

00570

2
1 ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SAPONINAS EN CALIBANUS HOOKERI

Y

SINTESIS DEL ACETILSALICILATO DE

GUAYACOL

EJEMPLAR UNICO

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA FARMACEUTICA)

P R E S E N T A

CLEMENCIA DEL C. SIERRA DE MAYORGA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Con mucho amor
a mis hijos por su
paciente espera y
a Fabio por su inmenso
apoyo.

A la memoria de
mi padre y eduardo
amantes de la ciencia
y del hogar.

Con gratitud
A mi madre y hermanos
por su apoyo moral y
económico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

SUSTANTANTE:

CLEMENCIA DEL C. SIERRA DE MAYORGA

ASESOR DEL TEMA:

PRIMERA PARTE: DRA. CARMEN RIVERA

SEGUNDA PARTE: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

PRIMERA PARTE

SAPONINAS DE CALIBANUS HOOKERI

ASESOR: DRA. CARMEN RIVERA

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio de Química Farmacéutica y Productos Naturales de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química en la UNAM, bajo la dirección de la Dra. Carmen Rivera y el Dr. Rafael Castillo Bocanegra a quienes doy mi sincero agradecimiento y admiración por su entrega a la investigación y la docencia.

I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	ESTUDIOS PRELIMINARES	4
III.	DISCUSION Y RESULTADOS	7
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	10
V.	CONCLUSIONES	26
VI.	BIBLIOGRAFIA	28

I. INTRODUCCION.

En varios estados del centro de México (Hidalgo, San Luis Potosí, Zacatecas), se encuentra una planta con el nombre de "SACAMECATE", es un rizoma en forma de bola cuyo diámetro llega a ser 50 cm y se encuentra casi totalmente enterrado; crece en terrenos áridos, en medio de rocas, aunque también es posible encontrarla en regiones boscosas. En las regiones donde abunda, es utilizada como jabón.

Se trata de la especie Calibanus hookeri, pertenece a la familia de las Liliáceas, tiene aspecto de piedra oscura color tierra, con un penacho aéreo formado por hojas semejantes al pasto, tallos con semillas ó en cortas temporadas con flores pequeñas y blancas. Es una planta tendiente a extinguirse debido a su tardanza en el desarrollo y crecimiento (1).

Cuando se parte el rizoma y se agita en agua produce abundantemente espuma de manera semejante a otras plantas como el barbasco que tiene saponinas esteroidales, característica por la cual llamó la atención su estudio.

Un corte transversal del rizoma presenta una capa externadura, color café oscuro, la "corteza", seguida de una capa concentrica de aspecto ceroso y color amarillo, que hemos llamado "capa amarilla" y en el centro un tejido más abundante constituye la mayor parte del rizoma y almacena el 90% del agua que contiene la planta, es el "tejido esponjoso".

Estas tres capas están atravesadas por las raíces delgadas y duras.

El objetivo primordial del trabajo es aislar las saponinas, identificar su estructura y determinar una posible acción farmacológica experimentando en insectos.

II. ESTUDIOS PRELIMINARES.

Las saponinas. (del Latín: Sapon - Jabón), con glicósidos de plantas con la propiedad de formar una capa de espuma javonosa permanente (10 minutos mínimo) al agitar su solución en agua, porque disminuyen la tensión superficial de ésta. Las saponinas pueden ser esteroidales o triterpenoides. Existe un grupo de saponinas que contiene nitrógeno por lo que se conoce como esteroideal básico (2,10).

Los cardiotónicos más conocidos como Digitoxina, Digoxina y Ouabaiha son saponinas diferenciadas por su acción biológica.

En estudios anteriores de Calibanus Hookeri han sido aisladas e identificadas diferentes sustancias: esteroides, (colesterol citosterol) (8), 7 sapogeninas entre las que están calibagenina (7), diosgenina (6), giralgénina (7), algunas grasas y azúcares del tejido esponjoso (6) y (7).

Se han trabajado ejemplares de diferentes edades por lo cual varían los azúcares que se identifican; en unas plantas se encuentran: arabinosa, ramnosa, ribosa, fructuosa y en otras plantas: arabinosa, glucosa, fructuosa, sorbosa (7,9).

Las primeras muestras del sacamecate estudiadas en México, procedían del estado de San Luis Potosí, durante algún tiempo se ignoró su clasificación botánica, hasta que la logró con toda corrección el doctor

Faustino Miranda, identificándola en la familia de las Liliáceas y de la especie *Calibanus Hookeri* (4). En muchas plantas de la familia de las Liliáceas, abundan las saponinas de aglucón esteroide (11).

Las saponinas que se encuentran en las plantas monocotiledóneas, son de tipo esteroidal, de acuerdo con los estudios realizados por Hegnauer (3). Se han identificado especialmente en Liliáceas, Agaváceas y Bromeliáceas.

En la naturaleza se conocen algunos ejemplos de aglucones esteroidales de saponinas con cadena abierta, pero son pocas y raras. Se han aislado de plantas y de insectos, compuestos polihidroxilados con estructuras similares, los cuales tienen actividad de hormona de la muda. Este hecho hace interesante el buscar en el Reino Vegetal fuentes abundantes de compuestos polihidroxilados, que pueden tener actividad sobre las funciones vitales de los insectos (1,2,3,4,5,6).

III. DISCUSION Y RESULTADOS.

En el presente trabajo se llegó a una técnica fácil de seguir para aislar las saponinas contenidas en la capa amarilla del sacamecate.

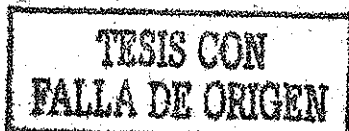
El contenido de saponinas en dicha planta es evidente puesto que han sido aisladas de ésta planta (7,9) las sapogeninas, los azúcares y otros compuestos como esteroides y grasas; también una prueba elemental de saponinas hechas a un extracto de la capa amarilla dió la seguridad de su presencia en ésta parte de la planta.

Para la separación de las saponinas del extracto metanólico se empleó la cromatografía en columna, después de buscar un medio eluyente por cromatografía en capa fina (c.c.f.).

En la c.c.f. se emplearon placas de gel de sílice, kieselgur y placas de alúmina con diferentes medios eluyentes desde los menos polares como hexano y benceno hasta los más polares como cloroformo, acetona, etanol y metanol, (determinados así el R.f. de la sustancia pura aislada).

En la cromatografía en columna se utilizó el tonsil por su bajo costo y su resistencia a los disolventes polares, pero no se obtuvo una separación exitosa.

Mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice como medio absorbente, se separaron varias



sustancias que por recristalización resultan puras en c.c.f. con prueba de saponinas positiva, a las cuales no se les corrió espectros por lo tanto no se identificó su estructura.

Puesto que este trabajo se suspendió en este punto, se propone que se continúe con la elucidación de las estructuras mediante análisis espectrales, previa purificación de las muestras, comprobada por cromatografía de gas-líquido.

Como la idea del trabajo no era solamente aislar las saponinas, sino también probar la posible actividad biológica o farmacológica de las mismas, para esto se han enviado muestras: una pequeña (5 mg) de extracto crudo de saponinas al doctor Philogene de la Universidad de Ottawa, para un screening de hormonas de insectos (feromonas). También se enviaron 10 mg del mismo extracto crudo de saponinas al profesor Hosttettman de la Universidad Lausano en Suiza, para su análisis farmacológico. Se espera que los resultados de las pruebas antes mencionadas sean reportadas, para completar el trabajo propuesto.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

1. La abreviatura ccf significa cromatografía en capa fina, la cual se hizo siempre en gel de sílice tipo 60 de Merck o en gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck.
2. En ccp o sea cromatografía en capa preparativa se utilizó gel de sílice GF-254 con espesor de 2 mm.
3. En las columnas de cromatografía empleadas se utilizó tonsil en una proporción de 1:50 con respecto a la muestra, y gel de sílice en proporción de 1:100.
4. En cromatografía en columna se utilizó el tonsil después de lavarlo con metanol; la gel de sílice utilizada fue de tipo 60 de Merck (0.063-0.2 mm).
5. Se utilizaron como reveladores ácido sulfúrico 5N o sulfato cérico.
6. Todas las evaporaciones, incluyendo las que se llevaron hasta sequedad se hicieron en rotavapor.
7. Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato de Fisher-Jones y se encuentran sin corrección.

El trabajo se inició con dos rizomas completos con hojas y semillas. Al separar el rizoma del penacho, el primero pesa 6.5 Kg estando la planta húmeda (Diagrama I).

Se separaron la corteza, la capa amarilla, las raíces y el tejido esponjoso. Cada una de estas partes se secó a la estufa a 30°C, obteniéndose 796.8 g de corteza, 361.6 g de capa amarilla, 51 g de raíces y 1.5 Kg de tejido esponjoso.

A cada una de las partes se le hizo la prueba de saponinas, agitando durante 5 minutos 0.5 g de muestra en un tubo de ensayo con 5 ml de agua, si se produce espuma y ésta dura más de 10 minutos la prueba es positiva (+), si no se produce espuma, o ésta es muy ligera, la prueba es negativa (-). (Cuadro No. 1).

Como el objetivo del trabajo es aislar saponinas e identificar su estructura, se escogió como material inicial la capa amarilla, ya que al hacer la hidrólisis de las saponinas (7, 9) se identificó como único azúcar la glucosa; no así en el tejido esponjoso en el cual se han identificado ramnosa, ribosa, fructuosa, glucosa y sorbosa.

Una vez seca y pesada la capa amarilla, se procede a desengrasar con el fin de facilitar la separación de las saponinas.

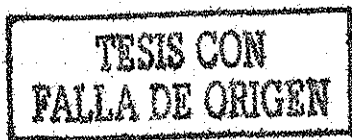
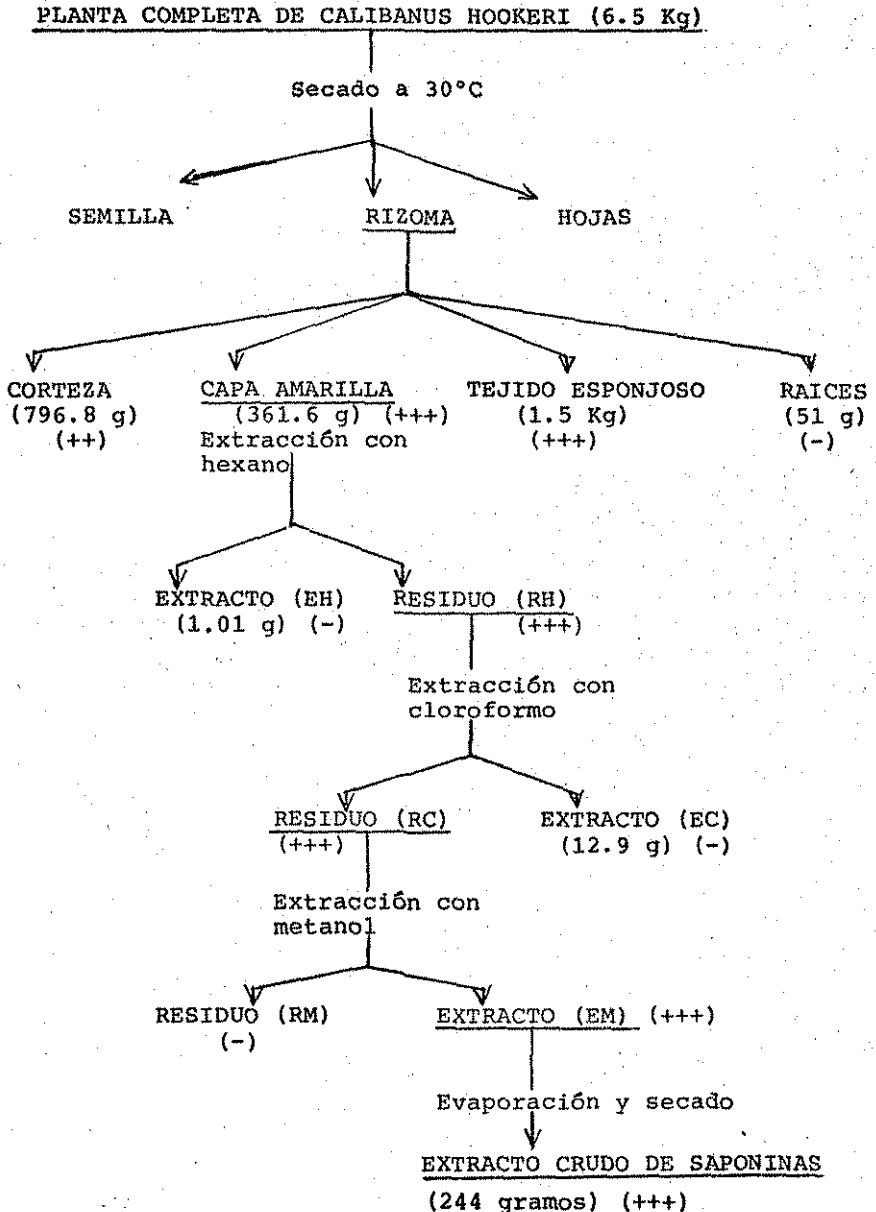


Diagrama I



CUADRO I

PRUEBA DE SAPONINAS

Parte de la Planta	Resultado	Tiempo de duracion de la espuma
Hojas	_d	
Tegumento de semilla	-	
Cotiledones de semilla	+ ^a	4 horas
Corteza	+	3 horas
Capa amarilla	+++ ^c	Varios días
Tejido esponjoso	+++	Varios días
Raíces	++ ^b	Varios días

^a Espuma poco persistente. Indicativo de pocas saponinas presentes.

^b Espuma parcialmente duradera. Indicativo de cantidad considerable de saponinas.

^c Espuma persistente. Indicativo de alta cantidad de saponinas.

^d Ausencia de saponinas.

EXTRACCION. (Diagrama I)

361.6 g. de capa amarilla previamente molida y seca, se extrajeron a reflujó con hexano durante 56 horas. Después de filtrar en frío se obtuvo un residuo (RH) y un extracto (EH) que fué concentrado en rotavapor hasta sequedad, pesando así 1.01 g. A los dos (RH y EH) se les hizo prueba de saponinas resultando positivo el residuo (RH).

Este residuo (RH) se extrajo a reflujó con clorofórmó obteniendo un extracto (EC) y un residuo (RC). El EC se concentró en rotavapor a sequedad obteniéndose 12.9 g de un producto arenoso color café oscuro y que en su prueba de saponinas dá negativo.

El residuo (RC) que presenta prueba positiva de saponinas se extrajo a reflujó con metanol.

El filtrado metanólico se evaporó en rotavapor y el extracto crudo (EM) de color café y aspecto arenoso pesó 244 g. Se hizo una prueba de saponinas resultando fuertemente positiva (+++).

EXTRACTO METANOLICO (EM).

Para la separación de los componentes de éste extracto se ensayaron comparativamente dos procedimientos que se hicieron como piloto, uno con 6.5 g de EM y el otro con 10 g de EM, para encontrar la técnica más apropiada y un alto rendimiento.

PROCEDIMIENTO I (Diagrama II)

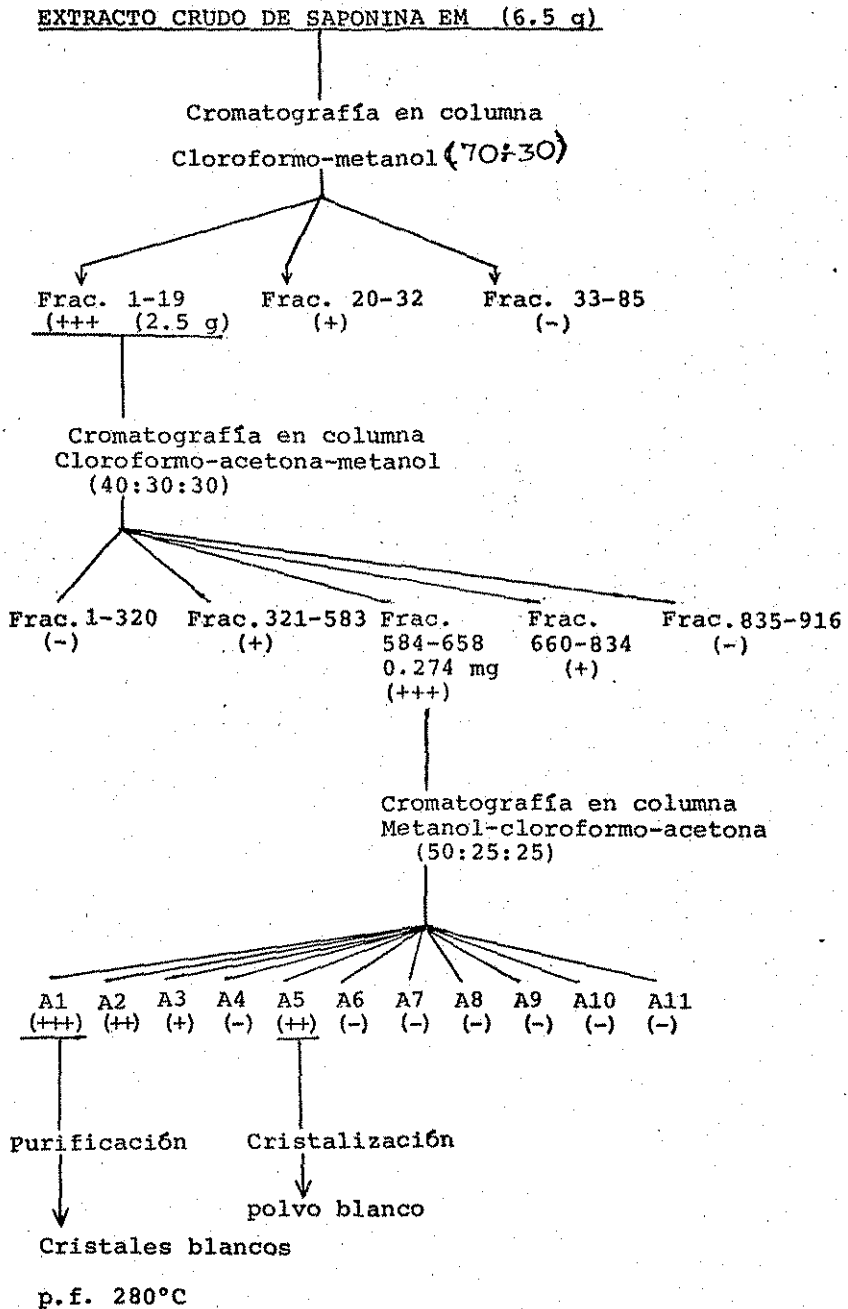
Se hizo c.c.f. usando sistemas aluyentes de diferente polaridad, encontrándose que en cloroformo-metanol (7:3) se observaron el mayor número de manchas de finidas al revelar con ácido sulfúrico (5N).

Se montó una columna empacada con tonsil como medio adsorbente, se aplicaron 6.5 g de extracto crudo y se corrió en cloroformo-metanol (7:3) como eluyente.

Se colectaron 85 fracciones de 50 ml cada una. De las fracciones 1-19 presentan en c.c.f. cinco manchas bien diferenciadas, estas se reunieron y se concentraron a sequedad; identificándose como muestra I en la cual es muy clara la presencia de saponinas por su abundante y persistente espuma al agitar en agua.

Las demás fracciones se reunieron en nueve muestras de acuerdo a las manchas que presentaron en c.c.f., se concentraron a sequedad y se hizo una prueba de sa-

Diagrama II



poninas siendo negativo en unas y mínimo en otras.

(Cuadro II)

C U A D R O II

Fracción	Peso (g)	Prueba de Saponinas
I	2.495	+++
II	0.214	-
III	0.803	+
IV	0.298	+
V	0.122	-
VI	2.035	-

Prueba de saponinas, fraccionamiento de 6.5 g de Extracto Metanólico.

Se tomó la fracción I, se hicieron varias placas de c.c.f. usando eluyentes de diferente polaridad, en contrando que en cloroformo-acetona-metanol (4:3:3) se observaron cinco manchas bien definidas.

Se montó una columna con gel de sílice y con el mismo eluyente anterior se colectaron 916 fracciones de 5 ml cada una; por c.c.f. se reunieron en 30 según el número de manchas (Cuadro III).

De estas 30 nuevas fracciones, la fracción 18 es la que presenta espuma más persistente en la prueba de saponinas y en c.c.f. presenta una mancha principal de color ladrillo al revelar con ácido sulfúrico 5N.

C U A D R O III

Fracciones	Peso (g)	Prueba de Saponinas
1-10	0.513	-
11	0.0349	-
12	0.1864	++
13	0.0015	+
14-16	0.249	+
17	0.069	-
18	0.274	+++
19	0.264	+
20	0.078	+++
21	0.2822	++
22	0.024	+
23	0.0125	-
24	0.0197	+
25	0.216	+
26	0.0197	-
27	0.024	-
28	0.022	+
29-30	0.026	-

Después de reunir, secar y pesar quedo un residuo de 274 mg de color café-rojizo y apariencia cerosa.

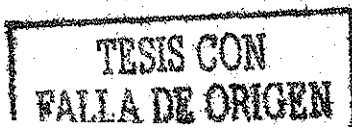
Se probaron diferentes sistemas eluyentes en c.c.f. y en cloroformo-acetona-metanol (1:1:2) se obtuvo la mejor resolución de ésta fracción.

Se montó una columna en el mismo medio eluyente y se colectaron 250 fracciones de 5 ml. Por c.c.f. se reunen en 10 fracciones y después de concentrar y secar se pesaron haciéndose la prueba de saponinas, resultando con mayor actividad la fracción A1.

La fracción A 1 se cristalizó en metanol, y por recristalizaciones sucesivas de metanol, metanol-acetona, se obtuvieron 10 mg de cristales blancos con punto de fusión 280°C y en c.c.f. presenta una sola mancha correspondiente a la mancha principal descrita anteriormente.

Las fracciones A2 y A5 presentan una mancha principal bien definida y trazas de impurezas.

La purificación de cada una se hizo por recristalizaciones sucesivas de hexano, cloroformo-hexano, acetato de etilo-hexano, metanol-hexano. Obteniéndose mínimas cantidades 2-3 mg a las que no fue posible hacer una prueba de saponinas, por lo tanto se procede a obtener estas sustancias en mayor escala.



Como los productos anteriores se obtuvieron en mínima cantidad, no fue posible hacer pruebas de saponinas ni análisis espectroscópicos.

En el primer procedimiento usando cloroformo-metanol (7:3) como eluyente, se extrajeron compuestos menos polares, los cuales interfirieron en la separación y purificación de los productos A1, A2 y A5.

Se experimentó la separación por cristalización del extracto crudo en metanol, metanol-cloroformo, metanol-acetona, metanol-acetato de etilo, butanol, etc., se obtuvieron precipitados en algunos casos, pero al hacer c.c.f. se observaron las mismas manchas tanto en el precipitado como en el líquido sobrenadante, por lo cual se concluyó que este método de separación no fué efectivo.

C U A D R O IV

Fracción	Peso (g)	Prueba de Saponinas
A	0.023	-
B	7.021	+++
C	0.351	+
D	0.051	-
E	0.032	-
F	0.051	-
G	0.121	-
H	0.040	-
I	0.015	-
J	0.010	-

Pruebas de Saponinas en fraccionamiento 10 g EM en columna de Tonsil.

PROCEDIMIENTO II. (Diagrama III).

Buscando una mejor separación del extracto metanólico, se corrieron varias placas en diferentes medios eluyentes: etanol, metanol, cloroformo-metanol, etanol-acetona, etanol-cloroformo, en diferentes concentraciones, encontrando que el eluyente que mejor separación dió fué etanol-acetona-cloroformo (2:1:1), donde se observaron 10 manchas, unas más intentas que otras.

Se montó una columna empacada con tonsil, aplicándose 10 g del extracto metanólico, y empleando el medio encontrado se recogieron 10 fracciones de 100 ml; controlando por c.c.f. se vió que la separación era lenta por lo que se procedió a coleccionar fracciones de 150 ml, y 30 fracciones de 200 ml. La columna se bajo finalmente con metanol.

Se reunieron las fracciones según c.c.f. y se obtuvieron 10 nuevas fracciones, las cuales, una vez concentradas se sometieron a la prueba de saponinas (Cuadro IV).

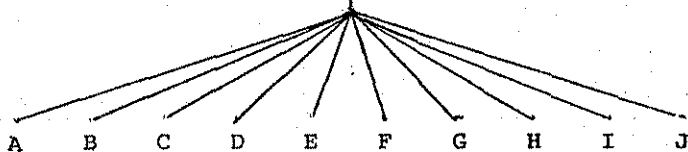
La fracción B presentó prueba positiva. Después de secar en rotavapor pesó 7 g.

De nuevo se ensayaron otros eluyentes en c.c.f. con el fin de obtener una mejor separación; en el sistema n-butanol-metanol (1:1) se observó que se separó

Diagrama III

EXTRACTO CRUDO DE SAPONINAS EM (10 g)

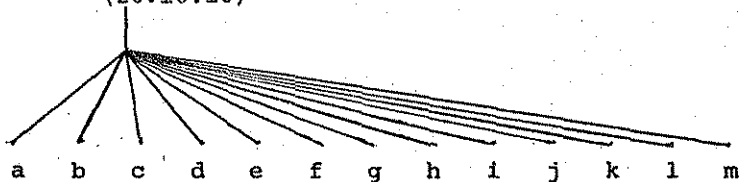
Cromatografía en columna
Etanol-acetona-cloroformo
(10:30:10)



Cromatografía en columna

1. n-butanol-metanol. (50:50)
2. Metanol-cloroformo-acetona.

(20:10:10)



una mancha superior diferenciada. En el sistema metanol-acetona-cloroxmo (2:1:) se observaron seis manchas.

Se montó una columna empacada con 170 g de gel de sílice, aplicando la fracción B, corriéndose en el medio n-butanol-metanol (1:1). Se recogieron 200 fracciones de 5 ml. Por control en c.c.f. se cambió el medio eluyente por el sistema metanol-cloroformo-acetona (2:1:1); se recogieron 545 fracciones en total, y después de hacer placas comparativas se reunieron en 14 fracciones (cuadro V).

Las fracciones 1-28 (a) muestran la separación de un polvo blanco. Las fracciones 83-175 (f) muestra la separación de unos cristales amarillos. Las fracciones 251-310 (i) muestran la separación de un precipitado (p) y una solución (s). De las fracciones 311-349 (j) precipita un polvo blanco, que se separó.

C U A D R O V

Fracción	Peso (g)	Prueba de Saponinas
a	1.03	-
b	0.35	-
c	0.05	-
d	0.07	-
e	1.78	+++
f	1.20	++
g	0.10	+
h	0.05	++
i	1.02	-
j	0.01	+
k	0.05	-
l	0.03	-
m		-
n		-

V. CONCLUSIONES .

1. Se comprobó la existencia de saponinas en la capa amarilla del rizoma del *Calibanus Hookeri*, puesto que a partir de este material se aislaron tres saponinas, A-1, A-2 y A-5 en muy pequeña cantidad.
2. Se encontró un método de extracción y purificación de las saponinas de *Calibanus Hookeri*. Este método es el procedimiento II, que constituye un esquema de extracción más sencillo y rápido que el procedimiento I.
3. Con la prueba realizada de saponinas, se confirma la existencia de éstas en cada una de las partes del rizoma.
4. Este trabajo necesita completarse con el fin de observar la actividad farmacológica de las saponinas, y repetirse la extracción para obtener cantidades suficientes de cada saponina y efectuar el estudio espectroscópico que se pretendía llevar a cabo para elucidar las estructuras químicas.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. F. Giral, C. Hidalgo y Col., *Ciencia, México*, XXIV 7 (5-6): 233-236 (1966).
2. R. Méndez, *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, Vol. 49, Nov. Dic. 1979.
3. R. Hegnauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Birkhauser, Basilea y Stuttgart, Vol. I (1962), Vol. II (1963).
4. T.K. Devon y A.I. Scott, *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, Vol. II, Academic Press, N.Y. Londres (1972).
5. E. Kondo y T. Mitsugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (20), 4337 (1966).
6. C. Rivera y F. Giral, *Phytochemistry* 14, 793 (1975).
7. R. Segura, *Sapogeninas Esteroidales de Cadena Abierta de Calibanus Hookeri*, Tesis de Maestría, Facultad de Química, D.E.Pg., UNAM.
8. M. Rebollar, *Contribución al Estudio Químico de Calibanus Hookeri*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM.
9. A.R. Sánchez, *Estudio de la Corteza, y Raíces de una especie del género Calibanus*, Tesis de Licenciatura, UNAM.
10. A.S.R. Anjaneyulu and A.V., *Rama*, *Phytochemistry* Vol. 21, No. 8, 2057 (1982).
11. S.B. Mabato and al., *Phytochemistry*, Vol. 21, No. 5, 959 (1982).

S E G U N D A P A R T E

SINTESIS DEL ACETILSALICILATO DE GUAYACOL

ASESOR: DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

C O N T E N I D O

I.	INTRODUCCION	1
II.	ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DEL ACETILSALICILATO DE GUAYACOL ..	8
III.	DESARROLLO DEL TRABAJO	18
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	25
V.	CONCLUSIONES	37
VI.	BIBLIOGRAFIA	39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. INTRODUCCION .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

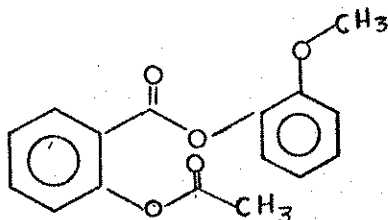
1. OBJETIVOS.

Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, catarrales, del aparato respiratorio, esta el GUACETIZALUM, que es el éster guayacólico del ácido acetilsalicílico, medicamento que en la actualidad no se produce en México.

El presente trabajo tiene como objetivo establecer las condiciones de reacción que llevan a la síntesis del acetilsalicilato de guayacol, en mayor rendimiento y pureza y en menor costo, para su posible fabricación en México, optimizando así las condiciones ya reportadas en la literatura.

GENERALIDADES SOBRE ACETILSALICILATO DE GUAYACOL.

El GUACETIZALUM. Ester guayacólico del ácido acetil salicílico; acetil salicilato de guayacol; 2-(acetiloxi)benzoato de (2-metoxi) fenilo con fórmula condensada $C_{16}H_{14}O_5$, peso molecular 286.29 g y la siguiente fórmula estructural (4).



es un profármaco (5) de la aspirina y el guayacol ya que combina en una sola molécula dos medicamentos muy conocidos; el guayacol y la aspirina, mundialmente conocidos por sus propiedades farmacológicas. El guacetalum posee propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas juntamente con una actividad balsámica (3).

El guacetalum sintetizado por Dondi en Italia (1) fué registrado con el nombre de Broncaspín y puesto en el mercado con grandes éxitos en el tratamiento

de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y catarrales del aparato respiratorio, acompañadas de dolores y fiebres.

Las presentaciones del medicamento para administración oral son: cápsulas (500 mg), suspensión en concentraciones de 500 mg/10 cc., también se presenta en supositorios de 1.2 g y 500 mg; las dosis son de 1000 a 1500 mg diarios en adultos y en niños de 125 a 500 mg al día (6).

Aunque este medicamento es bien tolerado, tanto por vía oral como por vía rectal, pueden presentarse trastornos gastrointestinales y reacciones cutáneas sobre todo cuando es ingerido por pacientes afectados por úlceras gástricas y duodenales, hemorrágicas, cirrosis hepáticas, o en pacientes sometidos a un tratamiento simultáneo con un anticoagulante, como también puede presentarse efectos adversos, la ingestión de un exceso considerable. Debe tomarse con el estómago lleno para evitar cualquier irritación.

El Guacetisalum es un medicamento que no se produce en México y resulta interesante su introducción en el mercado de medicamentos, por sus diferentes acciones en el organismo y a la vez mínimas contraindicaciones, fácil administración y bajos precios para el consumo popular.

3. CONSIDERACIONES SOBRE ASPIRINA.

Las drogas tipo aspirina son analgésicos leves y resultan eficaces contra dolores de intensidad baja o moderada. En algunas situaciones, por ejemplo el dolor post-operatorio crónico, la aspirina puede ser superior a los analgésicos opiáceos. La acción analgésica de la morfina se produce en forma central, en tanto que se ha comprobado la acción principalmente periférica de la aspirina.

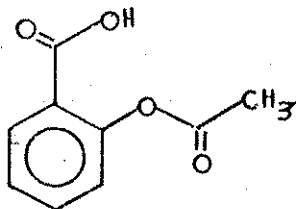
La regulación de la temperatura corporal requiere un delicado equilibrio entre la producción y la pérdida de calor, y el hipotálamo regula el punto fijo en el que se mantiene la temperatura corporal. En la fiebre éste punto fijo está evidentemente elevado, y las drogas tipo aspirina promueven su retorno a la normalidad.

Todas las drogas tipo aspirina son antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, pero existen diferencias importantes en sus actividades.

Estos compuestos tienen su aplicación química como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoidea, la osteoartritis y la espondilolitis anquilosante. En general las drogas tipo aspirina sólo proporcionan

un alivio sintomático del dolor y la inflamación, no detienen la progresión patológica al tejido.

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, las drogas tipo aspirina tienen en común varios efectos indeseables. El más frecuente es la propensión a inducir ulceraciones gástricas o intestinales, que a veces pueden acompañarse de anemias secundarias por la pérdida de sangre resultante (14, 15).



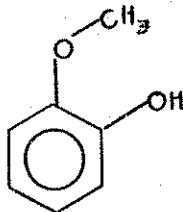
Acido acetilsalicílico: aspirina

4. CONSIDERACIONES SOBRE EL GUAYACOL.

Las resinas del árbol Guayacán (*Guaiacum Coulteri*) utilizada desde tiempos antiguos contra la tos y para purificar la sangre, posiblemente como sudorífico y depurativo, fue estudiada químicamente, habiéndose extraído de ella el guayacol y otros compuestos utilizados en la industria farmacéutica (16).

En el tratamiento absceso pulmonares en solución acuosa, el guayacol con etanol y NaI causan regresión

de las condiciones patológicas.



o-metoxifenol: guayacol

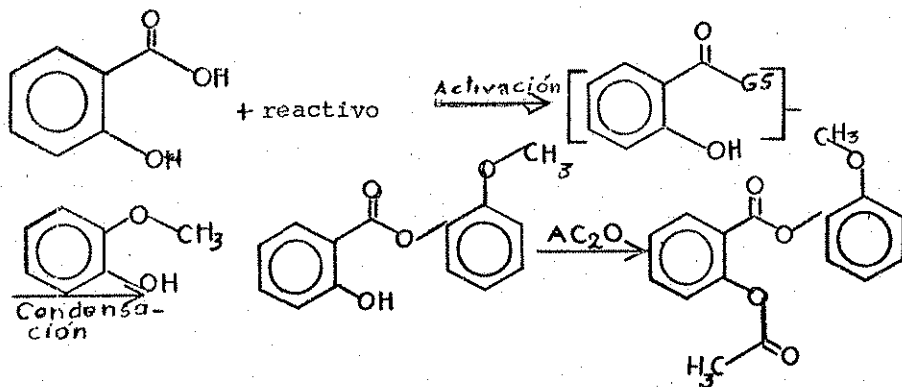
Se ha comprobado que su principal acción farmacológica es como expectorante. En la actualidad se emplea en la industria farmacéutica en forma de algunos de sus derivados, tales como el benzoato y carbonato (17, 18).

II. ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DEL
ACETILSALICILATO DE GUAYACOL.

A. METODO DE SINTESIS.

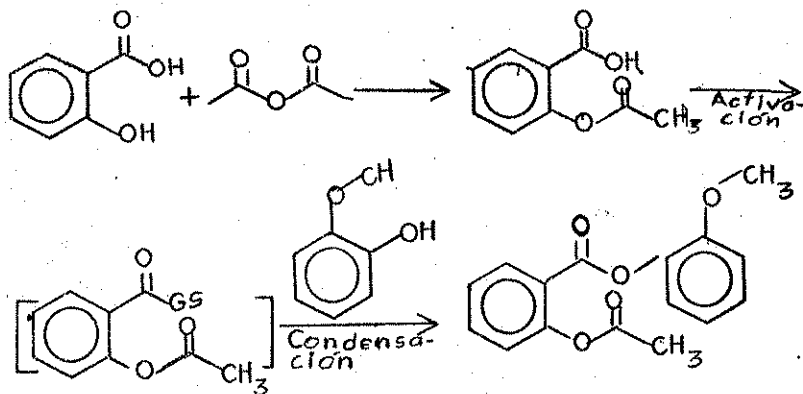
Considerando que el acetilsalicilato de guayacol es un éster doble del ácido benzóico y del ácido acético, se plantearon las diferentes posibilidades teóricas que podrían llevar a este compuesto; para esto también se tomo en cuenta que no es posible obtener los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos con fenoles por condensación directa del tipo Dean-Stark (7), probablemente debido al impedimento estérico. Las posibilidades se limitaban entonces a la activación del grupo carboxilo y condensación con guayacol con posterior acetilación con anhídrido acético; o bien, acetilación con posterior activación y condensación. Estas posibilidades se pueden apreciar en las siguientes ecuaciones de reacción:

Posibilidad General No. 1

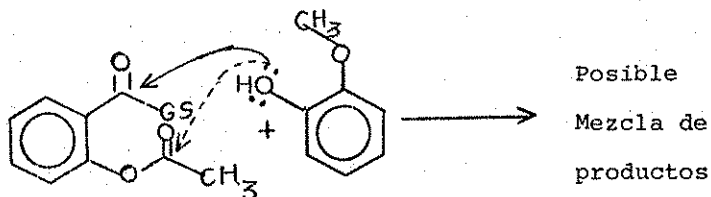


GS = grupo saliente

Posibilidad General No. 2

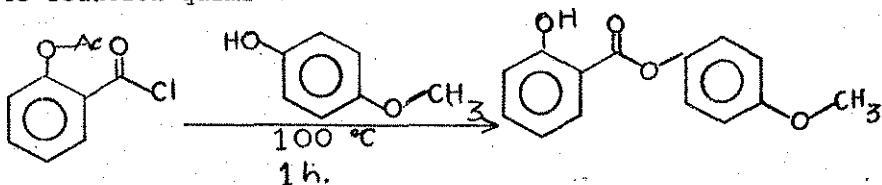


La posibilidad general No. 2 fué descartada en vista que el guayacol podría reaccionar con la especie intermediaria activada en dos sitios, el carboxilo activado y el acetilo, originando con esto mezcla de productos según la representación siguiente:



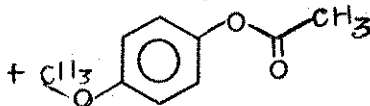
Esta suposición se basa en una reacción análoga reportada recientemente (8), donde el cloruro de o-acetoxibenzoilo se hizo reaccionar con p-metoxite-nol, obteniéndose una mezcla de productos cuyas es-

estructuras y rendimientos se muestran en la siguiente ecuación química:

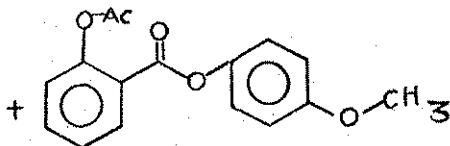


Cloruro de
o-acetoxibenzoilo

Salicilato de p-metoxifenilo



Acetato de p-metoxifenilo



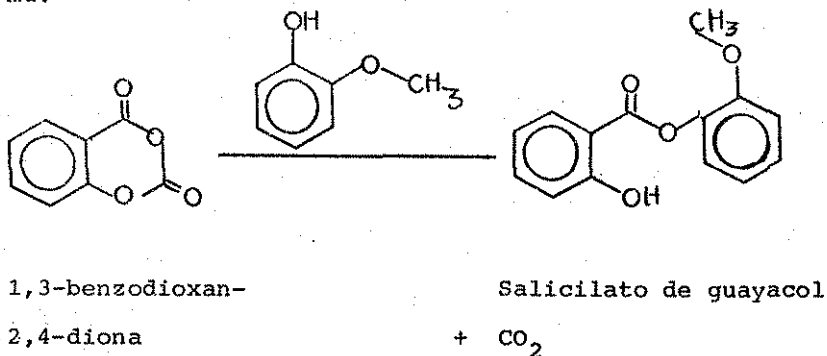
o-acetoxibenzoato de p-me-
toxifenilo

En un segundo procedimiento, el p-metoxifenol se disolvió en piridina y ccl_4 , la solución formada se trató con una solución de cloruro de o-acetoxibenzoilo en ccl_4 a 0°C durante 1 h y posteriormente, a 25°C por 3 h. La mezcla de esta reacción fué concentrada, extraída con éter, lavada con agua, secada y evaporada para dar 85.3% del o-acetoxibenzoato de p-metoxifenilo. Aunque este rendimiento es bueno, las condiciones de reacción son muy suaves por lo que se dudó de obtener los mismos resultados con un fenol más impedi

do estéricamente como lo es el guayacol. Algo interesante que resultó de esta primera parte fué que el cloruro de ácido era una buena especie activada del ácido salicílico.

Se consideró más conveniente la positividad de reacción No. 1 por lo que se buscó información en la bibliografía sobre síntesis de benzoatos o salicilatos de fenilo y del mismo salicilato de guayacol.

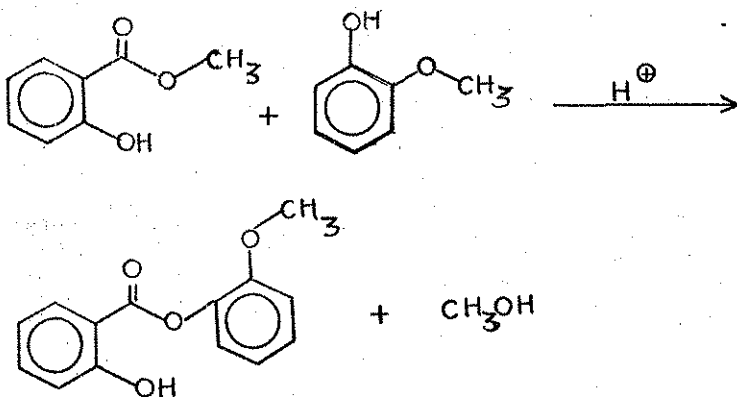
Una posibilidad interesante era condensar el éster cíclico 1,3-benzodioxan-2,4-diona con guayacol para producir el salicilato de guayacol y CO_2 como producto secundario de reacción según el siguiente esquema:



La importancia de esta reacción radica en que el grupo fenólico del ácido salicílico está atrapado y eliminaría la posibilidad de competir con el guayacol para reaccionar con el carboxilo activado.

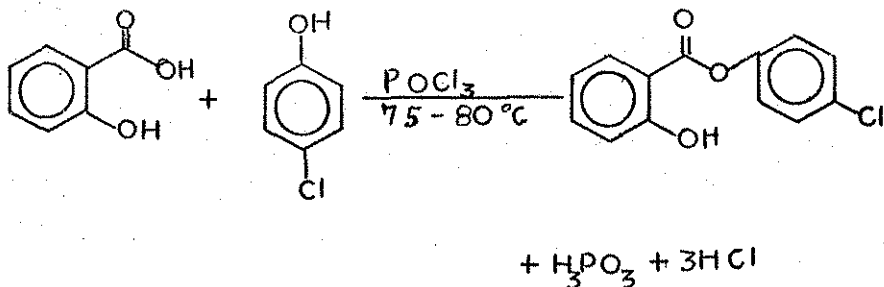
La reacción anterior fué descartada ya que se trató de preparar la 1,3-benzodioxan-2,4-diona (9), a partir del ácido salicílico, fosgeno y benceno a temperatura ambiente y calentando, pero no hubo reacción; probablemente debido a la baja solubilidad del ácido salicílico en benceno.

Otra posibilidad de obtención del salicilato de guayacol es la transesterificación del salicilato de metilo con el guayacol en medio ácido o básico según el esquema siguiente:



Esta reacción se realizó en medio ácido empleando cantidades catalíticas de ácido sulfúrico ó ácido fosfórico desde 25°C hasta 180°C, recuperando la materia prima intacta. Es probable que el impedimento estérico haya sido el factor determinante de éstos resultados.

Por otro lado, otros métodos reportados para la síntesis de salicilato de fenilo consiste en calentar el ácido salicílico con el fenol apropiado en presencia de POCl_3 (10), PCl_3 (11), PCl_5 , fosgeno o cloruro de tionilo. De todos éstos, el más atractivo es el primero ya que el reactivo es barato, no requiere alta purificación como el SOCl_2 y no tiene la toxicidad del COCl_2 . Un trabajo de síntesis del salicilato de p-clorofenilo a partir de ácido salicílico y p-clorofenol en presencia de POCl_3 a 75-80°C reporta 70-75% de rendimiento sin polimerización y disolventes (12), según el esquema siguiente:



Este estudio aportó información importante con relación a economía y simpleza de condiciones de reacción (calentamiento moderado, sin disolvente) y purificación del producto crudo.

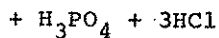
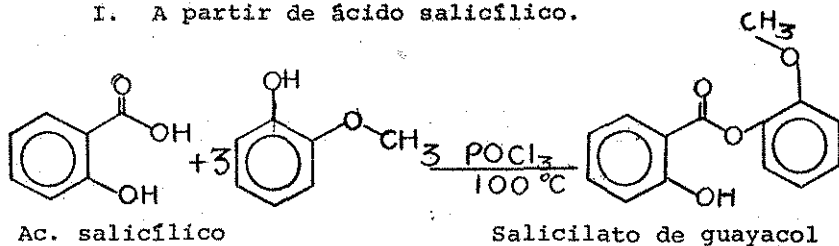
Con relación a los métodos de síntesis del salicilato de guayacol existe en la literatura un reporte por Lendle quien en 1978 sintetizó este compuesto a partir del cloruro de saliciloilo y guayacol, con el inconveniente que no es realizable a escala industrial. Otro método de síntesis de este éster fué realizado por el grupo de Gilberto Dondi del Laboratorio Ricerche (Milano, Italia) quienes recientemente reportaron sus resultados (2).

Esencialmente, es la reacción del ácido salicílico o salicilato de sodio en presencia de POCl_3 para dar el salicilato de guayacol.

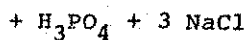
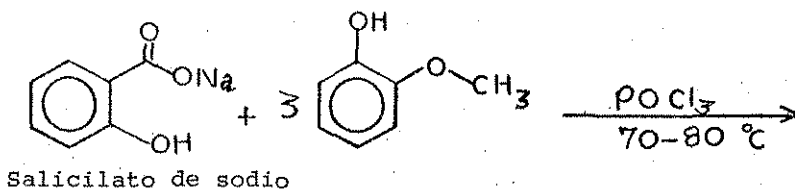
En un segundo paso se acetila el producto obtenido con anhídrido acético en presencia de una base, como γ -picolina o piridina, o de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado. Estas reacciones se pueden apreciar en las siguientes ecuaciones químicas.

SINTESIS DE SALICILATO DE GUAYACOL.

I. A partir de ácido salicílico.

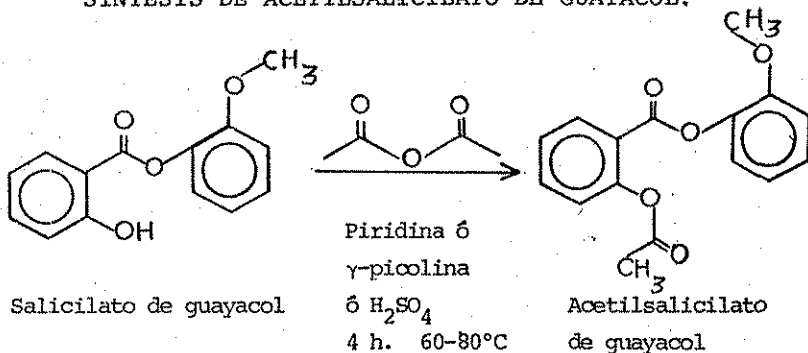


II. A partir de salicilato de sodio.



Salicilato de guayacol.

SINTESIS DE ACETILSALICILATO DE GUAYACOL.



Este procedimiento de obtención del acetilsalicilato de guayacol fué el que se seleccionó para optimizar las condiciones de reacción con el propósito de obtener el mejor rendimiento y mejor pureza del producto final. La razón de esta selección se basa en que el método reúne las condiciones antes discutidas que se consideraron convenientes, como tener un cloruro de ácido intermediario, en el primer paso y una acetilación posterior, no emplear disolventes para tener un proceso más simple, económico, seguro para quien lo trabaje y menor contaminación del medio ambiente.

III. DESARROLLO DE TRABAJO.

III. DESARROLLO DEL TRABAJO.

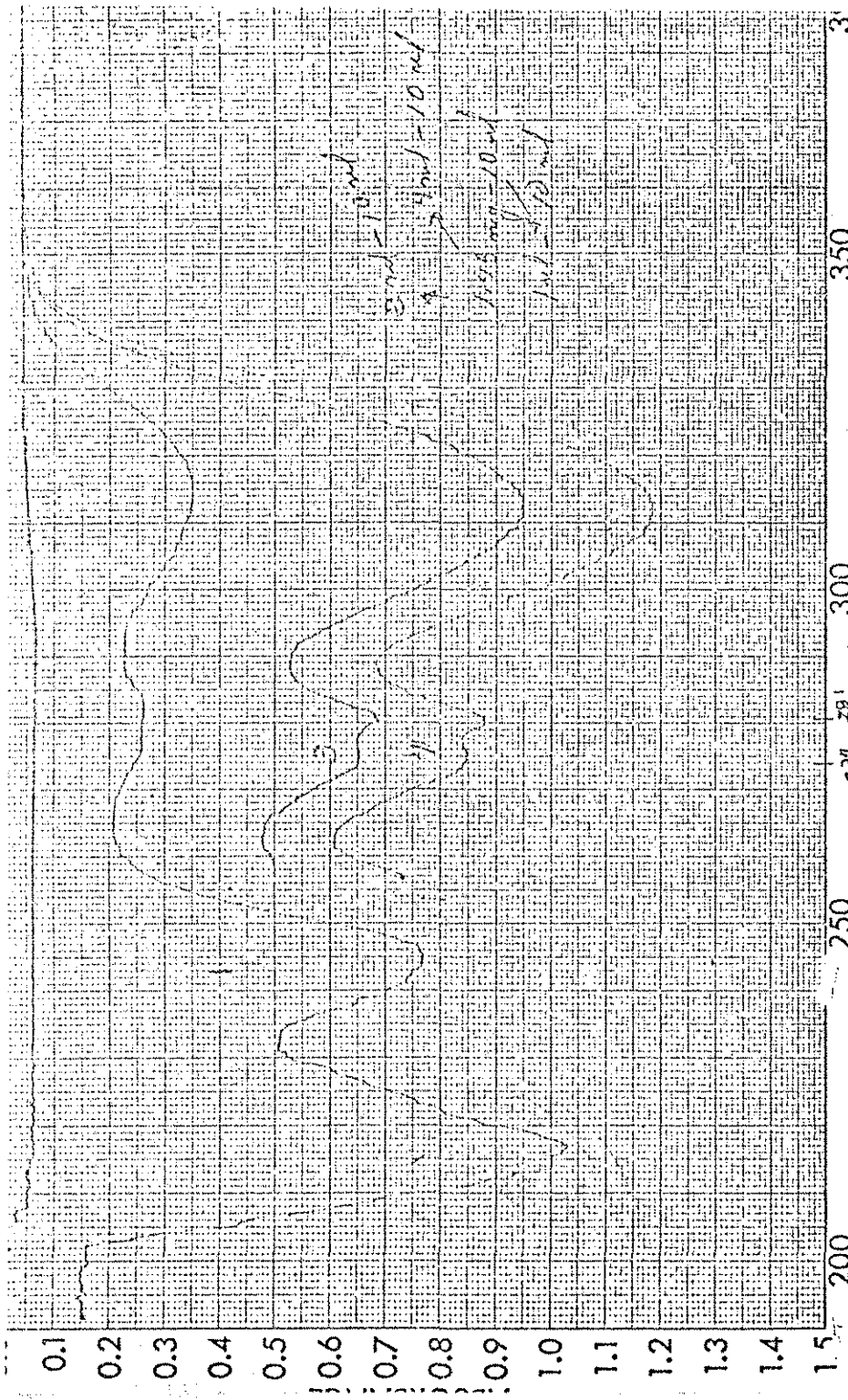
Una vez seleccionado el método de síntesis del acetilsalicilato de guayacol se consideró conveniente seguir la misma secuencia de reacciones reportadas por Dondi y colaboradores. En un principio se reproducen las indicaciones reportadas y posteriormente se hacen modificaciones a lo establecido hasta lograr el mejor rendimiento y el producto más puro. Cabe mencionar que este estudio se dividió en dos partes, debido a las múltiples variables involucradas, como son temperaturas, concentraciones, tiempos de reacción y técnicas, de purificación. Lo realizado en esta parte es totalmente diferente a lo realizado en otro trabajo de tesis (13) en la otra parte, por ejemplo, las temperaturas, concentraciones, tiempo de reacción y técnicas de purificación son diferentes. Los resultados de ambas partes, permitieron posteriormente, concluir sobre el mejor proceso.

Síntesis de salicilato de guayacol a partir de ácido salicílico.

Según el esquema de reacción mostrado anteriormente sobre la síntesis de este compuesto se estudiaron los siguientes factores sobre el rendimiento y la pureza del producto.

- a) Influencia de la temperatura.
- b) Influencia de las concentraciones de sus reactivos y reactivo.
- c) Influencia del tiempo de reacción.
- d) Influencia del término y trabajo de la reacción.
- e) Influencia del método de purificación.

Para poder sacar conclusiones concretas, sobre estos estudios se realizaron 15 reacciones a una escala de 5-10 g variando cada uno de los factores anteriores. La reacción consiste en calentar una mezcla de ácido salicílico y guayacol y tratarla a 100°C con oxocloruro de fósforo hasta que no se libere HCl. La mezcla de reacción fría se vierte sobre agua y neutraliza con NaOH donde precipita el producto crudo, el cual se separa con filtración y lava con abundante agua. Después de secarse determina rendimiento y cromatografía. En todos los casos se obtiene una mezcla de productos que por cromatografía en placa fina y eluyendo con tolueno-acetato de etilo (90:10), muestra los siguientes componentes. Una mancha principal con R.f. 0.75, y una mancha secundaria de R.f. igual a 0.55. Los productos obtenidos se purifican por cristalización en etanol para dar el salicilato de guayacol con p.f. 68-70°C y rendimientos que oscilan desde 52 % hasta 96 % según el procedimiento empleado. El producto cristalizado



SAMPLE <u>B-1</u>		CURVE NO. <u>5227</u>		OPERATOR <u>Delmar</u>
ORIGIN <u>Pfaff, Co. Ltd.</u>		CONC. <u>1.48 mg - 10 ml</u> → <u>1 ml - 10 ml</u> <u>3 ml - 10 ml</u>		SCAN SPEED <u>rapid</u>
SOLVENT <u>chloroform</u>		CELL PATH <u>glass</u> → <u>1 ml - 10 ml</u>		SLIT <u>25</u>
		REFERENCE <u>chloroform</u>		DATE <u>2/6/54</u>
REMARKS				

1.48 ml - 10 ml
 4 ml
 1 ml - 10 ml

	abs	long stand
}	1.59	511
	0.750	241
	0.320	309

same
 1.28 ml - 10 ml
 4 ml - 10 ml

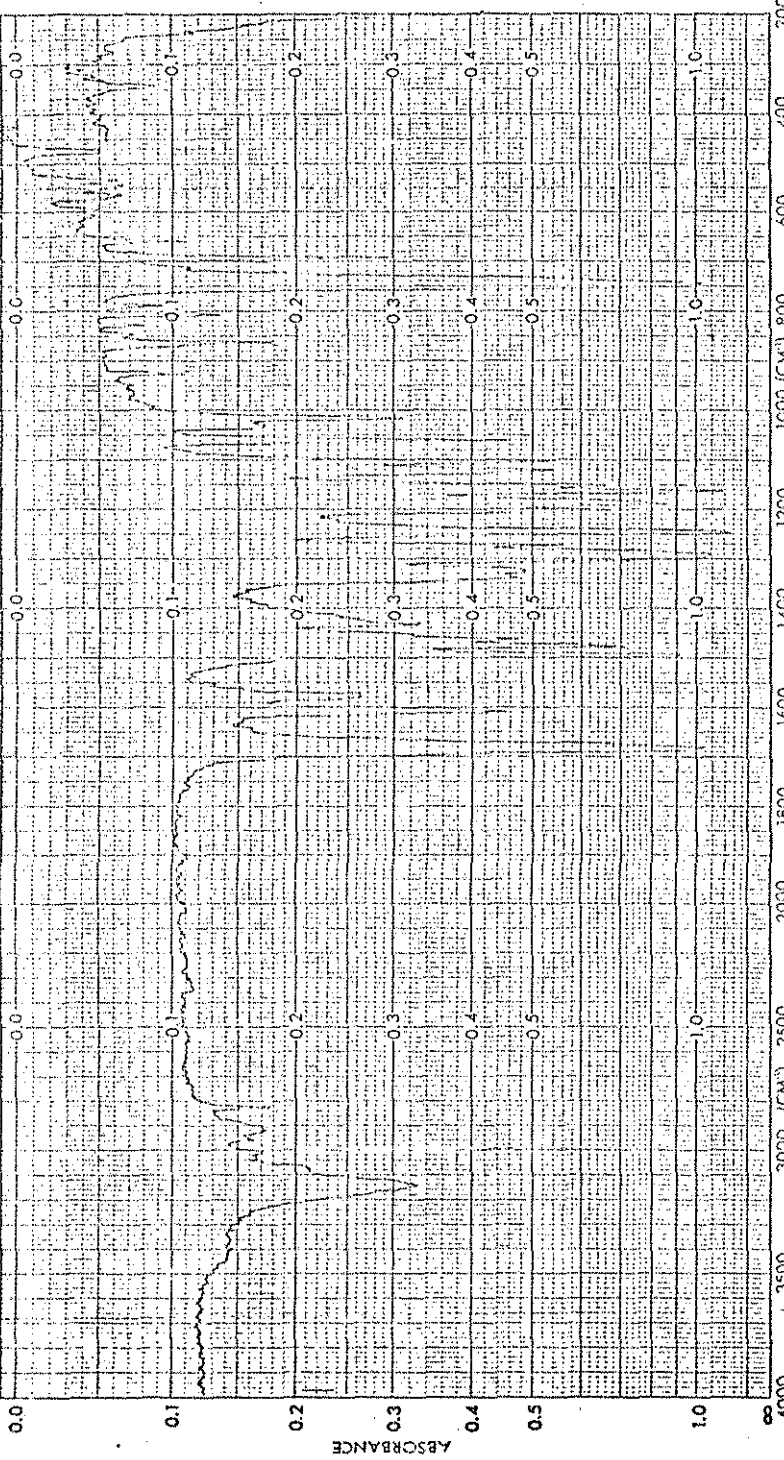
	abs	long stand
}	0.820	297
	0.392	271.5
	1.233	310

CHART NO. 199-1041

PERKIN-ELMER 9

5
MICROMETERS

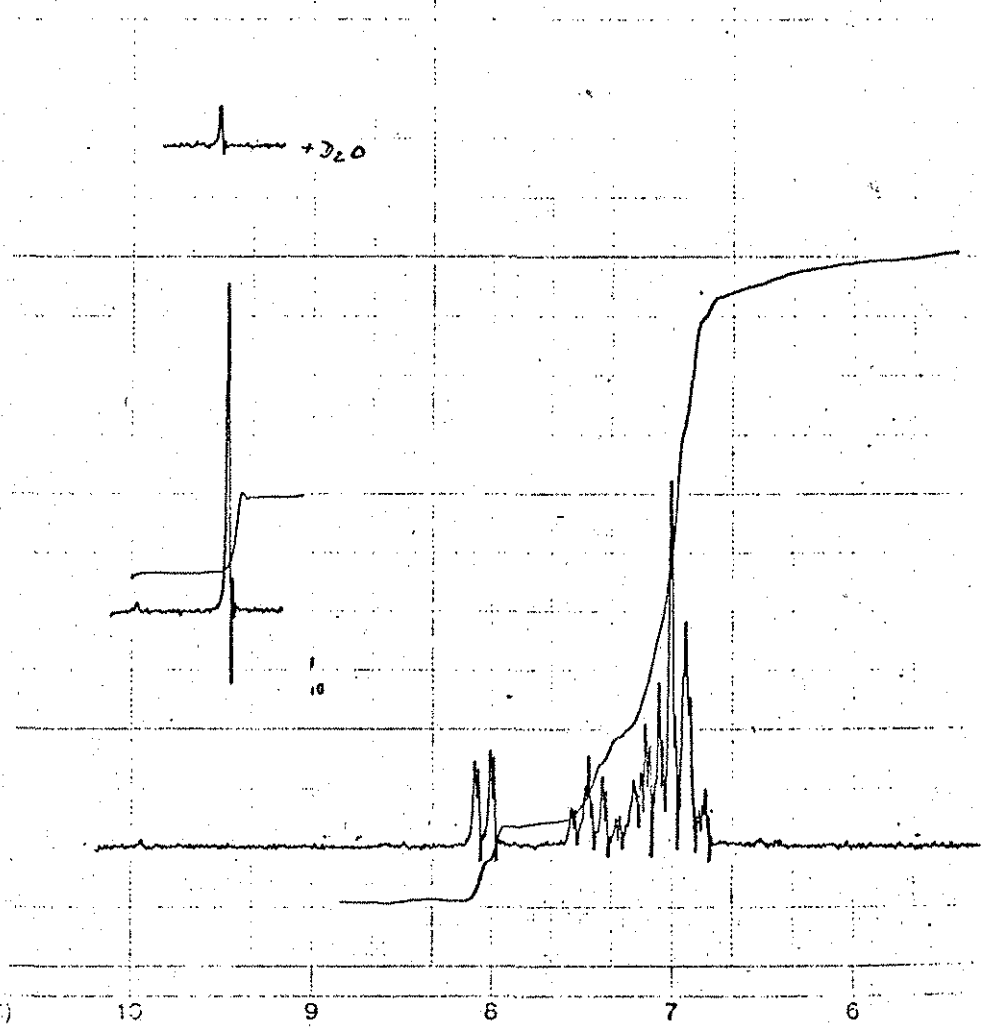
2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50



EXPANSION	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
2.5-4	ABS	6	TIME DRIVE	
SAMPLE ORIGIN	REMARKS	MULTIPLIER	OPERATOR	DATE
8-1 2 feet bottles	percent	1	SLIT PROGRAM	2/2/54
		1.0	CONCENTRATION	
		1.0	SOLVENT	CELL PATH:
		1.0	1.5 ml	REFERENCE
		1.0		2.5 cm

varian instruments division

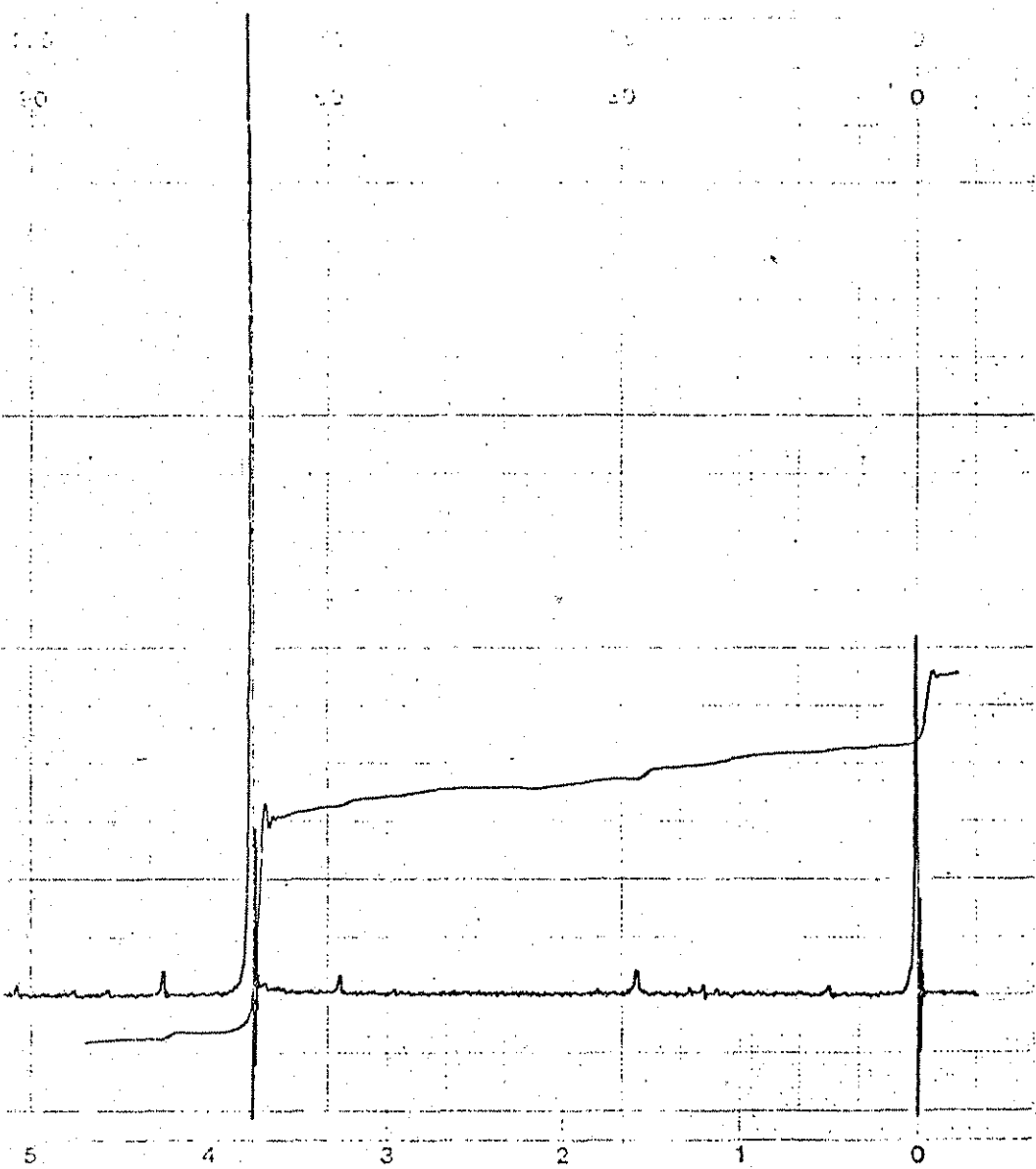
Scale 100 175 200
ppm 180 150 120



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 6.2×100 SWEEP TIME $5'$

LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH $1'$

DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP _____

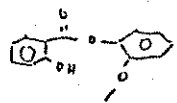


min NUCLEUS ¹H

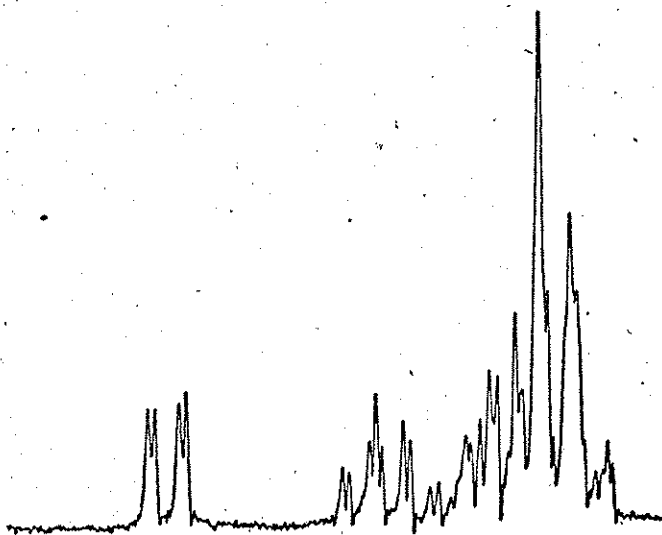
SAMPLE *Rafael C.*

OPERATOR *Olyanderson*

ppm ZERO REF. *TMS*



DATE *28-V-64*



5

5

4

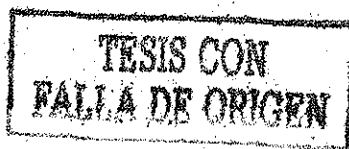
se identificó por tener las mismas características reportadas (12) de p.f., olor ligero a guayacol, R.f. en cromatografía en placa fina y espectro de I.R. y R.M.N. por ejemplo, en el IR muestra las bandas de carbonilo de éster a 1681 cm^{-1} y la del OH fenólico a 3145 cm^{-1} y en la R.M.N. aparece una señal a 3.79 p.p.m. correspondiente al $\text{CH}_3\text{-O}$; a 6.8-8.17 p.p.m. aparece un multiplete de los protones aromáticos y el OH fenólico aparece a 10.54 p.p.m.

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

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

Siguiendo el método reportado por G Dondi (1) esquema pág. (13) se realizaron 12 reacciones a una escala de 5-10 g variando cada uno de los siguientes factores para optimizar la pureza y el rendimiento del producto:

- a) Influencia de la temperatura.
- b) Influencia de las concentraciones de sus reactivos y productos.
- c) Influencia del tiempo de reacción.



d) Influencia del término del trabajo de la reacción.

e) Influencia del método de purificación.

La reacción general consiste en mezclar el oxícloruro de fósforo con guayacol, agregando esta mezcla al salicilato de sodio, agitar durante unas horas a una temperatura de 70°C. Al terminar la reacción, la mezcla se vierte sobre agua donde precipita el producto crudo que es separado por filtración y lavado intensamente con agua. Se seca y se pesa determinando el rendimiento de la reacción y por cromatoplasas se observa la pureza del producto.

Después de cristalizar con éter etílico, el producto obtenido es identificado como el éster guayacólico del ácido salicílico por su p.f. de 68-70°C y R.F. de 0.75 en cromatografía en capa fina, eluyendo en tolueno-acetato de etilo (90:10) y espectros de I.R. y R.M.N.

El procedimiento seleccionado se repitió a una escala de 100 g y 250 g.

Acetilación del Salicilato de Guayacol.

Con base en las reacciones de acetilación reportadas ya descritas, se realizaron 10 reacciones en escala de 5-10 g para determinar los siguientes paráme-

ros.

- a) Influencia de la temperatura.
- b) Influencia de las concentraciones de sustratos y reactivos.
- c) Influencia del tiempo de reacción.
- d) Influencia del término y trabajo de la reacción.
- e) Influencia de los métodos de purificación.

El procedimiento seleccionado consistió en mezclar el salicilato de guayacol obtenido en las reacciones anteriores (pág. 14) con el anhídrido acético, en presencia de ácido sulfúrico, agitando durante 2 horas a una temperatura de 60°C. Al término de la reacción se agrega cuidadosamente agua a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 12 horas, se obtiene un precipitado blanco el cual se separa por filtración, después de secar se pesa para determinar el rendimiento; por cromatografía en placa fina eluyendo con tolueno-acetato de etilo (90:10) revela la presencia de: una mancha principal R.f. de 0.05 correspondiendo al acetyl salicilato de guayacol, una mancha secundaria de R.f. de 0.75 que muestra trazas de salicilato de guayacol y una mancha con R.f. de 0.39 correspondiente a un producto secundario.

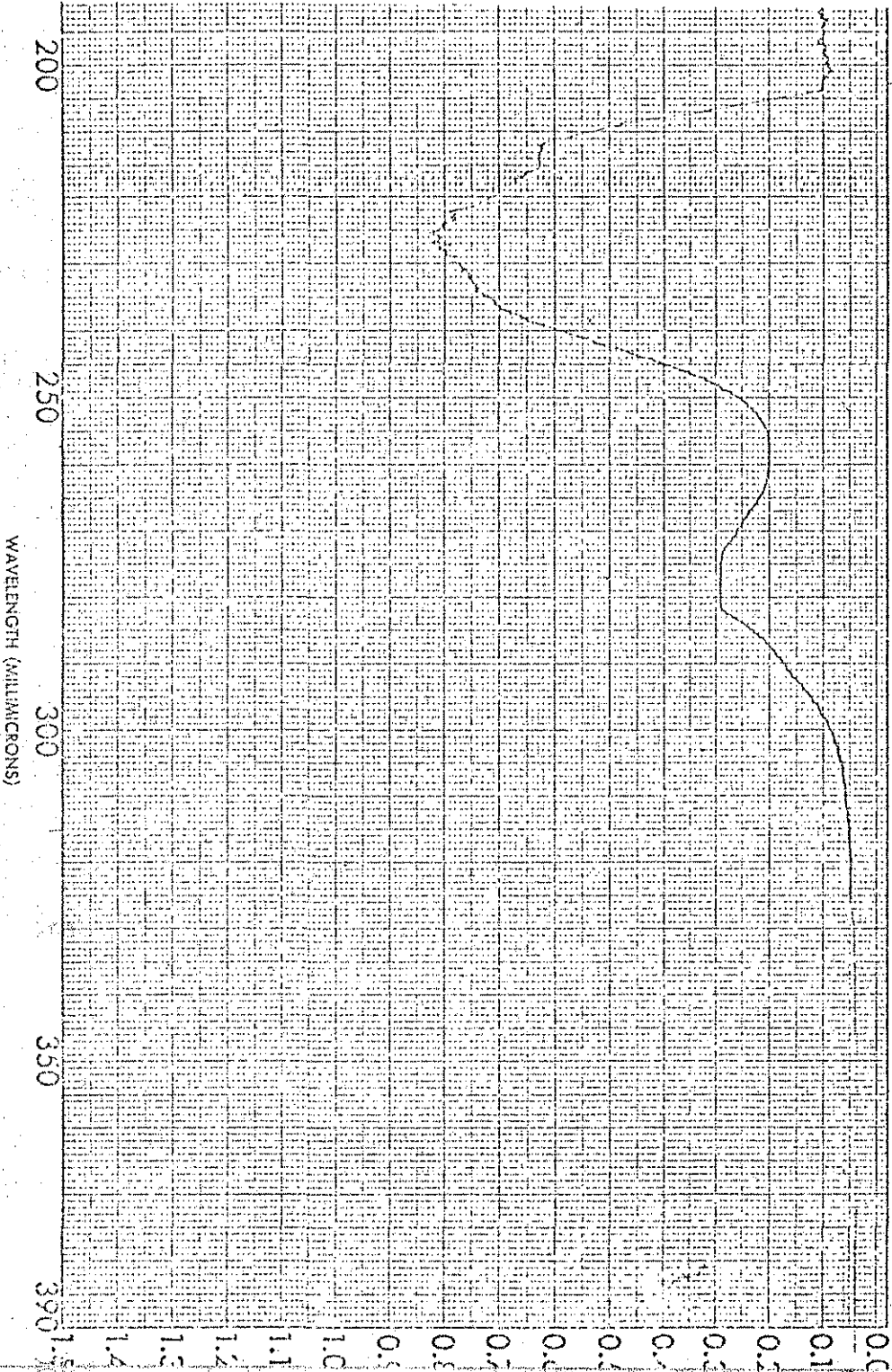
Después de cristalización con etanol se obtiene una sustancia cristalina blanca con características

semejantes a las reportadas en la literatura (2) de p.f. 71-73°C la cual muestra en el espectro de I.R. una banda a 1760 cm^{-1} característica de carbonilo y desaparece la banda del OH fenólico en el espectro . R.M.N. se observa la banda nueva del $\text{CH}_3\text{-CO-}$ en posición 2.3 y desaparece la banda del OH fenólico. Este procedimiento se repitió a escala de 10 y 250 g siendo totalmente reproducible y con rendimiento y pureza análoga a la prueba piloto.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SAMPLE NS 6
CURVE NO. 2254
SCAN SPEED 0.5
DATE 2/10/81
CONC. —



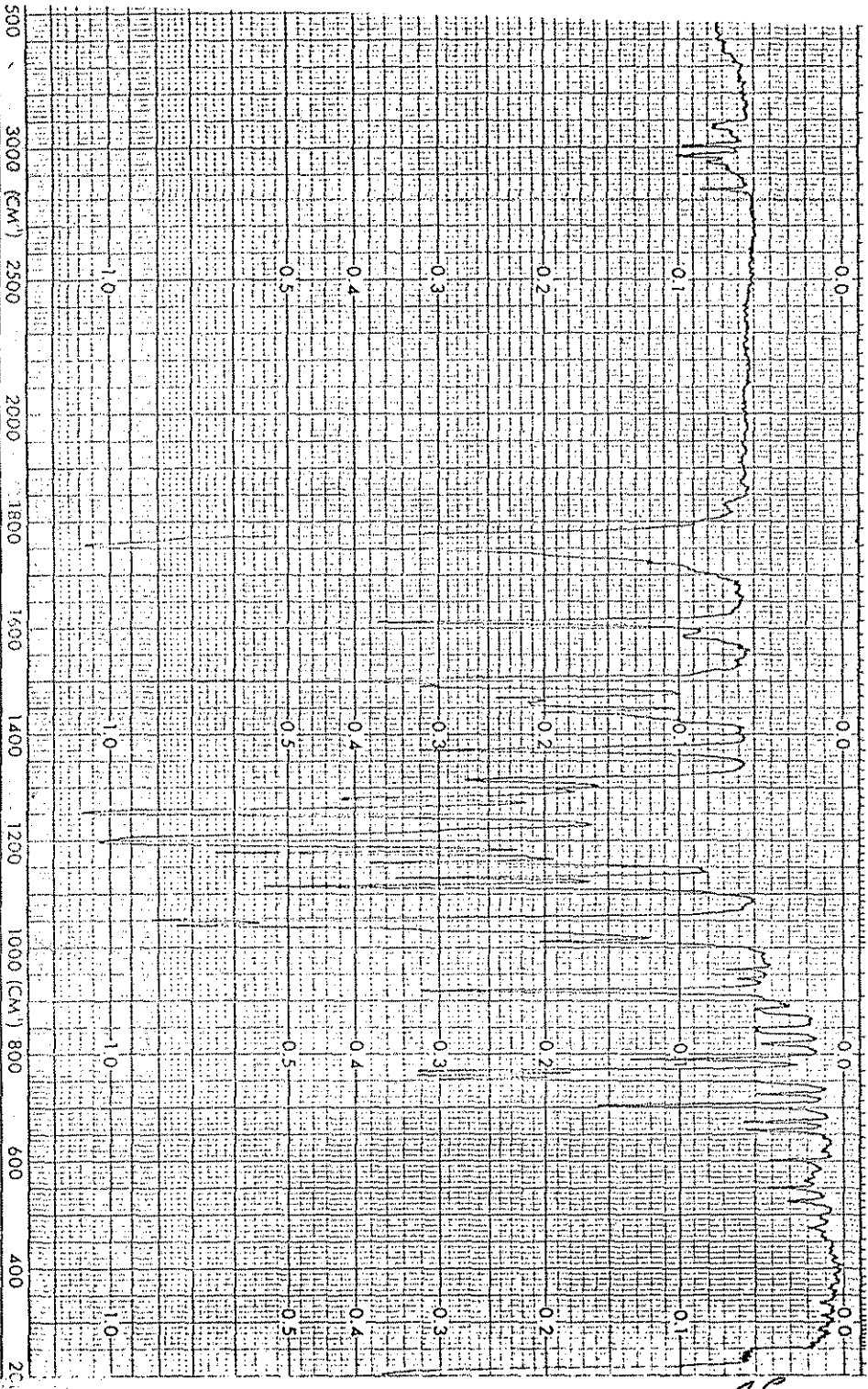
25

3 MICROMETERS 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50

PERKIN-ELMER®

CHART NO. 199-1041

26



ABSCISSA 3000 (CM⁻¹) 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 (CM⁻¹) 800 600 400 200

ORDINATE

EXPANSION 6-4-1/2 % T 1

SCAN TIME 12 MULTIPPLIER 1 SPLIT PROGRAM 1

REP. SCAN 1 TIME DRIVE 1 OPERATOR Chick SINGLE BEAM

CELL PATH

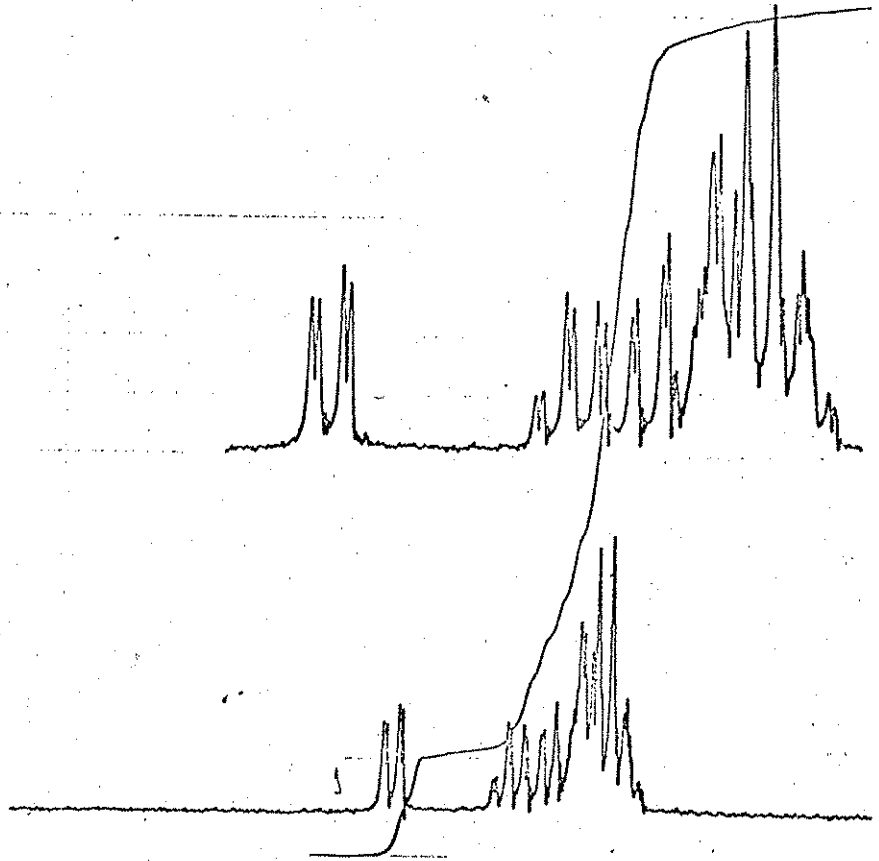
DATE 2/2/57

200m

180

80

120



5 x 100 / 10 x 100

0.05 sec. SLEEP WIDTH.

0.05 SLEEP

28

a) Instrumentación. 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 cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se tomaron en un espectrómetro Varian modelo EM 390 de 90 MHz en soluciones de 25-50% v/v en deutero-cloroformo. Las señales se reportan en partes por millón (ppm) a campo bajo de la señal del patrón interno de tetrametilsilano. Los espectros de ultravioleta (UV) se tomaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 202 en solución de etanol. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi modelo SMP-20 con una graduación de 10°C por encima del punto de fusión teórico y una velocidad de calentamiento de 0.2°C por minuto, los valores obtenidos se reportan en grados centígrados y no están corregidos.

b) Cromatografía en placa fina. La cromatografía en placa fina rutinaria 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 precondicionaron por almacenamiento, al menos 24 horas antes de su uso, en un gabinete con gel de sílice; los compuestos orgánicos se revelaron con iluminación de UV o por

exposición a los vapores de yodo. El sistema eluyente consiste de tolueno-acetato de etilo, (90:10).

c) Materias primas y reactivos. Las materias primas y los reactivos usados en todas las reacciones fueron tomadas del almacén de la Facultad de Química; a continuación se reportan las características de cada una de sus constantes.

Acido Salicílico: Grado USP, p.f. 158-160°C.

Guayacol: Sin especificación, una sola mancha por cromatografía en placa fina, p.e. 204-206°C.

Oxicloruro de Fósforo: Grado reactivo; densidad 1.645 g/ml, p.e. 105-8°C.

Etanol: Q.P., 96%.

Salicilato de Sodio: Grado reactivo.

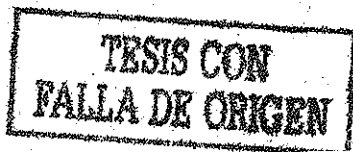
Anhidrido Acético: Grado reactivo.

NaOH: Grado reactivo.

NaHCO₃: Grado reactivo.

H₂SO₄: Grado reactivo.

H₂O: Sin destilar, tomada del suministro al laboratorio.



PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA REACCION.

Después de seleccionar las reacciones a seguir en el laboratorio, se trabajó intensamente para optimizar las condiciones de reacción en la síntesis del acetil salicilato de guayacol. Las reacciones piloto dieron los parámetros para lograr, en cada una de las etapas, los objetivos propuestos anteriormente.

A. Síntesis de Salicilato de Guayacol a partir de ácido Salicílico.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con tres bocas esmeriladas, equipado con agitación magnética, termómetro, embudo de adición y un refrigerante el cual a su vez tiene un adaptador para llevar los gases a un recipiente con agua fría, se coloca 8.98 g (72.4 mmol) de guayacol y 10 g (72.4 mmol) de ácido salicílico, la mezcla se mantiene a temperatura de 100°C mientras se agrega lentamente 5.18 g (33.78 mmol) de oxiclóruo de fósforo en agitación continua. El inicio de la reacción se percibe cuando empieza a desprender el HCl. Cuando cesa el desprendimiento del gas, se retira la reacción y se vierte en una solución acuosa de NaOH al 10% ajustando su pH entre 6-7. Se agita durante 9 horas enérgicamente hasta obtener un precipitado blanco el cual se separa por filtración.

Se obtienen 15.25 g de producto crudo de salicilato de guayacol (86.24%). La cromatografía en capa fina, corrida en medio eluyente de tolueno-acetato de etilo (90:10), muestran una mancha principal de R.f. 0.75 correspondiente al salicilato de guayacol y una mancha secundaria R.f. 0.55 correspondiente a un producto desconocido.

El producto crudo obtenido de la reacción anterior se cristaliza en etanol o en ciclohexano obteniéndose un producto cristalino blanco con p.f. 68-70°C. Este producto muestra las siguientes bandas en IR. 3145 cm^{-1} , OH fenólico; 1681 cm^{-1} el C=O éster; en RMN. señales de $\delta 3.79$ singlete integró para 3H correspondientes a O-CH₃; $\delta 6.80-8.17$ un multiplete, integró para 8H, en el rango de aromáticos; $\delta 10.54$, singlete integró para 1H correspondiente al OH. El espectro de UV. presenta dos máximos a 274 y 281 nm.

La reacción anterior se repitió 15 veces variando la temperatura entre 70-100°C, el tiempo de reacción 1-5 horas, la proporción de los reactivos y su tratamiento al término de la reacción. Los rendimientos oscilaron entre 46.84% y 96%. El punto de fusión de los productos varió 60-67°C y 68-71°C el producto cristalizado.

En una escala de 100 g se llevó a cabo la misma

reacción; para esto se emplearon 100 g (0.724 moles) de ácido salicílico, 89.88 g (0.724 moles) de guayacol y 51.8 g (0.338 moles) de oxícloruro de fósforo. Siguiendo el procedimiento de la reacción general, se obtuvieron 155 g de salicilato de guayacol con un rendimiento de 87.65% se presenta como un polvo blanco marfil con un p.f. de 64-65°C. El producto cristalizado, 141 g (91% de la cristalización), se presenta en forma de pequeños cristales blancos con un p.f. 70°C.

En las mismas condiciones de las reacciones anteriores se efectúa la reacción a escala de 250 g para comprobar que las técnicas determinadas son perfectamente reproducibles en escala mayor. Se utilizaron 250 g (1.81 moles) de ácido salicílico, 224.7 g (1.81 moles) de guayacol y 129.51 g (0.8447 moles) de oxícloruro de fósforo. El rendimiento de la reacción fué de 86%, obteniéndose 350 g de salicilato de guayacol con un punto de fusión 68-70°C después de la cristalización.

B. Síntesis de Salicilato de Guayacol a partir de Salicilato de Sodio.

En un matraz de tres bocas provisto de agitación mecánica, embudo de adición, termómetro y baño de acei

te, se colocan 100 g (0.6246 moles) de salicilato de sodio, lentamente con agitación vigorosa se adiciona una mezcla de guayacol 77.54 g (0.6246 moles) y oxícloruro de fósforo 63.84 g (0.4164 moles). Se mantiene la reacción a una temperatura de 70°C y al completarse la reacción se sube la temperatura a 80-90°C por 10-15 minutos. La masa densa homogénea se vierte en agua a temperatura ambiente. El producto se recupera por filtración al vacío, se lava abundantemente con agua y después se neutraliza con bicarbonato de sodio, a pH de 6-7, la suspensión neutra se separa por filtración al vacío, el residuo se deja secar a temperatura ambiente. El producto crudo obtenido (112.84 g, 74%) es un polvo blanco con un p.f. 65-66°C. El producto cristalizado de etanol se presenta en forma de cristales blancos con p.f. 68-70°C correspondiendo al salicilato de guayacol, se confirmó su estructura por IR y RMN.

Este mismo procedimiento surgió de reacciones a escala de 5-10 g en reacciones piloto donde se obtuvieron los parámetros determinados para optimizar la reacción y conseguir un mejor rendimiento. La temperatura de reacción en éstas osciló entre 60-100°C, el tiempo de reacción 1-5 horas, las proporciones de los reactivos fueron variados, lo mismo que el manejo en

el término de la reacción. El rendimiento de los productos obtenidos fué entre 39-90% y el punto de fusión 60-68°C.

En una escala mayor se llevó a cabo la reacción bajo las mismas condiciones, en la cual se emplearon: 236 g (1.4741 moles) de salicilato de sodio, 182.99 g (1.4741 moles) de guayacol y 150.68 g (0.9827 moles) de oxiclorigeno de fósforo obteniéndose 271.36 g (72%) de rendimiento de un polvo blanco con un p.f. 66-68°C. Este producto se recristalizó con etanol; se presenta como pequeños cristales con p.f. 70°C e identificó como salicilato de guayacol.

Acetilación de Salicilato de Guayacol.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se adapta en una de sus bocas un condensador que a su vez tiene en su extremo superior una trampa de cloruro de calcio, en la otra boca se coloca un termómetro para controlar la temperatura interna de la reacción. El sistema se carga con 141 g (0.5793 moles) de salicilato de guayacol obtenido en el paso A, 150.69 g (1.77 moles) de anhídrido acético y 0.97 g (0.5 ml) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se trata con agua helada precipitando así un producto.

blanco que es separado por filtración al vacío, el residuo se seca y se pesa obteniéndose 165 g de un polvo blanco con p.f. 68°C. Este producto se cristaliza con etanol para dar (93.3% de rendimiento), de cristales pequeños blancos con p.f. 72-73°C y una sola mancha por cromatografía en placa fina. La estructura se confirmó por IR bandas y RMN bandas.

Este método se tomó después de 10 reacciones piloto hechas a escala de 5-10 g. con variaciones de la temperatura 30-90°C, del tiempo de reacción entre 1-5 horas, de las condiciones de término de la reacción obteniéndose productos con rendimientos entre 85-98%, y puntos de fusión oscilan en 65-71°C de la materia prima.

Después de optimizar las condiciones se efectúa una reacción a escala 250 g, siguiendo la técnica anterior utilizando 250 g (1.0236 moles) de salicilato de guayacol obtenido en el paso B, y 365.75 g (3.5826 moles) de anhídrido acético. Se obtiene un sólido blanco (289 g, 98.63% de rendimiento) de alta pureza por cromatografía en placa fina; su p.f. 70-72°C.

Al recrystalizar una parte de este producto, 250 g, en etanol, se obtiene 244.17 g (97.67% de cristalización) de cristales blancos con p.f. 71-73°C. De las aguas madres se recuperan 2 g para ser un total de 246.17 g.

V. CONCLUSIONES.

37

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 acetilsalicilato de guayacol.

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

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. G. Dondi, Pat. Fr. Demande 2,441,606.
2. Papini, P.; Bramanti, G.; Dondi, G., Coll. Chim. Farm. 1980, 119(4), 197-202 (Ital.).
3. Schlumberger, H.D., Int. Archs. Allergy Appl. Immun. 48: 467-474 (1975).
4. Drugs of today, Vol. XVI, No. 3, (1980).
5. Higuchi, T. and Stella, V., Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems 1-10 ACS Symposium. Series 14 American Chemical Society (1975).
6. Connell N.; Jonhston Grant M. Cand. Med. Assoc. J. 42: 220 (1940).
7. Vogel's, A. Textbook of Practical Organic Chemistry 411 4a. edition. Longman London and New York.
8. Díaz, M.R. and al., Tetrahedron 38(10), 1523 (1982).
9. Dean, F.M. and al., J.C.S. 1(16), 2007 (1972).
10. Harold Hart, M. Kuzuya, J.A.C.S. 98 (6) (1976).
11. Nollev, C.R. Chemistry of Organic Compounds. 3a. Edition. 146-47. W.B. Saunders C. Phyladelphia (1965).
12. Lendle, A. Pat Ger 674590, Apr. 17, (1939).
13. Mayorga, F. Tesis de Maestría. División de Estudios de Posgrado, Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales, U.N.A.M.
14. Merck Index, 10a. edition, 4402 Published by Merck (1976).

15. Goodman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 675, 6a. edición. Panamerican.
16. Martínez, M., Las Plantas Útiles de la Flora Mexicana, 291-92, ediciones Botas-México (1959).
17. Giral, F. y Rojhan, Productos Químicos Farmacéuticos. Tomo II, 1091, Atlante, S.A.