



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS
COMPUESTOS DERIVADOS DEL FENOL CON
ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

PROYECTO: DISEÑO DE FÁRMACOS, SÍNTESIS Y
ACTIVIDAD BIOLÓGICA

T É S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A
PAOLA EDITH BRISEÑO LUGO

ASESORES:

DR. ENRIQUE RAMÓN ÁNGELES ANGUIANO
DRA. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

2011



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 ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa 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 y caracterización de nuevos compuestos derivados del fenol
con actividad antihipertensiva.

Que presenta la pasante Paola Edith Briseño Lugo

Con número de cuenta: 404058816 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

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"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 7 de junio de 2011

PRESIDENTE	<u>Dra. Luisa Martínez Aguilar</u>	
VOCAL	<u>Dr. Enrique R. Angeles Anguiano</u>	
SECRETARIO	<u>QFI. Ma. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
1er SUPLENTE	<u>MC. Víctor Hugo Abrego Reyes</u>	
2º SUPLENTE	<u>Dr. Fernando Ortega Jiménez</u>	

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Posgrado e Investigación de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano y la Dra. Ana María Velázquez Sánchez.

Gracias a la vida

Violeta Parra[†] (1966)

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me dio dos luceros, y cuando los abro,
Perfecto distingo lo negro del blanco,
Y en el alto cielo su fondo estrellado,
Y en las multitudes al hombre que yo amo.

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me ha dado el oído que, en todo su ancho,
Graba noche y día grillos y canarios,
Martillos, turbinas, ladridos, chubascos,
Y la voz tan tierna de mi bien amado.

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me ha dado el sonido y el abecedario,
Con él las palabras que pienso y declaro,
madre y amigo, hermano y luz alumbrando
la ruta del alma del que estoy amando.

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me ha dado la marcha de mis pies cansados.
Con ellos anduve ciudades y charcos,
Playas y desiertos, montañas y llanos,
Y la casa tuya, tu calle y tu patio.

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me dio el corazón, que agita su marco,
Cuando miro el fruto del cerebro humano,
Cuando miro al bueno tan lejos del malo,
Cuando miro el fondo de tus ojos claros.

Gracias a la vida, que me ha dado tanto.
Me ha dado la risa, me ha dado el llanto.
Así yo distingo dicha de quebranto,
Los dos materiales que forman mi canto,
Y el canto de ustedes que es el mismo canto,
Y el canto de todos que es mi propio canto.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la vida y al eterno por permitirme existir aquí y ahora y por rodearme de todas las maravillosas personas que conozco y amo y por colocarme en todas las situaciones buenas y malas que hoy me hacen la persona que soy.

A mi padre, Guillermo Briseño (†) a quien debo todo lo que soy, gracias por tu apoyo, tu comprensión y tu maravilloso ejemplo, por ser un ángel, un ser excepcional, siempre estarás en mi corazón, esto va por ti, te amo y te admiro para siempre.

Muchas veces he oído decir cuando hablo de ti, que te he idealizado, que nadie puede ser tan perfecto y no, en realidad no eras perfecto, pero si eras un hermoso ser humano, desprendido, generoso, desinteresado, honesto, y muchas cualidades más que solo quienes tuvimos el placer de conocerte sabremos ciertas.

Me gustaría tanto que pudieras leer estas líneas, que pudieras estar aquí en el momento cumbre de la educación y la instrucción académica que tanto te costó darme, quisiera agradecerte por las letras que me ayudaste a ordenar en el cuaderno para aprender a escribir mi nombre, por las tantas sumas y restas que me eran tan sencillas y las divisiones que no entendía, por las tablas de multiplicar, que me hacías repetir hasta el cansancio, por acompañarme en la lectura del primer libro que no me pidieron en la escuela, por revisar mis tareas hasta la universidad, mil gracias papá, hoy este triunfo es más tuyo que de nadie pues tú creíste más en mi que yo misma, me apoyaste más allá de lo imposible.

Gracias por crear para nosotras un mundo libre de carencias, de dolor, de angustias, gracias por entregarnos una oportunidad de ver la vida bella que Dios nos permitió a tu lado y por esforzarte al máximo por que no viéramos el dolor que nos rodeaba, por enseñarme a ser libre y que existe siempre la opción de vivir honradamente y ayudando a los demás.

A mi familia, mi madre Judith Lugo y mis hermanas, Melanie y Daniela, gracias por apoyarme, sin ustedes nada de esto habría sido posible, este triunfo es tuyo, las amo y les debo todo, gracias por su fuerza y su compañía, mil gracias por acompañarme en este camino que no ha sido nada sencillo, pero que sin ustedes hubiera sido imposible de recorrer, gracias Melanie porque hiciste mis días más fáciles con tu ayuda, porque me escuchaste en los momentos de frustración y de tristeza y hoy me acompañas en los de felicidad, gracias Dany por tus ocurrencias que me alegraban cuando llegaba desanimada o triste, y gracias Ma por las palabras justas en el momento más preciso, las quiero muchísimo.

A mi segundo hogar, la Universidad Nacional Autónoma de México, por la oportunidad, por alojarme durante estos años tan gratamente y por poner a mi alcance todas las oportunidades que hoy forman parte de mí como profesionista y como ser humano.

A mi tutor, el Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano, por su tiempo invertido en este proyecto, por la confianza que en mí depositó para su realización, pero principalmente por su paciencia, sus enseñanzas y sus consejos lo largo de estos varios años de amistad, por prepararme como químico y como ser humano.

A la Dra. Ana María Velázquez Sánchez por sus consejos, ayuda, enseñanzas y amistad a lo largo de mi estancia en el laboratorio de química medicinal.

A mis amigos, Martha Elena, Karina, Cipatli, Nitziné, Aholiba, Dayan, Alma, Juan José, Alma Susana, Ariadna, Sergio, Javier, Lucero, Vianey, César, Gerardo, Enrique, Diana, Víctor, Miguel, Mario, Sonia, Mariana, Iraís, Flor, Jorge, Ulises, Verónica, Haydee, Jessica, Nora, Lulú, Camilo, Mauro, por marcar mi vida, hacer de ese tiempo algo inolvidable y por caminar siempre a mi lado.

Cipatli, muy en especial te agradezco por ser mi Demian y dejarme ser el tuyo de vez en cuando, tu presencia ha sido una de las mejores cosas que recibí en mi estancia en la Universidad y en verdad agradezco a la vida por encontrarnos, gracias por ayudarme a crecer y a madurar, te quiero mucho.

A mis maestros, Salvador Zambrano, Ma. Antonieta Pimentel, José Manuel Vázquez, Martha Patricia Campos, Roxana Olimpia Ponce, María Esther Revuelta, Víctor M. Zendejas, Salvador Fonseca, Enrique Ramos, Roberto Díaz, Adrana Ganem, Adriana Gil, Idalia Ávila, Lety Arellano, Lety Zúñiga y muy en especial a la M en C Ana Laura Vázquez, porque soy producto de sus esfuerzos y enseñanzas y por hacer de mi estancia en la UNAM, mi mejor decisión en la vida. Anita conocerte ha sido profesionalmente una enorme satisfacción y personalmente una gran suerte, mil gracias por ser un ejemplo, una excelente profesora pero sobre todo una gran amiga, gracias por estar siempre apoyándome y guiándome, y a la Maestra Paty por la consideración y la oportunidad, la confianza y el respeto que siempre encuentro cuando recurro a usted, mil gracias.

Al MVZ Erick González B. y al M. en C. Omar Asaf Ruíz C. por su ayuda y sus enseñanzas.

Muy en especial a quién ha logrado en mí cambios tan grandes, tan importantes e irreversibles, al Q. Arturo A Matencio A., por coincidir, por tu ayuda y por seguir a mi lado a pesar de todo, gracias por todo lo que hemos pasado, por acompañarme en mis batallas, apoyarme en mis retos y alegrarte con mis éxitos, gracias por tu comprensión, tu apoyo, tus enseñanzas, formas parte de mí para siempre, hoy te debo mucho, cambiaste mi forma de ver la vida y quiero que sepas que conocerte me ha hecho una mejor persona, un mejor ser humano y un mejor químico y que aunque no puedo expresar todo lo que siento por ti, uso las palabras de otro, pues expresan con mayor claridad lo que hay en mi ser para ti y lo que haz provocado con tu presencia.

A la familia Reynoso Ortiz, por creer en mí y apoyarme cuando más lo necesité, por su generosidad, por abrirme las puertas de su hogar y por ser maravillosos amigos, Martha Elena, Jesús, Silvia y Rebeca, siempre estarán en mi corazón, en mi pensamiento y en mis oraciones.

A mi temachtiani Ruth Flores, a quién le debo no ser más una flor sin raíz, gracias por devolverme mi pasado y enseñarme a mirar con nuevos ojos el futuro, gracias por todo el tiempo invertido y por el apoyo.

Y finalmente, en palabras del Dr. Ángeles, agradezco enormemente a quienes no hicieron mi camino fácil, pero que me enseñaron y probaron mi carácter, pues hoy soy el resultado de todas esas experiencias, gracias en especial al Dr. Andrés Romero por darme mi primera oportunidad como profesionista.

MUCHO MÁS GRAVE

Todas las parcelas de mi vida tienen algo tuyo
y eso en verdad no es nada extraordinario
vos lo sabes tan objetivamente como yo
sin embargo hay algo que quisiera aclararte
cuando digo todas las parcelas
no me refiero sólo a esto de ahora
a esto de esperarte y aleluya encontrarte
y carajo perderte
y volver a encontrar te
y ojalá nada más
no, me refiero sólo a que de pronto digas
voy a llorar
y yo con un discreto nudo en la garganta
bueno llorá
y que un lindo aguacero invisible nos ampare
y quizá por eso salga enseguida el sol
ni me refiero sólo a que día tras día
aumente el stock de nuestras pequeñas
y decisivas complicidades
o que yo pueda o creerme que puedo
convertir mis reveses en victorias
o me hagas el tierno regalo
de tu más reciente desesperación
no, la cosa es muchísimo más grave
cuando digo todas las parcelas
quiero decir que además de ese dulce cataclismo
también estás reescribiendo mi infancia
esa edad en que uno dice cosas adultas y solemnes
y los solemnes adultos las celebran
y vos en cambio sabes que eso no sirve
quiero decir que estás rearmando mi adolescencia
ese tiempo en que fui un viejo cargado de recelos
y vos sabes en cambio extraer de ese páramo
mi germen de alegría y regalarlo mirándolo
quiero decir que estás sucumbiendo mi juventud
ese cántaro que nadie tomó nunca en sus manos
esa sombra que nadie arrimó a su sombra
y vos en cambio sabes estremecerla
hasta que empiecen a caer las hojas secas
y quede la armazón de mi verdad sin proezas
quiero decir que estás abrazando mi madurez
esta mezcla de estupor y experiencia
este extraño confin de angustia y nieve
esta bujía que ilumina la muerte
este precipicio de la pobre vida
como ves es más grave
muchísimo más grave
porque con éstas o con otras palabras
quiero decir que no sos tan sólo
quien crees que sos
porque gracias a vos he descubierto
(dirás ya era hora y con razón)
que el amor es una bahía linda y generosa
que se ilumina y se oscurece
según venga la vida
una bahía donde los barcos
llegan y se van
llegan con pájaros y augurios
y se van con sirenas y nubarrones
una bahía linda y generosa
donde los barcos llegan
y se van
pero vos
por favor
no te vayas.

INDICE

Pág.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	I
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	II
I.- RESUMEN	1
II.- INTRODUCCIÓN	2
III.- JUSTIFICACIÓN	6
IV.- HIPOTESIS	6
V.- OBJETIVOS GENERALES	7
V. 1.- Objetivos particulares	7
VI.- ANTECEDENTES	8
VI. 1.- Hipertensión arterial	8
VI. 1. 1.- Definición	8
VI. 1. 2.- Implicaciones y riesgos a la salud	9
VI. 1. 3.- Prevalencia, morbilidad y mortalidad	9
VI. 1. 4.- Tratamiento	10
VI. 2.- Antihipertensivos	11
VI. 2. 1.- Definición	11
VI. 2. 2.- Clasificación y mecanismos de acción	12
VI. 2. 2. 1.- Diuréticos	12
VI. 2. 2. 2.- Bloqueadores adrenérgicos beta	12
VI. 2. 2. 3.- Bloqueadores de los canales de calcio	13
VI. 2. 2. 4.- Bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina	13
VI. 2. 2. 5.- Bloqueadores de los receptores de la angiotensina	14
VI. 2. 2. 6.- Inhibidores adrenérgicos centrales y periféricos	14
VI. 3.- Síntesis de nuevos antihipertensivos	14
VI. 3. 1.- Historia del diseño de fármacos, investigación de fitofármacos y el estudio de la Changrolina y su actividad antihipertensiva	14
VI. 3. 2.- Estudios derivados de la Changrolina en la FESC, la Changrolina y su estructura química	17
VI. 4.- Espectroscopia, moléculas y radiación	18
VI. 4. 1.- Naturaleza ondulatoria de la luz	19
VI. 4. 2.- Naturaleza cuántica de la luz	21
VI. 4. 3.- Relación de Planck y el espectro electromagnético	22
VI. 4. 4.- Métodos de medida de la absorción de la radiación	23
VI. 4. 5.- Energía de las moléculas	25
VI. 4. 5. 1.- Energía de traslación	26
VI. 4. 5. 2.- Energía de rotación	27
VI. 4. 5. 3.- Energía de vibración	27

VI. 4. 5. 4 .-	Energía electrónica	27
VI. 4. 6 .-	Restricciones cuánticas de las energías moleculares	28
VI. 4. 7 .-	Tipos de espectroscopia molecular	30
VI. 4. 8 .-	Espectroscopia UV – Visible	32
VI. 4. 9 .-	Espectroscopia de Infrarrojo	33
VI. 4. 10 .-	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	38
VI. 4. 11 .-	Espectrometría de masas	43
VII.-	MATERIALES Y MÉTODOS	48
VII. 1 .-	Materiales	48
VII. 2 .-	Reactivos	48
VII. 3 .-	Características de los equipos utilizados y de las determinaciones realizadas	
VII. 4 .-	Estequiometría de las reacciones realizadas	48
VII. 4. 1 .-	Síntesis del 4-Bromo2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-fenol (LQM 306)	49
VII. 4. 2 .-	Síntesis del 4-Cloro2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-fenol (LQM 307)	49
VII. 4. 3 .-	Síntesis del 2,6-Bis(morfolin-4-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM 310)	50
VII. 4. 4 .-	Síntesis del 2,6-Bis(piperidin-1-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM 335)	50
VII. 4. 5 .-	Síntesis del 1-[2-Hidroxi-3-metoxi-5(piperidin-1-ilmetil)fenil]etanona (LQM 336)	51
VII. 5 .-	Metodología general para la síntesis de los compuestos LQM 306, 307, 310, 335 Y 336	51
VII. 5. 1 .-	Reacción de síntesis	51
VII. 5. 2 .-	Monitoreo de la reacción, purificación y aislamiento de los productos de reacción	51
VII. 5. 3 .-	Caracterización espectroscópica	52
VII. 6 .-	Diagrama de flujo	54
VIII .-	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
VIII . 1 .-	Datos de las reacciones de síntesis y de los compuestos obtenidos	55
VIII . 2 .-	Resultados de las técnicas espectroscópicas	55
IX .-	CONCLUSIONES	60
X .-	PERSPECTIVAS	61
XI .-	REFERENCIAS	62
XII .-	ANEXOS	65
XII. 1.-	Espectros del compuesto LQM 306	65
XII. 2.-	Espectros del compuesto LQM 307	65
XII. 3.-	Espectros del compuesto LQM 310	67
XII. 4.-	Espectros del compuesto LQM 335	68
XII. 5.-	Espectros del compuesto LQM 336	70

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ARA-II: Antagonistas bloqueadores de la angiotensina II

BCC: Bloqueadores de los canales de calcio

CC: Cromatografía en columna

CCP: Cromatografía en placa fina

CoMFA: del inglés: *Comparative Molecular Field Analysis*

δ : desplazamiento químico

d: doblete

EM : Espectrometría de masas

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IR: Infrarrojo

FESC: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

m: multiplete

QSAR: del inglés: *Quantitative Structure-Activity Relationships*

q: cuadruplete, cuarteto

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMN – ^1H : Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

RMN – ^{13}C : Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece

SAR: del inglés: *Structure-Activity Relationships*

s: singulete

t: triplete

TMS: Tetrametilsilano

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

		Página
Tabla 1	Clasificación de las presiones arteriales	9
Tabla 2	Tipos de radiación y su efecto sobre las moléculas	31
Tabla 3	Resultados y datos de las reacciones	55
Fig. 1	Estructura y regiones de la Changrolina	18
Fig. 2	Descomposición de la luz blanca	19
Fig. 3	Naturaleza ondulatoria de la luz	20
Fig. 4	Frecuencia de onda	20
Fig. 5	Naturaleza cuántica de la luz	22
Fig. 6	Longitudes de onda del espectro electromagnético	23
Fig. 7	Espectroscopio y sus partes básicas	24
Fig. 8	Instrumentos para la medición de la absorción molecular y sus partes	24
Fig. 9	Movimiento molecular de traslación	26
Fig. 10	Movimiento molecular de rotación	27
Fig. 11	Movimiento molecular de vibración	27
Fig. 12	Energía electrónica	28
Fig. 13	Restricciones cuánticas de las energías moleculares	29
Fig. 14	El espectro electromagnético y los distintos tipos de espectroscopía	31
Fig. 15	Tipos de movimiento vibratorio	35
Fig. 16	Tipos de vibración stretching	35
Fig. 17	Tipos de vibración bending	36
Fig. 18	Anisotropía magnética y orientación del campo magnético H_0 para alcanos	41
Fig. 19	Anisotropía magnética y orientación del campo magnético H_0 para alquenos	41
Fig. 20	Anisotropía magnética y orientación del campo magnético H_0 para alquinos	41
Fig. 21	Anisotropía magnética y orientación del campo magnético H_0 para estructuras aromáticas	42
Fig. 22	Localización de los campos en RMN y la referencia del TMS	43
Fig. 23	Formación del fragmentos en Espectrometría de masas	44

I.- RESUMEN

El objetivo de esta tesis es sintetizar, aislar, purificar y caracterizar espectroscópicamente compuestos derivados del Fenol que han mostrado actividad biológica, aplicando como variante para la síntesis una fuente de luz infrarroja a fin de reducir el tiempo de reacción y de optimizar la misma.

Estos compuestos se sintetizaron a partir de los precursores p-Bromofenol, p-Clorofenol, Hidroquinona y o-Vainillina respectivamente, se pusieron a reaccionar con Formaldehído y posteriormente se les adicionó la Morfolína o la Piperidina según la reacción correspondiente.

Posteriormente, se llevó a cabo la separación de los componentes de la mezcla de reacción, se purificó cada uno de ellos a fin de eliminar restos de materia prima y de preparar los productos para su posterior caracterización espectroscópica.

A los productos obtenidos, se les realizaron pruebas de punto de fusión por el Método de Fischer y se calculó el rendimiento para cada una de las reacciones.

Finalmente se realizó la caracterización espectroscópica obteniéndose entonces datos de IR, RNM – ^1H , RNM – ^{13}C y Espectrometría de masas, que permitieron confirmar las estructuras de los compuestos planteados.

II.- INTRODUCCIÓN¹

El conocimiento total de la química orgánica sería una tarea muy ardua si no fuera porque los cientos de miles de compuestos conocidos se pueden ubicar con comodidad dentro de un número mucho menor de tipos generales, estableciendo las bases de la estructura molecular. En consecuencia, las similitudes y diferencias entre las propiedades físicas y químicas de los diversos compuestos se hacen más notables y comprensibles, lo cual permite explicar fenómenos y predecir posibles aplicaciones de compuestos conocidos o que se proyecta sintetizar.

El contraste entre los fármacos de hoy y los de otras épocas es muy notable en varios aspectos. Hace solo medio siglo el hombre confiaba solo en la naturaleza para obtener los fármacos orgánicos que necesitaba y la contribución de la farmacia se limitaba, en gran parte, a la preparación de dichos compuestos en tinturas, ungüentos u otras formas de dosificación de los fármacos en bruto, como también al aislamiento de los principios activos. Los fármacos sintéticos comenzaron a aparecer con apreciable rapidez en la década de 1920, lo que en general se atribuye a la gran expansión de la industria química estadounidense, favorecida por la Primera Guerra Mundial. Muchos observadores consideran, por ejemplo que la aparición de las sulfas, a principios de la década de 1930, marca el comienzo de la era moderna de fármacos sintéticos.

La gran mayoría de los nuevos fármacos básicos está integrada por compuestos químicos bien diferenciados; la mayoría de ellos son producto de la química orgánica sintética, aunque algunos siguen siendo obtenidos de sus fuentes naturales. No obstante, incluso con los fármacos de este último grupo, los químicos han desempeñado un papel sumamente importante al diseñar procesos para su obtención y producción industrial.

Un aspecto de suma importancia que ha dado pie a una nueva era en la farmacia moderna es el hecho de que los químicos han logrado realizar modificaciones deliberadas de los compuestos naturales para producir derivados más potentes o superiores en algún aspecto o mínimamente más convenientes que el producto natural.

Estas modificaciones moleculares de los compuestos conocidos, naturales y sintéticos, constituyen uno de los principales esfuerzos de investigación en el campo de la quimioterapia.

La química medicinal o química farmacéutica es una de las consideradas ciencias farmacéuticas, con profundas raíces en la química y fronteriza con la farmacología, que estudia el diseño, la síntesis y el desarrollo de moléculas con actividad biológica y fármacos con fines terapéuticos. La química medicinal tiene como objetivos la identificación, la síntesis y el desarrollo de nuevos compuestos químicos que sean adecuados para el uso terapéutico. Esto incluye el estudio de los fármacos existentes, sus propiedades biológicas y su relación estructura-actividad cuantitativa. También estudia las interacciones cuantitativas entre estas moléculas y sus efectos biológicos (QSAR). Las moléculas objeto de estudios son mayoritariamente de naturaleza orgánica e incluso de origen biotecnológico, pero también pueden ser inorgánicas como el cisplatino con actividad anticancerígena, por ejemplo.

El campo de la química medicinal ha evolucionado desde el énfasis de la síntesis, el aislamiento y la caracterización de los principios activos, hasta un mayor conocimiento de la bioquímica de los estados patológicos y el diseño de fármacos para la prevención de enfermedades o su tratamiento más efectivo o selectivo.

Un aspecto muy importante de la química medicinal ha sido establecer una relación entre la estructura química y la actividad biológica. En los últimos años se ha considerado más la relación entre la estructura química, la reactividad química o las propiedades químicas de una molécula y sus acciones terapéuticas y a medida que se cuenta con más información sobre los diferentes factores causales de las enfermedades, se irán produciendo cambios del enfoque empírico al diseño racional de nuevos fármacos.

Actualmente se usan varios enfoques para desarrollar fármacos con actividades específicas y se determinan los efectos de los principios naturales o sintéticos en distintos sistemas biológicos y una vez conocido el efecto del principio, el químico tiene como tarea la mejora de la actividad de una molécula activa conocida como “molécula guía”, a partir de la cual, se generan “series” de compuestos derivados. Este proceso

normalmente atraviesa un ciclo de síntesis – purificación – caracterización - prueba biológica para obtener un compuesto con la actividad deseada y las características necesarias (principalmente en toxicidad y efectos adversos o secundarios).

Además los avances en los conocimientos de los receptores moleculares y las funciones de las enzimas que pueden participar en la patogenia de una enfermedad; estas moléculas se usan como blancos en el diseño de fármacos que actúan como agonistas ó antagonistas de los receptores o inhibidores de las enzimas y se agrega una nueva fase al ciclo de obtención de los principios activos quedando finalmente: diseño molecular – síntesis – purificación –caracterización – actividad biológica – modificaciones moleculares.

El enfoque más frecuente para obtener fármacos que se usarán en el tratamiento de una enfermedad particular es sintetizar análogos de otras, con eficacia reconocida en el tratamiento de una enfermedad. El “farmacóforo” es un segmento químico de una molécula, responsable de su actividad biológica, aunque es común observar que la acción terapéutica de un principio depende de más de un grupo funcional.

La actividad de las moléculas probadas depende, entonces de varios factores como el tamaño, la conformación espacial, el grado de ionización, los grupos funcionales presentes y la forma como estos interactúan con el resto de la molécula. Estos parámetros se estudian creando análogos o introduciendo modificaciones en la molécula original. En el pasado, éste proceso produjo un mayor número de análogos activos que la preparación y la prueba de moléculas obtenidas mediante un proceso arbitrario.

Además, los estudios de la relación estructura – actividad se usan a menudo para determinar al farmacóforo y para obtener principios con potencia más elevada, mayor selectividad, mayor o menor duración de la acción, baja toxicidad y estabilidad elevada, además de que económicamente proporcionan herramientas valiosas para reducir los costos de producción pues se mejoran los rendimientos, las condiciones de reacción, la velocidad de producción.

Dichos argumentos hacen indispensable la existencia de un laboratorio dedicado a la química medicinal dentro de la Universidad Nacional Autónoma de México, el cual se encuentra dentro de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y se trata de un área de estudios multidisciplinarios dentro de la cual se realizan actividades teóricas y prácticas para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos así como para su evaluación desde puntos de vista muy diversos.

En México, el desarrollo de nuevos fármacos beneficiará primeramente a los mexicanos, ya que éstos serán más acordes a sus características genéticas, además de contribuir a impulsar la industria farmacéutica de nuestro país para modificar su carácter de maquila al desarrollo e investigación de calidad internacional, lo que permitiría la existencia de nuevos medicamentos competitivos en calidad y precio con los existentes actualmente en el mercado mexicano.

III .- JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial constituye actualmente en México y el mundo entero, una de las principales causas de incapacidad y muerte de la población de todas las edades, además al tratarse de una enfermedad crónica, los costos en tratamiento representan un gran porcentaje de los gastos del sector salud, es por ello que la investigación y síntesis de compuestos con actividad antihipertensiva podría mejorar las condiciones para la fabricación de medicamentos, permitir la autosuficiencia nacional para poner al alcance de su población el tratamiento o en el caso del diseño molecular asistido por computadora, modificar las características del compuesto de modo que se disminuyan los efectos adversos y la actividad sea más selectiva y controlada.

IV .- HIPÓTESIS

Si el uso de la energía infrarroja con respecto a la técnica convencional térmica, permite reducir considerablemente el tiempo de reacción y se obtienen los productos con un buen rendimiento, entonces se logrará la optimización de la síntesis, separación y purificación de los productos Morfolínicos y Piperidínicos derivados del Fenol, los cuales se denominarán LQM – 306, 307, 310, 335 y 336 respectivamente, cuyas estructuras serán confirmadas mediante las Espectroscopias de IR, RMN – ^1H , RMN- ^{13}C y Espectrometría de masas.

V .- OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis de los compuestos LQM – 306, 307, 310, 335 y 336 a partir de Morfolina, Piperidina y derivados del Fenol, haciendo uso de la energía infrarroja para la reacción y su caracterización mediante técnicas espectroscópicas.

V . 1 .- OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Sintetizar los compuestos LQM – 306, 307, 310, 335 y 336 a partir de Morfolina, Piperidina y derivados del Fenol y evaluar la modificación en el tiempo de reacción mediante el uso de la energía infrarroja.
- ❖ Evaluar el curso de la reacción mediante la técnica de cromatografía en capa fina con placas de sílica gel.
- ❖ Llevar a cabo la purificación de los productos de la reacción, mediante la técnica de cromatografía en columna.
- ❖ Caracterizar los productos de reacción haciendo uso de las técnicas espectroscópicas de IR, RMN – ^1H , RMN- ^{13}C y Espectrometría de masas y obtener datos para justificar la estructura del compuesto sintetizado.

VI .- ANTECEDENTES

VI .1 .- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

VI . I . 1 .-DEFINICIÓN²

La hipertensión arterial es una condición médica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión arterial por encima de 135/85 mm Hg¹ y es considerada uno de los problemas de salud pública en países desarrollados ya que afecta a cerca de mil millones de personas a nivel mundial. La hipertensión es una enfermedad asintomática y fácil de detectar, sin embargo, cursa con complicaciones graves y letales si no se trata a tiempo.

La hipertensión arterial, de manera silente, produce cambios hemodinámicos, macro y microvasculares, causados a su vez por disfunción del mismo endotelio vascular y el remodelado de la pared de las arteriolas de resistencia, responsables de mantener el tono vascular periférico. Estos cambios, que anteceden en el tiempo a la elevación de la presión, producen lesiones orgánicas específicas, algunas de ellas definidas clínicamente.

La presión arterial se clasifica con base en dos tipos de medidas, la presión arterial sistólica y diastólica, expresadas como una tasa, como por ejemplo 120/80 mmHg («120 sobre 80»). La presión arterial sistólica (la primera cifra) es la presión sanguínea en las arterias durante un latido cardíaco. La presión arterial diastólica (el número inferior) es la presión entre dos latidos. Cuando la medida de la presión sistólica o diastólica está por encima de los valores aceptados como normales para la edad del individuo, se considera como prehipertensión o hipertensión, según el valor medido como se muestra en la Tabla 1.

Clasificación	Presión sistólica		Presión diastólica	
	mmHg	kPa	mmHg	kPa
Normal	90–119	12–15.9	60–79	8.0–10.5
Prehipertensión	120–139	16.0–18.5	80–89	10.7–11.9
Fase 1	140–159	18.7–21.2	90–99	12.0–13.2
Fase 2	≥160	≥21.3	≥100	≥13.3
Hipertensión sistólica aislada	≥140	≥18.7	<90	<12.0
<i>Fuente:</i> (American Heart Association, 2003). ²				

Tabla 1.- Clasificación de las presiones arteriales

VI. 1 . 2 .- IMPLICACIONES Y RIESGOS PARA LA SALUD³

Los órganos cuya estructura y función se ven alterados a consecuencia de la hipertensión arterial no tratada o no controlada se denominan órganos blanco e incluyen el sistema nervioso central, arterias periféricas, corazón y riñones, principalmente. La asociación entre la presión arterial y el riesgo de cardiopatías, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral y enfermedades renales es independiente de otros factores de riesgo. Por ejemplo, en individuos comprendidos entre las edades de 40 y 70 años de edad, cuando la presión arterial se encuentra entre 115/75 a 185/115 mm Hg, cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica o de 10 mm Hg en presión diastólica duplica el riesgo de aparición de alguna de estas enfermedades.

VI. 1 . 3 .- PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD³

Actualmente en el mundo alrededor de 600 millones de personas sufren hipertensión arterial sistémica. De ellos, 420 millones viven en países en vías de desarrollo y debido al padecimiento 17 millones fallecen anualmente por enfermedad cardiovascular, la cual ocupa el primer lugar en morbimortalidad del paciente adulto. Datos recientes del Estudio Framingham del Corazón sugieren que aquellos individuos normotensos mayores de 65 años de edad tienen un riesgo de por vida aproximado de 90% de tener hipertensión arterial. Desde los años 1980, el número de pacientes no diagnosticados ha aumentado de 25% hasta casi un 33% en los años 1990, la prevalencia de insuficiencia renal aumentó de menos de 100 por millón de habitantes hasta >250 por millón y la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva se duplicó.

VI. 1 . 4 .- TRATAMIENTO³

El tratamiento de la hipertensión arterial está asociado con una reducción de la incidencia de derrame cerebral de un 35-40%, de infarto agudo de miocardio entre 20-25% y de insuficiencia cardíaca en más de un 50%. Se indica tratamiento para la hipertensión a:

- Pacientes con cifras tensionales diastólicas mayores de 90 mmHg o sistólica mayores de 140 mmHg en mediciones repetidas
- Pacientes con una tensión diastólica <89 mmHg con una tensión sistólica mayor de 160 mmHg;
- Pacientes con una tensión diastólica de 85 a 90 mmHg que tengan diabetes mellitus o con arteroesclerosis vascular demostrada.

En pacientes prehipertensos o que no califiquen para recibir tratamiento específico deben ajustar sus hábitos modificables, entre ellos:

- Pérdida de peso en pacientes obesos;
- Limitación del consumo de licor y bebidas alcohólicas;
- Reducción de la ingesta de sal a no más de 2,4 gramos de sodio o 6 gramos de cloruro de sodio;
- Mantener una ingesta adecuada de potasio, calcio y magnesio en la dieta;
- Cesar el consumo de cigarrillos u otras formas de nicotina y cafeína.

Se sugiere como línea inicial medicamentosa para la hipertensión las siguientes estipulaciones:

1. Pacientes prehipertensos, es decir, con una presión arterial de 120-139/80-89: no se indican medicamentos.
2. Hipertensión arterial estadio 1 (140-159/90-99): diuréticos tipo tiazida se recomiendan para la mayoría de los pacientes. Los IECA, ARA-II, beta bloqueantes, bloqueante de los canales de calcio o una combinación de éstos puede que sea considerada.
3. Hipertensión arterial estadio 2, con una presión arterial mayor de 160/100: combinación de dos fármacos, usualmente un diurético tiazida con un IECA, ARA-II, beta bloqueante o BCC.

Además del tratamiento medicamentoso, en todos los pacientes (independientemente del estadio), se procurará ajustar los hábitos modificables anteriormente señalados.

VI. 2.- ANTIHIPERTENSIVOS

VI. 2. 1.- DEFINICIÓN⁵⁻¹¹

El término antihipertensivo designa toda sustancia o procedimiento que reduce la presión arterial, aunque algunas de ellas se emplean ocasionalmente en algunos otros procedimientos terapéuticos o en el tratamiento de pacientes no hipertensos. En particular se conocen como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión ya sea del tipo idiopático o secundaria.

Cabe hacer la distinción que múltiples fármacos tienen la propiedad de disminuir la presión arterial, sin embargo sólo un grupo relativamente selecto es usado en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica.

El tratamiento de la hipertensión, en cualquiera de sus formas, ha mejorado desde 1958 por el gran número de agentes que han aparecido desde entonces. El

hallazgo de que el diurético Clorotiazida, no solo es levemente hipotensivo, sino que potencia en gran medida el efecto antihipertensivo de otros fármacos, inició una revolución en el manejo médico de la hipertensión. Inmediatamente de después de la Clorotiazida, aparecieron la Reserpina y la Guanetidina y, más tarde la Alfametildopa y la Clonidina, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los canales de calcio.

VI. 2. 2 .-CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN^{5 - 11}

Actualmente se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en: diuréticos, bloqueadores adrenérgicos beta, bloqueadores de los canales del calcio, bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina, e inhibidores adrenérgicos centrales y periféricos.

VI. 2. 2 .1 .- Diuréticos

Los diuréticos actúan esencialmente disminuyendo el volumen sanguíneo, lo que disminuye a su vez la tensión sobre las paredes arteriales. Existen cuatro clases distintas en la actualidad, de las cuales sólo los derivados tiazídicos son recomendados para el tratamiento de la hipertensión. Esto se debe a la alteración del equilibrio hidroelectrolítico por la pérdida de agua y electrolitos que pueden suceder con su uso y a la falta de beneficios demostrables en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión, sin embargo son muy útiles en combinación con otros medicamentos de diferentes mecanismos pues potencian su acción y favorecen una más rápida estabilización de la tensión arterial y del tratamiento de la enfermedad.

VI. 2. 2 .2 .- Bloqueadores adrenérgicos beta

Los bloqueadores adrenérgicos beta, tal como su nombre indica, son fármacos que bloquean el efecto de la adrenalina y sustancias afines (simpaticomiméticos) sobre los vasos sanguíneos, provocando que éstos se dilaten, la resistencia al paso de la sangre disminuya y, por consecuencia, la presión arterial descienda.

Su mecanismo de acción ofrece beneficios extra para aquellos pacientes que sufren de hipertensión y sufren o tienen riesgo de sufrir alguna enfermedad de componente vascular o cardíaco (tales como angina de pecho, infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca), aunque trae consigo algunos efectos secundarios como hipotensión ortostática o síncope.

VI. 2 . 2 . 3 .- Bloqueadores de los canales del calcio

Los bloqueadores de los canales del calcio son fármacos que bloquean la contracción del músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos, controlada por el ión calcio, disminuyendo la resistencia vascular en forma similar a los bloqueadores adrenérgicos beta.

Se caracterizan por el inicio de acción más rápido entre todos los antihipertensivos, aunque esto solía representar más un problema que un posible beneficio, ya que la rápida reducción de la presión arterial podía dar síntomas de hipotensión en personas vulnerables, especialmente ancianos. Por ello actualmente estos fármacos se prescriben generalmente en presentaciones de liberación prolongada.

VI. 2. 2. 4 .- Bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Los bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), como su nombre indica, interfieren en la producción de angiotensina, una hormona vasoconstrictora, a través del bloqueo de la enzima que la produce. Tal efecto no sólo reduce la presión arterial, sino que disminuye el daño vascular provocado por la hipertensión, lo que a su vez disminuye la incidencia de complicaciones o la velocidad a la que éstas se desarrollan, especialmente la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca.

VI. 2. 2. 5 .- Bloqueadores de los receptores de la angiotensina

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina son fármacos que se desarrollaron más recientemente, en gran parte buscando obtener los beneficios que los

bloqueadores de la ECA ofrecen, sin sus efectos secundarios. Logran esto al bloquear la acción de la hormona angiotensina II en receptores de los vasos sanguíneos, llamados receptores AT.

No han sido tan extensa y largamente estudiados como los otros grupos, pero hasta el momento han demostrado ofrecer beneficios equivalentes a los demás.

VI. 2. 2. 6 .- Inhibidores adrenérgicos centrales y periféricos

Los inhibidores adrenérgicos centrales y periféricos, también llamados bloqueadores ganglionares, son actualmente poco utilizados en el tratamiento de la hipertensión debido a su acción sobre los ganglios del sistema nervioso autónomo, a la gran cantidad de efectos secundarios que provocan y al desarrollo de alternativas más efectivas. Sólo se indican en casos especiales, como resistencia al tratamiento con otros fármacos o contraindicación de éstos.

VI . 3 .- SÍNTESIS DE NUEVOS ANTIHIPERTENSIVOS¹²

VI. 3 . 1 .-HISTORIA DEL DISEÑO DE FÁRMACOS, INVESTIGACIÓN DE FITOFÁRMACOS Y EL ESTUDIO DE LA CHANGROLINA COMO ANTIHIPERTENSIVO

Al inicio de los años setenta, se produjo el cambio que, a la postre, modificaría el paradigma científico en torno a la investigación de plantas medicinales cuando la organización mundial de la salud empezó a prestar atención a los éxitos alcanzados por China en la solución de sus problemas de atención primaria de la salud. La tasa de mortalidad que en 1949 era de 25 por cada 1000 habitantes, en 1970 era de 6,2 por 1000; el índice de mortalidad infantil que en 1949 era de 200 por 1000, bajó en 1970 a 12 por 1000. En el esquema empleado por china, el uso de plantas medicinales tenía una importancia determinante. Con las plantas habían logrado ser autosuficientes en medicamentos e impulsar los programas de salud para una población muy numerosa.

Su política de industrialización de los medicamentos difería de la seguida por occidente y le había permitido atender los requerimientos básicos de una población de casi mil millones de habitantes, equivalente a la de toda Europa occidental y Norteamérica juntas. El modelo chino hacía uso de la medicina autóctona y de la herencia médica occidentalizada que les había dejado su intermitente vinculación con el resto del mundo. El resultado era una combinación pragmática de recursos médicos que resultó altamente eficaz: tisanas de yerbas, rayos x, acupuntura y antibióticos. Las plantas medicinales chinas, de ancestral uso en la medicina tradicional, se habían sometido a un proceso de industrialización (creándose numerosas agroindustrias estatales) para producir fármacos sencillos y económicos que, si bien recordaban a las preparaciones galénicas de occidente, a diferencia de éstas contaban con una amplia investigación moderna. La estrategia en oriente partía de un principio básico: el reconocimiento del valor intrínseco de su propia cultura médica y del conocimiento sobre la utilidad curativa de las plantas que se preservaba durante milenios. La ciencia practicada por los chinos del siglo XX buscó corroborar y ampliar ese conocimiento popular; para ello, incorporaron el herbolario en la medicina oficial, con lo que, además de resolver la necesidad de abasto, permitió la valoración clínica de centenares de plantas medicinales recomendadas por la tradición. Sin dejar de reconocer la necesidad de contar con una permanente investigación química y farmacológica de los productos herbolarios usados por la población, se optó por realizar su evaluación clínica, primer paso para seleccionar los recursos vegetales que deberían investigarse. En otras palabras, se invirtió el método de investigación: primero se confirmó la utilidad terapéutica del extracto, tisana o poción de uso popular, y, a partir de la información clínica obtenida, se desarrolló el nuevo medicamento con estudios químicos y farmacológicos.

La estrategia china llevó al descubrimiento de varios aspectos importantes de la farmacología y la química de los medicamentos de origen natural. El efecto biodinámico de un extracto dependía de la época de recolección del vegetal. Los efectos medicinales podían ser antagonísticos. En la mayoría de los casos, el vegetal contenía un conjunto de principios activos y la acción de cada compuesto por separado no correspondía a la suma de los compuestos químicamente parecidos: la mezcla era superior al producto puro y aislado. Los principios activos solían extraerse de fracciones químicas altamente solubles en agua, por lo que su separación e identificación era difícil

en comparación con los productos de baja polaridad; familias químicas de compuestos hasta entonces consideradas inertes tenían vigorosa actividad farmacológica, caso de los flavonoides, pigmentos, taninos y otros productos que se perdían por el desagüe del laboratorio con la estrategia opuesta. El desarrollo de medicamentos bajo la estrategia oriental no se limitó a la utilización de] principio activo obtenido de una planta cuyo uso en la medicina tradicional estuviera bien documentado, sino que también incluyó la valoración de las plantas en uso por la población actual. Esto dio como resultado el surgimiento de una industria fitoterapéutica que comercializó los extractos, tisanas, mezclas y combinaciones de yerbas que habían sido corroborados por los estudios realizados en los hospitales directamente en los pacientes y después investigados química y farmacológicamente. Así surgieron en unos cuantos años el DS-201 (extracto de *Salvia miltiorrhiza*) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el tmpz-2 (extracto de *Ligusticum chuanxiong*) para el tratamiento de la Angina pectoris, el de *Crataegus oxyacantha* para accidentes cerebrovasculares, el danggui (extracto de *Angelica sinensis*) para el tratamiento de la isquemia, la changrolina (antiarrítmico), la indirubina (antileucémico), el bu-wang (anticolesterolemiantes) y muchos otros que han ido configurando un nuevo grupo de medicamentos que reciben hoy el nombre genérico de medicamentos herbolarios ("soft herbal remedies") o fitofármacos.

La influencia de este modelo de investigación ha venido sintiéndose en otros países, primero en el continente asiático y después en Europa orillando a la industria farmacéutica de occidente a volver la mirada a los conocimientos ancestrales y a renovarlos para su aplicación en la medicina moderna.

Sin embargo, el conocer el principio activo no es suficiente, pues en general se requiere una gran cantidad de materia prima para su obtención, por lo que el rendimiento suele ser pobre, es por ello que el siguiente paso en la cadena suele ser el hallar un mecanismo de síntesis que facilite su obtención y de ser posible, mediante la aplicación de técnicas de diseño molecular asistido por computadora, obtener un principio activo más efectivo y con un menor número de efectos adversos.

VI. 3 . 2 .-ESTUDIOS DE LOS DERIVADOS DE LA CHANGROLINA EN LA FESC, LA CHANGOLINA Y SU ESTRUCTURA QUÍMICA¹²

Los investigadores del grupo del Dr. Scout identificaron la estructura química e hicieron las pruebas biológicas respectivas, encontrando que dicho compuesto tiene actividades cardiovasculares, al realizar el análisis de la estructura se encontró la parte responsable de la actividad como se muestra en la Fig. 1.

Para dichos estudios se dividió a la molécula en tres regiones, la región I que es una estructura heteroatómica de quinazolina, la región II que es una estructura aromática que posee un esqueleto de 2,6-bis(pirrolidín-1-il-metil)fenol y la región III que es la unión entre las dos anteriores y se modificaron sistemáticamente cada una de las regiones para determinar cuál de ellas era la responsable de la actividad. A partir de estos datos en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM se han sintetizado análogos que han mostrado tener actividades biológicas importantes. Las estructuras químicas sintetizadas, se han caracterizado tanto teóricamente como espectroscópicamente, se han realizado estudios SAR, QSAR y CoMFA. Se han realizado estudios de la relación entre la estructura química de un fármaco y su actividad biológica caracterizando de manera adecuada y precisa a la molécula del fármaco en estudio para encontrar los descriptores responsables de la actividad de éste. Estos descriptores son todas las propiedades fisicoquímicas estructurales y espaciales que le confieren propiedades muy particulares a cada molécula dentro del o los sistemas biológicos en estudio.

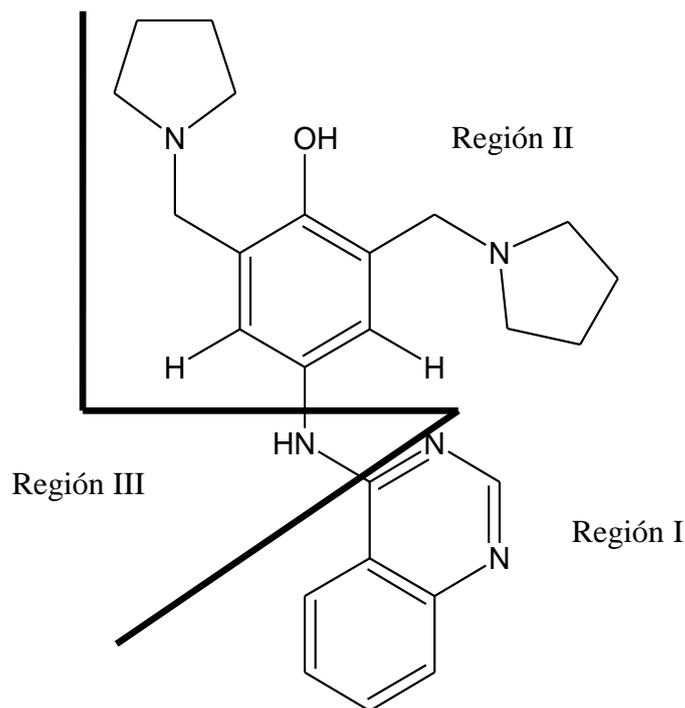


Fig. 1 Estructura y regiones de la Changrolina

VI. 4 .- ESPECTROSCOPIA, MOLÉCULAS Y RADIACIÓN ^{13- 18}

Las técnicas espectroscópicas más actuales, basadas en el empleo de radiación, tienen como objetivo el poder estudiar a las moléculas, haciendo uso de la capacidad que éstas poseen para absorber energía, desviarla o transmitirla. Estas técnicas nos permiten conocer algunas de sus características que, como piezas de un rompecabezas nos ayudan finalmente a comprender su estructura química

En espectroscopia “miramos” las moléculas de una muestra, proyectando luz a través de las mismas y midiendo con un detector adecuado si éstas han sido capaces de absorber la energía y a que longitudes de onda lo han hecho, lo cuál dependerá (en condiciones sumamente controladas) solo de ciertas particularidades de la molécula.

Para entender completamente los fenómenos que se producen cuando hacemos incidir un haz de luz sobre una muestra, es necesario explicar las dos descripciones que se tienen hasta el momento con respecto a la naturaleza de la radiación.

Se ha concebido a la radiación como parte de dos teorías, la ondulatoria y la corpuscular sobre la naturaleza de la luz, estas teorías son opuestas y complementarias entre sí, según los trabajos de Max Planck quien logró conciliar las opiniones divididas mediante el empleo de una ecuación que las relaciona explicando a la vez que ambas describen diferentes facetas del comportamiento de la radiación.

VI. 4 . 1 .- NATURALEZA ONDULATORIA DE LA LUZ

En cuanto a la naturaleza ondulatoria de la luz, es importante recordar que el experimento de la dispersión de los diferentes componentes de la luz blanca, al hacerla pasar a través de un prisma, esto se muestra en la Fig. 2., y nos permite conocer que éstos componentes se encuentran desplazados de acuerdo a sus longitudes de onda (λ), es decir a la distancia que existe entre cresta y cresta ó valle y valle de las ondas que componen ese haz de luz y que las ondas que constituyen una radiación pueden tener distintas longitudes de onda como se observa en la Fig. 3.

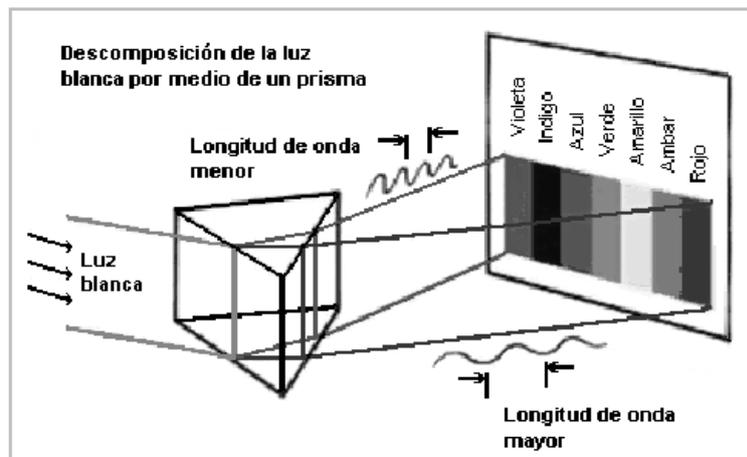


Fig. 2. Paso de la luz blanca a través de un prisma y sus componentes de diferentes longitudes de onda

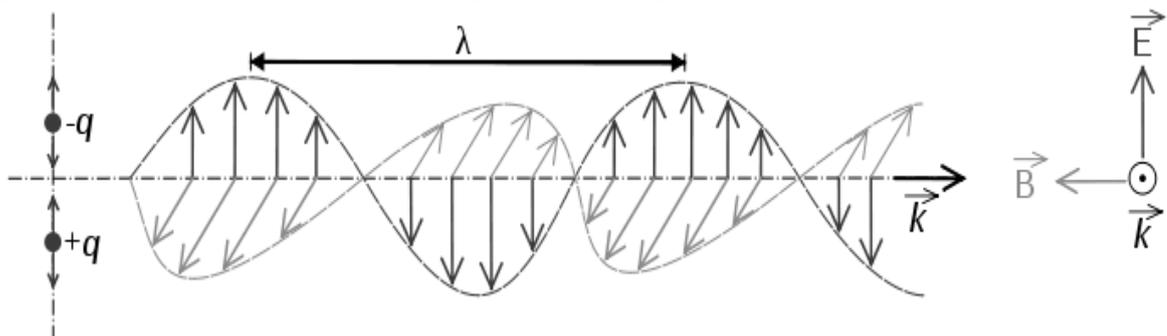


Fig. 3. Los efectos eléctricos (negro) y magnéticos (gris) asociados a las ondas, se describen en función de sus características como son la longitud de onda (λ) y la frecuencia de onda (ν), en este caso, se trata de un haz de luz polarizada en un solo plano (una sola componente).

Al conocer este fenómeno podemos interpretar a la vez la relación inversa que se produce entre la cantidad de energía y la longitud de onda, es decir a medida que se incrementa la longitud de onda, la energía de es haz de luz es menor.

Otra de las características más importantes del comportamiento ondulatorio de la luz, es su frecuencia. Se logra interpretar que al situar a un observador a una cierta distancia de la fuente emisora de la luz, el observador podrá detectar los máximos y los mínimos de las ondas que pasan delante de él y podrá caracterizar el número de ciclos que pasan por unidad de tiempo, es decir, que es posible medir el número de ondas o ciclos que pasan delante del observador cada segundo y esta es por tanto la frecuencia de la onda, como lo muestra la Fig. 4.

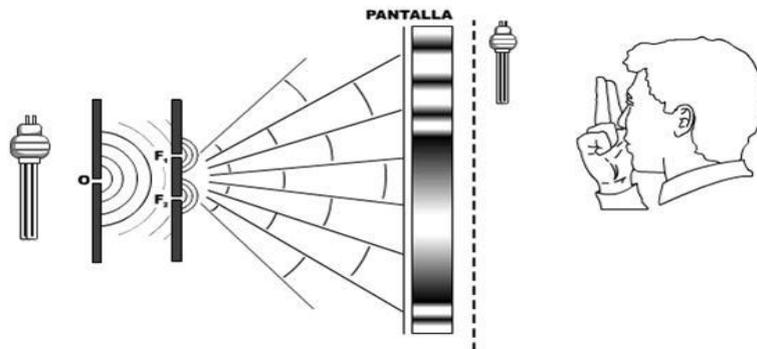


Fig. 4 El observador se sitúa en un punto, que tiene una distancia en cm de la fuente de emisión y es capaz de detectar el número de eventos (oscilaciones del campo) que se generan, por lo cuál es capaz de medir la frecuencia de onda.

Si determinamos entonces que el observador se encuentra a una distancia en cm de la fuente emisora de luz, que detecta el número de eventos por segundo y que las ondas viajan a una velocidad dada por la longitud de onda (λ), la frecuencia estará dada por:

$$v = c/\lambda$$

en donde: v es la frecuencia en ciclos por segundo, c es la velocidad de la luz (3×10^{10} cm /seg) y λ es la longitud de onda en cm.

Para las radiaciones utilizadas comúnmente en las técnicas espectroscópicas, se tienen valores inconvenientemente grandes de frecuencia, por lo que surge una magnitud empleada por los espectrocopistas conocida como $\bar{\nu}$, y es el recíproco de λ , ambas proporcionales y usadas para la medición de la frecuencia.

Para $\bar{\nu}$, la relación c/λ , se convierte en un factor denominado $\bar{\nu}$, por lo cual las unidades correspondientes quedarán finalmente en cm^{-1} , como ejemplo, la luz infrarroja que posee una longitud de onda $= 7 \times 10^{-5} \text{ cm}$:

$$\bar{\nu} = 1 / 7 \times 10^{-5} \text{ cm} = 14\,000 \text{ cm}^{-1}$$

VI. 4 . 2 .- NATURALEZA CUÁNTICA DE LA LUZ

Un cierto número de situaciones experimentales sugiere la idea de que la radiación consta de un flujo de paquetes de energía, llamados fotones o cuantos, que se trasladan en la dirección del haz a la velocidad de la luz, como lo son los experimentos en los cuales se hace incidir luz (fotones) sobre un metal y éste emite electrones, representado en la Fig. 5.

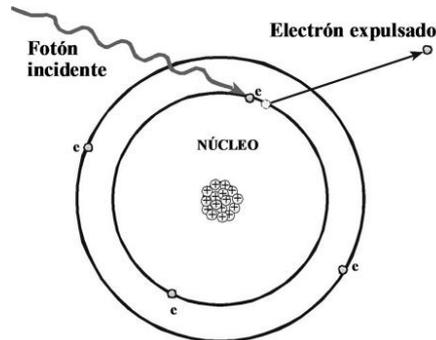


Fig. 5 La incidencia de un haz de luz sobre un átomo provoca la emisión de electrones.

VI. 4 . 3 .- RELACIÓN DE PLANCK Y EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

Max Planck logró unificar ambas teorías sobre la naturaleza de la luz en una ecuación que hoy en día representa la relación básica para las técnicas espectroscópicas:

$$\Delta\varepsilon = h \nu$$

En donde h es la constante de proporcionalidad entre $\Delta\varepsilon$ (energía de un cuanto) y ν que es la frecuencia del movimiento ondulatorio y tiene un valor de $6.62 \times 10^{-27} \text{ erg-seg}$, conocida como la constante de Planck.

Esta ecuación nos permite conocerla energía en cuantos de un haz de luz monocromático (una sola longitud de onda y frecuencia), por lo que nos permite pasar, cuantitativamente del concepto de radiación como una onda al flujo de cuantos. En el caso de la energía infrarroja, la energía de un cuanto estaría dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta\varepsilon = (6.62 \times 10^{-27})(4.3 \times 10^{14}) = 2.85 \times 10^{-12} \text{ erg}$$

Dependiendo entonces de la energía de un cuanto de cada uno de los tipos de radiaciones es el tipo de efecto que tendrán sobre los átomos, sus enlaces o las moléculas, por ejemplo, y dado que a mayor longitud de onda es posible considerar como menos energética a la radiación, la radiación del infrarrojo afecta la vibración de las moléculas y la radiación en el espectro de las microondas y RMN afecta la rotación de las moléculas ya que es menos energética que la primera por tener una longitud de onda mayor, con base en ello, en la Fig. 6 podemos observar la proporción inversa que guardan la longitud de onda y la energía en el espectro electromagnético.

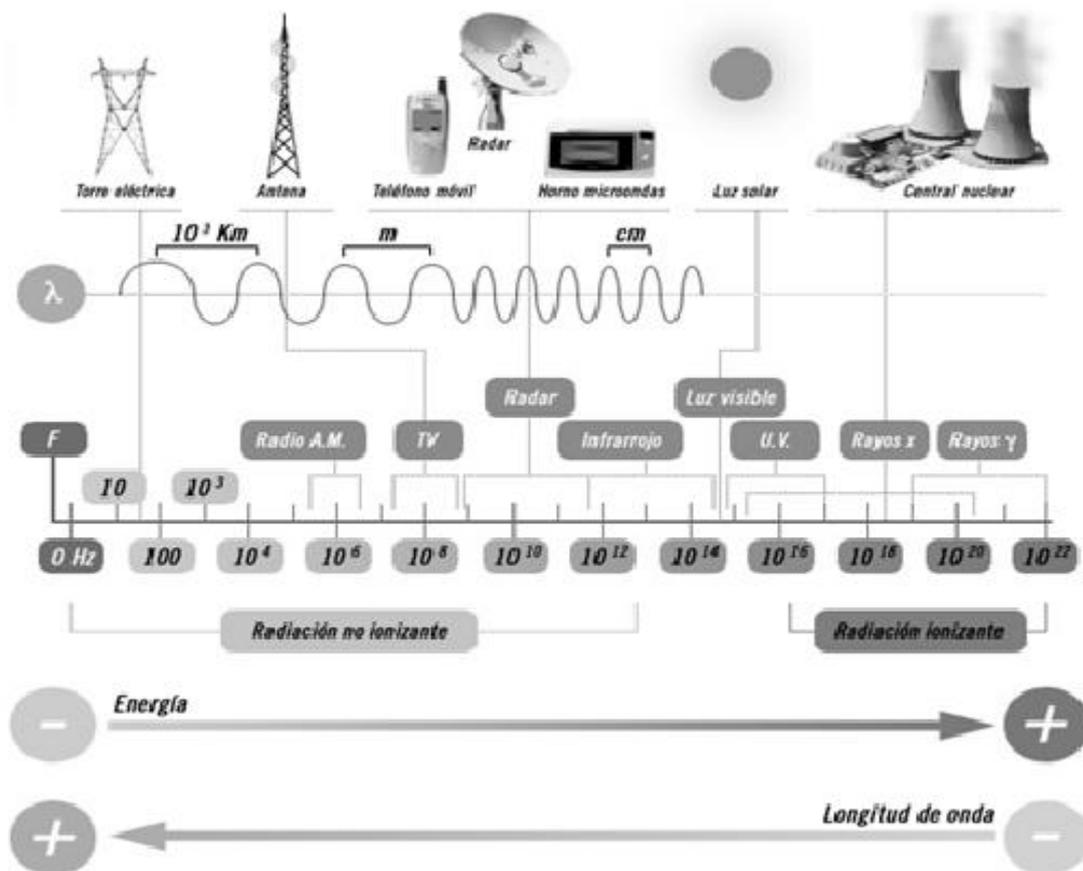


Fig. 6 A medida que aumenta la longitud de onda, disminuye la energía y dependiendo del tipo de radiación del que se trate, la energía del cuando permite cierta interacción con las moléculas, por lo que se clasifican en energías ionizantes y no ionizantes.

VI. 4. 4 .- MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ABSORCIÓN DE LA RADIACIÓN

Existe una gran variedad de métodos experimentales para estudiar la absorción o emisión de la radiación por las moléculas debido a que la gran mayoría de ellos funciona únicamente para un tipo específico de radiación de todo el intervalo del espectro electromagnético.

La Fig. 7., muestra los primeros dispositivos muy simples como son los espectroscopios donde el sistema detector está constituido por los ojos del operador, hay otros sistemas donde el detector es una placa fotográfica y el término que se emplea para ellos es el espectrógrafo.

Actualmente se utilizan detectores electrónicos o fototubos, por lo que el término para denominar a estos instrumentos es espectrofotómetro, pero para aquellos

capaces de dar una señal que puede ser amplificada y presentada en un registro gráfico, el término final es espectrómetro.

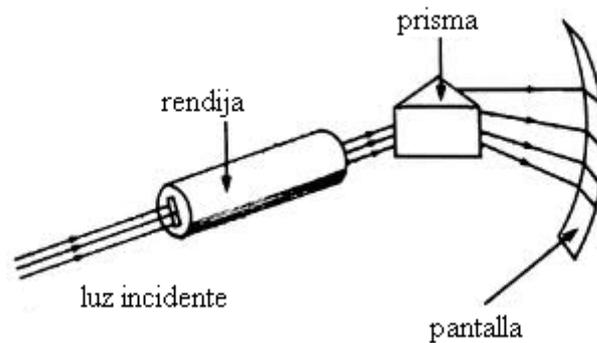


Fig. 7. El espectroscopio es un instrumento sencillo con partes básicas como son la fuente de radiación, una rendija o dispositivo capaz de generar un haz bien definido, un dispositivo que disperse la radiación según su longitud de onda (prisma) y un detector, en este caso, el ojo.

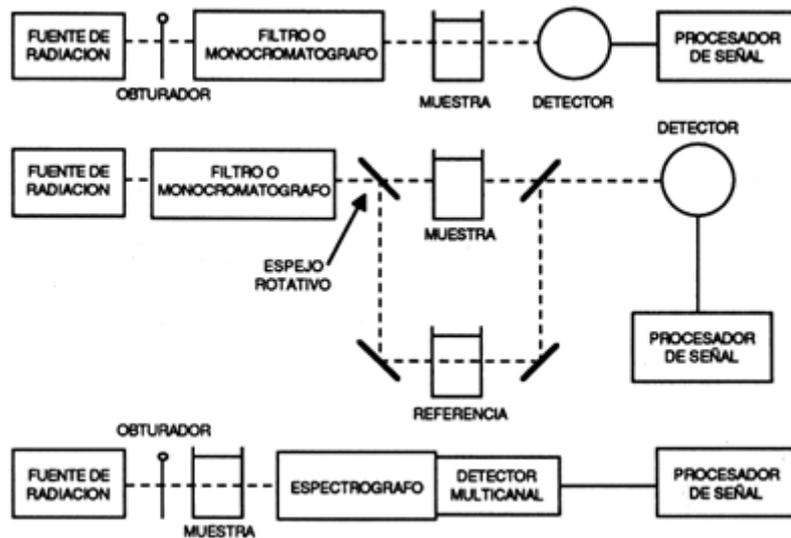


Fig. 8 Diagrama de diferentes tipos de instrumentos de medición de la absorción molecular y sus partes principales.

También es posible clasificar las técnicas espectroscópicas con base en el tratamiento que dan a la muestra y la posibilidad de su recuperación después del proceso en técnicas destructivas y no destructivas, dentro de las destructivas se encuentra a la espectrometría de masas y en las no destructivas encontramos una amplia gama de técnicas, como son la espectroscopia UV- Visible, la de Infrarrojo, la RMN, los estudios con Rayos X, la Microscopía electrónica, etc.

VI. 4. 5 .- ENERGÍA DE LAS MOLÉCULAS

VI. 4. 5. 1.- Energía de traslación

Dependiendo el estado físico en que se encuentren las moléculas (fase sólida, líquida o gaseosa), existen diferentes tipos de energía en ellas, en el caso de las moléculas en estado gaseoso, se facilita el estudio de estas energías debido a que poseen una menor interacción entre si, lo cuál permite estudiarlas de manera más individual, aunque es bien sabido que dichas moléculas ocasionalmente chocan unas con otras e interaccionan, pero de manera mucho menos representativa que en los otros estados de agregación. De igual manera, existe la posibilidad de describir la energía de una molécula de igual forma a como se describiría la energía de un objeto cualquiera de tamaño ordinario.

En el caso de las moléculas, como cualquier partícula en movimiento, posee una energía cinética como resultado de su movimiento en el espacio. Esta se conoce como energía de traslación. En la Fig. 9 se observa el fenómeno.

La energía de traslación de las moléculas en estado gaseoso está influenciada por la presión a la que el gas se encuentra, de manera que la energía de traslación de una sola molécula en las direcciones x, y y z resulta ser: $\frac{1}{2} k T$ donde k es una constante conocida como la constante de Boltzmann y T es la temperatura en escala absoluta ($^{\circ}\text{K}$). La constante de Boltzmann tiene el valor de $1.38 \times 10^{-16} \text{ erg/ } ^{\circ}\text{K}$, por ejemplo, para una molécula a temperatura de 25°C (298°K), su energía de traslación, considerando una sola dirección de trayectoria, será:

$$\frac{1}{2} k T = 1 / 2 (1.38 \times 10^{-16} \text{ erg/ } ^{\circ}\text{K})(298^{\circ}\text{K}) = 2.06 \times 10^{-14} \text{ erg}$$

Y en caso de que se consideren las tres direcciones perpendiculares e las que es libre de moverse, su energía de traslación será:

$$\frac{3}{2} k T = 3/2 (1.38 \times 10^{-16} \text{ erg/ } ^{\circ}\text{K})(298^{\circ}\text{K}) = 6.2 \times 10^{-14} \text{ erg}$$

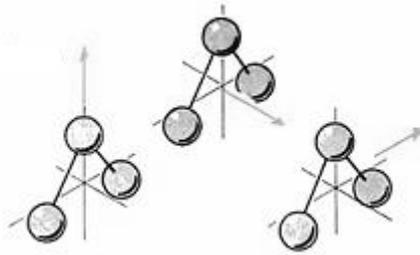


Fig. 9 Las moléculas pueden realizar movimiento de traslación en tres diferentes direcciones (representadas por una molécula triatómica no lineal)

VI. 4. 5. 2 .- Energía de rotación

Las moléculas, por analogía con los sistemas de dimensiones ordinarias, poseen energía de rotación, es decir que giran alrededor de un eje que pasa por su centro de gravedad. Cualquier partícula regularmente formada, no lineal, es capaz de girar alrededor de tres ejes que pasan por su centro de gravedad (tres grados de libertad perpendiculares entre si), para las moléculas lineales, se tienen solo dos grados de libertad, lo cual se encuentra representado en la Fig. 10.

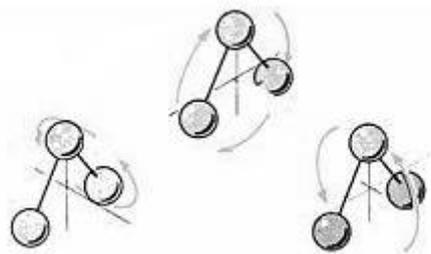


Fig. 10 Las moléculas no lineales poseen tres grados de libertad de rotación.

VI. 4. 5. 3 .-Energía de vibración

Dado que las moléculas no son estructuras rígidas, sino que poseen cierta flexibilidad, se genera energía de vibración por el movimiento de sus enlaces, representados en la Fig. 11

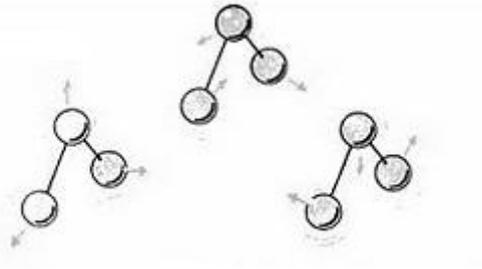


Fig. 11 Las moléculas son capaces de generar movimientos vibratorios en función de la flexibilidad de sus enlaces.

VI. 4. 5. 4 .- Energía electrónica

En la Fig. 12, se encuentra representado el hecho de que la energía de una molécula puede variar también en función de los electrones de los que está constituida, es decir, los electrones pueden variar su energía cinética o potencial al cambiar de un estado de menor a uno de mayor energía (transición electrónica).

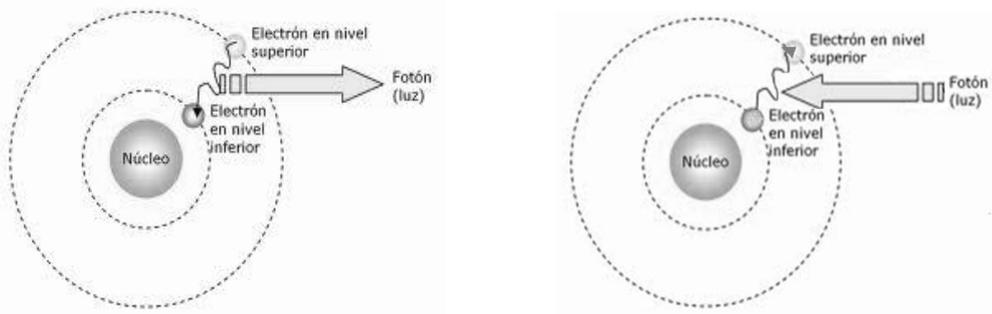


Fig. 12 El movimiento de los electrones en los subniveles energéticos del átomo es lo que produce las variaciones en la energía cinética o potencial de los propios electrones, ya que al pasar de un nivel de energía menor a uno mayor se absorbe un fotón y al proceso inverso, se emite un fotón.

VI. 4. 6 .- RESTRICCIONES CUÁNTICAS EN LAS ENERGÍAS MOLECULARES

La energía de una partícula que está limitada a moverse en una zona muy pequeña, está limitada a ciertos valores, es decir, solo están permitidas ciertas energías. Las energías permitidas por las restricciones cuánticas que se aplican a un movimiento molecular dado, dependen de las propiedades de las moléculas, es decir, de su tamaño, forma y flexibilidad, así como del tipo de movimiento.

Cuando una molécula absorbe o emite radiación debe variar su energía desde un valor permitido a otro, es decir, se encuentran cuantizadas, obsérvese la Fig. 13. Estas restricciones en los niveles de energía permitidos se representan en un diagrama de líneas horizontales sobre una escala vertical de la energía, que representa el hecho de que solo ciertas energías son permitidas en un sistema molecular a diferencia de un sistema ordinario.

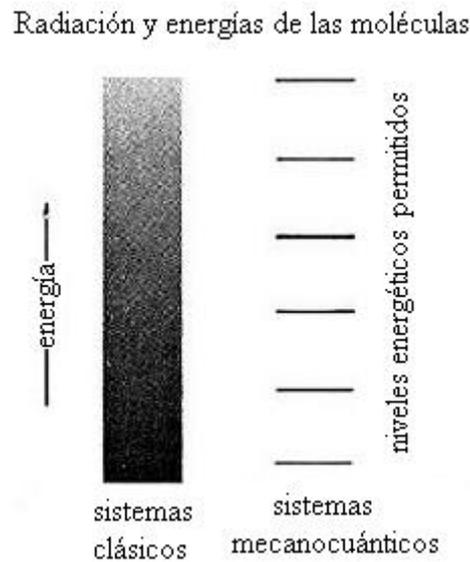


Fig. 13 Diagrama de energía que permite la comparación de los sistemas clásicos con respecto a los sistemas moleculares, para los cuáles solo están permitidas ciertas energías.

Las restricciones en las energías moleculares son cada vez más importantes a medida que es más pequeña la región en la que puede moverse la partícula, es decir a menores dimensiones moleculares, mas importantes son las restricciones energéticas, de tal manera que la energía de traslación es la menos restringida pues las moléculas poseen la libertad de moverse en un espacio amplio, la energía de rotación se encuentra confinada a un volumen igual al de la molécula por lo que es más restringida que la de traslación, pero menos que la energía vibratoria que depende de la flexibilidad de los enlaces y finalmente la energía debida a los electrones que es la más restringida o cuantizada de todas.

Esta consideración también es importante pues nos indica el tipo de energía que será necesario aplicar a la molécula si se requiere cierto tipo de respuesta de ella, pues

una transición dada para una molécula determinada, puede solo realizarse con la energía radiante que corresponde a la barrera de energía entre los dos estados en la transición.

VI. 4. 7 .- TIPOS DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR

En resumen, la energía total de una molécula es la suma de las energías individuales, es decir:

$$E_T = \sum E_i = E_e + E_v + E_r + E_t \dots$$

donde E_T =Energía molecular total, E_i = Energías internas, E_e = Energía electrónica, E_v = Energía vibracional, E_r = Energía rotacional, E_t = Energía traslacional

Cuando los cuantos de radiación se absorben por las moléculas, éstas aumentan su energía de rotación, de vibración, de traslación o electrónica desde un valor permitido a otro de los valores permitidos de mayor energía, pero no todas las radiaciones alteran todas las energías, de tal manera que si elegimos de manera adecuada la frecuencia de la radiación aplicada podemos afectar a un tipo determinado de energía molecular.

Así, si se aplica radiación de microondas o RMN, los cuantos de radiación que se absorben afectan la energía de rotación de las moléculas, si se aplica radiación infrarroja, se aumenta la energía de vibración y si se aplica radiación ultravioleta – visible, se ocasiona que los electrones de la molécula se exciten desde la distribución que ellos tienen de ordinario en la misma hacia otra distribución que tenga mayor energía. En la Fig. 14, se observa la localización en el espectro electromagnético de los diferentes tipos de radiaciones aplicables a las moléculas y su energía.

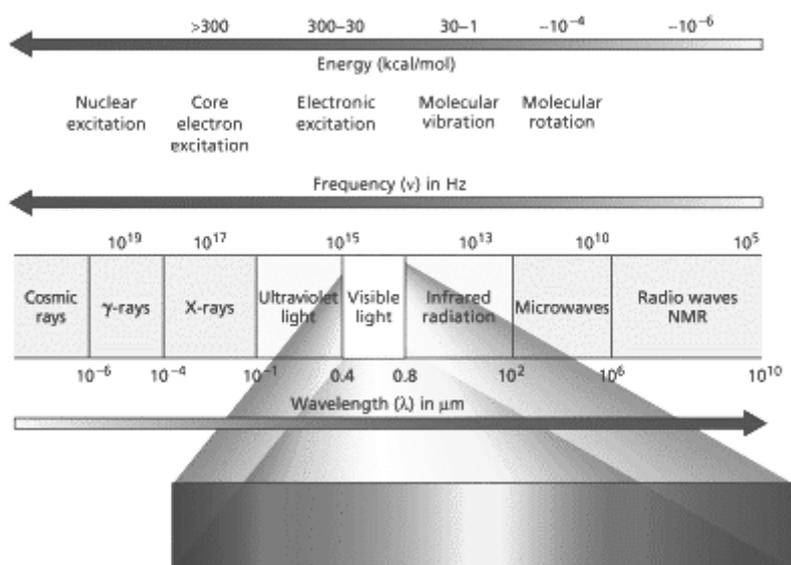


Fig. 14 Dependiendo de la frecuencia de la radiación seleccionada (y por lo tanto de su energía) se generan cambios en determinadas energías moleculares, lo que da origen a los distintos tipos de espectroscopia molecular

RADIACION	EFEECTO
Rayos X y cósmicos	Ionizaciones de las moléculas
UV-Visible	Transiciones electrónicas entre los orbitales atómicos y moleculares
Infrarrojo	Deformación de los enlaces químicos
Microondas	Rotaciones de los enlaces químicos
Radiofrecuencias RMN	Transiciones de spín electrónico o nuclear en los átomos de la molécula.

TABLA 2 Tipos de radiación y su efecto sobre las moléculas.

Esto puede ser explicado en base a la cantidad de energía que se requiere para modificar cada uno de los tipos de energías internas moleculares, de manera que:

$$E_e > E_v > E_r > E_t$$

pues se requiere más energía para alterar los electrones que para alterar los enlaces de la molécula y que para alterar el spin nuclear, por lo tanto en cuanto a la cantidad de energía que se requiere para las principales técnicas espectroscópicas es posible ordenarlas así:

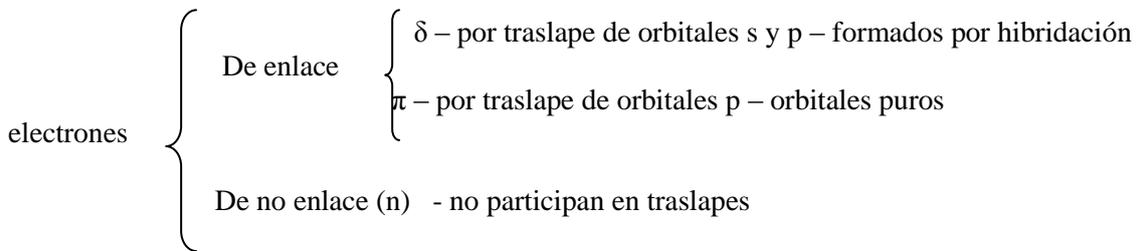
$$UV - Visible > Infrarrojo > Microondas > RMN$$

VI. 4 . 8 .- ESPECTROSCOPIA UV – VISIBLE¹⁹

La espectroscopia UV- Visible es aquella que permite detectar las señales de absorción de las moléculas en las longitudes de onda comprendidas entre los 0 y los 800 nm, correspondiendo al espectro UV las longitudes de 0 a 400 nm y al visible las longitudes de 400 a 800 nm.

En el caso de la espectroscopia UV – Visible, al aplicar la radiación sobre la molécula, se propicia la alteración de sus electrones, éstos se mueven a niveles energéticos mayores y luego vuelven a su estado basal con la correspondiente emisión energética que puede ser perceptible por el ojo.

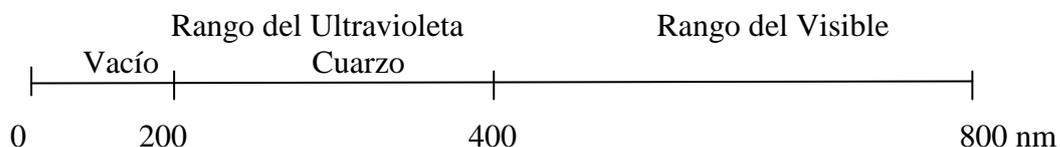
Entonces resulta importante recordar los tipos de electrones que podemos encontrar en las moléculas, pues de ello depende la longitud de onda a la que se localizará la absorción máxima para una determinada muestra. Es posible dividir a los electrones en:



y de acuerdo al tipo de electrón a excitar, es la cantidad de energía necesaria pues se requiere una mayor cantidad para excitar un electrón δ , que un π y mucha menos para un electrón n ó de no enlace y esto tiene que ver con su estabilidad original, es decir, los electrones que se encuentran formando parte de un enlace híbrido son los más estables (δ), los electrones π se encuentran formando parte de enlaces no híbridos, que son menos estables que los híbridos y finalmente los más probables de ser excitados, los electrones de no enlace (n).

Entonces dependiendo del tipo de electrones que tenga la molécula, es posible determinar el tipo de transiciones electrónicas que se presentarán al someter la molécula a la radiación, si la molécula posee electrones δ , π y n, se presentarán transiciones $\delta \rightarrow \delta^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ (transiciones permitidas) y $n \rightarrow \delta^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ (transiciones prohibidas).

De acuerdo con lo anterior, en el rango de λ del espectro UV – Visible, es posible distinguir zonas, por la energía que se requiere para que se lleven a cabo las transiciones electrónicas de la siguiente manera:



El rango de λ que corresponde al espectro UV (0 – 400 nm) se divide en dos secciones ya que de 0 – 200 nm, se conoce como el rango del vacío en el cuál todos los compuestos absorben energía pues todos poseen transiciones $\delta \longrightarrow \delta^*$, que son las que requieren una mayor energía, por su estabilidad y por lo tanto se dan a menores longitudes de onda.

La región de Cuarzo se denomina así debido a que las celdas usadas en este tipo de espectrometría están hechas de este material, pues el vidrio absorbe por debajo de 300 nm¹⁹

En el rango de 200 a 800 nm, se presentan entonces las transiciones $\pi \longrightarrow \pi^*$, $n \longrightarrow \delta^*$ y $n \longrightarrow \pi^*$, de lo cual es posible interpretar que todos los compuestos con enlaces π absorben energía en el rango del UV – Visible pues todos los equipos para su detección funcionan a λ de 200 a 800 nm.

VI. 4. 9 .- ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO¹⁹

Esta técnica espectroscópica se emplea con el objetivo de diferenciar los grupos funcionales que forman parte de la molécula debido a que la energía que se encuentra involucrada en la espectroscopia de infrarrojo, es la energía vibracional. Al somete la molécula a la radiación, sus enlaces vibrarán de manera distinta dependiendo el tipo de enlace de que se trate y los átomos involucrados en él y es esta característica la que permite dilucidar los grupos funcionales.

Por el tipo de energía involucrada, es necesario mencionar la ley de la elasticidad de Hooke por la energía armónica del enlace, para entender los efectos que la radiación produce sobre ellos.

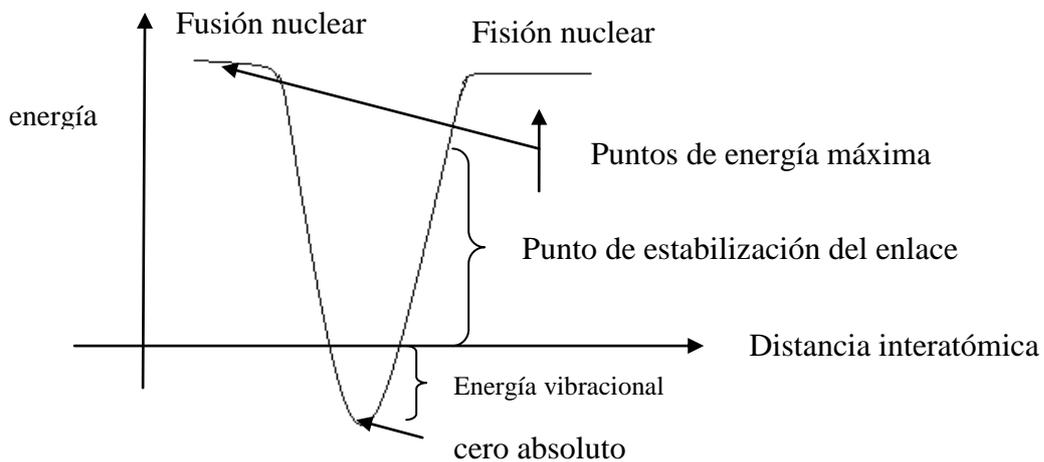
En física, la ley de elasticidad de Hooke o ley de Hooke, originalmente formulada para casos del estiramiento longitudinal, establece que el alargamiento unitario que experimenta un material elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada F :

$$\epsilon = \frac{\delta}{L} = \frac{F}{AE}$$

En donde δ es el alargamiento, L la longitud original, E es el módulo de Young y A la sección transversal de la pieza estirada. La ley se aplica a materiales elásticos hasta un límite denominado límite elástico.

En el caso de los enlaces, es necesario reconocer la influencia de la temperatura en su capacidad elástica, de manera que estos se encuentran rígidos a temperatura del cero

absoluto (0° K), entonces es posible, a una temperatura constante, construir una gráfica que correlacione la distancia interatómica con respecto a la energía, de manera siguiente:



También es importante considerar los tipos de vibraciones (grados de libertad vibratoria) que poseen las moléculas, para dicho efecto usaremos un modelo de una molécula triatómica con enlaces δ , observable en la Fig. 15.

Primeramente si varía el ángulo del enlace entre dos átomos, se presenta una vibración deformatoria conocida como “bending” y su notación es δ y si varía la distancia interatómica, la vibración se conoce como “stretching” que se denota ν .

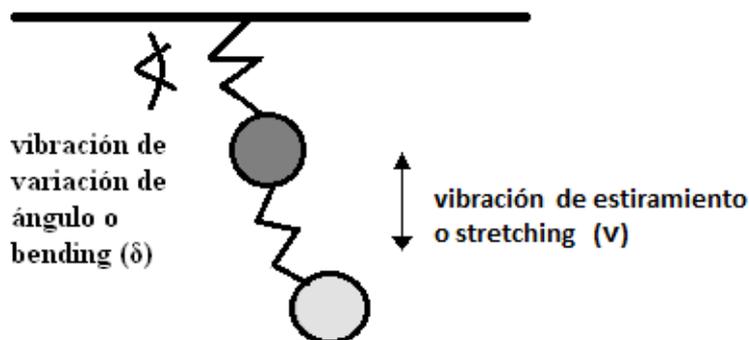


Fig. 15 Considerando un plano inmóvil, una molécula puede ser considerada como un sistema unido por estructuras flexibles tipo resorte, por lo que es posible distinguir dos tipos básicos de movimiento vibratorio, el de variación de ángulo y el de estiramiento.

Si hacemos las mismas consideraciones pero ahora relacionándolas a una molécula triatómica y en un plano tridimensional podemos observar que los movimientos vibratorios se presentan de forma simétrica, asimétrica y en el sentido del plano o saliendo de él, lo que se encuentra representado en las Fig. 16 y 17.

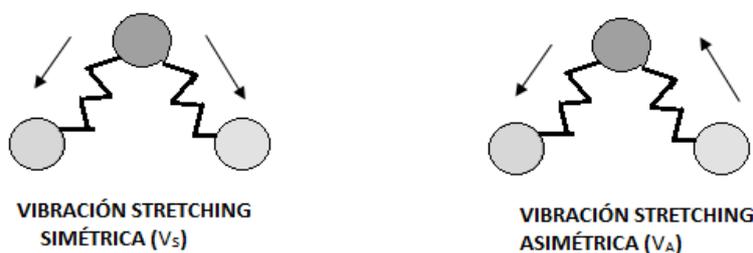


Fig. 16 Tipos de vibración stretching, considerando una molécula triatómica con enlaces δ .

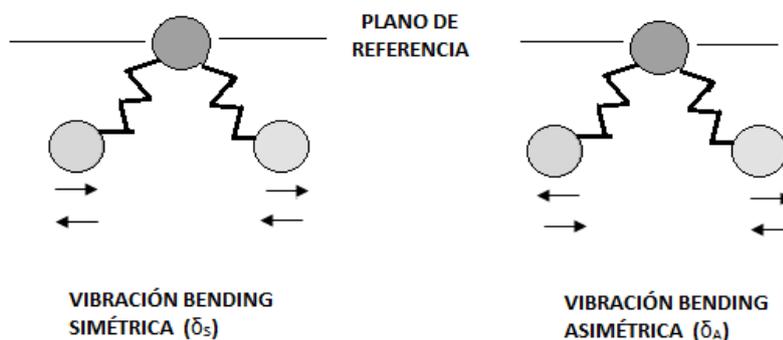
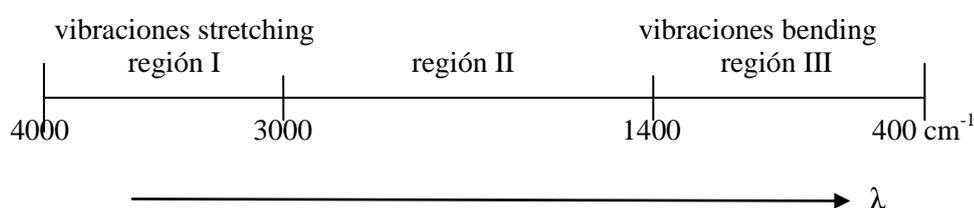


Fig. 17 Tipos de vibración bending, considerando una molécula triatómica con enlaces δ , en la que su átomo central está fijo en un plano de referencia.

Y finalmente en el caso del movimiento en tercera dimensión, es posible que los átomos puedan entrar o salir del plano, de igual manera, simétrica si los dos átomos se encuentran en la misma dirección o asimétrica si uno de ellos entra y el otro sale del plano.

Cada uno de estos movimientos requiere una cantidad de energía distinta, en el caso de la vibración bending, la forma asimétrica es más energética que la simétrica y en el caso de la stretching, la vibración simétrica es más energética que la asimétrica, por lo que es posible determinar en el espectro del infrarrojo con λ de 4000 a 400 cm^{-1} , tres regiones dependiendo el tipo de vibración que se genera, de la siguiente manera:



Entonces, es ésta la característica que permite distinguir entre los distintos grupos funcionales que se presentan en las moléculas, en la región I, se detectan los enlaces del hidrógeno con otros átomos como carbono, nitrógeno y oxígeno, y se ordenan dependiendo de la electronegatividad del átomo al que está unido el hidrógeno, por lo que se ordenan primero los compuestos con enlace OH, luego los de enlace NH y finalmente los de enlace CH.

Compuestos con enlace OH {
alcoholes
ácidos carboxílicos
compuestos fenólicos
agua

Compuestos con enlace CH {
Alcanos
Alquenos
Alquinos terminales
Aromático
Aldehídos

Compuestos con enlace NH {
Amoniaco
Aminas primarias y secundarias
Amidas primarias y secundarias

Hidrazina
Ureas
Anilinas

La zona II es conocida como la zona de enlaces múltiples, así que solo se divide a los compuestos por el tipo de enlace múltiple que presentan, primero se localizan a longitudes de onda menores ($\pm 3500 - 2200 \text{ cm}^{-1}$) los enlaces triples y a longitudes de onda mayores ($1800 - 1400 \text{ cm}^{-1}$).

Y finalmente la zona III, conocida como la zona de huellas digitales, y se trata de la zona de vibraciones bending, que permite diferenciar los isómeros de posición de compuestos conocidos y es muy útil en procesos de control de calidad, pues se cuentan con bases de datos.

En la espectroscopía de infrarrojo se obtiene un gráfico en el cuál se observan bandas de absorción y de acuerdo a su intensidad y posición es posible determinar los grupos funcionales que las generan.

VI. 4 . 10 .- ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)¹⁹

La energía que se involucra en este tipo de espectroscopia es la rotacional (E_r), por lo tanto, el spin nuclear y el electrónico, aunque este último efecto es mucho menos importante.

Es necesario recordar que de acuerdo a los números cuánticos, el spin puede recibir dos valores: $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$ y el número total de spines en un número total de átomos (N) igual al un mol o número de Avogadro, los spines se encuentran distribuidos de forma que:

$$\frac{n + \frac{1}{2}}{n - \frac{1}{2}} = 1.0$$

Es decir, existe el mismo número de spines $+1/2$ que $-1/2$, pero al aplicar un campo magnético externo (H_0), se genera un cambio en la proporción basal de los spines, aumentando el número de spines que van en la misma dirección de H_0 , es decir se pierde la proporción anterior y el resultado deja de ser 1.0, aunque la modificación en estas proporciones dependerá de la fuerza del campo magnético aplicado.

En ausencia del campo magnético, los spines se orientan al azar, pero cuando la muestra se coloca en un campo magnético, los núcleos con spin positivo se orientan en la misma dirección que éste, actuando como pequeños imanes, pues esta reacción los coloca en un estado de mínima energía denominado estado de spin α , mientras que los núcleos con spin negativo se orientan en sentido opuesto al del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de spin β .

Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial, emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía (ΔE) entre los estados de spin α y β , el espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es denominada espectro de RMN.

Es por esto que se dice que existe resonancia si el campo magnético es capaz de modificar los spines de los núcleos de tal forma que la relación entre ellos sea distinta de 1, pero para que se pueda emplear la técnica, los núcleos deben tener un momento magnético distinto de cero. Esta condición no la cumplen los núcleos con número másico y número atómico par (como el ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S). Los núcleos con momento magnético distinto de cero, más importantes en química orgánica son: ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F y ^{15}N . Otros núcleos importantes: ^7Li , ^{11}B , ^{27}Al , ^{29}Si , ^{77}Se , ^{117}Sn , ^{195}Pt , ^{199}Hg , ^{203}Tl , ^{205}Tl , ^{207}Pb .

Se prefieren los núcleos de número cuántico de espín nuclear igual a $1/2$, ya que carecen de un momento cuadrupolar eléctrico que produce un ensanchamiento de las señales de RMN. También es mejor que el isótopo sea abundante en la naturaleza, ya que la intensidad de la señal dependerá de la concentración de esos núcleos activos. Por eso, uno de los más útiles en la elucidación de estructuras es el ^1H , dando lugar a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón. También es importante en química orgánica el ^{13}C , aunque se trata de un núcleo poco abundante y poco sensible.

La electronegatividad de los átomos que se encuentran formando parte de las moléculas influye en su comportamiento al someterlas a un campo magnético, es por eso que es necesario considerar la presencia de halógenos.

A medida que aumenta la electronegatividad del átomo unido al H o al C, la nube electrónica que rodea al núcleo de estos elementos es menor, por lo cual se requiere menos energía para excitarlos.

Esta influencia no solo se ejerce sobre los átomos directamente unidos al átomo más electronegativo, sino a todos los de la molécula, pues hay que considerar la estructura cuaternaria de las moléculas y su orientación en el espacio, por ello es importante considerar la distancia de enlace y la distancia espacial.

El tipo de enlaces que forman parte de las moléculas también influyen en su comportamiento cuando son sometidas a un campo magnético, pues el campo magnético (H_0) se orienta de acuerdo a la presencia de dobles y triples enlaces, generando una distribución heterogénea de la energía alrededor de la molécula, produciéndose zonas de menor energía conocidas como zonas de desprotección y zonas de mayor energía conocidas como zonas de protección, dicho efecto se conoce como anisotropía magnética y es el que define la posición de las señales en el gráfico de RMN.

De igual forma, es necesario considerar que el concepto de resonancia no se aplica solamente al núcleo aislado dentro de un campo magnético, pues en realidad los núcleos no se encuentran aislados, sino que están rodeados de electrones que los protegen parcialmente del campo magnético externo al que están sometidos. Los electrones también se mueven generando un pequeño campo magnético inducido que se opone al campo magnético externo, de manera que actúa como una corriente eléctrica en movimiento que como respuesta al campo magnético externo, genera una corriente inducida de oposición.

Como resultado, el campo magnético que en verdad está llegando al núcleo es más débil que el campo magnético externo, por lo cuál se dice que el núcleo se encuentra protegido.

En el caso de los alcanos lineales y formados únicamente por carbono e hidrógeno, como la representada en la Fig. 18, el campo magnético se distribuye de manera homogénea alrededor de la molécula, por lo que podremos localizarlos en zonas más energéticas o campos altos del gráfico (menos ppm), en el caso de los alquenos, como el de la Fig. 19, el H_0 se orienta en el sentido de los enlaces π , por lo que los sustituyentes se encuentran en una zona de la molécula donde se generan campos magnéticos secundarios o inducidos de menor energía, la zona de desprotección, lo que los localiza en el gráfico en una zona de menos energía, o sea, en campos más bajos o de menos ppm.

En el caso de los alquinos, como el de la Fig. 20, el H_0 se alinea de forma que los sustituyentes quedan en la zona de protección que es más energética y es la razón de que localicemos a este tipo de compuestos en campos más bajos que los alcanos pero más altos que los alquenos.

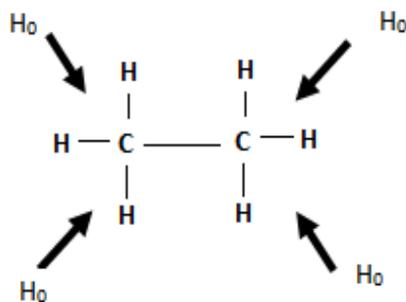


Fig.18 En el caso de los alcanos, el campo magnético H_0 se distribuye de forma homogénea alrededor de la molécula

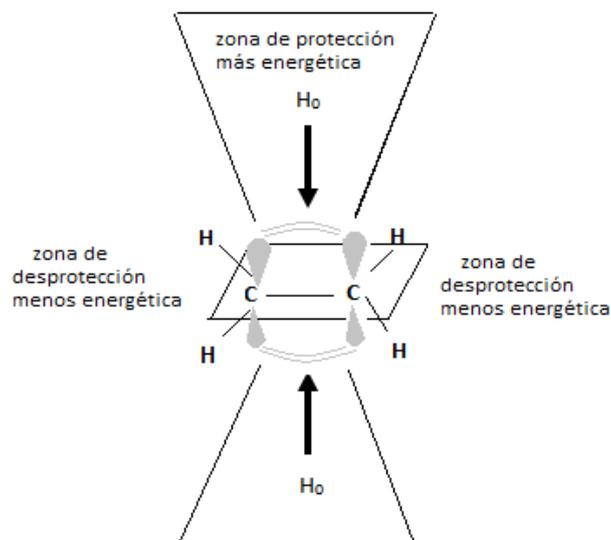


Fig. 19 En el caso de los alquenos, H_0 se orienta por los enlaces π , generando entonces una zona más energética conocida como zona de protección y una zona menos energética, en donde quedan los sustituyentes unidos a los carbonos que participan en el doble enlace, conocida como zona de desprotección.

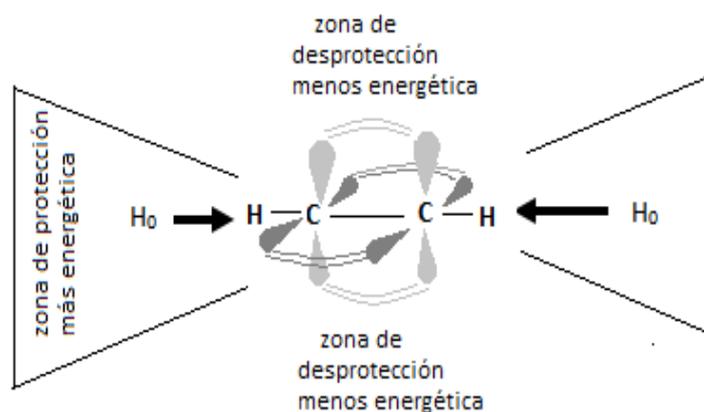


Fig. 20 En el caso de los alquinos, el campo magnético se reorienta por la presencia del triple enlace, de forma que los sustituyentes o hidrógenos quedan en la zona de protección

Y finalmente para las moléculas como el benceno, en la Fig. 21, la presencia de los dobles enlaces conjugados reorienta el campo magnético de forma que todos los sustituyentes quedan en la zona de desprotección.

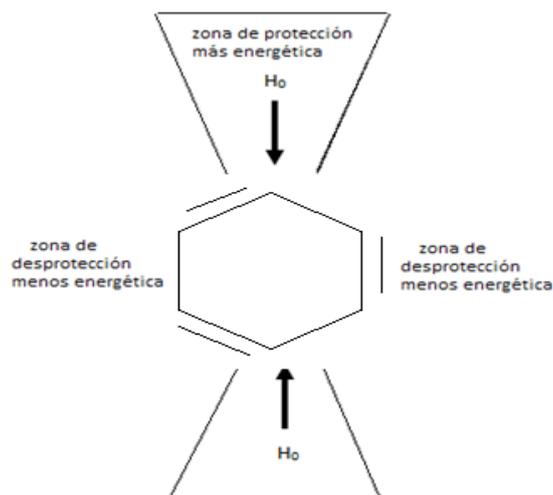


Fig. 21 Reorientación H_0 en las moléculas con benceno, los sustituyentes quedan en la zona de desprotección.

En la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, las señales detectables en el gráfico son las interacciones spin – spin provocadas por el campo magnético generado, en el caso de la RMN de ^{13}C , las señales están dadas por las interacciones del spin del núcleo del carbono con las de los núcleos de los hidrógenos unidos directamente a él y en la RMN de ^1H , las señales se generan por la interacción de los núcleos de hidrógeno unidos a una distancia de 3 enlaces.

No todas las señales generadas por esta interacción spin – spin tienen la misma forma, las señales pueden ser cuarteto (q), triplete (t), doblete (d) y singulete (s), que corresponden, en RMN – ^{13}C a los núcleos de CH_3 , CH_2 , CH y C , respectivamente, también es posible observar multipletes, es decir, conjuntos de señales en longitudes muy cercanas, esto principalmente sucede en muestras con estructuras aromáticas pues la resonancia provoca un acoplamiento a larga distancia de los núcleos de los átomos involucrados.

En la práctica resulta difícil medir con precisión el campo magnético al que un protón absorbe, lo suficiente como para poder distinguir protones individuales, por lo que existe un método para expresar sus desplazamientos químicos con respecto a un compuesto de referencia que se añade a la muestra. La diferencia en la intensidad del campo magnético necesario para la resonancia de los protones de la muestra y de los protones de la referencia se puede medir con mucha más exactitud.

El compuesto que se emplea como referencia más comúnmente es el Tetrametilsilano (TMS), con fórmula $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$, en el cuál existen protones fuertemente protegidos por la menor electronegatividad del Si con respecto al C, como resultado, sus protones absorben a una intensidad energética mayor que el resto de los protones enlazados a carbono u otros elementos, de manera que casi todas las señales en RMN aparecen a campos más bajos (hacia la izquierda del TMS), véase Fig. 22

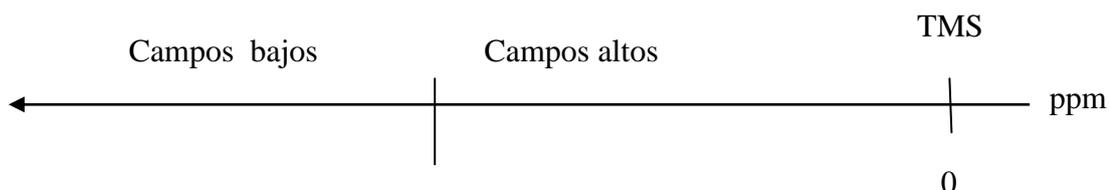


Fig. 22 Localización de los campos en RMN y la referencia del TMS

VI. 4. 11 .- ESPECTROMETRÍA DE MASAS¹⁹

En la espectrometría de masas, la muestra se bombardea con un haz de electrones, lo cuál provoca rupturas en las moléculas. Los fragmentos positivos producidos, se aceleran en un sistema al vacío, a través de un campo magnético y se ordenan con base en su relación carga / masa (m/z), lo que es equivalente a la masa molecular de cada fragmento.

Los electrones que impactan a la molécula generan, por desplazamiento de un electrón de la molécula de la muestra, un radical catiónico conocido como ion molecular y si éste no es estable, puede seguir fragmentándose generando otros iones más pequeños.

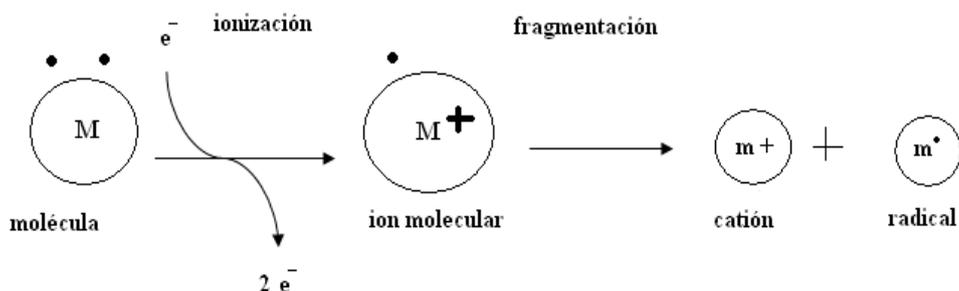


Fig. 23 La generación de los fragmentos en Espectrometría de masas

La espectrometría de masas es una técnica experimental que permite la medición de iones derivados de moléculas. El espectrómetro de masas es un instrumento que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los fragmentos producidos en función de su relación masa-carga (m/z).

Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto, o para determinar el contenido isotópico de diferentes elementos en un mismo compuesto. Con frecuencia se encuentra como detector de un cromatógrafo de gases, en una técnica híbrida conocida por sus iniciales en inglés, GC-MS.

El espectrómetro de masas mide razones carga/masa de iones, calentando un haz de material del compuesto a analizar hasta vaporizarlo con objeto de ionizar los diferentes átomos. El haz de iones produce un patrón específico en el detector, que permite analizar el compuesto. En la industria es altamente utilizado en el análisis elemental de semiconductores, biosensores y cadenas poliméricas complejas.

La técnica de detección de iones se basa en el fenómeno conocido como desbastado (*sputtering*, en inglés) de partículas centradas en un blanco, que son bombardeadas por electrones o átomos y dependiendo del intervalo de energía de la partícula primaria, ocurren colisiones elásticas e inelásticas.

En términos generales, moléculas diversas tienen masas diversas, hecho utilizado por un espectrómetro de masas para determinar qué moléculas están presentes en una muestra. Por ejemplo, se vaporiza sal de mesa (NaCl) y se analizan los iones en la primera parte del espectrómetro de masa. Esto produce iones del sodio y del cloro que tienen pesos moleculares específicos. Estos iones también tienen una carga, que significa que debido a ella tendrán movimiento bajo influencia de un determinado campo eléctrico.

Estos iones se envían a un compartimiento de aceleración y se pasan a través de una lámina metálica. Se aplica un campo magnético a un lado del compartimiento que atrae a cada uno de los iones con la misma fuerza (suponiendo carga idéntica) y se los desvía sobre un detector. Naturalmente, los iones más ligeros se desviarán más que los iones pesados porque la fuerza aplicada a cada ion es igual pero los iones ligeros tienen menos masa. El detector mide exactamente cuán lejos se ha desviado cada ion y,

a partir de ese dato se calcula el "cociente masa por unidad de carga". Con esta información es posible determinar con un alto nivel de certeza cuál es la composición química de la muestra original.

Hay muchos tipos de espectrómetros de masas que no solamente analizan los iones, sino que también producen diversos tipos de iones. Sin embargo, todos utilizan campos eléctricos y magnéticos para cambiar la trayectoria iónica de determinada manera.

Un espectrómetro de masas tiene tres componentes fundamentales: la fuente de ionización, el analizador de masa y el detector.

La fuente de iones es el elemento del espectrómetro que ioniza el material a ser analizado (el analito). Luego los iones se transportan por los campos magnéticos o eléctricos al analizador total.

Las técnicas para la ionización han sido dominantes para determinar qué tipos de muestras se pueden analizar por espectrometría de masa. La ionización electrónica y la ionización molecular se utilizan para los gases y los vapores.

Dentro de las técnicas disponibles, las más empleadas, en especial para líquidos, sólidos disueltos y muestras biológicas son: la de ionización electrónica (IE), la de Láser Matriz –Asistido Desorción /Ionización (MALDI), la de ionización química rápida por bombardeo atómico (FAB⁺) y la de ionización química por modificación de la presión atmosférica (APCI).

El analizador de masa es la pieza más flexible del espectrómetro de masas. Utiliza un campo eléctrico o magnético para afectar la trayectoria o la velocidad de las partículas cargadas de una cierta manera. La fuerza ejercida por los campos eléctricos y magnéticos es definida por la fuerza de Lorentz:

$$\vec{F} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B})$$

En donde E es la fuerza del campo eléctrico, B es la inducción del campo magnético, q es la carga de la partícula, v es su velocidad y \times simboliza el producto cruz o producto

vectorial. Todos los analizadores totales utilizan las fuerzas de Lorentz de una manera u otra en la determinación de masa-carga, estáticamente o dinámicamente.

Los iones incorporan un campo magnético o el campo eléctrico que dobla las trayectorias del ion dependientes en su masa y carga, los iones más ligeros se desplazan más que los más pesados. Así, el analizador dirige las partículas al detector, variando un campo eléctrico o magnético que se basa en el cociente masa/carga (m/z).

El analizador se puede utilizar para seleccionar una gama estrecha de m/z 's o para explorar a través de una gama de m/z 's para catalogar los iones presentes.

El elemento final del espectrómetro es el detector. El detector registra la carga inducida o la corriente producida cuando un ion pasa cerca o golpea una superficie. En un instrumento de exploración la señal es producida en el detector durante la trayectoria de la misma (en qué m/z) y producirá un espectro de masa, un expediente del m/z 's en el cual los iones están presentes. Típicamente, se utiliza un cierto tipo de multiplicador de electrones (electromultiplicador), aunque se han empleado otros detectores.

El funcionamiento del electromultiplicador se basa en el efecto cascada producido al impactar un determinado ion (o iones) en el mismo. Aplicando una diferencia de potencial entre sus extremos, se consigue aumentar el factor de amplificación, que vendrá determinado por el número de subetapas amplificadoras que componen el detector. Normalmente, es un componente sometido a desgaste que ha de reemplazarse con el tiempo al perder eficiencia de amplificación.

Ya que el número de iones que dejan el analizador total en un instante particular es realmente pequeño, una amplificación significativa es generalmente necesaria para conseguir una señal mínimamente procesable.

Entonces, del proceso de la muestra por esta técnica es posible determinar por los iones producidos en el instrumento (identificados por su carga y su masa), las fracciones que forman la molécula original y para lo cual es necesario considerar los tipos de rupturas posibles a generar en el instrumento.

El gráfico obtenido del espectrómetro de masas está constituido por la intensidad relativa versus la proporción carga-masa (m/z). Se observa el pico más

intenso del espectro, éste se denomina Pico base, al cuál se le atribuye arbitrariamente el 100 % de abundancia y los demás se calculan y se reportan en base a él.

El pico del peso molecular más alto observado en el espectro representa la molécula normal menos un electrón, lo que recibe el nombre de Ión molecular (M^+) y si se observan picos cercanos a éste, se atribuyen a la contribución por la presencia de ^{13}C e ^2H , etc.

Además es posible, mediante esta técnica conocer la presencia de halógenos pues producen patrones de fragmentación muy particulares y detectables en el espectro de masas debido a las contribuciones isotópicas que generan y a sus abundancias respectivas comparados con el isótopo predominante.

Es muy importante considerar que los datos de una sola región espectral, difícilmente nos conducirán a la determinación de estructuras complejas; por lo que será necesario recopilar datos de distintas regiones espectrales. Además, puede decirse que estos métodos físicos pueden no conducir a una asignación correcta y completa de la estructura, pero al integrar resultados de análisis químicos como el análisis elemental con estos datos físicos, la certeza en la identificación se incrementa muy considerablemente.¹⁹

VII.- MATERIALES Y MÉTODOS

VII. 1.- MATERIALES

- Matracas de bola
- Matracas Erlenmeyer
- Tubos de ensayo
- Buretas
- Columnas para cromatografía
- Cámaras para CCF
- Lámpara de luz IR
- Equipo de reflujo
- Rotavapor
- Equipo para filtrado al vacío
- Lámpara de luz UV
- Cámara de yodo para CCF

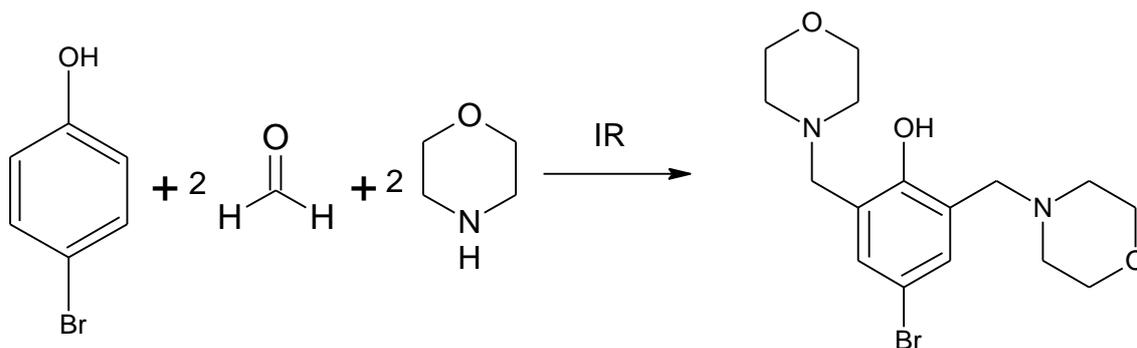
VII. 2.- REACTIVOS

- p-Bromofenol, 99 %, Fw = 152.15, P.F. = 113° C, Aldrich
- p-Clorofenol, 98%, Fw = 128.56, P.F. = 121 ° C, Aldrich
- Hidroquinona
- o-Vainillina, 99%, Fw = 152.15, P.F. = 113 ° C Aldrich
- Formaldehído
- Morfolina
- Tiomorfolina 98%, Fw = 103.19, P.F.= 63° C, Aldrich
- Piperidina 99.5 %, Fw = 152.15, P.F. = 113 ° C Aldrich
- Solventes (etanol, metanol, cloroformo, acetato de etilo, acetona, etc.),
purificados por destilación simple.
- Carbón activado
- Cloruro de sodio anhídrido
- Tierras diatomáceas
- Sílica (60) para CC

VII. 4 .- ESTEQUIOMETRÍA DE LAS REACCIONES REALIZADAS

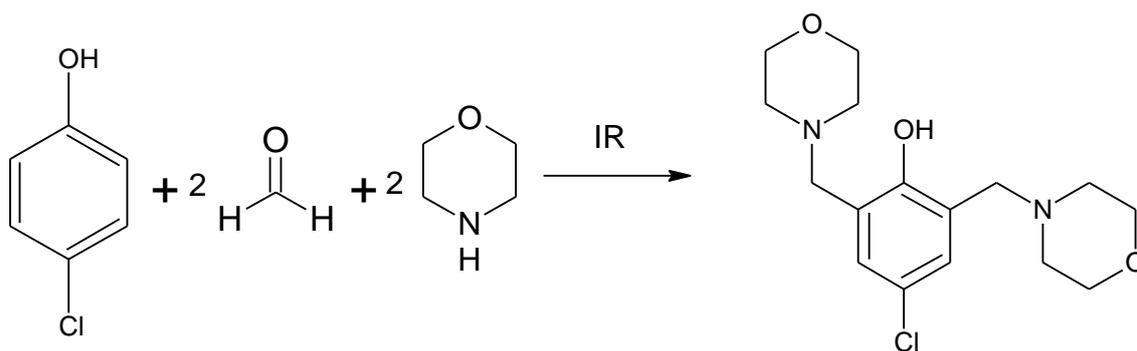
VII. 4 . 1 SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM 306

p-Bromofenol + Formaldehído + Morfolina \longrightarrow 4- Bromo-2,6-bis (morfolin-4-ilmetil)-fenol



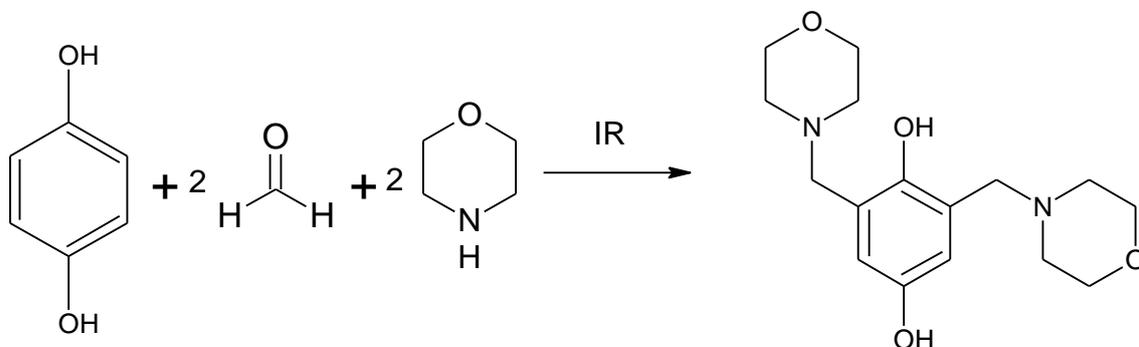
VII. 4 . 2 .- SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM 307

p-Clorofenol + Formaldehído + Morfolina \longrightarrow 4-Cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol



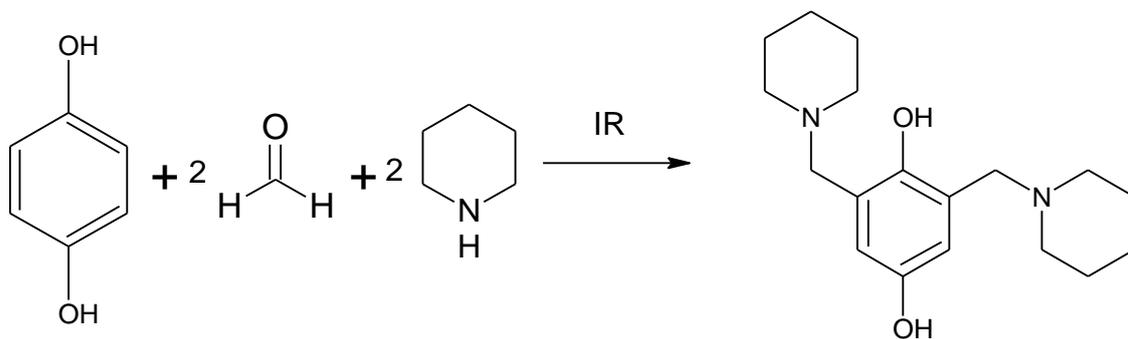
VII. 4 . 3 .- SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM 310

Hidroquinona + Formaldehído + Morfolina \longrightarrow 2,6 – Bis- (morfolin-4-ilmetil)benceno-1,4-diol



VII. 4 . 4 .- SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM 335

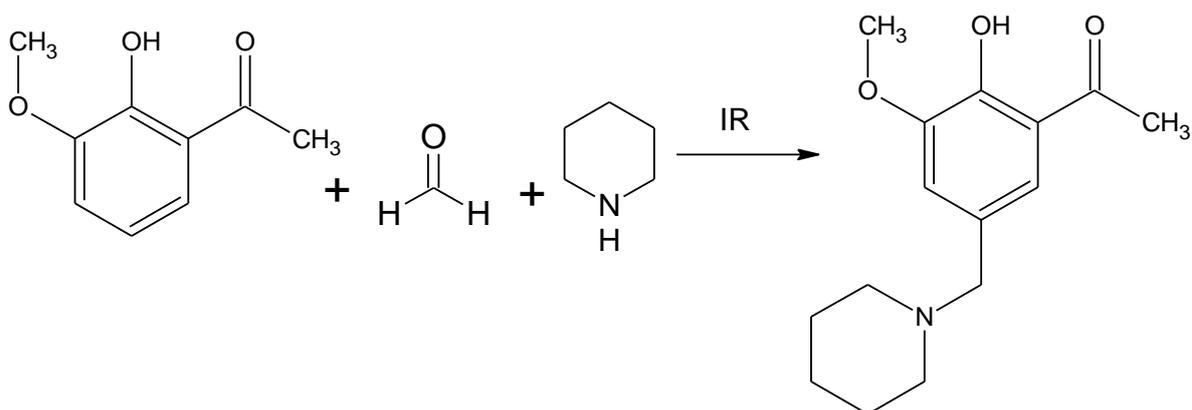
Hidroquinona + Formaldehído + Piperidina \longrightarrow 2,6-Bis(piperidin-1-ilmetil)benceno-1,4-diol



VII. 4 . 4 .- SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM 336

O-Vainillina + Formaldehído + Piperidina
ilmetil)fenil]etanonona

1-[2-hidroxi-3-metoxi-5(piperidin-1-



VII. 5. 1 .- REACCIONES DE SÍNTESIS

En un matraz de bola de 100 mL se adiciona el derivado del Fenol, la Hidroquinona o la o-Vainillina y el Formaldehído. Posteriormente en la campana de extracción se adiciona a goteo la Morfolina o la Piperidina, dependiendo de la reacción. Luego se coloca el matraz en la cámara de luz IR y se irradia, de 20 a 30 minutos aproximadamente, dependiendo de la reacción.

VII. 5. 2 .- MONITOREO DE LA REACCIÓN, PURIFICACIÓN Y AISLAMIENTO DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN

El seguimiento de la reacción, se realiza por cromatografía en placa fina (CCP), en la cual se coloca una muestra de materia prima y una muestra de la mezcla de reacción. Este monitoreo se realizó a los 10, 15, 20 y 25 min de reacción aproximadamente. Se prueban distintas mezclas de fase móvil, en este caso y por la similitud en las estructuras químicas, se usaron mezclas de Hexano – Acetato de etilo en diferentes proporciones y se observa luego del corrimiento a la luz ultravioleta, para

determinar si aún existen rastros de materia prima o se puede dar por terminada la reacción y se revela con yodo.

Se observa si al culminar la reacción se tiene uno o más productos, de ser así se separan por cromatografía en columna, en la cual la fase estacionaria es sílica gel (60). Se emplea una columna de vidrio de aproximadamente 50 cm de longitud en la cual se mide la cantidad aproximada de sílica gel (3/4 de longitud) se empaca sellando la parte final de la columna, antes de la llave con algodón, y luego se coloca un poco de sulfato de sodio anhidro, posteriormente se coloca la sílica anteriormente medida, esta se humedece con hexano y se agita vigorosamente y se agrega a la columna y finalmente un poco de sulfato de sodio anhidro para absorber el agua que pudiera tener la mezcla de reacción.

La fase móvil que se emplea es la misma usada y probada para la cromatografía en placa fina, en general se utilizó la mezcla de Hexano – Acetato de Etilo, en proporción 70 : 30 y se da un último enjuague con un disolvente más polar para limpiar por completo la columna, en nuestro caso se usó etanol para limpiarla.

Se toman alícuotas del mismo volumen a lo largo de toda la cromatografía (en general se tomaron de 25 mL) y se realiza una placa cada 3 a 5 alícuotas, se identifican las fracciones que poseen los mismos compuestos, en caso de haber varios, se mezclan y se agrega sulfato de sodio anhidro y carbón activado a fin de eliminar agua e impurezas. Luego se purifica cada uno por recristalización y con carbón activado, monitoreándose cada uno de estos pasos con CCP.

Para separar los compuestos de impurezas y agua se agrega sulfato de sodio anhidro y carbón activado, se agita vigorosamente y se filtra al vacío, en el embudo se coloca algodón en la base del tallo, luego se coloca sílica gel 60 y tierra diatomácea, luego se agrega la mezcla de reacción y se recoge en otro matraz limpio y enjuagado con acetona.

Finalmente se elimina el exceso del disolvente que tiene la muestra por medio del rotavapor y se recristaliza el compuesto empleando solventes no polares y se emplea el rotavapor para evaporarlo. Luego se lleva a cabo la determinación del punto de fusión

por el método de Fischer (micro técnica con capilar) y posteriormente se lleva a cabo la caracterización espectroscópica para confirmar así la estructura química del compuesto.

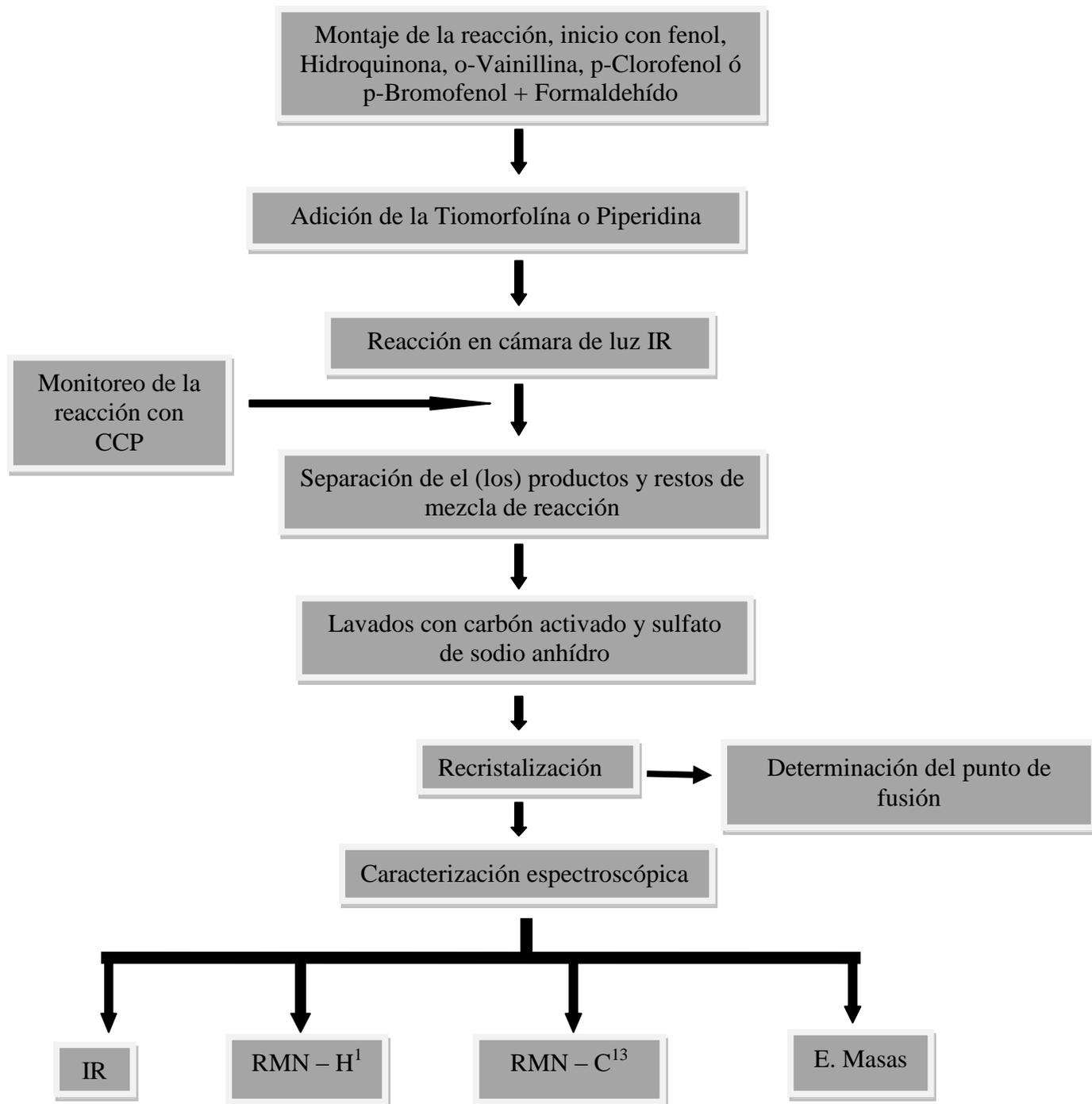
VII. 5 . 3.- CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

La determinación de los espectros de IR, se realizó en un equipo de Infrarrojo directo, marca Thermo Electric Corp., con celda de diamante, por lo que no se requirió KBr ni disolvente alguno.

Para la determinación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C , se utilizó un equipo marca VARIAN Mercury 200, con Cloroformo deuterado como disolvente y con TMS como referencia interna, se corrió a 200 MHz para RMN - ^1H y a 50 MHz para RMN – ^{13}C .

La determinación de los espectros de masas se realizó por la técnica de Ionización electrónica para el compuesto LQM – 306, con un espectrómetro de inserción directa acoplado a un cromatógrafo de gases, marca Thermo Finigan, modelo Trace 2000 y para el compuesto LQM – 310, también por la técnica de fragmentación por bombardeo atómico (FAB^+), en un espectrómetro marca VARIAN, con un rango de m/z de 10 – 2000 ppm, y con matriz de Alcohol 3 - nitrobencílico.

VII. 5.- METODOLOGÍA GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS LQM – 306.307, 310, 335, 336¹⁴



VII. 6 .- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

	Temperatura máxima de reacción (° C)	Tiempo de reacción (min)	Punto de fusión (°C) (no corregidos ²¹)	Rendimiento de la reacción (%)
LQM – 306	130	28	104 - 106	82
LQM – 307	154	23	102 – 104	85
LQM – 310	158	20	103 - 105	85
LQM – 335	150	22	172 - 174	83
LQM – 336	152	25	102 - 104	88

Tabla 3. Datos de las reacciones de síntesis y de los compuestos obtenidos

Los productos se obtuvieron de manera sólida y de los datos obtenidos de rendimientos de las reacciones realizadas, podemos observar que al ser éstos superiores al 80 %, comparados con rendimientos obtenidos en otras síntesis anteriores de compuestos de la misma serie, en las que utilizaron la metodología convencional térmica, que fueron menores al 60 %, la energía infrarroja modifica favorablemente tanto el tiempo de la reacción como el rendimiento de las mismas.

Una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por las técnicas de Espectroscopía de IR, RMN – H¹, RMN – C¹³ y Espectrometría de masas.

Caracterización espectroscópica del compuesto 4- Bromo-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)-fenol (LQM 306)

IR: (cm⁻¹): 3150 – 3100 (OH); 2950 – 2900 (C_{sp3}-H); 2000 – 1600 (Aromático); 1500 – 1400 (C=C)

¹H-NMR: (ppm): δ= 7.19 (2H, s, Ar); 3.74 (8H, m –O-CH₂-); 3.58 (4H, s, Ar- CH₂); 2.62 (8H, m –N-CH₂)

¹³C-NMR: (ppm): δ= 155.16 (C); 131.37 (C); 124.46 (CH); 110.70 (C); 53.20 (CH₂)

MS (m/z, %): (M + 1) 370 (28 %), (M + 2) 372 (27%), 285 (100%)

Caracterización espectroscópica del compuesto 4-Cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol (LQM 307)

IR: (cm⁻¹): 3100 – 3000 (OH); 3000 – 2950 (C_{sp3}-H); 2000 – 1600 (Aromático); 1475 – 1425 (C=C)

$^1\text{H-NMR}$: (ppm): δ = 10.925 (1H, s, OH); 7.060 (2H, s , Ar); 3.766 (8H, m, O-CH₂); 3.590 (4H, s, Ar- CH₂); 2.555 (8H, m, N –CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$: (ppm): δ = 154.483 (C); 128.257 (C); 123.837 (C); 123.240 (CH); 66.635 (CH₂); 58.66 (CH₂); 53.07 (CH₂)

Caracterización espectroscópica del compuesto 2,6 – Bis- (morfolin-4-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM 310)

IR: (cm⁻¹): 3100 – 3000 (OH); 3000 – 2950 (C_{sp3}-H); 2000 – 1700 (Aromático); 1550 – 1450 (C=C)

$^1\text{H-NMR}$: (ppm): δ = 10.373 (2H, s, OH); 6.450 (2H, s , Ar); 3.784 (8H, m, O-CH₂); 3.685 (4H, s, Ar- CH₂); 2.593 (8H, m, N –CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$: (ppm): δ = 145.228 (C); 118.685 (CH); 66.551 (CH₂); 52.684 (CH₂)

MS (m/z, %): (M + 1) 308 (52 %), (M + 2) 372, 222 (100%), 221 (45 %)

Caracterización espectroscópica del compuesto 2,6-Bis(piperidin-1-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM 335)

IR: (cm⁻¹): 3000 – 2950 (OH); 2950 – 2900 (C_{sp3}-H); 2000 – 1500 (Aromático); 1500 – 1400 (C=C)

$^1\text{H-NMR}$: (ppm): δ = 9.884 (2H, s, OH); 6.441 (2H, s , Ar); 3.582 (4H, m, Ar-CH₂); 2.482 (8H, s, N- CH₂); 1.614 (12H, m, N –CH₂-CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$: (ppm): δ = 150.102 (C); 121.249 (C); 115.612 (CH); 61.907 (CH₂); 53.875 (CH₂); 25.814 (CH₂); 25.992 (CH₂)

Caracterización espectroscópica del compuesto 1-[2-hidroxi-3-metoxi-5(piperidin-1-ilmetil)fenil]etanona (LQM 336)

IR: (cm⁻¹): 2925 – 2900 (C_{sp3}-H); 2000 – 1600 (Aromático); 1600 – 1500 (C=C)

$^1\text{H-NMR}$: (ppm): δ = 10.102 (1H, s, COH); 9.763 (1H, s , OH); 7.334 (2H, s, CHO-Ar-CH); 7.150 (2H, s, R-O-R-Ar- CH); 3.939 (2H, s, Ar-CH₂); 3.784 (3H, s, -O-CH₃); 2.579 (4H, s, N-CH₂); 1.671 (6H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$: (ppm): δ = 190.653 (C); 154.799 (C); 148.617 (C); 127.826 (C); 125.371 (C); 120.855 (CH); 109.550 (CH); 61.452 (CH₂); 55.936 (CH₂); 25.629 (CH₂); 23.689 (CH₂).

Para el compuesto 4- Bromo-2,6-bis (morfolin-4-ilmetil)-fenol (LQM – 306), en el espectro de IR se observan una banda asignada al OH en el rango de 3150 – 3100 cm^{-1} , después, se observa una banda que corresponde al carbono enlazado al H con hibridación sp^3 en el rango de 2950 – 2900 cm^{-1} , así mismo se observa la serie de bandas correspondientes a los compuestos aromáticos en 2000 – 1600 cm^{-1} y finalmente se presenta la banda correspondiente a la zona de los enlaces múltiples del tipo carbono unido a carbono por medio de un doble enlace, (grupo funcional alqueno) en el rango de 1500 a 1400 cm^{-1} .

En el espectro de RMN – ^1H se observan cuatro señales, un singulete en 7.19 ppm que integra para 2 H correspondientes a los H del anillo aromático, la señal en 3.74 ppm, se trata de un triplete que integra para 8 H correspondientes a los de la posición α al oxígeno del anillo morfolínico, la señal de singulete en 3.58 ppm que integra para 4 H correspondientes a los H de los metilenos en posición bencílica y finalmente se observa un triplete en 2.53 ppm que integra para 8 H de la posición α al nitrógeno del grupo morfolínico. No se observa señal correspondiente al H del grupo hidroxilo.

Para RMN – ^{13}C se observan siete señales, una en 155.16 ppm que corresponde al carbono unido al grupo hidroxilo, la señal en 131.37 ppm representa los carbonos unidos a los metilenos del anillo aromático, la señal en 124.461 ppm corresponde a los carbonos en la posición 3 y 5 del anillo aromático, la señal en 110.70 ppm corresponde al carbono aromático unido al Bromo, la señal en 66.817 ppm corresponde a los carbonos de los metilenos en posición bencílica y finalmente una señal en 53.20 ppm que se asigna a los carbonos en posición α al nitrógeno del grupo morfolínico.

En el espectro de masas se observa el pico base asignado en 285 m/z y se obtiene también el pico correspondiente a la masa del compuesto (M^+) en 370 m/z , además de que se presenta el pico $\text{M} + 2$ en 372 m/z , con una abundancia de aproximadamente 97 % con respecto al ion molecular, que se asigna a la contribución isotópica del Bromo presente en el compuesto.

Para el compuesto 4-Cloro-2,6-bis(morfolin-4-ilmetil)fenol (LQM – 307) , se encuentran espectros similares en todas las técnicas dado que el único cambio estructural es en la presencia de Cl en lugar de Br, pero para la RMN – ^1H , a diferencia del anterior, si fue posible asignar la señal de un singulete que se observa en 10.92 ppm y que integra para un solo H, en este caso el correspondiente al grupo hidróxilo.

En el caso del compuesto 2,6 – Bis- (morfolin-4-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM – 310), es posible asignar en el caso del espectro de RMN- ^1H , la señal que se observa en 10.37 ppm, que integra para 2 H, a los correspondientes a los de los hidroxilos de la hidroquinona, en el espectro de C, las diferencias básicas con respecto al compuesto anteriormente discutido radica en la señal que se observa en 145.22 ppm, que representa los carbonos aromáticos unidos a los hidróxilos. En el espectro de masas se observa el pico base asignado en 222 m/z y el pico correspondiente a la masa del compuesto (M+) en 308 m/z.

Para el compuesto 2,6-Bis(piperidin-1-ilmetil)benceno-1,4-diol (LQM – 335), se observan datos espectroscópicos muy similares a los del compuesto LQM – 310 con la diferencia de que se observa una señal adicional en el espectro de RMN – ^{13}C en 23.992 ppm correspondiente al metileno en posición para al nitrógeno de la Piperidina.

Finalmente para el compuesto 1-[2-hidroxi-3-metoxi-5(piperidin-1-ilmetil)fenil]etanona (LQM - 336), en el espectro de RMN – ^{13}C se observan 12 señales, una de ellas, en 190.65 ppm, que representa al carbono del aldehído, en 154.79 ppm, se observa una señal correspondiente al carbono aromático al que se encuentra unido el éter, otra señal en 148.61 ppm, y se trata de la que representa al carbono aromático al cuál se encuentra unido el hidroxilo, posteriormente se observa una señal en 127.82 ppm, de la señal correspondiente al carbono aromático al que está unido el grupo piperidínico, luego se encuentra otra señal en 125.37 ppm que representa al carbono aromático al que se encuentra unido el aldehído, después se observan en 120.85 y 109.55 ppm dos señales correspondientes a los metilenos restantes del anillo aromático, posteriormente, en 61.452 ppm se observa una señal que representa al metileno en posición bencílica, después en 53.69 ppm se distingue una señal correspondiente a los carbonos que se encuentran en posición α al Nitrógeno del grupo piperidínico, en 25.62 ppm, se encuentra la señal representativa de los carbonos en posición β al Nitrógeno del

grupo piperidínico, y finalmente en 23.68 ppm se observa la señal correspondiente al metileno en posición γ con respecto al Nitrógeno del grupo piperidínico.

Con respecto al espectro de RMN – ^1H , en 10.10 ppm se observa una señal que representa al Hidrógeno del aldehído, en 9.76 ppm se observa una señal correspondiente al Hidrógeno del hidroxilo, en 7.32 ppm se encuentra una señal que integra para los 2 H del metileno en posición 3 del benceno, la señal en 7.14 ppm integra igualmente para 2 H y representa a los hidrógenos unidos al carbono en posición 5 del benceno, posteriormente se detecta una señal en 3.93 ppm, que integra para los 2 H del metileno en posición β al Nitrógeno del grupo piperidínico, luego en 3.78 ppm se observa una señal que integra para 3 H correspondientes a los del metilo unido al éter, posteriormente en 2.57 ppm la señal que integra para 4 H correspondientes a los unidos a los carbonos en posición α al Nitrógeno del grupo piperidínicos y finalmente en 1.67 ppm se observa un multiplete que por la cercanía de los desplazamientos puede ser asignado a los 6 Hidrógenos restantes que corresponden a los de los metilenos faltantes del grupo piperidínico.

IX.- CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de los compuestos (LQM – 306, 307, 310, 335 y 336, respectivamente) a partir de compuestos derivados del Fenol, Morfolina y Piperidina mediante el uso de la energía infrarroja para su reacción.
- Se logró la caracterización espectroscópica mediante las técnicas de IR, RMN – ^1H , RMN- ^{13}C para los cinco compuestos y Espectrometría de masas para el compuesto LQM-306
- La radiación de luz infrarroja empleada como fuente de energía en las reacciones realizadas, redujo notablemente el tiempo de reacción con respecto a los métodos anteriormente reportados para compuestos similares en los que se empleó el reflujo⁹ y se incrementó considerablemente el rendimiento en las mismas.
- Se evaluó cada una de las reacciones y cada una de sus fases por medio de la técnica de cromatografía en capa fina haciendo uso de placas de sílica y se realizó la separación y purificación de los productos mediante la técnica de cromatografía en columna, obteniéndose cada uno de los productos de forma pura.
- Fue posible por medio de las técnicas espectroscópicas empleadas, obtener las estructuras químicas correspondientes a cada uno de los compuestos.

X.- PERSPECTIVAS

El presente trabajo servirá de base para la síntesis de nuevos análogos de la molécula guía, a fin de obtener una mayor variedad de compuestos con actividad antihipertensiva y que ofrezcan, con base en sus modificaciones estructurales, características distintas en su potencia, toxicidad, selectividad, tiempo de acción, etc., con un mejor rendimiento y en un menor tiempo de reacción.

Las moléculas sintetizadas para éste trabajo ya se encuentran en la fase de evaluación de su actividad terapéutica, sin embargo será necesario continuar el proceso de la evaluación de principio activo con pruebas de selectividad y toxicidad en distintos sistemas biológicos.

Los compuestos LQM- 335 y 336 fueron evaluados en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, como agentes capaces de inducir hipotensión en rata Wistar anestesiada, encontrándose que el compuesto LQM – 335 posee efecto sobre hipotensor significativo sobre la presión arterial media, diastólica y sistólica, no así el compuesto LQM- 336, el cuál tampoco generó efecto significativo sobre la frecuencia cardiaca en éste modelo experimental.²⁰

Todos los demás compuestos fueron evaluados también en su eficacia terapéutica, encontrándose que todos ellos poseen efecto antihipertensivo, tanto en la presión arterial sistólica, en la diastólica y en la frecuencia cardiaca en comparación con los controles Captopril y Losartán.²²

XI.- REFERENCIAS

- 1) “Innovación y Desarrollo Farmacéutico”, Román Fernando, Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana (1990), 1ª edición, México. Págs. 17 – 65.
- 2) Kumar, MBBS, MD, FRCPath, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD. “ Cap. 11 Hypertensive vascular disease”. Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5.
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. (December 2003). “Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”. Hypertension **42** (6):
- 4) Dreisbach, Albert W; Sat Sharma y Claude Kortas (feb de 2010). “Hypertension”. Nephrology: Hypertension and the Kidney. eMedicine.com.
- 5) “Farmacología Médica/DRILL”, Di Palma Joseph R., Ed. La Prensa Médica Mexicana, (1978), 4ª edición, México. Págs. 844 – 857.
- 6) “Bases Farmacológicas de la Terapéutica”, Goodman Luis y Gilman Alfred, Ed. Interamericana, (1978), 5ª edición, México. Págs. 594 – 608 y 835 – 862
- 7) “Farmacología Médica”, Craig Charles, Ed. Interamericana, (1984), México. Págs. 351 – 382.
- 8) “Velázquez/ Farmacología Básica y Clínica”, P. Lorenzo, A. Moreno, J.C.Leza, Ed. Médica Panamericana, (2005), 17ª edición, España. Págs. 377 – 407.
- 9) “Farmacología Básica y Clínica”, Katzung Bertram, Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V. (1987), México. Págs. 109 – 129.
- 10) “Farmacología” Goldstein Avram, Ed. Limusa, (1979), 2ª edición, México. Págs. 857 – 908

- 11) "Farmacología humana", Florez Jesús, Ed. Masson, 4º edición, España (2004), Págs 697 - 708.
- 12) Velázquez S. A .M. 2007. Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfolínicos del fenol, Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 13) "Estructura de las moléculas, Introducción a la Espectroscopía molecular", Barrow Gordon, Ed. Reverté, S. A., (1967), Barcelona, España. Págs. 7 – 77
- 14) Hernández M. R. 2008. Síntesis de 4-Terbutil-2-(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol y Síntesis de 4-Tterbutilfenol-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil)fenol, Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 18) Ordoñez E.G.E. 2005. Modelaje molecular y síntesis de compuestos con posible actividad inmunoestimulante, Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 19) Montuy A. C. E. 2006. 101 Problemas de determinación de estructuras de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 20) "Remington, Farmacia", Gennaro R. Alfonso, Ed. Médica Panamericana (1998), Argentina, Págs.1 – 83, 457 – 611 y 1412 – 1455.
- 20) Briones B. C. 2009. Determinación de la actividad hipotensora de los compuestos morfolínicos (LQM – 302, LQM – 312), tiomorfolínicos (LQM – 324, LQM – 337) y piperidínicos (LQM – 335, LQM – 336, LQM – 344 y LQM – 345) en rata Wistar anestesiada. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 21) "Identification of Organic Compounds", Cheronis Nicholas, Ed. Interscience publishers (1963), USA, Págs. 1 – 7, 9 – 25, 37 – 54.
- 22) Pérez C. L. 2010. Estudio Comparativo del Área Bajo la Curva del Efecto Temporal Antihipertensivo de los Compuestos Morfolínicos, Tiomorfolínicos y

Piperidínicos con Captopril y Losartán. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México.

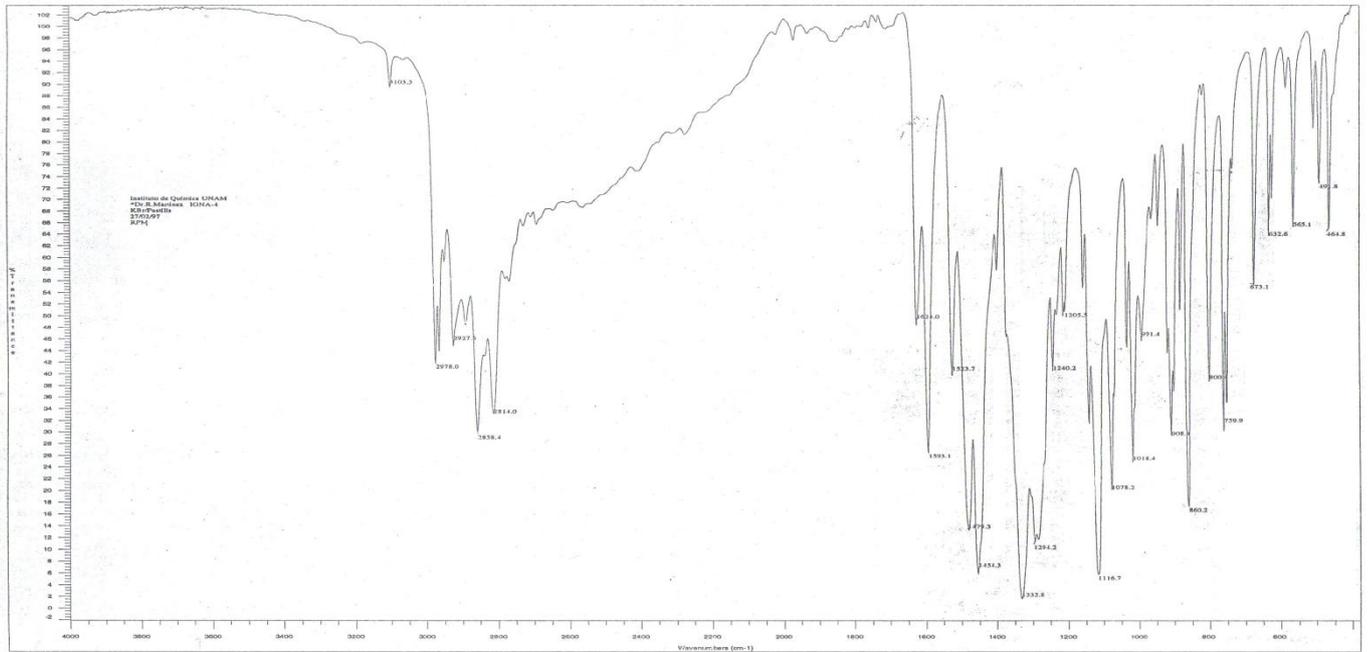
23) “NMR Spectroscopy, basic principles, concepts and applications in chemistry”, Harald Gunther, Ed. John Wiley & Sons (1994), England, Págs. 1-52, 69 – 133

24) “Mass Spectrometry, principles and applications”, De Hoffmann Edmond and Stroobant Vincent, Ed. John Wiley & Sons, 3^a ed.,(2007), England, Págs. 1-5, 15 – 17, 43 – 80.

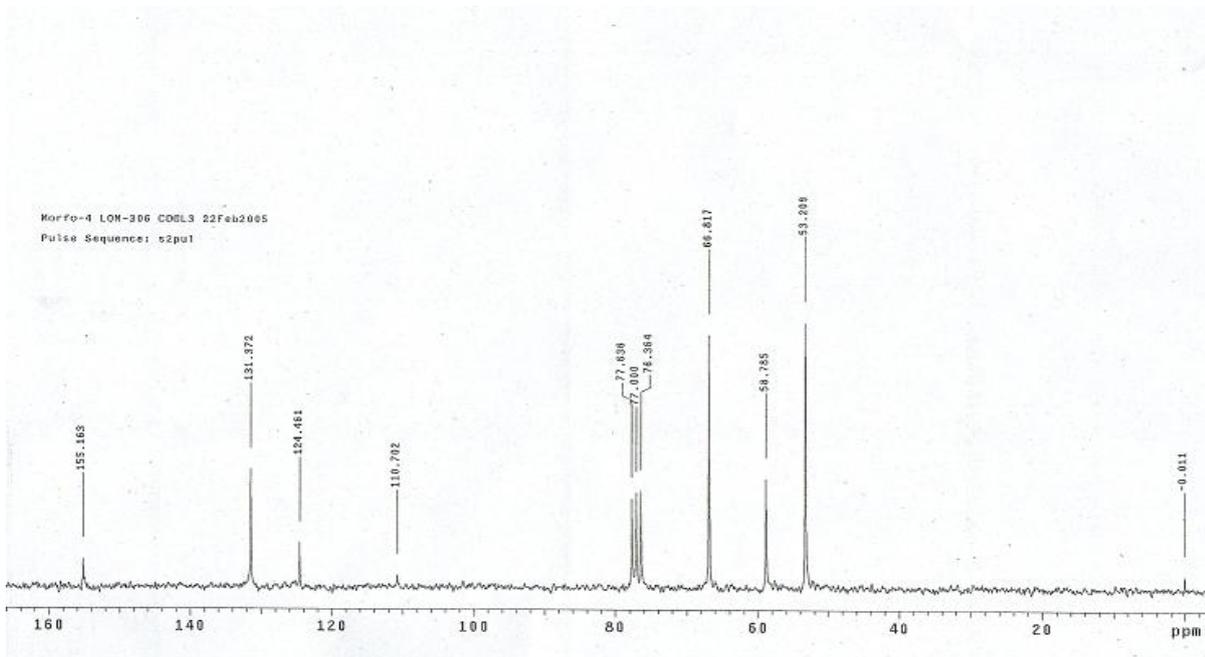
XII.- ANEXOS

XII.1.- ESPECTROS DEL COMPUESTO LQM- 306

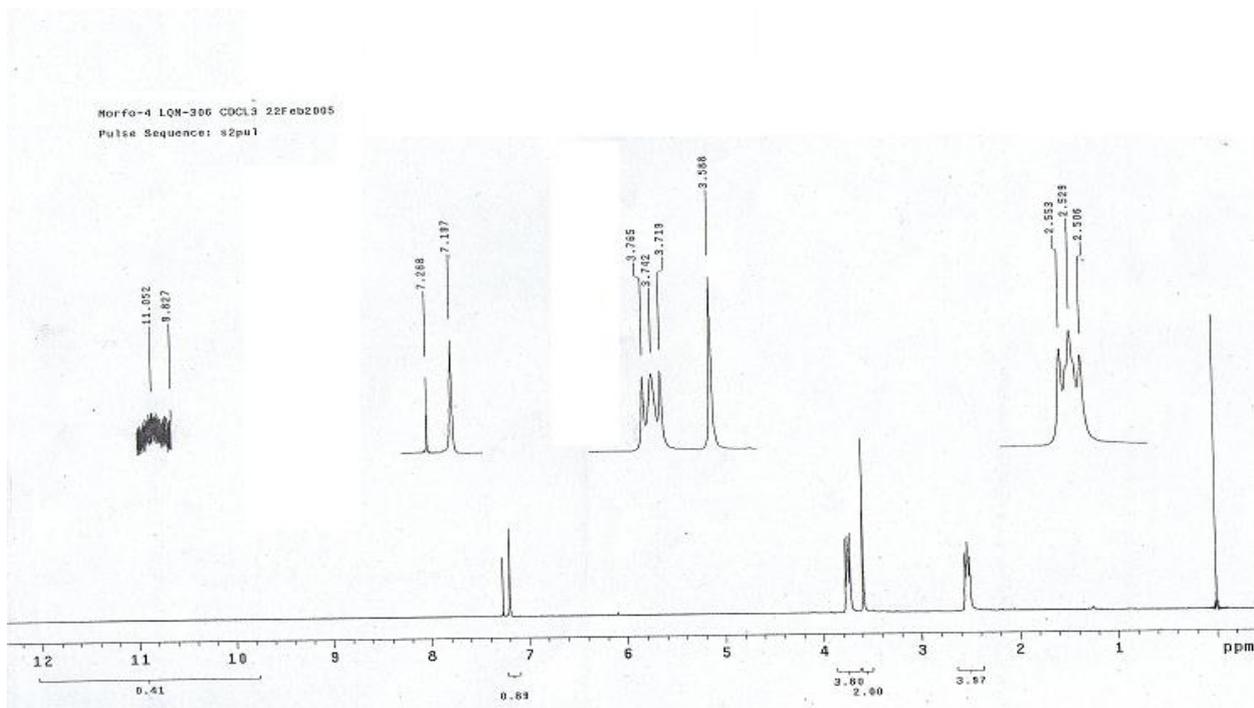
Espectro de Infrarrojo



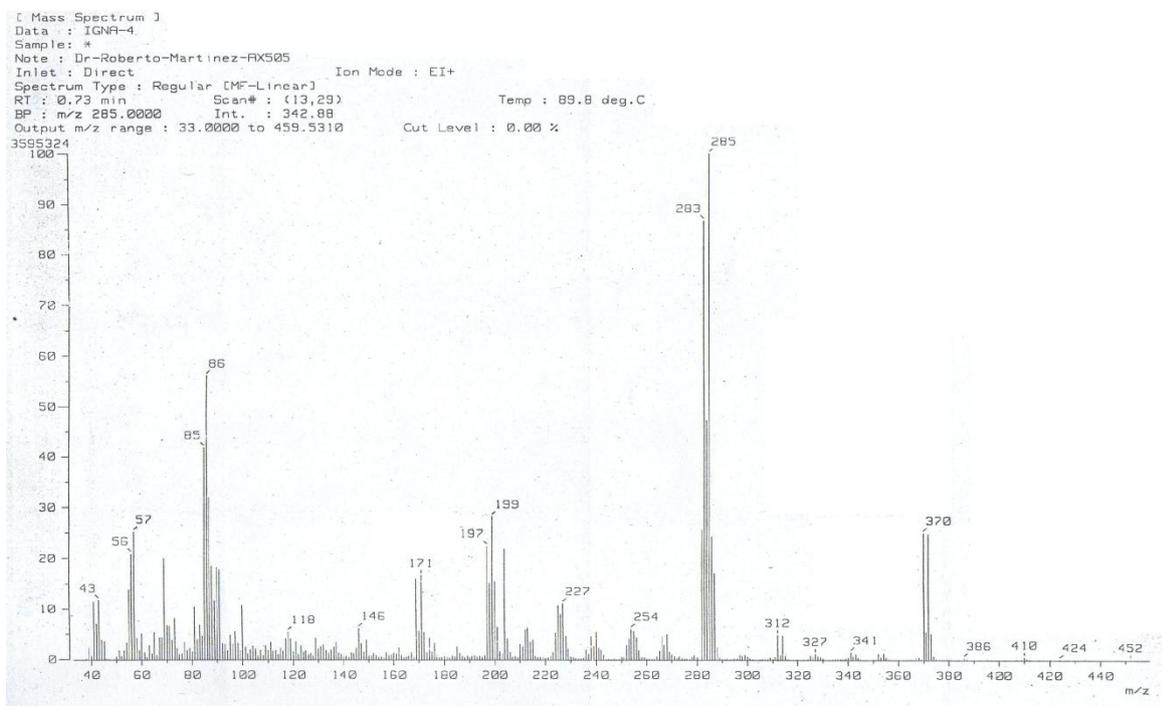
Espectro de RMN - ¹³C



Espectro de RMN - ¹H

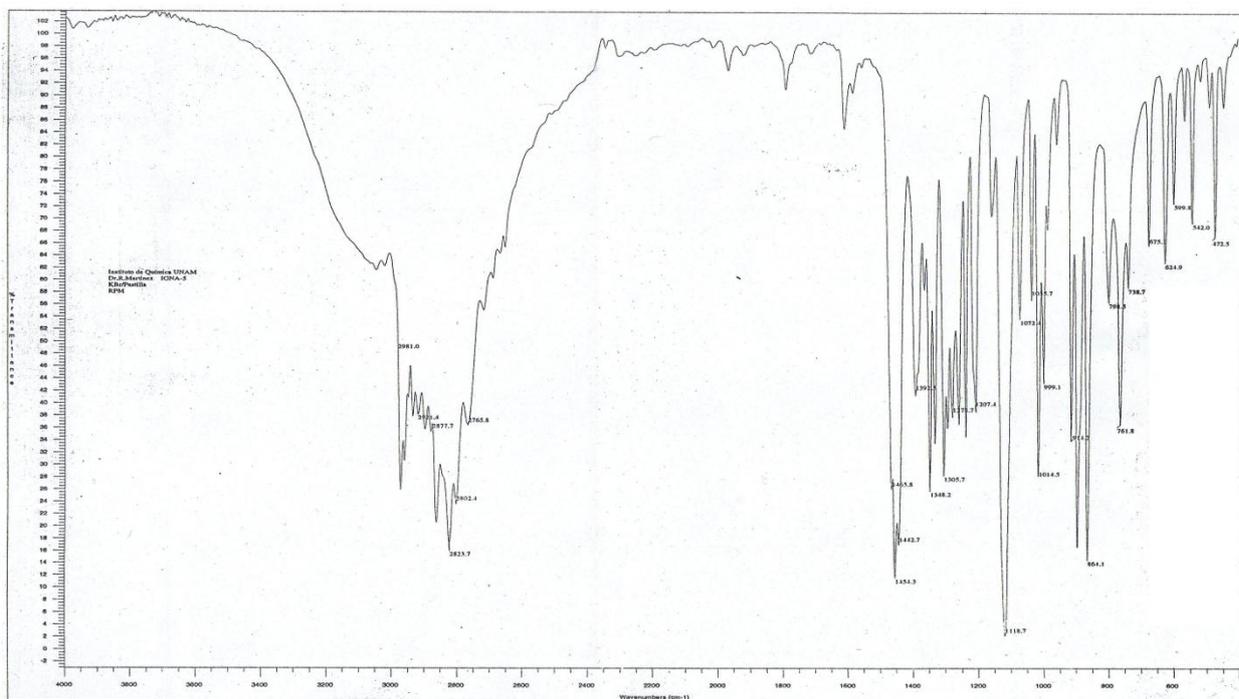


Espectro de masas

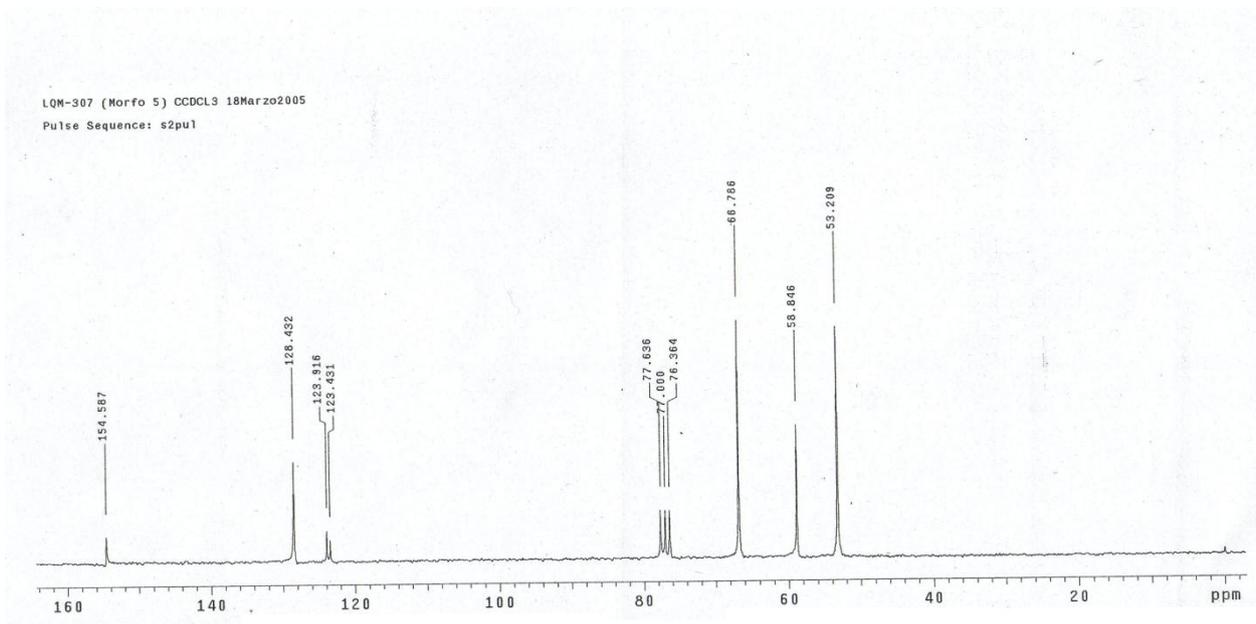


XII. 2 .- ESPECTROS DEL COMPUESTO LQM- 307

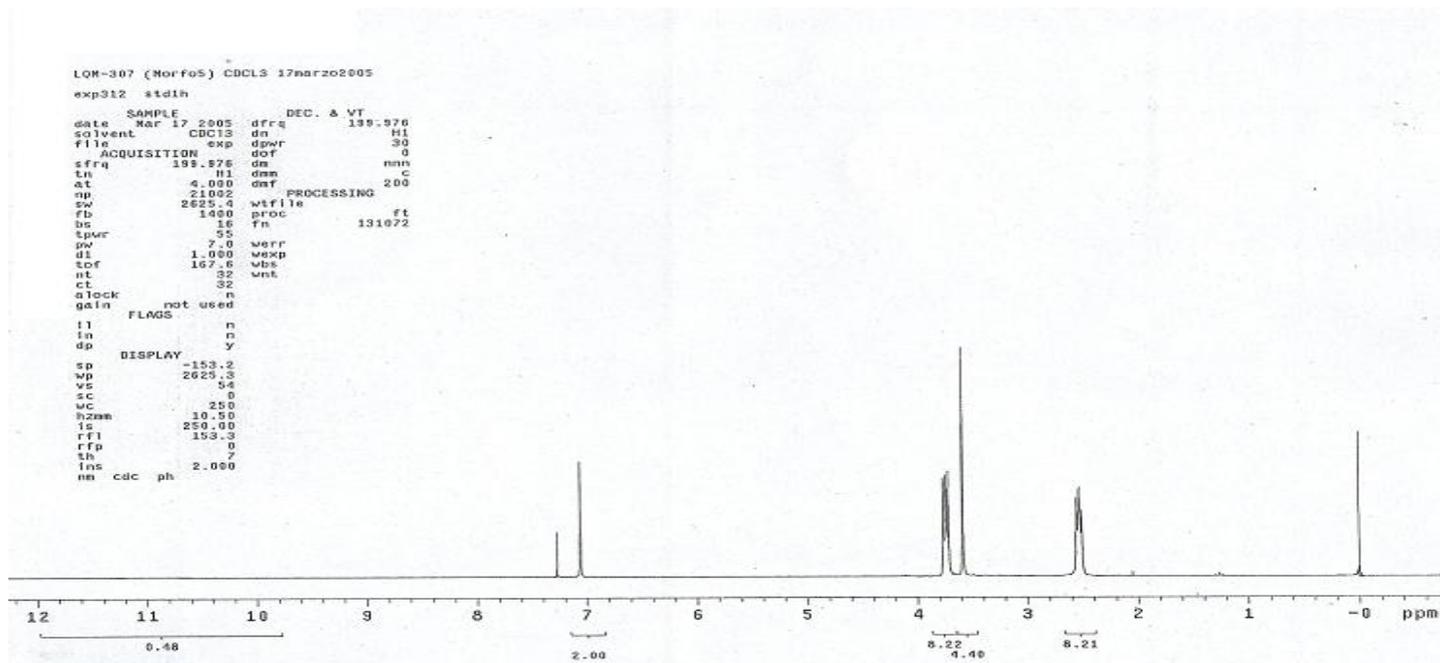
Espectro de Infrarrojo



Espectro de RMN - ¹³C

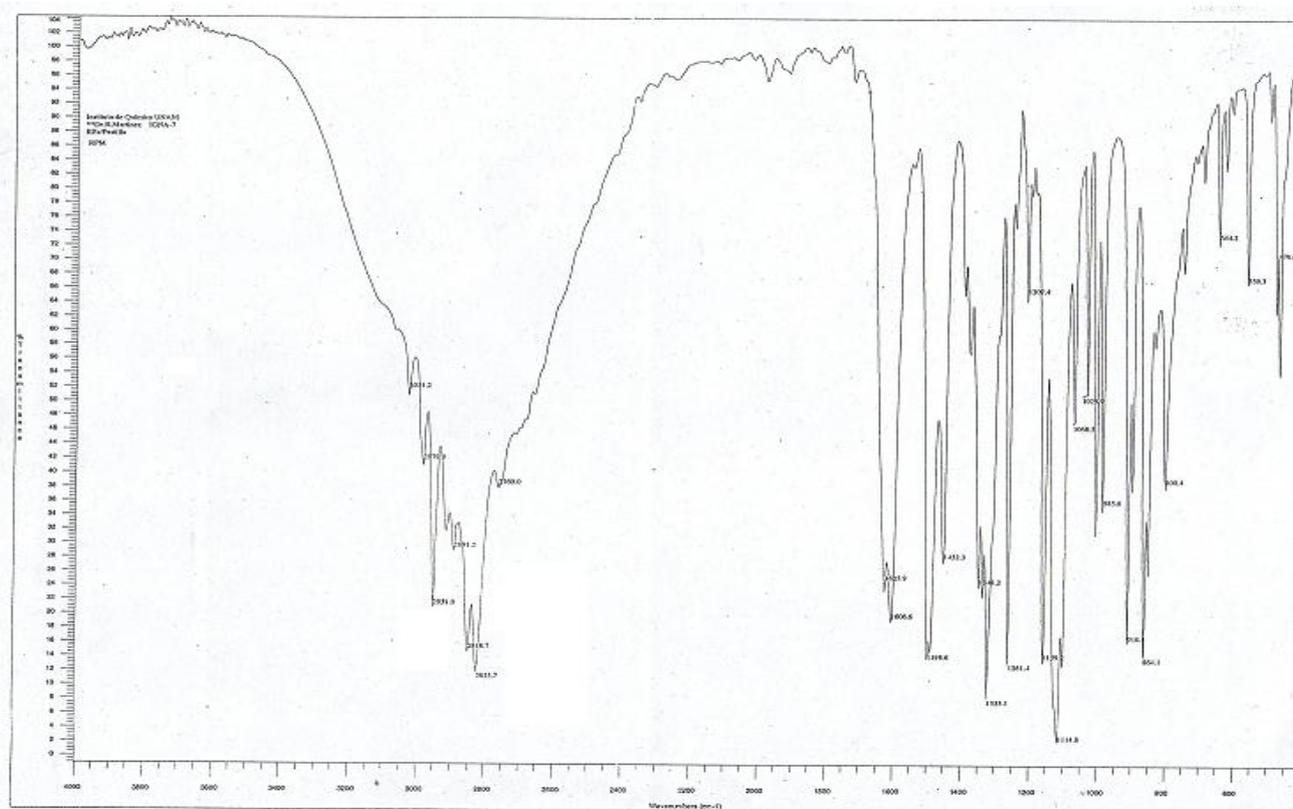


Espectro de RMN - ¹H

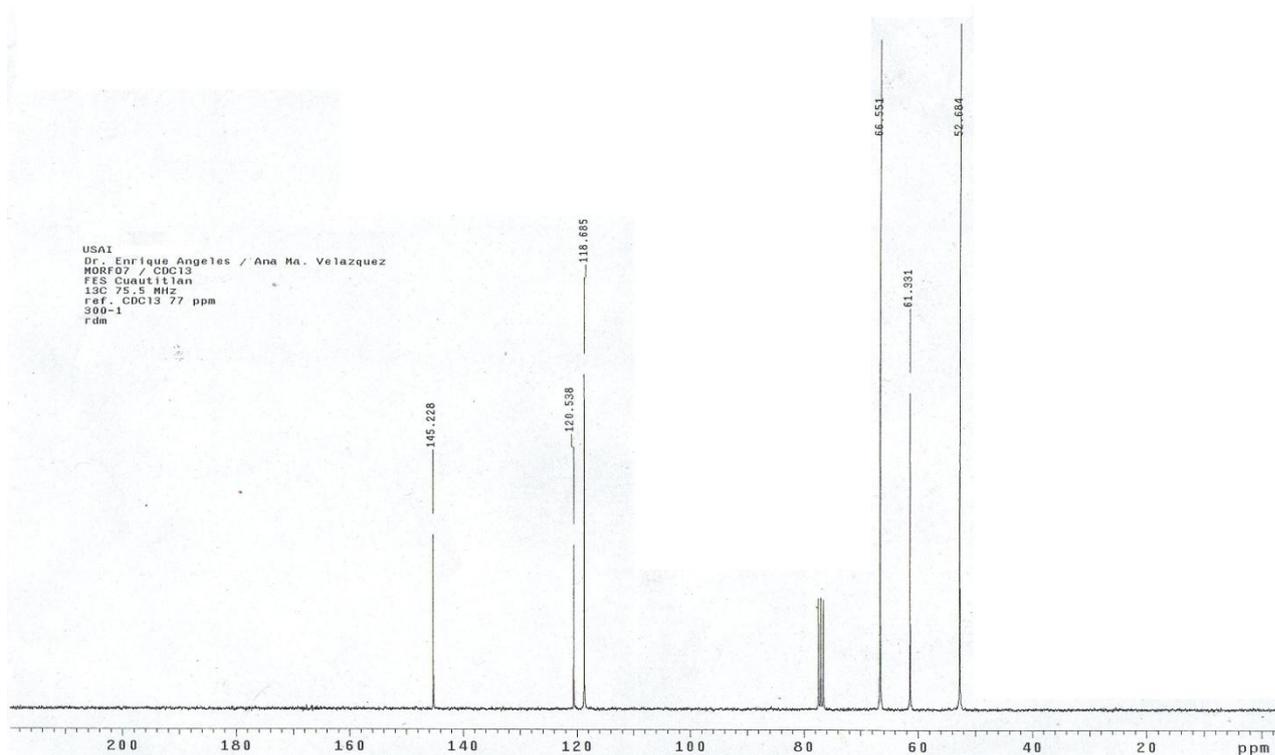


XII. 3 .- ESPECTROS DEL COMPUESTO LQM- 310

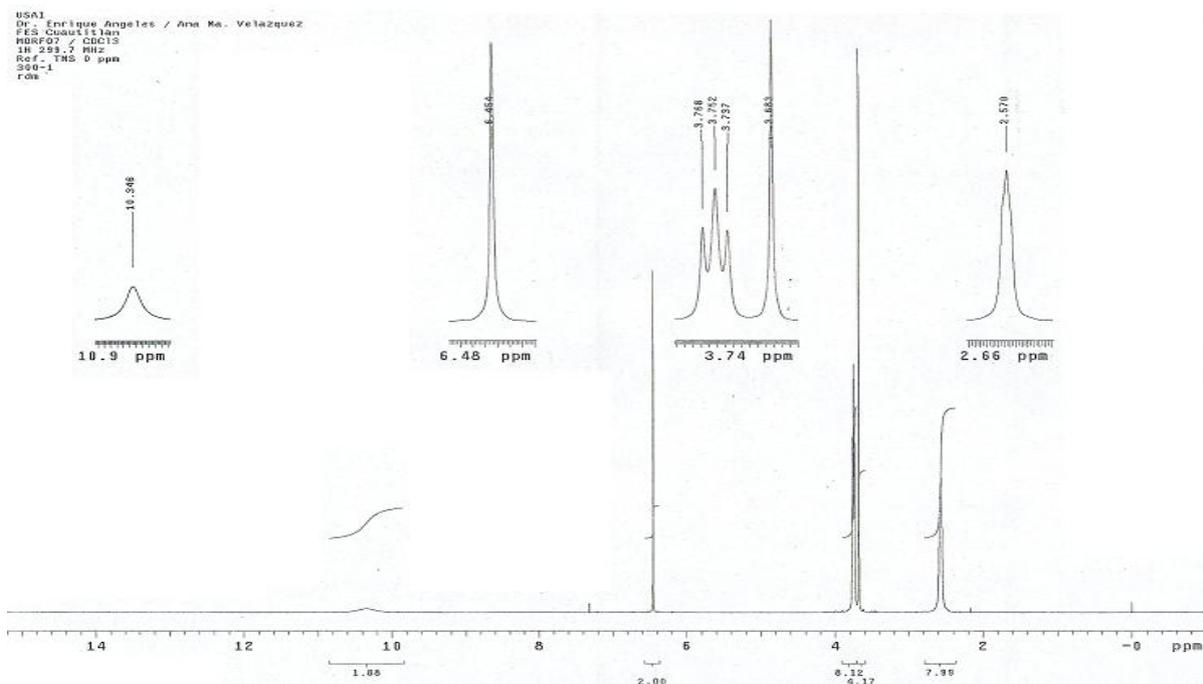
Espectro de Infrarrojo



Espectro de RMN - ¹³C

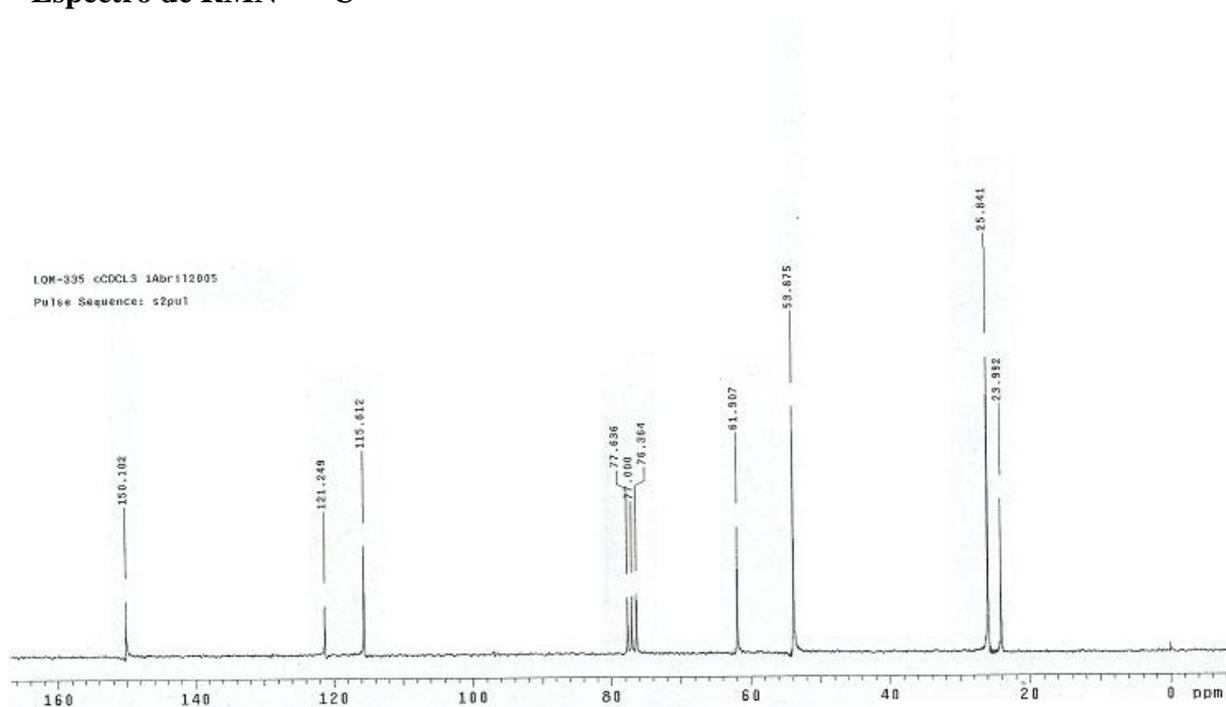


Espectro de RMN - ¹H

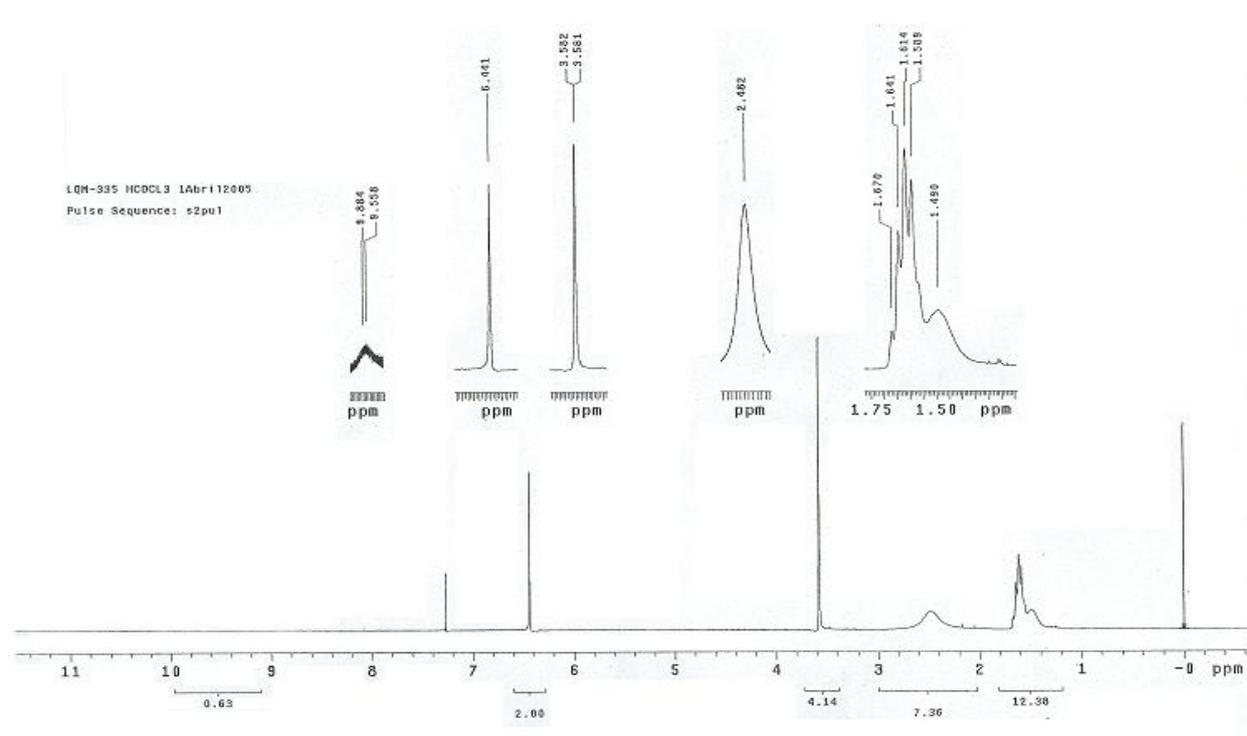


XII. 4.- ESPECTROS DEL COMPUESTO LQM- 335

Espectro de RMN – ¹³C

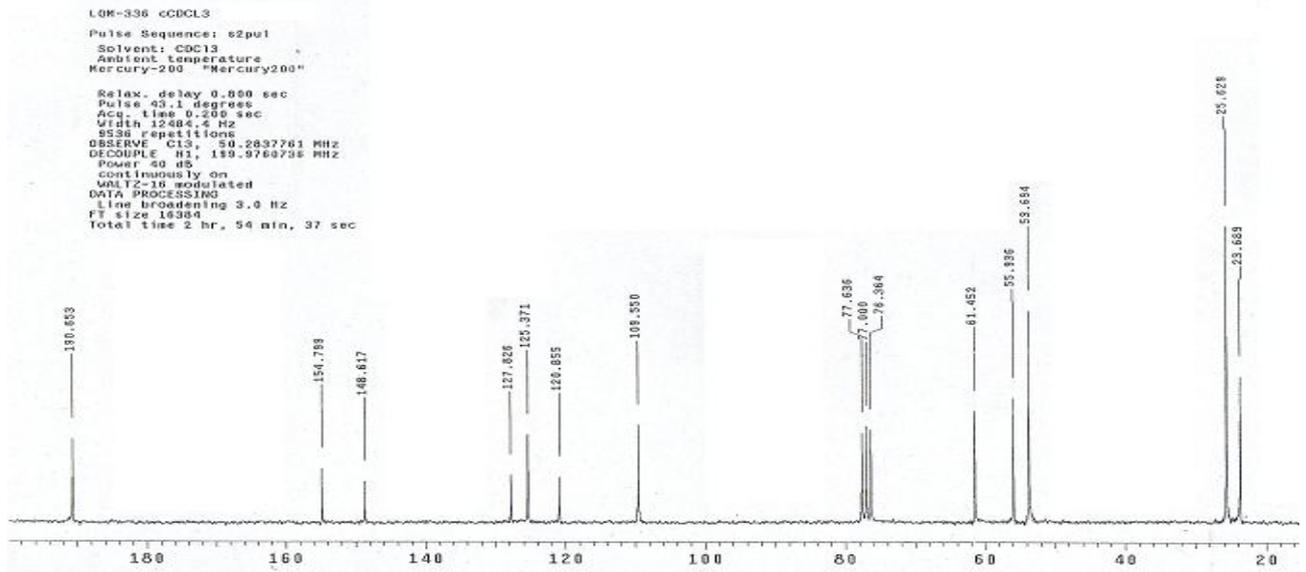


Espectro de RMN – ¹H



XII. 5 .- ESPECTROS DEL COMPUESTO LQM- 336

Espectro de RMN – ¹³C



Espectro de RMN – ¹H

