

00570

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2

FACULTAD DE QUIMICA

AISLAMIENTO DEL PRINCIPIO ANTICOAGULANTE

DEL ENTEROLOBIUM CYCLOCARPUM

Y

SINTESIS DEL ACETILSALICILATO DE

GUAYACOL

# EJEMPLAR UNICO

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(QUIMICA FARMACEUTICA)

P R E S E N T A

FABIO MAYORGA NIÑO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: PROF. DRA. OFELIA ESPEJO GONZALEZ  
1er. VOCAL: " DR. EUGENE A. BRATOEFF  
SECRETARIO: " DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA  
SUPLENTE: " DRA. RACHEL MATA DE ESPINDOLA  
SUPLENTE: " M. en C. MA. TERESA REGUERO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO, DEPARTAMENTO  
DE QUIMICA FARMACEUTICA Y PRODUCTOS NATURALES,  
CIUDAD UNIVERSITARIA, MEXICO, D.F.

SUSTENTANTE:

FABIO MAYORGA NIÑO

ASESOR DEL TEMA:

PRIMERA PARTE: DRA. CARMEN RIVERA

SEGUNDA PARTE: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales, bajo la dirección de la Dra. Carmen Rivera y del Dr. Rafael Castillo B., a quienes doy mi sincero agradecimiento por su orientación y enseñanza.

A mis hijos con todo  
mi amor, por su paciente  
espera.

A Clemencia, por su  
compañía, apoyo y  
colaboración.

A mis padres y hermanos  
por el apoyo moral que  
siempre me brindaron.

## INDICE

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	DISCUSION Y RESULTADOS .....	4
III.	PARTE EXPERIMENTAL .....	7
IV.	CONCLUSIONES .....	23
V.	BIBLIOGRAFIA .....	25

PRIMERA PARTE

AISLAMIENTO DEL PRINCIPIO ANTICOAGULANTE  
 DEL ENTEROLOBIUM CYCLOCARPUM

ASESOR: DRA. CARMEN RIVERA

## INDICE

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	DISCUSION Y RESULTADOS .....	4
III.	PARTE EXPERIMENTAL .....	7
IV.	CONCLUSIONES .....	23
V.	BIBLIOGRAFIA .....	25



I. INTRODUCCION.

El Enterolobium cyclocarpum (jack) griseb, es un árbol que se encuentra en Sinaloa, Tamaulipas, Veracruz y Chiapas, en la República Mexicana. Se extiende hacia el Centro y Sur de América abundantemente. En Costa Rica, por ejemplo, se conoce con el nombre de guanacaste, y en Colombia con el de orejero.

Mide normalmente entre 15 y 30 metros de alto; posee hojas compuestas de hojuelas muy numerosas; sus flores son blancas y pequeñas; su fruto es una vaina ancha y aplanada y encorvada, lisa y de color moreno; sus semillas son duras y comestibles (2,3).

El fruto es una legumbre que cuando madura es de color café y consistencia semileñosa. Contiene unas 10 a 15 semillas irregularmente ovoides y duras; miden de 1.5 a 2 centímetros de largo por uno de ancho, con la almendra blanca (2).

El tronco exuda una goma que se usa en algunos lugares contra la bronquitis.

En algunas otras regiones se prepara un jarabe con la corteza, para el tratamiento de resfriados (3).

La madera es de color oscuro, a veces con tinte rojizo. Su peso específico es de 0.35 a 0.60.

Se emplea en trabajos de carpintería y ebanistería en la fabricación de muebles, así como en la construcción de canoas por ser muy resistente al agua. No es

atacada por el conején (2).

Puesto que el polvo que despiden al aserrarla y al trabajarla es irritante y produce con frecuencia hemorragias, habiéndose presentado en algunos casos la muerte de quienes la trabajan, se pensó en continuar el estudio químico y farmacológico de esta madera hasta encontrar la sustancia o sustancias responsables de la actividad anticoagulante.

## II. DISCUSION Y RESULTADOS.

De acuerdo con lo reportado en otro trabajo (1), la madera oscura contiene saponinas, esteroides, poli-alcoholes, ceras y otros compuestos, lo que dificulta el aislamiento e identificación del principio o principios anticoagulantes.

En este trabajo se ha encontrado un diagrama fá-cial de seguir para aislar e identificar directamente los compuestos con actividad anticoagulante, lo cual reducirá el tiempo de trabajo para llegar a la estructura de estos compuestos activos.

Mediante los controles por c.c.f. se logró conocer el Rf de los diferentes compuestos de interés, así como el medio en el cual se logra una mejor separación de cada una de las mezclas.

Las fracciones fpp-1 col, fpp-4 col y fpp-5 col (ver parte experimental), muestran una mancha común, con un Rf correspondiente a una sustancia poco polar. Puesto que estas fracciones son activas, la mancha común que poseen parece indicar que el compuesto responsable de la actividad es fpp-1 col.

Debe hacerse C.G. a cada una de estas fracciones, bajo las mismas condiciones en las que se corrió la C. G. de la fracción IV, con el fin de comparar sus tiempos de retención y así poderlas identificar fácilmente en futuras separaciones.

La C.G. permite conocer el tiempo de retención de cada uno de los picos, el cual por comparación con los tiempos de retención de los compuestos aislados, ayudará a identificar en trabajos futuros compuestos que presenten actividad anticoagulante.

En trabajos posteriores deberán hacerse pruebas farmacológicas más exactas, con el propósito de conocer a que nivel el principio anticoagulante de la parota ejerce su acción biológica.

Se requiere además, repetir el diagrama de extracción a mayor escala, con el fin de hacer a cada sustancia aislada, análisis espectroscópicos que permitan asignar sus correspondientes estructuras.

### III. PARTE EXPERIMENTAL.

## A. PARTE QUIMICA.

### Abreviaturas empleadas:

c.c.f. Cromatografía en capa fina.

C.G. Cromatografía de gases

c.c. Cromatografía en columna.

### Extracción de los principios activos de la madera oscura del enterolobium cyclocarpum (jack) griseb.

#### Diagrama 1.

De acuerdo con la técnica ya reportada (1), se extrajo 1 Kg. de madera oscura (aserrín), con 6 litros de hexano calentando a reflujo durante 74 horas, con el fin de desengrasarla. La solución hexánica se enfrió en un baño de hielo, obteniéndose un precipitado correspondiente a las ceras, las cuales se continuaron trabajando en una tesis de licenciatura (6). La solución hexánica filtrada se concentró en rotavapor obteniéndose las grasas, las cuales se continuaron trabajando en otras tesis de licenciatura (7).

El residuo se extrajo con 6 litros de metanol durante 80 horas, calentando a reflujo, hasta obtener, luego de filtrar y concentrar en rotavapor, un extracto metanólico, el cual se llamó E-I, y cuyo peso fue de 234.5 gr. Este extracto se disolvió en 250 ml de



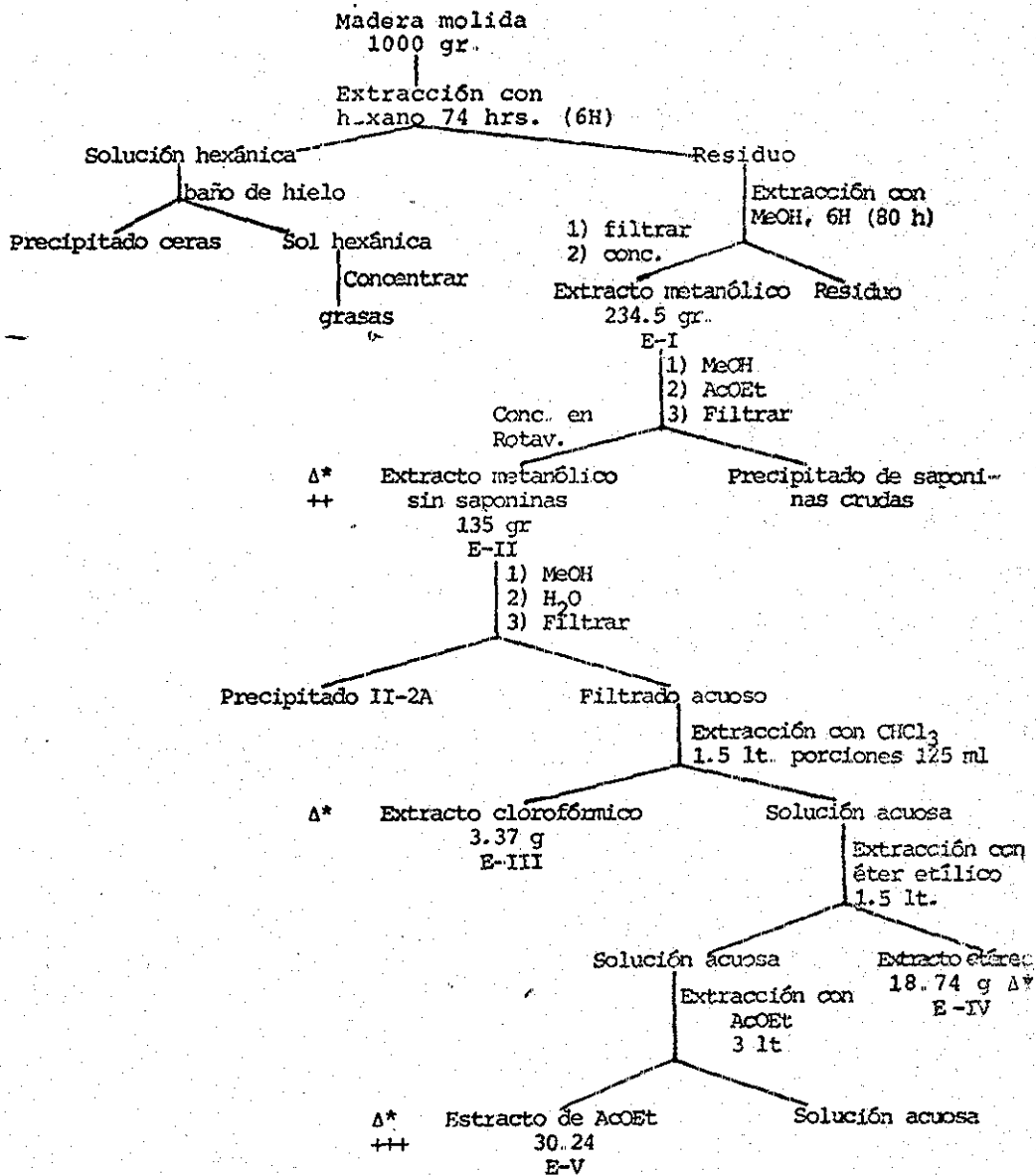
metanol y se trató con 4 litros de acetato de etilo, para precipitar y separar las saponinas presentes. Se filtró, obteniéndose 83.48 gr. de una masa que contenía las saponinas crudas. La solución se concentró en rotavapor a sequedad, hasta obtener 135 gr. de extracto metanólico sin saponinas, el cual se llamó E-II. Este extracto se redisolvió en 150 ml de metanol y se trató con agua destilada con el fin de separar las sustancias insolubles en agua, ayudando así a la purificación del extracto.

El filtrado acuoso de color vino, donde se encuentra la mayor parte de los principios polares, se extrajo con 1.5 lt. de cloroformo en porciones de 125 ml. Estos extractos se reunieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro se concentraron y se obtuvieron 3.37 gr. de extracto clorofórmico, llamado E-III.

La solución acuosa se extrajo con 1.5 lt. de éter etílico en porciones de 150 ml, los extractos se reunieron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron, obteniéndose 18.74 gr. de extracto etéreo, marcado como E-IV, de color pardo intenso.

El residuo acuoso resultante se extrajo con 3 lt de ACOEt en porciones de 200 ml; los extractos se reunieron se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron obteniéndose 30.24 gr. del extracto de

EXTRACCION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA  
MADERA OSCURA DEL ENTEROLOBIUM CYCLOCARPUM



Δ fracción probada  
\* fracción activa  
++ poco activa  
+++ bastante activa

acetato de etilo, marcado como E-V.

### Tratamiento del extracto de acetato de etilo

(E-V):

(Diagrama II)

Con el fin de separar los componentes del extracto de acetato de etilo se montó una columna empacada con 1 Kg de gel de sílice, ya que se aplicaron 10 gr. de extracto.

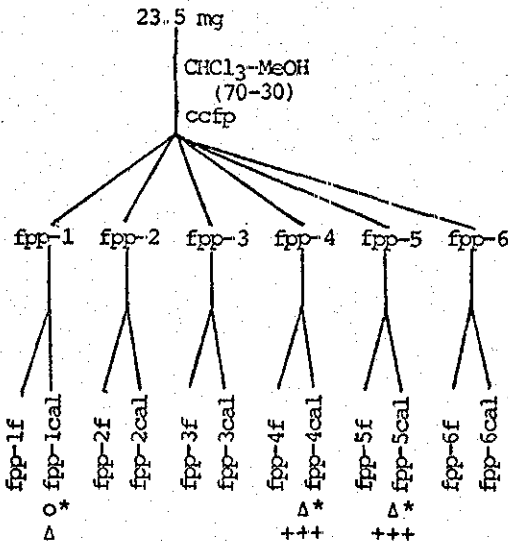
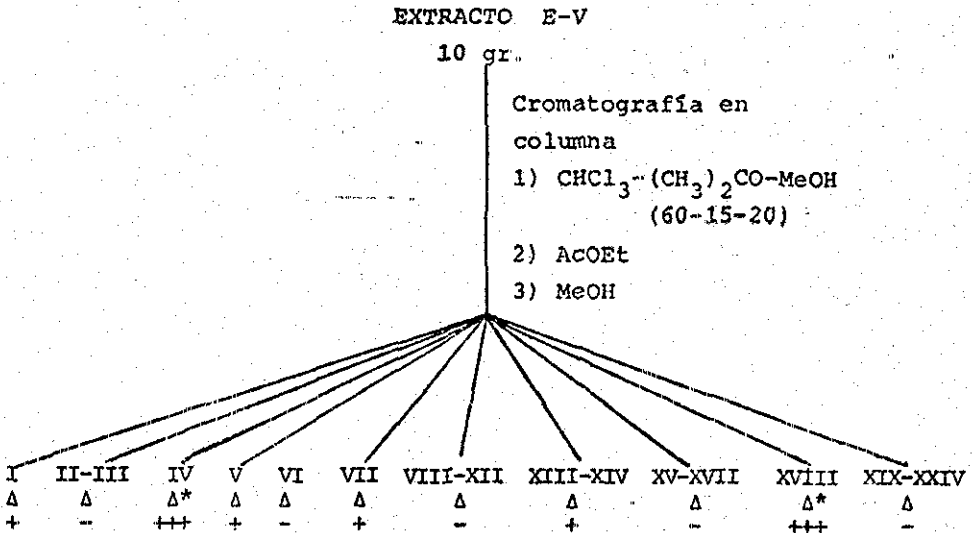
El medio en el cual se corrió la columna se buscó por c.c.f., primero empleando disolventes puros como hexano, acetona, metanol, benceno y luego en base a las observaciones de los desplazamientos de las manchas con disolventes individuales, utilizando mezcla de disolventes tales como: AcOEt -cloroformo (50-50); AcOEt-cloroformo (80-20); cloroformo-acetona-metanol (65-15-20); etc.

La mezcla que mejor separó fué la última de las anteriormente mencionadas, por lo cual se montó la columna en este medio. Se recibió un volumen muerto de 700 ml, de acuerdo con la técnica descrita por Gunthard (5), se recogieron 2800 fracciones en volúmenes de 5 ml, teniendo en cuenta que los últimos volúmenes fueron mayores.

A medida que se iban recibiendo las fracciones,

DIAGRAMA II

TRATAMIENTO DEL EXTRACTO DE ACETATO DE ETILO  
(E-V)



Δ fracción probada  
\* fracción activa  
o sustancia pura  
(-) sin actividad.

(+) poco activa  
(++) activa por 25-30 minutos  
(+++) activa por más de 30 minutos

1. Fracción número IV: A esta fracción se le corrió un cromatograma de gases, el cual mostró una mezcla, aún relativamente compleja de compuestos, lo que se confirmó posteriormente por c.c.f. El objetivo de la C.G.L. fue observar cada uno de los picos para compararlos luego con cromatogramas de los compuestos aislados de esta mezcla, hasta identificar el pico correspondiente al compuesto activo de nuestro interés (figura 1).

El cromatograma de G.L. de esta fracción IV se corrió en un aparato Aerograph Serie 2100, empleando un detector de ionización de flama; la columna utilizada fue una OV-101 chromosorb. La temperatura del inyector fué de 200°C y la del detector también de 200°C. Se trabajó con temperatura programada entre 100-280°C, con una velocidad de 8°C/min. La velocidad del H<sub>2</sub> fue de 30 ml/min., la del aire de 300 ml/min. y la del N<sub>2</sub> de 30 ml/min. La velocidad de la carta fue de 0.25 pulgadas/min.

Puesto que la fracción IV pesó 0.0235 gr., se buscó un medio para separarla por c.c.f. preparativa. El medio adecuado para esta separación fue CHCl<sub>3</sub>(70)-MeOH(30).

Mediante esta placa preparativa se obtuvieron 6 fracciones marcadas con las letras fpp-, siendo de

arriba hacia abajo fpp-1, fpp-2, fpp-3, fpp-4, fpp-5 y fpp-6.

Cada fracción se extrajo con metanol en frío y luego con metanol en caliente, dividiéndose cada una de ellas en dos partes: fpp-1f, fpp-1cal; fpp-2f, fpp-2cal, etc.

A cada una de estas nuevas fracciones se les hizo placa en  $\text{CHCl}_3$  (70) - MeOH (30) y se revelaron con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5N. La placa correspondiente a fpp-1cal mostró solamente una mancha, por lo que se resolvió correr una placa bidimensional con el fin de observar alguna otra posible separación. Esta segunda placa mostró también una sola mancha, que sugiere una sustancia pura.

El peso de fpp-1 cal fue de 2 mg. A esta fracción se le hizo la prueba de anticoagulante, resultando fuertemente activa (cuadro No. 2 de la parte farmacológica). Puesto que se utilizó toda la fracción fpp-1cal en la prueba de actividad, no fue posible hacer análisis espectroscópicos para lo cual se necesita repetir la separación a mayor escala.

Las fracciones fpp-4cal y fpp-5cal resultaron ser idénticas en c.c.f., por lo cual se juntaron; se les hizo la prueba de actividad anticoagulante resultando fuertemente positivas (cuadro No. 2 de la parte farmacológica). La c.c.f. de estas fracciones mostró dos

manchas, una de las cuales corresponde a fpp-1cal.

2. Fracción Número XVIII: Con el propósito de separar esta fracción en sus componentes se corrió una c.c. en  $\text{CHCl}_3$  (80)-MeOH (20). Se recogieron 163 fracciones de 3 ml. Cuando la separación fue deficiente se cambió la polaridad a  $\text{CHCl}_3$  (65)-MeOH (35), y finalmente se bajó la columna con metanol. El peso de la muestra total fue de 0.3068 gramos. Este trabajo se suspendió en este punto y por lo tanto debe continuarse posteriormente.

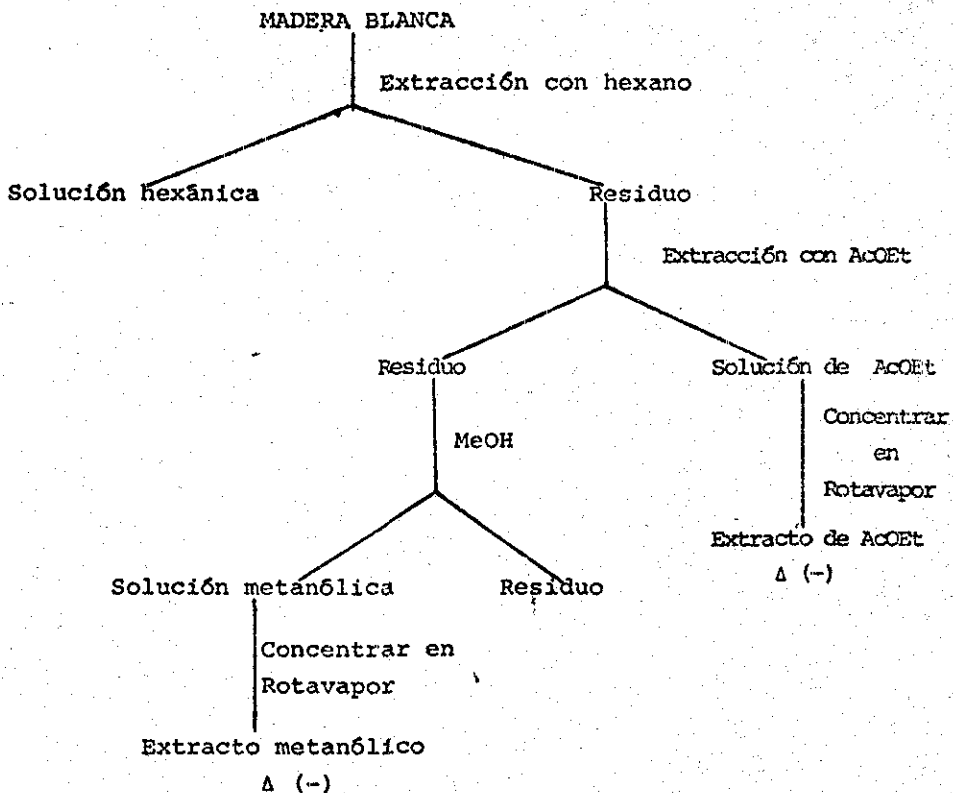
Extracción de la madera blanca. Diagrama III.

Se tomó un lote de 100 gramos de aserrín de madera blanca y se extrajo con hexano. A la solución hexánica se le realizó la prueba de anticoagulante, la cual resultó negativa. Esta solución se trabajó en otra tesis (6).

El residuo se trató con acetato de etilo, y la solución de acetato se evaporó y se probó, resultando inactiva. El residuo se extrajo posteriormente con metanol. La solución metanólica se probó, lo mismo, que el residuo siendo ambas inactivas.

DIAGRAMA III

EXTRACCION DE LA MADERA BLANCA  
DEL ENTEROLOBIUM CYCLOCARPUM



Δ fracción probada

(-) sin actividad



## B. PARTE FARMACOLÓGICA.

### Método para la determinación de la actividad anticoagulante.

Para probar la actividad anticoagulante de las fracciones aisladas se tomó como disolvente una solución al 10% de NaOH en solución salina isotónica.

La solución salina consiste en una mezcla de NaCl-H<sub>2</sub>O al 0.85%.

En un tubo de ensayo se coloca un mililitro de sangre humana tomada de voluntarios del mismo laboratorio, la cual se toma como testigo con el fin de comparar su tiempo de coagulación con los tiempos que presenten los extractos. Paralelamente se toma otro tubo con 0.2 ml de solución de heparina en 1 ml de sangre, también a manera de testigo, esta vez de la actividad anticoagulante.

Con el fin de observar el efecto del disolvente sobre un mililitro de sangre.

Para observar si una fracción es ó no activa se colocan 0.2 ml de solución de la muestra que se desea probar, sobre un mililitro de sangre, y se determina el tiempo que tarda la sangre, en presentar coagulación, comparando con el tubo que sólo contiene sangre, y con el tubo que contiene sangre con solución heparinizada.

De esta manera se obtuvieron los resultados mostrados en los cuadros 1 y 2.

CUADRO No. 1

---

Fracción Tiempo de coagulación (min). Observaciones.

I	15 ++	—	—
II	11.5	—	—
III	—	9	—
IV	—	28 +++	—
V	—	—	14.5 ++ Ligera hemólisis
VI	11.5	—	—
VII	—	—	16 ++
VIII	—	—	12
IX	—	11	—
X	10	—	—
XI	10	—	—
XII	—	—	10
XIII	—	12.5	—
XIV	—	17 ++	—
XV	—	9	—
XVI	—	—	10
XVII	—	—	10
XVIII	—	—	30 +++ Ligera hemólisis y desnaturalización de proteínas
XIX	11	—	—
XX	—	—	11
XXI	—	—	10
XXII	—	—	11
XXIII	—	—	12
Testigo (-) <sup>a</sup>	9.5	6	8
Testigo (+) <sup>b</sup>	*	*	*
Testigo disolvente <sup>c</sup>	11.5	8	8-9

<sup>a</sup> Sangre puro

<sup>b</sup> Sangre con heparina

<sup>c</sup> Sangre con el disolvente empleado

\* No coaguló.

Como puede observarse en el cuadro No. 1, las fracciones IV y XVIII presentan una franca actividad anticoagulante, mientras las fracciones XIV, VII, I y V, entre otras, muestran una débil actividad.

La fracción XVIII se probó primero empleando 0.1 ml de solución y posteriormente empleando 0.2 ml. En el primer caso coaguló a los 20 minutos, contra 8 del testigo (-), y en el segundo caso no coaguló durante el tiempo tomado, que fue de 30 minutos. Esta fracción tuvo el efecto de que se presentara ligera hemólisis y desnaturalización de proteínas.

La fracción V también presentó ligera hemólisis y desnaturalización de proteínas.

El cuadro No. 2 muestra los resultados de las pruebas realizadas a diversas fracciones, de las cuales solamente la fracción B resultó ligeramente activa, la fracción E, correspondiente a un extracto metanólico fresco de madera oscura, resultó suficientemente activa para ameritar su estudio detallado, el cual se realizará en otro trabajo. La fracción F, perteneciente a la placa preparativa de IV, y marcada como fpp-4cal y fpp-5cal, reunidas, confirma la actividad de IV, al prolongar el tiempo de coagulación en 30 minutos. El mismo efecto se observó en la fracción G.

CUADRO No. 2

Fracción	tiempo de coagulación	(min)	Observaciones
a A	8 1/2	—	—
b B	—	—	15 ++
c C	—	—	8
d D	—	—	11
e E	—	—	23 +++
f F	—	—	31 +++ Pertenciente a la placa preparativa de IV
g G	—	—	31 +++
Testigo (-)	8	—	8
Testigo (+)	x	—	x
Testigo disolvente	8	—	8-9

<sup>a</sup> Extracto hexánico de madera blanca.

<sup>b</sup> Extracto de acetato de etilo madera oscura.

<sup>c</sup> Extracto de acetato de etilo madera oscura.

<sup>d</sup> Extracto de acetato de etilo madera blanca.

<sup>e</sup> Extracto metanólico madera oscura.

<sup>f</sup> fpp-4cal y fpp-5cal.

<sup>g</sup> fpp-1cal.

<sup>x</sup> No coaguló.

En el cuadro No. 3 se pueden apreciar los resul-

tados de las pruebas realizadas al extracto metanólico de la madera blanca. Aunque esta prueba no es confiable por haberse hecho sólo una vez, se puede observar que el extracto de interés disminuye el tiempo de coagulación, lo cual indica que no posee ningún efecto anticoagulante.

CUADRO No. 3

Fracción	Tiempo de Coagulación	Observaciones
E.M.m.b. <sup>a</sup>	10 min	Disminuye el tiempo de coagulación. Se emplearon 0.1 ml
E.M.m.b.	10 min	Disminuye el tiempo de coagulación. Se emplearon 0.2 ml.
S.S. -meOH <sup>b</sup>	6 min	Se emplearon 0.1 ml
S.S. -meOH	12 min	Se emplearon 0.2 ml
Testigo (-)	15 min	
Testigo (+)	*	

<sup>a</sup> Extracto metanólico de madera blanca.

<sup>b</sup> Solución salina - metanol.

\* No coaguló.

IV. CONCLUSIONES.

1. Aunque no se logró terminar este trabajo, que  
dó confirmado que la madera de *enterolobium cyclocarpum*  
presenta una clara actividad anticoagulante.

2. Esta fuerte actividad anticoagulante se pre-  
sente exclusivamente en la madera oscura del *enterolo-*  
*bium cyclocarpum*, principalmente en los extractos rea-  
lizados con acetato de etilo y con metanol.

3. Los extractos hexánico, de acetato de etilo y  
metanólico de la madera blanca no muestran ninguna ac-  
tividad anticoagulante, lo cual sugiere que esta made-  
ra no contiene principios activos.

4. Se ha encontrado el diagrama de trabajo que  
hay que seguir para aislar compuestos con actividad  
anticoagulante de la madera de parota.

V. BIBLIOGRAFIA.



1. Calle Alvarez, Jairo  
"Estudio Químico y Farmacológico de la madera del  
enterolobium cyclocarpum (jacq) griseb"  
Tesis de Maestría, D.E.Pg., UNAM.
2. Maximino Martínez  
"Plantas Útiles de la flora mexicana"
3. Maximino Martínez  
"Las Plantas Medicinales de México".
4. Esteban Núñez Meléndez  
"Plantas Medicinales de Costa Rica y su Florclore".
5. Gnthard y Simon, W  
"Práctica del Departamento de Análisis Instrumental  
del Instituto Técnico Federal de Zurich, Suiza",  
1968.
6. Tesis de Lic. en proceso. UNAM  
Hilda Juárez.
7. Tesis de Lic. en proceso, UAP  
Susana Toledo.

SEGUNDA PARTE

SINTESIS DEL ACETILSALICILATO DE GUAYACOL

ASESOR: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

I. INTRODUCCION .

## 1. OBJETIVO.

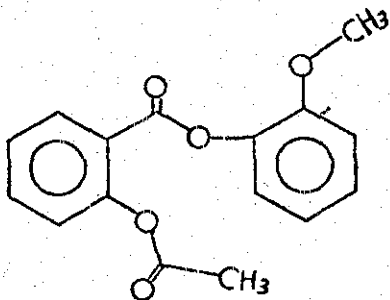
El acetil salicilato de guayacol es un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, agudas y crónicas y catarrales del aparato respiratorio, acompañadas de dolores, fiebres y tos (13).

Este fármaco no se produce en México, por lo que resulta interesante tener un estudio sobre su preparación a partir de recursos nacionales.

En el presente trabajo desarrollamos la síntesis del acetilsalicilato de guayacol, buscando optimizar las condiciones ya reportadas (1), para obtener un producto de alta pureza con un rendimiento elevado, y cuyo costo esté acorde con la economía nacional.

## 2. GENERALIDADES SOBRE EL ACETILSALICILATO DE GUAYACOL.

El acetilsalicilato de guayacol es el éster 2-metoxifenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico. Su fórmula molecular es  $C_{16}H_{14}O_5$ , con un peso molecular de 286.29, y con la siguiente fórmula estructural.



A este compuesto se le conoce también con el nombre de guacetisalum, y ha sido registrado con el nombre de Broncaspín por su fabricante la Bayer en Italia (1).

Como se aprecia en su estructura, el acetilsalicilato de guayacol es un profármaco (2) que al hidrolizarse da origen a dos medicamentos conocidos: Guayacol y aspirina, por lo tanto presenta propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y antitusivas (3).

Se administran por vía oral y rectal. Aunque es bien tolerado, pueden aparecer trastornos gastrointestinales y reacciones cutáneas. Debe tenerse especial cuidado al aplicarse a pacientes con úlcera gastroduodenal, hemorragia, cirrosis hepática y a pacientes que estén recibiendo simultáneamente tratamiento con algún anticoagulante (3). Este compuesto, como todos los arilésteres de los ácidos salicílico y acetilsalicílico es inmunogénico cuando se aplica intradérmicamente (4).

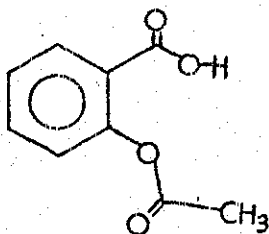
Las presentaciones comerciales que la Casa Bayer tiene en Italia son: Cápsulas de 500 mg; suspensión de 500 mg/10cc y de 165 mg/5cc; supositorios de 1.2 g (para adultos) y de 500 mg (para niños).

Las dosis adecuadas para adultos son dos o tres

cápsulas al día; dos o tres cucharadas soperas diarias, o bien uno o dos supositorios al día. La dosis para lactantes y niños menores de tres años de edad, es media cucharadita (2.5 cc) tres veces al día; para niños de tres a seis años de edad, una cucharada (5 cc) tres veces al día; de seis a doce años, dos cucharadas (10 cc) dos o tres veces al día; de 2 a 6 años, 1 o 2 supositorios al día; de 6 a 12 años, 2 al día.

### 3. GENERALIDADES SOBRE ASPIRINA.

La aspirina es el ácido o-acetilbenzoico, cuya estructura es:



Muchas de sus acciones se deben a la capacidad de la aspirina para acetilar proteínas (9).

Sus principales usos terapéuticos son: Como anti-pirético, en pacientes en los que la fiebre puede ser deletérea, y en aquellos que experimentan alivio cuando su fiebre disminuye. Como analgésico, para el alivio no es específico de ciertos tipos de dolor, por

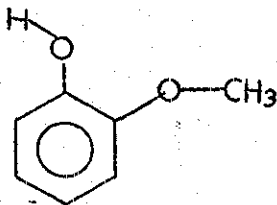
ejemplo: cefalea, artritis, dismenorrea, neuralgia, mialgia. En el tratamiento de la fiebre reumática aguda, la aspirina suprime el proceso inflamatorio exudativo agudo, pero no afecta la progresión de la enfermedad; ni las etapas posteriores de inflamación granulomatosa. Se ha empleado con éxito para tratamiento a niños con Síndrome de Bartter, una enfermedad de etiología compleja debida aparentemente a la producción excesiva de prostaglandinas (9).

La aspirina ingerida oralmente se absorbe en forma rápida parte en el estómago y parte en el intestino delgado superior. La absorción está determinada por factores como desintegración y disolución si se toman tabletas, el pH en las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico. La absorción se produce por difusión pasiva, principalmente de las moléculas liposolubles no disociadas a través de las membranas gastrointestinales, y por ende está bajo la influencia del pH gástrico (9).

Después de su absorción se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos pasivos dependientes del pH (9).

#### 4. GENERALIDADES SOBRE EL GUAYACOL.

El guayacol es el o-metoxifenol, cuya fórmula estructural es:



Se presenta en formas de grandes cristales incoloros cuando está completamente puro. Su punto de fusión es de 33°C, y el de ebullición de 205°C. Una vez fundido permanece mucho tiempo líquido. Su Dsól. es 1,129 y como líquido es de 1,112. Fácilmente soluble en glicerina, alcohol y éter, y poco soluble en agua. Es soluble en solución de NaOH (10).

En pruebas farmacológicas se ha observado que causa depresión del corazón aislado de rana, así como constricción de sus vasos sanguíneos. En animales superiores baja la presión arterial, y en pequeñas dosis estimula la respiración (11). Se ha encontrado, sin embargo, que su principal acción farmacológica es como expectorante (12), aunque en la actualidad se emplean más algunos de sus derivados tales como el benzoato y el carbonato.



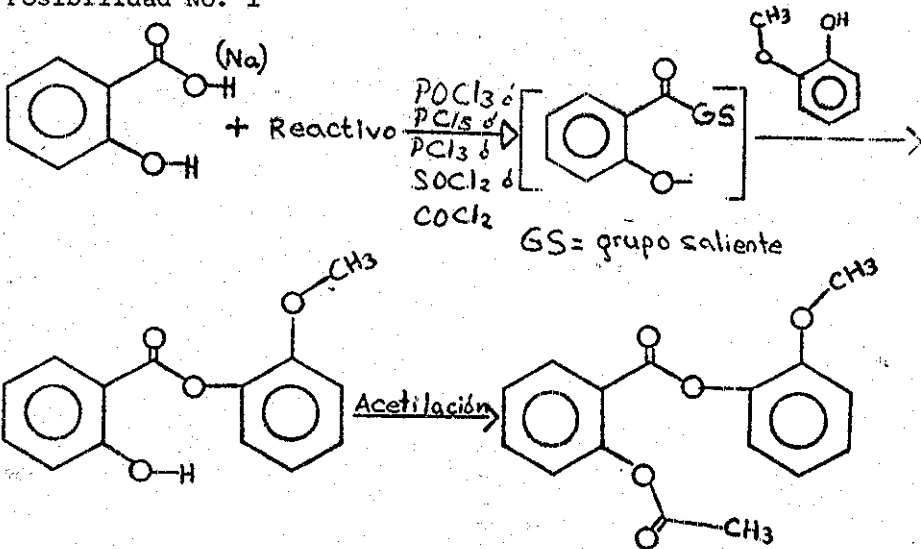
II. POSIBLES METODOS SOBRE LA SINTESIS DE  
ACETILSALICILATO DE GUAYACOL.

## A. ANTECEDENTES.

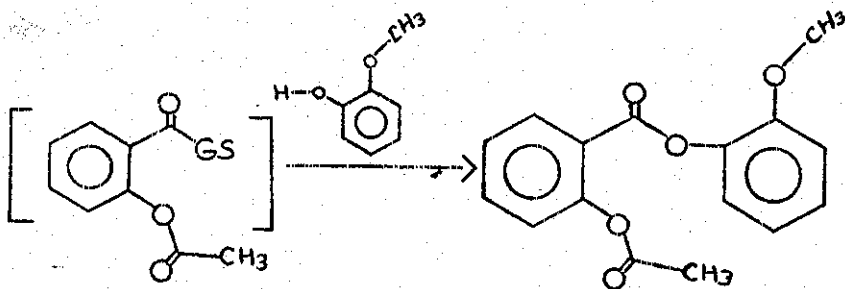
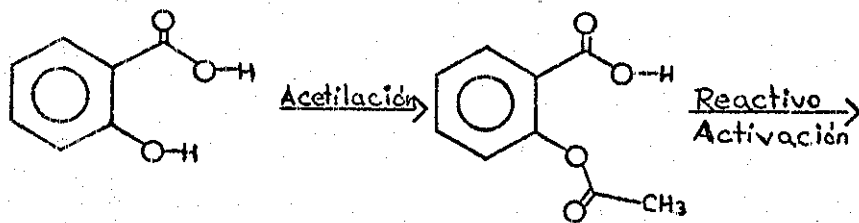
Tomando en cuenta que el acetilsalicilato de guayacol es un éster doble del ácido benzoico y del ácido acético, se podría pensar teóricamente en diferentes rutas para preparar dicho compuesto, teniendo presente que no es posible obtener los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos con fenoles por condensación directa del tipo Dean-Stark (14), probablemente debido al impedimento estérico. Debe pensarse, pues, en que para la formación del éster del ácido salicílico con guayacol debe activarse el grupo carboxilo, o quizás mediante una reacción de trans-esterificación. Así mismo, puede considerarse la posibilidad de formar primero el éster del ácido acético y luego el éster del ácido acetilsalicílico.

Otra posibilidad es condensar el éster cíclico 1,3-benzodioxan-2,4-diona con guayacol, para producir el salicilato de guayacol y  $\text{CO}_2$ , y posterior acetilación (posibilidad No. 4). Existen métodos reportados para la síntesis de salicilatos de fenilo, consistentes en calentar el ácido carboxílico aromático con el fenol correspondiente, en presencia de  $\text{POCl}_3$  (15),  $\text{PCl}_3$  (15),  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{COCl}_2$  y  $\text{SOCl}_2$ . Estas posibilidades pueden apreciarse según los esquemas siguientes:

Posibilidad No. 1

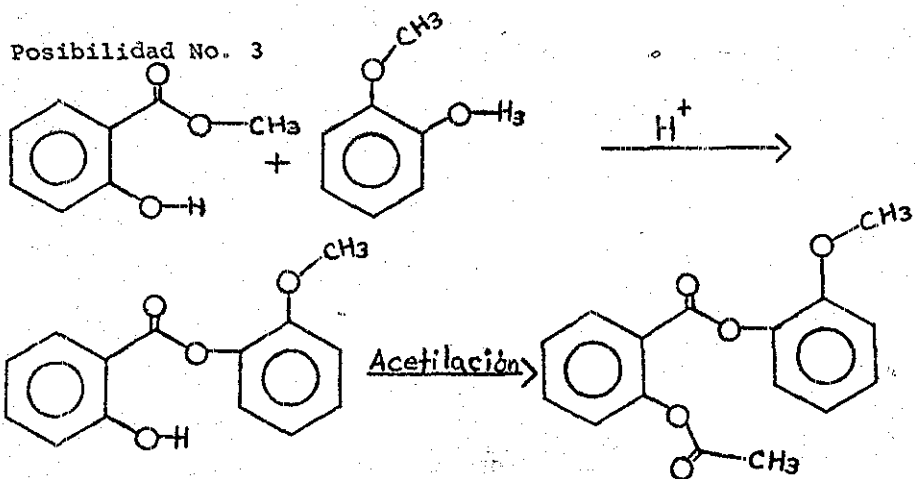


Posibilidad No. 2

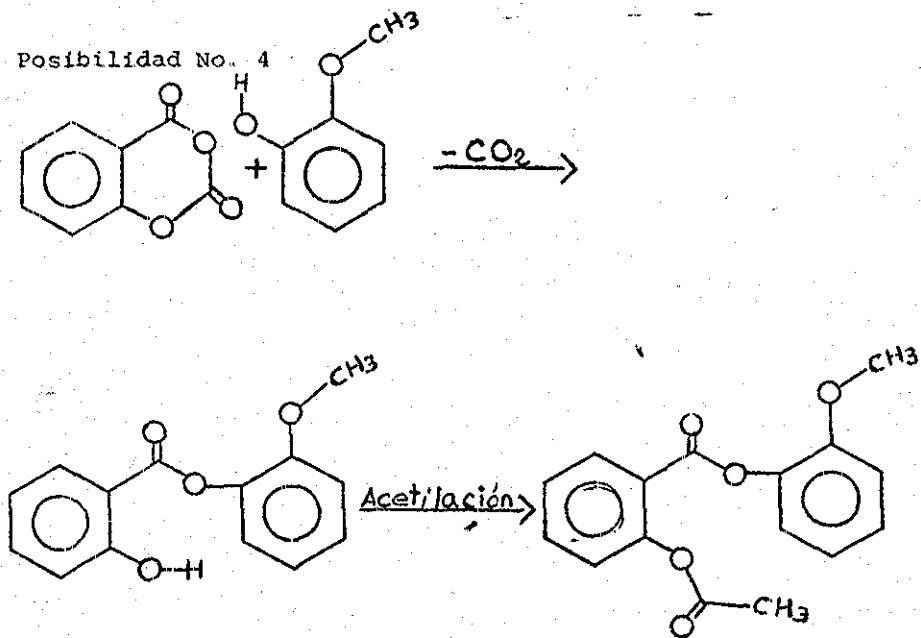


GS = grupo saliente

Posibilidad No. 3



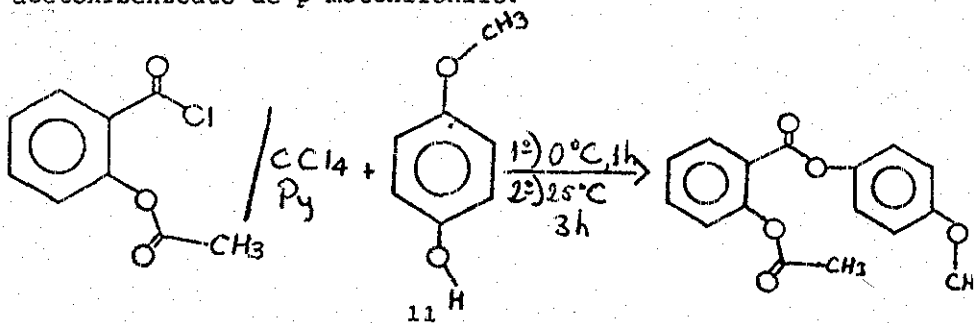
Posibilidad No. 4



## B. SELECCION DEL METODO DE SINTESIS.

En base a un análisis de cada una de las posibilidades propuestas anteriormente, se logró elegir el método más conveniente para la síntesis del acetilsalicilato de guayacol.

La posibilidad número 2 se descartó en vista de que el guayacol podría reaccionar tanto con el carboxilo activado como con el acetilo, dando lugar a una mezcla de productos, según una reacción similar reportada (5). Los autores de esta referencia proponen otro procedimiento además de la reacción directa entre los reactivos que ellos emplearon, cloruro de o-acetoxibenzoilo y p-metoxifenol, que consiste en disolver el p-metoxifenol en piridina y  $\text{CCl}_4$ ; la solución formada se trata con una solución de cloruro de o-acetoxibenzoilo en  $\text{CCl}_4$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y posteriormente a  $25^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra, se extrae con éter, se lava con agua, se seca y se evapora para dar un rendimiento de 85.3% de o-acetoxibenzoato de p-metoxifenilo:



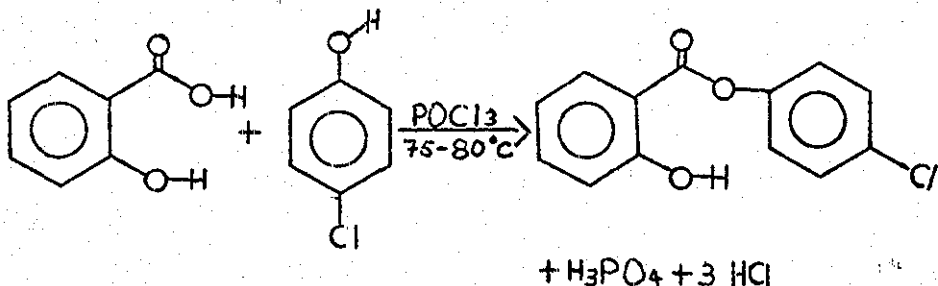
Puesto que las condiciones reportadas para esta reacción son muy suaves, se pensó que no serían las más convenientes para nuestra síntesis, ya que se trataba de trabajar con un fenol estéricamente impedido, como es el guayacol.

La posibilidad No. 3 se descartó ya que al realizar esta reacción en medio ácido empleando ácido sulfúrico ó ácido fosfórico desde 25°C hasta 180°C, la materia prima se recuperó totalmente, al parecer debido al impedimento estérico. Aunque la posibilidad No. 4 tiene el interés de que el grupo fenólico del ácido salicílico está atrapado, eliminando así la de que compita con el guayacol por el carboxilo activado, fué descartada ya que al tratar de preparar la 1,3-benzodioxan-2,4-diona (6) a partir de ácido salicílico, fosgeno y benceno, a temperatura ambiente y luego calentando, no hubo reacción, posiblemente debido a la baja solubilidad del ácido salicílico en benceno.

Se consideró entonces más conveniente la posibilidad No. 1, por lo que se buscó bibliografía sobre síntesis de salicilatos de fenilo, y particularmente del propio salicilato de guayacol.

Existe un trabajo sobre la síntesis del salicilato de p-clorofenilo a partir del ácido salicílico y el p-clorofenol, en presencia de  $\text{POCl}_3$ , a 75-80°C; en es-

te trabajo se reporta un rendimiento de 70-76% sin disolventes (15), según el esquema siguiente:

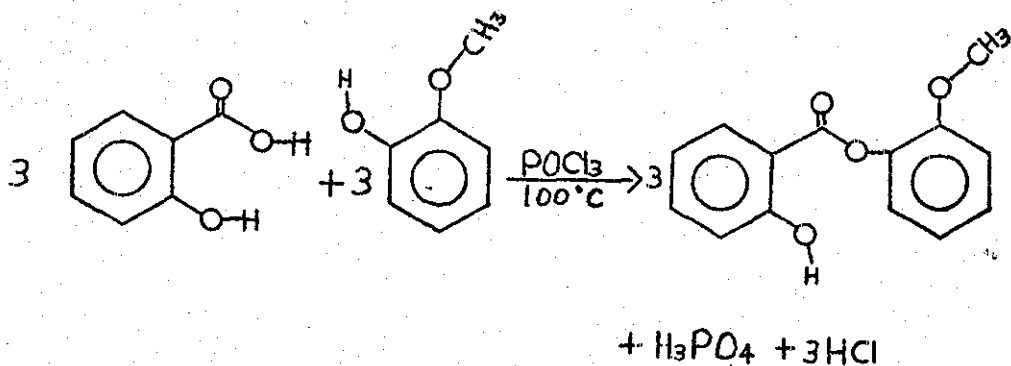


Este estudio nos aportó información interesante con relación a economía y simpleza de reacción, en cuanto a calentamiento moderado, sin disolventes, con respecto a la purificación del producto crudo.

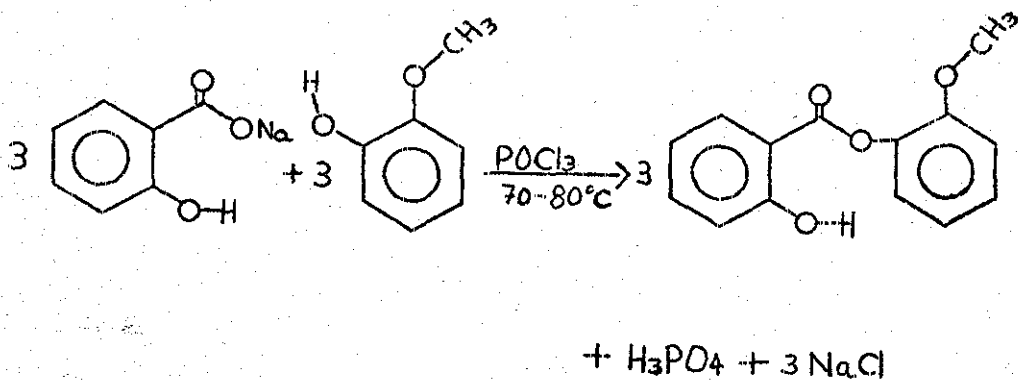
Existe un reporte de Lendle (16) con relación a la síntesis del salicilato de guayacol, a partir del cloruro de saliciloilo y guayacol, con el inconveniente de que no es realizable a escala industrial. Otro método de síntesis de este éster es el reportado por Dondi y Col. (1), que consiste en la reacción del ácido salicílico o del salicilato de sodio con guayacol en presencia de  $\text{POCl}_3$  para dar el salicilato de guayacol, el cual por acetilación con  $\text{Ac}_2\text{O}$  en presencia de  $\gamma$ -picolina, piridina o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. da el acetilsalicilato de guayacol. El esquema de estas reacciones es el siguiente:

## Síntesis del Salicilato de Guayacol.

1. A partir del ácido salicílico.

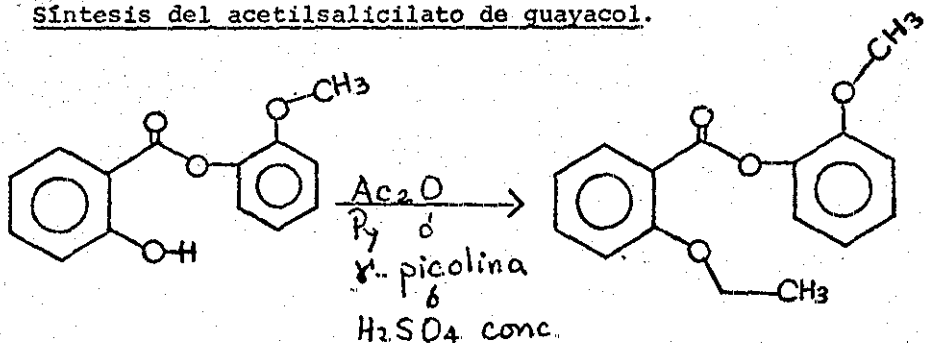


2. A partir del salicilato de sodio





## Síntesis del acetilsalicilato de guayacol.



Este procedimiento de obtención del acetilsalicilato de guayacol fue el que se seleccionó para optimizar las condiciones de reacción con el propósito de obtener el mejor rendimiento y la mayor pureza del producto final. Elegimos este procedimiento por reunir las condiciones fundamentales para un buen resultado, tales como tener un intermediario con el carboxilo activado (el cloruro de saliciloilo), no emplear disolventes, ser económico y seguro para quien lo trabaje, y ser un proceso que no contamina el medio ambiente.

### C. TRABAJO REALIZADO.

Una vez seleccionado el mejor procedimiento para la síntesis del acetilsalicilato de guayacol, se inició el trabajo siguiendo las indicaciones reportadas

por Dondi y colaboradores (1). Posteriormente se hicieron modificaciones a las condiciones establecidas hasta alcanzar un mejor rendimiento y el producto más puro. Es de anotar que debido a las múltiples variaciones involucradas, como son temperaturas, concentraciones, tiempos de reacción y técnicas de purificación, este trabajo fue dividido en dos partes, y lo realizado en esta parte es totalmente diferente a lo realizado en la otra parte (7); así en cada una de las dos partes las condiciones de temperatura, concentraciones, tiempos de reacción y técnicas de purificación fueron diferentes. Los resultados de ambas partes permitieron concluir sobre el mejor método.

#### Síntesis del Salicilato de Guayacol a partir del Ácido Salicílico.

De acuerdo con el esquema de reacción (pg 14) para la preparación del guacetisalum, se planteó un diagrama de trabajo para estudiar los siguientes factores que afectan el rendimiento y la pureza del producto:

- 1) Influencia de la temperatura.
- 2) Influencia de las concentraciones y los reactivos.
- 3) Influencia del tiempo de reacción.
- 4) Influencia del término y trabajo de la reacción.
- 5) Influencia del método de purificación.

Para poder sacar conclusiones concretas se realizaron 12 reacciones a una escala de 5-10 g variando cada uno de los factores anteriores.

La reacción consiste en calentar el ácido salicílico y el guayacol previamente mezclados, y tratar dicha mezcla a 100°C con oxiclóruo de fósforo hasta que se suspenda la liberación de HCl, proceso que dura de 1 a 3 horas. La mezcla de reacción se deja reposar, se vierte sobre agua y se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$ , para precipitar el producto crudo, el cual se separa por filtración y se lava con abundantemente agua. Después de secar se determina el rendimiento y cromatoplaça. Por cromatografía en capa fina corrida en tolueno (90\_-aceta to de etilo (10}), se observan dos manchas: Una principal con Rf. de 0.75 y otra secundaria con Rf. igual a 0.55. Los productos obtenidos se purifican por cristalización en etanol, para dar el salicilato de guayacol, con pf. de 68-70°C y con rendimiento entre 82-85%. El producto cristalizado se identificó por presentar las mismas características reportadas (2), como pf., Rf. en cromatografía en capa fina y espectros de IR. y RMN.

El procedimiento seleccionado se repitió a escalas de 100 g y 250 g, siendo totalmente reproducible y con rendimientos y pureza semejantes a las pruebas piloto.

## Síntesis del Salicilato de Guayacol a partir del Salicilato de Sodio.

Según el esquema mostrado (pg 15) se hicieron 12 reacciones a escala de 5-10 g, determinando los mismos factores que la síntesis a partir del ácido salicílico.

La reacción consiste en premezclar el oxiclورو de fósforo con el guayacol, agregar esta mezcla al salicilato de sodio y agitar durante algunas horas a 70°C. Al terminar la reacción, la mezcla se vierte sobre agua, se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$ , el producto precipitado se separa por filtración y se lava con abundante agua. Luego se seca el producto, y se determina el rendimiento de la reacción, y mediante cromatografía en placa fina se observa la pureza del producto. Después de cristalizar con etanol se obtiene producto puro, cuyo pf. es de 68-70°C, su Rf. de 0.75 en cromatoplaca corrida en tolueno (90)-acetato de etilo (10) y sus espectros de IR y RMN, indican que se trata del salicilato de guayacol.

Este procedimiento también se repitió a escala de 100 g y 250 g, obteniendo iguales rendimientos y pureza que las pruebas piloto.

## Acetilación del Salicilato de Guayacol.

De las reacciones de acetilación reportadas (pg.

15), se eligió emplear como catalizador  $H_2SO_4$  concentrado, ya que tiene la ventaja de ser el más económico.

También se hicieron 10 reacciones a escala de 5-10 g, para determinar los mismos parámetros de las reacciones anteriores.

El procedimiento consiste en mezclar el salicilato de guayacol obtenido con anhídrido acético, en presencia de cantidades catalíticas de  $H_2SO_4$  conc. agitado durante algunas horas a  $60^\circ C$ . Al término de la reacción se agrega agua a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 12 horas. Se obtiene un precipitado blanco, el cual se separa por filtración, se seca y se determina el rendimiento. La cromatoplaaca corrida en tolueno (90)-acetato de etilo (10) y revelada con vapores de yodo, muestra una mancha principal con  $R_f$  igual a 0.50, correspondiente al acetilsalicilato de guayacol, una secundaria con  $R_f$  igual a 0.75 que corresponde a trazas de salicilato de guayacol, y una más con  $R_f$  igual a 0.39 que corresponde a un subproducto de la reacción. Después de cristalizar con etanol se obtiene el producto final, cristalino blanco, con pf. de  $71-73^\circ C$ , identificado como acétilsalicilato de guayacol, por sus espectros de UV., IR. y RMN., así como sus propiedades físicas de pf., color, aspecto, etc.

que concuerdan con las reportadas (1, 2).

#### D. DISCUSION DE LA IDENTIDAD DEL PRODUCTO.

Previamente a la iniciación del trabajo, se corrieron cromatoplasmas del ácido salicílico, del salicilato de sodio y del guayacol, con el fin de tomarlas como patrón en las diferentes reacciones.

El curso de cada reacción se siguió periódicamente mediante cpf. del producto formado, frente a un patrón conocido; generalmente, en las reacciones de preparación del salicilato de guayacol se tomó como patrón el guayacol, mientras en las reacciones de acetilación del salicilato de guayacol para producir el acetilsalicilato de guayacol se tomó como patrón el éster de guayacol del ácido salicílico.

Una vez que por cpf. se observó la desaparición de reactivo, se trabajó la reacción hasta obtener el producto crudo seco, al cual se le corrió otra cromatoplasma con el fin de apreciar qué tan contaminado se obtuvo; luego de cristalizar según el procedimiento descrito, se llegó a un producto cuyo punto de fusión correspondió al descrito en la literatura (1,2), y cuya cpf. mostró en cada caso una sola mancha que sugería el producto esperado. Basados en los anteriores criterios se corrieron los espectros correspondientes con el pro

pósito de comprobar que el producto obtenido correspondía al deseado.

Siguiendo el procedimiento anterior se identificó primero el salicilato de guayacol puro, cuyo punto de fusión reportado es de 68-71°C (1,2), y el determinado en nuestro laboratorio fué de 68-71°C. En cromatopla- ca se obtuvo una mancha con Rf. igual al reportado en la literatura (1,2).

Los datos espectroscópicos del salicilato de guayacol fueron en nuestro trabajo:

RMN:  $\delta$ 3,79 (s), 3H, que corresponde a  $\text{CH}_3$  -O-;  $\delta$ 6.80-8.17 (m), 8H, aromáticos;  $\delta$ 10.54 (s), 1H fenóli- co (OH).

IR:  $3145\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde al OH fenólico;  $1681\text{ cm}^{-1}$  que indica el C=O del éster;  $1610\text{ cm}^{-1}$ , C=C aromático. Otras bandas son 1575, 1495, 1478, 1462, 1432, 1340, 1325, 1292, 1273, 1248, 1200, 1190, 1163, 1152, 1120, 1104, 1061, 745 y  $693\text{ cm}^{-1}$ .

UV: presenta dos máximos a 274 y 281 nm, lo cual sugiere un sistema altamente conjugado.

De la misma manera se identificó el acetilsalici- lato de guayacol, cuyos datos espectroscópicos son:

RMN  $\delta$ 2.21 p.p.m. (s), 3H, que corresponde a:

1.48 ml = 10 ml

1 ml

10 ml

405

1000 - 10

1.59

211

0.780

211

0.520

339

same

1.78

10 ml

abs

1000

1000

0.8120

277

0.392

271.5

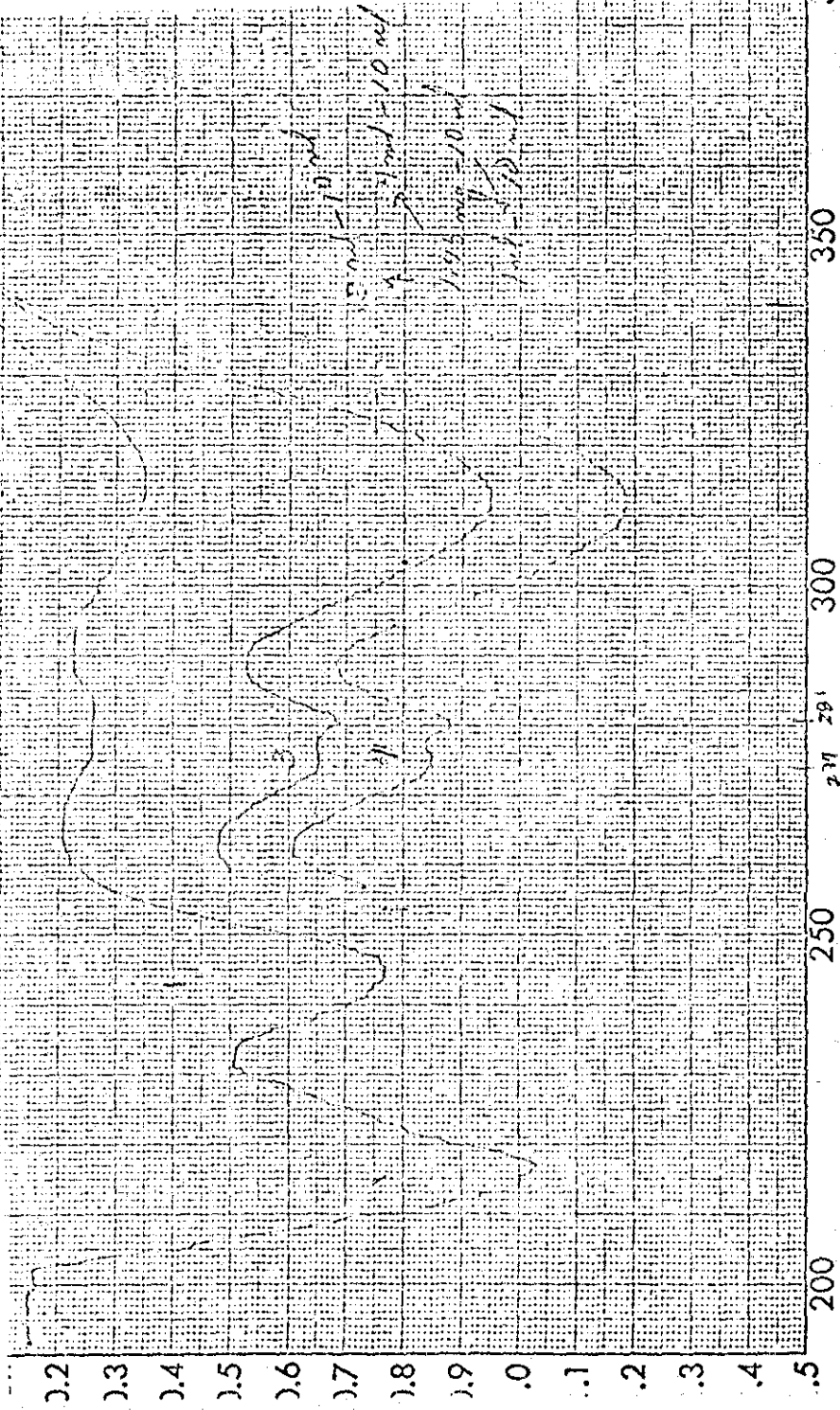
4 ml

10 ml

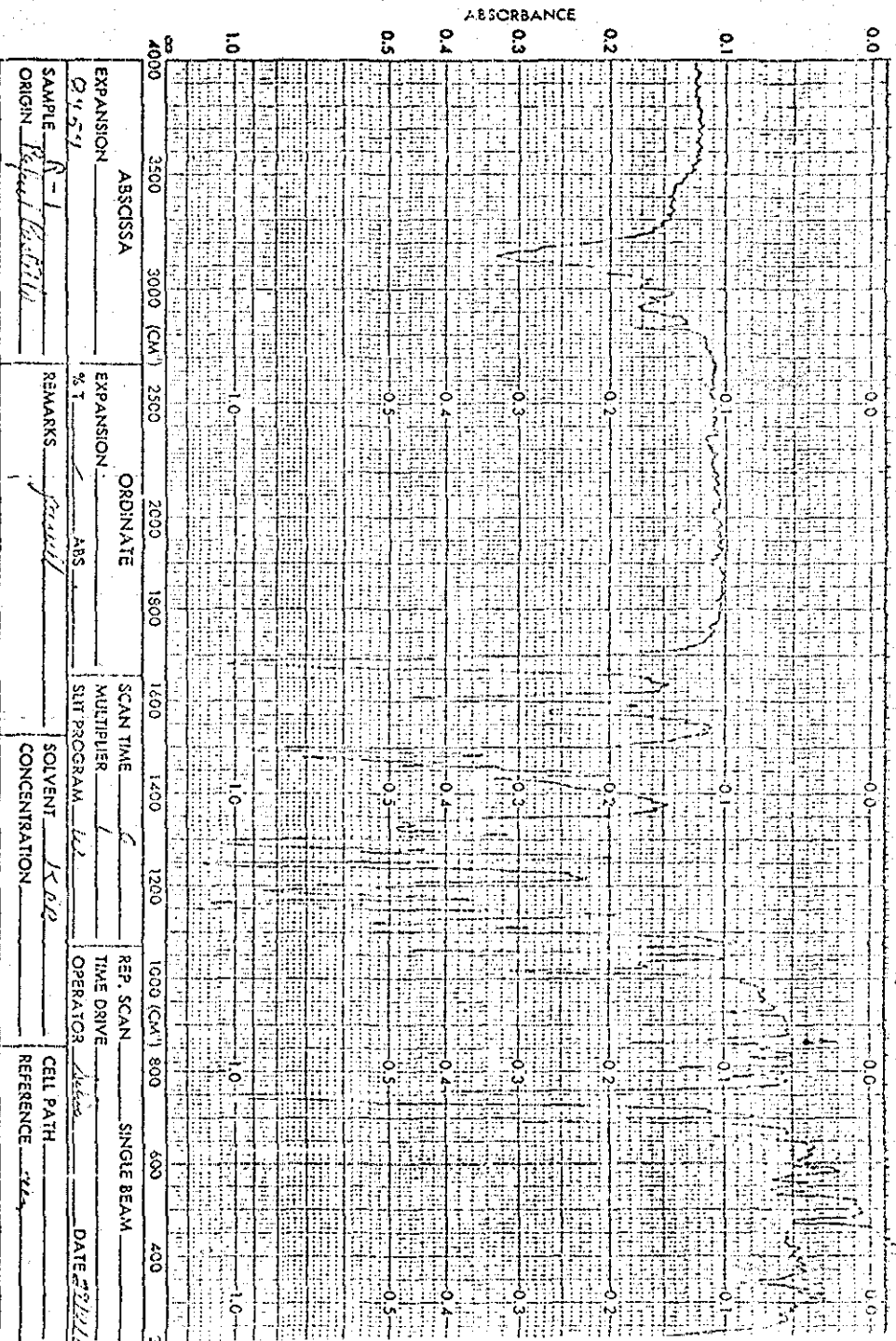
1.239

310





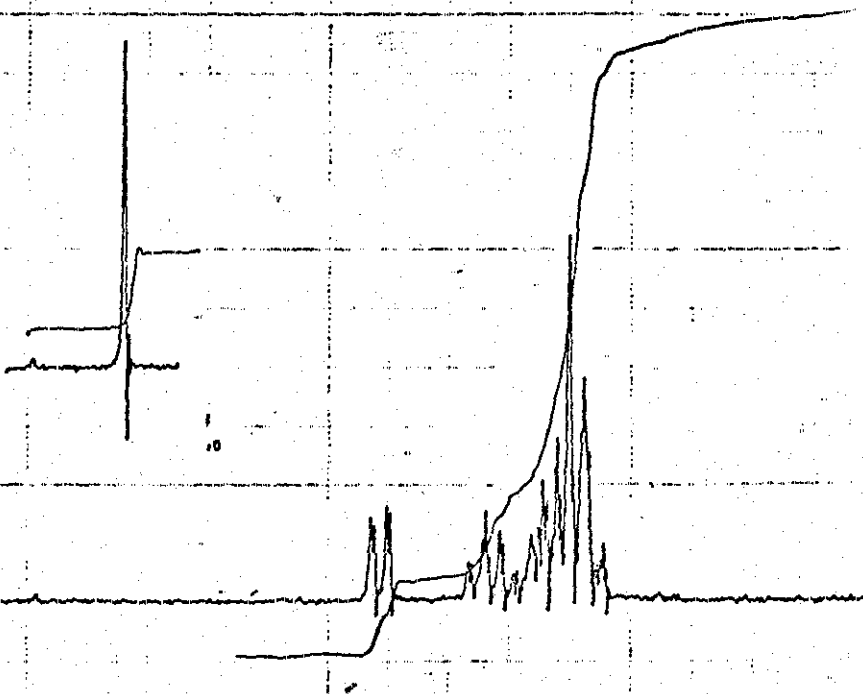
SAMPLE <u>B-1</u>		CURVE NO. <u>5227</u>		SCAN SPEED <u>paper</u>		OPERATOR <u>Shuler</u>	
ORIGIN <u>Paper Control</u>		CONC. <u>1.18 mg - 10 mil</u> <u>3.0 mil - 10 mil</u> <u>4.0 mil - 10 mil</u>		SLIT <u>25</u>		DATE <u>2/6/54</u>	
SOLVENT <u>Hexane</u>		CELL PATH <u>1 cm</u>		REMARKS			
REFERENCE <u>Standard</u>							



EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	CELL PATH
24.5:1				TIME DRIVE	REFERENCE
SAMPLE ORIGIN <i>Agfa-Cellulose</i>	EXPANSION % T	ABS	MULTIPLIER	OPERATOR	DATE <i>5/2/72</i>
	REMARKS <i>Small</i>	SIT PROGRAM <i>LL</i>	SOLVENT CONCENTRATION <i>LCAR</i>		

1000 100 100 100  
 1000 100 100 100

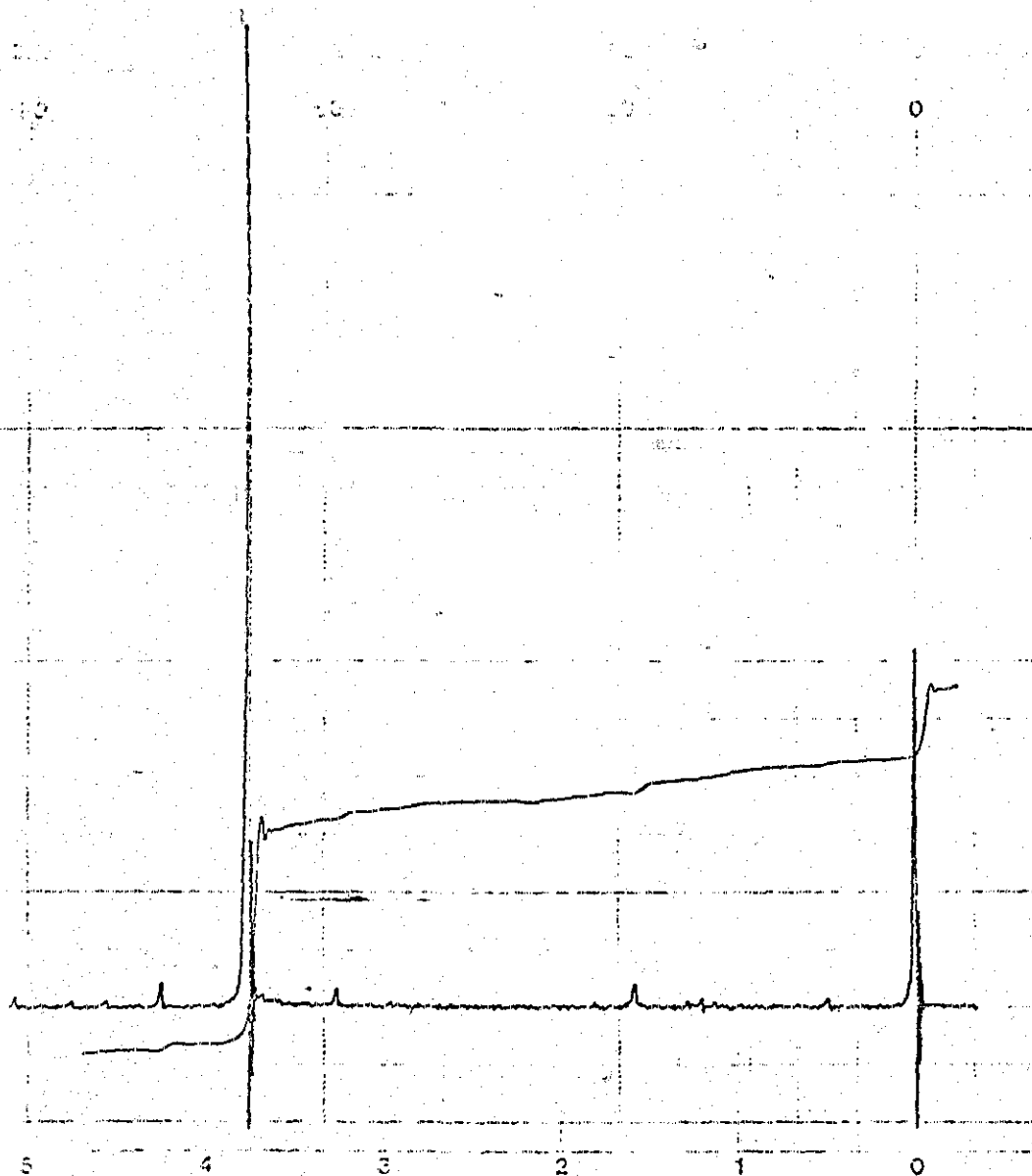
+320



PPM (δ) 10 9 8 7 6

LOCK FOS	ppm	SPECTRUM AMPL	6.2 x 100	SWEEP TIME	5
LOCK POWER	mg	FILTER	0.05 sec	SWEEP WIDTH	10
DECOUPLE FOS	ppm	RF POWER	0.05 mg	END OF SWEEP	
DECOUPLING POWER	mg				

1000 100 100 100  
 1000 100 100 100

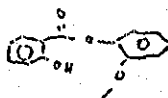


min NUCLEUS  $^1\text{H}$

SAMPLE Rafael C.

OPERATOR *Aljanderson*

ppm ZERO REF TMS

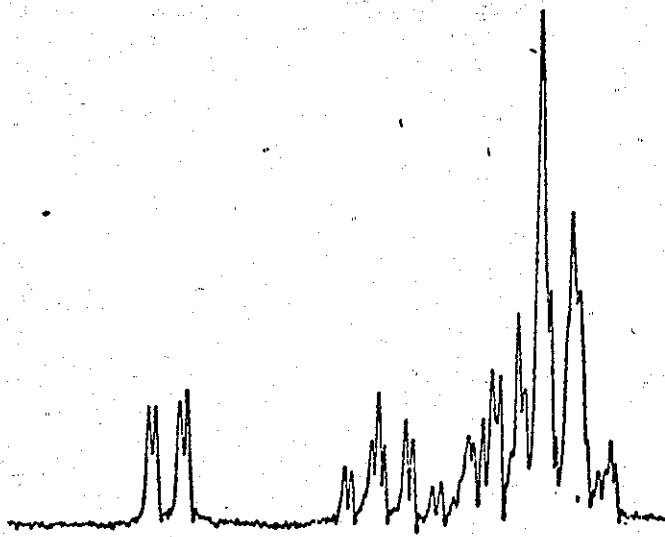


DATE 28-V-81

1 SAMPLE TRIP A

CONCENTR 0.2%

SOLVENT  $\text{CDCl}_3$  9073



5

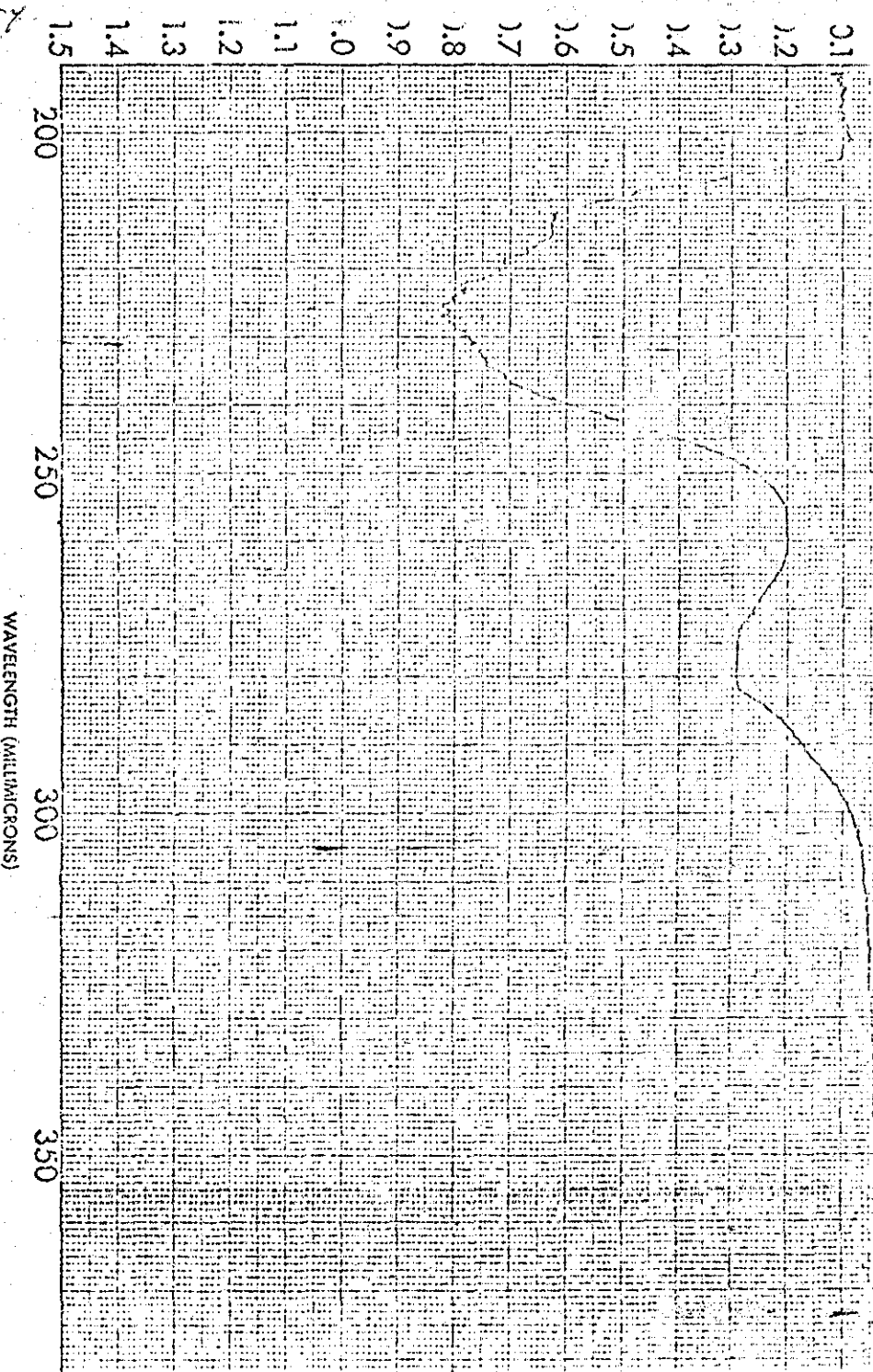
5

4

$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O}$  3.70 p.p.m. (s), 3H, correspondiente a  $\text{CH}_3-\text{O}-$ ;  $\delta$ 8.20 (dd), 1H, que corresponde a 1H orto al C=O del éster,  $\delta$ 6.78-7.6 (m), 7H, que corresponde a 7 hidrógenos aromáticos, unos desplazados a campos más altos que otros por acción orto y para del grupo metoxilo.

IR: 2965  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a C-H aromáticos; 3080  $\text{cm}^{-1}$  que pertenece a C-H alifático; 1672  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde al C=O del éster; otras bandas son 1620, 1500, 1210, 1200, 1050, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ , etc.

UV: Presenta máximos a 273 nm. y 277 nm lo cual indica una mayor absorción que el salicilato de guayacol debido a la presencia de un nuevo C=O.



SAMPLE <u>NS 6</u>	CURVE NO. <u>5254</u>	SCAN SPEED <u>quick</u>	OPERATOR <u>W. J.</u>
ORIGIN <u>B. Pollock Cellul</u>	CONC. <u>—</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	DATE <u>2/10/51</u>
SOLVENT <u>methanol</u>	REFERENCE <u>methanol</u>	REMARKS	

2

E  
 G  
 A  
 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23

3500  
 3000  
 2500  
 2000  
 1800  
 1600  
 1400  
 1200  
 1000 (CM)  
 800  
 600  
 400

ABSORPTION  
 ABS  
 % T

EXPANSION  
 SLIT PROGRAM  
 MULTIPPLIER

ORDINATE  
 SCAN TIME  
 REPR. SCAN TIME DRIVE

ABSORPTION  
 ABS  
 % T

EXPANSION  
 SLIT PROGRAM  
 MULTIPPLIER

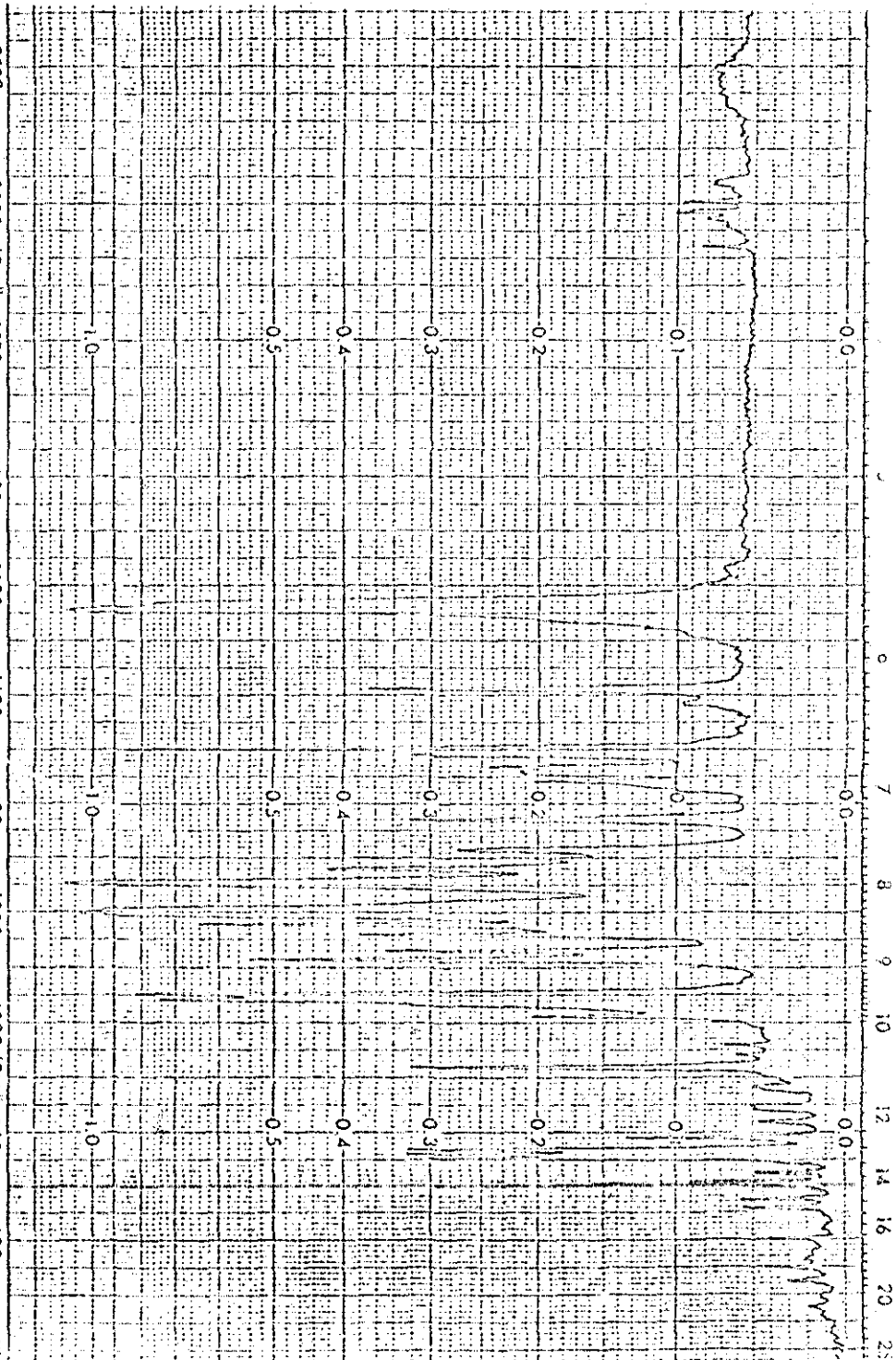
ORDINATE  
 SCAN TIME  
 REPR. SCAN TIME DRIVE

ABSORPTION  
 ABS  
 % T

EXPANSION  
 SLIT PROGRAM  
 MULTIPPLIER

ORDINATE  
 SCAN TIME  
 REPR. SCAN TIME DRIVE

REMARKS  
 SOLVENT  
 CONCENTRATION  
 CELL PATH  
 REFERENCE  
 DATE



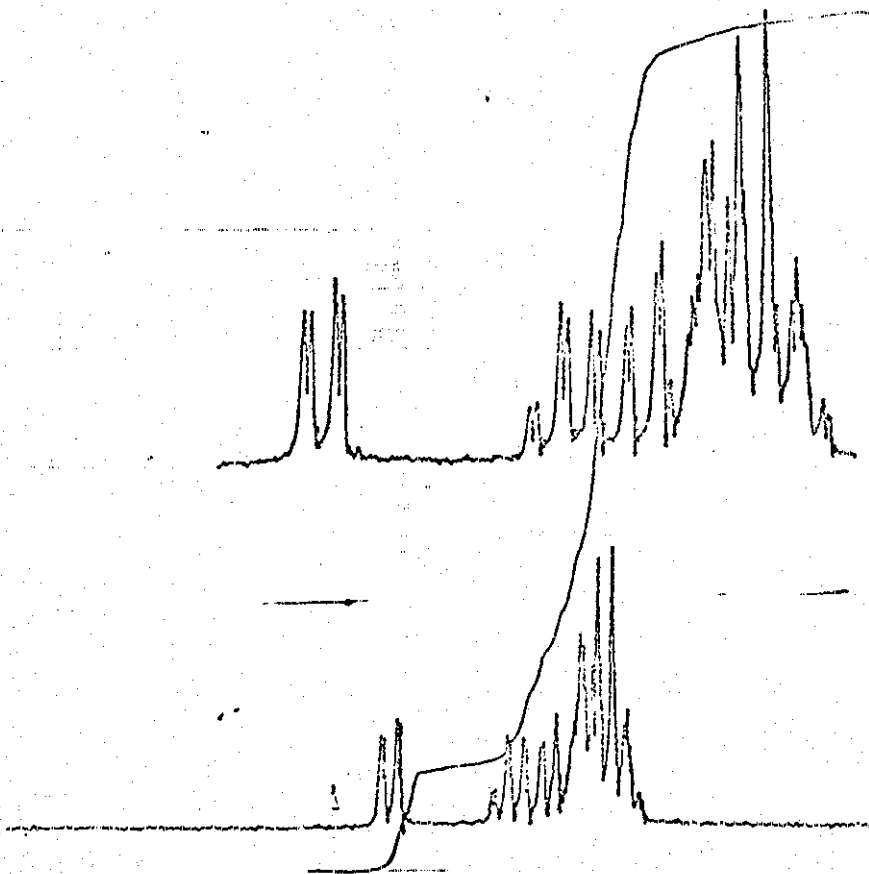


2.5cm

100

100

100



8

7

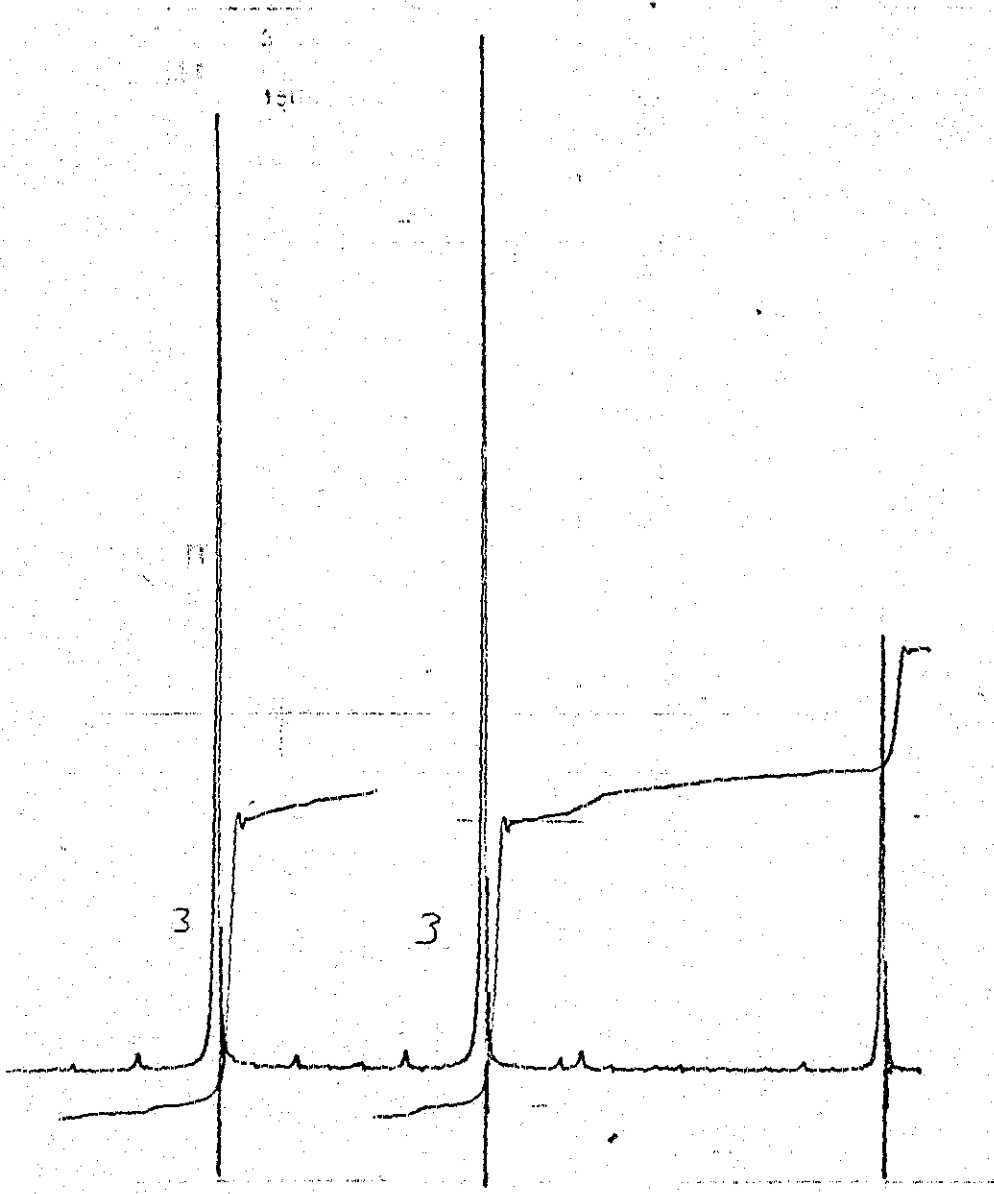
6

5 x 100 / 10 x 100

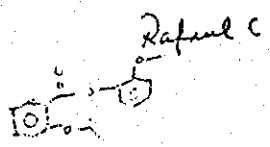
0.05

0.05

25



1H  
TMS



Allylbenzene  
27-VI-84

A

26

7252

### III. PARTE EXPERIMENTAL.

## A. INSTRUMENTACION.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron de una pastilla del producto en KBr usando un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 599; B; los valores de absorción se dan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se corrieron en un espectrómetro Varian modelo EM 390 de 9 MHz en soluciones de 25-50% en deuterocloroformo. Los desplazamientos se reportan en partes por millón (p.p.m.) a campo bajo de la señal de tetrametilsilano. Los espectros U.V. se tomaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 202 en solución de etanol. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Buchi SMP-20 con una graduación de  $10^{\circ}\text{C}$  por encima del punto de fusión teórico; los valores obtenidos se reportaron en grados centígrados.

## B. CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA.

La c.p.f. se realizó en placas de vidrio recubiertas con gel de sílice Gf 254 (2.5 X 10 cm, 250 micrones) de la casa Merck; las placas se preacondicionaron por almacenamiento, al menos 24 horas antes de su uso, en un gabinete con gel de sílice. Los compuestos orgánicos se visualizaron con U.V. o con vapores de yodo.

### C. MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS.

Las materias primas y reactivos empleados fueron los siguientes:

Acido salicilico: grado USP, p.f. 158-160°C.

Salicilato de sodio:

Guayacol: Sin especificación. Una sola mancha por cromatografía en placa fina.

Oxícloruro de fósforo: grado reactivo; densidad 1.645 g/ml, P.eb. 105.8°C.

Anhídrido acético: grado reactivo.

Etanol: Q.P. 96%.

NaOH: grado reactivo.

NaHCO<sub>3</sub>: grado reactivo.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: grado reactivo.

H<sub>2</sub>O: sin destilar, tomando de suministro del laboratorio.

### D. PROCEDIMIENTOS GENERALES.

A continuación se indican los procedimientos generales seguidos en cada una de las síntesis realizadas:

#### 1. Procedimiento a partir del ácido salicílico.

En un matraz de fondo redondo provisto de un condensador, con un dispositivo para recoger el gas formado, y un termómetro, se coloca el ácido salicílico y el guayacol y se calienta la mezcla hasta 100°C. Al

alcanzar esta temperatura se agrega el oxícloruro de fósforo. La temperatura se mantiene hasta que se libere totalmente el HCl formando. La mezcla de reacción se deja enfriar, se vierte sobre agua y se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  o NaOH, hasta precipitar el producto crudo, el cual se separa por filtración, se lava abundantemente con agua, se seca y se determina el rendimiento y cromatopla. El producto crudo de reacción se purifica por cristalización con etanol, para lograr así el salicilato de guayacol, con pf. de 68-70°C que corresponde al reportado (2), en un rendimiento de 87-90%.

## 2. Procedimiento a partir del Salicilato de Sodio.

En un matraz de fondo redondo provisto de un condensador, un termómetro y un sistema de agitación, se coloca el salicilato de sodio y se agrega, en frío, una mezcla guayacol y oxícloruro de fósforo. Luego de hacer la adición se calienta durante algún tiempo a 70°C. Al terminar la reacción la mezcla se vierte sobre agua, se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$ , el producto ya precipitado se separa por filtración y se lava con bastante agua. Luego se seca y se determina su rendimiento, así como cromatopla para observar la pureza del producto. Finalmente se cristaliza con etanol para obtener el salicilato de guayacol, identificado por corres-

ponder sus propiedades físicas con las reportadas (1), y por análisis espectrales de I.R. y R.M.N.

### 3. Procedimiento de Acetilación del Salicilato de Guayacol.

En un matraz de fondo redondo provisto de un sistema de agitación, un condensador y un termómetro, se mezcla el salicilato de guayacol y anhídrido acético, en presencia de cantidades catalíticas de  $H_2SO_4$  conc. y se agita durante algunas horas, llevando la temperatura a  $60^\circ C$ . Al finalizar la reacción se agrega agua a temperatura ambiente y se deja en agitación un tiempo. Se obtiene así un precipitado blanco, el cual se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se determina el rendimiento. Después de cristalizar con etanol se obtiene el acetilsalicilato de guayacol puro en un 97-99% de rendimiento. El producto se identifica por su pf. y demás propiedades físicas que correspondieron a las reportadas, así como por los espectros de I.R. y R.M.N.

IV. - CONCLUSIONES .



Los reportes de la literatura (1,2) sobre la síntesis de acetilsalicilato de guayacol son reproducibles.

Se logró obtener el salicilato de guayacol a escala de 5-10 g, 100 g y 250 g por dos procedimientos.

Empleando ácido salicílico y salicilato de sodio como materias primas. Los productos obtenidos en estas reacciones se acetilaron en las mismas escalas de 5-10, 100 y 250 g para dar el acetil salicilato de guayacol.

Por los resultados obtenidos es factible que también se logre la síntesis a nivel industrial.

V.- BIBLIOGRAFIA ..

1. G. Dondi, Pat. Francesa No. 2441606.
2. Papini, P.; Bramanti, G.; Dondi, G. Boll Chim. Farm. 1980, (19 (4), 197-202 (Italia)).
3. Med. Actual 1980, 16 (3), 80.
4. Schlumberger, Int. Arch. Allergy appl. Immun. 42: 467-474 (1975).
5. Díaz-Mandéjar M.R. and Miranda M.A. Tet. 38 (10), 1523 (1982).
6. Dean, F.M. and al. J.C.S. 1 (16), 2007 (1972).
7. Clemencia del C. Sierra de Mayora, Tesis de Maestría. División de Estudios de Posgrado, Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales, U.N.A.M.
8. Higuchi T. "Pro-drugs, as a novel delivery drug...", 1-10 series 14, Am. Chem. Soc. (1975).
9. Goodman A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 675-688, 6a. edición. Panamericana.
10. Giral-Rojhan, "Productos Químicos y Farmacéuticos", Vol. II 816, Ed. Atlante.
11. Arch. Farmacol. Spar. 67: 190 (1939).
12. Ford Connell, W.; Johnston Grant M. Can Med. Assoc. J. 42: 220 (1940).
13. Drugs of today, vol. XVI, No. 3, (1980).
14. Vogel, Arthur, Textbook of Practical Organic Chemistry, 411, Ed. Longman (1978).
16. Org. Syn., Coll. Vol. IV, 178 (1963).
17. Lendle, A. Pat. Ger. 674590, Apr. 17, (1939):