



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE UN ACIDO DERIVADO DE LA 2-METIL 1,4-  
NAFTOQUINONA CON POSIBLE ACTIVIDAD  
LEISHMANICIDA

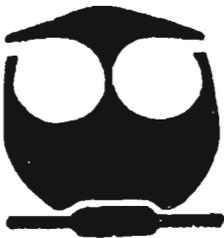
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**Q U I M I C A**

P R E S E N T A :

**MAGDALENA ESCUADRA GALLEGOS**



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

2005

m. 345174



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

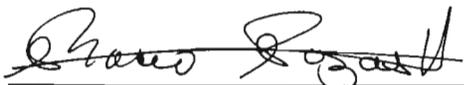
**Jurado Asignado:**

Presidente	Prof. Helio Flores Ramírez
Vocal	Prof. Rocío Pozas Horcasitas
Secretario	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
1er Suplente	Prof. Alejandrina Acosta Huerta
2do Suplente	Prof. Ricardo Flores Hernández

Sitio donde se desarrolló el tema:

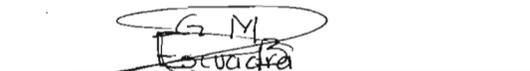
Lab. 208, Departamento de Química Orgánica  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM

Asesora del tema:



Dra. Rocío Pozas Horcasitas

Sustentante:



Magdalena Escudra Gallegos

# Agradecimientos

▲ A Dios por haber permitido que yo fuera una de las afortunadas de estar en este mundo.

▲ A mis padres: Eulalia y Juan por haberme dado la vida y guiarme con sus enseñanzas en este proceso de la vida.

▲ Muy especialmente a mi hermana Catalina primero por ser mi hermana, segundo por haber ido por mí al pueblo y brindarme su apoyo emocional y económico para terminar mis estudios de secundaria, bachillerato y parte de la licenciatura.

▲ Me es grato expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Rocío Pozas Horcasitas cuya ayuda y sugerencias fueron de gran utilidad al elaborar este trabajo; me queda claro que sin su intervención esto no hubiera sido posible.

▲ Así también les doy las gracias a los profesores: M. en C. José Manuel Stivalet y al Dr. Helio Flores Ramírez quienes leyeron, revisaron y mejoraron este manuscrito.

A la universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de ser parte de su equipo.

A mi amigo Ricardo M. quien estuvo en todas las etapas de la elaboración de esta tesis, a mis amigas: Isabel Alvarado, Verónica Cruz Morelos y María de la Salud.

A los profesores: Q. Marisela Gutiérrez Franco, Q. Georgina Duarte Lisci, Q. F. B. Rosa Isela del Villar Morales, y al M. en C. Oscar Salvador Yáñez Muñoz por haber realizado los espectros de IR, EM RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C para este trabajo.

# Dedicatorias

▲ A la Dra. Rocío Pozas por ser una persona que me apoyó incondicionalmente y que compartió conmigo sus conocimientos, gracias.

▲ A mis hermanos: Catalina, Alvaro, Alejandro y Arturo !gracias por ser mis hermanos; a mis sobrinos que son una luz en mi camino y que hacen más agradable mi vida: Yunuen, Rígel, Giovanni, Fernando, Alejandro, Rosario, Tenoch, Claudia, Deneb, Adeyanira, Leisly, Turis y todos los demás que no conozco.

▲ A mis abuelos Ventura y Felicitas. A mis cuñados: Fernando, Armando, Silvia, Rebeca y Benjamín. Gracias por permitir que mi familia siga creciendo.

▲ A: Ricardo M., Q. Verónica Cruz Morelos Mónica R. Lupita G, Nuria V., Alejandra M., Vicky G., María de la Salud, Isabel A., Gabriela H., Gris, Anibal, Q. Tania Segura M., Q. Mabe E. y Arturo. Por hacerme pasar momentos agradables durante el transcurso de la carrera.

▲ A mi preciosa felina Nere

---

---

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. IMPORTANCIA DEL TEMA .....	6
2. INTRODUCCIÓN .....	4
3. ANTECEDENTES.....	8
<b>3.1. Formas clínicas de leishmaniasis .....</b>	<b>8</b>
3.1.1. <i>Leishmaniasis cutánea localizada (LCL) o "úlceras de los chicleros"</i> .....	8
3.1.2. <i>Leishmaniasis cutánea difusa</i> .....	9
3.1.3. <i>Leishmaniasis visceral</i> .....	10
3.1.4. <i>Leishmaniasis mucocutánea</i> .....	12
3.2. Historia .....	12
3.3. Vector .....	15
3.4. Ciclo biológico del vector .....	16
3.5. Taxonomía del género <i>Leishmania</i> .....	18
3.6. Morfología de <i>Leishmania</i> .....	20
3.7. Ciclo Biológico de <i>Leishmania</i> .....	21
3.8. Distribución Geográfica de la leishmaniasis en la República Mexicana .....	23
3.9. Reservorios .....	24
<b>3.10. Tratamientos leishmanicidas .....</b>	<b>25</b>
3.10.1. <i>Pentostam</i> .....	26
3.10.2. <i>Glucantime</i> .....	27
3.10.3. <i>Antibióticos</i> .....	27
3.10.4. <i>Ulamina</i> .....	32
3.10.5. <i>Clorhidrato de emetina</i> .....	33
3.10.6. <i>Lidocaína</i> .....	33
3.10.7. <i>Vacuna antileishmania</i> .....	35
3.10.8. <i>Agentes físicos</i> .....	35
3.10.9. <i>Medidas preventivas</i> .....	36
3.11. Estructura química y actividad biológica de quinonas .....	36
3.12. Reacciones por radicales libres .....	40
4. OBJETIVOS.....	44

<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>46</b>
<b>5.1. Reactivos</b> .....	<b>46</b>
<b>5.2. Equipo</b> .....	<b>46</b>
<b>5.3. Síntesis Orgánica</b> .....	<b>47</b>
<b>5.4. Características de los reactivos utilizados</b> .....	<b>50</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>53</b>
<b>6.1. Cromatoplasas</b> .....	<b>53</b>
<b>6.2. Caracterización física del compuesto sintetizado</b> .....	<b>54</b>
<b>6.3. Caracterización espectroscópica</b> .....	<b>55</b>
<i>6.3.1. Menadiona</i> .....	<b>55</b>
<i>6.3.2. Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico</i> .....	<b>57</b>
<b>7. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>59</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>73</b>
<b>9. GLOSARIO</b> .....	<b>74</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>78</b>
<b>11. APÉNDICE</b> .....	<b>82</b>
<b>11.1. Espectros de la menadiona</b> .....	<b>82</b>
<b>11.2. Espectros del ácido</b> .....	<b>82</b>



---

## RESUMEN

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias causadas por varias especies de protozoarios del género *Leishmania* que atacan a la piel vísceras y mucosas. Se transmite por la picadura de un insecto del género *Lutzomyia* denominado "papalotilla" o "jején".

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la leishmaniasis como una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia en salud pública, existiendo 350 millones de personas en riesgo de contraer este mal en 88 países, estimándose en 12 millones el número de personas infectadas, con tres millones presentado síntomas clínicos. Hay alrededor de 1.5 millones de nuevos casos cada año, un tercio del cual tiene la enfermedad visceral. En nuestro país las leishmaniasis están distribuidas en 17 entidades.

Los medicamentos convencionales para todas las formas de leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalentes como el Pentostam<sup>®</sup> y el Glucantime<sup>®</sup>. Ante las recaídas y la falta de respuesta a los medicamentos anteriormente mencionados se recurre a la Pentamidina, Amfotericina B, Alopurinol, Aminosidina, entre otros; sin embargo todos estos tratamientos resultan ser muy costosos, muy tóxicos, con efectos colaterales graves por las dosis elevadas y por los periodos de tratamientos prolongados y que pueden resultar poco efectivos. Ante esta situación la búsqueda de nuevos fármacos eficaces y eficientes, resulta urgente y de suma importancia a nivel de salud pública, sobre todo para las poblaciones de escasos recursos. Por tal motivo el punto central de esta tesis es el de sintetizar un compuesto derivado de la 1,4-naftoquinona que probablemente tenga actividad leishmanicida y que no se encuentra reportado en la literatura.

En este estudio se efectuará la modificación de la estructura de la menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona) sustituyendo en la posición tres de la quinona con un grupo ácido con el propósito de variar su actividad biológica, ya que se sabe que estos compuestos muestran actividad frente a algunos protozoarios como los que producen leishmaniasis y malaria.

Se realizó la síntesis del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico a partir de la 2-metil-1,4-naftoquinona y ácido adípico y se caracterizó el compuesto sintetizado determinando algunas de sus constantes



---

físicas y por las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM), resonancia magnética nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ), resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), y la resonancia magnética bidimensional (RMN -HETCOR). Finalmente se presenta una discusión de los resultados y las conclusiones.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son enfermedades producidas por un protozooario del que existen varias especies y dependiendo de estas y del estado inmunológico del paciente se van a presentar diferentes cuadros clínicos como: leishmaniasis visceral, mucocutánea y cutánea, de ésta última se derivan otras. La leishmaniasis visceral es la forma más grave de la enfermedad con severas epidemias que involucran altos índices de mortalidad.<sup>(1)</sup>

Se caracterizan generalmente por una ulceración pequeña o grande redondeada de los bordes, fondo limpio e indolora y puede llevar hasta múltiples nódulos\* pruriginosos\* diseminados en el organismo dependiendo del tipo de leishmaniasis de que se trate. El vector de esta enfermedad es un mosquito del género *Lutzomyia*; es la hembra que al picar deposita el parásito si están infectadas.

Se incuban lentamente sin que el paciente presente deterioro de su estado general que le obligue a guardar cama, pero también puede evolucionar con manifestaciones más severas con fiebre, malestar general, que puede confundirse con un estado gripal prolongado, anorexia, pérdida de peso, crecimiento del hígado y el bazo. Además anemia y disminución de las plaquetas\* lo que ocasiona hemorragia de las mucosas y del aparato digestivo, por lo que también se le ha llamado "vómito negro".

En América esta enfermedad recibe distintos nombres como: pian, buba, espundia, aquí en México "úlceras de los chicleros", leishmaniasis, etc.

Se estima que existen más de 12.000.000 de casos de leishmaniasis humana en el mundo y 350 millones de habitantes en riesgo de infección. Es una zoonosis\* emergente dada la cantidad de casos, los brotes epidémicos, la dificultad de suministro del tratamiento, el descuido de las autoridades encargadas de estos problemas y la reticencia por parte de los pacientes a ser tratados.



---

El incremento de esta parasitosis se debe a múltiples causas: la deforestación, la explotación petrolera, minera, a actividades como son recolección de chicle, quina, tala de árboles, y construcción de caminos así como el asentamiento de poblaciones en zonas consideradas hábitat natural del vector que transmite esta enfermedad.

Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis encontramos a los de primera línea que son los antimoniales pentavalentes, como el antimonio de N-metilglucamina (Glucantime) o el estibogluconato de sodio (Pentostam). Sin embargo el uso de los antimoniales puede originar efectos tóxicos colaterales. Una segunda línea de fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis ante recaídas y falta de respuesta a los primeros son: la pentamidina, la amfotericina B y el alopurinol entre otros. La aparición de formas resistentes de *Leishmania* incrementan la necesidad de nuevos fármacos leishmanicidas mas eficaces, menos tóxicos y accesibles para los pacientes afectados.

Las quinonas intervienen en el proceso de respiración en sistemas biológicos actuando como "transportadores de electrones" y conducen a la formación de radicales tóxicos de oxígeno. Este comportamiento es lo que despierta el interés de las 1,4-naftoquinonas como leishmanicidas.

Algunos autores han hecho notar que las especies de *Leishmania* tienen bajos niveles de enzimas reductoras tales como la catalasa y la peroxidasa que son capaces de eliminar el agua oxigenada ( $H_2O_2$ ) para producir  $O_2$  y  $H_2O$  y de degradar especies de oxígeno reactivas (radical hidroxilo  $HO^\bullet$ , radical anión oxígeno  $O_2^\bullet$ , anión hidroxilo  $OH^-$ ) que resultan ser nocivas provocando la muerte del parásito.<sup>(2)</sup>

En este trabajo se ha efectuado la modificación de la estructura de la menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona<sup>(1)</sup>) con el propósito de variar su actividad biológica, ya que se sabe que estos compuestos muestran actividad frente a algunos protozoarios como los que producen leishmaniasis y malaria. El compuesto sintetizado y caracterizado en este trabajo es un derivado de la



---

1,4-naftoquinona cuyo mecanismo de acción puede conducir a la producción de agua oxigenada.

La primera parte de la tesis presenta los antecedentes referidos a la leishmaniasis, sus características, forma de transmisión y los medicamentos en uso. La segunda parte se enfoca a la síntesis del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico a partir de la 2-metil-1,4-naftoquinona y ácido adípico. Se proponen condiciones adecuadas de reacción así como modificaciones a la técnica propuesta y al material de laboratorio para la síntesis del compuesto. En la tercera parte se caracteriza el compuesto sintetizado determinando algunas de sus constantes físicas y con las técnicas espectroscópicas de IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN -HETCOR y espectrometría de masas. Finalmente en la última parte se presenta una discusión de los resultados y las conclusiones.

## 1. IMPORTANCIA DEL TEMA

Las leishmaniasis son enfermedades con graves consecuencias físicas y psicológicas para la población que la padece; constituyen un grave problema social y económico para los países que albergan a la población afectada por dicho padecimiento. Las consecuencias de este mal van desde lesiones desfigurativas hasta severas epidemias del tipo visceral que involucran altos índices de mortalidad.<sup>(1)</sup> Con la presente tesis se pretende contribuir a la divulgación de este grupo de enfermedades parasitarias reconociendo que en muchos países no se le da la importancia debida a pesar de ser una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia en salud pública. Dadas sus características, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las ha clasificado como enfermedades de la pobreza. No obstante la gravedad del problema, existen pocos fármacos eficientes disponibles a nivel comercial y al alcance de las posibilidades económicas de la población a la que afecta este padecimiento, por lo que es urgente y necesario desarrollar nuevos productos para atacarlo. Aunque los medicamentos de elección son, hasta la fecha, las sales de antimonio pentavalente como el Glucantime® y el Pentostam® no solo son costosos sino que resultan ser tóxicos, con reacciones secundarias por las dosis elevadas que se recomiendan y por el periodo prolongado de administración y en la mayoría de los casos resultan no ser efectivas. El



---

Nifurtimox®, por ejemplo, ha dejado de fabricarse a nivel comercial porque no produjo las ganancias que esperaba el laboratorio que lo fabricaba.

Ante esta situación la búsqueda de nuevos fármacos para combatir estas enfermedades resulta urgente y de suma importancia a nivel de salud pública, sobre todo para las poblaciones de escasos recursos. Por tal motivo otro objetivo de la tesis fue de sintetizar un compuesto que probablemente tenga actividad leishmanicida y que no se encuentra reportado en la literatura.



---

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Formas clínicas de leishmaniasis

Con el nombre de leishmaniasis se designa a un grupo de enfermedades muy diferentes entre sí causadas por distintas especies de un protozoo perteneciente al género *Leishmania*. En los vertebrados se localizan en las células del sistema retículoendotelial\* de la piel, mucosas, bazo, hígado y médula ósea. En función de su localización, se producirán distintas manifestaciones clínicas que difieren ampliamente en severidad y en su impacto sobre la salud humana y están relacionadas, en parte, a la cepa del agente infectante, al medio ambiente y a la respuesta inmune del huésped.<sup>(1)</sup> Así, se encuentran en forma general las leishmaniasis: cutánea, (que puede ser cutánea localizada o difusa que son los que afectan a nuestro país), mucocutánea, y visceral. Estas enfermedades<sup>(3)</sup> son transmitidas por las hembras de aproximadamente cincuenta especies de mosquitos del género *Phlebotomos* en Europa y *Lutzomyia* en América.

##### 3.1.1. Leishmaniasis cutánea localizada (LCL) o "úlceras de los chicleros"

Después de la picadura del mosquito transmisor se forma una pápula\* eritematosa\* y pruriginosa\*; ésta evoluciona a los pocos días a nódulo blando perfectamente identificable y forma una ulceración en 30 a 60 días más. La úlcera abarca piel y tejido celular subcutáneo; generalmente es única, redondeada, de bordes regulares engrosados y elevados, enrojecidos, blandos, es indolora con fondo limpio, de centro papuloso y húmedo.<sup>(4)</sup> Estas úlceras pueden ser pequeñas (< 0.25 cm), o muy grandes (> 30 cm), Fig. 1.



Fig. 1. L. Cutánea

\* Ver glosario.

La ulceración tiende a curarse espontáneamente en menos de un año excepto las localizadas en el pabellón auricular, que generalmente se hacen crónicas y mutilantes, Fig. 2. En algunos casos no hay ulceración, pero las lesiones adquieren la forma de placas infiltradas<sup>2</sup> tornándose vegetantes, Fig. 3.



Fig. 2 "Úlcera de los chicleros"



Fig. 3 Aspecto vegetante

Cuando existe más de una úlcera, es posible que se deba a que el mosquito pica varias veces o que hayan sido varios los que picaron al paciente.<sup>(5)</sup>



### 3.1.2. Leishmaniasis cutánea difusa

La leishmaniasis cutánea difusa<sup>(6)</sup> comienza con la aparición de pápulas discretas que lentamente se transforman en placas infiltradas y nódulos múltiples, por lo general sin ulceración. Los nódulos son primero suaves, firmes y azulados, después escamosos y ásperos.

Las lesiones muestran generalmente límites imprecisos que se confunden con la piel normal. Estas lesiones poco a poco se diseminan por todo el cuerpo. Las infiltraciones en las cejas, nariz y orejas producen facies leoninas, Fig. 4.



Fig.4 Facies leoninas

Generalmente las lesiones son superficiales y no producen metástasis a mucosas, contienen gran cantidad de parásitos, no curan espontáneamente, tienden a la cronicidad y son resistentes a los medicamentos específicos.

### 3.1.3. Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral<sup>(3)</sup> (L.V.) es causada por *L. Donovanii* y sus subespecies.

Puede ser endémica, esporádica y epidémica, con signos clínicos diferentes en cada una de estas zoonosis.

Después de la picadura de un flebótomo infectado transcurren de 3 a 8 meses antes de la aparición de los síntomas.



---

Esta forma de leishmaniasis se manifiesta inicialmente por la presencia de una lesión cutánea a partir de la cual los parásitos emigran a las vísceras.

Entre los síntomas característicos de la LV endémica es posible citar la fiebre, malestar, pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal, inapetencia, palidez, escalofríos o tiritona\*, anemia<sup>(6)</sup>, desgaste físico, oscurecimiento de la piel en particular cara, manos, pies y abdomen (esta enfermedad también es llamada "Kala-Azar" que significa enfermedad negra en la India), también se presenta palidez de las membranas mucosas; tos y diarrea son menos frecuentes. Al transcurrir el tiempo se hacen más pronunciados el tamaño del hígado y del bazo (hepatomegalia\* y esplenomegalia\*), Fig. 5. Van apareciendo signos de malnutrición (edema\*, alteraciones de la piel y el cabello).

Afecciones intercurrentes como neumonía, disentería o tuberculosis pueden complicar la enfermedad y causar la muerte si no se administra el tratamiento correspondiente.



Fig.5 Leishmaniasis Visceral

La LV esporádica puede presentarse en personas no nativas, de cualquier edad, que visitan una zona endémica. Estos casos son por lo general agudos, se presentan cuadros súbitos de escalofríos, fiebre alta y ondulante a menudo con dos máximos al día (a veces se hace periódica), sudor copioso, rápida pérdida de peso, malestar profundo, lesión renal aguda y hemorragia intensa de las mucosas.<sup>(6)</sup>



---

A la LV epidémica son susceptibles las personas de todas las edades excepto las que hayan adquirido inmunidad durante una epidemia anterior.<sup>(6)</sup>

#### 3.1.4. Leishmaniasis mucocutánea

La leishmaniasis mucocutánea, también llamada "espundia", se manifiesta por lesiones ulcerosas únicas y grandes, con metástasis\* a mucosa nasal y orofaríngea, lesiones que son deformantes y dolorosas con la destrucción severa de las mucosas,<sup>(7)</sup> en la que se incluye el tracto respiratorio superior, en particular el tabique nasal dando un aspecto muy peculiar a la nariz de estos pacientes (nariz de tapir) por la falta de sostén, Fig. 6. Frecuentemente se presentan complicaciones respiratorias y pérdida de peso por alteración en la deglución.<sup>(8)</sup> Esta forma de leishmaniasis no cura espontáneamente y normalmente no responde bien al tratamiento con medicamentos antimoniales. Muchas veces se requieren series múltiples de administraciones de estos.<sup>(5)</sup>



Fig. 6 Leishmaniasis mucocutánea

#### 3.2. Historia

La primera descripción médica de la leishmaniasis se atribuye a El-Razi de Irák en 1500 D. C.

Borowsky y Donovan descubren, casi simultáneamente, en 1898 el agente causal de la leishmaniasis cutánea.<sup>(5 y 9)</sup>



---

En 1903 Leishman<sup>(9)</sup> describe los parásitos causantes del Kala-Azar (leishmaniasis visceral). Wright<sup>(5)</sup> en ese mismo año, describe el agente etiológico de "botón de oriente" llamándolo *Leishmania trópica*. Un año después, Roger al cultivar parásitos del Kala-Azar descubre la forma flagelar o promastigote del parásito.

En 1911 Wenyon, sugiere que el *Phlebotomo* es el transmisor de la leishmaniasis cutánea.<sup>(9)</sup>

Por otro lado, en América precolombina ya se conocía la leishmaniasis como lo hacen constar obras arqueológicas\* y piezas de cerámica antropomorfas<sup>(5)</sup>, ver Fig. (7), que presentan lesiones nasales, auriculares, bucales y de las extremidades a las que se atribuye a un origen leishmaniásico. En escritos dejados por los cronistas llegados con los conquistadores y, posteriormente los religiosos, se habla de la existencia de enfermedades que aquejaban a los indígenas de la región incaica, como por ejemplo "llagas rebeldes", "mal de las narices" y "mal de los Andes" que los indígenas atribuían a la picadura de mosquitos que parecen corresponder a lesiones originadas por leishmaniasis. En 1788, Hipólito Ruiz<sup>(5)</sup> describe en Perú un padecimiento caracterizado por "llagas corrosivas" particularmente en el rostro, atribuido por los naturales a la picadura de un pequeñísimo insecto llamado "uta".



Fig. Nº 7.—Foto de una pieza de cerámica antropomorfa que representa, posiblemente, lesiones de leishmaniasis del tipo frambuesiforme y nodular. (Foto original).

En 1909 Lindenberg por un lado y Carini y Paranhos por otro, descubren parásitos semejantes a los de *Leishmania trópica* en Brasil.<sup>(5)</sup> Dos años después, Vianna, al comparar las diferencias entre las leishmaniasis americana con la leishmaniasis del "botón de oriente", designa una nueva especie: *Leishmania braziliensis* como agente etiológico de la leishmaniasis americana.<sup>(5)</sup>

En 1912, Arago logró la transmisión experimental de los parásitos por inoculación del triturado de *Phlebótomos*.<sup>(10)</sup> Vianna en este mismo año, es el primero en utilizar antimoniales, que hasta la fecha son los medicamentos de elección para todas las formas clínicas de las leishmaniasis en el mundo.<sup>(9)</sup>

En México se tienen noticias de esta enfermedad desde antes de la conquista, siendo conocida por los mayas y demás pueblos mesoamericanos, como lo hace constar en la "Historia de Yucatán" en la que relata que los primeros franciscanos que intentaron convertir al catolicismo a los Itzaes del Petén en Yucatán, encontraron numerosos indígenas con "las orejas podridas". En 1927, el Dr. Padilla Bolaños encontró figurillas de cerámica con forma humana con las "orejas comidas", lesiones que no parecían debidas a la acción del tiempo sino hechas así ex profeso.<sup>(10)</sup>



---

En 1912, Seidelin es el primero en describir la leishmaniasis tegumentaria (leishmaniasis mucocutánea o cutáneomucosa) en Yucatán llamándole "Úlcera de los chicleros" caracterizado por lesiones ulcerosas con mucha frecuencia en las orejas de los trabajadores dedicados a la extracción de la resina del árbol del chicle.<sup>(5 y 10)</sup>

En 1952 Báez - Villaseñor y cols., reportaron el primer caso de Kala - Azar o leishmaniasis visceral en México.<sup>(9)</sup>

Biagi, en 1953 basándose en diferencias clínicas entre la "úlceras de los chicleros" y "la espundia", propuso como agente etiológico de la primera a *L. trópica mexicana*; sin embargo, Garnham y Adler lo elevaron a la categoría de especie, denominándole *Leishmania mexicana*.<sup>(5)</sup>

En 1959 Gutiérrez Ballesteros describió un caso de leishmaniasis tegumentaria con invasión a mucosas por contigüidad.

Márquez, siete años después, reportó el primer caso de leishmaniasis diseminada catalogada como tal en México.

### 3.3. Vector

La leishmaniasis es transmitida por especies de un insecto denominado *Phlebotomus* en Europa y *Lutzomyia* en América; sólo la hembra es transmisora de la Leishmania. En México el nombre común es "papalotilla", "manta blanca", "jején" o flebótomos.<sup>(11)</sup> Su cuerpo, alas y patas están pobladas ampliamente por vellosidades y es más pequeño que un mosquito común. Miden de 3 a 5 mm de longitud, de color pajizo; durante el reposo tienen las alas erectas en forma de "V", presentan una coloración clara, antenas largas, patas largas y delgadas; se requiere destreza para su identificación, Fig. 8. Tiene una forma de volar muy característica en forma de brincos o saltos y mantiene un vuelo bajo y silencioso. Puede volar hasta 200 m de donde se cría y la distancia vertical máxima que alcanza es de 23 m, sin embargo el viento lo puede transportar a distancias mayores<sup>(12)</sup>. Se encuentran en la floresta, de preferencia en lugares húmedos, cálidos, oscuros, entre la hojarasca, huecos y raíces de árboles, así



como en madrigueras de roedores, en cuevas<sup>(11 y 13)</sup> y donde hay abundante vegetación rico en materia orgánica<sup>(12)</sup> como la basura, otros son endémicos en áreas desérticas y algunos se encuentran en la periferia de los hogares. Vuelan por la noche y se alimentan de sangre animal. Muestran actividad en los meses de primavera y verano; son abundantes en Abril y Mayo.

Existen en nuestro país 38 especies distribuidas en casi todo el territorio nacional, pero el único transmisor comprobado es *Lutzomyia olmeca*<sup>(11)</sup>, aunque se sabe que otras especies de *Lutzomyia* como la *cruciata*, *Lu. diabólica* y *Lu. longigalpis* también transmiten la leishmaniasis.<sup>(3)</sup> Se encuentra en selvas tropicales perennes\* y caducifolias\*, con algunos representantes en zonas desérticas y en bosques mixtos.<sup>(11)</sup>



Fig. 8. Flebótomo.

### 3.4. Ciclo biológico del vector

El ciclo de vida del flebótomo presenta cuatro estadios:

- a) Huevo
- b) Larva
- c) Pupa\*
- d) Adulto

y puede completarse en unos 2 meses en condiciones favorables.

Los huevos son elípticos, miden 0.3 mm y son de color negro, con superficie ornamentada con surcos<sup>(13)</sup>, aunque también se observan de color marrón brillante.



El insecto adulto tiene una vida corta, rara vez superior a 2 semanas durante el cual realizan el ciclo gonotrófico\* de tres a cuatro veces; durante el apareamiento los machos depositan el esperma en las espermatecas\* de las hembras, posteriormente los huevecillos son depositados en suelos arenosos húmedos y protegidos, en cuevas o grietas de construcción, áreas contaminadas con heces de aves de corral, donde eclosionan de la fase uno después de 6 a 9 días, Fig. 9. Esto sucede gracias a un espolón que tiene en su cabeza con el que se abre la cáscara para dar lugar a larvas que son pequeñas, con una cápsula cefálica bien desarrollada.<sup>(3)</sup> En promedio, en cada puesta se depositan de 50 a 100 huevos.

El desarrollo larval puede durar de 30 a 45 días, en los cuales ocurren cuatro etapas larvianas mediante mudas sucesivas, (2, 3, 4, 5), Fig. 9, alcanzándose la forma de pupa hacia la tercera semana en cuyo interior se perfila el adulto y alrededor de 20 días después emergen los adultos. Las pupas buscan lugares mas secos a diferencia de las larvas que necesitan una alta humedad.<sup>(13)</sup>

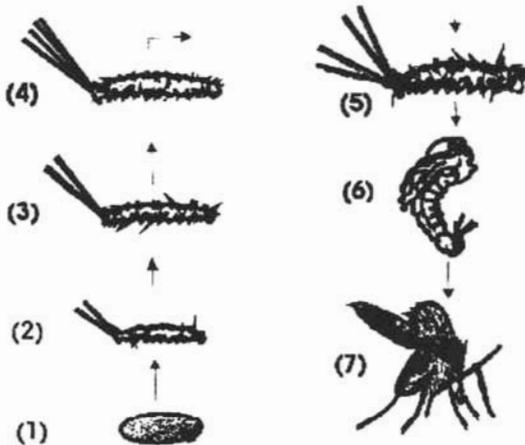


Fig. 9. Desarrollo del flebotomo a partir de un huevo (1) seguido de cuatro formas larvianas (2, 3, 4, 5), la pupa (6) y finalmente la hembra adulta (7).



---

### 3.5. Taxonomía del género *Leishmania*

El agente etiológico de la leishmaniasis es un protozooario dimórfico\* que pertenece a la familia *Trypanosomatidae*, del género *Leishmania*. Existen en todo el mundo cerca de treinta especies que infectan a los animales, de las que veintiuna pueden infectar al hombre. En América, existen un total de veinte especies reconocidas del género *Leishmania* llamadas *Leishmanias neotropicales*, de las cuales catorce infectan al hombre.<sup>(12)</sup>

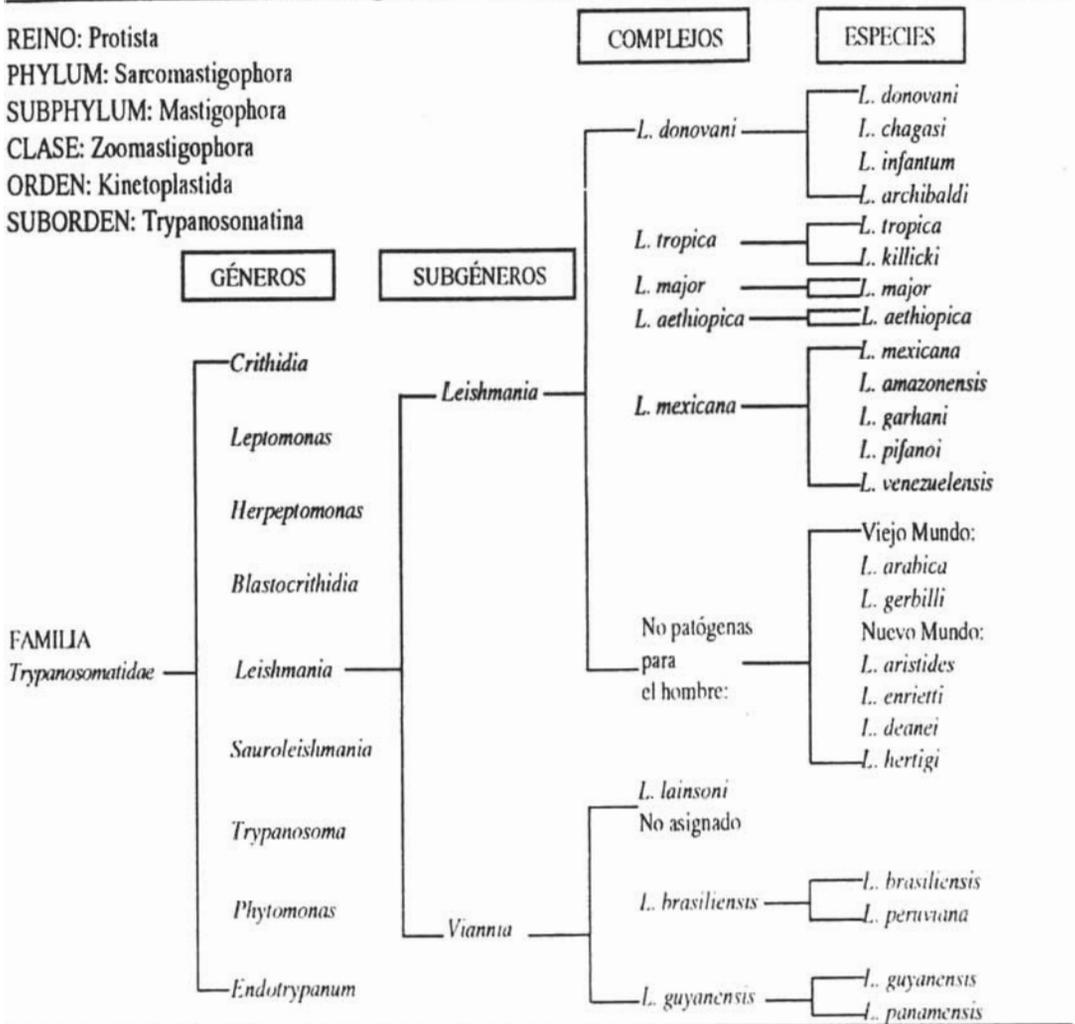
Inicialmente se pensaba que solo existía una especie de *Leishmania* en este continente que causaba todas las formas clínicas de la enfermedad; sin embargo, se encontró que había especies que crecían rápidamente en un medio de cultivo y otras que lo hacían lentamente o eran difíciles de mantener.

Así, se establecieron grupos de parásitos que se denominaron de "crecimiento rápido" y de "crecimiento lento". Con el tiempo, a estos grupos se les dieron los nombres informales de "grupo mexicana" y "grupo braziliensis". Esta clasificación llevó a los especialistas a usar un trinomio para la designación de cada especie, donde en realidad cada una era una subespecie (por ejemplo, *Leishmania braziliensis braziliensis* y *Leishmania braziliensis guyanensis* eran subespecies de *L. braziliensis*, y *Leishmania mexicana mexicana* y *Leishmania mexicana amazonensis* eran subespecies de *Leishmania mexicana*).<sup>(7)</sup> Estudios posteriores encontraron que el desarrollo de estos grupos de *Leishmania* en el tubo digestivo de los *Phlebotomos* era diferente, lo cual dio lugar a una clasificación en tres grupos: *Hypopylaria* que se desarrollan en la parte posterior del tubo digestivo del mosquito, *Suprapylaria* en la anterior y *Peripylaria* en ambas partes.<sup>(12)</sup> Esta última clasificación todavía era informal y se mantenía el trinomio en la nomenclatura de las especies. Al final de los años ochenta se hizo una clasificación formal de las diferentes taxonomías y se acuñaron los dos subgéneros de *Leishmania*: el subgénero *Leishmania* y el subgénero *Viannia*.<sup>(7)</sup>



El esquema de clasificación taxonómica del género *Leishmania* se presenta en la Tabla 1.<sup>(3)</sup>

**Tabla 1.** Taxonomía del género *Leishmania*.





### 3.6. Morfología de *Leishmania*

Morfológicamente todas las especies de *Leishmania* son similares, aunque con diferencias en el comportamiento biológico, inmunológico, tipo de enfermedad y distribución geográfica.

En el género *Leishmania* hay dos formas o estadios de desarrollo: el amastigote y el promastigote. El amastigote es ovalado o esférico, es inmóvil, mide aproximadamente de seis a siete micras, posee membrana y un gran núcleo de aproximadamente una micra de diámetro localizado en un extremo, aunque en ocasiones también se encuentra en el centro; cerca de este el cinetoplasto, una estructura mitocondrial especializada que contiene DNA y tiene la forma de barra, esta asociado a un rudimento de flagelo que no se extiende fuera del parásito y se conoce como rizoplasto o axonema<sup>(14 y 15)</sup>, Fig. 10.

En la naturaleza los amastigotes se encuentran intracelularmente en los macrófagos de los invertebrados.

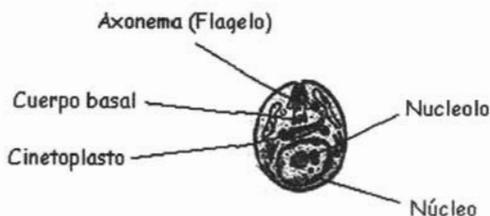


Fig. 10 Amastigote

El promastigote es alargado, mide entre dieciocho y veinte micras y el flagelo es de igual longitud, tiene el núcleo en un extremo y en el extremo opuesto se localiza el cuerpo basal de donde nace un flagelo corto, éste no es un flagelo completo, como el de otras formas de otros géneros, por eso se le llama premastigote o promastigote, Fig. 11.

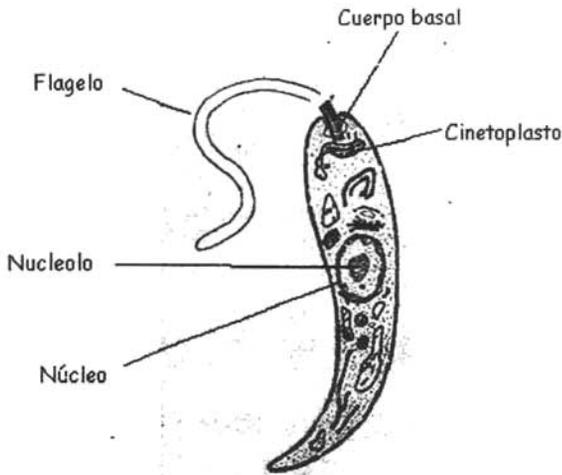


Fig. 11. Promastigote

Se ha descrito la transformación morfológica de amastigotes a promastigotes in-vitro a 26°C. El proceso inverso ocurre al entrar el flagelo en un macrófago a 25°C o 37 °C.<sup>(16)</sup>

### 3.7. Ciclo Biológico de Leishmania

Todas las leishmanias poseen un ciclo de vida similar. El ciclo biológico es sencillo y se lleva a cabo por alternancia entre dos individuos: el huésped (vertebrado) y el vector (flebotomos o Lutzomyias).<sup>(16)</sup> En una primera etapa, cuando el vector succiona sangre y líquido circulante de un individuo que está parasitado (la picadura del vector es muy dolorosa y deja una mancha roja y circular) adquiere las formas amastigotes, que se encuentran en el sistema fagocítico mononuclear (células de defensa) del vertebrado. Estas células macrófagas, al ingresar al intestino del insecto, se rompen y liberan las formas amastigotes. Estos se multiplican por división binaria y se transforman en el siguiente estadio de desarrollo que es la forma promastigote, muy activa, multiplicándose esta también por fisión binaria. Algunos de estos migran hacia la faringe y se localizan en el probóscide u órgano chupador o picador del mosquito, de tal manera que al alimentarse nuevamente inculca estas formas en



los vertebrados<sup>(11)</sup>, y a donde llega una célula de defensa. Para escapar de la respuesta inmune inespecífica del huésped vertebrado los flagelados promastigotes penetran en los macrófagos principalmente por el polo flagelar de esa célula<sup>(12)</sup> y dentro de ella se reproducen por bipartición y se transforman en amastigotes, que posteriormente rompe la célula y se libera penetrando después a otras células.<sup>(14)</sup> El ciclo de vida se completa aproximadamente una semana después de la infección,<sup>(12)</sup> Fig. 12.

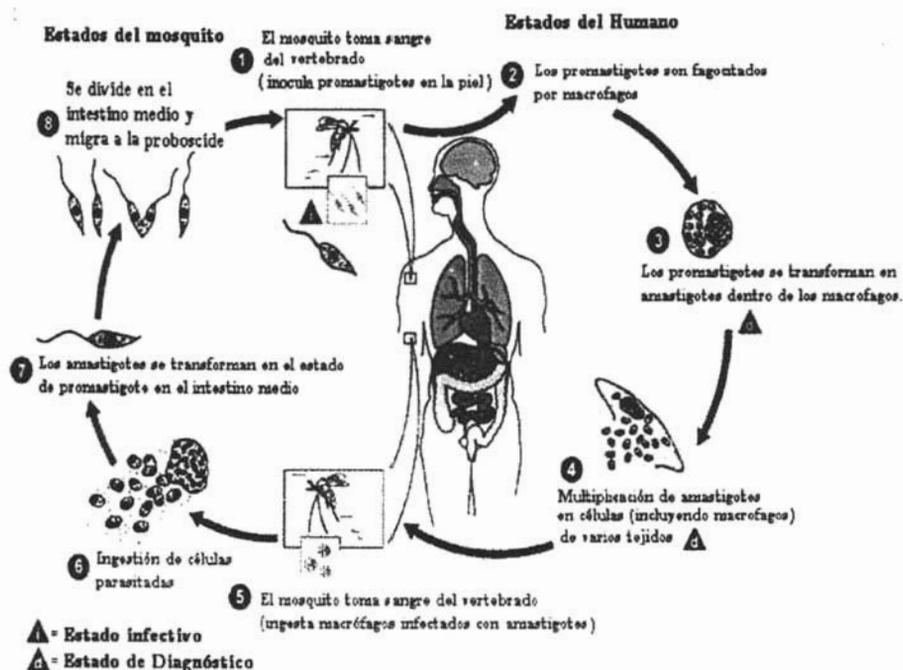


Fig. 12. Ciclo biológico de Leishmania.



### 3.8. Distribución Geográfica de la leishmaniasis en la República Mexicana

En la República Mexicana existen dos tipos de leishmaniasis: la cutánea y la visceral o kala-azar. La cutánea se presenta en dos formas: la localizada o "úlceras de los chicleros" (transmitida por *Lutzomyia olmeca* como principal vector) y la cutánea difusa.

El agente causal de la "úlceras de los chicleros" es la *L. mexicana mexicana* que algunas ocasiones también produce la cutánea difusa.<sup>(10)</sup>

La leishmaniasis cutánea localizada se presenta en los estados de: Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Tabasco, Veracruz, San Luis Potosí, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chiapas, Oaxaca, Michoacán, Jalisco y Nayarit. Por otra parte las leishmaniasis cutánea diseminada se han encontrado principalmente en Tabasco, Campeche y el norte de Coahuila.<sup>(5)</sup>

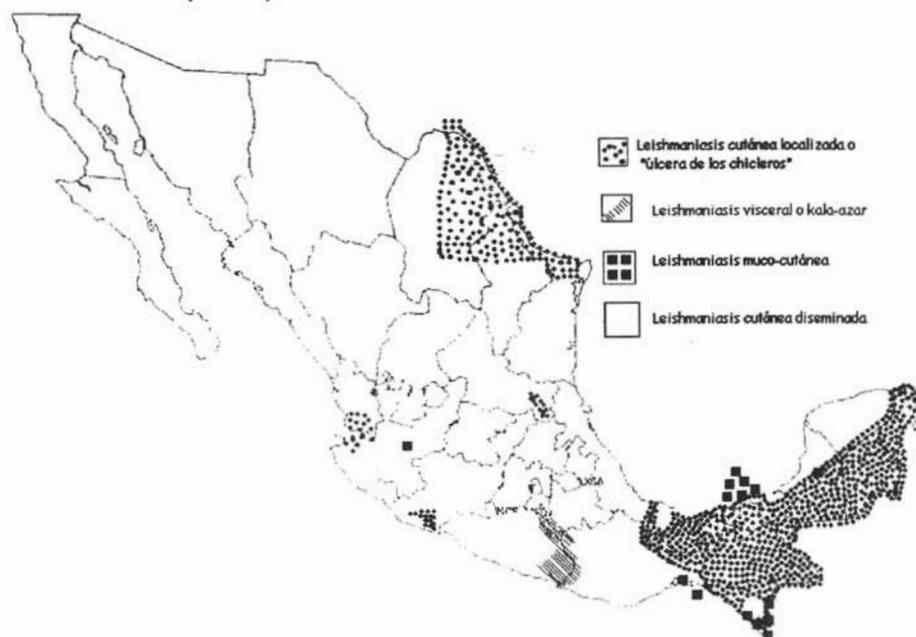


Fig. 13. Distribución geográfica de la leishmaniasis en México.



---

Con respecto a la leishmaniasis visceral (producida por *Leishmania donovani chagasi*) se han encontrado casos procedentes de la cuenca del río Balsas. Su vector es *Lutzomyia longipalpis* y *Lu. Chagasi*.<sup>(10)</sup>

También se ha observado leishmaniasis mucocutánea en Tabasco, Chiapas, Oaxaca, Jalisco y Campeche,<sup>(9)</sup> Fig. 13.

### 3.9. Reservorios

Un reservorio<sup>(3)</sup> se define como un organismo que es la fuente de infección de los vectores transmisores de la enfermedad (*Lutzomyia* en el continente americano), siempre y cuando la tasa de animales de su especie que se encuentran infectados sea alta. Los reservorios del género *Leishmania* son generalmente animales silvestres: ratón de campo, el zorro, la zarigüeya, tejón, tepezcuintle, oso hormiguero, meriones y el perezoso, entre otros, y en ocasiones, animales domésticos como el perro, Fig. 14.

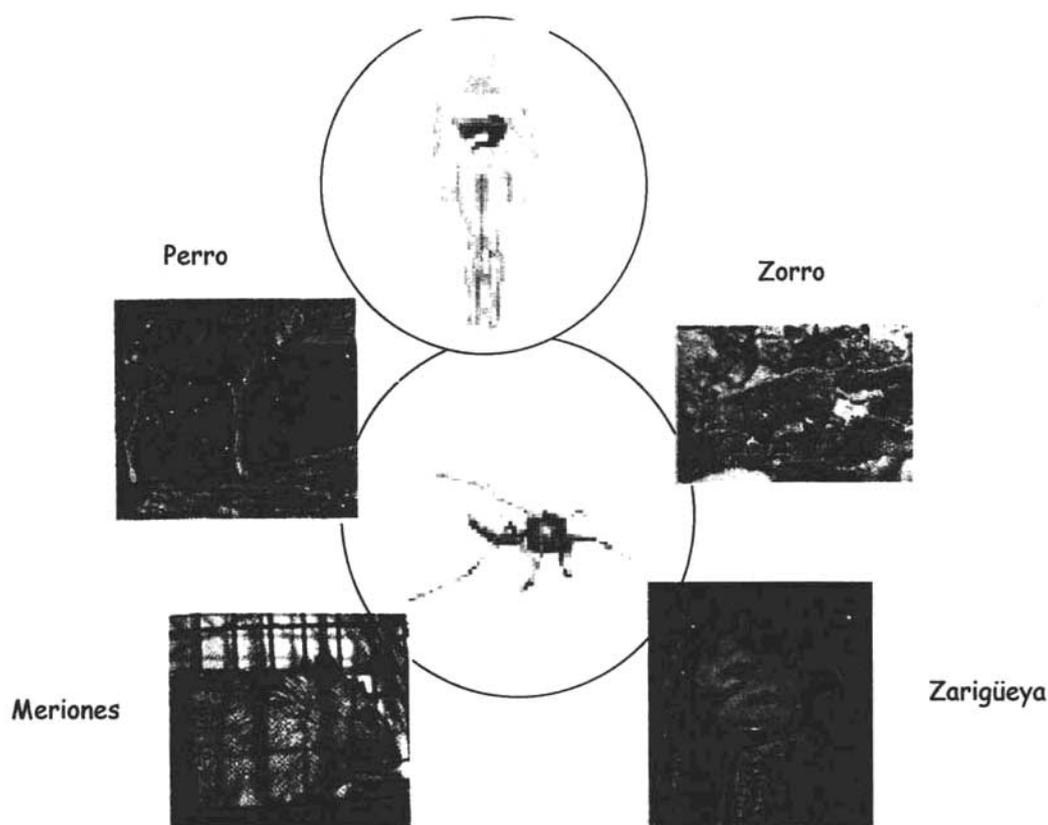


Fig. 14 Transmisor (mosquito) y reservorios en la enfermedad de la leishmaniasis

### 3.10. Tratamientos leishmanicidas

Los medicamentos<sup>(17)</sup> de elección para todas las formas de leishmaniasis, excepto la LCD son, a pesar de su toxicidad, las sales de antimonio pentavalentes. Aunque los antimoniales pentavalentes son menos tóxicos que los trivalentes, estos tienen mayores niveles de efectos colaterales en



mamíferos. Así, aunque los pentavalentes tengan efectos cardiotóxicos\*, poseen un mayor intervalo de seguridad para su uso con propósitos terapéuticos.

Se dispone en el mercado de dos antimoniales pentavalentes: el estibogluconato de sodio conocido comercialmente como Pentostam® (compuesto (1)), y el antimoniato de N-metilglucamina, conocido como Glucantime®, (compuesto (2), ver Fig. 15), siendo ambos químicamente similares.<sup>(18)</sup>

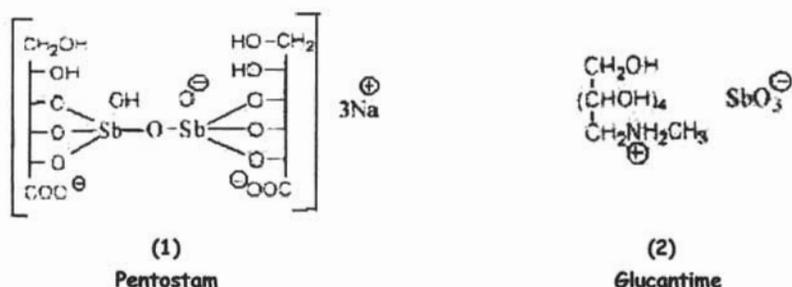


Fig.15

La toxicidad y la eficacia de estos fármacos en la leishmaniasis visceral (LV) parecen estar en relación con su contenido de antimonio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ). La solución de antimoniato de N-metilglucamina contiene aproximadamente un 8.5% de  $Sb^{5+}$  (85 mg/ml), mientras que la solución de estibogluconato de sodio contiene alrededor de un 10% de  $Sb^{5+}$  (100 mg/ml).

### 3.10.1. Pentostam

La estructura química del Pentostam consiste de dos moléculas de gluconato acopladas por puentes de oxígeno a dos moléculas de antimonio, con tres átomos de sodio balanceando las tres cargas negativas del resto de la molécula. Este medicamento provoca reacciones graves en un 10% de los pacientes tratados, causando la muerte de un pequeño porcentaje de éstos. Su uso ha



sido limitado por sus efectos adversos y es una de las causas frecuentes de interrupción de tratamiento.

Es un medicamento muy costoso<sup>(17)</sup>, su precio oscila entre \$1,725 - \$2,127.50 por tratamiento, por lo que en países donde se puede conseguir Pentostam®, la mayoría de las personas no tienen recurso para pagar un tratamiento completo lo que provoca que los pacientes no sólo no se curen sino que además corran el riesgo de desarrollar resistencias al medicamento. Un problema adicional a todo esto es que el fabricante de Pentostam® no puede garantizar la producción y suministro de las cantidades suficientes para asegurar su disponibilidad.

Existe una alternativa genérica al Pentostam. Se trata del estibogluconato de sodio genérico (SAG) con tasas de curación reportadas de hasta el 95%. El precio del SAG es de \$149.50 por tratamiento. Durante un tiempo se pensó que eran productos distintos debido a su diferente nomenclatura pero análisis detallados han concluido que el SAG es químicamente idéntico al Pentostam®<sup>(17)</sup>.

### 3.10.2. Glucantime

Es considerado el antimonial de elección para el tratamiento de las leishmaniasis tegumentaria y visceral. Presenta toxicidad, efectos secundarios importantes y resistencias en aumento. Su precio es de aproximadamente \$1,380 por tratamiento, resultando también costoso.

### 3.10.3. Antibióticos

#### Amfotericina B

Como segunda opción, cuando el paciente no responde a los pentavalentes, se utiliza la Amfotericina B y la Aminosidina, entre otros<sup>(17)</sup>.

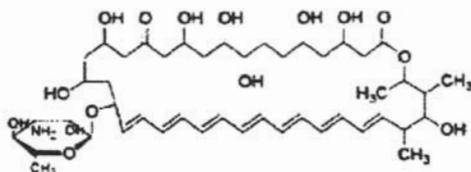
La Amfotericina B<sup>(18)</sup> es uno de los dos antibióticos producido por *Streptomyces nodosus*. Químicamente es un antibiótico macrólido\*, poliénico\*, anfótero, (antibiótico (3), ver Fig. 16). Este antibiótico ha demostrado ser muy



activo contra promastigotes y amastigotes de *Leishmania in vitro e in vivo*, conociéndose además por sus propiedades antimicóticas. Este fármaco se reserva para los casos de leishmaniasis visceral y mucocutánea y algunos casos resistentes a los antimoniales.

Existe mucho interés quimioterapéutico por el modo de acción de este antibiótico ya que perturba irreversiblemente la permeabilidad y el transporte de la membrana, formándose poros por donde se escapan iones y otras moléculas del citoplasma del parásito, afectando así la vida del protozoario.

Este medicamento tiene el problema de presentar toxicidad, efectos secundarios y ser muy costosa. La elevada toxicidad de este fármaco se debe a que no solo afecta la membrana del protozoario sino también la de los mamíferos, alterando su permeabilidad; hay que acotar que la unión entre el antibiótico y las células es irreversible<sup>(18)</sup>.



(3)

Amfotericina B

Fig. 16

Existen tres<sup>(17)</sup> nuevas formulaciones de este producto: Amfotericina B liposomal, Amfotericina B dispersión coloidal y Amfotericina B lipido-compleja. De las tres, la Amfotericina B liposomal (AmBisome®) es la que menos efectos secundarios presenta y es la mejor tolerada, pero su costo es alto.

La excreción del fármaco es lenta y se han demostrado trazas en la orina a las 7 - 8 semanas luego de finalizado el tratamiento.

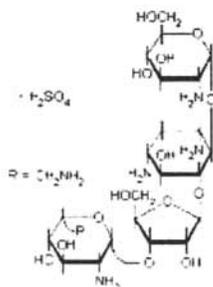


### Aminosidina (paromomicina)

Es un antibiótico aminoglucósido, aislado de cultivos de *Streptomyces rimosus* que contiene en su estructura tres aminoazúcares, (aminosidina (4), ver Fig. 17). No se absorbe cuando se administra por vía oral y se administra como solución inyectable por vía intramuscular o intravenosa.

Se ha usado para tratar la leishmaniasis cutánea producida por *Leishmania tropica* y/o *Leishmania major* en animales experimentales. Subsecuentes experimentos *in vitro* e *in vivo* han confirmado esas experiencias previas, tanto para especies que causan leishmaniasis visceral como con las otras especies. Con relación a las especies de *Leishmania* capaces de atacar a las vísceras, la aminosidina ha resultado ser igualmente eficaz *in vitro* e *in vivo* tanto sola como en combinación con antimoniales.

Hasta la fecha no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la aminosidina contra los parásitos de *Leishmania*. Sin embargo, se puede especular que posiblemente la aminosidina actúe inhibiendo la síntesis de proteínas, lo que se apoya en el modo de acción de este tipo de fármacos sobre las bacterias.<sup>(18)</sup> Presenta toxicidad renal y además su producción tiene problemas.



(4)

Paromomicina

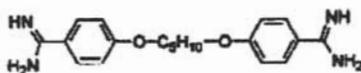
Fig. 17



## Pentamidina

Se trata de una diamina aromática, (Pentamidina (5), ver Fig. 18). Inhibe la síntesis del DNA, RNA, fosfolípidos y síntesis de proteínas.

El espectro de actividad de este fármaco incluye a *P. carini* que causa la neumonía y microorganismos *Tripanosoma*. Se utiliza en las especies que producen leishmaniasis cutánea y visceral.



(5)

Pentamidina

Fig. 18

## Azoles

Los azoles son compuestos orgánicos que contienen un anillo de cinco miembros doblemente insaturado, en las que dos o más miembros del anillo son heteroátomos, uno de los cuales es nitrógeno. Se clasifican en: azoles, diazoles, triazoles o tetrazoles, según el número de nitrógenos.

Los antibióticos sintéticos que contienen un anillo azólico en su estructura, por ejemplo algunos derivados del imidazol (1,3-diazol) y triazol (1,2,4-triazol), (compuesto (6), ver Fig. 19), tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de los parásitos de *Leishmania*, que causan algunas de las leishmaniasis cutánea, al afectar la membrana celular de estos de tal forma que pierde su permeabilidad y su actividad enzimática,<sup>(18)</sup> esta acción da lugar a la pérdida de elementos celulares esenciales para el microorganismo.

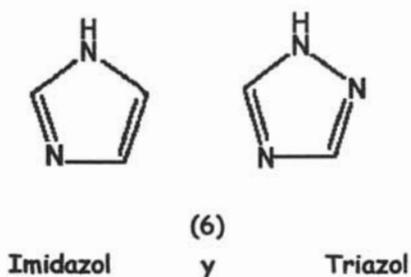
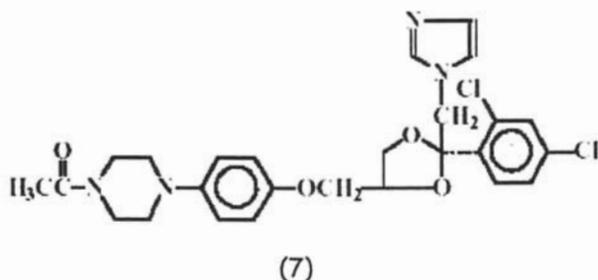


Fig. 19

### Ketoconazol

Un ejemplo de un imidazol es el Ketoconazol (ketoconazol (7), ver Fig. 20); existen reportes de su uso como leishmanicida en el caso leishmaniasis cutánea; no se observan efectos colaterales ni recaídas en pacientes que recibieron este fármaco. Ha mostrado efectividad contra *L. mexicana* y *L. braziliensis panamensis*, sin embargo en estudios de pacientes con leishmaniasis cutánea dérmica post kala-azar no ha mostrado efectividad o los resultados han sido variables.



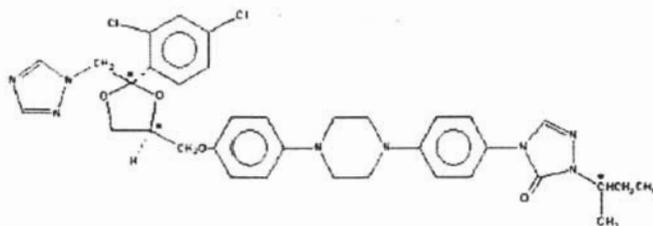
Ketoconazol

Fig. 20



## Itraconazol

También se ha utilizado el Itraconazol, del grupo de los triazoles (Itraconazol (8), ver Fig. 21) con menos toxicidad y con resultados satisfactorios en el caso de leishmaniasis cutánea.<sup>(19)</sup>



(8)

Itraconazol

Fig. 21

Tanto el ketoconazol como el itraconazol actúan afectando la función de la membrana del parásito.

### 3.10.4. Ulamina

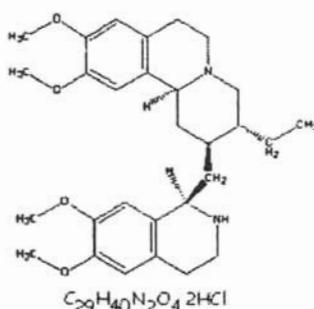
Es un compuesto antimonial potencialmente leishmanicida con un comportamiento farmacocinético semejante a los pentavalentes patentados con una efectividad buena en el caso de la leishmaniasis cutánea localizada siendo su costo de producción menor en comparación con los de marca registrada y de una buena calidad; contiene baja concentración de contaminantes tóxicos como el antimonio III y cloruros.



### 3.10.5. Clorhidrato de emetina<sup>(18)</sup>

Este fármaco que se obtiene naturalmente de la raíz de la planta *Cephaelis ipecacuahnea*, (Clorhidrato de emetina (9), ver Fig. 22) y se usa desde tiempos prehispánicos en el tratamiento antiamebiano. Este medicamento junto con su derivado sintético dehidroemetina se han usado en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria en Europa y Asia, pero no así en América.

Los estudios realizados muestran que lesiones tratadas externamente curaron sin observarse recaídas en el 90 % de los pacientes tratados.



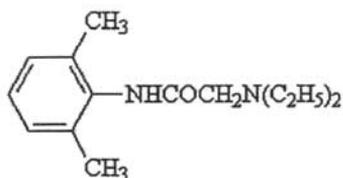
(9)

Clorhidrato de Emetina

Fig. 22

### 3.10.6. Lidocaína<sup>®(18)</sup>

En algunos casos se han usado tratamientos tópicos con algunos fármacos como por ejemplo una combinación de Glucantime<sup>®</sup> con un anestésico local, en particular Lidocaína<sup>®</sup> (compuesto (10), ver Fig. 23). Se observó que todas las lesiones provocadas por leishmaniasis cutánea localizada curaron.



(10)

Lidocaína

Fig. 23

Tabla 2. Principales fármacos leishmanicidas<sup>(20 y 21)</sup>

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	DURACIÓN	TIPO DE LEISHMANIASIS
Pentostam®	Intramuscular (i. m.) Intravenosa (i. v.)	20 mg/kg 4 veces al día	20 a 28 días	Visceral Cutánea mucocutánea
Glucantime®	i. m. i. v.	60 - 70 mg/Kg/día	20	Visceral Cutánea mucocutánea
Amfotericina B	i. v.	0.5 a 1 mg/Kg 4 veces al día.	10 a 20 días	Visceral Cutánea mucocutánea
Paromomicina sulfato	i. v. i. m.	12 a 20 mg/Kg 4 veces al día	21 días	Visceral
Pentamidina	i. m.	4 mg/kg de peso corporal Cada 3 días.	5 a 25 semanas	Visceral Cutánea
Ketoconazol	Oral	600 mg/día	4 semanas	cutánea



Itraconazol	Oral	200 mg 2 veces al día	4 semanas	Cutánea
Clorhidrato de emetina	Alrededor de la lesión.	0.25 mg + solución salina hasta completar 1 mL	6 días	Cutánea
Glucantime® + Lidocaína® (1:3 v/v)	Alrededor de la lesión.			Cutánea

### 3.10.7. Vacuna antileishmania

Estudios realizados<sup>(22)</sup> con el flebótomo *papatasi* muestran que la saliva de éste mosquito da inmunidad contra la infección de *Leishmania* por lo que el desarrollo de una vacuna antileishmania se centra en el vector transmisor más que en el parásito mismo como lo demuestran los ensayos hechos en ratones que presentaron una patología menor.

### 3.10.8. Agentes físicos

- a) Calor
- b) Rayo láser

La terapia con calor controlado por medio de aparatos de radiofrecuencia, a temperaturas cercanas a 50° por un tiempo de 30 a 60 segundos, aplicado localmente en lesiones es una buena alternativa para el manejo de casos recurrentes.

El rayo láser de CO<sub>2</sub> ha demostrado que reduce la necrosis de los tejidos circundantes, permite el control de la hemorragia y la cicatrización es más rápida y estética.<sup>(11)</sup>



### 3.10.9. Medidas preventivas

La protección personal cuando se ingresa a zonas endémicas puede realizarse con el uso de repelentes como Nopikex, que es un producto en forma de jabón, es barato y fácil de aplicar que contiene 20 % de dietil-m-toluamida y 0.5 % de Permetrin; sin embargo con el sudor y el agua se disuelve y pierde su actividad repelente; a las 8 h baja al 67 % y a las 24 h no queda ninguna actividad por lo que es necesaria su aplicación periódica.

Otra forma de protección es usar Spray con DDT pero su uso causa impacto ambiental y repercusiones ecológicas, así como la resistencia de los insectos a estas medidas, de tal manera que lo hacen eficaz solo en forma transitoria.

También pueden utilizarse mosquiteros y cubrir con ropa adecuada todo el cuerpo lo cual es la única forma eficaz de disminuir el riesgo de picaduras.<sup>(11)</sup>

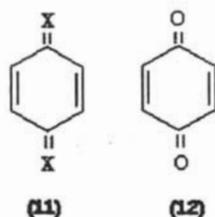
### 3.11. Estructura química y actividad biológica de quinonas

Como se mencionó anteriormente, en México se encuentran diversas enfermedades causadas por *Leishmania*, por lo que se considera importante desarrollar nuevos fármacos y buscar alternativas terapéuticas tendientes a minimizar los efectos colaterales y tóxicos, incrementar los beneficios, disminuir los costos así como garantizar su disponibilidad en el arsenal terapéutico ya que los fármacos existentes no son accesibles para quienes padecen estos padecimientos pues, como ya se dijo, las leishmaniasis son consideradas enfermedades de la pobreza. Contar con nuevos fármacos, permitiría abordar de manera más eficiente este problema endémico nacional.

Un compuesto quinoide es un sistema cíclico de seis miembros con enlaces sencillos y dobles alternados, carbono - carbono ( $C = C$ ) y carbono - heteroátomo ( $C=X$ ) este último encontrándose en la parte exocíclica de la molécula, aunque también puede ser carbono - carbono ( $C = C$ ) si la molécula es de naturaleza poliolefínica, (compuesto (11), ver Fig. 24). Este tipo de estructura particular es responsable de la química de este grupo de compuestos que contienen oxígeno, azufre, carbono o nitrógeno en las



posiciones terminales. Los compuestos que contienen oxígeno se denominan quinonas (compuesto (12), ver Fig. 24).



#### Compuestos

Fig. 24

Las quinonas son ciclohexadiendionas en la que los dos grupos carbonilo están en posiciones 1,2 o 1,4. Se nombran como derivados de los sistemas aromáticos; las benzoquinonas se derivan del benceno, las naftoquinonas del naftaleno.

El sistema alternante de enlaces sencillos y dobles, incluyendo la parte exocíclica, puede considerarse como un sistema conjugado simple. Esto es verdadero si el grupo exocíclico es un heteroátomo, como es en el caso de las quinonas. Desde el punto de vista farmacológico el interés por las quinonas radica en que presentan una variedad de actividades tales como: anticancerígenas, antitumorales, larvicidas, antibacterianos, antimaláricos, antituberculosis, fungicidas y leishmanicidas; tienen utilidad clínica en el tratamiento de leucemia y cáncer de próstata.

El mecanismo de acción de dichos compuestos puede atribuirse a la producción de peróxido orgánico y a la modificación del DNA por medio de especies reactivas de oxígeno y del glutatión disulfuro oxidado (GSSG).

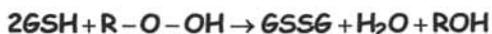
La actividad biológica de las quinonas se explica por su habilidad de aceptar uno o dos electrones para formar especies radicales anión o dianión, que por reacciones posteriores con el oxígeno que participa en la respiración genera especies de oxígeno reactivas como: *agua oxigenada* ( $H_2O_2$ ), *radical oxidrilo* ( $HO\bullet$ ), *anión oxidrilo* ( $OH^-$ ) y *anión superóxido* ( $O_2^{\cdot-}$ ) que resultan ser tóxicos para el microorganismo. Particularmente el  $H_2O_2$  y el  $O_2^{\cdot-}$  producen la muerte a



---

los promastigotes de *Leishmania in vitro*.<sup>(2)</sup> Esto es precisamente lo que despierta el interés en las quinonas como leishmanicidas.

El proceso es tal que la quinona sufre una reducción, catalizada enzimáticamente a radicales semiquinona los que a su vez reducen el oxígeno a radical anión superóxido que conduce a niveles elevados de peróxidos de hidrógeno y GSSG tóxicos para el microorganismo. Por otro lado un nivel elevado de GSSG, significa una disminución de la forma reducida del glutatión (GSH) que juega un papel clave en la destoxificación porque reacciona con el peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos evitando que dañen la vida del microorganismo.<sup>(23)</sup>



Los protozoarios que producen enfermedades como la leishmaniasis son particularmente sensibles al estrés oxidativo, esto es, son dañados por acción de radicales libres o de especies reactivas de oxígeno.

En un trabajo efectuado por Murray<sup>(25)</sup> en promastigotes de *Leishmania tropica* y *Leishmania donovani* se analizó el efecto del agua oxigenada sobre éstas, obteniéndose que todos los promastigotes de *L. Tropica* y la mayoría de *L. Donovanii* fueron completamente inmovilizados y lisados por exposición a un medio que genera 5 nmol/min de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante una hora por la reacción de glucosa y glucosa oxidasa. Esta marcada susceptibilidad al agua oxigenada por estas cepas es una indicación de que contienen bajos niveles de enzimas reductoras como catalasa y glutatión peroxidasa (GPO) que son encargadas de completar el proceso de desintoxicación del radical oxígeno descomponiendo el agua oxigenada a oxígeno y agua. Este hecho se ve confirmado por el abatimiento de la muerte de estos microorganismos por la adición de la enzima catalasa. Otras pruebas muestran que posiblemente intermediarios de oxígeno como O<sub>2</sub><sup>-</sup> y OH<sup>·</sup>, generados por un sistema enzimático de Xanthine y Xanthine



oxidasa donde también se produce  $H_2O_2$ , causan también daño en concentraciones altas a las Leishmanias mencionadas. De igual forma la adición de la catalasa disminuyó la muerte de los protozoarios.

Un estudio efectuado por Rabinovitch y colaboradores<sup>(26)</sup> muestra que la *Leishmania mexicana* también es susceptible al agua oxigenada mediante la exposición de los parásitos a compuestos transportadores de electrones tales como fenazinas, tiazinas y quinonas. Estos compuestos inhiben el crecimiento o matan al promastigote de Leishmanias *mexicana* en cultivos además de que a ciertas concentraciones se logra la muerte de éstos sin daño a la célula del huésped.

#### Mecanismo de acción de las 1,4-Naftoquinonas en sistemas biológicos.<sup>(27,24)</sup>



En la primera reacción (1) la NQ se reduce al aceptar un electrón en el grupo carbonilo a través del transportador biológico de electrones (donador de ion hidruro) de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato lo que genera el radical semiquinona,  $\text{NQ}^-$ .

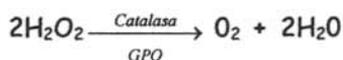
El paso (2) se lleva a cabo en sistemas biológicos aerobios. En este, el radical semiquinona se oxida rápidamente por medio de oxígeno molecular,  $\text{O}_2$ , para formar el anión radical superóxido,  $\text{O}_2^{\dot{-}}$ , y la regeneración de la NQ.



El paso (3) presenta la producción de peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$ , a partir de dos aniones radical superóxido, que son altamente reactivos, en presencia de protones y es catalizada por la superóxido dismutasa (SOD). Esta última es liberada en concentraciones elevadas por el sistema biológico como un primer intento de autodefensa.<sup>(24)</sup> Sin embargo, como se mencionó este microorganismo posee en bajas concentraciones las enzimas reductoras como la catalasa y la glutatión peroxidasa encargadas de eliminar el agua oxigenada, por lo que la producción de esta excede en mucho a su reacción de degradación, aumentando la concentración de agua oxigenada en el organismo del parásito e inhibiendo su crecimiento e incluso causándole la muerte.

Finalmente, el paso (4) involucra la reacción del citocromo\* "c", que actúa como agente oxidante al pasar de  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ , con el agua oxigenada  $H_2O_2$  y el anión radical superóxido  $O_2^-$  para producir el radical libre hidroxilo,  $HO^\bullet$ , el cual es una de las especies reactivas más tóxicas para el microorganismo.

El punto crítico de este proceso de acción para *Leishmania* es el paso número 3 donde se produce  $H_2O_2$  ya que este no puede ser degradado eficientemente a  $O_2$  y  $H_2O$  puesto que el parásito mantiene en su organismo muy bajas concentraciones de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa GPO que son las responsables de catalizar esta reacción.<sup>(28)</sup>



### 3.12. Reacciones por radicales libres

Las reacciones por radicales libres<sup>(29)</sup> son menos comunes que las reacciones iónicas, pero aun así son muy importantes en química orgánica.

Si bien la mayoría de los radicales libres son eléctricamente neutros, son muy reactivos debido a que contienen un número impar de electrones (usualmente



siete) en su capa de valencia externa y poseen un electrón no apareado en uno de sus orbitales, en vez de una configuración estable de gas noble (octeto). Un radical libre puede adquirir la configuración estable de un octeto en la capa de valencia de varias formas; por ejemplo, un radical puede sustraer un átomo de otra molécula, lo que produce un nuevo radical. El resultado es una reacción de *sustitución* por radicales, ver Fig. 25.

#### Reacción de sustitución por radicales

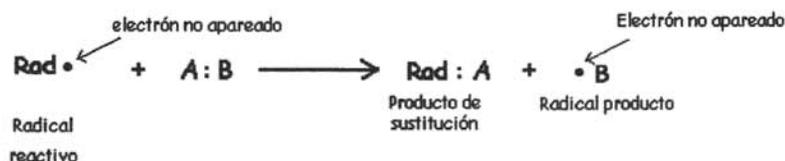


Fig. 25

Otra alternativa, es que un radical puede unirse a un alqueno, tomando un electrón del doble enlace de éste y produciendo un nuevo radical, este es una reacción llamada de *adición* por radicales, ver Fig. 26.

#### Reacción de adición por radicales

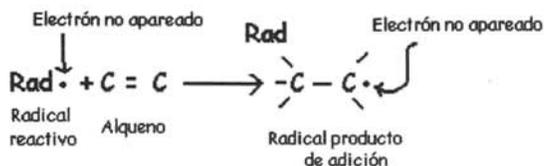


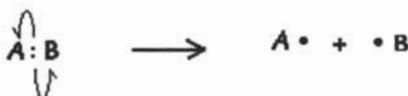
Fig. 26

En una reacción por radicales libres intervienen dos procesos homolíticos:

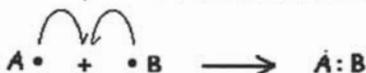
- Ruptura homolítica de enlace y
- Formación homogénea de enlace.



El primer caso significa que para romper un enlace covalente se puede hacer de una manera electrónicamente *simétrica*, esto es, que cada fragmento producido queda con un electrón.



El inciso b) implica que para formar un enlace covalente de dos electrones se puede llevar a cabo de una manera electrónicamente *simétrica* en la cual cada átomo aporta un electrón al nuevo enlace.



#### Reacción de adición 1,4 por radicales

Para la síntesis del compuesto deseado se hará uso de una reacción de adición 1,4 al sistema conjugado de la quinona a través de un mecanismo por radicales libres; así la síntesis propuesta es la siguiente,

Síntesis propuesta:

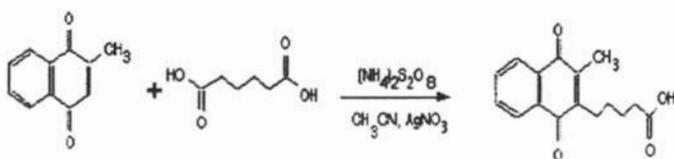


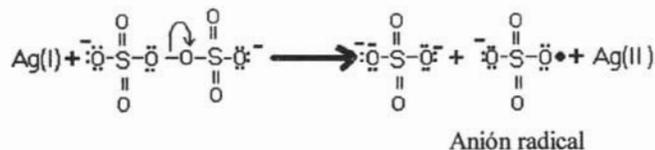
Fig. 27 Reacción principal

Este compuesto ya ha sido sintetizado por investigadores tales como Marité Kažemėkaitė, Arūnas Bulovas et al.<sup>(30)</sup> usando la misma reacción que hemos reportado en esta tesis en condiciones ligeramente diferentes, siendo sus rendimientos de 6-30%.

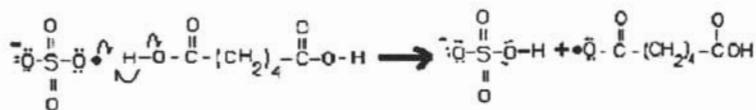


**Mecanismo:**

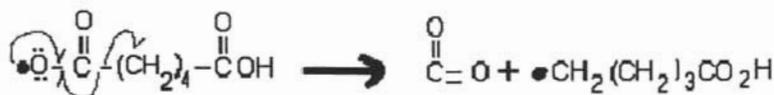
1) Ruptura heterolítica



2) Ruptura homolítica



3) Descarboxilación





#### 4) Adición 1,4 por radicales

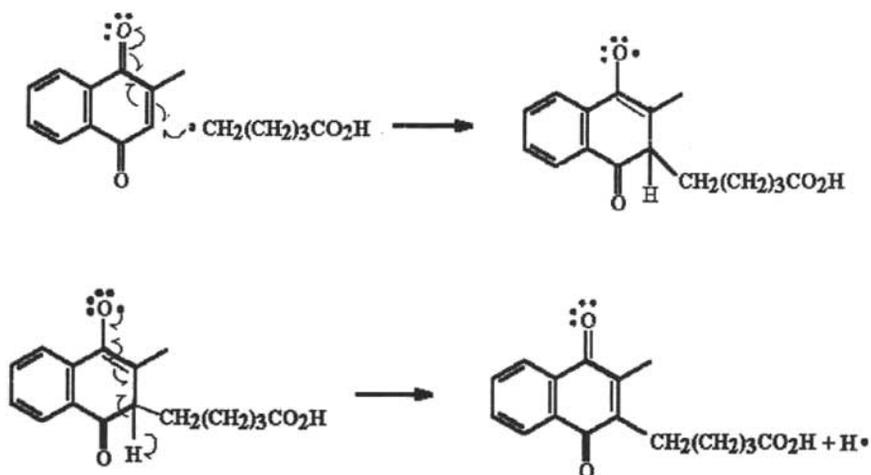


Fig. 28 Mecanismo de reacción

## 4. OBJETIVOS

### Objetivo general

El objetivo de este trabajo es sintetizar un compuesto derivado de la 2-metil-1,4-naftoquinona sustituido en la posición 3 de la menadiona con una cadena alifática que contiene un ácido carboxílico al extremo de la cadena.



## Objetivo particular

➤ Sintetizar el ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoíco a partir de la 2-metil-1,4-naftoquinona y ácido adípico, Fig. 27.

➤ Caracterizar el compuesto sintetizado por las técnicas de IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM.

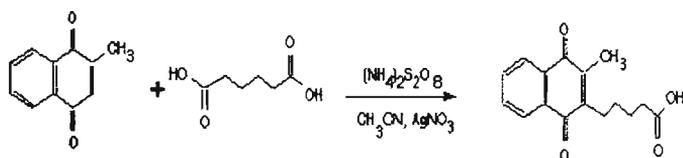


Fig. 27

En este trabajo se pretende hacer cambios en la estructura de la menadiona<sup>(27)</sup> (2-metil-1,4-naftoquinona), con el propósito de modificar su actividad biológica para encontrar compuestos activos, específicos y menos tóxicos hacia las células humanas, ya que se sabe que estos compuestos muestran actividad frente algunos protozoarios como los que producen malaria y leishmaniasis.

Se tomó como punto de partida el trabajo de Salmon-Chemin<sup>(27)</sup> y sus colaboradores que realizaron la síntesis de una gran diversidad de aminas derivadas de 1,4-naftoquinonas.

Puesto que las 1,4-naftoquinonas son altamente reactivas se buscó una ruta general que permitiera la preparación de ácidos derivados de 1,4-naftoquinonas bajo condiciones suaves lo que se llevó a cabo por medio de una descarboxilación oxidativa de ácidos promovida por sales de plata como un catalizador eficiente en la presencia de peroxodisulfato de amonio.

Con estos antecedentes se considera importante sintetizar ácidos derivados de la menadiona que probablemente tengan actividad leishmanicida.



---

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. Reactivos

Los reactivos utilizados se obtuvieron de la marca Sigma Aldrich Chemical Company, Inc. y se emplearon sin purificación posterior:

2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona), ácido adípico, acetonitrilo, persulfato de amonio y nitrato de plata.

Los disolventes empleados, hexano y acetato de etilo se destilaron antes de usarse.

Para desgasificar las soluciones, se utilizó nitrógeno libre de oxígeno y de humedad marca Aga Gas.

El curso de las reacciones y la pureza de los productos se siguió por cromatografía en capa fina (ccf) usando placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F254 de 0.2 mm de espesor de capa, marca Aldrich.

Los productos se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice marca Aldrich con 60 A° de malla 70-230  $\mu\text{m}$ .

### 5.2. Equipo

Para la cromatografía en columna tipo flash se utilizó una columna de vidrio de 20 cm de alto y 4 cm de diámetro conectada a una bomba de aire, marca ELITE, modelo 801 que es comúnmente utilizada para la aireación en acuarios.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no están corregidos.

Para eliminación del disolvente de la mezcla de reacción se utilizó el evaporador rotatorio marca Büchi B-480. Para la eliminación del agua se usó la bomba de alto vacío.

Para el revelado de las cromatoplasmas se usó una lámpara de radiación ultravioleta (UV) Spectroline modelo ENF -240 C.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro marca Perkin Elmer modelo 1600 series FTIR utilizando pastilla de KBr y sólo se reportan las bandas características.



---

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C se determinaron en un espectrómetro marca Varian modelo UNITY INOVA 300. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz). La multiplicidad está dada por los siguientes símbolos: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete).

Para los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se usó como referencia el tetrametilsilano (TMS) y como disolvente dimetilsulfóxido (DMSO).

Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo SX- 102 A, tipo doble sector, geometría inversa, utilizando el sistema de introducción directa, empleando la técnica de impacto electrónico. La energía de ionización usada fue de 70 eV.

### 5.3. Síntesis Orgánica

#### 5.3.1. Preparación de la trampa de N<sub>2</sub>

Para garantizar que el N<sub>2</sub> este libre de oxígeno y seco se adaptaron dos trampas, (ver Fig. 29). La primera trampa es para retener el O<sub>2</sub> que pudiera contener el N<sub>2</sub> y consiste de una solución de pirogalol, formada de 15 g de pirogalol en 100 ml de agua destilada más 50 g de lentejas de sodio; la segunda se conectó a la salida de la anterior para retener la humedad del gas y consiste de un tubo de vidrio de 2.5 cm de diámetro y 25 cm de largo, lleno de drierita con indicador de humedad.

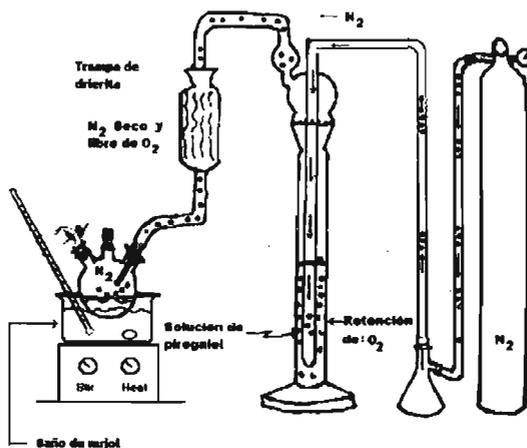


Fig. 29

### Obtención del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico.

Se solubilizan por separado los reactivos usando como disolvente una solución de acetonitrilo al 30%: menadiona (516 mg : 3 mmol) en 4.5 mL; ácido adípico (1315.2 mg : 9.0 mmol) en 10 mL; nitrato de plata (cantidad catalítica) en 10 mL; persulfato de amonio (889.2 mg : 3.9 mmol) en 1.5 ml de H<sub>2</sub>O con agitación magnética vigorosa y en matraces de dos bocas a los que se les burbujea una corriente de N<sub>2</sub> gaseoso seco y libre de O<sub>2</sub> durante 15 minutos con objeto de desgasificar cada uno de los reactivos antes mencionados, incluyendo el acetonitrilo. Se tapan inmediatamente con septum y se sellan con parafilm.

Para evitar la entrada de oxígeno se procede rápidamente a hacer la mezcla de reacción en un matraz de tres bocas y fondo redondo, transfiriendo los reactivos con jeringas, teniendo como base la menadiona, agregando a continuación el ácido, el catalizador y el persulfato de amonio. Una de las bocas del matraz se tapa con un septum mientras que la otra sirve para purgar el sistema. Se continúa con la corriente de N<sub>2</sub> hasta agregar el último reactivo, (ver Fig. 29). Se retira el sistema de N<sub>2</sub> y se sella con un septum y parafilm en



---

el que se adapta una jeringa hipodérmica provista de un globo lleno de  $N_2$  que se mantiene durante todo el tiempo de reacción.

Para el control de la temperatura ( $60 - 65^\circ$ ) se emplea un baño de nujol y agitación magnética. El curso de la reacción se siguió por ccf durante  $6 \frac{1}{2}$  horas. Transcurrido este tiempo se apagó el sistema. Se tomaron muestras a los tiempos de:  $\frac{1}{2}$ ,  $2 \frac{1}{2}$  y  $6 \frac{1}{2}$  horas después de la mezcla de reacción y se procedió a la eliminación de los disolventes de la muestra de reacción se realizan, en el caso del acetonitrilo, con el rotaevaporador y para el agua se utiliza la bomba de vacío.

Al terminar el proceso de eliminación de disolventes se forman unos cristales amarillos en el matraz de reacción y se disuelven en diclorometano (DCM). En esta operación se forma un precipitado color marfil de sales inorgánicas que se filtran y se desechan. Se procede a evaporar el filtrado hasta llegar un volumen aproximado de 5mL.

### 5.3.2. Aislamiento del producto.

La muestra concentrada se adiciona a una columna de gel de sílice (ver preparación de columna) con una pipeta Pasteur goteando alrededor de las paredes con el objetivo de no perturbar la arena para que la entrada de la muestra sea uniforme. Con la bomba encendida se continua adicionando la mezcla de disolventes seleccionada (65% hexano y 35% de acetato de etilo) para evitar que entre aire a la columna.

Se colectan fracciones de 10 mL cada una hasta un total de 64. A cada fracción recolectada se aplica la técnica de cromatografía en capa fina y se revela con radiación UV, con el fin de determinar en cual o cuales esta presente el producto.

Se mezclan las fracciones seleccionadas ( 26 a la 30) en un matraz de 50 mL. Se elimina la mezcla de disolventes, usando el rotavapor por último se deja a temperatura ambiente durante 48 horas aproximadamente para un mejor secado del producto.

Se determina el punto de fusión y se procede a caracterizar el producto por las técnicas espectroscópicas, primero por IR y, de acuerdo con este resultado, por EM, RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ , y por la técnica bidimensional de HETCOR.



### Preparación de la columna cromatográfica de gel de sílice.

Se utiliza una proporción de 50:1 (sílica/muestra)<sup>(31)</sup>. En nuestro caso para 2.72 g de muestra se requieren 50 g de gel de sílice.

Se suspenden 50 g de gel de sílice utilizando como disolvente una mezcla de 65% hexano y 35% de acetato de etilo.

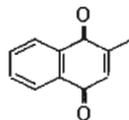
A salida de la columna cromatográfica se coloca un tapón de algodón y se fija a un soporte.

La columna se conecta a una bomba de aire con la llave de ésta cerrada. Se adiciona la mezcla de gel de sílice en pequeñas porciones abriendo la llave de la bomba para remover el exceso de disolvente teniendo cuidado de que éste no descienda por debajo del nivel del gel de sílice. El flujo de aire se regula colocando una pinza Mohor en una "T" en la manguera de conexión de la bomba. Terminada la adición se añade de 1-2 mm de altura de arena de mar (previamente lavada con HCl al 5% y abundante agua hasta obtener un pH neutro) para cubrir la superficie de la sílica.

### 5.4. Características de los reactivos utilizados

#### 2-Metil-1,4-naftoquinona (menadiona)

Estructura:



Aspecto físico: Cristales amarillos brillantes de leve olor acre.

Fórmula molecular:  $C_{11}H_8O_2$

Peso molecular: 172.17 g/mol

Punto de fusión: 105-107°

Propiedades: Estable expuesta al aire pero se descompone por luz solar.

Destruído por álcalis y agentes reductores.



## Persulfato de amonio.

### Estructura.

Aspecto físico: Cristales blancos o incoloros

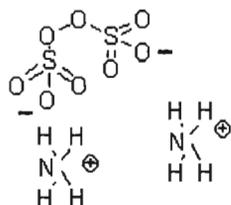
Fórmula molecular:  $\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$

Peso molecular: 228.19 g/mol

Densidad: 1.98

Punto de fusión:  $120^\circ$

Propiedades: Se descompone por exposición al agua o humedad del aire.



## Nitrato de plata.

### Estructura:

Aspecto físico: Cristales incoloros o polvo blanco.

Fórmula molecular:  $\text{AgNO}_3$

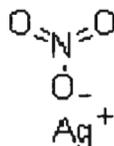
Peso molecular: 169.87 g/mol

Densidad: 4.35

Punto de fusión:  $206-212^\circ$

Punto de ebullición:  $433^\circ$  (sufre descomposición a esta temperatura)

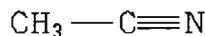
Propiedades: Corrosivo, fuerte agente oxidante. La exposición a la luz causa que oscurezca y entonces se torna negro. Reacción con compuestos de amonio en forma muy explosiva.





## Acetonitrilo

Estructura:



Aspecto físico: Líquido incoloro, de olor característico.

Fórmula molecular:  $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$

Peso molecular: 41.05 g/mol

Densidad: 0.786

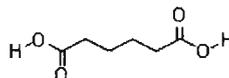
Punto de fusión:  $-46^\circ$

Punto de ebullición:  $81-82^\circ$

Propiedades: Altamente inflamable.

## Ácido adípico

Estructura:



Aspecto físico: Polvo cristalino, incoloro e inodoro.

Fórmula molecular:  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$

Peso molecular: 146.14 g/mol

Densidad: 1.36

Punto de fusión:  $151-153^\circ$

Punto de ebullición:  $338^\circ$

Propiedades: Es posible que ocurra una explosión si se encuentra mezclado con aire en forma de polvo o granular. La sustancia se descompone al calentarla intensamente, produciendo vapores volátiles de ácido valérico y otras sustancias. Es un ácido débil y reacciona con oxidantes.



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Cromatoplasmas

La cromatoplasma Fig. 30 de la mezcla de reacción muestra varias manchas de polaridad alta y algunas de ellas alargadas sobre todo en la base.

1 Menadiona

2 Menadiona + Mezcla de reacción

3 Mezcla de reacción

Disolvente: hexano-acetato de etilo 65:35.



1 2 3

Mezcla de reacción

Fig. 30

La cromatoplasma Fig. 31 muestra las fracciones eluidas de la cromatografía en columna de la 26 a la 30 que fueron las de interés, puesto que los productos que quedan en la parte baja de esta misma denotan polaridad alta y una huella que es característica de los ácidos.



Fracciones recolectadas

Fig. 31



## 6.2. Caracterización física del compuesto sintetizado

Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

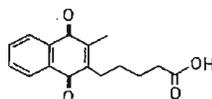
Estructura :

Fórmula molecular:  $C_{16}H_{16}O_4$

Peso molecular: 272.302 g/mol

Aspecto físico: Cristales de color amarillo

Punto de fusión: 103-105°



Rendimiento: 5%





### 6.3. Caracterización espectroscópica.

#### 6.3.1. Menadiona

Tabla 3. Espectroscopia de infrarrojo.

Grupo funcional	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Observaciones
-CH <sub>3</sub>	2957.22 $\nu_{as}$ 2919.17 $\nu_s$  Confirman: 1458.86 $\delta_{as}$ y 1378.70 $\delta_s$	Dos bandas finas de intensidad débil.  Banda fina de intensidad débil. Banda fina de intensidad débil a mediana.
-C=O (cetona $\alpha, \beta$ insaturada)	1664.59 $\nu$	Banda fina de intensidad fuerte (la más intensa del espectro).
Aromático	3065.58 $\nu$ Confirman: 1592.79 $\nu$  1869.61 y 1811.15  770 - 735 $\delta_B$	Banda fina de intensidad débil. Banda fina de intensidad media a fuerte. Bandas (sobretonos) que muestran la sustitución del anillo aromático.  Banda fina de intensidad media a fuerte.

$\nu_{as}$  = Vibración de estiramiento asimétrico,  $\nu_s$  = Vibración de estiramiento simétrico,  $\nu$  = Vibración de estiramiento.

$\delta_{as}$  = Vibración de torsión asimétrica,  $\delta_s$  = Vibración de torsión simétrica,  $\delta_B$  = Vibración de torsión de balanceo.



Tabla 4. EM de 2-metil-1,4-naftoquinona.

m/z	Intensidad %
172 (ión molecular)	100
116	52
115	50
105	18
104	65
76	57
50	30
39	17

Tabla 5. RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-metil-1,4-naftoquinona.

Asignación de carbono.	Desplazamiento químico
1	185.25
2	184.68
3	148.04
4	135.56
5	133.54
6	133.48
7	132.16
8	132.07
9	126.37
10	125.95
11	16.34

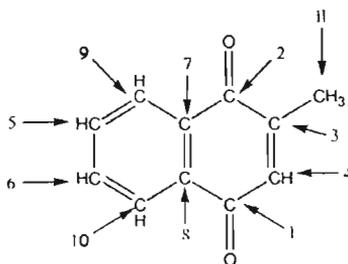
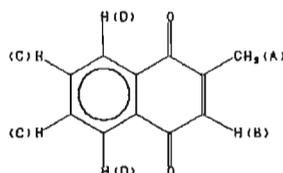




Tabla 6. RMN  $^1\text{H}$  de 2-metil-1,4-naftoquinona

Asignación	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
A	2.194	Doblete acoplamiento alílico cis
B	6.831	Cuadruplete acoplamiento alílico cis
C	7.717	Señal múltiple compleja
D	8.051	Señal múltiple compleja



### 6.3.2. Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Tabla 7. Espectroscopia de infrarrojo.

Grupo funcional	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )	Observaciones
-COOH	3500-2500 $\nu$	Banda ancha y escalonada.
-C=O	1701.63 $\nu$	Banda fina de intensidad fuerte.
-CH <sub>2</sub>	1461.92 $\delta_t$	Banda fina de intensidad media.
	722.88 $\delta_B$	Banda fina de intensidad media.
-CH <sub>3</sub>	1378.64 $\delta_s$	Banda fina de mediana intensidad.
-OH	930	Banda de mediana intensidad y ancha.

$\nu$  = Vibración de estiramiento,  $\delta_t$  = Vibración de torsión de tijera,  $\delta_B$  = Vibración de torsión de balanceo,  $\delta_s$  = Vibración de torsión simétrica.



Tabla 8. Fragmentos del espectro de masas del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

m/z	Intensidad (%)
272 (ion molecular)	100
254	15
226	30
211	40
198	27
105	8
104	7
76	7

Tabla 9. Resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

No. de carbono	$\delta$ (ppm)
1	179
2	27
3	25
4	28
5	34
6	147
7	144
8	13
9	185
10 $\approx$ 15	132
11 $\approx$ 14	126
12 $\approx$ 13	133
16	184

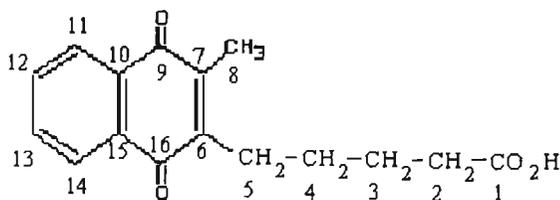
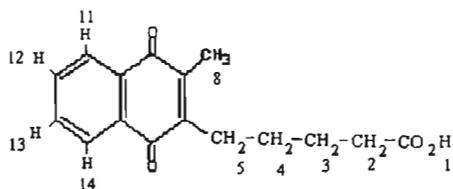




Tabla 10. Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Protón	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
2	2.66	Triplete
3	1.76	Quintuplete
4	1.54	Quintuplete
5	2.40	Triplete
8	2.19	Singulete
11	8.08	Doble de doble de doble
12	7.70	Dos dobletes o doble de doble
13	7.67	Dos dobletes o Doble de doble
14	8.06	Doble de doble de doble



## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El rendimiento del producto sintetizado es bajo debido a que si se analiza detalladamente el mecanismo de adición en la posición 3 del anillo quinoideo, (ver Fig. 28), forma un intermediario que es un radical libre primario inestable. Los radicales libres que participan en este tipo de reacción son muy reactivos y se destruyen con cualquier huella de oxígeno presente en la reacción.

Al momento de adicionar el último reactivo a la mezcla de reacción por el septum se observa una coloración verde claro lo que puede ser una indicación de la formación del radical libre de la reacción. Es difícil y lleva tiempo aprender a trabajar con estos radicales libres ya que son muy sensibles.



---

La cromatoplaaca mostrada en la (Fig. 30) revela muy probablemente la presencia del ácido ya que esta presenta características particulares de los mismos, una forma alargada y "coleada", sin embargo se encuentra mezclada con otros productos los cuales se separaron con una comatografía en columna de gel de sílice. Se consideraron las fracciones de la 26 a la 30, ver Fig. 31, ya que exhiben las característica antes mencionadas de los ácidos.

El compuesto obtenido es un sólido cristalino de color amarillo con punto de fusión entre 103 y 105 °.

### IR del 2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona)

Por medio de ésta espectroscopía se identificaron los grupos funcionales presentes en el compuesto sintetizado así como de la menadiona.

El espectro de IR de la menadiona, ver Fig. 41 de la sección apéndice, es de una muestra auténtica y esta determinado en pastilla de KBr.

Analizando la parte saturada de carbono e hidrógeno se observan dos bandas finas con intensidades de medianas a débiles en  $2957.22\text{ cm}^{-1}$  y  $2919.17\text{ cm}^{-1}$ , ésta baja intensidad es debida a que únicamente existe un grupo metilo en la 2-metil-1,4-naftoquinona; la vibración de carbono e hidrógenos que se presenta es del tipo de estiramiento asimétrico y simétrico respectivamente de los átomos antes mencionados. Esto es confirmado por la banda fina de intensidad media a fuerte en  $1378.70\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la torsión simétrica de los hidrógenos del metilo y a la banda fina de mediana a débil en  $1458.86\text{ cm}^{-1}$  que es debida a la vibración del tipo de torsión asimétrica de los hidrógenos.

Las señales arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  indican que existe carbono e hidrógeno insaturado. Las bandas finas de intensidad débiles en  $3000$  a  $3065.58\text{ cm}^{-1}$  corresponden a la vibración de estiramiento de carbono e hidrógeno del anillo aromático, se confirma que existe este anillo ya que aparecen las bandas finas de intensidad media a fuertes en  $1592.79\text{ cm}^{-1}$  y  $1622.08\text{ cm}^{-1}$  que se debe a la vibración de estiramiento carbono-carbono del anillo aromático.

También aparecen los sobretonos en el intervalo de  $2000$  a  $1600\text{ cm}^{-1}$  que de acuerdo a las señales en el espectro se ubican en  $1811.15\text{ cm}^{-1}$  y  $1869.61\text{ cm}^{-1}$ , indican una disustitución orto sobre el anillo aromático lo cual lo confirma la señal fina y fuerte en  $779.68\text{ cm}^{-1}$ .



---

La banda de intensidad fuerte y fina (la más intensa del espectro) en  $1664.59\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al carbonilo de una cetona,  $\alpha\beta$ -insaturada y es la vibración de estiramiento de carbono-oxígeno (C=O) de éste grupo.

### Espectroscopía de masas.

Se usó la técnica de ionización electrónica en espectrometría de masas, que es la más común y proporciona más información que otras formas de ionización. En este análisis el haz de electrones rompe algunos de los enlaces quedando porciones grandes de la estructura de la molécula.

Por medio de ésta técnica se determinó el peso molecular de la menadiona y del compuesto sintetizado a través de la identificación del ión molecular  $[M]^+$  (y algunos otros iones fragmentos),  $m/z = 172$  y  $272$  respectivamente que para ambos compuestos coincide con el pico base, es decir el más abundante y por lo tanto el más estable de los fragmentos. Para el caso del ácido sintetizado el ión molecular fue verificado por espectrometría de masas de alta resolución que también proporciona la fórmula molecular ( $C_{16}H_{16}O_4$ ).

### EM de 2-metil-1,4-naftoquinona.

El espectro de masas de la 2-metil-1,4-naftoquinona<sup>(29)</sup>, ver sección apéndice Fig. 42, presenta características comunes a los compuestos quinoideos. En particular, observamos la formación de picos con dos unidades de masa más arriba que el ión molecular.

La aparición de iones fragmentos en  $m/z = 104$  y  $76$  es característico de las naftoquinonas que tienen solamente sustituyentes alquilo en el anillo quinoideo.

- a) La señal en  $m/z = 104$  se explica por la ruptura del anillo quinoideo de uno de los grupos carbonilo y la formación de un nuevo enlace de acuerdo como se muestra en la Fig. (32).

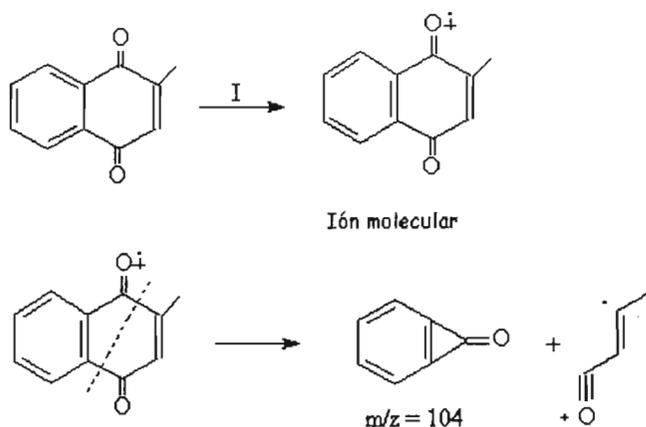


Fig. 32

- b) La señal en  $m/z = 76$  resulta de la pérdida de monóxido de carbono del fragmento  $m/z = 104$ , ver Fig. (42). La pérdida progresiva de dos moléculas de CO es característica de las 1,4 y de las 1,2-benzoquinonas. De forma análoga la 1,2 y la 1,4-naftoquinona<sup>(29)</sup> muestran dicha característica, ver Fig. (33).

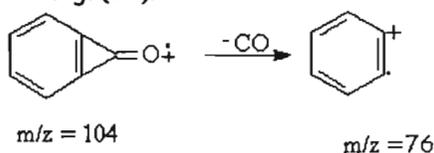


Fig. 33

- c) El pico en  $m/z = 144$  se explica por la ruptura del enlace entre el anillo aromático y el grupo carbonilo para dar origen a una estructura cíclica de cinco miembros mediante la pérdida de monóxido de carbono, ver Fig. (34).

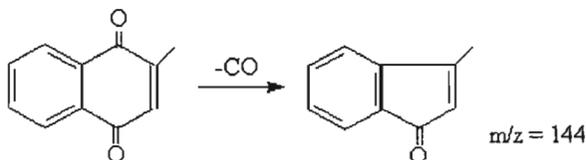


Fig. 34



- d) La señal en  $m/z = 116$  resulta del fragmento  $m/z = 144$  debido a la pérdida de una segunda molécula de monóxido de carbono y la contracción del anillo de cinco miembros para dar uno de cuatro, Fig. (35).

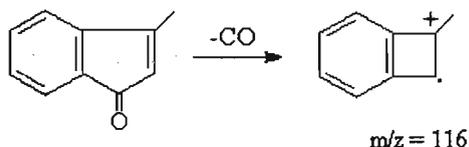


Fig. 35

- e) El pico en  $m/z = 115$  proviene del fragmento  $m/z = 116$  por la pérdida de un H (-H) expandiéndose el anillo de cuatro miembros a cinco, como se muestra en la Fig. (36).

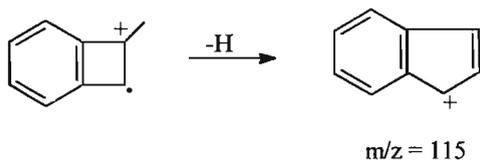


Fig. 36

## RMN $^{13}\text{C}$ para 2-metil-1,4-naftoquinona.

El espectro del RMN de  $^{13}\text{C}$ , ver Fig. 43 en el apéndice, presenta 11 señales correspondiendo a los 11 carbonos que forman la molécula. Sin embargo debido a cierta simetría de la molécula se observa una gran similitud en los desplazamientos químicos correspondientes a las parejas de carbono C1-C2, C5-C6, C7-C8, y C9-C10, (ver Tabla 5). Las señales para los carbonos C5-C6 y C7-C8 aparecen muy próximas entre sí por lo que no se pueden resolver y sólo se presenta una señal para cada uno de los pares de carbonos. No sucede lo mismo para la pareja de carbonos C3-C4 debido a que la presencia del grupo metilo enlazado al carbono C3 rompe la simetría de la molécula. De hecho, se



puede diferenciar el C3 del C4, debido a la presencia del grupo metilo. En general se observa que los desplazamientos químicos de los carbonos que forman el anillo aromático son muy parecidos a los del benceno. Por otro lado, los carbonos correspondientes a C1 y C2 presentan un desplazamiento químico mayor en relación a los demás carbonos que se explica por la presencia de los oxígenos enlazados directamente a ellos, lo que provoca una desprotección electrónica de estos con el consiguiente desplazamiento químico a campo más bajo. Finalmente el C11 presenta un desplazamiento químico cercana a la de los alcanos, aquí simplemente influenciado por la presencia del anillo quinoideo.

### RMN $^1\text{H}$ de 2-metil-1,4-naftoquinona.

El desplazamiento químico se modifica por los sustituyentes que afectan la distribución electrónica en las cercanías del núcleo observado. Las multiplicidades para una señal, se obtienen con la regla de multiplicidad la cual establece que:

$$M = n + 1$$

donde,  $M$  es la multiplicidad,  $n$  es el número de átomos de hidrógeno equivalentes vecinos.

La parte aromática de la estructura (ver Tabla 6) de la 2-metil-1,4-naftoquinona puede compararse a la de un anillo bencénico con una disustitución por lo que se espera que los hidrógenos enlazados a esta parte presenten los desplazamientos químicos típicos de los compuestos del benceno con las influencias respectivas de los sustituyentes. Lo anterior concuerda con el espectro obtenido para la menadiona, Fig. 44 de la sección apéndice. Así, los hidrógenos en las posiciones (C) (ver Tabla 6) presentan un desplazamiento químico a  $\delta = 7.717$  ppm. La señal múltiple se debe al acoplamiento con los hidrógenos en las posiciones orto y meta, existiendo dicho acoplamiento para cada uno de los hidrógenos (C). Los protones en las posiciones (D) con un  $\delta = 8.051$  ppm están más influenciados por la cercanía con el grupo carbonilo, que los hidrógenos (C), por lo que se encuentran más desprotegidos, lo que explica la aparición de las señales a campo más bajo. En este caso la multiplicidad también se explica por los acoplamientos orto, meta y para respectivamente de dichos hidrógenos (D). El resto de las señales son debidas



a los protones que se encuentran en el anillo quinoideo. La señal de los hidrógenos que se encuentran en el grupo metilo (A) aparece en  $\delta = 2.194$  ppm, un campo más bajo del que se tiene normalmente para este grupo debido a la desprotección electrónica que provoca la cercanía del grupo carbonilo. Presentan una multiplicidad doblete debido a un acoplamiento alílico cis con el hidrógeno (B), con una J de acoplamiento muy pequeña de 1.8 MHz.

Análogamente el hidrógeno (B) presenta una multiplicidad de cuadruplete debido a un acoplamiento alílico cis con los hidrógenos (A) con una J de 1.8 MHz. En este caso la influencia producida por el grupo carbonilo es más fuerte que el caso de los hidrógenos (A) debido a que ahora este grupo se localiza en una posición adyacente, por lo que la señal aparece a campo más bajo en  $\delta = 6.831$  ppm.

### **IR** del Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico.

Haciendo el análisis del espectro de infrarrojo (IR) del ácido sintetizado, ver Fig. 45 del apéndice se observa: las bandas de las vibraciones de C-H de metilo correspondientes al estiramiento asimétrico ( $2960\text{ cm}^{-1}$ ) y estiramiento simétrico ( $2870\text{ cm}^{-1}$ ) están cubiertas por la banda ancha del ácido. Lo mismo se puede decir de las bandas del metileno debidas al estiramiento asimétrico ( $2925\text{ cm}^{-1}$ ) y simétrico ( $2850\text{ cm}^{-1}$ ).

También aparecen bandas para estos grupos en  $1378.64\text{ cm}^{-1}$  de mediana intensidad y en  $1461.92\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. La banda de  $1378.64\text{ cm}^{-1}$  se debe a las vibraciones de torsión simétrica de hidrógenos correspondientes a metilos y la banda de  $1461.92\text{ cm}^{-1}$  se debe a la vibración de torsión de tijera de los hidrógenos de metilenos y a la torsión asimétrica de hidrógenos del metilo.

La banda en  $722.88\text{ cm}^{-1}$ , de mediana intensidad, correspondiente a la vibración de torsión de balanceo de hidrógenos de los metilenos, indica la presencia de un número mayor o igual a cuatro metilenos en línea que corresponde a la estructura del compuesto.

La presencia del grupo carboxilo queda de manifiesto por la banda ancha en la región  $3500 - 2500\text{ cm}^{-1}$ , debido al estiramiento del O - H del ácido y a la formación de puentes de hidrógeno.



La absorción del grupo carbonilo ( $C = O$ ) del ácido está evidenciada por la banda de alta intensidad en  $1701.63 \text{ cm}^{-1}$  y se debe a la vibración de estiramiento  $C = O$ .

La banda fina en  $1659.35 \text{ cm}^{-1}$  de intensidad fuerte es similar a la banda en  $1664.59 \text{ cm}^{-1}$  del espectro de IR de la menadiona y corresponden a la vibración del estiramiento del grupo carbonilo de la naftoquinona.

Las bandas que aparecen en  $1617.94 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1592.29 \text{ cm}^{-1}$  y  $1292.19 \text{ cm}^{-1}$  para el compuesto sintetizado corresponden a las bandas  $1622.08 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1592.29 \text{ cm}^{-1}$  y  $1300.48 \text{ cm}^{-1}$  de la menadiona son originadas por el anillo aromático por lo que se puede concluir que se tiene la menadiona sustituida con el ácido.

**EM** del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico.

Para calcular la intensidad relativa de  $M+1$  y  $M+2$  con respecto al ion molecular  $[M]^+$  ( $m/z = 272$ ), ver Fig. 46 de la sección apéndice, se utilizó la siguiente fórmula:<sup>(32)</sup>

$\%(M+1) \approx 1.1 \times \text{Número de átomos de } C + 0.36 \times \text{Número de átomos de nitrógeno}$

$\%(M+2) \approx$

$$\frac{[1.1 \times \text{Número de átomos de } C]^2}{200} + 0.20 \times \text{Número de átomos de oxígeno},$$

donde los coeficientes numéricos (1.1, 0.36 y 0.20) se refieren a la abundancia respectiva de cada isótopo ( $^{13}C$ ,  $^{15}N$  y  $^{18}O$ ).

Para el caso del compuesto sintetizado el número de átomos de carbono es 16 y el de oxígenos es 4; realizando las operaciones correspondientes se tiene para  $M+1$  una intensidad relativa de 17.6% y para  $M+2$  de 2.3% respectivamente, asignándole el 100 % al ión molecular que es el pico base del espectro lo que está de acuerdo con la fórmula molecular del compuesto.



Para el caso del ácido sintetizado, que también es una 1,4-naftoquinona, se presenta la pérdida característica de moléculas de monóxido de carbono<sup>(33)</sup> (CO). Por otra parte la presencia del ácido ocasiona que se elimine agua.

El ión molecular es el ión de masa más alta en el espectro, el ión molecular debe tener un número impar de electrones.

- a) El fragmento en  $m/z = 254$  representa la eliminación de una molécula de agua del ión molecular, de acuerdo con lo mostrado en la Fig. (37).

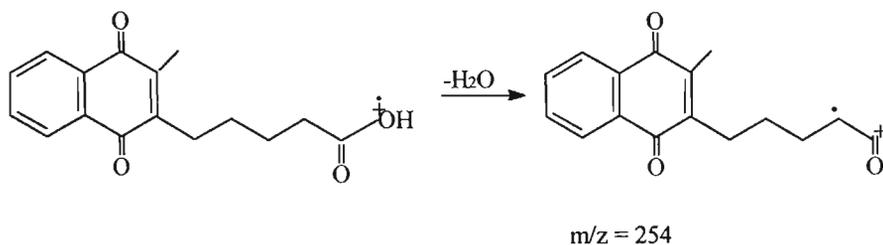


Fig. 37

- b) La señal en  $m/z = 226$  proviene del fragmento anterior debido a la pérdida de una molécula de CO, ver Fig. (38).

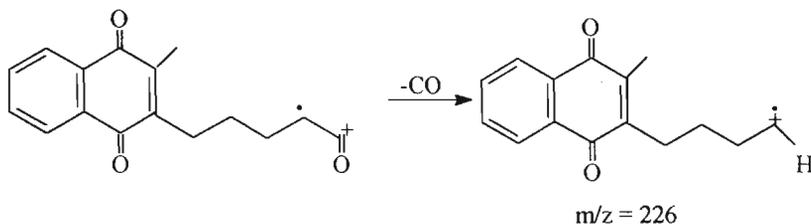


Fig. 38

- c) El fragmento  $m/z = 212$  se origina por una transposición de McLafferty en la que el hidrógeno de la posición gama migra al oxígeno del carbonilo como se muestra en la Fig. (39),

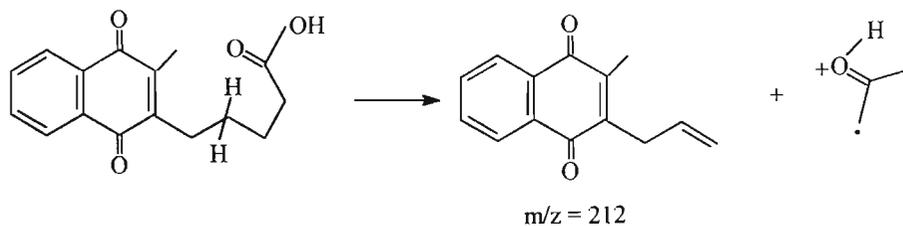


Fig. 39

d) La señal en  $m/z = 211$  resulta de una pérdida del hidrógeno de la estructura 212.

e) La señal en  $m/z = 198$  se origina a partir del fragmento  $m/z = 226$  por una eliminación de una molécula de alqueno de acuerdo con la propuesta mostrada en la Fig. (40).

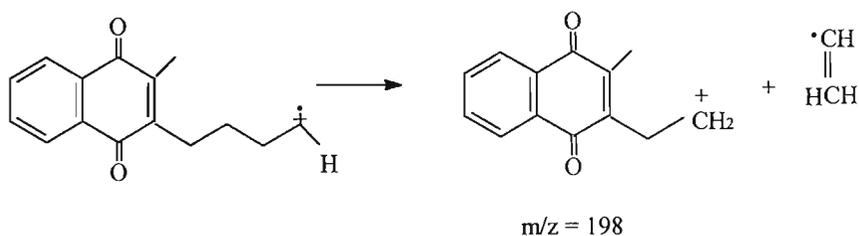


Fig. 40

f) Las señales localizadas en  $m/z = 104$  y en  $m/z = 76$  se explican de igual forma que en el caso de la menadiona (ver Fig. 32 y 33).



---

## RMN $^{13}\text{C}$ del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico.

Tomando como referencia los valores de los desplazamientos químicos de la 1,4-naftoquinona<sup>(34)</sup> y del espectro del compuesto sintetizado (ver tabla 9) se tiene el siguiente análisis:

Las parejas de carbono C12 - C13, C11 - C14 y C10 - C15 que conforman el anillo aromático tienen desplazamientos químicos 133, 126 y 132 ppm respectivamente y en cada pareja los valores son similares entre sí debido a cierta simetría en esta parte de la molécula. De hecho sólo el C11 y C14 muestran pequeñas diferencias en sus valores observándose dos señales muy cercanas entre sí que se resuelven (ver Fig. 48).

Los carbonos C9 y C16 tienen un comportamiento similar al de la menadiona debido a la desprotección electrónica causada por el oxígeno unido a ellos, por lo que sus señales aparecen a campo más bajo (185 y 184 ppm respectivamente) que el resto de los carbonos en el anillo quinoideo. De forma análoga el carbono del grupo ácido C1 también aparece a campo bajo (179 ppm), como se verifica en tablas.<sup>(34)</sup>

El hecho de que los carbonos C6 y C7 no tengan el mismo desplazamiento químico entre sí indica que tienen unidos a ellos grupos diferentes (la cadena alifática unida al ácido y el metilo). Debido a la cercanía del grupo carbonilo sus desplazamientos químicos son 147 y 144 ppm respectivamente se localizan a campo bajo. Sin embargo la presencia del grupo metilo enlazado directamente a C7 provoca que el efecto del grupo carbonilo sea menos efectivo que en el caso de C6 debido a que el metilo dona densidad de carga.

El carbono C2 aparece a campo bajo debido a la cercanía de un grupo electroattractor carboxilo.

C3 al estar más alejado del grupo ácido presenta un desplazamiento químico a campo más alto que el correspondiente a C2.

Por otro lado C4 y C5 están sujetos a los efectos del grupo carbonilo del anillo quinoideo siendo más intenso para el C5 que tienen un desplazamiento químico más grande (34 ppm) que el de C4 (28 ppm) y a su vez este es más grande que el de C3, sin embargo aquí ya se tiene el efecto del grupo ácido.



## RMN Bidimensional: HETCOR

Es una técnica de RMN en dos dimensiones en la que se muestra la correlación a un enlace de distancia entre núcleos distintos ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ); el arreglo bidimensional obtenido de dicho experimento permite asociar las señales de protón con las de carbono, de tal manera que fácilmente se identifica que protón o protones están unidos a cada carbono, Fig. 52 - 54 de la sección apéndice.

## RMN $^1\text{H}$ del ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico.

Analizando el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN $^1\text{H}$ ), ver Fig. 49, 50 y 51 de la sección apéndice, se observan señales a varios desplazamientos químicos ( $\delta$ ) con diferentes multiplicidades lo que nos indica los diversos acoplamientos entre los hidrógenos presentes en el compuesto obtenido.

Aplicando la regla de multiplicidad a los hidrógenos del carbono C2, con  $\delta = 2.66$  ppm (ver tabla 10), presenta un triplete debido a los dos átomos de hidrógeno vecinos equivalentes que se encuentran en el carbono C3. Así mismo los hidrógenos correspondientes a los carbonos C3 y C4 con  $\delta = 1.76$  y  $\delta = 1.54$  ppm respectivamente presentan una multiplicidad de quintuplete que se debe a que, en el caso de los hidrógenos del carbono C3, tiene cuatro hidrógenos vecinos, dos en el C2 y los restantes se localizan en el C4. De forma análoga para los hidrógenos del carbono C4, dos hidrógenos se encuentran en el carbono C3 y los otros en el C5.

Los hidrógenos presentes en el C5 con  $\delta = 2.40$  ppm muestran una multiplicidad triplete debido a los átomos de hidrógeno equivalentes en el carbono C4.

Los hidrógenos equivalentes del carbono C8 en  $\delta = 2.19$  ppm exhiben un singulete debido a que carecen de átomos de hidrógenos en carbono vecino.



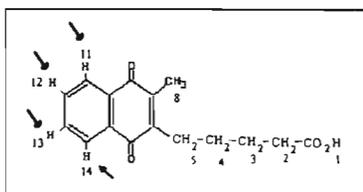
Haciendo el análisis para el compuesto sintetizado se tiene que, la multiplicidad del hidrógeno 11, H-11, es compleja: dos dobletes dobleteados debido a los acoplamientos originados por los protones en las posiciones orto, meta y para en la parte aromática. Se advierten tres dobletes. Un primer doblete se debe al acoplamiento con el H-12 en la posición orto con  $J_{(H11,H12)} = 4.5$  MHz. Un segundo doblete se origina por el acoplamiento del H-11 con el hidrógeno H-13 en posición meta con una  $J_{(H11,H13)} = 2.1$  MHz. El tercer doblete, que hace que cada señal se desdoble en dos, se debe al acoplamiento del H-11 con el H-14 en posición para con una  $J_{(H11,H14)} = 1.2$  MHz.

Se observa que las constantes de acoplamiento van disminuyendo de acuerdo a la posición de los hidrógenos orto, meta y para.

Las señales de los hidrógenos rotulados por H-12 y H-13 están muy cercanas en desplazamientos químicos, debido a una simetría aproximada de la molécula, sin embargo el espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra una separación entre ellos.

Tomando como base la estructura del naftaleno y haciendo uso de las tablas<sup>(34)</sup> se puede calcular los siguientes desplazamientos químicos de los hidrógenos 11, 12, 13 y 14 del ácido sintetizado.

De acuerdo con esto, haciendo los cálculos pertinentes se tiene,



i)  $\delta_{\text{H-12}} = 7.32 - 0.01 = 7.31$  ppm

ii)  $\delta_{\text{H-13}} = 7.32 - 0.04 = 7.28$  ppm



---

Por lo tanto, extrapolando este comportamiento al compuesto considerado podemos confirmar que el H-12 está a campo más bajo y el H-13 a campo más alto.

La señal de H-12 presenta dos dobletes uno debido al acoplamiento con el H-11 con  $J_{H_{12}-H_{11}} = 4.2 \text{ MHz}$ , valor similar al de H-11 con H-12 calculado anteriormente. El otro doblete se debe al acoplamiento con el H-13 con  $J_{H_{12}-H_{13}} = 3.3 \text{ MHz}$ .

Debe notarse que aún cuando el H-13 y el H-11 están en posición orto respecto al H-12 las constantes de acoplamiento son diferentes.<sup>(35)</sup>

No se observan las señales correspondientes al acoplamiento meta del H-12 con el H-14.

El H-13 presenta una señal muy semejante a la del H-12, dos dobletes: uno debido al acoplamiento orto con el H-12 con  $J = 3.3 \text{ MHz}$  valor idéntico al de H-12 con H-13. El otro doblete se debe al acoplamiento con el H-14 cuya  $J = 4.2 \text{ MHz}$ .

El acoplamiento de H-13 con el hidrógeno en la posición meta H-11 no se observa.

En la señal del H-14 la multiplicidad es muy semejante a la del H-11. Presenta dos dobletes dobleteados. El primer doblete con  $J = 4.5 \text{ MHz}$  se debe al acoplamiento con el H-13, concuerda con la constante de acoplamiento de H-13 con H-14. El segundo doblete se debe al acoplamiento con el H-12 en posición meta con  $J = 2.1 \text{ MHz}$ . Cada señal se encuentra dobleteada debido al acoplamiento con el H-11 en la posición para ( $J = 0.9 \text{ MHz}$ ). Nuevamente se observa la disminución de las constantes de acoplamiento con respecto a la posición orto, meta y para de los hidrógenos, esto es debido a que la interacción va siendo menor a medida que la distancia va haciendo cada vez mayor.



---

## 8. CONCLUSIONES

En este trabajo se cumplió con los objetivos propuestos al inicio.

Se sintetizó el ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico a partir de la 2-metil-1,4-naftoquinona y ácido adípico. Es un sólido cristalino de color amarillo con punto de fusión 103-105°. Se caracterizó por las técnicas espectroscópicas de IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y la bidimensional RMN HETCOR.

La técnica de síntesis no está optimizada y los bajos rendimientos (5 %) que se obtienen se deben probablemente a que se forma un radical libre intermediario, éste es extremadamente sensible a la presencia de oxígeno en el medio de reacción, que aunque se eliminó (desgasificación), probablemente no fue suficiente el tratamiento. Además posiblemente ocurren dimerizaciones, recombinaciones, y ciclizaciones entre estos radicales.

Estos resultados dejan líneas abiertas para posteriores trabajos de investigación a fin de obtener mayores rendimientos y la síntesis de nuevos derivados de naftoquinonas con posible actividad leishmanicida.



---

## 9. GLOSARIO

**Agente etiológico:** Entidad biológica, física o química capaz de causar enfermedad.

**Antígeno:** Sustancia extraña que puede desencadenar una respuesta del sistema inmunitario y causar la producción de anticuerpos como parte de la defensa del organismo contra la enfermedad.

**Antropomorfa:** Con forma humana.

**Apergaminado.** Con textura similar al pergamino.

**Asintomático:** Sin síntomas. Muchas enfermedades comienzan con un periodo durante el cual no hay síntomas.

**Caducifolia:** Árboles y arbustos que no se conservan verdes todo el año, dejan caer sus hojas en épocas desfavorables, estación fría o seca.

**Células monocíticas:** Son otros tipos de glóbulos blancos de la sangre. Identifican sustancias extrañas o tóxicas en el cuerpo. Debido a la mediación de estas células, otros tipos de glóbulos blancos de la sangre pueden llevar a cabo sus funciones de defensa.

**Células T:** Un tipo particular de glóbulos blancos responsables de controlar las respuestas del sistema inmunológico durante el combate de una enfermedad.

**Ciclo gonotrófico.** Se le llama al tiempo que transcurre entre la ingesta de sangre y la puesta de huevos.

**Cinetoplasto:** Es una estructura mitocondrial de cuerpo ovoide o bacilar que posee ADN circular, de suma importancia pues contiene información genética para la síntesis de un pequeño número de proteínas del citoplasma.

**Citocromo "c":** Es una proteína que transfiere electrones ubicada en la cadena de transporte de electrones del proceso de respiración.

**Crónico:** De larga duración, denotando una enfermedad de progreso lento y larga duración.

**Destoxificación:** Reducción de las propiedades tóxicas de una sustancia venenosa.

**Dimórfico:** Que presenta dos formas diferentes en su ciclo de vida.

**Edema:** Inflamación de una parte del cuerpo debida a una acumulación de un exceso de fluido.



---

**Endémico:** Especie vegetal o animal confinada en su distribución a un área natural restringida, región, país, o localidad. La enfermedad que siempre está presente en una comunidad.

**Epidemia:** Enfermedad que por alguna temporada afecta a un pueblo o comarca, padeciéndola simultáneamente un gran número de personas.

**Eritema:** Enrojecimiento de la piel producido por la congestión de los capilares sanguíneos de la dermis, que desaparece momentáneamente con la presión.

**Especie:** Conjunto de organismos de similar apariencia y configuración genética, que son capaces de cruzarse para producir descendencia fértil.

**Espermateca:** Saco o reservorio de la hembra en el que se acumulan los espermatozoides provenientes de la cópula.

**Esplenomegalia:** Aumento de tamaño del bazo.

**Facies Leonina:** Particular infiltración de la piel de la cara, que recuerda a la del león. Aparece en la lepra lepromatosa (lepronas) y linfomas.

**Fagolisosoma:** Es frecuentemente el lugar donde residen los microorganismos intracelulares y donde el compuesto antimicrobiano debe conservar su actividad para ser efectivo.

**Farmacocinética:** Son todos los cambios que sufre el medicamento por acción del organismo, desde que es administrado hasta su eliminación.

**Gen:** La unidad física y funcional de la herencia, que se pasa de padres a hijos. Los genes están compuestos por ADN y la mayoría de ellos contiene la información para elaborar una proteína específica.

**Hepatomegalia:** Es un crecimiento del hígado.

**Hiperemia:** (Congestión) es el aumento del contenido hemático dentro de los vasos a causa de una alteración del flujo sanguíneo causada por aumento del flujo sanguíneo o por la dilatación vascular.

**Histiocitos:** Son células del sistema inmune que ingieren antígenos extraños para proteger contra una infección. Dichas células están fijas, es decir, permanecen en una parte del cuerpo, en lugar de viajar a través del torrente sanguíneo.

**Ketoconazol:** El ketoconazol es un medicamento que pertenece al grupo de los antifúngicos imidazoles. Se utiliza para tratar infecciones causadas por hongos. Los imidazoles inhiben la producción de una sustancia, denominada ergosterol, que es un componente de la pared celular del hongo. El daño que se causa a la membrana no se puede reparar y esto interfiere con la capacidad de la célula para reproducirse.



---

**Linfadenopatía:** Cualquier anomalía de los ganglios linfáticos, usualmente restringida a hipertrofia.

**Macrófago:** Leucocito que ingiere y digiere organismos extraños. Los macrófagos estimulan también a las células T colaboradoras para participar en la respuesta del sistema inmunitario.

**Macrólido:** Son un grupo de antibióticos producidos por varias cadenas de *Streptomyces*, tienen una estructura química compleja y son de amplio espectro.

**Mácula:** Lesión que no sobresale de la piel.

**Metástasis:** Transferencia de la enfermedad de un órgano a otra parte del cuerpo que no está vinculada en forma directa.

**Morbilidad:** Frecuencia de las enfermedades en una población.

**"Nariz de tapir":** Para el caso de la leishmaniasis mucocutánea se destruye el tabique nasal adquiriendo la forma de nariz de tapir (nariz alargada a manera de una pequeña trompa).

**Nódulo:** Agrupación celular o fibrosa en forma de nudo o corpúsculo.

**Pandemia:** Enfermedad que existe en todo un país o en todo el mundo.

**Pápula:** Lesión que sobresale de la piel

**Parásito:** Organismo que vive de otro (generalmente adherido a éste) sin necesariamente provocarle la muerte directamente pero sí afectando su condición corporal. El término patógeno generalmente se refiere a microorganismos parásitos.

**Patógeno:** Un microorganismo, tal como un virus o bacteria, el cual puede causar una enfermedad.

**Perenne:** Especie que tiene hojas verdes durante todo el año.

**Plaquetas:** Elemento en forma de disco oval o redondeado, constituyente de la sangre de los vertebrados, y que interviene en la coagulación de la sangre.

**Poliénico:** Contiene varios dobles enlaces.

**Protozooario:** Microorganismo sencillo de una sola célula que puede causar infección. Que pertenece al reino protista.

**Pruriginoso:** Que produce prurito.

**Prurito:** Picazón o comezón ; sensación particular que incita a rascarse.

---



---

**Pupa:** Es el último estadio de la metamorfosis de un organismo caracterizándose por no tener movimiento, no come, no bebe ya que su boca y su ano se encuentran cerrados.

**Reticuloendotelial (sistema):** Se refiere a la combinación de macrófagos móviles, macrófagos tisulares fijos y algunas células endoteliales especializadas de la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos por consiguiente, el sistema reticuloendotelial es casi sinónimo del sistema monocito-macrófago.

**Rifampicina :** Usada en combinación con Vancomicina o aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones sistémicas por estafilococos sensibles (endocarditis, osteoartritis, meningitis entre otras). Se usa como profilaxis en infecciones causadas por neiseria meningitidis y haemophilus influenzae tipo B.

**Selva caducifolia o selva tropical decidua:** También llamada bosque seco, es uno de los ecosistemas con mayor distribución en la América tropical. Su característica distintiva es la talla de sus árboles, de hasta 25 m de altura, y es caducifolia porque la mayoría de ellos pierden sus hojas durante la larga sequía, entonces el paisaje se torna color café y sin hojas; muchas plantas producen flores; al contrario, en la época lluviosa el horizonte se cubre de un frondoso manto verde.

**Subagudo:** Menos marcado en severidad y/o duración del curso que una correspondiente condición aguda.

**Sustrato subversivo:** Es un compuesto que inhibe la reacción fisiológica de una enzima y promueve una reacción colateral tóxica

**Tiritona:** Temblor producido por el frío del ambiente o al iniciarse la fiebre.

**Tisular:** Perteneciente o relativo a los tejidos.

**Úlcera:** Llagas en la superficie de la piel o en el revestimiento del estómago

**Vector o Portador:** Agente que transmite el patógeno de un anfitrión a otro. Usualmente un animal o un insecto.

**Zoonosis:** Enfermedad o infección que se da en los animales y que es transmisible al hombre en condiciones naturales. Algunos ejemplos de zoonosis son: la leishmaniasis, el dengue, el paludismo y la rabia.



---

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Delgado I. Alberto, Prieto M. Santiago, *et al.*, *Laboratorio de Microbiología* (Mc. Graw-Hill, España, 1994), p. 489.
- 2.-Wilson E. Mary, Andersen A. Kurt, *et al.* (1994). Response of *Leishmania chagasi* Promastigotes to Oxidant Stress. *Infection and Immunity* **62(11)**, 5133-5141.
- 3.- Lezama D. Claudio M. e Isaac M. Angélica P., *Inmunobiología de las leishmaniasis* (U. A. C., Méx., 1995), p. 10 -12, 19, 115.
- 4.- [http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE45\\_2001.htm](http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE45_2001.htm)
- 5.- Tay Z. Jorge, *Microbiología y Parasitología Médicas* (Méndez Editores, Méx., 1994), p. 3.112, 3.113.
- 6.- Organización Mundial de la Salud, *Lucha contra la leishmaniasis* (Serie de informes técnicos, España, 1990), p. 4, 54-61.
- 7.- Arias J., Beltran F. *et al.*, *Epidemiología y Control de la leishmaniasis en las Americas, por país o territorio* (Organización Panamericana de la Salud, E.U.A. 1996), p. 1.
- 8.- <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/parasitologia/leishmaniasis.html>
9. Velasco C. Oscar, *Las leishmaniasis con especial referencia a México* (Sria. de salud, Méx., 1991), p. 6 -14.
- 10.- Falcón C. Yolanda, *Leishmaniasis* (Tesis de maestría Centro Dermatológico Pascua, Méx., 1982), p. 6,7,26 28,36 y 38.



- 
- 11.- Frias, S. J. A. (1997). Leishmaniasis mexicana. Consideraciones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas para el médico general. *Rev. Sanid. Milit. Méx.* 51, 46-51.
- 12.- Ampuero Vela, J. S., *Leishmaniasis* (Ministerio de Salud del Perú, Perú, 2000), p. 10- 14.
- 13.- <http://www.jcyl.es/jcyl-client/jcyl/cs/apssa/tkContent?idContent=34436>
14. Romero C. Raúl, *Microbiología y Parasitología Humana (Medica Panamericana, Méx., 2001)*, p. 640-642, 856.
- 15.-Smith J. W. y Gutierrez Y., *Diagnostico y tratamiento clínicos por el laboratorio* (Salvat, Méx., 1993), p. 1213.
- 16.- <http://www.ciens.ula.ve/~biolprot/protozoo/leishman.htm>
- 17.-[http://www.msf.es/doc/leishmaniasis\\_enfermedadolvidada.doc](http://www.msf.es/doc/leishmaniasis_enfermedadolvidada.doc).
- 18- Yépez, Y. J y Scorza D. J. V. (2003). Quimioterapia de la leishmaniasis cutánea localizada. *Bol. Dir. Malariol. & San. Amb.* XLIII, 9-20.
- 19.- Jernigan J. A. and Pearson R. D. (1993). Chemotherapy of leishmaniasis, Chagas' disease and african trypanosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 6, 794-802.
- 20.- James E. F. Reynolds, *Martindale The Extra Pharmacopoeia* (Pharmaceuti-cal press, Inglaterra, 1982), p. 979 y 983.
- 21.- Brentano- Mota M., *International Drug Directory* (Swiss Pharmaceutical Society, Alemania, 1995), p.676.



- 
- 22.- Valenzuela G. J, Belkaid Y., *et al.* (2001). Toward a defined anti-*Leishmania* vaccine targeting vector antigens: characterization of a protective salivary protein. *J. Exp. Med.* **194**, 331-342.
- 23.- Stryer L., *Bioquímica* (Reverte, España, 1993), Vol. 1, p. 326 y 433.
- 24.- Docampo, R. and Stoppani A. O. M. (1979). Generation of Superoxide Anion and Hydrogen Peroxide Induced by Nifurtimox in *Trypanosoma cruzi*. *Arch. Biochem. Biophys.* **197** (1), 317-321.
- 25.- Murray, W. H. (1981). Susceptibility of *Leishmania* to oxygen intermediates and killing by normal macrophages. *J. Exp. Med.* **153**, 1302- 1315.
- 26.- Rabinovitch M., *et al.* (1982). Destruction of *Leishmania mexicana amazonensis* amastigotes within macrophages in culture by phenazine methosulfate and other electron carriers. *J. Exp. Med.* **155**, 415-431.
- 27.- Salmon- Chemin Laurence, *et al.* (2001). 2- and - 3 substituted 1, 4- Naphthoquinone Derivatives as Subversive Substrate of Trypanothione Reductase and Lipoamide Dehydrogenase from *trypanosoma Cruzi*: Synthesis and Correlation between Redox Cycling Activities and *in vitro* Cytotoxicity. *J. Med. Chem.* **44**, 548 - 565.
- 28.- Peters W., Trotter E. R. and Robinson B. L. (1984). The experimental chemotherapy of leishmaniasis VII. Drug responses of *L. major* and *L. mexicana amazonensis*, with an analysis of promising chemical leads to new antileishmanial agents. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology.* **74** (3), 321-335.
- 29.- McMurry John, *Química Orgánica* (Iberoamérica, Méx., 1994), p. 137, 138,594.



---

30.- Marytė Kažemėkaitė, Arūnas Bulovas, et al. (2004), Síntesis and self-assembling properties on gold of 2-methyl-1,4-naphtoquinone derivates

containing  $\omega$ -mercaptoalkylalkanoate groups. *Tetrahedron Letters*. **45**, 3551-3555.

31.- Casey M., Leonard J. And Lygo, B., *Advanced Practical Organic Chemistry* (Chapman and Hall, Great Britain, 1995), p. 172-174.

32.- Silverstein R. M., G. Clayton Bossler y Terena C. Morrill, *Spectrometric identification of organic compounds*. (John Wiley & Sons, Singapore, 1991), p. 10.

33.- Patai Saul, *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*. (Wiley John, Londres, 1974), Part 2 y Part 1, p. 231- 243.

34.- Pretsch E. Bühlmann P. and Affolter C., *Structure Determination of Organic Compounds*. (Springer, Germany, 2000), p. 185, 136, 137.

35.- Friebolin Horst, *Basic One- and Two - Dimensional NMR Spectroscopy*. (VCH, Alemania, 1993), p. 93.



## 11. APÉNDICE

11.1. Espectros de la menadiona

11.2. Espectros del ácido



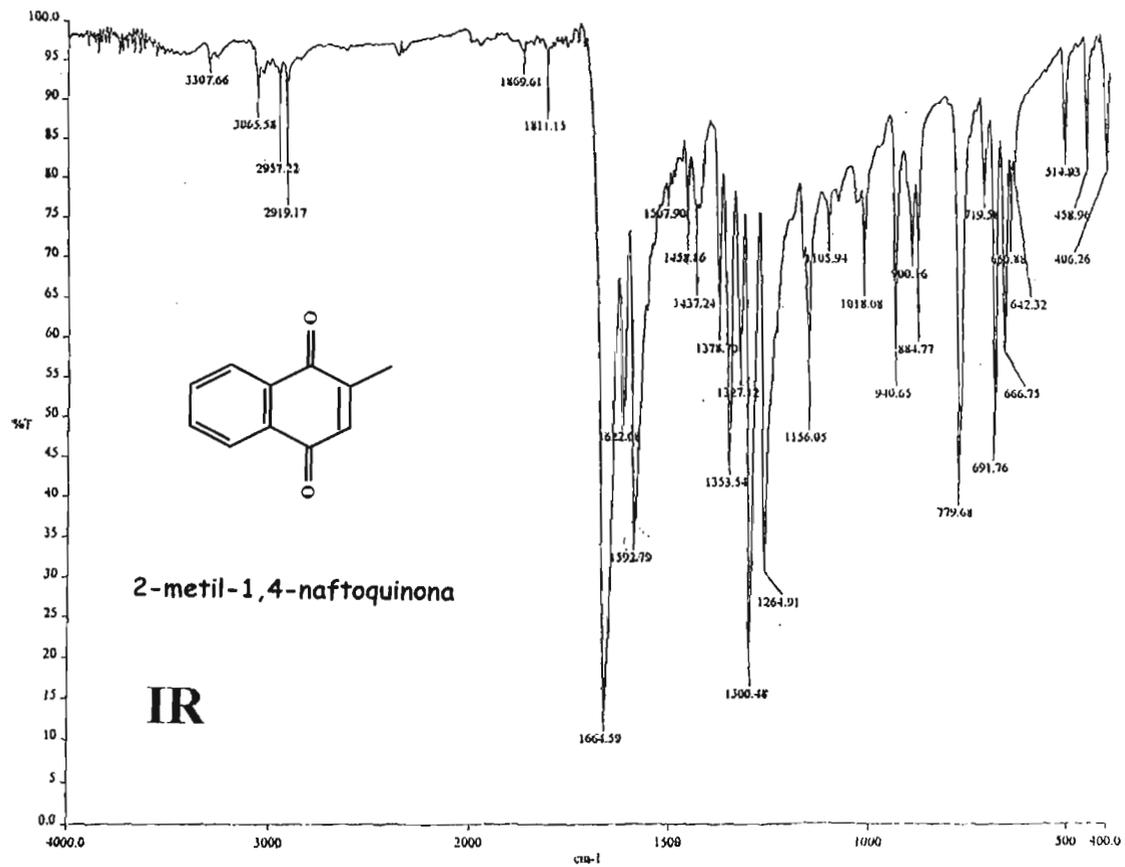


Fig. 41

EM

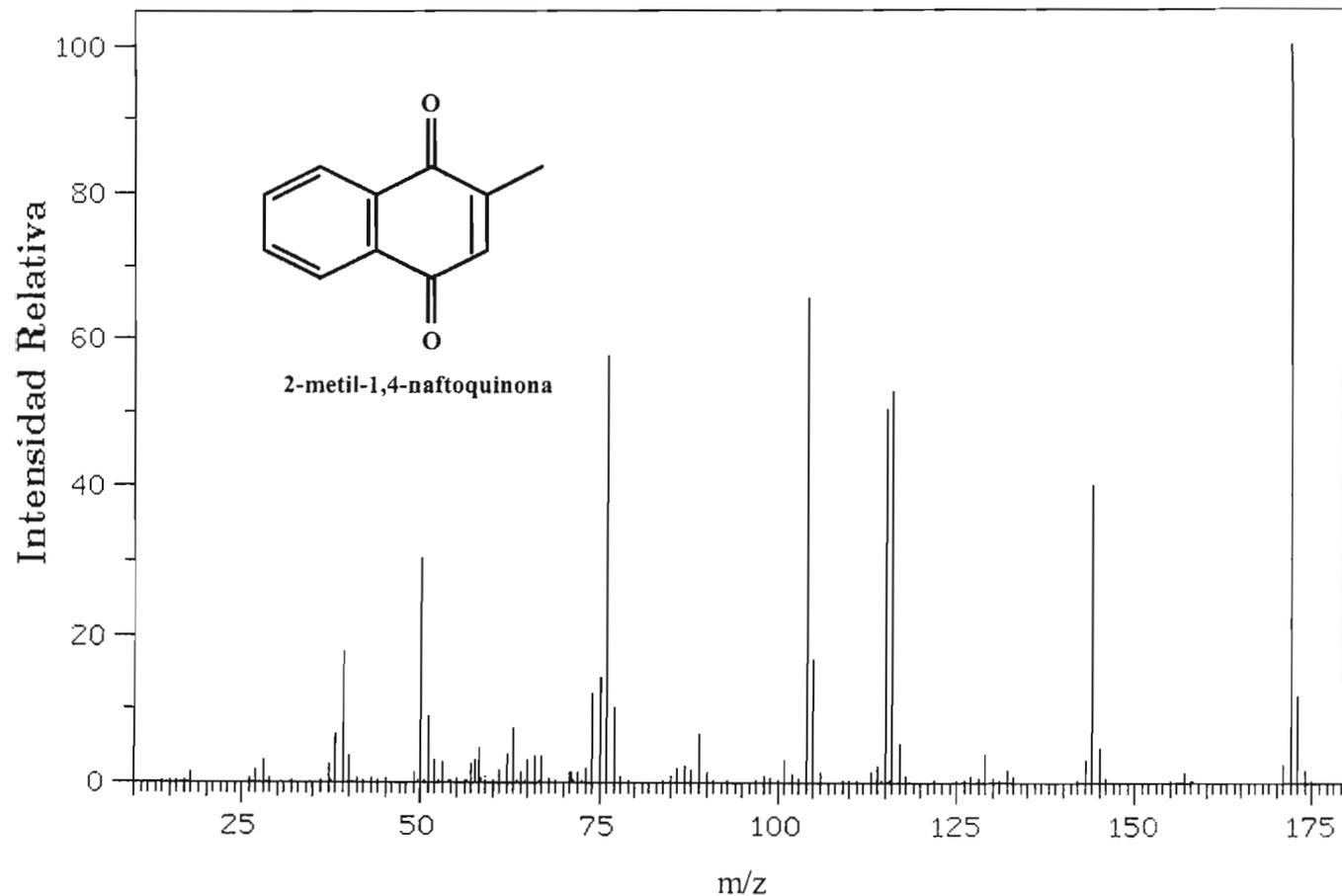


Fig. 42

RMN-<sup>13</sup>C

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Radiofrecuencia: 25.16 MHz

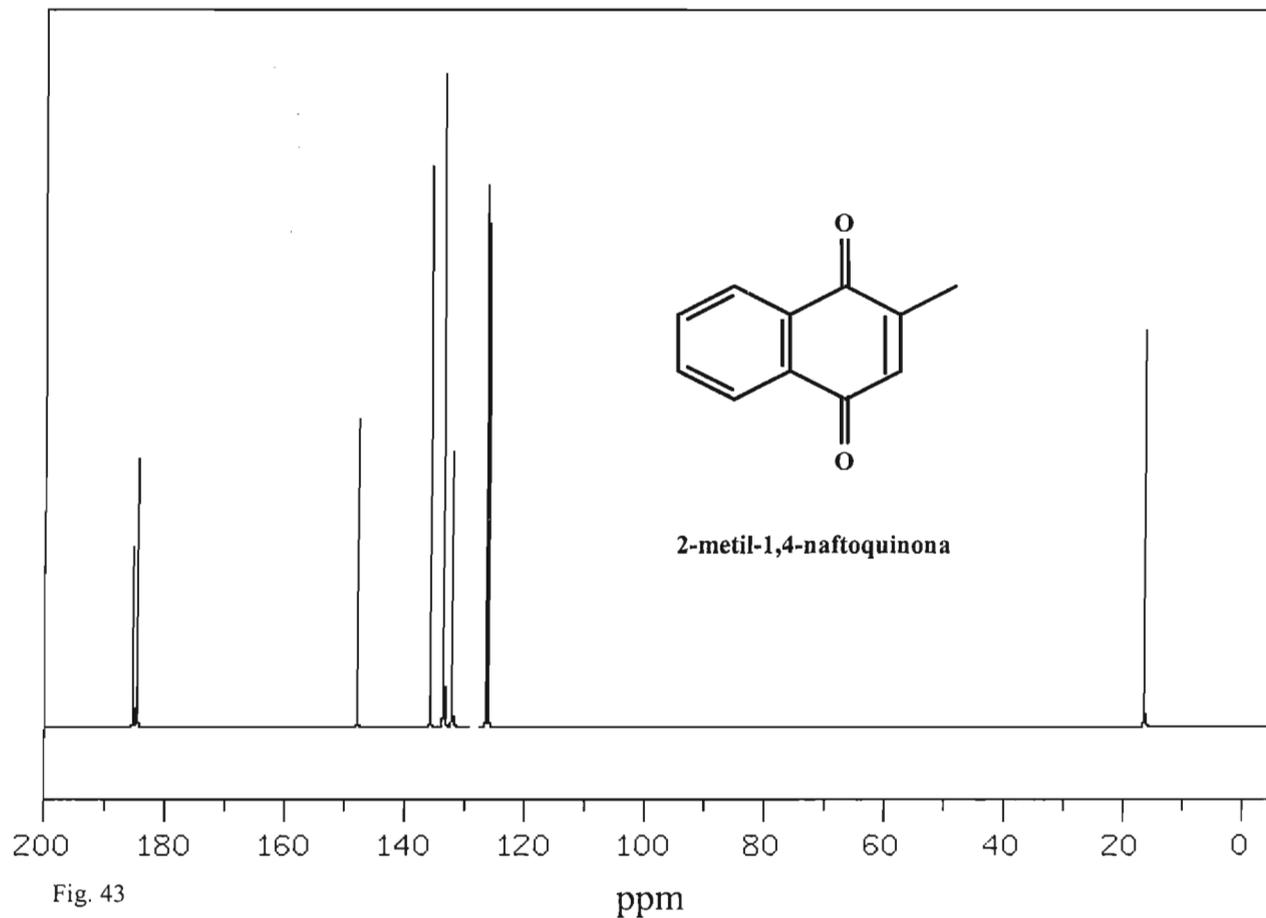
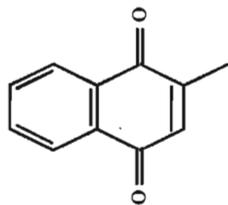


Fig. 43

RMN  $^1\text{H}$   
2-metil-1,4-naftoquinona



Disolvente:  $\text{CHCl}_3$   
Radiofrecuencia: 300 MHz  
Referencia: TMS

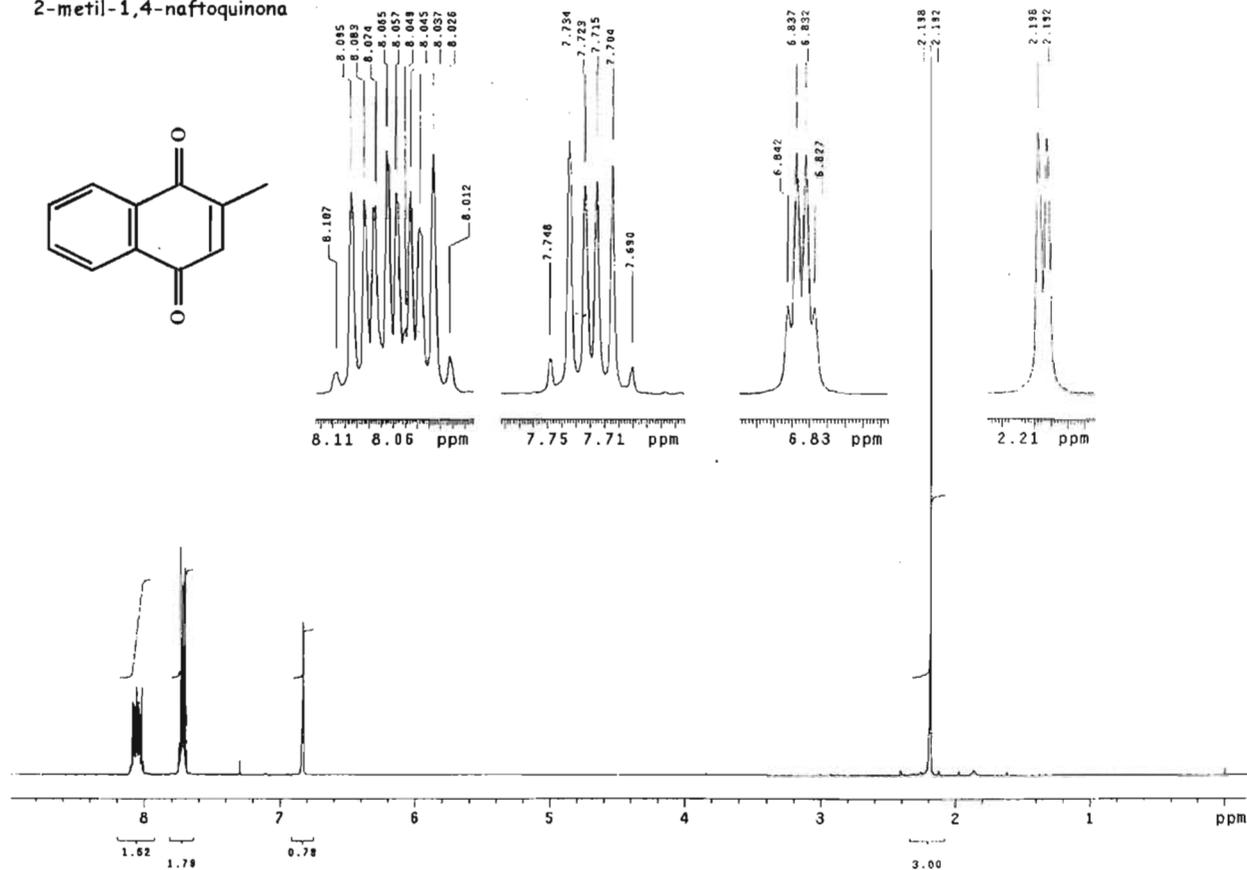


Fig. 44

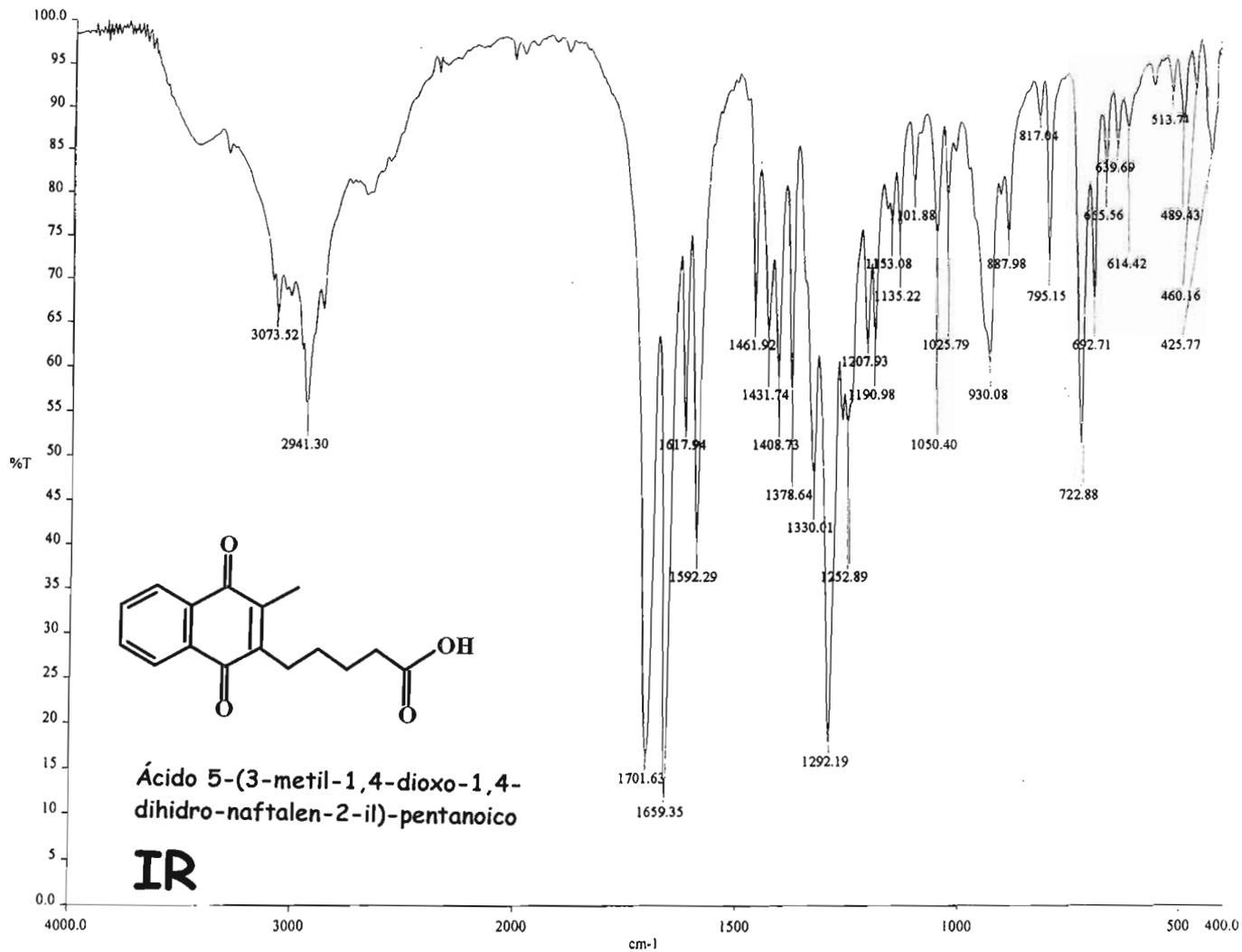
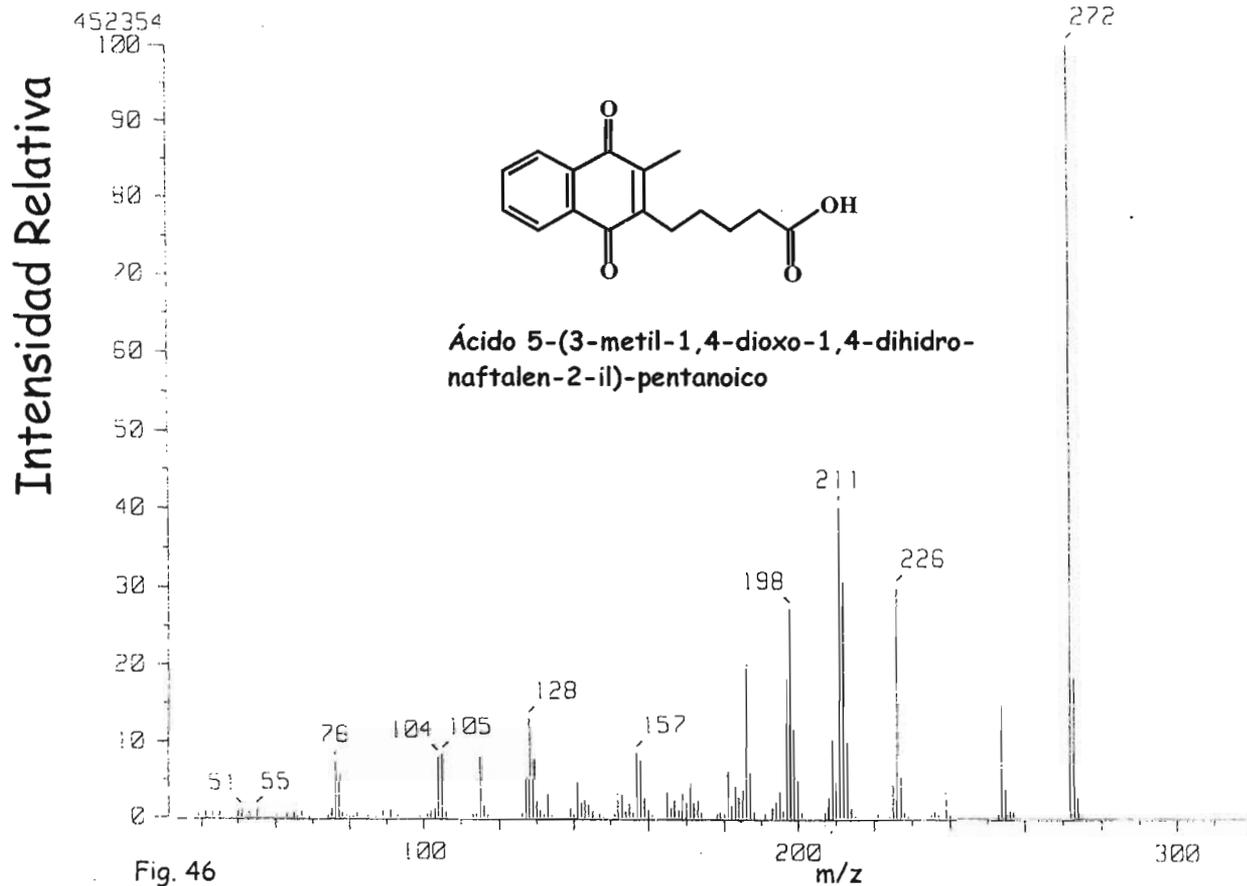


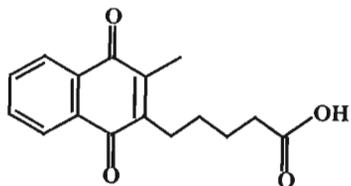
Fig. 45

EM



Disolvente:  $\text{CDCl}_3$   
Radiofrecuencia: 75.5 MHz  
Referencia:  $\text{CDCl}_3$

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



Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

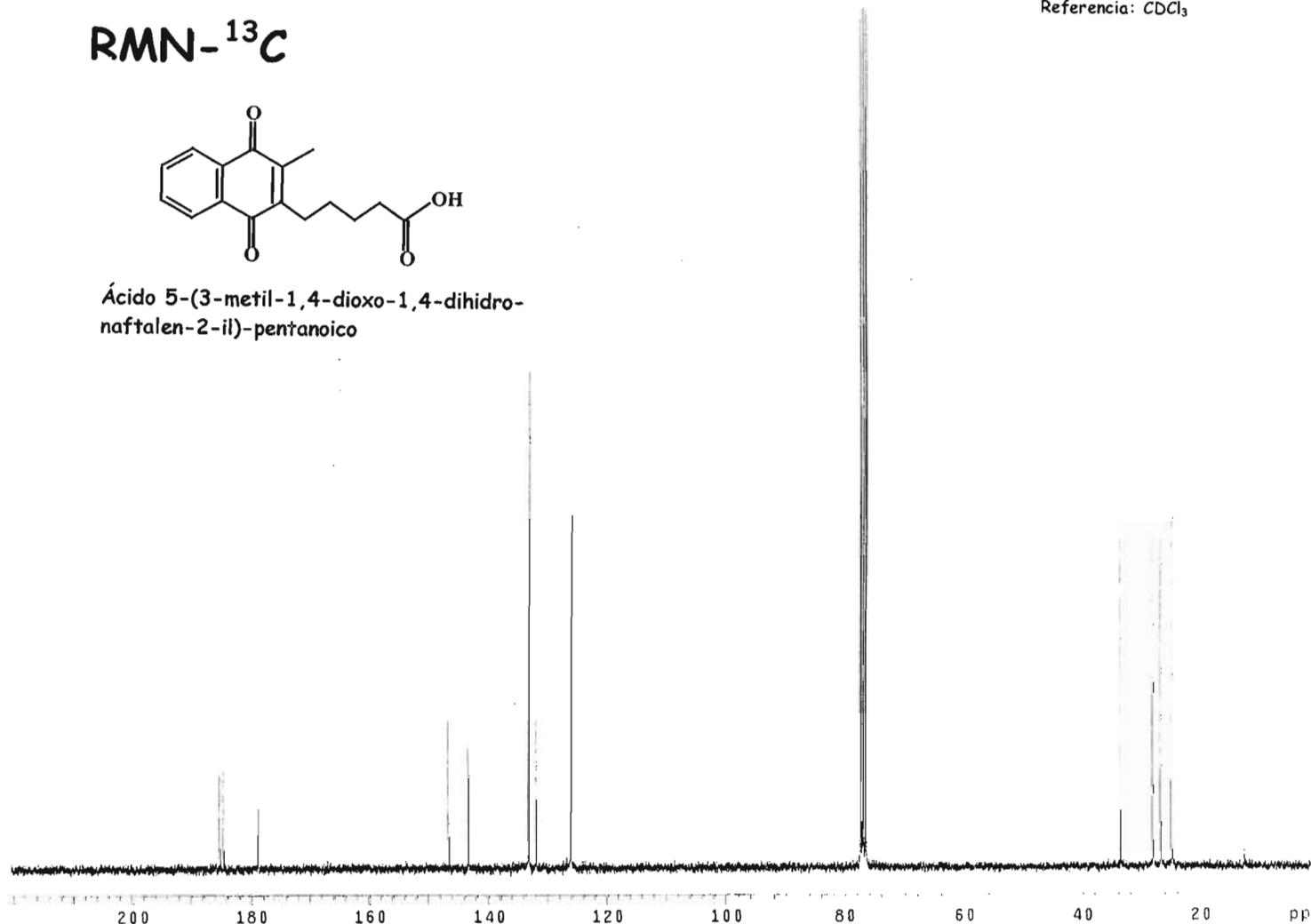
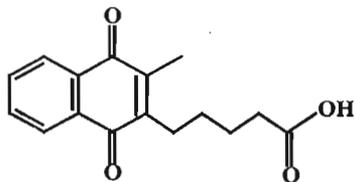


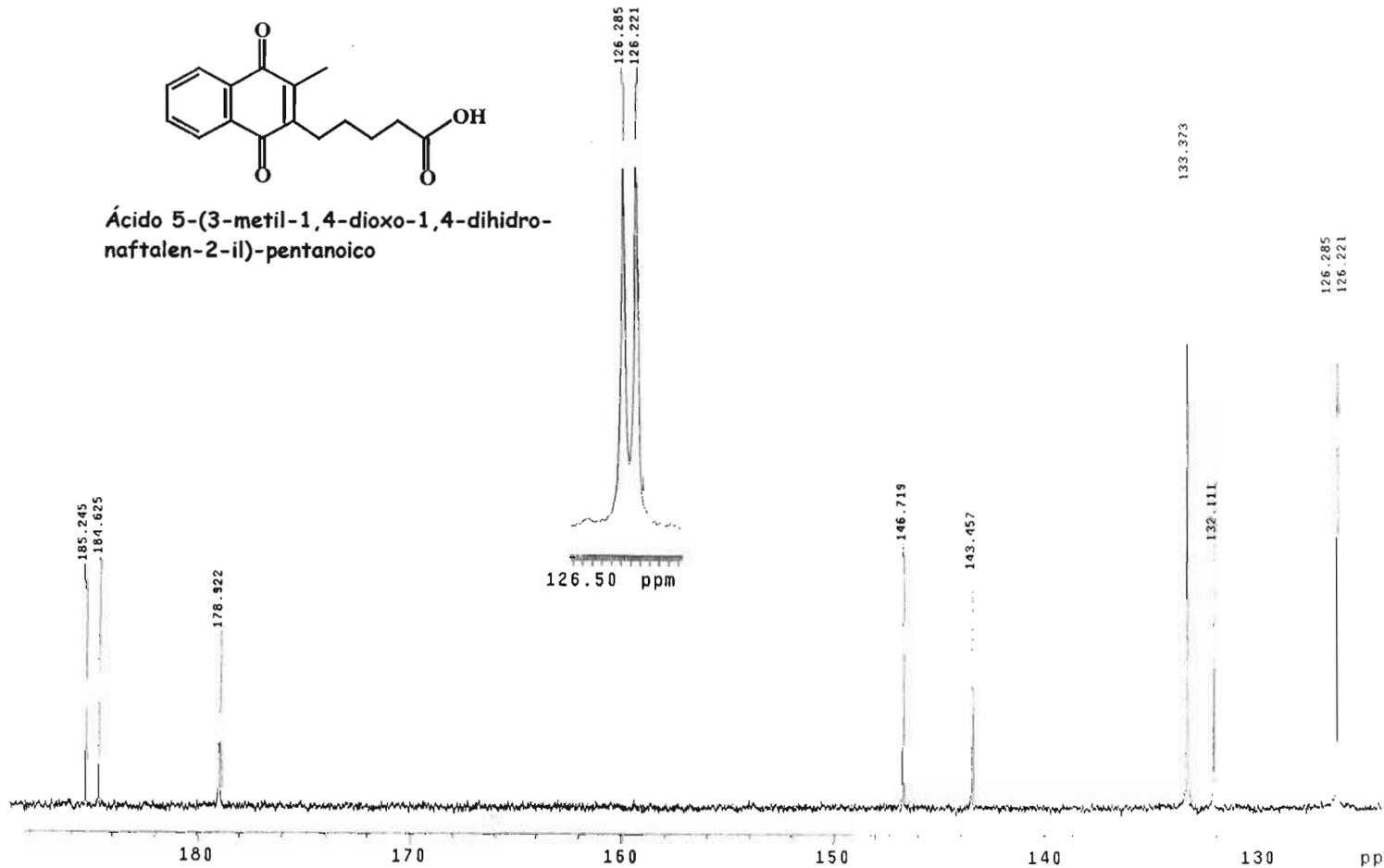
Fig. 47

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Radiofrecuencia: 75.5 MHz  
Referencia: CDCl<sub>3</sub>

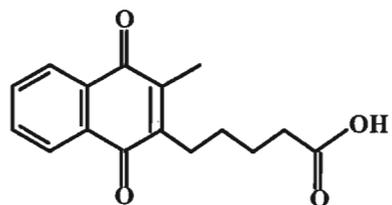
# RMN-<sup>13</sup>C



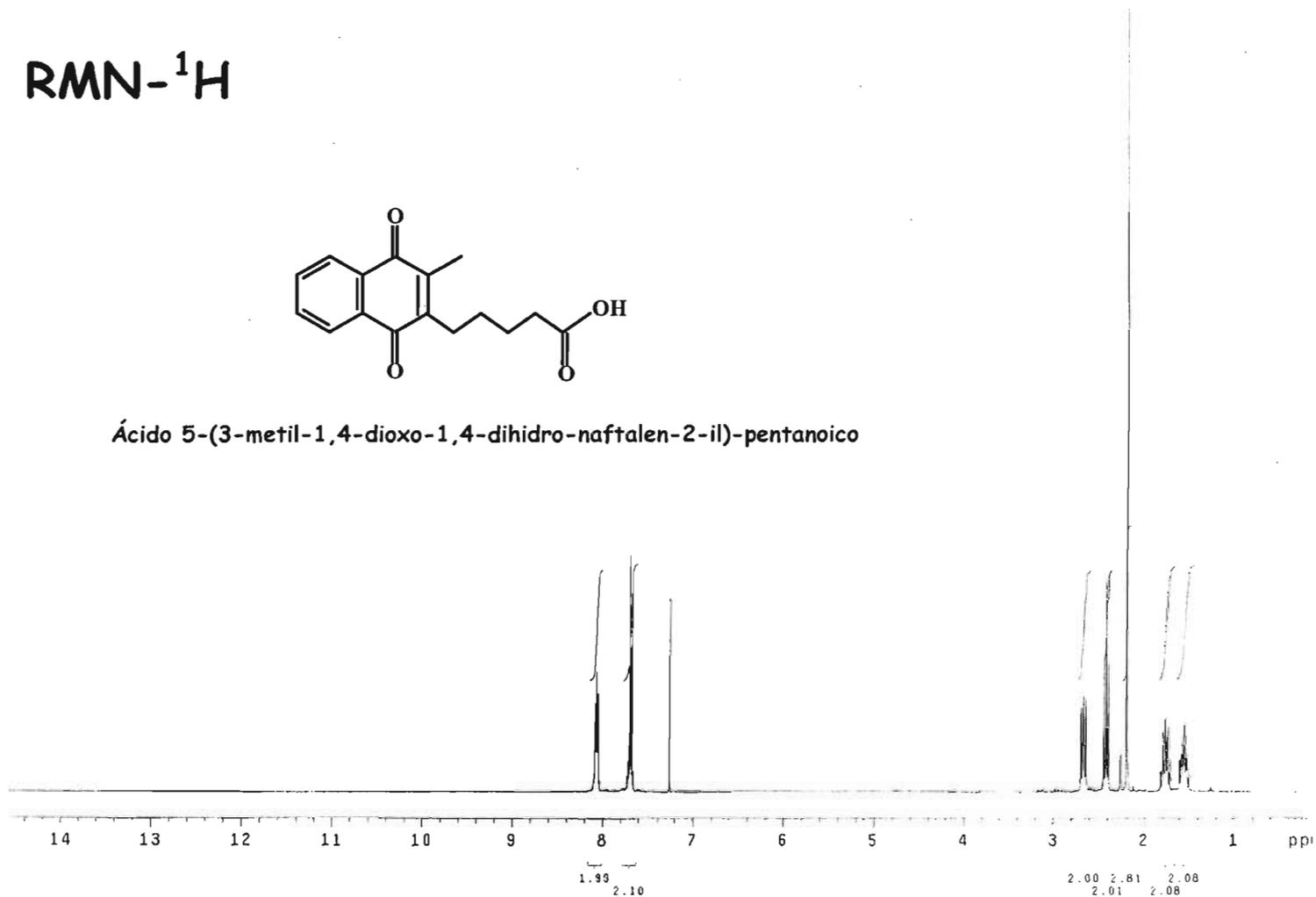
Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico



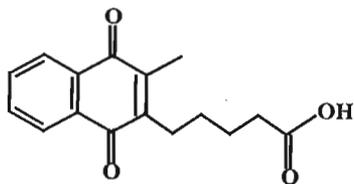
# RMN-<sup>1</sup>H



Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico



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



Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Radiofrecuencia: 300 MHz  
Referencia: TMS

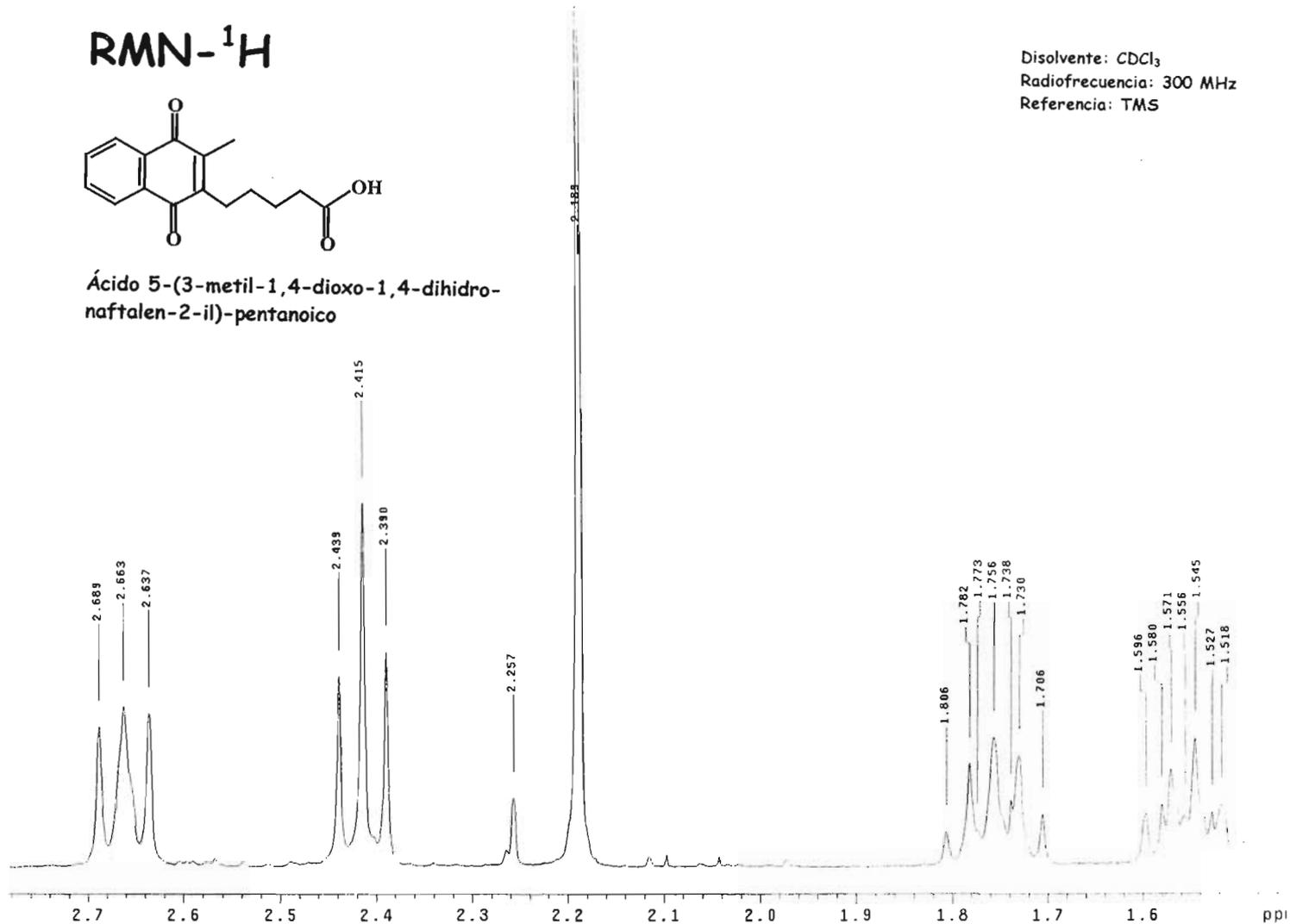
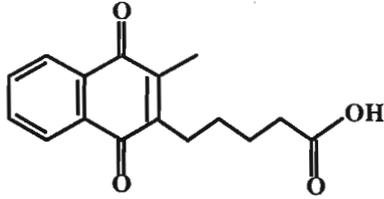


Fig. 50

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$   
Radiofrecuencia: 300 MHz  
Referencia: TMS

# RMN- $^1\text{H}$



Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

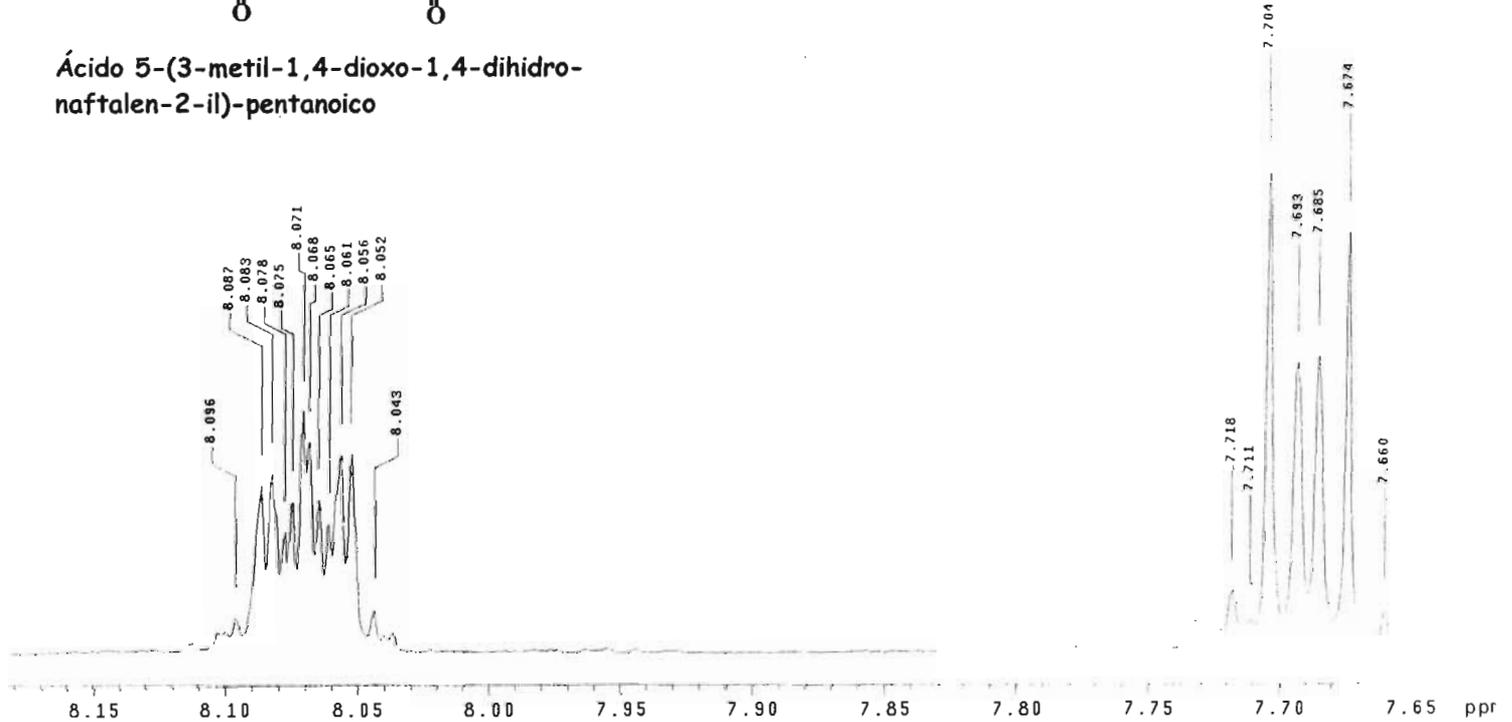


Fig. 51

# RMN-HETCOR

Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$   
Radiofrecuencia: 75.5 MHz  
Referencia:  $\text{CDCl}_3$

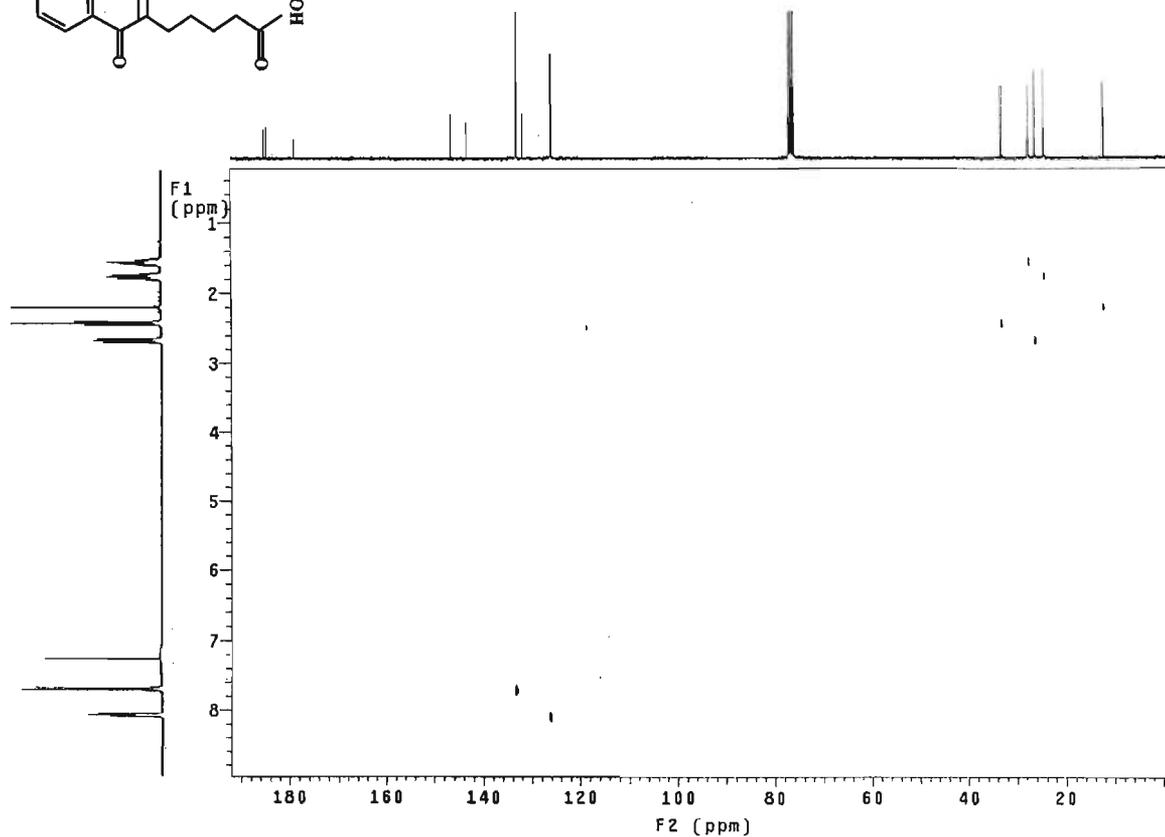
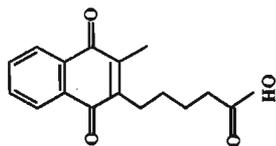
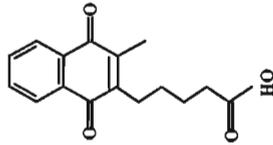


Fig. 52

# RMN-HETCOR



Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$

Radiofrecuencia: 75.5 MHz

Referencia:  $\text{CDCl}_3$

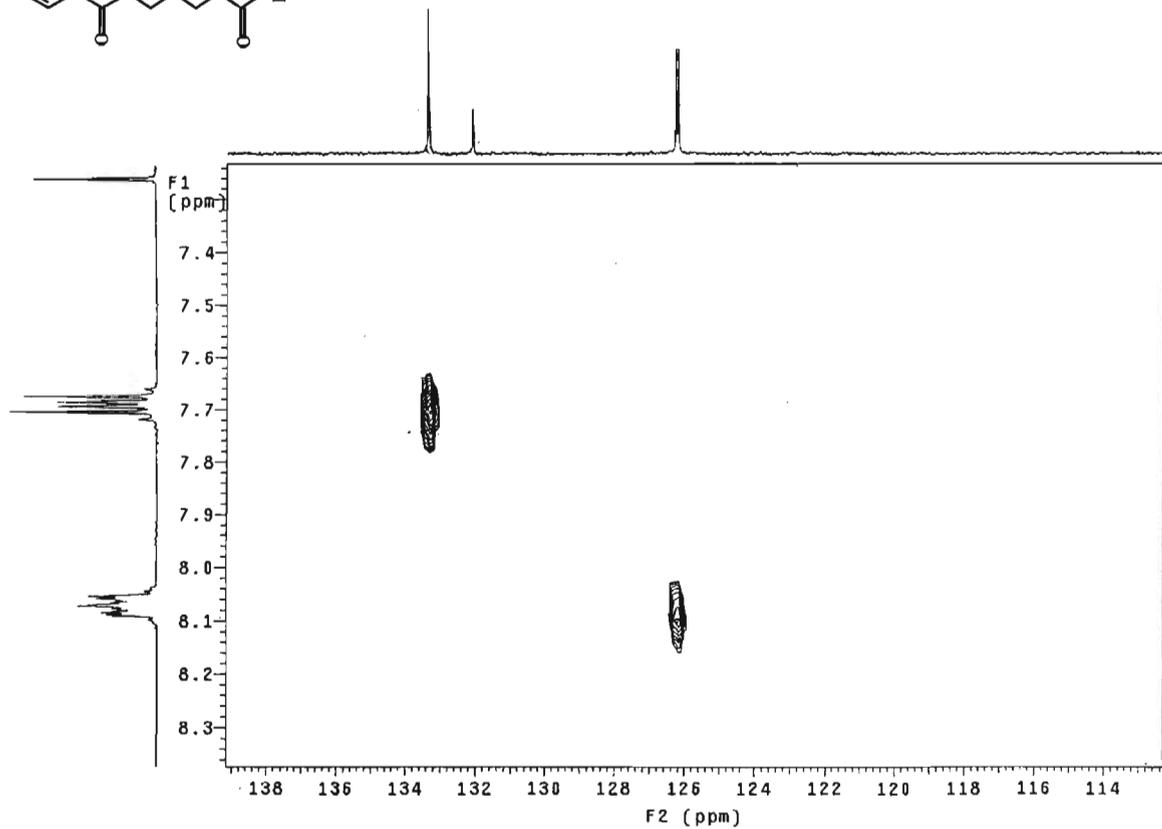


Fig. 53

# RMN-HETCOR

Ácido 5-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-pentanoico

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$

Radiofrecuencia: 75.5 MHz

Referencia:  $\text{CDCl}_3$

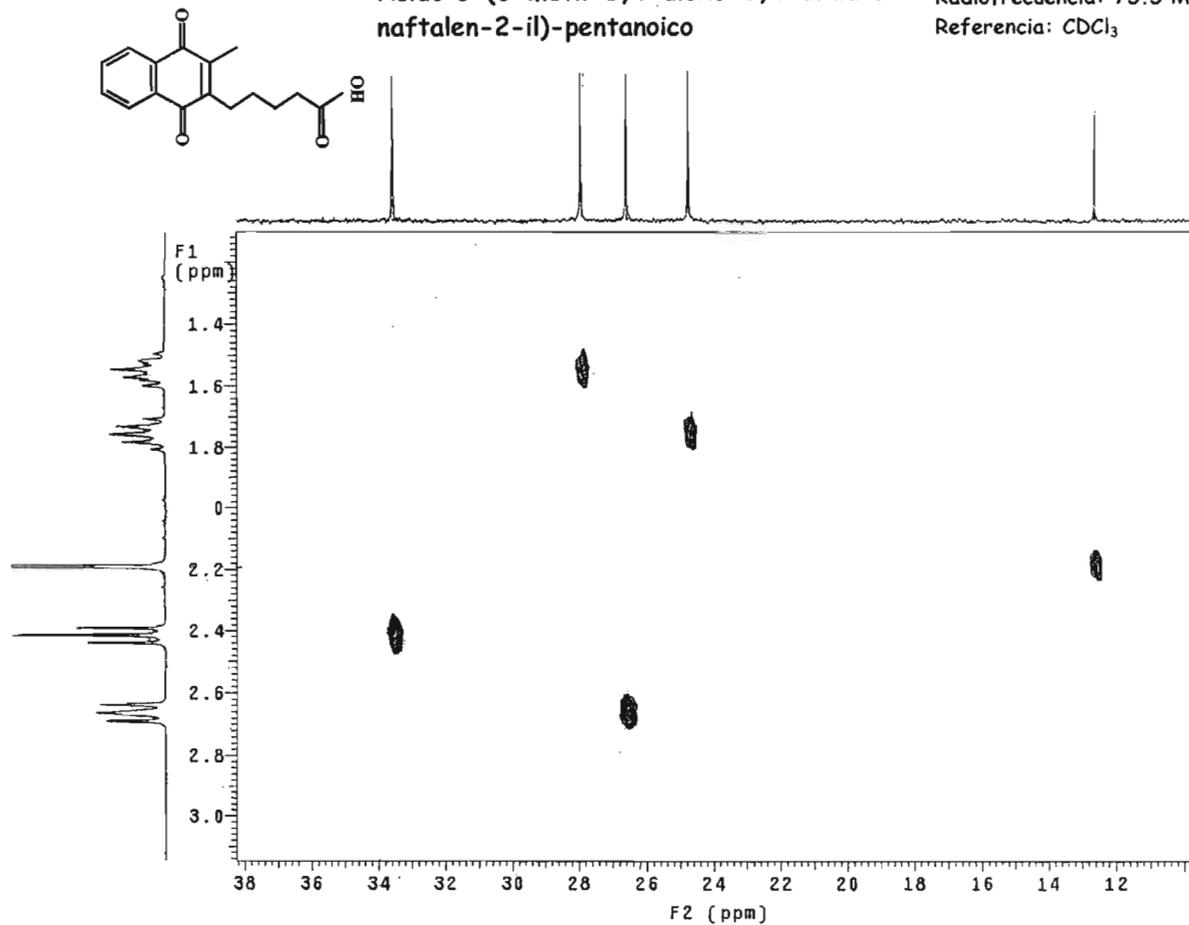


Fig. 54