



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"SINTESIS, CARACTERIZACION Y MODELAJE MOLECULAR
DE DERIVADOS MORFOLINICOS CON POTENCIAL
ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUIMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A :

CESAR ADRIAN PECINA RAMIRO

ASESORES: DR. ENRIQUE RAMON ANGELES ANGUIANO
M. EN C. ANA MARIA VELAZQUEZ SANCHEZ



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
 Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfolínicos con
potencial actividad cardiovascular

que presenta el pasante: César Adrián Pecina Ramiro
 con número de cuenta: 8700420-1 para obtener el título de :
Licenciado en Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 2 de marzo de 2004.

PRESIDENTE Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano

VOCAL Q.F.B. Elia Granados Enríquez

SECRETARIO Q. Victoria Hernández Palacios

PRIMER SUPLENTE Q. Antonio García Osorno

SEGUNDO SUPLENTE M.C. Alberto Ramírez Murcia

Agradecimientos

Le agradezco a Dios por la fuerza y la fortaleza que en ocasiones me hizo falta, por darme la sabiduría para terminar mis estudios.

Dedico este trabajo de tesis:

A mis padres Ramiro y Martha, por todo el amor, apoyo y paciencia para poder hacer realidad este sueño que es para ustedes... Gracias por todo.

A mis hermanos Alfredo y Carlos, por el amor, apoyo y por acompañarme durante todo este tiempo.

A toda mi Familia por apoyarme y darme ánimos para seguir adelante.

A la maestra Ana María Velázquez y al Dr. Enrique Angeles, por haberme brindado la oportunidad y la confianza para formar parte de su equipo de trabajo, además de la paciencia y todas las enseñanzas para poder salir adelante en mi carrera profesional, y lo mas importante... su amistad.

A mis sinodales por su tiempo y por ayudarme para que este trabajo estuviera bien hecho.

A todos los profesores que tuvieron que ver en mi desarrollo como estudiante y por todas las enseñanzas y consejos.

A mi cosita por todo el amor y apoyo que me ofrece incondicionalmente en los momentos en que mas la necesito.

A mi amigo Joel, por su gran amistad y apoyo.

A mis amigos Rodrigo, Omar, Wendy, Monica, Angel Nieto, Carl, Edmundo, Angel Mascorro, Daniel, Emiliano, Javier, Omar (el Huarache), Gabriel, Lety, Paola, Rocio, Jorge, David y a todos los que me brindaron su amistad.

A mis amigos del "Despacho Contable": Roberto, Hilda, Luis, Aydé, Olga, Miriam, Alvaro, Miguel, Victor, Araceli, Laura, Yuriana y a todos los que estuvieron en el laboratorio, gracias por compartir su amistad, los ratos de trabajo y enseñanza, por las tardes de congal y hacer de este tiempo un momento de diversión.

A los profesores Ma. Luisa Martínez, Italo Menconi, Alberto Murcia e Ignacio Trejo.

Por el apoyo financiero al proyecto PAPIIT-UNAM No. IN205902.

Por el apoyo técnico a Draucín Jiménez, Carmen Pérez y Fernando Sotres.

Por parte del proyecto de cátedra Química Medicinal FESC-UNAM

Por el apoyo parcial a Laboratorios Alpharma S. A. De C. V.

A mi mamá y a mi hermano Alfredo por haberme dejado y por venir a sacarme de la universidad.

A todos aquellos que en algún momento de mi carrera me acompañaron y por alguna razón dejaron de estar entre nosotros.

A todos los que creyeron y a los que no creyeron en mí....Gracias.

ÍNDICE

	Pág
GLOSARIO.	4
RESUMEN.	6
1. INTRODUCCIÓN.	8
2. OBJETIVOS.	12
2.1.General.	12
2.2.Particulares.	12
3. MARCO TEÓRICO.	13
3.1.Diseño de principios activos.	13
3.2. Modelaje molecular.	18
3.2.1. Métodos semiempíricos.	20
3.2.2. Ab initio (calculus de Hartree-Fock).	21
3.2.3. PASS (<i>Prediction Activity Spectrum Substance</i>).	21
3.3.Sistema cardiovascular.	23
3.4.Desordenes cardiovasculares.	25
3.4.1. Presión arterial.	26
3.4.2. Hipertensión.	27
3.4.3. Hipotensión.	27
3.4.4. Arritmia.	28
3.4.4.1.Taquicardia.	28
3.4.4.2.Bradicardia.	29
3.4.5. Isquemia.	29
3.4.6. Infarto al miocardio.	29
3.5.Receptores.	30
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	32
4.1.Materiales, reactivos, equipo, software y hardware.	32

4.2.Métodos experimentales para la síntesis de compuestos morfolínicos derivados de fenol.	34
4.2.1.Procedimiento experimental.	34
4.2.2.Estudio teórico – computacional de actividad biológica (PASS).	37
4.2.3.Estudio teórico – computacional de propiedades en ACD Labs.	37
4.2.4.Estudio teórico – computacional de optimización geométrica molecular.	37
4.3. Diagrama de flujo.	38
5. RESULTADOS.	39
5.1. Resultados experimentales.	40
5.2. Resultados de búsqueda en PASS. (<i>Prediction Activity Spectra Substance</i>).	73
5.3. Resultados teóricos - computacionales.	82
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.	103
7. CONCLUSIONES.	121
8. BIBLIOGRAFÍA.	123
9. ANEXOS.	132

GLOSARIO

- QSAR.** (Quantitative Structure – Activity Relationship) Relación Cuantitativa Estructura Química – Actividad Biológica.
- SAR.** (Structure – Activity Relationship) Relación Estructura Química – Actividad Biológica.
- DNA.** (Desoxiribonucleic acid) Acido Desoxiribonucleico.
- PASS.** (Prediction Activity Structure Spectra) Predicción del Espectro de Actividad de una Sustancia.
- Ab initio.* A primeros principios.
- TLC.** (Thin Layer Chromatography) Cromatografía en Placa Fina.
- HOMO.** (High Occuped Molecular Orbital) Orbital Molecular Ocupado más Alto.
- LUMO.** (Low Unocuped Molecular Orbital) Orbital Molecular Desocupado más Bajo.
- RMN-¹H.** Resonancia Magnética Nuclear de Protón.
- RMN-¹³C.** Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
- UV.** Ultra violeta.
- IR.** Infrarrojo.

EM. Espectro de Masas.

δ . Desplazamiento dentro del espectro de Resonancia Magnética Nuclear.

RESUMEN.

Hoy en día las enfermedades cardiovasculares se han convertido en uno de los problemas más grandes de salud a nivel mundial, ya que se estima que 3 de cada 10 muertes en el mundo son ocasionadas por enfermedades cardiovasculares. Este tipo de problemas se presenta principalmente en países desarrollados y en vías de desarrollo debido al ritmo de vida que llevan las personas en éstos.

En la actualidad existen algunos medicamentos que tienen uso terapéutico contra este tipo de desórdenes cardiovasculares y la mayoría de ellos presentan efectos colaterales indeseables, tales como alta toxicidad, complicaciones gastrointestinales, efectos en el sistema nervioso central, entre otros.

El presente trabajo se realizó con la finalidad de sintetizar una serie de compuestos que puedan ser utilizados como fármacos en el tratamiento de diversos desordenes cardiovasculares como hipertensión y arritmias, con lo cual se inició una investigación en diseño de nuevos fármacos, incidiendo en la síntesis de compuestos que conformen una serie de prueba.

La metodología que se empleó para esta investigación consistió en encontrar una molécula de actividad biológica bien establecida, a partir de ella se llevó a cabo una investigación bibliográfica que definió los métodos de síntesis y caracterización, estudios teóricos, cristalograficos, etc., pero sobre todo, indicó si el trabajo está reportado, posteriormente se realizaron las síntesis de compuestos análogos, su caracterización espectroscópica y el estudio teórico de las estructuras de los compuestos obtenidos y que conformarán una serie de prueba.

El estudio teórico sirvió para encontrar algunas propiedades fisicoquímicas de importancia estructural. Dichas propiedades nos ayudan a relacionar la actividad biológica con las estructuras químicas con el fin de establecer los descriptores moleculares más

relevantes en la actividad de forma anticipada. Posteriormente, se podría predecir mediante un modelo matemático que tipo de compuestos tendrán la actividad farmacológica estudiada.

Este trabajo presenta una aportación en el área de química medicinal, toda vez que la investigación bibliográfica no hace mención de actividad cardiovascular de ninguno de los compuestos sintetizados en las referencias encontradas, con excepción de un solo compuesto.

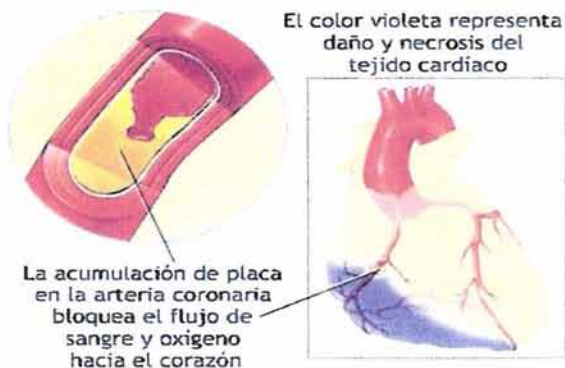
1. INTRODUCCIÓN

En el mundo, las enfermedades cardiovasculares representan uno de los más graves problemas de salud debido a los costos económicos y, sobre todo, sociales, pues cada año quitan la vida a más de 17 millones de personas, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹

En México el problema se ha agudizado en la última década, de tal manera que hoy día es la primera causa de muerte en las personas entre 20 y 69 años de edad y la segunda en la población general, después de la diabetes. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2000, unos 160,000 hombres y mujeres fallecen por esta causa, que involucra al corazón, al cerebro y a las extremidades, sobre todo inferiores, debido a un proceso común a nivel de los vasos sanguíneos llamado arteriosclerosis.¹

Dentro de las enfermedades cardiovasculares importantes destacan los infartos, los cuales se deben al endurecimiento de las arterias debido a la acumulación de depósitos de grasa conocidos como placas de ateroma, que son las principales causas de obstrucción, los factores de

riesgo externos son diversos por lo que los infartos son “multifactoriales”, entre ellos tenemos el tabaquismo, la falta de ejercicio, exceso de actividad sexual, así como la edad, los antecedentes familiares, además de la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad y el incremento de colesterol en sangre.²

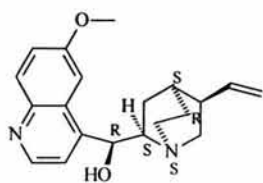


En México sólo el 14.6 % de la población con hipertensión arterial se encuentra bajo control y en seguimiento del tratamiento farmacológico, por lo que el 85.4 % restante no cuenta con atención médica adecuada para prevenir un infarto.³

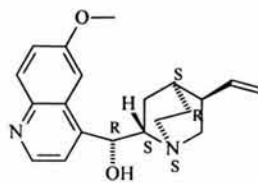
El enorme progreso observado en el área de los principios activos sintéticos en los últimos cuarenta años tiende a oscurecer el extraordinario rol que los principios activos de origen natural han jugado, siguen y seguirán jugando terapéuticamente.

La química medicinal es la ciencia que se ocupa del descubrimiento o diseño de nuevos compuestos químicos terapéuticos y su desarrollo dentro de la medicina, involucra síntesis de nuevos compuestos, investigación de la relación entre la estructura de compuestos naturales y/o sintéticos y sus actividades biológicas, elucidación de sus interacciones con receptores de varios tipos, incluyendo enzimas y DNA, la determinación de la absorción, transporte, la distribución de sus propiedades, y el estudio de la transformación metabólica de estos productos químicos en otros compuestos.⁴

Hace más de 2 siglos se han observado las propiedades del principio activo antimalarial quinina y hace 70 años se reconoció que la quinidina, el isómero óptico de la quinina era más efectivo que la quinina en el tratamiento de los desordenes del ritmo cardíaco. Sin embargo, la búsqueda de un principio activo antiarrítmico ideal se ha intensificado en los últimos 20 años, la quinidina sigue siendo el principio activo de elección para el tratamiento crónico de arritmias supraventricular y ventricular. A pesar de su popularidad, la quinidina, como todos los principios activos antiarrítmicos tiene efectos colaterales indeseables, los más notables son la cardiotoxicidad, complicaciones gastrointestinales y efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC).

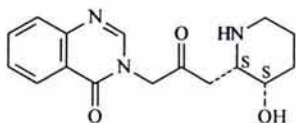


Quinidina

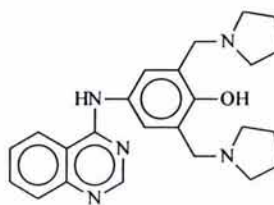


Quinina

La relación entre la acción antimalarial y la actividad antiarrítmica no ha sido confinada a la quinina y quinidina. A finales de los años 70's un grupo de investigadores de la Republica China mientras examinaban las propiedades antimalariales de derivados de la febrifugina, notaron que un compuesto en prueba, changrolina era un agente antiarrítmico efectivo.

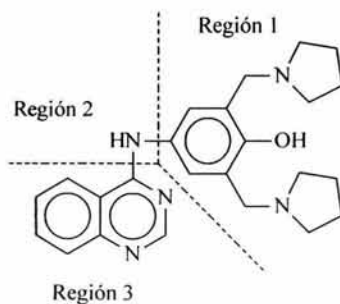


Febrifugina



Changrolina

La molécula de changrolina puede dividirse en tres regiones: (1) la región aromática con el 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin)fenol, (2) el enlace entre la región (1) y (3) y (3) la región heteroaromática, la cual consiste en una molécula de quinazolina.



Se ha encontrado que la región del 2,6-bis(1-metil-1-il-pirrolidin)fenol en la changrolina es la responsable de la actividad antiarrítmica, la región de la aminoquinazolina puede ser remplazada por una gran variedad de heterociclos y otros sustituyentes no cíclicos.⁵

Los mismos autores que estudiaron la Changrolina iniciaron el estudio de relación estructura química – actividad biológica. Dicho estudio consistió en cambiar los sustituyentes de las diversas regiones de la molécula. De esta forma encontraron que los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina. Ellos evaluaron los nuevos compuestos pero no desarrollaron la serie de pruebas suficientes para concluir acerca de la actividad de éstos. Posteriormente el grupo de Investigación del Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1, se interesó por estos compuestos y procedió a sintetizarlos, caracterizarlos y realizar el estudio de su actividad biológica, los cuales arrojaron que estos compuestos morfolínicos derivados del fenol han tenido respuesta antihipertensiva cuando se han aplicado a ratas vivas anestesiadas.

El trabajo de esta tesis es una contribución al estudio de los compuestos morfolínicos derivados de fenol, respecto a su síntesis, caracterización fisicoquímica y optimización geométrica de los nuevos derivados, para continuar construyendo la serie de prueba que nos permita posteriormente realizar un estudio QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General.

- Sintetizar y caracterizar 10 compuestos morfolínicos derivados del fenol con potencial actividad cardiovascular, para contribuir al estudio de derivados morfolínicos.

2.2. Objetivos Particulares.

- Realizar una investigación bibliográfica para desarrollar la síntesis, caracterización y optimización molecular de dichos compuestos.
- Sintetizar y purificar 10 compuestos morfolínicos análogos a la Changrolina.
- Caracterizar los compuestos sintetizados por métodos espectroscópicos.
- Determinar teóricamente las posibles actividades biológicas de los compuestos en estudio mediante el programa PASS.
- Realizar la optimización molecular de los compuestos sintetizados para obtener algunas propiedades fisicoquímicas empleando métodos computacionales (semiempíricos).

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. Diseño de principios activos

La Organización Mundial de la Salud define a los principios activos como “cualquier sustancia usada en un producto farmacéutico dirigido a modificar o explorar el sistema fisiológico o estado patológico para el beneficio del recipiente,” y producto farmacéutico como “una dosis que contiene uno o más principios activos junto con otras sustancias incluidas durante el proceso de manufactura”.⁶

Los principios activos pueden clasificarse de acuerdo a varios criterios. Usualmente, están clasificados de acuerdo a (a) estructura química, (b) acción farmacológica, (c) uso terapéutico, (d) estructura química anatómica terapéutica, y (e) mecanismo de acción a nivel molecular.⁶

La primera clasificación se usó extensivamente algunos años atrás y sigue prefiriéndose por algunos autores. Siguiendo esta clasificación, los principios activos caen en una o más de estas categorías; acetales, ácidos, alcoholes, amidas, amidinas, aminas, amino ácidos, amino alcoholes, amino éteres, amino cetonas, compuestos de amonio, azo compuestos, enoles, ésteres, éteres, glicósidos, guanidinas, compuestos halogenados, hidrocarburos, cetonas, lactamas, lactonas, mostazas, nitro compuestos, nitroso compuestos, organominerales, fenoles, quinonas, semicarbazidas, semicarbazonas, estilbenos, sulfonamidas, sulfonas, tioles, tioamidas, tioureas, ureas, ureidas y uretanos.

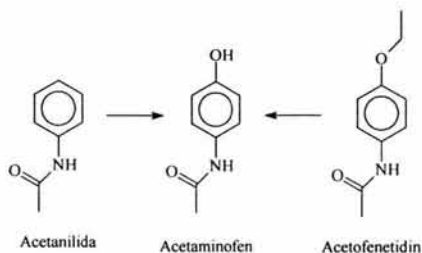
La clasificación farmacológica toma dentro de sus consideraciones el modo de acción del principio activo. De acuerdo a este criterio la Organización Mundial de la Salud divide los principios activos en las siguientes clases: depresor del sistema nervioso central, estimulante del sistema nervioso central, psicofarmacológico, principio activo del sistema nervioso periférico, principios activos de acción en el sitio de empalme sináptico y neuroefector, de actividad muscular lisa, histamínico y antihistamínico, cardiovasculares,

principios activos del sistema sanguíneo y hemopoiético, principios activos del tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, citostático, metabolismo y nutrición, principios activos del metabolismo de agua y minerales, vitaminas, hormonas, inmunológicos, anti-infectivos, principios activos de acción local.²

Algunos métodos empleados para estudiar los principios activos son: investigación aleatoria, extracción de principios activos de fuentes naturales, modificación molecular de principios activos conocidos y diseño racional. Una breve descripción de estos métodos se presenta a continuación:

a) Investigación aleatoria: en este enfoque para descubrir nuevos principios activos, todas las sustancias químicas disponibles, se someten a una gran variedad de pruebas biológicas con la esperanza de que alguna muestre actividad útil.

Como ejemplo tenemos el aislamiento e identificación de productos de metabolismo de principios activos. Se ha observado que diversos principios activos son por si solos inactivos, pero su actividad se debe a la acción de sus metabolitos. Tal es el caso de la acetanilida y la acetofenetidina: estos principios son metabolizados para obtener el acetaminofen, el cual ejerce la principal actividad analgésica. Por esta razón el acetaminofen fue introducido dentro de los principios activos terapéuticos.

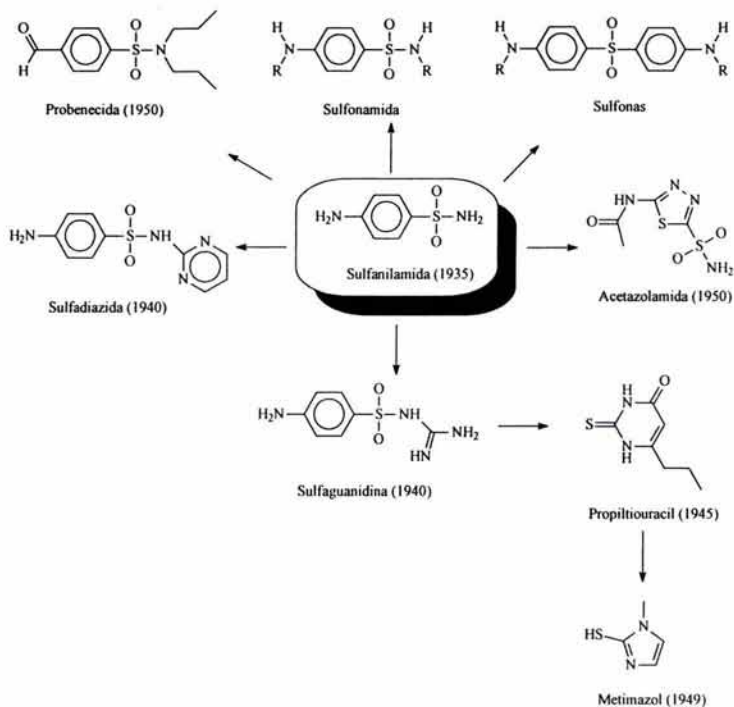


b) Extracción de fuentes naturales: por siglos, los seres humanos han usado extractos de plantas u órganos animales para el tratamiento de diversas enfermedades. Debido a los buenos efectos producidos por estos y similares

remedios, la medicina natural alrededor del mundo ha sido explorada extensivamente. Diversos principios activos usados hoy día, especialmente antibióticos, vitaminas y hormonas, son el resultado de la purificación de dichos extractos y aislamiento e identificación de sus principios activos. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud investigaciones a escala mundial 20,000 plantas son usadas en medicina tradicional o industria farmacéutica; 228 de estas plantas contienen componentes activos inequívocamente, y estos han comenzado a ser investigados.

c) Modificación molecular: este método para obtener nuevos principios activos, también llamado manipulación molecular, método de variación, método mecanístico, proceso o enfoque selectivo, es el más usado y en el presente es uno de los más productivos. La modificación molecular es un desarrollo de la química orgánica. Básicamente consiste en tomar una sustancia química bien establecida de actividad biológica conocida como líder o prototipo y después sintetizar y probar sus estructuras congéneras, homologas o análogas.

El ejemplo clásico de este criterio de clasificación es el de las sulfonamidas. La modificación de la estructura de las sulfas manifiesta diversas actividades además de la acción antibacterial, tales como antilepróticos (sulfonas), antimalariales (sulfas), diuréticos (tiazidas), antidiabéticos (sulfonilureas), antitiroideo (metimazol), y uricosuricos (probenecida).



En general, los principios activos son compuestos que tienen la actividad biológica o farmacológica deseada, pero puede tener muchas otras características indeseables, por ejemplo, alta toxicidad, otras actividades biológicas, insolubilidad, o problemas de metabolismo. La estructura del compuesto principal se modifica después por síntesis para ampliar la actividad deseada y para eliminar o minimizar las propiedades indeseadas.

Este tipo de síntesis de principios activos tiene como ventajas:

- Obtener moléculas congéneras, homólogas y análogas, las cuales tienen propiedades farmacológicas similares a las del prototipo.
- Posibilidad de obtener productos farmacológicamente mejores.
- Probabilidad de que la producción del producto activo sea más económica.

- Síntesis similar a la del prototipo pero con un tiempo y costo menor.
- Los datos generados son de utilidad para la elucidación de estudios de relación estructura-actividad.
- Uso del mismo método de muestreo biológico usado por el prototipo.

De este método se obtienen principios activos que pueden poseer propiedades más deseables que las del prototipo en potencia, menor toxicidad, especificidad, duración de la acción, facilidad de aplicación o administración, manejo, estabilidad, costo de producción.

Se puede mencionar que las modificaciones de la estructura son la llave de la actividad y manipulación de la actividad. Después de estudios de la relación actividad biológica – estructura química, se han desarrollado varias modificaciones moleculares estándar aproximadas para mejoras sistemáticas del índice terapéutico, la cual es la medición de la velocidad de los efectos indeseables a deseables del principio activo.⁴

La interacción de los principios activos con los receptores es muy específica cuando son diseñados en función de un único receptor. Por lo tanto, solo una pequeña parte del compuesto principal puede estar involucrada en las interacciones apropiadas. Los grupos relevantes en una molécula que interactúan con un receptor son responsables de la actividad y estos son colectivamente conocidos como farmacóforos. Si el compuesto principal tiene grupos adicionales, estos pueden interferir con las interacciones apropiadas. Una aproximación para permitir modificaciones es cortar secciones de la molécula en orden para determinar que partes son esenciales y cuales no lo son.

d) Diseño racional: el cual consiste en complementar las investigaciones químicas con los estudios teóricos de optimización geométrica, entre otros, y los estudios estadísticos para encontrar los descriptores fisicoquímicos que determinan la actividad biológica en estudio.

Aunque estrictamente la serendipia no es un método sino un hecho fortuito que puede cambiar los caminos de una investigación, algunos principios activos de usos

novedosos fueron descubiertos por accidente en el laboratorio o clínica por farmacéuticos, químicos o físicos, y otros investigadores. Por ejemplo las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de la fenilbutazona fueron descubiertas mientras era usada solamente como un agente solubilizante para la aminopirina. La acción antibacterial de la penicilina fue descubierta por primera vez en 1929 por Fleming en un cultivo bacteriológico que fue contaminado por un hongo.

3.2. Modelaje molecular.

La química computacional es una ciencia multidisciplinaria que trasciende las barreras que separan a la biología, química, física y matemáticas. Esto debido a que la teoría puede ayudar a racionalizar las observaciones experimentales proporcionando información no susceptible a la experimentación, y aún haciendo prospectivas concernientes a lo que resultará en experimentos futuros, lo cual será mas ampliamente aceptado por científicos como una valiosa herramienta para sus estudios. Un aspecto aplicado a la teoría envuelve la simulación molecular a un nivel atómico. Este es algunas veces llamado modelaje molecular y ha sido muy bien aceptado por la comunidad científica.

Un modelo es una representación de la realidad. Uno puede considerar dos amplias categorías para modelos químicos: modelos macroscópicos y modelos microscópicos. Los modelos macroscópicos describen las características de un sistema o proceso, este considera, por ejemplo, velocidades relativas, cinéticas de transporte, velocidades de reacción en un proceso, y esto sin considerar las características estructurales de una molécula individual.

El modelo microscópico, algunas veces llamado modelaje atomístico o modelaje molecular, da una explicación completa de todos los átomos en el sistema. Este se lleva a cabo de dos maneras: usando procedimientos apropiados o por aplicación de teorías desde sus principios básicos.

Los procedimientos apropiados intentan racionalizar conexiones entre estructuras moleculares y propiedades fisicoquímicas o con respuestas biológicas. Uno puede con gran exactitud predecir las propiedades de una molécula desconocida o anticiparse a la respuesta calculando sus descriptores moleculares y sustituyendo estos valores en el modelo. No hay reglas sobre que tipo de descriptores se han usado, pero los descriptores a menudo incluyen información acerca del tamaño y forma molecular, efectos electrónicos y lipofilidad. Este tipo de modelaje requiere el uso de datos existentes para crear el modelo y después permitir la interpolación o extrapolación de nuevas propiedades - actividades de moléculas aún desconocidas dentro de la misma clase de compuestos.

El segundo tipo de modelaje atomístico aplica los principios básicos de las teorías de mecánica y dinámica tanto molecular como cuántica. Las principales teorías son:

- **Mecánica cuántica.** El objetivo de la mecánica cuántica es describir la posición espacial y el momentum de todos los electrones y núcleos. Algunos métodos de mecánica cuántica disponibles son los métodos *Ab initio* y semiempíricos.
- **Mecánica molecular.** Este es un método mecánico no cuántico de cálculo de estructuras, energías y algunas propiedades de la molécula.
- **Dinámica molecular.** Este método describe el movimiento de los átomos por leyes Newtonianas.
- **Simulaciones de Monte Carlo.** Este método utiliza un campo de fuerza empírico, el cual es un modelo matemático para reproducir el potencial de la energía de superficie de la molécula.
- **Superficies moleculares.** Existen diversas superficies moleculares, las dos más importantes son el potencial electrostático molecular y la superficie lipofílica.

- **Gráficas moleculares.** Los cálculos de mecánica cuántica, mecánica molecular, dinámica molecular y las simulaciones de Monte Carlo generan enormes cantidades de datos; los métodos gráficos o visualizaciones hacen a los datos más manejables y asimilables. Estas imágenes pueden ser gráficas o simples estructuras químicas o pueden ser iluminadas, imágenes tridimensionales que enfatizan las características de reactividad electrónica o estructural de interés.

Más que antes, los cálculos de mecánica molecular y química cuántica han sido rutinariamente empleados por los químicos para obtener información sobre las geometrías de equilibrio molecular y de conformación. Los cálculos químicos cuánticos eran significativamente más costosos, ahora son comúnmente usados para suplir los datos cuantitativos, cinéticos y termoquímicos y también para identificar reacciones las cuales pueden ser favorables a lo largo de un manejo de fuerzas termodinámicas o una pequeña barrera de activación.⁷

Ningún método de cálculo es ideal para todas las aplicaciones. Mas bien, diversos tipos de cálculos de mecánica molecular y química cuántica han sido desarrollados y aplicados a una amplia variedad de problemas químicos. Los métodos de mecánica molecular, mientras están limitados para la determinación de equilibrio de estructuras y conformación y diferencias de energía conformacional, pueden aplicarse fácilmente a moléculas que contienen 1000 o más átomos.

3.2.1. Métodos semiempíricos.

Entre los métodos basados en la cuántica los cuales son menos costosos se encuentran los llamados métodos de orbital molecular semiempírico, incluyendo los populares modelos AM1 y PM3. Estos han sido recientemente extendidos para metales de transición, significando que gran parte de la tabla periódica está ahora abierta a la exploración. Los modelos semiempíricos, los cuales pueden ser aplicados a moléculas que están comprendidas por más de 200 átomos, se ha probado que han sido bastante exitosos

para el cálculo de geometrías de equilibrio, y moderadamente exitoso para el cálculo de geometrías de estado de transición. Estos son, sin embargo, no generalmente satisfactorios para evaluaciones termoquímicas y cinéticas, y además no se ha probado que sean confiables para asignaciones conformacionales.

3.2.2. *Ab initio* (cálculos de Hartree-Fock).

Los cálculos *Ab initio* Hartree-Fock, son satisfactorios para una amplia variedad de comparaciones termoquímicas y cinéticas. La excepción son reacciones que envuelven explícitamente la creación o rompimiento de enlaces, la más importante ha sido la comparación que envuelve la diferencia de energías entre reactantes y estados de transición (energías de activación absoluta). Los cálculos de Hartree-Fock generalmente proporcionan una excelente explicación de equilibrio molecular y geometría de estado de transición, y moderadamente una exitosa explicación de equilibrio de conformación. Existen desventajas para los modelos de Hartree-Fock. Primero, las aplicaciones para las estructuras de metales de transición y compuestos organometálicos no han tenido mucho éxito. También los cálculos de Hartree-Fock incrementan en costo rápidamente con el incremento del tamaño de la molécula, y son usualmente vistos como imprácticos para moléculas con más de 100 átomos.

3.2.3. Predicción del Espectro de Actividad de una Sustancia (PASS) Prediction Activity Spectrum Substance.

Muchas de las sustancias activas biológicamente tiene un amplio rango de actividades, las cuales pueden ser terapéuticas y suplementarias. Algunas de estas actividades se han encontrado durante los estudios preclínicos iniciales de una sustancia líder. Algunas veces las actividades adicionales se descubren muchos años después de su lanzamiento como principio activo, lo cual proporciona las bases para una nueva aplicación terapéutica. El análisis de ayuda computacional de relación estructura química - actividad

biológica (SAR) se emplea actualmente para encontrar compuestos líder y su optimización. Muchos de los métodos de modelaje SAR/QSAR son solo aplicables para uno de diversos tipos de actividad biológica dentro de la misma serie química y, por consiguiente son incapaces para elucidar el potencial biológico general de una molécula bajo estudio. La posibilidad real de una investigación compleja de actividad biológica de sustancias es desarrollar un programa computacional capaz de predecir muchos tipos de actividad biológica en base a la fórmula estructural de sustancias químicas.

PASS predice simultáneamente muchos efectos farmacológicos, mecanismos de acción, mutagenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y embriotoxicidad basado en la fórmula estructural de la sustancia.

Se usa el concepto de “espectro de actividad biológica de una sustancia” el cual es considerado un término fundamental para la descripción de la sustancia activa biológicamente. Cualquier sustancia activa biológicamente revela un amplio rango de efectos diferentes. Algunos de estos son usados para el tratamiento de enfermedades, pero otros pueden tener efectos tóxicos.

La actividad biológica esta definida solo cualitativamente (en términos de “sí” / “no”). El espectro de actividad biológica de una sustancia es la lista de nombres de actividad, la cual refleja el resultado de la interacción de una sustancia química particular con diferentes entidades biológicas. Se considera al espectro de actividades biológicas de una sustancia como el reflejo de la propiedad intrínseca de sustancias que dependen solo de la estructura y las características fisicoquímicas, al mismo tiempo que revelan la actividad biológica de cualquier tipo dependiendo de la presencia de un objetivo correspondiente y condiciones.⁹

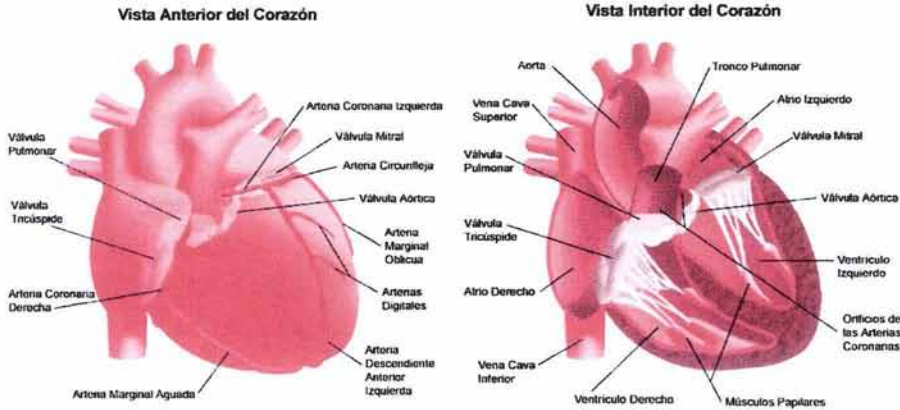
3.3. Sistema Cardiovascular.

El sistema cardiovascular, está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos, y es el responsable de hacer circular la sangre por el cuerpo para suministrarle oxígeno y nutrientes.

La sangre circula continuamente por todo el organismo a lo largo de una vasta red de vasos sanguíneos. La fuerza que la impulsa en este trayecto proviene de la contracción del corazón, el cual está situado en el centro del sistema vascular. Las arterias conducen la sangre del corazón a la periferia y la distribuye en las distintas regiones de la economía; las venas regresan la sangre al corazón. La sangre arterial circula por una red de diminutos vasos llamados capilares, los cuales se continúan con las venas. El todo, en conjunto, forma un sistema cerrado de tubos.¹⁰

El corazón es un órgano muscular, hueco, que actúa a modo de bomba central del sistema circulatorio. Presenta la forma de una pera, posee el tamaño de un puño y pesa alrededor de 255 gramos. Se halla situado en el tórax, entre ambos pulmones, con su vértice o extremo menos voluminosos hacia abajo, apuntando a la izquierda, donde pueden sentirse generalmente sus latidos. Todo él se halla encerrado en un saco fibroso y tenaz, el pericardio, que contiene una pequeña cantidad de humor lubricante, gracias al cual se elimina la posibilidad de fricción en la zona. El pericardio mantiene además la posición adecuada de la víscera en los cambios posturales y limita su dilatación.

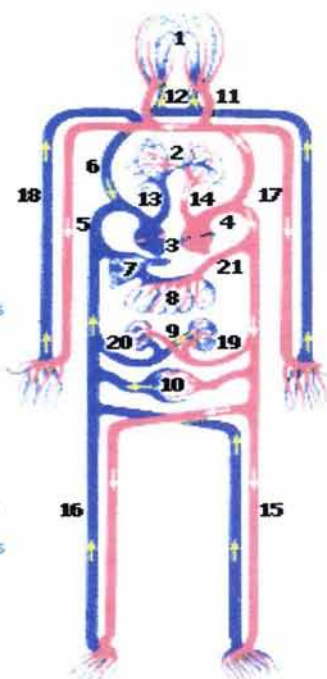
Bajo el pericardio se encuentra el miocardio, gruesa pared muscular responsable de las contracciones y expansiones del corazón. El interior de este se encuentra totalmente tapizado por una suave membrana, el endocardio, que constituye una continuación del revestimiento interno de los vasos sanguíneos, en los que recibe el nombre de endotelio.¹¹



El corazón es el músculo que bombea la sangre rica en oxígeno y nutrientes a los tejidos del cuerpo a través de los vasos de la sangre. Está formado por:

- Cuatro cavidades (dos atrios y dos ventrículos) que reciben la sangre que proviene del cuerpo y la bombean de nuevo hacia él.
 - Los atrios reciben la sangre que vuelve al corazón.
 - Los ventrículos bombean la sangre del corazón hacia fuera.
- Los vasos de la sangre, que componen una red de arterias y venas que transportan la sangre por todo el cuerpo.
 - Las arterias transportan la sangre desde el corazón hacia los tejidos del cuerpo.
 - Las venas transportan la sangre de vuelta al corazón.
- Cuatro válvulas que previenen que la sangre vuelva hacia atrás.
 - Cada válvula tiene aletas, llamadas valvas, que permiten el flujo hacia delante e impiden el flujo hacia atrás.
- Un sistema eléctrico del corazón que controla la velocidad de los latidos.¹²

1. Circulación de la cabeza
2. Vasos pulmonares
3. Corazón (derecho e izquierdo)
4. Arteria aorta
5. Vena cava inferior
6. Vena cava superior
7. Vasos hepáticos
8. Vasos intestinales
9. Vasos renales
10. Vasos para las vísceras abdominales
11. Arteria carótida
12. Venas yugulares
13. Arteria pulmonar
14. Vena pulmonar
15. Arteria de los miembros inferiores
16. Vena de los miembros inferiores
17. Arteria de los miembros superiores
18. Vena de los miembros superiores
19. Arteria renal
20. Vena renal
21. Aorta abdominal



El conocimiento del mecanismo del corazón fue alcanzado en forma gradual por el hombre. En realidad, el descubrimiento de que una misma cantidad de sangre circula repetidamente a través del corazón fue la clave para la comprensión de todo el sistema circulatorio.¹³

3.4. Desordenes cardiovasculares.

La frecuencia y la energía del latido cardiaco son modificadas por: la presión arterial, estados de excitación emocional o ansiedad, influencias reflejas que tienen carácter inconsciente, la temperatura de la sangre, estado que guardan las propiedades del músculo cardiaco como son: tono, irritabilidad, contractilidad y conductividad; factores físicos como talla, sexo, edad, postura y ejercicio muscular; variaciones en el estado de los vasos sanguíneos y algunas secreciones internas.

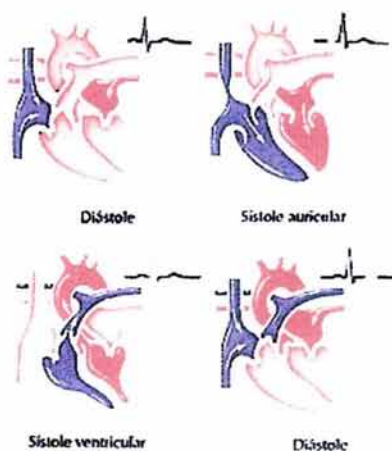
Para que el corazón funcione de manera adecuada se necesita que exista cierto grado de resistencia que normalmente es proporcionada por los mismos vasos sanguíneos. El corazón late mas lentamente y con mayor energía al aumentar la resistencia, siempre que este aumento no sea excesivo. En este caso es posible que el corazón se dilate y que sus latidos se hagan muy fuertes y lentos. Cuando la resistencia está por debajo de lo normal, los latidos son frecuentes y débiles.¹⁰

3.4.1. Presión arterial.

La presión es la fuerza con que la sangre circula por el interior de las arterias de nuestro cuerpo.

Cuando el corazón se contrae (sístole) la sangre es impulsada al árbol arterial y en este momento la tensión es máxima o sistólica y cuando se relaja (diástole) la presión es mínima o diastólica. Por lo tanto la presión se expresa por dos valores:

- Presión arterial máxima o sistólica.
- Presión arterial mínima o diastólica.



Los valores límites hoy aceptados como normales son 120 mm de Hg para la presión arterial sistólica y 90 mm de Hg para la diastólica, popularmente estas cifras de presión se conocen como 12 y 9.

La presión arterial no es siempre la misma. A lo largo del día se van produciendo aumentos y descensos normales dependiendo de la actividad que se realice o del estado afectivo en que nos encontremos. El ejercicio, la comida, las preocupaciones, pueden

producir un aumento temporal de la presión arterial, mientras el sueño y el descanso producen un descenso de la misma.

3.4.2. Hipertensión.

En algunas personas, esa fuerza con que la sangre circula por el organismo (presión arterial) se encuentra aumentada de forma crónica, decimos entonces que hay hipertensión arterial. La hipertensión es una enfermedad que no da síntomas durante mucho tiempo y dejada a su evolución sin tratamiento puede ser que el primer síntoma que de ella se tenga sea una complicación severa como un infarto de miocardio, una hemorragia o trombosis cerebral, etc.¹⁴

3.4.3. Hipotensión.

Aproximadamente entre 25 y 30 por ciento de la población sufre de hipotensión primaria, descrita arbitrariamente como presiones que caen por debajo de los 110 mm de Hg para el nivel sistólico y por debajo de los 70 mm de Hg para el diastólico.

Cuando no se puede encontrar una causa conocida para presión baja, la misma es llamada hipotensión primaria o esencial. Los síntomas no pueden ser atribuidos a este tipo de baja presión arterial, y en realidad esta condición es compatible con una promesa de vida más larga que el promedio.

La hipotensión que aparece a veces en el curso de una enfermedad seria es conocida como hipotensión secundaria. Entre tales enfermedades se encuentran infecciones agudas, insuficiencia cardiaca, enfermedad de Addison, malnutrición, enfermedad de Simmonds, shock circulatorio debido a hemorragias, hiperinsulinismo, u otras causas. Las personas con hipotensión secundaria se sienten débiles, cansadas y ocasionalmente se quejan de mareos y vahídos.

Otro tipo de baja presión arterial, hipotensión postural, está, como su nombre lo indica, asociada con cambios en la posición. Generalmente cuando una persona se encuentra parada, la presión de la sangre se eleva en respuesta a la energía ejercida para ese movimiento.¹⁰

3.4.4. Arritmia.

En general, las arritmias cardiacas provienen de trastornos en la formación de los impulsos o en su conducción. Están basadas en los trastornos fisiológicos de la iniciación y de la propagación del impulso cardiaco. Es útil para comprender las anomalías electrocardiográficas que acompañan a tales trastornos. Desde el punto de vista práctico, lo más sencillo es comprobar si el ritmo cardiaco es regular o irregular, y si la frecuencia es particularmente rápida (taquicardia), anormalmente lenta (bradicardia), o normal.¹⁵

3.4.4.1. Taquicardia.

En los adultos en reposos la frecuencia normal del corazón varía entre 60 y 90 por minuto; la de los niños se halla entre 100 y 150. En personas de mas de 60 años la frecuencia cardiaca tiende a ser lenta, muchas veces entre 50 y 75 por minuto. En la taquicardia el impulso cardiaco se origina normalmente en el nódulo sino auricular, pero el ritmo está aumentado hasta mas de 100 por minuto (adulto).

A veces una taquicardia se observa sin causa aparente. Hipertiroidismo o una anemia que pasaron inadvertidas pueden explicar la taquicardia; debe pensarse en ellos para establecer él diagnostico. A veces una taquicardia persistente solo desaparece al suprimir el uso del tabaco, alcohol, café en cantidades excesivas o fármacos simpaticomiméticos.¹⁰

3.4.4.2. Bradicardia.

Hay bradicardia cuando el impulso nace normalmente en el nódulo sino auricular, pero con una frecuencia inferior a 50 por minuto.

Generalmente la bradicardia no produce síntomas, pero cuando el ritmo es extraordinariamente lento puede haber disnea, palpitaciones, molestia precordial, vértigo o síncope.¹⁵

3.4.5. Isquemia.

La isquemia se refiere a la falta de aporte sanguíneo a un tejido u órgano, que de ser persistente conduce a una necrosis. Los órganos más sensibles a una isquemia son el cerebro, el miocardio y el riñón.¹⁶

3.4.6. Infarto al miocardio.

Significa que un coágulo de sangre se ha formado dentro del corazón o de los vasos sanguíneos, debido generalmente a una reducción de la velocidad de la circulación o a una alteración de las paredes de los vasos o de sangre. La habilidad del corazón para funcionar eficientemente depende principalmente del estado del músculo del corazón o miocardio, por lo tanto la vida misma depende, en su mayor parte, del estado en que se encuentren los vasos sanguíneos que llevan el nutriente al miocardio

El bloqueo u oclusión de la arteria coronaria puede desarrollarse rápida o lentamente y la enfermedad coronaria puede ser benigna o severa, súbita y fatal. Si se desarrolla lentamente, el miocardio es privado gradualmente de su suministro de sangre y no puede funcionar eficientemente. La condición se manifiesta como angina pectoris, que está

caracterizada por dolor debajo del esternón producido por esfuerzos y aliviado por descanso.

Si la oclusión se presenta rápidamente, como en casos de oclusión coronaria aguda, puede ocurrir una de dos cosas. Puede resultar muerte súbita, si el bloqueo incluye una arteria grande u ocurre un miocardio que se encontraba dañado anteriormente. Si una rama más pequeña que la arteria coronaria es obstruida las posibilidades de que la persona se recupere son buenas. Esta enfermedad es mayormente de la edad madura, siendo relativamente rara en individuos menores de cuarenta años y es más común en hombres que en mujeres. Se ha encontrado mas frecuentemente entre trabajadores profesionales que entre trabajadores manuales.¹⁰

3.5. Receptores.

Se denomina receptor al sitio de acción del principio activo de un fármaco, el cual es el responsable del efecto farmacéutico. El estudio de la interacción del principio activo con el receptor lo lleva a cabo la farmacodinámica.

En general, los receptores son proteínas integrales (macromoléculas polipeptídicas) que están incrustadas en la bicapa fosfolípida de la membrana celular o bien se encuentran en el citoplasma de la célula. Las proteínas membranales, típicamente, funcionan en el ambiente de la membrana; consecuentemente con sus propiedades y mecanismos de acción dependientes del ambiente fosfolípido.

Para apreciar el mecanismo de acción de los principios activos es importante entender las fuerzas de interacción que el principio activo ejerce sobre el receptor. Las fuerzas involucradas en el complejo principio activo receptor son las mismas fuerzas experimentadas por todas las interacciones de moléculas orgánicas, que incluyen enlaces covalentes, interacciones iónicas (electrostáticas), interacciones ion-dipolo y dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno, interacciones de transferencia de carga, interacciones hidrofóbicas e

interacciones de Van der Waals. Las interacciones débiles usualmente son posibles solo cuando las superficies moleculares están cercanas y complementarias, esto es, la fuerza de enlace es dependiente de la distancia. La formación espontánea de un enlace entre átomos ocurre con una disminución de la energía libre, esto es, que el ΔG es negativo. En general, los enlaces formados entre un principio activo y un receptor son interacciones débiles no covalentes; consecuentemente, los efectos producidos son reversibles. Con esto, un principio activo comienza a inactivarse tan pronto su concentración en los fluidos extracelulares disminuyen.

Las bajas concentraciones de principios activos y receptores en el torrente sanguíneo y otros fluidos biológicos, la ley de acción de masas por si sola no puede explicar la habilidad de pequeñas dosis de principios activos específicos estructuralmente para provocar una respuesta total por combinación con todo, o prácticamente todos los receptores apropiados. El siguiente cálculo soporta la noción de que algo mas que la acción de masas se requiere para obtener la interacción receptor - principio activo. Un mol de principio activo contiene 6.02×10^{23} moléculas (número de Avogadro). Si el peso molecular de un principio activo en promedio es de 200 g/mol, entonces 1 mg (dosis efectiva) contendrá $6.02 \times 10^{23} (10^{-3}) / 200 = 3 \times 10^{18}$ moléculas de principio activo. El organismo humano esta compuesto de cerca de 3×10^{13} células. Por lo tanto en cada célula actuaran aproximadamente $3 \times 10^{18} / 3 \times 10^{13} = 10^5$ moléculas de principio activo. Un eritrocito contiene cerca de 10^{10} moléculas. Suponiendo que el mismo numero de moléculas se encuentran en una célula, entonces para cada molécula de principio activo, hay $10^{10} / 10^5 = 10^5$ moléculas de cuerpo humano.²

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1. Materiales, reactivos, equipo, software y hardware.

Reactivos:

- Compuestos fenólicos y compuestos aromáticos, en cuya estructura se encuentren grupos hidroxilos.
- Formaldehído.
- Morfolina.
- Etanol.
- Metanol.
- Cloroformo.
- Acetona.
- Acetato de etilo.
- Hexano.
- Dimetil sulfóxido.
- Sílica gel.
- Celita.
- Alúmina.
- Sulfato de sodio anhidro.
- Bicarbonato de sodio.
- Sustancias reveladoras para TLC.
- Carbón activado.

Material:

- Matríz Erlenmeyer 25, 50, 125, 250, 500 mL
- Matríz de bola 25, 50, 125, 250, 500 mL
- Matríz kitasato 25, 50, 125, 250, 500 mL
- Embudo de filtración.
- Embudo de separación 250 mL
- Embudo Buchner.
- Refrigerante.
- Agitador magnético.
- Mantilla de calentamiento.
- Reóstato.
- Rotavapor.
- Columna cromatográfica.
- Placa cromatográfica.
- Refrigerantes.
- Pipetas graduadas (diferentes volúmenes).
- Probetas (diferentes volúmenes).
- Pipetas Pasteur

Equipo:

- Aparato para determinación manual de puntos de fusión MEL-TEMP.
- Espectrofotómetro de masas acoplado con cromatografía de gases.
- Espectrofotómetro de infrarrojo.
- Resonancia magnética nuclear.

Software:

- ChemWindow Suite 5.
- ACD Labs Freeware Ver. 4.0.
- Sci Finder Scholar Edition 2004.
- Pass. Ver. 1.5
- Spartan SGI 5.1.3 Open GL.

Hardware:

- Antara 2 Silicon Graphics Octane 2.
- PC Pentium IV

4.2. Métodos experimentales para la síntesis de compuestos morfolínicos derivados de fenol.

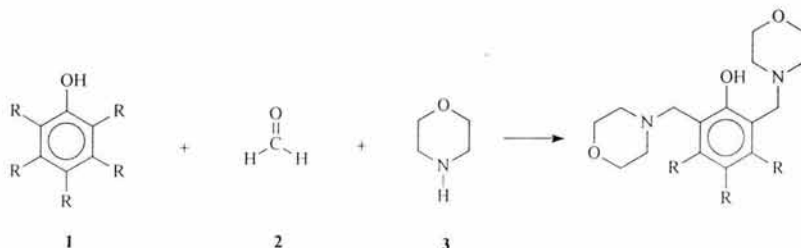
Se llevaron a cabo las reacciones de síntesis por dos métodos diferentes: sustitución electrofílica aromática y reacción de Bases de Mannich, los procedimientos se presentan a continuación:

4.2.1 Procedimiento experimental.

- a) Para ambas reacciones se realizan los cálculos para determinar los volúmenes y las masas de los reactivos a emplear, una vez realizados los cálculos y pesados y medidos los reactivos, la metodología a seguir es la siguiente:

Sustitución Electrofílica Aromática (SEA).

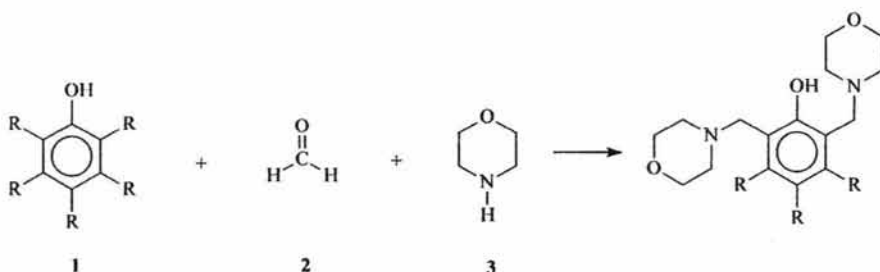
- b) En un matríz de bola se agrega el fenol correspondiente (1), junto con el aldehído (2) y metanol necesario, el matríz se coloca sobre un agitador dentro de una mantilla de calentamiento y con ayuda del reóstato se regula la temperatura, aparte en un matríz Erlenmeyer se mide la morfolina (3) y se agrega metanol, esta mezcla se agrega gota a gota en la reacción del fenol-formaldehído, una vez terminada la adición se coloca sobre el matríz el equipo necesario para el reflujo, el tiempo que se lleva cada reacción va a depender del seguimiento dado por cromatografía en placa fina. Se obtuvo una mezcla que se purificó posteriormente.



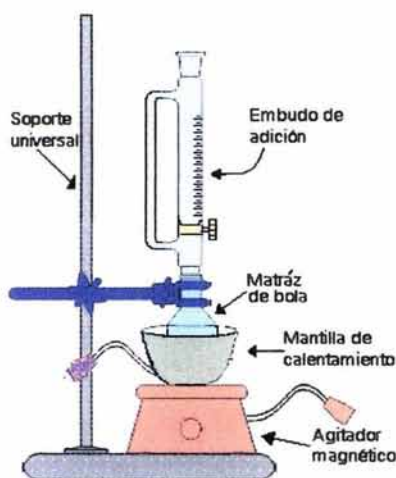
R= H, OH, CH_n, COH, OCH₃,

Base de Mannich

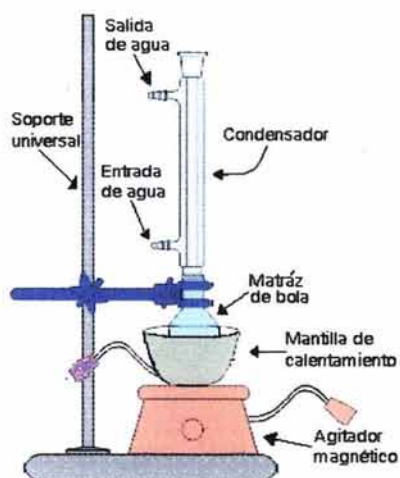
- c) Otro de los métodos de reacción se basa en el orden de adición de cada uno de los reactivos. El siguiente orden de adición se efectuó para los compuestos aromáticos que contienen grupos carbonilo o aminas como sustituyentes, esto con el fin de evitar reacciones secundarias. En un matraz de bola se agregan el formaldehído (2) junto con la morfolina (3) en metanol, esta mezcla de reacción se pone en calentamiento y agitación. El fenol (1) correspondiente se disuelve en metanol y este se adiciona gota a gota mediante un embudo de adición. Esta adición debe ser muy lenta.



R= H, OH, CH_n, COH, OCH₃,



Montaje de equipo para adición



Montaje de equipo para reflujo

- d) El seguimiento de cada una de las reacciones, se lleva a cabo por cromatografía de placa fina (TLC), y para poder elegir el sistema correspondiente para cada muestra es necesario probar con diversas mezclas de disolventes, esto de acuerdo a la polaridad de nuestro derivado.

Para revisar las placas, estas serán observadas en lámpara de UV, tanto en onda corta como en onda larga y por medio de sustancias reveladoras.

- e) La purificación de los compuestos una vez terminada la reacción, se realiza mediante los siguientes métodos dependiendo de la cantidad de impurezas y productos presentes en la reacción.
1. Lavado con carbón activado, seguido de filtración con celita y sílica gel.
 2. Cromatografía en placa gorda, separación de las fracciones y la suspensión de estas en disolvente, filtración, lavado con carbón activado y filtración con celita.
 3. Cromatografía en columna, utilizando alúmina o sílica gel.

Al final de cada método de separación se prosigue con una concentración del producto suspendido, para finalmente obtener el producto puro, ya sea en estado sólido o líquido según la naturaleza del compuesto.

- f) Una vez obtenidos los compuestos puros, estos se caracterizan mediante estudios espectrofotométricos de resonancia magnética nuclear de carbono 13 y protón, de infrarrojo y de masas.

La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó con los equipos de Infrarrojo Magna FT IR 560 Nicolet y un detector de masas Finnigan MAT GCQ™ GC/MS System GCQ Plus Thermo Quest, Finnigan, localizados en la Nave 3000 en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1. La espectroscopía de Resonancia

Magnética Nuclear (^{13}C y ^1H) se realizó con un equipo Varian FT-200 a 300 y 400 Mhz. en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

4.2.2 Estudio teórico - computacional de actividad biológica (PASS).

Este estudio se lleva a cabo haciendo la representación de una molécula de manera gráfica, esto es dibujar la molécula en el programa ChemSketch 4.0, una vez dibujada la molécula, se ingresa al programa PASS, se indica el porcentaje mínimo requerido de actividad biológica, finalmente el programa mediante una base de datos hecha con diversos estudios QSAR, desplegará las posibles actividades para dicho compuesto.

4.2.3. Estudio teórico - computacional de propiedades en ACD Labs.

Para poder obtener las propiedades teóricas de los compuestos, es necesario dibujar la estructura en dos dimensiones en uno de los subprogramas (ChemSketch 4.0). Una vez dibujada la estructura, se obtendrán las siguientes propiedades: nomenclatura, espectros teóricos de RMN ^{13}C y ^1H , propiedades físicas y fisicoquímicas.

4.2.3. Estudio teórico - computacional de optimización geométrica molecular.

Los estudios teóricos computacionales para una optimización geométrica molecular se llevan a cabo de la siguiente manera:

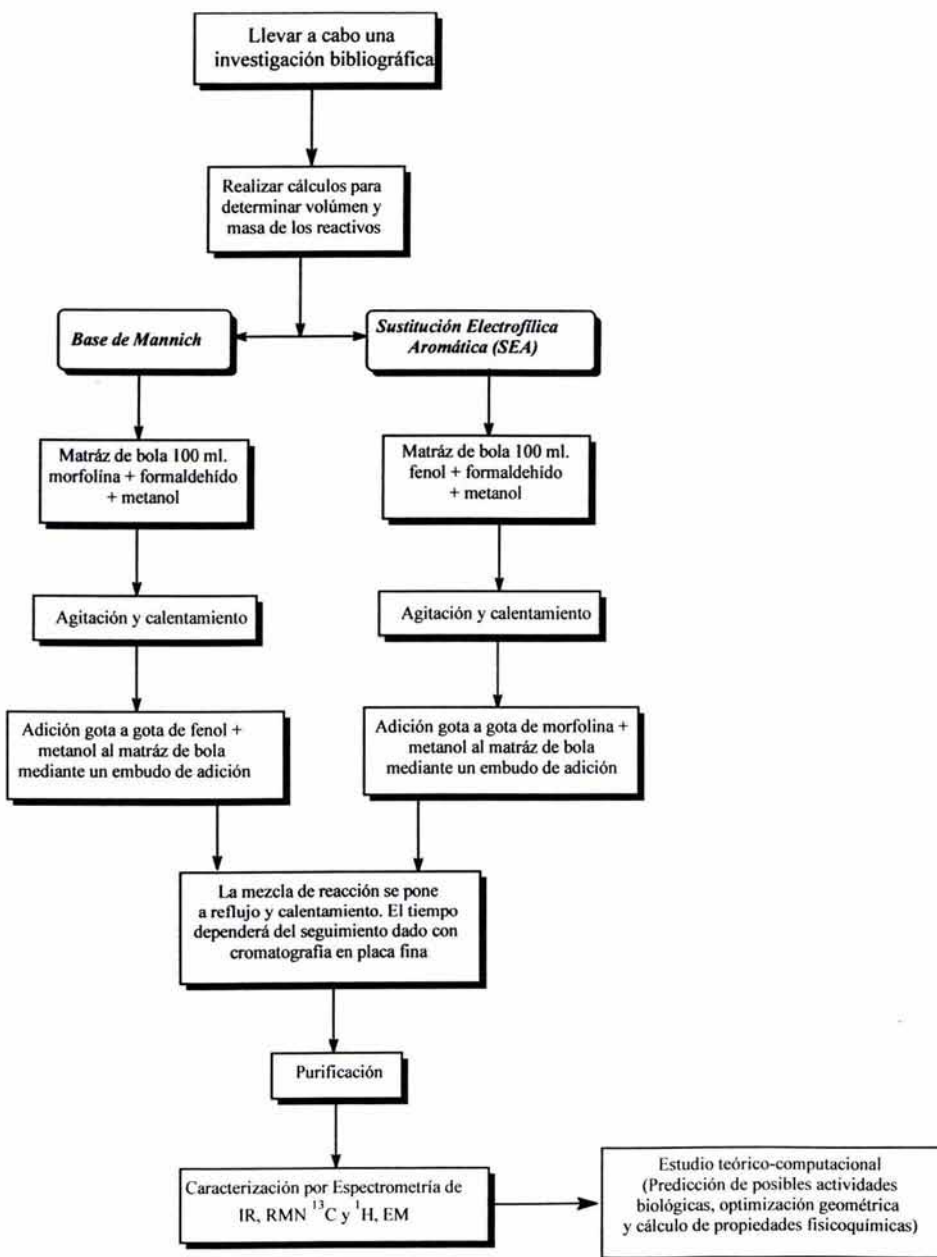
En el programa Spartan se dibuja la molécula deseada, una vez dibujada, se seleccionan los parámetros necesarios utilizando un método PM3 para llevar a cabo la optimización geométrica.

Una vez seleccionados los parámetros y el método obtendremos los siguientes datos: cargas efectivas sobre los átomos y energía de orbitales HOMO y LUMO, optimización molecular, energía total del sistema, efectos de resonancia e inductivos, potenciales de ionización, afinidades electrónicas, etc.

Los estudios teórico - computacionales se realizaron con los programas de cómputo ACD Labs Freeware Ver. 4.0., Pass. Ver. 1.5 y Spartan SGI 5.1.3 Open GL. Para los trabajos de modelaje molecular se necesitó de un equipo Antara 2 Silicon Graphics Octane 2, dichas actividades se realizaron en el Laboratorio de Química Medicinal dentro de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

4.3. Diagrama de flujo.

Cada una de las etapas de este estudio se esquematiza en el siguiente diagrama de flujo:



5. RESULTADOS

Los resultados que a continuación se muestran en forma de tablas corresponden a los datos obtenidos tanto experimentales como teóricos.

La primera serie de tablas corresponde a los datos obtenidos experimentalmente y a la caracterización espectroscópica y espectrométrica. Las referencias para cada uno de los compuestos sintetizados, se encuentran numeradas.

La segunda serie de tablas es la que presenta los resultados que se obtuvieron mediante el programa de computo PASS. Las tablas muestran las posibles actividades biológicas y su porcentaje de actividad.

Finalmente se muestran una serie de tablas que muestran la optimización molecular (propiedades fisicoquímicas), además de las imágenes de las moléculas obtenidas por métodos semiempíricos (PM3), esto es, la conformación espacial de la molécula y las energías HOMO Y LUMO para cada uno de los compuestos sintetizados.

5.1. Resultados experimentales.

En las tablas de la 5.1.1 a la 5.1.10 se muestran los resultados experimentales para cada compuesto sintetizado

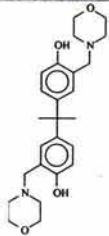
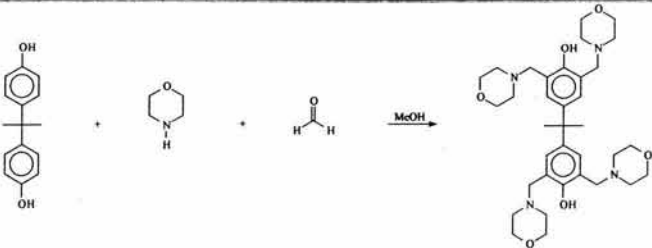
LQM-262-1		Reacción General		
				
<i>Propiedades Físicas de los reactivos</i>	Nombre	Bisfenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	228.29	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	2,2'-bis(1-metil-1-il-morfolin)bisfenol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	426.55	Método de obtención	Base de Mannich	
Fórmula molecular	C ₂₆ H ₃₄ O ₄ N ₂	Rendimiento	33.51 %	
Punto de fusión	156-158°C	Tiempo de reacción	5 días	
Referencias	21-26			

Tabla 5.1.1

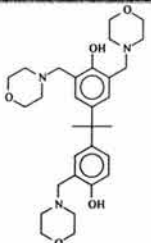
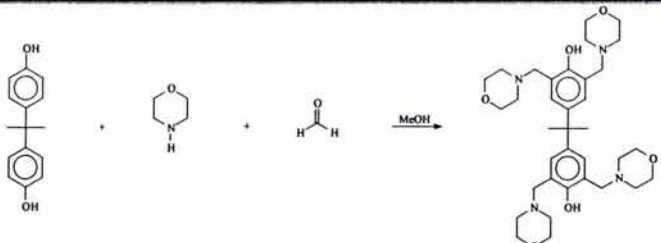
LQM-262-2		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	Bisfenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	228.29	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	2,2',6-tris(1-metil-1-il-morfolin)bisfenol		Características físicas	Líquido rojo viscoso
Masa molecular	525.68	Método de obtención	Base de Mannich	
Fórmula molecular	C ₃₀ H ₄₃ O ₅ N ₃	Rendimiento	50.53 %	
Punto de ebullición	248-250°C	Tiempo de reacción	5 días	
Referencia	No hay referencias reportadas			

Tabla 5.1.2

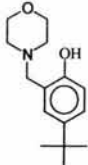
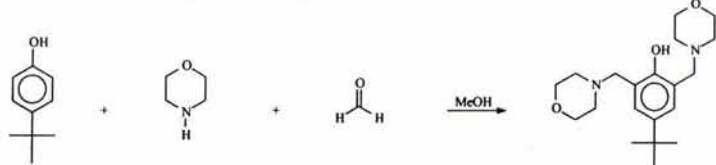
LQM-121-1		Reacción General		
				
<i>Propiedades Físicas de los reactivos</i>	Nombre	p-terbutilfenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	150	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	4-terbutil-2(1-metil-1-il-morfolin)fenol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	249.35	Método de obtención	Sustitución Electrofilica Aromática (SEA)	
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	Rendimiento	**	
Punto de fusión	72-74°C	Tiempo de reacción	58 horas	
Referencias	27-31			

Tabla 5.1.3

**El rendimiento para este producto no pudo calcularse, ya que únicamente se realizó la purificación

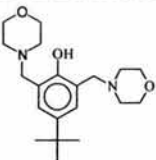
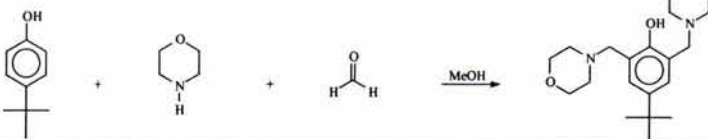
LQM-121-2		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	p-terbutilfenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	150	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	4-terbutil-2,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)fenol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	348.48	Método de obtención	Sustitución Electrofilica Aromática (SEA)	
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₃	Rendimiento	**	
Punto de fusión	126-128°C	Tiempo de reacción	58 horas	
Referencias	32-33			

Tabla 5.1.4

**El rendimiento para este producto no pudo calcularse, ya que únicamente se realizó la purificación

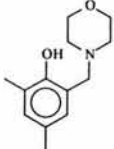
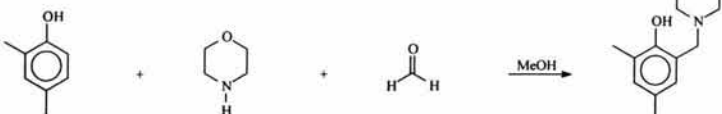
LQM-SC1		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	2,4-dimetilfenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	122.17	85.15	30.03
	Densidad	1.018 g/mL	0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	4,6-dimetil-2-(1-metil-1-il-morfolin)fenol		Características físicas	Líquido amarillo aceitoso
Masa molecular	221.29	Método de obtención	Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)	
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	Rendimiento	88.62 %	
Punto de ebullición	113°C	Tiempo de reacción	3 días	
Referencias	34-37			

Tabla 5.1.5

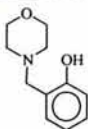
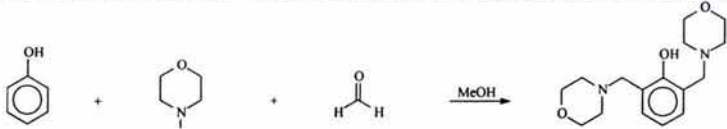
LQM-881-1		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	Fenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	100.7	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	2-(1-metil-1-il-morfolin)fenol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	193.24		Método de obtención	Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂		Rendimiento	**
Punto de fusión	88-90°C		Tiempo de reacción	4 días
Referencias	38-66			

Tabla 5.1.6

**El rendimiento para este producto no pudo calcularse, ya que únicamente se realizó la purificación

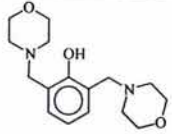
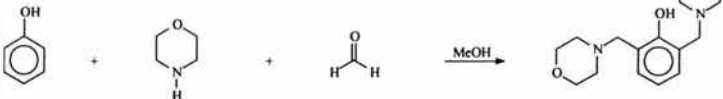
LQM-881-2		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	Fenol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	100.7	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	2,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)fenol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	292.00		Método de obtención	Sustitución Electrofilica Aromática (SEA)
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃		Rendimiento	**
Punto de fusión	124-126°C		Tiempo de reacción	4 días
Referencias	67-68			

Tabla 5.1.7

**El rendimiento para este producto no pudo calcularse, ya que únicamente se realizó la purificación

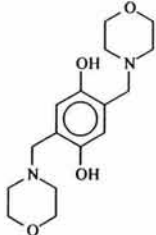
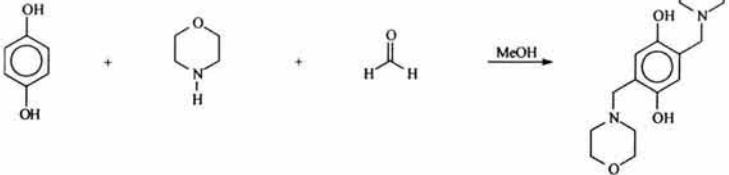
LQM-124		Reacción General		
				
<i>Propiedades</i>	Nombre	Hidroquinona; (1,4-benzenodiol)	Morfolina	Formaldehído
<i>Físicas de</i>	Masa molecular	110.11	85.15	30.03
<i>los reactivos</i>	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	4,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)hidroquinona 4,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)-1,4-benzenodiol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	308.37	Método de obtención	Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)	
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	Rendimiento	**	
Punto de fusión	174-176°C	Tiempo de reacción	7.5 horas	
Referencias	69-80			

Tabla 5.1.8

**El rendimiento para este producto no pudo calcularse, ya que únicamente se realizó la purificación

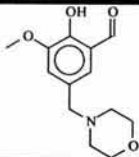
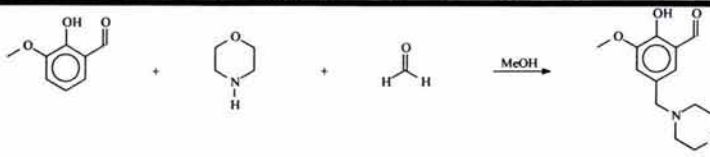
LQM-703		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	o-Vanillina 2-hidroxi-3-metoxi benzaldehído	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	152.15	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	99%	99%	37%
Nombre	5-(1-metil-1-il-morfolin)-o-vanillina. 2-hidroxi-3-metoxi-5(1-metil-1-il-morfolin)benzaldehído		Características físicas	Líquido ámbar viscoso
Masa molecular	251.28	Método de obtención	Base de Mannich	
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	Rendimiento	44.65 %	
Punto de ebullición	84°C	Tiempo de reacción	8 días	
Referencias	81-82			

Tabla 5.1.9

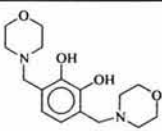
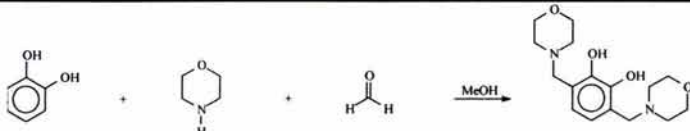
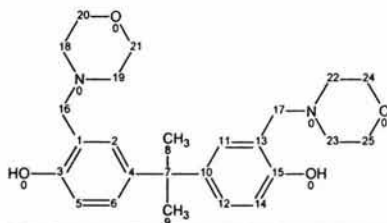
LQM-181		Reacción General		
				
<i>Propiedades físicas de los reactivos</i>	Nombre	Pirocatecol 1,2-benzenodiol	Morfolina	Formaldehído
	Masa molecular	110.11	85.15	30.03
	Densidad		0.8691 g/mL	1.083 g/mL
	Pureza	100%	99%	37%
Nombre	3,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)pirocatecol 3,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)-1,2-benzenodiol		Características físicas	Sólido cristalino traslucido
Masa molecular	308.37	Método de obtención	Base de Mannich	
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	Rendimiento	57.1 %	
Punto de fusión	172-174°C	Tiempo de reacción	2 días	
Referencias	83-101			

Tabla 5.1.10

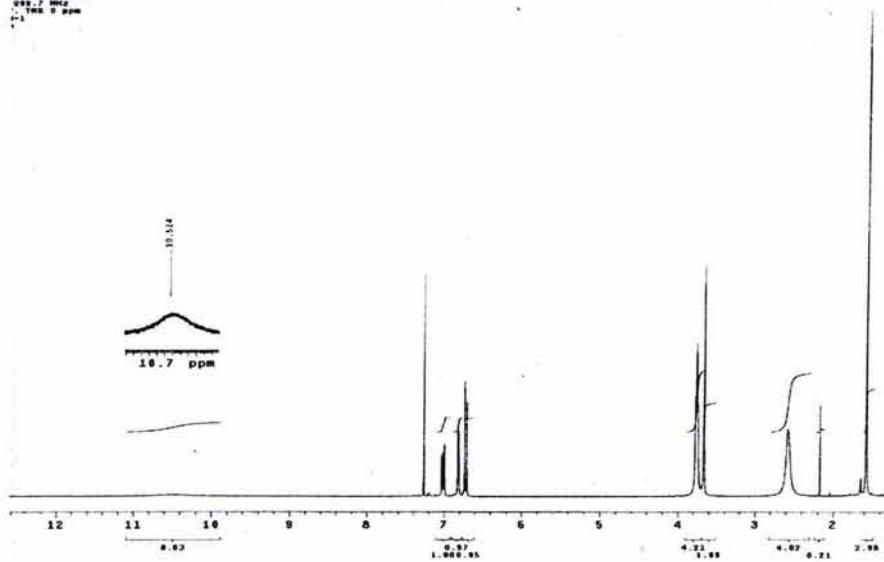
Caracterización Espectroscópica de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C y ^1H

LQM-262-1

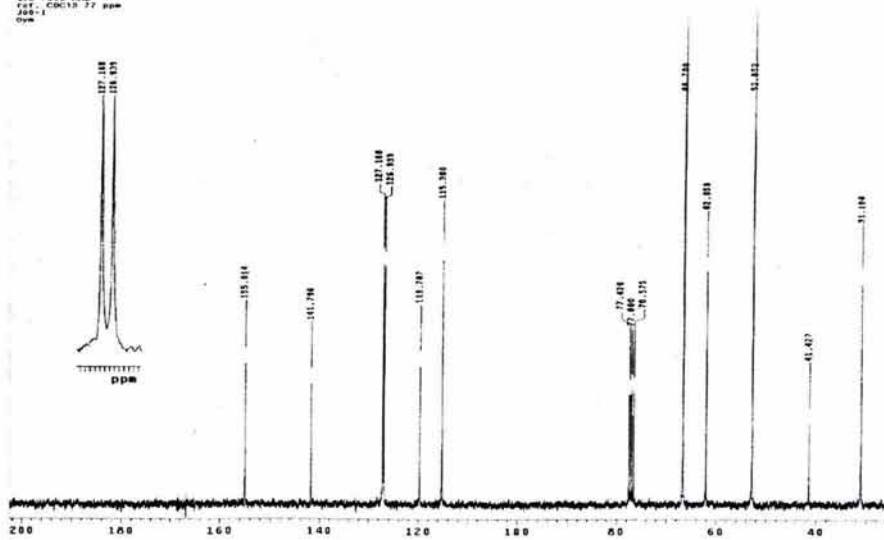


Desplazamientos RMN- ^{13}C				Desplazamientos RMN- ^1H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	129.7	127.168	0	2	9.101	10.524
2	CH	122.11	119.707	2	1	6.335	6.719
3	C	149.68	141.796	5	1	6.759	7.012
4	C	149.93	155.014	6	1	6.691	6.815
5	CH	116.9	115.300	8,9	6	1.57	1.583
6	CH	122.34	126.939	11	1	6.335	6.719
7	C	43.96	41.427	12	1	6.691	6.815
8	CH ₃	31.15	31.104	14	1	6.759	7.012
9	CH ₃	31.15	31.104	16	2	3.684	3.663
10	C	149.93	155.014	17	2	3.684	3.663
11	CH	122.11	119.707	18	2	2.3	2.575
12	CH	122.34	126.939	19	2	2.3	2.575
13	C	129.7	127.168	20	2	3.596	3.760
14	CH	116.9	115.300	21	2	3.596	3.760
15	C	149.68	141.796	21	2	3.675	3.774
16	CH ₂	49.07	52.852	22	2	2.221	2.575
17	CH ₂	49.07	52.852	23	2	2.221	2.575
18	CH ₂	54.73	62.059	24	2	3.596	3.760
19	CH ₂	54.73	62.059	25	2	3.675	3.760
20	CH ₂	66.12	66.700				
21	CH ₂	66.12	66.700				
22	CH ₂	54.73	62.059				
23	CH ₂	54.73	62.059				
24	CH ₂	66.12	66.700				
25	CH ₂	66.12	66.700				

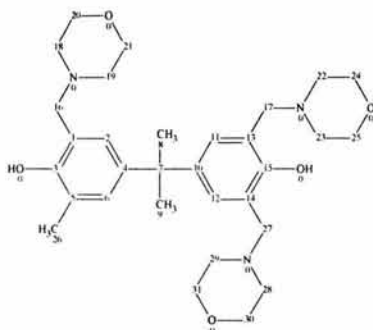
11
 agosto 2003
 Enrique Anguilar / Ana M. Velazquez
 902-2 / CDCl₃
 300 - MHz
 TMS 0 ppm



1004
 11 Agosto 2003
 Enrique Anguilar / Ana M. Velazquez
 902-2 / CDCl₃
 13C 75.3 MHz
 ref. CDCl₃ 77 ppm
 200-1
 DMS

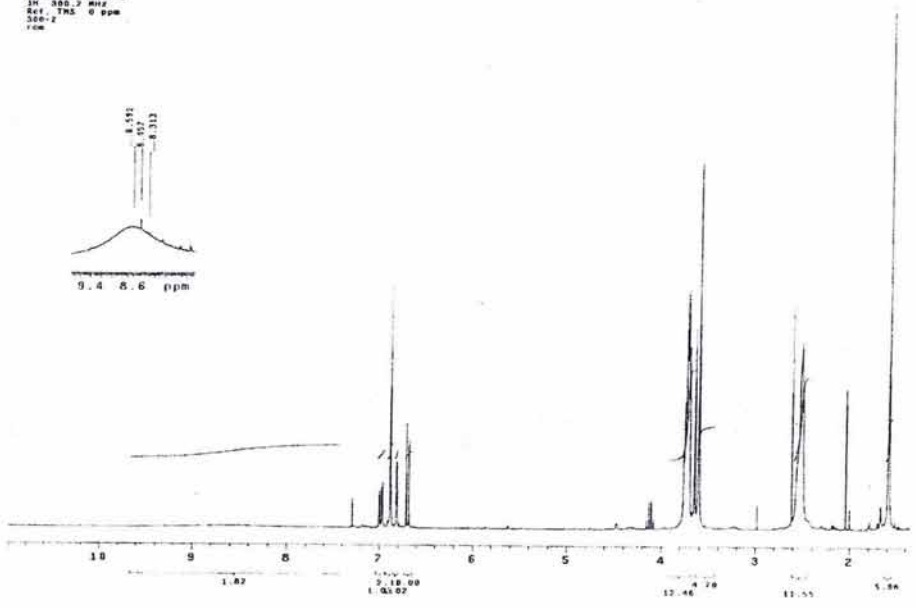


LQM-262-2

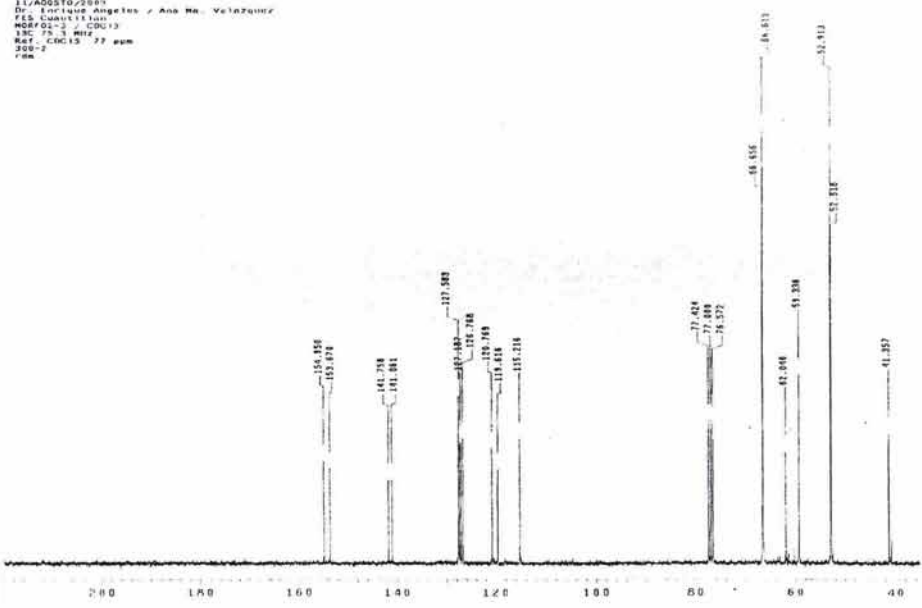


Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	129.7	127.583	0	2	11.123	8.592
2	CH	117.12	119.616	2	1	6.177	6.712
3	C	149.68	153.670	5	1	6.759	6.993
4	C	154.68	154.950	6	1	6.533	6.820
5	CH	116.9	115.216	8,9	6	1.57	1.586
6	CH	117.35	120.769	11	1	6.271	6.884
7	C	45.17	41.357	12	1	6.271	6.884
8	CH ₃	31.15	31.036	16	2	3.684	3.646
9	CH ₃	31.15	31.036	17	2	3.455	3.605
10	C	141.28	141.061	18	2	2.221	2.547
11	CH	123.24	126.768	19	2	2.221	2.547
12	CH	123.24	126.768	20	2	3.596	3.746
13	C	123.44	127.187	21	2	3.596	3.746
14	C	123.44	127.187	22	2	2.221	2.547
15	C	142.82	141.758	23	2	2.221	2.547
16	CH ₂	49.47	59.336	24	2	3.596	3.746
17	CH ₂	49.07	52.913	25	2	3.596	3.746
18	CH ₂	54.73	62.046	26	2	3.455	3.605
19	CH ₂	54.73	62.046	27	2	2.221	2.547
20	CH ₂	66.12	66.656	27	2	2.3	2.514
21	CH ₂	66.12	66.656	28	2	2.221	2.547
22	CH ₂	54.73	62.046	28	2	2.3	2.514
23	CH ₂	54.73	62.046	29	2	3.596	3.746
24	CH ₂	66.12	66.656	30	2	3.596	3.746
25	CH ₂	66.12	66.656				
26	CH ₂	49.07	52.913				
27	CH ₂	54.73	62.046				
28	CH ₂	54.73	62.046				
29	CH ₂	66.12	66.656				
30	CH ₂	66.12	66.656				

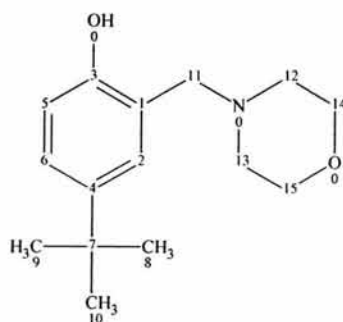
USM1
 11/AGOSTO/2003
 Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez
 FLS: Constitucion
 MDRF02-3 / CDC13
 IN: 330.7 MHz
 Ref: TMS 0 ppm
 300-K
 raw



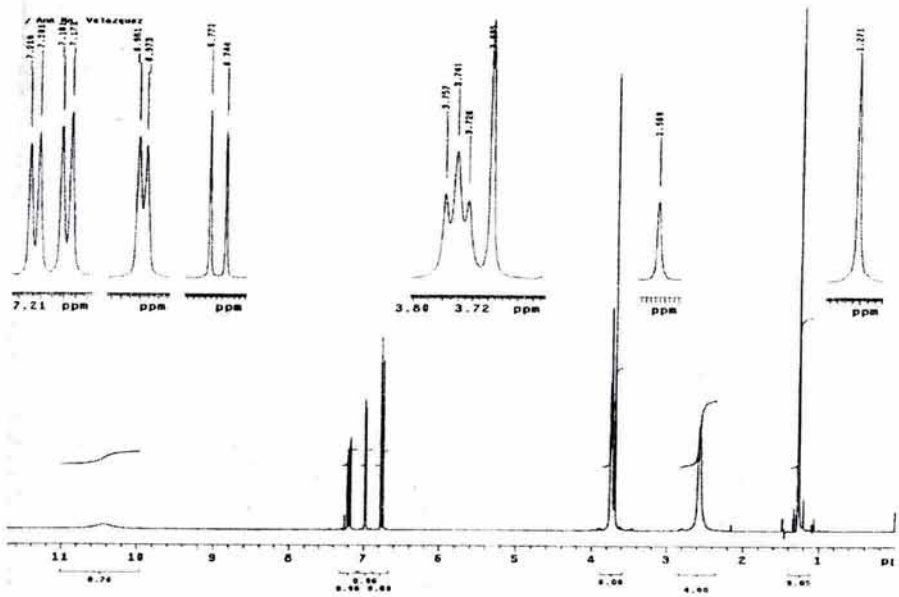
USM1
 11/AGOSTO/2003
 Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez
 FLS: Constitucion
 MDRF02-3 / CDC13
 IN: 75.2 MHz
 Ref: CDCl₃ 77 ppm
 200-K
 raw



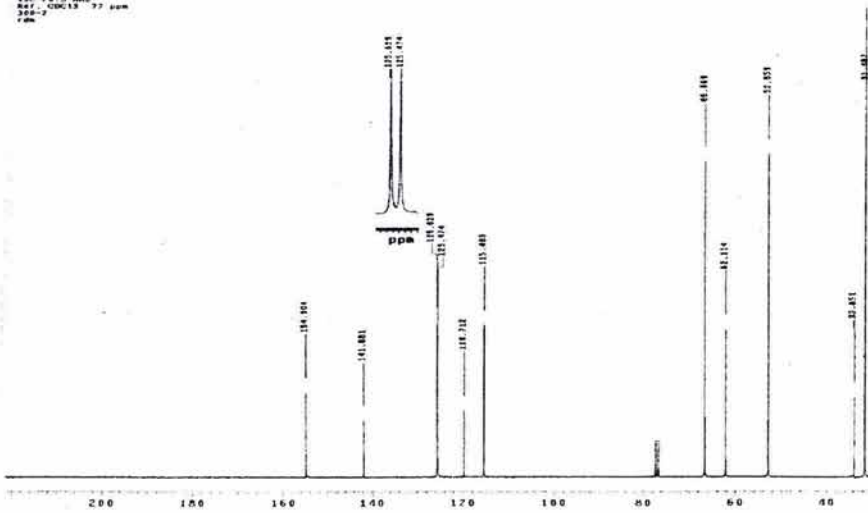
LQM-121-1



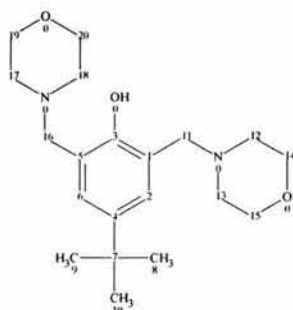
Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	129.42	119.712	0	1	9.101	10.434
2	CH	126.07	125.629	2	1	6.963	6.977
3	C	150	154.904	5	1	6.879	6.762
4	C	145.89	145.89	6	1	7.176	7.205
5	CH	116.62	115.403	10, 8, 9	9	1.245	1.271
6	CH	125.96	125.474	11	2	3.681	3.685
7	C	34.43	33.851	12	2	2.221	2.569
8	CH ₃	31.47	31.487	13	2	2.221	2.569
9	CH ₃	31.47	31.487	14	2	3.675	3.757
10	CH ₃	31.47	31.487	15	2	3.675	3.757
11	CH ₂	49.07	52.859				
12	CH ₂	54.73	62.114				
13	CH ₂	54.73	62.114				
14	CH ₂	66.12	66.669				
15	CH ₂	66.12	66.669				



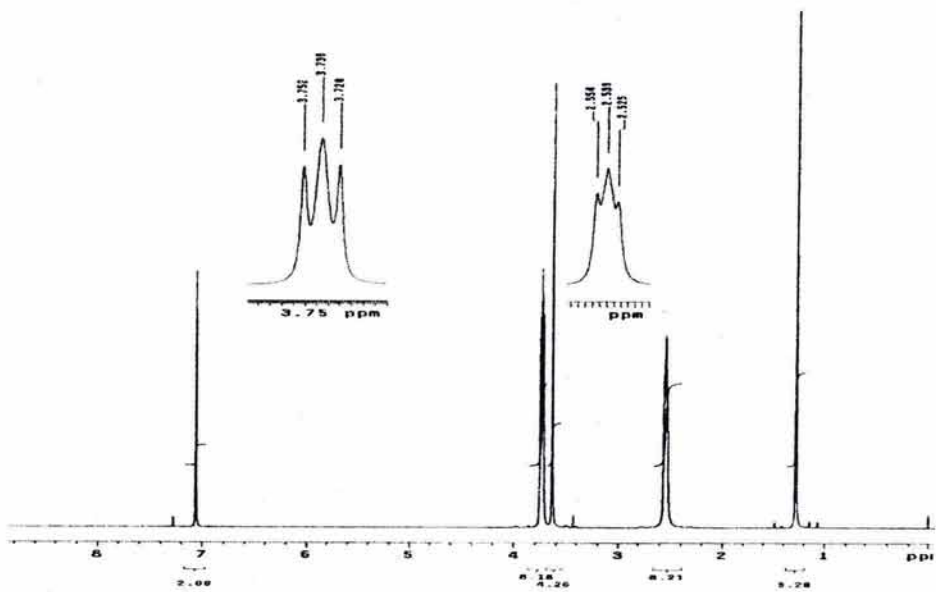
NAME
 11-ADONIS/2881
 Dr. Enrique Anguera / Ana M. Velazquez
 118 Comp 11-180
 MOPPS 2 / CDC13
 100 / 50.0 MHz
 Acq. / CDC13 77 ppm
 288-2
 F2



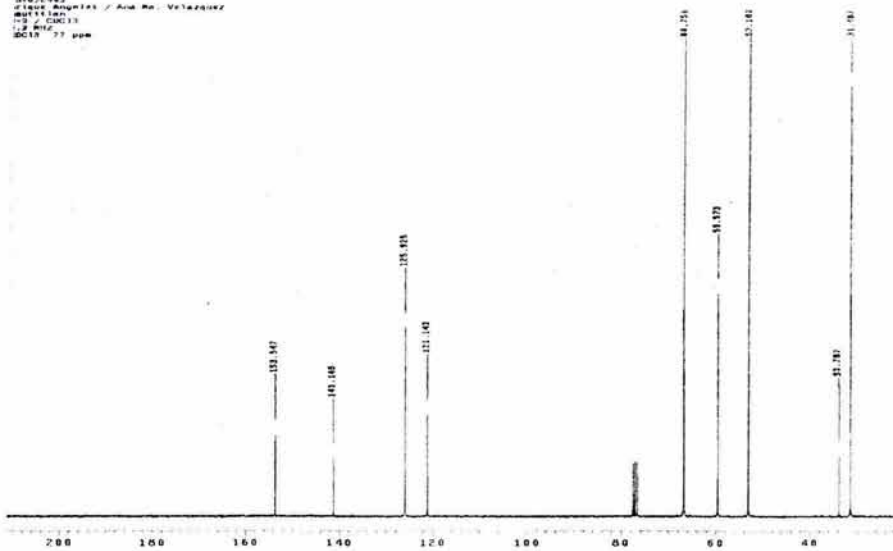
LQM-121-2



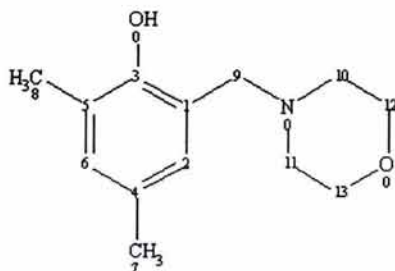
Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	123.17	121.142	0	1	13.146	10.708
2	CH	127.58	125.925	2	1	6.889	7.1
3	C	143.14	153.547	6	1	6.889	7.1
4	C	142.13	141.148	10, 8, 9	9	1.227	1.25
5	C	123.17	121.142	11	2	3.452	3.5
6	CH	127.58	125.925	12	2	2.3	2.554
7	C	34.3	33.787	13	2	2.3	2.554
8	CH ₃	30.85	31.487	14	2	3.675	3.752
9	CH ₃	30.85	31.487	15	2	3.675	3.752
10	CH ₃	30.85	31.487	16	2	3.452	3.5
11	CH ₂	49.47	53.100	17	2	2.3	2.554
12	CH ₂	54.73	59.573	18	2	2.3	2.554
13	CH ₂	54.73	59.573	19	2	3.675	3.752
14	CH ₂	66.12	66.756	20	2	3.675	3.752
15	CH ₂	66.12	66.756				
16	CH ₂	49.47	53.100				
17	CH ₂	54.73	59.573				
18	CH ₂	54.73	59.573				
19	CH ₂	66.12	66.756				
20	CH ₂	66.12	66.756				



010-0662
 J. Luis Angeles / Ana M. Velazquez
 04/11/05
 1:5 / CDCl₃
 125 MHz
 DC17 77 ppm

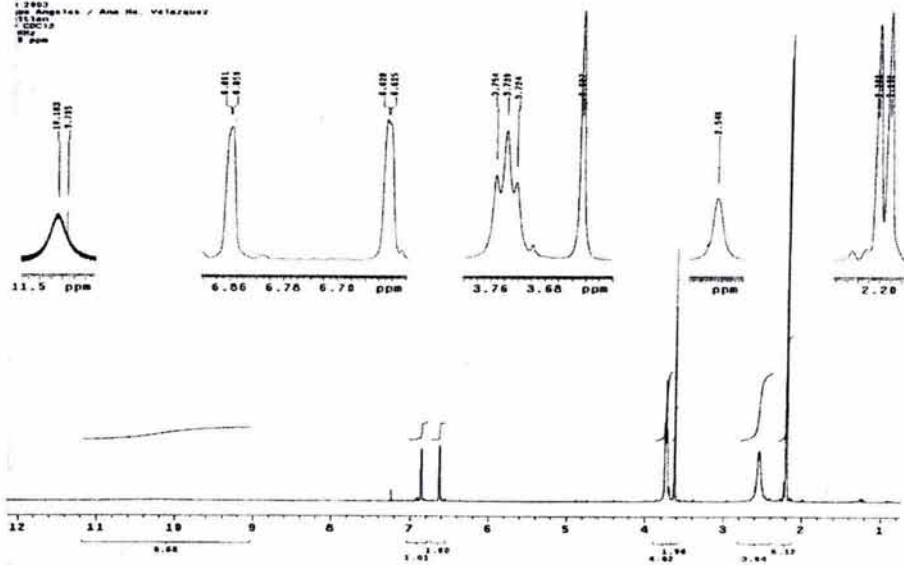


LQM-SC1

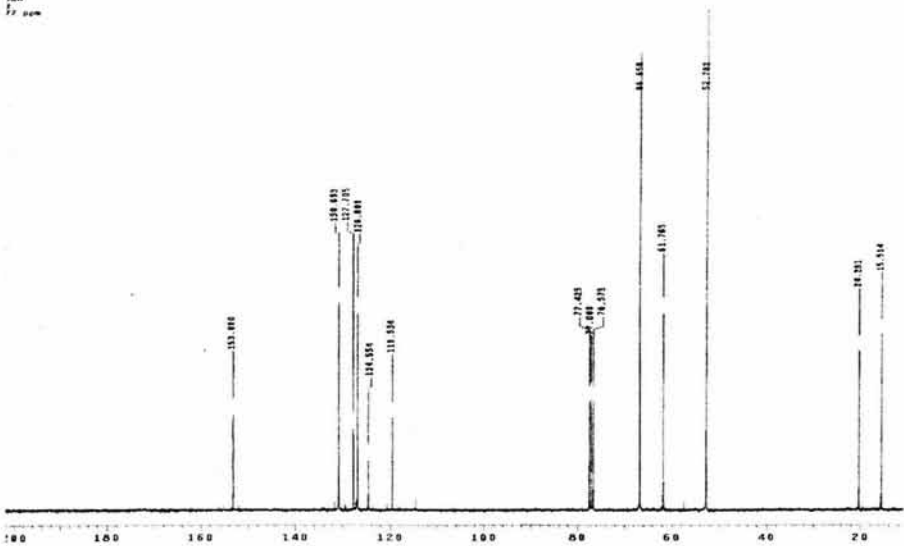


Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	129.4	127.705	0	1	10.052	11.5
2	CH	125.22	124.554	2	1	6.429	6.628
3	C	148.73	153.090	6	1	6.539	6.861
4	C	128.8	129.809	7	3	2.205	2.192
5	C	124.7	119.534	8	3	2.303	2.202
6	CH	131.12	130.693	9	2	3.624	3.627
7	CH ₃	20.4	20.281	10	2	2.221	2.546
8	CH ₃	15.6	15.514	11	2	2.221	2.546
9	CH ₂	49.47	52.782	12	2	3.675	3.754
10	CH ₂	54.73	61.765	13	2	3.675	3.754
11	CH ₂	54.73	61.765				
12	CH ₂	66.12	66.656				
13	CH ₂	66.12	66.656				

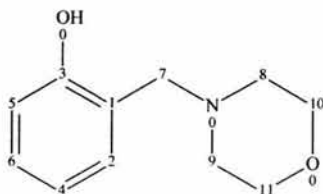
1.2852
 pp Angeles / Ana M. Velazquez
 10.30m
 500.13
 90z
 8 ppm



982
 Angeles / Ana M. Velazquez
 10.31
 500
 8 ppm

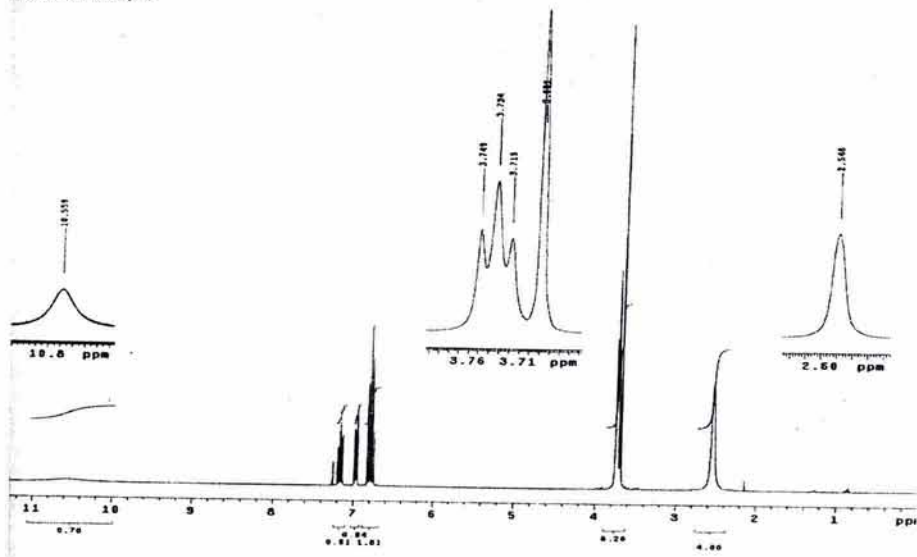


LQM-881-1

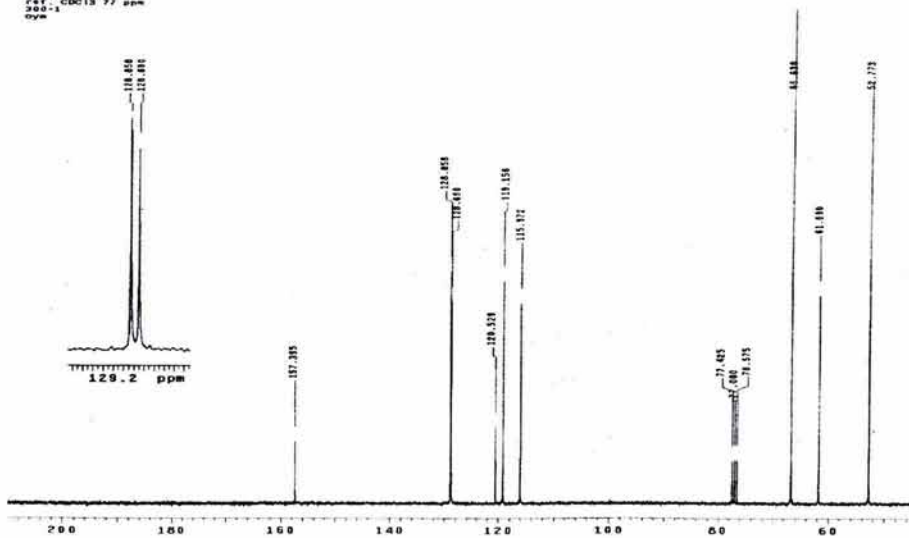


Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	127.5	120.529	0	1	9.93	10.559
2	CH	127.13	119.59	2	1	6.951	6.965
3	C	153.63	157.395	4	1	6.76	6.779
4	CH	115.91	115.972	5	1	7.118	7.19
5	CH	115.91	115.972	6	1	7.117	7.168
6	CH	128.92	128.858	7	2	3.66	3.689
7	CH ₂	48.66	52.773	8	2	2.3	2.548
8	CH ₂	54.73	61.690	9	2	2.3	2.548
9	CH ₂	54.73	61.690	10	2	3.675	3.734
10	CH ₂	66.12	66.630	11	2	3.675	3.734
11	CH ₂	66.12	66.630				

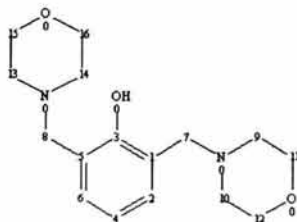
15 / Ana M. Velazquez



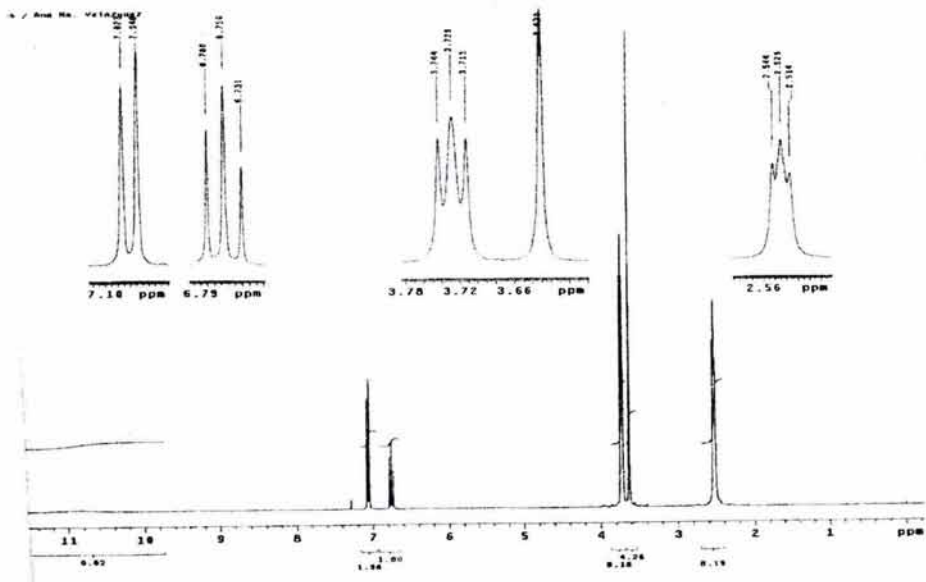
USA1
 11 Agosto 2003
 Dr. Enrique Angulo / Ana M. Velazquez
 mgfms-3 CDCl₃
 101.75.3 MHz
 7.01 - CDCl₃ 7.7 ppm
 200.3
 0.76
 0.81 1.01
 8.28
 4.00



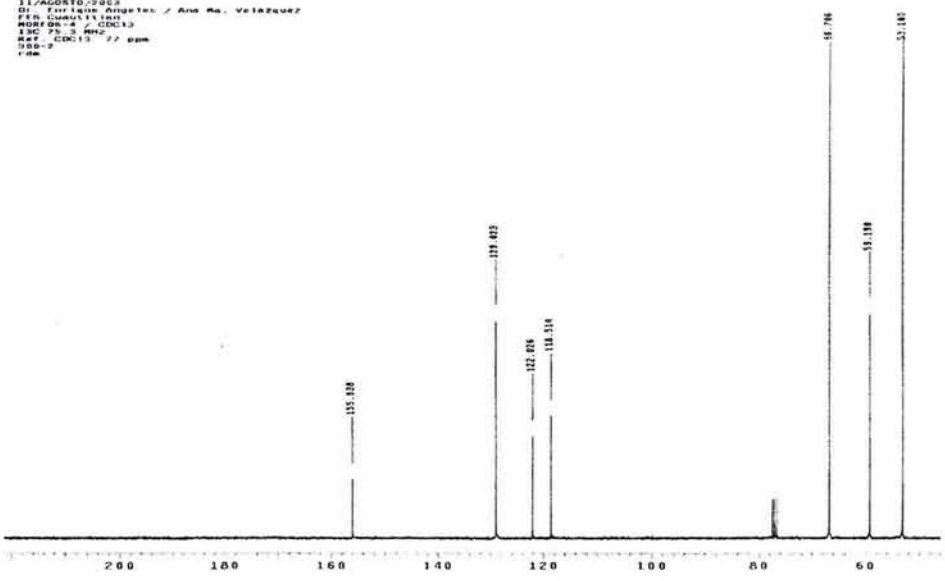
LQM-881-2



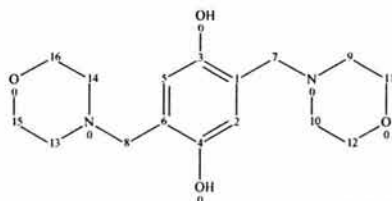
Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	127	129.023	0	1	13.146	10.866
2	CH	126.05	122.026	2	1	6.887	7.048
3	C	148.73	155.938	4	1	6.533	6.731
4	CH	125.49	118.514	6	1	6.887	7.073
5	C	127	129.023	7	2	3.541	3.630
6	CH	126.05	122.026	8	2	3.541	3.630
7	CH ₂	49.07	53.100	9	2	2.3	2.544
8	CH ₂	49.07	53.100	10	2	2.3	2.544
9	CH ₂	54.73	59.190	11	2	3.675	3.744
10	CH ₂	54.73	59.190	12	2	3.675	3.744
11	CH ₂	66.12	66.706	13	2	2.3	2.544
12	CH ₂	66.12	66.706	14	2	2.3	2.544
13	CH ₂	54.73	59.190	15	2	3.675	3.744
14	CH ₂	54.73	59.190	16	2	3.675	3.744
15	CH ₂	66.12	66.706				
16	CH ₂	66.12	66.706				



USA
 23/AGOSTO/2002
 Dr. Enrique Arqueles / Ana. No. Velazquez
 EIR. Químico S. L. 100
 RMR 00-4 / CDCl3
 ESC 75.3 MHz
 REF. CDCl3 77 ppm
 000-2
 rdm

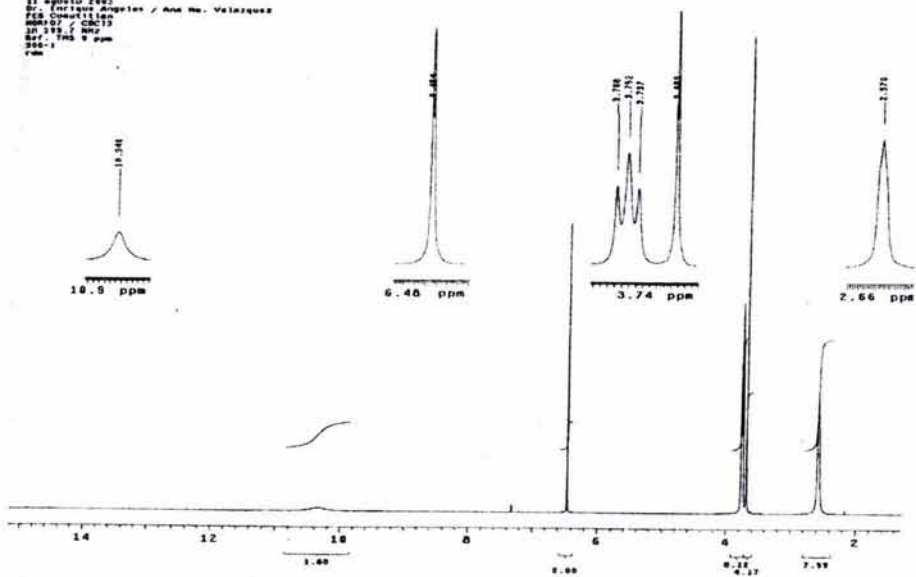


LQM-124

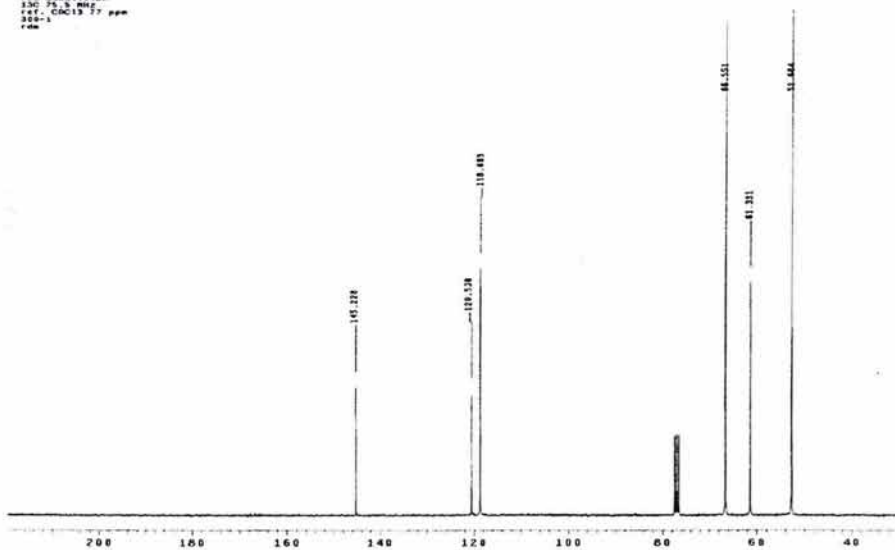


Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	120.96	120.538	0	2	8.237	10.345
2	CH	116.48	118.685	2	1	6.508	6.454
3	C	150.78	145.228	5	1	6.508	6.454
4	C	150.78	145.228	7	2	3.728	3.683
5	CH	116.48	118.685	8	2	3.728	3.683
6	C	120.96	120.538	9	2	2.3	2.570
7	CH ₂	49.01	52.684	10	2	2.3	2.570
8	CH ₂	49.01	52.684	11	2	3.675	3.768
9	CH ₂	54.73	61.331	12	2	3.675	3.768
10	CH ₂	54.73	61.331	13	2	2.3	2.570
11	CH ₂	66.12	66.551	14	2	2.3	2.570
12	CH ₂	66.12	66.551	15	2	3.675	3.768
13	CH ₂	54.73	61.331	16	2	3.675	3.768
14	CH ₂	54.73	61.331				
15	CH ₂	66.12	66.551				
16	CH ₂	66.12	66.551				

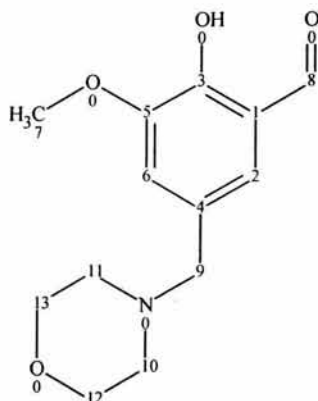
USA1
 13 agosto 2003
 Dr. Enrique Angelier / Ana Ma. Velazquez
 PFC Comunitat
 NMR07 / CDC13
 2D 1H-13C
 Ref: TMS 0 ppm
 300-1
 vsm



USA2
 13 agosto 2003
 Dr. Enrique Angelier / Ana Ma. Velazquez
 NMR07 / CDC13
 PFC Comunitat
 2D 13C-13C
 Ref: CDCl3 77 ppm
 300-1
 vsm

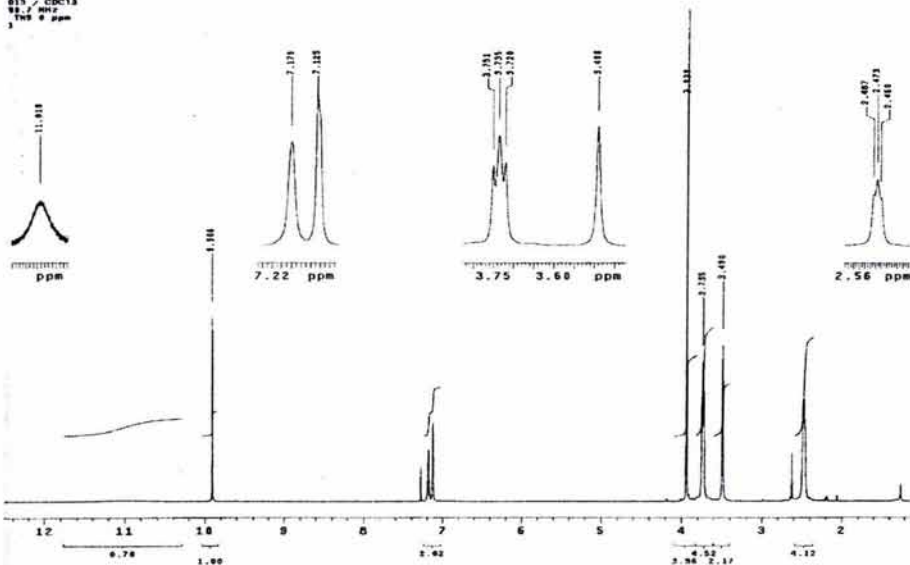


LQM-703

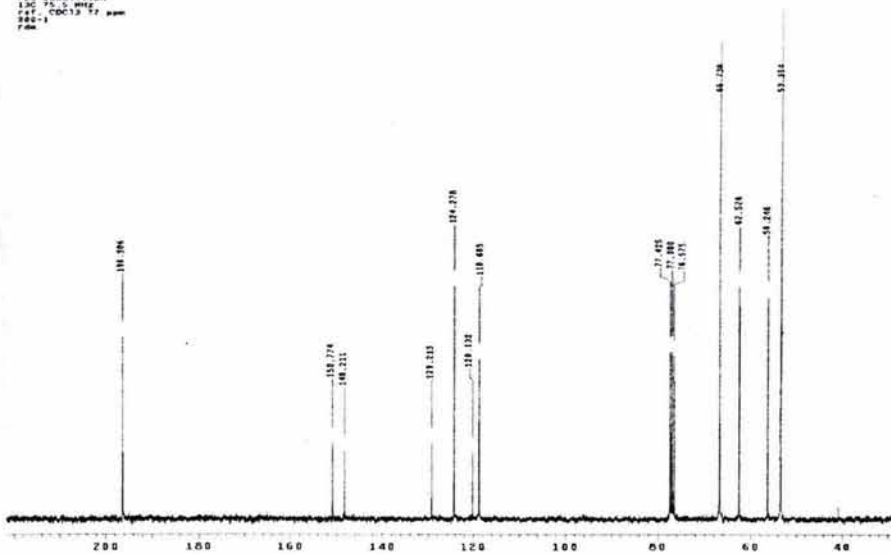


Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	122.64	120.132	0	1	10.795	11.019
2	CH	123.56	124.278	2	1	7.315	7.179
3	C	147.28	150.774	6	1	7.058	7.125
4	C	135.23	129.213	7	3	3.777	3.939
5	C	141.57	148.211	8	1	9.966	9.906
6	CH	115.44	118.685	9	2	3.634	3.735
7	CH ₃	55.8	56.246	10	2	2.221	2.487
8	CH	198.05	196.306	11	2	2.221	2.487
9	CH ₂	61.51	62.526	12	2	3.675	3.751
10	CH ₂	54.73	53.394	13	2	3.675	3.751
11	CH ₂	54.73	53.394				
12	CH ₂	66.12	66.738				
13	CH ₂	66.12	66.738				

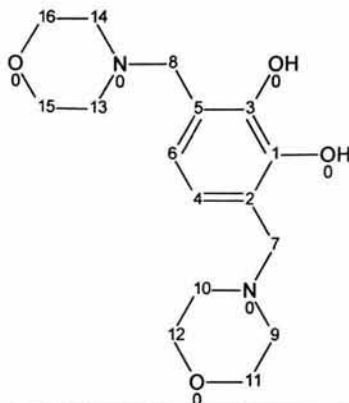
gmo 2003
 Enrique Angelier / Ana M. Velazquez
 Caudillo
 013 / CDCl₃
 98.7 MHz
 TMS 0 ppm



0041
 11 Agosto 2003
 D. Enrique Angelier / Ana M. Velazquez
 MOPD11 / CDCl₃
 F53 Caudillo
 13C 75.5 MHz
 TMS CDCl₃ 77 ppm
 302-1
 F56



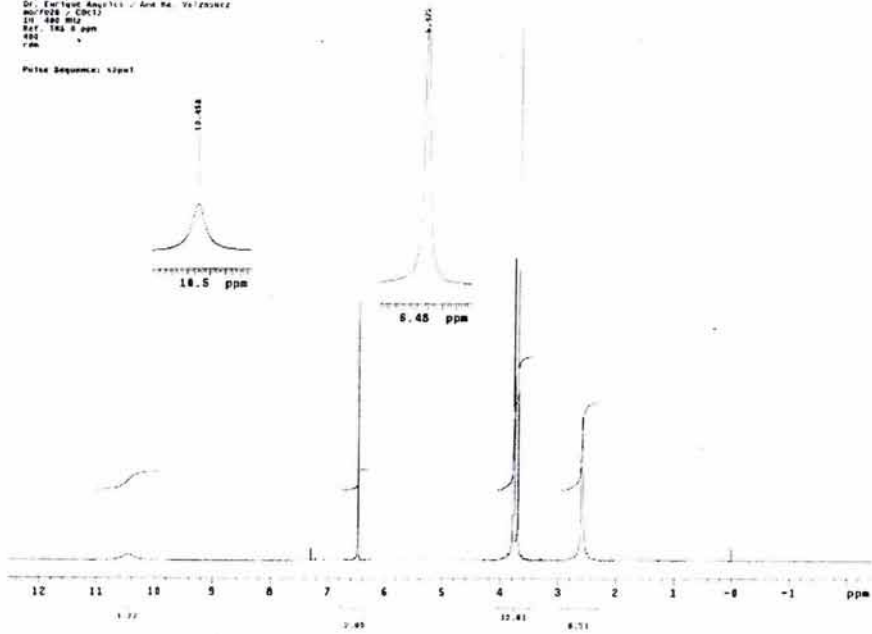
LQM-181



Desplazamientos RMN- ¹³ C				Desplazamientos RMN- ¹ H			
Carbón No.	CHn	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)	Posición	nH	δ Teórico (ppm)	δ Experimental (ppm)
1	C	147.66	145.317	0	2	11.208	10.458
2	C	111.34	118.908	4	1	6.562	6.472
3	C	147.66	145.317	6	1	6.562	6.472
4	CH	124.03	120.531	7	2	3.728	3.697
5	C	111.34	118.908	8	2	3.728	3.697
6	CH	124.03	120.531	9	2	2.3	2.587
7	CH ₂	49.01	52.738	10	2	2.3	2.587
8	CH ₂	49.01	52.738	11	2	3.675	3.765
9	CH ₂	54.73	61.326	12	2	3.675	3.765
10	CH ₂	54.73	61.326	13	2	2.3	2.587
11	CH ₂	66.12	66.614	14	2	2.3	2.587
12	CH ₂	66.12	66.614	15	2	3.675	3.765
13	CH ₂	54.73	61.326	16	2	3.675	3.765
14	CH ₂	54.73	61.326				
15	CH ₂	66.12	66.614				
16	CH ₂	66.12	66.614				

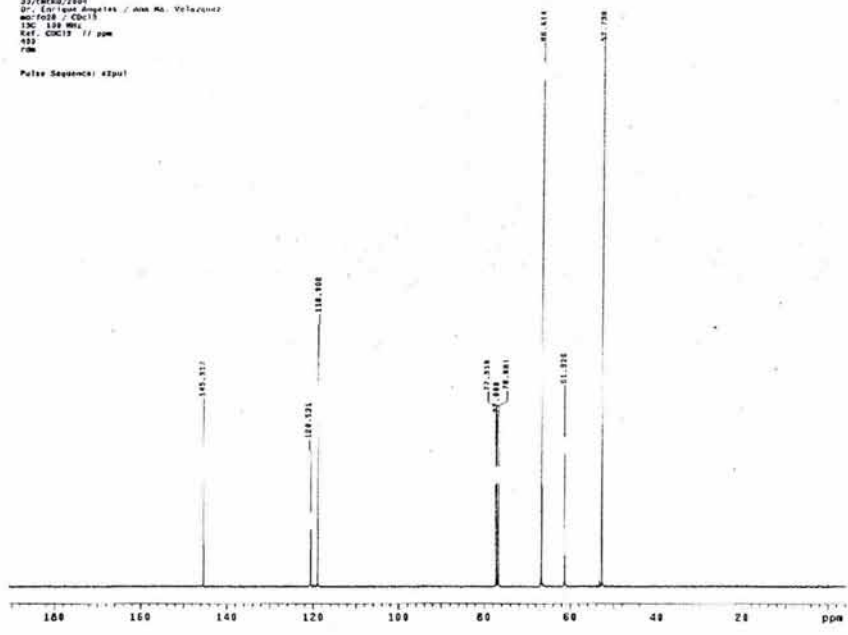
0002
 19/10/2022/1004
 Dr. Enrique Amador / Ana M. Velazquez
 mcrf026 / C013
 131 400 MHz
 Ref. 100.0 ppm
 400
 700

Pulse Sequence: zgpg1



0003
 23/10/2022/2204
 Dr. Enrique Amador / Ana M. Velazquez
 mcrf026 / C013
 130 100 MHz
 Ref. CDCl3 // ppm
 100
 700

Pulse Sequence: zgpg1



Caracterización Espectroscópica por Infrarrojo

LQM-262-1

Frecuencia vibracional (cm^{-1})	Grupo Funcional
1182.32	C-O
1407.73	C-N
1606.63	C=C
2998.90	C sp_3
3032.04	C sp_2
3416.57	OH

LQM-262-2

Frecuencia vibracional (cm^{-1})	Grupo Funcional
1043.09	C-O
1348.07	C-N
1672.93	C=C
2932.60	C sp_3
3158.01	C sp_2
3575.69	OH

LQM-121-1

Frecuencia vibracional (cm^{-1})	Grupo Funcional
1009.94	C-O
1361.33	C-N
1613.26	C=C
2919.34	C sp_3
3078.45	C sp_2
3423.20	OH

LQM-121-2

Frecuencia vibracional (cm^{-1})	Grupo Funcional
1122.65	C-O
1394.48	C-N
1619.89	C=C
2925.97	C sp_3
3482.87	OH

LQM-SC1

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
990.06	C-O
1407.73	C-N
1546.96	C=C
2965.75	C sp ₃
3476.24	OH

LQM-881-1

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
1116.02	C-O
1387.85	C-N
1613.26	C=C
3018.78	C sp ₂
3436.46	OH

LQM-881-2

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
1116.02	C-O
1394.48	C-N
1626.52	C=C
2992.27	C sp ₃
3502.76	OH

LQM-124

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
1062.91	C-O
1394.48	C-N
1633.15	C=C
2972.38	C sp ₃
3111.60	C sp ₂
3403.31	OH

LQM-703

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
1255.25	C-O
1414.36	C-N
1619.80	C=C
1712.71	C=O
3151.38	C sp ₂
3509.39	OH

LQM-181

Frecuencia vibracional (cm⁻¹)	Grupo Funcional
1062.98	C-O
1394.48	C-N
1646.41	C=C
2979.01	C sp ₃
3078.45	C sp ₂
3409.94	OH

5.2. Resultados de búsqueda en PASS (*Prediction Activity Spectra Substance*).

Otra de las actividades que se llevaron a cabo en este trabajo de tesis, fue determinar la posible actividad biológica de los compuestos sintetizados con un porcentaje de actividad mayor al 60 %, usando un programa de computo llamado PASS (*Prediction Activity Spectra Substance*). Los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos sintetizados se presentan en las tablas 5.2.1. a 5.2.10.

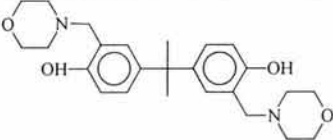
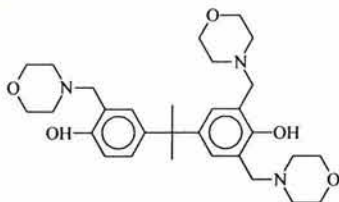
LQM-262-1	
	
11 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
80.8	Regulador del metabolismo de lípidos.
78.8	Analéptico cardiovascular.
78.7	Estimulante de la L lactasa dehidrogenasa.
76.2	Antiisquémico.
75.8	Antiisquémico cerebral.
73.2	Arritmogénico.
70.6	Inhibidor de oxireductasas.
63.6	Tratamiento de arteriosclerosis.
63.4	Tratamiento de isquemia miocardial.
60.7	Inhibidor de canales de calcio (voltaje sensitivo).
60.7	Antagonista de canales de calcio tipo N.

Tabla 5.2.1

LQM-262-2



10 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.

% de actividad	Actividad
80.6	Regulador del metabolismo de lípidos.
79.6	Antiisquémico.
77.7	Estimulante de la L lactasa dehidrogenasa.
77.1	Analéptico cardiovascular.
76.7	Antiisquémico cerebral.
71.0	Tratamiento de isquemia miocardial.
68.8	Inhibidor de oxireductasa.
68.5	Arritmogénico.
66.4	Tratamiento de arteriosclerosis.
60.4	Tratamiento de enfermedad vascular (periférica).

Tabla 5.2.2.

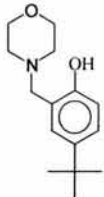
LQM-121-1	
	
10 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
78.8	Analéptico cardiovascular.
75.9	Tratamiento de isquemia miocardial.
72.2	Antiisquémico.
73.2	Arritmogénico.
69.0	Antiisquémico cerebral.
68.9	Agonista de apoptosis.
66.3	Neuroprotector.
64.2	Interceptor de radicales libres.
62.6	Inhibidor de lípido peroxidasa.
62.6	Antioxidante.

Tabla 5.2.3.

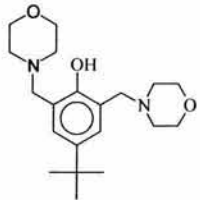
LQM-121-2	
	
15 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
82.5	Tratamiento de isquemia miocárdial.
79.1	Analéptico cardiovascular.
75.9	Arritmogénico.
75.6	Antiisquémico.
72.7	Neuroprotector.
70.6	Antiisquémico cerebral.
70.3	Interceptor de radicales libres.
69.6	Agonista de apoptosis.
69.4	Inhibidor de lípido peroxidasa.
66.8	Antioxidante.
63.5	Tratamiento de enfermedad vascular periférica.
61.3	Agente acidificante no gástrico.
61.0	Inhibidor de permeabilidad de la membrana.
60.9	Antagonista de calmodulina.
60.2	Convulsionante.

Tabla 5.2.4.

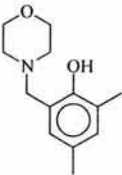
LQM-SC1	
	
4 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
79.1	Analéptico cardiovascular.
76.2	Arritmogénico.
61.9	Tratamiento de enfermedad vascular (periférica).
60.9	Convulsionante.

Tabla 5.2.5

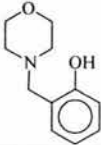
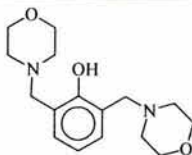
LQM-881-1	
	
10 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
84.8	Arritmogénico.
83.6	Analéptico cardiovascular.
74.7	Antiisquémico.
74.5	Tratamiento de isquemia miocárdial.
72.5	Antiisquémico cerebral.
69.5	Tratamiento de enfermedad vascular periférica.
65.7	Antagonista de calmodulina.
63.1	Inhibidor de la permeabilidad de la membrana.
62.9	Agente acidificante no gástrico.
61.2	Inhibidor de la fosfodiesterasa GMP cíclica.

Tabla 5.2.6.

LQM-881-2



15 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.

% de actividad	Actividad
84.9	Arritmogénico.
83.7	Analéptico cardiovascular.
82.7	Tratamiento de isquemia miocárdial.
78.9	Antiisquémico.
73.7	Antiisquémico cerebral.
72.3	Tratamiento de enfermedad vascular periférica.
70.9	Agente acidificante no gástrico.
70.4	Agonista de la integridad de la membrana.
69.6	Inhibidor de la permeabilidad de la membrana.
68.7	Antagonista de calmodulina.
64.4	Convulsionante.
64.0	Estimulante de polarización.
63.0	Inhibidor de lípido peroxidasa.
61.4	Neuroprotector.
60.6	Inhibidor de la fosfodiesterasa GMP cíclica.

Tabla 5.2.7.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

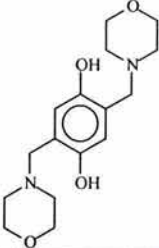
LQM-124	
	
9 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
85.5	Analéptico cardiovascular.
84.5	Arritmogénico.
76.4	Tratamiento de isquemia miocárdial.
75.6	Antiisquémico.
72.0	Antiisquémico cerebral.
67.9	Tratamiento de enfermedad vascular (periférica).
67.1	Antagonista de calmodulina.
64.3	Agente acidificante no gástrico.
63.7	Inhibidor de la permeabilidad de la membrana.

Tabla 5.2.8.

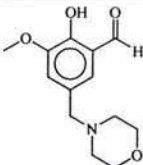
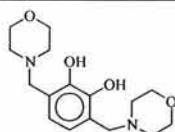
LQM-703	
	
5 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.	
% de actividad	Actividad
76.5	Tratamiento de isquemia miocardial.
74.4	Analéptico cardiovascular.
64.5	Inhibidor de fosfodiesterasa cíclica GMP.
66.2	Tratamiento de enfermedades de inflamación del intestino.
69.1	Arritmogénico.

Tabla 5.2.9.

LQM-181-1

15 de 900 posibles actividades con un porcentaje mayor de 60 %.

% de actividad	Actividad
85.3	Arritmogénico.
84.5	Analéptico cardiovascular.
82.7	Agonista de la integridad de la membrana.
75.7	Tratamiento de isquemia miocárdial.
75.1	Tratamiento de enfermedad vascular periférica.
73.9	Antiisquémico.
72.3	Antiisquémico cerebral.
70.1	Estimulante de polarización.
66.2	Agente acidificante no gástrico.
66.0	Antagonista calmodulina.
64.2	Antiviral (herpes).
64.1	Inhibidor de la permeabilidad de la membrana.
62.2	Inhibidor de la ovulación.
61.5	Antihipoxico.
60.8	Inhibidor de la fosfodiesterasa GMP cíclica.

Tabla 5.2.10.

5.3. Resultados teóricos - computacionales.

Los datos que se muestran en las tablas 5.3.1A – 5.3.10A fueron obtenidos a través del programa de computo ACD Labs freeware Ver. 4.0, en esta se encuentran las propiedades más importantes de cada una de las moléculas.

Las imágenes de las moléculas representan las energías HOMO (High Occuped Molecular Orbital) y orbitales LUMO (Low Unocuped Molecular Orbital) respectivamente

En las tablas 5.3.1B – 5.3.10B, 5.3.1C – 5.3.10C y 5.3.1D – 5.3.10D se muestran los resultados de las principales propiedades fisicoquímicas, estos datos y las imágenes fueron calculados mediante el programa Spartan SGI 5.1.3 Open GL utilizando un modelo PM3 para realizar la optimización geométrica. Las imágenes y el cálculo de la optimización geométrica se realizaron en una computadora Antara 2 Silicon Graphics Octane 2. El tipo de análisis realizado para cada una de las moléculas fue el siguiente:

Tipo de análisis: Optimización geométrica

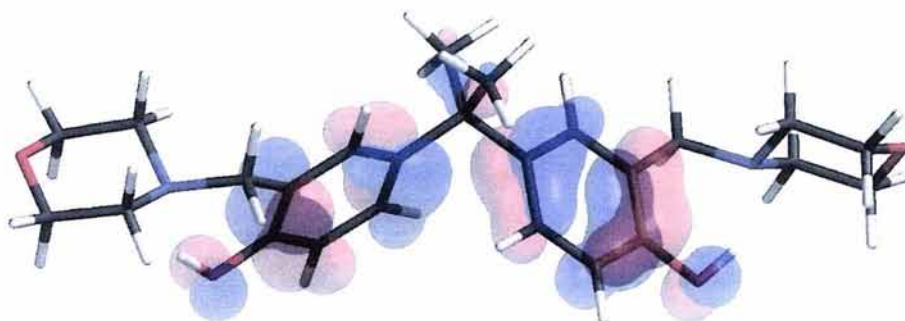
(Gradiente Analítico)

(Gradiente Analítico en FREQ)

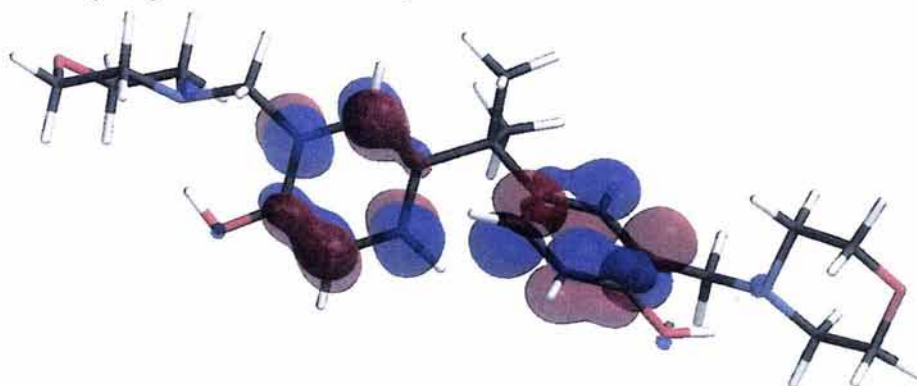
(Frecuencia Numérica)

Model: RHF/PM3

LQM-262-1



HOMO (Energía = -8.667525 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.334358 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₄
Masa molecular	426.549
Composición	C(70.39%) H(8.03%) N(6.57%) O(15.00%)
Refractividad molar	121.23 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	354.4 ± 3.0 cm ³
Paracoro	955.8 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.599 ± 0.02
Tensión superficial	52.9 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.203 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	48.06 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.1A

Número de celdas:	96 65 celdas S 31 celdas P	Grados de libertad	189
Número de funciones básicas	158	Calor de formación	-135.972 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	3.23
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	0.75
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	348.020 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	168

Tabla 5.3.1B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 0.006079	Y = -0.003810	Z = -3.037849	3.037857 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = 0.0142	y = 0.0079	z = -3.2090	3.2091 Debye

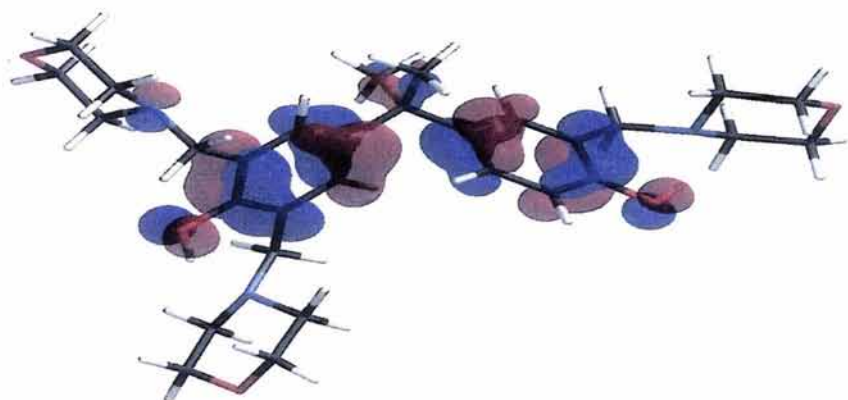
Tabla 5.3.1C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mo
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	363.975 kcal/mo
Entropía translacional	44.040 cal/mol.K
Entropía rotacional	37.067 cal/mol.K
Entropía vibracional	106.103 cal/mol.K

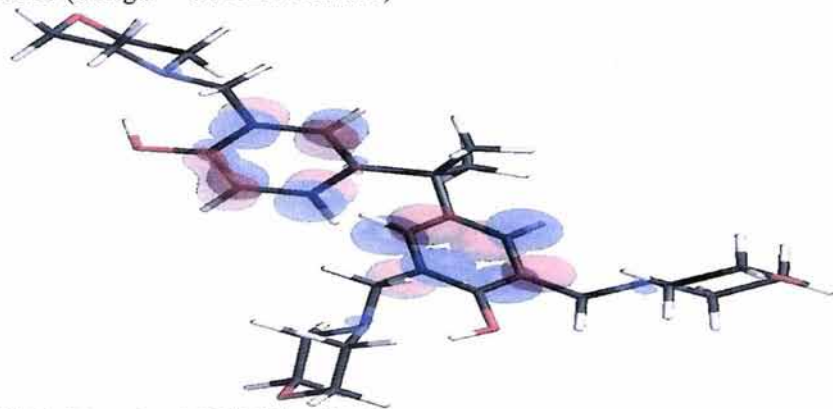
Tabla 5.3.1D

Tiempo requerido para el cálculo: 8 minutos.59.70 segundos.

LQM-262-2



HOMO (Energía = -8.715247 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.254572 kcal/mol)

Fórmula molecular	$C_{30}H_{43}N_3O_5$
Masa molecular	525.680
Composición	C(68.54%) H(8.24%) N(7.99%) O(15.22%)
Refractividad molar	$147.76 \pm 0.3 \text{ cm}^3$
Volumen molar	$431.8 \pm 3.0 \text{ cm}^3$
Paracoro	$1171.6 \pm 6.0 \text{ cm}^3$
Índice de refracción	1.600 ± 0.02
Tensión superficial	$54.1 \pm 3.0 \text{ dyne/cm}$
Densidad	$1.217 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$
Polarizabilidad	$58.57 \pm 0.5 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^3$

Tabla 5.3.2A

Número de celdas:	119 81 celdas S 38 celdas P	Grados de libertad	237
Número de funciones básicas	195	Calor de formación	-175.505 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	2.78
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	-0.19
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	434.934 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	208

Tabla 5.3.2B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 0.576335	Y = 2.117422	Z = -2.054611	3.006170 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = 0.5266	y = 2.0925	z = -2.0766	2.9946 Debye

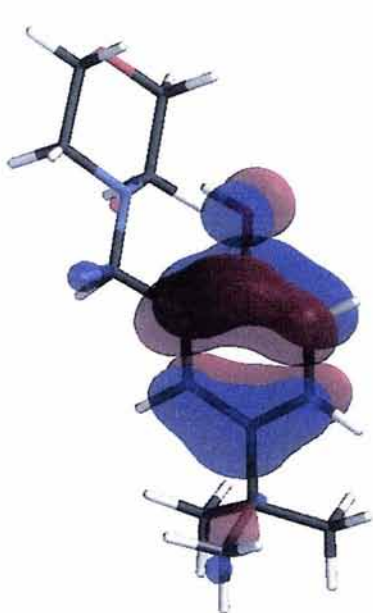
Tabla 5.3.2C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	455.323 kcal/mol
Entropía translacional	44.663 cal/mol.K
Entropía rotacional	38.822 cal/mol.K
Entropía vibracional	139.175 cal/mol.K

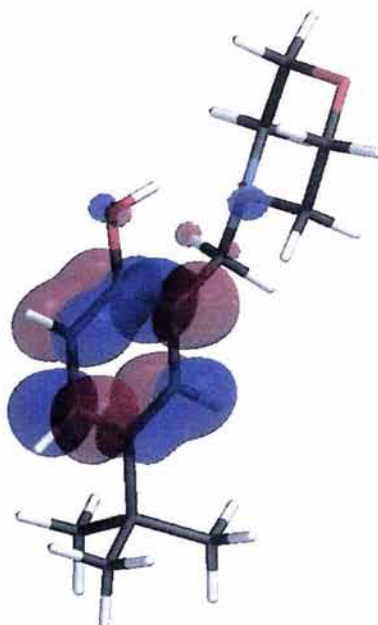
Tabla 5.3.2D

Tiempo requerido para el cálculo: 25 minutos 22.54 segundos.

LQM-121-1



HOMO (Energía = -8.73556 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.35288 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₂₃ N O ₂
Masa molecular	249.349
Composición	C(72.25%) H(9.30%) N(5.62%) O(12.83%)
Refractividad molar	73.05 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	231.9 ± 3.0 cm ³
Paracoro	591.1 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.542 ± 0.02
Tensión superficial	42.1 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.074 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	28.96 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.3A

Número de celdas:	59 41 celdas S 18 celdas P	Grados de libertad	117
Número de funciones básicas	95	Calor de formación	-86.331 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	2.89
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	1.54
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	224.407 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	100

Tabla 5.3.3B

Momento dipolar			Total dipolar
X = -1.444387	Y = 0.160998	Z = -1.474092	2.070054 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = -1.5557	y = 0.1425	z = -1.4665	2.1427 Debye

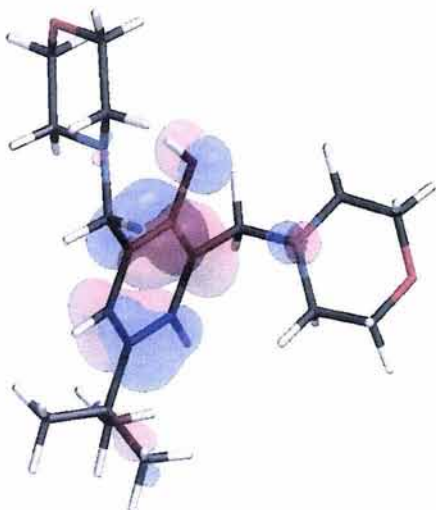
Tabla 5.3.3C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	233.472 kcal/mol
Entropía translacional	42.439 cal/mol.K
Entropía rotacional	33.535 cal/mol.K
Entropía vibracional	56.558 cal/mol.K

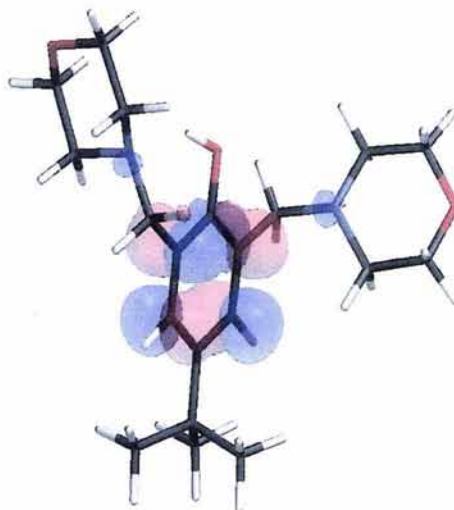
Tabla 5.3.3D

Tiempo requerido para el cálculo: 4 minutos 45.70 segundos.

LQM-121-2



HOMO (Energía = -8.710490 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.267205 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₃
Masa molecular	348.480
Composición	C(68.93%) H(9.26%) N(8.04%) O(13.77%)
Refractividad molar	99.58 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	309.4 ± 3.0 cm ³
Paracoro	806.8 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.556 ± 0.02
Tensión superficial	46.2 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.126 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	39.47 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.4A

Número de celdas:	82 57 celdas S 25 celdas P	Grados de libertad	165
Número de funciones básicas	132	Calor de formación	-125.133 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	2.43
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	0.64
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	311.391 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	140

Tabla 5.3.4B

Momento dipolar			Total dipolar
X = -1.827647	Y = -0.791866	Z = -1.799256	2.684151 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = -1.9072	y = -0.8398	z = -1.7694	2.7338 Debye

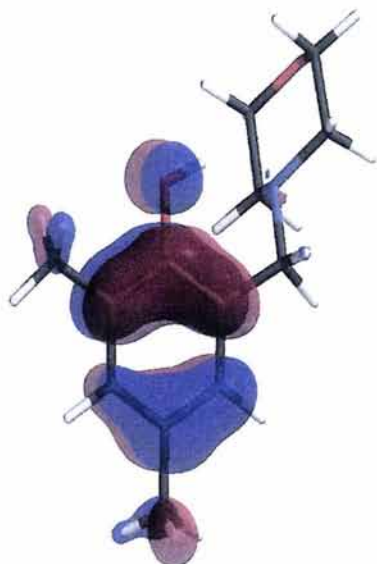
Tabla 5.3.4C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	324.852 kcal/mol
Entropía translacional	43.437 cal/mol.K
Entropía rotacional	35.964 cal/mol.K
Entropía vibracional	88.393 cal/mol.K

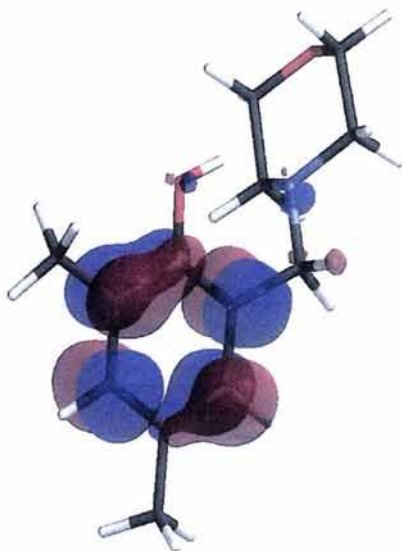
Tabla 5.3.4D

Tiempo requerido para el cálculo: 10 minutos 44.41 segundos.

LQM-SC1



HOMO (Energía = -8.617602 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.342683 kcal/mol)

Fórmula molecular	$C_{13}H_{19}NO_2$
Masa molecular	221.296
Composición	C(70.56%) H(8.65%) N(6.33%) O(14.46%)
Refractividad molar	$64.31 \pm 0.3 \text{ cm}^3$
Volumen molar	$197.8 \pm 3.0 \text{ cm}^3$
Paracoro	$512.9 \pm 6.0 \text{ cm}^3$
Índice de refracción	1.563 ± 0.02
Tensión superficial	$45.1 \pm 3.0 \text{ dyne/cm}$
Densidad	$1.118 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$
Polarizabilidad	$25.49 \pm 0.5 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^3$

Tabla 5.3.5A

Número de celdas:	51 35 celdas S 16 celdas P	Grados de libertad	99
Número de funciones básicas	83	Calor de formación	-80.360 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	2.16
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	1.00
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	188.293 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	88

Tabla 5.3.5B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 0.230051	Y = -1.677574	Z = 0.658148	1.816683 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = 0.2061	y = -1.7023	z = 0.7003	1.8522 Debye

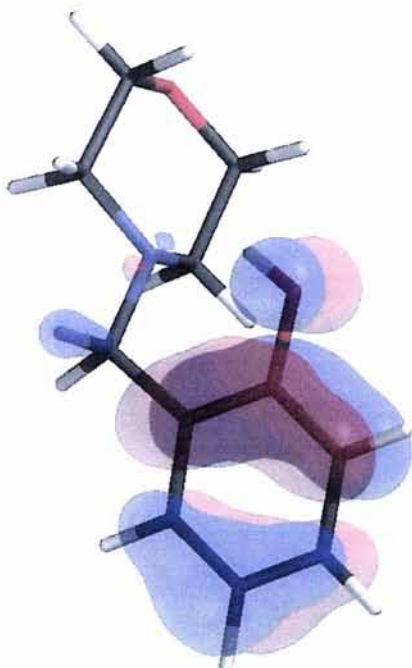
Tabla 5.3.5C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	196.122 kcal/mol
Entropía translacional	42.084 cal/mol.K
Entropía rotacional	32.719 cal/mol.K
Entropía vibracional	48.551 cal/mol.K

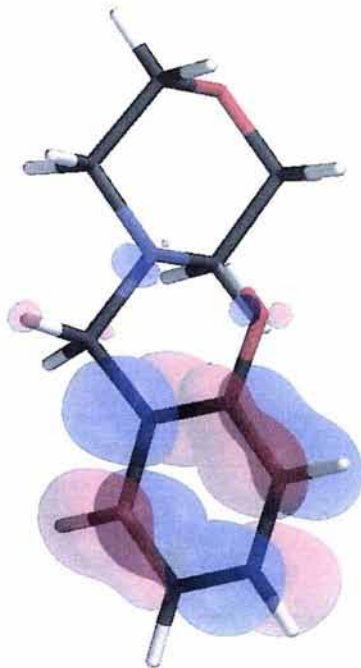
Tabla 5.3.5D

Tiempo requerido para el cálculo: 3 minutos 53.97 segundos.

LQM-881-1



HOMO (Energía = -8.891089 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.297146 kcal/mol)

Fórmula molecular	$C_{11}H_{15}NO_2$
Masa molecular	193.242
Composición	C(68.37%) H(7.82%) N(7.25%) O(16.56%)
Refractividad molar	$54.66 \pm 0.3 \text{ cm}^3$
Volumen molar	$165.2 \pm 3.0 \text{ cm}^3$
Paracoro	$436.3 \pm 6.0 \text{ cm}^3$
Índice de refracción	1.575 ± 0.02
Tensión superficial	$48.5 \pm 3.0 \text{ dyne/cm}$
Densidad	$1.169 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$
Polarizabilidad	$21.67 \pm 0.5 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^3$

Tabla 5.3.6A

Número de celdas:	43 29 celdas S 14 celdas P	Grados de libertad	81
Número de funciones básicas	71	Calor de formación	-63.348 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	1.19
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	0.06
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	153.071 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	76

Tabla 5.3.6B

Momento dipolar			Total dipolar
X = -1.462231	Y = 0.480468	Z = 1.280294	2.002030 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = -1.5038	y = 0.5102	z = 1.3494	2.0839 Debye

Tabla 5.3.6C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	158.823 kcal/mol
Entropía translacional	41.680 cal/mol.K
Entropía rotacional	31.633 cal/mol.K
Entropía vibracional	35.044 cal/mol.K

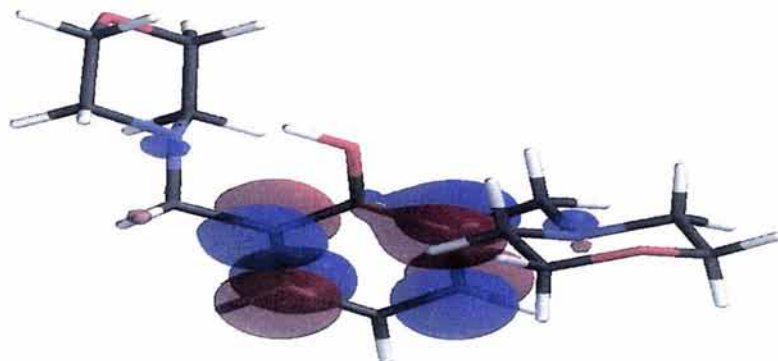
Tabla 5.3.6D

Tiempo requerido para el cálculo: 2 minutos 48.79 segundos.

LQM-881-2



HOMO (Energía = -8.912454 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.208654 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃
Masa molecular	292.373
Composición	C(65.73%) H(8.27%) N(9.58%) O(16.42%)
Refractividad molar	81.19 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	242.7 ± 3.0 cm ³
Paracoro	652.1 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.583 ± 0.02
Tensión superficial	52.1 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.204 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	32.18 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.7A

Número de celdas:	66 45 celdas S 21 celdas P	Grados de libertad	129
Número de funciones básicas	108	Calor de formación	-102.619 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	0.73
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	-1.00
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	240.098 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	116

Tabla 5.3.7B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 1.831480	Y = -1.475698	Z = -1.532851	2.807425 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = 1.8360	y = -1.5320	z = -1.5483	2.8487 Debye

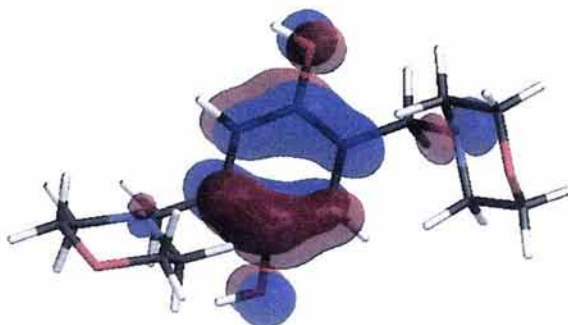
Tabla 5.3.7C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	250.198 kcal/mol
Entropía translacional	42.914 cal/mol.K
Entropía rotacional	34.720 cal/mol.K
Entropía vibracional	66.084 cal/mol.K

Tabla 5.3.7D

Tiempo requerido para el cálculo: 7 minutos 26.46 segundos.

LQM-124



HOMO (Energía = -8.864408 kcal/mol)



LUMO (Energía = -0.150980 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄
Masa molecular	308.373
Composición	C(62.32%) H(7.84%) N(9.08%) O(20.75%)
Refractividad molar	83.08 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	241.1 ± 3.0 cm ³
Paracoro	667.3 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.605 ± 0.02
Tensión superficial	58.6 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.278 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	32.93 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.8A

Número de celdas:	68 46 celdas S 22 celdas P	Grados de libertad	132
Número de funciones básicas	112	Calor de formación	-146.419 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	0.34
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	-1.66
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	243.469 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	122

Tabla 5.3.8B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 1.923193	Y = 1.580999	Z = -2.377686	3.442618 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = 2.0096	y = 1.5042	z = -2.4457	3.5046 Debye

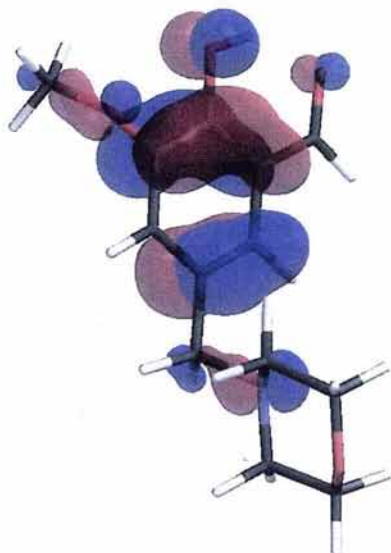
Tabla 5.3.8C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	254.508 kcal/mol
Entropía translacional	43.073 cal/mol.K
Entropía rotacional	35.025 cal/mol.K
Entropía vibracional	73.003 cal/mol.K

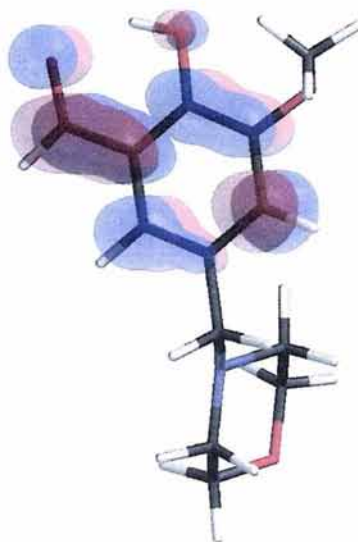
Tabla 5.3.8D

Tiempo requerido para el cálculo: 7 minutos 19.66 segundos.

LQM-703



HOMO (Energía = -9.221133 kcal/mol)



LUMO (Energía = -0.742869 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₇ N O ₄
Masa molecular	251.278
Composición	C(62.14%) H(6.82%) N(5.57%) O(25.47%)
Refractividad molar	68.09 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	200.9 ± 3.0 cm ³
Paracoro	542.1 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.593 ± 0.02
Tensión superficial	52.9 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.250 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	26.99 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.9A

Número de celdas:	53 35 celdas S 18 celdas P	Grados de libertad	99
Número de funciones básicas	89	Calor de formación	-139.914 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	0.81
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	-0.42
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	179.390 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	98

Tabla 5.3.9B

Momento dipolar			Total dipolar
X = 1.123122	Y = -2.884310	: Z = 0.515870	3.137956 Deby
Momento dipolar de cargas formales			
x = 1.0914	y = -3.0513	z = 0.6321	3.3017 Debye

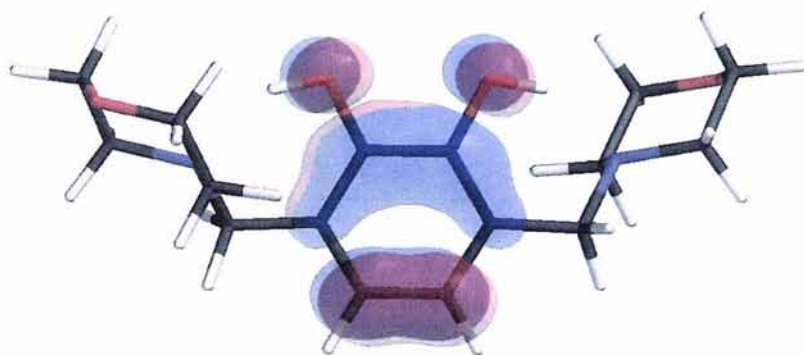
Tabla 5.3.9C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	188.146 kcal/mol
Entropía Translacional	42.462 cal/mol.K
Entropía rotacional	33.777 cal/mol.K
Entropía vibracional	56.965 cal/mol.K

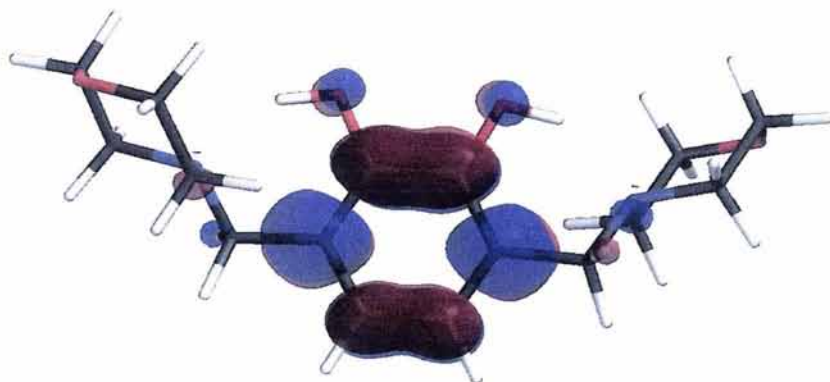
Tabla 5.3.9D

Tiempo requerido para el cálculo: 4 minutos 41.46 segundos.

LQM-181



HOMO (Energía = -8.435406 kcal/mol)



LUMO (Energía = 0.232256 kcal/mol)

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄
Masa molecular	308.373
Composición	C(62.32%) H(7.84%) N(9.08%) O(20.75%)
Refractividad molar	83.08 ± 0.3 cm ³
Volumen molar	241.1 ± 3.0 cm ³
Paracoro	667.3 ± 6.0 cm ³
Índice de refracción	1.605 ± 0.02
Tensión superficial	58.6 ± 3.0 dyne/cm
Densidad	1.278 ± 0.06 g/cm ³
Polarizabilidad	32.93 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³

Tabla 5.3.10A

Número de celdas:	68 46 celdas S 22 celdas P	Grados de libertad	132
Número de funciones básicas	112	Calor de formación	-145.806 kcal/mol
Carga molecular	0	LogP (Ghose-Crippen)	0.34
Multiplicidad de spin	1	LogP (Villar-PM3)	-2.00
Grupo puntual	C1	Molécula	No lineal
Orden	1	Energía vibracional Zero-point	243.708 kcal/mol
Nsymop	1	Número de electrones	122

Tabla 5.3.10B

Momento dipolar			Total dipolar
X = -0.001988	Y = -0.002108	Z = 3.032671	3.032673 Debye
Momento dipolar de cargas formales			
x = -0.0003	y = -0.0008	z = 3.1523	3.1523 Debye

Tabla 5.3.10C

Cantidades termodinámicas estándar a 298.15°K y 1 atm	
Entalpía translacional	0.889 kcal/mol
Entalpía rotacional	0.889 kcal/mol
Entalpía vibracional	254.373 kcal/mol
Entropía translacional	43.073 cal/mol.K
Entropía rotacional	34.884 cal/mol.K
Entropía vibracional	69.120 cal/mol.K

Tabla 5.3.10D

Tiempo requerido para el cálculo: 5 minutos 58.81 segundos.

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El análisis se llevará a cabo en función del desarrollo metodológico empleado para la resolución del problema.

1. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo utilizando dos criterios: el primero de ellos consistió en hacer una búsqueda en internet para obtener referencias sobre compuestos del tipo morfolínicos, utilizando la palabra clave, 1-metil-1-il-morfolin, una vez encontradas las referencias se procedió a clasificarlas en patentes y artículos. Las patentes se consultaron en la página de internet espacenet.com, los artículos en la hemeroteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, en el Instituto de Química y Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. El segundo criterio se basó en hacer una búsqueda en un programa de computo llamado Sci Finder Scholar Edition 2004, en este programa se llevó a cabo la búsqueda por medio de la estructura molecular, esto es, se dibuja dentro del mismo programa la molécula de la cual se requiere la referencia y este comienza a hacer una búsqueda que incluye artículos y patentes.

De la investigación bibliográfica se obtuvieron referencias las cuales aportaron métodos de síntesis, condiciones de reacción, métodos de purificación, análisis espectrofotométricos, análisis de rayos X, estudios teóricos y reportes de actividad biológica, pero esencialmente saber si estos compuestos ya habían sido sintetizados.

2. La información obtenida definió el siguiente paso en este trabajo de tesis, el cual consistió en implementar los diversos métodos y condiciones de reacción necesarios para la síntesis, purificación y caracterización de los compuestos establecidos.

Las referencias reportan los siguientes temas:

LQM-261-1.

- Síntesis por métodos laser.²¹
- Materiales poliméricos.²²

- Estabilizador de celulosas para prevenir la degradación.²³
- Síntesis y comportamiento de voltaje-corriente.²⁴
- Síntesis de polihidroxiesteroides.²⁶

LQM-121-1

- Síntesis de estructuras análogas como radiofarmacéuticos inflamatorios.²⁷
- Estudio de IR para sales de derivados.²⁹
- Condensación de alquilfenoles con formaldehído y aminas.³¹

LQM-121-2

- Síntesis y caracterización estructural.³²
- Síntesis de derivados como productos terapéuticos.³³

LQM-SC1

- Aminometilación asistido por microondas de compuestos ricos en electrones bajo condiciones libres de disolvente.³⁴
- Estudio de infrarrojo en fase gaseosa.³⁵
- Reducción de bases de Mannich con hidruro de tributilplomo.³⁶
- Mecanismo de reacción de bases de Mannich.³⁷

LQM-881-1

- Modificación de la reacción de Mannich utilizando VO.³⁸
- Alquilación de aminoácidos.³⁹
- Aminación reductiva de carbonilos con aminas.⁴⁰
- Síntesis de fenoles y naftol con N-morfolinmetil y complejos de dimetilgalio.⁴¹
- Análisis de IR en fase gaseosa.⁴²
- Preparación y propiedades herbicidas y fungicidas.⁴⁷
- Actividad antibacterial de o-aminometilfenoles y sus derivados.⁴⁸
- Cinética de hidrólisis de derivados.⁵¹

- Propiedades repelentes para mosquitos de compuestos derivados del fenol y cresol por bases de Manicch.⁵²
- Condiciones generalizadas para la existencia de tautómeros prototrópicos altamente polarizados.⁵³
- Basicidad de derivados en medios no acuosos.⁵⁴
- Cálculo de momento dipolar y constante de Kerr.⁵⁶
- Estudio de enlaces intramoleculares de hidrógeno en derivados.⁵⁷
- Fotoquímica de 2-(aminometil)fenoles.^{59, 60, 61, 62}
- Síntesis de resinas de intercambio iónico.⁶⁶

LQM-881-2

- Estudio cristalográfico de 2,6-bis(morpholinomethyl)phenol.⁶⁸

LQM-124

- Síntesis y caracterización de complejos con dimetilgalio.⁶⁹
- Síntesis de bases de Mannich con alcoholes secundarios y aminas.⁷⁰
- Material fotográfico de color.^{73, 74, 75}
- Método de aislamiento.⁷⁶

LQM-703

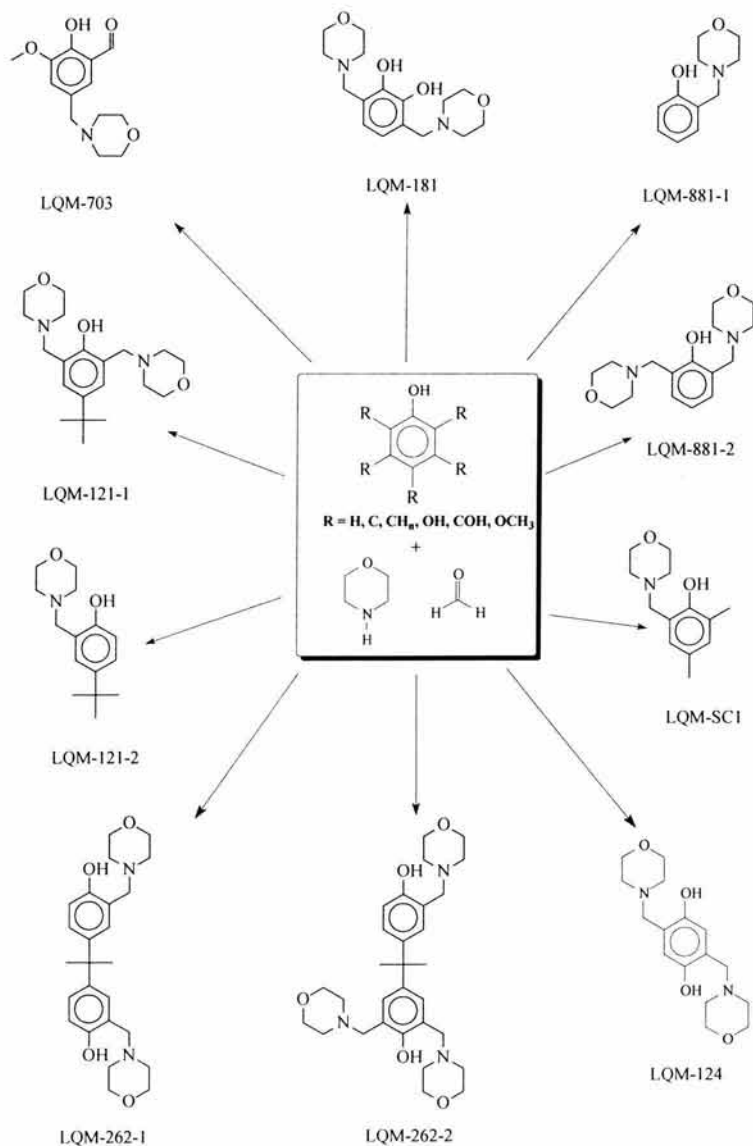
- Síntesis de nuevos compuestos con actividad antihipertensiva.⁸²

LQM-181

- Diseño y síntesis de derivados como dispositivos optoelectrónicos.⁹³
- Determinación de la constante de disociación por UV.⁹⁴
- Síntesis y análisis conformacional.⁹⁸
- Hidroxilación selectiva de fenoles y fenoles O-protectados en un sistema peróxido de hidrógeno-catecol-Fe(III).⁹⁹
- Estudio de la reacción de Mannich.¹⁰⁰
- Conversión de bases de Mannich fenólicas a fenoles C-metilados.¹⁰¹
- Síntesis e hidrólisis de derivados.¹⁰²

- Modelo catalítico el cual simula la penicilinasasa. Efectos estericos y electrónicos.¹⁰³
- Relación estructura-actividad en catálisis de hidrólisis de penicilina por derivados de morfolinometil.¹⁰⁴

3. Para llevar a cabó este trabajo, las síntesis se hicieron a través de la reacción entre la morfolina, aldehído y fenoles, para obtener compuestos morfolínicos derivados del fenol. El esquema 6.3.1 muestra el resumen de estas reacciones:



Esquema 6.3.1

A continuación se muestran los resultados de la caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados, mostrados en el esquema 6.3.1.

2,2'-bis(1-metil-1-il-morfolin)bisfenol (LQM-262-1).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 31.104 (CH₃ 8, 9), 41.427 (C 7), 52.852 (CH₂ 16, 17), 62.059 (CH₂ 18, 19, 22, 24), 66.700 (CH₂ 20, 21, 24, 25), 115.300 (CH 5, 14), 119.707 (CH 2, 11), 126.939 (CH 6, 12), 127.168 (C 1, 13), 141.796 (C 3, 15), 155.014 (C 4, 10).

RMN-¹H δ 1.583 (CH₃ 8, 9), 2.575 (CH₂ 18, 19, 22, 23), 3.760 (CH₂ 20, 21, 24, 25), 3.663 (CH₂ 16, 17), 6.719 (CH 2, 11), 6.815 (CH 6, 12), 7.012 (CH 5, 14), 10.524 (OH 0).

IR δ CM⁻¹ (1407.73 C-N), (1560.22 C=C), (2998.90 Csp₃), (3164.64 C sp₂), (3416.57 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 426.2(100).

2,2',6-tris(1-metil-1-il-morfolin)bisfenol (LQM-262-2).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 31.036 (CH₃ 8, 9), 41.357 (C 7), 52.913 (CH₂ 17, 26), 59.336 (CH₂ 16), 62.046 (CH₂ 18, 19, 22, 23, 27, 28), 66.656 (CH₂ 20, 21, 24, 25, 29, 30), 115.216 (CH 5), 119.616 (CH 2), 120.769 (CH 6), 126.768 (CH 11, 12), 127.187 (C 13, 14), 127.583 (C 1), 141.061 (C 10), 141.758 (C 15), 153.670 (C 3), 154.950 (C 4).

RMN-¹H δ 1.586 (CH₃ 8, 9), 2.547 (CH₂ 18, 19, 22, 23, 27, 28), 3.605 (CH₂ 17, 26), 3.646 (CH₂ 16), 3.746 (t CH₂ 20, 21, 24, 25, 29, 30), 6.712 (d CH 2), 6.820 (d CH 6), 6.884 (d CH 11, 14), 6.993 (CH 5), 8.592 (OH 0).

IR ν (cm⁻¹) (1043.09 C-O) (1348.07 C-N), (1672.93 C=C), (2932.60 Csp₃), (3158.01 C sp₂), (3575.69 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 524.9(12), 350.3[M⁺-174.6](100).

4-terbutil-2-(1-metil-1-il-morfolin)fenol (LQM-121-1).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 31.487 (CH₃ 8, 9, 10), 33.851 (C 7), 52.859 (CH₂ 11), 62.114 (CH₂ 12, 13), 66.669 (CH₂ 14, 15), 115.403 (CH 5), 119.712 (C 1), 125.474 (CH 6), 125.629 (CH 2), 145.890 (C 4), 154.904 (C 3).

RMN-¹H δ 1.271 (CH₃ 8, 9, 10), 2.569 (CH₂ 12, 13), 3.757 (CH₂ 14, 15), 3.685 (CH₂ 11), 6.762 (CH 5), 6.977 (CH 2), 10.434 (OH 0).

IR ν (cm^{-1}) (1009.94 C-O) (1361.33 C-N), (1613.26 C=C), (2919.34 Csp₃), (3423.20 OH).
EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 249.0(100).

4-terbutil-2,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)fenol (LQM-121-2).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 31.487 (CH₃ 8, 9, 10), 33.787 (C 7), 53.100 (CH₂ 11, 16), 59.573 (CH₂ 12, 13, 18, 19), 66.756 (CH₂ 14, 15, 19, 20), 121.142 (C 1, 5), 125.925 (CH 2, 6), 141.148 (C 4), 153.547 (C 3).

RMN-¹H δ 1.25 (CH₃ 8, 9, 10), 2.554 (CH₂ 12, 13, 17, 18), 3.5 (CH₂ 11, 16), 3.752 (CH₂ 14, 15, 19, 20), 7.100 (CH 2, 6), 10.708 (OH 0).

IR ν (cm^{-1}) (1394.48 C-N), (1619.89 C=C), (3482.87 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 348.8 (33), 261.1 [M⁺ 87.70](100)

4,6-dimetil-2-(1-metil-1-il-morfolin)fenol (LQM-SC1).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 15.514 (CH₃ 8), 20.281 (CH₃ 7), 52.782 (CH₂ 9), 61.765 (CH₂ 10, 11), 66.656 (CH₂ 12, 13), 119.534 (C 5), 124.554 (CH 2), 127.705 (C 1), 130.693 (CH 6), 153.090 (C 3).

RMN-¹H δ 2.202 (CH₃ 8), 2.192 (CH₃ 7), 2.546 (CH₂ 10, 11), 3.627 (CH₂ 9), 3.754 (CH₂ 12, 13), 6.628 (CH 2), 6.861 (CH 6), 11.5 (OH 0).

IR ν (cm^{-1}) (1202.21 C-O) (1407.73 C-N), (1951.38 C=C), (2965.75 Csp₃), (3476.24 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 220.9 (100).

2-(1-metil-1-il-morfolin)fenol (LQM-881-1).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 52.773 (CH₂ 7), 61.690 (CH₂ 8, 9), 66.630 (CH₂ 10, 11), 115.972 (CH 4, 5), 119.59 (CH 2), 120.529 (C 1), 128.858 (CH 6), 157.395 (C 3).

RMN-¹H δ 2.548 (CH₂ 8, 9), 3.689 (CH₂ 7), 3.734 (CH₂ 10, 11), 6.779 (CH 4), 6.965 (CH 2), 7.168 (CH 6), 7.19 (CH 5), 10.559 (OH 0).

IR ν (cm^{-1}) (1116.02 C-O) (1387.85 C-N), (1613.26 C=C), (3436.46 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 193.0(89), 86.0[M⁺ -107](100) .

2,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)fenol (LQM-881-2).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 53.100 (CH₂ 7,8), 59.190 (CH₂ 9,10,13,14), 66.706 (CH₂ 11,12,15,16), 118.514 (CH 4), 122.026 (CH 2,6), 129.023 (C 1,3), 155.938 (C 3).

RMN-¹H δ 2.544 (CH₂ 9,10,13,14), 3.630 (CH₂ 7,8), 3.744 (CH₂ 11,12,15,16), 6.731 (CH 4), 7.048 (CH 2), 7.073 (CH 6) 10.866 (OH 0).

IR ν (cm⁻¹) (1394.48 C-N), (1626.52 C=C), (3502.76 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 292.9(10), 204.1[M⁺-88.8](100)

4,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)hidroquinona. 4,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)-1,4-bencenodiol (LQM-124).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 52.684 (CH₂ 7,8), 61.331 (CH₂ 9,10,13,14), 66.551 (CH₂ 11,12,15,16), 118.685 (CH 2,5), 120.538 (CH 1,6), 145.228 (C 3,4).

RMN-¹H δ 2.570 (CH₂ 9,10,13,14), 3.683 (CH₂ 7,8), 3.768 (CH₂ 11,12,15,16), 6.454 (CH 2,5), 10.345 (OH 0).

IR ν (cm⁻¹) (1062.98 C-O), (1394.48 C-N), (1633.15 C=C), (3403.31 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) (18M+ 307.8), (M- 86.9 20.9)

5-(1-metil-1-il-morfolin)-o-vanillina. 2-hidroxi-3-metoxi-5-(1-metil-1-il-morfolin)benzaldehído (LQM-703).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 53.394 (CH₂ 10,11), 56.246 (CH₃ 7), 62.526 (CH₂ 9), 66.738 (CH₂ 12,13), 118.685 (CH 6), 120.132 (C 1), 124.278 (CH 2), 129.213 (C 4), 148.211 (C 5), 150.774 (C 3), 196.306 (C 8).

RMN-¹H δ 2.487 (CH₂ 10,11), 3.751 (CH₂ 12,13), 3.735 (CH₂ 9), 3.939 (CH₃ 7), 7.125 (CH 6), 7.179 (CH 2), 9.906 (CH 8), 11.019 (OH 0).

IR ν (cm⁻¹) (1414.36 C-N), (1619.80 C=C), (1712.71 C=O), (3509.39 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 250.9(8) 164.9[M⁺-86](100).

3,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)pirocatecol. 3,6-bis(1-metil-1-il-morfolin)-1,2-bencenodiol (LQM-181).

RMN-¹³C δ CDCl₃ 77.000, 52.738 (CH₂ 7,8), 61.326 (CH₂ 9,10,13,14), 66.614 (CH₂ 11,12), 118.908 (C 2,5), 120.531 (CH 4,6), 145.317 (C 1,3).

RMN-¹H δ 2.587 (CH₂ _{9,10,13,14}), 3.765 (CH₂ _{11,12,15,16}), 3.697 (CH₂ _{7,8}), 6.472 (CH _{4,6}),
10.458 (OH ₀).

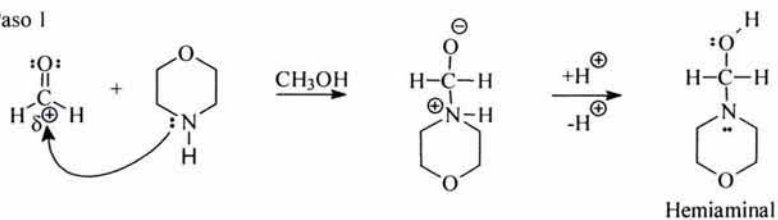
IR ν (cm⁻¹) (1062.98 C-O), (1394.48 C-N), (1646.41 C=C), (2979.01 C sp₃), (3078.45 C
sp₂), (3409.94 OH).

EM m/z (% abundancia relativa) M⁺ 308(20) 221.1 [M⁺- 86.9](100).

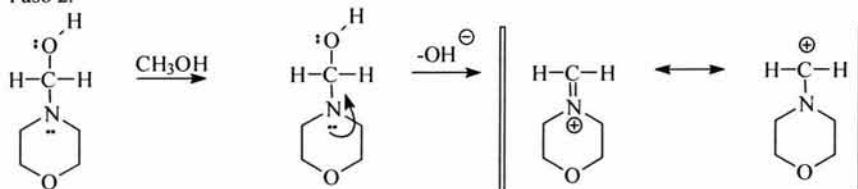
En general los mecanismos de reacción ya propuestos en la literatura para los dos métodos empleados en la síntesis de los compuestos estudiados son:

1. Bases de Mannich.

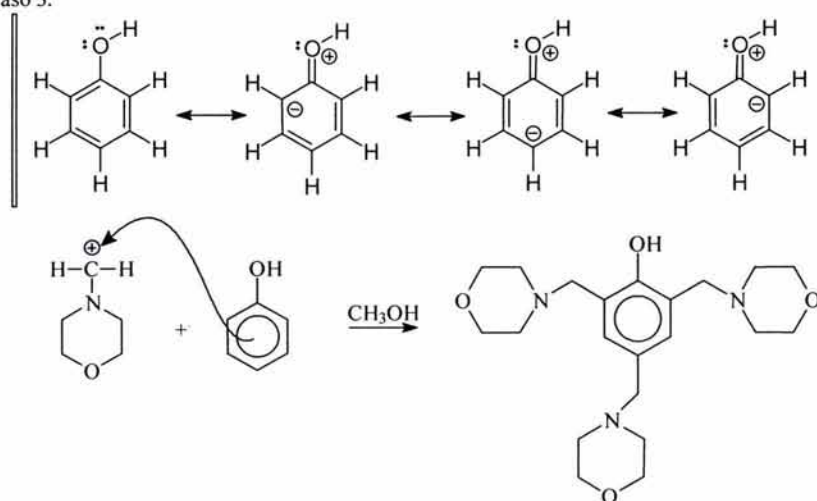
Paso 1



Paso 2.



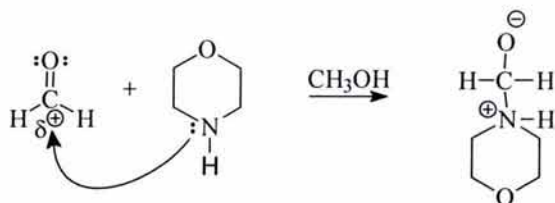
Paso 3.



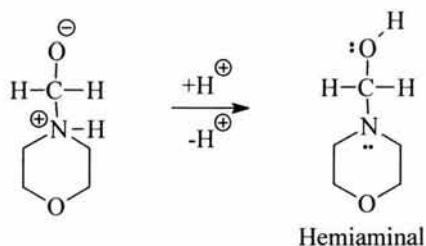
La transformación de este método de reacción ocurre vía formación de enlace carbono – carbono entre un enol (nucleófilo) y una sal de amonio (electrófilo). La sal de

amonio usada para esta reacción es la que se genera in situ por reacción de formaldehído y una amina, en este caso la morfolina.

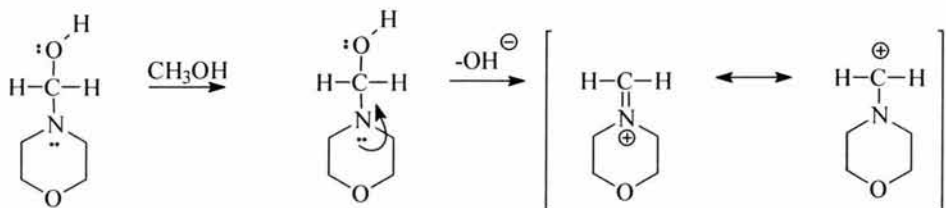
El primer paso se lleva a cabo mediante una adición nucleofílica del nitrógeno de la amina al doble enlace carbono – oxígeno.



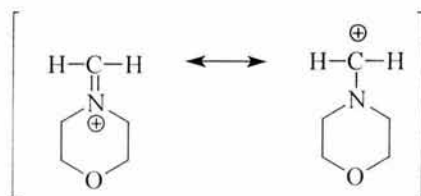
A continuación hay una transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno (vía solución) dando el producto inicial, un hemiaminal.



Enseguida, al no haber protones-β, ocurre una eliminación de agua bajo las ligeras condiciones ácidas de reacción produciéndose una sal de iminio en vez de una enamina.

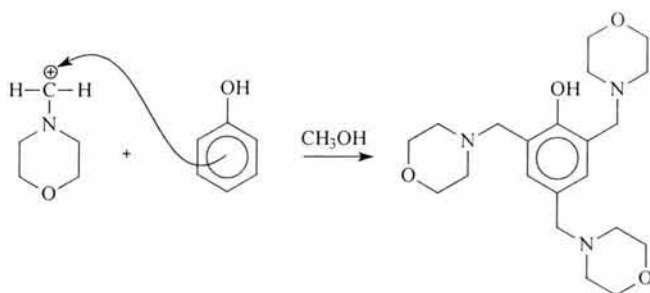


El ion iminio tiene un átomo de carbón electrophílico que es susceptible a reacciones con nucleófilos.

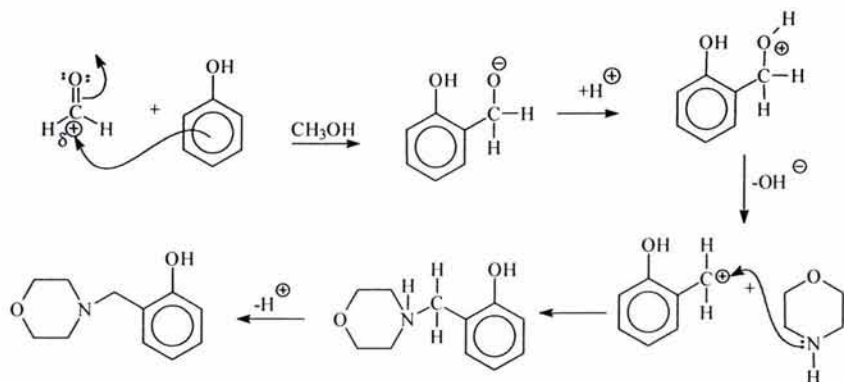


El siguiente paso, un fenol (nucleófilo) reacciona con la sal de iminio (electrófilo). La característica de los fenoles es la presencia de un par de electrones no compartidos, asociados con el heteroátomo unido directamente al anillo.

Por ser básico, el oxígeno del grupo hidroxilo puede compartir más de un par de electrones con el anillo, lo que implica que la carga negativa presente en el fenol sea capaz de llevar a cabo el ataque nucleofílico hacia el carbono unido al nitrógeno de la amina.¹⁷



2. El método de Susstitución Electrofilica Aromática es el siguiente:



El grupo carbonilo, C=O, rige la química del aldehído, proporcionando un sitio para la adición nucleofílica y aumenta la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbón alfa. Estos efectos concuerdan con la estructura del grupo carbonilo y se deben de hecho, a lo mismo: la capacidad del oxígeno para acomodar una carga negativa.

El carbonilo contiene un doble enlace carbono oxígeno. Como los electrones π son fuertemente atraídos por el oxígeno, el carbono carbonílico resulta deficiente en electrones, mientras que el oxígeno queda rico en ellos. Por ser plano, la parte de la molécula que lo contiene queda abierta al ataque relativamente libre desde arriba y abajo, en dirección perpendicular al plano del grupo, por lo que no sorprende que este grupo polarizado, accesible, sea altamente reactivo.

En consecuencia, los fenoles son ácidos mas fuertes que el agua, pero mucho mas débiles que los ácidos carboxílicos. Debido a las estructuras de resonancia se deben considerar otras estructuras adicionales. Por ser básico, el oxígeno puede compartir mas de un par de electrones con el anillo, lo que implica que la carga negativa presente en el fenol sea capaz de llevar a cabo el ataque nucleofílico en el carbono del formaldehído.

En seguida hay una protonación del oxígeno vía solución debido a las ligeras condiciones ácidas. Al no haber protones- β , ocurre una eliminación de agua, produciéndose un carbocatión estable, el cual es susceptible a reacciones con nucleófilos.

El par de electrones del nitrógeno de la morfolina ataca al carbocatión para formar el producto final. Este mecanismo se repite para formar el otro sustituyente en la otra posición *orto* o en *para*, según sea el caso.

Para ambos métodos de reacción la reactividad del anillo y la orientación en donde se llevará a cabo la sustitución nucleofílica aromática, estará condicionada a los grupos que se encuentren presentes en el fenol, esto, quiere decir, que cualquier grupo unido a un anillo bencénico lo afecta en su reactividad y determina la orientación de la sustitución. Cuando un reactivo electrófilo ataca un anillo aromático, el grupo ya enlazado determina lo fácil que será el ataque, y donde sucederá.

Cuando un grupo hace que un anillo sea más reactivo que el benceno, se llama grupo activante; si produce el resultado contrario, se produce como grupo desactivante.

Un grupo que motiva un ataque en las posiciones *orto* y *para*, es un director *orto* y *para*; uno que hace lo mismo en la posición *meta* se llama director *meta*.

Por lo general, la identificación de cada isómero *orto*, *meta* o *para*, implica compararlo con una muestra auténtica preparada por otro método, desde una sustancia de estructura conocida. La siguiente tabla resume la orientación de la nitración de varios bencenos sustituidos.



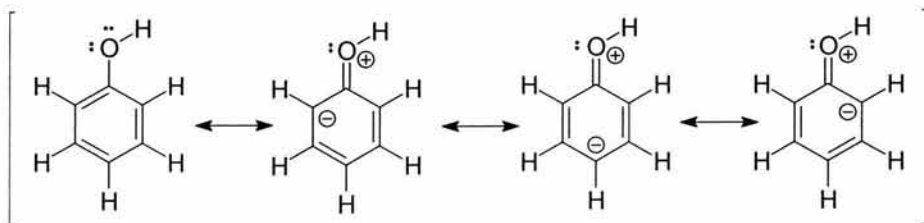
Y	<i>orto</i>	<i>para</i>	<i>Orto más para</i>	<i>Meta</i>
-OH	50-55	45-50	100	Indicios
-NHCOCH ₃	19	79	98	2
-CH ₃	58	38	96	4
-F	12	88	100	Indicios
-Cl	30	70	100	Indicios
-Br	37	62	99	1
-I	38	60	98	2
-NO ₂	6.4	0.3	6.7	93.3
-N(CH ₃) ₃ ⁺	0	11	11	89
-CN	---	---	19	81
-COOH	19	1	20	80
-SO ₃ H	21	7	28	72
-CHO	---	---	28	72

Casi todos los grupos caen en una de las dos clases: activantes y directores *orto-para*, o desactivantes y directores *meta*. Los halógenos forman una clase aparte, pues son desactivantes, pero directores *orto y para*.

Activantes: directores <i>orto-para</i>	Desactivantes: directores <i>meta</i>
<i>Activantes poderosos</i>	-NO ₂
-NH ₂ (-NHR, -NR ₂)	-N(CH ₃) ₃ ⁺
-OH	-CN
	-COOH (-COOR)
<i>Activantes moderados</i>	-SO ₃ H
-OCH ₃ (OC ₂ H ₅ , etc.)	-CHO, -COR
-NHCOCH ₃	
	<i>Desactivantes: directores orto-para</i>
<i>Activantes débiles</i>	-F, -Cl, -Br, -I
-C ₆ H ₅	
-CH ₃ (-C ₂ H ₅ , etc.)	

Con solo conocer los efectos que se resumen en esta corta lista, podemos predecir con bastante exactitud el curso de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática.

Para el caso de los compuestos, las principales orientaciones que obtuvimos fueron en *orto*, *para* y *orto* y *para* con respecto al grupo hidroxilo, esto de acuerdo a las estructuras de resonancia para el fenol, donde las cargas negativas nos muestran la posición en donde se efectúa el ataque nucleofílico.



La presencia de dos sustituyentes en un anillo complica el problema de orientación pero, aun en este caso, frecuentemente pueden hacerse pronósticos muy definidos. En primer lugar ambos sustituyentes pueden estar ubicados de modo tal que la influencia directora de uno refuerce la del otro.

Por otra parte, cuando el efecto director de un grupo es opuesto al del otro, puede ser difícil predecir el producto principal. En tales casos, a menudo, se obtienen mezclas complejas de varios compuestos.

Sin embargo, aun cuando hay efectos opuestos, es posible hacer predicciones de acuerdo con las generalizaciones siguientes.

- a) Los grupos activantes poderosos por lo general se imponen a los desactivantes o activantes débiles. Las diferencias en el poder director en la serie

$-\text{NH}_2$, $>$ $-\text{OH}$, $>$ $-\text{OCH}_3$, $>$ $-\text{NHCOCH}_3$, $>$ $-\text{C}_6\text{H}_5$, $>$ $-\text{CH}_3$ directores *meta* son suficientemente grandes para emplearlas en la planificación de posibles síntesis factibles.

- b) A menudo se produce poca sustitución entre dos grupos ubicados *meta* entre sí. En muchos casos, se advierte que no hubiera suficiente espacio entre dos grupos en posiciones *meta* entre sí como para que haya sustitución apreciable.¹⁸

Los dos métodos de reacción utilizados en este trabajo se basan en las posibles reacciones que se puedan llevar a cabo con los grupos funcionales en el anillo aromático, tal es el caso de la reacción del grupo carbonilo de la o-vanillina. Sin embargo en este trabajo no fueron las únicas reacciones que se llevaron a cabo, sino que también se realizaron otras en las cuales en la estructura del fenol se encontraban grupos funcionales como aminas, y grupos carbonilo, encontrando que el método de bases de Mannich es ideal para compuestos que presentan estos grupos funcionales en su estructura. Este hecho no quiere decir que puede ser solo aplicado a moléculas cuya estructura contenga estos grupos

funcionales, sino que también puede ser utilizado como alternativa para evitar reacciones secundarias.

Los resultados obtenidos de la búsqueda de sus posibles actividades nos dicen que la mayoría de los compuestos sintetizados tiene una posible actividad cardiovascular, ya que todos presentan en común las siguientes actividades:

- Antiisquémico.
- Antiisquémico cerebral.
- Arritmogénico.
- Tratamiento de isquemia miocárdial.
- Analéptico cardiovascular.
- Tratamiento de arteriosclerosis.
- Tratamiento de enfermedad vascular (periférica).

Todas las posibles actividades mencionadas mostraron un porcentaje mayor al 70 %.

Ya con los compuestos puros y caracterizados, se obtuvieron una serie de resultados experimentales. Como complemento a dichos resultados se llevaron a cabo los estudios teórico-computacionales, los cuales incluyeron la obtención de las posibles actividades biológicas, obtención de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear tanto de carbono ¹³ como de protón, propiedades fisicoquímicas y un estudio de optimización geométrica molecular para cada una de las moléculas sintetizadas. Esto, con el fin de poder comparar los resultados obtenidos experimentales con los teóricos, además de construir otro estudio que involucra la relación estructura química - actividad biológica conocido como QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships), ya que para dicho estudio es necesario contar con todas las propiedades fisicoquímicas, esto de acuerdo con el concepto que dice que el diseño de principios activos está basado en el hecho de que las propiedades biológicas de un compuesto está en función de sus parámetros fisicoquímicos, que son sus propiedades físicas, tales como solubilidad, lipofilidad, efectos electrónicos, ionización y estereoquímica, las cuales tienen profunda influencia en la química de los compuestos.⁵

7. CONCLUSIONES

1. Se cumplió el objetivo general planteado para el desarrollo del trabajo.
2. El desarrollo de la búsqueda bibliográfica fue el principio básico de este trabajo de investigación, ya que fue una guía y un apoyo para poder plantear y/o modificar los métodos a seguir descritos en las referencias encontradas.
3. De los compuestos sintetizados dentro de las referencias encontradas, únicamente el 2,2',6-tris-(1-metil-1-il-morfolin)bisfenol (LQM-262-2) no está reportado, y solamente el 2-hidroxi-3-metoxi-5-(1-metil-1-il-morfolin)benzaldehído (LQM-703) reporta actividad antihipertensiva. Los demás compuestos si se encuentran reportados, sin embargo, estos no mencionan actividades biológicas relacionadas con actividad cardiovascular.
4. Se sintetizaron y purificaron los 10 compuestos propuestos inicialmente, sin embargo, aun quedan muchos mas por sintetizar, ya que no solamente se hicieron 7 reacciones para obtenerlos, se realizaron otras que no pudieron ser concluidas y para las cuales es necesario cambiar condiciones de reacción, purificación, etc.
5. La caracterización de los compuestos se llevó a cabo mediante estudios espectrofotométricos. Estos fueron la clave para poder confirmar que los productos sintetizados y puros son realmente los que se esperaban. Las cuatro herramientas (IR, EM, RMN-¹³C y RMN-¹H) nos dieron la suficiente información para poder asegurar la estructura química de los productos propuestos.
6. Los resultados obtenidos en la búsqueda en el programa PASS, nos sirve como apoyo para tener una idea hacia donde puede estar encaminada la actividad de los compuestos sintetizados. Dichos resultados nos ayudan a confirmar que nuestros compuestos pueden llegar a tener la actividad biológica propuesta.

7. Se llevó a cabo un estudio de optimización geométrica de las estructuras de los compuestos en estudio en el cual, se obtuvieron los datos de las energías HOMO y LUMO. Dichas energías son índices de interés químico y farmacológico, ya que tanto en una reacción química o en una interacción fármaco – receptor se da una relación entre un centro nucleofílico y un centro electrofílico, representados por el HOMO y LUMO respectivamente. Lo que sugiere que los derivados morfólicos pueden ser viables de presentar actividad cardiovascular por reacciones químicas tanto nucleofílicas como electrofílicas.

8. Otros resultados obtenidos en el estudio de modelaje molecular son las propiedades fisicoquímicas de los compuestos. Las cuales son de gran importancia, ya que estas ayudarán a la integración de un estudio QSAR, con el cual podrá ser posible la predicción de compuestos químicos que muestren mayor posibilidad de presentar actividades biológicas deseadas.

9. El uso de métodos computacionales fue una herramienta de gran utilidad, ya que no solamente facilitó el trabajo de búsqueda de información bibliográfica, sino que también fue muy útil en la realización de estudios y elaboración de cálculos complejos como los que se realizaron en la optimización geométrica, ya que es posible determinar de manera teórica diversas propiedades fisicoquímicas, además de que también fue posible hacer estudios moleculares desde un punto de vista electrónico con la ventaja de ahorrar mucho tiempo.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Shah K. Prediman, Peralta R. Martín, *Muy Interesante*, **2004** (1) (4-20).
2. Kaba A. R., Crossman A. D., Tabin Jintellectual property in drug discovery and biotechnology. *Burger's Medicinal Chemistry and drug Discovery*. 5th Edition. Vol. 1 Principles and Practice. Editorial Manfred E. Wolf John Wiley & Sons. **1995**. Pp 38-75.
3. Autor. nombre del paper. año. www.notimex.com.mx
4. Silverman Richard B., *Organic chemistry of drug design and drug action*". Ed. Academic Press, **1992**.
5. David M. Stout, W. L. Matier, Cynthia Barcelon-Yang, Robert D Reynolds, Barry S. Brown; *Journal Medical Chemistry*; **1983**, 26, 808-813.
6. Burger Alfred. The conceptual back-ground and development of medicinal chemistry. *Burger's Medicinal Chemistry and drug Discovery*. 5th Edition. Vol. 1 Principles and Practice. Editorial Manfred E. Wolf John Wiley & Sons. **1995**. Pp 3-6.
7. Kenny B. Lipkowitz; *Chemical Reviews*, **1998**, 98, 5, 1829-1833.
8. Hehre, *A guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calcteulations, Wavefunction*. Inc. Irvine CA, **2003**.
9. Poroikov V. V., Filimonov D. A., *PASS User Guide*, Poroikov V. V., Filimonov D. A. & Associates. **2001**. Pp. 7-46.
10. Friedberg, C. K., "Enfermedades del corazón", Ed. Interamericana, **1969**, 3ª edición, pp 27-144, 441-443, 1336-1337.
11. Kimber, Diana C., "Manual de Anatomía y Fisiología". Ed. La Prensa Medica Mexicana, **1974**, 313-400.
12. www.alad.org/guiasalud.com
13. Fishbein Morris M. D., "Enciclopedia Familiar de la Medicina y la Salud", Ed. H. S. Stuttman Co. Inc. Editores **1967**. vol. 1 y 2., 77-95, 617-618, 625-626.
14. www.cardiosalud.org/
15. www.drscope.com
16. www.intox.org

17. House, Herbert O., "Modern Synthetic Reactions", The Benjamin Cummings Publishing Company", 1972, 2nd ed.
18. Roberts M. R., Gilbert J. "Modern Experimental Organic Chemistry", Ed. Holt Rinehart Winston, 1979, 3rd ed.
19. David M. Stout, W. L. Matier, Cynthia Barcelon-Yang, Robert D Reynolds, Barry S. Brown; *Journal Medical Chemistry*; **1984**, 27, 1347-1350.
20. David M. Stout, W. L. Matier, Cynthia Barcelon-Yang, Robert D Reynolds, Barry S. Brown; *Journal Medical Chemistry*; **1985**, 28, 295-298.
21. Heneghan, Michael; Taylor, James Philip. (Ciba Specialty Chemicals Holding Inc., Switz.). PCT Int. Appl. (2002), 29 pp. Patent written in English. Application: WO 2002-EP6105 20020604.
22. Heneghan, Michael. (Ciba Specialty Chemicals Holding Inc., Switz.). PCT Int. Appl. (2002), 19 pp. Patent written in English. Application: WO 2002-EP6109 20020604.
23. Vinogradov, S. V.; Malinin, L. N.; Belyakov, V. K.; Filippov, Yu. S.; Skripko, L. A.; Sazanova, F. V.; Burmistrova, R. S.; Popova, Z. G. Vses. Nauchno-Issled. Inst. Sint. Smol, Vladimir, USSR. Editor(s): Burmistrov, E. F. Sint. Issled. Eff. Khim. **Polim. Mater.**, Mater. Vses. Nauchno-Tekh. Konf., 4th (1974), Meeting Date 1972, 59-70.
24. Kuliev, A. M.; Kyazimova, R. K.; Mamedov, F. N.; Bairamova, A. G.; Agaeva, E. A. Inst. Khim. Prasadok, Baku, USSR. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1972**, 42(4), 940-4.
25. Kurkovskaya, L. N.; Kuliev, A. M.; Yagshiev, B.; Shapet'ko, N. N.; Mamedov, F. N.; Bairamova, A. G. Fiz.-Khim. Inst. im. Karpova, Moscow, USSR. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **1971**, 197(4), 842-4 [Chem].
26. Morita, Katsura; Noguchi, Shunsaku; Kono, Hiroshi; Miki, Takuichi. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1963**, 11(1), 90-4.
27. Siu, Anna F. M.; Lambrecht, Richard M.; Shani, Jashovam; Pyne, Stephen G.; Kane-Maguire, Leon A. P. Department of Chemistry, University of Wollongong, Wollongong, Australia. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, **1997** 39(9), 711-729.
28. Gasanov, B. R.; Mamedova, R. K.; Bairamova, A. G. Inst. Khim. Prasadok, Baku, USSR. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1987**, 57(5), 1131-5. Journal written in Russian.
29. Osipov, O. A.; Garnovskii, A. D.; Kolodyazhnyi, Yu. V.; Salimov, M. A.; Rustamova,

- S. N. Inst. Khim. Prasadok, Baku, USSR *Azerbaijanskii Khimicheskii Zhurnal*, **1974**, (5-6), 58-61.
30. Rustamova, S. N.; Kolodyazhnyi, Yu. V.; Osipov, O. A.; Garnovskii, A. D.; Salimov, M. A.; Bilalov, S. B. Rostov.-na-Donu Gos. Univ., Rostov-on-Don, USSR. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1971**, 7(4), 770-3.
31. Kuliev, A. M.; Yagshiev, B. Inst. Khim. Prasadok, Baku, USSR. *Izvestiya Akademii Nauk Turkmenskoi SSR, Seriya Fiziko-Tekhnicheskikh, Khimicheskikh i Geologicheskikh Nauk*, **1969**, (3), 115-19.
32. Raj, S. Shanmuga Sundara; Ponnuswamy, M. N.; Shanmugam, G.; Kandaswamy, M. Dep. Crystallogr. Biophys., Univ. Madras, Madras, India. *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research*, **1993**, 23(7), 607-10.
33. Geschickter, Charles F.; Meadow, Jacob R. (Geschickter Fund for Medical Research, Inc.). Patent language unavailable. Application: US 19551201.
34. Mojtahedi, Mohammad M.; Sharifi, Ali; Mohsenzadeh, Farshid; Saidi, Mohammad R. Department of Chemistry, Sharif University of Technology, Teheran, Iran. *Synthetic Communications* (**2000**), 30(1), 69-72.
35. Rutkowski, K.; Koll, A. Institute of Physics, St. Petersburg University, Ulianovska 1, Petrovoretz, Russia. *Journal of Molecular Structure* (**1994**), 322(1-3), 195-203.
36. Chao, Herbert S. I. Gen. Electr. Corp. Res. and Dev. Cent., Schenectady, NY, USA. *Synthetic Communications* (**1988**), 18(11), 1207-11.
37. Burckhalter, J. H.; Wells, J. N.; Mayer, William J. Univ. of Michigan, Ann Arbor, *Tetrahedron Letters* (**1964**), (21-22), 1353-9.
38. Hwang, Der-Ren; Uang, Biing-Jiun. Department of Chemistry, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan. *Organic Letters* **2002**, 4(3), 463-466.
39. Modica, Emilia; Zanaletti, Riccardo; Freccero, Mauro; Mella, Mariella. Dipartimento di Chimica Organica, Universita di Pavia, Pavia, Italy. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66(1), 41-52.
40. Woo Bae, Jong; Hwan Lee, Seung; Jin Cho, Young; Min Yoon, Cheol. Graduate School of Biotechnology, Department of Life Science & Biotechnology, Korea University, Seoul, S. Korea. *Perkin I* **2000**, (2), 145-146.
41. Tian, Jing-Zhi; Zhang, Jin-Qi; Shen, Xi; Zou, Hui-Xian. Department of Chemistry,

- Nanjing University, Nanjing, Peop. Rep. China. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, 584(2), 240-245.
42. Rutkowski, K.; Koll, A. Institute of Physics, St. Petersburg University, Ulianovska 1, Petrovoretz, Russia. *Journal of Molecular Structure* **1994**, 322(1-3), 195-203.
43. Katritzky, Alan R.; Zhang, Zhongxing; Lan, Xiangfu; Lang, Hengyaun. Center for Heterocyclic Compounds, University of Florida, Gainesville, FL, USA. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59(7), 1900-3.
44. Matsumoto, Kiyoshi; Hashimoto, Shiro; Uchida, Takane; Iida, Hirokazu; Otani, Shinichi. Grad. Sch. Hum. Environ. Stud., Kyoto Univ., Kyoto, Japan. *Chemistry Express* **1993**, 8(7), 475-8.
45. Bradlerova, Alena; Pronayova, Nadezda; Misikova, Eva; Durinda, Jan. Fac. Pharm., Comenius Univ., Bratislava, Czech. Collection of Czechoslovak *Chemical Communications* **1990**, 55(7), 1854-65..
46. Ranganathan, S.; Singh, W. P. Dep. Chem., Indian Inst. Technol., Kanpur, India. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29(12), 1435-6.
47. Iraidova, I. S.; Molodykh, Zh. V.; Kudryavtseva, L. A.; Zotova, A. M.; Ryzhkina, I. S.; Shagidullina, R. A.; Ivanov, B. E. Inst. Org. Fiz. Khim., Kazan, USSR. *Fiziologicheskii Aktivnye Veshchestva* **1987**, 19 30-3..
48. Molodykh, Zh. V.; Kudryavtseva, L. A.; Shagidullina, R. A.; Shtanova, L. V.; Teitel'baum, A. B.; Zotova, A. M.; Ryzhkina, I. S.; Kudrina, M. A.; Anisimova, N. N.; Ivanov, B. E. Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1987**, 21(2), 182-6.
49. Kovalenko, L. G.; Viktorov-Nabokov, O. V.; Ruban, E. M.; Skrynik, E. M.; Denisova, Z. A.; Dremova, V. P.; Markina, V. V.; Bogdanova, E. N. Kiev. State Univ., Kiev, USSR. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni* **1983**, 52(1), 46-8.
50. Zaionts, V. I.; Gutshabash, E. Sh. USSR. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1982**, 18(9), 1912-17.
51. Teitel'baum, A. B.; Kudryavtseva, L. A.; Bel'skii, V. E.; Ivanov, B. E. Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1982**, (1), 81-5.
52. Martinek, H.; Wolschann, P. Inst. Theor. Chem. Radiat. Chem., Univ. Vienna, Vienna,

Austria. *Bulletin des Societes Chimiques Belges* **1981**, 90(1), 37-43

53. Teimel'baum, A. B.; Kudryavtseva, L. A.; Bel'skii, V. E.; Ivanov, B. E. *Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1980**, (10), 2253-61.
54. Teitelbaum, A. B.; Derstuganova, K. A.; Shishkina, N. A.; Kudryavtseva, L. A.; Bel'skii, V. E.; Ivanov, B. E. *Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1980**, (4), 803-8.
55. Jokubaityte, S.; Kuodis, Z.; Mozolis, V. *Inst. Khim. Khim. Tekhnol., Vilnius, USSR. Lietuvos TSR Mokslu Akademijos Darbai, Serija B: Chemija, Technika, Fizine Geografija* **1981**, (1), 35-42.
56. Kudryavtseva, L. A.; Teitel'baum, A. B.; Shishkina, N. A.; Vereshchagin, A. N.; Ivanov, B. E. *Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1979**, (6), 1302-5.
57. Bel'skii, V. E.; Kudryavtseva, L. A.; Shishkina, N. A.; Zyablikova, T. A.; Il'yasov, A. V.; Ivanov, B. E. *Inst. Org. Fiz. Khim. im. Arbuzova, Kazan, USSR. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1977**, (2), 331-4.
58. Shishkina, N. A.; Derstuganova, K. A.; Kudryavtseva, L. A.; Bel'skii, V. E.; Ivanov, B. E. *USSR. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1976**, (6), 1259-64.
59. Roth, H. J.; Michel, K. *Pharm. Inst., Univ. Bonn, Bonn, Fed. Rep. Ger. Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1971**, 304(7), 493-8.
60. Roth, H. J.; Michel, K. *Pharm. Inst., Univ. Bonn, Bonn, Fed. Rep. Ger. Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1971**, 304(6), 461-6.
61. Roth, H. J.; Michel, K. *Pharm. Inst., Univ. Bonn, Bonn, Fed. Rep. Ger. Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1971**, 304(6), 467-71.
62. Roth, Hermann J.; Michel, K. *Pharm. Inst., Univ. Bonn, Bonn, Fed. Rep. Ger. Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1971**, 304(4), 278-87.
63. Brugidou, Jean; Christol, Henri. *Ecole Natl. Super. Chim., Montpellier, Bulletin de la*

Societe Chimique de France **1966**, (6), 1974-81.

64. Fields, Donald L.; Reynolds, Delbert D. (Eastman Kodak Co.). (1965), 16 pp. FR 1420037 19651203 Patent language unavailable
65. (Eastman Kodak Co.). (1965), 31 pp. Patent language unavailable. Application: BE 19650817
66. Butler, Geo. B.; Benjamin, Ben M. (Research Corp.). (1953), US 2636019 19530421 Patent language unavailable. Allcock, Harry R.; Sunderland, Nicolas J.; Primrose, A. Paul; Rheingold, Arnold L.; Guzei, Ilia A.; Parvez, Masood. Department of Chemistry, The Pennsylvania State University, University Park, PA, USA. *Chemistry of Materials* **1999**, 11(9), 2478-2485.
67. Liang, Chengyi; Xue, Fen. Sch. Pharm., Shanghai Med. Univ., Shanghai, Peop. Rep. China. *Huaxue Xuebao* **1987**, 45(1), 99-102.
68. Crisp, Geoffrey T.; Turner, Peter D. Department of Chemistry, University of Adelaide, Adelaide, Australia. *Tetrahedron* **2000**, 56(3), 407-415.
69. Bi, Wu; Zhang, Jin Qi; Tian, Jing Zhi; Shen, Xi; Zou, Hui Xian. Department of Chemistry, Nanjing University, Nanjing, Peop. Rep. China. *Chinese Chemical Letters* **2001**, 12(11), 965-966..
70. Chi, Ki-Whan; Ahn, Yoon Soo; Park, Tae Ho; Ahn, Jeong Soo; Kim, Hyun Ah; Park, Joo Yeon. Department of Chemistry, University of Ulsan, Ulsan, S. Korea. *Journal of the Korean Chemical Society* **2001**, 45(1), 51-60.
71. Huang, Ping; Wei, Chung Chen; Tang, Peng Cho; Liang, Chris; Ramphal, John; Jallal, Bahija; Blitz, John; Li, Sharon; Mattson, Matthew Neil; McMahon, Gerald; Koenig, Marcel. (Sugen, Inc., USA; et al.). PCT Int. Appl. **2001**, 262 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2001016097 A1 20010308 Patent written in English.
72. Chi, Ki-Whan; Ahn, Yoon Soo; Shim, Kwang Taeg; Park, Tae Ho; Ahn, Jeong Soo. Department of Chemistry, University of Ulsan, Ulsan, S. Korea. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **1999**, 20(8), 973-976.
73. Taguchi, Masahiko. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho **1979**, 27 pp. CODEN: JKXXAF JP 54070036 19790605 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 77-136857 19771115.
74. Taguchi, Masahiko; Shigehaki, Katsuo; Takada, Shun; Kikuchi, Shoji; Sasaki, Takashi;

- Uchida, Takashi. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan). *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 1979*, 43 pp. CODEN: JKXXAF JP 54073032 19790612 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 77-140150 19771122.
75. Taguchi, Masahiko; Shigegai, Katsuo; Takada, Shun; Kikuchi, Shoji; Sasaki, Takashi; Uchida, Taku. (Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan). *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 1979*, 30 pp. CODEN: JKXXAF JP 54070830 19790607 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 77-138089.
76. Nagoya, Tsutomu; Fujima, Yoshihito; Shimizu, Yoichi. (Sankyo Chemical Industries Co., Ltd.). *Jpn. Tokkyo Koho 1972*, 3 pp. CODEN: JAXXAD JP 47029515 19720802 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 69-29191 19690414.
77. Fields, Donald L.; Reynolds, Delbert D. (Eastman Kodak Co.). 1965, 16 pp. FR 1420037 19651203 Patent language unavailable. Priority: US 19640102.
78. (Eastman Kodak Co.). 1965, 31 pp. BE 668388 19651216 Patent language unavailable. Application: BE 19650817.
79. Burke, William J.; Bishop, Jay L.; Warburton, Joe A. Univ. of Utah, Salt Lake City, *Journal of Organic Chemistry* **1962**, 27 4003-5.
80. Weatherbee, Carl; Temple, Richard; Burke, W. J. Millikin Univ., Decatur, IL, *Journal of Organic Chemistry* **1956**, 21 1138-41. CODEN: JOCEAH ISSN: 0022-3263.
81. Gryko, Daniel T.; Piechota, Katarzyna E. Institute of Organic Chemistry of the Polish Academy of Sciences, Warsaw, Pol. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2002**, 6(2), 81-97.
82. Gandolfi, A. Carmelo; Frigerio, Marco; Spinelli, Silvano; Tofanetti, Odoardo; Tognella, Sergio. (Boehringer Biochemia Robin S.p.A., Italy). PCT Int. Appl. (1987), 91 pp Patent written in English. Application: WO 86-EP445 19860729.
83. Xu, Jianwei; Lai, Yee-Hing; He, Chaobin. Department of Chemistry, National University of Singapore, Singapore, Singapore. *Organic Letters* (**2002**), 4(22), 3911-3914.
84. Holmes, Andrew B.; Rees, Ian; Sano, Takeshi; Fischmeister, Cedric; Frey, J.; Hennecke, Ulrich; Tuan, Chi-Shen; Chuah, Beng Sim; Ma, Yuguang; Martin, Rainer

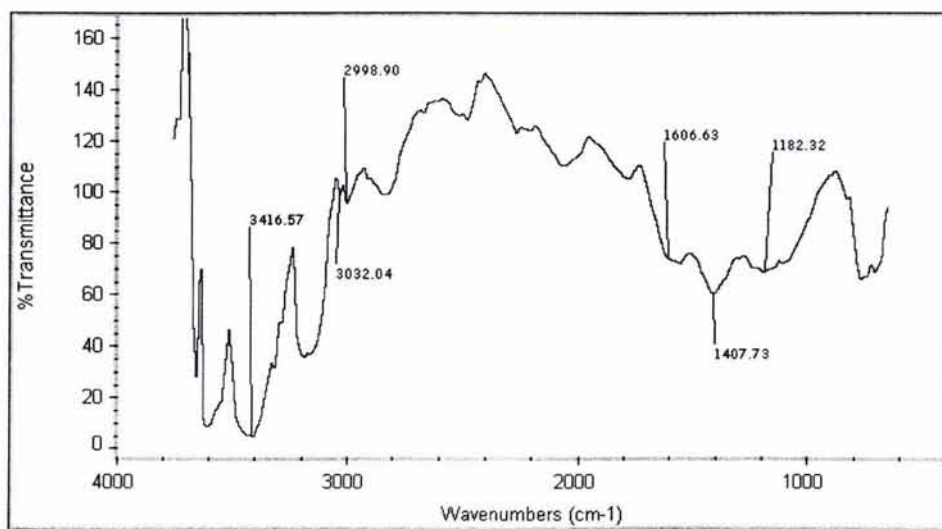
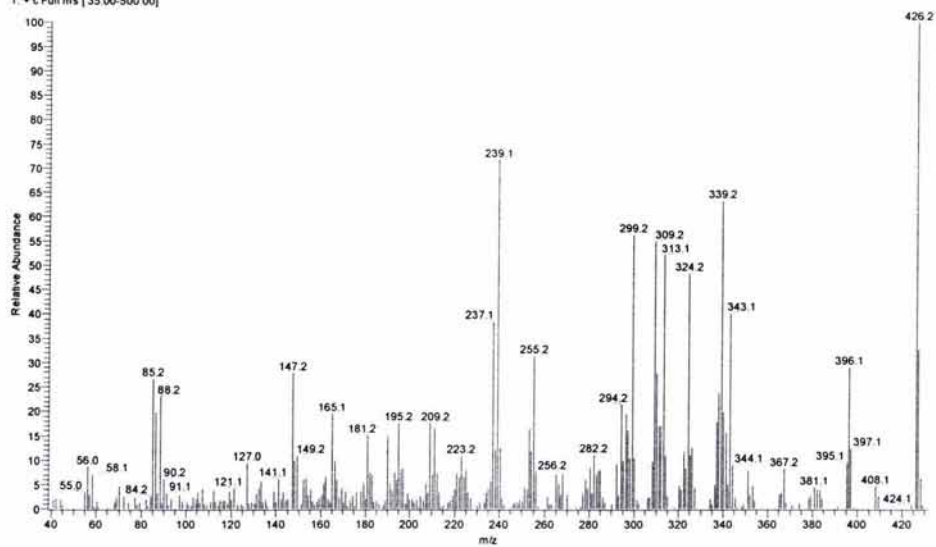
- E.; Li, Jian; Feeder, Neil; Bond, Andrew; Cacialli, Franco; Lim, Shuang; Friend, Richard. Melville Laboratory for Polymer Synthesis, Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* (2002), 4464.
85. Fischmeister, C.; Geneste, F.; Holmes, A. B.; Ma, Y.; Martin, R. E.; Sano, T.; Tuan, C.-S.; Cacialli, F.; Riehn, R. H.; Friend, R. H. Melville Laboratory for Polymer Synthesis, Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK. *Materials Research Society Symposium Proceedings* (2001), 660.
86. Liu, Hongwei; Wang, Shuai; Luo, Yanhong; Tang, Wenhong; Yu, Gui; Li, Lin; Chen, Chuanfu; Liu, Yunqi; Xi, Fu. Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, Peop. Rep. China. *Journal of Materials Chemistry* (2001), 11(12), 3063-3067.
87. Holmes, Andrew B.; Martin, Rainer E.; Geneste, Florence; Fischmeister, Cedric; Cacialli, Franco; Riehn, Robert E.; Friend, Richard H. Melville Laboratory for Polymer Synthesis, Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* (2001), 4105
88. Martin, R. E.; Geneste, F.; Chuah, B. S.; Fischmeister, C.; Ma, Y.; Holmes, A. B.; Riehn, R.; Cacialli, F.; Friend, R. H. Department of Chemistry, Melville Laboratory for Polymer Synthesis, University of Cambridge, Cambridge, UK. *Synthetic Metals* (2001), 122(1), 1-5.
89. Martin, R. E.; Chuah, B. S.; Riehn, R. H.; Geneste, F.; Cacialli, F.; Friend, R. H.; Holmes, A. B.; Morgado, J. Melville Laboratory for Polymer Synthesis, Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK. *Materials Research Society Symposium Proceedings* (2000), 598
90. Holmes, Andrew B.; Chuah, Beng Sim; Geneste, Florence; Martin, Rainer E.; Cacialli, Franco; Friend, Richard H.; Morgado, Jorgedo. Melville Lab. for Polymer Synthesis, Dep. Chem., Univ. of Cambridge, Cambridge, UK. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* (1999), 3797
91. Weber, N.; Lessel, J. Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany. *Pharmazie* (2000), 55(6), 436-439.
92. Martin, Rainer E.; Geneste, Florence; Chuah, Beng Sim; Holmes, Andrew B.; Riehn,

- Robert; Cacialli, Franco; Friend, Richard H. Melville Lab., Dep. Chem., University of Cambridge, Cambridge, UK. *Chemical Communications (Cambridge)* (2000), (4), 291-292.
93. Walsh, James G.; Furlong, Patrick J.; Byrne, Louise A.; Gilheany, Declan G. Department of Chemistry, National University of Ireland, Kildare, Ire. *Tetrahedron* (1999), 55(38), 11519-11536.
94. Allcock, Harry R.; Sunderland, Nicolas J.; Primrose, A. Paul; Rheingold, Arnold L.; Guzei, Iliia A.; Parvez, Masood. Department of Chemistry, The Pennsylvania State University, University Park, PA, USA. *Chemistry of Materials* (1999), 11(9), 2478-2485.
95. Fukazawa, Yoshimasa; Kitayama, Hiroaki; Yasuhara, Kazu; Yoshimura, Kousaku; Usui, Shuji. Department of Chemistry, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima, Japan. *Journal of Organic Chemistry* (1995), 60(6), 1696-703.
96. Eliseev, A. V.; Yatsimirskii, A. K. Chem. Fac., Moscow State Univ., Moscow, USSR. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* (1991), 43(2), 419-23.
97. Liang, Chengyi; Xue, Fen. Sch. Pharm., Shanghai Med. Univ., Shanghai, Peop. Rep. China. *Huaxue Xuebao* (1987), 45(1), 99-102.
98. Sinhababu, Achintya K.; Borchardt, Ronald T. Dep. Med. Chem., Univ. Kansas, Lawrence, KS, USA. *Synthetic Communications* (1982), 12(12), 983-8.
99. Schill, Gottfried; Logemann, Enno; Dietrich, Bernhard; Loewer, Hartmut; Fritz, Hans. Chem. Lab., Univ. Freiburg, Freiburg/Br., Fed. Rep. Ger. *Synthesis* (1979), (9), 695-7.
100. Kinget, Renaat D.; Schwartz, Michael Averill. Sch. of Pharm., State Univ. of New York, Buffalo, NY, USA. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1969), 58(9), 1102-5.
101. Kinget, Renaat D.; Schwartz, Michael A. Sch. of Pharm., State Univ. of New York, Buffalo, NY, USA. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1968), 57(11), 1916-22.

10. ANEXOS.

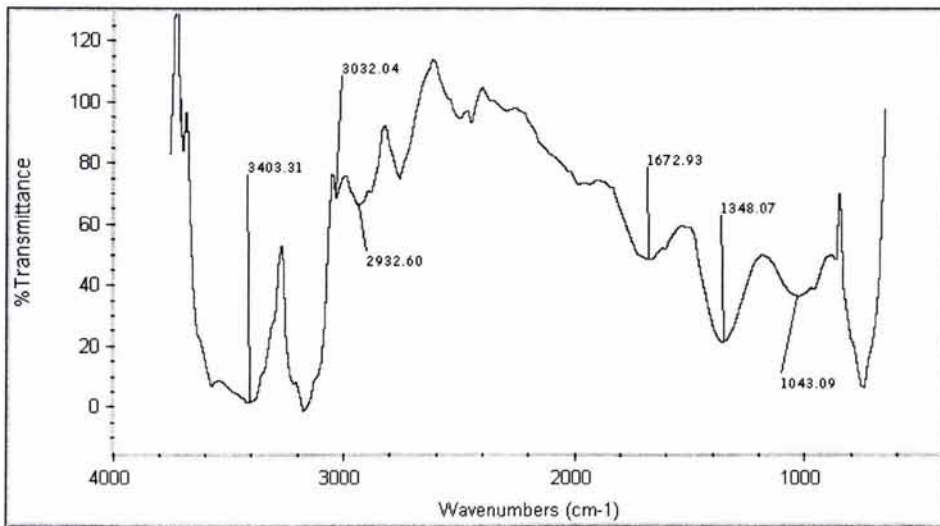
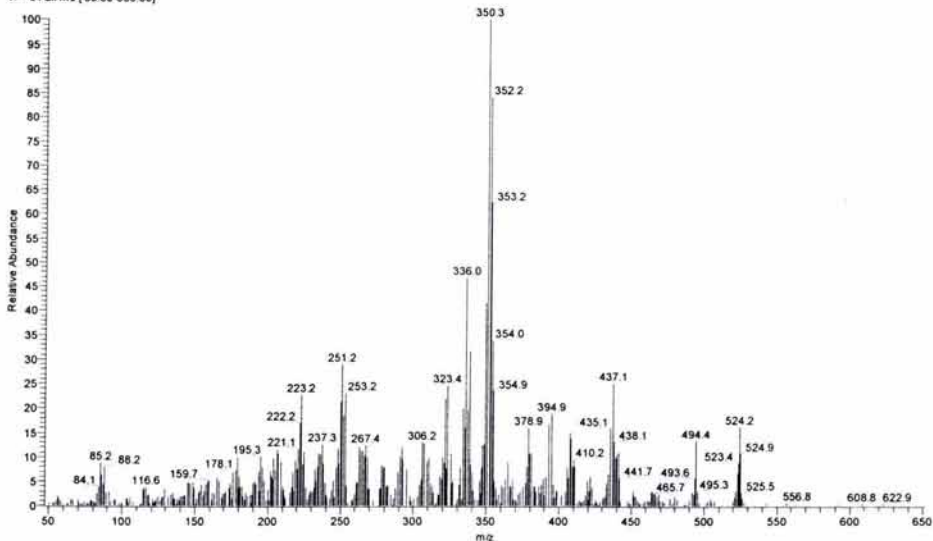
LQM-262-1

MORFO2-1#73 RT: 0.57 Av: 1 SB: 38 0.57-0.75, 0.49-0.57 RF: 6.00,3 NL: 2,22E6
T: + c Full ms [35.00-500.00]



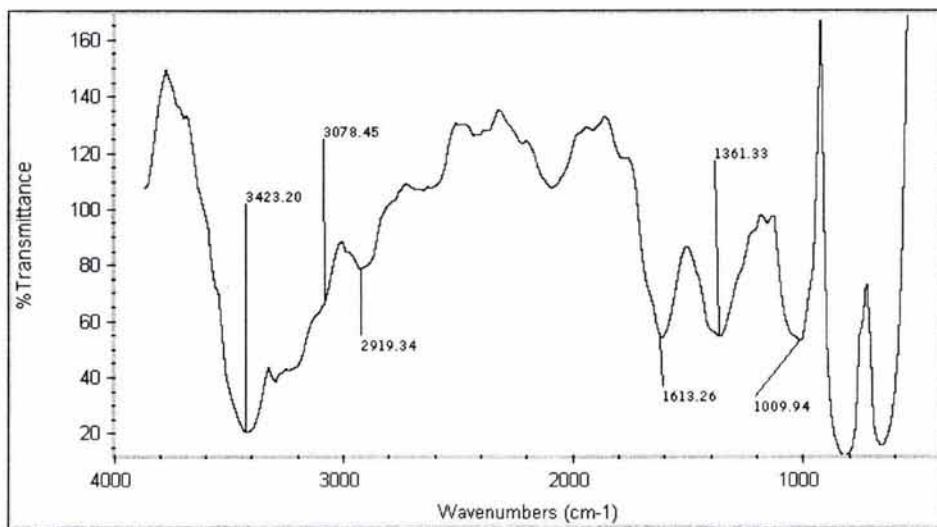
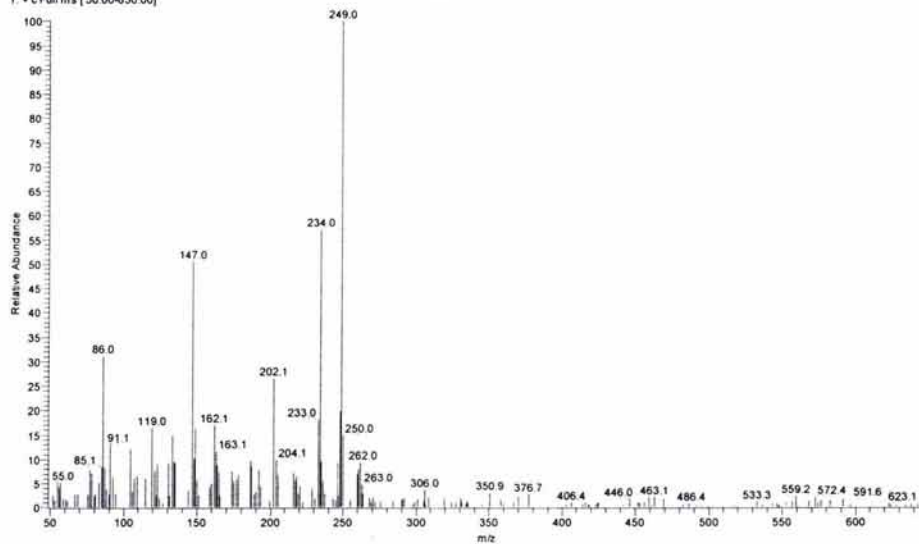
LQM-262-2

morfo2#65 RT: 0.62 AV: 1 SB: 26 0.62-0.75, 0.53-0.62 RF: 6.00,3 NL: 3.99E6
T: + c Full ms [50.00-650.00]



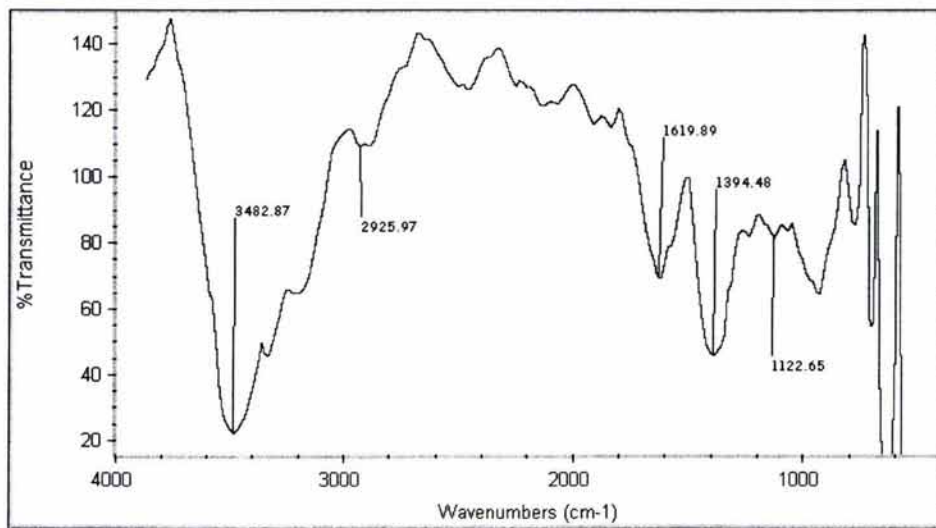
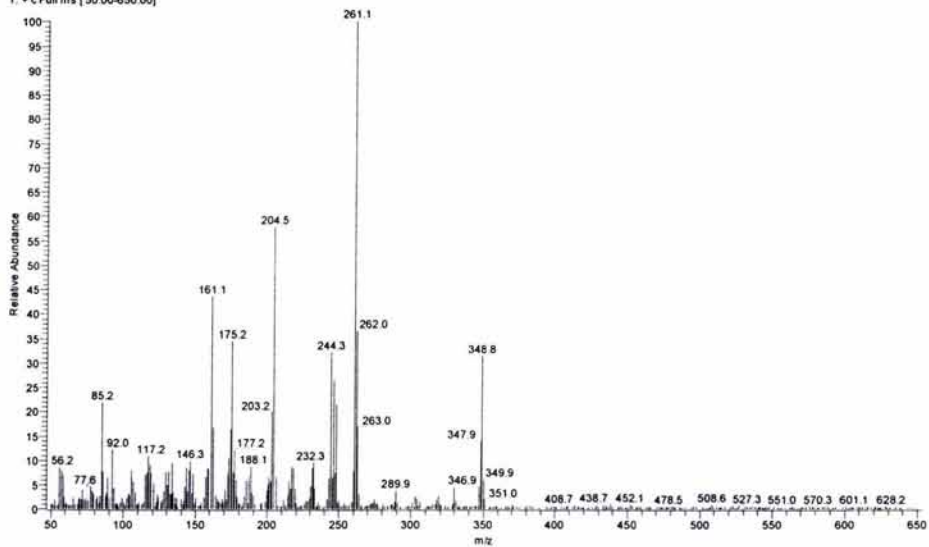
LQM-121-1

LQM-121-6873 RT: 0.69 AV: 1 SB: 193 0.71-1.83 0.06-0.69 RF: 6.00.3 NL: 7.83E5
T: *c Full.ms [50.00-650.00]



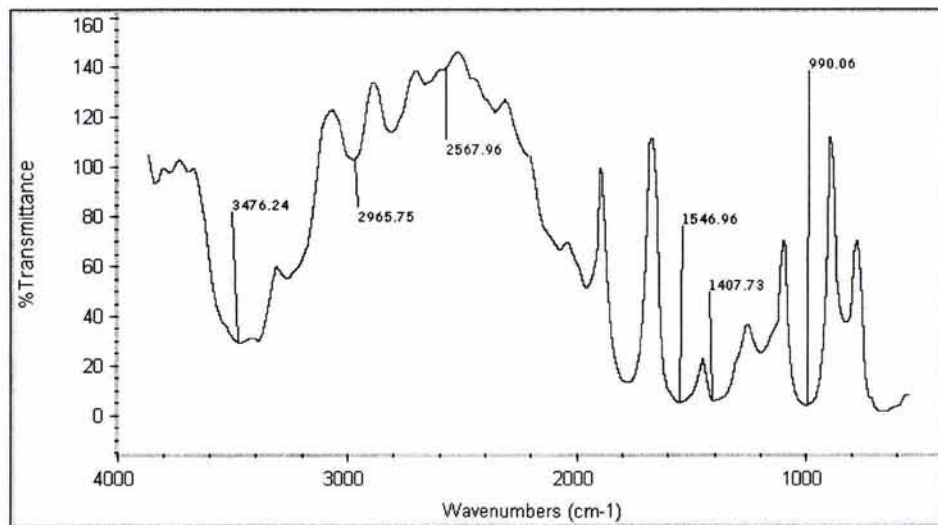
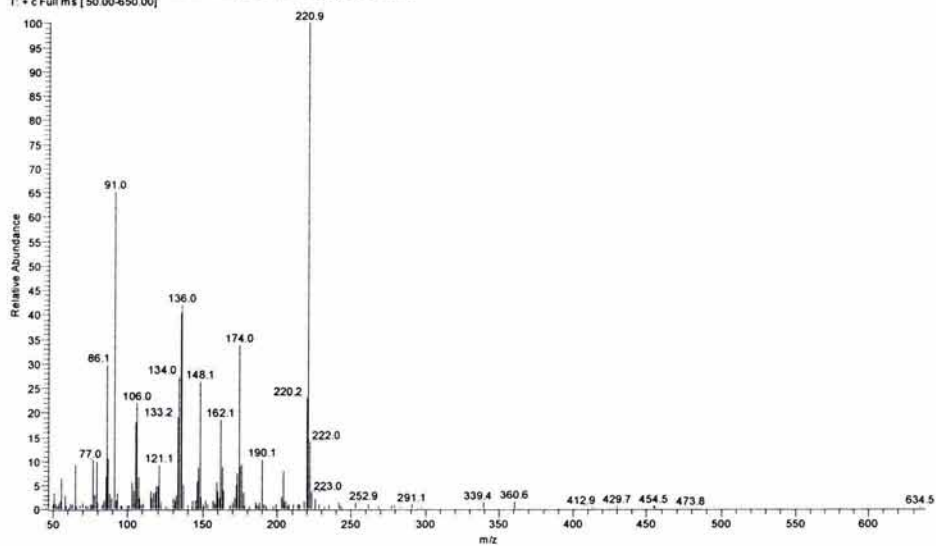
LQM-121-2

LQM121_020419110252#63 RT: 0.63 AV: 1 SB: 156 0.64-1.57, 0.03-0.60 RF: 6.00,3 NL: 2.33E7
T: * c Full ms [50.00-650.00]



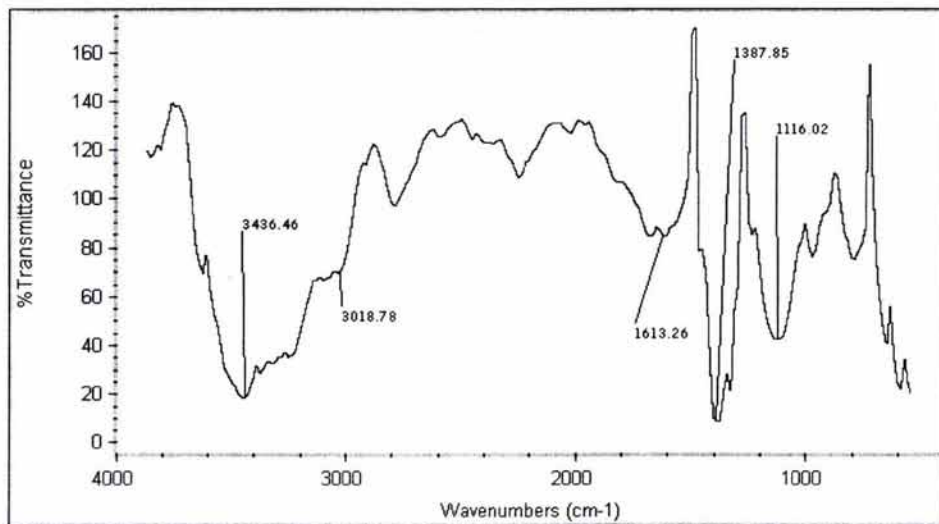
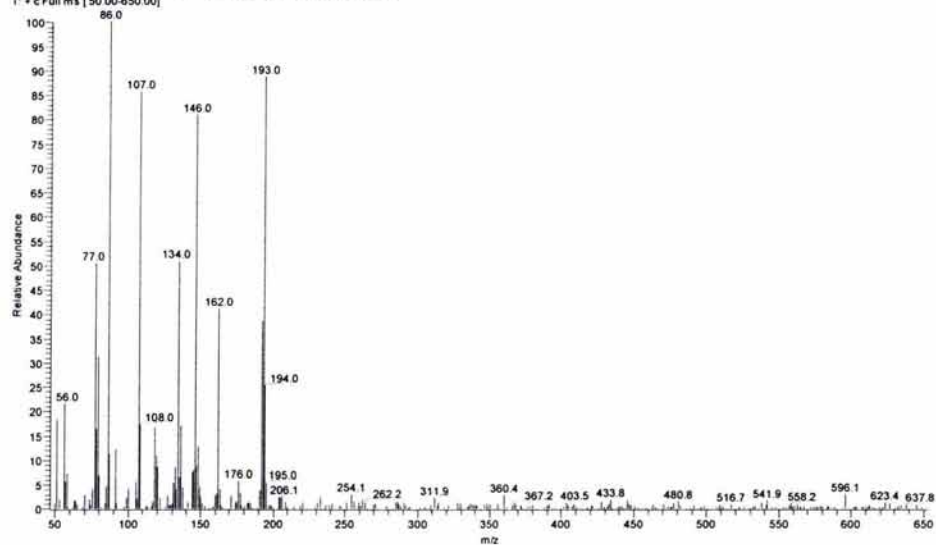
LQM-SCI

sc1#65 RT: 0.59 AV: 1 SB: 152 0.61-140.003-0.59 RF: 6.00,3 NL: 1.00E6
T: • c Full ms [50.00-650.00]



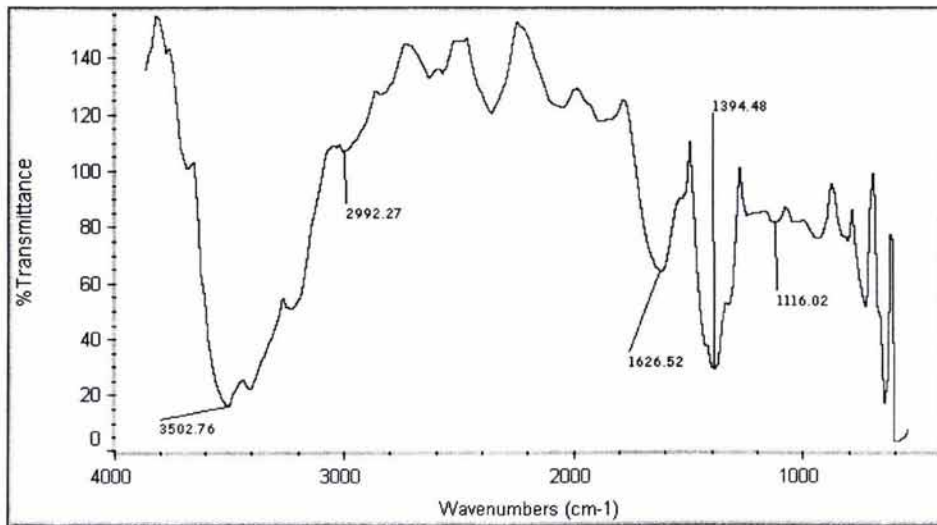
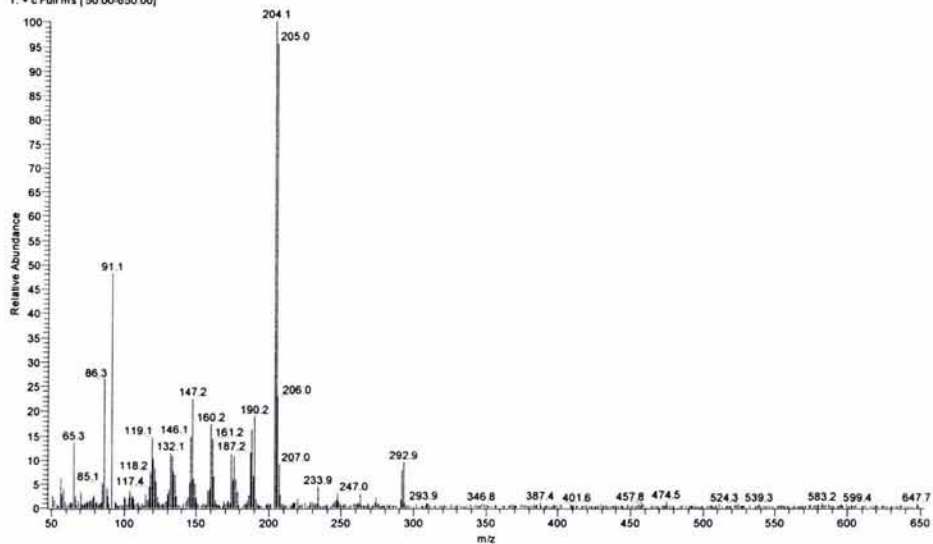
LQM-881-1

LQMB81-3M69 RT: 0.66 AV: 1 SB: 231 0.69-2.20, 0.03-0.64 NL: 1.79E5
T: + c Full ms [50.00-650.00]



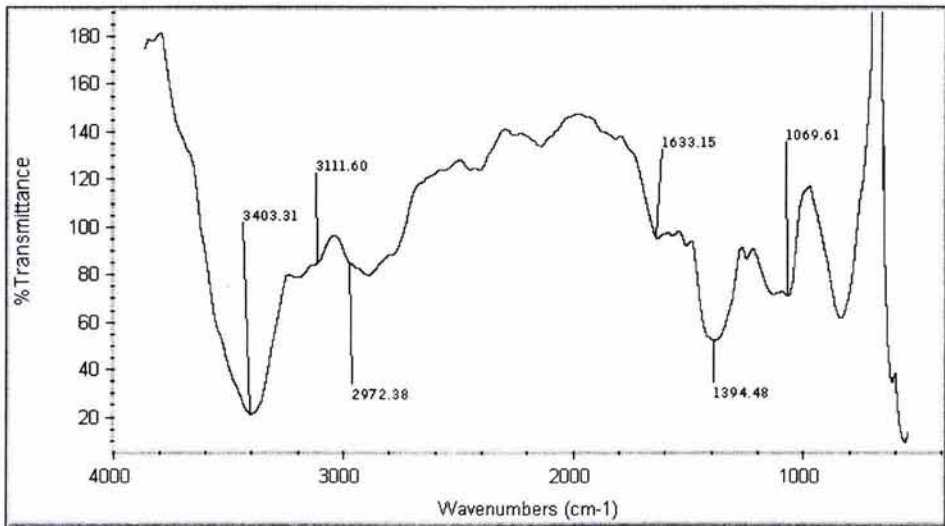
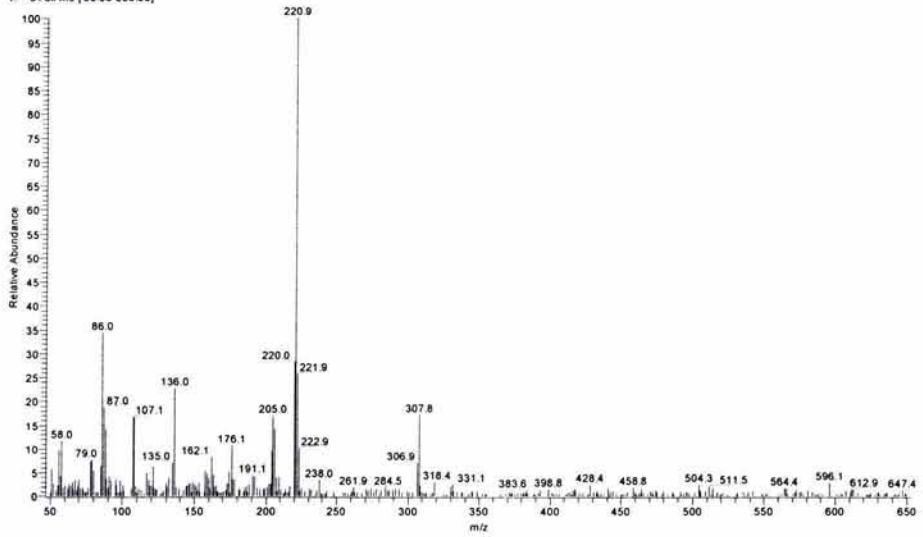
LQM-881-2

LQM881-4#72 RT: 0.71 Av: 1 SB: 225 0.73-2.22: 0.05-0.69 RF: 6.00,3 NL: 1.09E7
T: • c Full ms [50.00-650.00]



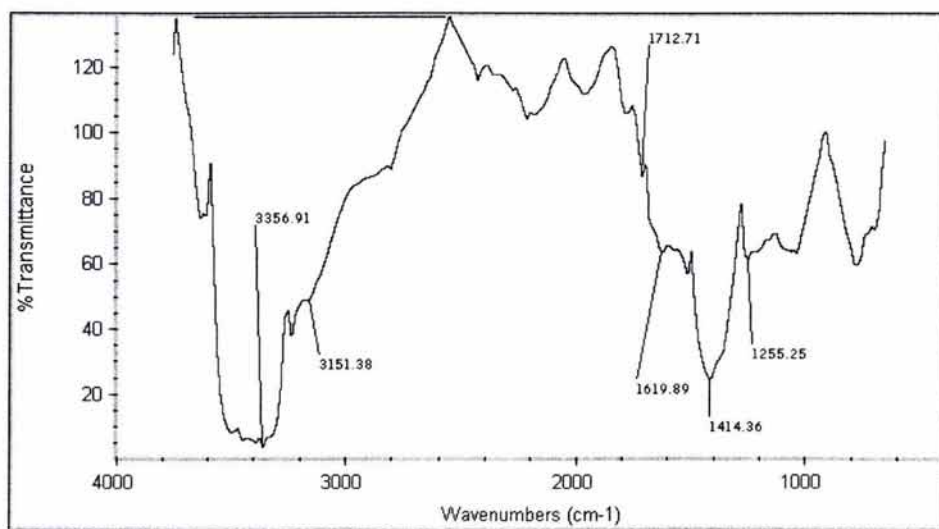
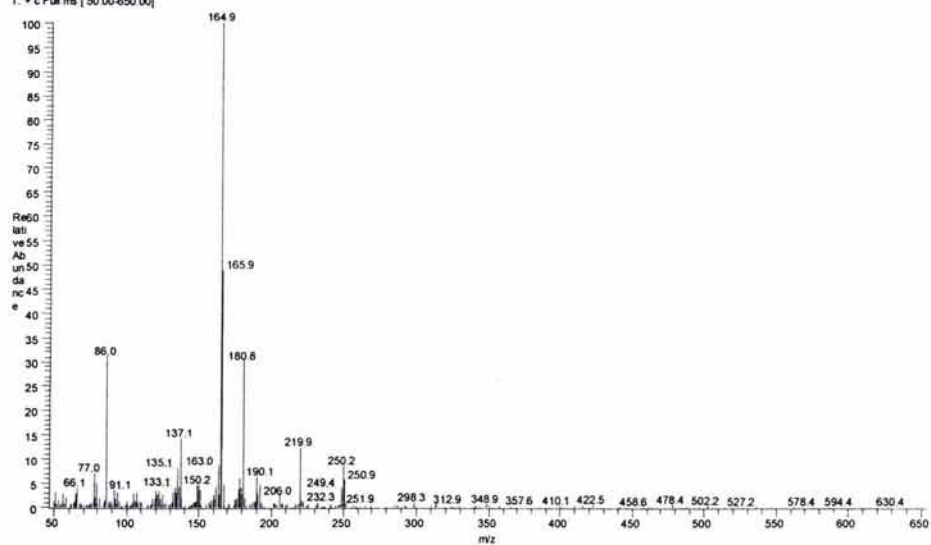
LQM-124

LQM124#73 RT: 0.72 AV: 1 SB: 169 0.76-1.75, 0.10-0.69 RF: 6.00,3 NL: 1.15E6
T: c Full ms [50.00-650.00]



LQM-703

lqm703 #62 RT: 0.59 AV: 1 SB: 165 0.61-159.0 06-057 NL: 9.93E5
T: + c Full ms [50 00-650 00]



LQM-181

MORFO 16-1860 RT: 0.57 AV: 1 SB: 44 0.58-0.77, 0.38-0.56 RF: 6.00.3 NL: 5.71E5
T: + c Full ms [50.00-650.00]

