



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**OBTENCIÓN DE AMIDAS COMO INTERMEDIARIOS PARA LA SÍNTESIS DE
COMPUESTOS CON POSIBLE ACTIVIDAD LEISHMANOCIDA**

TESIS

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

PRESENTA

DIANA PATRICIA DÍAZ PÉREZ



MÉXICO, D.F.

2012



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: **Profesor: José María García Saiz**

VOCAL: **Profesora: Rocío Pozas Horcasitas**

SECRETARIO: **Profesora: Ana Adela Sánchez Mendoza**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Simón Hernández Ortega**

2° SUPLENTE: **Profesora: Reina García Sánchez**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 208, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

DRA. ROCÍO POZAS HORCASITAS

SUSTENTANTE (S):

DIANA PATRICIA DÍAZ PÉREZ

Agradecimientos.

A la doctora Rocío Pozas Horcasitas.

A la Facultad de Química y la U.N.A.M.

Al pueblo de México (por mantener viva a la U.N.A.M.).

Dedicatorias.

A mis padres Martha Pérez y Arturo Díaz porque desde el inicio de mi vida han hecho gran parte de lo que soy y estoy profundamente agradecida.

A mis hermanas Gaby, Eva y Sandy porque me hacen muy feliz. A Katia Sarahí.

A Aarón Xelhua por compartir la vida conmigo, por estar para crecer juntos, por sacar lo mejor de mí, por los hermosos momentos, por brindarme bellos sentimientos y porque todos los días me haces sentir muy afortunada.

A toda la familia Pérez por su apoyo incondicional.

A Viole L. Pacheco, Irais Yañez, Irene Vergara, Tania González, Silvia Villalba y Carolina Soto, por su compañía los montones de risas y por ser excelentes amigas

A Josué García, Roberto Serrano y Mariana Alarcón, por la confraternidad.

A la familia Zúñiga Elizalde por abrirme las puertas y compartir su hogar conmigo.

A David Cornish, Didier Nuñez y Diana Mejía por la amistad poblana.

A todos los amigos que se han atravesado en cada momento de mi vida, los que se han ido y los que permanecen.

Adiós -dijo el zorro-. He aquí mi secreto. Es muy simple: no se ve bien sino con el corazón.
Lo esencial es invisible a los ojos.
-Lo esencial es invisible a los ojos -repitió el principito, a fin de acordarse.
-El tiempo que perdiste por tu rosa hace que tu rosa sea tan importante.
-El tiempo que perdí por mi rosa... -dijo el principito, a fin de acordarse.
-Los hombres han olvidado esta verdad -dijo el zorro-. Pero tú no debes olvidarla. Eres responsable para siempre de lo que has domesticado. Eres responsable de tu rosa...
-Soy responsable de mi rosa... -repitió el principito, a fin de acordarse.

(En "El Principito" de Antoine De Saint Exupéry)

Índice

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Introducción	6
III.	Antecedentes	8
	1. Historia de la enfermedad	8
	2. Clasificación de leishmaniosis	9
	3. Agente etiológico	9
	4. Transmisores	9
	5. Ciclo biológico	9
	6. Distribución geográfica	10
	7. Impacto social y económico	10
	8. Tratamiento de las leishmaniosis	11
	A. Tratamientos actualmente establecidos	11
	A.1. Antimoniales pentavalentes	11
	A.2. Antibióticos y poliaminas	12
	B. Otras alternativas	13
	B.1. Quinolinas y Acridinas	13
	B.2. Compuestos Nitro Heterocíclicos	14
	B.3. Antifolatos	14
	B.4. Inhibidores de la síntesis de purinas	15
	B.5. Inhibidores de la síntesis de Esteroles	15
	B.6. Análogos de la fosfocolina	16
	B.7. Naftoquinonas	16
	9. Síntesis de amidas	17
	A. Acilación de aminas por halogenuros de acilo	19
	B. Acilación de aminas por anhídridos	19
	C. Acilación de aminas por ésteres carboxílicos	20
	D. Acilación de aminas con ácidos carboxílicos	20
	E. Hidrólisis de nitrilos	21
	F. Transposición de Beckmann	21
IV.	Objetivos	23
	1. Objetivo General	23
	2. Objetivo Particular	23
V.	Método	25
	A. Síntesis orgánica	25
VI.	Resultados y Discusión	28
	A. Tablas de IR, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, Masas y UV	28
	B. Discusión	40
	A.1. Espectroscopía de Infrarrojo	40
	A.2. Espectrometría de masas	40
	A.3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹ H)	40
	A.4. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de carbono (RMN ¹³ C)	41
VII.	Conclusiones	43
VIII.	Referencias	45
IX.	Apéndices	47

Resumen.

I. Resumen.

Las leishmaniosis son enfermedades causadas por diferentes protozoarios del género *Leishmania* que afectan a piel, mucosas y vísceras. Estos padecimientos se encuentran ampliamente distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Las consecuencias en salud pública son muy variadas y van desde lesiones desfigurativas, hasta severas epidemias del tipo visceral que involucran altos índices de mortalidad.¹

Actualmente se cuenta con pocos medicamentos clínicamente efectivos que, desafortunadamente, tienen efectos tóxicos colaterales y requieren de largos periodos de administración, por lo que es necesario desarrollar medicamentos más eficaces y disminuir sus efectos secundarios.

El objetivo del presente trabajo es sintetizar amidas *p*-sustituidas del ácido cloroacético, intermediarios de la síntesis de compuestos con posible actividad leishmanocida.

Para la síntesis de 2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-nitrofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida, se utilizó el método de reacción de aminas con cloruros de ácido.

A todos los productos se les realizaron pruebas de caracterización por espectroscopía Infrarrojo, UV, espectroscopía de masas (EM), RMN (¹³C) y RMN (¹H), con resultados satisfactorios. El producto del cual se obtuvo un rendimiento mayor a 80% fue el 2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida, las otras amidas tuvieron rendimientos entre el 20 y el 50%.

Introducción.

II. Introducción

Las leishmaniosis son enfermedades parasitarias causadas por diferentes protozoarios homoflagelados del género *Leishmania* que afectan piel, mucosas y vísceras¹ tanto del hombre como de algunos animales. La transmisión del parásito se realiza por medio de la picadura de la mosca hembra del género *Lutzomyia* en América y por *Phlebotomus* en el viejo mundo. La taxonomía del protozoario es:

Reino: *Protista*

Subreino: *Phlebotomus*

Phyllum: *Sarcomastigophora*.

Subphyllum: *Mastigophora*

Clase: *Zoomastogophorea*.

Familia: *Trypanosomatidae*.

Género: *Leishmania*

Estos padecimientos se encuentran ampliamente distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la leishmaniosis como una de las seis enfermedades de mayor importancia en salud pública². Esta enfermedad amenaza a 350 millones de personas en 88 países, de los cuales 72 son países en desarrollo. Se estima que hay alrededor de doce millones de personas infectadas, de las que tres millones manifiestan síntomas clínicos. Cada año aparecen 1.5 millones de casos nuevos y una tercera parte de ellos tiene la enfermedad visceral.^{1,2}

Actualmente se cuenta con pocos medicamentos clínicamente efectivos que, desafortunadamente, tienen efectos tóxicos colaterales y requieren de largos periodos de administración por lo que es necesario desarrollar medicamentos más eficaces y disminuir sus efectos secundarios.

El objetivo de este trabajo fue sintetizar seis amidas del ácido cloroacético *N*-sustituidas, con anilinas con diversos sustituyentes en la posición *para*: 2-Cloro-*N*-(4-Clorofenil)acetamida, 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida, 2-Cloro-*N*-(4-Bromofenil)acetamida, 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida, 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida, 2-Cloro-*N*-(4-Fluorofenil)acetamida. Estas amidas serán intermediarios en la síntesis de compuestos con posible actividad leishmanocida.

Como para otros derivados de ácidos, las reacciones típicas de los cloruros de ácido son las sustituciones nucleofílicas. En esta reacción una amina reacciona con un cloruro de ácido formando la amida correspondiente.

Todas las amidas sintetizadas fueron caracterizadas por espectroscopías: IR, Masas, RMN ¹H, RMN ¹³C y UV con resultados satisfactorios.

Los rendimientos de esta síntesis fueron moderados, van del 20% al 40%, excepto para el producto 2-Cloro-*N*-(4-Fluorofenil)acetamida donde el rendimiento fue muy cercano a 90%.

En un trabajo posterior se pretende hacer una reacción de Wittig sobre el Cloro del ácido cloroacético y un aldehído en la posición 3 de una naftoquinona. Actualmente en este grupo de investigación se trabaja en la síntesis de dicho aldehído. Nuestro interés en esta síntesis está justificado porque se sabe de la actividad leishmanocida de naftoquinonas sustituidas.

Antecedentes.

III. Antecedentes.

1. Historia de la enfermedad.

Las leishmaniosis han sido causa de mucho sufrimiento y muerte durante miles de años. Existe evidencia de que desde la época precolombina ya se conocían algunos tipos de esta enfermedad, pues se han encontrado piezas de cerámica en el Perú y Ecuador que datan de estas fechas y presentan mutilaciones en el pabellón de la oreja.

Así mismo, los cronistas llegados con los conquistadores y más tarde los religiosos, relataron en sus escritos que habían encontrado numerosos indígenas con las orejas mutiladas en la región de Yucatán¹. No obstante, la primera descripción hecha de leishmaniosis cutánea se le atribuye al iraquí El-Razi, alrededor del año 1500 y es hasta 1778 que se describe en el Nuevo Mundo un padecimiento localizado en Perú caracterizado por “llagas corrosivas” en la cara y al que se atribuían como origen la picadura de un pequeño insecto llamado “uta”.³

En México la leishmaniosis cutánea fue descrita en 1912 y se le denominó úlcera de los chicleros por la gran frecuencia con que se presentaba este padecimiento en los trabajadores dedicados a la extracción de la resina del chicle en la península de Yucatán.³ En 1970 se presentaron otros casos de leishmaniosis visceral (Kala-azar) en la región carbonífera de Coahuila. Este tipo de leishmaniosis es causada por la especie *L. chagasi*. En 1990 se presentaron casos de leishmaniosis mucocutánea (espundia) causada por *L. braziliensis* en Villa Hermosa, Tabasco³. A pesar de que se tenía conocimiento de las leishmaniosis en diferentes partes del mundo es hasta principios del siglo XX cuando se inician las investigaciones acerca de estos padecimientos.

2. Clasificación de las leishmaniosis.

El tipo de leishmaniosis depende de la especie del parásito que causa la infección, la distribución de macrófagos infectados y especialmente de la respuesta inmune del anfitrión⁴. Así, dependiendo de las manifestaciones clínicas, las leishmaniosis se clasifican en visceral, cutánea, difusocutánea y mucocutánea. Las leishmaniosis cutáneas pueden ser producidas por varias especies de *Leishmania*, son las más prevalecientes y provocan úlceras en la piel que pueden tardar más de un año en sanar. Las leishmaniosis mucocutáneas inicialmente causan lesiones similares que se pueden curar pero reaparecen, principalmente en nariz y boca. La leishmaniosis visceral es una enfermedad sistémica muy severa que siempre es fatal si no es tratada correctamente^{5,6}.

3. Agente etiológico.

Los agentes etiológicos de las leishmaniosis son protozoarios intracelulares del género *Leishmania* y desde el punto de vista morfológico todas las especies son idénticas entre sí. Estos parásitos pasan por dos estadios:

- a) Amastigote. Es de forma redondeada u oval, mide de dos a siete μm de diámetro. Esta forma se encuentra presente en los mamíferos (huésped).
- b) Promastigote. Es fusiforme de 16-18 μm de longitud. Este estadio se encuentra en el mosquito.

4. Transmisores.

Los transmisores de las leishmaniosis son las hembras de mosquitos pertenecientes a la subfamilia Phlebotominae y se caracterizan por ser pequeños (3-5 mm de longitud) y muy pilosos. En la península de Yucatán se les conoce con el nombre de papalotillas o huétl. El género responsable de las leishmaniosis en América es *Lutzomyia* y para el viejo mundo lo es el género *Phlebotomus*.

5. Ciclo biológico^{1,6}

Respecto a su ciclo biológico, los especímenes de *Leishmania* pasan por dos estadios: el promastigote y el amastigote. El promastigote es elongado de forma fusiforme, de ubicación extracelular, mide de 10 a 20 μm (sin contar la longitud de un único flagelo, cuyo tamaño varía entre 15 y 25 μm); presenta un gran núcleo central, ribosomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, vesículas y una mitocondria, con DNA único y se encuentra asociado estrechamente al bolsillo flagelar y al cuerpo basal del flagelo, su presencia da el nombre del grupo de protozoos de los *Kinetoplastida*.

El amastigote, redondo u oval, intracelular, reside y se multiplica en vacuolas parasitóforas dentro de fagocitos mononucleares de los hospederos. Mide de 2 a 5 μm . Con la tinción de Giemsa se aprecia un gran núcleo y un cinetoplasto pequeño, ambos de color púrpura, y un filamento delgado que une cinetoplasto o cuerpo basal, el cual se convierte en flagelo en el promastigote, éste último apenas es un punto visible.

El ciclo biológico de las leishmaniosis se inicia en el momento en que el mosquito transmisor adquiere los parásitos (amastigotes) al alimentarse de la sangre de algún reservorio que evolucionan a la forma promastigote, se multiplican y acumulan en la proboscis del mosquito de tal manera que al alimentarse nuevamente, inoculan estas formas a los mamíferos, penetran células del sistema de respuesta inmune, se redondean y reproducen, cerrándose en esta forma el ciclo biológico. En las formas cutáneas el mosquito transmisor adquiere los parásitos (amastigotes) al alimentarse directamente de la lesión ulcerosa de los mamíferos, en cambio en la leishmaniosis visceral o Kala-azar, la hematofagia puede adquirir estos parásitos aunque el piquete sea en piel o mucosas aparentemente sanas¹.

6. Distribución geográfica.

En general, las leishmaniosis son enfermedades de distribución cosmopolita y se presentan en las regiones tropicales de América, África, India, en el sudoeste de Asia y en el Mediterráneo. Por otra parte, es interesante notar la distribución de los diferentes tipos de leishmaniosis en el mundo:

- 90% de casos de leishmaniosis visceral ocurre en Bangladesh, Brasil, India y el Sudán.
- 90% de las leishmaniosis mucocutáneas ocurre en Bolivia, Brasil y Perú.
- 90% de las leishmaniosis cutáneas ocurre en Afganistán, Brasil, Irán Perú, Arabia Saudita y Siria.

En México la leishmaniosis cutánea se distribuye en los estados de Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Tabasco, Veracruz, San Luis Potosí, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chiapas, Oaxaca, Michoacán, Jalisco y Nayarit. La leishmaniosis visceral se la observado en la cuenca del Balsas. La leishmaniosis cutánea difusocutánea se ha encontrado principalmente en Tabasco, Campeche y el norte de Coahuila. La leishmaniosis mucocutánea recientemente se ha observado en las cercanías de Villa Hermosa, Tabasco.

7. Impacto social y económico.

Las leishmaniosis comprenden manifestaciones clínicas y consecuencias en salud pública muy variadas, que van desde su autocuración pero con lesiones desfigurativas permanentes en una minoría de personas infectadas con las especies cutáneas, hasta severas epidemias del tipo visceral que involucran altos índices de mortalidad.¹

Esta enfermedad tiene graves consecuencias económicas y psicológicas. Por una parte, afecta las actividades económicas que se desarrollan en la zona epidémica incluyendo al turismo, sume al campesino en la miseria al quedar debilitado e incapacitado por esta enfermedad¹ perdiendo de este modo sus cosechas. Además, afecta severamente en algunos casos el aspecto físico de las personas al causar mutilaciones provocando el suicidio de algunos de ellos. Asimismo, la leishmaniosis se está propagando en varias partes del mundo como resultado de cambios epidemiológicos, reportándose casos de co-infecciones de SIDA y leishmaniosis visceral.^{2,7}

Existen reportes de epidemias de leishmaniosis visceral causada por *L. donovani* durante la década de los 80 en la India Bangladesh y Sudán. Por otra parte, se observó un síndrome viscerotrópico causado por *L. tropica*, especie asociada con leishmaniosis cutánea en una tropa de EUA que operaba en el medio oriente; esto provocó la prohibición de la donación de órganos y sangre proveniente de los veteranos de esa tropa⁷. Esto nos muestra que el desconocimiento de estos padecimientos puede provocar infecciones en personas sanas debido a transfusiones de sangre y trasplante de órganos ya que no se llevan a cabo pruebas clínicas que determinen la presencia de estos parásitos en órganos y sangre.

8. Tratamiento de las leishmaniosis.

A. Tratamientos actualmente establecidos.

A.1. Antimoniales Pentavalentes.

Los fármacos de antimonio pentavalente: estibogluconato de sodio (Pentostam[®]) y antimoniato de meglumina (Glucantima[®]) han sido los fármacos de primera línea para el tratamiento de la leishmaniosis por 50 años. Hay cambios importantes en las formulaciones de esos viejos fármacos, y los tratamientos para las formas visceral y cutánea de la enfermedad se han diferenciado. Sin embargo, hay necesidad de nuevos compuestos para el tratamiento de las leishmaniosis debido a que se ha incrementado la resistencia a los compuestos de antimonio pentavalente y la aparición de leishmaniosis visceral (LV) como una infección asociada a VIH. La leishmaniosis en las personas inmuno deprimidas es más difícil de tratar y tienen más propensión a recaer.

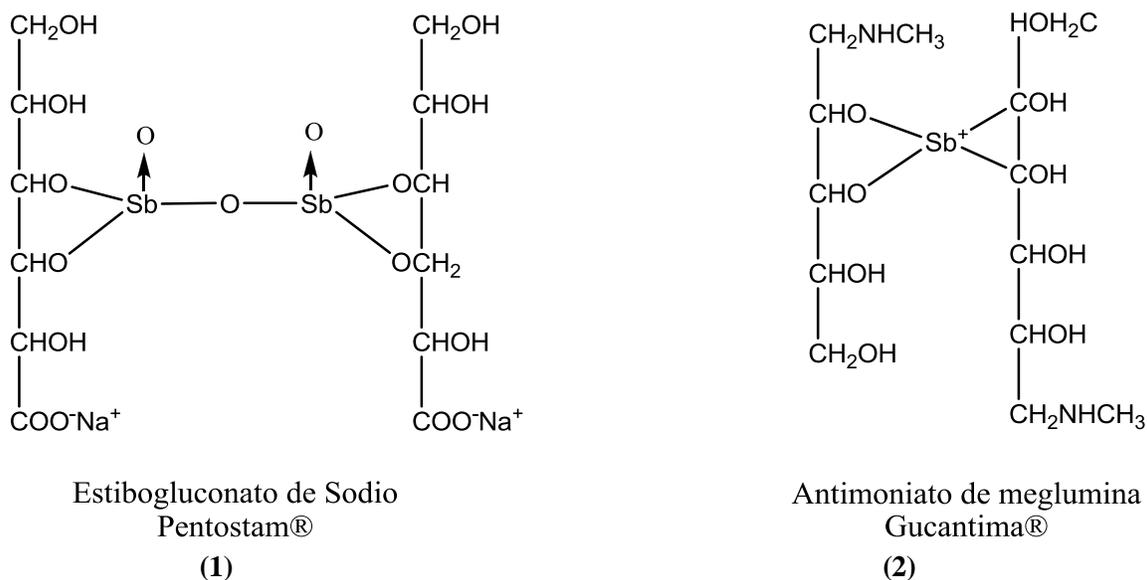


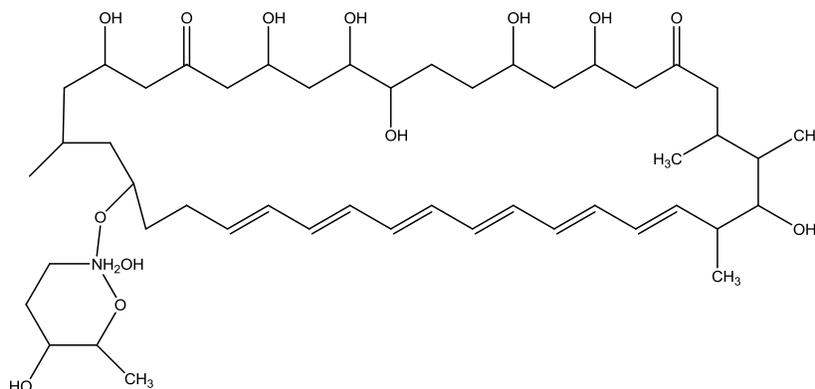
Figura 1

Se ha reportado⁸ incremento en la resistencia de leishmaniosis visceral (LV) y de leishmaniosis cutánea (LC) a los antimoniales pentavalentes (Sb^V) y la tasa de cura ha disminuido a pesar del incremento en las dosificaciones. Se ha sugerido que a bajas dosis de Sb^V en el tratamiento de la patología ha generado, en parte, la selección de cepas resistentes en leishmaniosis visceral y leishmaniosis cutánea. Una reevaluación de la farmacología de los antimoniales pentavalentes, que tiene un $t_{1/2}$ inicial de dos horas y $t_{1/2}$ terminal de setenta y seis horas, ha conducido a regímenes de mayor concentración y divididos para el tratamiento de leishmaniosis visceral. El tratamiento de la leishmaniosis cutánea y leishmaniosis mucocutánea (LMC) con los antimoniales pentavalentes es un problema complejo, debido a la variación en la sensibilidad de las especies y las diferentes patologías. El mecanismo bioquímico de acción de los antimoniales contra la leishmaniosis es aún desconocido, pero la acumulación y la retención de antimonio por los macrófagos parece ser un factor muy importante para eliminar los amastigotes. Esta falta de conocimiento del mecanismo de acción impide la comprensión de la resistencia al fármaco.

A.2. Antibióticos y Poliaminas.

La amfotericina B (3), Figura 2), es muy activa contra las especies de *Leishmania*; estos parásitos, como los hongos, poseen ergosterol como el esterol predominante de membrana y el fármaco se une a este preferentemente. Sin embargo, el uso de amfotericina B en el tratamiento de leishmaniosis visceral y leishmaniosis mucocutánea ha sido limitado por un amplio cuadro de reacciones adversas, como cardiotoxicidad y nefrotoxicidad.

El deoxicolato de amfotericina B es el tratamiento de segunda línea para la leishmaniosis visceral cuando la terapia con antimoniales falla. Las reformulaciones de este compuesto se han desarrollado para el tratamiento de micosis sistémicas. Esas formulaciones han probado su utilidad para el tratamiento de leishmaniosis visceral reduciendo la toxicidad y permitiendo el incremento de la dosificación y han probado ser muy efectivas en infantes y adultos competentes inmunológicamente⁹, incluyendo casos de resistencia al antimonio, pero son menos efectivas contra leishmaniosis visceral en pacientes inmunocomprometidos. Este antibiótico varía su efectividad con los diferentes tipos de leishmaniosis existentes^{10,11}, en general es más efectiva la amfotericina B contra leishmaniosis visceral que contra leishmaniosis cutánea.



(3) Amfotericina B
Figura 2

La paromomicina ((4), Figura 3), que es un aminoglicósido también llamada aminosidina, es uno de pocos antibióticos con una amplia actividad antiprotozoaria. A pesar de que la actividad de la paromomicina se reportó desde hace 30 años, su empleo ha sido limitado debido a la falta de biodisponibilidad por la vía oral. Gagneux¹² reporta que se incrementa la eficacia del tratamiento cuando se administra la paromomicina combinada con antimonio de meglubina, aunque se observa toxicidad y persistencia de focos leishmánicos hepáticos. Es importante saber que hay una amplia variación en la sensibilidad de las especies a este antibiótico.

Las formulaciones tópicas han demostrado efectividad para leishmaniosis cutánea, sin embargo, se necesita un diseño racional farmacéutico óptimo para la leishmaniosis cutánea y la necesidad del diagnóstico específico de la especie, puesto que la respuesta es variable entre especies.

La pentamidina, una diamidina aromática ((5), Figura 3), ha sido empleada para leishmaniosis cutánea y visceral desde 1952 como tratamiento alternativo y como tratamiento primario para leishmaniosis difusa cutánea por *L. aethiopica*, aunque se describió su actividad antiprotozoaria desde 1938¹³ su amplia gama de reacciones adversas ha limitado su uso, principalmente en pacientes inmunocomprometidos^{14, 15, 16,17}, pues se ha reportado, por ejemplo,

ataque cardíaco, nefrotoxicidad e incluso pancreatitis aguda inducidas por el empleo de pentamidina en este tipo de pacientes, se señala que una administración mayor a 2000 miligramos puede inducir diabetes mellitus. Las sales isetionato y metilsulfonato de esta diamina aromática son empleadas como tratamiento para la leishmaniosis visceral y cutánea.

El mecanismo de acción no se ha dilucidado, pero parece ser diverso, tal como inhibición de la síntesis de poliaminas e inhibición del potencial interno mitocondrial.

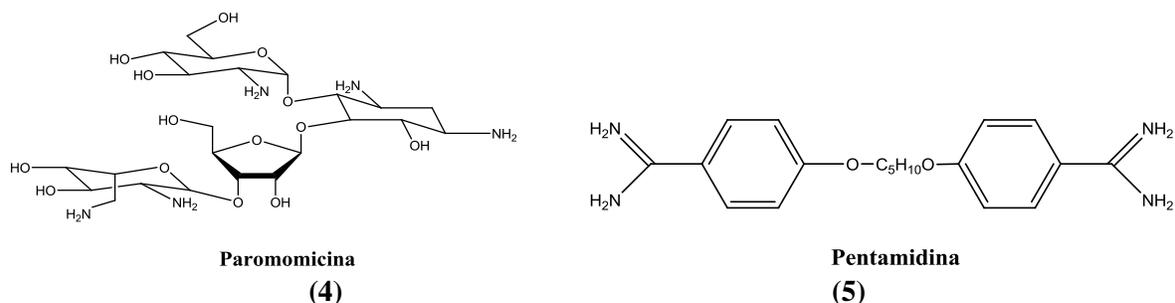


Figura 3

B. Otras alternativas.

B.1. Quinolinas y acridinas.

Las acridinas han aparecido como núcleos de diferentes sustancias empleadas contra *Leishmania*. Mesa-Valle¹⁸ y colaboradores reportan actividad para los compuestos BG-325 ((6), Figura 4) y BG-374 en ensayos contra *L. donovani*. También se ha trabajado con 9-anilinoacridinas que muestran actividad contra *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma*. La mepacrina ((8), Figura 4) también se ha empleado para el tratamiento de leishmaniosis cutánea. Una 8-aminoquinolina, la sitamaquina, está en ensayo clínico, el compuesto es el WR 6026 ((7), Figura 4) que está desarrollando Glaxo¹⁹, este compuesto ha demostrado alta actividad contra infecciones por *L. chagasi* en Brasil y leishmaniosis visceral en Kenia e India. La sitamaquina se metaboliza rápidamente formando derivados desetil y 4-CH₂OH, los cuales pueden ser causantes de su actividad y la toxicidad reportada de este compuesto es baja.

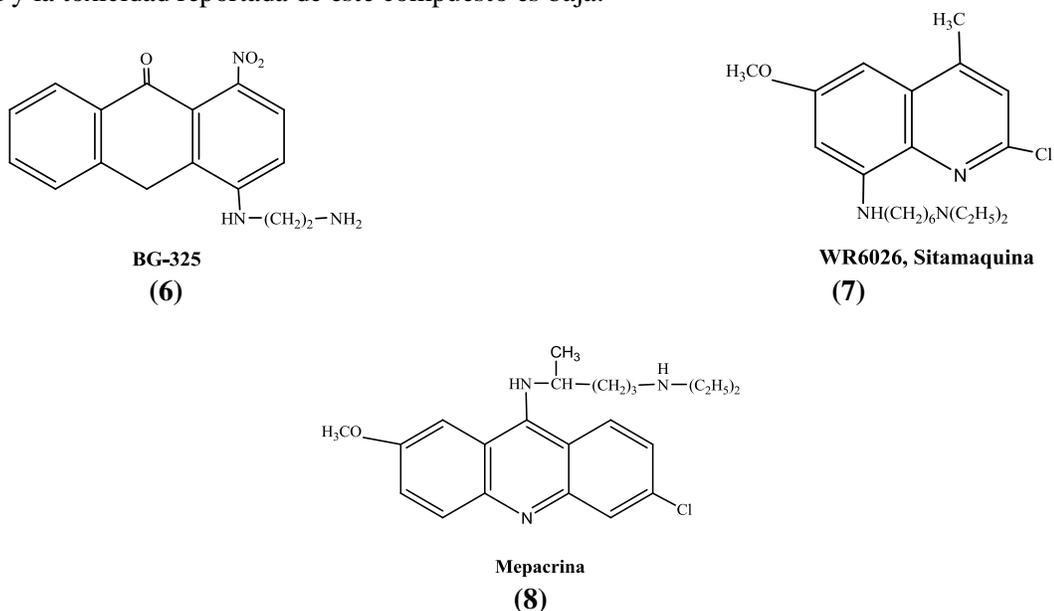


Figura 4

B. 2. Compuestos Nitroheterocíclicos.

Los compuestos nitroheterocíclicos como el benznidazol ((9), Figura 5), el nifurtimox ((10), Figura 5) y en menor medida el metronidazol ((12), figura 5), se han empleado en ensayos contra tripanosomátidos, Morilla²⁰ empleando una formulación de liposomas unilamelares con benznidazol, encontró que se aumenta la concentración del activo en el hígado pero los niveles de parasitemia en ratones no cambian, por lo que el efecto no fue apreciable.

Por otra parte, Guerra²¹ y Berman²² señalan que los resultados son variables con el empleo de nifurtimox contra leishmaniosis, observando Berman mayor actividad para la furazolidona ((11), Figura 5) en contra de *Leishmania tropica*.

Keithly²³ no observa actividad con el empleo de metronidazol ((12), Figura 5) en hamsters infectados con *Leishmania donovani* y *Trypanosoma brucei brucei* en ratón.

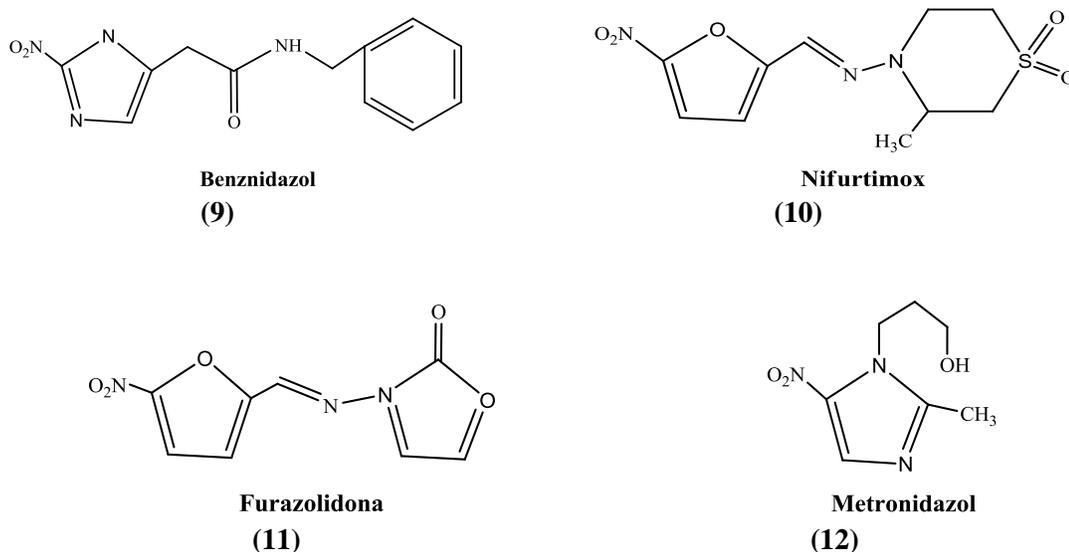


Figura 5

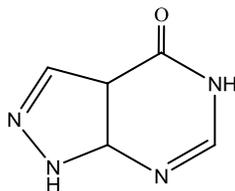
B.3. Antifolatos.

El diseño de inhibidores de la dihidrofoloreductasa (DHFR), se ha enfatizado debido a que Siwaraporn²⁴ ha revelado que la estructura de la DHFR en los protozoarios es diferente de la de otros eucariontes, estando presente como enzima bifuncional con la timidilato sintetasa (TS) ha sido identificado este complejo enzimático en *Leishmania* y *Trypanosoma*, por lo que esta enzima es un objeto de estudio que se ilustra con actividad leishmanocida de 2,4-diaminopiridinas-5-sustituidas.

B.4. Inhibidores de la síntesis de purinas.

El alopurinol ((13), Figura 6) se ha ensayado contra la leishmaniosis visceral, pero los resultados han sido inconsistentes cuando se emplea solo; sin embargo, combinado con antimoniales pentavalentes los resultados han mejorado²⁵ hasta en un 30%²⁶.

Uno de los problemas del tratamiento con alopurinol es su rápido metabolismo y excreción. Se ha empleado probencid, que inhibe el transporte tubular renal. Para reducir su excreción combinándolo con ribósido de alopurinol, sin embargo no se observa mejora en la eficacia.



Alopurinol
(13)

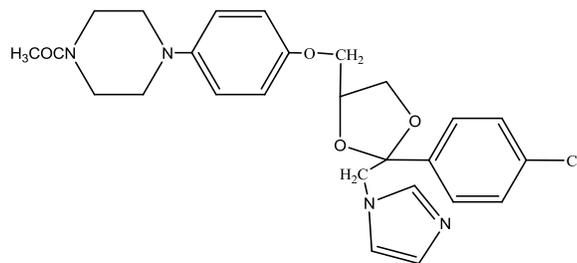
Figura 6

B.5. Inhibidores de la Síntesis de Esteroles.

La presencia de ergosterol como el principal esteroles en las membranas plasmáticas de *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*, es la base para la toxicidad de antibióticos poliénicos y azoles que inhiben la síntesis de ergosterol para esos parásitos. También se han encontrado similitudes en la ruta de los esteroides de las especies mencionadas y el metabolismo micótico, considerando lo anterior se han prescrito azoles para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, aunque la respuesta varía entre las especies de *Leishmania*.

Medicamentos antimicóticos por ejemplo, los azoles imidazol y ketoconazol y los triazoles itraconazol y fluconazol, bloquean la desmetilación C-14 del intermediario lanosterol, a través de la inhibición de la enzima citocromo P450 responsable de esta acción.

Momeni²⁷ reporta que el ketoconazol ((14), Figura 7) administrado tópicamente, no tiene gran efecto en la leishmaniosis cutánea, mientras que Salmianpiour²⁸ reporta un aumento de la efectividad del antimonio de meglubina al combinarla con ketoconazol administrado por vía oral en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, en este caso se observa mejoría de hasta un 12%.



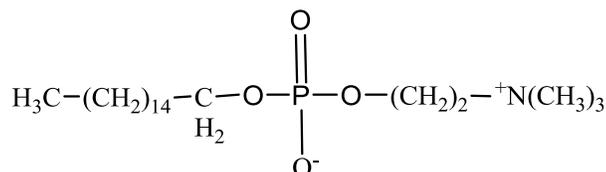
Ketoconazol
(14)

Figura 7

B.6. Análogos de la Fosfocolina.

La miltefosina ((15), figura 8) y la ilmofosina, se desarrollaron como fármacos antitumorales, la miltefosina ha tenido buenos resultados en el tratamiento de diferentes leishmaniosis. Se desconoce el mecanismo de acción de esta hexadecil fosfocolina. París²⁹ y colaboradores, indican que la miltefosina induce apoptosis en promastigotes de *L. donovani*, por un mecanismo de toxicidad indirecto y también se ha sugerido la interferencia en el anclaje del glicofosfatidilinositol en el metabolismo de lípidos y la interrupción de la transducción de señales.

Prasad³⁰ encuentra excelentes resultados en contra de la leishmaniosis visceral en la India y Soto³¹ indica que la miltefosina es muy efectiva contra la leishmaniosis cutánea debida a *L. v. panamensis* aunque no tanto contra la *L. v. braziliensis*. Se sigue estudiando su empleo para las diferentes formas de leishmaniosis, ya que la respuesta depende de la especie con que se le enfrente y se ha observado resistencia al compuesto.



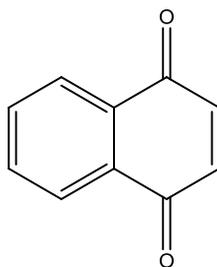
Miltefosina

(15)

Figura 8

B.7. Naftoquinonas.

La estructura de las 1,4-naftoquinonas se encuentra en un gran número de compuestos de origen natural y está asociada con diversas actividades biológicas. En la mayoría de los casos esta actividad se ha relacionado con sus propiedades de oxidación-reducción y ácido base, las cuales pueden modularse modificando sintéticamente los sustituyentes unidos al anillo de la 1,4-naftoquinona. La síntesis de nuevos derivados de 1,4-naftoquinonas es de particular relevancia ya que estos compuestos muestran importantes actividades como agentes antiparasitarios, antibacterianos, antifúngicos y anticancerígenos.³²

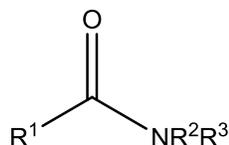


1,4-naftoquinona

9. Síntesis de amidas.

En este grupo de investigación se trabaja con la síntesis de amidas que se usarán posteriormente para sustituir varias 1,4-naftoquinonas que posean un grupo aldehído en la posición 3 a partir de una reacción de Wittig para formar compuestos con probable actividad leishmanocida.

Las amidas son compuestos que tienen un grupo carbonilo unido a una amina que puede o no estar sustituida. Formalmente las amidas se derivan de los ácidos carboxílicos al sustituir el grupo $-OH$ de éstos por el grupo $-NH_2$ y tienen la fórmula general:



(16) $\text{R}=\text{H}$, alquilo, arilo, etc.

Figura 9

La síntesis industrial más común de las amidas implica el calentamiento de un ácido carboxílico (17) con una amina (18) para, por medio de la promoción de la condensación, eliminar el agua³³.

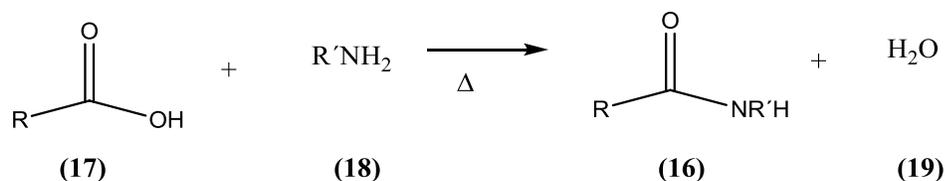


Figura 10

También cuando las sales de amonio de ácidos carboxílicos (20) se calientan, pierden agua para dar amidas, por ejemplo³⁴:

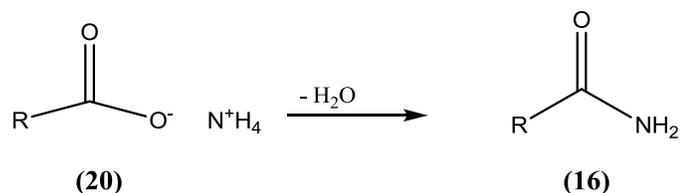


Figura 11

Puesto que el $-\text{OH}$ es un mal grupo saliente se requiere de condiciones muy severas para llevar a cabo la formación de la amida. Por ejemplo, el empleo de ácidos fuertes protona al grupo alcohol formando un mejor grupo saliente como es H_2O , favoreciendo así la sustitución nucleofílica necesaria para formar la amida. Una alternativa para la síntesis de amidas es el empleo de derivados de ácidos carboxílicos (**21**, **22**, **23**) como se esquematiza en la **figura 12**.

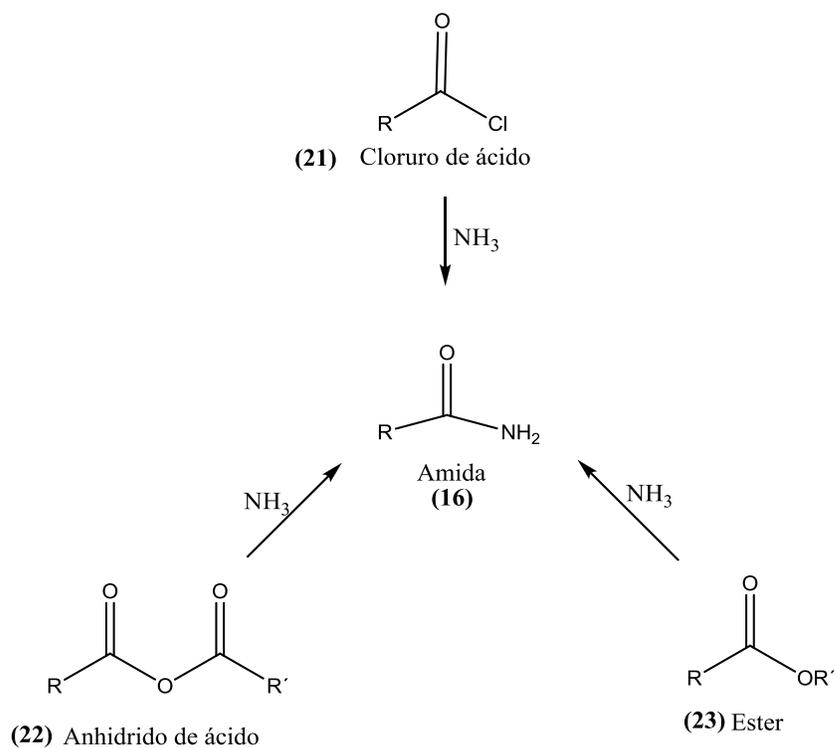


Figura 12

Aunque las amidas también son derivados de ácidos carboxílicos, éstas pueden sintetizarse por cualquiera de los derivados de ácidos carboxílicos antes indicados. La reactividad de éstos derivados hacia el ataque nucleofílico es el siguiente:

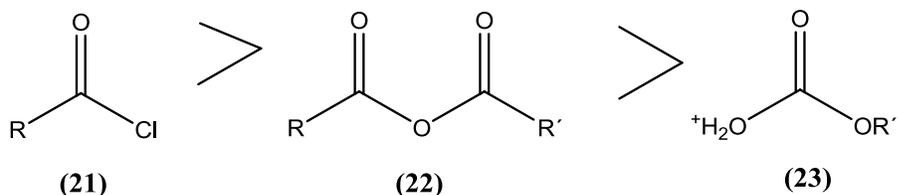


Figura 13

De todos los derivados mostrados en la figura **13** el más reactivo hacia el ataque nucleofílico es el cloruro de acilo (**21**).

A. Acilación de aminas por halogenuros de acilo^{35,36}.



El tratamiento de halogenuros de acilo con amoníaco o aminas es una reacción muy general para la preparación de amidas. La reacción es altamente exotérmica y debe controlarse cuidadosamente usando enfriamiento o dilución.

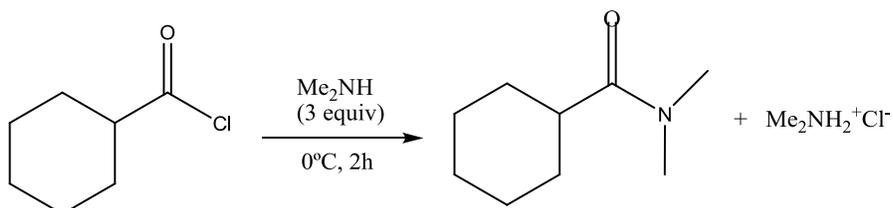


Figura 15.

Aunque en realidad sólo se requieren dos equivalentes de dimetilamina, se emplea un exceso para mejorar el rendimiento³⁴. La segunda molécula de amina participa en la remoción de un protón del intermediario dando como subproducto el cloruro de la amina correspondiente (figura 16).

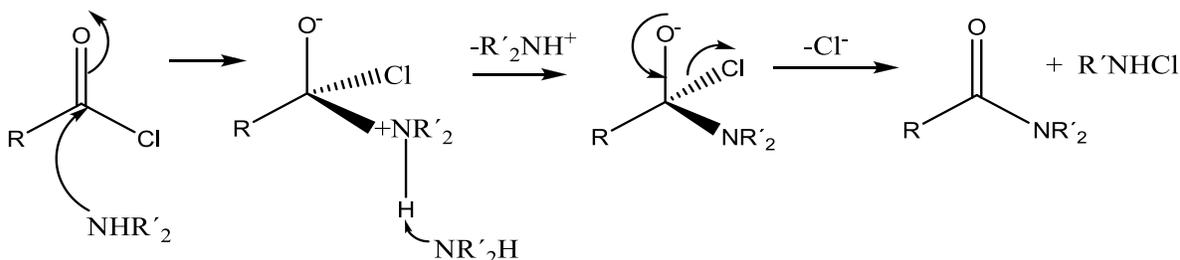


Figura 16

En algunos casos se adiciona álcali acuoso para neutralizar el HCl liberado. Esto se conoce como el método de Schotten-Baumann. También es posible emplear zinc activado para incrementar la velocidad de formación de la amida cuando las aminas estén impedidas y/o se usa cloruro de ácido.

B. Acilación de aminas por anhídridos³⁶



Esta reacción es similar en alcance a la de halogenuros de acilo y puede llevarse a cabo con amoníaco o aminas primarias o secundarias. Sin embargo, el amoníaco y las aminas primarias pueden producir imidas, en las cuales dos grupos acilo están unidos al nitrógeno. Cabe señalar que el uso de anhídridos cíclicos también puede conducir a la formación de imidas cíclicas aunque ocasionalmente se requieren temperaturas elevadas.

C. Acilación de aminas por ésteres carboxílicos³⁶.



Ésta reacción también es útil para la síntesis de amidas. Tanto R como R' pueden ser alquilo o arilo. Un grupo saliente especialmente bueno es el *p*-nitrofenilo. Muchos ésteres (R=Me, Et, etc.) no son muy reactivos y se requiere de condiciones básicas.

D. Acilación de aminas con ácidos carboxílicos.



Cuando los ácidos carboxílicos se tratan con amoníaco o aminas, se obtienen las correspondientes sales. La sal de amoníaco o de amina primaria o secundaria se puede pirrolizar para dar amidas, pero este método es menos conveniente que la acilación con cloruros de ácido, anhídridos y ésteres y raramente tiene valor preparativo.⁶

Aunque el tratamiento de ácidos carboxílicos con aminas no da directamente las amidas, la reacción puede proceder con buen rendimiento a temperatura ambiente con el uso de agentes acoplantes, de los cuales el diciclohexilcarbodiimida (DCC **(24)**, figura 17) es el más utilizado.³⁶

El DCC reacciona con el ácido carboxílico para generar un intermediario que es susceptible al ataque nucleofílico, activando de este modo al ácido carboxílico para reaccionar con la amina y formar la amida. Durante el proceso el DCC se transforma en diciclohexilurea (DCU **(25)**, figura 15).

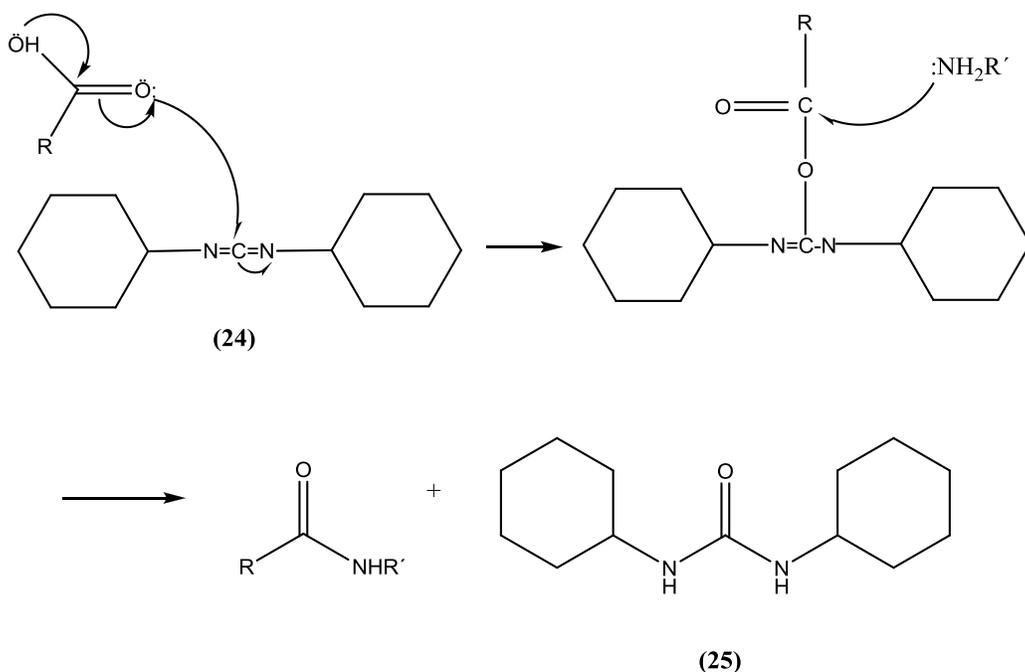
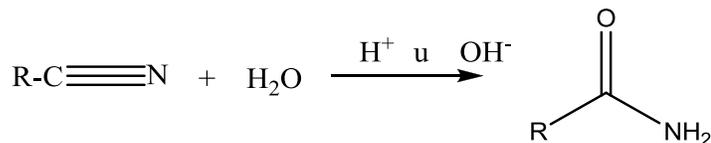


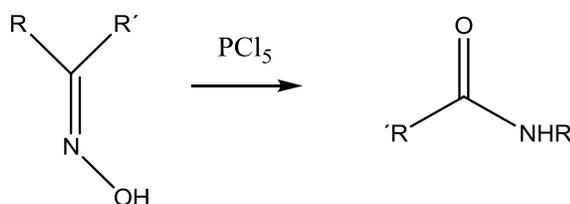
Figura 17

E. Hidrólisis de nitrilos



Los nitrilos pueden hidrolizarse para dar tanto amidas como ácidos carboxílicos. La amida se forma inicialmente y posteriormente se obtiene el ácido carboxílico. Sin embargo, hay numerosos métodos para detener la reacción en la amida, entre ellos el uso de H_2SO_4 , ácido acético y BF_3 , H_2O_2 y OH^- , calentamiento en alúmina neutra, iones o complejos metálicos, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ en HOAc ³³.

F. Transposición de Beckmann.



La reacción conocida como transposición de Beckmann es aquella en la que las oximas se transponen al ser tratadas con PCl_5 para dar amidas sustituidas. Entre otros reactivos utilizados para esta reacción se encuentran H_2SO_4 concentrado, ácido fórmico, SO_2 líquido, SOCl_2 , sílica gel, POCl_3 y ácido polifosfórico³⁶. El grupo que migra generalmente es el *anti* al hidroxilo y este es un método frecuentemente usado para determinar la configuración de la oxima. Sin embargo, esto no siempre es así. Se sabe que en algunas oximas migra el grupo *sin*, especialmente cuando ambas R y R' son alquilo y se obtienen mezclas de las dos amidas posibles. El alcance de la reacción es bastante amplio. Tanto R como R' puede ser alquilo, arilo o hidrógeno. Aunque muy raras veces llega a migrar el hidrógeno de una aldooxima, la reacción puede llevarse a cabo con acetato de níquel bajo condiciones neutras o con calentamiento de la aldooxima por 60 horas a 100°C después de que ha sido absorbida en sílica gel.

Objetivos.

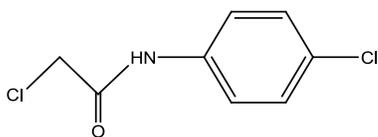
IV. Objetivos.

1. Objetivo General.

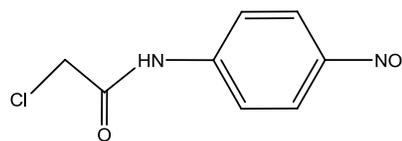
El objetivo de este trabajo es sintetizar seis amidas del ácido cloroacético *N*-sustituidas, con anilinas con diversos sustituyentes en la posición *para*. Estas amidas serán intermediarios en la síntesis de compuestos con posible actividad leishmanocida.

2. Objetivo particular.

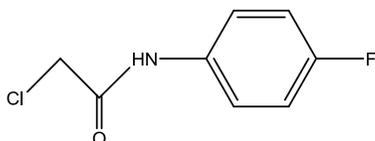
Sintetizar y caracterizar por métodos espectroscópicos los siguientes compuestos:



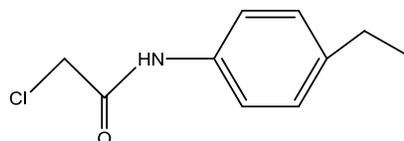
2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida
(26)



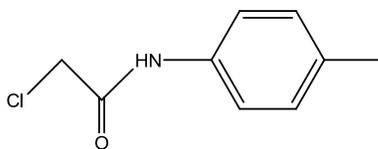
2-Cloro-N-(4-Nitrofenil)acetamida
(27)



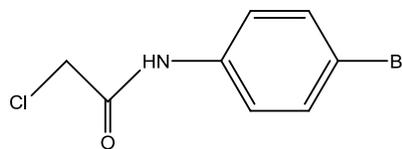
2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida
(28)



2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida
(29)



2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida
(30)



2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida
(31)

Método.

V. Método.

Para la síntesis de 2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-nitrofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida, 2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida, se utilizó el método de reacción de aminas con cloruros de ácido.

Como para otros derivados de ácidos las reacciones típicas de los cloruros de ácido son las sustituciones nucleofílicas. En esta reacción una amina reacciona con un cloruro de ácido formando la amida correspondiente.³⁷

Reactivos. Los siguientes reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron directamente, a menos que se indique lo contrario: cloruro de cloroacetilo, trietilamina, 4-nitroanilina, 4-cloroanilina, 4-etilanilina, 4-Bromoanilina, 4-toluidina, 4-Fluoroanilina. El cloruro de metileno se obtuvo de J.T. Baker.

Equipos. Los puntos de fusión de todos los compuestos sintetizados se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no están corregidos. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro FTIR marca Perkin-Elmer modelo 1605 utilizando pastilla de KBr y sólo se reportan las bandas características. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro marca JOEL modelo SX-102^a empleando la técnica de impacto electrónico, reportando únicamente el ion molecular (m/z). Los espectros de RMN ¹H y de RMN ¹³C se determinaron en un espectrómetro marca Varian a 300 MHz y 75 MHz respectivamente, usando TMS como referencia interna y DMSO-d₆ como disolvente. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). La multiplicidad está dada por uno o más de los siguientes símbolos: **s** (singulete), **d** (doblete), **t** (triplete), **m** (multiplete). Los espectros de UV se registraron en un espectrofotómetro UV-Vis marca Perkin-Elmer modelo Lambda 2, las muestras se diluyeron en Metanol y se analizaron en una celda de cuarzo de 1 cm. de longitud.

A. Síntesis orgánica.

En un matraz redondo de 50 mL equipado con un refrigerante en posición de reflujo y con trampa de humedad, se disuelven 1,2 mL ($8,858 \times 10^{-3}$ mol) de trietilamina en 5 mL de cloruro de metileno. Se deja en agitación y baño de hielo 10 minutos. Se agrega el equivalente de anilina ($8,858 \times 10^{-3}$ mol) previamente disuelta en 15 mL de cloruro de metileno y se deja en agitación 10 minutos más. Se agrega poco a poco 0,7 mL ($8,858 \times 10^{-3}$) de cloruro de cloroacetilo y se somete a agitación 10 minutos. La mezcla se somete a proceso de reflujo aproximadamente por cuatro horas. La mezcla obtenida se lava con HCl 10% y agua destilada en un embudo de separación hasta que la fase acuosa muestra pH ácido, posteriormente se lava con agua hasta pH neutro en la fase acuosa. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro que se elimina de la mezcla por filtración. El disolvente se evapora en un evaporador rotatorio.

Para su purificación se prepara una solución del producto en etanol, se agrega carbón activado para su decoloración, que se elimina por filtración sobre celita. Posteriormente se evapora la mitad del disolvente por calentamiento a ebullición en una parrilla eléctrica y se coloca en baño de hielo para obtener cristales que se filtran al vacío en un embudo Buchner.

Se realizan las pruebas espectroscópicas de IR, UV, masas, RMN de ¹H y RMN de ¹³C para su caracterización.

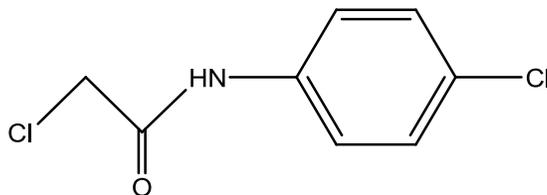
Características físicas y rendimiento de los compuestos sintetizados.

-R	Aspecto físico	Fórmula molecular	PM (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
NO ₂	Polvo amarillo	C ₈ H ₇ O ₃ N ₂ Cl	214	187-188	47.87
Cl	Polvo granular blanco	C ₈ H ₇ ONCl ₂	193	172-175	28.8
Br		C ₈ H ₇ ONCl ₂	248	180-181	20.896
C ₂ H ₅	Polvo blanco	C ₁₀ H ₁₂ ONCl	197	130-132	37.329
CH ₃	Cristales blancos	C ₉ H ₁₀ ONCl	183	163-164	49.03
F	Polvo rosa pálido	C ₈ H ₇ ONClF	187	130-134	89.14

Resultados y Discusión.

VI. Resultados.

A. Tablas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , Masas y UV



2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida
(26)

IR.

Alcanos.

$-\text{CH}_2-$ ν_{as} 2952.90 cm^{-1} .

ν_{δ} 1487.78 cm^{-1}

Grupo amida.

ν_{NH} principalmente, mezclada con $\nu_{\text{C-N}}$. 1548.06 cm^{-1} “Banda II de Amida”.

$\nu_{\text{C-N}}$ principalmente, mezclada con ν_{NH} . 1281.82 cm^{-1} . “Banda III de Amida”.

NH 3263.15 cm^{-1}

δ_{NH} . 1548.06 cm^{-1} . $-\text{HNCO}-$

C=O. 1666.91 cm^{-1} . $-\text{HNCO}-$ “Banda I de amida”

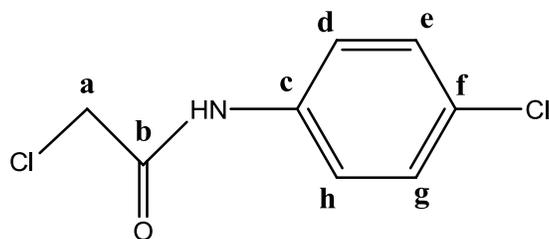
1597.28 “Banda de amida II”

Grupo Arilo.

3130.72 y 3083.13 cm^{-1} .

$\delta_{\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}}$. 823.49 y 813.33 cm^{-1} . Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.

Bandas a 1487.78, 1548.06 y 1611.15 cm^{-1} .



2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida
(26)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	<i>J</i> (Hz)
C _a	4.255	s	2	-
C _{d,h}	7.369	dd	2	5.7
C _{e,g}	7.362	dd	2	5.7
N	10.433	s	1	-

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

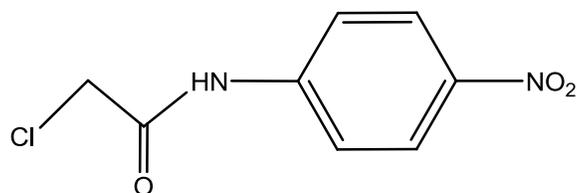
Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	39.510
C _b	164.791
C _c	137.425
C _{d,h}	164.791
C _{e,g}	127.463
C _f	128.775

Masas-IE

(m/z): 203

UV.

	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
	11650.2134	13419.5795
λ (nm)	205.93	249.79



2-Cloro-N-(4-Nitrofenil)acetamida
(27)

IR

Alcanos.

-CH₂- V_{as} 2941.97 cm⁻¹.
V_δ 1495.98 cm⁻¹

Grupo amida.

-CO-NHR-, 1683.42cm⁻¹. “Banda I de Amida”.

νC-N principalmente, mezclada con νNH. 1254.55cm⁻¹. “Banda III de Amida”.

1597.64 cm⁻¹ “Banda II de amida”

C=O. 1622.87 cm⁻¹. -HNCO-

Grupo Nitro.

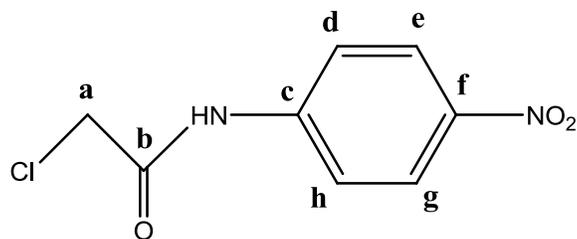
νC-NO₂. 1566.07 y 1332.88 cm⁻¹.

Grupo Arilo.

3163.46 y 3105.56 cm⁻¹

δC(sp²)-H. 849.26 y 828.95 cm⁻¹. Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.

1495.98, 1566.07 y 1622.87 cm⁻¹



2-Cloro-N-(4-Nitrofenil)acetamida
(27)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	J (Hz)
C _a	4.315	s	2	-
C _{d,h}	7.784	dd	2	7.2
C _{e,g}	8.166	dd	2	7.2
N	10.857	s	1	-

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

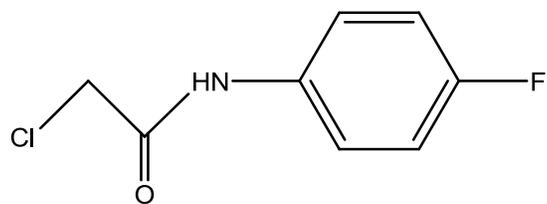
Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	39.510
C _b	165.587
C _c	144.620
C _{d,h}	119.059
C _{e,g}	124.960
C _f	142.620

Masas-IE

(m/z): 214

UV.

λ (nm)	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
	11254.902	14311.036
	221.59	308.83



2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida
(28)

IR

Alcanos.

-CH₂- V_{as} 3099.15 cm⁻¹.
V_δ 1406.01 cm⁻¹

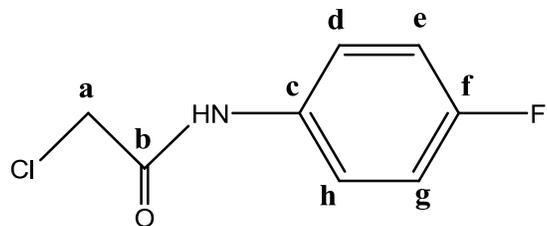
Grupo amida.

νNH principalmente, mezclada con νC-N. 1566.71 cm⁻¹ “Banda II de Amida”.
νC-N principalmente, mezclada con νNH. 1292.32 cm⁻¹. “Banda III de Amida”.
C=O. 1665.56 cm⁻¹. -HNCO- “Banda I de amida”

Grupo Arilo.

31363.37 cm⁻¹.

δC(sp²)-H. 830.06 y 806.82 cm⁻¹. Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.
1505.41, 1566.71 y 1624.57 cm⁻¹.



2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida
(28)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	<i>J</i> (Hz)
C _a	4.253	s	2	-
C _{d,h}	7.201	dd	2	
C _{e,g}	7.144	dd	2	
N	10.357	s	1	-

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

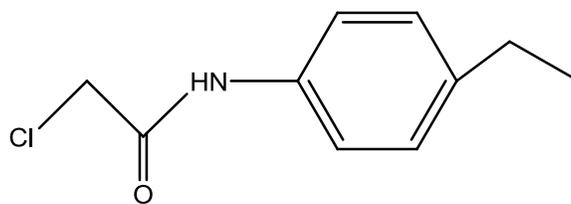
Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	39.510
C _b	164.595
C _c	134.878
C _{d,h}	121.177
C _{e,g}	115.293
C _f	159.927

Masas-IE

(m/z): 187

UV.

	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
	10508.2032	10797.0247
λ (nm)	205.07	242.00



2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida
(29)

IR

Metileno.

Alcanos.

-CH₂- ν_{as} 3034.45 cm⁻¹.
 ν_{δ} 1403.22 cm⁻¹.

Grupo amida.

-CO-NHR-. 1666.96cm⁻¹. "Banda I de Amida".

ν NH principalmente, mezclada con ν C-N. 1686.99 cm⁻¹ "Banda II de Amida".

ν C-N principalmente, mezclada con ν NH. 1254.38cm⁻¹. "Banda III de Amida".

δ NH. 1550.55cm⁻¹. -HNCO-

Grupo Etilo.

ν_{as} CH₂ 2965.32 cm⁻¹. -CH₃

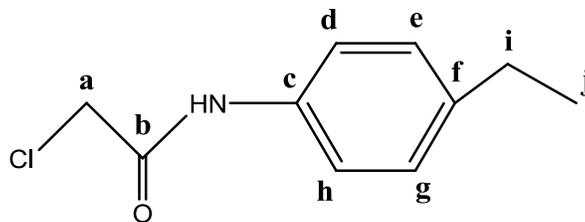
ν_{as} CH₂. 2930.89 cm⁻¹. -CH₂-

Grupo Arilo.

3135.99 y 3090.02cm⁻¹.

δ C(sp²)-H. 823.85 y 787.38 cm⁻¹. Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.

1612.96, 1550.56 y 1512.71 cm⁻¹.



2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida
(29)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	J (Hz)
C _a	4.197	d	2	4.196
C _{d,h}	7.457	dd	2	7.471
C _{e,g}	7.091	dd	2	7.105
C _{i,j}	3.427	d	4	3.426
N	10.190	s	1	-

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

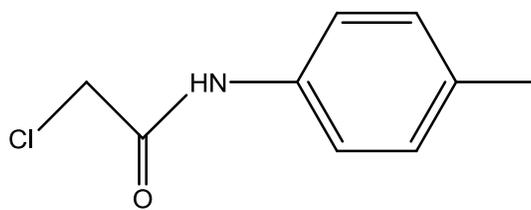
Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	43.625
C _b	164.437
C _c	136.204
C _{d,h}	119.513
C _{e,g}	128.046
C _f	139.345

Masas-IE

(m/z): 197

UV.

λ (nm)	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
		15274.4845
	206.23	248.18



2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida
(30)

IR

Metileno.

Alcanos.

-CH₂- ν_{as} 3034.45 cm⁻¹.
 ν_{δ} 1403.22 cm⁻¹.

Grupo amida.

-CO-NHR-, 1671.48cm⁻¹. “Banda I de Amida”.

ν NH principalmente, mezclada con ν C-N. 1551.98 cm⁻¹ “Banda II de Amida”.

ν C-N principalmente, mezclada con ν NH. 1251.28cm⁻¹. “Banda III de Amida”.

Grupo Metilo.

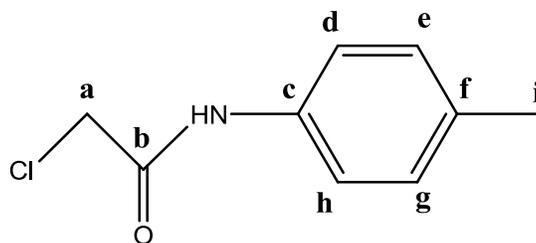
ν_{as} CH₂ 2956.51 cm⁻¹. -CH₃

Grupo Arilo.

2956.51 y 1400.28 cm⁻¹.

δ C(sp²)-H. 817.51 y 798.02 cm⁻¹. Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.

1614.37, 1551.98 y 1510.62 cm⁻¹.



2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida
(30)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	J (Hz)
C _a	4.242	d	2	
C _{d,h}	7.128	dd	2	
C _{e,g}	7.101	dd	2	
C _i	2.462	s	3	
N	10.221	s	1	

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

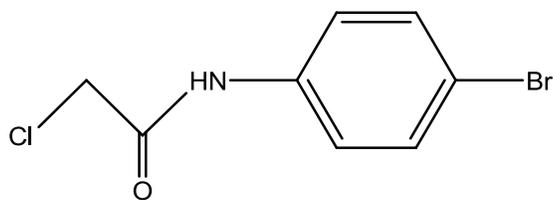
Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	43.641
C _b	164.424
C _c	136.026
C _{d,h}	119.445
C _{e,g}	129.226
C _f	132.890

Masas-IE

(m/z): 183

UV.

λ (nm)	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
		12634.6494
	205.94	247.93



2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida
(31)

IR

Metileno.

Alcanos.

-CH₂- V_{as} 2953.70 cm⁻¹.

V_δ 1485.98 cm⁻¹.

Grupo amida.

νNH principalmente, mezclada con νC-N. 1546.25 cm⁻¹ “Banda II de Amida”.

νC-N principalmente, mezclada con νNH. 1281.83 cm⁻¹. “Banda III de Amida”.

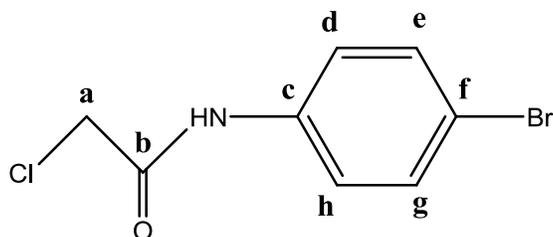
C=O. 1667.18 cm⁻¹. -HNCO- “Banda I de amida”

Grupo Arilo.

3126.37 y 3078.68cm⁻¹.

δC(sp²)-H. 820.42 y 811.57 cm⁻¹. Bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano en el anillo de fenilo y señalan la sustitución *p*-.

1606.81, 1590.38 y 1546.25 cm⁻¹.



2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida
(31)

RMN ¹H. (DMSO 300 MHz)

Asignación Hidrógeno sobre:	δ (ppm)	Multiplicidad	No. de Hidrógenos	<i>J</i> (Hz)
C _a	4.253	S	2	
C _{d,h}	7.492	dd	2	
C _{e,g}	7.514	dd	2	
N	10.451	s	1	

RMN ¹³C. (DMSO 300 MHz)

Asignación sobre:	δ (ppm)
C _a	39.503
C _b	164.794
C _c	137.831
C _{d,h}	121.265
C _{e,g}	131.684
C _f	132.890

Masas-IE

(m/z): 249

UV.

λ (nm)	ϵ_1 (L/mol·cm)	ϵ_2 (L/mol·cm)
	15742.048	15580.352
205.87	252.15	

B. Discusión.

1. Espectroscopía de Infrarrojo (IR).

El análisis de los espectros de IR permitió identificar los grupos funcionales presentes en los compuestos sintetizados.

Así, alrededor de 1660 cm^{-1} se observan las bandas de absorción del carbonilo νCO (Banda I de amida). la absorción correspondiente a la vibración νNH (Banda II de amida) se presenta entre 1510 y 1630 . La banda III de amida está entre 1300 y 1260 cm^{-1} y es una mezcla de las vibraciones νNH y νCN , en la cual predomina la última.

En el intervalo entre 3080 y 3030 cm^{-1} se observan bandas de escasa intensidad correspondiente al grupo arilo. En la región de 1600 - 1450 cm^{-1} se encuentran varias bandas debidas a las vibraciones de $\nu\text{C}=\text{C}$ del anillo aromático. Entre 860 y 780 cm^{-1} se observan bandas de mediana intensidad que indican vibraciones fuera del plano de los hidrógenos del anillo aromático y señalan la sustitución *para*.

Las bandas de absorción para el grupo nitro en el anillo aromático se encuentran en: 1360 - 1310 cm^{-1} para la vibración simétrica, mientras que la vibración asimétrica está entre 1560 y 1490 cm^{-1} . Éstas se observan únicamente para el compuesto 2-Cloro-N-(4-Nitrofenil)acetamida (**27**) a 1332.88 y 1566.07 cm^{-1} .

Las bandas correspondientes a los halógenos son difíciles de asignar dado que, por una parte, el intervalo que se reporta en la literatura para las absorciones es muy amplio y por otra la naturaleza de las celdas interfiere con la banda debida a las vibraciones entre carbono y halógeno, por lo que no es posible identificar con claridad dichas bandas.

2. Espectrometría de masas.

El análisis por espectrometría de masas permitió que se identificara el peso molecular de los compuestos por medio de la identificación del ion molecular.

3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ^1H).

Los siguientes datos de resonancia prácticamente son iguales para los espectros de todos los compuestos:

- La señal en 4.2δ corresponde al Hidrógeno sobre el carbono **a**, contiguo al carbono del grupo carbonilo.
- Entre 7.1 y 7.7δ , se encuentran las se encuentran las señales correspondientes a los carbonos del benceno **d**, **h**, **e** y **g**. En estas se aprecian dobles de dobles debidas a la posición *para* del sustituyente.
- En el compuesto 2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida (**29**) se observa la señal a 3.4δ correspondiente a los hidrógenos sobre los carbonos **i** y **j** del grupo etilo sustituyente del benceno.
- En el compuesto 2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida (**30**) se observa la señal a 2.4δ correspondiente a los hidrógenos sobre el carbono **i** del grupo metilo sustituyente en el anillo de benceno.

4. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de carbono (RMN ^{13}C).

Se asignaron cada uno de los carbonos a las señales presentes en los espectros comparando los desplazamientos con los valores calculados por medio de tablas reportadas en la literatura.³⁸

5. Espectroscopía Ultravioleta.

Todos los compuestos sintetizados presentan dos picos de absorción, el primero alrededor de 205 nm que corresponde al grupo amida y el segundo entre 240 y 300 nm que corresponde al grupo carbonilo con diferentes sustituyentes.

Conclusiones.

VII. Conclusiones.

- Se sintetizaron seis diferentes amidas por reacción de anilinas sustituidas con el cloruro del ácido cloroacético:

2-Cloro-N-(4-Clorofenil)acetamida (**26**)

2-Cloro-N-(4-Nitrofenil)acetamida (**27**)

2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida (**28**)

2-Cloro-N-(4-etilfenil)acetamida (**29**)

2-Cloro-N-(4-metilfenil)acetamida (**30**)

2-Cloro-N-(4-Bromofenil)acetamida (**31**)

Las amidas sintetizadas podrán ser usadas posteriormente para obtener 1,4-naftoquinonas sustituidas ya que se sabe que algunos de estos compuestos poseen actividad leishmanocida.

- Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por espectroscopías: IR, Masas, RMN ^1H , RMN ^{13}C y UV.
- Los rendimientos de esta síntesis fueron moderados, van del 20% al 40%, excepto para el producto 2-Cloro-N-(4-Fluorofenil)acetamida donde el rendimiento fue muy cercano a 90%.

Referencias.

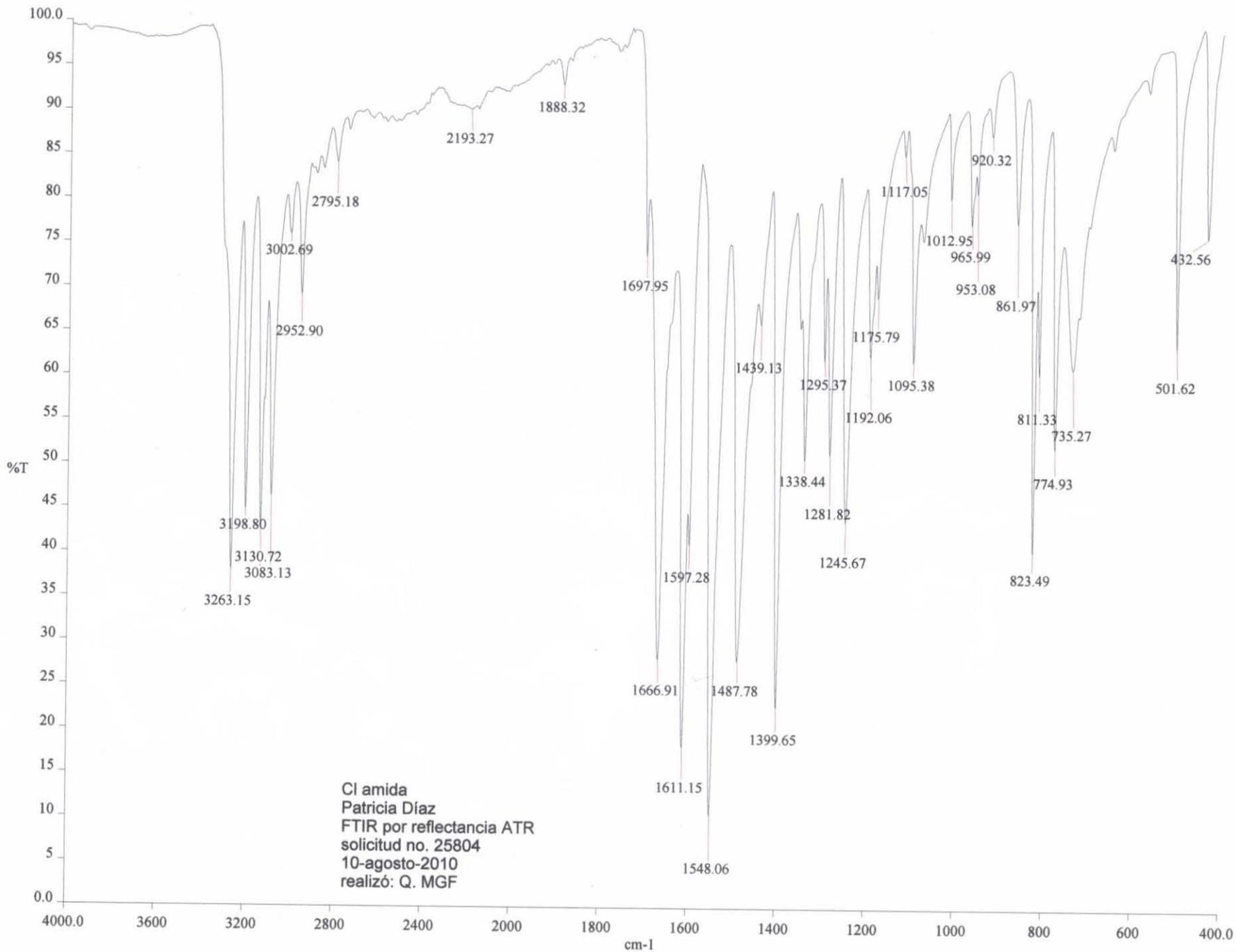
VIII. Referencias.

1. CROFT, S.L. Antiprozoal Drugs: some echoes, some shadows. En *Fifty years of antimicrobials: Past perspectives and future trends*. HUNTER, P.A., DARBY, G.K., RUSSELL, N.J., Eds.; Society of General Microbiology: Inglaterra, **1995**; 299-317.
2. Comunicable disease surveillance and control of leishmaniasis. <http://www.who.int/emc/diseases/leish/index.html> (octubre 2002).
3. TAY, J.; LARA; *et. al.* leishmaniasis. En *Parasitología Médica*, 5ª ed.; Méndez editores: México, **1995**; 135-155.
4. WEBSTER, L.T. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. En *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ª ed; Hardman, J.G., Limbird, L.E., *et. al.*, Eds.; McGraw Hill: EUA, **1996**; 987-1004.
5. MATTHEW, J.L., STANLEY, S.R., *et. al.* parásitos en sangre. En *métodos de laboratorio*. 2ª ed.; Nueva Editorial Iberoamericana: México, **1997**; 1072-1073.
6. WADE, L.G. derivados de los ácidos carboxílicos. *Química Orgánica*. 2ª ed.; Prentice Hall México, **1993**, pp 1005, 1029-1030.
7. JERNIGAN, J.; PEARSON, R. Chemotherapy of leishmaniasis, Chagas' disease and African trypanosomiasis. *Current opinion in infectious Diseases*. **1993**, 6, 794-802.
8. OLLIARIO, P.L.; BRYCESON, A.D.M.; 1993. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniosis. *Parasitology Today*. **9**: 323-328.
9. DAVIDSON, R.N., *et. al.*; 1994. Liposomal amphotericin B (Ambisome) in Mediterranean visceral leishmaniosis; a multicentre trial. *Quarterly Journal of Medicine*. **87**: 75-81.
10. BERMAN, J; 2003, *Current Opinion in Infectious Diseases*. **16**(5): 397-401.
11. GORKHALE, P.C.; 1994; *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; **88**(2): 228.
12. GAGNEUX, J.P.; SILAHIAN, A., YVES, J.F., DEROUIN, F. 1997, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **40**: 287-289.
13. MUKHOPADHYAY, R., MADHUBALA, R. 1995. Effects of bis(benzyle)polyamine analogs on *Leishmania donovani* promastigotes. *Experimental Parasitology*. **81**: 39-46.
14. SANDS, M., KRON, M.A., BROWN, R.B. 1985. Pentamidine, a review. *Review of Infection Diseases*. **7**(5): 625-634.
15. SANTOS I., DEL ARCO, C., GARCÍA, P. 1990. *Anales de Medicina Interna*. **7**(12): 637-638.
16. MURPHEY, S.A., JOSEPHS, A.S. 1981. Acute pancreatitis associated with pentamidine therapy. *Archives of Internal Medicine*. **141**(1): 56-58.
17. BALSLE, V., NIELSEN, T.L. 1992. Cardiac arrest during treatment of *P. carinii* pneumonia with i.v. pentamidine. *Scandinavian Journal of Infectious Disease*. **24**(1): 111-112.
18. MESA-VALLE, C.M., *et. al.* 1996. Activity and mode of action of acridine compounds against *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **40**(3): 684-690.
19. PETERS, W., TROTTER, E.R., ROBINSON, B.L. 1980. Experimental Chemotherapy of Leishmaniosis. *VII Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **74**: 321-335.
20. MORILLA, M.J., MONTANARI, J.A., PRIETO, M.J., LÓPEZ, M.D., *et.al.*, 2004. Intravenous liposomal benzimidazole as trypanocidal agent. Increasing drug delivery to liver is not enough. *International journal of pharmaceutics*. **278**(2): 311-318.
21. GUERRA, M.F., MARSDEN, P.D., CUBA. C.C., BARRETO, A.C. 1981. Further trials of nifurtimox in mucocutaneous Leishmaniosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **75**(3): 335-337.
22. BERMAN, J.D., LEE, L.S. 1983. Activity of oral drugs against *L. tropical* in human macrophages in vitro. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **32**(5): 947-951.

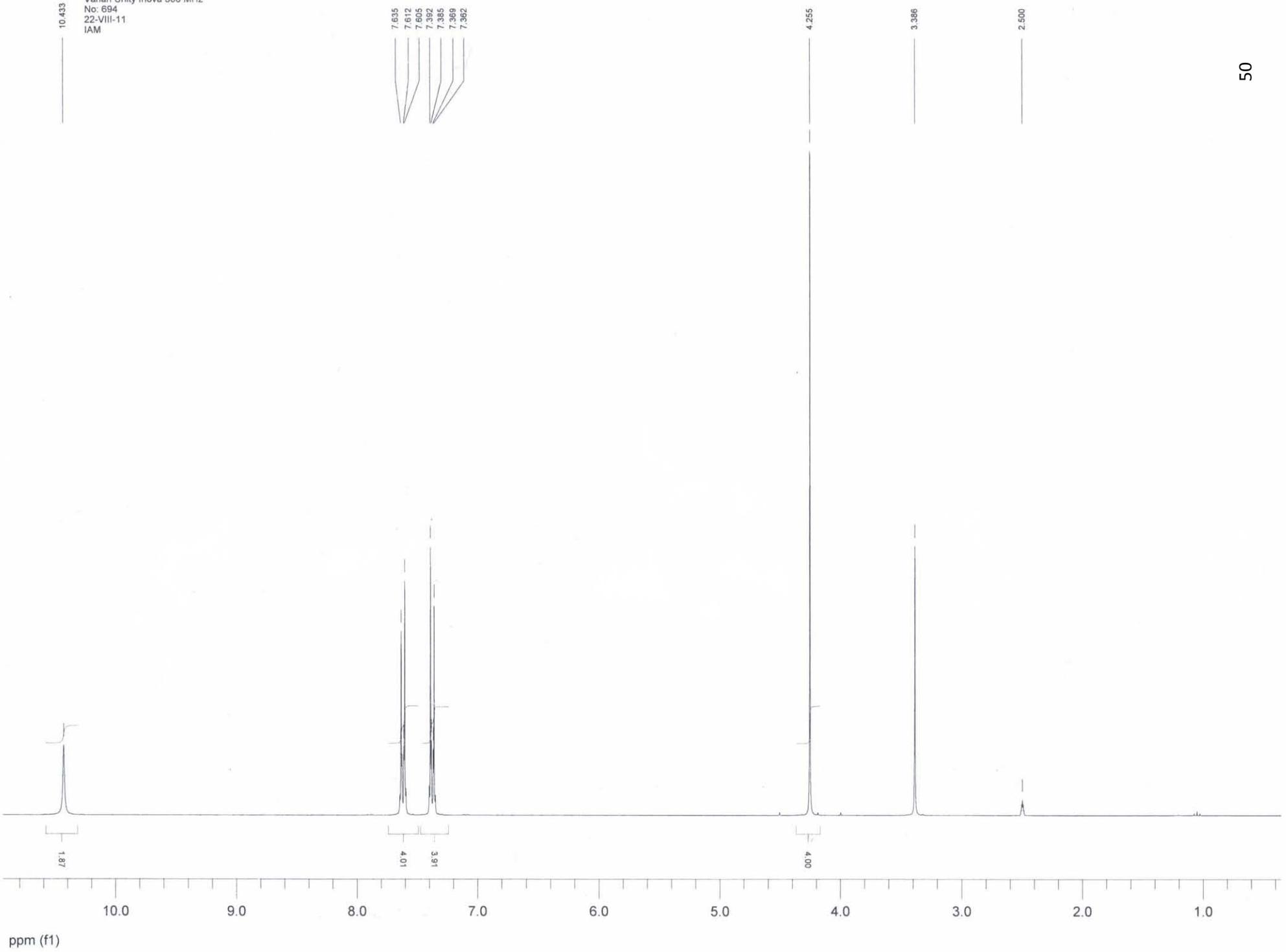
23. KEITHLY, J.S., LANGRETH, S.G. 1983. Inefficacy of metronidazole in experimental infections of *Leishmania donovani*, *L. Mexicana* and *Trypanosoma brucei brucei*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **32**(3): 485-496.
24. SIWARAPORN, W., SERSTRIVANICH, R. 1998. Selective inhibition of *Leishmania* hidrofolato reductase and *Leishmania* growth by 5-benzyl-2, 4-diaminopiridines. *Molecular and Biochemical Parasitology*.
25. ALI, Z., MALIHALSADAT, A. 2003. Successful treatment of not threatening cases of LC using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *European Journal of Dermatology*. **1**(13): 40-43.
26. ESFANDIARPOUR, I., ALAVI, A. 2002. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate in the treatment of CL. *International Journal of Dermatology*. **41**(8): 521-524.
27. MOMENI, A. , AMINJAHERI, M., OMIDGHAEMI, M.R. 2003. Treatment of CL with ketaconazole cream. *Journal of Dermatology Treatment*. **14**(1): 26-29.
28. SALMAPIOUR, R., HANDJANI, F. NOUHPISEH, M.K. 2001. Comparative study of the efficacy of oral ketaconazole with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of CL. *Journal of Dermatology Treatment*. **12**(3): 159-162.
29. PARIS, C., LOISEAU, P.M. 2004. miltefosine induces apoptosis-like death in *L. donovani* promastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*. **8**(3): 852-859.
30. PRASAD, R., KUMAR, R., JAISWAL, B. 2004. Mitefosine: an oral drug for visceral leishmaniosis. *India Journal of Pediatrics*. **71**(2): 1143-1144.
31. SOTO, J., ARANA, B., TOLEDO, J. 2004. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniosis. *Clinical Infectious Diseases*. **38**(9): 1266-1272.
32. LÓPEZ, L., LEYVA, E., GARCÍA, R., 2011. Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas*. **42**(1): 6-17.
33. WADE, L.G. derivados de los ácidos carboxílicos. En *Química Orgánica*. 2ª ed.; Prentice Hall. México, **1993**, pp 1005, 1029-1030.
34. WALTER, W. Aliphatic Compounds. En *Handbook of Organic Chemistry*. Prentice Hall: Gran Bretaña, **1996**, 260-263.
35. WARREN; CLAYDE; GREEVES, WOTHERS. Nucleophilic substitution at the carbonyl group. En *Organic Chemistry*. Oxford: EUA, **2001**; 506-512, 1179. 1415-1416.
36. MARCH, J., SMITH, M. capítulos, 10, 16, 18. En *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms and structure*. 5ª ed.; John Wiley & Sons: EUA, **2001**, 506-512, 1179, 1415-1416.
37. MORRISON, R.T.; BOYD, R.N. Química Orgánica. 5ª ed.; Pearson. México, **1998**, 849-850.
38. PRETSCH, E., CLERC,T., SEIBL,J.,SIMON, J. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Alhambra. España, **1980**. Capítulos 3-7.

Apéndices

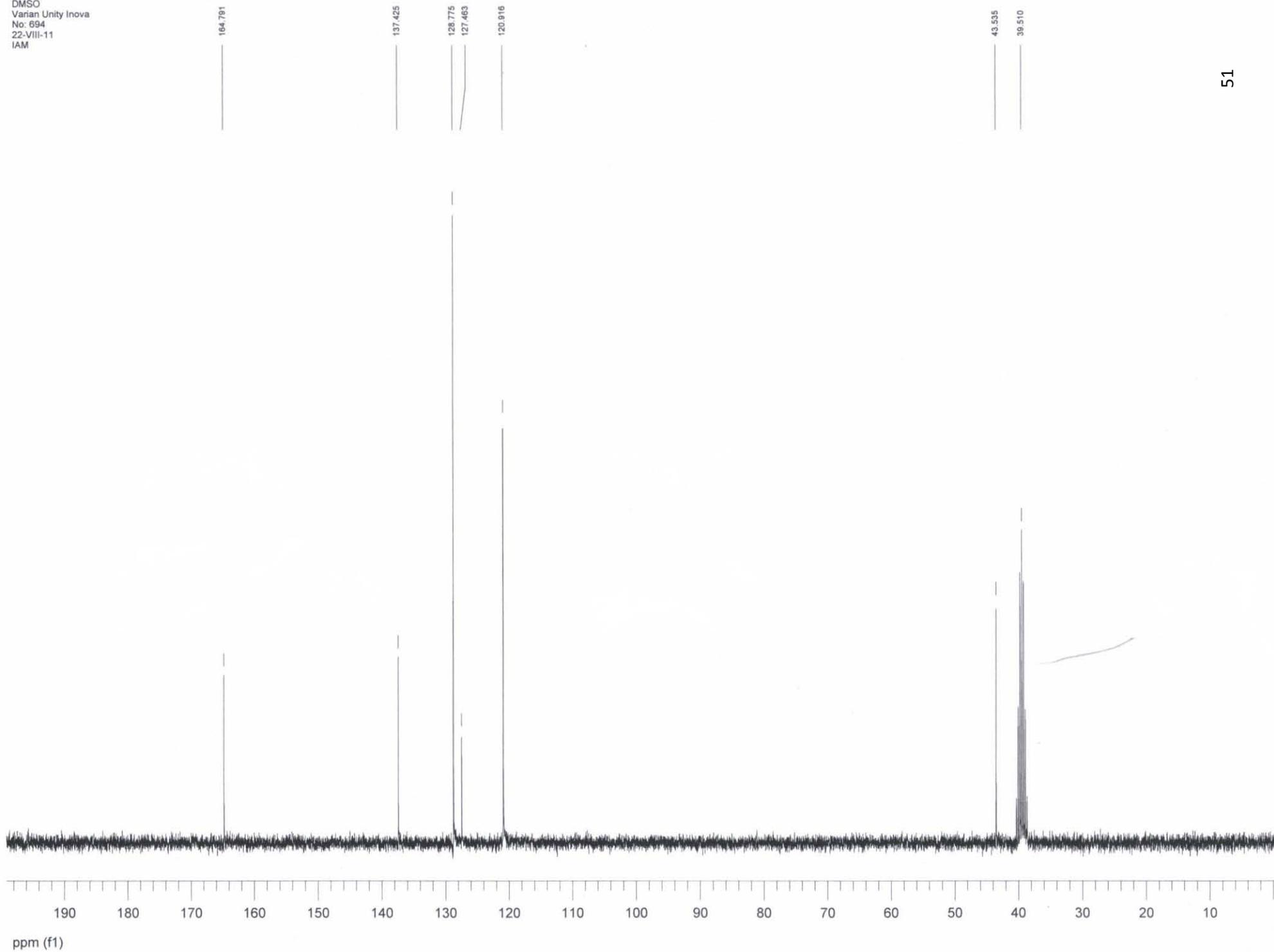
2-Cloro-N-(4- Clorofenil)acetamida



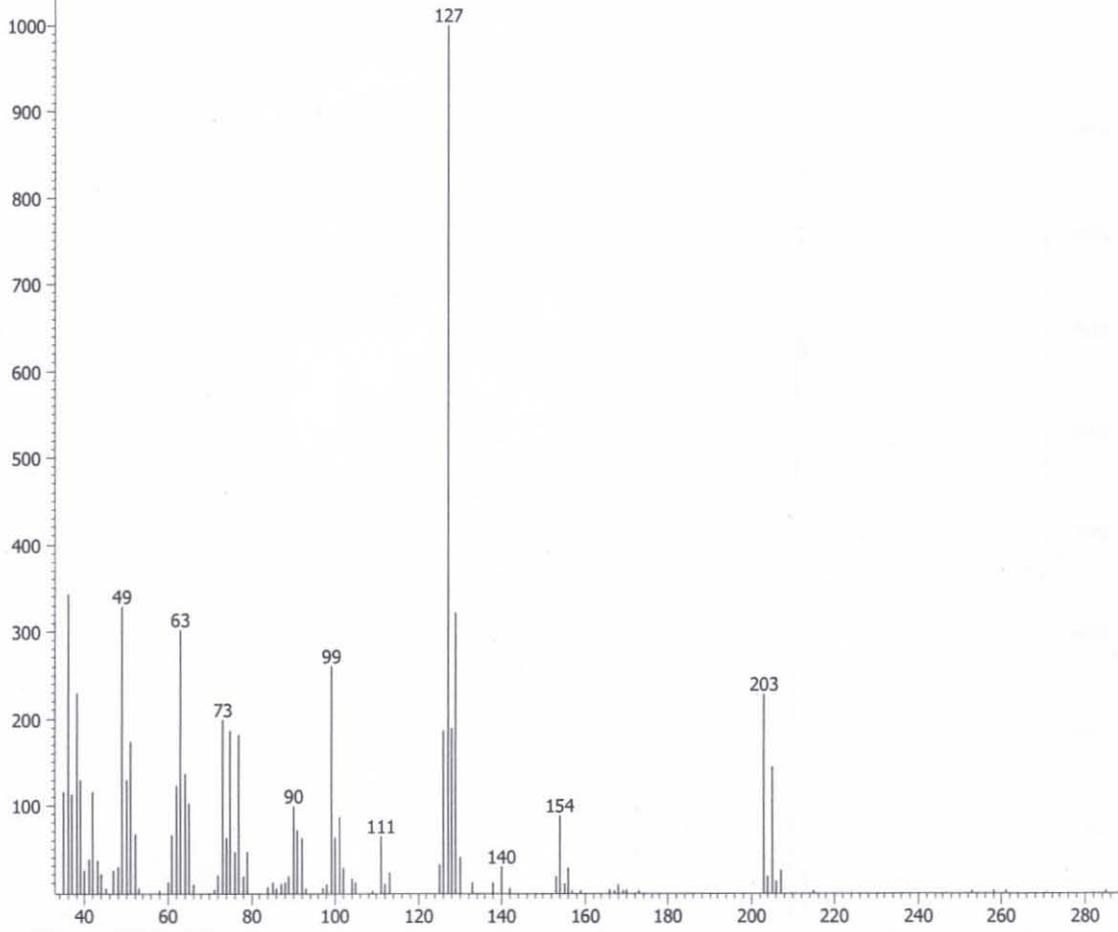
p-Cl-Amida
Dra. Rocio Pozas-Patricia D.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No: 694
22-VIII-11
IAM

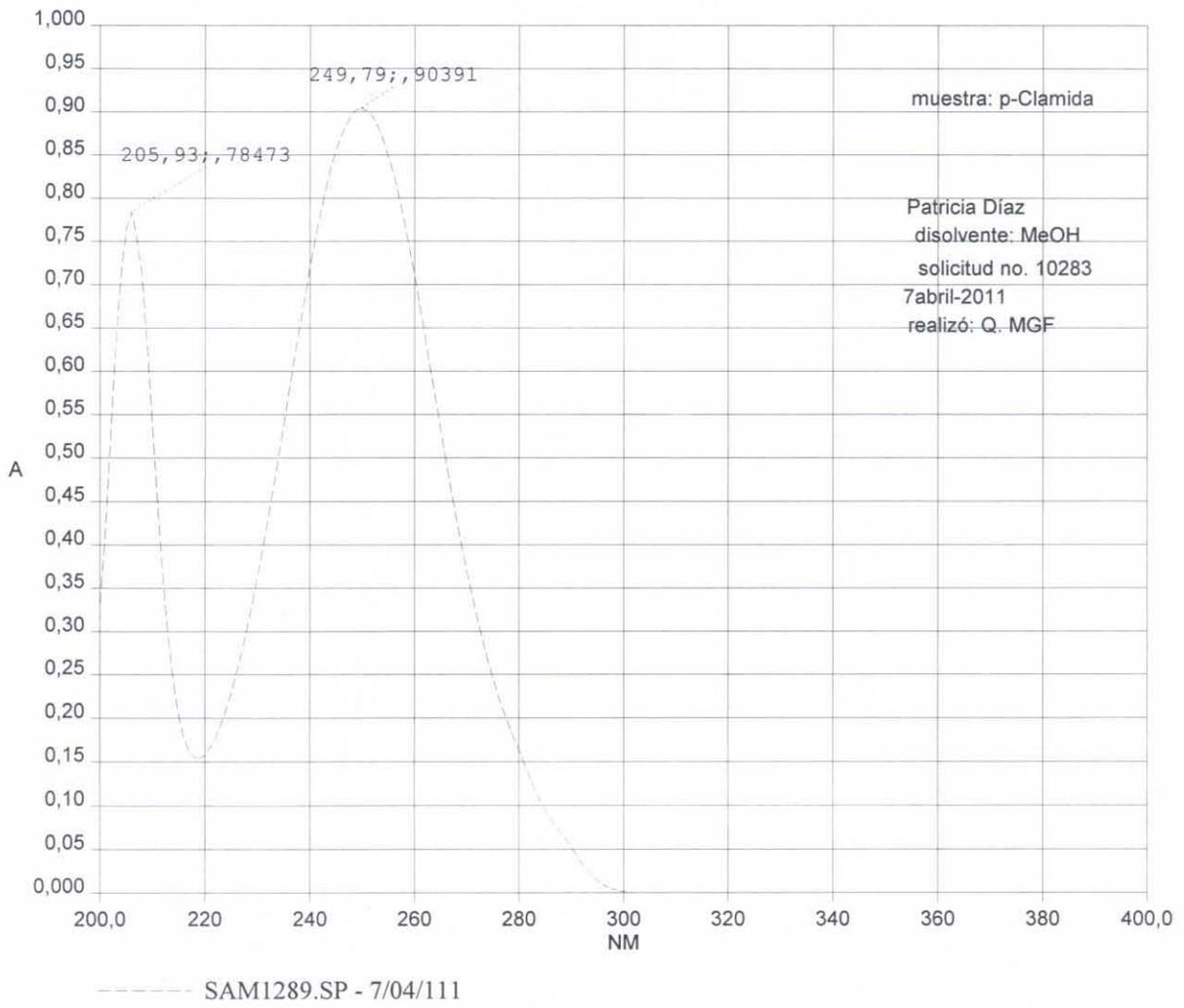


p-Cl-Amida
Dra.Rocio Pozaz- Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No: 694
22-VIII-11
IAM

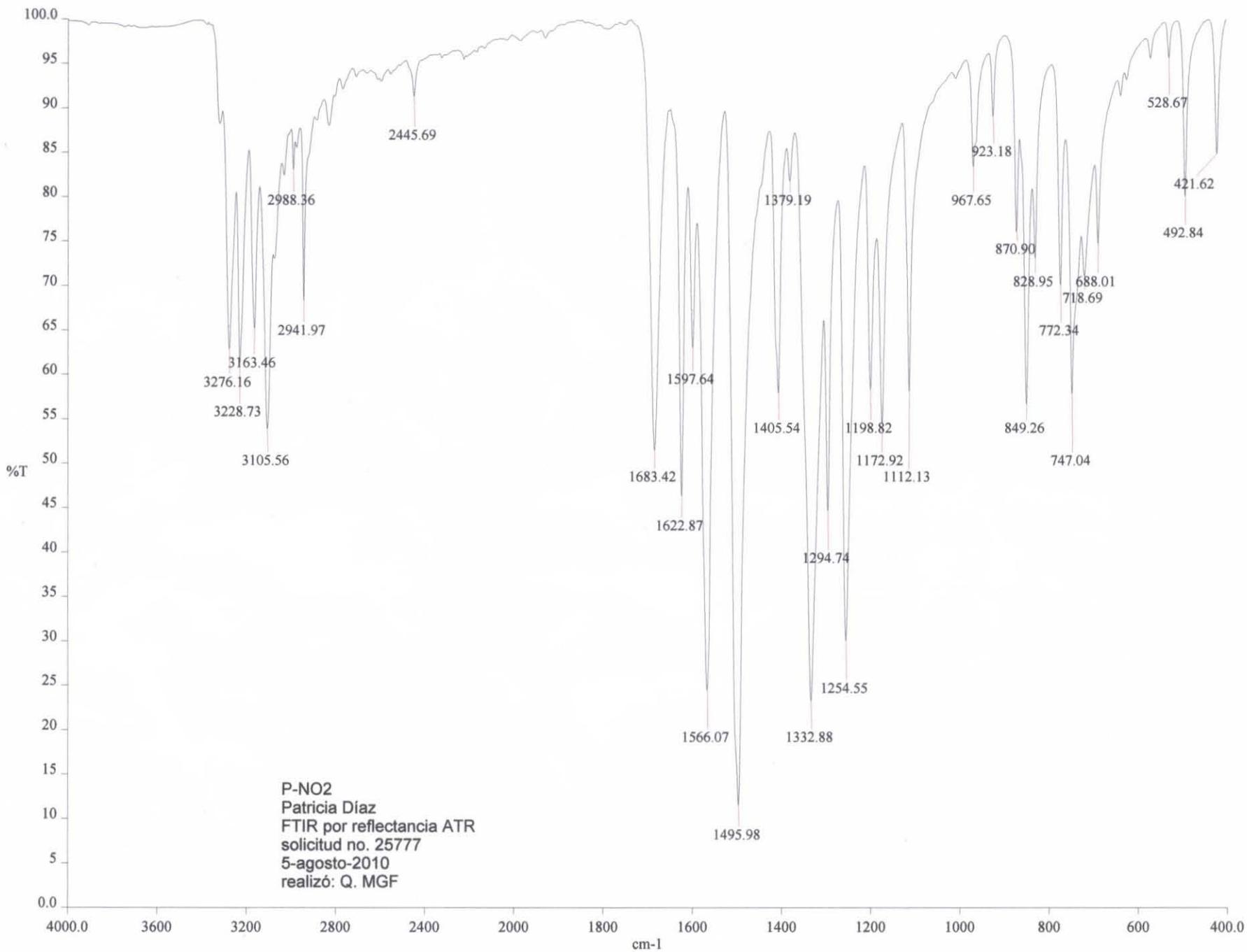


Calper - sample "OT5324-P-CLAMIDA:1", 241.197 s to 241.197 s





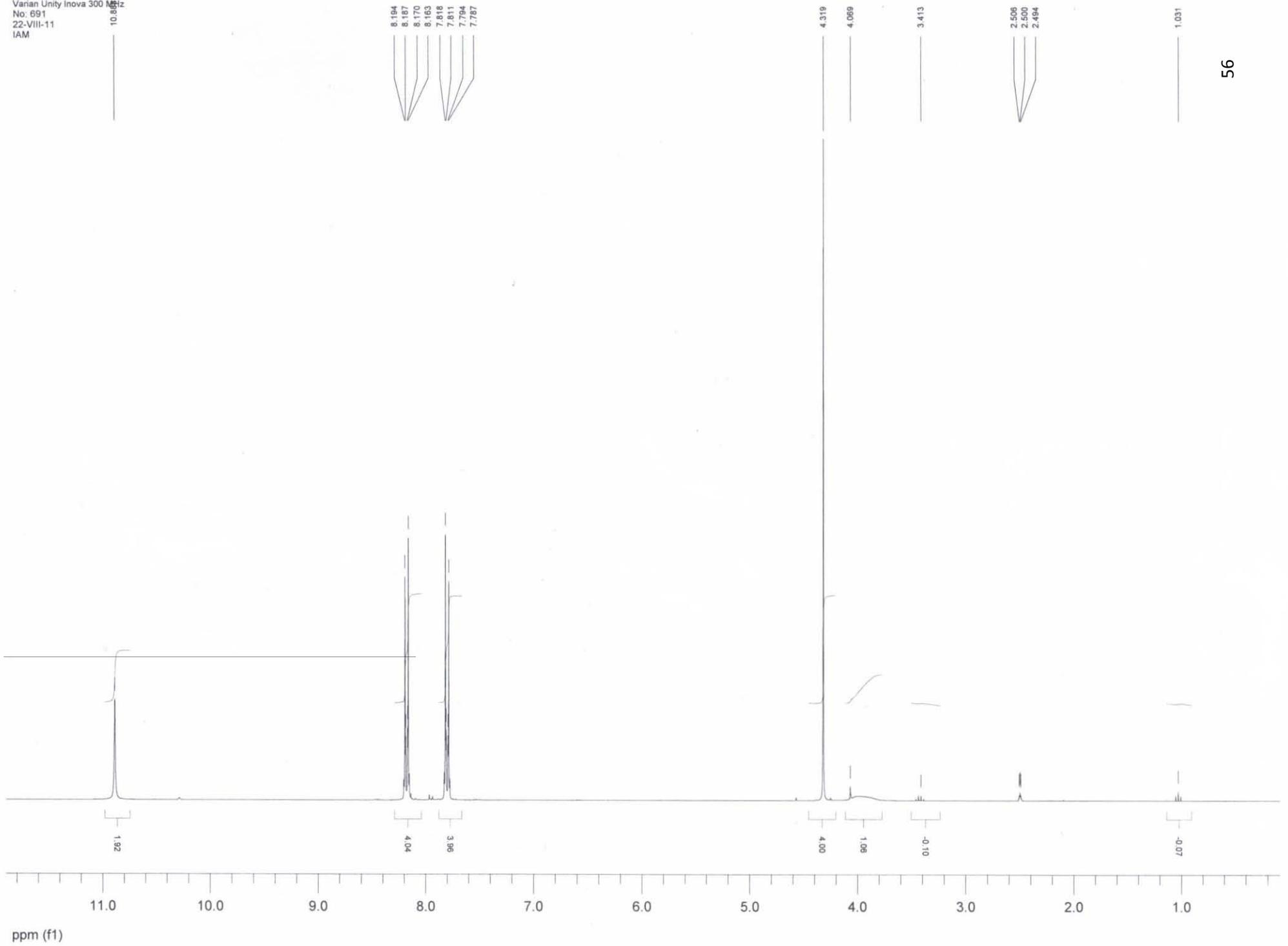
2-Cloro-N-(4-nitrofenil)acetamida



P-NO2
Patricia Díaz
FTIR por reflectancia ATR
solicitud no. 25777
5-agosto-2010
realizó: Q. MGF

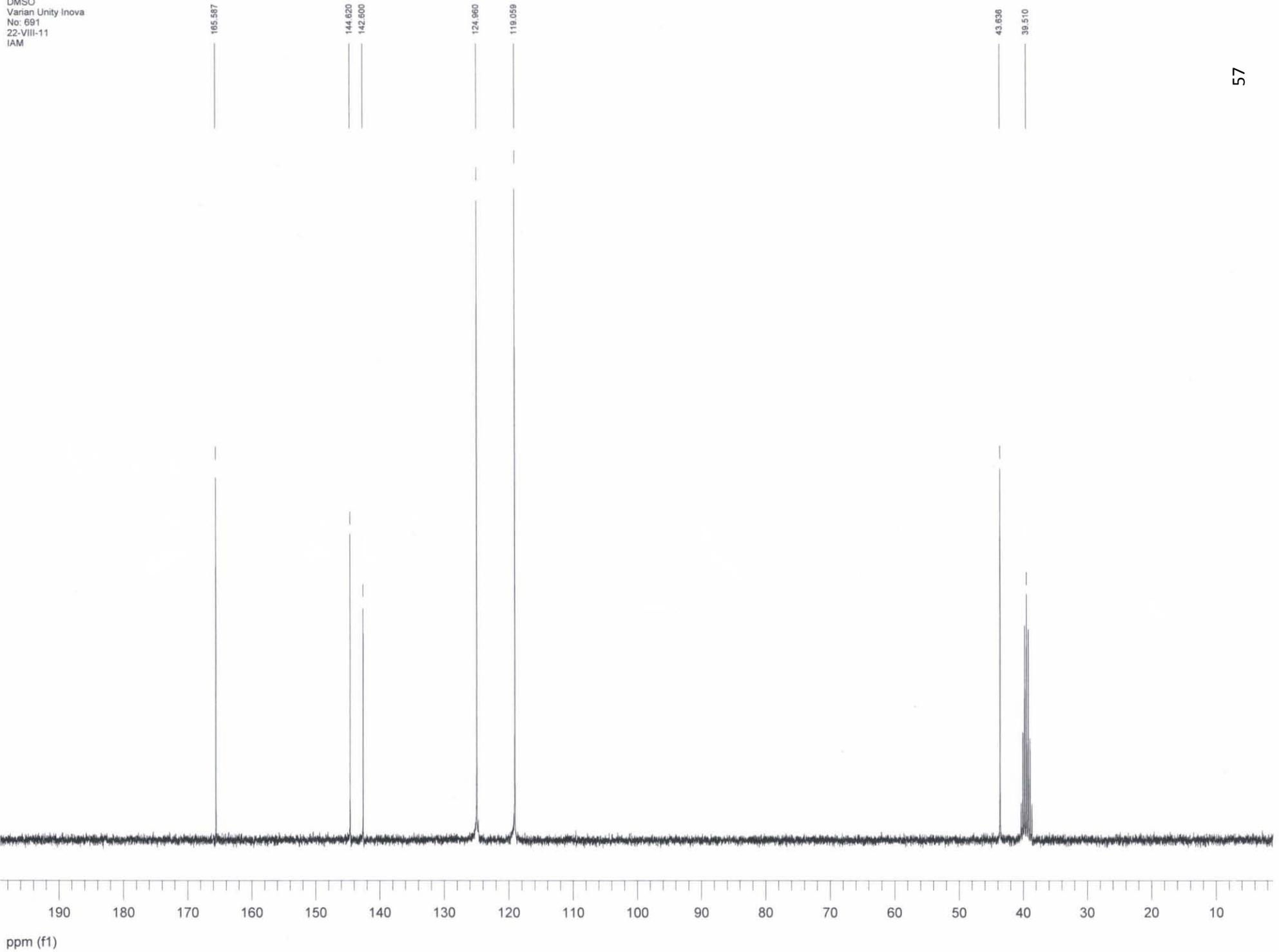
c:\pel_data\spectra\organica\rocio pozas h\pd25777.sp

p-NO₂-Amida
Dra.Rocio Pozas-Patricia D.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No. 691
22-VIII-11
IAM

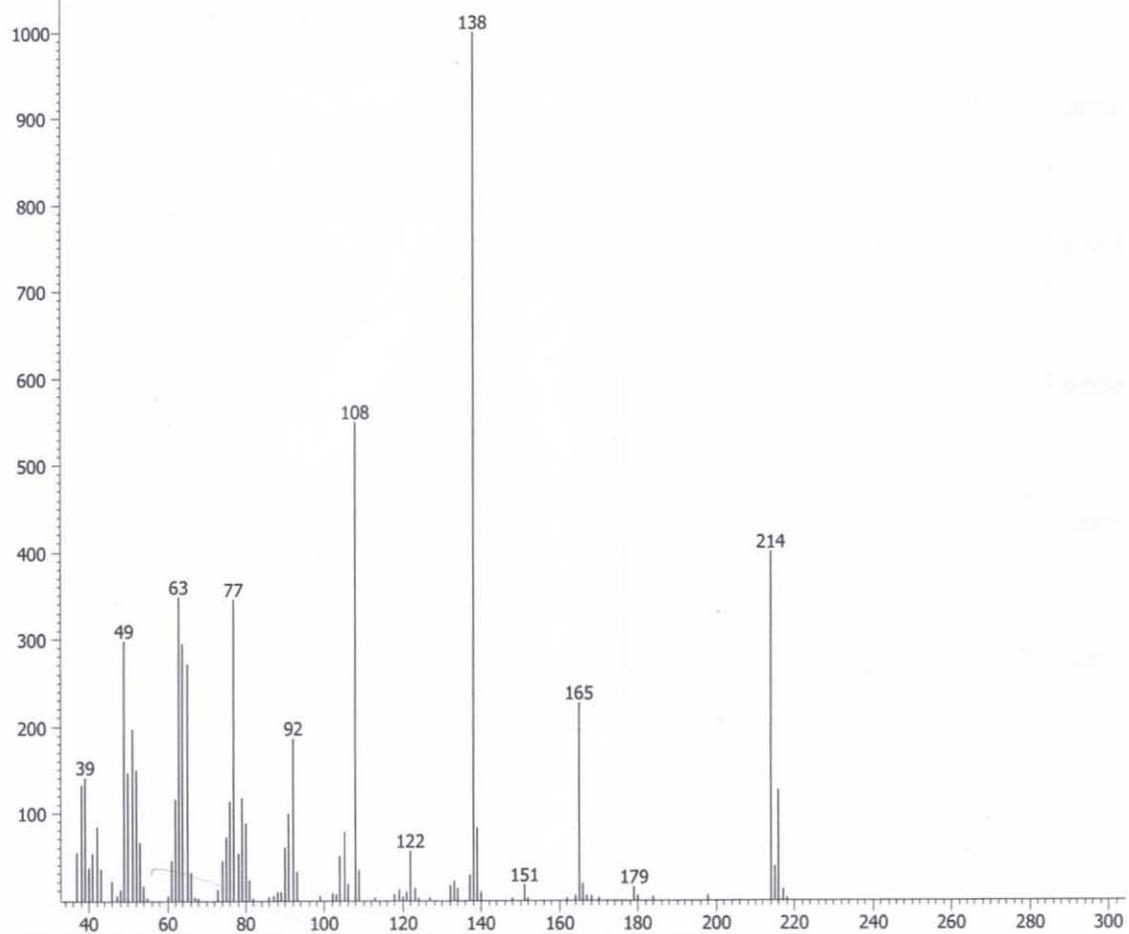


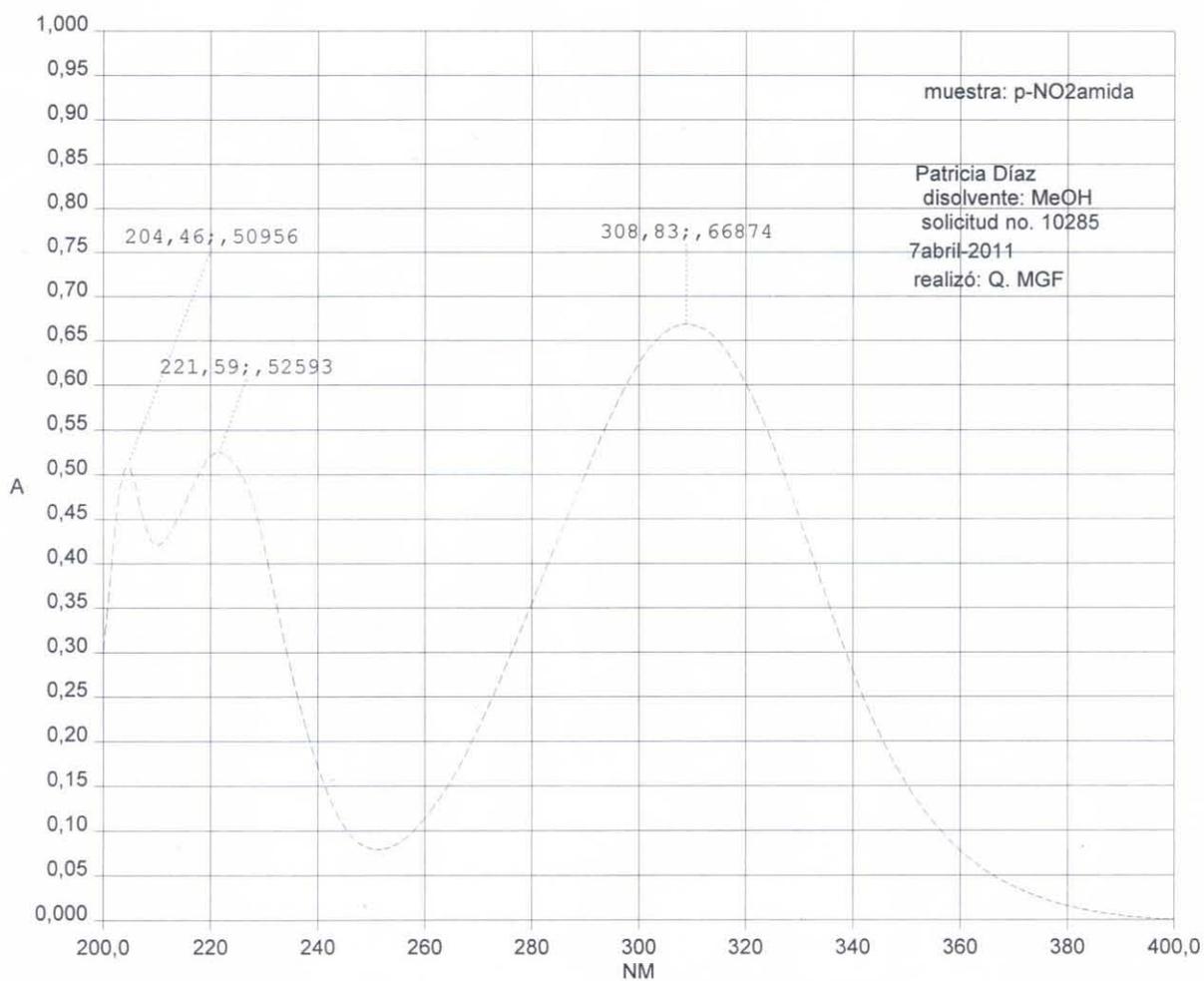
p-NO₂-Amida
Dra.Rocio Pozaz- Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No. 691
22-VIII-11
IAM

4



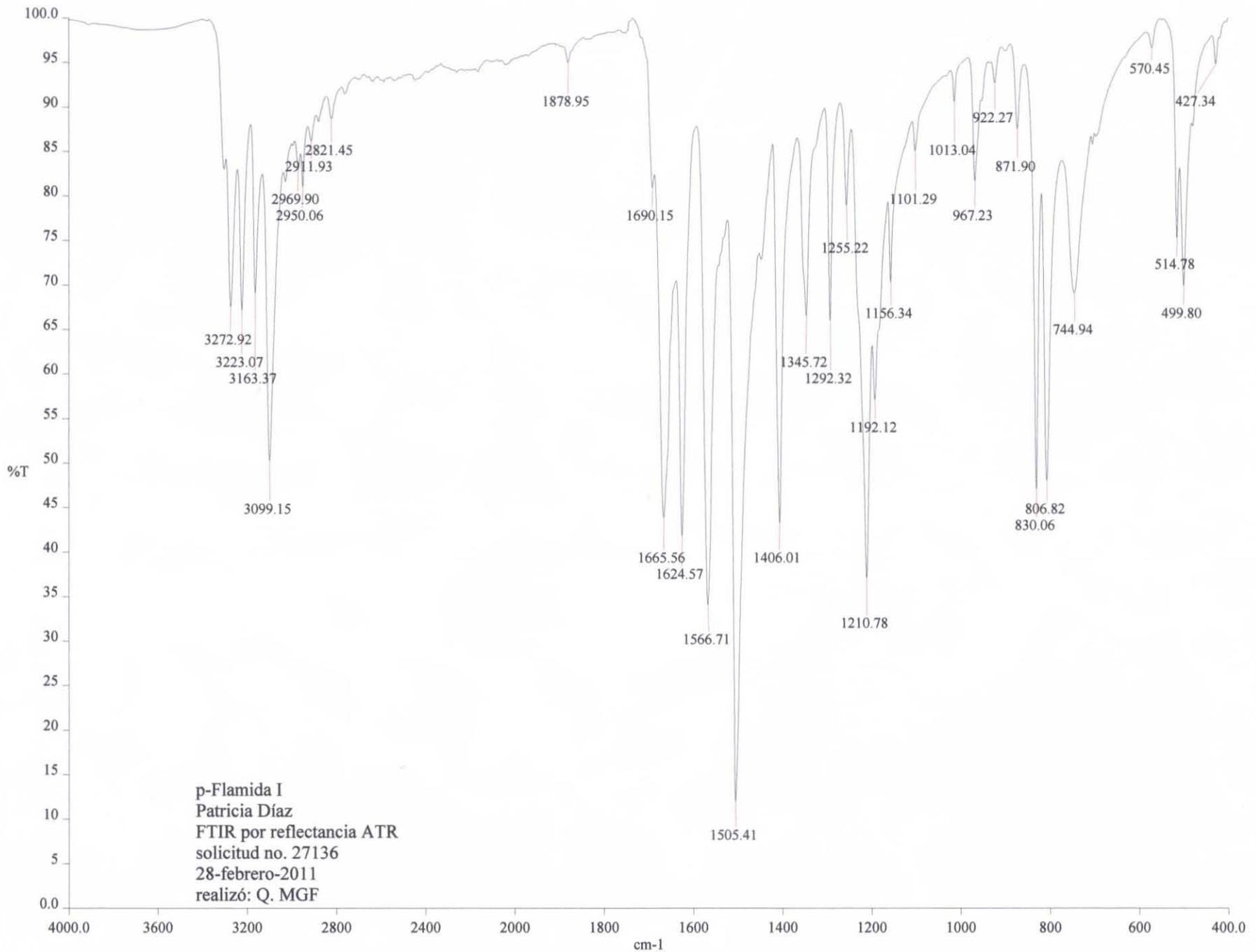
Peak True - sample "OT5323-P-NO2AMIDA:1", peak 1, at 379.179 s





----- SAM1293.SP - 7/04/111

2-Cloro-N-(4- Fluorofenil)acetamida

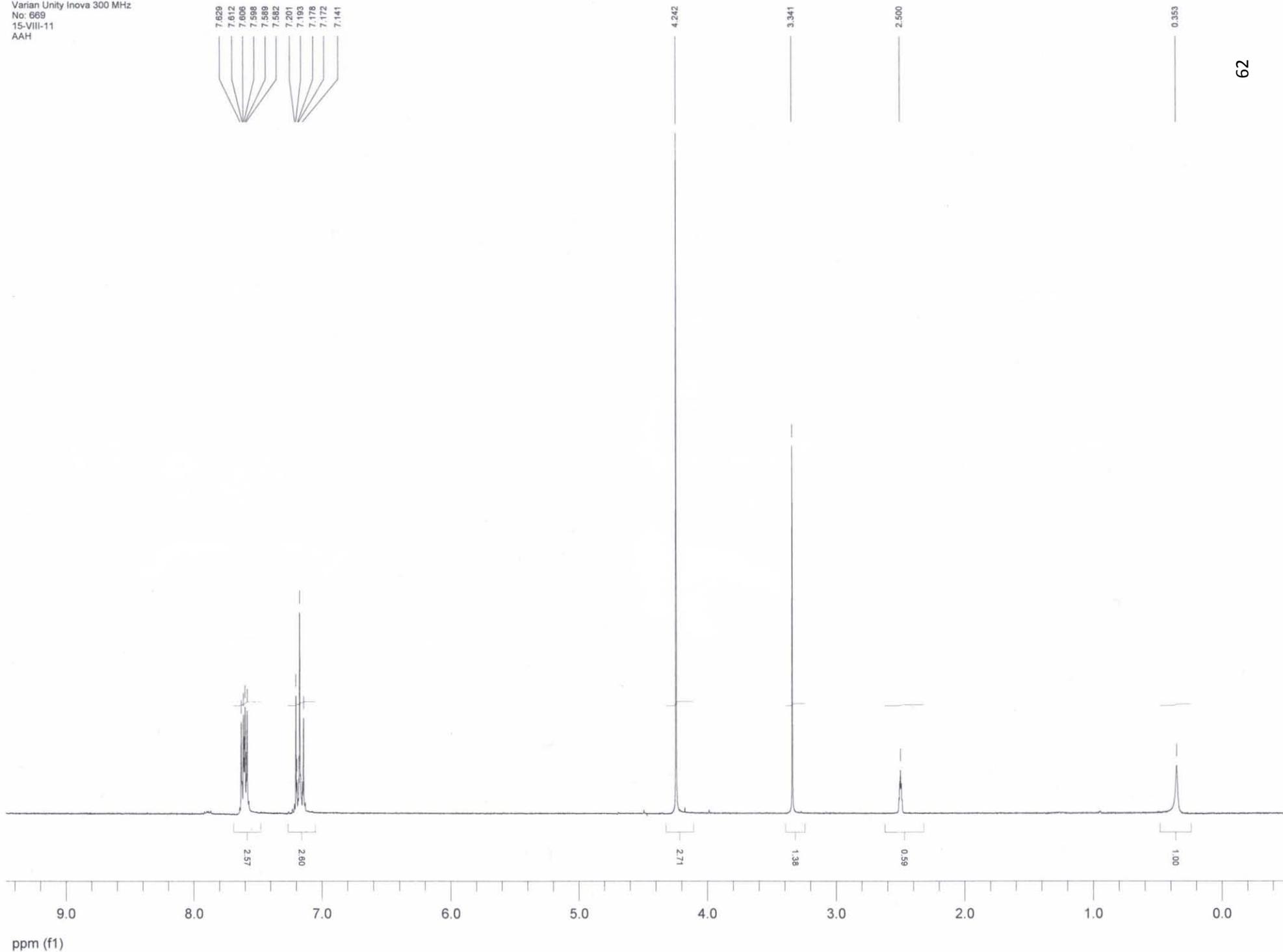


p-Flamida I
Patricia Díaz
FTIR por reflectancia ATR
solicitud no. 27136
28-febrero-2011
realizó: Q. MGF

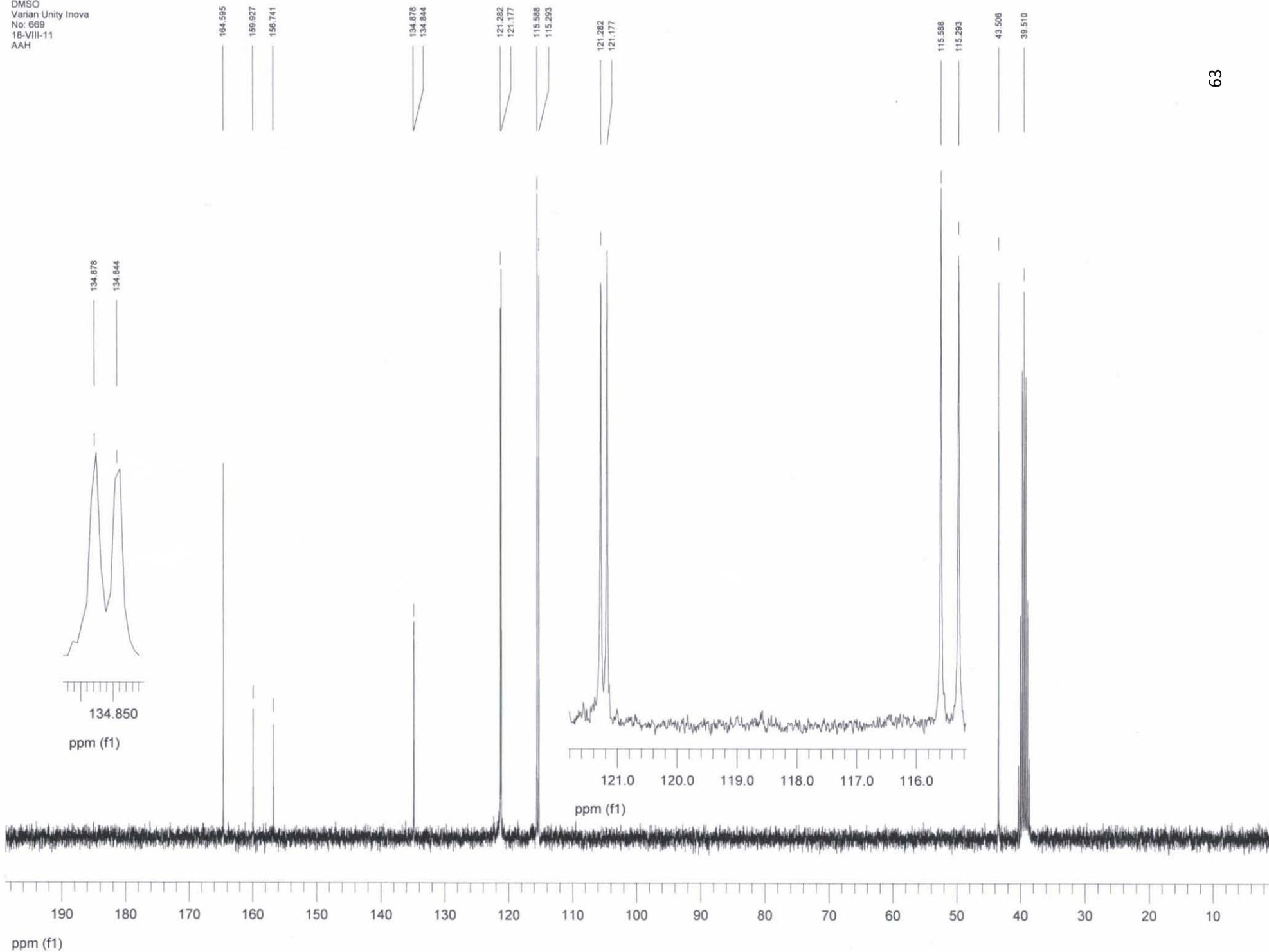
c:\pel_data\spectra\organica\rocio pozas h\pd27136.sp

P-Flamida
Dra. R. Pozas-Patricia A.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No: 669
15-VIII-11
AAH

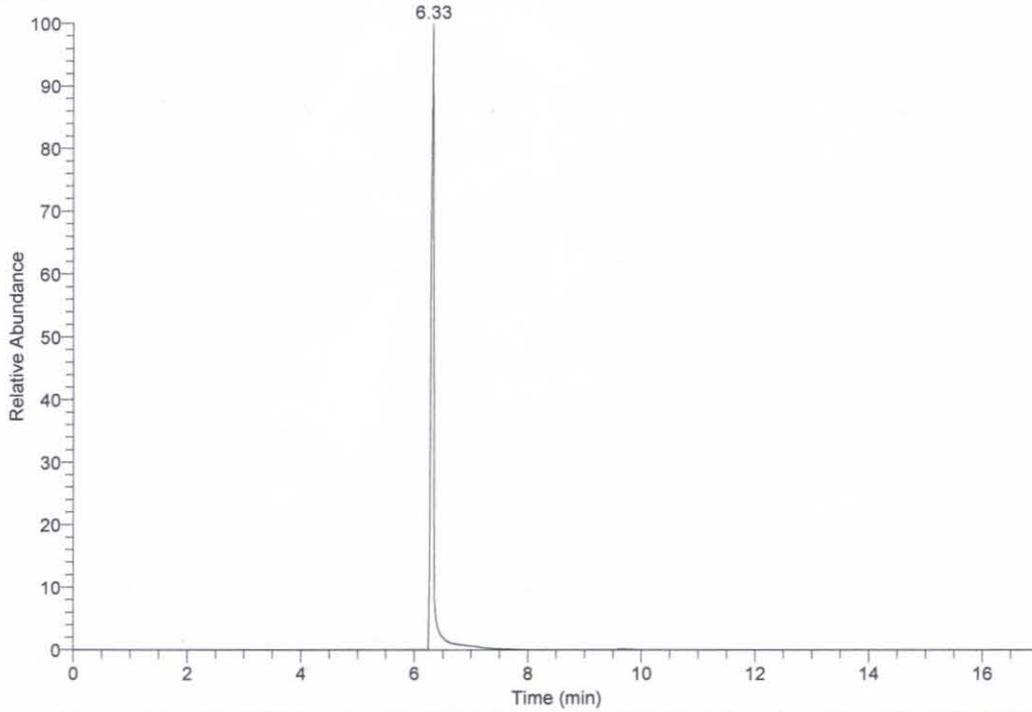
7.629
7.612
7.606
7.598
7.589
7.582
7.201
7.193
7.178
7.172
7.141



p-Flamida
Dra. R. Pozas-Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No. 669
18-VIII-11
AAH

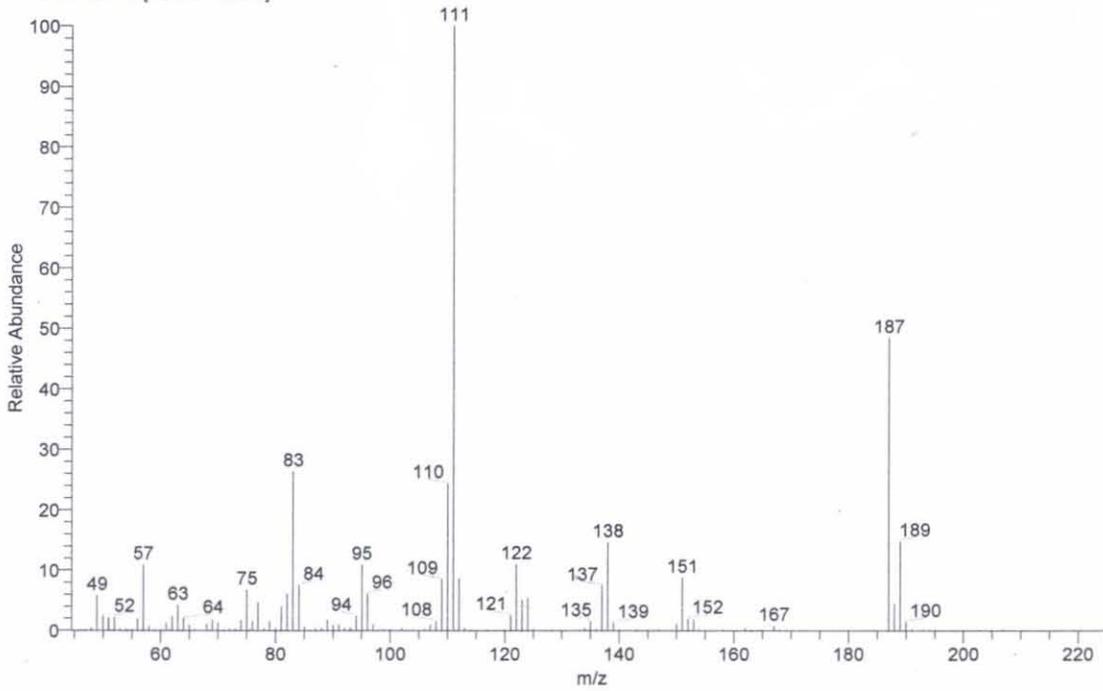


RT: 0.00 - 17.01



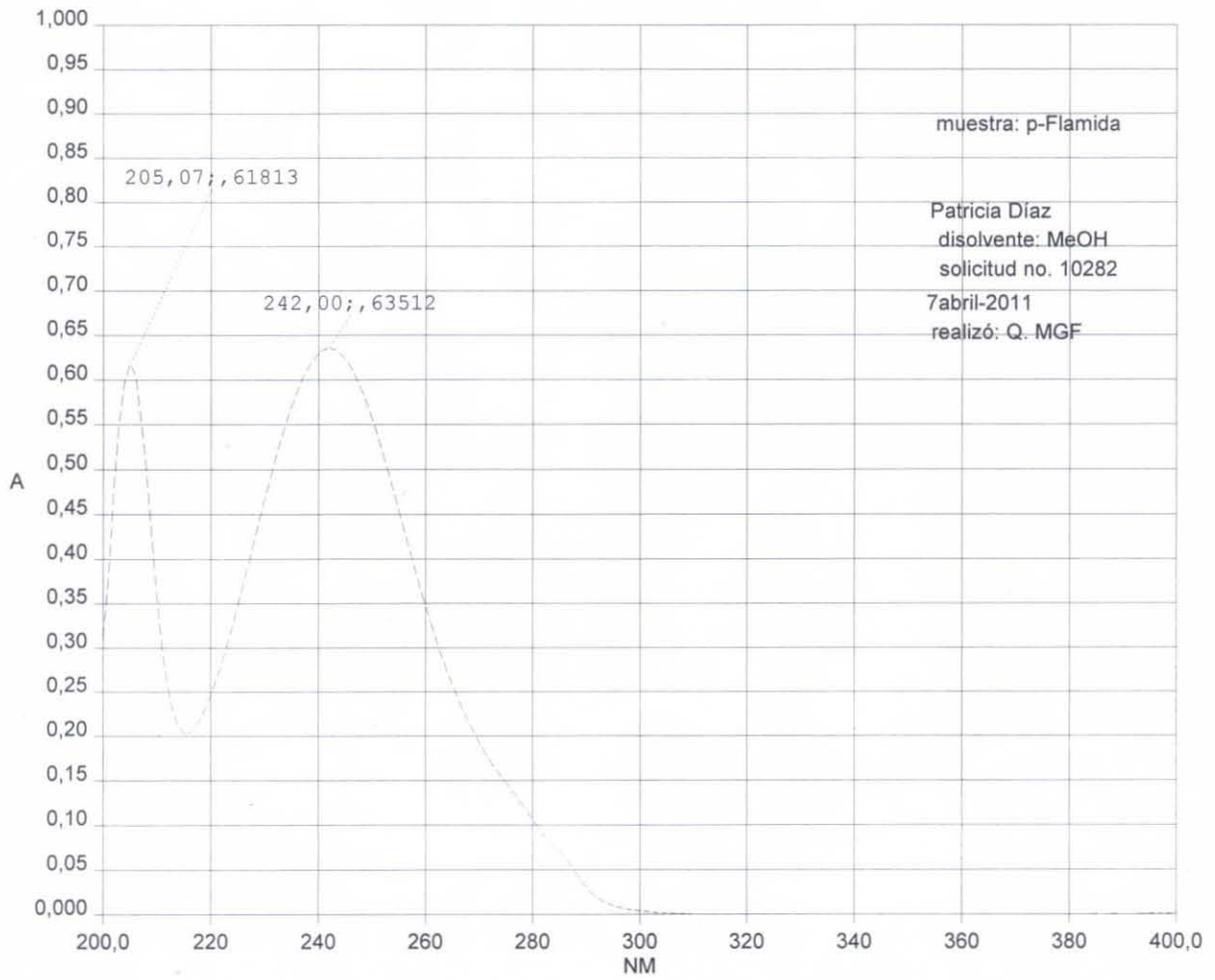
NL:
5.98E8
TIC MS
OT5541_2

OT5541_2#302 RT: 6.35 AV: 1 NL: 1.17E7
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]



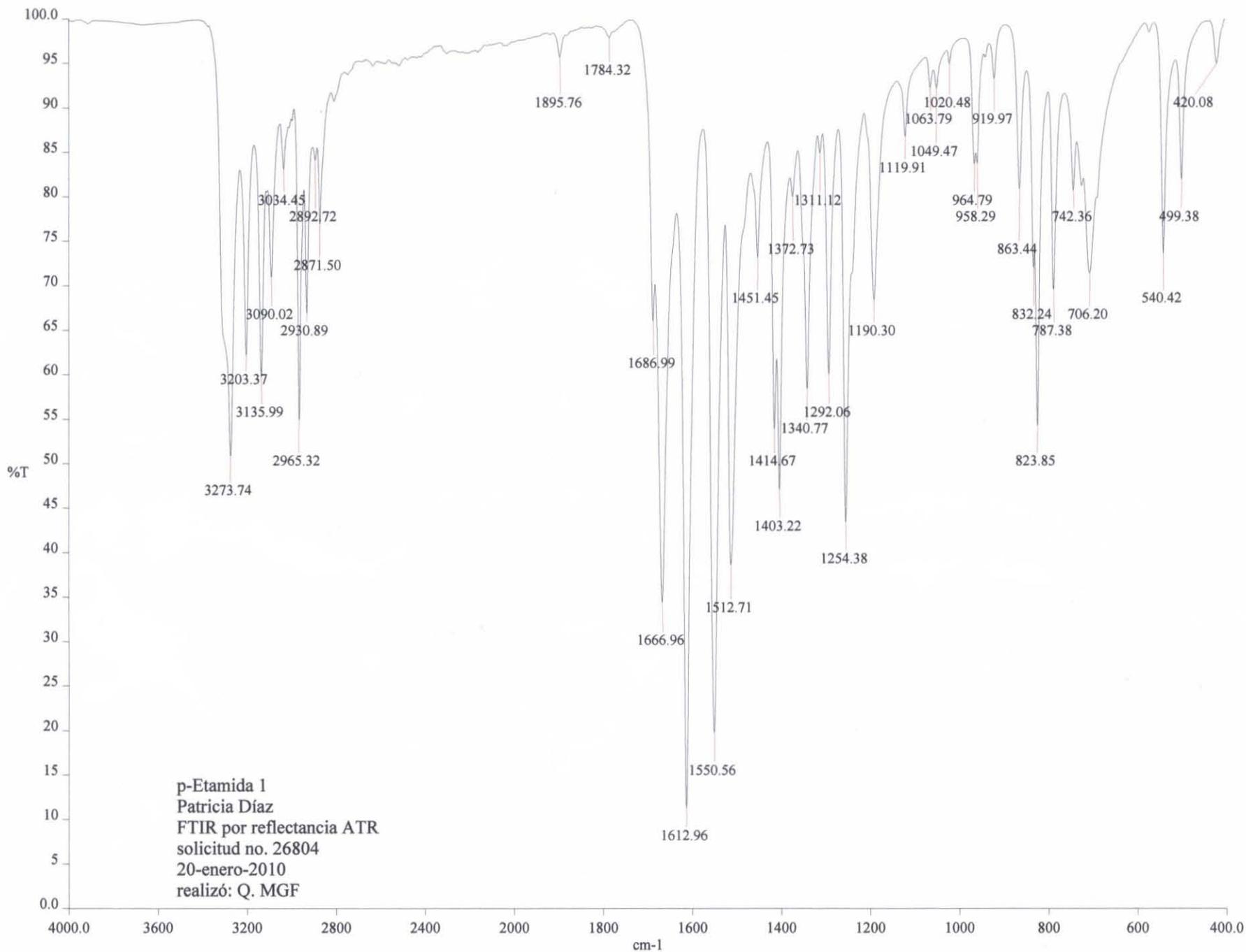
Date: 7/04/111

Time: 11:42:28



----- SAM1287.SP - 7/04/111

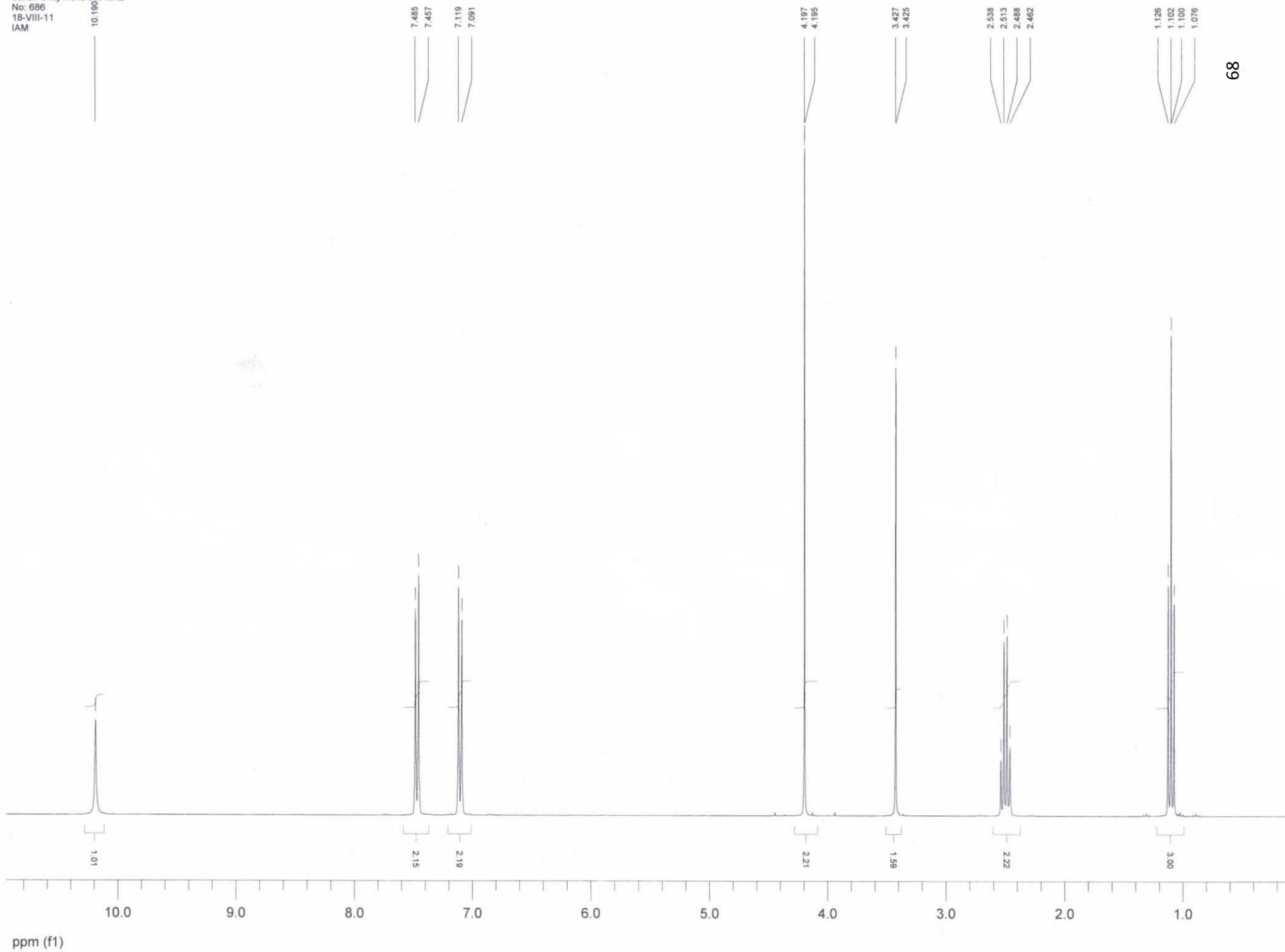
2-Cloro-N-(4- etilfenil)acetamida



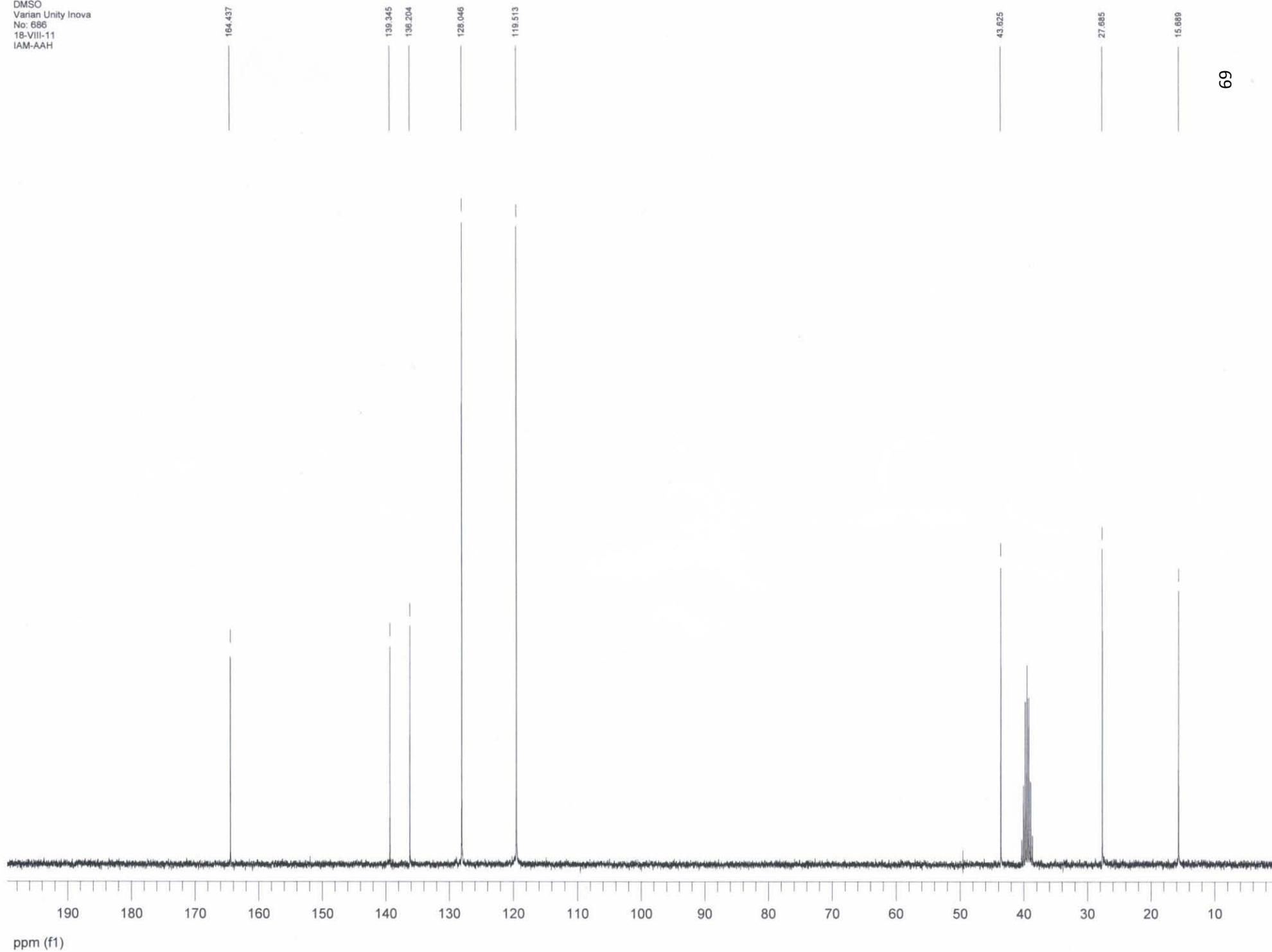
p-Etamida 1
 Patricia Díaz
 FTIR por reflectancia ATR
 solicitud no. 26804
 20-enero-2010
 realizó: Q. MGF

c:\pel_data\spectra\organica\rocio pozas h\pd26804.sp

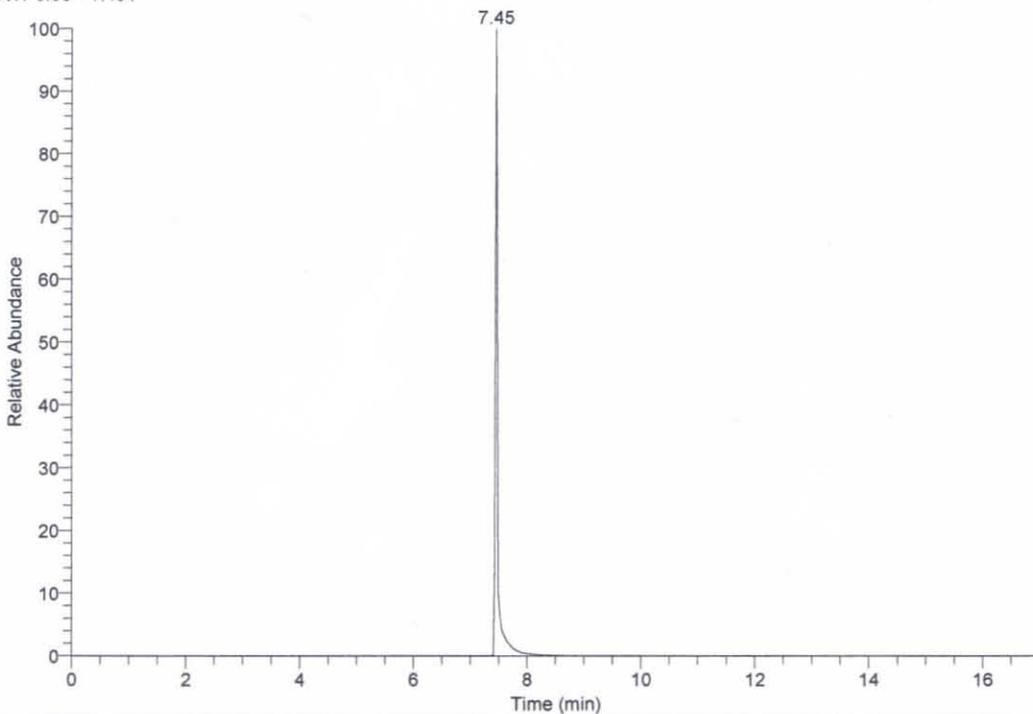
P-Et-Amida
Dra. Rocio Pozas-Patricia D.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No: 686
18-VIII-11
IAM



P-Et-Amida
Dra.Rocio Pozas-Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No: 686
18-VIII-11
IAM-AAH

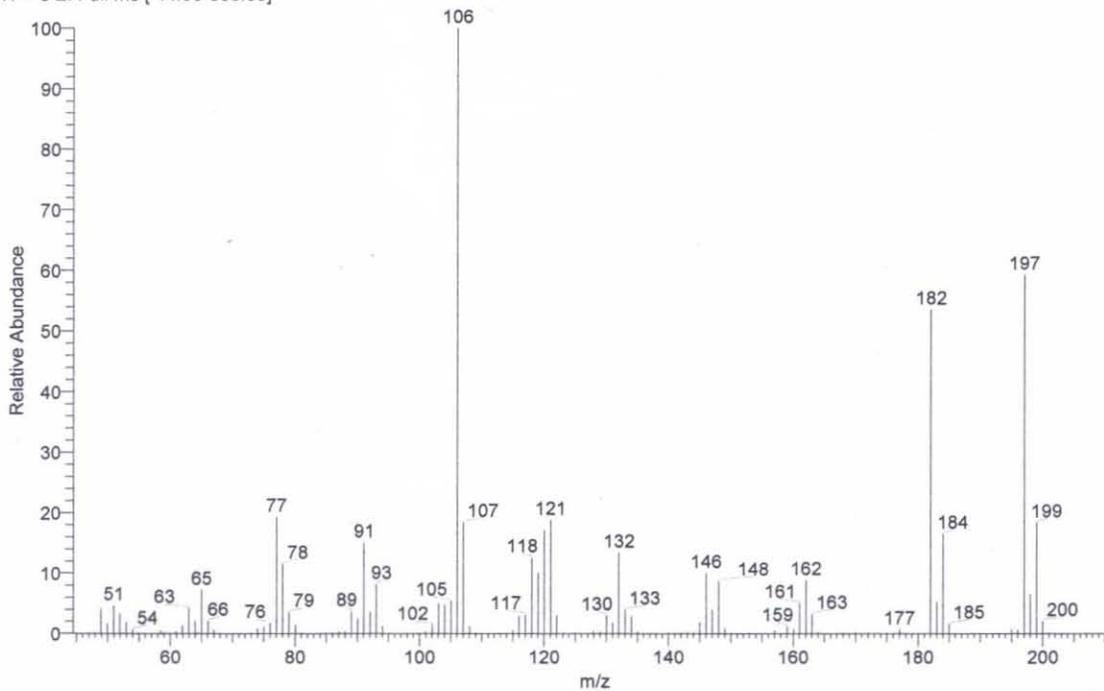


RT: 0.00 - 17.01



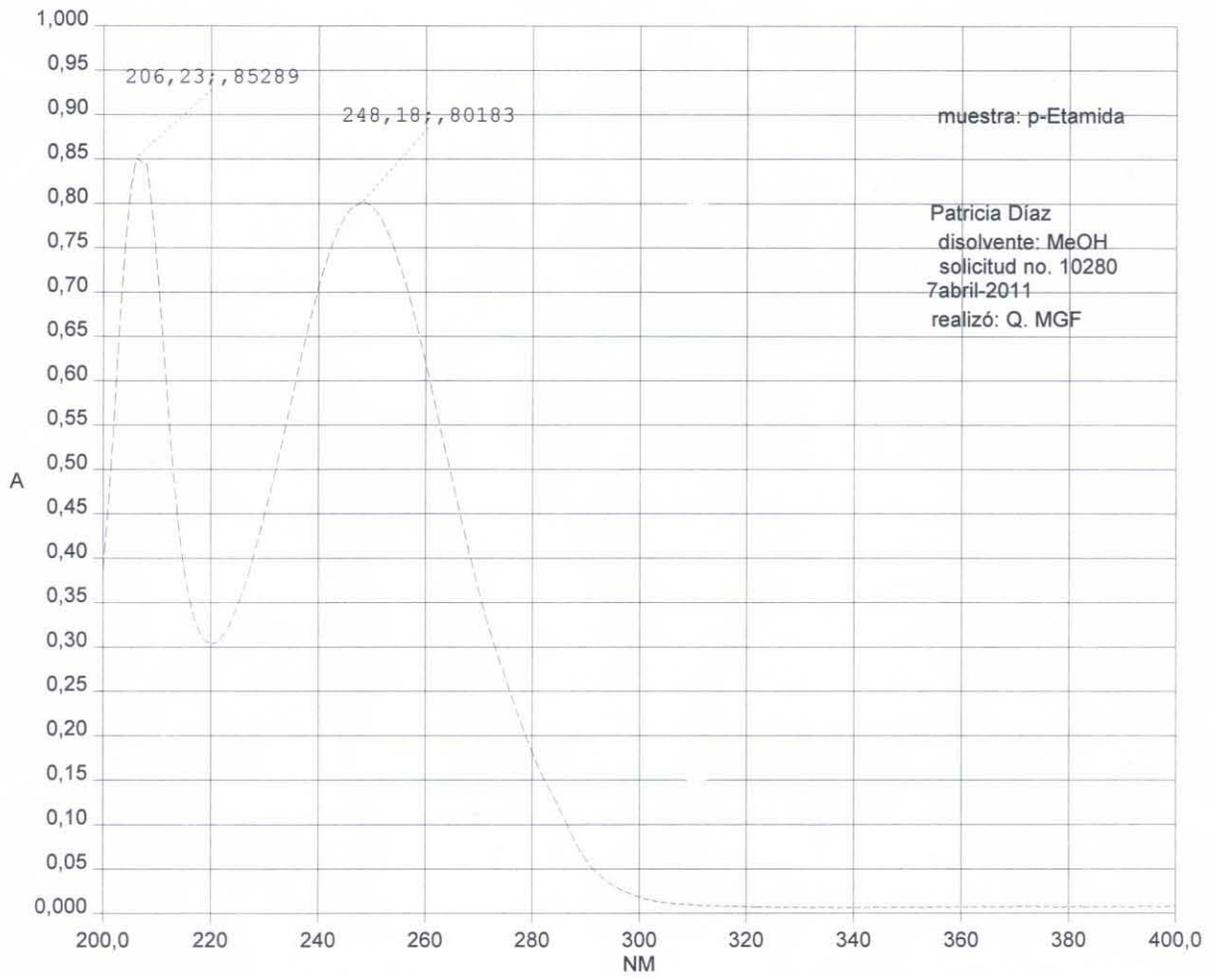
NL:
4.06E8
TIC MS
OT5539_1

OT5539_1 #353-355 RT: 7.43-7.47 AV: 3 NL: 4.56E7
T: + c EI Full ms [44.50-600.50]



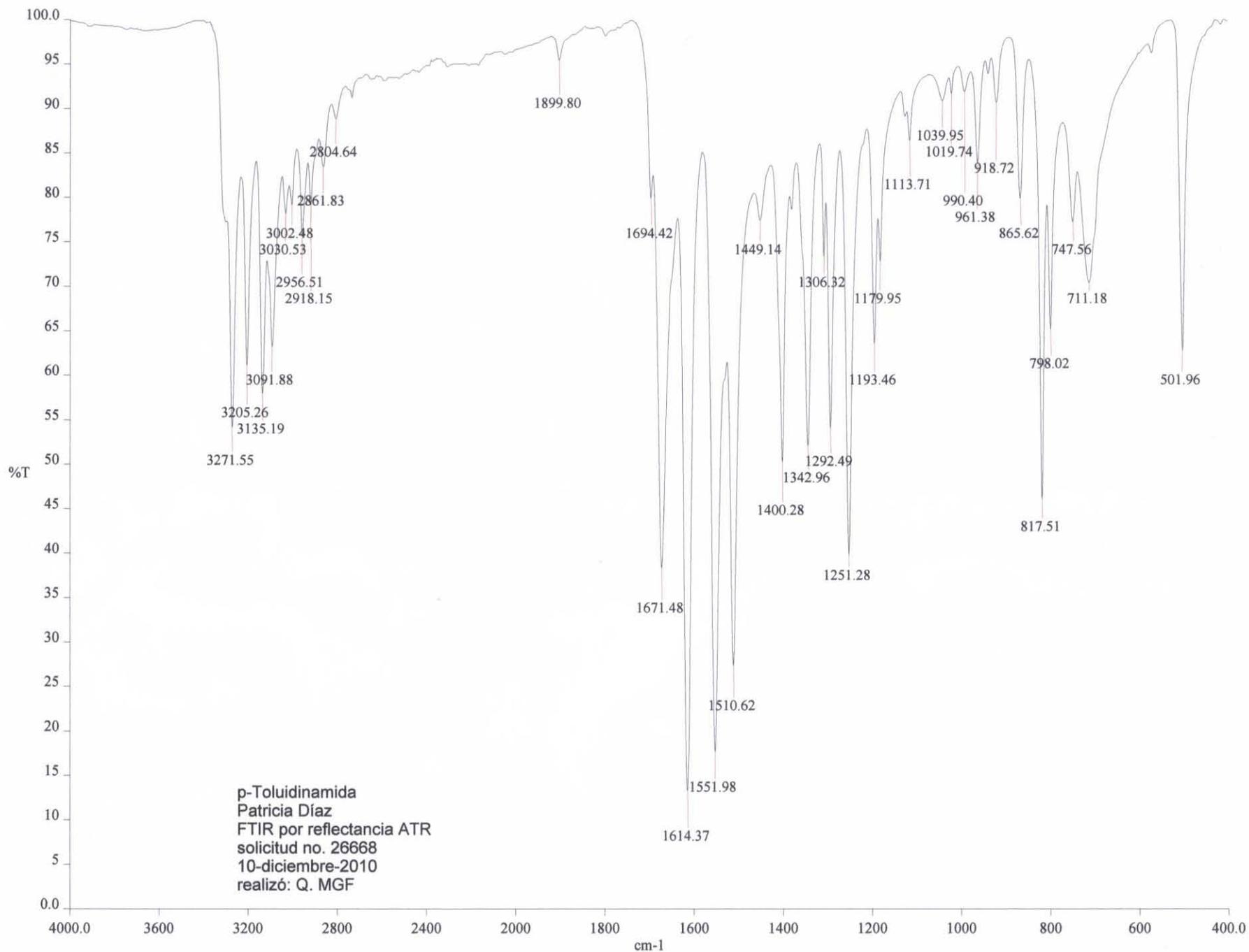
Date: 7/04/11

Time: 11:15:51

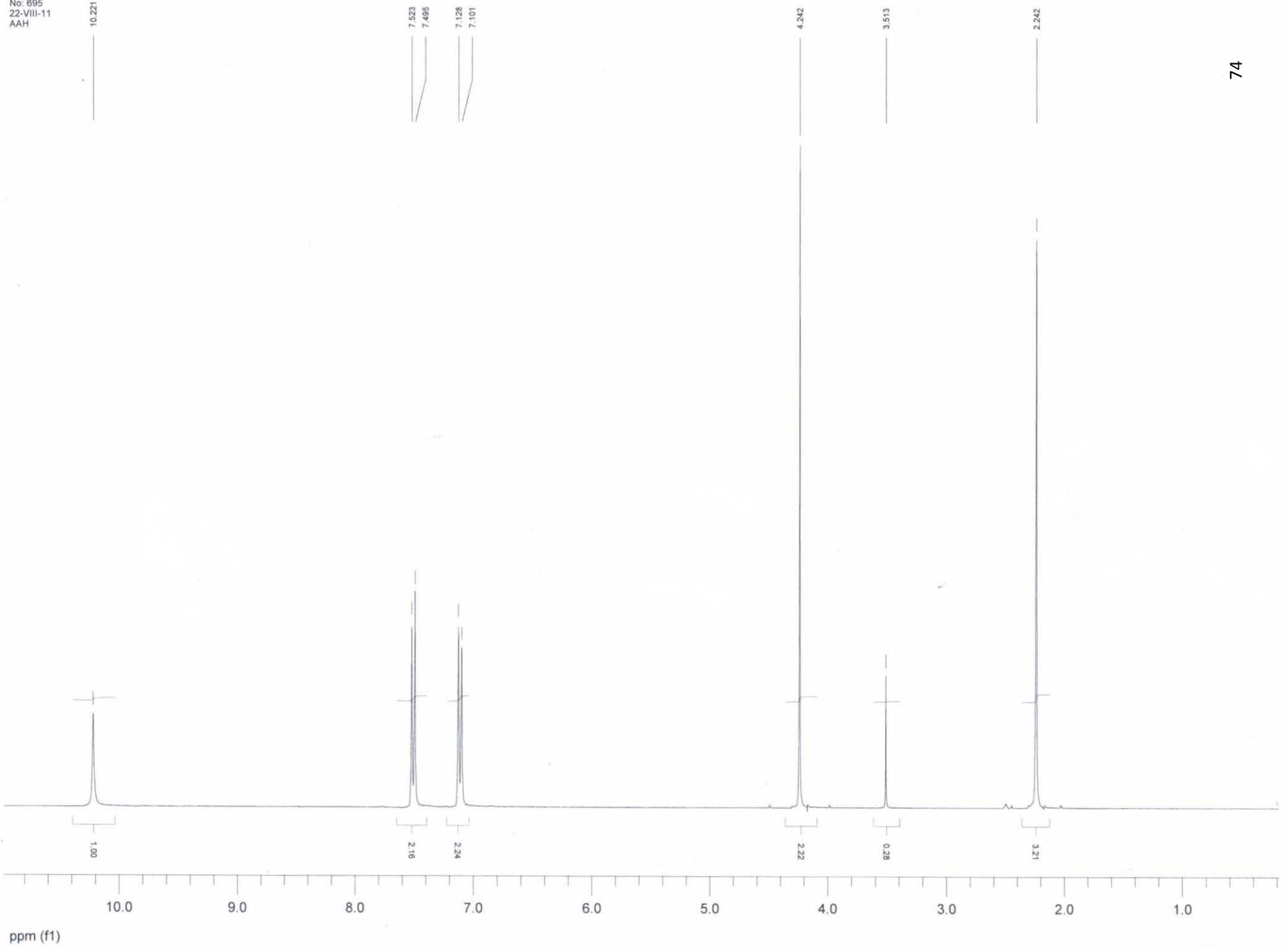


----- SAM1283.SP - 7/04/11

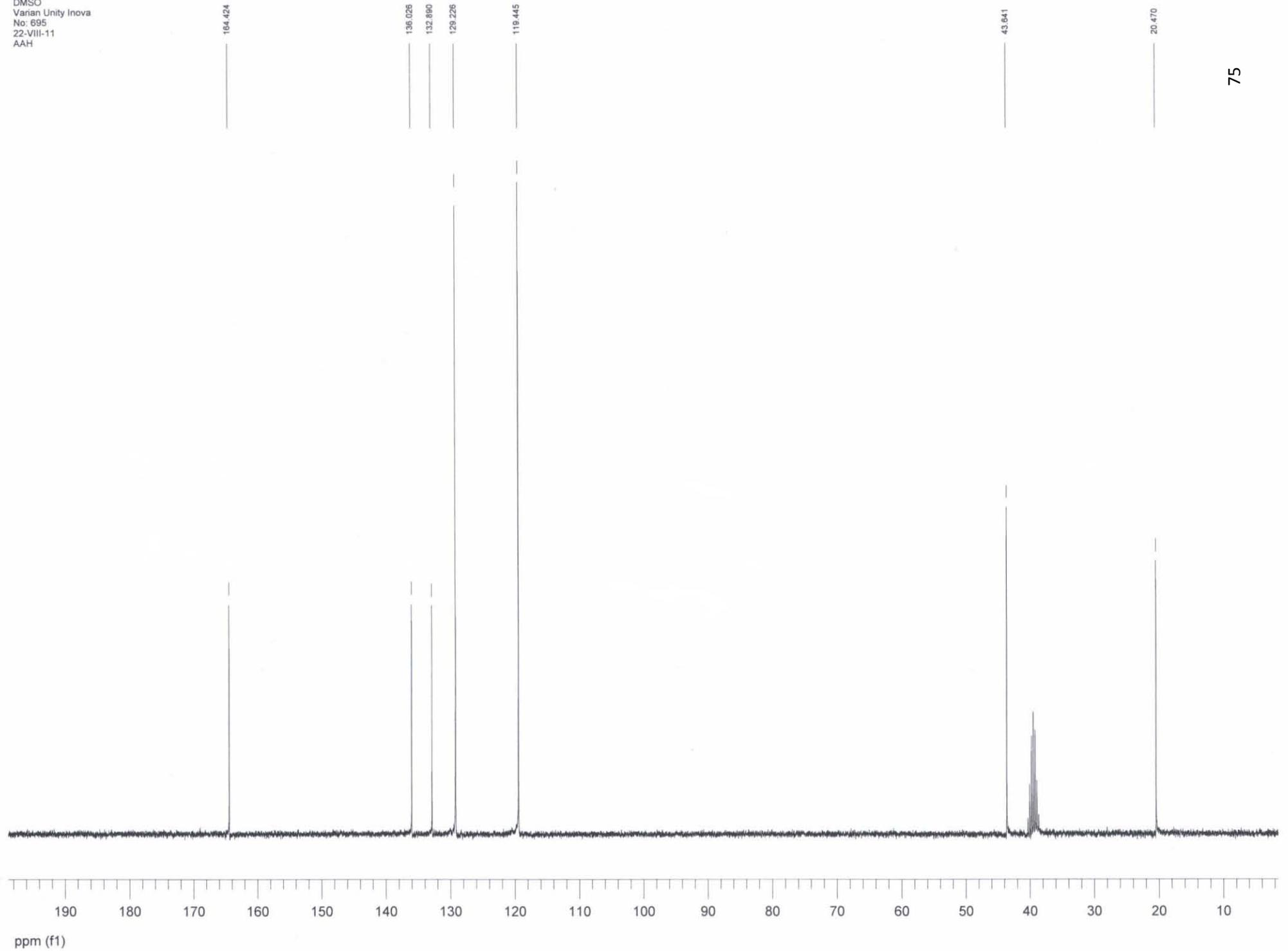
2-Cloro-N-(4- metilfenil)acetamida



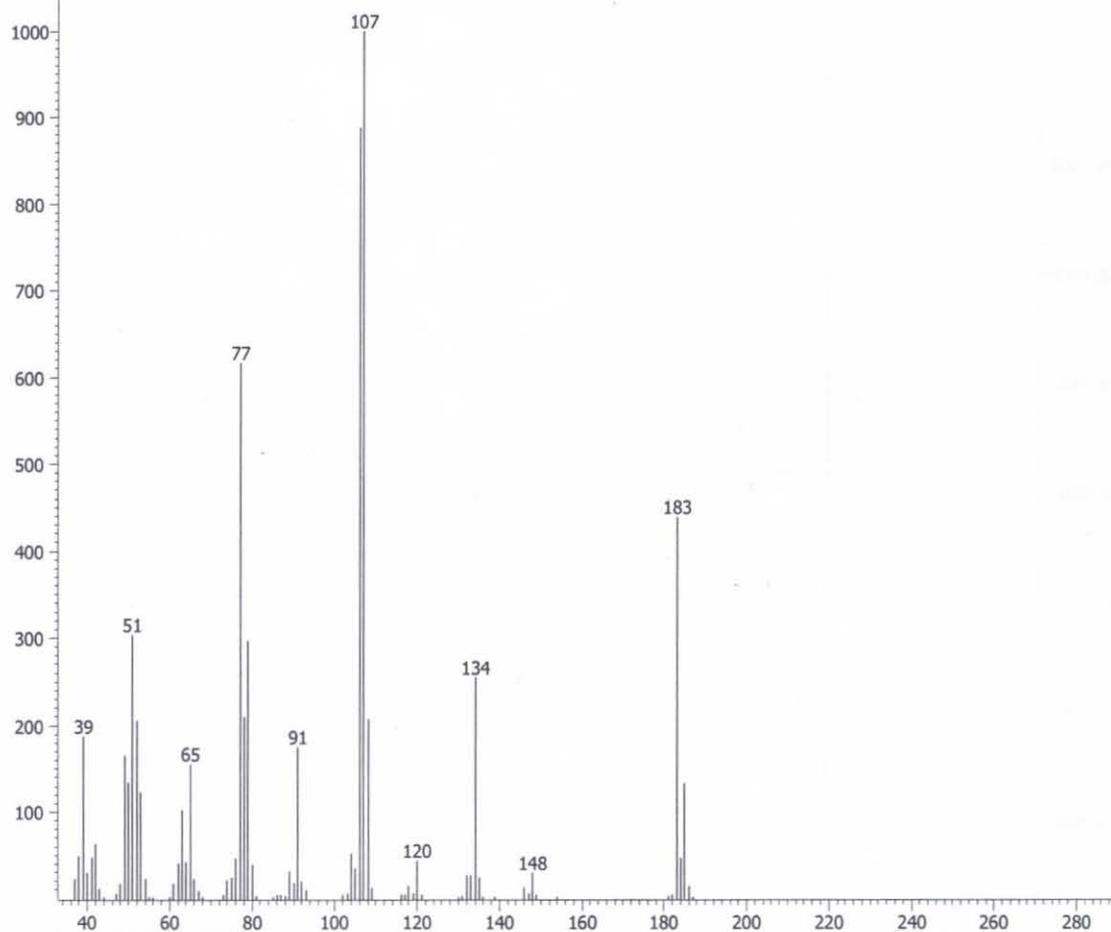
p-Toluidinamida
Dra. Rocio Pozas-Patricia D.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No: 695
22-VIII-11
AAH

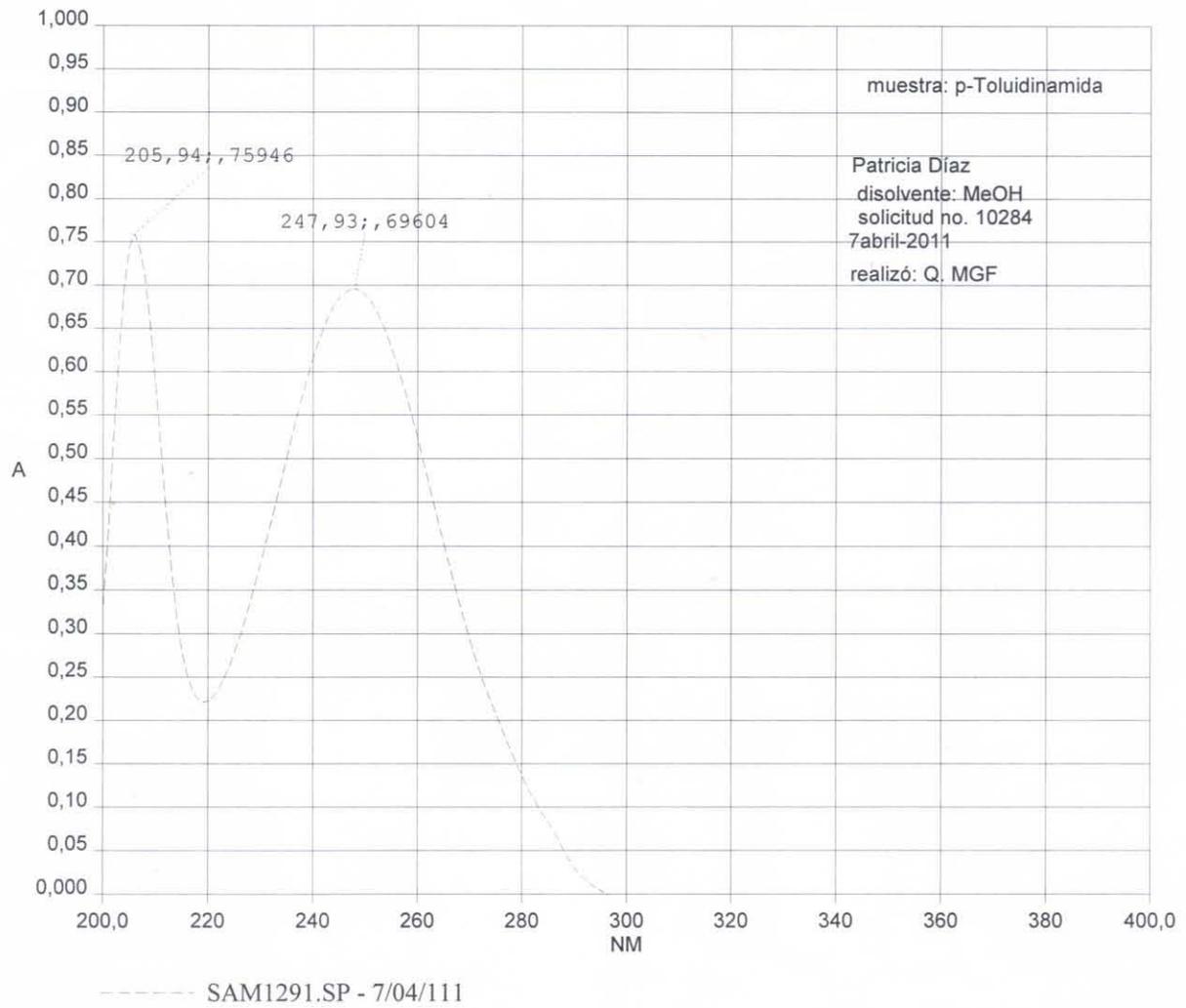


p-Toluodinamida
Dra.Rocio Pozaz- Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No: 695
22-VIII-11
AAH

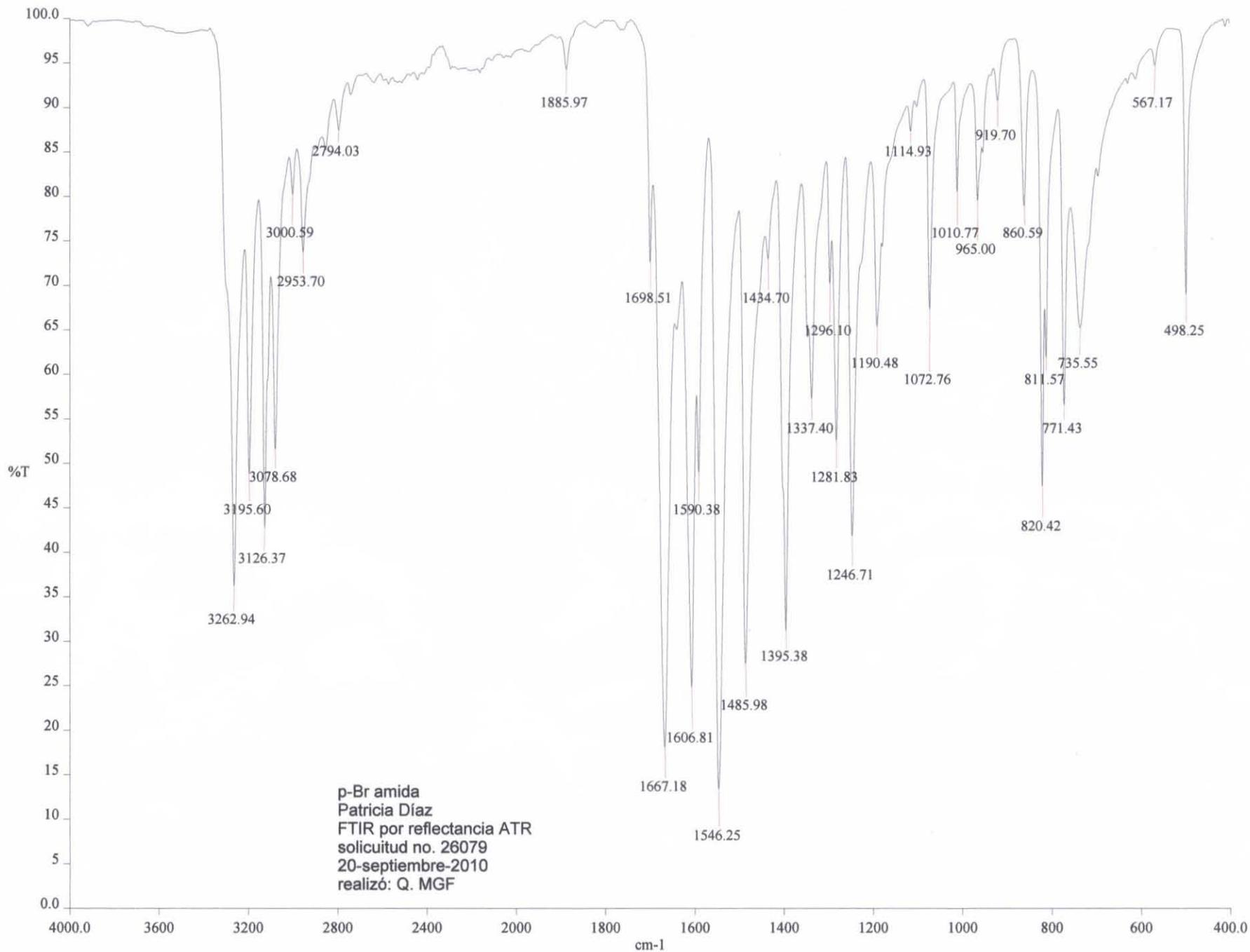


Peak True - sample "OT5325-P-TOLUIDINAMIDA:2", peak 1, at 221.631 s





2-Cloro-N-(4- Bromofenil)acetamida

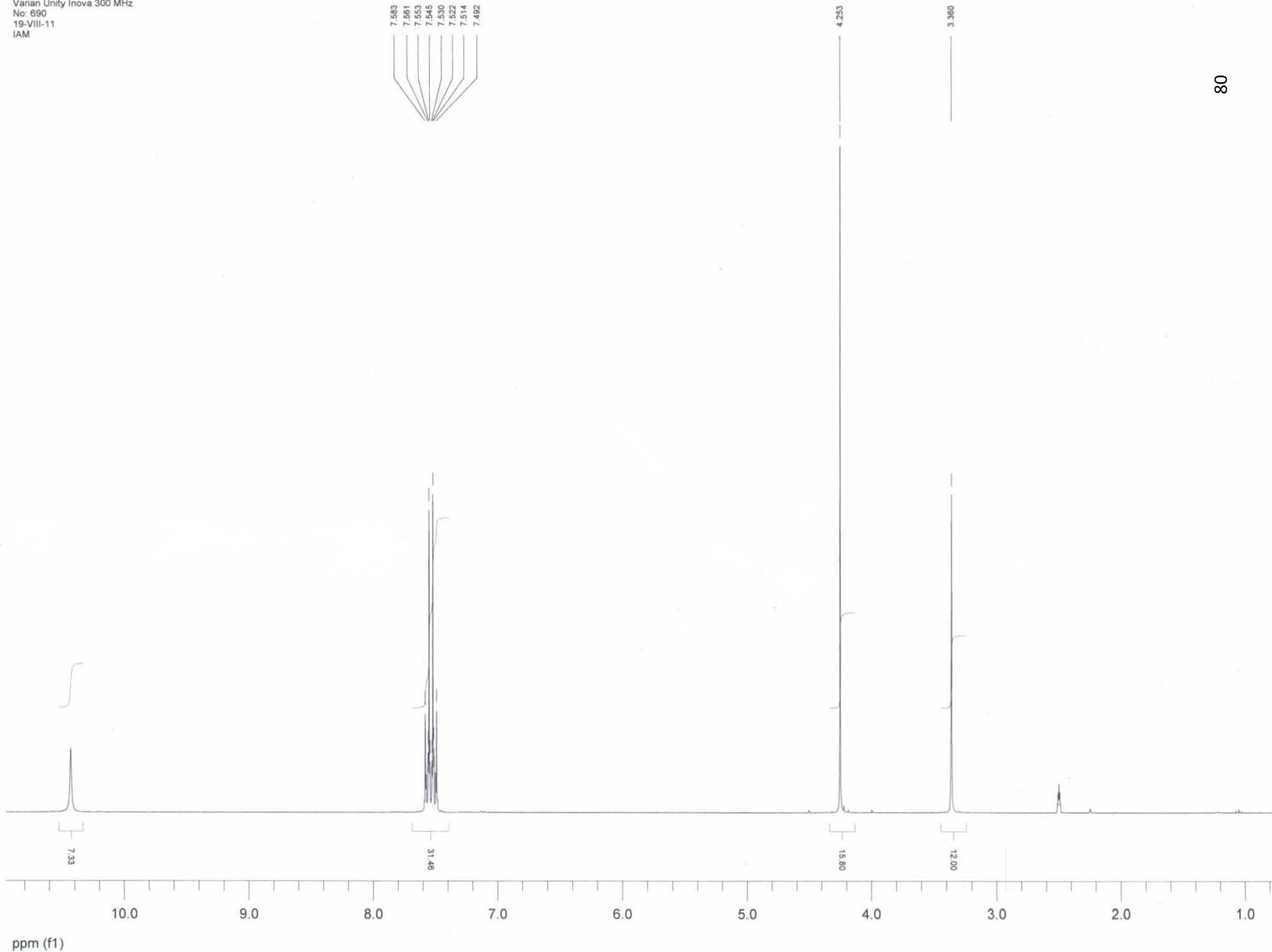


p-Br amida
 Patricia Díaz
 FTIR por reflectancia ATR
 solicitud no. 26079
 20-septiembre-2010
 realizó: Q. MGF

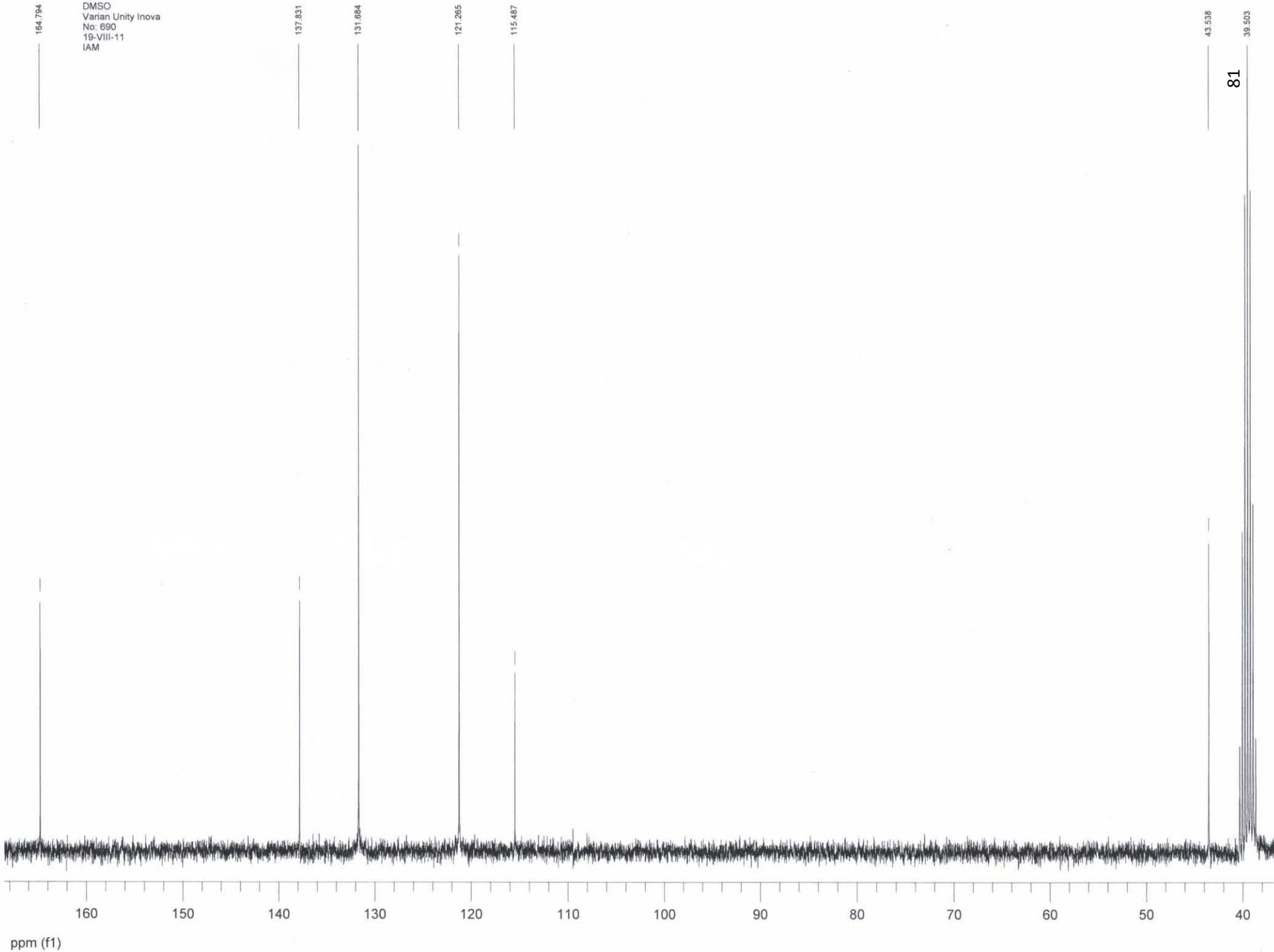
c:\pel_data\spectra\organica\rocio pozas h\pd26079.sp

p-Br-Amida
Dr. R. Pozas-Patricia D.
1H
DMSO
Varian Unity Inova 300 MHz
No: 690
19-VIII-11
IAM

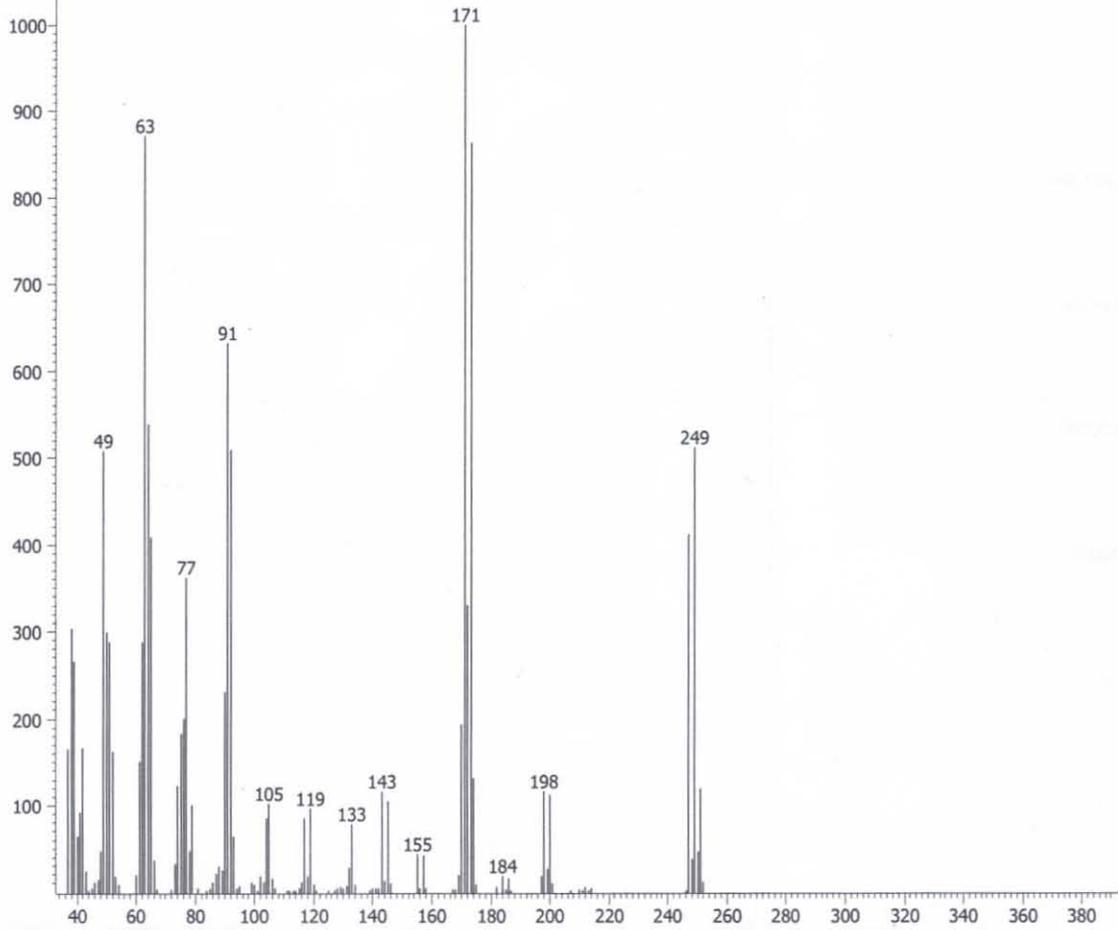
7.583
7.561
7.553
7.545
7.530
7.522
7.514
7.492



p-Br-Amida
Dra. R. Pozas-Patricia D.
13C
DMSO
Varian Unity Inova
No. 690
19-VIII-11
IAM

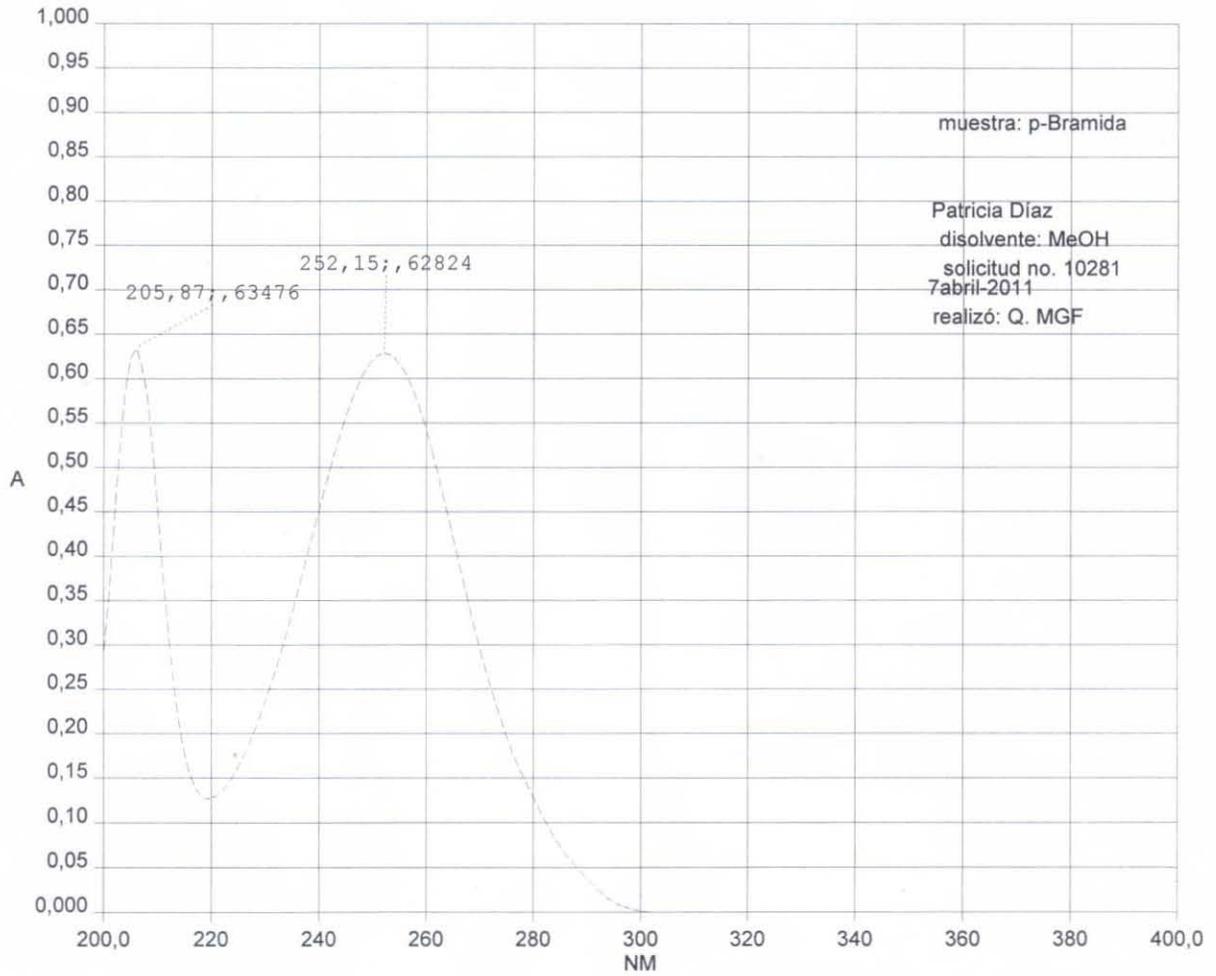


Peak True - sample "OT5326-P-BRAMIDA:2", peak 1, at 256.997 s



Date: 7/04/111

Time: 11:18:15



----- SAM1285.SP - 7/04/111