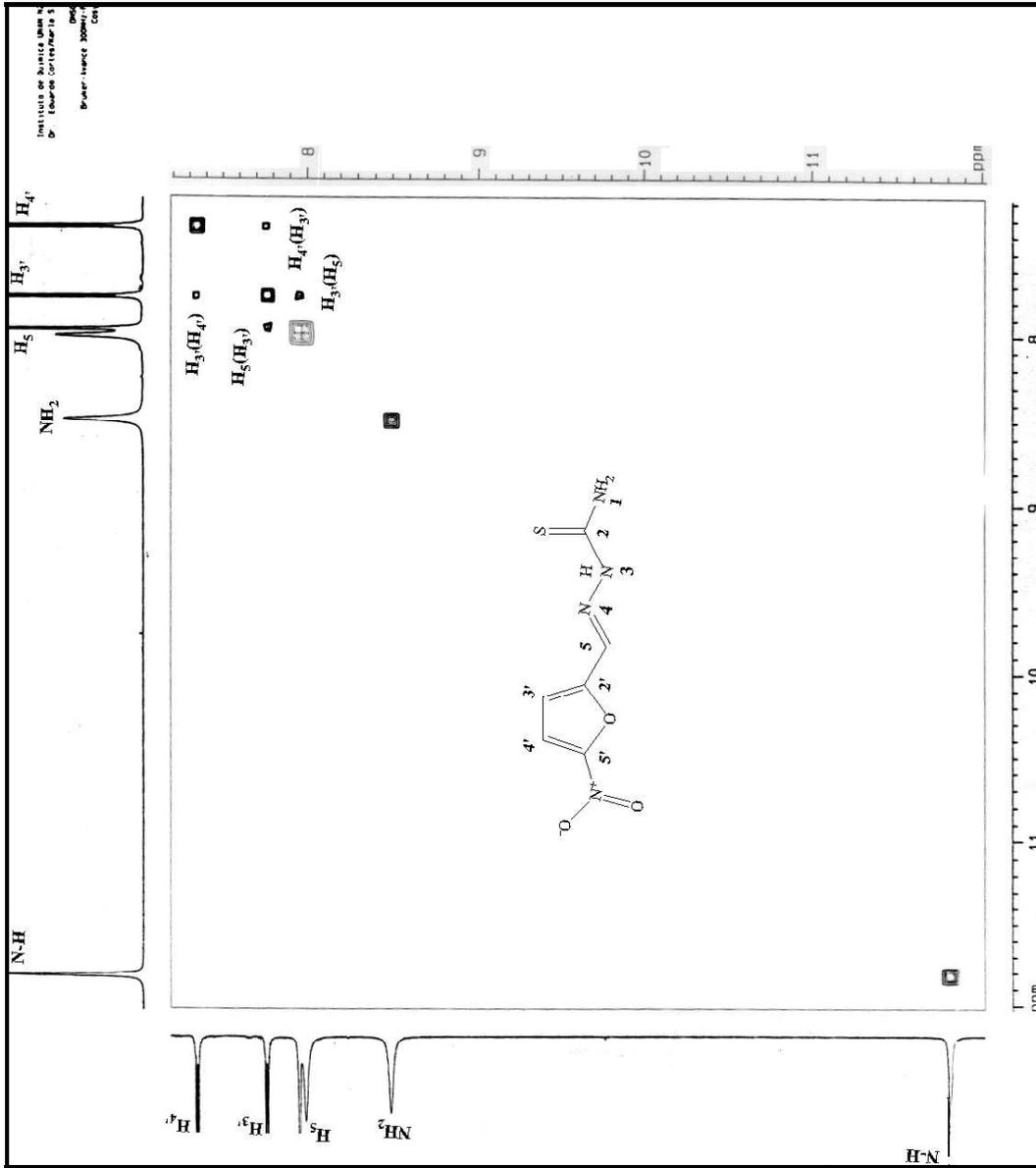
Espectro 10. RMN <sup>13</sup>C del compuesto III H (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehido semicarbazona), isómero Anti.



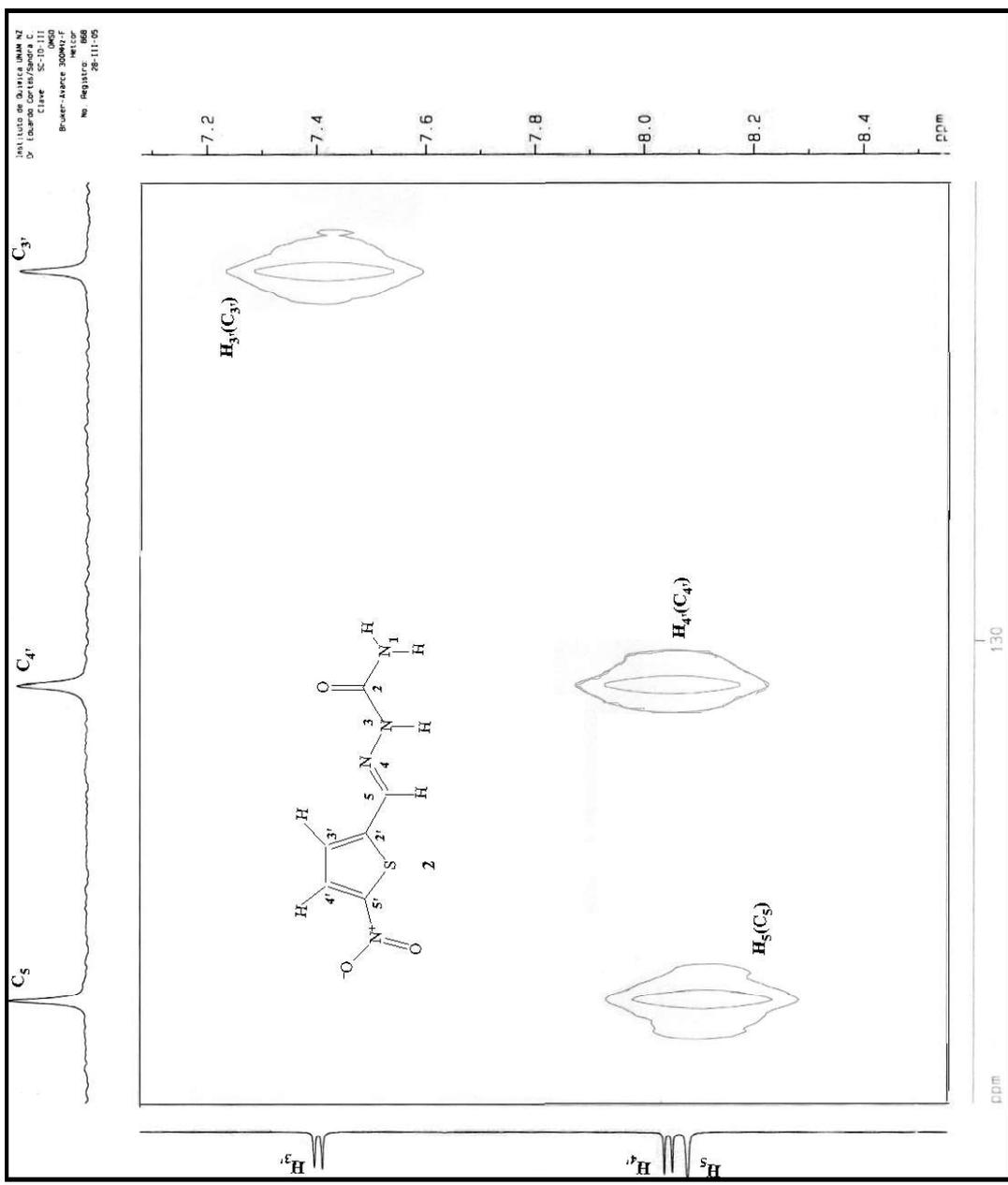
Espectro 11. RMN <sup>13</sup>C del compuesto **III K** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-furancarboxaldehído tiosemicarbazona).



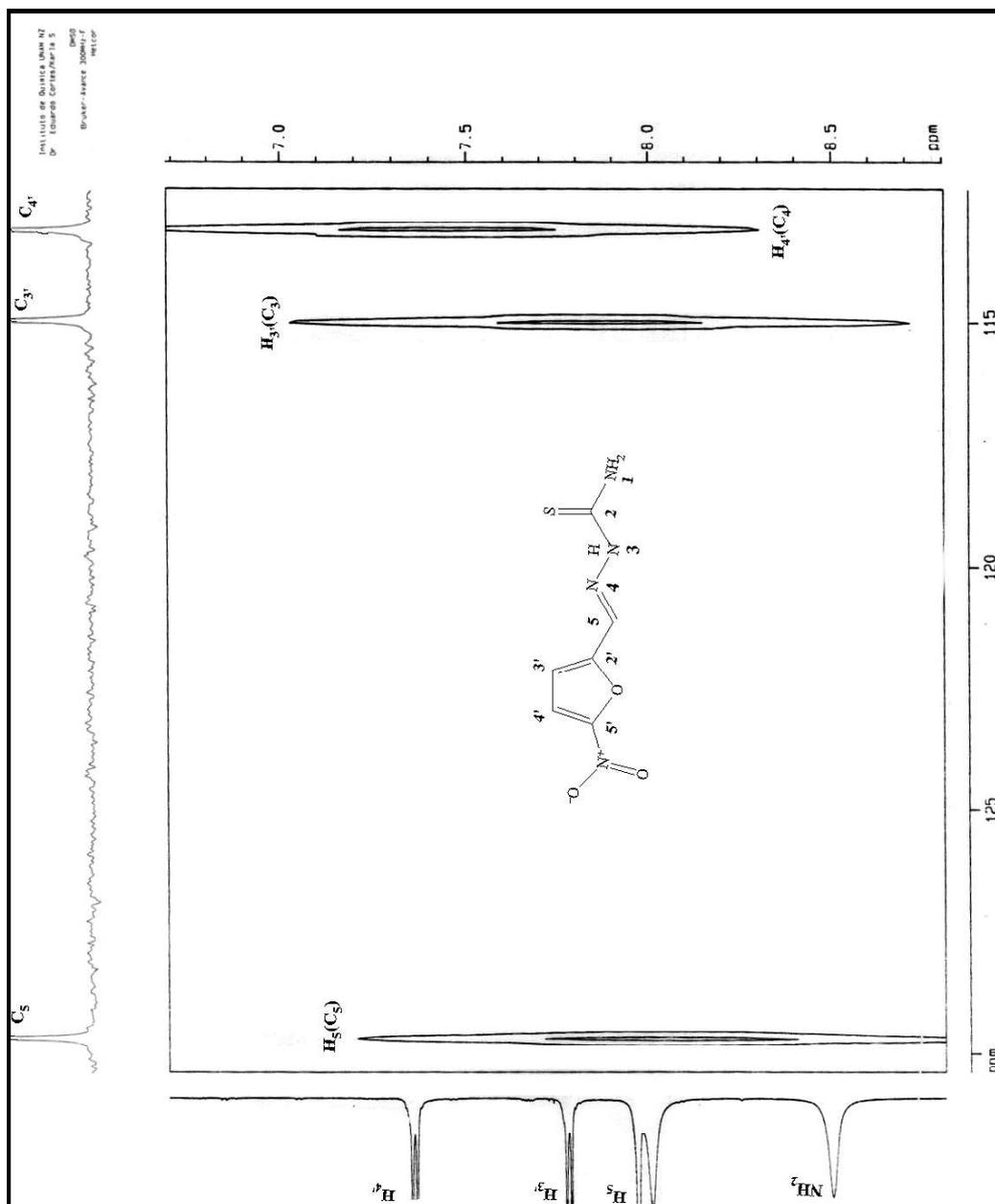
**Espectro 12.** RMN Bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY del compuesto **III H** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tiofencarboxaldehído semicarbazona), isómero Anti.



**Espectro 13.** RMN Bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY del compuesto **III K** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-furancarboxaldeído tiosemicarbazona).

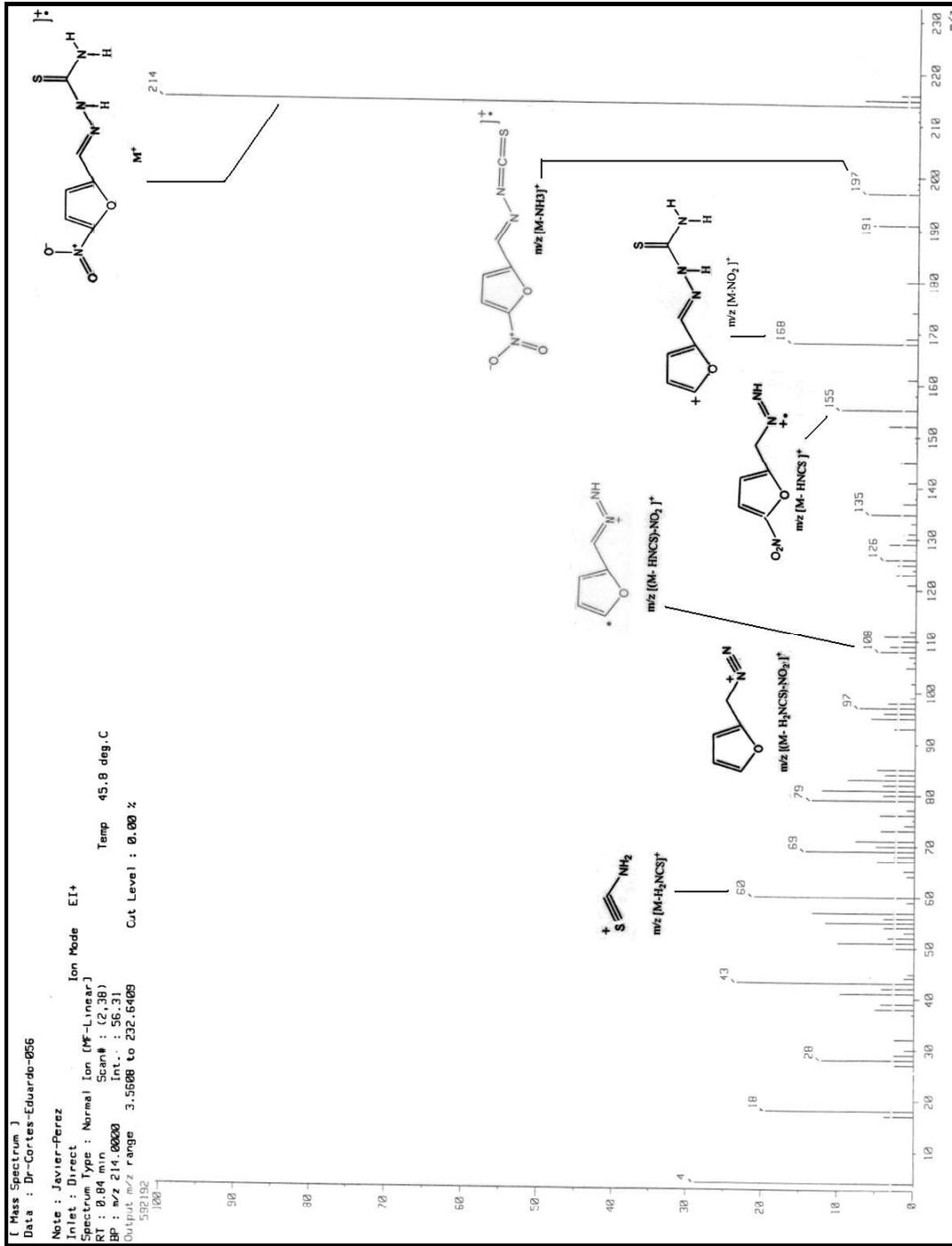


**Espectro 14.** RMN Bidimensional  $^1H$ - $^{13}C$  HECTCOR del compuesto **III H** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-tioencarboxaldehído semicarbazona), isómero Anti.



**Espectro 15.** RMN Bidimensional  $^1H$ - $^{13}C$  HECTCOR del compuesto **III K** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-furancarboxaldehído tiosemicarbazona).





**Espectro 17.** Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico del compuesto **III K** (5'-NO<sub>2</sub>-2'-furanicarboxaldehído tiosemicarbazona).