



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"OBTENCION Y PROPIEDADES DEL
3-HIDROXI-ISOVALERATO DE CALCIO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
FLORES RAMOS JOSEFINA ANGELICA



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2002



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.

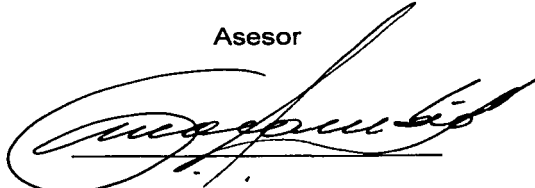
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Jaime Medina Oropeza
VOCAL: Prof. Eduardo Marambio Dennett
SECRETARIO: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
1er. SUPLENTE: Prof. Mario Alberto Maldonado Tapia
2do. SUPLENTE: Prof. Andrés Navarrete Castro

Sitio donde se desarrollo el tema:

Anexo del Laboratorio 4 D Edificio A
Facultad de Química UNAM

Asesor

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'Eduardo Marambio Dennett'.

M en C. Eduardo Marambio Dennett

Sustentante

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'Josefina Angélica Flores Ramos'.

Flores Ramos Josefina Angélica

A mi Papá ¡Gracias!

A mi Mamá, porque me cuidó, me dio su cariño, apoyo y a veces un pequeño refugio en donde descansar.

A Lázaro, parte de este paso es tuyo, ya que siempre permaneciste conmigo en los momentos difíciles y con tú forma de ser "tan adorable", me alegraron los días nublados y aunque discutamos como buenos hermanos que somos, se que me apoyas y me apoyarás a tu manera.

¡Gracias Lazito!

A Luis y Samantha, luchen por llegar al final.

A David Iván y Kenia.

Y sí pensaste que me había olvidado de tí pues te equivocas, Pedrito ieres todo un caso!, porque me brindaste tu apoyo incondicionalmente en todo momento.

Eduardo, por darme todo lo bueno de ti y algunas veces también lo malo.

¡at!

A mi amigüita Thalinita, que te puedo decir.....

¡ERES MI MEJOR AMIGA y COMPAÑERA!

A todos mis compañeros, y maestros, que me dieron experiencias buenas y malas, las cuales me fortalecieron y enseñaron a afrontar las diferentes situaciones de la vida.



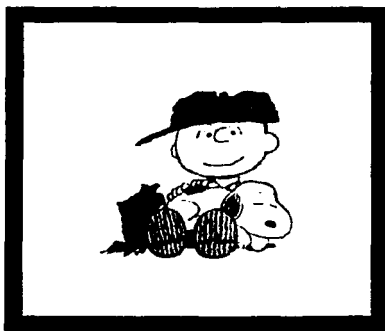
Clab:

Quiero agradecerte todo lo has hecho y sacrificado por mí, ya que me diste las herramientas para poder llegar al final y por fin lo hemos logrado y digo lo hemos porque parte de esto es tuyo.

Quiero expresar lo que tu significas para mí, pero creo que la palabra que define todo lo que tú eres es..... ¿adivina cual? "C" ya que tu sabes que siempre eso serás para mí, no habrá otra persona a la que nombre así, y solo te pertenece a tí, y lo lograste con: tu paciencia, tu ayuda, tu comprensión, tu cariño, tu sabiduría, tu compañía, tu apoyo, pero sobre todo tu AMOR, y ese ha sido el regalo más sincero y más valioso que alguien me ha dado, y son cosas que pocas personas dan sin esperar nada a cambio.

Gracias por todos estos maravillosos regalos, gracias por haber permanecido a mi lado y haber aguantado todos mis defectos que son más que mis virtudes, quiero que permanezcas siempre junto a mí.

iiiiGracias!!!!



ÍNDICE

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	8
Capítulo 2. ANTECEDENTES	11
I. Metabolismo del Músculo Esquelético	11
Sistema del Fosfágeno	11
Sistema Glicógeno-Ácido Láctico	12
Sistema Aerobio	13
II. Metabolismo de Aminoácidos	
Clasificación de los Aminoácidos	14
Almacenamiento de los Aminoácidos como Proteínas en las Células	14
Mecanismos de Recuperación en el Desgaste Muscular	14
III. Regulación Hormonal de Proteínas	16
Hormona del Crecimiento	16
Insulina	16
Glucocorticoides	16
Testosterona y Estrógenos	17
Tiroxina	18
IV. Sustancias que Incrementan la Masa Muscular	19
IV.1 Esteroides Anabólicos	19
Efectos Adversos de los Esteroides Anabólicos	20
IV.2 3-hidroxi-isovalerato de calcio (HIV-Ca)	23
Metabolitos de los Aminoácidos	24
Metabolitos de la Leucina	25
Efectos Fisiológicos	28
Aplicaciones	29
V. Efectos Fisiológicos del Cinc	33
VI. Síntesis del ácido 3-hidroxi-isovalerico	36
Reacción de Reformatskii	36
Reacción del Haloformo o Reacción de Hipohaluro de sodio	36
Capítulo 3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	42
I. Obtención de una Muestra Representativa	43
II. Resultados de los ensayos de la síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de calcio.	44
Características Físicas Del 3-hidroxi-isovalerato de calcio	45
Espectroscopia Infrarroja	45
Resonancia Magnética Nuclear C ¹³	46
Absorción Atómica	47
Análisis Elemental	48

III. Obtención del Ácido 3-hidroxi-isovalérico	49
Resultados de los Ensayos de la Síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de cinc	51
Características Físicas del 3-hidroxi-isovalerato de cinc	52
Espectroscopía Infrarroja	53
El HIV-Zn a partir del ác. 3-hidroxi-isovalérico	53
Espectroscopía Infrarroja	54
Resonancia Magnética Nuclear C ¹³	54
Absorción Atómica	55
Análisis Elemental	57
IV. Ensayo de la Obtención del HIV-Fe(II)	
Capítulo 4. PARTE EXPERIMENTAL	60
I. Descripción de las Síntesis de las Sales de Calcio y Cinc.	60
I.1 Preparación de HIV-Ca	60
1. Extracción de la sal de calcio de un producto comercial	60
2. Síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de calcio	60
I.2 Preparación del HIV-Zn	62
1. A partir del HIV-Ca	62
2. A partir del ácido 3-hidroxi-isovalérico	63
Capítulo 5. CONCLUSIONES	66
Capítulo 6. BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXOS	71

INTRODUCCIÓN



El 3-hidroxi-isovalerato de calcio (HIV-Ca), es una sustancia que ha demostrado su eficacia como suplemento alimenticio para el consumo humano, de especial importancia es su aplicación en actividades de alto rendimiento, así como, en el área de la salud, para dar una mejor calidad de vida (control de peso y fortalecimiento del sistema inmune) en enfermos con padecimientos graves como cáncer, SIDA y desordenes cardiovasculares. En el consumo animal se utiliza para el incremento de masa muscular y disminución de la proteólisis en animales de competencia y de crianza.

Este producto es ampliamente comercializado en EUA; en México es poco conocido, por la poca difusión de la información referente a sus propiedades y características que lo hacen único, el producto en su introducción para la comercialización tiene un costo elevado debido a que la síntesis no es sencilla y además esta protegida por patente, por lo anterior, en este trabajo se propone una evaluación de la síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de calcio (HIV-Ca) y además se desarrolla la síntesis y caracterización del 3-hidroxi-isovalerato de cinc (HIV-Zn), que presenta propiedades estructurales equivalentes a la sal de calcio y de acuerdo con los antecedentes, existe la posibilidad de una proyección hacia la evaluación de las propiedades fisiológicas de la estructura carbonada así como del ion cinc, en la intervención en los factores de crecimiento y afectación positiva de los procesos inmunológicos.

Los objetivos de esta tesis son:

- ☞ Evaluar las síntesis reportadas de 3-hidroxi-isovalerato de calcio para establecer una ruta viable, para uso farmacéutico.
- ☞ Sintetizar el 3-hidroxi-isovalerato de cinc.



☞ Caracterizar por medio de pruebas de identidad, de análisis espectroscópico, las sales obtenidas, así como determinar la pureza de las mismas.

A través de este trabajo experimental se espera:

Obtener el 3-hidroxi-isovalerato de calcio por medio de una ruta sencilla y con materias primas accesibles en el mercado, así mismo obtener y caracterizar el 3-hidroxi-isovalerato de cinc.

ANTECEDENTES



Para poder entender los beneficios del HIV-Ca, es importante mencionar como el músculo obtiene energía y repone tejido, para poder realizar las actividades deportivas necesarias en una competencia, por lo que mencionaremos los sistemas más importantes involucrados en el metabolismo muscular, así como, el aprovechamiento de las proteínas.

I. METABOLISMO DEL MÚSCULO ESQUELETICO

En el músculo se encuentran básicamente los mismos mecanismos metabólicos que en todas las demás partes del cuerpo, pero cabe destacar tres sistemas que proporcionan la energía para la contracción muscular:

1) Sistema del fosfágeno; 2) Sistema del glicógeno-ácido láctico, y 3) sistema aerobio.

1) Sistema del fosfágeno

Este sistema esta conformado por dos fuentes de energía:

Obtención de energía a partir del ATP

La cantidad de ATP que contienen los músculos incluso en el deportista bien entrenado, es suficiente para la mitad de una carrera de 50 metros. Por tanto, salvo durante esos segundos, es esencial que esté formándose continuamente más ATP, incluso cuando el deportista participa brevemente en alguna prueba.

La degradación de ATP hasta AMP, junto con la correspondiente liberación de energía (hasta 7 300 cal /mol) en cada ruptura del radical fosfato, es necesaria para la contracción muscular.



Obtención de energía a partir de la fosfocreatina

La fosfocreatina, llamada también fosfato de creatina, es otro compuesto químico que lleva un enlace de fosfato de alta energía, esta puede descomponerse en creatina y el ion fosfato, y al hacerlo así libera grandes cantidades de energía siendo más grandes que la cantidad producida por el ATP (10 300 cal/mol) por lo tanto, la fosfocreatina puede proporcionar fácilmente suficiente energía para reconstruir el enlace de alta energía del ATP. Además la mayoría de las células musculares tienen de 2 a 4 veces más fosfocreatina que ATP.

Una característica especial de la energía transferida desde la fosfocreatina al ATP, es que se produce en una pequeña fracción de segundo. Por lo tanto, toda la energía almacenada en la fosfocreatina del músculo está de hecho dispuesta instantáneamente para la contracción muscular, lo mismo que lo está la energía acumulada en el ATP. Este sistema es capaz de proporcionar una potencia máxima al músculo durante 8 a 10 segundos, casi lo suficiente para participar en la carrera de los 100 metros.

2) Sistema glicógeno-ácido láctico

Cuando el glucógeno almacenado en el músculo se degrada puede generar glucosa, y esa glucosa se utiliza después para obtener energía. El primer paso de este proceso, llamado glucólisis, se produce sin consumo de oxígeno, y por eso se habla de metabolismo anaerobio. En la glucólisis, cada molécula de glucosa produce dos moléculas de ácido pirúvico, y la energía liberada se utiliza para formar cuatro moléculas de ATP, el ácido pirúvico pasa seguidamente a las mitocondrias de las células musculares y reacciona con el oxígeno para formar más moléculas de ATP, sin embargo cuando no hay suficiente oxígeno para este segundo paso (fase oxidativa) del metabolismo de la glucosa, la mayoría del ácido pirúvico se convierte



en ácido láctico y como consecuencia se forman grandes cantidades de ATP sin consumo alguno de oxígeno.

Otra característica del sistema glucógeno-ácido láctico es que a través de él pueden formarse moléculas de ATP a una velocidad 2.5 veces mayor de la que proporciona el mecanismo oxidativo de las mitocondrias. Este mecanismo de la glucólisis anaerobia puede usarse como fuente de energía rápidamente disponible, aunque no es tan rápido como el sistema de fosfágeno, pero sí la mitad del mismo.

3) Sistema aerobio

El sistema aerobio consiste en la oxidación de los sustratos alimenticios en las mitocondrias para obtener energía; la glucosa, los ácidos grasos y las proteínas de los alimentos, después de alguna preparación intermedia, se combinan con el oxígeno y liberan enormes cantidades de energía que se utilizan para convertir el AMP y ADP en ATP.

Se puede observar que el sistema del fosfágeno lo utiliza el músculo para obtener oleadas bruscas de energía en unos pocos segundos, mientras que el sistema aerobio es necesario para la actividad prolongada del deportista. En medio de ambas está el sistema del glicógeno-ácido láctico, que es especialmente importante para obtener potencia suplementaria en las distancias intermedias.

II. METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

En el metabolismo de los aminoácidos se revisará como los aminoácidos formados por el organismo, así como, los obtenidos de la dieta son aprovechados por el cuerpo como fuente de energía.



Clasificación de los aminoácidos

Aminoácidos esenciales y no esenciales

Diez de los aminoácidos presentes normalmente en las proteínas animales se pueden sintetizar en las células, mientras que otros 10 no se pueden sintetizar, o se hace en cantidades demasiado pequeñas para suplir las necesidades corporales. Este segundo grupo de aminoácidos que no se pueden sintetizar se llaman aminoácidos esenciales entre estos se encuentran: treonina, lisina, metionina, arginina, valina, fenilalanina, leucina, triptofano, isoleucina e histidina. Los aminoácidos no esenciales son: glicina, alanina, serina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, tirosina y prolina (ver anexo).

Almacenamiento de los aminoácidos como proteínas en las células

Casi inmediatamente después de su entrada en las células, los aminoácidos se combinan mediante enlaces peptídicos, bajo la dirección del ARN mensajero y del sistema de los ribosomas, para formar proteínas celulares. Por tanto, las concentraciones de aminoácidos libres dentro de las células suelen permanecer bajas. De este modo, en las células no se produce el almacenamiento de grandes cantidades de aminoácidos como tal; en su lugar, son almacenados sobre todo en forma de proteínas.

Mecanismos de recuperación en el desgaste muscular

Perdida excesiva de proteínas

Cuando los tejidos se quedan sin proteínas, las proteínas plasmáticas pueden actuar como fuente para una reposición rápida de las proteínas tisulares. Los principales tipos de proteínas presentes en el plasma son la albúmina, la globulina el fibrinógeno.



De hecho, además de utilizar aminoácidos sanguíneos para elaborar nuevas proteínas tisulares, los macrófagos pueden absorber proteínas plasmáticas mediante pinocitosis; después una vez en las células, se rompen obteniéndose los aminoácidos, que se transportan de nuevo a la sangre y se utilizan por todo el organismo para construir proteínas celulares en donde se necesiten. De esta forma, las proteínas plasmáticas funcionan como medio lábil de almacenamiento de proteínas y representan una fuente rápidamente disponible de aminoácidos.

Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas

Cuando los depósitos corporales de hidratos de carbono disminuyen por debajo de lo normal, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de los aminoácidos y de la porción glicerol de las grasas. Este proceso se llama neoglucogénesis. Aproximadamente el 60% de los aminoácidos de las proteínas corporales se pueden convertir fácilmente en hidratos de carbono; el 40% restante tiene configuraciones químicas que dificultan este paso. Cada aminoácido se convierte en glucosa por un proceso químico ligeramente diferente. Por ejemplo, la alanina se puede convertir directamente en ácido pirúvico mediante una desaminación e introducción de oxígeno; el ácido pirúvico se convierte entonces en glucosa o glucógeno almacenado. Varios de los aminoácidos más complicados pueden convertirse en diferentes azúcares que contienen tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono; entonces pueden entrar en la vía del fosfogluconato y finalmente formar glucosa. De este modo, por medio de la desaminación, más varias interconversiones simples, muchos de los aminoácidos se convierten en glucosa¹.



III. REGULACIÓN HORMONAL DE PROTEÍNAS

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento aumenta la síntesis de proteínas celulares, haciendo que las proteínas tisulares aumenten. El mecanismo preciso por el que la hormona de crecimiento aumenta la síntesis de proteínas no se conoce, pero se cree que principalmente potencia el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, acelera los procesos de transcripción y traducción del ADN y del ARN para la síntesis de proteínas, o ambas cosas.

Parte de su acción podría ser también, el resultado del efecto de la hormona de crecimiento sobre el metabolismo de las grasas, porque esta hormona aumenta la liberación de grasas de sus depósitos, haciéndola disponible para obtener energía. Esto, a su vez, reduce la oxidación de aminoácidos y, en consecuencia, aumenta la cantidad disponible de aminoácidos para que los tejidos sintetizen proteínas.

Insulina

La ausencia de insulina reduce la síntesis proteica casi a cero. El mecanismo por el cual esta hormona afecta el metabolismo proteico es también desconocido, pero la insulina acelera el transporte de algunos aminoácidos a las células, lo que podría ser el estímulo para la síntesis de proteínas. Además, la insulina aumenta la disponibilidad de glucosa para las células, de forma que el uso de aminoácidos para obtener energía se reduce.

Glucocorticoides

Cuando las células no disponen de cantidades normales de hidratos de carbono, la adenohipofisis, por razones no del todo aclaradas, comienza a secretar cantidades crecientes de corticotropina.



Esta estimula la corteza suprarrenal para producir grandes cantidades de hormonas glucocorticoides, especialmente el cortisol. A su vez, el cortisol moviliza las proteínas de casi todas las células del organismo, haciéndolas disponibles en forma de aminoácidos en los líquidos orgánicos. Una elevada proporción de ellos se desaminan de forma inmediata en el hígado y proporcionan sustratos ideales para su conversión en glucosa. De este modo, uno de los medios más importantes por los que se favorece la neoglucogénesis es mediante la liberación de glucocorticoides de la corteza suprarrenal.

Los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal reducen la cantidad de proteínas en la mayor parte de los tejidos, mientras que aumentan la concentración de aminoácidos en el plasma, así como, las proteínas hepáticas y plasmáticas.

Se cree que los glucocorticoides actúan aumentando la ruptura de proteínas extrahepáticas, incrementando las cantidades de aminoácidos disponibles en los líquidos orgánicos. Esto, a su vez, se supone que permite al hígado sintetizar mayores cantidades de proteínas celulares hepáticas y plasmáticas.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo proteico son especialmente importantes para promover la cetogenesis y la gluconeogénesis; en ausencia de glucocorticoides, en el plasma se suele disponer de cantidades insuficientes de aminoácidos para que estos procesos tengan lugar en forma significativa.

Testosterona y estrógenos

La testosterona, se menciona como un caso especial debido a que es una molécula, que por sus propiedades fisiológicas se ha modificado estructuralmente para obtener una variedad de moléculas semisintéticas y sintéticas, las cuales se



pueden utilizar con fines médicos y deportivos; se profundizará más adelante sobre los beneficios y sus perjuicios de la misma así como de sus derivados.

La testosterona es una hormona de tipo sexual, la cual es producida en mayor cantidad en el hombre; la cual contribuye en gran medida a la maduración del sistema reproductor masculino durante la pubertad así como en el crecimiento de pelo en zonas características, en los cambios de voz en los adolescentes y además aumenta el depósito de proteínas en los tejidos de todo el cuerpo, especialmente de proteínas contráctiles en los músculos (aumento del 30 al 50%).

Se desconoce el mecanismo por el que se produce esto, pero es definitivamente diferente al efecto de la hormona de crecimiento de la siguiente forma: la hormona de crecimiento hace que los tejidos continúen creciendo casi de forma indefinida, mientras que la testosterona hace que los músculos y otros tejidos proteicos aumenten de tamaño sólo durante varios meses. Más allá de ese tiempo, a pesar de la administración continua de testosterona, el depósito de proteínas cesa.

El estrógeno, la principal hormona sexual femenina, también provoca un depósito leve de proteínas, pero este efecto es relativamente insignificante comparado con el de la testosterona.

Tiroxina

La tiroxina aumenta el metabolismo de todas las células y, como resultado de ello, afecta de forma indirecta al metabolismo proteico. Si se dispone de una cantidad insuficiente de hidratos de carbono y grasas para obtener energía, la tiroxina provoca una rápida degradación de las proteínas y las usa para obtener energía.

Por otra parte, si se dispone de cantidades adecuadas de hidratos de carbono, grasa y también de un exceso de aminoácidos en el líquido extracelular, la tiroxina puede aumentar la síntesis de proteínas.



Por el contrario, en los animales en crecimiento, el déficit de tiroxina hace que el crecimiento se inhiba mucho debido a la ausencia de síntesis proteica. En esencia, se cree que la tiroxina tiene poco efecto directo específico sobre el metabolismo proteico, pero tiene un efecto general importante sobre el aumento de las reacciones proteicas catabólicas y anabólicas normales¹.

IV. SUSTANCIAS QUE INCREMENTAN LA MASA MUSCULAR

Como ya se mencionó anteriormente, en la regulación hormonal de proteínas, existen sustancias que produce el organismo, las cuales regulan el uso de las proteínas como fuente de energía, para reconstituir tejido muscular o aumentar la masa muscular, entre estas se mencionaron a las hormonas de tipo sexual, por lo anterior es necesario conocer como es que las hormonas de tipo sexual ayudan a este efecto y cuales son las consecuencias de su empleo, también se han descubierto y reproducido otras sustancias que presentan el efecto antes mencionado, las cuales no son hormonas, sino metabolitos producidos en el organismo.

IV.1 Esteroides anabólicos

Los esteroides anabólicos son la forma como se conoce a las sustancias sintéticas basadas en hormonas sexuales masculinas (andrógenos) estas hormonas promueven el crecimiento de músculos (efecto anabólico) así como también el desarrollo de las características sexuales masculinas (efecto andrónico).

Los esteroides anabólicos fueron desarrollados a finales de 1930 principalmente para tratar el hipogonadismo, una condición en la cual los testículos no producen suficiente testosterona para garantizar un crecimiento, desarrollo y función sexual normal del individuo (véase Tabla 2.1).



Precisamente a finales de 1930 los científicos también descubrieron que estos esteroides facilitaban el crecimiento de los músculos en los animales de laboratorio, lo cual llevo al uso de estas sustancias por parte de físico-culturistas y levantadores de pesas, y después por atletas de otras especialidades².

ADMNISTRACIÓN PARENTERAL	ADMNISTRACIÓN ORAL
Testosterona	Danazol
Enantato de testosterona	Fluoxumesterona
Propionato de testosterona	Metiltestosterona
Cipionato de testosterona	Oxandrolona

Godman & Gilman, Bases Farmacológicas de la terapéutica 9ª Edición.

Tabla 2.1. Algunos esteroides de uso terapéutico.

Efectos adversos de los esteroides anabólicos

El uso y el abuso de esteroides anabólicos ha sido asociado con una gran variedad de efectos secundarios que van desde acné y desarrollo de pechos en los hombres hasta ataques al corazón y cáncer de hígado. Muchos de estos efectos son reversibles si la persona deja de consumir los esteroides, pero otros son permanentes.

Efectos más frecuentes en hombres y mujeres

Hombres. Algunos esteroides anabólicos son derivados de hormonas sexuales de mamíferos (estrógenos y testosterona), los hombres que los consumen pueden presentar "feminización", la cual consiste en el desarrollo de pechos (ginecomastia).



Algunos efectos son:

- ☞ Cuenta reducida de espermatozoides (efecto reversible)
- ☞ Impotencia sexual (efecto reversible)
- ☞ Disminución del tamaño de los testículos (efecto reversible)
- ☞ Dificultad o dolor al orinar (efecto irreversible)
- ☞ Acné (efecto reversible)
- ☞ Calvicie (efecto irreversible)

Mujeres. En las mujeres el abuso de esteroides anabólicos puede causar "masculinización", lo cual significa que los pechos y la cantidad de grasa corporal decrecen, la piel se hace gruesa, el clitoris se agranda y la voz se hace más profunda. Así mismo, el cabello se cae pero el pelo corporal crece, algunos otros efectos son:

- ☞ Acné (efecto reversible)
- ☞ Rápida ganancia de peso (efecto irreversible)
- ☞ Daño al hígado (efecto irreversible)
- ☞ Ataques al corazón prematuros e infartos
- ☞ Elevados niveles de colesterol (reversible)
- ☞ Debilidad tendonal

Nota: Cabe mencionar que muchos de los efectos descritos, se presentan con mayor frecuencia en un sexo que en otro, pero esto no significa que no lo presenten ambos sexos.

Otros efectos que se pueden presentar se describen a continuación:

A nivel hormonal, el abuso de esteroides interfiere con la producción normal de hormonas en el cuerpo, causando cambios que pueden ser tanto reversibles como irreversibles.



A nivel músculo esquelético, altos niveles de testosterona y otras hormonas sexuales, en personas que aun no han terminado de crecer biológicamente puede resultar en personas con estaturas más pequeñas de lo que genéticamente estaban predisuestas a ser.

A nivel cardiovascular, el abuso de esteroides se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, incluyendo ataques al corazón e infartos, incluso en atletas menores de 30 años. Al cambiar los niveles de lipoproteínas que transportan el colesterol en la sangre se incrementa el riesgo de padecer de arteriosclerosis, una condición en la que sustancias de naturaleza lipídica, son depositadas en las paredes de las arterias interrumpiendo el flujo de la sangre, lo que finalmente puede resultar en un ataque al corazón.

A nivel del hígado, el abuso de esteroides se asocia a tumores y a una rara condición llamada hepatitis peliosis, en la cual se forman pequeñas cápsulas llenas de sangre en el hígado, las cuales pueden reventarse, esta condición así como los tumores pueden causar hemorragias.

A nivel piel, el abuso de esteroides puede causar acné, y aumento de la excreción de grasa en el cuero cabelludo y en la piel ^a.

A nivel psicológico, estudios recientes sugieren que el uso prolongado de esteroides puede desencadenar manifestaciones clásicas de una adicción, la cual es un extremo de la dependencia, y puede ser psicológica y no un fenómeno físico. Los esteroides anabólicos pueden causar severos trastornos psicológicos, como depresión o irritabilidad extrema, sentimientos de grandeza y estados de agresión.



A pesar de esto, no hay un cuestionamiento por las personas que están relacionadas con los consumidores de esteroides, ya que, no lo consideran una adicción, aun cuando el consumidor del producto al detener el uso del medicamento empieza a sentir malestar por la suspensión del consumo, pero cuando los vuelven a ingerir el malestar desaparece ^b.

Los esteroides aún cuando se utilicen en forma controlada o dosificada por un especialista a mediano o largo plazo presentan efectos no deseados, lo que ha conducido a la búsqueda de nuevas opciones de suplementos, los cuales no presenten consecuencias a la salud y que se obtengan los mismos resultados en lo que respecta al incremento en la masa muscular.

En años recientes se ha investigado sobre otras sustancias que presenten el efecto de incrementar la masa muscular, pero sin los efectos secundarios que muestran los esteroides anabólicos, encontrándose el 3-hidroxi-isovalerato de calcio (HIV-Ca), del que hablaremos ampliamente a continuación.

IV.2 3-hidroxi-isovalerato de calcio (HIV-Ca)

Un grupo de investigadores estudiando el metabolismo de aminoácidos, observaron que a partir de ciertos aminoácidos se pueden obtener metabolitos, los cuales presentan actividad en el músculo, reflejándose este efecto en el incremento de la masa muscular y otros beneficios; de los metabolitos formados que presentan el efecto antes mencionado se descubrió el HIV-Ca, pero primero se revisará cuales son los metabolitos que se forman a partir de los aminoácidos, así como, el aminoácido responsable de la formación del HIV-Ca.



Metabolitos de los aminoácidos

Los aminoácidos que sobrepasan las necesidades metabólicas para sintetizar proteínas y otras biomoléculas no pueden almacenarse, en contraste a lo que ocurre con los ácidos grasos y la glucosa, pero tampoco pueden excretarse. En consecuencia, los aminoácidos excedentes se utilizan como combustible metabólico.

El grupo alfa-amino se separa y el esqueleto carbonado resultante da lugar a intermediarios metabólicos importantes. La mayoría de los grupos amino de tales aminoácidos sobrantes se convierten en urea, mientras que sus esqueletos carbonados se transforman en acetil-CoA, acetaacetil-CoA, piruvato, o en uno de los intermediarios del ciclo del ácido cítrico. A partir de dichos aminoácidos pueden formarse ácidos grasos, grupos cetónicos y glucosa.

La estrategia de la degradación de los aminoácidos es formar los intermediarios metabólicos principales que puedan convertirse en glucosa o bien oxidarse en el ciclo del ácido cítrico, los esqueletos carbonados de los veinte aminoácidos diferentes se canalizan hacia tan solo siete moléculas: piruvato, acetil-CoA, acetaacetil-CoA, alfa-cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato y oxalacetato (véase figura 2.1).

Los aminoácidos que son degradados a acetil-CoA o acetaacetil-CoA se denominan cetogénicos puesto que dan lugar a grupos cetónicos. Por el contrario los aminoácidos que se degradan a piruvato, alfa-cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato, u oxalacetato se denominan glucogénicos, de los veinte aminoácidos básicos, solamente la leucina y la lisina son puramente cetogénicas³.

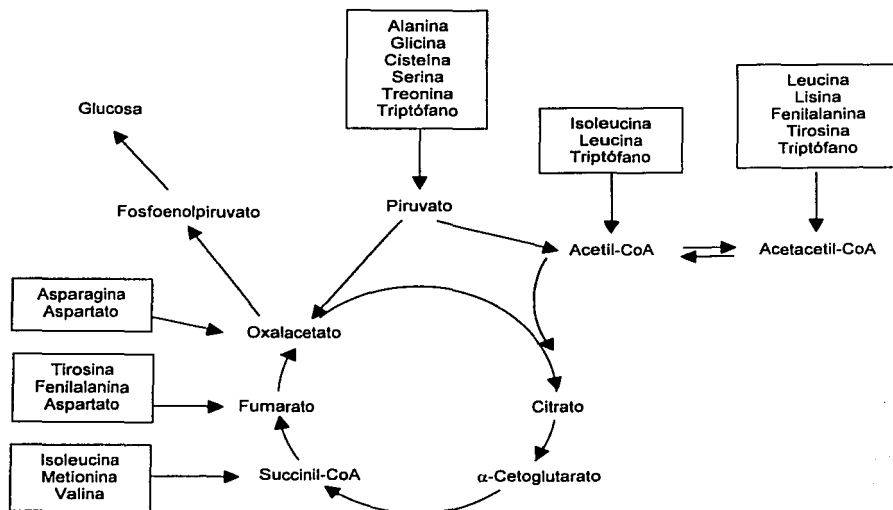


Figura 2.1. Destinos de los esqueletos carbonados de los aminoácidos.
Strier Bioquímica 3ª edición

De los estudios realizados con respecto al metabolismo de cada grupo de aminoácidos, se mostró gran interés en el metabolismo de la leucina, el cual se revisa a continuación.

Metabolismo de la leucina

Como ya se ha mencionado, la leucina y la lisina son los únicos aminoácidos, de los 20 habituales, que son cetogénicos puros. En primer lugar, la leucina se transamina al correspondiente α -cetoácido, el ácido α -cetoisocaproico KIC (del inglés α -ketoisocaproic).



Este α -cetoácido se degrada a través de reacciones análogas a las que tienen lugar en el ciclo del ácido cítrico y en la oxidación de los ácidos grasos. El ácido α -cetoisocaproico sufre una descarboxilación oxidativa convirtiéndose en isovaleril-CoA, esta reacción es irreversible, después el isovaleril-CoA se deshidrogena hasta β -metilcrotonil-CoA y por medio de una carboxilación a expensas del consumo de una molécula de ATP, se forma la β -metilgluconil-CoA y luego se hidrata a la forma β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA y finalmente se escinde en acetil-CoA y acetoacetato³ (véase figura 2.2).

Una vía metabólica alternativa de la leucina/KIC fue sugerida en 1981 por Sanbourin⁴. Consiste en que el ácido α -cetoisocaproico es oxidado a HIV en el citosol de las células hepáticas y posiblemente en otros tejidos, por la enzima KIC-dioxigenasa, formándose el 3-hidroxi-isovalerato el cual se carboxila para formar el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA y de este surge el mevalonato, colesterol, acetacetil-CoA y acetil-CoA (véase figura 2.2). El HIV demostró gran interés ya que interviene en la síntesis de colesterol así como en la formación de metabolitos que son muy importantes en el ciclo del ácido cítrico⁵.

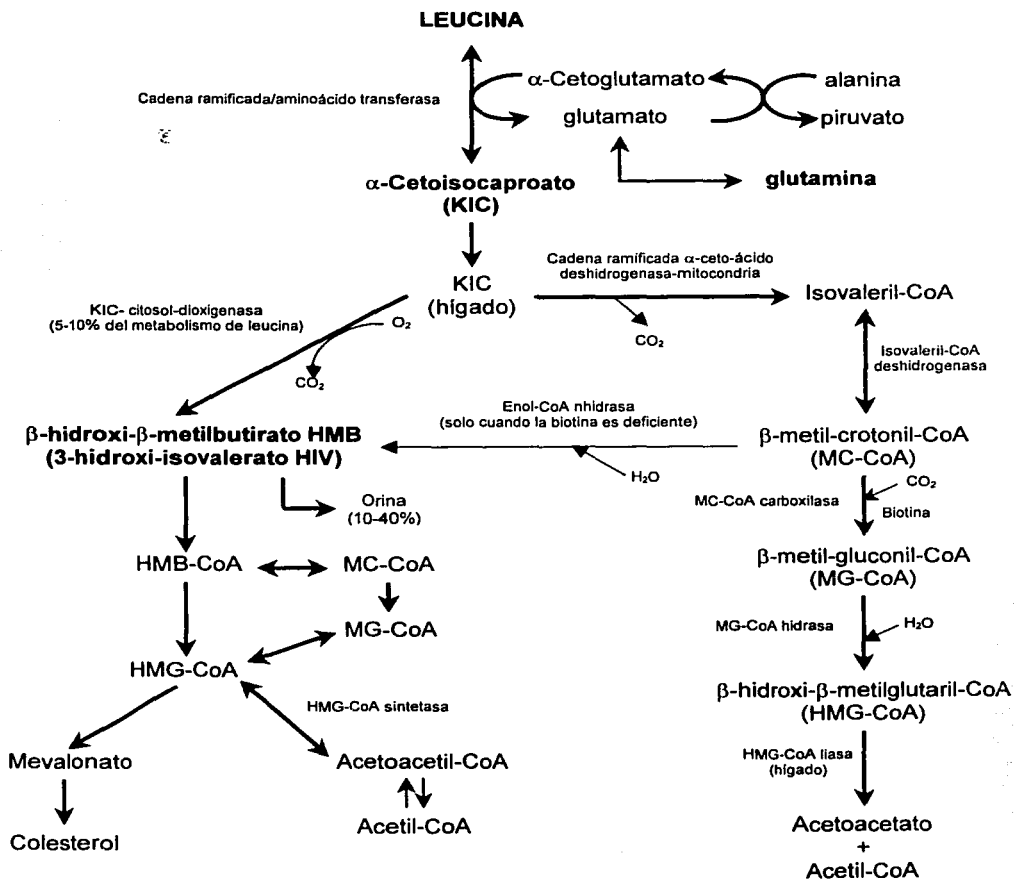


Figura 2.2. Vía metabólica de la leucina

Nissen, S., Abumrad, N. Nutritional role of the leucine metabolite β-hydroxy-βmethylbutyrate. *Nutritional Biochemistry* 8:300-311, 1997. Elsevier Science Inc. 1997.



Efectos fisiológicos

Los estudios realizados con el HIV-Ca, han mostrado diversos efectos fisiológicos, entre los que destacan, el fortalecimiento del sistema inmune, disminución en los riesgos de padecimientos cardiovasculares, así como, disminución de la proteólisis y toxicidad muscular (miopatía), los mecanismos por los que el HIV-Ca influye en estos sistemas, aun no están completamente definidos, pero se sabe que el punto de donde parten es en la influencia que tiene el HIV-Ca en la síntesis del colesterol, otro efecto muy evidente es el aumento de la masa corporal debido a que también influye en el aprovechamiento de energía por medio de la acetil-CoA y del metabolismo de aminoácidos.

El efecto mostrado en el sistema inmune se ha evidenciado debido a los aumentos significativos de los niveles de las diferentes células linfáticas, debido ciertamente a que el colesterol proporciona la fuente para la síntesis de nuevas membranas celulares, la promoción de la síntesis de organelos y diferenciación celular así como la regeneración de membranas dañadas.

El efecto antes mencionado es también observado en el tejido muscular, pero la influencia del HIV-Ca en la síntesis del colesterol en el músculo que aunque aparenta ser mayor no es exclusiva, esto se puede explicar porque ciertamente existen inhibidores de la síntesis de colesterol los cuales pueden causar severa toxicidad muscular.

Otro efecto también observado, es en el estímulo de las glándulas mamarias en donde se incrementa la síntesis de grasa en la leche materna durante la lactancia.



La manera en que se puede determinar, si existe un efecto en el riesgo de padecer alteraciones cardiovasculares, es midiendo los niveles de colesterol total y LDL, en donde al suministrarse el HIV-Ca, el efecto observado es la disminución de colesterol cuando este se encuentra en niveles muy altos, un segundo factor de riesgo cardiovascular afectado por el HIV-Ca, es la presión sanguínea en la que al suministrarse el HIV-Ca, se presenta un decremento en la presión sanguínea sistólica, estos cambios en la presión se pueden atribuir al calcio que forma parte de la molécula, esto muestra que un suplemento con calcio, puede afectar la presión sanguínea y sugiere que el HIV-Ca, es una fuente de calcio biológicamente más disponible, o que el HIV esta teniendo un efecto directo sobre la funciones cardiovasculares y no solo el calcio.

El mayor beneficio del HIV-Ca aparece en la reducción del daño muscular, ya que, reduce el catabolismo proteínico el cual resulta en el mejoramiento y ganancia en el tamaño del músculo y fuerza cuando es combinado con ejercicio (en condiciones adecuadas)⁵.

Aplicaciones

El HIV-Ca ha demostrado tener efectos importantes en los sistemas antes mencionados, lo cual sugirió su aplicación en diversas áreas de tipo medico, así como deportivas y veterinarias las cuales se mencionan a continuación.

Medicina

- ☞ Cáncer
- ☞ SIDA
- ☞ Disminución de padecimientos cardiovasculares



Actividades deportivas

- ☞ Atletismo
- ☞ Fisicoculturismo

Veterinaria

- ☞ Crianza de animales
- ☞ Competencias con animales

A continuación se ampliarán los usos del HIV-Ca en todas las áreas mencionadas:

Cáncer

El paciente que padece cáncer y presenta caquexia, ha sido citado como la más frecuente causa de mortalidad, debido a que es un estado de mal nutrición y desgaste físico, se presenta como un decremento en el peso corporal que es caracterizado por la significativa pérdida de tejido adiposo y músculo, lo cual es atribuido a los desórdenes provocados por los tratamientos químicos tan severos, debido a esto existe una gran importancia de prevenir la pérdida de peso en pacientes con cáncer.

Se realizó un estudio en donde se suministraba el 3-hidroxi-isovalerato de calcio con arginina y glutamina los cuales fueron probados en 49 pacientes de los cuales 32 completaron las cuatro semanas con el producto como suplemento nutricional, en donde la cantidad de masa muscular fue medida a las 0, 4 y 8 semanas utilizando un análisis bioeléctrico de impedancia (BIA).

Los datos del análisis mostraron que a los pacientes a los que se les administró el suplemento habían ganado 3.3. libras de masa corporal, mientras a los que se les administro el placebo habían perdido un promedio de 2.4 libras durante las 8 semanas de duración del tratamiento.



Este estudio clínico preliminar sugiere que el 3-hidroxiisovalerato de calcio fue efectivo en el incremento de la cantidad de masa corporal en pacientes con cáncer avanzado, sugiriendo que las causas de la pérdida de músculo y peso asociadas con la caquexia fueron particularmente corregidas⁶.

SIDA

Esta enfermedad se asocia con pérdida importante de masa corporal y grasa, en muchos casos la pérdida del escaso tejido muscular es desproporcionada con respecto a la pérdida de la grasa corporal. En avances recientes en terapias con antirretrovirales altamente activos (HAART) los pacientes pueden ganar peso, pero seguir perdiendo músculo, el peso ganado es predominantemente grasa que puede en muchos casos ser anormalmente redistribuida en la región abdominal y cuello, por lo que es necesario un suplemento alimenticio que prevenga la pérdida de proteínas, por lo que se recurrió a la administración de HIV-Ca que demostró que previene la proteólisis del músculo minimizando la degradación y proporcionando una alternativa nutricional hasta el final del tratamiento de este desgastante síndrome⁷.

Cabe mencionar que en los dos padecimientos antes mencionados, el HIV-Ca también fortalece el sistema inmune de los pacientes haciendo más soportable el tratamiento con los medicamentos que en la mayoría de los casos resultan muy agresivos para este sistema en particular.

Disminución de Padecimientos Cardiovasculares

El colesterol está presente en músculos, eritrocitos y membranas celulares y se utiliza por el organismo para formar hormonas esteroideas, ácidos biliares y más en membranas celulares. Químicamente, el colesterol existe tanto en estado libre como esterificado (60 a 75%) en el organismo.



Gran parte del colesterol que se ingiere es esterificado en el intestino, pero también lo es en el hígado; la concentración de colesterol a menudo se utiliza como una indicación de la función hepática. El colesterol es transportado en la sangre por las lipoproteínas de baja densidad (LDL –60 a 75%) y por las lipoproteínas de alta densidad (HDL –15 a 35%).

Las cifras elevadas de colesterol están relacionadas con aterosclerosis y el riesgo aumentado de alguna coronariopatía, esto es causado por la obesidad, estos padecimientos tienen como consecuencia en muchos de los casos un daño irreversible al corazón⁸.

Exactamente no se sabe como el HIV-Ca disminuye los niveles de colesterol en el organismo, pero estudios realizados en personas con padecimientos cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis, niveles elevados de colesterol, al haberse suministrado HIV-Ca, presentaron mejoras progresivas de sus enfermedades, claro que también es importante mencionar que se cambio la dieta y se aplicó un programa de ejercicios⁹.

Actividades Deportivas

En el área deportiva el HIV-Ca, se ha empleado para, disminuir la proteólisis muscular debida a la practica de ejercicio exhaustivo, ya sea en las competencias deportivas, así como en los entrenamientos, también ayuda a la reproducción de metabolitos importantes para la producción de energía, otro de los efectos que tiene es que ayuda a incrementar la masa muscular debido a que promueve la síntesis de proteínas. Este suplemento es muy utilizado en atletismo y en físico-culturismo^{10,11}.

¹².



Veterinaria

Se ha encontrado gran utilidad en el área veterinaria, en donde se ha empleado en animales de competencia (caballos de carreras principalmente) los cuales en un esfuerzo excesivo de sus músculos pierden proteínas (proteolisis) por lo que necesitan prevenir la pérdida para un mejor rendimiento en la competencia, en estudios recientes se ha comprobado que con la ayuda del HIV-Ca, se disminuye y se repone la pérdida de proteínas, así como el aumento del músculo esquelético.

Otra aplicación encontrada es en animales de granja, en donde se ha observado que hay un incremento considerable en el peso, disminución de la mortalidad por enfermedades, debido a que ayuda a fortalecer el sistema inmune y en el ganado vacuno se ha visto que se produce carne de alta calidad y baja en grasa, así como un aumento en la síntesis de grasa de la leche materna durante la lactancia ^c.

V. EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL CINCO

Como se mencionó, uno de los objetivos de la tesis es desarrollar la síntesis y caracterización del 3-hidroxi-isovalerato de cinc (HIV-Zn), que presenta propiedades estructurales equivalentes a la sal de calcio, existiendo la posibilidad de una proyección hacia la evaluación de las propiedades fisiológicas de la estructura carbonada así como del ion cinc, por lo que mencionaremos los efectos fisiológicos del ion cinc:

El cinc posee un sólo estado de oxidación y es un buen aceptor de electrones, por lo que posee una alta capacidad para formar complejos estables con el azufre y nitrógeno. Esto se traduce en unas propiedades generales irremplazables desde un punto de vista bioquímico, por lo que resulta esencial para:



- ☞ La función de más de 300 metaloenzimas.
- ☞ Regula la expresión de genes, por afectar la estabilidad del mRNA.
- ☞ Participa en el control y en la integración de sistemas intracelulares.
- ☞ Interviene en las vías metabólicas principales de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos, energía y ácidos nucleicos.
- ☞ Participa en la síntesis del grupo hemo.
- ☞ Interviene en el recambio del tejido conjuntivo, la síntesis tisular y la embriogénesis.

El déficit de cinc incrementa la susceptibilidad de las infecciones causadas por bacterias, virus, parásitos y hongos, pues: todas las subpoblaciones celulares de la respuesta inmune están influenciadas por el cinc.

- ☞ La apoptosis celular está potenciada en el déficit de cinc.
- ☞ Es un importante antioxidante y estabiliza las membranas.
- ☞ Es esencial para el efecto barrera de la piel.

La expresión clínica del déficit de cinc se traduce en una depresión de la función inmune, pérdida del gusto y olfato, episodios de ceguera nocturna, pérdida de memoria y disminución de la espermatogénesis, en la deficiencia leve de cinc. En el déficit severo, la inmunodeficiencia se intensifica, las infecciones son frecuentes, con dermatitis pústular, diarrea, alopecia y desórdenes mentales en el área de la memoria, aprendizaje espacial y alteraciones del comportamiento. La Acrodermatitis enteropática es una enfermedad genética, autosómica recesiva, en la que se halla una disminución de la absorción intestinal de cinc, y que se manifiesta por unas lesiones cutáneas hiperpigmentadas.

Respecto a la influencia del cinc sobre las enfermedades infecciosas, diversos estudios clínicos han demostrado los siguientes beneficios de la suplementación de cinc en:



- ☞ El cinc reduce la incidencia de la diarrea aguda y crónica infantil en un 25-20%.
- ☞ El cinc reduce la incidencia de infecciones infantiles respiratorias de vías bajas en un 45%.
- ☞ Suplementos en cinc están asociados a un descenso en la duración del resfriado común.
- ☞ El cinc reduce la intensidad y reinfección por *Schistosoma mansoni*.
- ☞ Suplementos en cinc disminuyen en número total de infecciones en el curso de la Acrodermatitis enteropática.
- ☞ La forma lepromatosa de la lepra está asociada a niveles inferiores de cinc.
- ☞ En pacientes VIH+ la suplementación oral de cinc induce un incremento de linfocitos T CD4+ y una menor incidencia de infecciones bacterianas, no a dosis altas de cinc, en la que sucede una rápida progresión de la enfermedad; en niños afectados por el VIH-1, el suplemento de cinc produce un incremento de peso.

Por todo lo anterior se puede concluir que el cinc ejerce efectos muy predominantes en la función inmune, la resistencia a las enfermedades y la salud en general ^d.

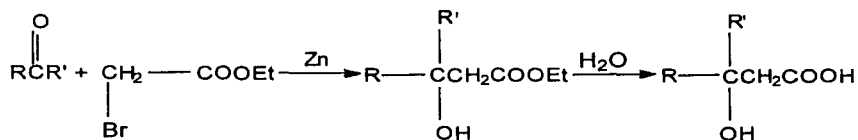


VI. SINTESIS DEL ÁCIDO 3-HIDROXI-ISOVALERICO

Es importante hacer mención, que para poder obtener el HIV-Ca, hay varias opciones, por lo se revisaran los diferentes tipos de síntesis para obtener el ácido 3-hidroxi-isovalerico. Se destacan dos tipos de síntesis.

Reacción de Reformatskii

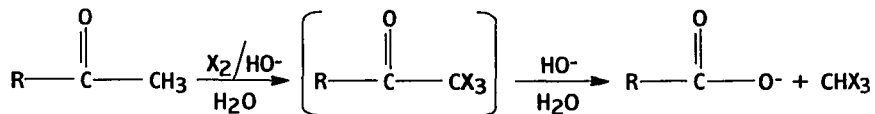
Consiste en la condensación de compuestos carbonílicos con derivados orgánicos bromados y como catalizador cinc metálico produciendo β-hidroxi-esteres de estos por hidrólisis se forma el β-hidroxi-ácido, al cual se le adiciona una base la cual dá como resultado una sal¹³.



Reacción de Reformatskii

Reacción del Haloformo o Reacción de Hipohaluro de Sodio

Esta reacción generalmente recibe el nombre de prueba del haloformo y es una prueba cualitativa específica para el grupo metil-cetona. Se emplea el término haloformo debido a que el haloformo es uno de los productos. Una aplicación importante de los compuestos carbonílicos en disolución básica se presenta cuando un grupo metilo está unido al doble enlace carbono-oxígeno. En donde se rompe un enlace carbono-carbono y se produce una sal de un ácido carboxílico¹⁴.

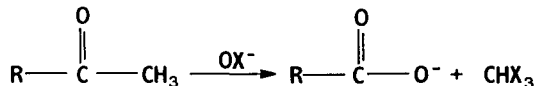


Reacción del haloformo

En forma alternativa, esta misma reacción suele conocerse como reacción de hipohaluro de sodio, ya que los halógenos reaccionan (desproporción) en disolución básica para producir el ion haluro (X^-) y el ion hipohaluro (OX^-) en el que, el halógeno tiene un estado de oxidación de 1+; la reacción se muestra a continuación:



De acuerdo con lo anterior se sustituye el halógeno por el hipohalógeno en la reacción quedando como sigue:

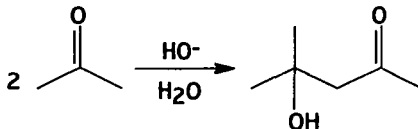


Al adicionar el hipohaluro se produce la sal correspondiente y otros contaminantes dependiendo del hipohaluro utilizado, la sal es extraída con un disolvente (metil-etilcetona), y se destila este a presión reducida, los rendimientos son de alrededor del 70 %¹⁸.

Conociendo lo anterior para sintetizar el β -hidroxi-ácido de interés, se selecciona un derivado con el grupo-metilcetona, el cual debe incluir en su estructura un grupo hidroxilo en la posición 3 con respecto al carbonilo, estas características las presenta un producto conocido comercialmente como diacetona alcohol



(4-hidroxi-4-metil-2-pentanona). Esta cetona es sintetizada a partir de 2 moléculas de acetona (propanona).



Esta reacción se explica por el mecanismo conocido como condensación aldólica, el cual se describirá a continuación:

Condensación aldólica

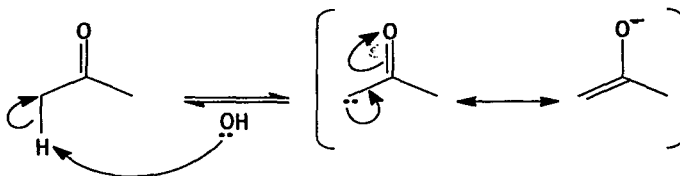
El término condensación aldólica se emplea ampliamente para las reacciones de condensación de los aldehídos y cetonas que tienen hidrógeno en el carbono alfa en disolución básica.

Los hidrógenos unidos al átomo de carbono adyacente al doble enlace carbono-oxígeno son ácidos y pueden eliminarse con una base, formando el carbanión, luego hay una reacción de ataque a una segunda molécula de un compuesto carbonílico. Cuando se tiene una sola molécula se habla de una condensación (dimerización), si la segunda molécula es diferente se habla de condensación cruzada. El producto es un β -oxialdehído cuando se emplea un aldehído, o una β -oxicetona cuando el compuesto carbonílico es una cetona¹⁴.

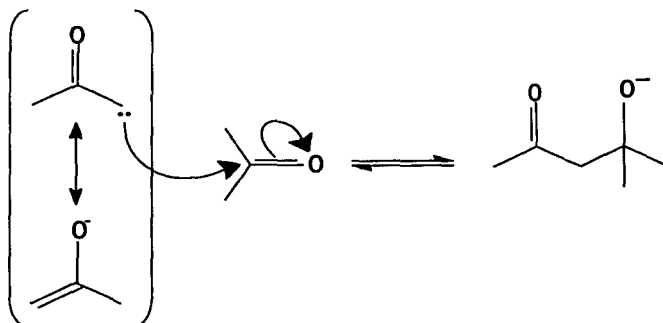


Mecanismo de formación del diacetona alcohol:

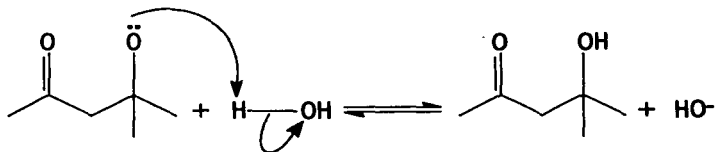
➤ Formación del carbanión:



➤ Adición nucleofílica del carbanión al grupo carbonilo:



➤ Sustracción de un protón del agua para formar la diacetona alcohol





Para seleccionar cualquiera de las síntesis antes mencionadas, hay que tomar en cuenta factores tales como: disponibilidad de las materias primas, toxicidad, equipo a emplear, condiciones de reacción, solo por mencionar algunos.

Por otro lado, si se revisa la reacción de Reformatskii, presenta algunos inconvenientes importantes, por la disponibilidad de materias primas como el bromoacetato de etilo, el cual no es un producto que se encuentre a la venta en escala comercial, por lo que sería necesario sintetizarlo, lo que implica adicionar costos y tiempo por reactivos, además es una sustancia tóxica, lo que representa un peligro si se descuida su manejo.

Referente a la síntesis del ácido por la reacción del haloformo, la disponibilidad de las materias primas en el país es un factor importante, ya que, si el producto no se fabrica en el país, se tendría que solicitar el producto al extranjero y esto aumentaría de manera significativa los costos de producción y por lo tanto los costos de venta al público, en el caso de la diacetona alcohol es un producto que se consigue en México con facilidad, el costo por litro es de \$ 18.17 pesos y el hipohalogeno $[Ca(ClO)_2]$, que es una materia prima muy económica (50 kg \$ 29.64 pesos al 65 %), fácilmente disponible y no es una sustancia que represente un peligro, lo que disminuye considerablemente los costos de manejo, producción y tiempo.

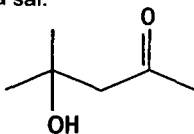
Un inconveniente posible de la síntesis del HIV-Ca, es que la diacetona alcohol, puede en condiciones ácidas o básicas, deshidratarse obteniéndose una enona conjugada, que en este caso particular es el óxido de mesitilo, el cual es un contaminante en la producción de la diacetona alcohol y por lo tanto también de la reacción del haloformo y el cual interfiere en la síntesis del HIV-Ca, contaminándolo.

**RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN**



El 3-hidroxi-isovalerato de calcio ha tomado particular importancia en los últimos tiempos por la demanda creciente, esto ha hecho que se apliquen más recursos a la investigación del proceso, así como, a la preocupación de tener un producto de calidad farmacéutica y a un costo accesible.

Los primeros reportes que se encuentran en la literatura señalan la reacción de cloración y clivaje (ruptura) del grupo metilcetona en específico, de la molécula de diacetona alcohol (4-hidroxi-4-metil-2-pentanona) de la cual se parte para la obtención del ácido que origina la sal.



Diacetona alcohol (4-hidroxi-4-metil-2-pentanona)

Se informó originalmente la obtención del ácido libre por reacción del alcohol-diacetona con disolución de hipoclorito de sodio al 13 % (reacción del haloformo), dando rendimientos muy bajos de la sal de sodio. Después se acidifica y el ácido resultante se extrae con metil-etil-cetona, eter o etanol, una vez obtenido el ácido libre se hace reaccionar con el hidróxido respectivo para obtener el producto deseado.

El problema de la reacción, es que, al pensar en un escalamiento la concentración de la disolución de hipoclorito de sodio es baja (el 13 % p/v es la mayor concentración disponible en el mercado) lo que implica el uso de grandes reactores, lo que incrementa los costos de producción. Algunos autores señalan la posibilidad de preparar in-situ el hipoclorito, considerando la reacción de hidróxido de sodio con cloro gas, sin embargo esta reacción presenta inconvenientes al proyectar la producción industrial porque el cloro gas se maneja en cilindros a baja presión, al dosificarlo en gran escala la demanda de gas crea en el cilindro un descenso de la



temperatura y por lo tanto disminuye el flujo de salida, la solución que se aplica es calentar el cilindro en baño de agua o invertirlo, para que salga el producto en fase líquida, luego se conduce a un evaporador y de allí al reactor, lo anterior incrementa costos y consume tiempo.

Una mejor opción disponible es utilizar hipoclorito de calcio, que se encuentra disponible en forma sólida con concentraciones del 65% y 90% siendo esta última más costosa.

I. OBTENCIÓN DE UNA MUESTRA REPRESENTATIVA

El HIV-Ca es un producto comercial, que se encuentra en el mercado en forma de cápsulas, a partir de estas se sacó una muestra representativa del producto por extracción con etanol, al producto obtenido se le realizó una espectroscopía de tipo infrarrojo y se tomó como referencia para los otros productos sintetizados.

Muestra 1 HIV-Ca comercial

3351.95 cm^{-1} banda de alargamiento del anión carboxilato $-\text{COO}^-$

2972.85 cm^{-1} banda del hidroxilo sustituyente en la posición 3 de la sal

1562.70 cm^{-1} banda de alargamiento asimétrico intensa por el $-\text{COO}^-$

1410.26 cm^{-1} banda de alargamiento simétrico más débil por el $-\text{COO}^-$

Estas bandas corresponden a la sal de calcio, la cual fue producida por el fabricante comercial.

(Ver espectro en el anexo)



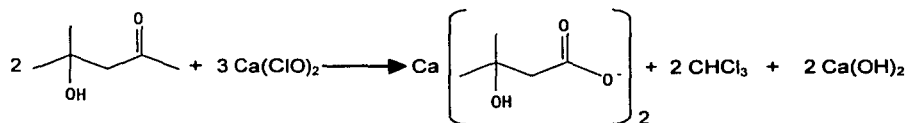
II. Resultados de los ensayos de la síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de calcio

Para obtener la sal de calcio se ensayaron las siguientes condiciones:

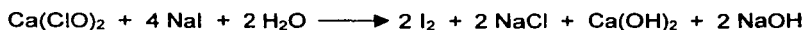
- a) Se puso alcohol-diacetona en un matraz y se le adicionó hipoclorito de calcio al 65% en forma sólida y en pequeñas porciones cada vez, el único inconveniente que presentó esta reacción es la presencia del hidróxido de calcio formado como subproducto, al ser un polvo fino muy poco soluble en agua, generó espuma y arrastre a la trampa de Dean-Stark, por lo que fue necesario controlar el espaciamiento de la adición de la sal.
- b) Se puso el hipoclorito de calcio suspendido en agua, y a través de un embudo de adición se agregó alcohol-diacetona, en esta reacción también se presentó el problema del hidróxido de calcio, aunque en menor magnitud que el señalado en el inciso (a).

A los productos obtenidos, se les verificó que no tuvieran productos de oxidación (ClO^-) esto se hizo por medio de una prueba con yoduro de sodio, véase la reacción 3.2., si la prueba resultaba positiva, se adicionaba un reductor como es el tiosulfato de sodio¹⁵ véase reacción 3.3.

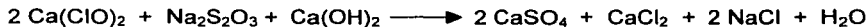
Esta es la reacción que describe los procesos antes mencionados:



Reacción 3.1 Obtención del HIV-Ca



Reacción 3.2 Prueba con yoduro de sodio



Reacción 3.3 Eliminación de oxidantes

El inconveniente de estas reacciones es que se forman sales e hidroxidos, como son NaCl, CaCl₂, CaSO₄ y Ca(OH)₂, los cuales contaminan el producto.

De los dos productos obtenidos de los ensayos anteriores, solo se trabajó con el segundo, para intentar su purificación por extracción con etanol, una vez obtenida la muestra (muestra 2) se hizo una descripción física y se le determinó IR, RMN C¹³, Absorción Atómica y Análisis Elemental.

Características Físicas del 3-hidroxi-isovalerato de calcio

- ☞ Peso molecular: 274.34 g/mol
- ☞ Sólido blanco
- ☞ 100% Soluble en agua, etanol, metil-etil-cetona y eter.
- ☞ Presenta olor característico
- ☞ Es un sólido higroscópico
- ☞ Punto de fusión: no aplica

Espectroscopia Infrarroja Muestra 2

3376.34 cm⁻¹ banda de alargamiento del anión carboxilato –COO⁻

2975.01 cm⁻¹ banda correspondiente a la unión C-H

1562.37 cm⁻¹ banda de alargamiento asimétrico intensa por el –COO⁻

1451.47 cm⁻¹ banda de alargamiento simétrico más débil por el –COO⁻



Absorción Atómica

Esta prueba se realizó con la finalidad de obtener un valor aproximado de la pureza de la sal obtenida, sabiendo que esta técnica solo mide los iones calcio que contiene la molécula de HIV-Ca.

La absorción atómica para el Ca^{2+} se realizó de la siguiente manera:

Fue necesario preparar una curva estándar con una sal de calcio, en la literatura^{16,17}. se reporta que el CaCO_3 es la sal adecuada para este fin. Se preparó la curva estándar a partir de 0.6245 g de CaCO_3 y 5 mL de HCl en 25 mL de agua desionizada esta disolución se llevó a un aforo de 250 mL, quedando una concentración final de 1 mg/mL de Ca^{2+} . De la disolución anterior, se tomaron 2 mL los cuales se llevaron a un aforo de 100 mL quedando una concentración final de 20 ppm, para la disolución de 40 ppm se tomaron 4 mL y así sucesivamente hasta obtener 5 disoluciones con concentraciones de 20, 40, 60, 80 y 100 ppm, se seleccionó este intervalo debido a que, para la medición de la muestra problema es recomendable que la concentración a la que se prepare sea un punto intermedio de la curva estándar, por lo que la muestra se preparó con una concentración de 50 ppm, esto se hizo de la forma siguiente:

Se pesaron 34.22 mg de HIV-Ca y se llevaron a un aforo de 10 mL con agua desionizada, de esta disolución se tomó 1 mL y se llevó a un aforo de 10 mL con agua desionizada.

Las mediciones se hicieron en un espectrofotómetro de llama en donde se midieron primero las disoluciones de la curva estándar y por último la muestra problema. Arrojando los siguientes resultados (véase tabla 3.2.)



Curva estándar	
Conc. Ca ²⁺ ppm	Abs
0	0
20	0.1
40	0.199
60	0.303
80	0.41
100	0.516
r=0.99986	
Muestra 2 HIV-Ca	
61.1591	0.312

Tabla 3.2

A través de una interpolación en la curva estándar de la absorbencia obtenida, se pudo determinar la concentración de iones calcio contenidos en la muestra (véase el anexo). Como se observa en los resultados hay un exceso del 22.32% de ion calcio, esto es debido a la presencia de sales involucradas en el proceso de síntesis.

Análisis Elemental

Esta prueba se realizó para determinar la cantidad de carbono e hidrógeno presente en la muestra 2 de HIV-Ca, esta prueba complementa los resultados de la absorción atómica en lo que respecta a la pureza de la muestra y da un indicio de si la muestra esta contaminada, y si es así, de que tipo de contaminante se trata es decir si contiene carbono e hidrógeno. Se hizo el calculo de los porcentajes teóricos que debía contener la muestra, y se compararon con los resultados experimentales obteniéndose lo siguiente: véase tabla 3.3.



Muestra 2		
HIV-Ca PM: 274.34 g/mol		
	Teo.	Exp.
% C	43.77	31.57
% H	6.56	5.2735
% O	34.99	-
% Ca	14.16	-

Tabla 3.3

El porcentaje de carbono contenido en la muestra es menor al esperado, lo cual indica que la muestra está contaminada por una sustancia que no contiene carbono, y lo mismo es para el hidrogeno donde también se observa un porcentaje menor, aunque no es tan significativo como lo es en el caso del porcentaje de carbono, en el análisis elemental no se determina la cantidad de oxigeno, debido a que esta prueba consiste en la combustión de la muestra en un rango de temperatura muy elevado (950-1100 °C) y para la combustión hay que suministrar mas oxigeno del que esta en la muestra.

III. Obtención del ácido 3-hidroxi-isovalérico

Debido a que se determinó que por medio de recristalización no era posible obtener una sal con la pureza que se deseaba, se decidió, obtener el ácido a partir de la sal de calcio, esto se logró pensando en que la acidificación se realizara con un ácido que tuviera un grupo adecuado para formar una sal insoluble de calcio. El primer ácido ensayado fue el ácido sulfúrico (ver reacción 3.4) en base a la sal de calcio (muestra 2), se consideró la cantidad de calcio encontrado en la absorción atómica, lo que indicó que existía la presencia de otras sales de calcio, al precipitar todo el calcio quedaba un exceso de acidez que al trabajar la reacción: filtrar, lavar e intentar destilar se observó un color amarillo café y un olor acre, evidencias claras de descomposición, lo que condujo a revisar la posibilidad de uso de otro ácido, con



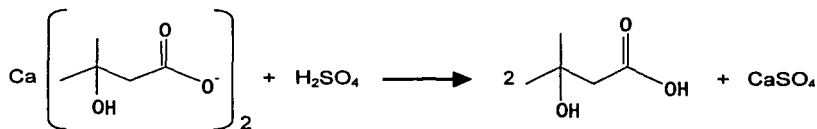
características equivalentes y fue el ácido oxálico (véase reacción 3.5) con las siguientes características:

Sólido blanco cristalino

Pf : 101-102 °C dihidrato; anhidro 189.5 °C se descompone, pero sublima a 157 °C.

Solubilidad: 1 g se disuelve en 7 ml de agua fría, en 2 ml agua hirviendo, 2.5 ml de etanol, en 100 ml de eter y es insoluble en benceno, cloroforno y eter de petroleo.

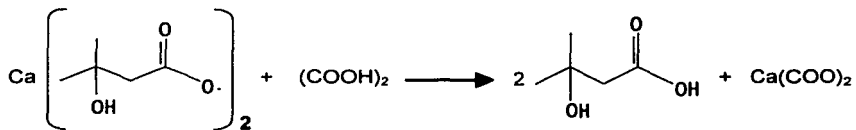
LD₅₀: 1g/kg prueba hecha en perros.



Reacción 3.4. Acidificación con ácido sulfúrico

Solubilidad del sulfato de calcio:

CaSO₄ : 0.20 g en 100 mL de agua fría



Reacción 3.5 Acidificación con ácido oxálico

Solubilidad del oxalato de calcio:

0.0006 g en 100 mL de agua fría



Con el ácido oxálico, se obtuvieron muy buenos resultados, ya que, permite una mejor separación y no se tiene descomposición importante, después de acidificar se filtró el precipitado y la disolución primero se le evaporó el agua y luego se destiló el ácido a presión reducida a 92 °C a 1 mmHg.

De acuerdo con los antecedentes experimentales de la sal de Calcio para la obtención de la sal de cinc, se ensayó una primera reacción que permitiera modificar la presencia de contaminantes debido a las características observadas del HIV-Ca

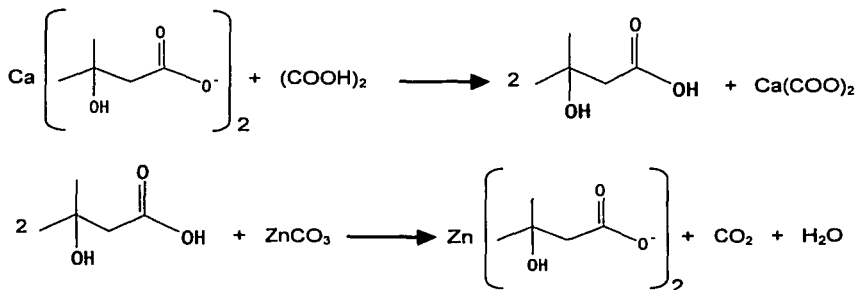
Resultados de los ensayos de la síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de cinc.

Como ya se mencionó en los resultados de la obtención del HIV-Ca el mejor rendimiento se presenta a partir del ácido HIV, por lo que se ensayó bajo las siguientes condiciones:

- a) Partiendo de una disolución de la sal de calcio y acidificando con ácido sulfúrico, se forma un precipitado (véase reacción 3.4) el cual es filtrado y a éste se le adicionó una disolución de óxido de cinc, en donde se observa una suspensión se agitó y se dejó reposar por 1 hora, esta se filtra y se evapora a sequedad, el sólido obtenido presentó características muy diferentes a las sales predecesoras además del fuerte olor acre, lo que indica que el producto obtenido no es el que se esperaba, esto posiblemente se debió a que el ácido sulfúrico degradó a la sal de calcio, además de que el óxido utilizado como base para obtener el HIV-Zn, no era lo suficientemente básico, ya que en ningún momento se observó que se disolviera en la disolución, solo se observó una suspensión, por lo que el producto de esta reacción fue descartado.



b) El segundo ensayo se hizo adicionando una disolución de ácido oxálico a una disolución de HIV-Ca, en donde se observó la formación de un precipitado siendo este el oxalato de calcio el cual es muy poco soluble en agua (véanse reacciones 3.6) 0.00067g en 100 mL a 13 °C, este se filtró y al filtrado el cual se esperaba que fuera el ácido HIV se agregó in situ el ZnCO_3 el cual es mucho más básico que el óxido de cinc, la disolución se agitó y se dejó reposar también por una hora, se evaporó a sequedad, el sólido obtenido presentó las mismas características físicas que las sales de calcio, por lo que se consideró esta sal, la cual se recrystalizó con etanol, una vez obtenida la muestra (muestra 3) se revisaron las características físicas y se le determinó IR.



Reacciones 3.6. Obtención del HIV-Zn in situ

Características Físicas del 3-hidroxi-isovalerato de cinc

- ☞ Peso molecular: 299.64 g/mol
- ☞ Sólido ligeramente café
- ☞ 100% Soluble en agua, etanol, metil-etil-cetona y éter.
- ☞ Presenta olor característico
- ☞ Es un sólido higroscópico
- ☞ Punto de fusión: no aplica



Espectroscopia Infrarroja Muestra 3

3364.86 cm^{-1} banda de alargamiento del anión carboxilato $-\text{COO}^-$

2978.42 cm^{-1} banda del hidroxilo sustituyente en la posición 3 de la sal.

1636.01 cm^{-1} banda de alargamiento asimétrico intensa por el $-\text{COO}^-$

1405.87 cm^{-1} banda de alargamiento simétrico más débil por el $-\text{COO}^-$

1567.72, 1440.04 y 1383.34 cm^{-1} , estas bandas posiblemente son de contaminación de la muestra.

Observándose las bandas antes descritas vemos que caen en los intervalos asignados a las sales de los ácidos carboxílicos, existen tres bandas que destacan por que no se encuentran definidas, lo que indica que la muestra no se encuentra pura, además de que presenta humedad, recordemos que una de las características de la sal es ser muy higroscópica (véase espectro en el anexo), por esta razón a esta muestra no se le practicaron los análisis de RMN C^{13} , análisis elemental y absorción atómica.

El HIV-Zn a partir del ác. 3-hidroxi-isovalérico

Se hizo otro ensayo para obtener la sal de cinc, en donde de la muestra de HIV-Ca (muestra 2) tratada con ácido oxálico para obtener el ácido HIV (véase parte experimental), se tomó una cantidad, la cual se disolvió en agua y se le agregó el carbonato de cinc también previamente disuelto en agua, ya que, de alguna manera este procedimiento ayuda a que se lleve a cabo mejor la reacción, se agitó para incorporar las disoluciones, observándose esta completamente transparente, se dejó reposar por alrededor de una hora, se le evaporó el agua, observándose un sólido de un ligero color café, (a esta muestra se le asignó el numero 4) y que presentaba el mismo olor y características físicas a las de las sales calcio previamente identificadas, lo cual mostró un indicio de que la sal obtenida era el HIV-Zn, por lo que se le realizaron las siguientes pruebas: descripción física de la sal las cuales son



iguales a las observadas en la muestra 3, además se le hizo: IR, RMN C¹³, Absorción Atómica y Análisis Elemental.

Espectroscopia Infrarroja

3114.14 cm⁻¹ banda de alargamiento del anión carboxilato -COO⁻

2976.15 cm⁻¹ banda del hidroxilo sustituyente en la posición 3 de la sal

1637.15 cm⁻¹ banda de alargamiento asimétrico intensa por el -COO⁻

1465.24 cm⁻¹ banda de alargamiento simétrico más débil por el -COO⁻

Como vemos este espectro, presenta como en todos los casos bandas características de una sal proveniente de un ácido carboxílico, pero lo más importante de este espectro es que muestra las bandas perfectamente definidas, aunque también se observa humedad, recordemos que el producto es higroscópico y que al momento de hacer el análisis no estaba lo suficientemente seco. A esta muestra si se le hicieron las demás pruebas debido a que en este espectro se observó sin impurezas importantes (ver anexo).

Resonancia Magnética Nuclear C¹³

29.251 ppm	Correspondiente al C5
32.724 ppm	Correspondiente al C4.
52.302 ppm	Correspondiente al C2.
72.993 ppm	Correspondiente al C3.
179.850 ppm	Correspondiente al C1.

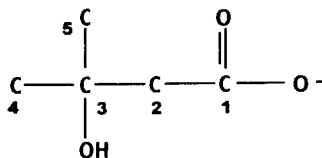


Tabla 3.4

Las bandas correspondientes a este espectro, muestran que el producto obtenido tiene pocas impurezas debido a que se observan cinco bandas finas (singuletes) lo cual no sucedió con el HIV-Ca (muestra 2), además de que este



espectro nos muestra que banda corresponde a cada carbono de la molécula, lo cual también nos da información acerca de la estructura y nos confirma que la muestra analizada corresponde a la cadena de carbonos del 3-hidroxi-isovalerato (véase espectro).

Absorción Atómica

Para poder saber si el ion que acompaña a la sal es el ion cinc, se le hizo una prueba de absorción atómica a la muestra 4, además de que este análisis también nos da una aproximación de que tan pura se encuentra la sal.

Las mediciones del ion Zn^{2+} se hicieron de la siguiente forma:

Como en el caso de la medición del ion calcio fue necesario preparar una curva estándar de cinc, por lo que en la literatura^{16, 17}, se reporta que para poder hacerla se utiliza cinc metálico. Al cinc metálico se le hizo un previo tratamiento con ácido clorhídrico concentrado, debido a que el cinc es oxidado por el oxígeno del medio ambiente, después de agregar el ácido se deja reaccionar, hasta que el cinc cambia de un color negro a un color gris metálico a continuación se lava con agua desionizada hasta un pH neutro y se seca en desecador, al cual previamente se le puso ambiente de nitrógeno, esto es para asegurar que la muestra que se va a utilizar para hacer la curva sea totalmente cinc y no otros derivados de este metal, lo cual cambiaría las concentraciones de las disoluciones que componen la curva.

Se pesaron 0.25 g de cinc metálico, llevándose a un aforo de 250 mL con una disolución de HCl al 1% (preparada con agua desionizada), quedando una concentración final de 1 mg/mL de Zn^{2+} .



De la disolución anterior se tomaron 2 mL y se llevaron a un aforo de 100 mL con agua desionizada, quedando una concentración final de 20 ppm (20 mg/L), para la disolución de 40 ppm se tomaron 4 mL, lo mismo se hace para los demás puntos en donde se tomaron 6, 8 y 10 mL, hasta obtener cinco concentraciones de 20, 40, 60, 80 y 100 ppm.

La preparación de la muestra problema consistió en pesar 22.91 mg de HIV-Zn y se llevaron a un aforo de 10 mL con agua desionizada, de esta disolución se tomó 1 mL y se llevó a un aforo de 10 mL con agua desionizada, quedando finalmente una concentración de 50 mg/L o 50 ppm, esto se hace para que el valor experimental de la muestra problema caiga en un punto intermedio de la curva estándar.

Las mediciones se hicieron en un espectrofotómetro de llama, en donde se midieron primero las disoluciones de la curva estándar y por ultimo la muestra problema. Arrojando los siguientes resultados (véase la tabla 3.5.)

Curva estándar	
Conc. Zn ²⁺ ppm	Abs
0	0
20	0.181
40	0.35
60	0.52
80	0.691
100	0.85
r=0.99985	
Muestra 4 HIV-Zn	
49.2941	0.426

Tabla 3.5



Por medio de una interpolación en la curva estándar de la absorbencia obtenida con la concentración, se pudo determinar la concentración de iones cinc contenidos en la muestra (véase el anexo).

Analizando los resultados, vemos que existe una diferencia del 1.41 % con respecto a la concentración a la que fue preparada, lo que indica que esta muestra es de una pureza del 98.58 %.

Análisis Elemental

Esta prueba complementa los resultados de la absorción atómica, ya que, nos permite determinar la cantidad de carbono e hidrogeno presente en la muestra 4 de HIV-Zn, y si estos concuerdan con los resultados teóricos, quiere decir que la muestra se encuentra con una pureza adecuada, y si resulta un exceso o disminución, se puede pensar en un contaminante, ya sea, orgánico o inorgánico. Los resultados de esta prueba son los siguientes:

Muestra 4		
HIV-Zn std PM: 299.64 g/mol		
	Teo.	Exp.
% C	40.08	40.33
% H	6.00	6.06
% O	32.03	-
% Zn	21.81	-

Tabla 3.6



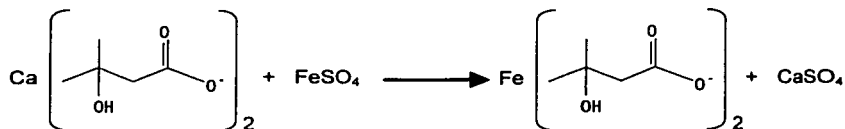
El porcentaje de carbono determinado en la muestra es muy similar al teórico, lo que nos indica que el porcentaje de carbono corresponde al HIV-Zn, el porcentaje de hidrogeno también presenta una similitud muy alta con porcentaje teórico, lo que definitivamente nos confirma que la muestra de HIV-Zn es una muestra con una pureza muy alta, y el posible exceso se debe al ácido HIV remanente.

IV. Ensayo de la obtención del HIV-Fe(II)

Debido a la posibilidad de extrapolar la síntesis a la obtención de otras sales, se realizó un ensayo de la obtención del HIV-Fe(II), pensando en que ésta sal presentaría notables ventajas para la biodisponibilidad de Fe (II), en el combate de deficiencias con este elemento (anemias).

Aunque se intentó la obtención de la sal a partir del ácido HIV, se tuvieron serios problemas para tener un hidróxido ferroso o un carbonato ferroso, con la pureza y disponibilidad confiables, en especial si se piensa a gran escala.

Una opción que dio muy buenos resultados fue la mezcla de dos sales solubles en agua, de tal manera que como resultado se obtuviera una sal insoluble y otra soluble, esta fue el sulfato ferroso heptahidratado, que es soluble en agua y que por interacción con una sal de calcio genera sulfato de calcio insoluble y el catión hierro (II) disponible. Una valoración del contenido de hierro II dio excelentes resultados.



Reacción 3.7. Obtención del HIV-Fe(II)

PARTE EXPERIMENTAL



I. DESCRIPCIÓN DE LAS SÍNTESIS DE LAS SALES DE CALCIO Y CINC.

I.1 Preparación de HIV-Ca

1. - Extracción de la sal de calcio de un producto comercial

A 8 cápsulas de un producto comercial (cada cápsula con 0.25 g de principio activo) lo que equivale a 2 g de HIV-Ca, se disuelven en 20 mL de alcohol etílico a $\pm 50^{\circ}\text{C}$, la mezcla resultante se filtra en papel filtro de poro fino, al filtrado se le evapora el disolvente a sequedad y el producto que queda se guarda en un frasco seco con tapa; al sólido retenido en el papel filtro se extrae nuevamente con etanol caliente y se filtra, con la finalidad de obtener la mayor cantidad de producto puro (se hicieron 4 extracciones).

RENDIMIENTO DE LA EXTRACCIÓN			
Muestra 1	HIV-Ca comercial	1.243 g	62.15 %

El producto se caracterizó por espectroscopia infrarroja:

IR: 3351.95 cm^{-1} , 2972.85 cm^{-1} , 1562.70 cm^{-1} , 1410.26 cm^{-1} .

2. - Síntesis del 3-hidroxi-isovalerato de calcio.

En un matraz bola de tres bocas de 500 cc, provisto de una trampa de Dean-Stark, un termómetro y un tapón 24/40, todo el equipo es colocado en una parrilla de agitación y canasta de calentamiento, se colocan 23.0 g de alcohol-acetona (4-hidroxi-4-metil-2-pentanona) y 50 ml de agua desionizada, se agita y calienta a una temperatura de $45\text{-}50^{\circ}\text{C}$, obtenida esta temperatura, por la boca que tiene el tapón se adiciona en porciones de 1 g poco a poco los 65.38 g de hipoclorito de calcio (al 65% p/p), en intervalos de 5 a 10 minutos, al ir adicionando el hipoclorito se aprovecha el calor generado por la reacción para aumentar la temperatura hasta



70°C, se mantiene el sistema en agitación y cerrado cada vez que se adiciona el hipoclorito, al terminar, se deja por un periodo de 1 hora, o cuando ya no se observe la separación y condensación del cloroformo en la trampa, se deja enfriar. Para eliminar el exceso de hipoclorito de calcio se adiciona tiosulfato de sodio hasta prueba negativa con yoduro de potasio.

A la mezcla de reacción se le adiciona etanol y se filtra por gravedad hasta, que el filtrado quede totalmente transparente, a éste se le evapora la mayor cantidad de disolvente a una temperatura no mayor de 35 °C, y se seca en estufa a igual temperatura o en desecador hasta obtener un sólido, si es necesario se recristaliza con etanol caliente con la finalidad de purificar, se muele el sólido obtenido y se coloca en un recipiente seco con tapa.

RENDIMIENTO DE LA SINTESIS			
Muestra 2	HIV-Ca	13.57 g	42.92 %
	CHCl ₃	11.85 g	50.08 %

El producto se caracterizó por IR, RMN C¹³, Absorción Atómica y Análisis Elemental.

IR: 3351.95 cm⁻¹, 2972.85 cm⁻¹, 1562.70 cm⁻¹, 1410.26 cm⁻¹.

RMN C¹³: 29.384 ppm, 50.557 ppm, 72.835 ppm, 182.27 ppm.

Absorción Atómica: 61.159 ppm 0.312 Absorbencia. Preparación de la muestra: Se tomaron 34.22 mg de la sal y se disolvieron en un matraz aforado de 10 mL, dando 500 mg de Ca ⁺⁺ por L, de esa disolución se toma 1 mL y se lleva a un aforo de 10 mL (50 ppm de Ca ⁺⁺).

Análisis Elemental: %C 31.57; %H 5.2735.

Pureza: 77.7%



1.2 Preparación de HIV-Zn

Se realizaron tres formas de obtención del HIVzn:

1. - A partir del HIV-Ca:

- 1a. Partiendo de 2 g de HIV de calcio (muestra 2), se disuelven en 20 mL de agua desionizada, a la disolución resultante se le agregan 0.5 mL de ácido sulfúrico diluido en 10 mL agua fría, hasta precipitación total del sulfato de calcio (pH 4.0) se filtra y al filtrado se le agregan 0.4611 g de ZnO hasta un pH 7-8, la suspensión resultante se filtra y se evapora el agua a sequedad.
- 1b. A partir del HIV-Ca (muestra 2), se pesan 2 g y se disuelven en agua desionizada (20 mL) a la disolución resultante se le adiciona una disolución de ácido oxálico (0.8087 g en 10 mL de agua desionizada) hasta precipitación total, esto se comprueba agregando una gota de exceso, dando un volumen final de 30 mL, se filtra y al filtrado se le adicionan 0.7105 g de carbonato de cinc, se agita por 10 minutos, al terminar se filtra y se evapora el agua a sequedad.

PESOS DE LOS SÓLIDOS OBTENIDOS		
PREPARACIÓN	g OBTENIDOS	RENDIMIENTO
1a	0.8595 g	50.62 %
1b	1.0474 g	61.68 %

NOTA.- Se descarta el producto obtenido de la reacción 1a debido a que éste no presenta la misma forma de cristales (fino polvo blanco) y la presencia de un fuerte olor acre y desagradable.

A la muestra 1b se le asigna el número 3 y se le determinó solo espectroscopia de tipo infrarrojo.



IR: 3364.86 cm^{-1} , 2978.42 cm^{-1} , 1636.01 cm^{-1} , 1405.87 cm^{-1} , 1567.72 cm^{-1} , 1440.04 cm^{-1} , 1383.34 cm^{-1} .

2. - A partir del ácido 3-hidroxi-isovalérico

Se pesan 2 g de ácido 3-hidroxi-isovalérico (este se preparó a partir del HIV-Ca el cual se acidificó con ácido oxálico, se filtra y se lava el precipitado con etanol, a la disolución restante se destila a presión reducida y se recoge la fracción que destila a 92 °C a 1 mmHg, se obtiene un sólido con un p.f. de 77-80 °C) se colocan en un vaso de precipitados de 250 ml con 20 ml de H₂O desionizada, en una parrilla de agitación magnética, se agita hasta que se disuelva completamente el ácido, luego se adicionan poco a poco 1.0614 g de carbonato de cinc, se agita por 15 min, se filtra y al filtrado se le evapora el disolvente a 37-40 °C, una vez seco se extrae con etanol, se filtra y se evapora hasta sequedad, el producto se guarda en un frasco seco con tapa.

RENDIMIENTO DE LA SINTESIS			
Muestra 4	HIV-Zn	2.2530 g	88.82 %

El producto se caracterizó por IR, RMN C¹³, Absorción Atómica y Análisis Elemental.

IR: 3114.14 cm^{-1} , 2976.15 cm^{-1} , 1637.15 cm^{-1} , 1465.24 cm^{-1} .

RMN C¹³: 29.251 ppm, 32.724 ppm, 52.302 ppm, 72.993 ppm, 179.850 ppm.

Absorción Atómica: 49.2941 ppm y 0.426 Absorbencia. Preparación de la muestra: Se tomaron 22.91 mg de la sal y se disolvieron en un matraz aforado de 10 mL, dando 500 mg de Zn⁺⁺ por L, de esa disolución se toma 1 mL y se lleva a un aforo de 10 mL (50 ppm de Zn⁺⁺).

Análisis Elemental: % C 40.33; % H 6.06.

Pureza: 98.6 %.



Muestras obtenidas de las diferentes reacciones realizadas

MUESTRAS DE LAS REACCIONES		
1	HIV-Ca comercial	Muestra obtenida del producto comercial
2	HIV-Ca	Muestra obtenida a partir de la reacción con hipoclorito-Ca
3	HIV-Zn	Muestra de la reacción 1b
4	HIV-Zn std	Muestra de la reacción a partir del ácido HIV
5	Ac. HIV	Muestra estándar preparado a partir del HIV-Ca

Ensayo de obtención de la sal de hierro II

En un vaso de precipitados de 100 mL se colocan 1.0130 g de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y se disuelven con 15 mL de agua desionizada, en otro vaso de 100 mL se disuelve 1 g de HIV-Ca en 15 mL de agua desionizada. Se mezclan las disoluciones, con agitación, a los 10 minutos aparece un fino precipitado, se filtra y la disolución resultante se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido pardo, que se caracterizó determinando hierro II.

CONCLUSIONES



1. Se presenta la evaluación de la síntesis de HIV-Ca. En donde se concluye que la mejor ruta de obtención del 3-hidroxi-isovalerato de calcio, es a través del ácido 3-hidroxi-isovalerico y una vez obtenido este, se agrega una sal básica de calcio.
2. Se presenta el método de síntesis del HIV-Zn, producto no reportado en la literatura, el cual se obtiene a partir de la formación previa del ácido 3-hidroxi-isovalerico in-situ y la adición de una base, también se hace a partir de un ácido previamente purificado, al que se le adiciona la misma sal básica y se obtiene el producto con un rendimiento bastante elevado. El mejor resultado se obtuvo por acidificación de la sal de calcio y su destilación.
3. Se presentan los espectros de IR del HIV-Ca, HIV-Zn y ác. HIV, comprobándose que corresponden a las estructuras que se planteó obtener.
4. Se presentan los espectros RMN C¹³ del HIV-Ca y HIV-Zn no informado en la literatura, concordando con las estructuras químicas planteadas.
5. Se presentan los resultados del análisis elemental y absorción atómica para el HIV-Ca y HIV-Zn, este último no informado en la literatura, en donde se pudo hacer una aproximación de la pureza de los productos sintetizados así como de los posibles contaminantes.
6. Se presenta un ensayo de obtención del 3-hidroxi-isovalerato de hierro II a partir de una sal de hierro II como un producto nuevo de proyección de la síntesis.

BIBLIOGRAFIA



1. Guyton, Arthur C. M.D.
Tratado de Fisiología Médica; Novena edición; McGraw-Hill Interamericana 1997.
2. Goodman & Gilman
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Novena edición; McGraw-Hill Interamericana; Vol. I y II; 1996.
3. Stryer, Lubert
Bioquímica Vol I y II
Barcelona; Mexico Ed. Reverte; 1990 3a. Edición
4. Sabourin, P. J. and Bieber, L. L.; Formation of β -hydroxy-isovalerate from α -ketoisocaproate by a soluble preparation from rat liver. Dev. Biochem 18, 149-154;1981.
5. Steven L. Nissen and Najj N. Abumrad
Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) Departmen of Animal Asciences, Iowa State University, Ames, IA USA; and North Shore University Hospital, Cornell University Medical College, Manhasset, NY USA. Nutritional Biochemistry 8:300-311, 1997; Elsevier Science Inc. 1997.
6. Barber, Annabel E., M.D, F.A.C.S; D'Olimpio, James M.D; Eubanks, Patricia. M.D., F.A.C.S. An Orally Administered Combination Of Beta-Hydroxy-Beta-methylbutirate, Arginine, And Glutamine Significantly Reverses Cancer Related Wasting. American Society Of Clinical Oncology 1548; 2002.
7. Clark, Robert. MD. 2000. Nutritional treatment for AIDS-associated wasting using β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB), glutamine and arginine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 24:133-139; 2000.
8. Frances Talaska Fischbach, R.N., B.S.N., M.S.N; Manual De Pruebas Diagnosticas Tomo 2; Tercera Edición Interamericana-McGraw-Hill 1991.
9. S. Nissen; R.L. Sharp; L. Panton; Human Nutrition And Metabolism Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation In Humans Is Safe And May Decrease Cardiovascular Risk Factors. American Society For Nutritional Science 1937-1945; 2000.



10. S.Nissen; M. R. Sharp; M. Ray.
Effect Of Leucine Metabolite β -Hydroxy- β -Methylbutyrate On Muscle Metabolism During Resistance-Exercise Training
Iowa State University, Ames 50011; Metabolic Technologies Inc. Ames, Iowa 50010; Met-Rx Inc., Irvine, California 92715; And North Shore University Hospital, Manhasset, New York 11030. The American Physiological Society 1996. 2095-2104.
11. E. Knitter, L. Panton, J. A. Rathmacher, A. Petersen, And R. Sharp.
Effects Of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate On Muscle Damage After a Prolonged Run.
Human Performance Laboratory, Iowa State University, Ames Iowa 50011
J. Appl. Physiol 89:1340-1344, 2000.
12. Jowko E, Oastaszewski P, Jank M, Sacharuk J, Zieniewicz A, Wilczak J, Nissen S.
Creatine And β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (Hmb) Additively Increase Lean Body Mass And Muscle Strength During A Weight-Training Program.
Institute Of Sport And Physical Education, Biala Podlaska, Academy Of Physical Education, Warsaw, Poland.
Nutrition 2001 Jul-Aug; 17 (7-8): 558-66
13. The Merck Index; An Encyclopedia Of Chemicals, Drugs, And Biologicals
Tenth Edition. Martha Windholz, Editor; Susan Budavari, Co-Editor; Rosemary F; Blumetti, Associate Editor; Elizabeth S. Otterbein, Assistant Editor. Published By Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., USA. 1983
14. Wingrove, Alan S,
Química orgánica
Ed. Harla S.A de C.V. México. 1981
15. Gilbert H. Ayres
Análisis Químico Cuantitativo
Ed. Harla S.A. de C.V. México. 1970.
16. Prof. Dr Francisco Bermejo Martinez.
Química Analítica General Cuantitativa e Instrumental 6ª Ed. 1991.
Ed. Paraninfo Madrid
17. Morris Slavin.
Atomic Absorption Spectroscopy
John Wiley And Sons Vol 25 2ª Ed. 1978.



-
18. Syntheses By Free-Radical Reactions V. A New Synthesis Of Carboxylic Acids
D.D Coffman, Richard Cramer And W.E. Mochel
J.Am Chem Soc.
Vol. 80: 2882-2887 1958
 19. Jonh A. Dean. H_2
Langes's Handbook Of Chemistry 13th Ed.
Mcgraw-Hill Book Company 1985
ISPN 0-07-016192-5

Pagina Web

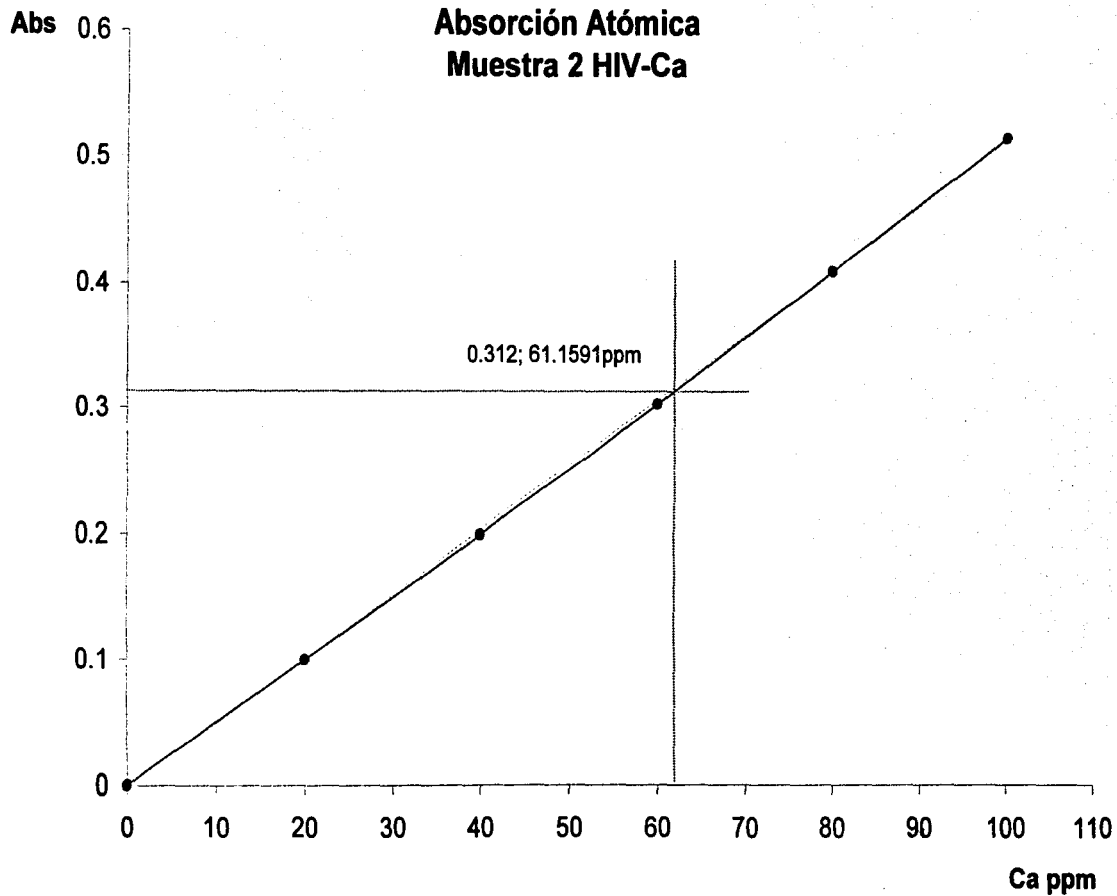
- a. www.ambientejoven.org/steroids.htm
- b. www.anabolicsteroids.com
- c. www.mettechinc.com
- d. www.odesa.es/cinc.htm

ANEXOS

AMINOÁCIDOS

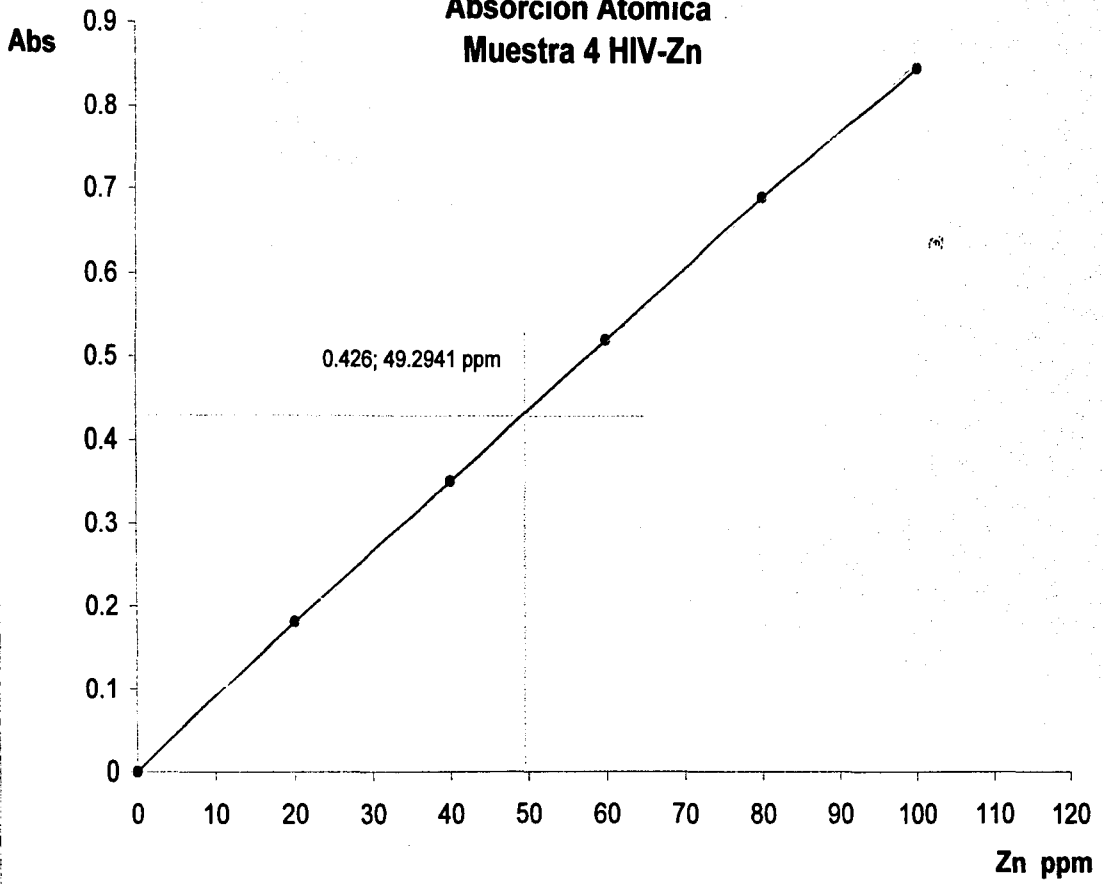
Metionina	MET	M	131.19	185	162.9	-	5.74	3.381	1.340	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$
Prolina	PRO	P	97.12	145	112.7	-	6.3	162.3	-	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad / \\ \text{HOOC} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$
Serina	SER	S	87.08	115	89.0	-	5.68	5.023	1.537	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Tirosina	TYR	Y	163.18	230	193.6	9.7	5.63	0.0453	1.456	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Treonina	THR	T	101.11	140	116.1	-	-	muy alta	-	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array}$
Triptófano	TRP	W	186.12	255	227.8	-	5.88	1.136	-	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Valina	VAL	V	99.14	155	140.0	-	6.002	8.85	1.230	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$

ABSORCIÓN ATÓMICA

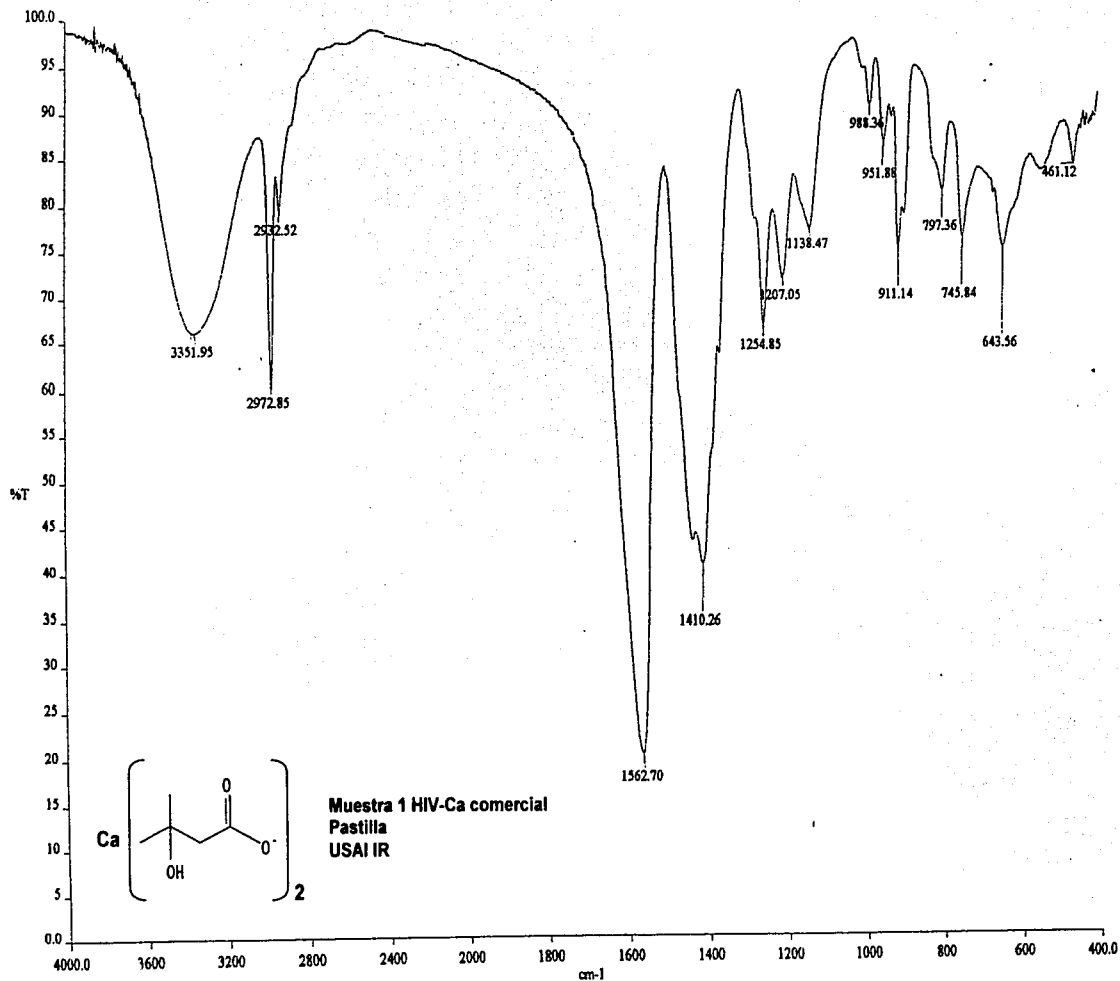


tt

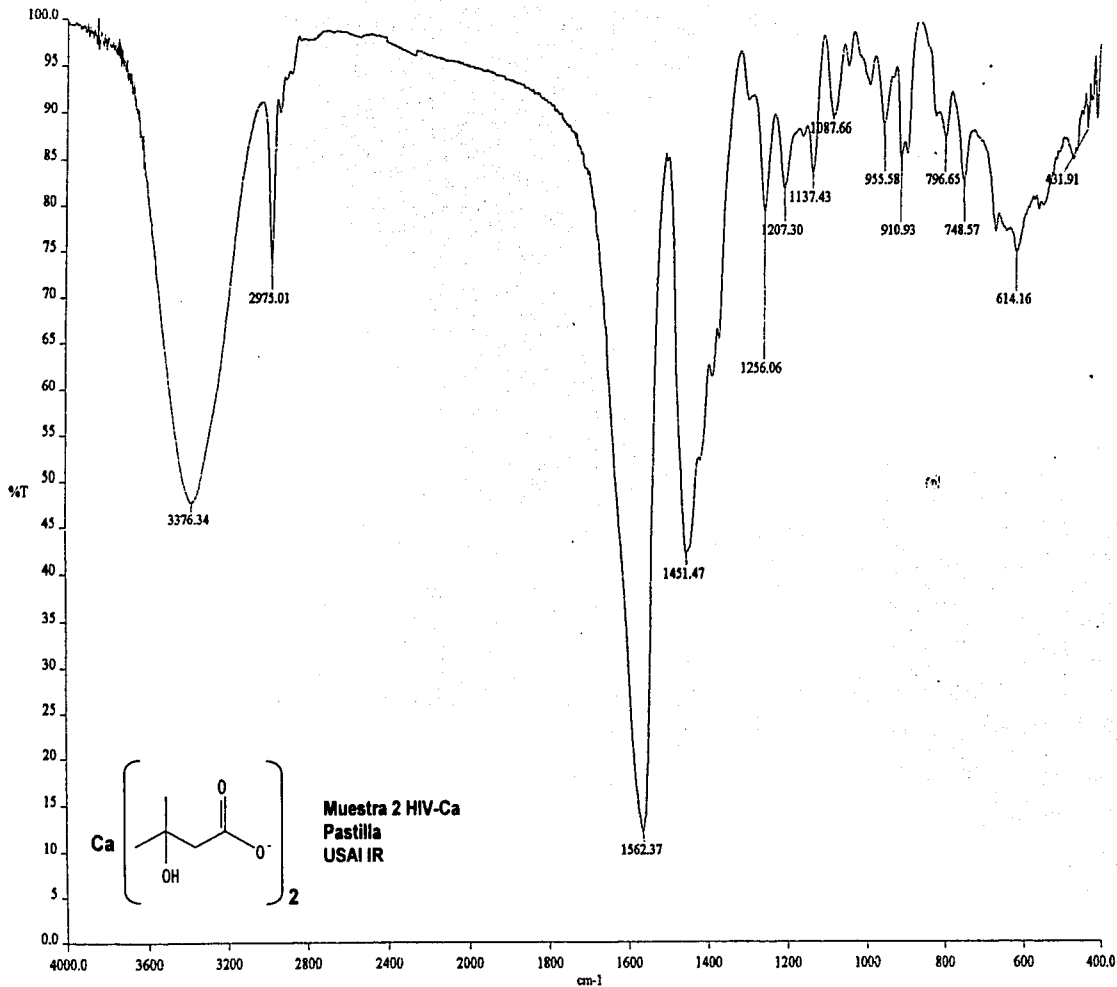
Absorción Atómica Muestra 4 HIV-Zn



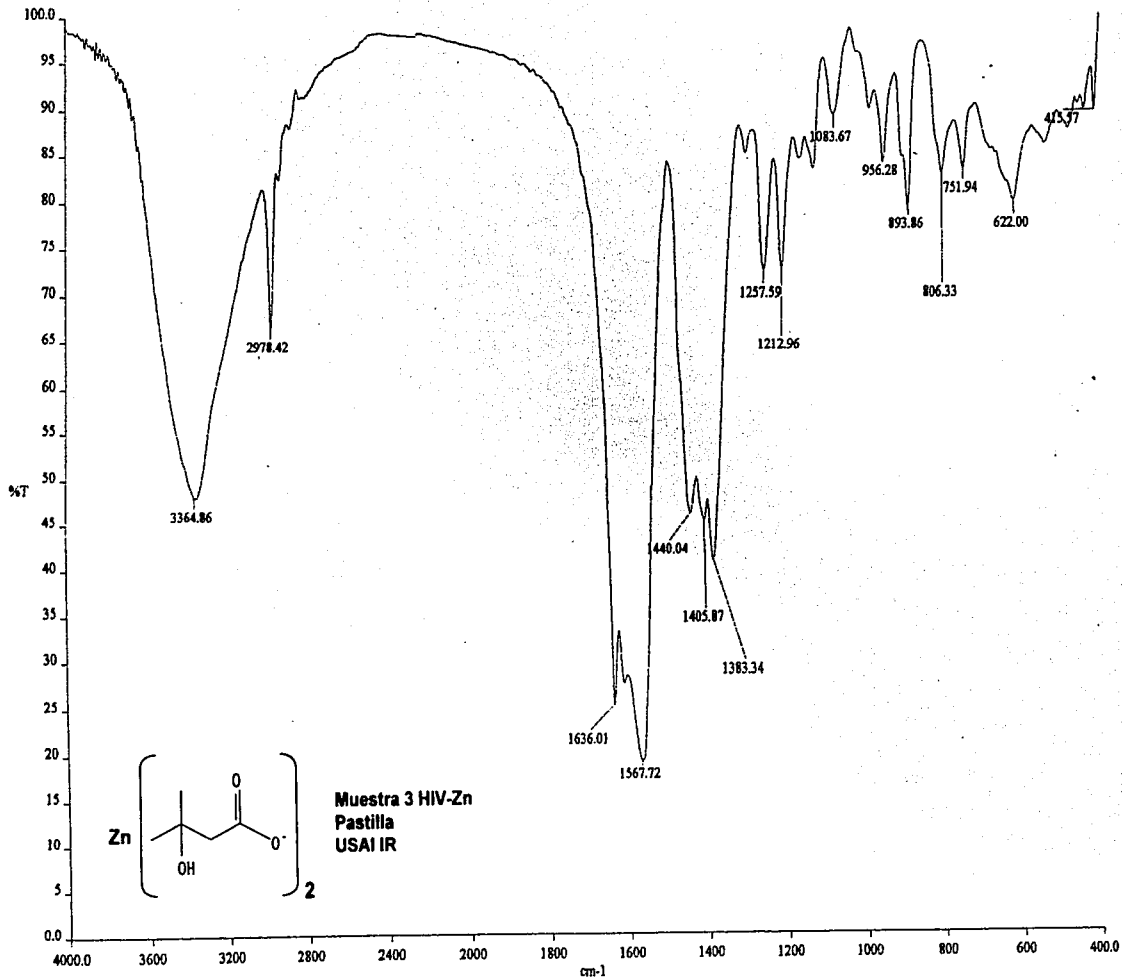
ESPECTROSCOPIA INFRARROJA



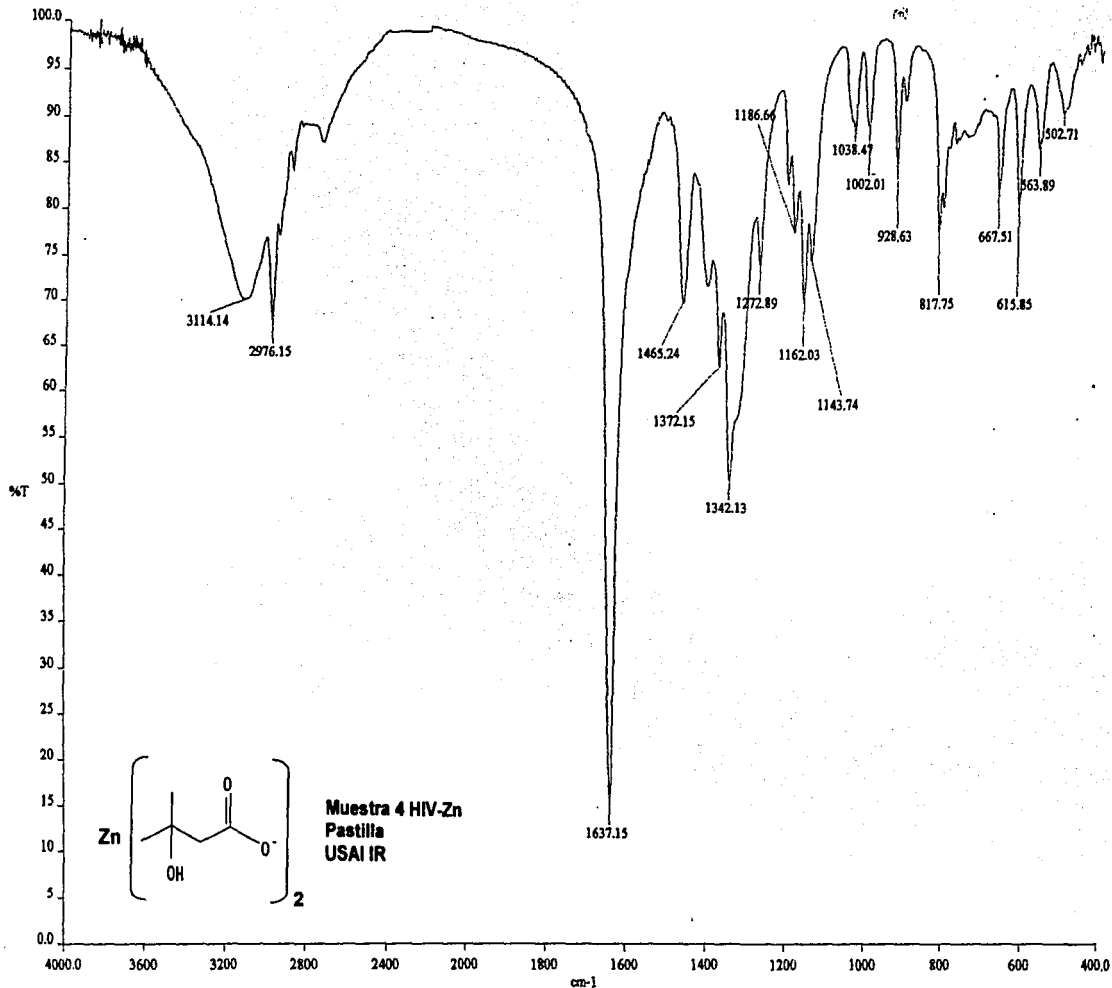
— a:\spectra\7900.sp

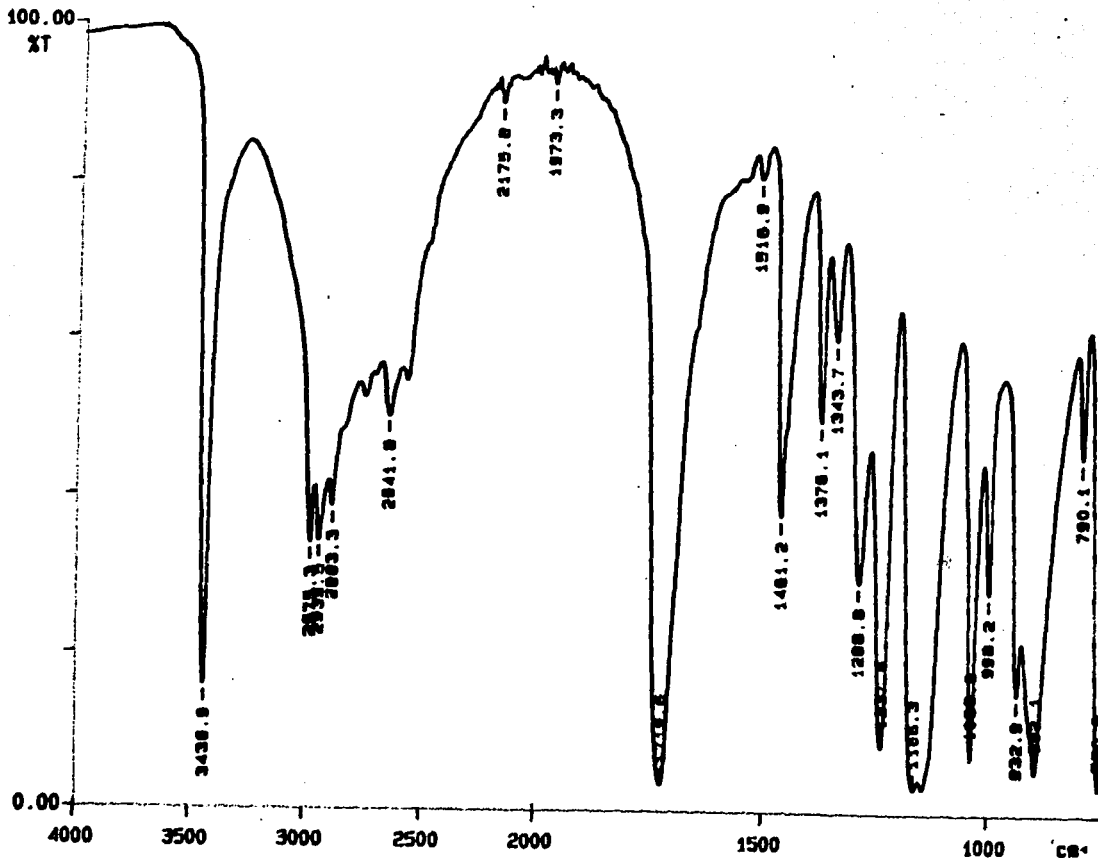


u:\spectra\7699.sp

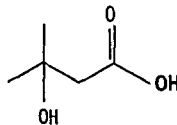


e:\spectra\7897.sp





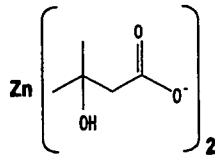
01/11/22 12:34 ADMIN
 EDD: 16 scens, 4.0cm-1, apod none



Muestra 5 Ácido HIV
 Pastilla
 USAI IR

**RESONANCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR
C¹³**

RMN de Estado Sólido C13 CPMA5 a 5 kHz
 Sonda MAS 400 SB 15N-31P BL4. Equipo BRUKER Avance 400
 Muestra 4 HIV-Zn std



Current Data Parameters
 NAME hmbzn
 EXPNO 1
 PROCNO 1

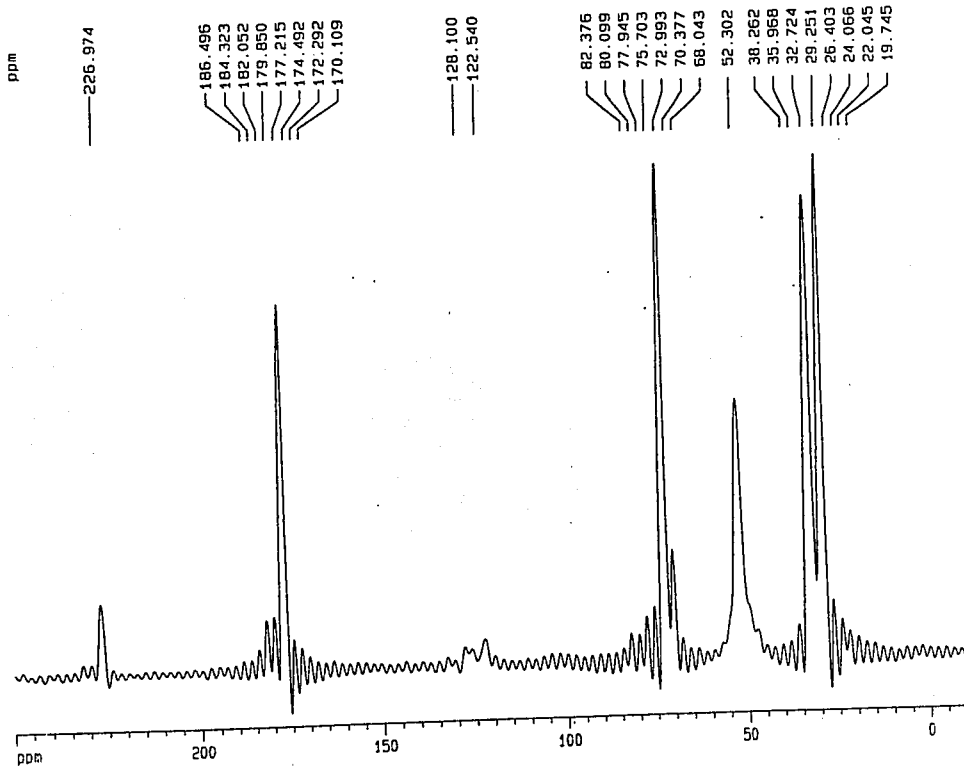
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020228
 Time 20.17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG cp
 TD 400
 SOLVENT CDCl3
 NS 766
 DS 0
 SWH 31155.533 Hz
 FIDRES 77.888832 Hz
 AQ 0.0064855 sec
 RG 9195.2
 DW 16.049 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 5.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P15 1000.00 usec
 PL1 2.55 dB
 SFO1 100.6274839 MHz

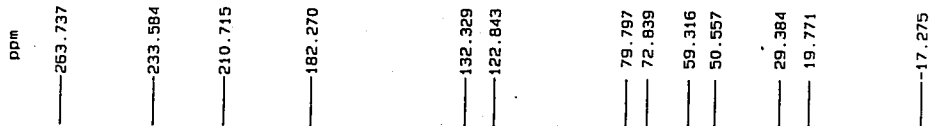
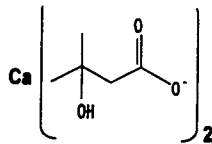
***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 1H
 P3 5.00 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 -2.00 dB
 SFO2 400.1375000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 100.6146843 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 5.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 9.00 cm
 F1P 250,000 ppm
 F1 25153.67 Hz
 F2P -10,000 ppm
 F2 -1005.15 Hz
 PPMCM 13.00000 ppm/cm
 HZCM 1307.99294 Hz/cm



RMN de Estado Sólido C13 CPMAS a 5 kHz
 Sonda MAS 400 SB 15N-31P BL4. Equipo BRUKER Avance 400
 Muestra 2 HIV-Ca



Current Data Parameters
 NAME bnbca
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020228
 Time 18.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG cp
 TD 400
 SOLVENT CDC13
 NS 649
 DS 0
 SWH 31155.533 Hz
 FIDRES 77.888832 Hz
 AQ 0.0064855 sec
 RG 9195.2
 DW 16.049 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 5.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P15 1000.00 usec
 PL1 2.55 dB
 SFO1 100.6274839 MHz

***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 1H
 P3 5.00 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 -2.00 dB
 SFO2 400.1375000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 100.6146843 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 5.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

3D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 9.00 cm
 F1P 282.040 ppm
 F1 28377.41 Hz
 F2P -27.612 ppm
 F2 -2778.12 Hz
 PPHCK 15.48269 cps/cc
 HZCK 1557.77673 Hz/cc

