



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

**SÍNTESIS DE DERIVADOS TIOMORFOLÍNICOS  
LQM 317, 318, 319, 320, 321 Y 326  
CON ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Q U Í M I C O**

P R E S E N T A:

**GUALBERTO MONTES MADRIGAL**

ASESORES: Dr. Enrique Angeles Anguiano  
MC Ana Ma. Velásquez Sánchez  
Dra. Luisa Martínez Aguilar



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**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  
EXAMENES 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 de Derivados Tiomorfolínicos  
LQM 317, 318, 319, 320, 321 y 326  
con Actividad Antihipertensiva

que presenta el pasante: Gualberto Montes Madrigal  
con número de cuenta: 09640337-8 para obtener el título de :  
Químico

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Abril de 2005.

PRESIDENTE	Dr. Enrique Angeles Anguiano	
VOCAL	Q. Ma. Eugenia Carbajal Arenas	
SECRETARIO	MC. Brigida del Carmen Camacho Enriquez	
PRIMER SUPLENTE	MC. Graciela Martínez Cruz	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Berta Ortiz Vázquez	

## DEDICATORIA

CON MUCHÍSIMO CARIÑO PARA GRETA Y MONI

ESTÉ ES SU GRAN LOGRÓ PORQUE SIN SU APOYO, DEDICACIÓN Y ESFUERZO NO HUBIERA SIDO POSIBLE CUMPLIR ESTA META QUE TIEMPO ATRÁS EMPECÉ. SIN USTEDES NO SERÍA LA PERSONA QUE AHORA SOY.

GRACIAS POR TODO.

## **DEDICATORIA**

A WENDY

AÚN Y CUANDO HABÍA DÍAS MUY DIFÍCILES EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO, TU COMPRENSIÓN Y PACIENCIA FUE IMPORTANTE PARA MÍ.

GRACIAS POR ESTAR AQUÍ JUNTO A MI LADO.

## AGRADECIMIENTOS

DR. ENRIQUE ANGELES

GRACIAS POR DARMÉ LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR ESTE TRABAJO QUE SIGNIFICO MUCHO PARA MÍ Y TAMBIÉN POR SER PARTE DE UN GRAN GRUPO DE TRABAJO.

LABORATORIO DE QUÍMICA MEDICINAL

A MIGUEL, LUIS, RAÚL, ANA, CARMEN, ARACELI, LUPITA, ROBERTO, VÍCTOR Y DAVID GRACIAS POR BRINDARME SU AMISTAD.

PAPIIT

AGRADEZCO AL PROYECTO PAPIIT No. 1N207705 POR EL APOYO OFRECIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LOS QUÍMICOS 26

JAIME, SAUL, MARIO, JULIO Y EDUARDO.

## INDICE

ABREVIATURAS	
OBJETIVOS	
INTRODUCCIÓN	1
1. GENERALIDADES	
1.1 Presión Arterial	3
1.1.1 Valores de la tensión arterial	3
1.1.2 Sistemas de control	4
1.2 Hipertensión Arterial	4
1.2.1 Tipos de hipertensión	5
1.2.2 Fármaco antihipertensivo ideal	5
1.3 Clasificación de los fármacos	6
1.3.1 Diuréticos	6
1.3.1.1 Diuréticos tiacídicos	7
1.3.1.2 Diuréticos de asa	7
1.3.1.3 Diuréticos ahorradores de potasio	7
1.3.2 Bloqueadores del sistema nervioso simpático	8
1.3.2.1 Bloqueadores adrenérgicos periféricos	9
1.3.2.2 Bloqueadores adrenérgicos de la acción central	9
1.3.2.3 Bloqueadores adrenérgicos de los receptores beta	9
1.3.2.4 Bloqueadores adrenérgicos de los receptores alfa	10
1.3.2.5 Bloqueadores adrenérgicos de los receptores $\alpha$ y $\beta$	10
1.3.3 Vasodilatadores	10
1.3.4 Bloqueadores de los canales de calcio o Antagonistas del calcio	11
1.3.5 Inhibidores de la enzima de la angiotensina	11
2. DESARROLLO EXPERIMENTAL	
2.1 Material y Reactivos	12
2.2 Reacción General de Síntesis	12
2.3 Procedimiento	14
3. RESULTADOS	
3.1 Derivados Tiomorfolínicos Obtenidos	15
3.2 Tablas	16
3.3 Caracterización Espectroscópica	18
4. DISCUSIÓN	
4.1 Mecanismo vía Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr)	22
4.2 Mecanismo vía Base de Mannich	24
4.3 Espectroscopia	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30
ESPECTROS	

## ABREVIATURAS

<b>EM</b>	Espectrometría de Masas
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>LQM</b>	Laboratorio de Química Medicinal
<b>MP</b>	Materia Prima
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>SEAr</b>	Sustitución Electrofílica Aromática
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>s</b>	Singlete
<b>d</b>	Doblete
<b>t</b>	Triplete
<b>q</b>	cuarteto
<b>dd</b>	Doble de doble

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Sintetizar y caracterizar seis compuestos tiomorfolínicos con actividad antihipertensiva.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Sintetizar los derivados tiomorfolínicos vía Sustitución Electrofilica Aromática (SEAr) o vía Base de Mannich.
2. Purificar los derivados tiomorfolínicos sintetizados.
3. Caracterizar dichos derivados por métodos espectroscópicos: IR, EM, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

---

## INTRODUCCIÓN

Existen muchos padecimientos que día a día van mermando la calidad de vida del ser humano, uno de estos, es la hipertensión arterial. Los principales factores que están ligados a ella son: obesidad, sedentarismo, una dieta rica en sodio y baja en potasio, así como un consumo excesivo de alcohol, por ello se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

Si bien, el riesgo atribuible aisladamente a la elevación de las cifras de presión arterial no es muy elevado, en presencia de otros factores de riesgo como tabaquismo, diabetes hipercolesterolemia o historia familiar de enfermedades cardiovasculares, aumenta notablemente.<sup>1</sup>

Los fármacos que se emplean para el tratamiento de este padecimiento presentan una serie de efectos secundarios, esto ha motivado que diversos grupos de investigación se encuentren trabajando en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos con actividad antihipertensiva pretendiendo que sean más efectivos y con un menor número de efectos colaterales.

En 1979 un grupo de investigadores chinos mientras examinaban propiedades antimalariales de derivados de la febrifugina, notaron que un compuesto, la changrolina (Fig. 1), era efectivo como agente antiarrítmico.

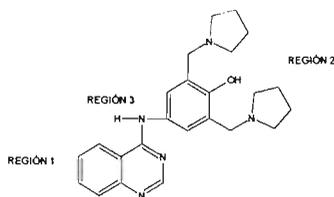


FIG 1 Changrolina

Por otra parte, Stout y su equipo de investigación introdujeron una nueva serie de compuestos antiarrítmicos realizando algunas variaciones en la estructura de la changrolina, encontraron primero que la changrolina puede ser conceptualmente dividida en tres regiones:

- 1) Región heteroatómica que contiene la quinazolina
- 2) Región aromática con el bis(pirrolidinilmetil) fenol
- 3) Región enlazante entre las dos primeras regiones.

Posteriormente encontraron las regiones responsables de la actividad biológica, mostrando que la región 2 el bis(pirrolidinilmetil) fenol era importante para mostrar una buena actividad antiarrítmica además que en la región 1, la quinazolina podía ser reemplazada por una variedad de anillos heteroatómicos sin que disminuya su actividad, y que la región que une las dos primeras regiones tiene una mayor actividad y una menor toxicidad cuando contenía un grupo carbonilo.<sup>2,3</sup>

Otro equipo de investigadores, Coddig y colaboradores, determinaron el análisis conformacional de la serie bis(pirrolidinilmetil)fenol antiarrítmicos de la clase I (Fig.2) por métodos de difracción de rayos X. Encontraron que cada estructura tiene un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo OH del fenol y el átomo de N de uno de los anillos de la pirrolidina,, sugiriendo también que el anillo libre del puente de hidrógeno intramolecular define la forma activa de las moléculas. <sup>4</sup>

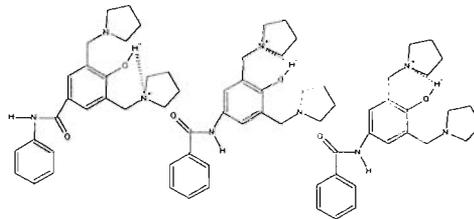


FIG 2 Antiarrítmicos de la clase I

De esta manera y de acuerdo con los antecedentes mencionados, nuestro grupo de investigación, diseñó una nueva serie de fármacos con actividad antiarrítmica, cardiovascular y antihipertensiva (Fig.3); el 2,6-bis(4-morfolinilmetil)fenol-4-sustituido (derivados morfolínicos)<sup>5</sup> y el 2,6-bis(4-tiomorfolinilmetil)fenol-4-sustituido (derivados tiomorfolínicos).<sup>6</sup> Denominados cada uno de ellos como LQM por las siglas de Laboratorio de Química Medicinal.

Para ello se requerían ciertas características para diseñar la nueva serie de compuestos. De las estructuras investigadas se realizaron algunos cambios; cambiaron el anillo del pirrol por un anillo morfolínico o tiomorfolínico y en la posición 4 del anillo aromático incluyeron diferentes sustituyentes como: terbutil, cloro, bromo, nitro, ciano, metoxi, etc. <sup>7</sup>

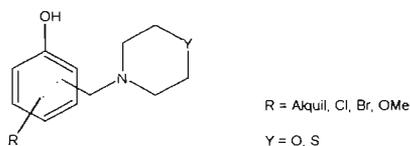


FIG 3 Derivados Morfolínicos y Tiomorfolínicos

Por otra parte, al realizar el modelaje molecular de los derivados morfolínicos se encontró que estos compuestos tienen propiedades fisicoquímicas similares a la changrolina y sus derivados, además el átomo de nitrógeno libre del puente de hidrógeno tiene un carácter nucleofílico más importante que el de los derivados de la changrolina.

Dentro de este trabajo de investigación se sintetizaron parte de la nueva serie compuestos diseñados en el LQM, con la característica de que presentan actividad biológica, son de origen nacional y presentan menor toxicidad en comparación con los fármacos actuales.

---

## GENERALIDADES

### 1.1 Presión Arterial (PA)

Es la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias. La presión arterial es un índice de diagnóstico importante, en especial de la función circulatoria debido a que el corazón puede impulsar hacia las grandes arterias un volumen de sangre mayor que el que las pequeñas arteriolas y capilares pueden absorber. Cualquier trastorno que dilate o contraiga los vasos sanguíneos, o afecte a su elasticidad, o cualquier enfermedad cardiaca que interfiera con la función de bombeo del corazón, afecta a la presión sanguínea. En las personas sanas la tensión arterial normal se suele mantener dentro de un margen determinado. El complejo mecanismo nervioso que equilibra y coordina la actividad del corazón y de las fibras musculares de las arterias, controlado por los centros nerviosos cerebroespinal y simpático, permite una amplia variación local de la tasa de flujo sanguíneo sin alterar la presión arterial sistémica.

Para medir la presión arterial se tienen en cuenta dos valores: el punto alto o máximo, en el que el corazón se contrae para vaciar su sangre en la circulación, llamado sístole; y el punto bajo o mínimo, en el que el corazón se relaja para llenarse con la sangre que regresa de la circulación, llamado diástole. Esto significa que el corazón ejerce una presión máxima durante la sístole o en fase de bombeo, y que el corazón en reposo en fase diastólica o de relleno ejerce una presión mínima.

#### 1.1.1 Valores de la presión arterial

Estos valores (tabla 1) nos ofrecen una idea de la gravedad de la Hipertensión Arterial (HTA), por referencia a datos epidemiológicos se puede determinar el riesgo e intuirse el tratamiento adecuado.

Diastólica (mmHg)	Categoría
< 85	Normal
85 - 89	PA normal alta
90 - 104	HTA ligera
105 - 114	HTA moderada
≥ 115	HTA grave
Sistólica (cuando la diastólica es 90)	
< 140	PA normal
140 - 159	HT limite sistólica aislada
≥ 160	HT sistólica aislada

Tabla 1. Valores de la Presión Arterial (PA)

---

La presión arterial varía entre las personas, y en un mismo individuo, en momentos diferentes. Suele ser más elevada en los hombres que en las mujeres y los niños; es menor durante el sueño y está influida por una gran variedad de factores como edad, sexo, raza, variaciones individuales y poblacionales.<sup>8</sup>

### 1.1.2 Sistemas de control

El control de la presión arterial está regulado por múltiples factores como función renal, hemodinámica circulatoria y sistemas hormonales; estos están interrelacionados y no tienen la capacidad de independizar sus acciones.

Los sistemas de control que regulan la presión arterial en situación de normo e hipertensión son:<sup>9</sup>

1. Sistema nervioso: baro receptores arteriales y sistema nervioso central.
2. Metabolismo hidrosalino.
3. Sistema renina-angiotensina.
4. Autorregulación vascular.
5. Sustancias vasodpressoras renales.

Otros factores

1. Hormonas que afectan a la regulación del volumen corporal.
2. Cationes divalentes Ca y Mg.
3. Potasio.
4. Obesidad e insulina

## 1.2. Hipertensión arterial

Podemos definir la hipertensión arterial: -desde el punto de vista meramente estadístico; -como un factor de riesgo entendiéndose como tal un factor asociado a la aparición de una enfermedad y sospechoso de ser el causante; -como uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares; -como una entidad patológica en la medida en que tiene un contexto fisiopatológico y clínico propio en la cual se han detectado una serie de factores genéticos y ambientales asociados a su aparición.

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la hipertensión arterial como aquellas cifras de presión arterial sistólica (PAS) mayores o iguales a 160 mmHg y/o aquellas cifras de presión arterial diastólica (PAD) superiores o iguales a 95 mmHg; la normotensión se define por cifras PAS menores de 140 mmHg y PAD menores de 90 mmHg. Los valores intermedios entre ambas definiciones constituirían la hipertensión límite o hipertensión borderline.

---

### 1.2.1 Tipos de hipertensión

Existen diversos tipos de hipertensión: <sup>10</sup>

- a) Hipertensión temporal: Aparece en diversos casos: después de efectuar diversos ejercicios de más de 10 minutos de duración; emociones fuertes; en el curso de la menopausia; en el curso de la nefritis aguda; al principio de la uremia y de la eclampsia puerperal.
- b) Hipertensión permanente: Aparece en los siguientes casos: hipertensión esencial; afecciones renales (fibrosis renal, pielonefritis, riñón poliquístico); arteriosclerosis; afecciones endocrinas (obesidad, gota, tumores suprarrenales, etc.); afecciones de la sangre; afecciones neurológicas (encefalitis, traumatismos craneales).
- c) Hipertensión esencial: Es la presión arterial elevada de una manera constante y permanente y sin ser secundaria a ninguna enfermedad

Las manifestaciones que produce la hipertensión en ocasiones puede transcurrir muchos años, manifestándose únicamente por la elevación de la presión sanguínea. Aunque lo más frecuente es que aparezcan alteraciones, tales como: fatiga y cansancio precoz, nerviosidad, palpitaciones, vértigos, insomnio, dolor de cabeza, disminución de la capacidad corporal, intelectual y sexual, frecuentemente se asocia la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

### 1.2.3 Fármaco antihipertensivo ideal

Características:<sup>11</sup>

- \* Ser activo por vía oral y por las vías parenterales.
- \* Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los niveles normales o convenientes.
- \* El fármaco ha de ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante la administración prolongada de la misma.
- \* Debe producirse alivio de los síntomas subjetivos.
- \* Producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y de las lesiones retinianas.
- \* Debe producirse una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por los signos radiológicos y electrocardiográficos.
- \* No ha de provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.

---

### 1.3 Clasificación de los fármacos

La clasificación de la Hipertensión Arterial (HTA) tiene por objeto proporcionar un método sencillo y seguro para la caracterización de cada paciente.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la HTA puede clasificarse:

- Diuréticos
  - Diuréticos tiacídicos
  - Diuréticos de asa
  - Diuréticos ahorradores de potasio
  
- Bloqueadores del sistema nervioso simpático
  - Periféricos
  - De acción central
  - De los receptores beta
  - De los receptores alfa
  - De los receptores alfa y beta
  
- Vasodilatadores
  
- Bloqueadores de los canales de calcio
  
- Inhibidores de la enzima de conversión

#### 1.3.1 Diuréticos

Por definición, son agentes que aumentan la velocidad de formación de la orina, reducen la presión arterial disminuyendo el sodio del organismo y reduciendo el volumen circundante.

Estos medicamentos son frecuentemente utilizados como primera opción, actúan en los riñones y ayudan a eliminar sodio y agua, aunque sus acciones probablemente no se limitan sólo al túbulo renal. Potencian la acción de otros medicamentos antihipertensivos además, es necesario asociar siempre una restricción de la ingesta de sodio, ya que en caso contrario ven disminuida su eficacia aumentando además la incidencia de algunos efectos adversos.

Dentro de los medicamentos más conocidos están: furosemida, espironolactona, indapamida, hidroclorotiazida, acetazolamida.

---

### 1.3.1.1 Diuréticos tiacídicos:

Las benzotiacidas o tiacidas son medicamentos altamente eficaces tras su administración por vía oral, desde un punto de vista hemodinámico producen inicialmente una contracción del volumen circulante y un descenso del gasto gástrico.

Su mecanismo de acción consiste en aumentar la excreción renal de sodio y agua, a través de una disminución en su reabsorción tubular, provocando también un significativo aumento de la excreción de potasio. Su efecto hipotensor es no superior a 15 o 20 mmHg en la presión arterial sistólica y de 10-15 mmHg en la diastólica. No es necesario utilizar dosis superiores a las indicadas ya que no mejoran su eficacia antihipertensiva, aumentando sin embargo de forma notable los efectos adversos (hipopotasemia, hiperuricemia, hiperglucemia, trastornos lipídicos, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiponatremia). Las tiacidas pierden su eficacia en presencia de insuficiencia renal circunstancia que obliga a recurrir a los diuréticos de asa.

Los fármacos usados para este diurético son: clorotiacida, clopamida, metalazolona.

### 1.3.1.2 Diuréticos asa:

Son fármacos que se caracterizan por una acción potente, brusca y corta que a su vez provoca una fuerte respuesta contrareguladora. Actúan bloqueando la reabsorción de sodio en la porción ascendente del Asa de Henle.

Los distintos medicamentos de este grupo son: furosemida, ácido etacrínico, bumetamida.

### 1.3.1.3 Diuréticos ahorradores de potasio:

Se caracterizan por un efecto más moderado sobre la excreción de sodio que el de las tiacidas, pero impidiendo al mismo tiempo la excreción de potasio.

Su lugar de acción es el túbulo distal de la nefrona, puede dividirse en dos grupos según sea su mecanismo de acción: aldosterona independiente (amilorida y triamtereno) y aldosterona dependiente (espironolactona). Suelen emplearse asociados a diuréticos tiacídicos que potencian su acción disminuyendo además las probabilidades de aparición de hipopotasemia.

Dentro de estos diuréticos encontramos : espironolactona, amilorida, triamtereno.

### 1.3.2 Bloqueadores del sistema nervioso simpático

Los bloqueadores del sistema nervioso simpático o bloqueadores adrenérgicos constituyen un amplio e importante grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza.

En virtud del grado de respuesta que desencadenan sobre los receptores adrenérgicos, una serie de sustancias agonistas, éstos pueden clasificarse en dos tipos denominados alfa y beta, con propiedades muy diferentes.

La siguiente figura 4 recoge el grado de acción que sobre los distintos receptores adrenérgicos presentan algunos conocidos agonistas y antagonistas.

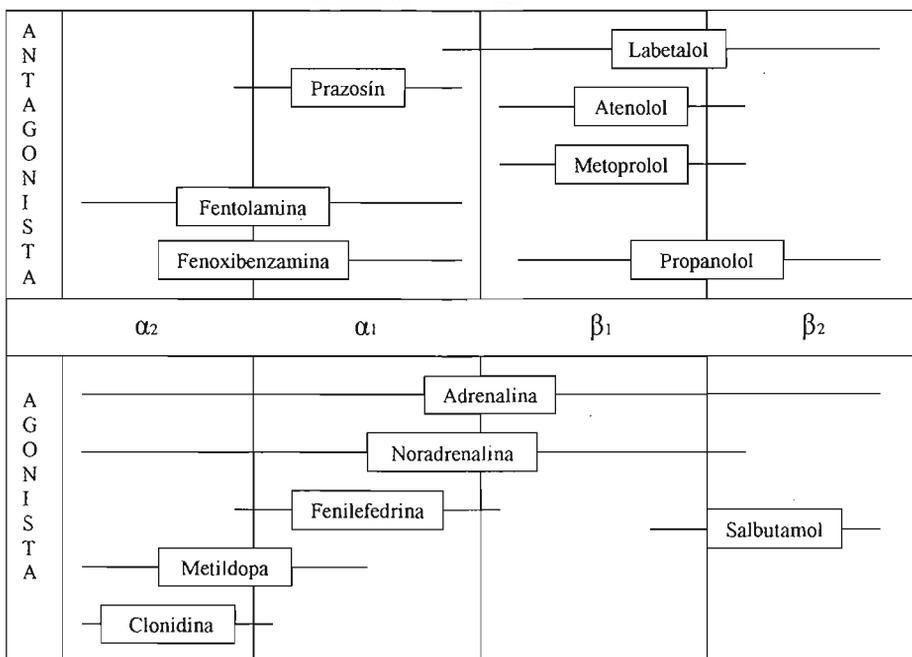


Figura 4. Rango de acción de algunos agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos.

Esta descripción esquemática de las características el sistema nervioso simpático explica el mecanismo de acción de los distintos fármacos antihipertensivos que actúan a través de él y también la razón de que sustancias químicamente afines, puedan, sin embargo, mostrar acciones de distinta intensidad y características, con las consecuencias terapéuticas que ello conlleva si presentan diferencias en su afinidad por alguno de los receptores descritos.

---

### 3.2.1 Bloqueadores adrenérgicos periféricos:

Disminuyen la presión arterial al impedir la liberación fisiológica normal de la noradrenalina de las neuronas simpáticas postganglionares.

Este grupo se caracteriza por ejercer su efecto a nivel preferentemente periférico, bloqueando la liberación de la noradrenalina y probablemente también disminuyendo su recaptación por la neurona adrenérgica.

Los principales fármacos de este grupo son la reserpina y la guanetidina teniendo una utilización actual muy limitada como consecuencia de sus efectos adversos.

### 1.3.2.2 Bloqueadores adrenérgicos de la acción central:

Tienen la función de activar los receptores alfa adrenérgicos a nivel bulbar con la inhibición de la actividad eferente simpática originando como consecuencia la reducción y el mantenimiento de la PA. Esto es, actúan interfiriendo la acción de los mediadores químicos a nivel de las terminaciones nerviosas postganglionares adrenérgicas.

Pueden actuar por 2 mecanismos diferentes: 1) Depleción de la reservas del mediador y 2) Inhibiendo directamente su liberación.

Los fármacos pertenecientes a este grupo son la metildopa, clonidina y guanfacina.

### 1.3.2.3 Bloqueadores de los receptores $\beta$ adrenérgicos:

Antagonizan los efectos de las catecolaminas en los receptores  $\beta$  adrenérgicos y son responsables de las acciones inhibitorias de las catecolaminas (efecto  $\beta$ ).

Su mecanismo de acción ocurre por dos vías: 1) efectos broncodilatadores y 2) efectos estimulantes cardíacos.

Suelen clasificarse desde el punto de vista farmacológico en cuatro grandes grupos según posean o no alguna de las siguientes propiedades: a) cardioselectividad, b) actividad simpático mimética asociada, c) acción estabilizadora de membrana y d) liposolubilidad.

Los bloqueadores beta mejoran su eficacia asociados a diuréticos y vasodilatadores y esta triple asociación, que es muy frecuentemente utilizada en el tratamiento de la HTA severa, presenta además la ventaja de contrarrestar los efectos adversos que pudieran derivarse de la terapéutica vasodilatadora, como es el aumento gástrico.

Dentro de los medicamentos más conocidos están: metoprolol, atenolol, acebutolol.

---

#### 1.3.2.4 Bloqueadores de los receptores $\alpha$ :

Actúan selectivamente sobre los receptores  $\alpha$ , existen dos grupos de antagonistas de los receptores alfa:

\* Los bloqueadores selectivos de los receptores alfa-1 postsinápticos (prazosin): dejan intacta la función fisiológica de los receptores alfa-2 presinápticos.

\* Los bloqueadores que no presentan selectividad: bloqueando tanto los receptores alfa pre como los postsinápticos, lo que dará lugar a una característica de respuesta muy diferente.

Los distintos medicamentos de este grupo son: prazosin, fenoxibenaamida.

#### 1.3.2.5 Bloqueadores de los receptores alfa y beta:

Se basa en el bloqueo competitivo y simultáneo de los receptores adrenérgicos alfa y beta. Normaliza gradualmente la presión reduciendo la resistencia periférica dejando inalterado el gasto cardíaco.

Actúan bloqueando ciertos compuestos químicos producidos normalmente por el cuerpo humano que se encuentran aumentados en los hipertensos (las catecolaminas), algunos de sus efectos hacen que el corazón tenga un latido más lento y menos fuerte, mientras otros hacen que los vasos sanguíneos se dilaten produciendo sensación de mareo y debilidad con los cambios de posición.

Los medicamentos más comunes: atenolol, propranolol, metoprolol, clonidina, guanetidina, reserpina, terazúcina.

### 1.3.3 Vasodilatadores

Actúan sobre la musculatura lisa produciendo la dilatación de las arteriolas la cual origina taquicardia refleja y retención salina por lo que se suelen utilizarse asociados a un diurético y un beta bloqueador que contrarrestan dichos efectos.

Existen varios fármacos ( hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusiato sódico) <sup>12</sup> dentro de este grupo, que se diferencian entre sí por su potencia, duración de acción y actividad relativa sobre las arterias, venas y corazón; el efecto sobre las arteriolas es mayor que sobre las venas. Estos fármacos generalmente se emplean en urgencias antihipertensivas.

---

### 1.3.4 Bloqueadores de los canales de calcio o Antagonistas del calcio

Los iones calcio tienen un importante papel en el funcionamiento del sistema cardiovascular, intervienen en la contracción de la fibra muscular lisa y por lo tanto en la regulación de la resistencia periférica. En el ámbito de las células miocárdicas y del sistema de conducción, están involucrados en diversos procesos fisiológicos.

Los antagonistas del calcio dificultan el paso del calcio al interior de la célula disminuyendo la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse y disminuyendo las resistencias vasculares periféricas.

Los medicamentos más utilizados hasta el momento en el tratamiento de la hipertensión arterial son la nifedipina, el verapamil y el diltiacem.

### 1.3.5 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

En los últimos años se han desarrollado una serie de bloqueadores enzimáticos que impiden la acción de la enzima convertidora que transforma la Angiotensina I (inactiva) en Angiotensina II (activa).<sup>13</sup>

Esto es, bloquean el sitio activo de la enzima y así inhiben su actividad, disminuyendo la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse bloqueando la formación de un compuesto natural del organismo llamado Angiotensina II y sin el cual no se puede producir la renina; que eleva la tensión arterial y estrecha los vasos.

Algunos pacientes desarrollan tos durante el tratamiento con los inhibidores de la enzima pero actualmente existen medicamentos inhibidores del receptor donde actúa la angiotensina que son conocidos como inhibidores AT1.

Los medicamentos usados para este tipo son: enalapril, captopril, quinapril, trandolapril, lisinopril, perindopril losartán, irbesartán, candesartán, valsartán.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental se llevo a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal ubicado en el Edificio de Posgrado e Investigación de la FES-Cuautitlán.

### 2.1 Material

1	Embudo de adición
1	Refrigerante
6	Matraz de bola de 50 y 100 ml
15	Matraz erlenmeyer de 25, 50 y 100 ml
10	Vaso de precipitado de 50 ml.
1	Columna cromatográfica
3	Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml.
1	Pipeta volumétrica de 1 ml.
2	Embudo de filtración
1	Embudo Büchner
1	Mantilla
1	Agitador magnético
1	Reóstato
1	Rotavapor

### Reactivos

Tiomorfolina	98 %
Formaldehído	37%
p-clorofenol	99 %
Terbutilfenol	98%
2,4-dimetilfenol	99%
Bisfenol	97 %
Metanol	GR
Acetato de etilo	GR
Hexano	GR
Acetona	GR
Silica gel	40 y 60
Celita	
Sulfato de sodio anhidro	100%
Carbón activado	90 %

### 2.2 Reacción General de Síntesis

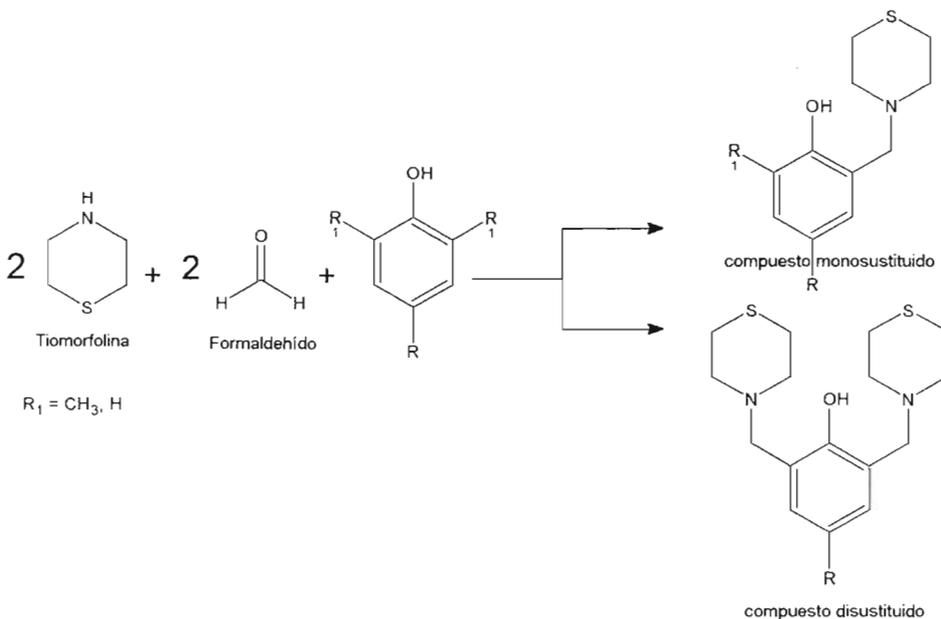


Diagrama de síntesis de los derivados tiomorfolínicos

En la tabla 2 se presenta la clave de cada derivado asignado, así como, el sustituyente del fenol a utilizar.

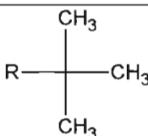
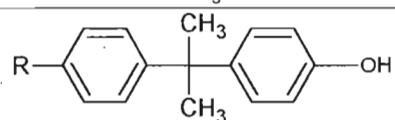
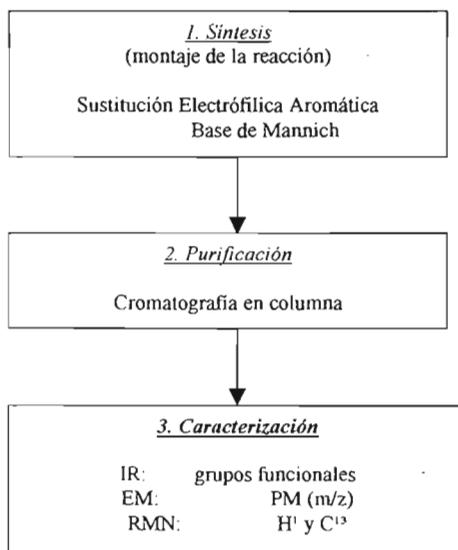
Clave del Derivado	Sustituyente (R)
LQM 317	R—Cl
LQM 318	
LQM 319	
LQM 320	
LQM 321	
LQM 326	R—CH <sub>3</sub>

Tabla 2. Sustituyentes del fenol a utilizar

El siguiente diagrama de flujo nos va indicar la serie de pasos a seguir para la obtención de los derivados tiomorfolínicos:



---

## 2.3 Procedimiento

### *Síntesis:*

Primero se realizan los cálculos correspondientes para cada compuesto a sintetizar y a continuación se sigue el procedimiento señalado.

Vía SEAr                      LQM 317, 318, 319, 320 y 321:

En un matraz de bola pesar la cantidad correspondiente del 4-sustituido-fenol (0.01030 mol) a utilizar, adicionar 1.55 ml (0.02068 mol) de formaldehído y 15 ml de metanol, posteriormente añadir gota a gota 2.0 ml (0.02067 mol) de tiomorfolina; cuando se ha agregado toda la tiomorfolina, se adapta el sistema de ebullición a reflujo. Por último se monitorea la reacción por cromatografía de capa fina hasta su término.

Vía base de Mannich                      LQM 326:

En un matraz de bola poner 0.8 ml (0.0082 mol) de tiomorfolina, 0.6 ml (0.0080 mol) de formaldehído y 5 ml de metanol, agitar. Añadir gota a gota 0.5 ml (0.00362 mol) de 2,4-Dimetilfenol por medio de un embudo de adición y 5 ml de metanol al matraz. Por último se deja la reacción en agitación y se monitorea hasta el término de la misma por cromatografía de capa fina.

### *Purificación:*

Montar una columna cromatografica utilizando la más conveniente fase estacionaria (adsorbente) y fase móvil (eluyente) para la separación de los posibles derivados que contengan cada reacción montada.

Pasos:

- 1) Buscar el eluyente (sistema) y el adsorbente adecuado para la separación de los mismos, corriendo placas cromatograficas de la reacción.
- 2) Determinar el tamaño de la columna de acuerdo a la cantidad de reacción a separar.
- 3) Montar la columna cromatográfica.
- 4) Obtener las diferentes fracciones que correspondan al compuesto separado.
- 5) Obtener el compuesto puro.

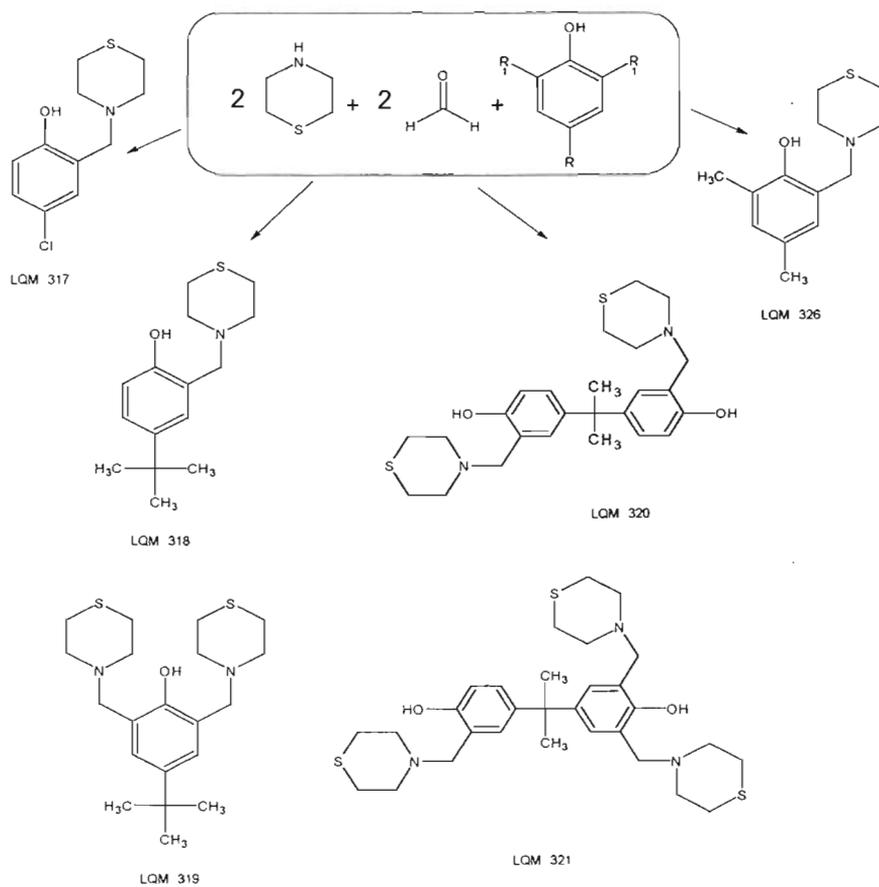
### *Caracterización:*

Una vez obtenido el compuesto puro se manda a los laboratorios de IR, EM, MNN: H<sup>1</sup> Y C<sup>13</sup>, para obtener los espectros de cada derivado tiomorfolínico.

## RESULTADOS

### 3.1 Derivados Tiomorfolínicos Obtenidos

El esquema 1, ejemplifica los derivados tiomorfolínicos obtenidos vía SEAr y vía Base de Mannich; cada uno etiquetado por las siglas LQM (Laboratorio de Química Medicinal).



Esquema 1. Derivados tiomorfolínicos obtenidos

### 3.2 Tablas

La tabla 3 presenta la clave, nombre, estructura química, tiempo de reacción, rendimiento y punto de fusión de cada derivado.

Clave y Nombre	Estructura Química del Derivado	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)	P. F. (°C)
LQM 317 4-cloro-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol		9 días 22:45 hrs.	23.14	127 – 129
LQM 318 4-terbutil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol		2 días 18 min.	3.98	85 – 87
LQM 319 4-terbutil-2,6-bis(1-metil-tiomorfolin)fenol		2 días 18 min.	32.70	95 – 97
LQM 320 2,14-bis(1-metil-tiomorfolin)bisfenol		2 días 10 min.	10.24	163 – 165
LQM 321 2,6,19-tris(1-metil-tiomorfolin)bisfenol		2 días 10 min.	0.57	136 – 138
LQM 326 4,6-dimetil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol		30 días 25 min.	3.84	93

Tabla 3. Tabla de Síntesis

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel Temp. II y no están corregidos.

La tabla 4 nos muestra los sistemas y las observaciones de cada derivado obtenido durante el montaje de su columna cromatográfica.

Clave	Sistema	Observaciones
LQM 317	30 : 70 Hexano/Cloroformo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Al término de la reacción se observó la formación de dos productos.</li> <li>* Se realizó la purificación mediante cromatografía en columna.</li> <li>* El producto de mayor Rf fue un sólido de color blanco.</li> <li>* El segundo producto, al intentar la separación se fracciono en productos diferentes Rf de color rojo</li> </ul>
LQM 318 LQM 319	70 : 30 Hexano/Acetato de Etilo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Al término de la reacción se observo la formación de dos productos.</li> <li>* Se realizo la purificación mediante cromatografía en columna y recristalización.</li> <li>* El producto de mayor Rf fue un sólido de color blanco.</li> <li>* El segundo producto fue un sólido blanco; una parte cristalizó en dos formas: la primera fue en agujas finas y la segunda amorfa creciendo en copos.</li> </ul>
LQM 320 LQM 321	70 : 30 Hexano/Acetato de Etilo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Al término de la reacción se encontraron dos fases: una oleosa y otra acuosa.</li> <li>* Se llevo a cabo la purificación en columna con un sistema 70:30 Hex/Acoet.</li> <li>* Los dos primeros productos corrieron en la columna juntos.</li> <li>* Se corrió otra columna con menos polaridad 90:10 Hex/Acoet.</li> <li>* Al obtener el 3 er producto, este se descompuso en diferentes productos.</li> <li>* Las últimas fracciones de la columna cambiaron a coloraciones rojizas.</li> </ul>
LQM 326	60 : 40 Hexano/Acetato de Etilo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* El sistema de elución cambia hacia una mayor polaridad, conforme se van obteniendo las fracciones.</li> <li>* Se obtuvieron en total 19 fracciones finales, juntándose las primeras cuatro fracciones; que corresponden al producto mono.</li> <li>* Las fracciones restantes se descompusieron, originándose más productos no deseados.</li> <li>* Al concentrar las primeras cuatro fracciones en el rotavapor se cristaliza el producto deseado.</li> </ul>

Tabla 4. Tabla de purificación.

### 3.3 Caracterización Espectroscópica

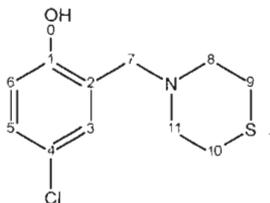
La caracterización espectroscópica de cada derivado tiomorfolínico sintetizado y purificado se realizó con los siguientes equipos:

- \* Espectroscopia de Infrarrojo (IR):  
Magna FT IR 560 Nicolet
- \* Espectroscopia de Masas (EM):  
GC/MS System GCQ Plus Thermo Quest Finningan
- \* Resonancia Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$ ):  
Varian FT 200 a 300 y 400 MHz (LQM 317, 318, 319, 320 y 321).  
Mercury 300 de Alta Resolución (LQM 326).

En ella se muestra la interpretación de cada uno de los espectros obtenidos que corresponde a cada derivado tiomorfolínico (los espectros muestran hasta el final del presente trabajo).

Para señalar los desplazamientos químicos se utilizan las abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto) y dd (doble de doble).

#### LQM 317



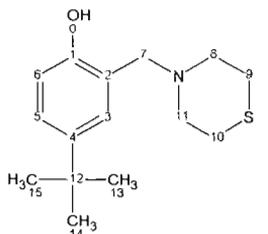
**IR**  $3502\text{ cm}^{-1}$  R-OH banda intensa,  $2952\text{ cm}^{-1}$   $\text{Csp}^3\text{-H}$  punto de inflexión,  $2100\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  aromático bandas pequeñas,  $731\text{ cm}^{-1}$  banda característica de todos los compuestos.

**RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  2.71 (4H, t)  $_{\text{H}8,11}$   $\delta$  2.80 (4H, t)  $_{\text{H}9,10}$   $\delta$  3.65 (2H, s)  $_{\text{H}7}$   $\delta$  6.7 (1H, dd)  $_{\text{H}6}$   $\delta$  6.9 (1H, dd)  $_{\text{H}5}$   $\delta$  7.1 (1H, dd)  $_{\text{H}3}$   $\delta$  10.56 (1H, s)  $_{\text{H}0}$

**RMN  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  27.73 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}9,10}$   $\delta$  54.27 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}8,11}$   $\delta$  61.63 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}7}$   $\delta$  117.37 (CH, d)  $_{\text{C}6}$   $\delta$  122.11 (CH, d)  $_{\text{C}3}$   $\delta$  123.6 (C, s)  $_{\text{C}2}$   $\delta$  128.31 (CH, d)  $_{\text{C}5}$   $\delta$  128.56 (C, s)  $_{\text{C}4}$   $\delta$  156.19 (C, s)  $_{\text{C}1}$

**EM m/z** 243 (Abundancia relativa 100 %)

LOM 318



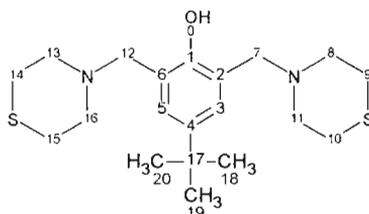
**IR KBr** 3456  $\text{cm}^{-1}$  R-OH banda intensa, 2886  $\text{cm}^{-1}$   $\text{Csp}^3\text{-H}$  punto de inflexión, 2000→2700  $\text{cm}^{-1}$  aromático bandas pequeñas, 731 banda característica de todos los compuestos.

**RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  1.26 (9H, s)  $_{\text{H}13,14,15}$ ,  $\delta$  2.71 (4H, t)  $_{\text{H}8,11}$ ,  $\delta$  2.82 (4H, t)  $_{\text{H}9,10}$ ,  $\delta$  3.70 (2H, s)  $_{\text{H}7}$ ,  $\delta$  6.7 (1H, dd)  $_{\text{H}6}$ ,  $\delta$  6.9 (1H, dd)  $_{\text{H}5}$ ,  $\delta$  7.1 (1H, dd)  $_{\text{H}3}$ ,  $\delta$  10.33 (1H, s)  $_{\text{H}0}$

**RMN  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  27.79 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}9,10}$ ,  $\delta$  31.48 ( $\text{CH}_3$ , q)  $_{\text{C}13,14,15}$ ,  $\delta$  33.84 (C, s)  $_{\text{C}12}$ ,  $\delta$  54.36 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}8,11}$ ,  $\delta$  62.51 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}7}$ ,  $\delta$  115.47 ( $\text{CH}$ , d)  $_{\text{C}6}$ ,  $\delta$  119.77 ( $\text{CH}$ , d)  $_{\text{C}5}$ ,  $\delta$  125.49 ( $\text{CH}$ , d)  $_{\text{C}3}$ ,  $\delta$  125.60 (C, s)  $_{\text{C}2}$ ,  $\delta$  141.88 (C, s)  $_{\text{C}4}$ ,  $\delta$  155.0 (C, s)  $_{\text{C}1}$

**EM m/z** 265 (Abundancia relativa 100 %)

LOM 319



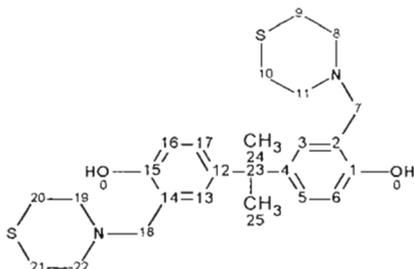
**IR KBr** 3403  $\text{cm}^{-1}$  R-OH banda intensa, 3199  $\text{cm}^{-1}$   $\text{Csp}^3\text{-H}$  punto de inflexión, 2000→2700  $\text{cm}^{-1}$  aromático bandas pequeñas, 738  $\text{cm}^{-1}$  banda característica de todos los compuestos.

**RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  1.27 (9H, s)  $_{\text{H}18,19,20}$ ,  $\delta$  2.76 (8H, t)  $_{\text{H}8,11,13,16}$ ,  $\delta$  2.86 (8H, t)  $_{\text{H}9,10,14,15}$ ,  $\delta$  3.43 (4H, s)  $_{\text{H}7,12}$ ,  $\delta$  7.09 (2H, s)  $_{\text{H}3,5}$ ,  $\delta$  10.58 (1H, s)  $_{\text{H}0}$

**RMN  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$**   $\delta$  27.74 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}9,10,14,15}$ ,  $\delta$  31.47 ( $\text{CH}_3$ , q)  $_{\text{C}18,19,20}$ ,  $\delta$  33.78 (C, s)  $_{\text{C}17}$ ,  $\delta$  54.42 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}8,11,13,16}$ ,  $\delta$  59.81 ( $\text{CH}_2$ , t)  $_{\text{C}7,12}$ ,  $\delta$  121.22 ( $\text{CH}$ , d)  $_{\text{C}3,5}$ ,  $\delta$  125.79 (C, s)  $_{\text{C}2,6}$ ,  $\delta$  141.14 (C, s)  $_{\text{C}4}$ ,  $\delta$  153.62 (C, s)  $_{\text{C}1}$

**EM m/z** 381 (Abundancia relativa 100 %)

LOM 320



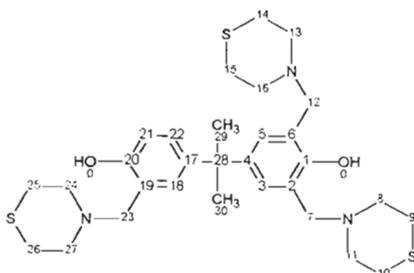
**IR** KBr  $3409\text{ cm}^{-1}$  R-OH banda intensa,  $2965\text{ cm}^{-1}$  Csp<sup>3</sup>-H punto de inflexión,  $2137\rightarrow 2773\text{ cm}^{-1}$  aromático bandas pequeñas,  $777$  banda característica de todos los compuestos.

**RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>**  $\delta$  1.57 (6H, s) H<sub>24,25</sub>,  $\delta$  2.71 (8H, t) H<sub>8,11,19,22</sub>,  $\delta$  2.79 (8H, t) H<sub>9,10,20,21</sub>,  $\delta$  3.64 (4H, s) H<sub>7,18</sub>,  $\delta$  6.68 (2H, dd) H<sub>6,16</sub>,  $\delta$  6.79 (2H, dd) H<sub>5,17</sub>,  $\delta$  7.01 (2H, dd) H<sub>3,13</sub>,  $\delta$  10.42 (2H, s) H<sub>0</sub>

**RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>**  $\delta$  27.82 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>9,10,20,21</sub>,  $\delta$  31.07 (CH<sub>3</sub>, q) C<sub>24,25</sub>,  $\delta$  41.38 (C, s) C<sub>23</sub>,  $\delta$  54.35 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>8,11,19,22</sub>,  $\delta$  62.48 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>7,18</sub>,  $\delta$  115.30 (CH, d) C<sub>6,16</sub>,  $\delta$  119.78 (CH, d) C<sub>5,17</sub>,  $\delta$  126.85 (CH, d) C<sub>3,13</sub>,  $\delta$  127.06 (C, s) C<sub>2,14</sub>,  $\delta$  141.70 (C, s) C<sub>4,12</sub>,  $\delta$  155.09 (C, s) C<sub>1,15</sub>

**EM m/z** 459 (Abundancia relativa 100 %)

LOM 321



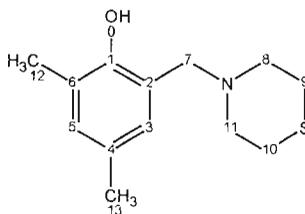
**IR** KBr  $3476\text{ cm}^{-1}$  R-OH banda intensa,  $3100\text{ cm}^{-1}$  Csp<sup>3</sup>-H punto de inflexión,  $200\rightarrow 2700\text{ cm}^{-1}$  aromático bandas pequeñas,  $731$  banda característica de todos los compuestos.

**RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>** δ 1.58 (6H, s) H<sub>29,30</sub>, δ 2.72 (8H, t) H<sub>8,11,13,16,24,27</sub>, δ 2.80 (8H, t) H<sub>9,10,14,15,25,26</sub>, δ 3.64 (4H, s) H<sub>7,12</sub>, δ 3.67 (2H, s) H<sub>23</sub>, δ 6.7 (1H, dd) H<sub>22</sub>, δ 6.8 (1H, dd) H<sub>18</sub> δ 6.85 (2H, dd) H<sub>3,5</sub>, δ 6.9 (1H, dd) H<sub>21</sub>, δ 10.45 (2H, s) H<sub>0</sub>

**RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>** δ 23 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>9,10,14,15,25,26</sub>, δ 26 (CH<sub>3</sub>, q) C<sub>29,30</sub>, δ 37 (C, s) C<sub>28</sub>, δ 50 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>8,11,13,16,24,27</sub>, δ 55 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>23</sub>, δ 58 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>7,12</sub>, δ 110.94 (CH, d) C<sub>21</sub>, δ 115.37 (CH, d) C<sub>22</sub>, δ 116.5 (CH, d) C<sub>18</sub>, δ 122.32 (CH, d) C<sub>3,5</sub>, δ 122.83 (C, s) C<sub>2,6</sub>, δ 123.29 (C, s) C<sub>19</sub>, δ 136.86 (C, s) C<sub>17</sub>, δ 137.30 (C, s) C<sub>4</sub>, δ 149.47 (C, s) C<sub>1</sub>, δ 150.78 (C, s) C<sub>20</sub>

**EM m/z** 574 (Abundancia relativa 100 %)

LQM 326



**RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>** δ 2.18 (3H, s) H<sub>13</sub>, δ 2.19 (3H, s) H<sub>12</sub>, δ 2.73 (4H, t) H<sub>9,10</sub>, δ 2.78 (4H, t) H<sub>8,11</sub>, δ 3.60 (2H, s) H<sub>7</sub>, δ 6.61 (1H, d) H<sub>5</sub>, δ 6.85 (1H, d) H<sub>3</sub>, δ 10.47 (1H, s) H<sub>0</sub>

**RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>** δ 15.53 (CH<sub>3</sub>, q) C<sub>12</sub>, δ 20.35 (CH<sub>3</sub>, q) C<sub>13</sub>, δ 27.90 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>9,10</sub>, δ 54.36 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>8,11</sub>, δ 62.33 (CH<sub>2</sub>, t) C<sub>7</sub>, δ 119.76 (C, s) C<sub>6</sub>, δ 124.64 (CH, d) C<sub>3</sub>, δ 126.79 (C, s) C<sub>4</sub>, δ 127.76 (CH, d) C<sub>5</sub>, δ 130.64 (C, s) C<sub>2</sub>, δ 153.28 (C, s) C<sub>1</sub>

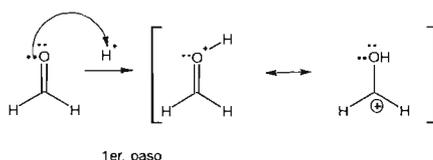
**EM m/z** 238 (Abundancia relativa 100 %)

## DISCUSIÓN

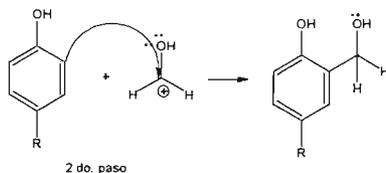
### 4.1 Mecanismo vía Sustitución Electrofilica Aromática (SEAr)

El mecanismo de reacción de la Sustitución Electrofilica Aromática (SEAr) ocurre porque el anillo aromático del fenol presenta una rica fuente de electrones, los electrones de la nube  $\pi$  no están fuertemente enlazados y, por lo tanto, son relativamente accesibles al ataque mediante especies deficientes de electrones (electrófilo).

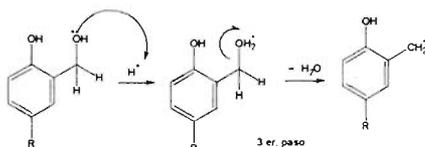
El primer paso es la generación del electrófilo, que es la protonación del formaldehído.<sup>14</sup>



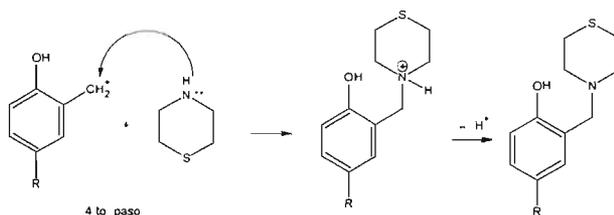
El segundo paso es el ataque del ion deficiente de electrones sobre la nube  $\pi$  del benceno, se enlaza a uno de los átomos de carbono por medio de un enlace covalente, la especie resultante es un carbocatión que tiene carga positiva (estabilizado por resonancia) en el anillo aromático formado como resultado de que el benceno dona un par de electrones al electrófilo.

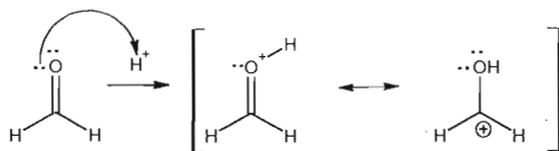


El tercer paso es la pérdida de una molécula de agua para originar la formación de una especie deficiente de electrones.

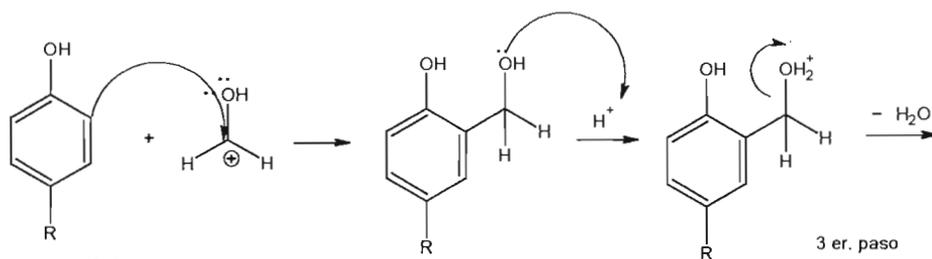


El cuarto y último paso es la adición de la tiomorfolina sobre la especie deficiente.



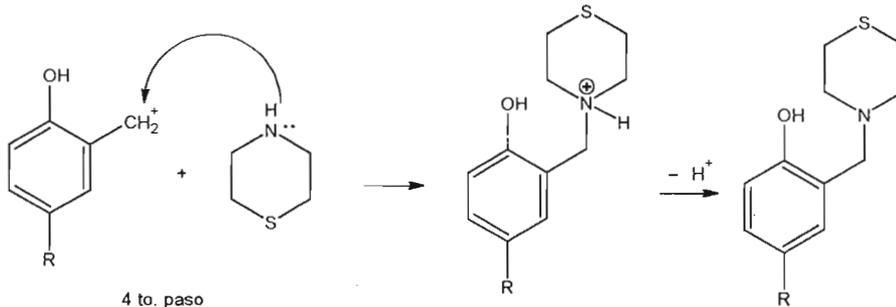


1er. paso



2 do. paso

3 er. paso



4 to. paso

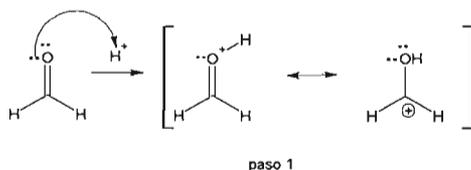
Mecanismo Completo: Via Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr).

## 4.2 Mecanismo vía Base de Mannich

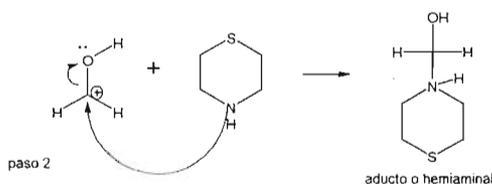
Los compuestos de hidrógeno activo reaccionan con el formaldehído (u otro aldehído) y una amina primaria o secundaria para dar compuestos denominados bases de Mannich.<sup>15</sup>

En apariencia, la reacción de Mannich se lleva a cabo a través de una variedad de mecanismos que dependen de los reactivos y las condiciones que se emplean, en muchos de los casos la reacción ocurre por la formación de un enlace carbono-carbono entre un enol (fenol) y un sal de amonio (ion iminio)<sup>16</sup>, esto es, procede vía adición nucleofílica de la tiomorfolina al formaldehído para dar un aducto, el cual es convertido en un ion iminio.<sup>17</sup>

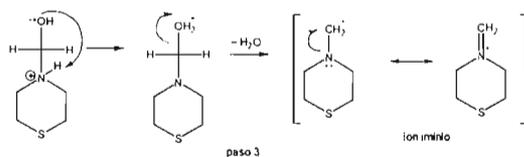
El mecanismo de la reacción de la Base de Mannich que parece operar en medio ácido o neutro se da en un primer paso (1) con la protonación del formaldehído; dicha protonación le proporciona al carbono del carbonilo (el oxígeno contiene pares de electrones no compartidos) un carácter más electrofílico, lo cual lo hace más susceptible al ataque nucleofílico por parte de la tiomorfolina.



Un segundo paso (2) es la adición de la tiomorfolina al átomo de carbono del carbonilo, deficientes de electrones, para dar lugar al aducto o hemiaminal.

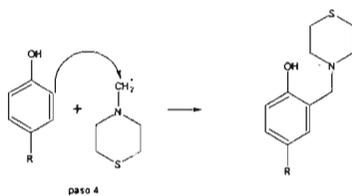


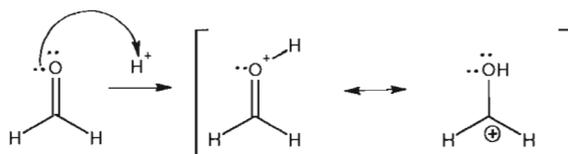
El siguiente paso (3) es la formación del ion iminio que consiste en la pérdida de una molécula de agua para formar un carbocatión particularmente estable debido a la interacción de resonancia de los pares de electrones no compartidos en el nitrógeno de la tiomorfolina con la carga positiva.



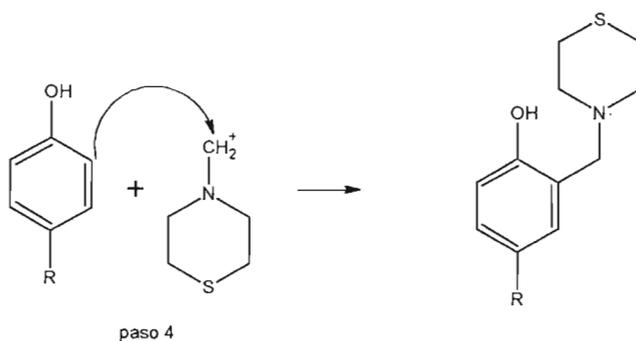
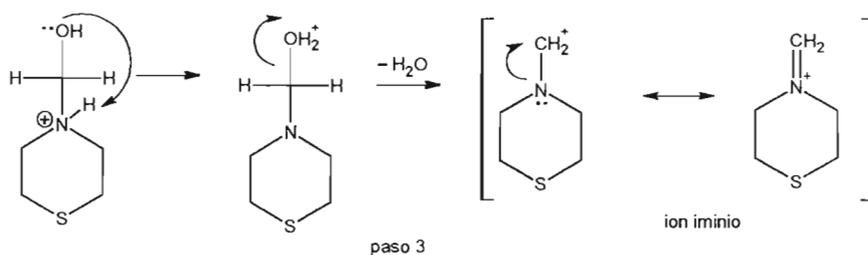
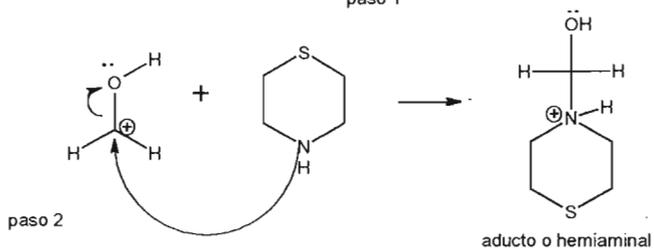
---

Por último (paso 4), como el anillo aromático está altamente activado éste experimenta una SEAr con el ion iminio, que sirve como electrófilo.



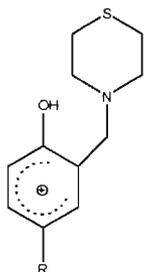
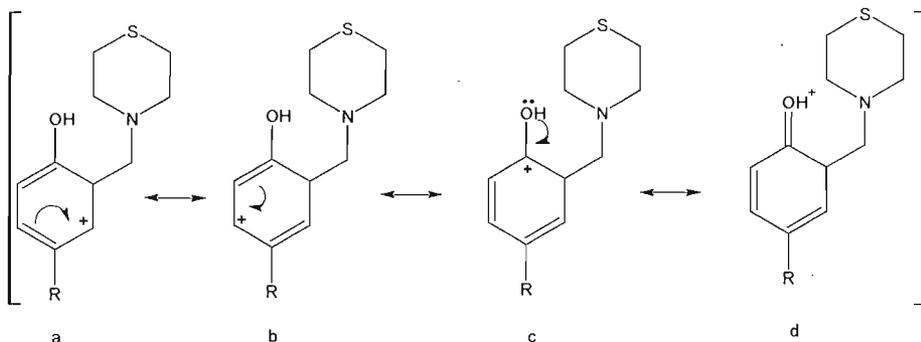


paso 1



Mecanismo completo: Via Base de Mannich

En el siguiente esquema 2 se muestran las estructuras electrónicas de los posibles carbocationes intermedios que se forman cuando el electrófilo ataca al anillo aromático.



Esquema 2. Estructuras electrónicas.

Los carbocationes de las estructuras a, b y c presentan un octeto incompleto de electrones, en tanto que, después de la donación de un par de electrones por el oxígeno, cada átomo en la estructura d, tiene un octeto completo de electrones.

Para ambos métodos la reactividad del anillo y la orientación en donde se llevará a cabo la sustitución, estará condicionada por los grupos que se encuentren presentes en el fenol.<sup>18</sup>

---

### 4.3 Espectroscopia

#### Espectro Infrarrojo (IR)

En la región de enlaces con hidrógeno se observa entre los 3400 – 3500  $\text{cm}^{-1}$  una banda intensa que indica el (R – OH) del grupo fenólico; también se muestra un punto de inflexión característico aproximadamente a los 3900  $\text{cm}^{-1}$  de un enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$ . En lo que respecta a la región de enlaces múltiples a los 2000 → 2800  $\text{cm}^{-1}$  se muestran pequeñas bandas que corresponden al sistema aromático de nuestra molécula. En la región de la huella digital a los 731  $\text{cm}^{-1}$  se observa una banda de intensidad media que es posiblemente característica de nuestros compuestos.

#### Espectro RMN $^1\text{H}$

Las señales observadas entre los 2.6 – 2.85 ppm son tripletes que corresponden a los metilenos de la tiomorfolina. El desplazamiento entre 3.4 – 3.7 ppm se muestra un singulete que es el protón (2H) de unión entre el anillo aromático y el anillo heterocíclico. Entre los 6.7 - 7.1 ppm se encuentran las señales del anillo aromático en la cual se observan acoplamientos característicos del mismo. Alrededor de 10.3 - 10.6 ppm se observa el protón de grupo hidroxilo (OH), es un singulete debido a que es aislado y no tiene interacciones.

#### Espectro RMN $^{13}\text{C}$

Entre los 59 – 62.5 ppm se observa la señal que corresponde al carbono de la unión entre el anillo aromático y el anillo heterocíclico; se encuentra desplazado fuera de su región de desplazamiento debido a posibles efectos del disolvente, temperatura y/o solvatación.

También se observan las señales que son los carbonos del anillo heterocíclico; la señal entre 54.27 – 42 ppm, que está más desplazada hacia campos bajos corresponde a los carbonos que están unidos al azufre, y la señal entre 27.73 – 27.99 ppm son los carbonos próximos al nitrógeno.

Las señales del anillo aromático se encuentran desplazados entre 115 - 156 ppm; el carbono del anillo aromático que está unido al grupo hidroxilo (OH) es el que más se encuentra desplazado hacia campos bajos.

#### Espectro Masas (EM)

En cada uno de los espectros se puede observar el ion molecular (proporciona el peso molecular) y el pico base (abundancia relativa de 100 %) de los derivados tiomorfolínicos, excepto por los derivados (LQM) 317, 318 y 326 que el ion molecular constituye ocasionalmente el pico base. También se muestran las diferentes fragmentaciones provocadas por el bombardeo de electrones.

---

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados se concluye lo siguiente:

- ✓ Se sintetizaron los derivados tiomorfolínicos LQM 317, 318, 319, 320, 321 vía SEAr y el derivado tiomorfolínico LQM 326 vía base de Mannich.
- ✓ Se logró purificar cada uno de los derivados tiomorfolínicos obtenidos.
- ✓ Se caracterizaron los derivados por métodos espectroscópicos: IR, RMN( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), EM.
- ✓ Después de realizar la síntesis, actualmente se están llevando a cabo pruebas preliminares que consisten en observar el efecto antihipertensivo utilizando al ratón como modelo biológico; estas pruebas las realiza la Dra. Luisa Martínez Aguilar del laboratorio de farmacología al miocardio, los resultados preliminares proporcionan que los derivados LQM 319 y el LQM 320 presentan buen efecto antihipertensivo; aunque aún faltan muchas más pruebas a realizar.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

---

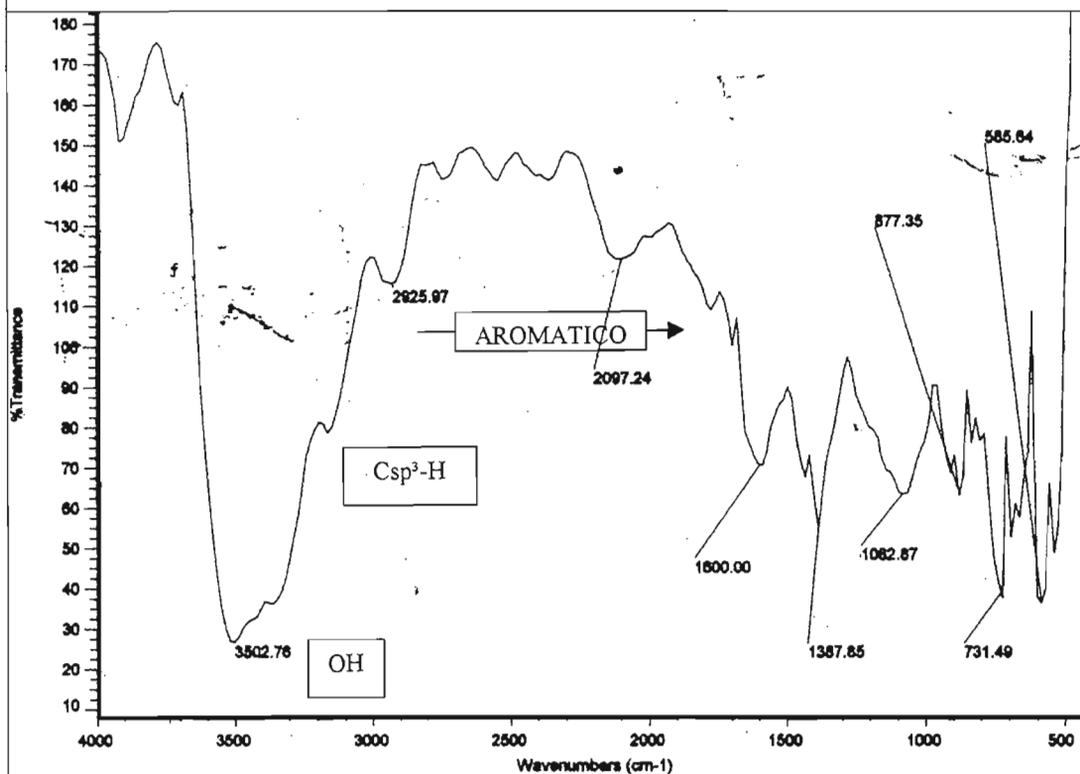
## **REFERENCIAS**

---

- <sup>1</sup> H. Pardell, P. Armario, A. Botey. **Manual de Hipertensión Arterial**, Ed. Doyma, España, 1988.
- <sup>2</sup> D. Stout, W. Matier, C. Barcelon-Yang. **Synthesis and antiarrhythmic and parasympholytic properties of substituted phenols. 1.heteroarylamine derivates**. J. Med. Chem. 1983, 26, 808-813.
- <sup>3</sup> 2 Amides. D. Stout, W. Matier, C. Barcelon-Yang. **Synthesis and antiarrhythmic and parasympholytic properties of substituted phenols**. J. Med. Chem 1984, 27, 1347-1350.
- <sup>4</sup> M. Glowka, R. Dargie, P. Codding. **Spatial requirements of the Na channel binding for class I antiarrhythmics as derived from de cristal structures of 4-substituted 2,6-Bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenols**. J. Med. Chem. 1991, 34, 2678-2684.
- <sup>5</sup> Martínez Trejo Ignacio. **Análisis conformacional teórico y síntesis de derivados 4-sustituidos-2,6-bis(4-morfolinmetil) fenoles con potencial actividad antiarrítmica**. Tesis de Maestro en Ciencias (métodos y metrología). UNAM, 2002.
- <sup>6</sup> **Antihypertensive activity and theoretical studies of morpholin phenol and thiomorpholin derivates**. Int. Symp. On Medicinal Chemistry. Copenhagen, Denmark and Malmö, Sweden. Drugs of the future, 2004, 29 (suppl. A), pag. 122.
- <sup>7</sup> **Desing, synthesis and pharmacological studies of 4-substitued 2,6-Bis(4-morpholinmethyl)phenols**. Int. Symp. On Medicinal Chemistry. Edinburgh, Scotland.
- <sup>8</sup> **Tensión arterial**. Enciclopedia® Microsoft® Encarta 2001.
- <sup>9</sup> B. Gil Extremera. **Hipertensión Arterial**, Ed. Universidad de Granada, España, 1997.
- <sup>10</sup> J. Bierge. **Medicina para todos**, Ed. Ramón Sopena, España, 1972.
- <sup>11</sup> G. Clark Wesley **Farmacología Médica Goth**, Ed. Panamericana, España, 1993.
- <sup>12</sup> López García Maribel. **Revisión Bibliográfica de fármacos antihipertensivos**. Tesis de Licenciatura en Químico Fármaco Biólogo, UNAM, 1998.
- <sup>13</sup> R. Adolfin. **Maual de Farmacia Practica**. Universidad de Granada, España, 2003.
- <sup>14</sup> A. Wingrove. **Química Orgánica**, Ed. Oxford, México, 1999.
- <sup>15</sup> G. Solomons. **Química Orgánica**, Ed. Limusa Wiley and Sons, México, 2000.
- <sup>16</sup> **Síntesis y caracterización de derivados morfolínicos con potencial actividad cardiovascular**. 39º Congreso Mexicano de Química. Cancún, Mérida. Revista Sociedad de Química de México. 2004, 48 No. especial.
- <sup>17</sup> T. Laune, A. Plagens. **Named Organic Reactions**, Ed. Wiley and Sons, UK, 1999.
- <sup>18</sup> Pecina Ramiro Cesar A. **Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfolínicos con potencial actividad cardiovascular**. Tesis de Licenciatura en Química Industrial, UNAM, 2004.

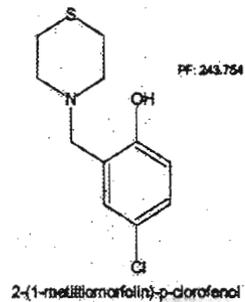
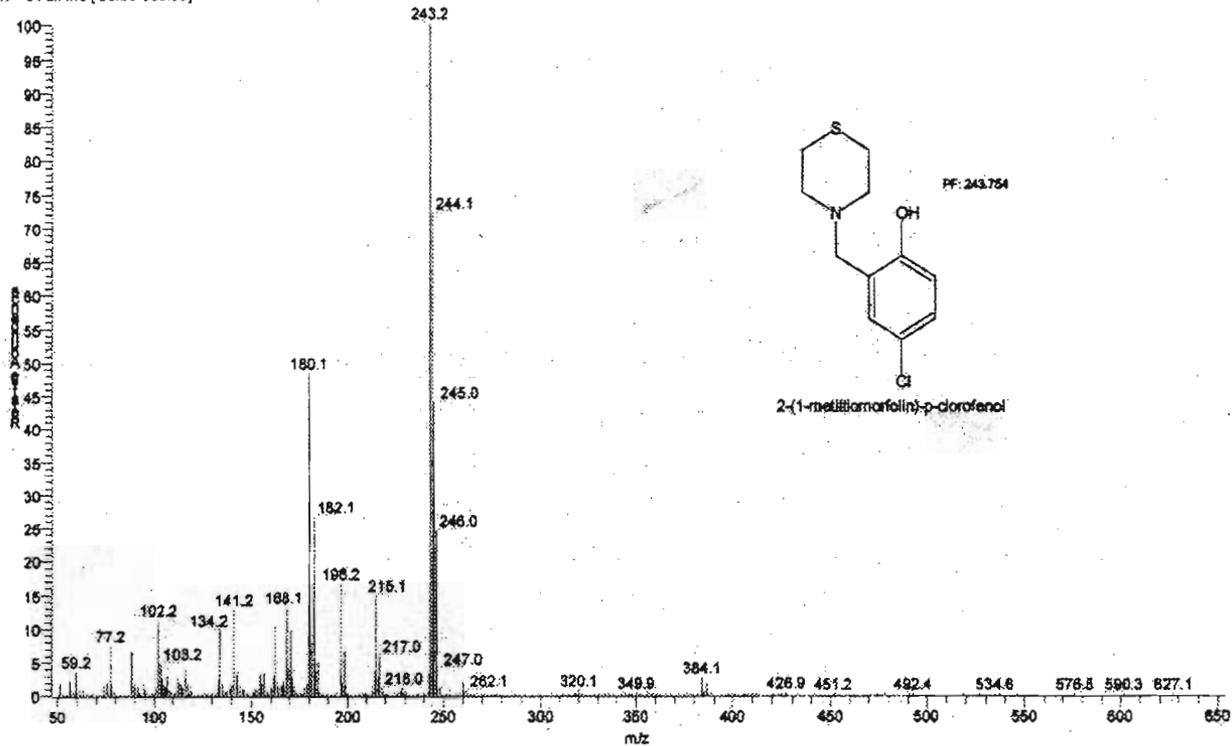
LQM301

Thu Jun 19 12:58:40 2003



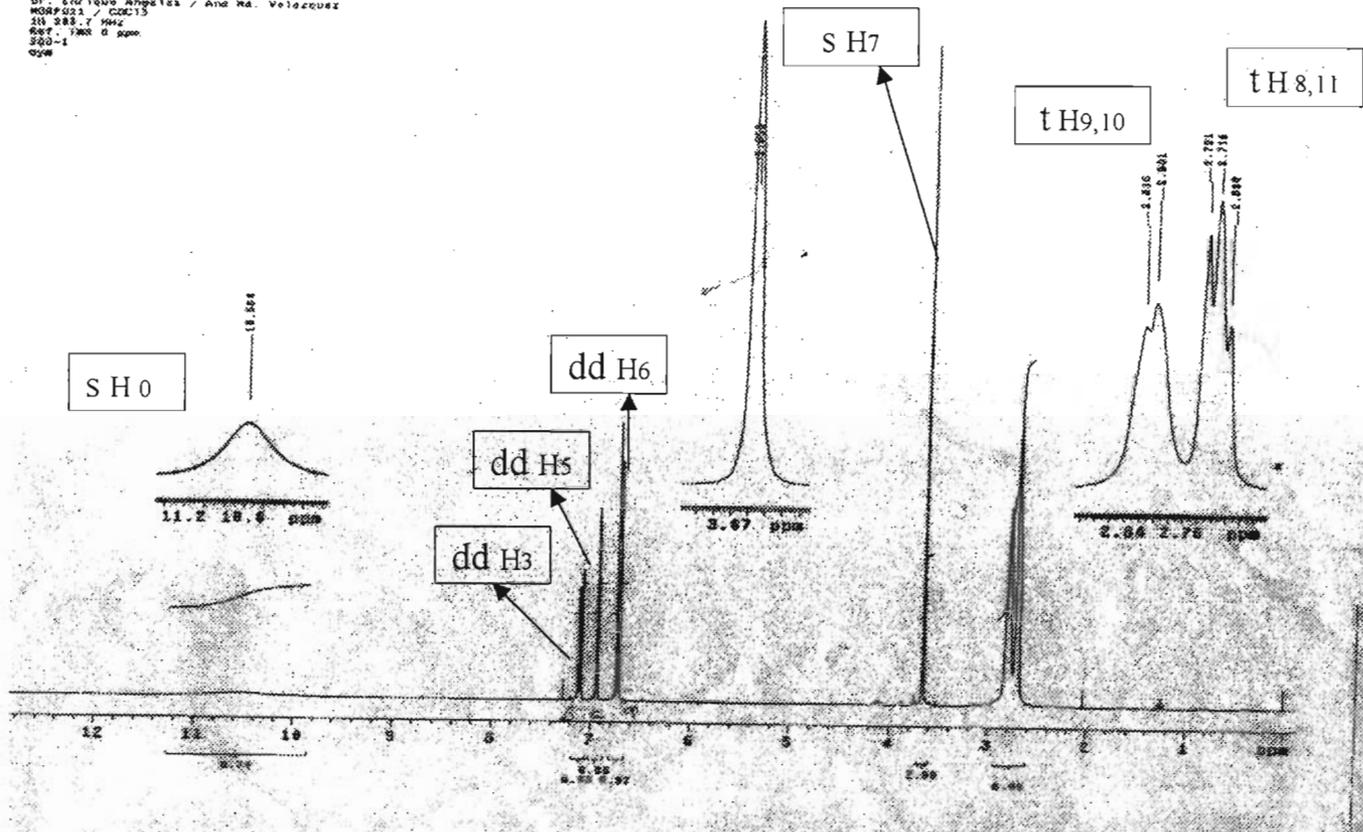
ESPECTRO DE IR: LQM 317, 4-cloro-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

LQMG01-1#71 RT: 0.63 AV: 1 SB: 120 0.63-1.23, 0.20-0.61 NL: 5.13E6  
T: +cFull.ms [50.00-650.00]



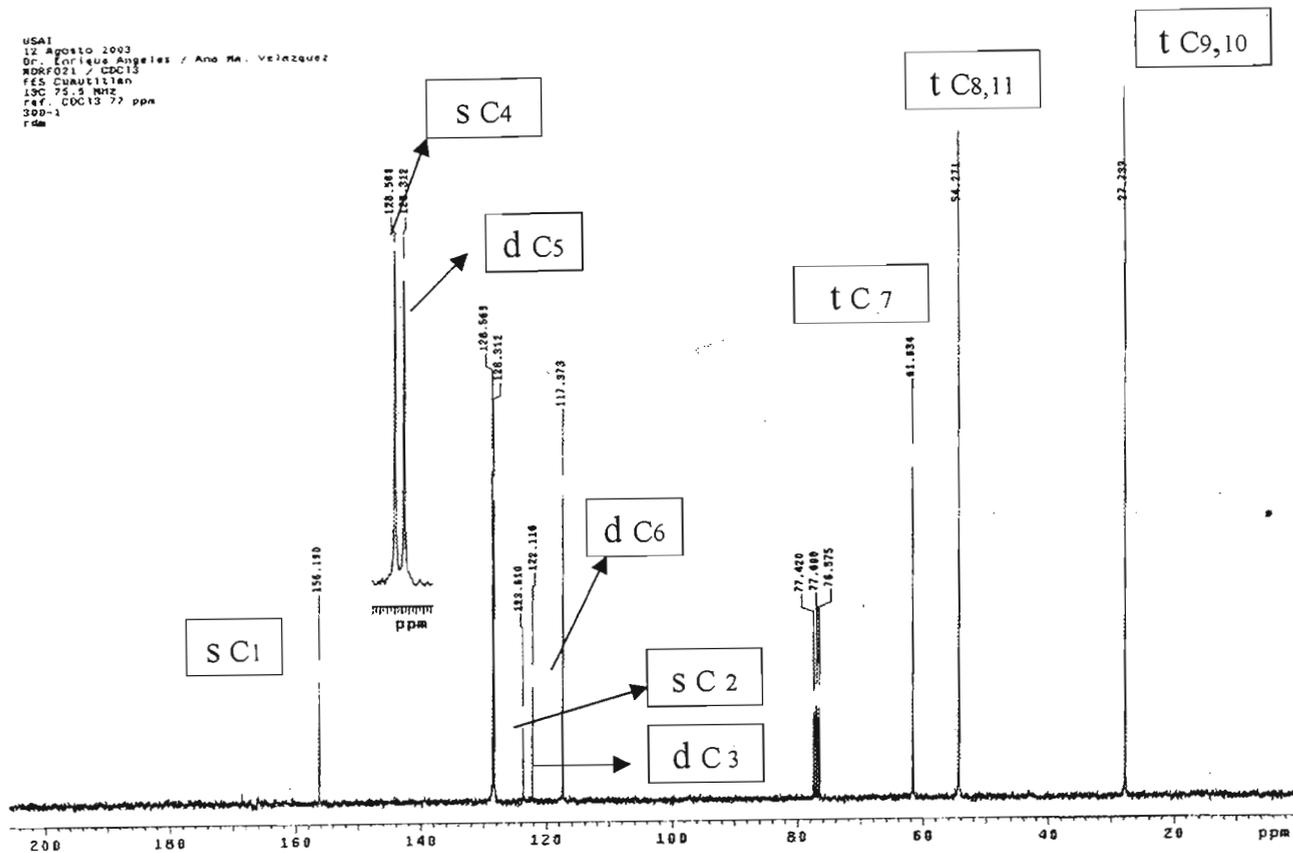
ESPECTRO DE EM: LQM 317, 4-cloro-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

USA1  
12 agosto 2003  
Dr. Ericsson Angeles / Ana M. Velazquez  
MORF021 / C0213  
218 988.7 MHz  
Ref. 1902 2 ppm  
300-1  
0306

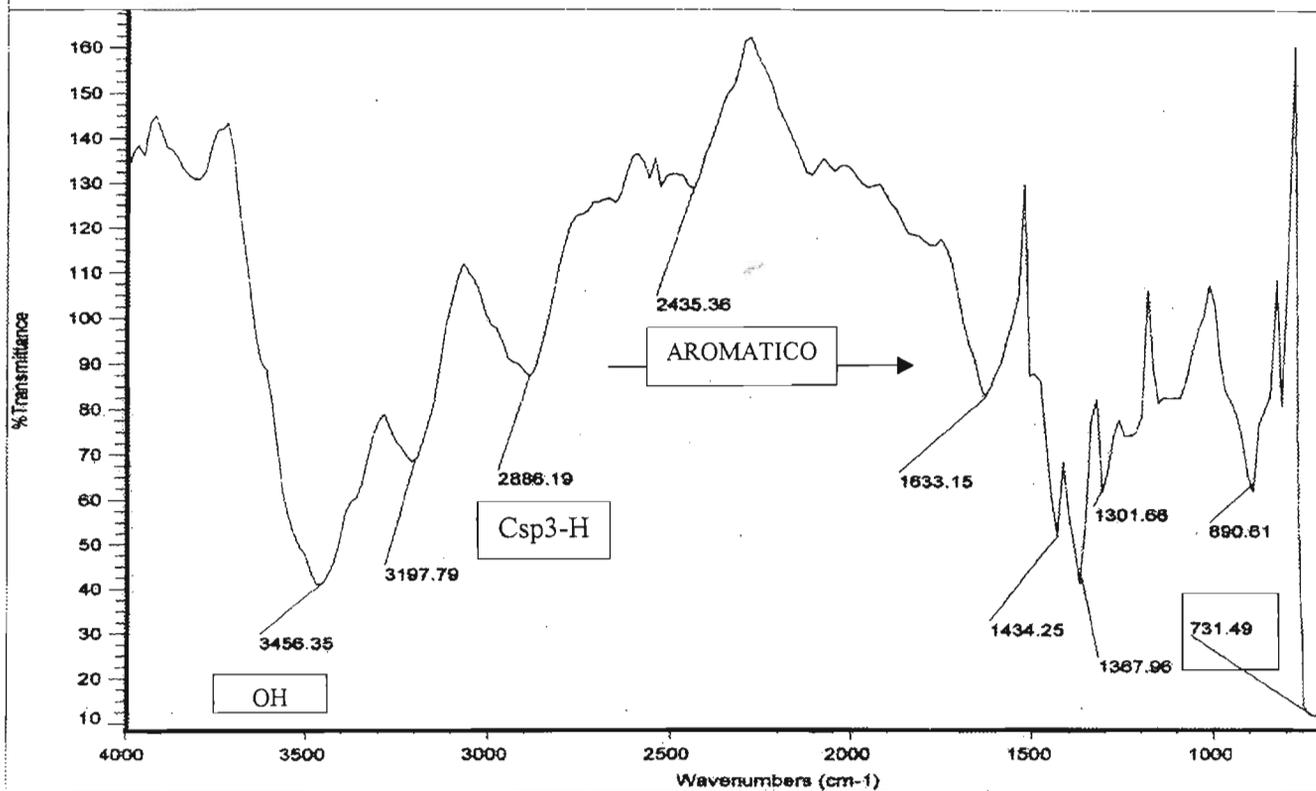


ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 317, 4-cloro-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

USA1  
12 Agosto 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez  
MORFO21 / CDC13  
FES Curutilan  
10C 75.9 MHz  
ref. CDC13 77 ppm  
300-1  
rde

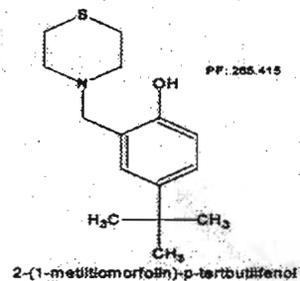
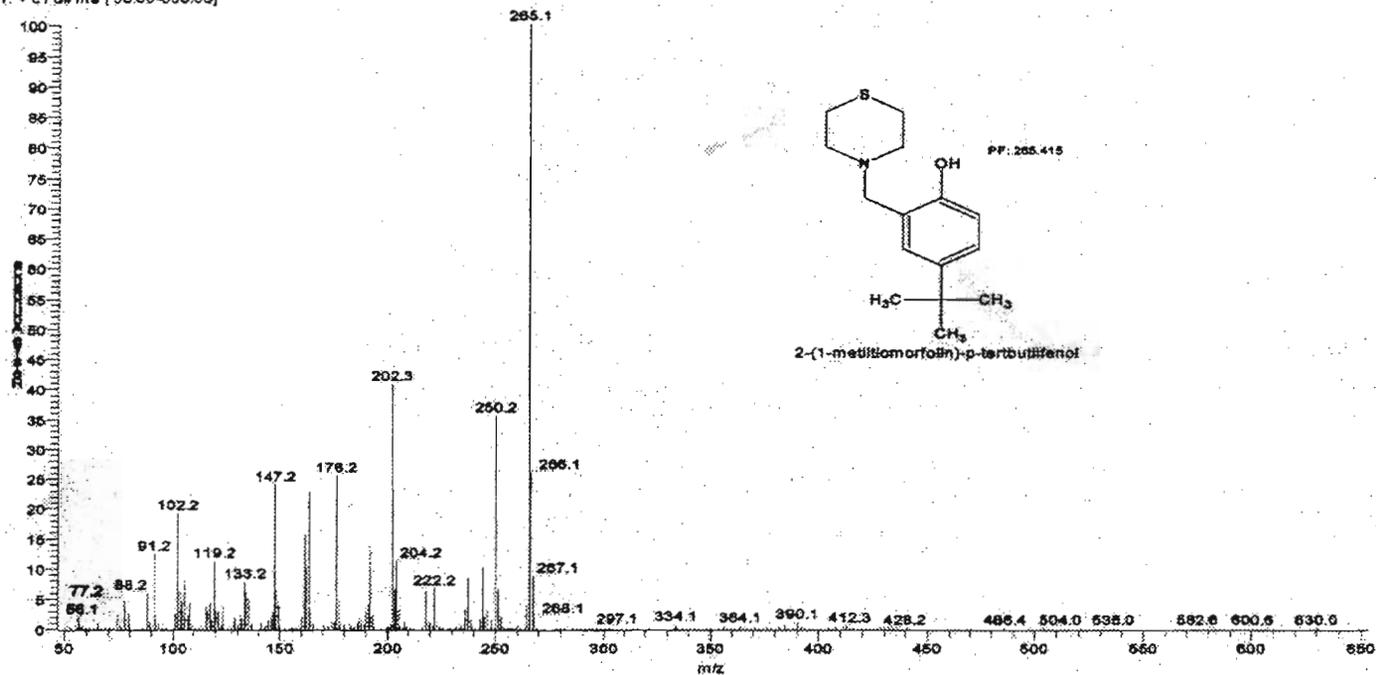


ESPECTRO DE RMN  $C^{13}$ : LQM 317, 4-cloro-2-(1-metil-tiomorfin)fenol.



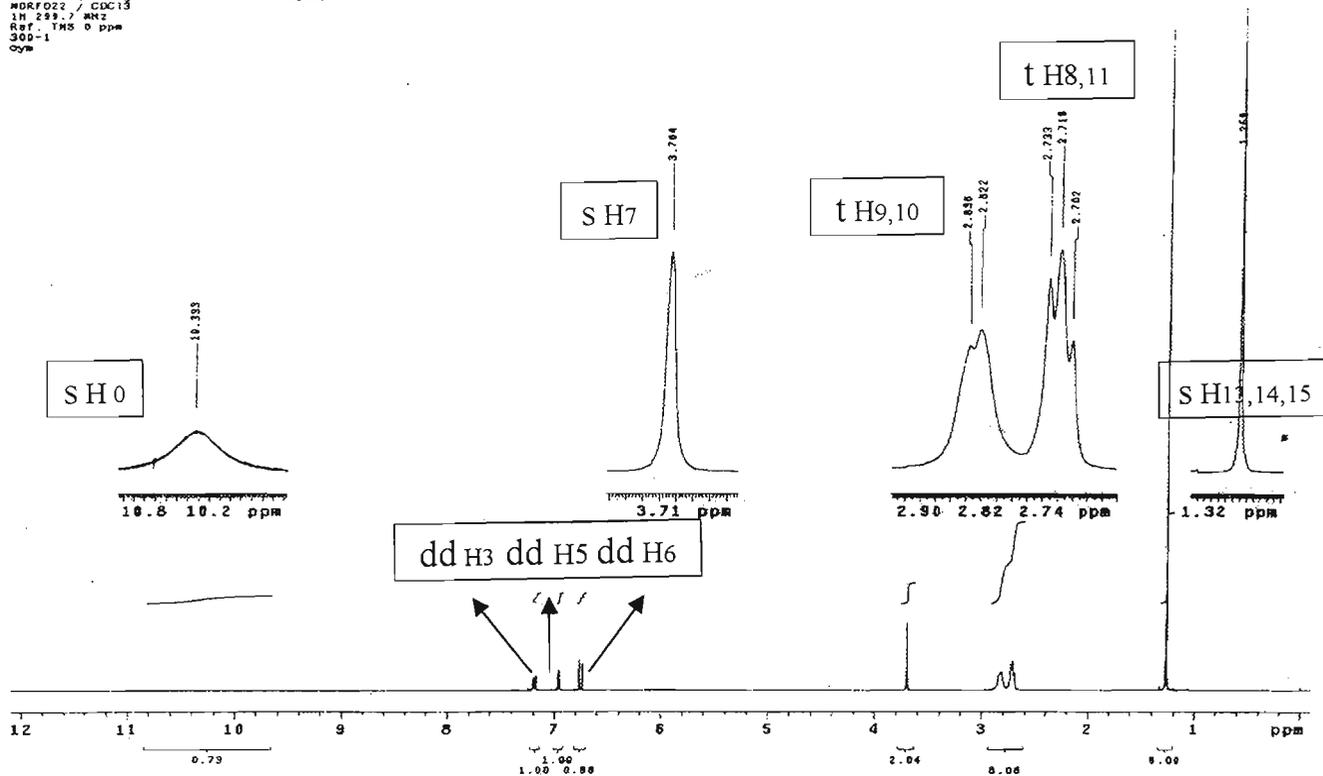
ESPECTRO DE IR: LQM 318, 4-terbutil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

LQM31884 RT: 0.57 AV: 1 SB: 144 0.58-1.35, 0.09-0.55 NL: 1.01E6  
T: + c Full ms (50.00-850.00)



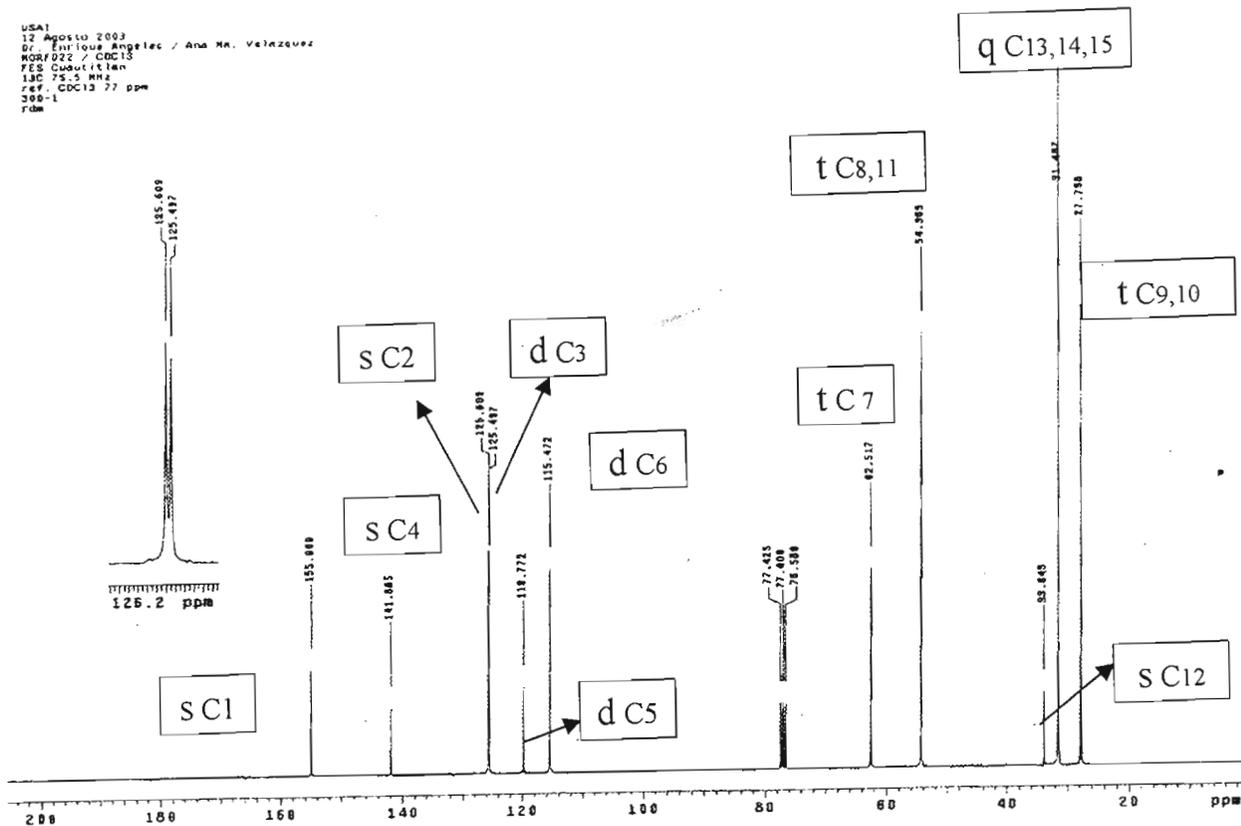
ESPECTRO DE EM: LQM 318, 4-terbutil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

USA1  
12 Agosto 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez  
MORFO22 / CDC13  
1H 299.7 MHz  
Ref. TMS 0 ppm  
300-1  
cym



ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 318, 4-terbutil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

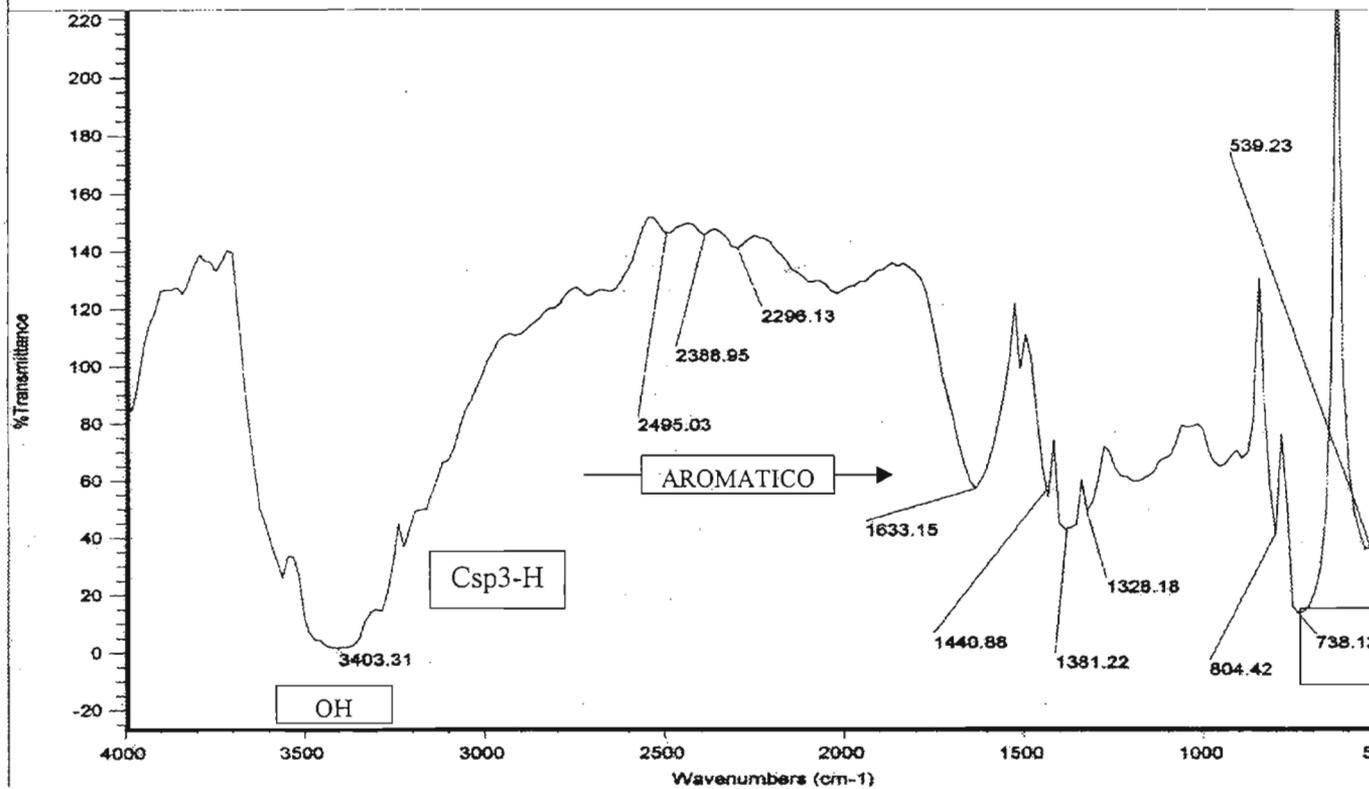
USA1  
12 Agosto 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez  
MORF022 / CDC13  
FES Cuadrotitan  
13C 75.3 MHz  
ref. CDC13 77 ppm  
300-L  
fde



ESPECTRO DE RMN C<sup>13</sup>: LQM 318, 4-terbutil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

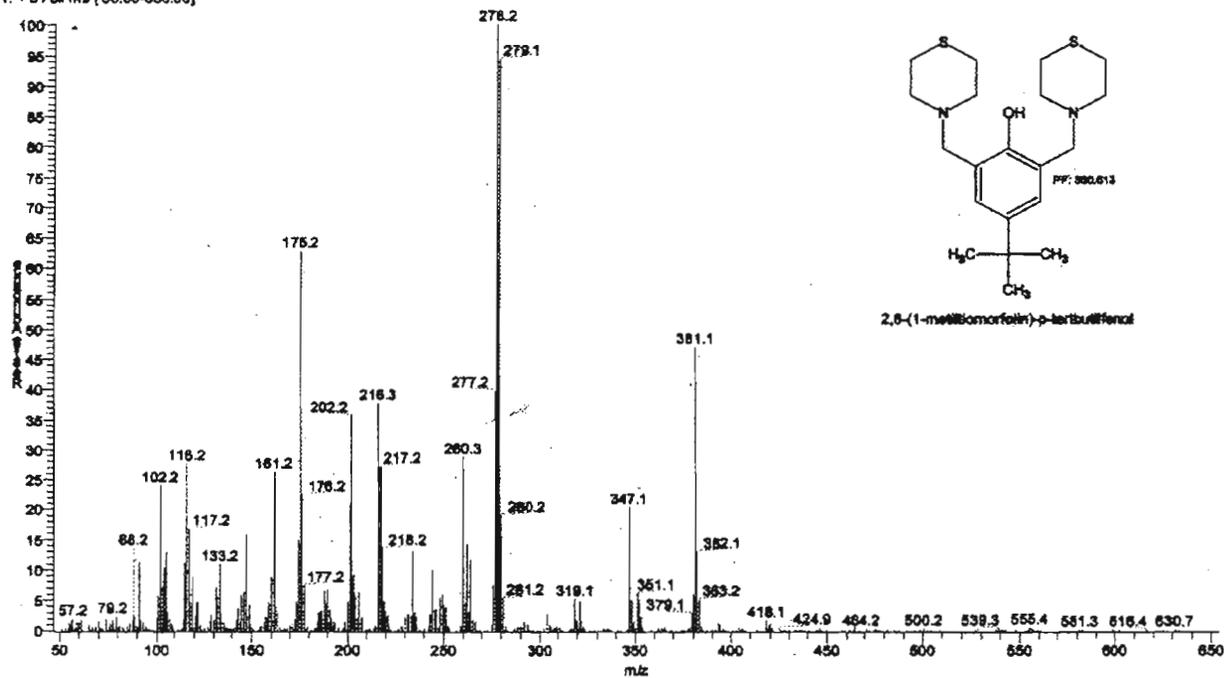
LQM303

Thu Jun 19 12:16:50



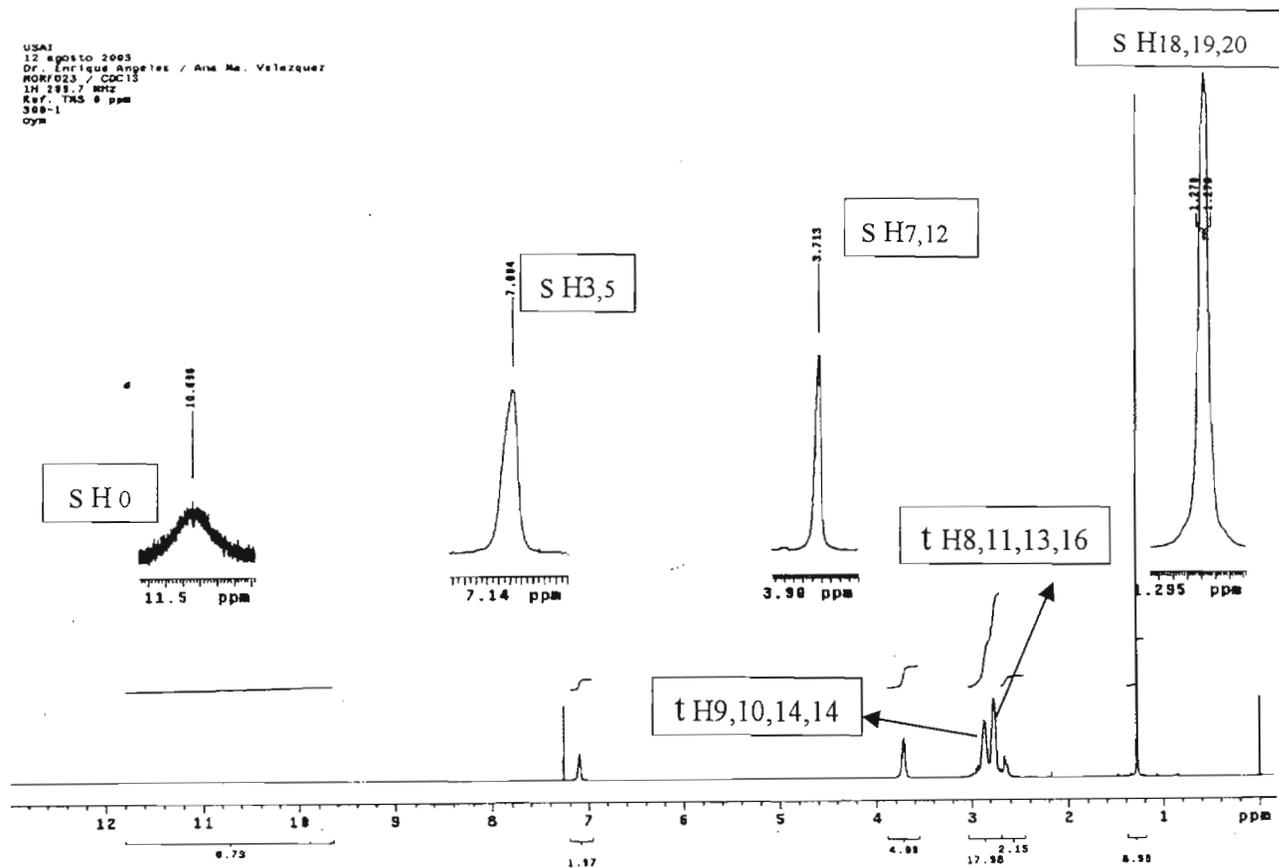
ESPECTRO DE IR: LQM 319, 4-terbutil-2,6-bis(1-metil-tiomorfolin)fenol.

LQM303A#62 RT: 0.59 AM: 1 SB: 118 0.59-1.17, 0.10-0.56 ML: 2.30E6  
T: + c Full ms [50.00-650.00]



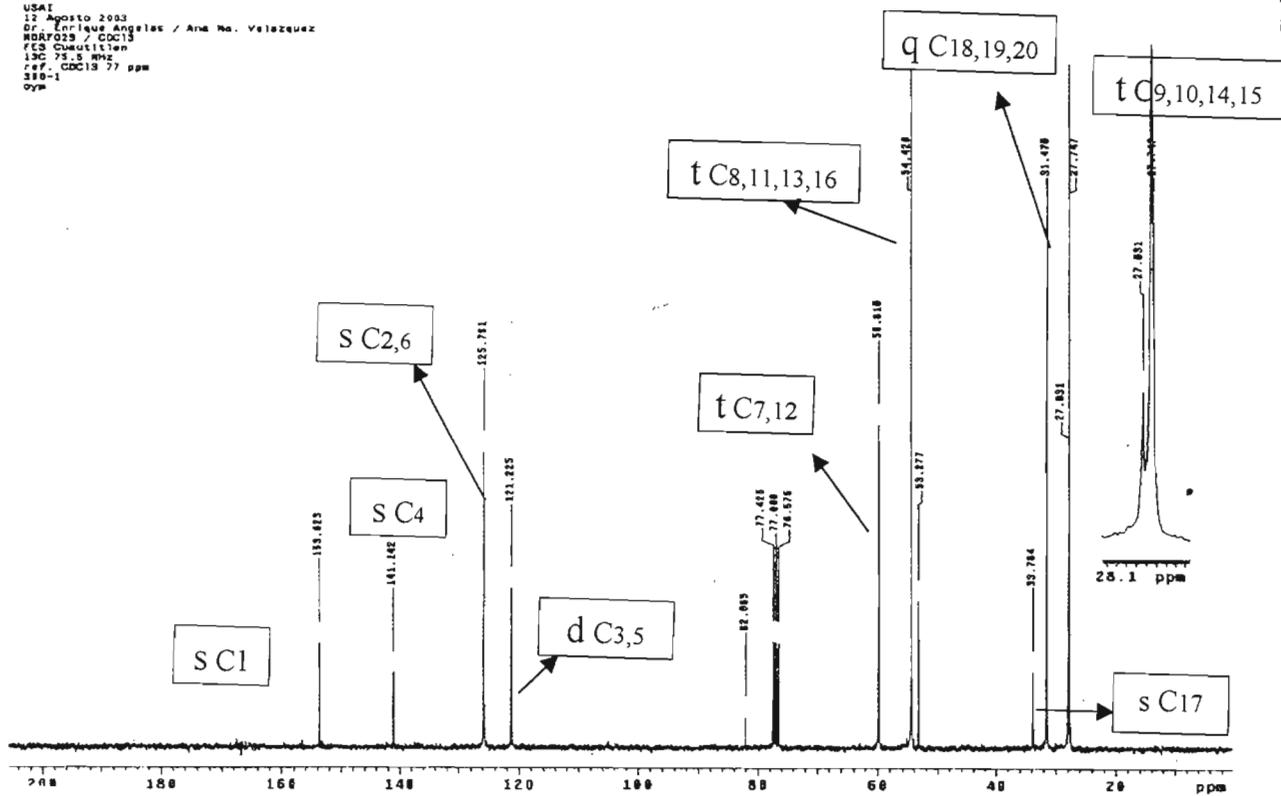
ESPECTRO DE EM: LQM 319, 4-terbutil-2,6-bis(1-metil-tiomorfolin)fenol.

USA1  
12 agosto 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velezquez  
ROR/023 / CDC13  
1H 299.7 MHz  
Ref. TMS 0 ppm  
300-1  
oym

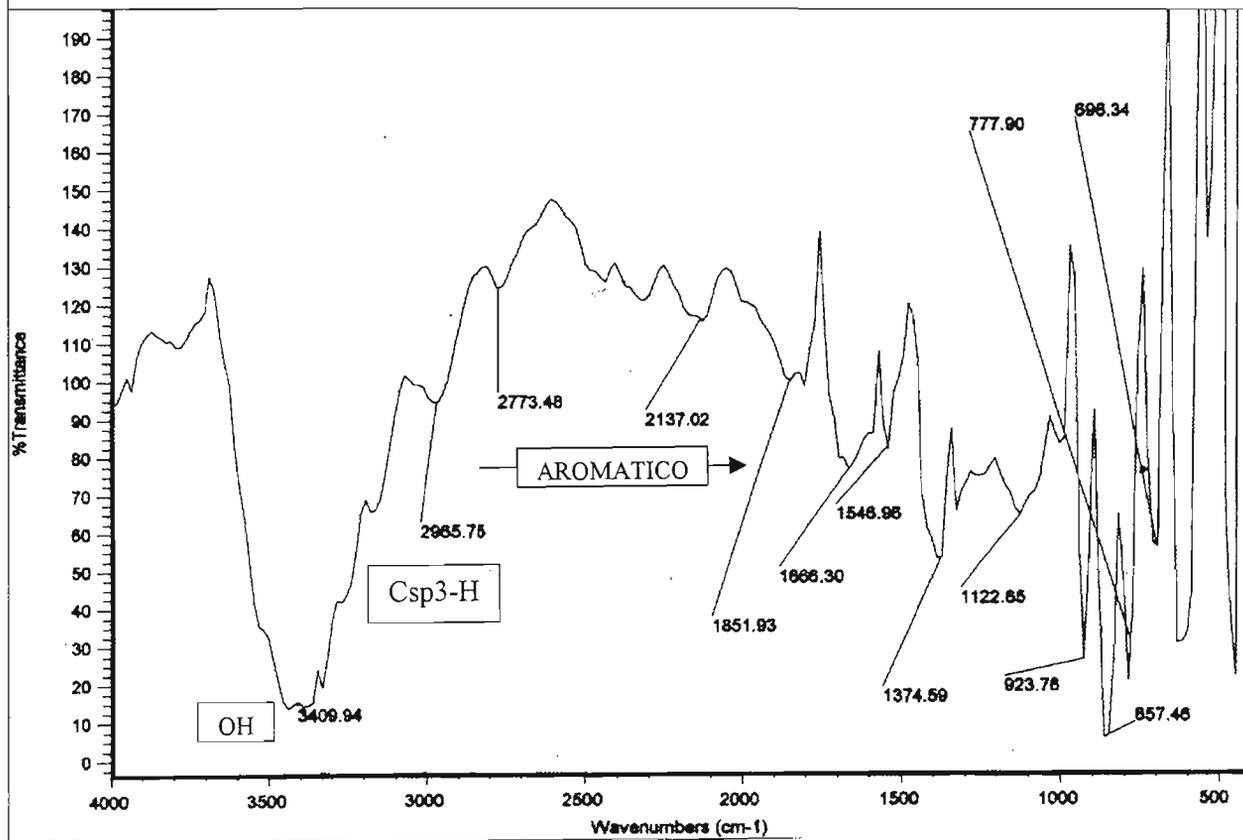


ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 319, 4-terbutil-2,6-bis(1-metil-tiomorfolin)fenol.

USAI  
12 Agosto 2003  
Dr. Enrique Angelat / Ana M. Velazquez  
NMR023 / CDCl3  
FCS Cuestionar  
13C 75.5 MHz  
ref. CDCl3 77 ppm  
310-1  
oym

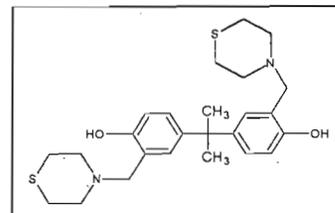
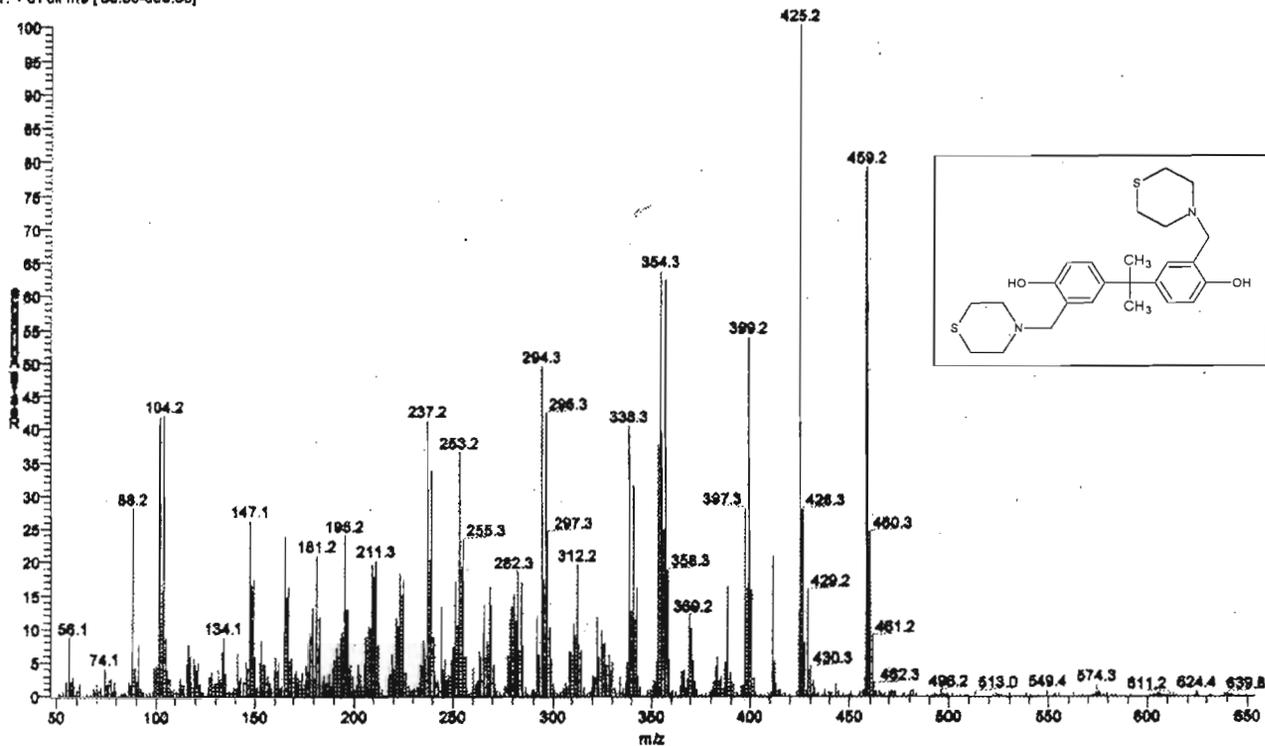


ESPECTRO DE RMN C<sup>13</sup>: LQM 319, 4-terbutil-2,6-bis(1-metil-tiomorfolin)fenol.



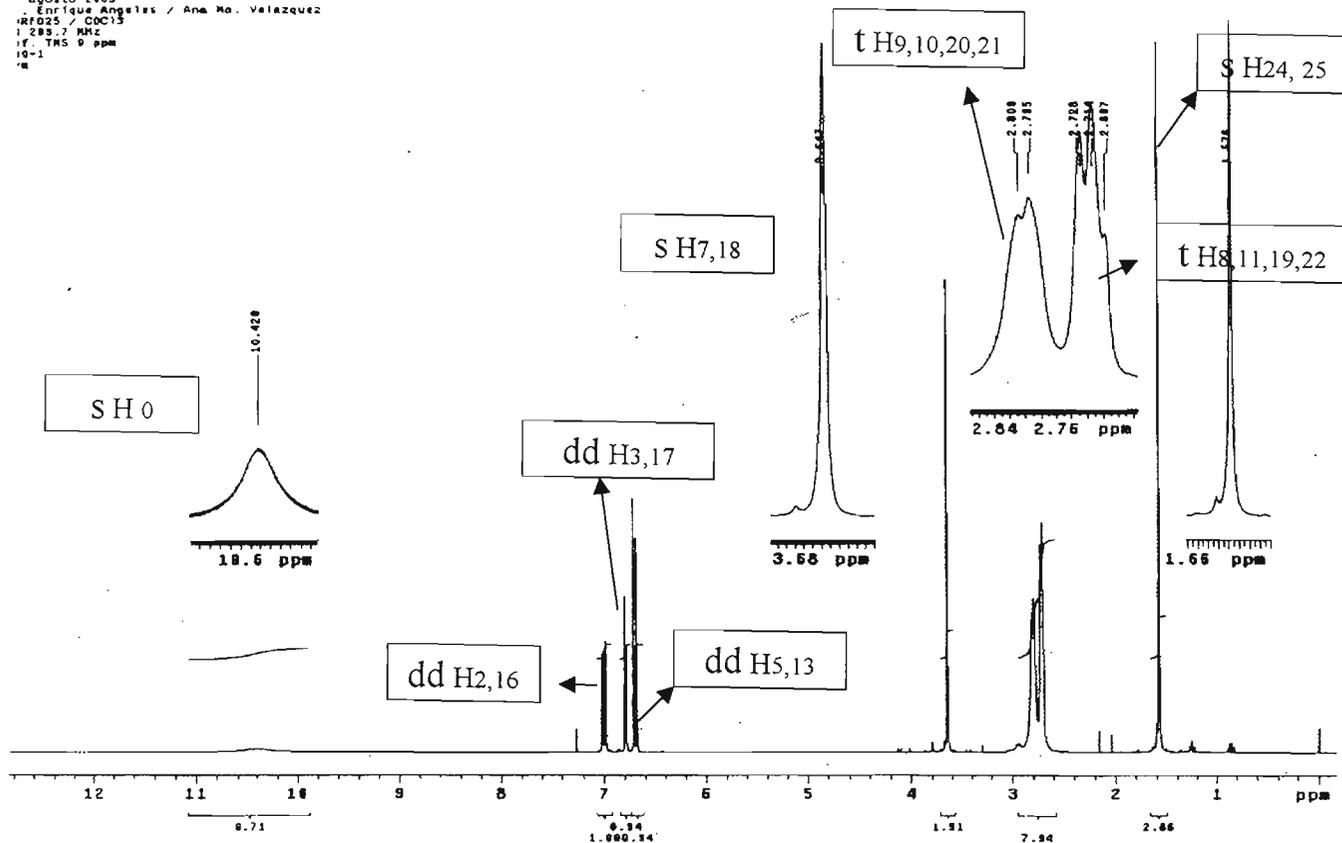
ESPECTRO DE IR: LQM 320, 2,14-bis(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

LQM305\_030813173142059 RT: 0.80 AM: 1 SB: 111 0.62-1.13, 0.06-0.58 NL: 6.31E5  
T: + c Full ms [50.00-650.00]



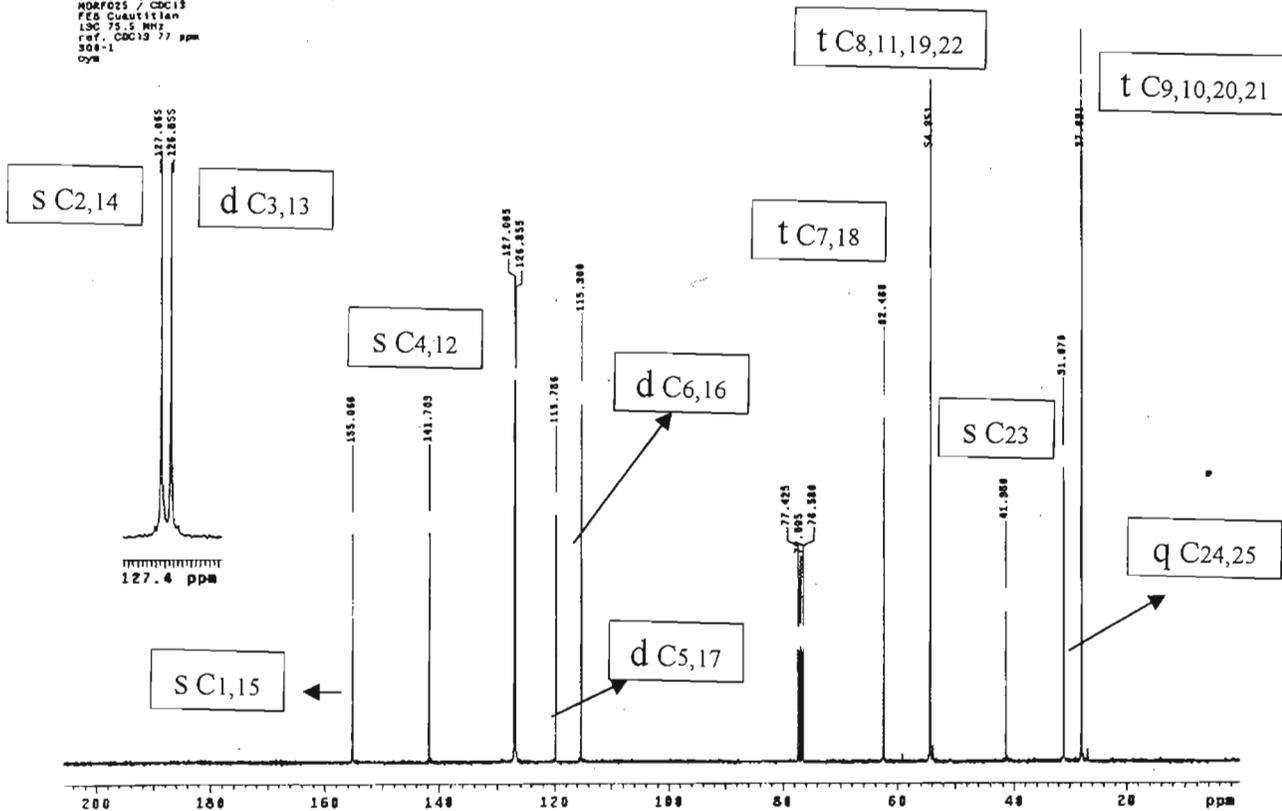
ESPECTRO DE EM: LQM 320, 2,14-bis(1-metil-tiomorfolin)bifenol.

AT  
 agosto 2003  
 Enrique Angeles / Ana Ma. Valdezquez  
 RFD25 / C0C13  
 1 200.7 MHz  
 ref. TMS 0 ppm  
 10-1  
 10

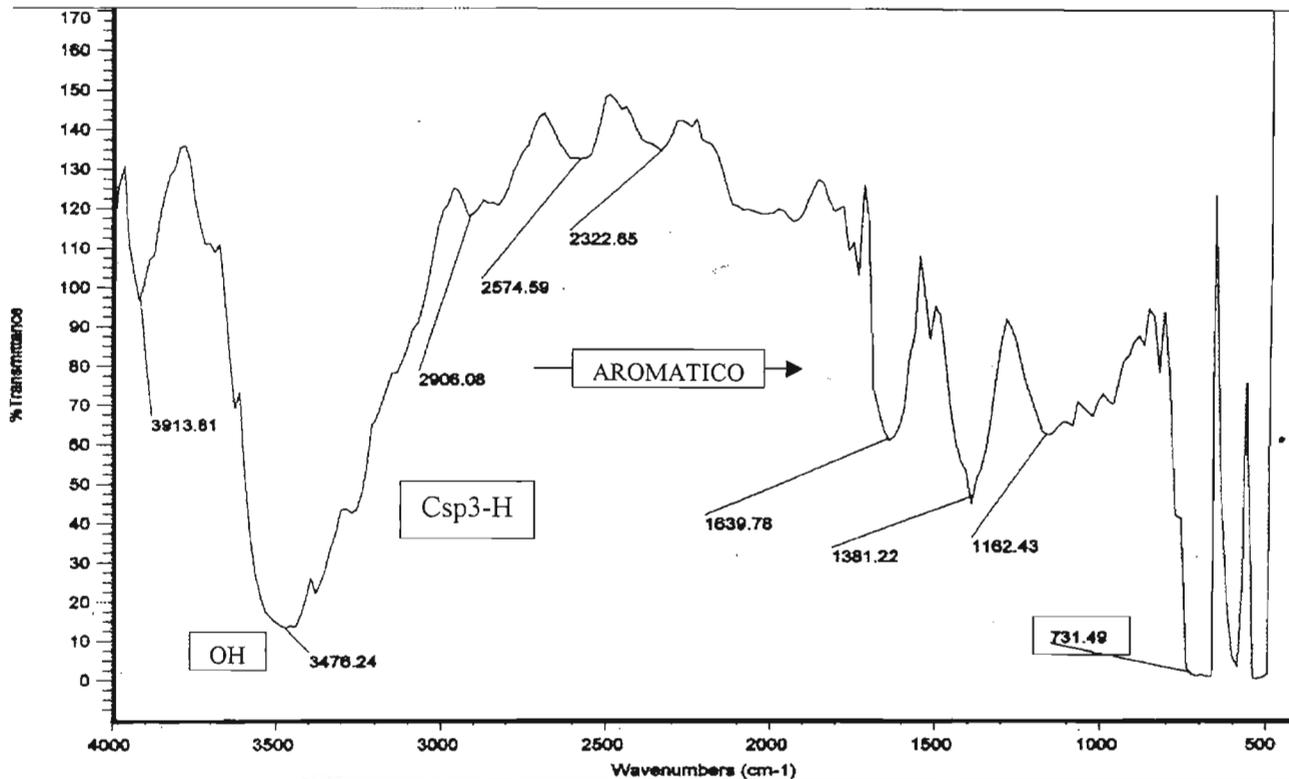


ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 320, 2,14-bis(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

USA1  
12 Agosto 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana M. Velazquez  
MORFO25 / CDC13  
FEB Cuantitan  
LSC 75.5 MHz  
ref. CDC13 77 ppm  
S08-1  
Oym

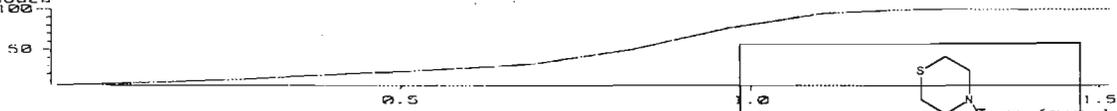


ESPECTRO DE RMN C<sup>13</sup>: LQM 320, 2,14-bis(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

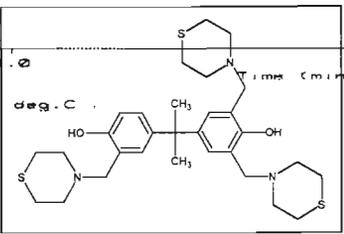
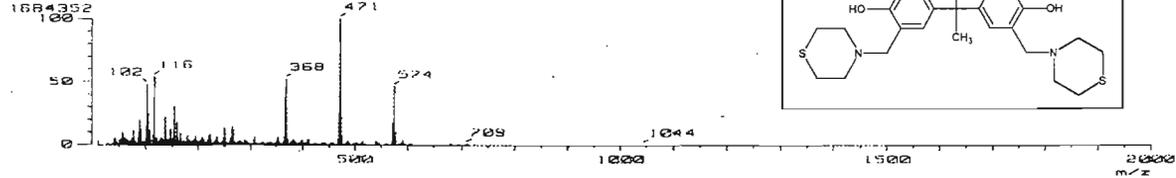


ESPECTRO DE IR: LQM 321, 2,6,19-tris(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

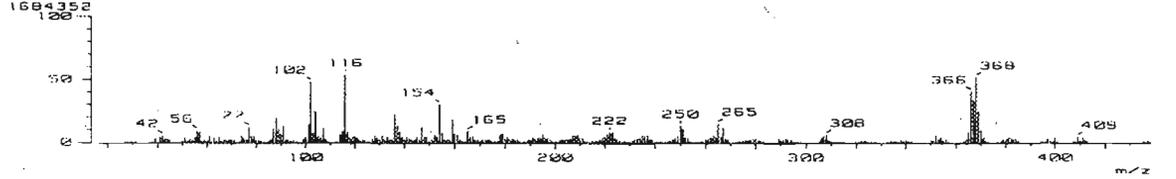
[ TIC ]  
 Data : 015850\_MORFO-28\_001 Date : 29-Aug-103 15:18  
 Sample: MATRIZIA.COHOL NITROBENCILICO  
 Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F.O. UNAM  
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
 Ion Spectrix : Normal Ion (MF-Linear)  
 TIC Range : m/z 10 to 2000 Output RT Range : 0.00 to 1.51 min  
 32596628



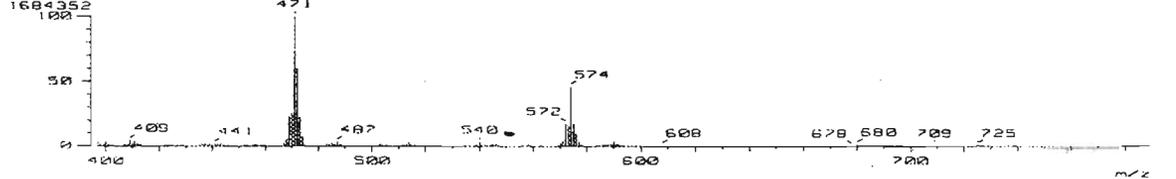
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 1.24 min Scan# : (9,12)  
 Ion Mode : FAB+ Int. : 150.63 Temp : 6.4 deg.C



[ Mass Spectrum ]  
 RT : 1.24 min Scan# : (9,12)  
 Ion Mode : FAB+ Int. : 150.63 Temp : 6.4 deg.C

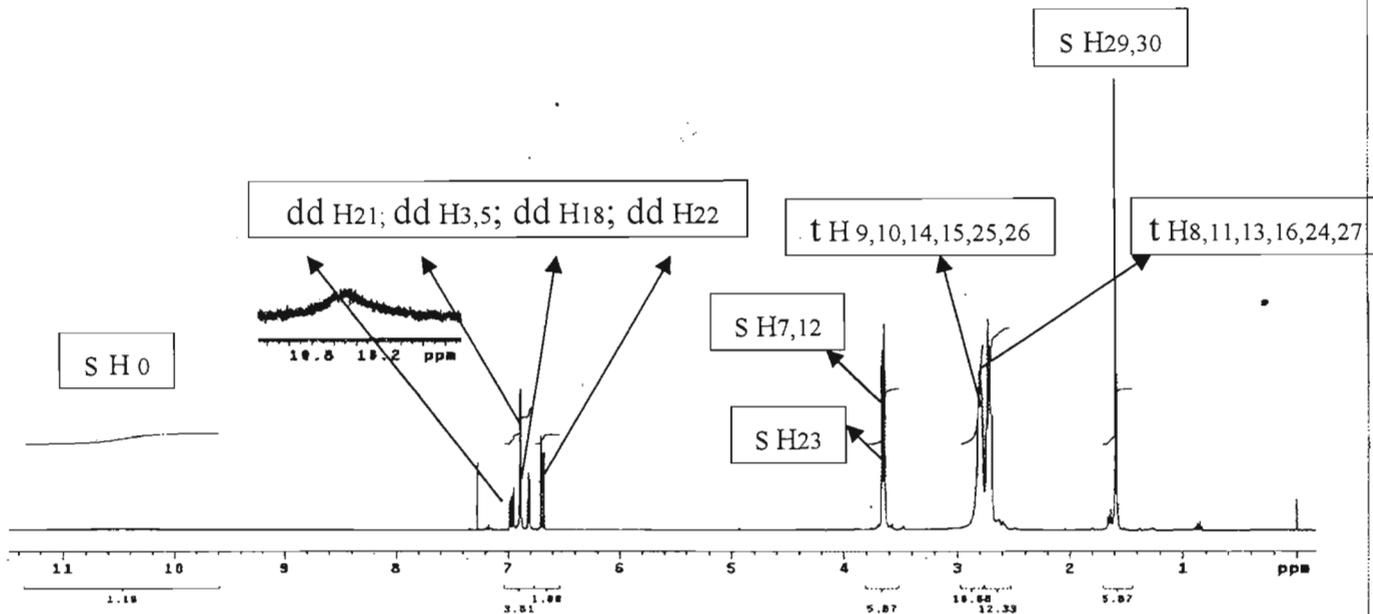


[ Mass Spectrum ]  
 RT : 1.24 min Scan# : (9,12)  
 Ion Mode : FAB+ Int. : 150.63 Temp : 6.4 deg.C



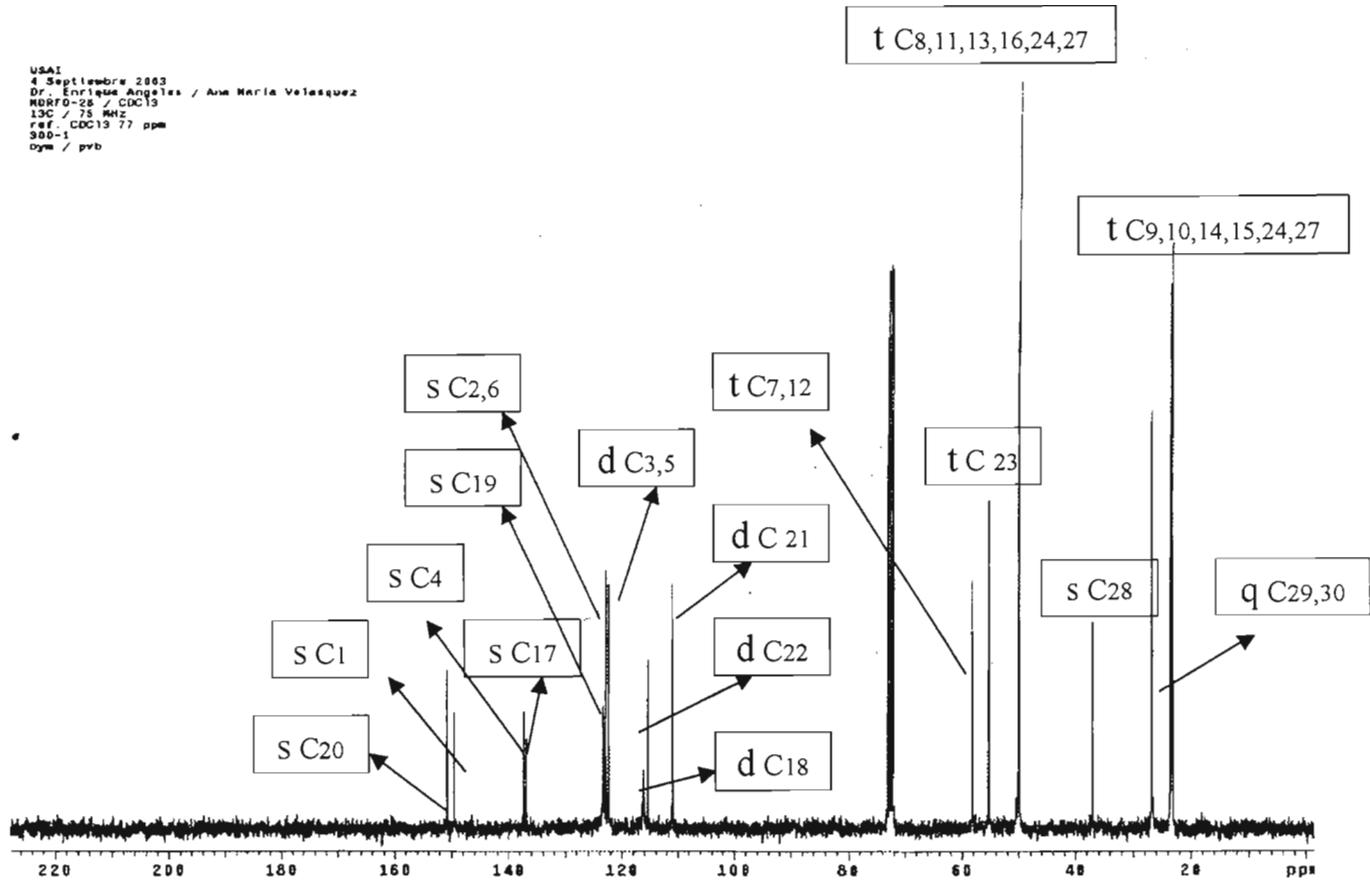
ESPECTRO DE EM: LQM 321, 2,6,19-tris(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

USA1  
4 Septiembre 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana María Velasquez  
MORFO-26 / CDC13  
10 539.7 Hz  
ref. TMS 0 ppm  
300-L  
cym / pvb



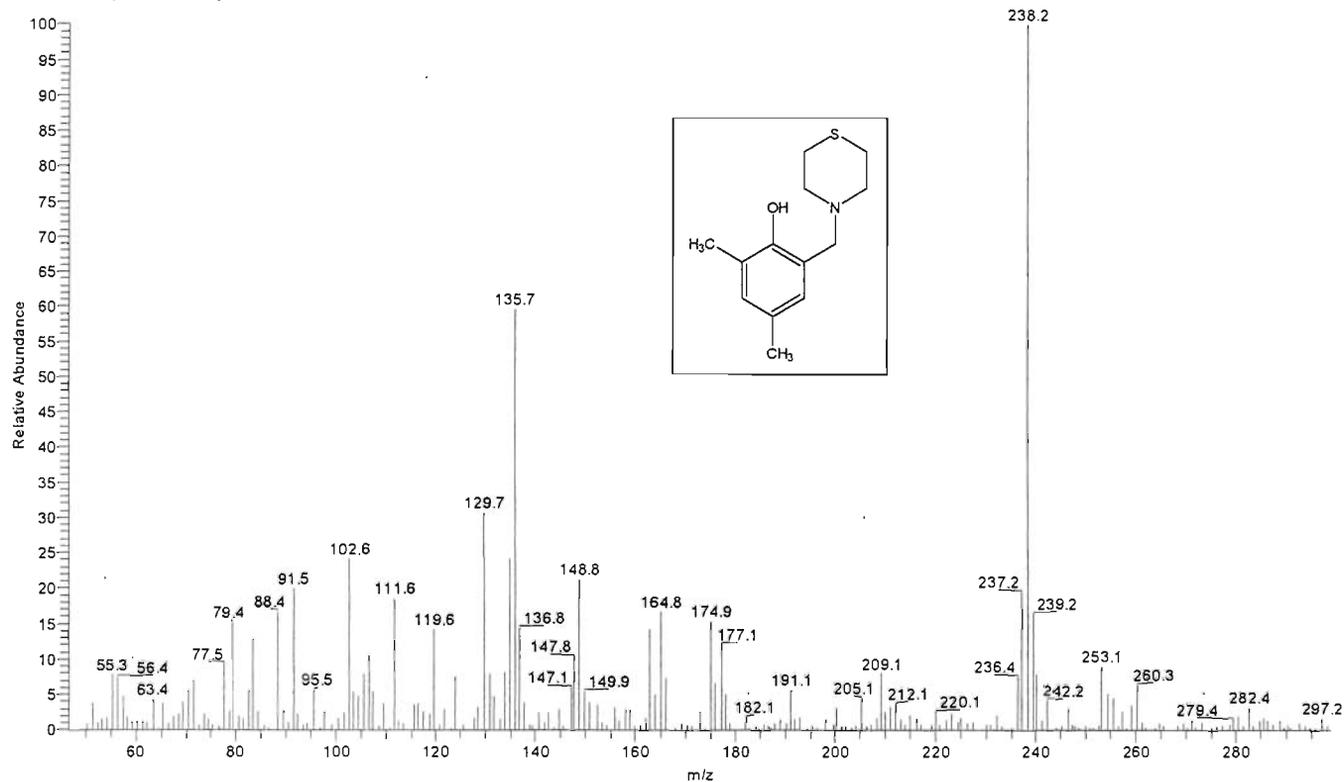
ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 321, 2,6,19-tris(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

USA1  
4 Septiembre 2003  
Dr. Enrique Angeles / Ana María Velásquez  
WBRTD-28 / CDC13  
13C / 75 MHz  
ref. CDC13 77 ppm  
300-1  
dym / pwb



ESPECTRO DE RMN  $\text{C}^{13}$ : LQM 321, 2,6,19-tris(1-metil-tiomorfolin)bisfenol.

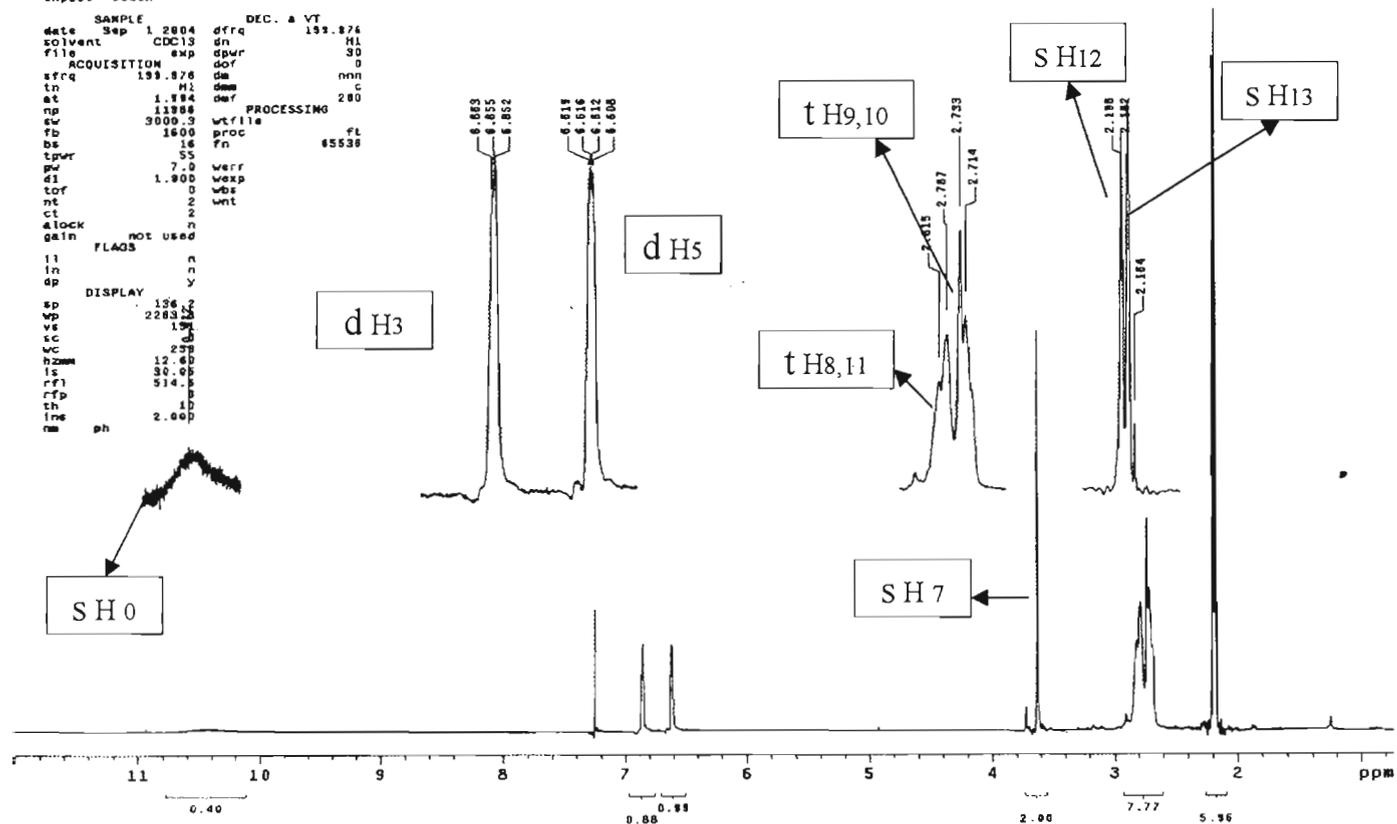
LQM326#57 RT: 0.61 AV: 1 NL: 1.09E3  
T: + c Full ms [ 50.00-650.00]



ESPECTRO DE EM: LQM 326, 4,6-dimetil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

DMF-1\_1Sep2004  
exp166 stdih

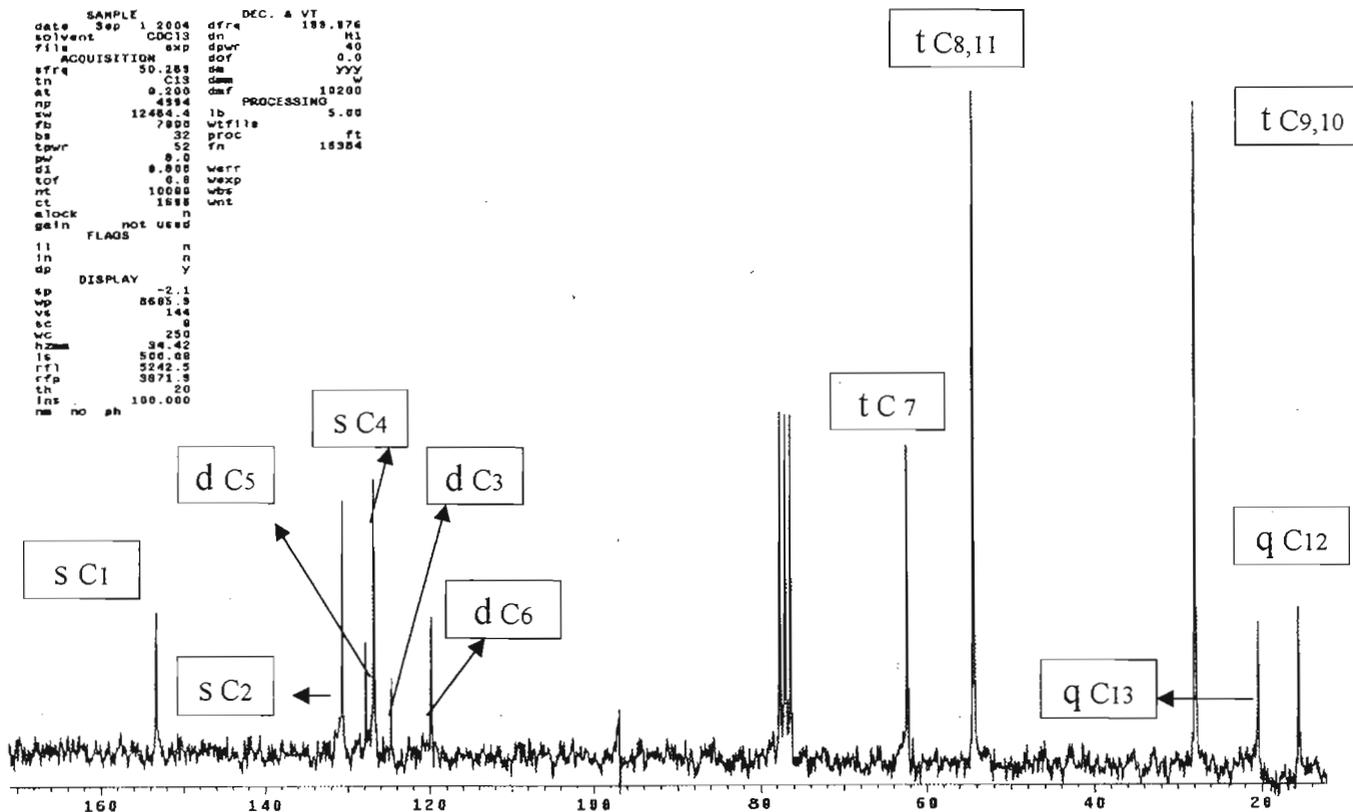
```
SAMPLE 1 2804 dfrq DEC. a VT  
date Sep 1 2804 dn 132.874  
solvent CDC13 dn H1  
file ACQUISITION exp dpr 30  
sfrq 133.876 da 0  
tn H1 dm 280  
at 1.784 def  
rg 11398  
er 3000.3 wtfila  
fb 1600 proc FL  
bs 16 Fn 85538  
tpwr 55  
pw 7.0 werr  
d1 1.900 wezp  
tor 0 wbs  
nt 2 wnt  
ct 2  
elock  
gain not used  
FLAGS  
l1 n  
ln n  
dp y  
DISPLAY  
sp 136.2  
wp 2283.25  
ve 1.54  
sc 0.1  
wc 239  
h2mm 12.60  
is 30.05  
rf1 514.5  
rfp 12  
th 2.00  
nm ph
```



ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup>: LQM 326, 4,6-dimetil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.

DMF-1\_13EP2004  
exp157 std13c

```
SAMPLE          DEC. & VT  
date 3ep 1 2004  dfr4 199.876  
solvent CDC13    dn      R1  
file          dpur    40  
ACQUISITION exp  dof     0.0  
sfrq 50.283    sm      yyy  
cn C13        dmw      w  
at 0.200      dmf     10200  
np 4394       lb      5.00  
sw 12484.4    wtfile  
fb 7000       proc  
ba 32         fn      15304  
epwr 52  
pu 0.0  
dl 0.000     werr  
tof 0.8      wexp  
re 10000     wbr  
ct 1888     wnt  
elock      n  
gain not used  
FLAGS  
il n  
in n  
dp y  
DISPLAY  
sp -2.1  
vp 8605.9  
vs 144  
sc 9  
wc 250  
hzm 34.42  
is 500.08  
rf1 5242.5  
rfa 3071.9  
ln 20  
ins no ph 100.000
```



ESPECTRO DE RMN C<sup>13</sup>LQM 326, 4,6-dimetil-2-(1-metil-tiomorfolin)fenol.