

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

79/501
W. Negro

**NAFTOQUINONAS SUSTITUIDAS.
SÍNTESIS PROPUESTAS**

INFORME QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS
P R E S E N T A
Q. MARIBEL ELUANI CABRERA.

MÉXICO, D.F.



QUÍMICA
D.E.PG.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	
1.1 Leishmaniasis	1
1.2 Búsqueda de nuevos fármacos	4
1.3 Síntesis de derivados de la menadiona	4
1.4 Reacciones sonoquímicas	4
2. HIPÓTESIS	6
3. OBJETIVOS	7
4. SECCION EXPERIMENTAL	
4.1 Obtención del epóxido	8
4.2 Apertura del epóxido	8
4.3 Caracterización física y espectroscópica	9
5 RESULTADOS	
5.1 Propiedades físicas	10
5.2 Datos espectroscópicos	11
6 ANÁLISIS DE RESULTADOS	
6.1 IR	19
6.2 EM	19
6.3 UV	20
6.4 RMN ¹ H	20
6.5 RMN ¹³ C	25
7 CONCLUSIONES	31
8 BIBLIOGRAFÍA	32

1 ANTECEDENTES

1.1 Leishmaniasis

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por varias especies de protozoarios hemoflagelados que atacan a la piel, mucosas y vísceras del hombre y diversos animales. Son transmitidas por la picadura de la hembra de un pequeño mosquito piloso del género *Phlebotomus* (viejo mundo) y *Lutzomyia* (nuevo mundo).

Las leishmaniasis constituyen una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia para la Organización Mundial de la Salud (OMS). Afectan a 12,000,000 y se encuentran en riesgo más de 350 millones de individuos, pertenecientes a 88 países de los cuales 72 son países en desarrollo.^(1,2)

Esta enfermedad tiene graves consecuencias económicas y psicológicas. Afecta las actividades económicas que se desarrollan en la zona endémica, incluyendo al turismo; sume al campesino en la miseria, al quedar debilitado e incapacitado por ésta enfermedad⁽¹⁾. En algunos casos afecta severamente, el aspecto físico de las personas al causar mutilaciones provocando inclusive el suicidio.

Actualmente la leishmaniasis se está propagando en varias partes del mundo como resultado de cambios epidemiológicos, reportándose casos de co-infecciones de SIDA y leishmaniasis visceral^(3,4)

El agente etiológico es un protozoario del género *Leishmania* que parasita al hombre y a mamíferos domésticos y silvestres. El género se divide en varias categorías taxonómicas⁽¹⁾; como son:

L. braziliensis *L. peruviana* *L. aethiopica* *L. mexicana* *L. tropica*, *L. major*, *L. donovani*.

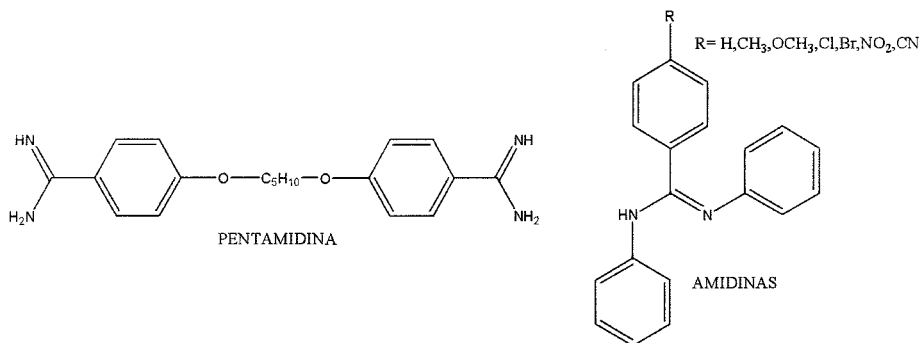
A nivel mundial se localizan en el sudeste de Europa, norte de África, Oriente Medio, Irán, Afganistán, Pakistán, India, China⁽⁵⁾ sur de Rusia, Sudan, Etiopía y Kenia, América Central, Sudamérica, sur de Texas y en las laderas centrales de los andes⁽⁶⁾

En México la leishmaniasis se distribuye en los estados de Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Tabasco, Veracruz, San Luis Potosí, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chiapas, Oaxaca, Michoacán, Jalisco, Nayarit, en la cuenca del Balsas.

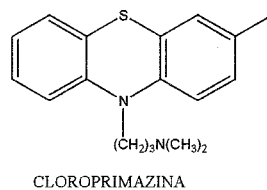
El tratamiento de elección son los antimoniales pentavalentes como antimonio de meglumina y estibogluconato de sodio, anfotericina, pentamidina, ketoconazol, metronidazol, paromicina con o sin un antimonial, el Nifurtimox que es efectivo en algunos casos.⁽⁵⁾

La OMS sugiere que las lesiones especies cutáneas pueden ser tratadas con mepacrine, Pentosam® o Glucantime®. Tratamiento combinado de sulfato de paromicina con cloruro de metil bencetonio o urea han dado respuestas satisfactorias. Aunque con una terapia exhaustiva pueden mejorar las lesiones, los pacientes recaen.⁽⁷⁾

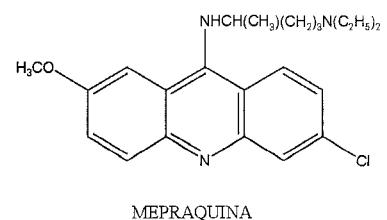
Amidinas: Canto-Cavalherio y colaboradores⁽⁸⁾ probaron la actividad de diferentes amidinas contra *L. Amazonensis*, y *T. cruzi* encontrando que tenían mayor actividad contra la primera especie, sin embargo ninguna presentó mayor actividad que la pentamidina. Los derivados más activos en ambos casos fueron derivados substituidos con grupos metoxi y bromo.

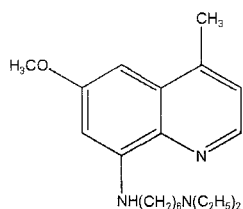


Algunos derivados de la fenotiazina han mostrado actividad antiprotozoaria, como la clorprimazina que tiene actividad contra *L. donovani*⁽⁹⁾:



Acridinas y quinolinas: estos compuestos se han usado como compuestos líder contra malaria, en el caso de la mepraquina es recomendada en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.





WR 6026

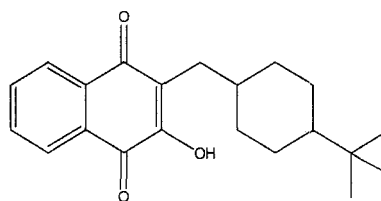
Peters⁽¹⁰⁾ reportó la actividad leishmanicida de varias 8-aminoquinolinas contra *L. major* y *L. M. Amazonensis*, entre las cuales se encuentra el compuesto WR 6026 que está en pruebas clínicas para el tratamiento de leishmaniasis visceral.

Naftoquinonas

Las naftoquinonas son biológicamente importantes ya que presentan actividad farmacológica y citotóxica⁽¹¹⁾, se emplean^(12,13,14) como antiinflamatorios, bactericidas, fungicidas, antivirales, antitumorales, antimalariales y antimicrobianas.

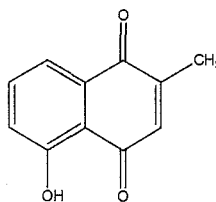
Se ha comprobado la susceptibilidad de *Leishmania* a intermediarios tóxicos de oxígeno⁽¹⁵⁾. Molina⁽¹¹⁾ observa que la producción de especies reactivas de oxígeno, es función de la concentración de naftoquinona empleada, generándose peróxido de hidrógeno y anión superóxido por las reacciones redox que presentan las naftoquinonas. A continuación se mencionan algunas de las naftoquinonas que han probado tener actividad leishmanicida:

La buparvaquona es altamente activa contra *L. donovovani*, una de las especies causantes de la Leishmaniasis visceral.

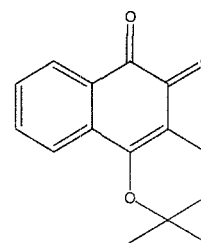


BUPARVAQUONA

Otros compuestos derivados de plantas con notable actividad antiprotozoaria son la plumbagina y la β -lapachona que tienen actividad leishmanicida y tripanocida^(9,16)



PLUMBAGINA



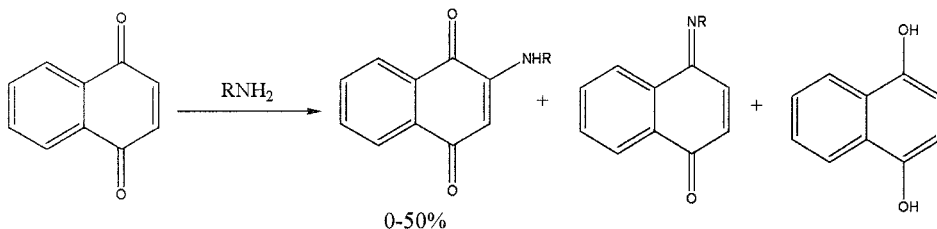
β -LAPACHONA

1.2 Búsqueda de nuevos fármacos

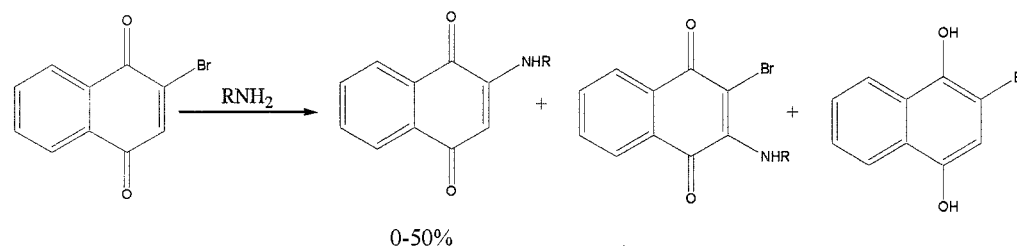
En la búsqueda de un compuesto líder para diseñar medicamentos más eficaces en el tratamiento de las leishmaniasis, se ha probado la actividad leishmanicida de medicamentos empleados para el tratamiento de otras enfermedades también ocasionadas por protozoarios como la malaria y la enfermedad de Chagas, ⁽⁹⁾ las naftoquinonas y sus derivados representan un grupo de compuestos que presentan importante actividad antiprotozoaria, lo que hace importante encontrar nuevas rutas de síntesis de dichos derivados.

1.3 Síntesis de derivados de la menadiona

Los métodos reportados en la literatura se pueden clasificar en dos grupos: el primero involucra la adición directa 1,4 de aminas a la naftoquinona ⁽¹⁷⁾:



El segundo consiste en llevar a cabo un desplazamiento nucleofílico en derivados halogenados ⁽¹⁸⁾:



1.4 Reacciones sonoquímicas

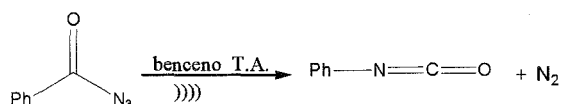
Por muchos años el ultrasonido ha tenido aplicaciones en ingeniería, ciencia y medicina, sin embargo en los últimos años, han aparecido un apreciable número de publicaciones que reportan la aplicación del ultrasonido en síntesis orgánica. ⁽¹⁹⁾

La ventaja que ofrece el uso de este método en síntesis es que las ondas de ultrasonido producen agitación en el seno de la reacción haciendo burbujear el líquido, desafortunadamente el control de la temperatura no es sencillo.

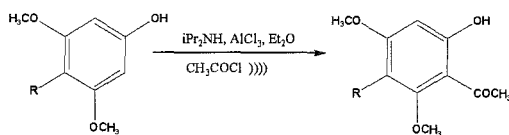
Antecedentes

La mayoría de las reacciones sonoquímicas se llevan a cabo a temperatura ambiente y se denotan con el símbolo:)))). Se clasifican según el número de fases presentes en el medio de la reacción:

- a) Homogéneas: un ejemplo de éste tipo es la transposición de Curtius, en donde la velocidad de formación es mucho más alta que en la agitación convencional.



- b) Heterogéneas: el uso de catalizadores de transferencia de fase en sistemas bifásicos se utiliza ampliamente, sin embargo, se ha encontrado que el uso adicional de ultrasonido en este tipo de sistemas da como resultado emulsiones más finas que permiten un contacto interfase mucho más efectivo, dando como resultado un gran incremento en el rendimiento. Esta metodología se ha empleado en la saponificación, esterificación, solvólisis, acilación de Friedel y Crafts entre otras:



2 HIPÓTESIS

Varios autores^(12,13,14) describen la actividad biológica de diversas naftoquinonas como antiinflamatorios, bactericidas, funguicidas, antivirales, antitumorales, antimalariales, así como antimicrobianas.

Se considera^(12,13,20) que esta actividad esta relacionada con sus propiedades redox, dado que se ha encontrado que las quinonas pueden funcionar como acarreadores de electrones en los procesos oxidativos celulares generando radicales libres en forma sucesiva como son: O_2 , H_2O_2 , OH , especies que causan daño en las membranas celulares.

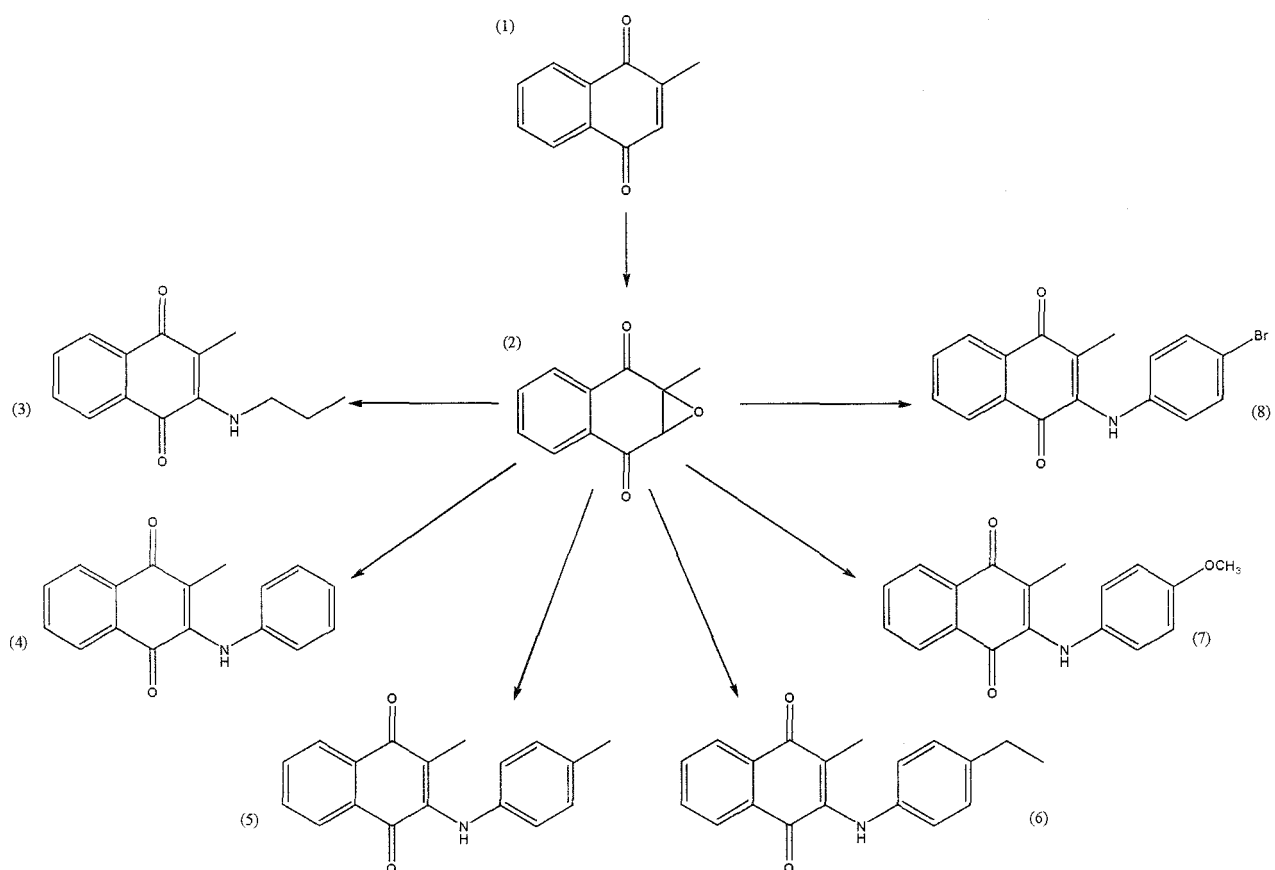
Dichas especies reactivas de oxígeno dañan preferentemente al protozario, dada su deficiencia en enzimas reductoras, a diferencia del sistema inmunológico de los humanos que produce una mayor cantidad de estas enzimas con lo que puede combatir los efectos de las especies tóxicas.

Se espera que si las naftoquinonas tienen la capacidad de producir especies tóxicas como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, etc; tendrán actividad antiprotozoaria. Se propone que modificando la estructura de las naftoquinonas con varios grupos funcionales se pueden mejorar las propiedades redox y con esto su actividad antiprotozoaria.

La síntesis de derivados de menadiona se ha llevado a cabo por diversos métodos^(17,18,21). A través de estos métodos en nuestro grupo se han sintetizado bencilaminas derivadas de la menadiona^(22,23), sin embargo no ha sido posible sintetizar los derivados con arilaminas por el mismo método, por lo tanto en el presente trabajo se propone una nueva ruta para sintetizar dichas aminas a través de una reacción de sustitución sobre el epóxido de la menadiona.

3 OBJETIVOS

• La finalidad de éste trabajo es sintetizar seis derivados de la 2-metil-1,4-naftoquinona sustituidos en la posición tres, a partir del epóxido de la menadiona empleando una nueva ruta de síntesis:

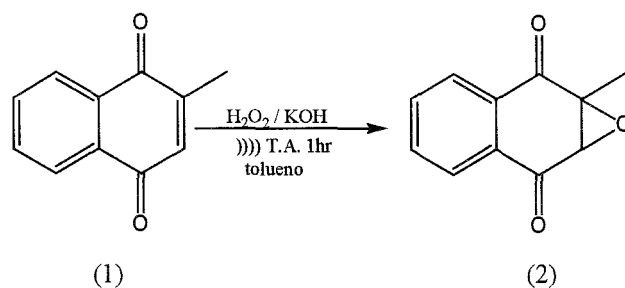


• Caracterizar cada uno de los compuestos sintetizados, mediante técnicas espectroscópicas (IR, EM, RMN ^1H RMN ^{13}C HMBC Y HSQC).

4 SECCIÓN EXPERIMENTAL

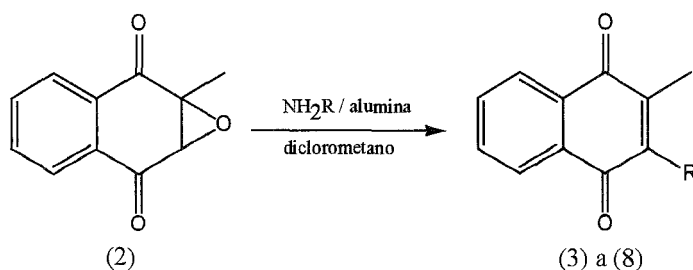
4.1 Obtención del epóxido de la menadiona:

En un matraz bola de 50 mL se colocaron 5.8mmol (1g) de menadiona (1) y una cantidad catalítica de sal de transferencia ($n\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$) en 15 mL de tolueno, esta mezcla se sonicó durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se agregaron 2mL de peróxido de hidrógeno al 30% y 7mL de hidróxido de potasio 1M (25.7mmol), la mezcla se sonicó nuevamente durante 60 minutos; cuidando que la temperatura permaneciera entre 20 y 30°C⁽²⁴⁾. El producto se purificó mediante recristalización por par de disolventes (diclorometano-hexano):

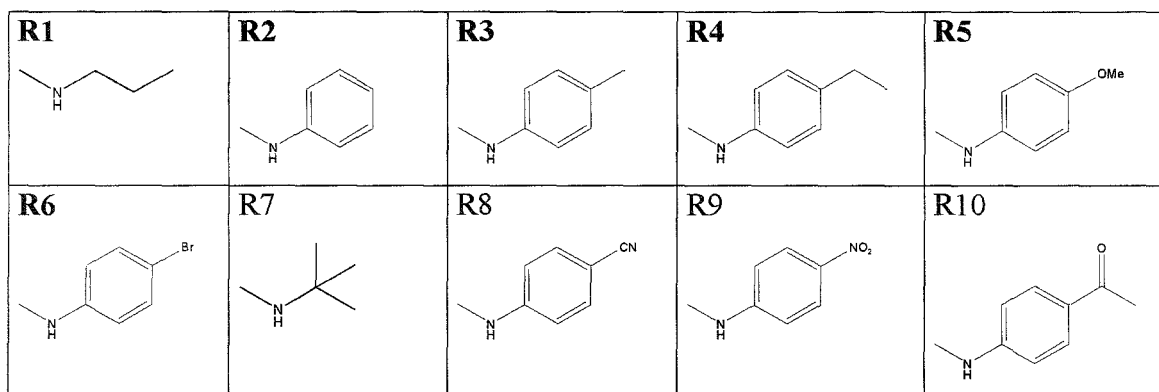


4.2 Apertura del epóxido:

En un matraz bola de 100mL se colocaron 20.25g de alúmina que se seco previamente a 150°C durante una hora, se agregaron 2.7mmol (0.5g) del epóxido de la menadiona (2) disueltos en 15mL de diclorometano y 4.1mmol de la amina correspondiente. La mezcla se sonicó durante dos horas manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C^(24,25), la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y el producto se aisló de la mezcla de reacción empleando una columna flash (90Hex-5AcOEt-5MeOH):



Inicialmente se pretendía obtener los siguientes diez derivados, pero por esta ruta de síntesis sólo fue posible obtener los derivados de las aminas R1 a R6:



4.3 Caracterización física y espectroscópica:

- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.
- Los espectros de infrarrojo se determinaron en estados sólido con una pastilla de KBr en un espectrofotómetro FTIR marca Perkin-Elmer modelo 1605.
- Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se determinaron en CDCl_3 utilizando TMS como patrón de referencia en un espectrómetro Varian a 300MHz y 75MHz respectivamente.
- Los espectros de masas se registraron inyectando la muestra por cromatografía de gases, en un espectrómetro marca JEOL modelo SX-102A la técnica de ionización fue impacto electrónico.

5 RESULTADOS

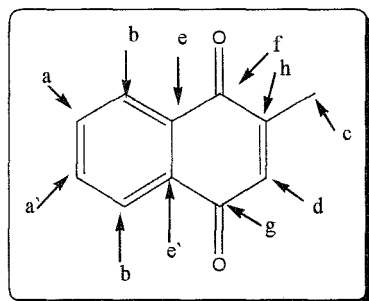
A continuación se mencionan las propiedades físicas y espectroscópicas de la menadiona (1), el epóxido (2) y de las seis aminas derivadas que se obtuvieron:

5.1 Propiedades físicas

	Nombre	Formula molecular	P.M. g/mol	Rend %	P.F. °C	Aspecto fisico
1	Menadiona	$C_{11}H_8O_2$	172	-	105-107	Polvo amarillo
2	Epóxido de la menadiona	$C_{11}H_8O_3$	188	67.6	92-93	Agujas blancas
3	2-metil-3-(propilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{14}H_{15}NO_2$	229	66	70-72	Agujas rojo quemado
4	2-metil-3-(fenilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{17}H_{13}NO_2$	263	51.08	155-157	Agujas rojo quemado
5	2-metil-3-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{18}H_{15}NO_2$	277	42.5	132-134	Polvo rojo quemado
6	2-metil-3-(4-etilfenilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{19}H_{17}NO_2$	291	48.9	120-122	Polvo rojo anaranjado
7	2-metil-3-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{18}H_{15}NO_3$	293	34.8	174-179	Polvo vino
8	2-metil-3-(4-bromofenilamino)-1,4-naftoquinona	$C_{17}H_{12}BrNO_2$	342	38.52	194-196	Agujas rojo vino

5.2 Datos espectroscópicos

MENADIONA (1)

IR (cm⁻¹)

C=O v1664.59

C=C v1622.08

Aromático v 1592.79

CH₃ vas2957.22 , v s2919.17, δs1378.7, δas1458.86

EM (m/z)

Pico base 172

Ion molecular 172

UV

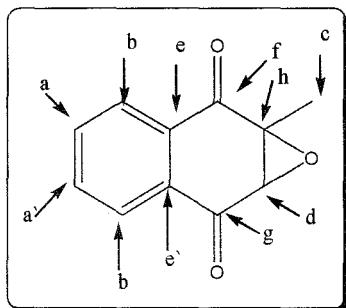
λ_{max} 332.94nmε 2424.8118 Lmol⁻¹cm⁻¹RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J(Hz)
a	7.73	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:5.72 Jab':3.33
a'	7.73	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':6.58 Ja'b': 5.72
b	8.097	Doble de doble	Ja'b':3.38
b'	8.057	Doble de doble	Jbb':0.55
c	2.199	Singulete	
d	6.843	Singulete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)
a	133.606
a'	133.547
b	126.475
b'	126.043
c	16.4317
d	132.177
e	135.639
e'	135.639
f	185.516
g	184.946
h	148.133

EPÓXIDO 2

IR (cm⁻¹)

C-O-C vs 1249.11 vs 856.71

C=O v1696.14

Aromático v1596.18

CH₃ CH vas2963.71 vs2875.30 δas1458.99 δs1337.58

EM (m/z)

Pico base 173

Ion molecular 188

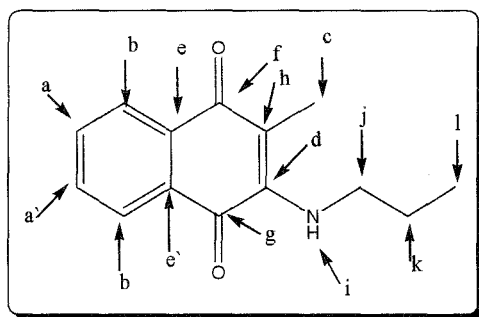
UV

λ_{max} 224.10 nmε 28903.19 Lmol⁻¹cm⁻¹RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.731	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.4 Jab':3.6
a'	7.731	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':6 Ja'b':7.4
b	7.988	Doble de doble	Ja'b':5.8
b'	7.919	Doble de doble	Jbb':3.6
c	3.854	Singulete	
d	1.725	Singulete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)
a	134.536
a'	134.347
b	127.420
b'	126.783
c	14.669
d	61.341
e	132.071
e'	131.957
f	191.913
g	191.746
h	61.417

2-metil-3-(propilamino)-1,4-naftoquinona (3)**IR (cm⁻¹)**

N-H	vs 3315.63 δs 1512.56
C-N	v 1274.15
C=O	vs 1672.68
C=C	vs 1600.04
Aromático	v 3071.34 v 1566
CH ₃ CH ₂	δas 1453.49 δs 1341.09

EM (m/z)

Pico base	200
Ion molecular	229

UV

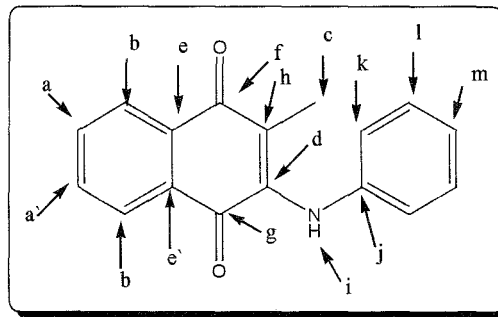
λ _{max}	471.71
ε	5555.65 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.806	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.6 Jab':1.6
a'	7.713	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':7.6 Ja'b':7.6
b	8.049	Doble de doble	Ja'b':1.4
b'	8.008	Doble de doble	Jbb':0.8
c	2.217	Singulete	
i	2.911	Singulete	
j	3.621	Triplete	
k	1.712	Sextuplete	
l	1.006	Triplete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	135.037	e'	131.387
a'	132.716	f	183.116
b	126.481	g	183.048
b'	126.417	h	112.025
c	11.290	j	47.336
d	147.017	k	24.826
e	134.221	l	11.035

2-metil-3-(fenilamino)-1,4-naftoquinona (4):**IR (cm⁻¹)**

N-H	vs3321.82	δs1573.42
C-N	v 1334.4	
C=O	v 1664.49	
C=C	v 1627.46	
Aromático	v 1588.66	monosustitución: δ 713.94, 698.27, 683.86
CH ₃	vas3018.24	

EM (m/z)

Pico base	262
Ion molecular	263

UV

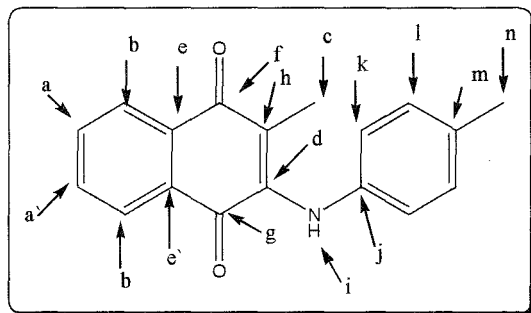
λ _{max}	479.23 nm
ε	4577.84 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J(Hz)
a	7.729	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.8 Jab':1.6
a'	7.652	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':7.6 Ja'b':7.8
b	8.128	Doble de doble	Ja'b':1.2
b'	8.092	Doble de doble	Jbb':0.4
c	1.758	Singulete	
i	7.408	Singulete	
k	6.805	Doble de doble	Jkm:1.2
l	7.335	Triplete	Jkl:7.4
m	7.116	Triplete	Jml:7.4

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	134.418	f	184.527
a'	132.425	g	182.527
b	126.349	h	118.894
b'	126.189	j	139.779
c	13.970	k	122.230
d	142.414	l	128.870
e	133.239	m	124.078
e'	130.427		

2-metil-3-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona (5):**IR (cm⁻¹)**

N-H	v 3313.55
C-N	v
C=O	vs1669.06
C=C	vs1629.47
Aromático	v1571.07 disustituido: 819.72,854.60
CH ₃	vas 3038.24

EM (m/z)

Pico base	262
Ion molecular	267

UV

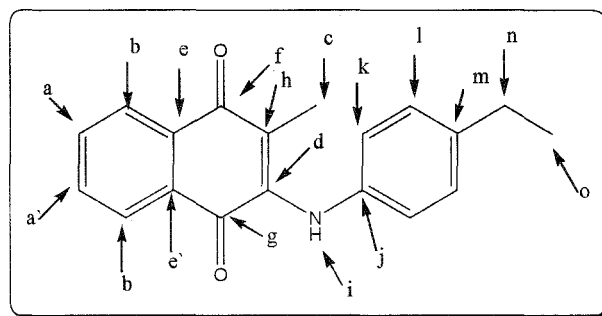
λ _{max}	486.93 nm
ε	6412.47 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.716	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:8 Jab':1.2
a'	7.634	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':7.4 Ja'b': 8
b	8.108	Doble de doble	Ja'b:1.2
b'	8.069	Doble de doble	Jbb':0.4
c	1.739	Singulete	
i	7.378	Singulete	
k	7.128	Doblete	Jkl: 8
l	6.892	Doblete	
n	2.338	Singulete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	133.981	f	191.886
a'	132.256	g	191.727
b	126.249	h	117.774
b'	126.089	j	137.131
c	13.706	k	122.567
d	142.647	l	129.353
e	132.267	m	140.397
e'	130.358	n	20.843

2-metil-3-(4-etilfenilamino)-1,4-naftoquinona (6):**IR (cm⁻¹)**

N-H	vs 3332.79 δs 1573.87	CH ₃ CH ₂
C-N	vs 1336.75	vs CH ₃ :2962.75 vs CH ₂ :2929.20
C=O	vs 1695.4	vs 2870.36
C=C	vs 1633.08	δas 1454.26 δs 1375.75
Aromático	vs1596.15 disustituido δ 857.65 832.6	

EM (m/z)

Pico base	262
Ion molecular	291

UV

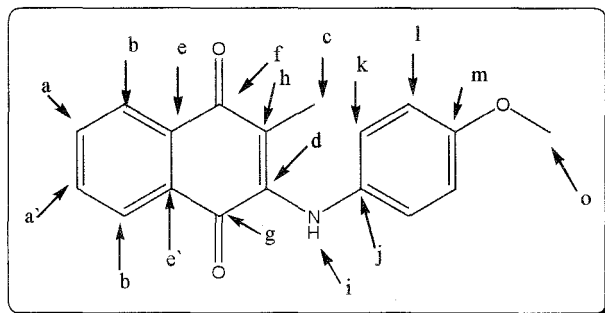
λ _{max}	488.1 nm
ε	4423.18 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.714	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.7 Jab':1.5
a'	7.629	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':7.4 Ja'b': 7.5
b	8.114	Doble de doble	Ja'b':1.5
b'	8.070	Doble de doble	Jbb':0.3
c	1.741	Singulete	
i	7.388	Singulete	
k	7.152	Doblete	Jkl:11.2
l	6.798	Doblete	
n	2.637	Cuadruplete	
o	1.238	Triplete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	134.350	g	182.579
a'	132.270	h	117.870
b	126.266	j	137.304
b'	126.113	k	122.574
c	13.749	l	128.151
d	142.631	m	140.391
e	133.289	n	28.223
e'	130.378	o	15.525
f	184.415		

2-metil-3-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona (7):**IR (cm⁻¹)**

N-H	vs 3256.86	δs 1488.63
C-N	vs 1345.6	
C=O	vs 1667.96	
C=C	vs 1615.73	
Aromático	vs 1569.63	disustituido: δs 830.13, 809.21, 789.78
CH ₃	vas 2961.1	
OCH ₃	v c-o 2837.02	

EM (m/z)

Pico base	293
Ion molecular	293

UV

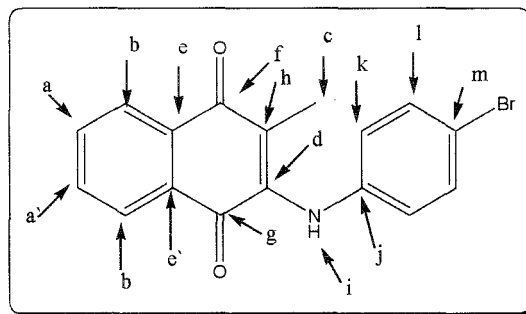
λ _{max}	492.64nm
ε	3614.74 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.712	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.8
a'	7.627	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab':1.2
b	8.1105	Doble de doble de doble	Jaa':7.8
b'	8.071	Doble de doble de doble	Ja'b': 7.8
c	1.704	Singulete	Ja'b:1.2
i	7.350	Singulete	Jbb':0.4
k	6.979	Doblete	Jkl 11.6
l	6.866	Doblete	
n	3.815	Singulete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	134.373	f	184.331
a'	132.192	g	182.588
b	126.267	h	114.024
b'	126.094	j	132.761
c	13.238	k	124.774
d	143.070	l	116.691
e	133.362	m	156.805
e'	130.349	n	55.477

2-metil-3-(4-bromofenilamino)-1,4-naftoquinona (8):**IR (cm⁻¹)**

N-H	vs 3250 δs 1481.22
C-N	vs 1340.12
C=O	vs 1667
C=C	vs 1622.57
Aromático	vs 1569.24 disustituido: δs 826.09, 810.09
CH ₃	vas 2968.25

EM (m/z)

Pico base	262
Ion molecular	341

UV

λ _{max}	475.96nm
ε	11276.53 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹

RMN ¹H

H	δ(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
a	7.736	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jab:7.8 Jab':1.2
a'	7.660	Doble de doble de doble que semeja un triplete dobleteado	Jaa':7.4 Ja'b': 7.8
b	8.123	Doble de doble de doble	Ja'b':1.2
b'	8.085	Doble de doble de doble	Jbb':-
c	1.762	Singlete	
i	7.316	Singlete	
k	7.438	Doblete	Jkl 6.6
l	6.842	Doblete	

RMN ¹³C

C	δ(ppm)	C	δ(ppm)
a	134.514	f	184.468
a'	132.588	g	182.370
b	126.408	h	119.745
b'	126.240	j	142.052
c	14.143	k	123.386
d	138.956	l	131.378
e	133.08	m	116.623
e'	130.331		

6 ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Espectroscopia de infrarrojo

En los espectros de infrarrojo de los seis derivados sintetizados (3-8) se observa una señal fina de mediana intensidad entre 3250cm^{-1} y 3332.79cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H de una amina secundaria

Así mismo, para las seis aminas derivadas (3-8) se observa la banda que corresponde a la vibración del carbonilo (C=O) de la naftoquinona en un intervalo 1664.49cm^{-1} a 1695.4cm^{-1} y para el doble enlace (C=C) de 1588.76cm^{-1} a 1633.08cm^{-1} .

Si comparamos el intervalo anterior con la frecuencia correspondiente al enlace C=O de la menadiona 1622.08cm^{-1} , encontramos que para los derivados las bandas correspondientes a este mismo enlace se encuentran a frecuencias más bajas, debido a que en estos la naftoquinona tiene una conjugación extra con el grupo N-H de la amina.

La banda correspondiente a la parte aromática de los compuestos se encuentra en un intervalo de 1569.74cm^{-1} y 1592.4cm^{-1}

Para el compuesto (7) se observa una banda fina de baja intensidad en 2837.43cm^{-1} correspondiente al grupo OCH_3 .

6.2 Espectrometría de masas

En todos los compuestos se observa el ion molecular que es impar en el caso de todos los derivados (3-8) ya que tienen solo un nitrógeno en su estructura. Para la menadiona y el epóxido el ion molecular es par.

El pico base es diferente en cada caso para la menadiona (1) y el derivado con un grupo metoxi (7) el pico base corresponde al ion molecular; en los compuestos 3 y 6 el pico base corresponde a la pérdida de 29 unidades (grupo etilo); el compuesto (4) presenta el pico base con una unidad menos probablemente debido a la pérdida de un hidrógeno.

Para los compuestos 5 y 8 el pico base (262) es producto de la pérdida del sustituyente en el anillo aromático de la amina.

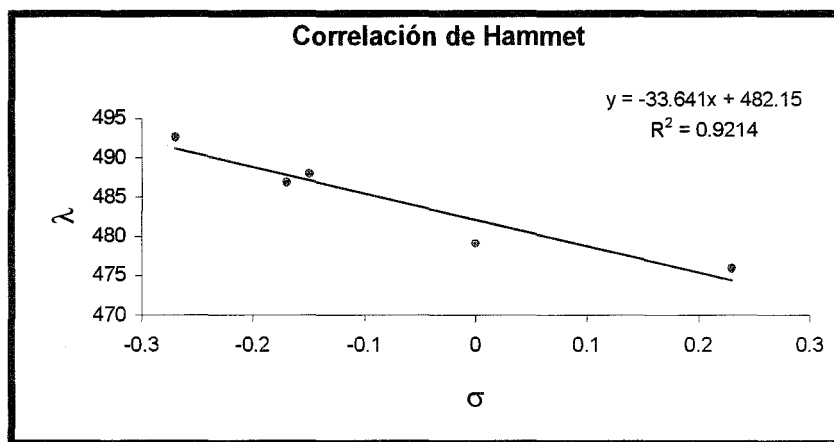
En el espectro del compuesto 8 con ion molecular en 341m/z se observa el ion M+2 en 343m/z con intensidades muy parecidas debido a la composición isotópica del bromo (^{79}Br 50.5% y ^{81}Br 49.5%).

6.3 Espectroscopia Ultravioleta

Se obtuvieron los espectros de ultravioleta de las seis aminas derivadas así como de la menadiona y el epóxido de ésta. En la tabla 4 se registran la λ_{max} , ϵ , σ_{para} de Hammett y los valores de F y R para las aminas 4 a la 8.

Se observa que existe correlación entre la λ_{max} y la constante de Hammett es decir con el carácter electroattractor, como es el caso del compuesto (8), o bien electrodonador compuestos (5) al (7), ya que a medida que disminuye la σ de Hammett del sustituyente, es decir su capacidad atrayente de electrones, la longitud de onda aumenta (gráfica 1).

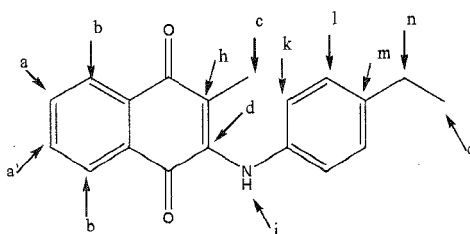
Lo anterior se debe a que la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del anillo aromático responsable de la absorción de la longitud de onda máxima se ve más favorecida a medida que el sustituyente en para se vuelve menos atrayente.



6.4 Resonancia Magnética Nuclear ^1H

Los desplazamientos se muestran en la tabla 1 y las constantes de acoplamiento en la tabla 2.

La asignación de protones se hizo por posiciones como se muestra en la siguiente figura:



Protones aromáticos de la 1,4-naftoquinona:

Los protones de la posición **a** presentan para todos los casos un doble de doble de doble (ddd) que semeja a un triplete dobleteado (td) y el desplazamiento químico oscila entre δ 7.712 y δ 7.806. Los protones **a'** presentan una señal similar con desplazamiento entre δ 7.627 y δ 7.713.

Los protones de la posición **b** muestran en todos los casos un doblete dobleteado (dd) y el desplazamiento químico oscila entre δ 8.049 y δ 8.128. Los protones en la posición **b'** presentan una señal similar con un desplazamiento químico entre δ 8.008 y δ 8.092. Ver tabla 1

Para éste tipo de protones las constantes de acoplamiento en la posición orto tienen valores que se encuentran para **Jaa'** entre 4.8Hz y 7.8Hz; para **Jab** entre 7.6Hz y 8Hz, **Ja'b'** los valores van de 7.5Hz a 8Hz, las constantes de acoplamiento en meta **Jab'** tienen valores entre 1.2Hz y 1.6Hz, para **Ja'b** los valores se encuentran entre 1.2Hz y 1.5Hz. y en para **Jbb'** se encuentran entre 0.3 y 0.8Hz.

Protones alifáticos de la 1,4-naftoquinona:

Los protones identificados como **c** corresponden al metilo de la posición 2 de naftoquinona, en todos los casos se presentan por un singulete con desplazamientos que oscilan entre δ 1.704 y δ 2.217, como se puede observar, se encuentran ligeramente desplazados a campo bajo debido al efecto del sustituyente de la amina encontrado en la posición 1 de la naftoquinona.

Protón en la posición 3 de la 1,4-naftoquinona:

Solo se encuentra en la menadiona(1) y el epóxido(2) en la posición **d** y su desplazamiento químico esta entre δ 6.843ppm y δ 1.725ppm respectivamente. La diferencia entre estos desplazamientos se debe a que el hidrógeno en ésta posición es vinílico solo en la menadiona.

Protón unido a heteroátomo

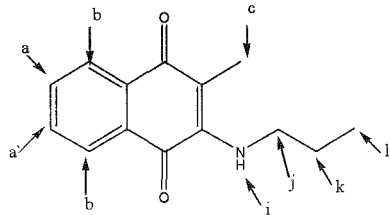
En los seis derivados se observa una señal que desaparece con agua deuterada correspondiente al protón unido al nitrógeno de la amina, posición **i**, los desplazamientos químicos van de campo alto δ 3.621 para el compuesto 3 hasta campo bajo δ 7.378 para el compuesto 5. Ver tabla 1.

Protones del sustituyente de la amina:

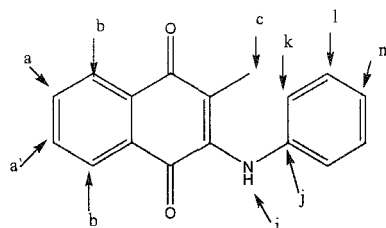
Como ya se menciona se sintetizaron seis aminas, con diferentes sustituyentes, el compuesto 3 con un grupo alquilo (propilo) y los otros cinco los sustituyentes son aromáticos, (compuestos 4 al 8) de los cuales cuatro de ellos tienen un grupo en la posición cuatro del anillo (compuestos 5 al 8). A pesar de que las señales y desplazamientos de los hidrógenos que faltan por discutir son similares en éstos compuestos se discutirán cada uno por separado con la finalidad de explicar ampliamente la naturaleza de cada una de las señales.

2-metil-3-(propilamino)-1,4-naftoquinona (3):

El sustituyente de la amina es un grupo propilo:



El protón en la posición **j** se localiza a campo alto representado por un triplete centrado en δ 3.821 ocasionado por el acoplamiento con los protones **k**; estos a su vez a su vez se caracterizan por un sextuplete centrado en δ 1.712. Por último los protones del metilo en posición **l** presentan un triplete ocasionado por el acoplamiento con los protones en **k** con un desplazamiento químico de δ 1.006.

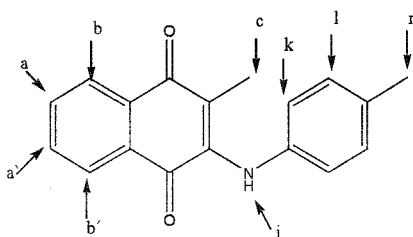
2-metil-3-(fenilamino)-1,4-naftoquinona (4):

la señal correspondiente a los protones en la posición **k**, orto al NH, están representados por un doblete dobleteado (dd) generado por el acoplamiento en orto con los protones en **l** y en meta con los protones en **m**, centrado en δ 6.981; así mismo los protones **l** presentan un triplete centrado en

δ 7.335, generado por el acoplamiento en orto tanto con los protones **k** como con los **m**. Sin embargo éstos últimos presentan un triplete, ya que solo se observa el acoplamiento en orto con los dos protones **l**.

Para las señales anteriores las constantes de acoplamiento son: en orto $J_{kl}=7.4\text{Hz}$ y meta $J_{km}=1.2\text{Hz}$.

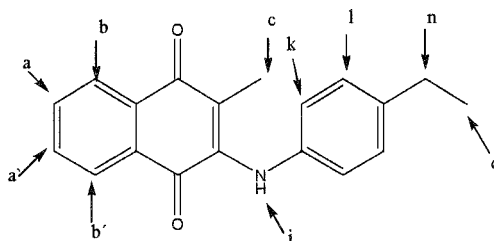
2-metil-3-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona (5):



Para este compuesto los protones **k** y **l** están representados cada uno por un doblete centrados en δ 7.128ppm y δ 6.8915 respectivamente con una constante de acoplamiento $J_{kl}=8\text{Hz}$.

También se observa un singulete ubicado en δ 1.739 que corresponde a los protones del metilo de la posición **n**.

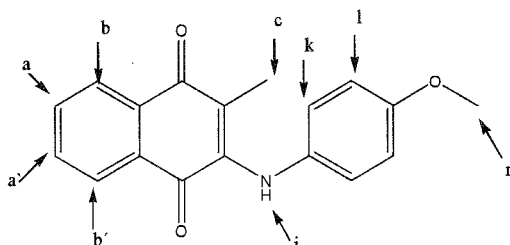
2-metil-3-(4-etilfenilamino)-1,4-naftoquinona (6):



Los protones ubicados en las posiciones **k** y **l** se presenta cada uno por un doblete centrados en δ 7.152 y δ 6.798 respectivamente con una constante de acoplamiento $J_{kl}=11.2\text{Hz}$.

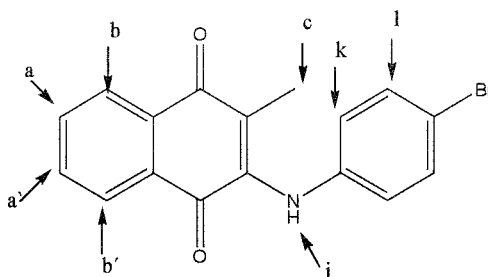
En un desplazamiento químico de δ 2.637 se localiza un cuadruplete generado por el acoplamiento de los protones en la posición **n** con los tres hidrógenos del metilo de la posición **o**.

También se observa un singulete ubicado en δ 1.238 que corresponde a los protones del metilo de la posición **o**.

2-metil-3-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona (7):

Para este compuesto los protones **k** y **l** se presenta cada uno como un doblete centrados en δ 6.979 y δ 6.866, respectivamente, con una constante de acoplamiento **Jkl**=11.6Hz.

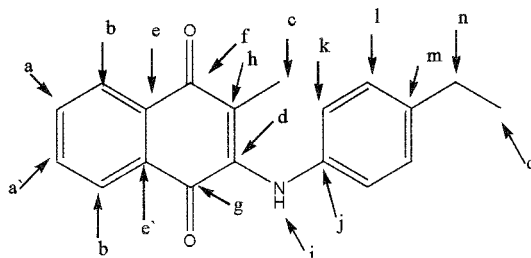
También se observa un singulete ubicado en δ 3.815 el cual corresponde a los protones del metilo de la posición **n**.

2-metil-3-(4-bromofenilamino)-1,4-naftoquinona (8):

En el caso de éste derivado solo falta mencionar los desplazamientos de los protones ubicados en las posiciones **k** y **l**, que presentan un doblete cada uno centrado en δ 7.4375 y δ 6.8415 respectivamente con una constante de acoplamiento **Jkl**=6.6Hz.

6.5 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C

Los desplazamientos se muestran en la tabla 3. La asignación de las posiciones se muestra en la siguiente figura:



Las posiciones **a**, **a'**, **b**, **b'**, **c**, **d**, **e**, **e'**, **f**, **g**, y **h** que corresponden a los carbonos que conforman el esqueleto de la 1,4-naftoquinona son equivalentes en la menadiona, el epóxido y las seis aminas derivadas.

Carbonos aromáticos de la 1,4-naftoquinona:

Ca: la señal de éste carbono aparece en un intervalo comprendido entre δ 133.06 para la menadiona (1) y δ 135.037 para el compuesto 3.

Ca': aunque se esperaba que la señal correspondiente a éste carbono fuera equivalente al anterior no fue así, ya que las señales para éste carbono se encuentran en un intervalo de δ 132.192 para el compuesto 7 y δ 134.347 para el epóxido de la menadiona(2).

Cb: el desplazamiento químico va de δ 126.249 para el compuesto (5) que tiene como sustituyente un grupo toluil hasta campo más bajo con un δ 127.42ppm para el epóxido (2). Para la menadiona y los seis derivados el desplazamiento químico es similar, sin embargo como ya se menciono en el epóxido se encuentra a campo más bajo probablemente debido a que la desprotección del oxígeno del carbonilo vecino no se contrarresta con el oxígeno del epóxido, efecto que si ejerce el nitrógeno de la amina en la posición 3 de todos los derivados.

Cb': en éste carbono no se aprecia una diferencia grande entre los desplazamientos del epóxido (2), la menadiona (1) y los compuestos derivados (3 al 8), ya que van de δ 126.089 para el compuesto (5) a δ 126.783 para el epóxido.

Ce: el desplazamiento químico para el carbono en ésta posición es similar en la menadiona, el epóxido y las seis aminas; se encuentra entre δ 132.071 para el epóxido (2) y 135.639ppm para la menadiona (1).

Ce': éste caso es similar al anterior, los desplazamientos químicos se encuentran en un intervalo comprendido entre δ 130.331 para el compuesto (8) y δ 135.639 para la menadiona.

Carbono del metilo en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona:

Cc: la señal para éste compuesto en los diferentes espectros va desde δ 11.29 para el compuesto (3) hasta δ 16.432 para la menadiona (1), este carbono recibe directamente la influencia de los sustituyentes de la posición tres, en el caso de la menadiona se encuentra a campo mas bajo que los otros compuestos debido a que no cuenta con el efecto donador del nitrógeno o el oxígeno de los otros compuestos y se ve desprotegido por el carbonilo de la posición 1.

Carbonos vinílicos de la 1,4-naftoquinona:

Cd: en éste carbono se encuentra una mayor diferencia entre los desplazamientos químicos ya que para la menadiona (1) el carbono esta unido a un hidrógeno y además es vinílico, en tal caso presenta un desplazamiento químico de δ 132.76; en el epóxido (2) el carbono también tiene un hidrógeno pero esta unido al oxígeno que forma el epóxido, mostrando un desplazamiento químico de δ 61.341 y en el caso de los seis derivados el carbono además de ser vinílico está unido al nitrógeno de la amina sustituyente, por lo que el desplazamiento de éste carbono en los derivados va de δ 138.956 en compuesto 8 hasta δ 147.017 en el compuesto (3).

Ch: al igual que en carbono de la posición **d** se encuentra una mayor diferencia entre los desplazamientos químico respecto a otras posiciones, ya que se ve más afectado por el entorno de los sustituyentes del carbono **d**. En el caso de la menadiona se tiene un desplazamiento de δ 148.135ppm, para el epóxido se encuentra a campo más alto en δ 61.417, y en las seis aminas derivadas está en un intervalo de δ 112.025 en el compuesto (3) y δ 119.745 para el compuesto (8).

Carbonos de los carbonilos de la 1,4-naftoquinona:

Cf: la señal que presentan los diferentes compuestos para el carbono ubicado en ésta posición es similar para todas las aminas y la menadiona; el intervalo en el que se encuentra es de δ 183.116 para el compuesto (3) y δ 185.515ppm para la menadiona. El único compuesto que difiere es el epóxido (2) que muestra un desplazamiento químico de δ 191.913. La diferencia que presenta el epóxido se debe a que el oxígeno del carbonilo desprotege al carbono y éste efecto no se puede contrarrestar con el oxígeno del epóxido, en el caso de las aminas el nitrógeno si es capaz de contrarrestar la desprotección que ocasiona el oxígeno del carbonilo dando un desplazamiento químico a campo más alto que el epóxido.

Cg: como era de esperarse éste carbono presenta desplazamientos químicos similares al caso anterior, en el epóxido se registra un desplazamiento de δ 191.746 y para la menadiona y las aminas se tiene un intervalo de δ 182.588ppm para el compuesto 7 y 184.946ppm en la menadiona.

Carbonos aromáticos del sustituyente:

En los compuestos (4) al (8) los carbonos en las posiciones **j**, **k**, **l**, **m** los desplazamientos químicos son similares ya que se trata de los carbonos que constituyen un anillo aromático, sin embargo las diferencias están dadas por los sustituyentes que tiene cada anillo:

Cj: en los derivados 4 al 7 el desplazamiento es análogo y tiene valores que van desde δ 132.731 para el compuesto (7) hasta δ 139.779 para el compuesto (4). en el compuesto (8) tiene un desplazamiento químico de δ 142.052ppm, la discrepancia en el desplazamiento se debe a la desprotección que genera el efecto inductivo del átomo de bromo unido al carbono **Cm**, que se encuentra en posición para a **Cj**.

Ck: para éste carbono el desplazamiento químico es comparable, ya que el efecto del sustituyente no es importante ya que se encuentra en posición meta. El desplazamiento químico se encuentra entre δ 122.23 para el compuesto (4) y δ 124.774 para el compuesto (7).

Cl: para el compuesto (7) éste carbono se encuentra a campo alto en δ 116.691, debido a que esta protegido por el sustituyente metoxi localizado en posición orto a éste, sin embargo para las otras aminas que no cuentan con un sustituyente tan donador su desplazamiento químico esta entre δ 128.151 y δ 131.878.

Cm: este es el carbono al que se unen los diferentes sustituyentes, como es de esperarse, los desplazamientos no son tan similares; en el compuesto (8) cuyo sustituyente es el Br el desplazamiento químico es de δ 116.623, seguido por éste, el compuesto (4) con un desplazamiento químico de 124.078ppm. Los derivados (5) y (6) son los que tienen un desplazamiento químico más similar ya que se localizan en δ 140.397ppm el primero y δ 140.391 el segundo. Por último, a campo más bajo, en 156.805 se encuentra el compuesto (7).

Carbonos en la posición 4 del sustituyente:

En los compuestos (5), (6) y (7) los carbonos en las posiciones **n**, **o**, corresponden a los diferentes grupos unidos en para al NH, por lo tanto se discutirán por separado:

2-metil-3-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona (5):

El carbono localizado en la posición **n** corresponde al metilo ubicado en para al NH que une al sustituyente con la 1,4-naftoquinona se localiza en δ 2.338.

2-metil-3-(4-etilfenilamino)-1,4-naftoquinona (6):

Para éste compuesto se tienen dos señales más: una de ellas es generada por el metileno de la posición **n** y la otra por el metilo de la posición **m** los desplazamientos químicos son δ 2.637 y δ 1.238 respectivamente.

2-metil-3-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona (7):

la posición **n** para éste compuesto corresponde al metilo del grupo metoxi ubicado en la posición 4 del sustituyente por lo cual se encuentra a campo alto en δ 55.477

TABLA 1 (RMN¹H)

Posición	1	2	3	4	5	6	7	8
a	7.725	7.731	7.806	7.729	7.716	7.714	7.712	7.736
a'	7.725	7.731	7.713	7.652	7.634	7.629	7.627	7.660
b	8.097	7.988	8.049	8.128	8.108	8.114	8.111	8.123
b'	8.056	7.919	8.008	8.092	8.069	8.070	8.071	8.085
c	2.190	1.725	2.217	1.758	1.739	1.741	1.704	1.762
d	6.843	3.854	X	X	X	X	X	X
i	X	X	3.621	7.408	7.378	7.338	7.35	7.316
k	X	X	1.712	6.981	7.128	7.152	6.979	7.4375
l	X	X	1.006	7.335	6.8915	6.798	6.866	6.8415
m	X	X	2.911	7.116	X	X	X	X
n	X	X	X	X	2.338	2.637	3.815	X
o	X	X	X	X	X	1.238	X	X

TABLA 2 (constantes de acoplamiento)

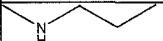
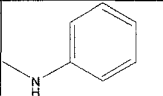
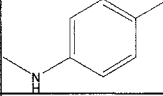
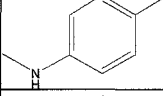
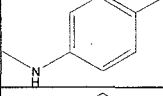
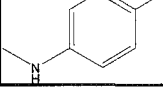
J	1	2	3	4	5	6	7	8
Jab	5.72	7.4	7.6	7.8	8	7.65	7.8	7.8
Ja'b'	5.72	7.4	7.6	7.8	8	7.5	7.8	7.8
Ja'b	3.33	5.8	1.4	1.2	1.2	1.5	1.2	1.2
Jab'	3.33	3.6	1.6	1.6	1.2	1.5	1.2	1.2
Jaa'	6.58	4.8	7.6	7.6	7.4	7.4	7.8	7.4
Jbb'	0.55	1.6	0.8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3
Jkl	X	X	X	7.4	8	11.2	11.6	6.6

TABLA 3 (RMN¹³C)

posición	1	2	3	4	5	6	7	8
a	133.606	134.536	135.037	134.418	133.981	134.35	134.373	134.514
a'	133.547	134.347	132.716	132.425	132.256	132.27	132.192	132.588
b	126.475	127.42	126.481	126.349	126.249	126.266	126.267	126.408
b'	126.043	126.783	126.417	126.189	126.089	126.113	126.094	126.24
c	16.432	14.669	11.29	13.97	13.706	13.749	13.238	14.143
d	132.176	61.341	147.017	141.414	142.647	142.631	143.07	138.956
e	135.639	132.071	134.221	133.239	133.267	133.289	133.362	133.08
e'	135.639	131.957	131.387	130.427	130.358	130.378	130.349	130.331
f	185.515	191.913	183.116	184.527	184.335	184.415	184.331	184.468
g	184.946	191.746	183.048	182.579	182.207	182.579	182.588	182.37
h	148.135	61.417	112.025	118.894	117.774	117.87	114.024	119.745
j	X	X	47.336	139.779	137.131	137.304	132.761	142.052
k	X	X	24.3826	122.23	122.567	122.574	124.774	123.386
l	X	X	11.035	128.87	129.353	128.151	116.691	131.878
m	X	X	X	124.078	140.397	140.391	156.805	116.623
n	X	X	X	X	20.843	28.23	55.477	X
o	X	X	X	X	X	15.525	X	X



TABLA 4

Compuesto	Sustituyente	λ_{max} (nm)	ϵ (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹)	σ_p	R	F
1	X	332.94	2424.8118	x	x	x
2	X	224.1	28903.19	x	x	x
3		471.71	5555.65	x	x	x
4		479.23	4557.78	0	0	0
5		486.93	6412.47	-0.17	-0.04	-0.13
6		488.1	4423.18	-0.15	-0.05	-0.1
7		492.64	3614.74	-0.27	0.26	-0.51
8		475.96	11276.53	0.23	0.44	-0.17

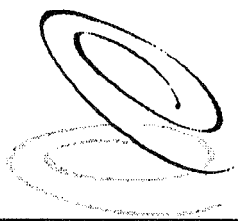
7 CONCLUSIONES

- ❖ Se sintetizaron seis aminas derivadas de la menadiona mediante la apertura del epóxido de la menadiona, con rendimientos que van desde 34.8% hasta 66%.
- ❖ Todos los compuestos se caracterizaron por espectroscopia IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , UV y EM.
- ❖ Se logró reducir el tiempo de reacción de cuarenta y ocho horas requeridas en otros métodos ^(22,23) a dos horas, empleando un ácido de Lewis y sonicación. A pesar de lo anterior es necesario optimizar las condiciones de reacción.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Velasco Castrejón, Oscar. Las Leishmaniasis, con especial referencia a México. Secretaría de Salud México, 1991; pp 1-48.
2. Tay, J.; Lara et. al. Leishmaniasis. En Parasitología Médica, 5° ed.; Méndez editores: México 1995; pp135-155.
3. Comunicable disease surveillance and control of leishmaniasis. <http://www.who.int/emc/diseases/leish/index.html> (octubre 2002).
4. Jeringan, J.; Pearson, R. Chemotherapy of leishmaniasis, Chagas disease and African trypanosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1993,6, 794-802.
5. Martindale, Antiprotozoal agents, En The Extra Pharmacopeia. 31a ed.; Reynolds, J., Ed.; Royal Pharmaceutical Society: Inglaterra, 1996; pp 611-623.
6. Smith, J.; Gutierrez, Y. Parasitología Médica, En Diagnóstico y Tratamientos clínicos por el laboratorio. Henry, J.B. Ed. 9a ed.; Salvat: México, 1993; pp 1213-1215.
7. Sacks, D.; Nueva, F. Leishmaniasis. En Tropical and Geographical Medicine. 2ª ed.; Warren, K., Mahmoud A., Eds.; McGraw-Hill: EUA, 1990; pp 296-308.
8. Canto Cavalheiro, M.; Echevarria, A.; et al. The Potencial effects of new synthetic drugs against *Leishmania amazonensis* y *Trypanosoma cruzi*. *Microbios*, 1997, 90, 51-60.
9. Croft, S. L. Antiprotozoal 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 for General Microbiology: Inglaterra, 1995; pp 299-317.
10. Peters, Trotter, E.R.; Robinson, B.L. La quimioterapia experimental de leishmaniasis, VII. *Ann Trop.Med Parasitol*. 1980, 74, 321-335.
11. Molina P. M., Fernandez V. S. Redox cycling of *o*-Naphthoquinones in trypanosomatids. *Biochemical Pharmacology*1996, 52, 1875-1882.
12. Mäntylä, A., Rautio, J., Nepsäläinen, J., Juvonen, R., Kendrik, H., Garnier, T., Croft, S. L. and Järvinen, T. Synthesis, in vitro Evaluation, and Antileishmanial Activity of Novel buparvaquone oxime derivatives. *Bioorg & Med Chem*. 2004,12, 3947-3502
13. Fournet, A., Angelo, A., Muñoz, V., Roblot, F., Hocquemiller, R. and Cave, A. Biological and chemical studies of *Pera benesis*, a Bolivian plant used in folk medicine as a treatment of cutaneous leishmaniasis, *J Ethnopharmacol*. 1992,37, 159-164
14. Oliveira, M. F., Lemos, T. L. G., Mattos, M.C., Segundo, T. A., Santiago, G. M. P. And Braz-Filho, R. New amine derivatives of lapachol and biological activity. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 2002,74, 211-221,
15. Murray W. H.,. Susceptibility of *Leishmania* to oxygen intermediates and killing by normal macrophages. *Journal of Experimental Medicine*. 1981,153: 1302-1315.
16. Neves-Pinto, C.; Malta, V.; et. al. A tripanocidal phenazine derived from b-lapachone *J. Med. Chem* 2002, 45, 2112-2115.
17. Lin, T.S.; Xu, S.-P.; Zhu, L.-Y.; Divo, A.; Satornelli, A. J. *Med. Chem*. 1991,34,1634.
18. Matsuoka, M.; Hamano, K.; Kitao, T *Synthesis* (1984), 953.
19. Ahluwalia V.K., Renu Aggarwal. *Organic Synthesis Special Techniques*. Alpha Science International Ltd. Pargbourne India 2001pp 116-149.
20. Croft, S.L., Evans, A.T. and Neal, R.A. Short Communications, The activity of hidroxynaphtoquinones against *Leishmania donovani*, *J. Antimicrob. Chemother*. 1992,30, 837-832
21. Mohamed.I.R., Ayad.A.M., Chaaban.I.A. Synthesis of some quinones of potencial therapeutic interest. *Acta Pharm. Jugoslav* 26 1976,287-295.
22. Ugalde M. E. Síntesis de aminas derivadas de 2-metil-1,4-naftoquinona con posible actividad leishmanicida y determinación de su actividad larvicida en *Artemia salina*.

23. Morelos C.V. Síntesis de 2-metil-3-(3-R-bencilaminas)-1,4-naftoquinonas con posible actividad leishmanicida y la determinación de su actividad larvicida en *Artemia salina*. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM, México, D.F. 2005
24. Ooi T., Tayama E., Doda K., Mifune. T., Maruoka K.. Dramatic rate enhancement by ultrasonic irradiation in liquid-liquid Phase-transfer catalytic reactions. *Synlett* 2000,10 1500-1502.
25. Posner G.H., Rogers.D.Z. Organic Reactions at Alumina Surfaces. Mild and selective Opening of epoxides by alcohols. Thiols, Benzeneselenols, amines, and acetic acid. *Journal of American Chemical Society* 1977,7,8208-8214.



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
P r e s e n t e

Me es grato informarle que la alumna **MARIBEL ELUANI CABRERA**, con número de cuenta 94563171, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, vía **Examen General de Conocimientos** quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "**Naftoquinonas sustituidas, síntesis propuestas**", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora	ENCB, IPN
Primer Vocal	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
Segundo Vocal	Dr. Héctor Manuel Luna Contla	UAM-Xochimilco
Tercer Vocal	Dr. José Federico del Río Portilla	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Primer Suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Lino Joel Reyes Trejo	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D.F. a 02 de diciembre de 2005.
A t e n t a m e n t e.

DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DEPARTAMENTO
DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA

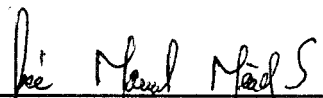
**DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS
COORDINADOR DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA
Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS.**

Estimado Dr. Delgado:

La presente es para informarle que la Química **Maribel Eluani Carera** con número de cuenta **09456317-1** terminó de elaborar el informe de su trabajo experimental cuyo título es "Naftoquinonas sustituidas. Propuesta alternativa de síntesis"; por tal motivo doy mi voto aprobatorio, ya que estoy de acuerdo con el contenido y forma del mismo.

Quedo a su disposición para cualquier aclaración adicional y aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D.F., a 28 de febrero de 2006


M en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Tutor del programa de Maestría y
Doctorado en Ciencias Químicas.

C.c.p. Q. Maribel Eluani Cabrera.



Universidad Nacional Autónoma de México
Secretaría General
Dirección General de Administración Escolar

Constancia 101010101

NOMBRE DEL ALUMNO(A) **ELUANI CABRERA MARIBEL**

NO.DE CUENTA **9456317-1** NO.DE EXPEDIENTE **0**

POSGRADO **MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**

CLAVE **5-4005**

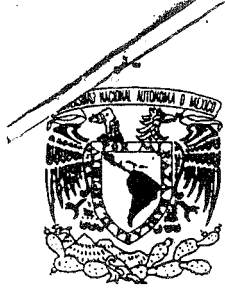
AÑO SEM	CLAVE ASIGNATURA	CREDITOS	ACTIVIDAD ACADEMICA	CALIFICACION	FOLIO
2004-1	5- 9902		INGLES TRADUCCION	ACREDITADO	0
2004-1	5-60060	3 M	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	SIETE	10202841
2004-1	5-60065	3 M	TERMODINAMICA QUIMICA I	DIEZ	10202847
2004-1	5-60132	3 M	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	OCHO	10202865
2004-1	5-60133	3 M	REACCIONES NUCLEOFILICAS	OCHO	10202866
2004-1	5-60154	2 M	METODOS PARA LA DETERMINACION DE MECANISMOS DE REACCION	OCHO	10202875
2004-1	5-60161	2 M	REACCIONES DE ENERGIA LIBRE	DIEZ	10202879
2004-1	5-60163	3 M	TEMAS SELECTOS ESTADISTICA I	DIEZ	10202892
2004-1	5-60170	6 M	TRABAJO DE INVESTIGACION	ACREDITADO	5
2004-2	5-60156	2 M	REACCIONES DE OXIDO-REDUCCION	SIETE	12347252
2004-2	5-60162	6 M	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	NUEVE	12347257
2004-2	5-60164	6 M	SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS QUIMICA HETEROCLICA	NUEVE	12347282
2004-2	5-60169	12 M	TRABAJO DE INVESTIGACION	ACREDITADO	5
2005-1	5-60096	3 M	METODOS ESPECTROSCOPICOS I (ESPECTROSCOPIAS DE MASAS)	OCHO	12398685
2005-1	5-60159	3 M	REACCIONES DE RADICALES LIBRES	OCHO	12398703
2005-1	5-60163	3 M	TEMAS SELECTOS SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS DE SINTESIS ORGANICA	NUEVE	12398746
2005-1	5-60169	18 M	TRABAJO DE INVESTIGACION	ACREDITADO	5
2005-2	5-60169	6 M	TRABAJO DE INVESTIGACION	ACREDITADO	5

TOTAL DE CREDITOS RECONOCIDOS EN EL PLAN: 84

PROMEDIO DE LAS ASIGNATURAS RECONOCIDAS EN EL PLAN:

8.54 (OCHO PUNTO CINCUENTA Y CUATRO)

(pasa a la siguiente hoja)



Universidad Nacional Autónoma de México
Secretaría General
Dirección General de Administración Escolar

Continuación de la Constancia 101010101

NOMBRE DEL ALUMNO(A) **ELUANI CABRERA MARIBEL**

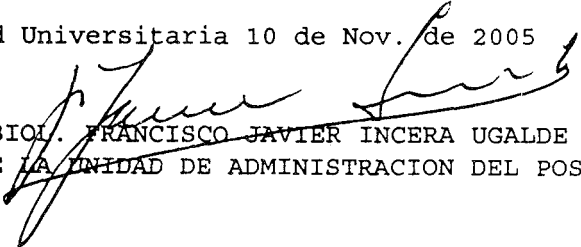
ADEUDA LA PRESENTACION DE:

- EXAMEN GENERAL DE CONOCIMIENTOS
O BIEN,
- TESIS Y SU REPLICA EN EXAMEN ORAL.
- PRORROGA DEL COMITE ACADEMICO PARA
PRESENTAR EXAMEN DE GRADO.

1.

LOS DATOS QUE ANTECEDEN, COINCIDEN CON LOS REGISTROS
ACADEMICOS DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACION DEL POSGRADO.

Ciudad Universitaria 10 de Nov. de 2005


BIOL. FRANCISCO JAVIER INCERA UGALDE
JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACION DEL POSGRADO

MAR