



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

SÍNTESIS ORGÁNICA DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÉSTER FENÉTICO DEL ÁCIDO CAFÉICO PERTENECIENTES A LA SERIE LQM CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

TÉSIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA INDUSTRIAL

PRESENTA:

KAREN CHABELI GERÓNIMO RAMÍREZ

ASESORES:

Dra. ANA MARIA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ
Dr. ENRIQUE RAMON ÁNGELES ANGUIANO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México de la cual me siento orgullosa haber sido estudiante de esta institución.

A los proyectos de PAPIIT/UNAM No. IN213606, IN207705, IN211108-3, PAPIIME No PE203511 y del programa Ixtli No. IX500210 de DGAPA por su apoyo parcial al desarrollo de proyecto y a la DGTIC-UNAM por el uso de la supercomputadora Kan Balam. Parte del trabajo de la Cátedra de Química Medicinal FESC-UNAM. También agradezco a F. Sotres, D. Jiménez, Moisés Hernández Duarte de la FESC-UNAM por su apoyo técnico.

Al Dr. Enrique Angeles Anguiano por sus enseñanzas en el laboratorio y por darme la oportunidad de trabajar en el Laboratorio de Química Medicinal.

A la Dra. Ana María Velázquez Sánchez por ayudarme en la revisión de mi trabajo escrito.

A la profesora Brígida del Carmen por realizar los espectros de RMN de mis compuestos y por la revisión de mi tesis.

A los profesores Ismael Salas, Luis Antonio Martínez, Roxana Olimpia por la revisión de mi tesis y sus puntos de vista para mejorarla.

A MI FAMILIA:

A mi mamá Isabel, por todo su apoyo que me brindo durante mi carrera y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi vida. A mis hermanos Isamar, Héctor, Celeste, Jesús por ser los mejores hermanos del mundo y que siempre han estado ahí apoyándome los quiero mucho. A mis tíos Rosa, Alejandrina, Hermilo, Ezquibel por todo su cariño y consejos que siempre me han dado muchas gracias. A mi papa que me ha apoyado en lo que he decido. Con ustedes he compartido grandes momentos de mi vida y que son un gran motivo para realizar todo lo que he logrado los quiero mucho a todos.

A Mónica mi amiga con la que he vivido muchas aventuras y que me aconseja siempre muchas gracias por todo te quiero amiga.

A mi novio Jorge que siempre ha estado presente en todo momento que siempre me ha apoyado y comprendido muchas gracias te amo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
GENERALIDADES.....	6
1. El Propóleo.....	6
1.1 Presentación y conservación del propóleo.....	7
1.2 Composición del propóleo.....	8
1.3 Usos del propóleo.....	8
2. Ester fenílico del ácido caféico (CAPE).....	9
2.1 Síntesis del cape.....	12
2.2 Síntesis y evaluación de amidas de ácido caféico.....	13
2.3 Comparación entre el CAPE y CAPA.....	16
3. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS.....	17
3.1. Espectroscopia en el infrarrojo.....	17
3.1.1 Las amidas.....	17
3.2 Constantes de acoplamiento $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$	18
4. Métodos de síntesis.....	18
4.1 Síntesis de los derivados de ácido cinámico.....	18
4.1.1 Reacción de Perkin.....	18
4.1.2 Condensación de Knoevenagel-Doebner.....	19
4.2 Síntesis de las amidas.....	21
4.2.1 Condensación de ácidos carboxílicos con aminas: síntesis directa de amidas.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS PARTICULARES.....	23
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	24
5.1 Método de síntesis de los derivados de ácido cinámico.....	24
5.2 Método de síntesis de amidas.....	25
6. RESULTADOS.....	26

7. DISCUSION.....	34
8. CONCLUSIONES.....	40
PROSPECTIVAS.....	40
GLOSARIO.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXO.....	46

INDICE DE ESPECTROS

Espectro IR Acido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM 711).....	46
Espectro IR Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713)	47
Espectro IR Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747).....	48
Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -716).....	49
Espectro IR N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -725).....	50
Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -749).....	51
Espectro IR N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -739)	52
Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -748).....	53
Espectro de RMN ¹³ C Ácido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM-711).....	54
Espectro de RMN ¹ H Ácido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM-711).....	55
Espectro RMN ¹³ C Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713).....	56
Espectro de RMN ¹ H Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713).....	57
Espectro de RMN ¹³ C Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747).....	58
Espectro de RMN ¹ H Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747).....	59
Espectro de RMN ¹³ C N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -716).....	60
Espectro de RMN ¹ H N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -716).....	61
Espectro RMN ¹³ C N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -725).....	62
Espectro RMN ¹ H N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -	

725).....	63
Espectro RMN ¹³ C N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -	
749).....	64
Espectro RMN ¹ H N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -749).....	65
Espectro RMN ¹³ C N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -	
739).....	66
Espectro RMN ¹ H N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -	
739).....	67
Espectro RMN ¹³ C N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -	
748).....	68
Espectro RMN ¹ H N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -	
748).....	69

RESUMEN

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de compuestos con estructura similar (homólogos) al Éster Fenético del Ácido Caféico (CAPE por sus siglas en inglés). Este éster se encuentra presente en el propóleo de las abejas y ha mostrado actividad biológica como antineoplásico quimioprotector, por lo que se pretende buscar así posibles beneficios en el área de la salud.

La síntesis se realizó mediante la reacción de Knoevenagel-Doebner, partiendo de aldehídos aromáticos y ácido malónico se generaron derivados del ácido cinámico. Para obtener las amidas correspondientes derivadas de los ácidos cinámicos se llevó a cabo la reacción de condensación directa, como producto final se obtuvo un compuesto derivado del CAPE, posteriormente los compuestos obtenidos se purificaron y se caracterizaron mediante la espectroscopía de infrarrojo y la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN ^1H y RMN ^{13}C).

Los fármacos denominados antitumorales o antineoplásicos se definen como aquellas moléculas capaces de interferir en el proceso de desarrollo de ciertos tumores malignos (cáncer) y por lo tanto presentan la posibilidad de ser administrados para combatirlos.

Este proyecto es la parte inicial de un proceso en el cual se estudiará la relación entre la estructura química y la actividad biológica y se diseñarán fármacos que reduzcan el desarrollo de los procesos cancerígenos.

El trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de las células que componen las distintas partes de nuestro organismo. En un individuo sano, las células se dividen y después, como todo ser vivo, mueren; este proceso de muerte, o suicidio celular, también se denomina apoptosis (figura 1).



Figura 1. Proceso de suicidio celular.

Durante los primeros años de vida, las células se multiplican con rapidez, hasta alcanzar la edad adulta, en ese momento la división celular se produce para reparar los tejidos que se van deteriorando o combatir determinadas lesiones. A diferencia de las células sanas, las cancerosas continúan multiplicándose, por un cúmulo de causas, en las que pueden influir factores genéticos y exógenos (estilo de vida, medio ambiente, infecciones víricas, etc.) Esta continua división celular produce acumulaciones de células o bultos anómalos, conocido como un "tumor" o "neoplasma". Si la tasa de división celular es relativamente rápida y no hay señales de "suicidio" en lugar de activar la muerte celular, el tumor crecerá rápidamente de tamaño; si las células se dividen más lentamente, el crecimiento del tumor será más lento. Sin importar la tasa de crecimiento, los tumores finalmente aumentan de tamaño debido a que nuevas células se están produciendo en cantidades mayores de lo que es necesario. A medida que más y más de estas células con capacidad para dividirse se acumulan, la

organización normal del tejido gradualmente se altera (figura 2).

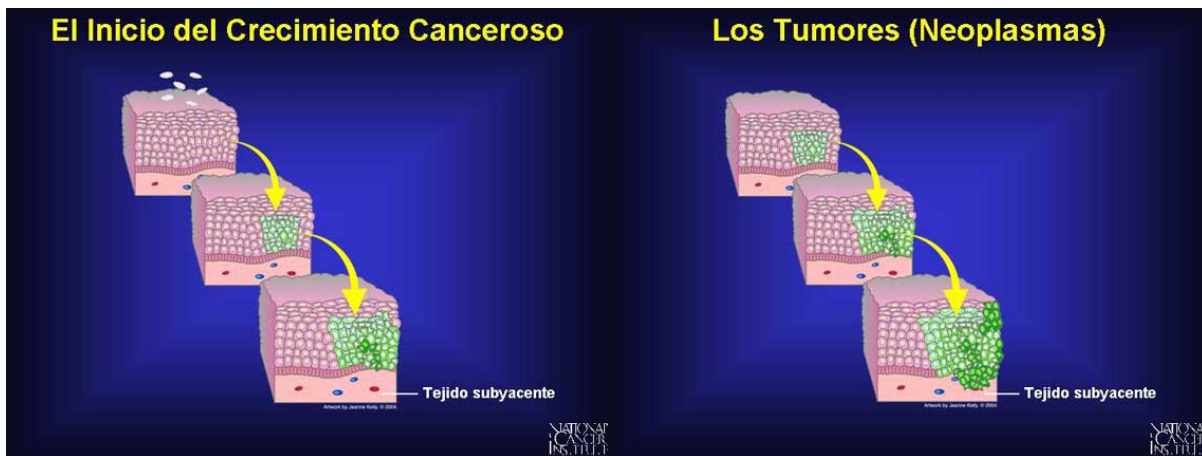


Figura 2. Crecimiento canceroso

Los cánceres son capaces de diseminarse a través de todo el cuerpo mediante dos mecanismos: invasión y metástasis. La invasión se refiere a la migración y penetración directa de las células cancerosas en los tejidos vecinos. La metástasis se refiere a la habilidad de las células cancerosas para penetrar dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo. (Carrasco-Legleu Claudia E., 2004)

Dependiendo si los tumores se pueden diseminar o no por invasión y metástasis, se clasifican como benignos o malignos. Si el tumor es benigno, las células se multiplican de forma descontrolada, pero no se extienden a otras partes del organismo por lo tanto, ellos sólo crecen localmente. Generalmente, los tumores benignos no ponen en peligro la vida, aunque si continúan creciendo, la presión puede terminar afectando a los órganos cercanos, por lo que suele ser necesario extirparlos. En cambio, si el tumor es maligno (cáncer), las células que lo forman tienen capacidad para extenderse a otras áreas del organismo y también pueden crecer en estos órganos.

El cáncer humano, en muchas de sus manifestaciones se asocia con la forma de vida, aunque se han identificado neoplasias malignas relacionadas con antecedentes infecciosos, exposición a radiaciones y la actividad hormonal, por lo que continúan las investigaciones enfocadas a instrumentar acciones preventivas específicas y en la

búsqueda del incremento de la eficacia de los tratamientos para reducir la reaparición de la enfermedad.

Las sustancias químicas y la radiación que son capaces de activar el desarrollo del cáncer se llaman "carcinógenas". Además de éstas, algunos virus también pueden provocar el desarrollo del cáncer. En general, los virus son agentes infecciosos pequeños que no pueden reproducirse por sí solos, sino que penetran dentro de las células vivas y causan que la célula infectada produzca más copias del virus. En realidad, sólo unos cuantos virus que infectan a las células humanas causan el cáncer. Incluidos en esta categoría están los virus implicados en el cáncer del cuello del útero (matriz), cáncer de hígado y ciertos linfomas, leucemias y sarcomas. Por ejemplo el virus Epstein-Barr causa Linfoma de Burkitt, el virus del papiloma humano causa el cáncer cervical, el virus de la hepatitis B causa cáncer en el hígado, el virus linfotrópico de célula T humano causa leucemia de célula T en adultos, el Herpes virus asociado con sarcoma de Kaposi (HVSK) causa sarcoma de Kaposi.

Los virus no son los únicos agentes infecciosos que han sido implicados en el cáncer humano. La bacteria *Helicobacter pylori* puede causar úlceras en el estómago y también ha sido relacionada con el desarrollo del cáncer de estómago. Las personas infectadas con *H. pylori* tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de estómago. Algunos estudios están en el proceso de definir las interacciones genéticas entre este agente infeccioso y sus tejidos huéspedes que podrán explicar por qué se desarrolla el cáncer. (Cancer.gov, 2006)

El cáncer se encuentra en el tercer lugar dentro de las causas de muerte en México. En la medida en que aumenta la expectativa de vida entre la población, crece la pandemia, en particular el cérvico-uterino y de próstata. Las incidencias más frecuentes en varones es por el cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon, recto, esófago y próstata, y para las mujeres, el de mama, pulmón, estómago, colon, recto y cérvico-uterino.

De los 16 mil nuevos casos de cáncer cérvico-uterino que se presentan cada año, cinco mil terminan en decesos. En México el 3% padecen esa enfermedad, mientras que en

Estados Unidos del 0.005%. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2007 en el país, el cáncer representó la tercera causa de muerte entre mujeres, con 35 mil 303 defunciones (15.4%), sólo por debajo de los decesos por enfermedades del sistema circulatorio, las endocrinas, nutricionales y metabólicas. En los hombres, constituyó la cuarta, con 33 mil 509 decesos (11.8%), debido al cáncer de próstata.

De acuerdo al INEGI, los tres principales tipos de neoplasia que causaron defunciones en mujeres, fueron el de mama (13.8%); cuello del útero (12.1%), e hígado (7.6%). En varones, el de próstata (15.7%), tráquea, bronquios y pulmón (14%), y estómago (9%).

El cáncer de pulmón es el que provoca un mayor número de defunciones en el mundo; otros tipos, como los de próstata, mama y colon son más frecuentes en regiones desarrolladas, mientras que el de hígado, estómago y cérvico-uterino ocupan los primeros lugares en países en desarrollo. (INEGI, 2010)

Los estudios sugieren que las diferencias en la dieta también pueden jugar un papel importante en la determinación del riesgo de desarrollar cáncer. Ejemplos de agentes carcinógenos el humo del cigarro, los rayos ultravioleta, los rayos X, rayos α y γ y el alcohol. El limitar el consumo de grasas y la ingestión de calorías parece ser una estrategia posible para disminuir el riesgo de desarrollar algunos cánceres, por eso las personas que consumen grandes cantidades de carnes, las cuales son altas en grasas y grandes cantidades de calorías exhiben un riesgo incrementado de desarrollar cáncer, especialmente el cáncer de colon. A diferencia de los factores como la grasa y las calorías, las cuales parecen aumentar el riesgo de desarrollar cáncer, otros componentes de la dieta pueden reducir dicho riesgo. La evidencia más considerable se ha obtenido de las frutas y verduras, cuyo consumo está sumamente correlacionado con una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer. (Cancer.gov, 2006)

GENERALIDADES

1. El Propóleo

El propóleo tiene su origen en los brotes jóvenes de los árboles, pero también en las fracturas y golpes que sufren estos, de donde brota resina. El propóleo es un material resinoso colectado por las abejas obreras de la especie *Apis mellífera*, a partir de los exudados de las cortezas y diversos tejidos de las plantas. Los materiales colectados, son triturados, humedecidos con saliva, secreciones enzimáticas, mezclados con la cera producida por las glándulas ceras y finalmente transportados por las abejas hacia la colmena, donde cumplen diversas funciones, tales como, mantener la colmena libre de bacterias y hongos patógenos, actuar como soporte estructural para cubrir rendijas y agujeros, regular la temperatura en el interior de la colmena y evitar la entrada de otros organismos, los cadáveres de los insectos y pequeños vertebrados que logran entrar a la colmena y que no pueden expulsar por su tamaño son momificados con propóleo. Gracias a la acción antibacteriana y antivírica del propóleo la colmena es uno de los lugares más estériles conocidos en la naturaleza. En la figura 3 se observa a las abejas *Apis mellífera* colectando y elaborando propóleo.

El término propóleo proviene del griego *Propolis* que significa “defensa de la ciudad” (Pro-antes de Polis-ciudad, lo cual se traduce como defensas antes de la ciudad o defensor de la ciudad).

Desde tiempos antiguos se han reconocido las propiedades terapéuticas del propóleo. Los Asirios también lo emplearon para cicatrización de heridas y curación de tumores, los egipcios conocían sus propiedades anti-putrefactivas y lo usaban para embalsamar cadáveres, en Grecia y Roma se empleaba como antiséptico, cicatrizante, en el tratamiento de heridas y como desinfectante bucal. Las civilizaciones del Nuevo Mundo, también conocieron sus propiedades; se conoce que los Incas emplearon el propóleo como agente antipirético se ha utilizado como medicina antiinflamatoria por siglos. (Rajan Pandinchare, 2001)



Figura 3. Abeja *Apis mellífera* colectando y elaborando propóleo.

1.1 Presentación y conservación del propóleo

El propóleo presenta una consistencia variable, dependiendo de su origen y de la temperatura. Hasta los 15°C es sólido y se torna más maleable a medida que aumenta la temperatura. Su punto de fusión varía entre 60 a 70 °C, llegando en algunos casos hasta 100°C. Su color también es variable, de amarillo claro a marrón oscuro, pasando por una gran cantidad de tonos castaña ó dependiendo del origen vegetal puede presentar color pardo a negro. Su olor también es muy variable, generalmente es

agradable, y en algunos casos recuerda a su origen vegetal, mientras que en otros casos posee olor predominante a cera. (Saiz, 2010)

1.2 Composición del propóleo

La composición química del propóleo es variable, ya que ésta depende del sitio de recolección y por lo tanto de los diferentes ecosistemas donde las abejas recolectan los exudados y las secreciones de las plantas. Por lo cual definir la composición química de éstos materiales es un trabajo arduo, especialmente en muestras de origen tropical. Sin embargo, se puede decir que en general los propóleos están compuestos por 50% de resinas, 30% de ceras, 10% de aceites esenciales, 5% de polen y 5% de sustancias orgánicas y minerales. Los análisis de composición química de este producto apícola han permitido la identificación de por lo menos 300 compuestos, entre los que se incluyen flavonoides, ácidos carboxílicos aromáticos y sus ésteres, aldehídos, cetonas, ácidos grasos y sus ésteres, terpenos, esteroides, aminoácidos, polisacáridos, hidrocarburos y fenoles.

Los compuestos fenólicos o polifenoles han sido reconocidos por su amplio espectro de actividades biológicas, tales como anticancerígenos, antiinflamatorios, inmunomoduladores, analgésicos y antioxidantes. Se ha establecido que la mayoría de los compuestos bioactivos encontrados en propóleos son compuestos fenólicos, sin embargo, la concentración de éstos puede variar sustancialmente de acuerdo al origen de las muestras y así mismo pueden variar las propiedades biológicas que se les atribuyen.

Diversos estudios han demostrado una correlación directa entre el contenido de fenoles totales y actividades biológicas presentes en los propóleos, como actividades antioxidante y antimicrobial. (García, 2009)

1.3 Usos del propóleo

En la actualidad este producto tiene mucha aplicación en la industria médico-farmacéutica, alimenticia, cosmética, entre otras debido a la diversidad de su

composición química de este producto apícola, el propóleo se usa comúnmente en la fabricación de goma de mascar, cosméticos, ungüentos, cremas para la piel y comprimidos. Se usa frecuentemente en alimentos y bebidas con el propósito de mantener o mejorar la salud. (García, 2009)

Es un producto natural de abeja, contiene varios compuestos químicos y exhibe un amplio espectro de actividades que incluyen actividades antimicrobianas, antitumorales y antiinflamatorias. (Chen Jian-Hong, 1996)

2. Ester fenílico del ácido caféico (CAPE)

El éster fenílico del ácido caféico (CAPE), es un componente del propóleo, y ha sido identificado como uno de los principales principios biológicamente activos en el propóleo con propiedades como quimioprevención, antitumoral, neuroprotector, antiviral, antibacterial, antiinflamatoria, antiesclerótica, antioxidante, inmunoestimuladora, citostática y antifúngica. (Carrasco-Legleu Claudia E., 2004) (Carrasco Legleu Claudia E., 2006) (Chen Jian-Hong, 1996) (Ilhan Atilla, 1999) (Son Sopheak, 2001) (Widjaja Arief, 2008)

El CAPE incrementa la celularidad del tejido hematopoyético y el número de leucocitos en la sangre y en tratamientos combinados con un agente quimioterapéutico (Epirubicina) inhibió profundamente la formación de metástasis. Pruebas realizadas con CAPE, Quercetina, Crisina y Naringenina inhibieron efectivamente el crecimiento y proliferación de tumores, disminuyendo el número total de células tumorales presentes en la cavidad peritoneal y el volumen de fluido inducido por éstas, incrementando el número de células polimorfonucleares y previniendo la formación de tejido precancerígeno. (Alimentos, 2008)

El CAPE inhibe la metástasis y la capacidad invasiva y proliferativa de las células cancerígenas ya que es un potente inhibidor específico para factores nucleares de transcripción que son activados en tejidos tumorales e inhibe tanto la actividad de las metaloproteinasas activadas, enzimas proteolíticas que juegan un importante rol en la metástasis tumoral por hidrolisis de la matriz extracelular y de otros sustratos. Reduce

la invasión, motilidad, migración celular y formación de colonias de células tumorales debido a que inhibe las proteínas que causan la metástasis.

Los ésteres del ácido caféico inhiben el crecimiento tumoral, tanto en células de adenocarcinoma colónico humano como en lesiones precancerosas inducidas en colon de rata, observándose que inhiben de forma significativa la incidencia y la multiplicidad, invasiva y no invasiva, de los adenocarcinomas de colon en la carcinogénesis inducida por azoximetano subcutáneo en ratas macho. Los derivados de ácidos p-cumáricos actúan contra el hepatocarcinoma, los ésteres del ácido caféico inhiben el cáncer de mama y el melanoma. (Saiz, 2010)

El cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular CHC) es el quinto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Aunque millones de personas viven con cáncer o han recibido tratamiento médico para ello, la prevención sigue siendo la mejor opción. La quimioprevención se basa en la hipótesis de la interrupción de los eventos biológicos que intervienen en alguna etapa de la carcinogénesis puede disminuir la incidencia de cáncer. Hay tres principales etapas de la carcinogénesis: **iniciación**, cuando las mutaciones se producen en las células; la **promoción**, cuando la expansión clonal de las células se inició y se forman lesiones preneoplásicas; y la **progresión**, cuando las lesiones preneoplásicas se convierten en tumores a través de un aumento de cambios genéticos y metabólicos. Estas etapas constituyen un largo proceso durante el cual la quimioprevención puede ser aplicada.

Las propiedades anticancerígenas del CAPE se han estudiado en el modelo de hepatocitos modificados resistentes. Sus efectos han sido puestos a prueba cuando se administra el CAPE antes de las fases de inicio y promoción. Administrando CAPE en varias dosis durante la promoción causó una disminución del 90% en la estimulación de γ -glutamiltanspeptidasa positiva GGT+ (marcador de laboratorio de enfermedad hepática) en focos en el día 25; disminuciones en marcadores de lesiones preneoplásicas, la actividad GGT, y la cantidad de proteína glutatión-S-transferasa clase Pi (GST-p) también fueron observados.

Las isoformas CYP1A1/2 y CYP2B1/2 del citocromo P450 participan en el metabolismo de dietilnitrosamina (DEN), se ha demostrado que usando CAPE se

reduce la actividad enzimática asociadas con las isoformas, por esa razón reduce la bioactivación de los agentes carcinógenos como benzo[a]pireno. (Beltrán-Ramírez Olga, 2008)

El CAPE en por lo menos 3 modelos diferentes de carcinogénesis, ha demostrado que inhibe la inducción de tumores o neoplasias. Inhibe el cáncer de colon inducido por azoximetano, también reprime la inducción de tumores en la piel del ratón cuando el proceso cancerígeno se inicia por dimetilbenzo-(a)-antraceno, inhibe la formación del tumor intestinal en un 63% en un modelo de ratones de la poliposis adenomatosa familiar que se manifiesta por la aparición de tumores intestinales en forma similar. (Carrasco-Legleu Claudia E., 2004)

El CAPE ha sido ampliamente utilizado en investigaciones relacionadas con el estrés oxidativo. El uso del CAPE en combinación con el tratamiento contra el cáncer (quimioterapia) es seguro y de protección contra la toxicidad del tratamiento del cáncer presentando un efecto sinérgico. El CAPE se comporta como un captador de radicales libres de oxígeno. El CAPE es una molécula pequeña y lipofílica y por lo tanto entra fácilmente en las células al cruzar las membranas celulares. El CAPE es el éster del ácido caféico, un derivado del ácido fenólico. Hay dos grupos principales de ácidos fenólicos: ácidos hidroxibenzoico y ácidos hidroxicinámicos. Derivados del ácido hidroxicinámico presentan más actividad antioxidante que los hidroxil derivados del ácido benzoico ya que la presencia del ácido carboxílico α , β -insaturado en el ácido cinámico garantiza una mayor eficacia antioxidante que el grupo COOH en ácido benzoico. La presencia de sustituyentes diferentes en la estructura de fenol modula sus propiedades antioxidantes, en particular, su capacidad de donar hidrógeno. En general, sin sustituir el fenol está inactivo como donante de hidrógeno y el monofenol es un antioxidante menos eficiente que los polifenoles. La introducción de grupos donadores de electrones como el grupo hidroxilo en posición orto o para aumenta la actividad antioxidante de fenol o ácidos fenólicos. La actividad antioxidante de una molécula también aumenta cuando su grupo carbonilo es separado del anillo aromático. El ácido cinámico es más eficaz como antioxidante que el ácido benzoico correspondiente. (Widjaja Arief, 2008)

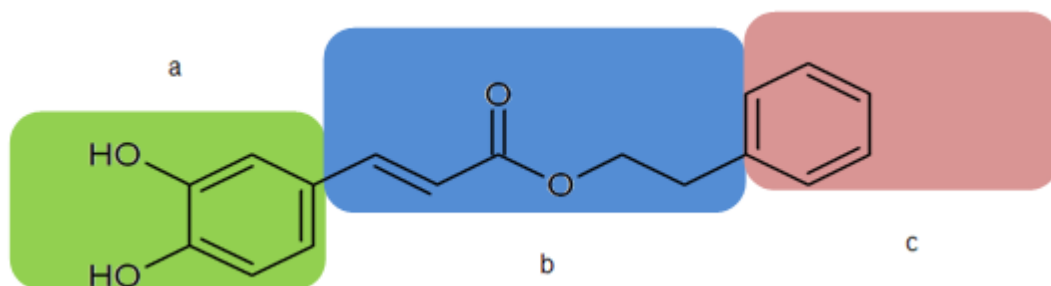


Figura 4. Éster fenílico del ácido caféico (CAPE)

El CAPE se divide en las siguientes regiones como se observa en la figura 4:

- a) El 3',4'catecol es importante para el potencial antioxidante y la quelación de metales.
- b) Aumentar la longitud de la cadena de carbono disminuye la actividad fungitóxicas.
- c) Introducir halógenos en el anillo de benceno, incrementa la actividad antimicrobiana contra bacterias gram-negativo.

2.1 Síntesis del CAPE

El aislamiento del CAPE de propóleos de abejas podría llevar mucho tiempo debido a la gran variedad de impurezas presentes. Su extracción a partir de productos naturales como el propóleo es complejo y con rendimientos muy bajos (2 al 5%). La producción de propóleos de abejas puede ser inestable debido a las limitaciones de tiempo y clima. Sintetizando CAPE del ácido caféico y del alcohol fenílico parece ser una buena alternativa. Grunberger y colaboradores en 1988 sintetizaron CAPE a partir del ácido caféico y el alcohol fenílico (relación molar 1: 15) en benceno con un rendimiento del 40%. Burke y colaboradores en 1995 sintetizaron CAPE a partir de 10 mmol de ácido

caféico y 150 mmol de 2-feniletanol con un rendimiento del 35%. Chen y colaboradores en 1996 sintetizaron CAPE a partir de 30 mmol de ácido caféico y 150 mmol de alcohol fenético en 120 ml de THF y 60 mmol de dicitohexilcarbodimida, con un rendimiento del 38% en la figura 5 se observa la reacción general. Además de los problemas comunes encontrados en la síntesis como el uso de productos químicos tóxicos y dificultades en la purificación del producto, los bajos rendimientos fueron los principales inconveniente de estas síntesis químicas. Lee y colaboradores en el 2000 señaló que hay riesgos para la salud en el uso de disolventes tóxicos, tales como el benceno y nitrobenzeno en la industria química de la síntesis del CAPE. (Widjaja Arief, 2008)

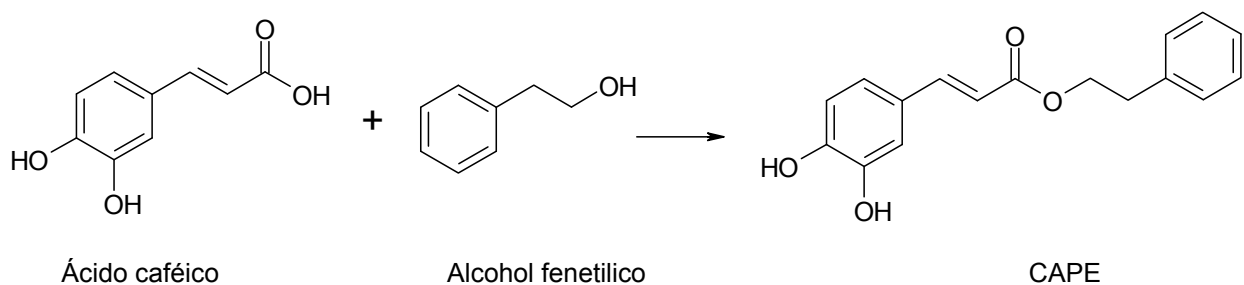


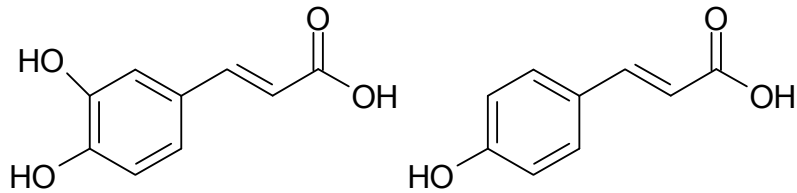
Figura 5. Reacción general para la síntesis del CAPE

2.2 Síntesis y evaluación de amidas del ácido caféico

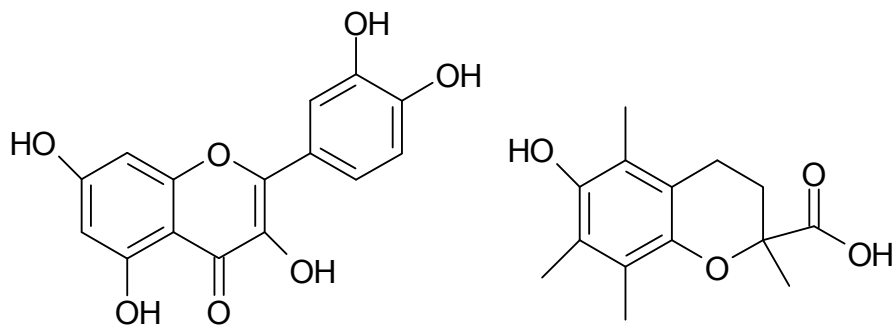
Las propiedades bioquímicas de polifenoles, metabolitos secundarios como flavonoides, chalconas y ésteres del ácido caféico atraen la atención tanto en la biología y la medicina. Estos compuestos muestran actividad antiviral, antibacteriana, vasoactivo, antiaterogénica, antiproliferativa, antiinflamatoria, antineoplásica. Estas actividades están parcialmente relacionadas con sus propiedades antioxidantes.

En un programa de investigación sobre la actividad biológica de ésteres del ácido caféico aislado del propóleo se encontró que el éster del ácido caféico el 3-(3,4-dihydroxyfenil)-2-propenoato de 2-hidroxi-3-metil-2-butenilo mostró interesantes actividades antioxidantes. La misma actividad que ya se ha informado mucho del ácido caféico y varios de sus ésteres.

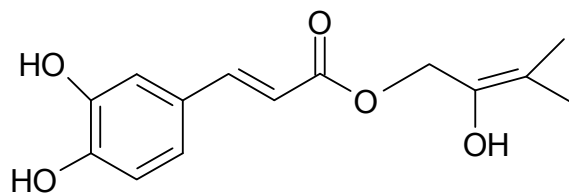
Antioxidantes derivados del ácido caféico y análogos de los polifenoles presentan actividad preventiva para la aterosclerosis. Por lo tanto, estos compuestos son candidatos para ser utilizados como drogas en la medicina cardiovascular preventiva. Su uso es, sin embargo comprometido por la baja estabilidad metabólica de ésteres, el grupo éster es metabólicamente muy lábil. Esto llevó a investigar las propiedades de una serie de amidas, la actividad antioxidante se determinó midiendo la inhibición de la peroxidación lipídica microsomal. Los resultados se compararon con los obtenidos con la amida correspondiente del ácido p-cumárico (la N-(3-metil)-2-buten-3-(4-hidroxifenil)-2-propenamida), su correspondiente éster el 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoato de 2-hidroxi-3-metil-2-butenilo, el ácido caféico, ácido p-cumarico (Figura 6) y antioxidantes estándar, como Trolox y Quercetina. (Rajan Pandinchare, 2001)



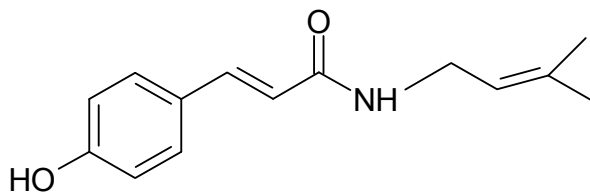
ÁCIDO CAFEICO ÁCIDO p-CUMARICO



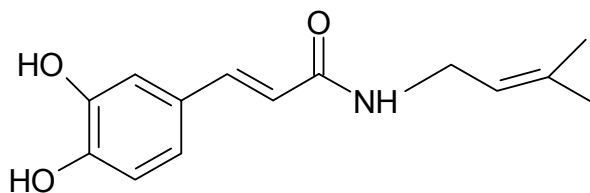
QUERCETINA TROLOX



3-(3,4-dihydroxifenil)-2-propenoato de 2-hidroxi-3-metil-2-butenilo



N-(3-metil)-2-buteno-3-(4-hidroxfenil)-2-propenamida



N-(3-metil)-2-buteno-3-(3,4-dihidroxfenil)-2-propenamida

Figura 6. Estructura de los antioxidantes

Las amidas del ácido caféico mostraron una actividad antioxidante pronunciada en la prueba de la peroxidación microsomal lipídica. Amidas con aminas alifáticas poseen bajo rango micromolar comparables con los valores obtenidos para los antioxidantes estándar como Trolox, el ácido caféico con 3.3 μ m y el éster con 3.5 μ m apareció tan activo como la amida del ácido caféico (la N-(3-metil)-2-buteno-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenamida), demostrando que el grupo del ácido caféico es la fracción más importante de la actividad antioxidante en esta serie. Amidas con aminas aromáticas son más activas que la Quercetina un conocido flavonoide antioxidante. (Rajan Pandinchare, 2001)

2.3 Comparación entre el CAPE y CAPA.

Estudios previos han reportado la síntesis e investigación de derivados del CAPE con anillo del catecol fluorado con respecto a la habilidad de citoprotección contra el estrés oxidativo in vitro. La citoprotección contra el estrés oxidativo por el CAPE y sus análogos ha sido relacionado por su habilidad de regular el aumento de la expresión de la hemo oxigenasa 1 (HMOX 1). A pesar de la significativa demostración de la citoprotección contra el daño oxidativo in vivo e in vitro, se sabe que el CAPE se hidroliza fácilmente con el plasma. Estudios muestran que la actividad de la esterasa en la sangre y células es responsable de la rápida de gradación del CAPE. Estudios farmacocinéticos mostraron utilizando un modelo de rata que el CAPE es eliminado rápidamente después de su aplicación intravenosa a las ratas.

En estudios realizados de la actividad citoprotectiva de una serie de amidas derivadas del CAPE y análogos previamente reportados resulto que las amidas están generalmente asociadas con alta energía hidrolítica de activación en comparación con los esteres debido a esto se sintetizo la Amida Fenética del Ácido Caféico (CAPA por sus siglas en ingles) su estructura se observa en la figura 7 se ha reportado su habilidad para actuar como un antioxidante contra la peroxidación lipídica así como un potencial agente antiinflamatorio a través de la inhibición de la 5-lipoxigenasa. (John Yang, 2010)

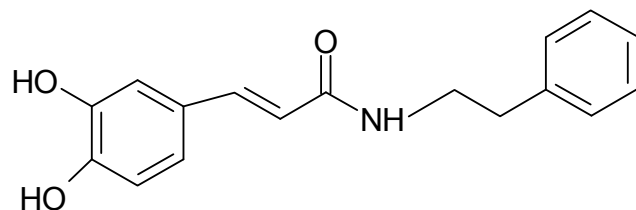


Figura 7. Amida Fenólica del Ácido Caféico

3. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

3.1. Espectroscopia en el infrarrojo

3.1.1 Las amidas

Las amidas primarias muestran dos bandas cerca de 3520 cm^{-1} y 3400 cm^{-1} resultantes de estiramientos simétricos y asimétricos N-H. Amidas secundarias muestran sólo una banda N-H. En muestras en estado sólido, estas bandas se observan cerca de 3350 cm^{-1} y 3180 cm^{-1} debido al enlace de hidrógeno.

En los espectros de IR de las amidas secundarias ocurre cerca de $3500\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$, y en muestras sólidas las bandas aparecen en la región de $3330\text{-}3060\text{ cm}^{-1}$. Estas bandas se observan debido al grupo amida que puede enlazarse para producir dímeros, con una conformación s-cis, y polímeros con una conformación s-trans que se presentan en la figura 8. (R.M. Silverstein, 1991)

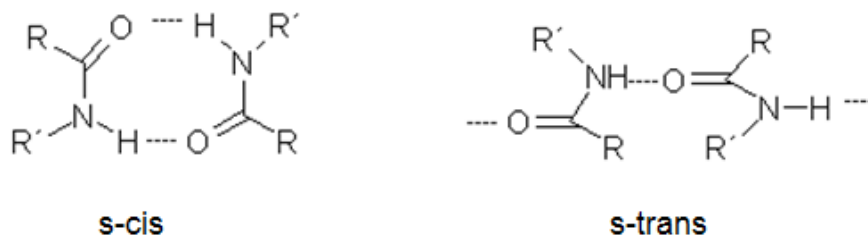
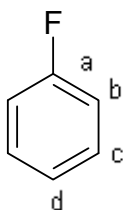


Figura 8. Conformación s-cis y conformación s-trans

3.2 Constantes de acoplamiento $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$.

Debido a que unos compuestos sintetizados tienen presente el flúor en su estructura, se presentan las constantes de acoplamientos del flúor. El flúor no tiene otros isótopos naturales solo ^{19}F , tiene $I = \frac{1}{2}$. Los acoplamientos del $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$ siempre son positivos y son relativamente grandes que llegan hasta 400Hz.



- a) 245.1
- b) 21.2
- c) 7.8
- d) 3.2

Cuando otros átomos de halógenos son introducidos, es notable que las constantes de acoplamiento aumenten de magnitud en el orden de flúor al yodo, es decir, al disminuir su electronegatividad. (Pretsch) (Hans-Otto, 1988)

4. Métodos de síntesis

4.1 Síntesis de los derivados de ácido cinámico

4.1.1 Reacción de Perkin

La reacción de Perkin se lleva a cabo entre un grupo aldehído (1) y un grupo metileno activo de un anhídrido (2) se obtiene un ácido carboxílico α, β -insaturado como producto, los derivados β -arilo también son conocidos como ácidos cinámicos (3) (Figura 9). (Laue A., 2000) (Stanley R. Sandler, 1983)

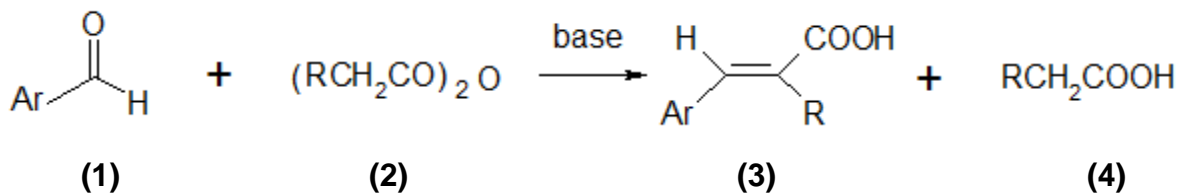


Figura 9. Reacción de Perkin

4.1.2 Condensación de Knoevenagel-Doebner

Los compuestos con grupos metileno activos producen reacciones de condensación con aldehídos y cetonas que se conocen como condensaciones de Knoevenagel. Estas reacciones son catalizadas por bases muy débiles.

Cuando las condensaciones de Knoevenagel se llevan a cabo con ácido malónico, por lo general la descarboxilación es espontánea (estas reacciones se conocen como la modificación de Doebner de la condensación de Knoevenagel) para producir un éster carboxílico α, β -insaturado (Figura 10). (Solomons, 1981)

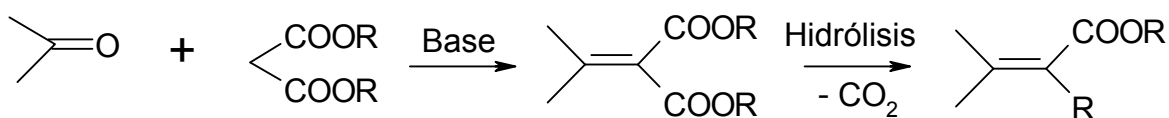
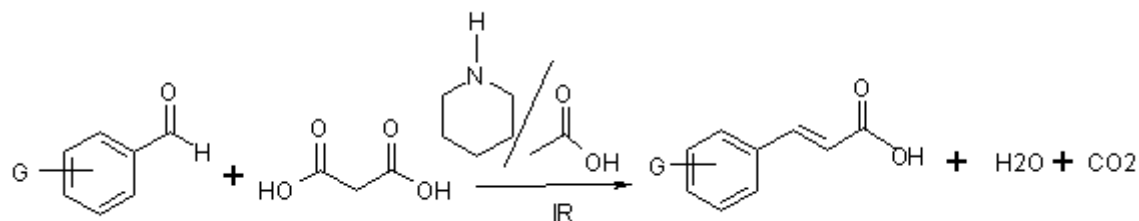


Figura 10. Reacción de Knoevenagel-Doebner

El paso inicial es la desprotonación del compuesto de metileno ácido ($-\text{CH}_2-$). Se puede utilizar bases orgánicas como aminas, una cantidad catalítica de amina por lo general es suficiente. Un procedimiento común, que utiliza la piridina como base así como el disolvente, con una cantidad catalítica de piperidina, se le llama modificación Doebner de la reacción Knoevenagel. (Laue A., 2000)

El mecanismo involucra la formación de un intermediario iminio (Figura11).



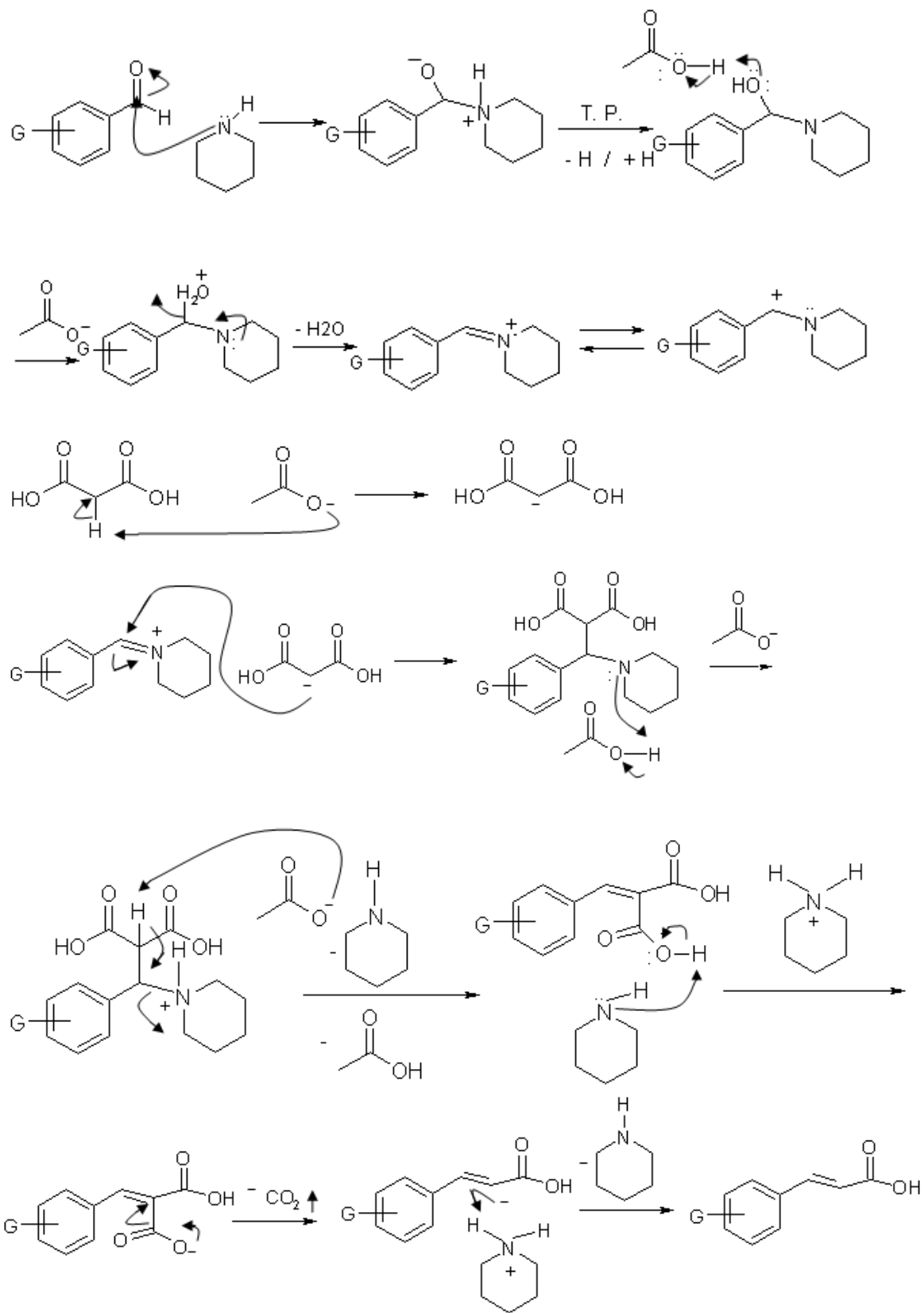


Figura 11. Mecanismo de reacción

4.2 Síntesis de las amidas

La síntesis de las amidas se da por una sustitución nucleofílica del ion amonio o una amina sobre el grupo carbonilo, por lo que se pueden obtener a partir de los demás derivados de ácido carboxílico: halogenuro de acilo, anhídrido carboxílico, ésteres o un ácido carboxílico (Figura 12).

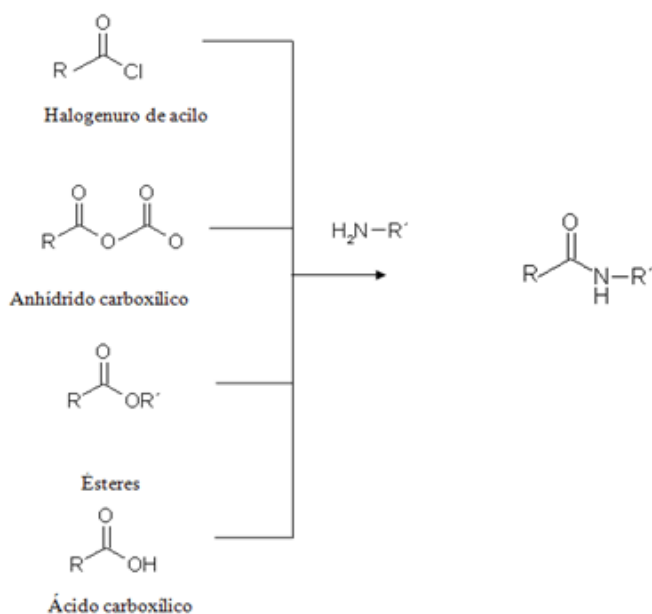


Figura 12. Reacciones para sintetizar amidas

4.2.1 Condensación de ácidos carboxílicos con aminas: síntesis directa de amidas

Las amidas se pueden sintetizar directamente a partir de ácidos carboxílicos. La reacción inicial de ácido carboxílico con una amina es la formación de una sal de amonio (Figura 13). Si se calienta la sal por encima de $100\text{ }^\circ\text{C}$, se libera vapor de agua y se forma una amida. (Wade, 1993)

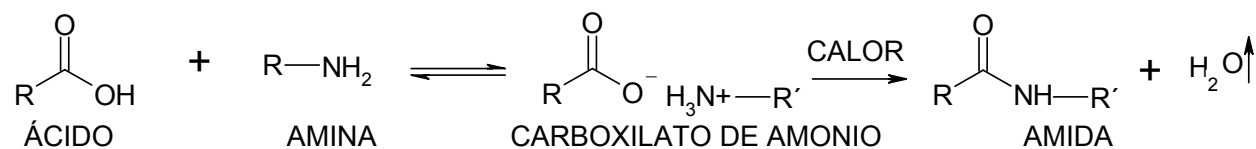


Figura 13. Síntesis directa de amidas

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se realizó con el fin de obtener fármacos con posible actividad antineoplásica ya que todos aquellos medicamentos que se emplean actualmente para el tratamiento de tumores en su mayoría presentan efectos secundarios y elevada toxicidad además de que cada vez se incrementa el número de casos de cáncer según del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2007 se registraron 514 mil defunciones; de ellas, los tumores malignos ocuparon el tercer lugar entre las principales causas de decesos a nivel nacional, con 68 mil 815 casos, la Organización Mundial de la Salud (OMS), prevé que los decesos por este mal aumentarán 45% entre 2007 y 2030 (el número de defunciones incrementará de 7,9 millones a 11,5 millones), en parte por el crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población, es por eso que se busca obtener nuevas moléculas antitumorales de origen sintético. La molécula que ha mostrado actividad antitumoral es el Éster fenetílico del ácido caféico (CAPE), que es el principio activo más importante del propóleo, por lo que el principal objetivo de esta tesis es la síntesis de derivados del CAPE los que serán amidas ya que este grupo funcional es mucho mas estable y para que en un futuro se pruebe la actividad biológica en células tumorales de estos compuestos sintetizados.

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Sintetizar cinco compuestos derivados del Éster fenetílico del ácido caféico (CAPE) pertenecientes a la serie LQM- 700 con posible actividad biológica por medio de la condensación de Knoevenagel- Doebner para su caracterización por métodos espectroscópicos.

OBJETIVOS PARTICULARES

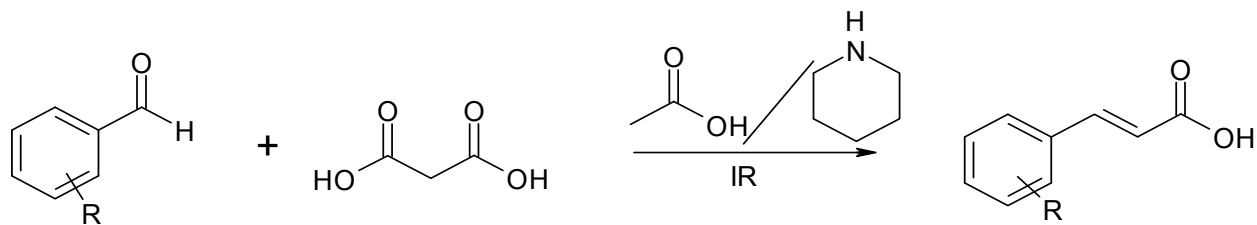
- ❖ Sintetizar cinco derivados de ácido cinámico por medio de la reacción de Knoevenagel-Doebner, para utilizarlos en la síntesis de las correspondientes amidas.
- ❖ Sintetizar cinco amidas por medio de una condensación directa utilizando los ácidos carboxílicos preparados previamente.
- ❖ Purificar los compuestos sintetizados.
- ❖ Caracterizar los compuestos obtenidos determinando sus propiedades fisicoquímicas y por técnicas espectroscópicas como IR y RMN de ^{13}C , ^1H .

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 Método de síntesis de los derivados de ácido cinámico

La síntesis de los ácidos carboxílicos se realizó por medio de la reacción de Knoevenagel-Doebner.

- Se colocaron benzaldehído sustituido y ácido malónico en una relación estequiométrica 1:1, la reacción se catalizó con piperidina y se usó ácido acético glacial como disolvente (relación de la mezcla 1 ml – 4.5 ml). (Arun K Sinha, 2007)
- La reacción se irradió con una lámpara de IR como fuente de energía, llevando la temperatura de 120 a 130°C; el tiempo de reacción se monitoreó cada 15 min con cromatografía en capa fina hasta terminar la reacción; se utilizó hexano-acetato de etilo 80/20 y 60/40 como eluyente.
- Al finalizar la reacción se agregó agua fría para que el derivado de ácido cinámico cristalizara, se filtró, se lavó con agua.
- El derivado de ácido cinámico se disolvió en acetona y se adiciono Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró en el rotavapor.
- El sólido se recrystalizó con acetato de etilo.
- Los cristales se colocaron en el desecador y se tomó punto de fusión.

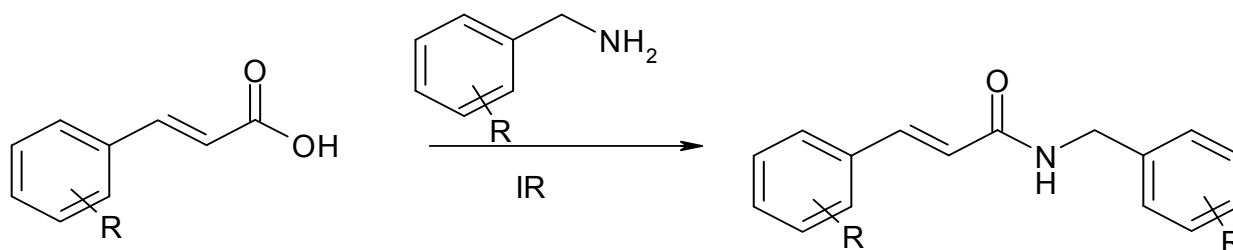


Donde R puede ser: Br, F, CH₃ etc.

5.2 Método de síntesis de las amidas

La síntesis de las amidas se realizó por medio de una condensación.

- Se colocó ácido carboxílico obtenido en la reacción anterior y amina bencílica sustituida en una relación estequiométrica 1:1.
- La reacción se irradia con una lámpara de IR como fuente de energía el tiempo de reacción se monitoreó cada 15 min con cromatografía en capa fina hasta terminar la reacción; se utilizó hexano-acetato de etilo 80/20 y 60/40 como eluyente.
- Al finalizar la reacción se disolvió en acetona, se adicionó carbón activado y se filtró con tierra de diatomeas.
- Se concentró y se recristalizó en acetato de etilo.
- Los cristales se colocaron en el desecador y se tomó punto de fusión.

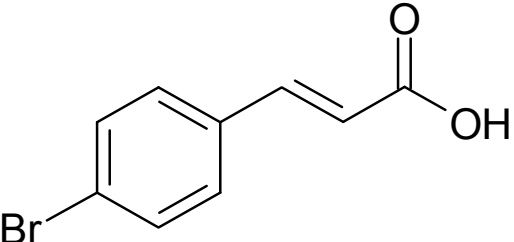


Donde R puede ser: Br, F, CH₃, Cl etc.

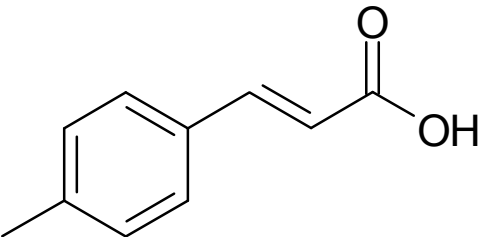
6. RESULTADOS

Compuestos obtenidos

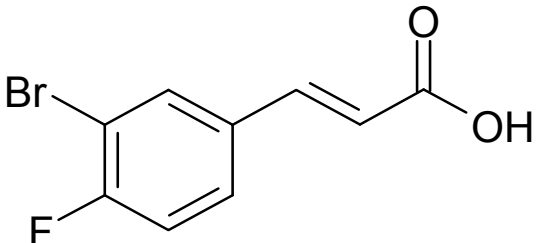
LQM-711

	NOMBRE QUIMICO: Acido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico
	FORMULA CONDENSADA: C ₉ H ₇ BrO ₂
	CACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 227.05 g/mol
	P.F. 184-186 °C
	SOLUBILIDAD: Acetona, CHCl ₃ , DMSO, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 92.48 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3300 → 2200 cm ⁻¹	Acido carboxílico
No se observa	C-H sp ²
2000 – 1800 cm ⁻¹	Aromático
1681 cm ⁻¹	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 167.37 (-COOH), 142.58 (-CH=), 133.54, 131.828, 130.15, 123.505 (AROMATICO), 120.140 (-CH=).	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 12.47 (1H, s, COOH), 7.69 a 7.54 (4H, m, AROMATICO), 6.57 (1H, s, -CH=).	

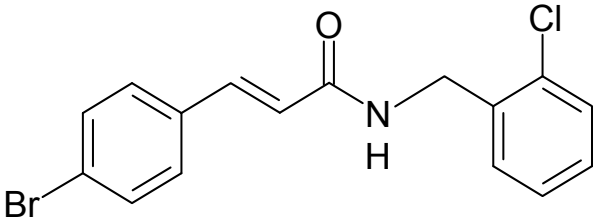
LQM -713

	NOMBRE QUIMICO: Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico
	FORMULA CONDENSADA: C ₁₀ H ₁₀ O ₂
	CACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 162.18 g/mol
	P.F. 195-197 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, Acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 92.72 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3250 → 2300 cm ⁻¹	Acido carboxílico
3098 cm ⁻¹	C-H sp ²
2915 cm ⁻¹	C-H sp ³
2000 – 1700 cm ⁻¹	Aromático
1683 cm ⁻¹	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 167.791 (-COOH), 144.026 (AROMÁTICO), 140.21(=CH-), 131.557, 129.574, 128.252 (AROMÁTICO), 118.157(=CH-), 21.053(-CH ₃).	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 12.39 (1H, s, COOH), 7.62 a 7.5 (3H, m AROMATICO), 7.55 (1H, m, -CH=), 7.23 (2H, d, AROMÁTICO), 6.49 (1H, d, -CH=), 2.33 (3H, s, -CH ₃).	

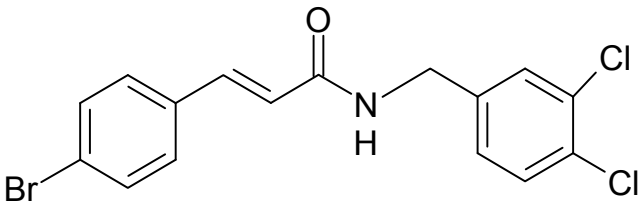
LQM-747

	NOMBRE QUIMICO: Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico
	FORMULA CONDENSADA: C ₉ H ₆ BrFO ₂
	CARACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 245.04 g/mol
	P.F. 186-188 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 85.58 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3300 → 2300 cm ⁻¹	Acido carboxílico
3098 cm ⁻¹	C-H sp ²
2000 – 1700 cm ⁻¹	Aromático
1678 cm ⁻¹	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 167.4(COOH), 161.57 y 156.61, 141.382, 133.21 y 132.78, 129.72 y 129.57, (AROMÁTICO), 120.681(-CH=), 117.37 y 116.95, 108.99 y 108.57 (AROMÁTICO).	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 12.54 (1H, s, COOH), 8.1 (1H, dd, -CH=), 7.83 a 7.7 (3H, m, AROMÁTICO), 6.61 (1H, d, -CH=).	

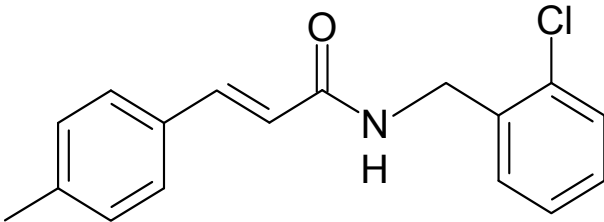
LQM -716

	NOMBRE QUIMICO: N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida
	FORMULA CONDENSADA: C ₁₆ H ₁₃ BrClNO
	CARACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 350.63 g/mol
	P.F. 181-182 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 50.96 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3300 → 3100	Amida
3088	C-H sp ²
2900	C-H sp ³
2000 – 1700	Aromático
1622	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 164.93(-CONH-), 137.95, 136.154, 134.41, 132.158, 131.918, 129.544, 129.154, 128.793 (AROMATICO) ,127.261 (-CH=), 122.634 (AROMÁTICO).	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 8.41 (1H, t, -CONH-), 7.53 a 7.21 (8H, m, AROMÁTICO), 7.26 (1H, d, -CH=), 6.73 (1H, d, -CH=), 4.55 (2H, d,-CH2-)	

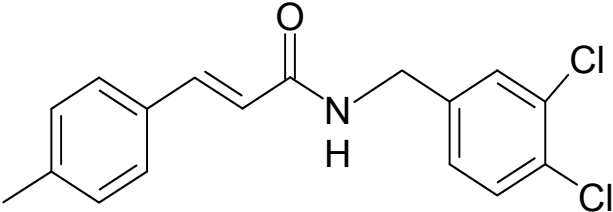
LQM -725

	NOMBRE QUIMICO: N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida
	FORMULA CONDENSADA: $C_{16}H_{12}BrCl_2NO$
	CARACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 385.08 g/mol
	P.F. 163-164 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, acetato de etilo
RENDIMIENTO: 30.39 %	
IR	GRUPO FUNCIONAL
3300 → 3200 cm^{-1}	Amida
3059 cm^{-1}	C-H sp^2
2896 cm^{-1}	C-H sp^3
2000-1700 cm^{-1}	Aromático
1618 cm^{-1}	Carbonilo
^{13}C RMN (50MHz $CDCl_3$) δ (ppm) 165.51 (-CONH-), 140.81 (-CH=), 138.44, 133.48, 132.66, 129.63, 129.24, 127.11, 124.11, 120.49 (AROMATICO), 96.98(-CH=), 42.68 (-CH ₂ -)	
1H RMN (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.65 a 7.13 (7H, m, AROMÁTICO) 7.14 (1H, d -CH=), 6.40 (1H, d, -CH=), 5.99 (1H, t, -CONH-), 4.52 (2H, d-CH ₂ -).	

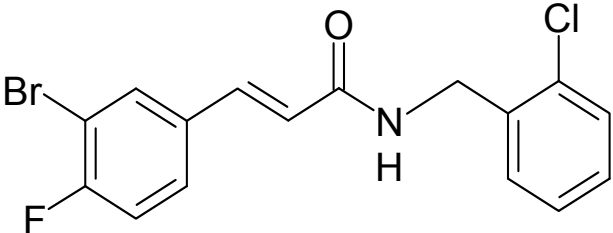
LQM -749

	NOMBRE QUIMICO: N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida
	FORMULA CONDENSADA: C ₁₇ H ₁₆ ClNO
	CACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 285.76 g/mol
	P.F. 159-160 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 54.31 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3320 → 3100 cm ⁻¹	Amida
3060 cm ⁻¹	C-H sp ²
2913 cm ⁻¹	C-H sp ³
2000-1750 cm ⁻¹	Aromático
1621 cm ⁻¹	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 165.29 (-CONH-), 139.309 (-CH=), 139.188, 136.304, 132.098, 129.574, 129.093, 128.733, 127.561, 127.261 (AROMÁTICO), 120.711 (-CH=), 20.962 (-CH ₃)	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 8.61 (1H, t, -CONH-), 7.49 a 7.21 (8H, m, AROMÁTICO y 1H, m -CH=), 6.69 (1H, d, -CH=), 4.46 (2H, d, -CH ₂ -), 2.32 (3H, s, -CH ₃)	

LQM -739

	NOMBRE QUIMICO: N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida
	FORMULA CONDENSADA: $C_{17}H_{15}Cl_2NO$
	CACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 320.21 g/mol
	P.F. 150-151°C
	SOLUBILIDAD: $CHCl_3$, DMSO, acetona, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 45.24 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3330 → 3150 cm^{-1}	Amida
3082 cm^{-1}	C-H sp^2
2919 cm^{-1}	C-H sp^3
2000-1700 cm^{-1}	Aromático
1620 cm^{-1}	Carbonilo
^{13}C RMN (50MHz $CDCl_3$) δ (ppm) 166.23(-CONH-), 141.867(AROMÁTICO), 140.214(-CH=), 138.682, 132.613, 131.742, 131.411, 130.57, 129.549, 127.809, 127.025, 118.853(AROMÁTICO), 42.538(-CH ₂), 21.387(-CH ₃)	
1H RMN (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (1H, d, -NH-), 7.37 a 7.33 (4H, m AROMÁTICO) 7.16 a 7.09 (3H, m, AROMATICO), 6.45 (1H, d, -CH=) 6.37 (1H, d, -CH=), 4.48 (2H, d -CH ₂ -) 2.35 (3H, s, -CH ₃)	

LQM -748

	NOMBRE QUIMICO: N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida
	FORMULA CONDENSADA: C ₁₆ H ₁₂ BrClFNO
	CACTERISTICAS FISICAS: sólido blanco brillante
	P.M. 368.62 g/mol
	P.F. 168-170 °C
	SOLUBILIDAD: DMSO, acetona, acetato de etilo
	RENDIMIENTO: 38.01 %
IR	GRUPO FUNCIONAL
3300 → 3150 cm ⁻¹	Amida
3058 cm ⁻¹	C-H sp ²
2934 cm ⁻¹	C-H sp ³
2000-1700 cm ⁻¹	Aromático
1615 cm ⁻¹	Carbonilo
¹³ C RMN (50MHz CDCl ₃) δ (ppm) 164.72 (-CONH-), 158.62, 136.36 (AROMÁTICO), 133.33 (-CH=), 132.33, 128.92, 127.17, 123.14, 117.22, 108.61(AROMÁTICO).	
¹ H RMN (200MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 8.57 (1H, t, -CONH-), 7.93 (1H, dd, -CH=), 7.66 a 7.24 (7H, m, AROMÁTICO), 6.75 (1H, d, -CH=), 4.45 (2H, d, -CH ₂ -)	

7. DISCUSIÓN

Espectro infrarrojo

En los espectros de IR se identificaron los grupos funcionales presentes en cada compuesto comparando los valores experimentales con los valores teóricos, presentándose en las tablas de resultados, las bandas correspondientes a las amidas secundarias se observan más angostas en la región de $3330 - 3060 \text{ cm}^{-1}$ esto se debe a que la muestra está en estado sólido y que estos grupos funcionales pueden enlazarse para producir dímeros con conformación s-cis y polímeros con conformación s-trans.

Espectro RMN ^{13}C Y ^1H

Ácidos

El **ácido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM-711)** se pueden observar claramente las señales para los carbonos diferentes que están presentes en la molécula el primer desplazamiento corresponde al carbono del ácido carboxílico $\delta\text{C}_g=167.37 \text{ ppm}$, el $\delta\text{C}_e=142.58 \text{ ppm}$ y $\delta\text{C}_f=120.140 \text{ ppm}$ correspondientes al alqueno, el $\delta\text{C}_b=133.54 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_c=131.828 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_d=130.15 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_e=123.505 \text{ ppm}$ carbonos correspondientes al grupo aromático.

Para el caso de la RMN de H^1 se observa, el $\delta\text{H}_e=12.47 \text{ ppm}$ corresponde al H del ácido en forma de singulete, las señales que se encuentran en el rango de $\delta\text{H}=7.69 \text{ ppm}$ a $\delta\text{H}=7.54 \text{ ppm}$ corresponden a los 4 H del grupo aromático en forma de multiplete, el $\delta\text{H}_d=6.57 \text{ ppm}$ que corresponde al alqueno en forma de doblete.

El espectro del **ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM-713)**, se observan las 8 señales correspondientes a los carbonos presentes en la molécula el $\delta\text{C}_h=167.79 \text{ ppm}$ correspondiente al C del ácido carboxílico, $\delta\text{C}_b=144.02 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_e=131.55 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_c=129.57 \text{ ppm}$, $\delta\text{C}_d=128.25 \text{ ppm}$ carbonos del grupo aromático $\delta\text{C}_f=140.21 \text{ ppm}$,

$\delta C_g = 118.15$ ppm carbonos del alqueno, $\delta C_a = 21.053$ ppm carbono del metilo.

En el espectro de RMN para 1H la integración de los 10 H que aparecen en el espectro coincide con el número de hidrógenos que contiene la molécula y a partir de esto se puede hacer la asignación que le corresponde a cada uno de ellos.

La señal con un $\delta H_f = 12.39$ ppm corresponde al ácido carboxílico que integra para 1H con una forma de singulete, el conjunto de señales que aparecen entre $\delta = 7.62$ y $\delta = 7.54$ ppm integra para 3 H en forma de multiplete, 1 de ellos corresponde al $\delta H_d = 7.61$ ppm del grupo alqueno y los otros dos corresponden 2 H del aromático con un $\delta H_c = 7.55$ ppm, la señal de $\delta H_b = 7.23$ ppm corresponde a un tipo de H del grupo aromático que integra para 2H en forma de doblete, la siguiente señal es del H del alqueno corresponde a la señal de $\delta H_e = 6.49$ ppm ya que esta integra para 1H dando una señal de doblete, la señal que aparece en $\delta H_a = 2.33$ ppm corresponde a los 3H del grupo metilo en forma de singulete.

En el espectro de RMN para ^{13}C se observan las señales del compuesto **ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747)**, donde se observan los acoplamientos del ^{13}C con el ^{19}F , mostrándose como señales dobles.

El desplazamiento de $\delta C_a = 167.4$ ppm es la correspondiente al grupo carbonilo, a simple vista solo se pueden observar 4 acoplamientos.

En base a la literatura se sabe que el flúor se acopla a 4 enlaces con el ^{13}C eso da como resultado que en el espectro se observen las dobles señales por lo que se les determino la constante de acoplamiento a cada una de ellas. Los valores de los desplazamientos del grupo aromático son de $\delta C_g = 161.57$ ppm y $\delta C_g = 156.61$ ppm estas señales no se observan acopladas pero al realizar el cálculo de la constante de acoplamiento da una constante de $J = 249$ Hz el valor es mas grande que el reportado en la literatura que es de $J = 245.1$ Hz pero eso se debe a que el fenilo contiene otro halógeno el bromo, este acoplamiento corresponde al ^{19}F con un enlace al ^{13}C .

El siguiente valor que corresponde al carbono del grupo aromático con $\delta C_e = 141.382$ ppm, este carbono se encuentra a 3 enlaces del F pero no se observa el acoplamiento debido a que no se amplificó lo suficiente el espectro para poderlo observar.

Los otros carbonos que corresponden al grupo aromático son los que se encuentran con los desplazamientos de $\delta C_d=133.99$, $\delta C_h=117.16$ y $\delta C_f=108.78$, con una constante de acoplamiento de $J=21.1$ Hz y el C_i con $\delta C_i=129.64$ ppm con una constante de $J=7.54$ Hz y de acuerdo a las constantes estos carbonos corresponden al grupo aromático; la señal que aparece en $\delta C_b=120.681$ ppm corresponde a un carbono del alqueno.

En el espectro de RMN para 1H se observa la integración para los 6H totales presentes en la molécula para el H_a del ácido carboxílico en $\delta H_a=12.54$ con una forma de singulete, la señal con un $\delta H_d = 8.1$ ppm que aparece en forma de doble de doble corresponde al H_c del alqueno, la señal que va de $\delta H=7.83$ a $\delta H=7.76$ ppm corresponde a los 3H del grupo aromático en forma de multiplete. La siguiente señal es del H_b del alqueno que se encuentra con un $\delta H_b =6.61$ en forma de doblete.

Amidas

En el espectro de **N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM-716)** se observan las señales del C^{13} el $\delta C_g=164.93$ ppm corresponde al grupo carbonilo de la amida, el $\delta C_e=137.95$ ppm corresponde al C del alqueno, los $\delta C_i=136.15$ ppm, $\delta C_n=134.14$ ppm, $\delta C_b=132.15$ ppm, $\delta C_j=131.91$ ppm, $\delta C_m=129.54$ ppm, $\delta C_c=129.15$ ppm, $\delta C_k=128.79$ ppm, $\delta C_l=122.63$ ppm corresponden a los carbonos de los grupos aromáticos, el $\delta C_f=128.79$ ppm corresponde al alqueno, y de acuerdo al programa una de las señales que corresponde al alcano debe de estar en $\delta C_h=41.44$ ppm que es donde se ubica la señal del disolvente DMSO donde fue disuelta la muestra por lo tanto esta señal esta oculta.

Para el caso del 1H en esta molécula en el espectro se observa que integra para 13 H, se observa que integra para el H de una amida en el $\delta H_e= 8.41$ ppm en una señal en forma de triplete esto ocurre porque existe un intercambio intermolecular muy rápido de modo que una molécula esta unida a diferentes átomos de hidrógeno en pequeños lapsos de tiempo y esto se identifica al tener una señal en forma de triplete, el siguiente

grupo de señales de H integra para los 8H del grupo aromático del rango de $\delta=7.652$ ppm a $\delta=7.277$ ppm en forma de multiplete y la señal para el H del alqueno $\delta H_c=7.26$ ppm en forma de doblete, la siguiente señal es del $\delta H_d=6.73$ ppm del alqueno en forma de doblete, continua la señal para el $\delta H_f=4.55$ ppm del alcano que integra para 2H en forma de doblete.

En el espectro de **N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM-725)** en C^{13} se observan las señales de los carbonos el $\delta C_g=165.51$ ppm corresponde al grupo carbonilo, el $\delta C_e=140.81$ ppm pertenece al alqueno, los desplazamientos $\delta C_i=138.44$ ppm, $\delta C_d=133.48$ ppm, $\delta C_b=132.10$ ppm, $\delta C_l=130.66$ ppm, $\delta C_m=129.63$ ppm, $\delta C_k=129.24$ ppm, $\delta C_c=127.11$ ppm, $\delta C_n=124.11$ ppm, $\delta C_j=120.49$ ppm corresponden a los carbonos de los grupos aromáticos, el $\delta C_f=96.98$ corresponde al alqueno y el $\delta C_h=42.68$ ppm corresponde al C del metilo.

En el espectro de H^1 aparecen los H correspondientes a la estructura del compuesto que son 8 H en un rango de $\delta= 7.65$ a $\delta= 7.13$ ppm de los cuales 7H corresponden a los grupos aromáticos dando un multiplete, 1H al alqueno del H_c con un $\delta H_c= 7.14$ ppm con forma de doblete, el $\delta H_d= 6.40$ ppm de un H del alqueno en forma de doblete, la señal de H de la amida con un $\delta H_e=5.99$ ppm en forma de triplete y la señal del alcano que integra para 2H se encuentran en $\delta H_f= 4.52$ ppm en forma de doblete, aparece otra señal que integra para 2H pero que corresponde a humedad que pudo estar presente en el compuesto o al momento en que se realizó la RMN.

En el espectro **N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM-749)** en C^{13} se observan las señales el $\delta C_h=165.29$ corresponde al grupo carbonilo de la amida, el $\delta C_f=139.30$ corresponde al alqueno, los desplazamientos $\delta C_b=139.18$, $\delta C_j=136.30$, $\delta C_n=132.09$ ppm, $\delta C_e=129.57$ ppm, $\delta C_k=129.09$ ppm, $\delta C_r=128.73$ ppm, $\delta C_m=127.56$ ppm, $\delta C_c=127.26$ ppm corresponden a carbonos de los grupos aromáticos, el $\delta C_g=120.71$ ppm corresponde al alqueno, el $\delta C_a=20.96$ ppm corresponde al grupo metilo, el C_i que es un alcano se encuentra alrededor de $\delta C_i=41.44$ ppm pero en el espectro no se ve la señal porque el disolvente que aparece en el mismo

desplazamiento químico.

Para el espectro de ^1H se observa la integración total de 16H que son los correspondientes a la estructura presentándose el H de la amida en $\delta\text{H}_f= 8.61$ ppm en forma de triplete, los 8 H de los grupos aromáticos junto con el H_d de un alqueno en el rango de $\delta= 7.49$ a $\delta= 7.21$ en forma de multiplete, el H_e del alqueno en un $\delta\text{H}_e=6.69$ ppm integra para 1H en forma de doblete, los 2 H del metileno del H_g en $\delta\text{H}_g= 4.83$ ppm en forma de doblete y los 3H metilo con un $\delta\text{H}_g=2.32$ en forma de singulete.

Para la **N-3,4-diclorobencil-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM-739)** en el espectro de ^{13}C se observan las señales; el grupo carbonilo presenta un $\delta\text{C}_n=166.23$ ppm, $\delta\text{C}_o=140.21$ ppm corresponde al alqueno, los desplazamientos $\delta\text{C}_f=141.86$ ppm, $\delta\text{C}_j=138.68$ ppm, $\delta\text{C}_m=132.61$ ppm, $\delta\text{C}_e=131.74$ ppm, $\delta\text{C}_i=131.41$ ppm, $\delta\text{C}_n=130.57$ ppm, $\delta\text{C}_c=129.54$ ppm, $\delta\text{C}_k=127.80$ ppm, $\delta\text{C}_n=127.025$ ppm, corresponden a los grupos aromáticos, el $\delta\text{C}_g=118.7$ ppm corresponde al alqueno, el $\delta\text{C}_i=42.53$ ppm corresponde carbono del metileno, y el $\delta\text{C}_a=21.38$ ppm corresponde al C del grupo metilo.

Para el espectro de ^1H el $\delta\text{H}_f= 7.62$ ppm de la amida integra para un H y presenta forma de doblete, la siguiente señal integra para 4H del grupo aromático H_a , H_b en un intervalo de $\delta=7.37$ a $\delta=7.33$ ppm en forma de multiplete, le continua la integral para 3H del grupo aromático que contiene a los dos cloros en un intervalo de $\delta=7.16$ a $\delta=7.09$ ppm para los hidrógenos H_j , H_h , H_i en forma de multiplete, la siguiente señal corresponde a los 2H de los alquenos el H_d con un $\delta\text{H}_d=6.45$ ppm y el H_e con un $\delta\text{H}_e=6.37$ ppm en forma de doblete, la siguiente señal integra para 2H del metileno con un $\delta\text{H}_g= 4.48$ ppm en forma de doblete y la ultima señal para 3H corresponde al metilo con un $\delta\text{H}_a= 2.35$ ppm en forma de singulete.

Para la **N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM-748)** en el espectro de ^{13}C se observan las señales y algunas de ellas aparecen acopladas por el efecto de F como en su ácido correspondiente, como se puede observar en el espectro

la señal de $\delta C_h = 164.72$ ppm correspondiente al grupo carbonilo, la siguiente señal del C_n del grupo aromático se encuentra acoplada en un $\delta C_n = 158.62$ con una constante de acoplamiento $J C_n = 247$ ya que este carbono se encuentra directamente unido al átomo de flúor presenta una constante de acoplamiento grande ya que aumenta debido a la presencia del Br, la siguiente señal de C_k del grupo aromático se encuentra acoplada con un $\delta C_k = 136.36$ y presenta una constante de acoplamiento de $J C_k = 27.2$ con cuatro enlaces de distancia del ^{19}F que también se ve afectada por la presencia del Br, la siguiente señal de C_j no se encuentra acoplada presenta un desplazamiento químico de $\delta C_j = 133.33$ ya que corresponde al carbono de un alqueno, el C_i del grupo aromático presenta acoplamiento y se encuentra en $\delta C_i = 132.55$ con una constante de acoplamiento de $J C_i = 50.64$ que se ve afectada por los tres enlaces de distancia del ^{19}F , el siguiente desplazamiento corresponde al C_o del grupo aromático con un $\delta C_o = 128.92$ presentando una constante de acoplamiento de $J C_o = 16.59$, el C_b presenta un $\delta C_b = 127.17$ y no presenta acoplamiento porque este carbono pertenece al otro grupo aromático que no contiene Flúor, el C_d con un $\delta C_d = 123.14$ corresponde a un átomo de carbono del grupo aromático con cloro, el $C_{\bar{n}}$ con un $\delta C_{\bar{n}} = 117.22$ ppm y una constante de acoplamiento de $J C_{\bar{n}} = 21.16$ corresponde a un carbono que se encuentra a dos enlaces del átomo de Flúor, el C_m con una $\delta C_m = 108.61$ ppm presenta una constante de acoplamiento de $J C_m = 19.6$ ppm se encuentra a dos enlaces del átomo de Flúor, el $\delta C_g = 41.44$ ppm corresponde al alcano y esta señal se encuentra oculta por la señal del disolvente, el $\delta C_i = 118.61$ ppm corresponde al otro de carbono del alqueno.

Para el caso del espectro de 1H se observan los Hidrógenos y el $\delta = 8.57$ ppm corresponde al H_f de la amida en forma de triple, la siguiente señal con un $\delta = 7.93$ ppm corresponde al átomo de hidrogeno del alqueno el H_e en forma de doble de doble el conjunto de señales integra para los 7 Hidrógenos de los grupos aromáticos en forma de multiplete con un rango de $\delta H = 7.66$ a $\delta H = 7.24$, el $\delta H_d = 6.75$ corresponde al H_d del alqueno en forma de doblete y el $\delta H_g = 4.45$ integra para los 2 Hidrógenos del alcano en forma de doblete.

En el laboratorio de química medicinal ya se han elaborado varios derivados del CAPE y a dos de estos compuestos con las claves de LQM-706 y LQM-717 ya se les evaluó su actividad antineoplásica en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN usando el modelo modificado del hepatocito resistente y han presentando mejores resultados que el CAPE estos compuestos aun no han sido publicados y se encuentran en proceso de patente.

8. CONCLUSIONES

Se obtuvieron los 3 ácidos derivados del ácido cinámico LQM-711, LQM-713, LQM-747 a partir de la reacción de Knoevenagel-Doebner

Éstos sirvieron como materia prima para poder sintetizar los 5 derivados del éster fenilico del ácido caféico: LQM-716, LQM-725, LQM-749, LQM-739, LQM-748 (amidas) a partir de la reacción de condensación directa de ácidos.

Se obtuvieron buenos rendimientos para las reacciones, los cuales oscilaron entre el 30.39% y 92.48%.

Se llevó a cabo la caracterización espectrométrica de los compuestos obtenidos confirmando plenamente las estructuras sintetizadas.

PROSPECTIVAS

Las moléculas sintetizadas en este trabajo serán evaluadas para verificar si poseen actividad antineoplásica en células tumorales, así como sus efectos secundarios en las células sanas utilizando técnicas *in vitro* e *in vivo* ofreciendo una gama de compuestos que puedan utilizarse para el tratamiento de este padecimiento.

GLOSARIO

ACOPLAMIENTO:

Interacción del espín magnético de un núcleo con uno o más núcleos vecinos, la cual causa que una señal de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se desdoble en un patrón característico que refleja el número de núcleos vecinos magnéticamente activos.

ANTIATEROGENICA:

Antiformador de ateromas, que son depósitos de lípidos en la pared arterial con producción de masas que se observa en la aterosclerosis.

ANTINEOPLÁSICO:

Agente químico para el tratamiento del cáncer.

ANTIPROLIFERATIVA:

Sustancia que impide la reproducción celular, comúnmente se refiere a sustancias que previenen la reproducción de células cancerosas, aunque pueden actuar sobre células normales.

CAPE:

Éster Fenetílico del Ácido Caféico.

CARCINOGENESIS:

Alteración de una o más de las fases del ciclo celular provocando el proceso del cáncer.

CITOSTATICO:

Fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de células, alteran la división celular y destruyen las células que se multiplican rápidamente.

CONSTANTE DE ACOPLAMIENTO:

Magnitud del desdoblamiento de una señal de RMN por influencia de uno o más núcleos vecinos magnéticamente activos.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF):

Técnica cromatográfica en la cual una mezcla de compuestos se separa por elución de la fase líquida por acción capilar a lo largo de soporte sólido plano, como una lámina de vidrio, plástico o laminilla de aluminio recubierta con una capa delgada de gel de sílice o alúmina.

DESPLAZAMIENTO QUIMICO:

Magnitud del cambio de la energía de resonancia observada para un núcleo determinado en relación con la que se observa para un estándar (por lo común tetrametilsilano); la posición de un espectro de RMN en la cual absorbe un núcleo determinado.

EFEECTO SINERGETICO:

Es el resultado de la acción conjunta de dos o más causas, pero caracterizado por tener un efecto superior al que resulta de la simple suma de dichas causas.

ESPECTRO:

Representación gráfica de la intensidad de las señales detectadas por un método espectroscópico determinado en función de la energía incidente.

ESPECTROSCOPÍA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN):

Técnica espectroscópica para medir la cantidad de energía que se necesita para hacer que un núcleo (comúnmente ^1H o ^{13}C en las moléculas orgánicas) entre en resonancia cuando una molécula se coloca en un campo magnético intenso y es irradiada con ondas de radiofrecuencia.

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA:

Técnica que mide la absorción de energías luminosas de 4000 a 400cm^{-1} .

QUIMIOPROTECCION:

Consiste en el uso de compuestos sintéticos o naturales para inhibir, retardar o revertir la carcinogénesis.

METASTASIS:

Se refiere a la habilidad de las células cancerosas para penetrar dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo.

Bibliografía

- Alimentos, N. (2008, Julio 22). *Las propiedades del propóleo contra el cáncer*. Retrieved 2011, from <http://neoyalimentosalud.zooblog.com/archivo>
- Arun K Sinha, A. S. (2007). One-pot two-step synthesis of 4-vinylphenols from 4-hydroxy substituted benzaldehydes under microwave irradiation: a new perspective on the classical Knoevenagel-Doebner reaction. *Tetrahedron* , 63 (9), 960-965.
- Beltrán-Ramírez Olga, A.-L. L.-N.-G.-F.-P.-R.-R.-V.-S.-T. (2008). Evidence that the anticarcinogenic effect of caffeic acid phenethyl ester in the resistant hepatocyte model involves modifications of cytochrome P450 . *Toxicological Sciences* , 104 (1), 100-1006.
- Cancer.gov. (2006, Marzo 21). *¿Qué es el cáncer?* Retrieved 2011, from <http://www.abcpediatrica.com/content/view/2416/26/>
- Carrasco Legleu Claudia E., S. P. (2006). A Single Dose of Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Initiation in a Medium-Term Rat Hepatocarcinogenesis Model. *World Journal of Gastroenterology* , 12 (42), 6779-6785.
- Carrasco-Legleu Claudia E., M.-R. L.-F.-P.-C.-T. (2004). Chemoprotective Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Promotion in a Medium-Term Rat Hepatocarcinogenesis assay. *int. J. Cáncer* , 108, 488-492.
- Chen Jian-Hong, S. Y.-T.-K.-T. (1996). Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on human leukemias HL-60 cell. *Cancer letters* , 108, 211-214.
- D., M. H. (1997). *Introduction to Organic Spectroscopy*. New York: Oxford science publications.
- Fox, M. A. (2000). *Química Orgánica* (Segunda edición ed.). México: Addison Wesley Logman.
- García, L. R. (2009). *Caracterización fisicoquímica y evaluación de la actividad antioxidante de propóleos de Antioquia*. Universidad Nacional de Colombia sede Medellín: Tesis de maestría en Facultad de ciencias - Escuela de química.
- Hans-Otto, K. (1988). *Carbon-13NMR spectroscopy*. John Wiley & Sons.
- Ilhan Atilla, K. U. (1999). The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Spinal Cord Ischemia / Reperfusion Injury in Rabbits. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* , 16, 458-463.
- INEGI. (2010). *INEGI*. Retrieved 2011, from Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer datos nacionales: <http://www.inegi.org.mx>

John Yang, G. A. (2010). Synthesis of a series of caffeic acid phenethyl amide (CAPA) fluorinated derivatives: Comparasion of cytoprotective effects to caffeic acid phenethyl ester (CAPE) . *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (18), 5032-5038.

Laue A., P. T. (2000). *Named Organic Reactions*. Ltd. England: John Wiley & Sons.

Perez, J. R. *Efecto de los analogos del éster fenetilíco del ácido cafeico en el modelo hepatocito resistente*. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Biología Molecular.

Pretsch. *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos* (Tercera edición ed.). Springer-Verlag Ibérica.

R.M. Silverstein, B. C. (1991). *Spectrometic Identification of Organic Compounds* (Quinta edición ed.). USA: Willey USA.

Rajan Pandinchare, V. I. (2001). Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , 11, 215-217.

Saiz, M. L. (2010). *C. Biológicas*. Retrieved from Conferencia: Actividad Antitumoral del propóleo: <http://www.ayudacancer.com/articulos/pdf/propoleo1.pdf>

Solomons, T. W. (1981). *Química Orgánica*. Limusa S.A.

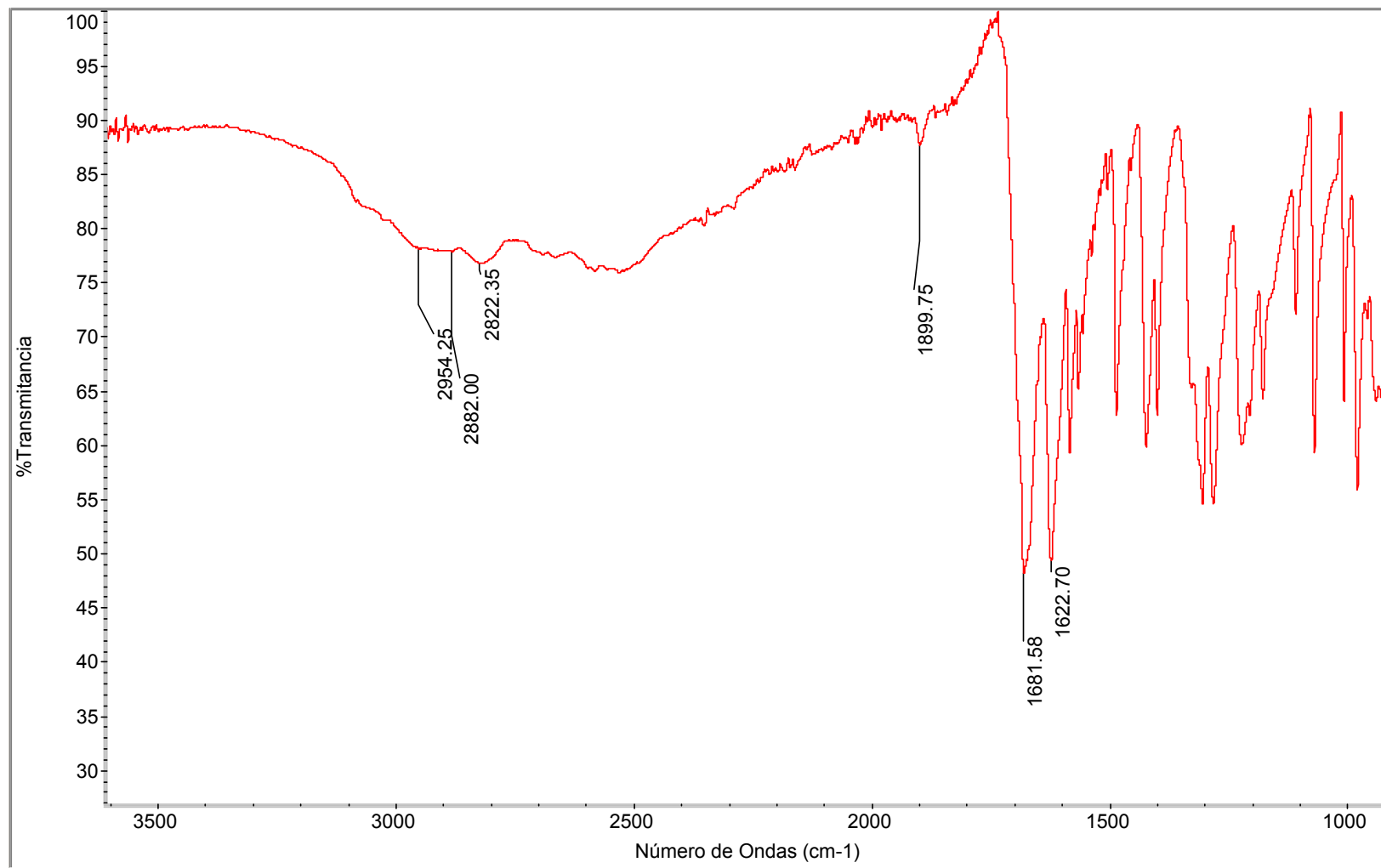
Son Sopheak, B. L. (2001). Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE): Synthesis and X-Ray Crystallographic Analysis. *Chem. Pharm. Bull* , 49 (2), 236-238.

Stanley R. Sandler, W. K. (1983). *Organic funcional group preparations* (Second edition ed.). Academic Press, Ic.

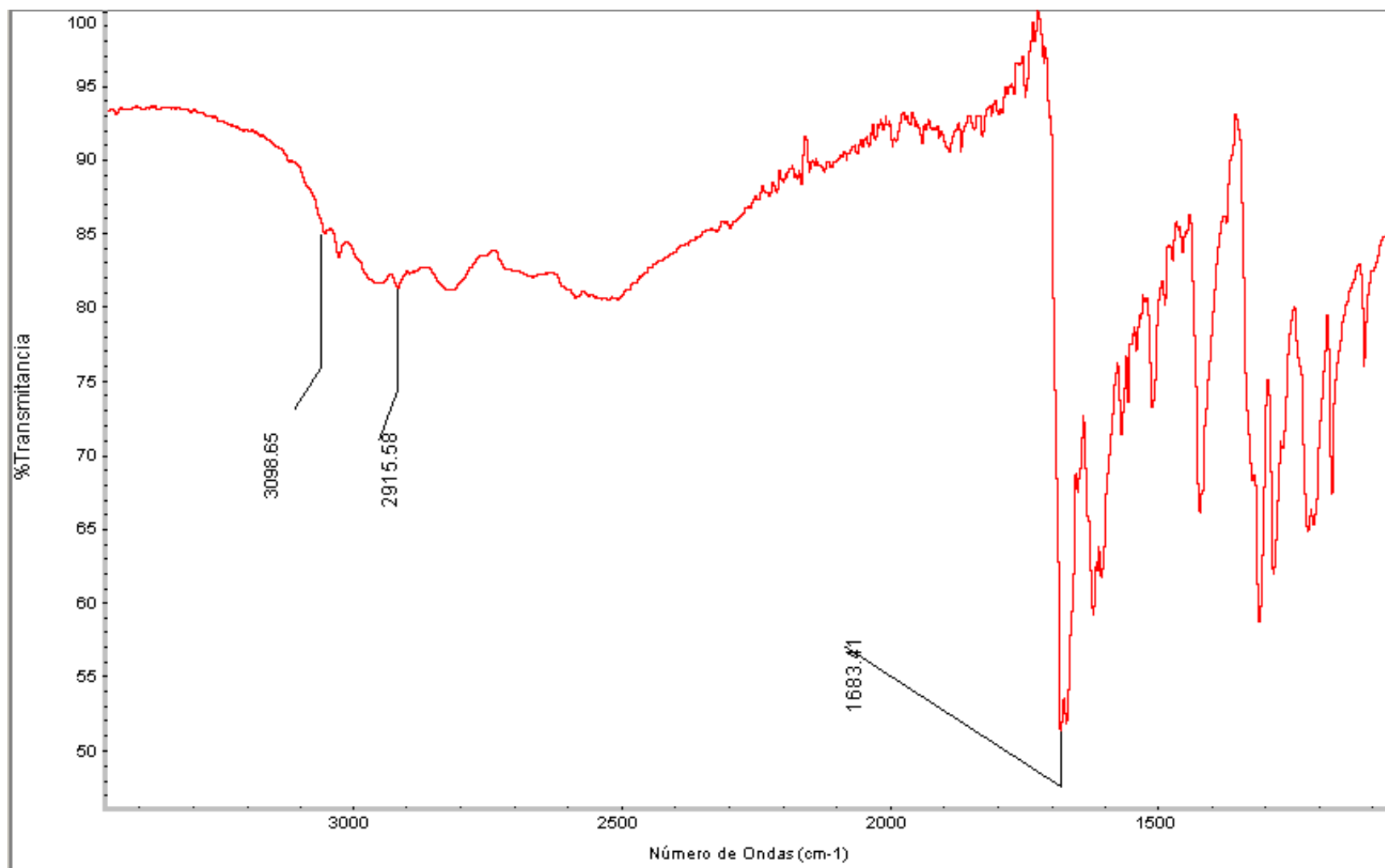
Wade, L. G. (1993). *Química Orgánica* (Segunda edición ed.). Prentice-Hall Hispanoamericana S.A.

Widjaja Arief, Y. T.-H.-H. (2008). Enzymatic Synthesis of Caffeic Acid Phenethyl Ester. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers* , 39, 413-418.

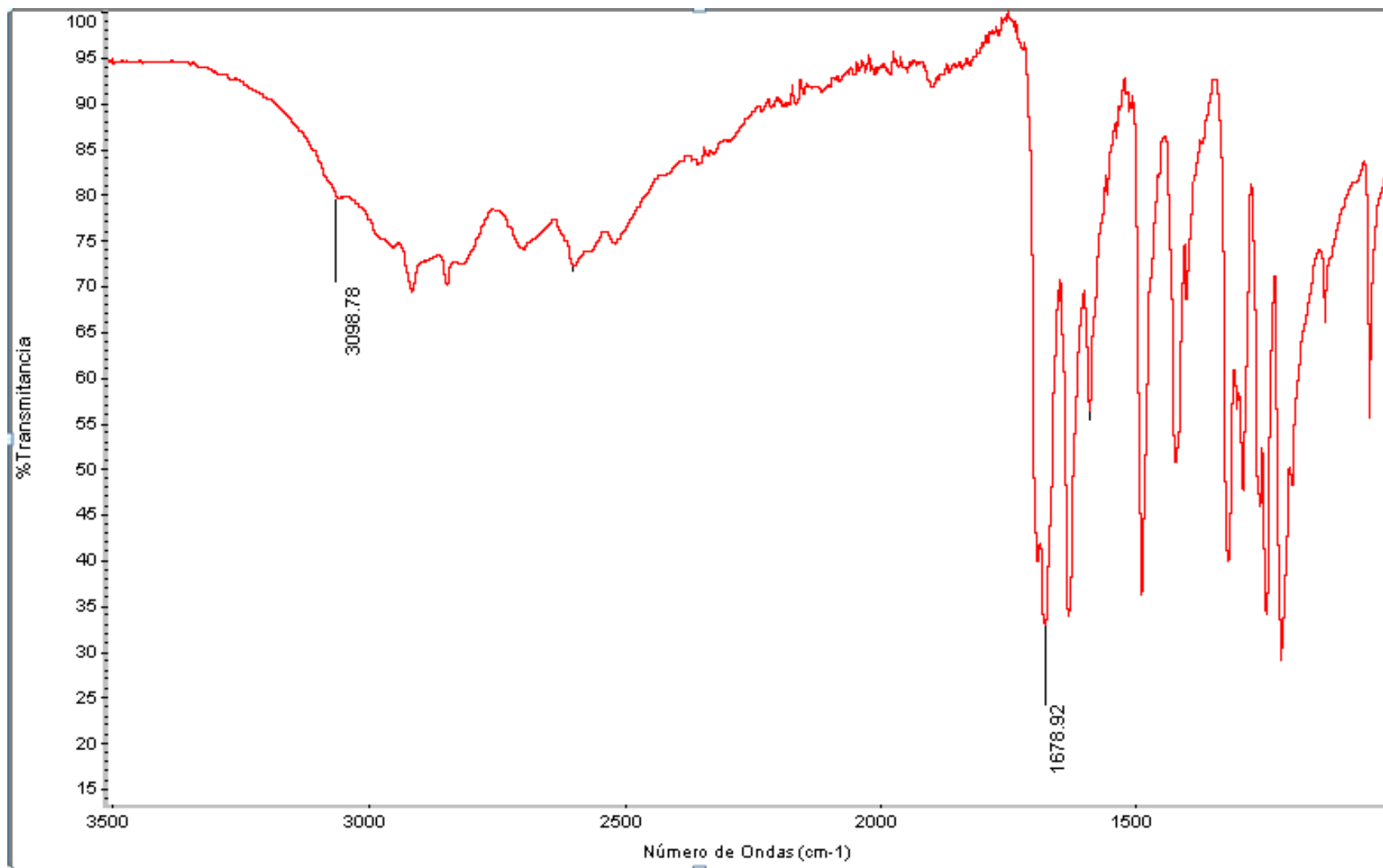
ANEXO ESPECTROS



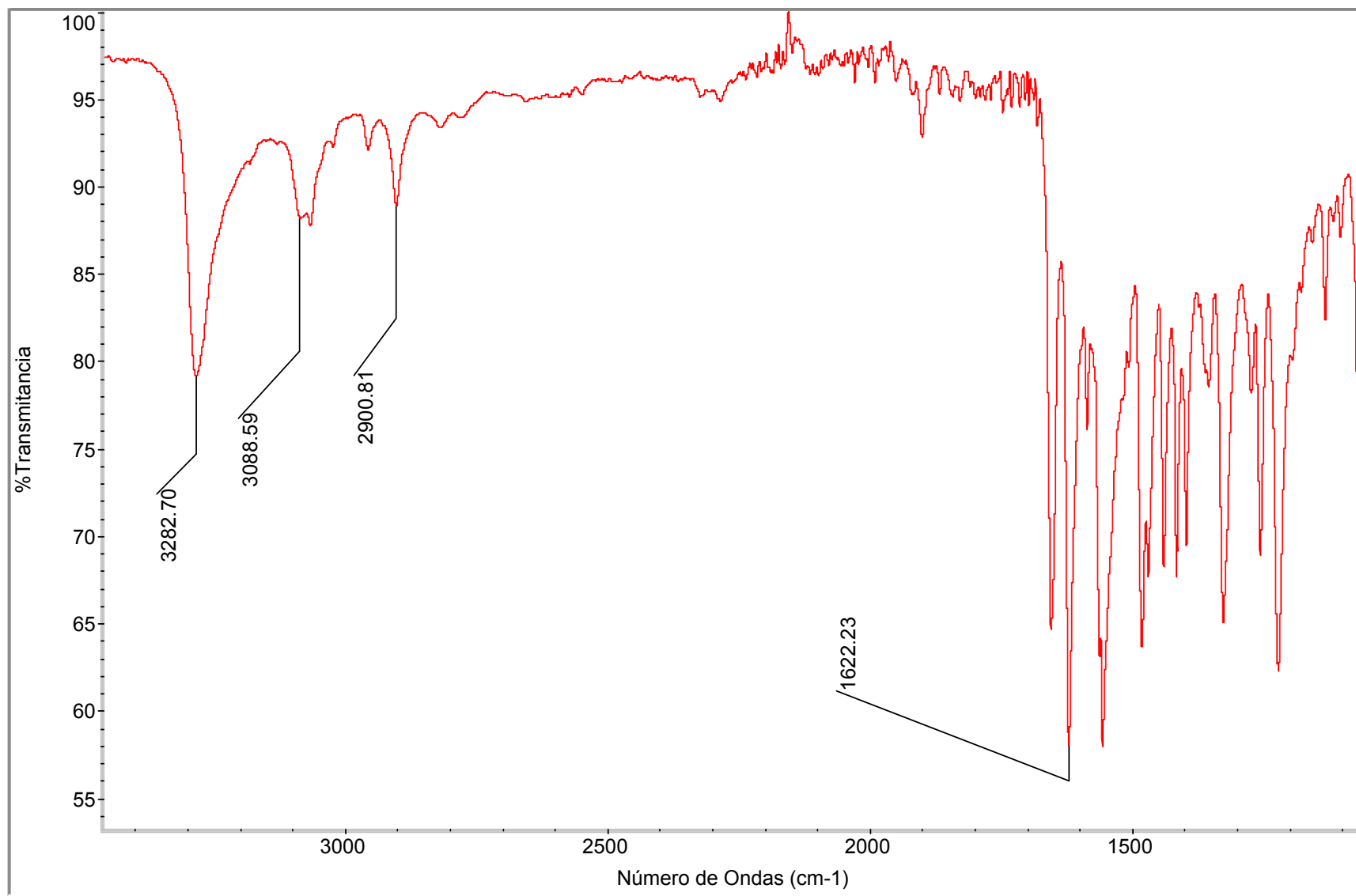
Espectro IR Acido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM 711)



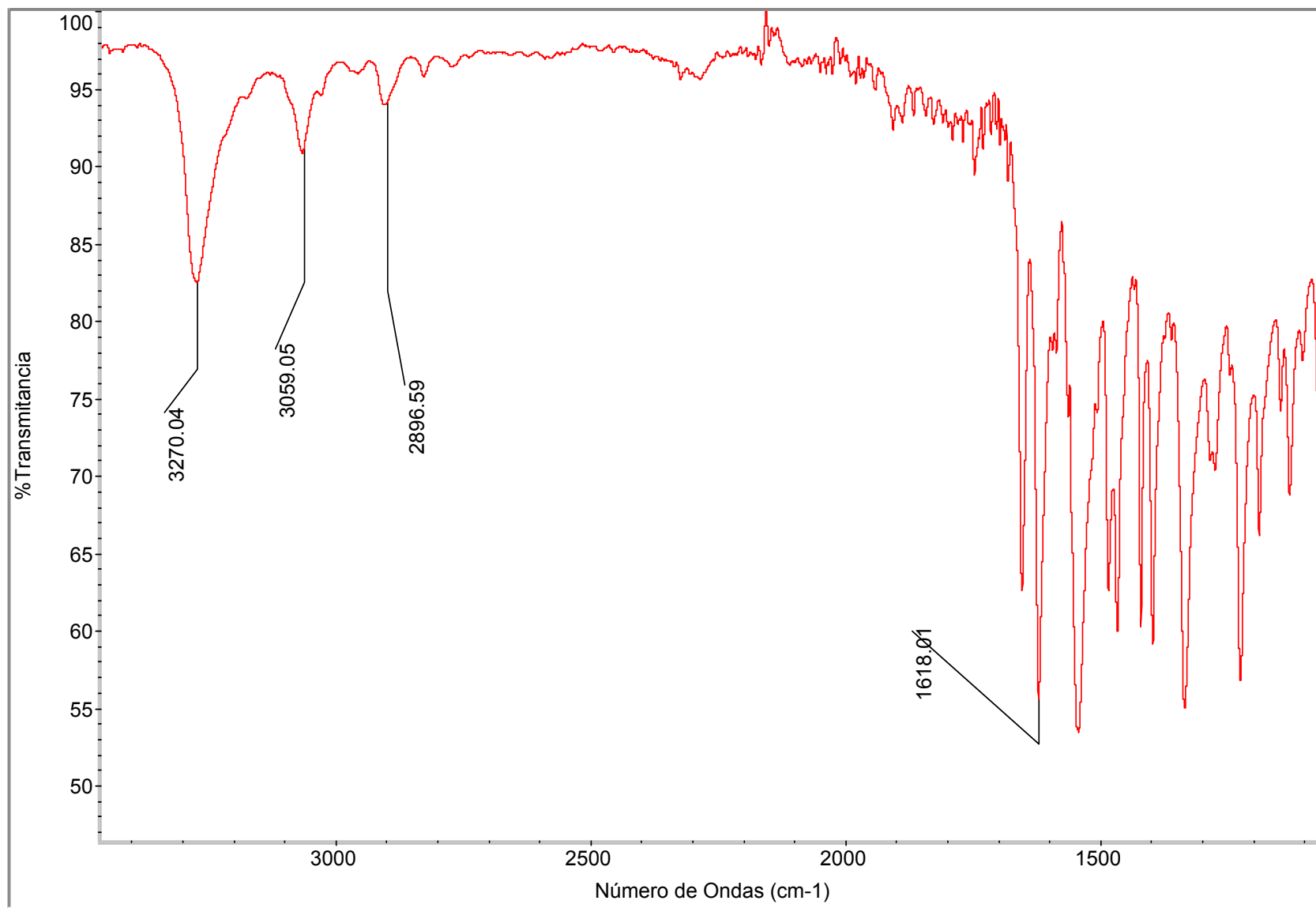
Espectro IR Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713)



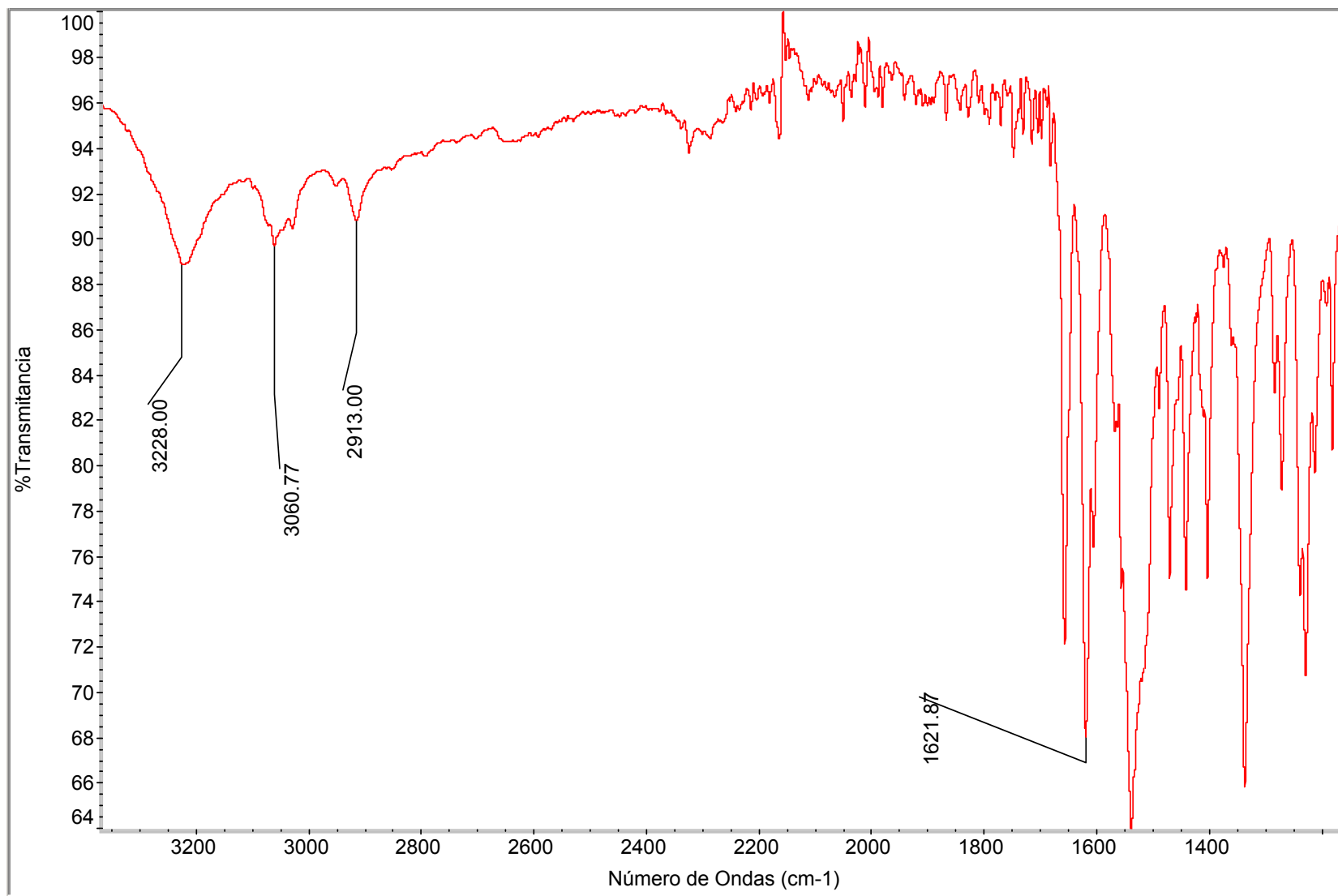
Espectro IR Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747)



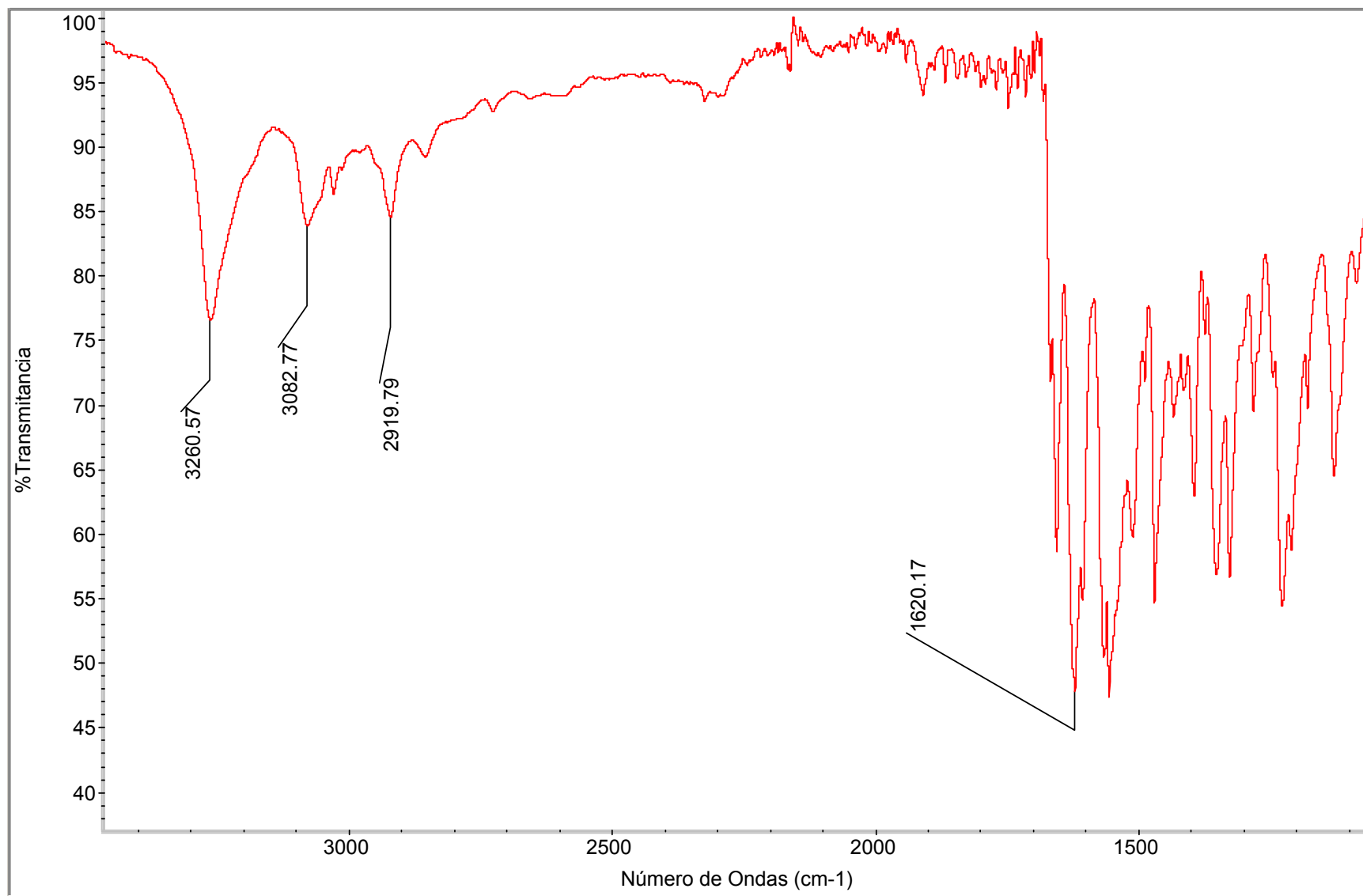
Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -716)



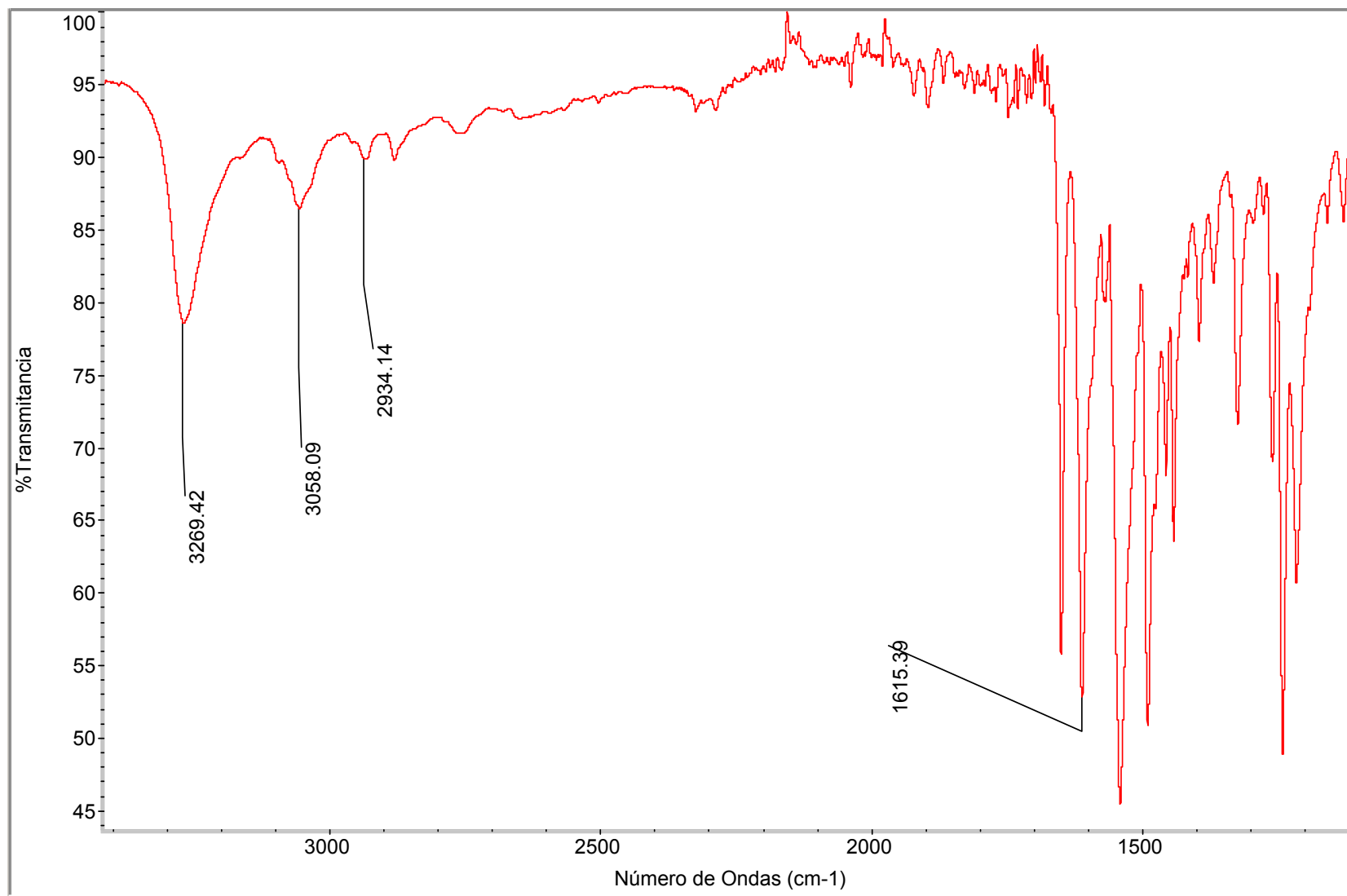
Espectro IR N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -725)



Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -749)



Espectro IR N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -739)

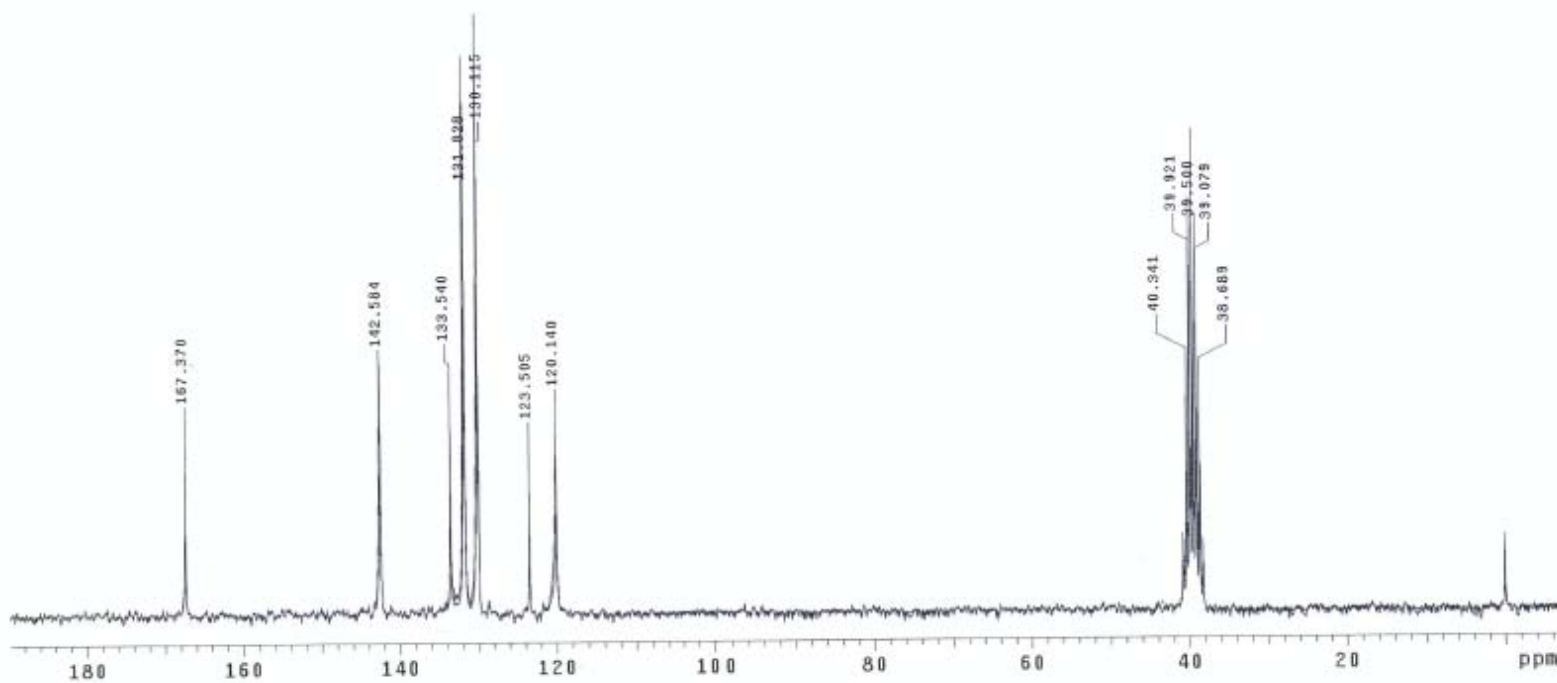
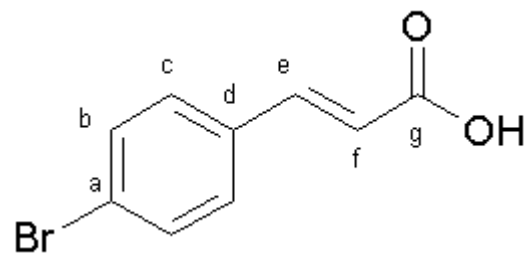


Espectro IR N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -748)

LQM-711 DMSO Dr. E. Angeles 31 Ene 2011

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.201 sec
Width 12376.2 Hz
3648 repetitions
OBSERVE C13, 50.2840359 MHz
DECOUPLE H1, 199.9774984 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 18384
Total time 14 hr, 33 min, 57 sec



Espectro de RMN ¹³C Ácido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM-711)

LQM-711 DMSO Dr. E. Angeles 31 Ene 2011

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 40.0 degrees

Acq. time 1.980 sec

Width 3538.6 Hz

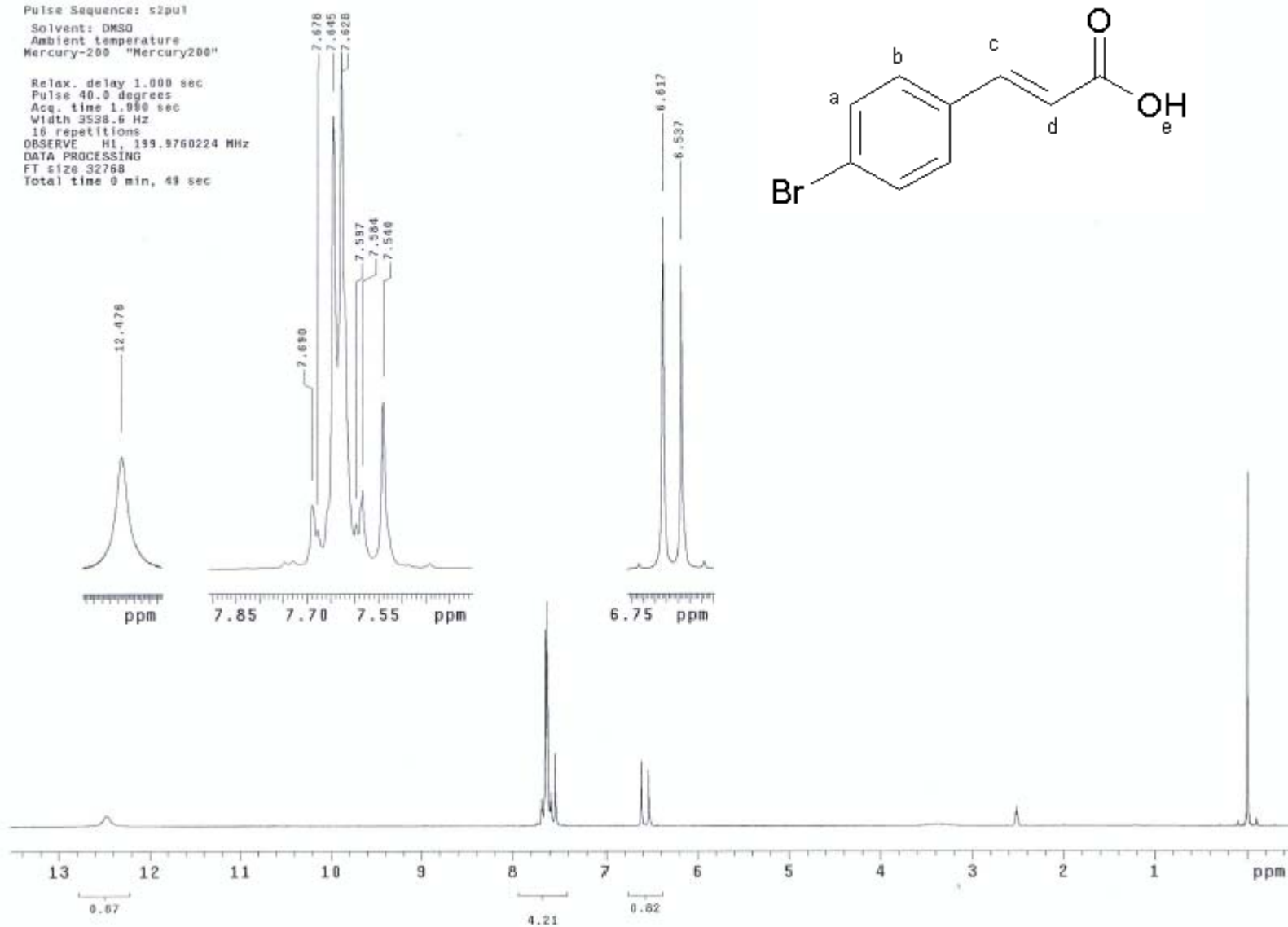
16 repetitions

OBSERVE H1, 199.9760224 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 49 sec



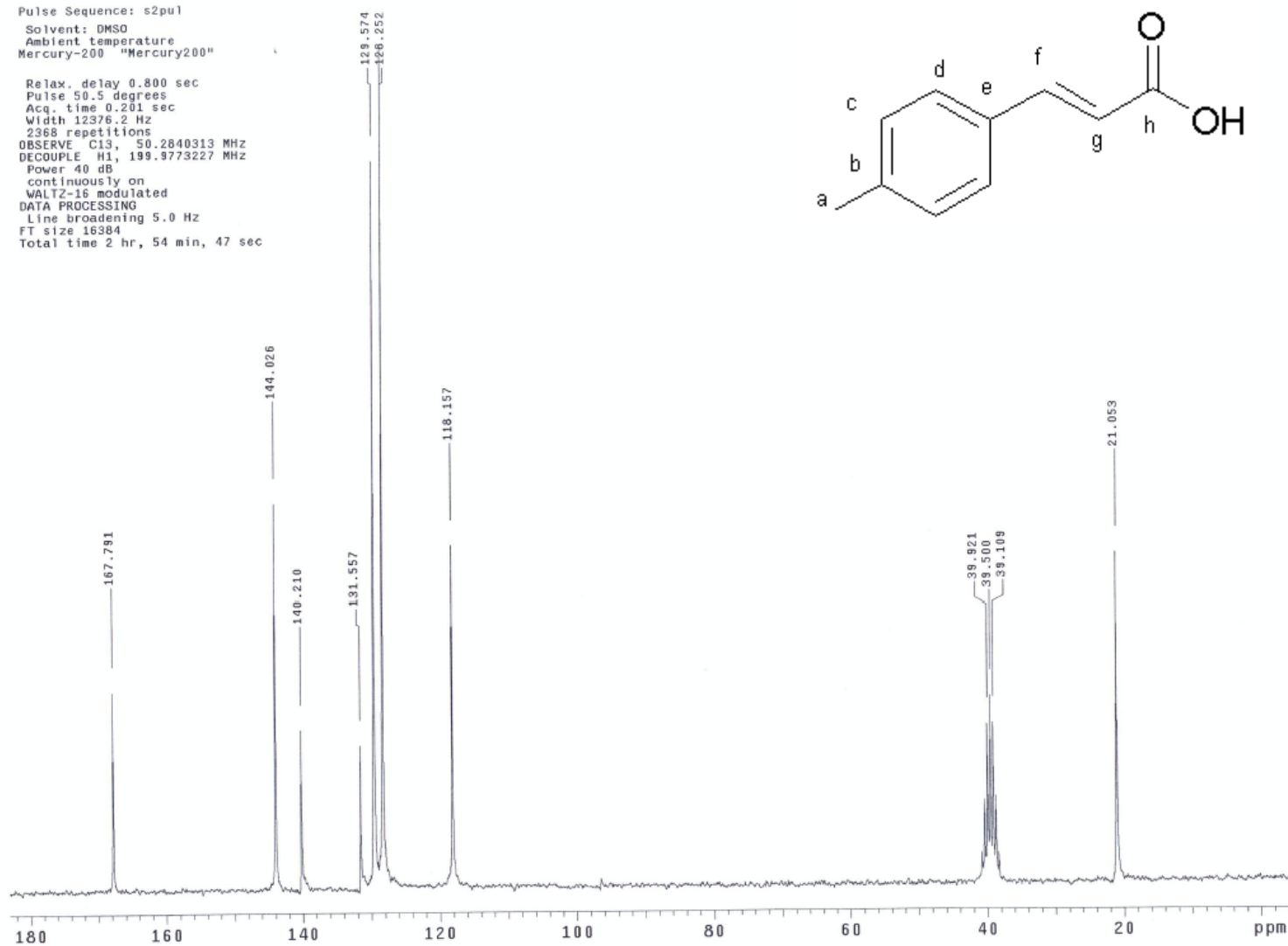
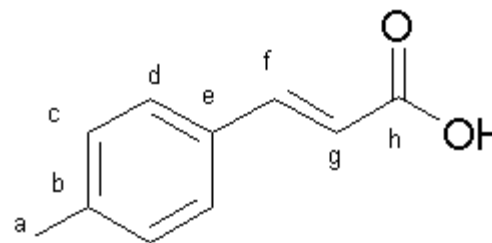
Espectro de RMN ^1H Ácido 3-(4-bromofenil)-2-propenoico (LQM-711)

Karen1 DMSO Dr. E. Angeles 1 OCT 2010

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO
Ambient Temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.201 sec
Width 12376.2 Hz
2368 repetitions
OBSERVE C13, 50.2840313 MHz
DECOUPLE H1, 199.9773227 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 16384
Total time 2 hr, 54 min, 47 sec



Espectro RMN ¹³C Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713)

Karen 1 DMSO Dr. E. Angeles 1 OCT 2010

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 40.0 degrees

Acq. time 1.995 sec

Width 3039.5 Hz

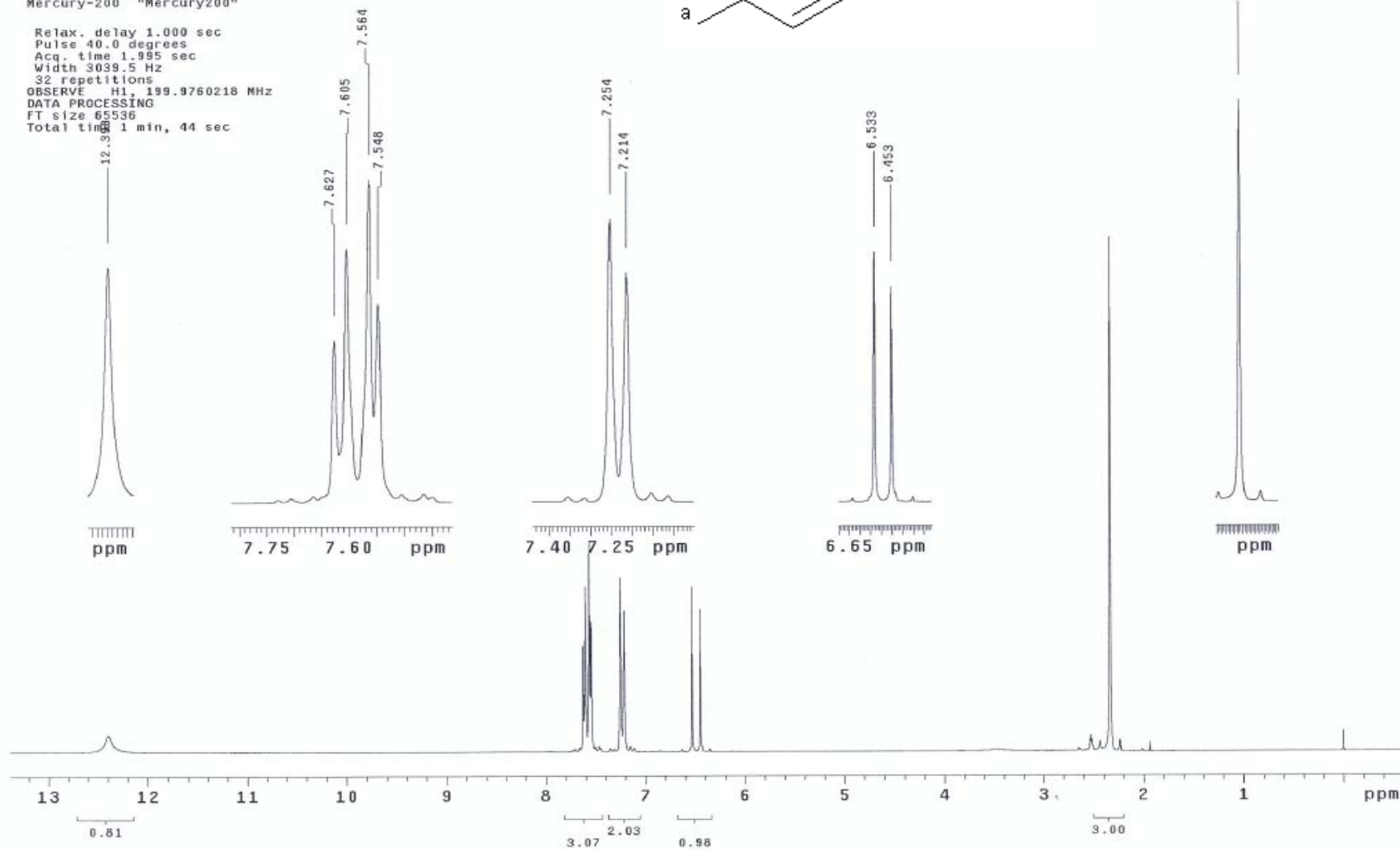
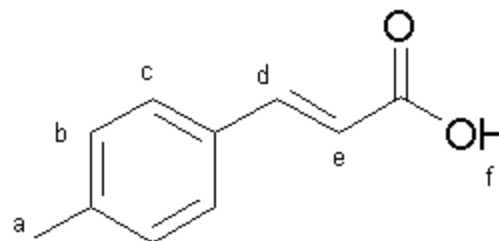
32 repetitions

OBSERVE H1, 199.9760218 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 1 min, 44 sec



Espectro de RMN ¹H Ácido 3-(4-metilfenil)-2-propenoico (LQM -713)

Karen 2 DMSO Dr. E. Angeles 1 OCT 2010

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec

Pulse 50.5 degrees

Acq. time 0.201 sec

Width 12376.2 Hz

6432 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840344 MHz

DECOUPLE H1, 199.9773254 MHz

Power 40 dB

continuously on

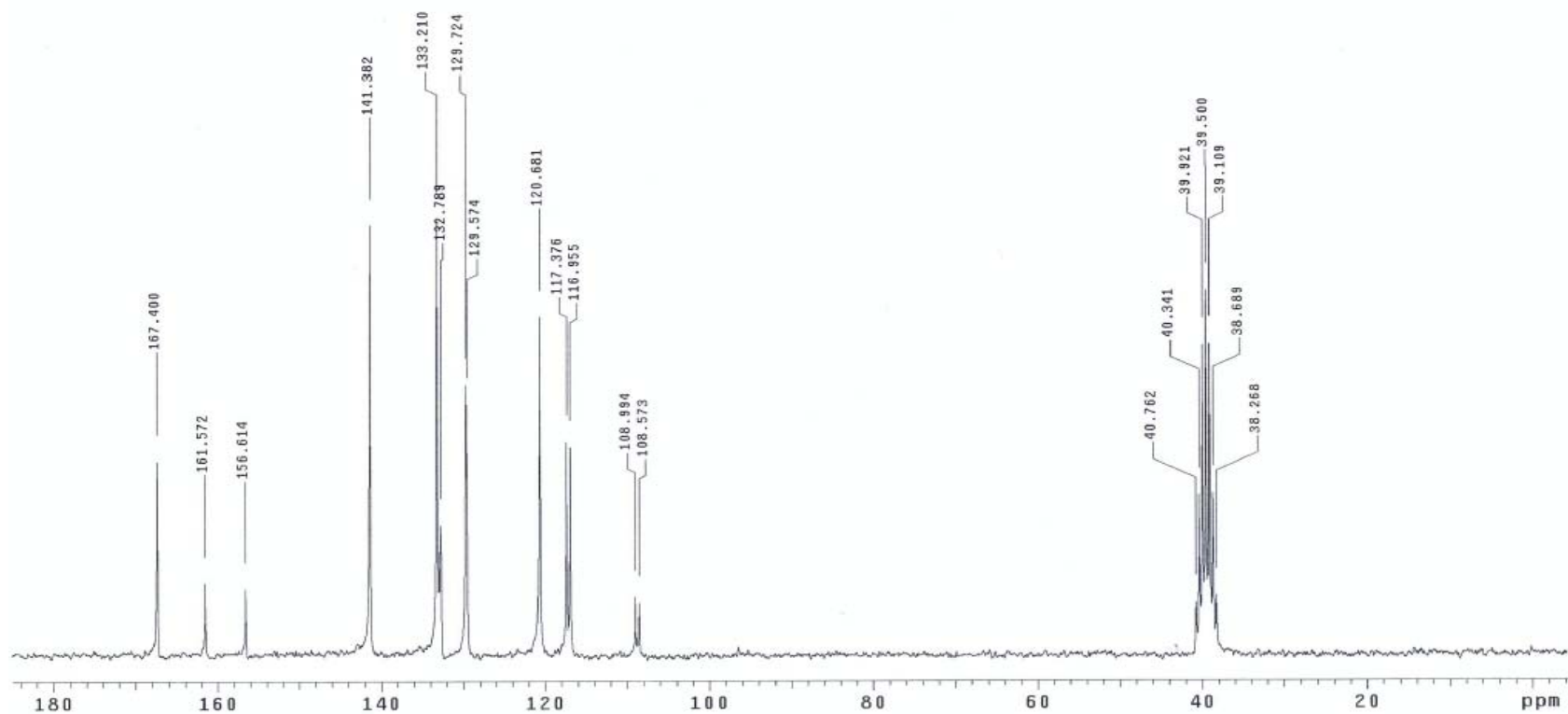
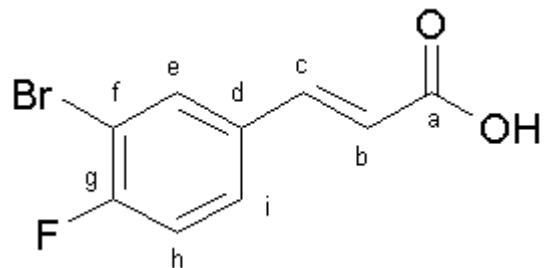
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 5.0 Hz

FT size 16384

Total time 2 hr, 54 min, 47 sec



Espectro de RMN ¹³C Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747)

Karen2 DMSO Dr. E. Angeles 1 OCT 2010

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 40.0 degrees

Acq. time 1.993 sec

Width 3194.9 Hz

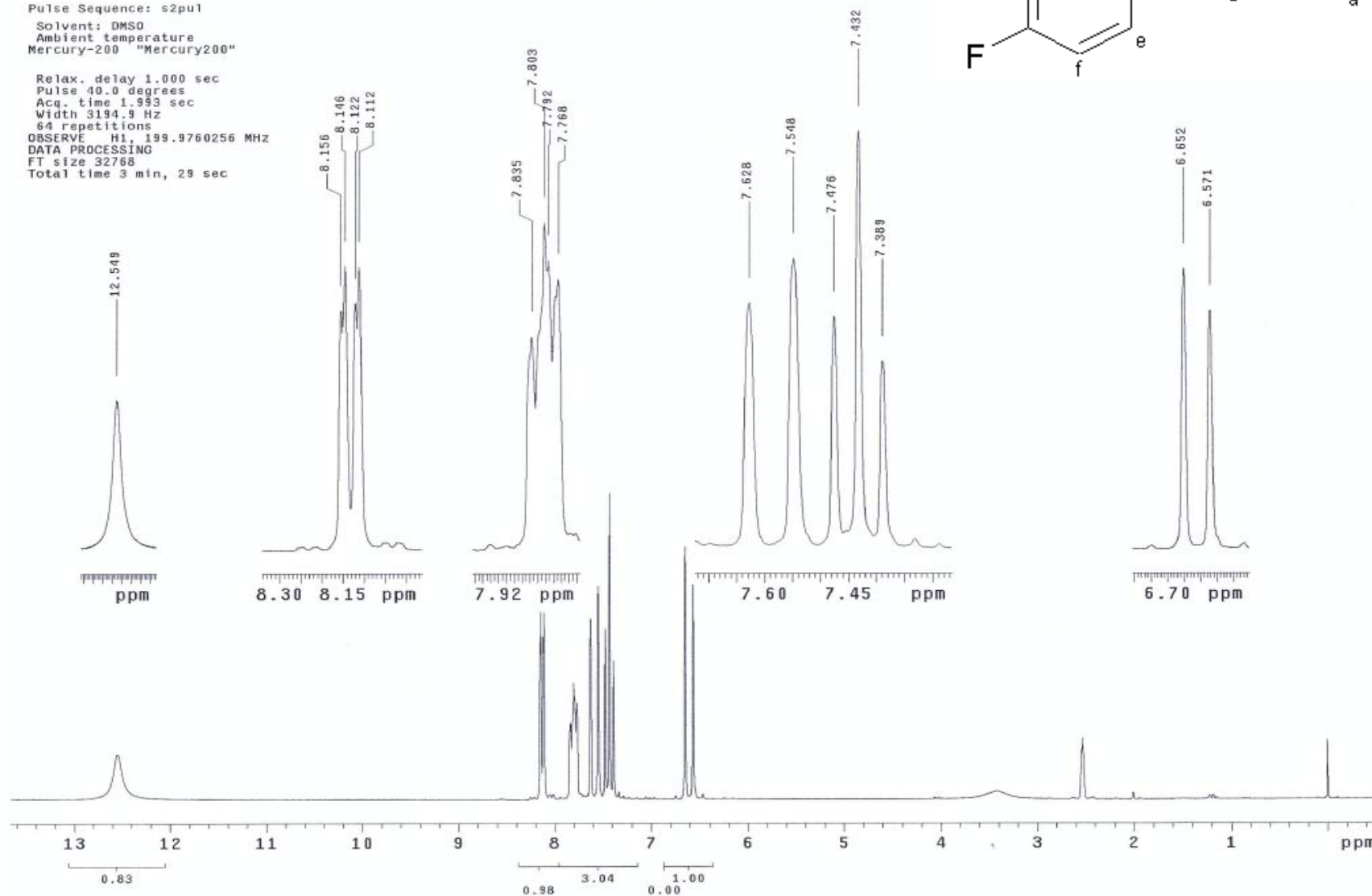
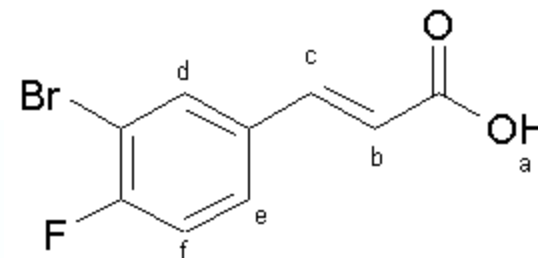
64 repetitions

OBSERVE H1, 199.9760256 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 3 min, 29 sec



Espectro de RMN ¹H Ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenoico (LQM-747)

LQM-716 DMSO Dr. T. Angeles 11 Feb 2011

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.000 sec

Pulse 50.5 degrees

Acq. time 0.201 sec

Width 12370.2 Hz

23552 repetitions

OBSERVE C13, 50.2846344 MHz

DECOUPLE H1, 198.9770235 MHz

Power 40 dB

continuously on

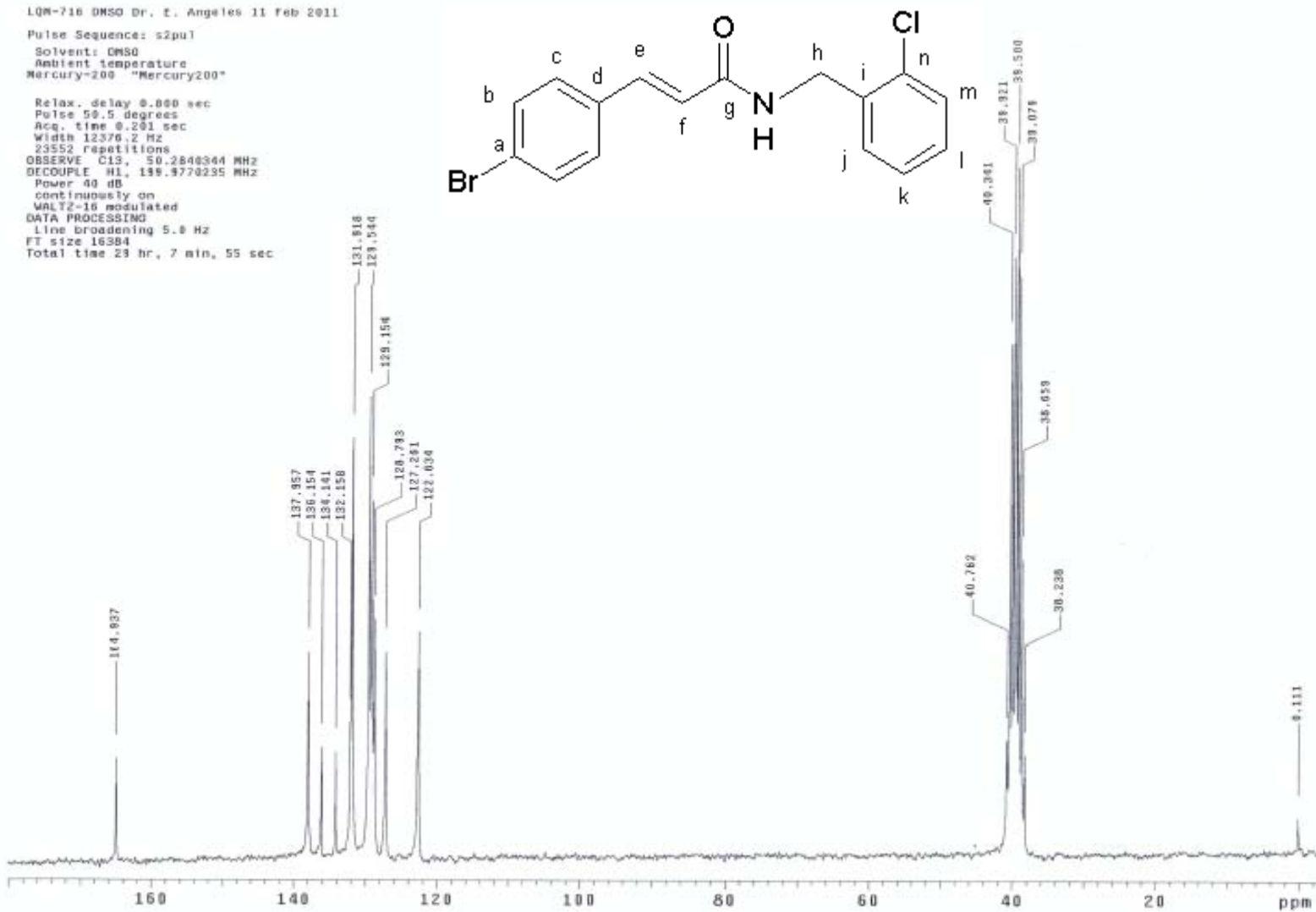
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 5.0 Hz

FT size 16384

Total time 23 hr, 7 min, 55 sec



Espectro de RMN ^{13}C N-(2-clorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -716)

LQM-725 CDC13 Dr. E. Angeles 14 Enero 2011

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec

Pulse 50.5 degrees

Acq. time 0.201 sec

Width 12376.2 Hz

72192 repetitions

OBSERVE C13, 50.2637742 MHz

DECUPLE H1, 199.9759731 MHz

Power 40 dB

continuously on

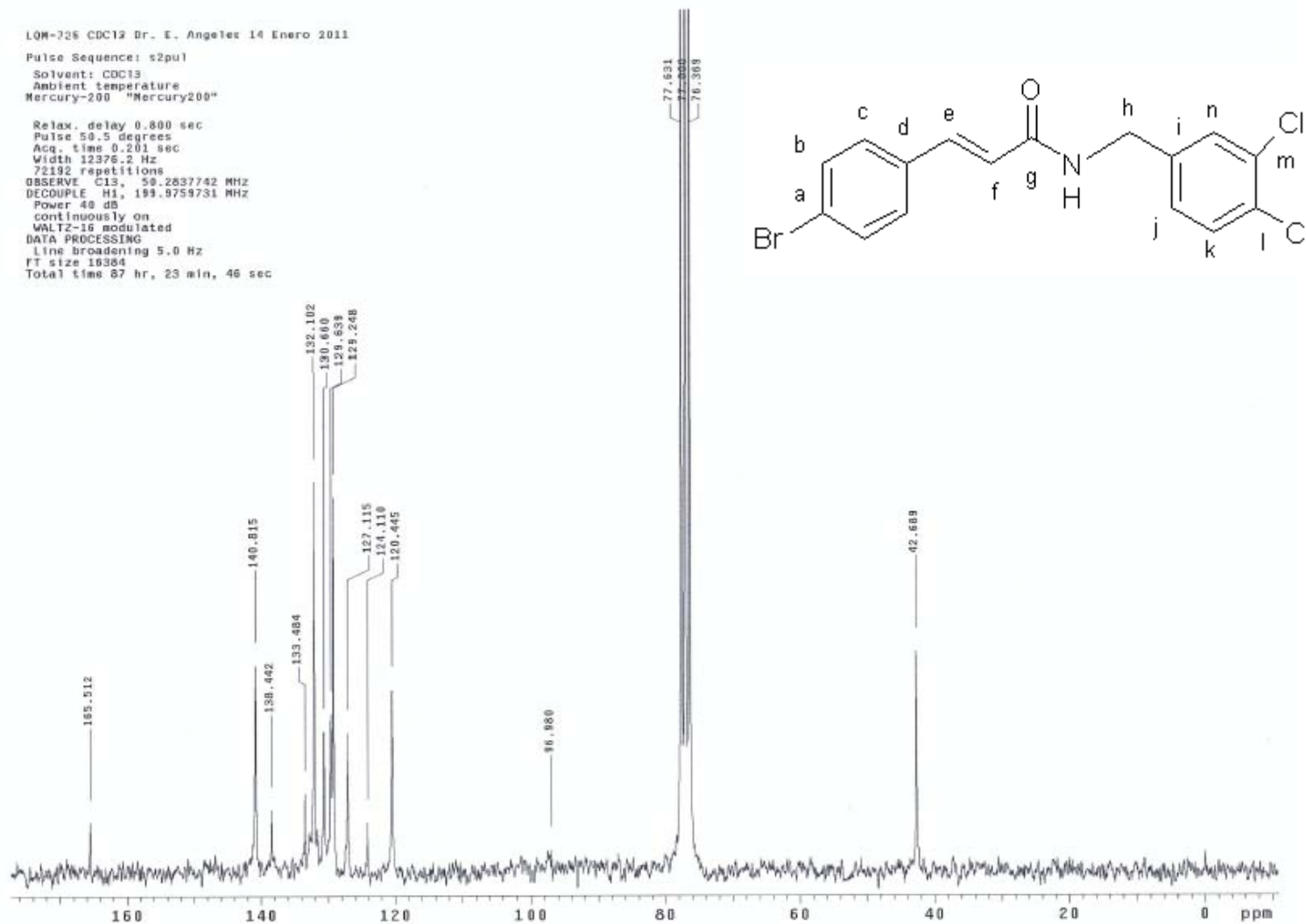
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

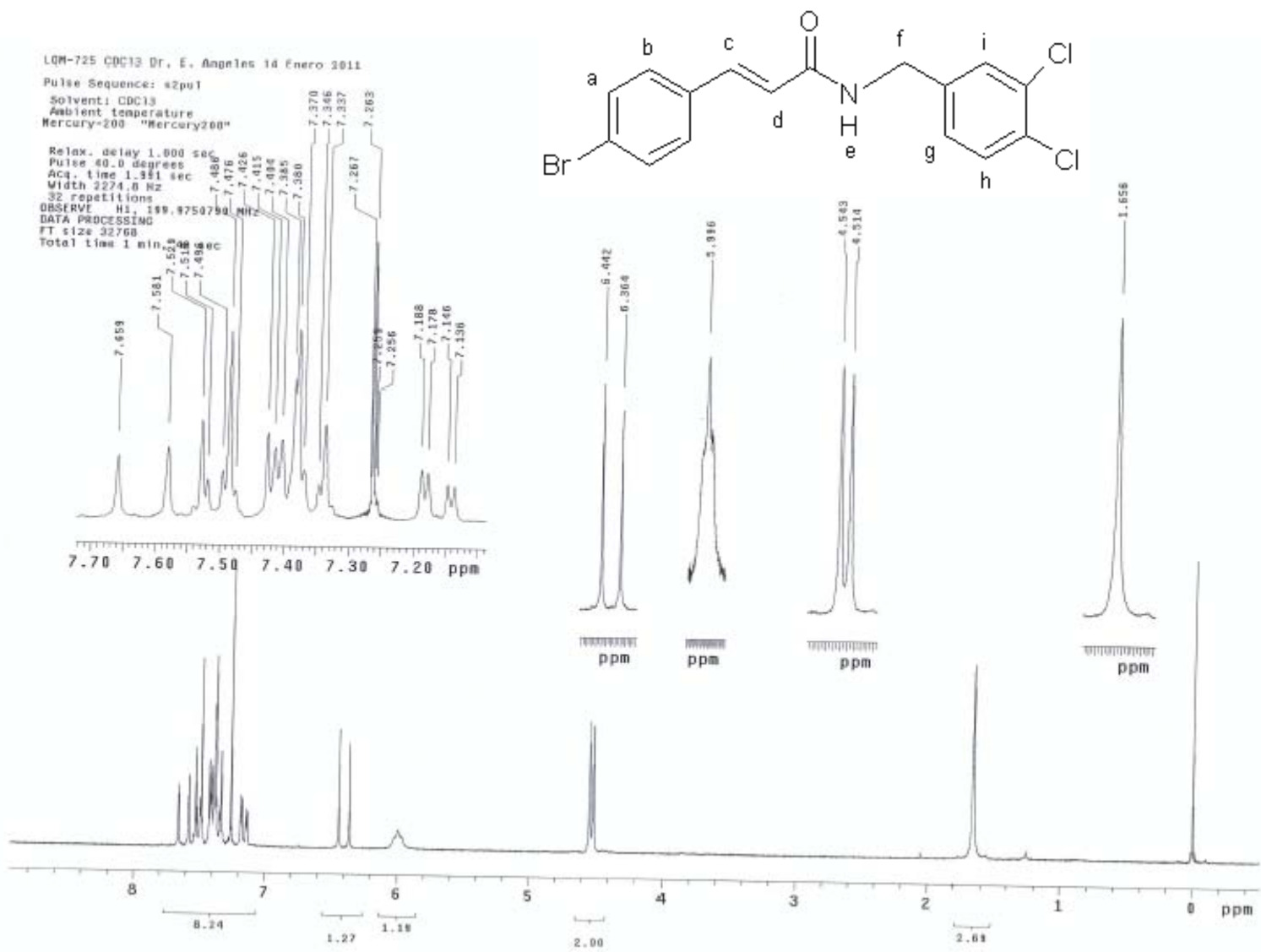
Line broadening 5.0 Hz

FT size 10384

Total time 87 hr, 23 min, 46 sec



Espectro RMN ^{13}C N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -725)



Espectro RMN ^1H N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-bromofenil)-2-propenamida (LQM -725)

K4 DMSO DF. t. Angeles 11 Feb 2011

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec

Pulse 50.5 degrees

Acq. time 0.201 sec

Width 12375.2 Hz

100000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840344 MHz

DECOUPLE H1, 199.8770235 MHz

Power 40 dB

continuously on

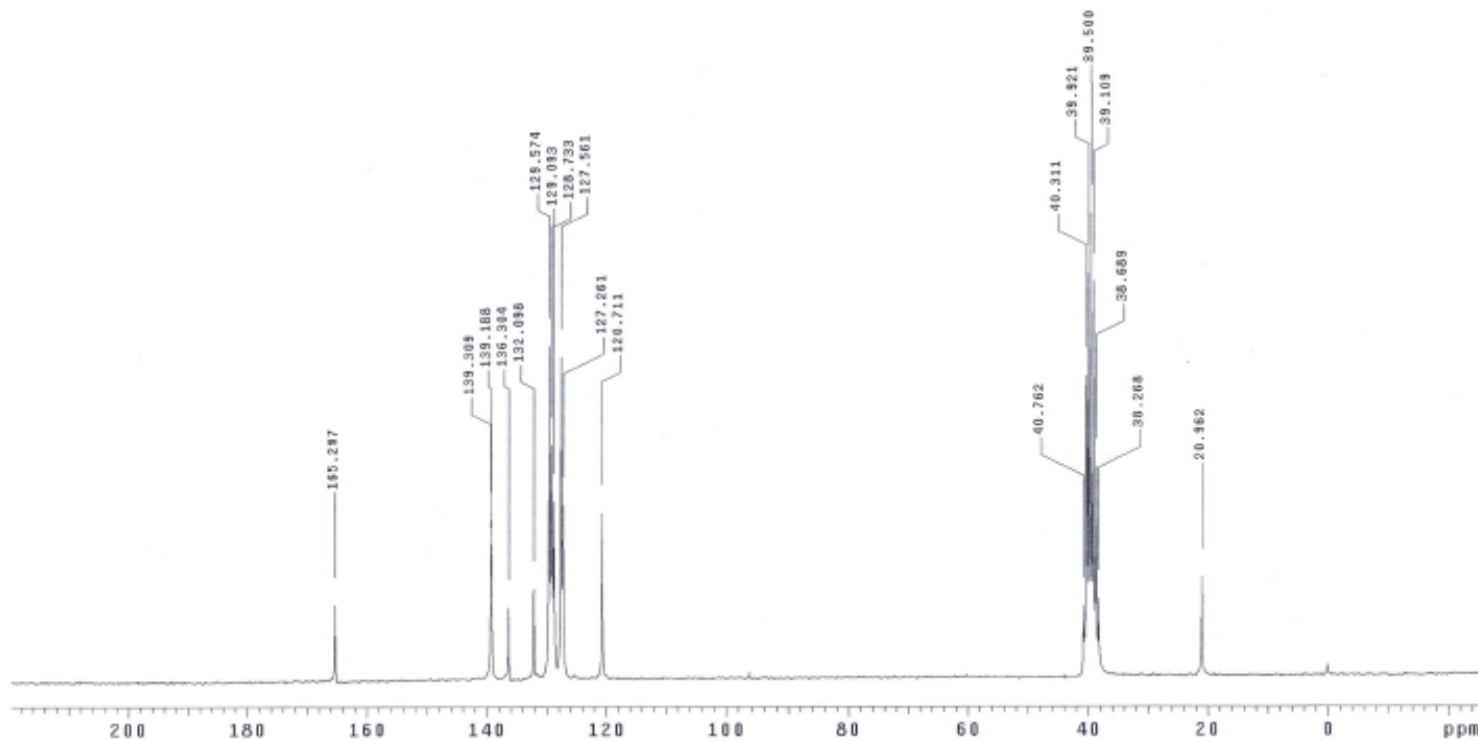
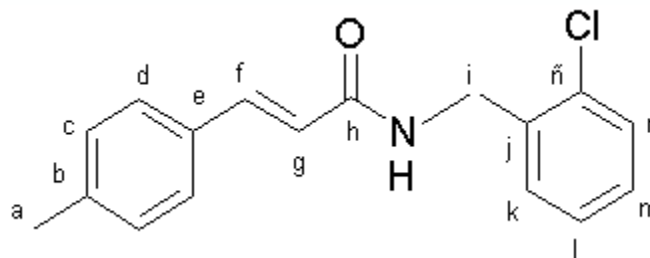
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 5.0 Hz

FT size 16384

Total time 29 hr, 7 min, 55 sec



Espectro RMN ¹³C N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -749)

K4 DMSO Dr. E. Angeles 11 Feb 2011

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 40.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 3003.0 Hz

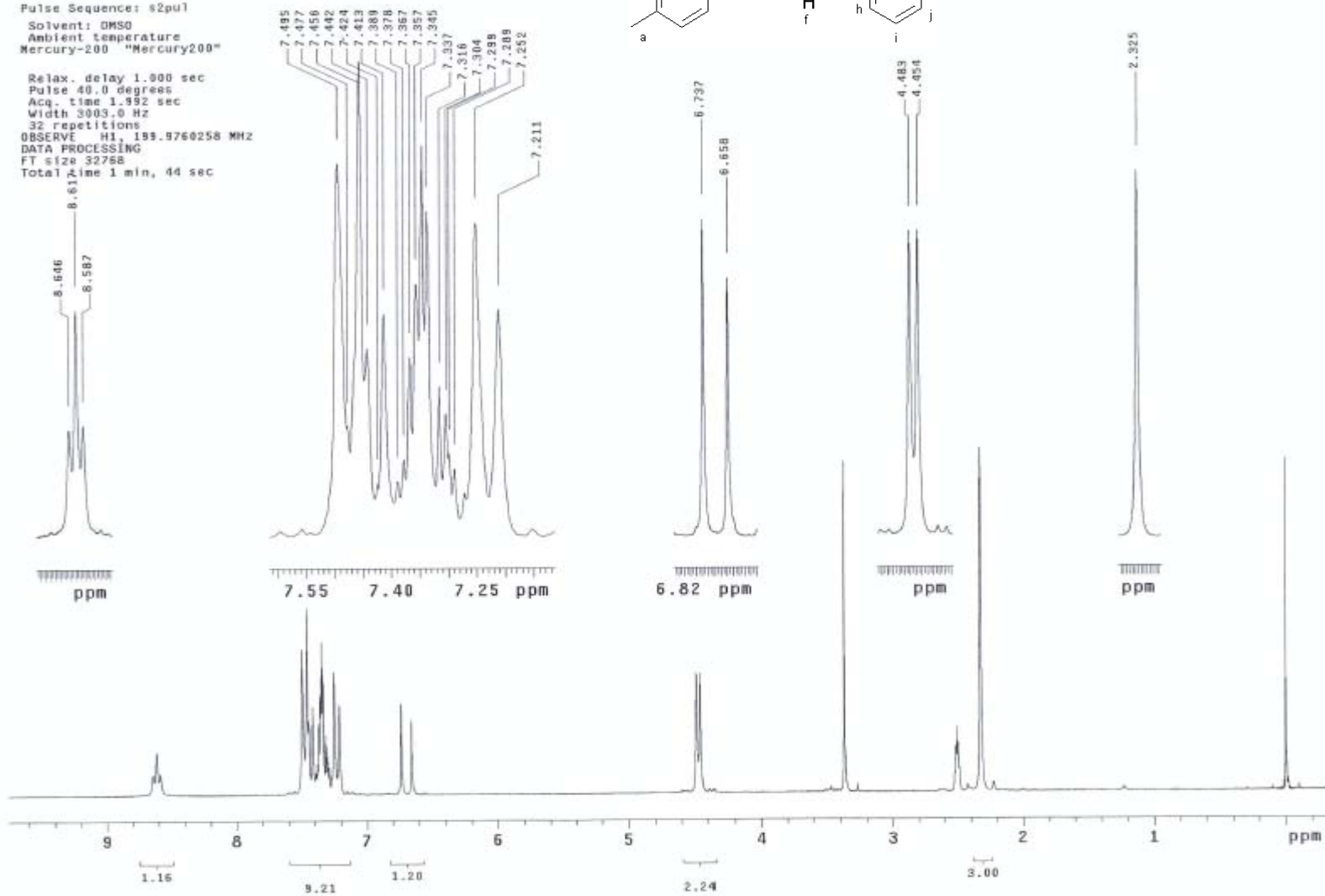
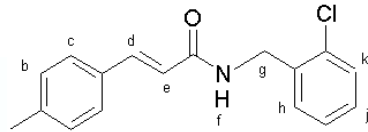
32 repetitions

OBSERVE H1, 199.9760258 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32758

Total time 1 min, 44 sec

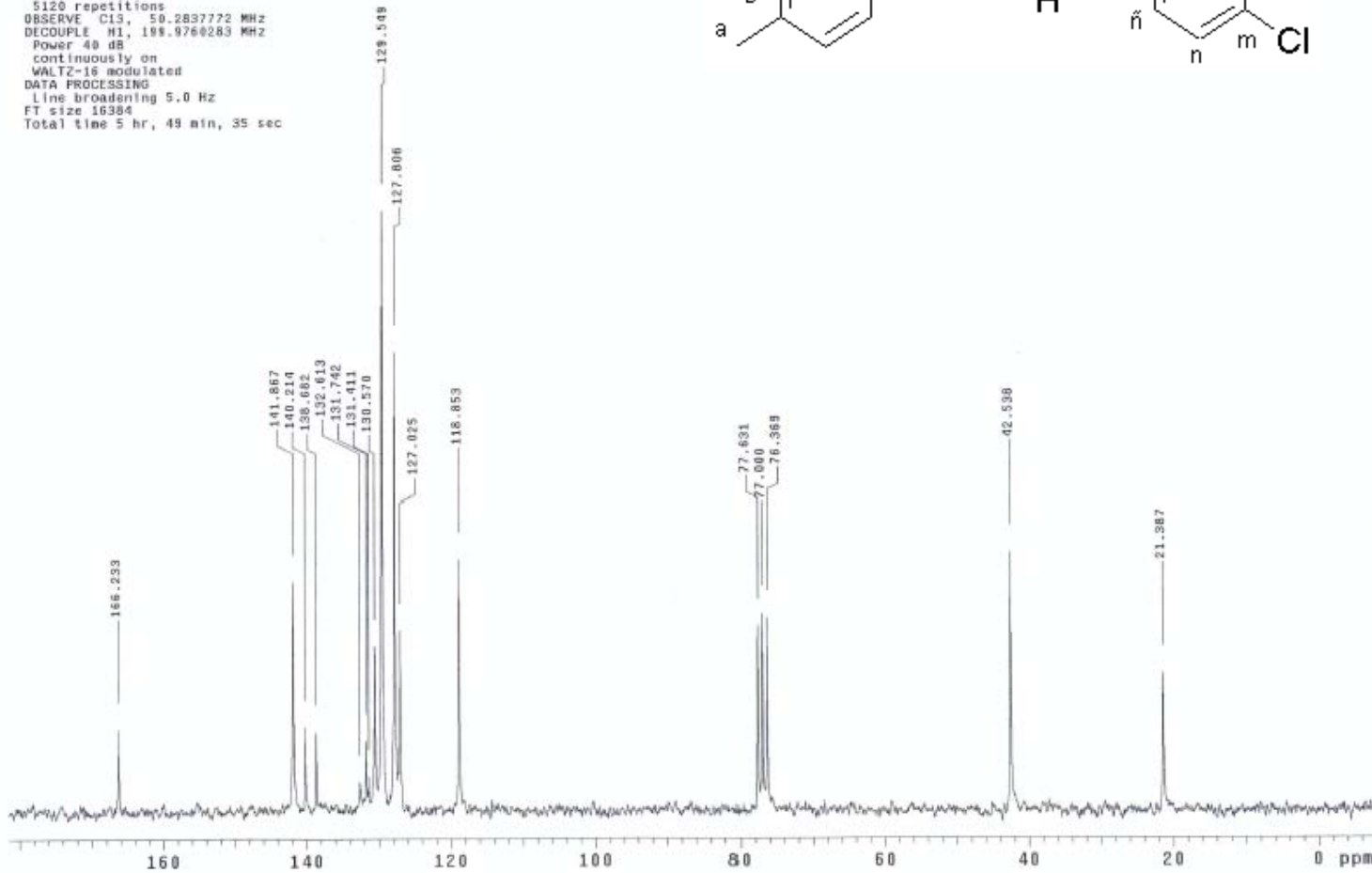
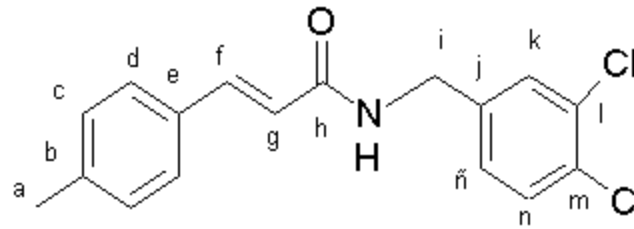


Espectro RMN ¹H N-(2-clorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -749)

K3 CDC13 Dr. E. Angeles 14 Enero 2011

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient Temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.201 sec
Width 12376.2 Hz
5120 repetitions
OBSERVE C13, 50.2837772 MHz
DECOUPLE H1, 199.9760283 MHz
Power 48 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 16384
Total time 5 hr, 49 min, 35 sec



Espectro RMN ¹³C N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -739)

K3 CDC13 Dr. E. Angeles 14 Enero 2011

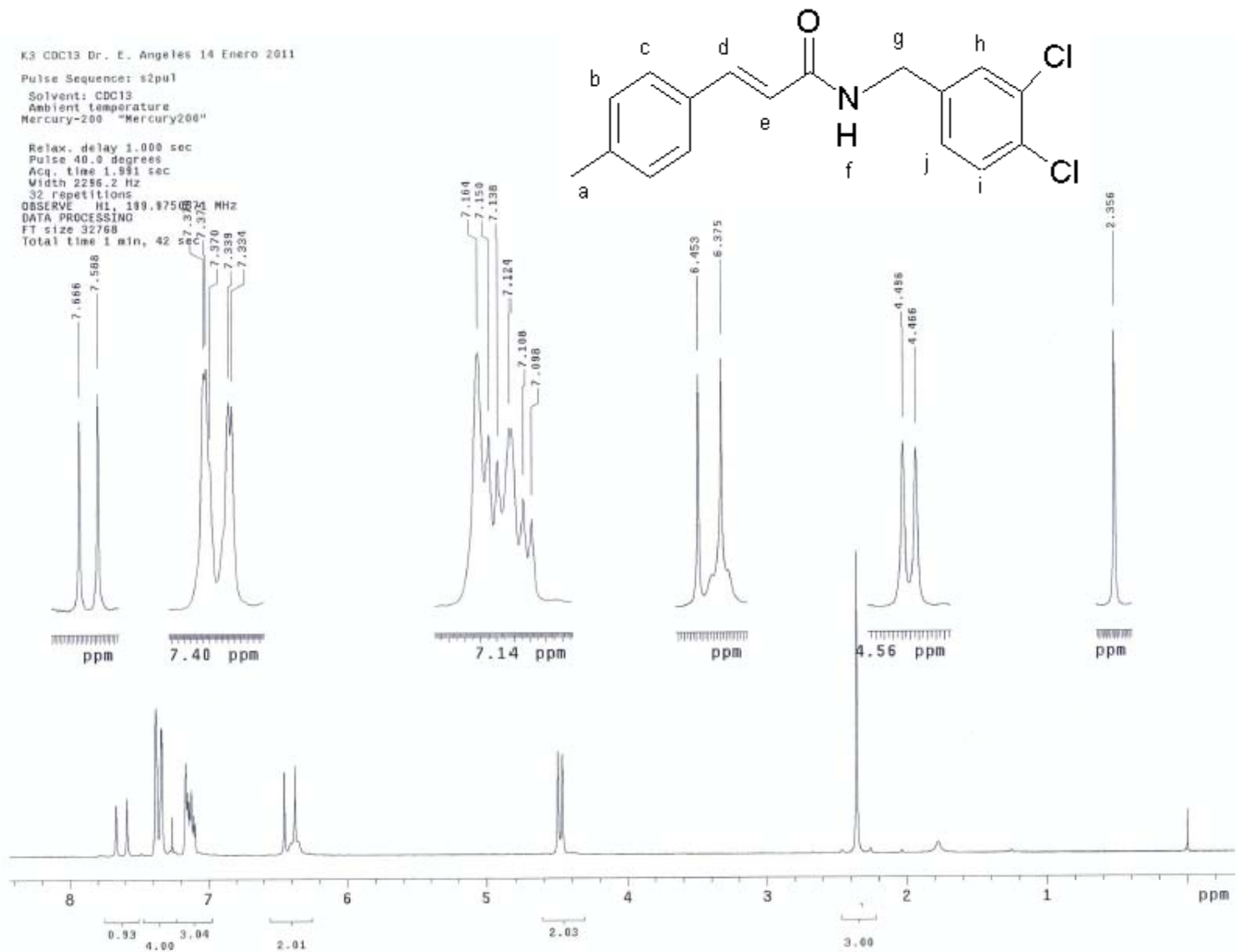
Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.991 sec
Width 2256.2 Hz
32 repetitions
OBSERVE HI 139.875000 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 42 sec



Espectro RMN ¹H N-(3,4-diclorobencil)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (LQM -739)

ES 0902 Dr. E. ARCELES 31 ENE 2011

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: DMSO

Acq. time 3.201 sec

Weight 13376.2 Hz

18128 repetitions

OSCILLATE -C13, 50.2400170 MHz

DECOUPLE -H1, 125.760260 MHz

Power 48 dB

continuously on

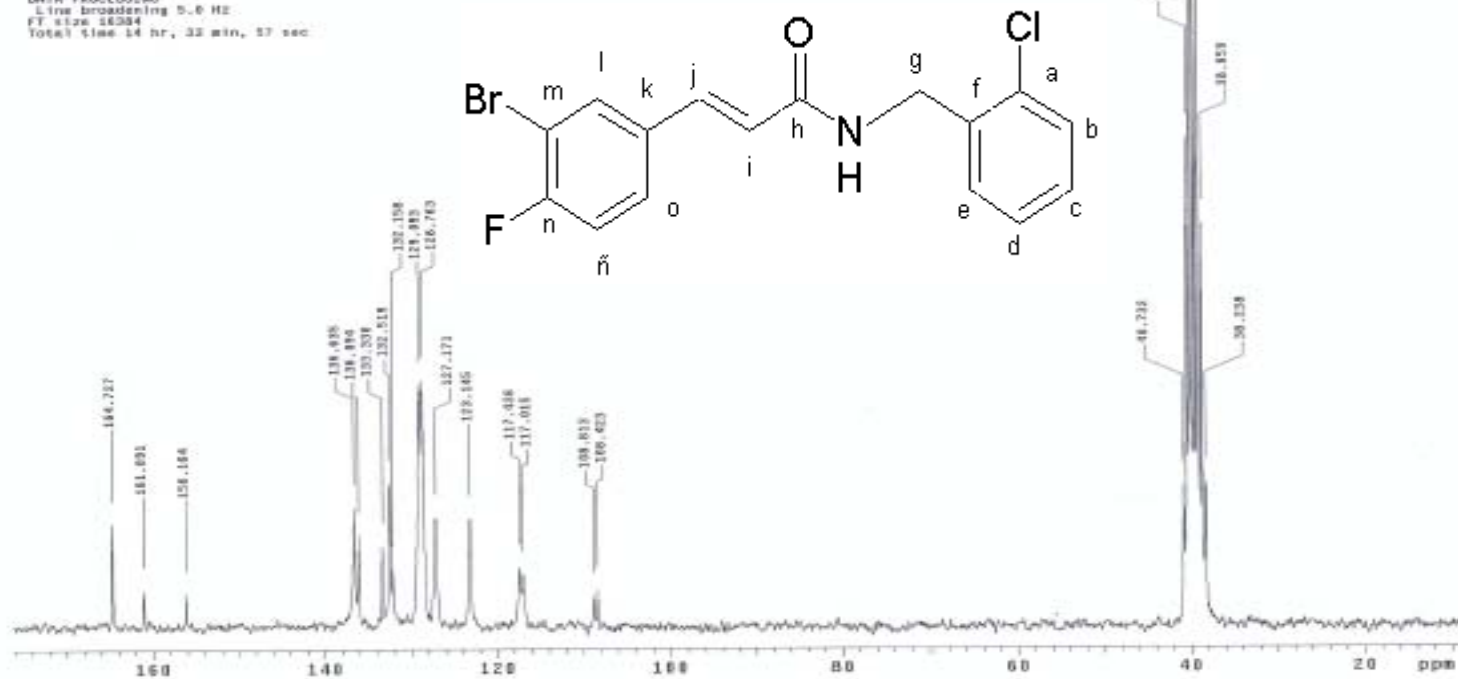
MULTI-18 isolated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.6 Hz

FT size 46384

Total time 34 hr, 32 min, 57 sec

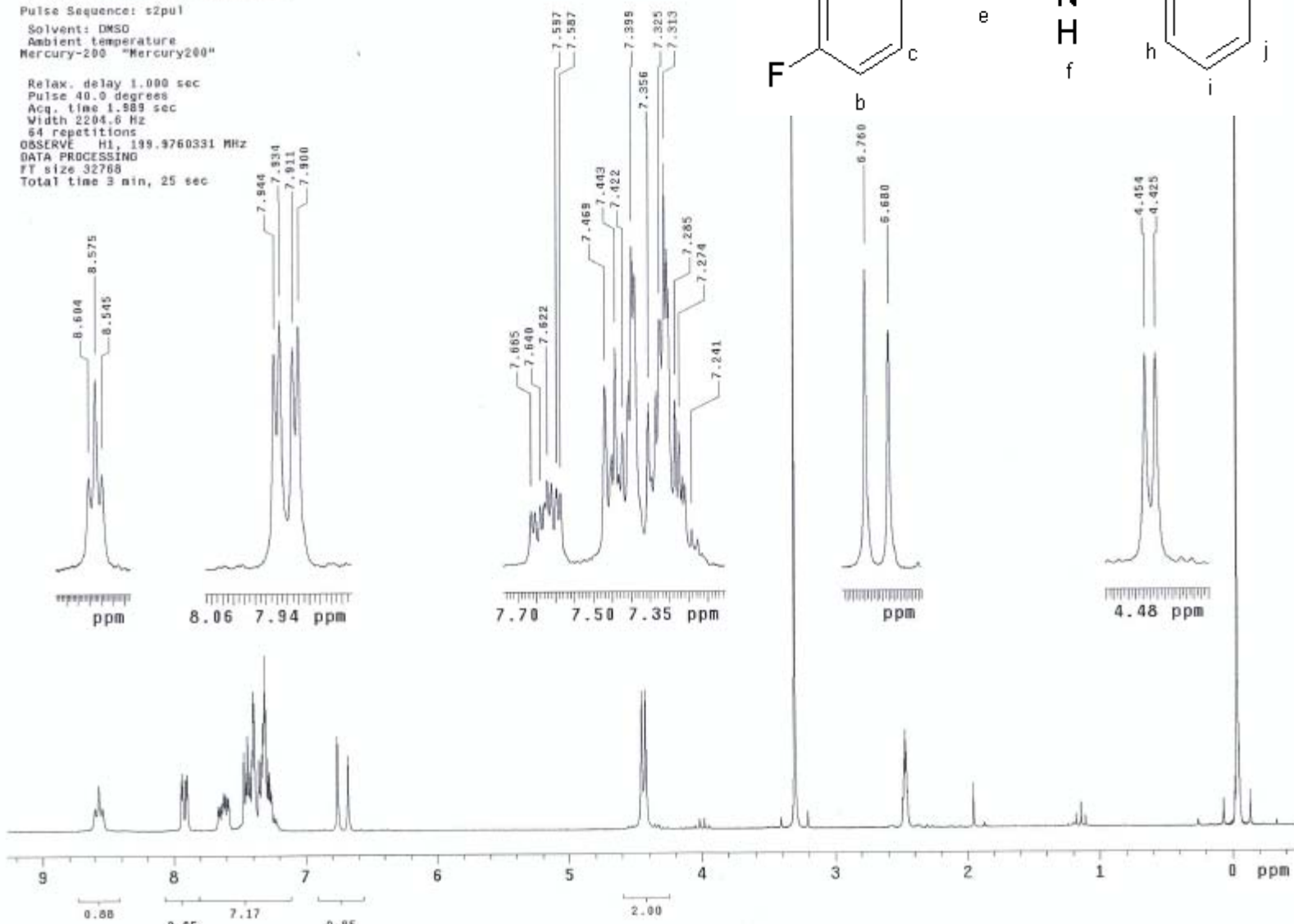


Espectro RMN ¹³C N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -748)

K5 DMSO Dr. E. Angeles 31 Ene 2011

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.989 sec
Width 2204.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 199.9760331 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 25 sec



Espectro RMN ¹H N-(2-clorobencil)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-propenamida (LQM -748)