



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS Y/O DERIVADOS DEL  
ÉSTER FENETÍLICO DEL ÁCIDO CAFÉICO (CAPE) CON  
POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUIMICO

PRESENTA  
LUIS RODRIGO ARROYO TREJO

ASESORES:  
Dr. ENRIQUE R. ÁNGELES ANGUIANO  
Dra. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 2011



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.  
**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ**  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:  
Síntesis de análogos y/o derivados del Éster Fenilico del Ácido Caféico (CAPE) con posible actividad biológica

Que presenta el pasante: Luis Rodrigo Arroyo Trejo  
Con número de cuenta: 303160553 para obtener el Título de: Químico

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 ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 24 de agosto de 2011.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Q. Ciro Ismael Salas Butrón	
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
<b>SECRETARIO</b>	M.C. María Cristina Mayela García Ruiz	
<b>1er SUPLENTE</b>	M.C. Graciela Martínez Cruz	
<b>2do SUPLENTE</b>	Dra. María del Rosario Moya Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).  
HHA/pm

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindar luz en los momentos más oscuros, por la vida, por mi familia, por mis amigos, por mis profesores y por las maravillas de la naturaleza que hoy estudiamos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme un hogar para ampliar mis conocimientos con la firme idea de que la educación es por y para el futuro.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por brindarme las instalaciones para mi formación académica.

A los profesores de la UNAM y en especial a los profesores de la carrera de Química, quienes compartieron con entusiasmo y convicción sus conocimientos.

Al Dr. Enrique Ángeles por facilitarme las instalaciones de su laboratorio para realizar este proyecto, pero sobre todo, por guiarme e inspirarme por emprender la búsqueda de la solución por medio de la razón de todos los retos personales y profesionales que se presenten.

A la Dra. Ana María Velázquez por el enorme e invaluable aporte de sus conocimientos para mejorar el presente trabajo, pero sobre todo por aportarlos de forma incondicional con lo cual me motivo a buscar la constante superación.

A la profesora Brígida, quien cultivo en mi persona la curiosidad hacia la naturaleza desde el punto de vista de la Química Orgánica, además de su enorme apoyo para la obtención de los espectros de RMN.

A las personas del CINVESTAV por facilitarme a su equipo y a su valioso personal para la obtención de espectros de RMN.

A los miembros de jurado por el tiempo invertido en la revisión del presente trabajo así como del aporte de sus conocimientos para la mejora del mismo.

A mis padres a quienes les agradezco la vida y la oportunidad que me dieron de estudiar con muchas comodidades. Gracias mamá por ser un ejemplo de perseverancia, de osadía, de orgullo y por procurarme hasta el más mínimo detalle. Gracias papá por enseñarme que el conocimiento es riqueza y privilegio, por tus desvelos desde el día que nací y por procurar de que solo me preocupe por alcanzar mis sueños.

A mis hermanos David Aarón, Juan Pablo y Paulina por todos esos sentimientos que experimente con su compañía durante todas esas experiencias y travesuras que hemos vivido de un modo tal que solo se pueden vivir a través de los hermanos. También quiero agradecerles por todo lo que me han permitido aprender a través de sus muy diversas personalidades.

A mis tíos, tías, primos y primas que me han brindado su cariño y apoyo de forma incondicional, por lo que poseer una familia tan basta y tan unida me hace sentir muy orgulloso. Un especial agradecimiento a mi Tío Jorge, mi Tía Lili, a Jorge, Gaby y Josafat; quienes a través de sus consejos, enseñanzas y apoyo se han convertido en pilares esenciales para lo que he edificado y lo que construiré en el futuro.

A mis sobrinos Sofía, David Emilio y Cesar Adrián, quienes me motivan a efectuar un mayor esfuerzo para procurarles un mejor futuro y un mejor entorno.

A mis abuelos, Luis, Elvira, Jesús y Engracia; por este maravilloso presente producto de mi pasado.

A Violeta, una de las mujeres más lindas e inteligentes que he conocido, por su muy valiosa compañía, por todo el tiempo que ha invertido en escucharme, hablarme, motivarme y por enseñarme lo hermosa que es la vida si se tiene alguien a quien querer y que te corresponde de forma recíproca.

A los compañeros de la generación de Química 34 con quienes compartí, directa e indirectamente, muchas experiencias durante el curso de la carrera.

A los del “depa” en quienes encontré cómplices para incontables aventuras, risas, además de brindarme de forma sincera consejos y apoyo durante la carrera.

A mis amigos Jair, Héctor, Jesús Eduardo “Pambo”, Antonio, Erika, Susy, Karla, Dafne, Dulce y Ernesto “Neto”; por sus palabras de apoyo en los buenos y en los malos momentos, además de la oportunidad de conocerlos de un modo en el que solo la amistad lo permite. Quisiera agregar un agradecimiento en especial a Ana Diana, Oscar Iván y a Pablo Arturo, por sus pláticas y consejos que abarcaron e influyeron en mi perspectiva personal y profesional.

A las personas del LQM, Carmen, Víctor I, Víctor II, Francisco “Pakito”, Lucy, Gustavo, Karen, Gaby, Cesar Edgar, Mónica, Jazz y Ricardo por sus enormes aportaciones intelectuales y laborales para alcanzar la satisfactoria culminación de este proyecto.

Gracias. Con orgullo “Por mi raza hablara el espíritu”.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	3
1. GENERALIDADES.....	4
1.1. ACTIVIDAD BIOLÓGICA .....	4
1.2. ÉSTER FENÉTILICO DEL ÁCIDO CAFÉICO Y SU ORIGEN NATURAL.....	6
1.3. SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS .....	12
1.3.1. REACCIÓN DE REFORMATSKY.....	13
1.3.2. REACCIÓN DE PERKIN .....	14
1.3.3. REACCIÓN DE KNOEVENAGEL Y MODIFICACIÓN DE DOEBNER.....	15
1.4. SÍNTESIS DEL ÉSTER FENÉTILICO DEL ÁCIDO CAFÉICO (CAPE) .....	17
1.5. SÍNTESIS DE AMIDAS.....	19
1.6. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS .....	25
1.6.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR) .....	26
1.6.2. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	28
2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....	31
3. RESULTADOS.....	34
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES.....	45
PROSPECTIVAS .....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	50
LQM 751.....	50
LQM 752.....	51
LQM 753.....	54
LQM 754.....	57
LQM 755.....	60

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la sociedad ha retomado el interés por la naturaleza y los beneficios que su compleja composición representa; aunque en el ámbito científico, desde hace tiempo, este interés ha sido la fuente de muchas investigaciones para así entenderla y emularla. El caso de la Química Orgánica no es la excepción, ya que los sistemas biológicos y los compuestos que poseen, han sido la base para definir a las moléculas objetivo de su estudio, lo que nos ha dirigido hacia nuevos y más eficientes métodos de síntesis de las mismas así como de sus análogos.

Uno de los tantos ejemplos que se pueden encontrar es el del éster fenetílico del ácido caféico o Cafeato de feniletilo (CAPE por sus siglas en inglés) el cual es uno de los derivados del ácido cinámico, asociado a una amplia gama de actividades biológicas aunadas a una baja toxicidad <sup>(1,2,3,4)</sup>, razón por la cual el CAPE ha captado especial atención de los científicos en los últimos años, tanto en el estudio de su actividad como en el de su síntesis, lo que ha originado gran cantidad de publicaciones. Sin embargo, aunque la síntesis es sencilla, su purificación resulta ser muy laboriosa, llegando a gastar gran cantidad de recursos materiales y humanos.

Lo anterior, ha llevado a las líneas de investigación hacia los análogos del CAPE (cinamamidas u otros ésteres del ácido caféico) cuya similitud en la estructura química ha demostrado que este tipo de compuestos son una eficiente alternativa para mantener, e inclusive aumentar, las diferentes actividades biológicas a las que están asociadas.

Las cinamidas o cinamamidas, son compuestos derivados del CAPE cuyo estudio ha ido en aumento debido a la reacción de condensación directa entre un ácido carboxílico y una amina. Esta es una de las reacciones más comunes en la química orgánica e inclusive dentro del ámbito biológico en cuanto a lo que se refiere a la síntesis de lactamas y de péptidos.

Se han desarrollado una serie de rutas sintéticas que involucran diversas condiciones de reacción sumadas a una gran cantidad de reactivos. Por lo general los métodos incluyen la conversión del ácido carboxílico a grupos funcionales más reactivos como a halogenuros de ácido, ésteres activos, anhídridos ácidos o a las alquilazidas; los cuales implican reacciones de sustitución nucleofílica con una amina <sup>(5)</sup>. También se ha desarrollado tal síntesis con la activación del ácido carboxílico a través del acoplamiento de reactivos tales como los Fenilsilanos. Más recientemente se ha trabajado con el uso de catalizadores de ácido bórico para la promoción de la síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos.

El CAPE se encuentra asociado a actividades biológicas tales como la inhibición de tumores <sup>(6)</sup>, actividad antiviral, antibacterial, antiinflamatoria, anti-esclerótica, antioxidante, antihipertensiva, inmunoestimuladora, citostáticos y propiedades antifúngicas <sup>(7)</sup>.

Las cinamidas, se han asociado con actividades antineoplásicas e inhibitorias de enzimas como la Tirosin-cinasa y de la Neutrofilelastasa; la primera involucrada en la producción de melanina <sup>(8)</sup>, y la segunda asociada al proceso de inflamación en el colon <sup>(9)</sup>. También se les ha encontrado como inhibidores de la integrasa del VIH-1, involucrada en el proceso de la replicación del VIH.

El trabajo de investigación involucra el proceso para determinar la estructura de una molécula, la cual dependerá mucho de su estado físico y de las propiedades químicas generales que posea tal sustancia. Para la determinación de estructuras de compuestos orgánicos se utilizan en la investigación moderna los métodos espectroscópicos. Independientemente del estado físico de la muestra, el investigador debe en primer lugar registrar el espectro de infrarrojo para la identificación de los grupos funcionales. En segundo lugar se debe usar la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para así determinar la naturaleza de los átomos de Hidrógeno y de Carbono que posee el compuesto.

El descubrimiento de nuevos fármacos es una actividad que se lleva a cabo, principalmente, en países desarrollados económicamente debido a que poseen un gran avance tecnológico e industrial aunado a una buena vinculación con las universidades. Es en estos países en los que las empresas farmacéuticas multinacionales ubican sus centros de investigación, lo cual deja a países como México como un simple centro de maquila y distribución. Sumar a estas actividades el desarrollo de nuevos fármacos representaría múltiples ventajas para la población mexicana dentro de las cuales se ubican las siguientes: 1) vinculación industria-universidad con lo que conseguirían más empleos para los alumnos recién egresados de cualquier grado así como la obtención de mayor experiencia; 2) desarrollo de fármacos con estudios especializados hacia la población mexicana para el conocimiento de sus efectos y 3) el ingreso de más capital económico hacia las universidades cuyos recursos limitados obligan al recorte de sus capacidades.

La disposición de la Universidad Nacional Autónoma de México porque se logre avanzar en este tema se ubica en los múltiples laboratorios que realizan investigación para el desarrollo de nuevos fármacos como el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) ubicado en la Unidad de Posgrado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 1.

Por lo anteriormente expresado en este trabajo se realizará la síntesis de 4 nuevas amidas en las instalaciones del Laboratorio de Química Medicinal por medio del uso de luz infrarroja como fuente de energía en un medio libre de disolvente a partir de un análogo de ácido cinámico. Dichas amidas van a ser caracterizadas por medio de la espectroscopia de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de carbono e hidrógeno.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Realizar la síntesis y caracterización de 4 análogos del Éster Fenetílico del Ácido Caféico (CAPE).

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Sintetizar el Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenóico.
- Sintetizar, a partir del ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenóico, 4 amidas con posible actividad biológica.
- Purificar los compuestos por medio de cromatografía de columna y/o de recristalización.
- Caracterizar los productos obtenidos por medio de las técnicas espectroscópicas de IR, RMN.

## 1. GENERALIDADES

### 1.1. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se han reportado para el CAPE toda una serie de actividades biológicas dentro de las que se encuentran la actividad antineoplásica, antibacterial, antiinflamatoria, antiesclerótica, antioxidante actuando por medio de la captura de radicales libres lo que se ha estudiado en enfermedades tales como la isquemia intestinal <sup>(10-11)</sup>. Una de las propiedades más importantes del CAPE es la actividad antiviral debido al hecho de que puede inhibir la acción del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) <sup>(12)</sup> con un mecanismo que involucra la inhibición de enzimas, específicamente de la Integrasa VIH-1.

Las funciones biológicas de las Cinamamidas no solo benefician a las plantas sino que también a los humanos debido a que se ha reportado a este tipo de compuestos con actividades antineoplásicas e inhibitorias de enzimas como la Tirosinasa y de la Neutrofilelastasa; la primera involucrada en la producción de melanina <sup>(13)</sup>, y la segunda asociada al proceso de inflamación en el colon <sup>(9)</sup>. Además de dichas actividades biológicas también se han reportado a las cinamamidas como antioxidantes, como agentes citotóxicos, como antifúngicos <sup>(14,15)</sup> y también como antivirales aunque la efectividad de inhibir a la Integrasa va a estar relacionada con los grupos hidroxilo que con el grupo funcional amida. Las cinamamidas actuarán por medio de los mecanismos ya anteriormente mencionados en el caso del CAPE

La actividad antiviral y antineoplásica son dos de las más importantes razones por las que el CAPE y las cinamamidas son estudiados constantemente, estas moléculas que están implicadas en el tratamiento de enfermedades tales como el SIDA y el cáncer; dos de las enfermedades más mortales a nivel mundial, en donde el SIDA ocupó el sexto lugar en causas de muerte en el 2004 con 2.04 millones de muertes, mientras que el cáncer ocupó el octavo lugar en el mismo año con 1.32 millones de muertes <sup>(16)</sup> a nivel mundial. Sin embargo, el número de decesos causados por el SIDA aumento a 3.3 millones en el 2009, siendo que 1.8 millones de decesos correspondieron a los países del continente americano, y se registraron 33.3 millones de personas infectadas <sup>(17)</sup> de las cuales solo 5, 254,000 recibían algún tipo de terapia antiretroviral. Con estos datos estadísticos se ha colocado al SIDA como una de las 3 enfermedades más mortales en los últimos años.

El SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, es una enfermedad infecciosa causada por el virus inmunodeficiencia adquirir (VIH), y se dice que una persona padece de SIDA cuando su organismo no es capaz de ofrecer una respuesta inmune adecuada contra las infecciones <sup>(18)</sup>, ya que el VIH posee la particularidad de atacar a los linfocitos T CD4 que son los directores del sistema de defensa del cuerpo <sup>(19)</sup>.

El ciclo de vida retroviral involucra una serie de etapas en las que intervienen tres enzimas principales. Una vez que las glucoproteínas interactúan y son reconocidas por una proteína

de membrana específica de la célula huésped, la envoltura viral se fusiona directamente con la membrana plasmática permitiendo la entrada de la nucleocápside en el citoplasma de la célula. Una vez que el ARN viral pierde la envoltura comienza la transcripción inversa en donde se formara al ADN complementario (ADNc) catalizado por una Transcriptasa inversa y en donde la enzima Integrasa puede actuar como un cofactor. El paso siguiente es la integración del genoma viral en el genoma de la célula huésped que por sí misma involucra una serie de etapas en las que penetra en el núcleo y se inserta en el ADN cromosómico, todo este proceso es catalizado por una Integrasa proveniente del virus. El ADN viral integrado (provirus) es transcrito por la ARN polimerasa de la célula huésped generando y las moléculas de ARN genómico. La maquinaria de la célula huésped va a traducir por medio de proteasas a los ARNm virales en glucoproteínas y proteínas que constituirán a la nucleocápside. Posteriormente la progenie viral es ensamblada y liberada por gemación <sup>(20)</sup>.

La Transcriptasa inversa y la Proteasa han sido las enzimas objetivo de la quimioterapia buscando inhibirlas y así cortar el proceso de infección <sup>(21)</sup>, sin embargo estos tratamientos antivirales han resultado por hacer que los virus se vuelvan resistentes a uno o varios fármacos por lo que desde hace 10 años <sup>(22)</sup>, aproximadamente, el desarrollo de agentes antivirales se ha enfocado en inhibir a la Integrasa <sup>(23)</sup> para impedir principalmente la transferencia de la hebra viral encontrando el potencial de inhibición de moléculas que poseen grupos hidroxilos vecinos en un anillo aromático <sup>(24)</sup> como en la molécula del CAPE que posee en su estructura un fragmento tipo Catecol.

El cáncer ha seguido propagándose de tal forma que para los siguientes años va a encabezar la lista en cuanto a decesos mundiales se refiere <sup>(25)</sup>. Normalmente, el cuerpo forma células nuevas conforme se necesitan para reemplazar a las células envejecidas que mueren, aunque algunas veces este proceso no resulta ser el esperado debido a que crecen células nuevas que no son necesarias y las células envejecidas no mueren cuando deberían. El proceso en el que se da una alteración en la proliferación y de la diferenciación celular que se manifiesta por la formación de una masa o tumor es denominada como neoplasia <sup>(26)</sup> y por lo general es localizado en alguna parte específica del cuerpo pero que puede darse en varias partes del organismo.

Por lo general las neoplasias se dividen de acuerdo a su evolución en benignas y malignas. Las neoplasias benignas producen sólo alteración local, generalmente de orden mecánico como en el leiomioma uterino. En éstas rara vez ocurre la muerte, aunque dependiendo de factores topográficos o funcionales de la neoplasia misma pueden ser letales. Ejemplos: meningioma por compresión del cerebro, adenoma paratiroideo por hipercalcemia.

Las neoplasias malignas son las que por lo general son denominadas como cáncer y eventualmente lleva al resultado final de un cáncer invasivo y metastásico produciendo destrucción celular local, invasión y destrucción de tejidos cercanos, además de trastornos

metabólicos generales progresando hasta llegar a provocar la muerte si no son tratadas adecuadamente y en el momento oportuno <sup>(27)</sup>.

Hay unos factores exógenos cuyo efecto carcinógeno para el hombre está plenamente demostrado y unos factores endógenos que también contribuyen al desarrollo del cáncer. Los factores exógenos pueden ser clasificados en: químico, físicos y biológicos. Evitar el contacto con estos agentes químicos, físicos y biológicos puede impedir el desarrollo del cáncer (prevención primaria). Los agentes cancerígenos tienen un periodo de latencia o incubación prolongado, variable según el factor causal implicado, pero que puede superar los 35 años en el hábito de fumar por lo que un aspecto muy importante es la edad de comienzo a la exposición al carcinógeno. Los factores endógenos son la herencia, inmunidad, nutrición y hormonas, y son menos modificables <sup>(28)</sup>.

La acción carcinógena de los distintos agentes no es única sino el resultado de una acción en varias etapas <sup>(29)</sup>:

- La primera etapa o de iniciación, es un proceso irreversible en el cual se produce un daño crítico al material genético por medio de la mutación de una célula llegando a hacer ese daño permanente debido a que la célula se divide antes de que se repare, o bien, por un fallo en el proceso de reparación.
- La segunda etapa, o de promoción, se define como el proceso mediante el cual se cree que determinados sucesos influyen de forma selectiva en la proliferación de las células iniciadas.
- La tercera etapa, o de progresión, implica la producción de cambios hereditarios más profundos que aparecen a medida que la población celular se divide y se desarrolla el cáncer llevando a cabo el avance de la lesión local a enfermedad general; en esta etapa juegan un papel importante los factores endógenos antes mencionados.

La detección, manejo y tratamiento terapéutico de estas neoplasias malignas requieren de una estructura muy bien organizada de médicos, técnicos, farmacéuticos, instituciones y tecnología de elevado costo.

## **1.2. ÉSTER FENETÍLICO DEL ÁCIDO CAFÉICO Y SU ORIGEN NATURAL.**

El CAPE (Fig. 1a), pertenece a una extensa lista que consta de hasta 250 compuestos <sup>(30)</sup>, junto con el ácido cinámico (Fig. 1b), contenidos en el propóleo que originan las abejas a

partir de las resinas o gomas viscosas e impermeables al agua producidas en algunos árboles como el álamo, las resinosas, los abedules y castaños <sup>(31)</sup>.

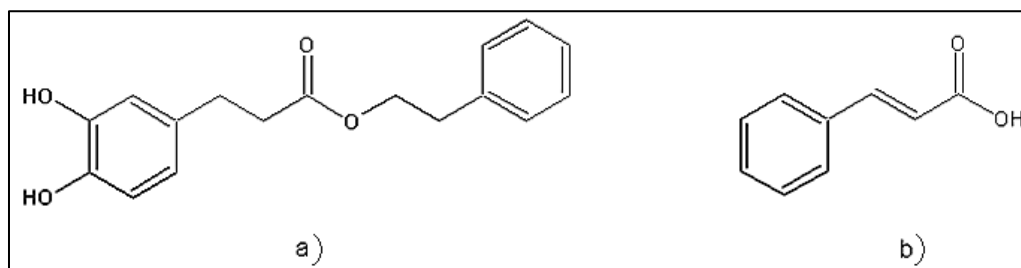


Fig. 1. Estructuras químicas. a) Éster Fenílico del ácido caféico (CAPE), b) Ácido cinámico

El propóleo es una sustancia pegajosa de color marrón ligeramente oscuro, la mayoría de las veces, aunque suele ser encontrada también de color verde, rojo y hasta blanco; es utilizada por las abejas como masilla o aglutinante, para cerrar las eventuales grietas de la colmena, para adherir los cabezales de los cuadros, para pegar la entretapa <sup>(32)</sup>; todo esto con el fin de sellar las paredes de sus colmenas y aislarlas herméticamente para impedir que se forme dentro de ella cualquier tipo de infección <sup>(33,34)</sup>.

Este producto natural de la abeja es uno de los productos más prolíficos en las terapias medicinales alternativas debido a la gran cantidad de propiedades curativas <sup>(35)</sup> que posee ya que se ha reportado que posee propiedades antibacteriales, antivirales, antifúngicas, citotóxicas, antiprotozoarias, regenerativas, entre otras <sup>(36-39)</sup>. Sin embargo sus propiedades altamente curativas no han sido un descubrimiento reciente ya que en el antiguo Egipto y en Grecia se conocían sus propiedades antisépticas; incluso Aristóteles en su Historia de Animales, hace referencia a esta sustancia llamándola “remedio para las infecciones de la piel, llagas y supuraciones” <sup>(40)</sup>.

Es en el siglo XX en el que se le da uso al propóleo de forma masiva, ya que fue incluido como base en ungüentos para tratar heridas, no sólo con un fin antiséptico, sino también cicatrizante y regenerador de tejidos durante dos importantes contiendas bélicas, la Guerra de los Boers (1899-1902), en África del Sur, y en la Revolución Rusa en 1917 <sup>(41)</sup>.

El monto de propóleo que se produce en una colmena dependerá de la raza de la abeja y de la zona geográfica en la que se encuentre, ya que las abejas de raza caucásica utilizan mucho más el propóleo que las otras razas del este de Europa, aunque se puede fijar un promedio en el que se producen de 150 a 300 gramos por colmena al año <sup>(42)</sup>. El punto negativo reside en que dicha cantidad resulta ser muy baja para la demanda mundial que en el 2006 llegó a ser de 5,884 toneladas <sup>(43)</sup> convirtiéndose así en una dificultad para poder utilizar al propóleo de manera industrial como un remedio natural para ciertas enfermedades.

La composición química del propóleo es otro de los aspectos que se ven afectados por la zona geográfica de donde se extrae el propóleo, ya que va a influir la vegetación que se encuentre disponible en dicha área la cual, a su vez, va a depender del clima. Es por esto que en zonas como en Sudamérica se va a encontrar propóleo que posee en su composición a algunos derivados de terpenos, los cuales son virtualmente inexistentes en la composición química del propóleo obtenido en lugares como Europa <sup>(44)</sup>. Otro ejemplo de la importancia de la zona geográfica es el caso del principal componente activo, el CAPE, el cual solo forma parte en un 0.3 por ciento, logrando llegar hasta el 2 por ciento <sup>(45)</sup> del total del extracto.

A pesar de estas ligeras diferencias, la actividad biológica se debe a los grupos fenólicos que forman parte de su composición; de los 250 compuestos identificados en el propóleo de abeja, cerca del 32% son compuestos fenólicos. Dentro de los principales fenoles identificados se encuentran los flavonoides, aldehídos aromáticos, cumarinas, triglicéridos fenólicos y ésteres fenólicos así como los ácidos carboxílicos de los que provienen <sup>(43)</sup>.

Cabe señalar que los compuestos fenólicos se dividen en fenoles simples y complejos, y es en la primera clasificación en donde se encuentran tres clases principales; 1) los fenilpropanoides simples, caracterizados por poseer un esqueleto básico de un anillo aromático unido a una cadena de 3 carbonos <sup>(46)</sup> y a partir de los cuales se puede llegar a la formación de compuestos fenólicos más complejos; 2) lactonas fenilpropanoides (también denominadas cumarinas y 3) los derivados del ácido benzoico, que en si son fenilpropanoides a los que se les ha eliminado dos átomos de carbono <sup>(47)</sup>.

Los Fenilpropanoides poseen una gran importancia en las plantas ya que dentro de este grupo de moléculas se encuentran sustancias de amplia distribución como las cumarinas que además proporcionan a muchas su aroma característico. Otros ejemplos son la umbeliferona, de las umbelíferas, y la escopoletina, frecuente en las solanáceas <sup>(48)</sup>. Los Fenilpropanoides también son la estructura base de otras sustancias tales como la lignina la cual es un polímero altamente ramificado de los grupos fenilpropanoides y que representa a una de las sustancias orgánicas más abundantes en las plantas después de la celulosa.

Este grupo de compuestos orgánicos están relacionados estructuralmente con dos aminoácidos, la Fenilalanina y la Tirosina, a partir de los cuales se van a formar alcaloides, fenilpropanoides, como el ácido cinámico, y fenoles; por la acción de 2 enzimas, la Fenilalanina-aminoliasa (FAL) y la Tirosina-aminoliasa (TAL) <sup>(49)</sup>, que son las encargadas de eliminar amoniaco de estos aminoácidos y formar el doble enlace.

Los Fenilpropanoides, al ser derivados de dichos aminoácidos, están involucrados con su ruta metabólica proveniente del ácido Shikímico (Fig. 2) el que a su vez involucra a un intermediario de 7 átomos de carbono proveniente de la condensación de fosfoenolpiruvato y eritrosa <sup>(50)</sup>.

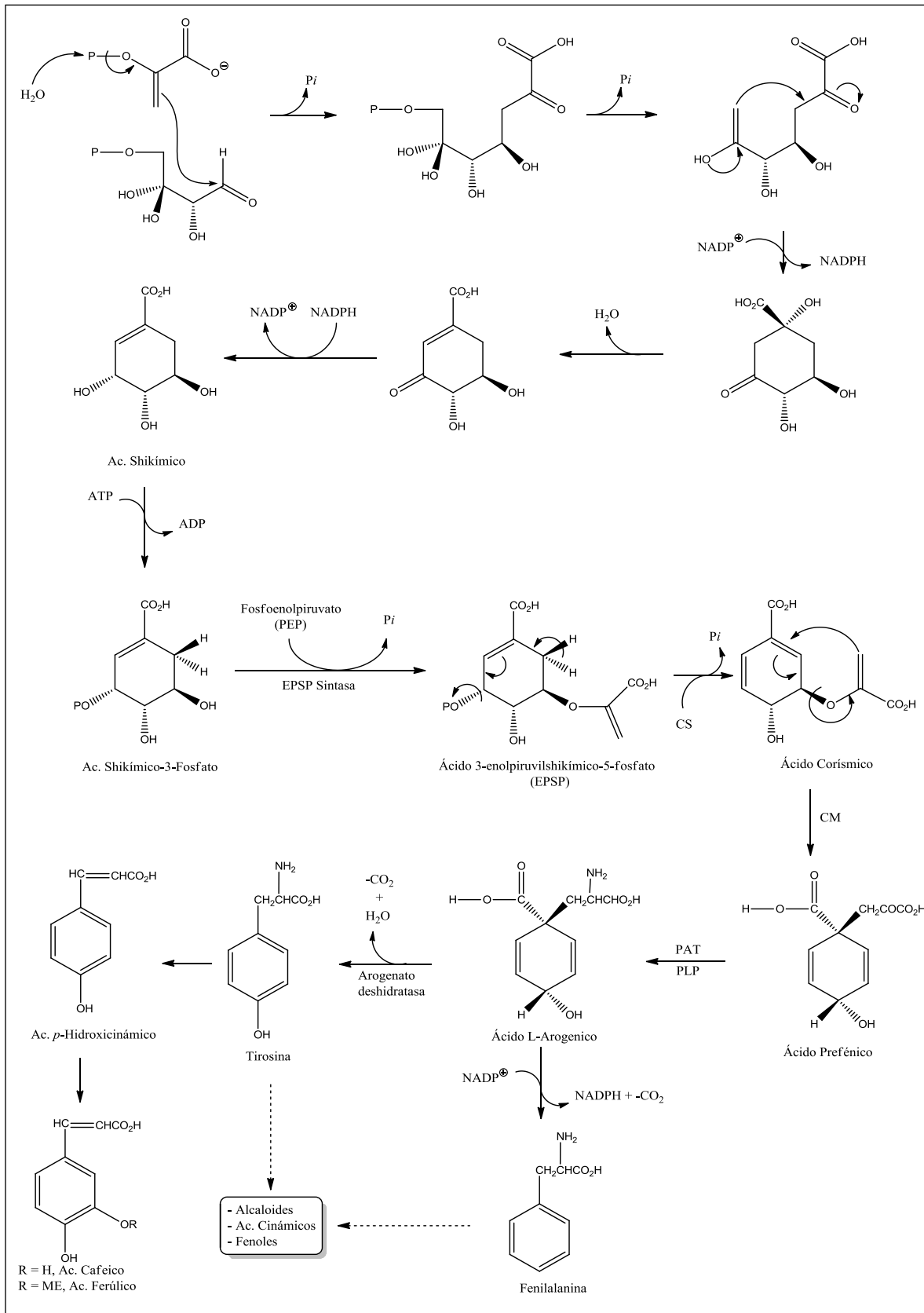


Fig. 2. Ruta metabólica de los fenilpropanoides.

El CAPE, derivado del ácido Cinámico (ácido fenólico), es uno de los compuestos más representativos del grupo de los fenilpropanoides debido a que se le ha reconocido como el principal compuesto que brinda las múltiples actividades biológicas en el propóleo de abeja, relevancia atribuida por el grupo de investigadores de Grunberger de la Universidad de Columbia en los Estados Unidos <sup>(51)</sup> en 1988.

En la estructura del CAPE se identifican principalmente 3 zonas que pueden ser denominadas como farmacóforos. Un farmacóforo es definido como un grupo de átomos en la molécula con un conjunto de rasgos estructurales responsables de la actividad biológica de dicha molécula <sup>(52)</sup>. Es por lo anterior que en la molécula del CAPE comúnmente se reconocen a 3 farmacóforos nombrados como zona A, B y C (Fig. 3). Estos farmacóforos pueden modificarse por medio de la adición o sustitución de grupos funcionales para lograr mejorar su actividad biológica o hacerlas menos tóxicas para el organismo.

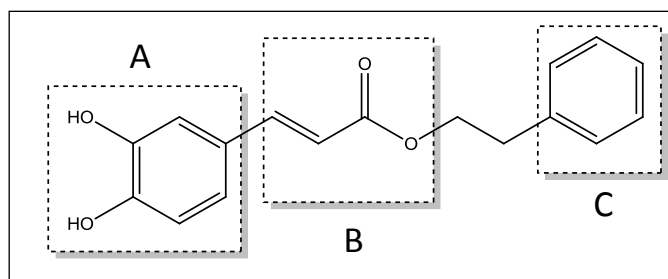


Fig. 3. Representación de los farmacóforos del CAPE

En la zona A es donde se puede hallar al Catecol, que posee una gran importancia para la inhibición de ciertas enzimas, además de que la actividad antioxidante está fuertemente relacionada con dicho fragmento debido a la presencia de los grupos metoxi los cuales actuarán como captadores de radicales libres. En la zona B se encuentra el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado en el que por lo general se suele sustituir al Oxígeno por otros heteroátomos; y finalmente en la zona C se halla al grupo fenilo, al cual se le suelen añadir más sustituyentes, por ejemplo grupos hidroxilo que ayudarán a aumentar el efecto antioxidante.

Es en la zona B del CAPE es donde se va a dar lugar a la sustitución del oxígeno por un nitrógeno obteniendo así a la 3-(3,4-Dihidroxifenil)-N-(2-fenil)etil-2-propenamida (Fig. 4), la cual pertenece al grupo de las cinamidas, también denominadas cinamamidas, que al poseer una estructura química análoga al CAPE se han asociado con múltiples de las características, incluyendo su capacidad de participar en múltiples actividades biológicas.

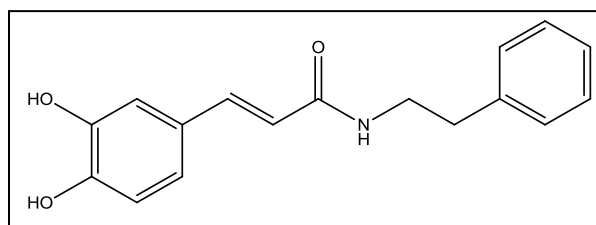


Figura 4. Estructura química de 3-(3,4-Dihidroxifenil)-N-(2-fenil)etil-2-propenamida



Estas amidas derivadas de ácidos fenólicos son raramente vistas en la naturaleza aunque en plantas que poseen flores es común encontrar a amidas provenientes de la condensación de ácidos hidroxicinámicos y de aminas tales como la putrescina (Fig. 5a), la espermidina (Fig. 5b), la espermina (Fig. 5c), la Cadaverina (Fig. 5d) y la tiramina (Fig. 5e) <sup>(53)</sup>.

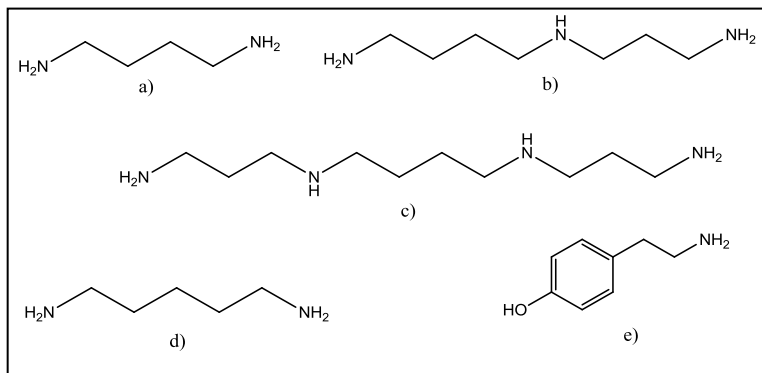


Fig. 5. Aminas

Las amidas de ácidos hidroxicinámicos por lo general se producen en formas básicas (solubles en agua) o neutras (insolubles en agua); en las formas básicas solo un grupo amino de las diaminas o poliaminas alifáticas esta enlazado con un ácido fenólico. Por lo que respecta a las formas neutras, están divididas en 2 clases; en la primera, cada grupo amino de las diaminas o poliaminas aromáticas está unido a ácido fenólico. En la segunda, el grupo amino de una amina aromática está unido a un ácido fenólico <sup>(53)</sup>.

Poco se sabe de su función biológica en las plantas, aunque se presume que sirven como mecanismo de defensa de la planta contra una infección viral, heridas, presencia de metales pesados o altas temperaturas <sup>(54)</sup>. Se ha observado la presencia de amidas como la *p*-cumarilputrescina, ferulilputrescina, di-*p*-cumarilputrescina y di-ferulilputrescina en hojas de tabaco vegetal infectadas con virus <sup>(55)</sup>.

También se han asociado a las amidas aromáticas al proceso de la floración de la planta ya que se ha observado que la cantidad de este tipo de amidas suele aumentar en la zona apical de la planta de tabaco <sup>(56)</sup> durante la inducción de floración.

Aunado a lo anterior se encuentra que se puede asociar a este tipo de amidas con el proceso de crecimiento una vez realizada la polinización de una planta debido al hecho de que se han encontrado a sustancias como la cafeilputrescina, *p*-cumarilputrescina y fumarilputrescina en los meristemas de la Nicotiana, los cuales son células indiferenciadas especialmente destinadas a dividirse ordenadamente, no solo durante la regeneración celular sino también durante la formación del cuerpo primario de la planta.

Esta presunción en la que la importancia de las cinamidas también involucra el proceso de crecimiento se sustenta por las altas cantidades que se pueden encontrar de estos compuestos en las semillas de las plantas. Se ha identificado a la cafeilputrescina en

semillas de plantas, así como a la lunarina en las semillas de la planta y de la *L. rediviva*. Sin embargo las cantidades de cinamamidas disminuyen considerablemente una vez que la planta germina concentrándose solamente en el proceso de la floración así como del mecanismo de defensa <sup>(56)</sup>.

Estas amidas aromáticas provienen, en las plantas, principalmente de la unión de un ácido feilpropanóico y una amina, por lo que la ruta metabólica partiendo del ácido Shikímico es el mismo que el de la formación de los fenilpropanoides llegando hasta la formación de los ácidos a partir de los cuales se realizará la condensación con una amina (Fig. 6) <sup>(57)</sup>.

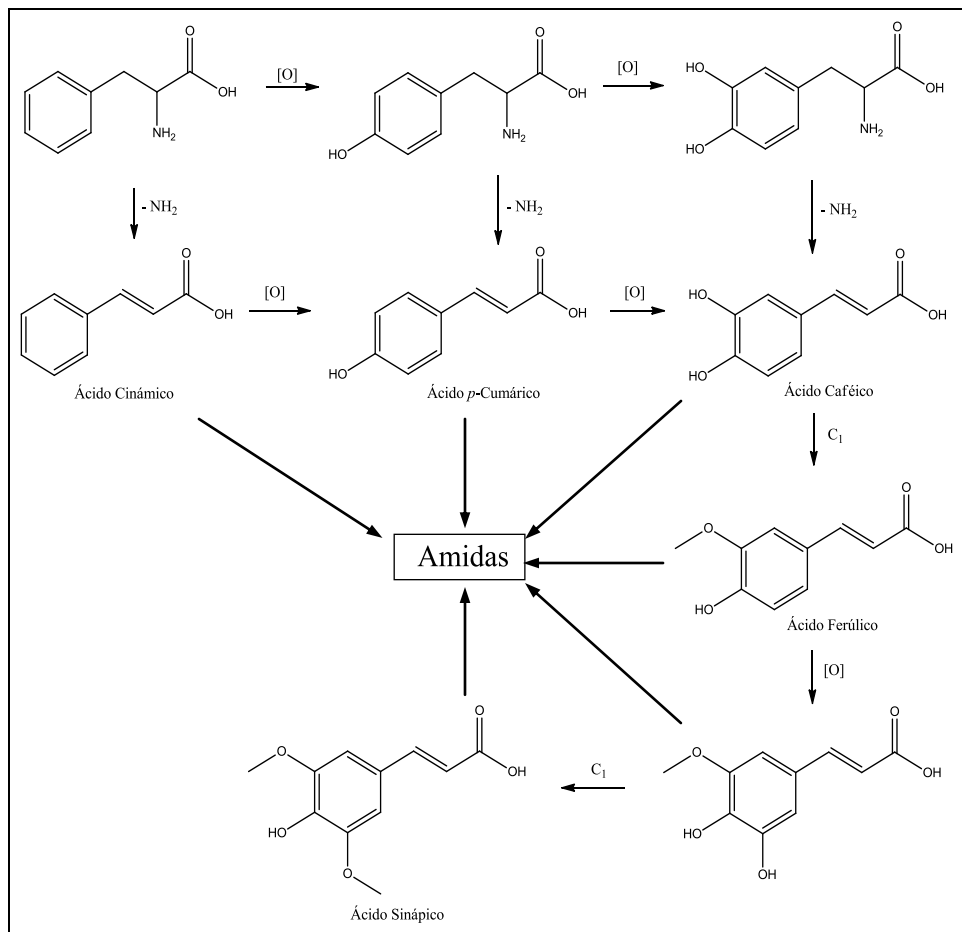


Fig. 6. Biosíntesis de amidas en plantas.

### 1.3. SÍNTESIS DE ÁCIDOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS

Se han desarrollado gran número de rutas para la síntesis de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, las cuales se basan principalmente en tres tipos de reacciones: 1) la reacción de Reformatsky con la que se logra la síntesis de compuestos carbonílicos con un grupo hidroxilo en la posición  $\beta$  al cual se le da un tratamiento posterior al realizar la

deshidratación de dicho alcohol; 2) la reacción de Perkin <sup>(58,59)</sup> y 3) la reacción de Knoevenagel junto con la modificación de Doebner.

### 1.3.1. REACCION DE REFORMATSKY

En 1887, S. Reformatsky reportó que en presencia de zinc metálico, el 2-Iodoacetato de etilo reaccionaba con la acetona para dar como producto al 3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (Fig. 7). Desde ese reporte inicial, la clásica reacción de Reformatsky fue definida como la reacción entre un  $\alpha$ -haloéster y un aldehído o una cetona, inducida por Zinc metálico <sup>(60)</sup>. Sin embargo, el alcance de la reacción se extiende un gran número de reacciones que no concuerdan precisamente con la definición que se brinda, llegando hoy en día a reportarse diversas publicaciones acerca de la reacción de  $\alpha$ -carbonil haluros con un amplio rango de electrófilos, inducida por un metal.

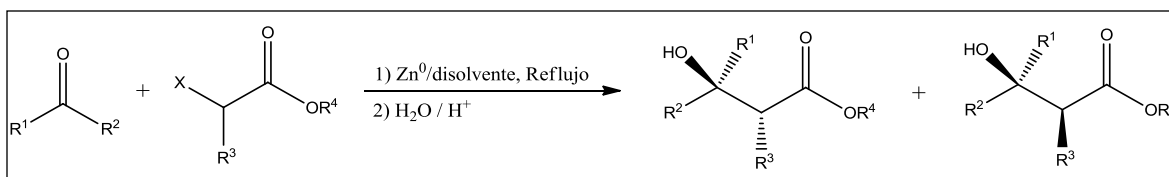


Fig. 7. Reacción de Reformatsky

La reacción consta de dos pasos: primero el zinc activado se inserta entre el enlace del carbono y del halógeno, seguido por la reacción del enolato acomplejado con el zinc y el grupo carbonilo del aldehído o cetona. El mecanismo de reacción consiste en la activación del Zinc al interactuar con el disolvente, posteriormente el Zinc reacciona con el  $\alpha$ -haloéster enlazándose con el oxígeno del grupo carbonilo para así formar al enolato el cual en presencia del disolvente forma un dímero, que posteriormente, se disocia en presencia del compuesto carbonílico. Una vez que reaccionan, el compuesto de transición resultante adopta la configuración de silla en el que el par de electrones de uno de los Oxígenos interactúa con el Zinc, para después dar lugar a la formación del grupo carbonilo. La obtención del producto se concreta al adicionar un ácido débil en medio acuoso para la liberación del Zinc y la formación del grupo hidroxilo (Fig. 8).

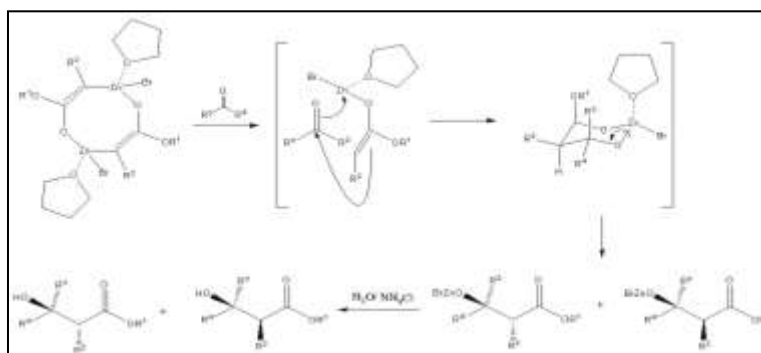


Fig. 8. Propuesta de mecanismo de reacción de la reacción de Reformatsky

Las recomendaciones principales para que se lleve a cabo la reacción de Reformatsky con buenos rendimientos son: 1) la reacción se debe llevar a cabo en un solo paso al adicionar el  $\alpha$ -haloéster y el compuesto carbonílico, sea aldehído o cetona, al Zinc que se encuentra activado en presencia de un disolvente; 2) los disolventes que más se usan para este tipo de reacción son Dietiléter, Tetrahidrofurano, 1,4-Dioxano, y dimetoxietano, pero las mezclas de estos disolventes con disolventes que poseen grupos aromáticos así como grupos más polares tales como acetonitrilo, Dimetilformamida y Dimetilsulfóxido también son usados; 3) además de los aldehídos y las cetonas, los reactivos Reformatsky también reaccionan con ésteres, epóxidos, nitronas, azidinas, iminas, y nitrilos, este último usado en la denominada reacción de Blaise (Fig. 9).

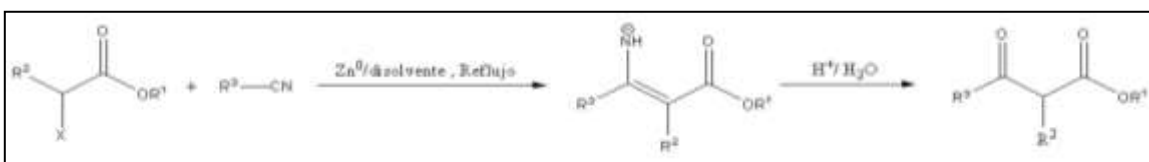


Fig. 9. Modificación a la reacción de Reformatsky

Una vez obtenido el producto de la reacción de Reformatsky se realiza una deshidratación de alcoholes para así obtener un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (Fig. 10).

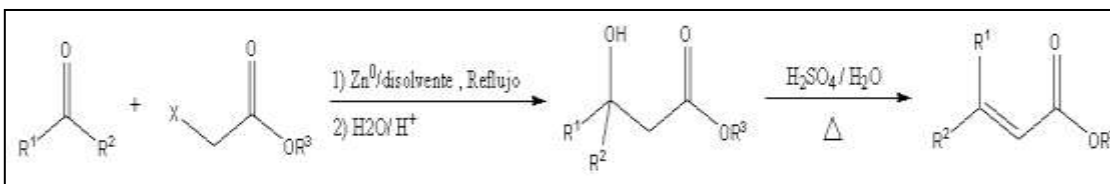


Fig. 10. Obtención de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturado por medio de la reacción de Reformatsky

### 1.3.2. REACCIÓN DE PERKIN

Desarrollada por William Henry Perkin, la denominada reacción de Perkin (Fig. 11) consiste en la condensación de un aldehído aromático y un anhídrido<sup>(61)</sup> en presencia de una sal sódica o potásica, del ácido carboxílico correspondiente., aunque el uso de sales de Cesio ha dado buenos rendimientos<sup>(62)</sup>. Generalmente este tipo de reacciones es usada para la síntesis de ácidocinámico.

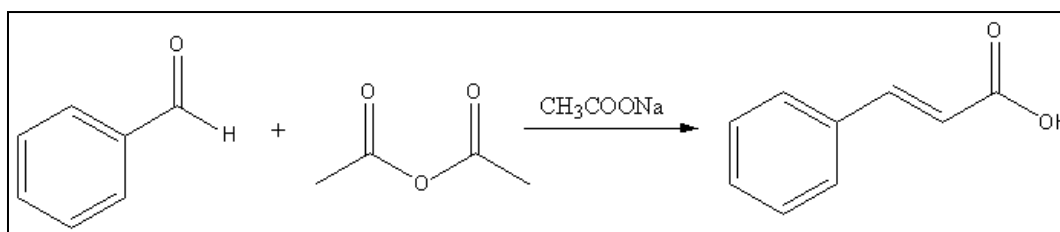


Fig. 11. Reacción de Perkin

Una de las características de esta reacción es que se requiere alcanzar altas temperaturas por un tiempo prolongado debido a que se busca hacer reaccionar una base débil con los hidrógenos alfa, los cuales poseen una baja acidez<sup>(63)</sup>. Grupos meta-directores en el anillo aromático suelen promover la reacción. El mecanismo de reacción sigue como se muestra en la Fig. 12.

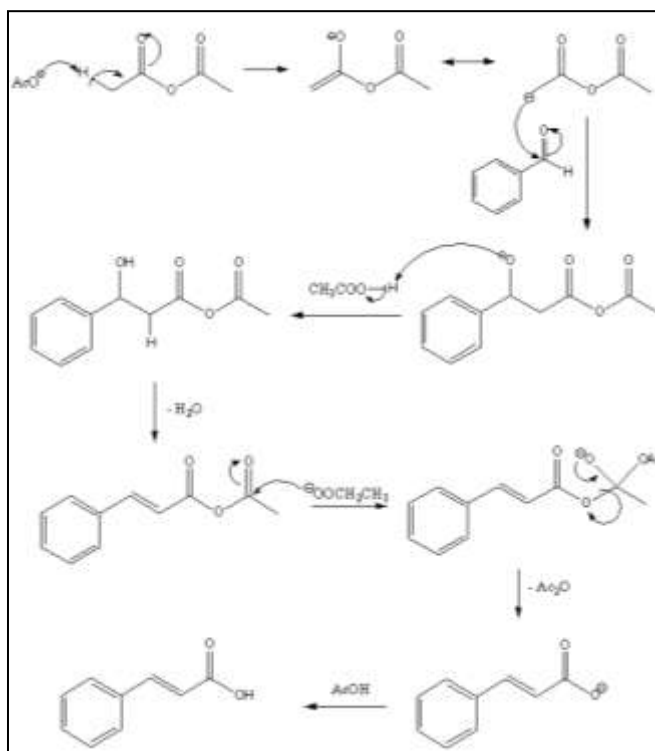


Fig. 12. Mecanismo de reacción de la reacción de Perkin.

Cuando el anhídrido posee dos hidrógenos alfa (como es el caso del ejemplo) la deshidratación ocurre siempre dando lugar al ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado sin permitir que se logre aislar al compuesto intermediario; sin embargo, en algunos casos cuando el anhídrido solo posee un hidrógeno alfa  $(R_2CHCO)_2O$  el proceso de deshidratación no toma lugar dejando la posibilidad de obtener al ácido carboxílico con un grupo hidroxilo en la posición beta. Además, la reacción de Perkin no se da cuando se usan aldehídos alifáticos como reactivos.

### 1.3.3. REACCIÓN DE KNOEVENAGEL Y MODIFICACION DE DOEBNER.

En 1894, E. Knoevenagel reportó la condensación del malonato de dietilo con el formaldehído, catalizado por la dietilamina; dos años después, en 1896, realizó la reacción del benzaldehído con acetoacetato de etilo a  $0^\circ C$  usando piperidina como catalizador, desde entonces a la condensación de aldehídos y cetonas, que usualmente no tienen hidrógenos en posición alfa, con un éster, en presencia de una base, para formar sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, es denominada comúnmente como condensación de Knoevenagel (Fig.

12). También se suelen usar compuestos que poseen la forma de  $R^1-CH_2-R^2$  o  $R-CHR^3-R^2$ ; en donde el grupo  $R^1$  y  $R^2$  puede ser CHO, COR, COOH, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>OR. Si se usa una base muy fuerte solo se requiere un grupo carbonilo, en lo que la fórmula general se podría expresar de la forma  $CH_3R^1$  o  $R^1CH_2R$ . Cuando  $R^1 = COOH$ , la descarboxilación del producto en ocasiones toma lugar *in situ* <sup>(64)</sup>. Si se utiliza piridina (en donde la piperidina puede o no ser agregada) la reacción es conocida como la modificación de Doebner a la condensación de Knoevenagel <sup>(65)</sup>. (Fig. 13).

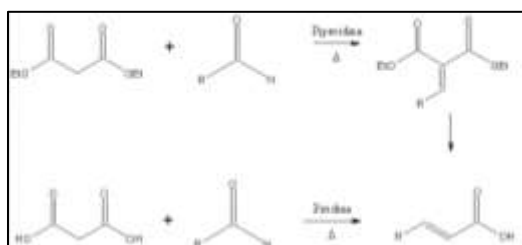


Fig. 13. Reacción de Knoevenagel y modificación de Doebner.

Existen dos propuestas para el mecanismo de reacción de la condensación de Knoevenagel; la primera propuesta involucra el caso en que el catalizador es una amina primaria o secundaria, lo que va a formar una sal de amonio. La segunda propuesta incluye a una amina terciaria como catalizador y fue establecida por A.C.O. Hann y A. Lapworth en 1904. En ocasiones se puede encontrar en la literatura a uno de los dos mecanismos como el principal y al otro como una posible variación.

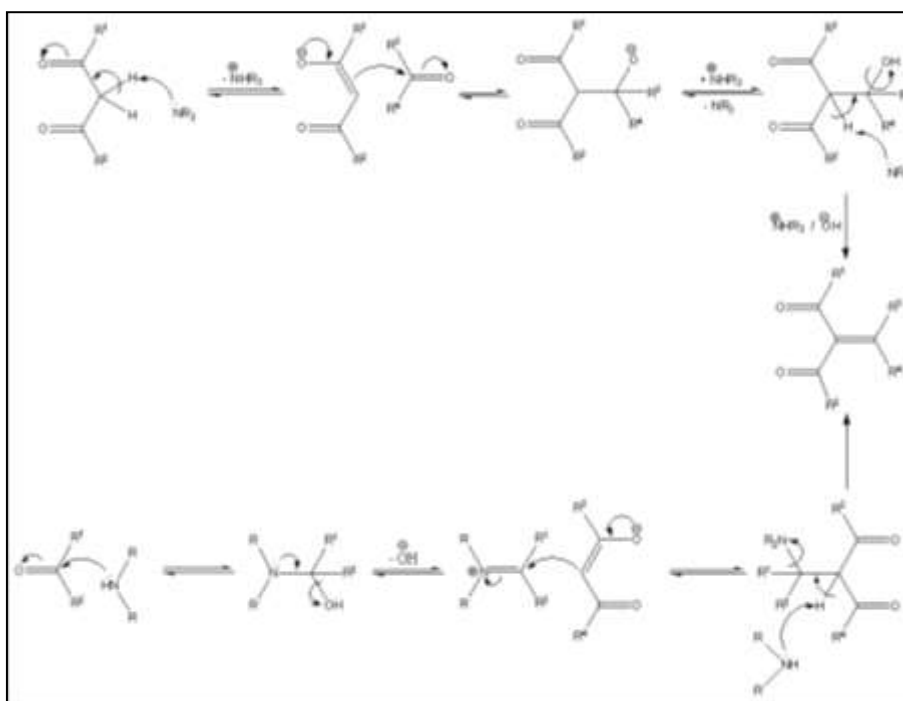


Fig. 14. Mecanismo de reacción de Knoevenagel y de la modificación de Doebner.

A pesar de la importancia de las reacciones anteriormente mencionadas para la síntesis de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$  – insaturados, es un hecho que las investigaciones por hacer más eficientes estos sistemas han continuado hasta la actualidad lográndose con esto nuevas rutas sintéticas.

#### 1.4. SÍNTESIS DEL ÉSTER FENETILETÍLICO DEL ÁCIDO CAFÉICO (CAPE).

Moléculas tales como el Ácido cinámico o sus análogos estructurales, que por sí solos presentan una gama bastante interesante de actividades biológicas, pero que de igual manera auxiliaran para la síntesis del CAPE que posee una importancia equivalente o inclusive mayor.

Frecuentemente se encuentra en las rutas sintéticas el uso de disolventes polares apróticos así como el uso de una base para generar la sal del ácido, sin embargo las condiciones de reacción varían constantemente buscando el mejor disolvente y a la base más efectiva. En base a lo anterior, se pueden encontrar casos como el uso de disolvente como la Hexametilfosforamida (HMPA por sus siglas en inglés) y al reactivo NaOH como base (Fig. 15), pero este tipo de síntesis posee el inconveniente de que el tiempo que se requiere para que se dé la reacción es de más de 90 horas de agitación<sup>(66)</sup>.

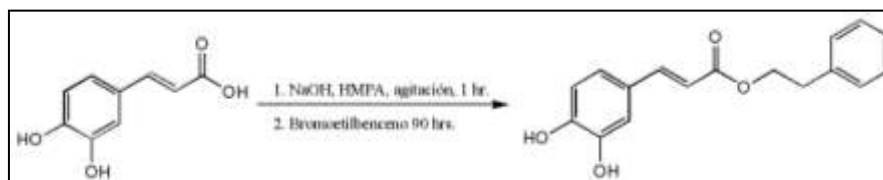


Fig. 15. Síntesis de CAPE en disolventes polares apróticos

En el 2008 surgió una patente en la que se reporta la síntesis del CAPE a partir del ácido 3,4-Dihidroxicinámico (Fig. 16), al cual se le da primero un tratamiento con una solución acuosa de Bicarbonato de Potasio con agitación por una hora; posterior a eso se le agrega una cantidad de Bromuro de Fenetilo disuelto en DMSO y se continua con la agitación durante un lapso de tiempo que puede ser de 50 horas hasta 90 horas, para obtener el CAPE con un rendimiento del 90%<sup>(67)</sup> y con la ventaja de que se evita el uso de cromatografía para la purificación del compuesto, lo cual resulta ser costoso al mismo tiempo que tedioso, sin embargo, posee la desventaja de usar disolventes polares apróticos que suelen ser caros y que no pueden ser recuperados.

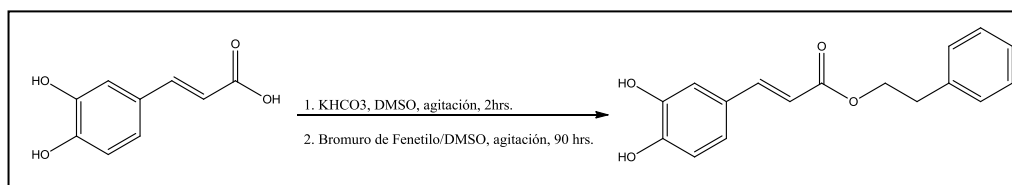


Fig. 16. Síntesis de CAPE en DMSO

En el mismo año, Yuu Osanai reportó la síntesis del CAPE usando Cloruro de Tionilo (Fig. 17) para producir al Cloruro de acilo como intermediario y ya no la sal del ácido carboxílico. El intermediario se somete después con un alcohol primario para de esta forma realizar la alcoxi-deshalogenación. A pesar de lo sencillo de la metodología, este proceso es largo pues tarda de 17 hrs. hasta un día y requiere de cromatografía por columna, con lo cual se obtienen rendimientos que oscilan entre el 50% y el 80% <sup>(68)</sup>.

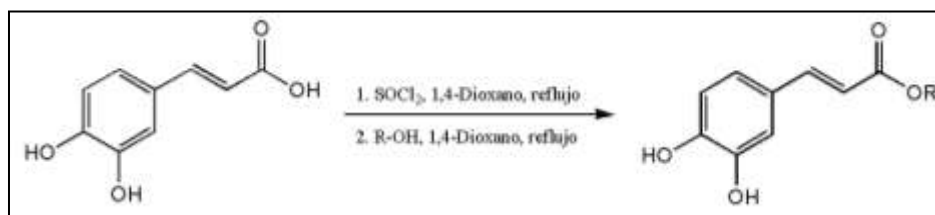


Fig. 17. Síntesis de CAPE en Cloruro de Tionilo

En el 2005 He Liu reportó, junto con sus colaboradores, su trabajo para la síntesis estereoselectiva del CAPE por medio de un método que involucra 4 etapas (Fig. 18) <sup>(69)</sup>.

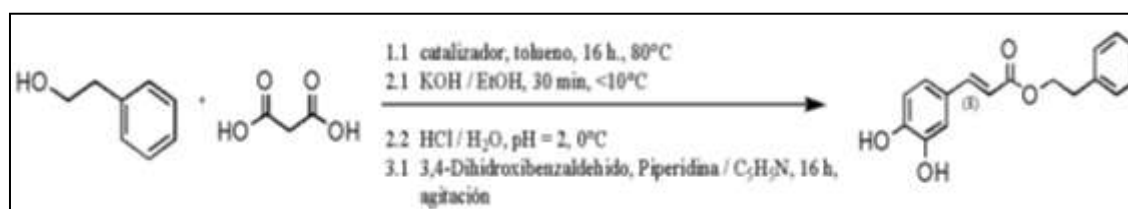


Fig. 18. Síntesis de CAPE con isomería (E).

Las investigaciones también han orientado a los científicos hacia la incorporación de la biotransformación como una alternativa a los métodos de síntesis de compuestos orgánicos por medio del uso de microorganismo y/o de enzimas aisladas <sup>(70)</sup>. Específicamente, David E. Stevenson, en el 2006, publicó su trabajo para la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$  – insaturados utilizando una enzima (Lipasa), como catalizador, además del BHT (Fig. 18); aunando a lo anterior, en dicha publicación se incluye la síntesis de varios ésteres en el mismo medio al agregar una mezcla de alcoholes primarios y de ácidos carboxílicos <sup>(71)</sup>.

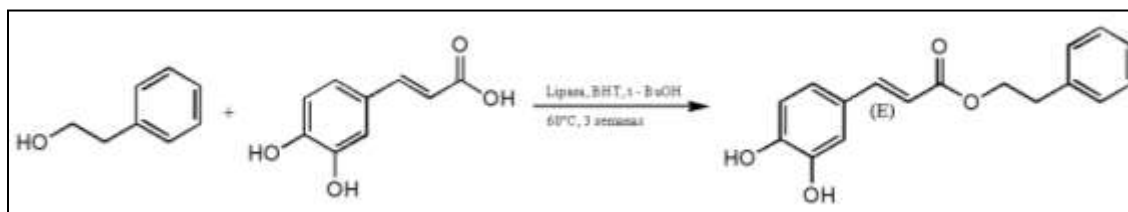


Fig. 19. Biosíntesis de CAPE.

Sin embargo, a pesar de las numerables ventajas que este método provee, los inconvenientes que poseen estos innovadores métodos de síntesis es que el tiempo para que



se lleve a cabo una reacción se encuentra en el orden de semanas, además de que una vez realizada la identificación del producto por medio del Cromatógrafo de líquidos-espectrómetro de masas (LCMS, por sus siglas en inglés) se requiere una purificación utilizando equipos de una alta precisión, tales como el Cromatógrafo de Líquidos de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés).

Del trabajo mencionado anteriormente se logró la obtención de una patente para la obtención del CAPE, usando la Lipasa como catalizador (Fig. 20), con rendimientos del 90% <sup>(72)</sup> en un proceso de 2 pasos que involucra primero la reacción del alcohol primario con el ácido carboxílico durante 48 horas a una temperatura de 50°C para después agregar la enzima, sin embargo, el procedimiento mantiene la problemática de ser un procedimiento caro pues requiere de equipos de alta precisión para la purificación, además de que el aislamiento con el rango de pureza que requiere la enzima representa también un alto costo si se quisiera extrapolar este método para fines industriales.

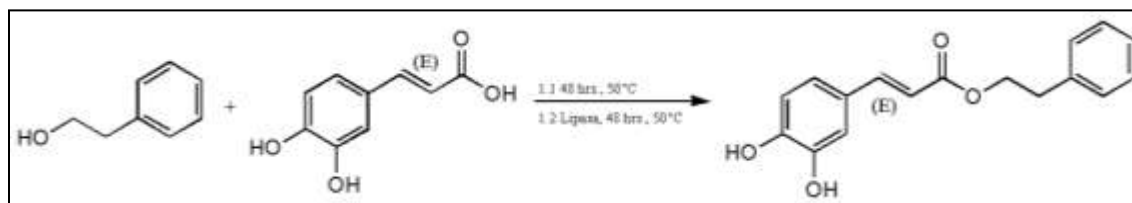


Fig. 20. Reacción de la patente utilizando una enzima

Como se ha podido observar la síntesis de los ésteres análogos al CAPE resulta ser un proceso poco viable para fines industriales debido a que poseen por lo general gastos en reactivos, en tiempo o inclusive en equipos, a pesar de los grandes descubrimientos que se han realizado, no obstante, las investigaciones continúan con la certeza de que en algún punto se afinará dicha síntesis; mientras tanto, también se ha optado por cambiar un poco la molécula generando otra clase de análogos que poseen un átomo de Nitrógeno denominadas cinamamidas o cinamidas, las cuales han sido una alternativa muy factible si se busca una síntesis sencilla, manteniendo la actividad biológica.

## 1.5. SÍNTESIS DE AMIDAS

La síntesis de amidas a partir de la condensación directa de un ácido carboxílico y de una amina es una de las reacciones más comunes y de las más estudiadas en química orgánica <sup>(73,74)</sup>, e inclusive dentro del ámbito biológico <sup>(75)</sup> ya que está relacionado con la síntesis de péptidos, como en las proteínas y enzimas; lo que convierte a las amidas uno de los grupos funcionales más importantes en la química contemporánea y una parte esencial de la vida.

Además de que podemos encontrar amidas en numerosos productos naturales, este grupo funcional es uno de los más prolíficos en el ámbito farmacéutico debido a su diversidad de

actividades biológicas que presenta <sup>(76-79)</sup>. Por ejemplo, la Atorvastatina <sup>(80)</sup> el medicamento más vendido del 2008 <sup>(81)</sup> y que actúa por medio del bloqueo en la producción del colesterol, posee el grupo funcional amida; de la misma forma lo posee el Lisinopril <sup>(82)</sup> (inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina), el Diltiazem <sup>(83)</sup> (bloqueador del calcio en tratamientos de anginas e hipertensión) y del Valsartan <sup>(84)</sup> (bloqueador de los receptores de la Angiotensina) (Fig. 21).

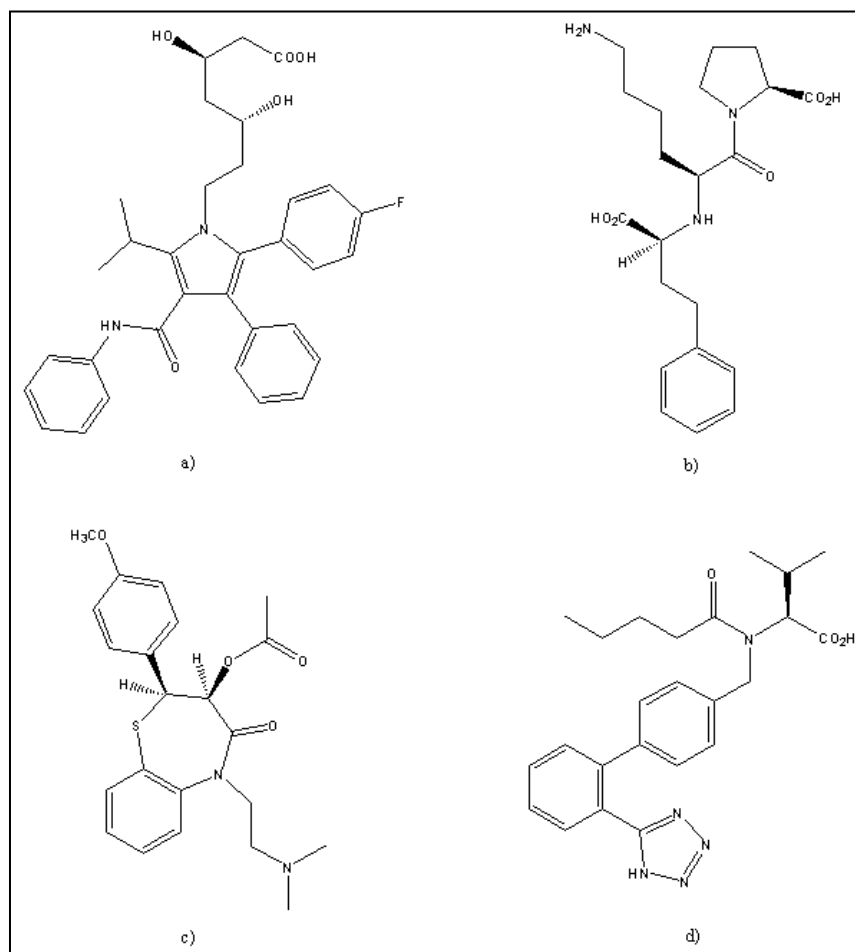


Fig. 21. Estructura química de amidas aplicadas en el rubro farmacéutico. a) Atorvastatina, b) Lisinopril, c) Diltiazem, d) Valsartan

Es por lo anterior que se han desarrollado una serie de rutas sintéticas en las que se varían tiempos de reacción, temperaturas, estequiometría de reacción y agentes activantes o catalizadores que poseen la desventaja de sumar un alto costo económico y resultar nocivas para el medio ambiente.

El mecanismo de la amidación dependerá mucho de las condiciones de reacción aunque por lo general solo activan al grupo carbonilo para el ataque nucleofílico de la amina (Fig. 22); en el caso de las reacciones que no involucran más reactivos que el ácido carboxílico y la amina el mecanismo de reacción evita el paso de la activación del grupo carbonilo y pasa

directamente al ataque nucleofílico generando un equilibrio en el cual esta involucrados los reactivos y una sal de amonio a partir de la cual se genera la amida al liberar agua <sup>(85)</sup>.

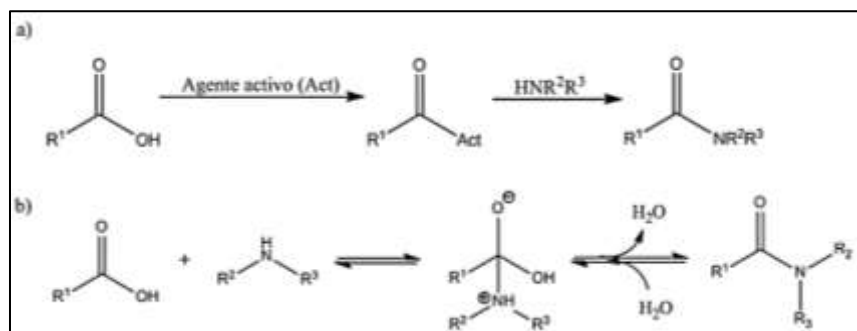


Fig. 22. Mecanismo de reacción para la síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.

Por lo general, en la condensación de ácidos carboxílicos y aminas se utilizan sustancias que hacen más activo al carbonilo del ácido carboxílico transformándolo en un halogenuro de acilo y de esta forma facilitar sustitución nucleofílica. Por otra parte, los ácidos carboxílicos se pueden condensar con aminas en presencia de reactivos como los ácidos arilboricos <sup>(86)</sup>, Tetracloruro de Titanio <sup>(87)</sup>, Trimetilaluminio <sup>(88)</sup>, reactivos de Lawesson <sup>(89)</sup>, Cloruro de dimetilfósforo <sup>(90)</sup>, tetrazoles, benzoxazoles <sup>(91)</sup> y oxolatos <sup>(92)</sup>.

En la actualidad el método más utilizado en la industria para la síntesis de amidas radica en la activación del ácido carboxílico utilizando comúnmente carbodiimidas para posteriormente acoplar la especie activada con una amina (Fig. 23); las carbodiimidas más usadas son la N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC) y la 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) <sup>(93,94)</sup>.

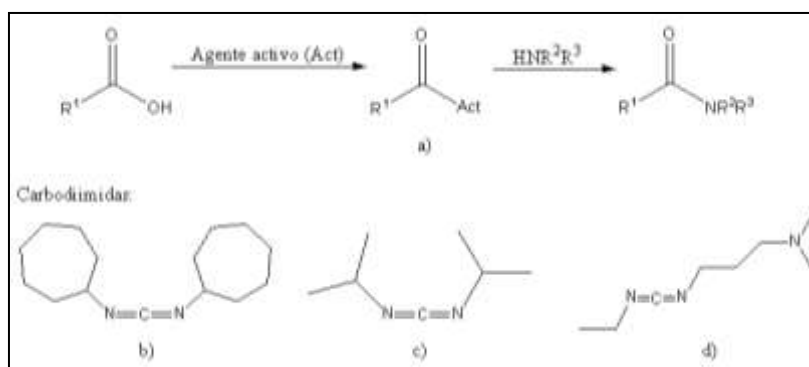


Fig. 23. a) Síntesis de amidas usando agentes activantes, b) N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC), c) N,N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC) y d) 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)

Es la búsqueda por mejorar la reacción de la amina con un ácido carboxílico por medio de una agente de acoplamiento se ha llegado al uso de algunos otros catalizadores como el yoduro de N-alkil-4-boronopiridino (Fig. 24) <sup>(95)</sup>, aunque no son trabajados a nivel industrial, a pesar de que poseen la propiedad de ser reutilizables además de ser

térmicamente estables. Este método sintético involucra la amidación entre cantidades equimolares de un ácido carboxílico y una amina con rendimientos que oscilan entre el 60% y el 90% dependiendo del tiempo en el que se somete la reacción a reflujo, en presencia de Tolueno y con una trampa para romper el azeótropo que se genera debido a la formación de agua cuando se condensan los reactivos.

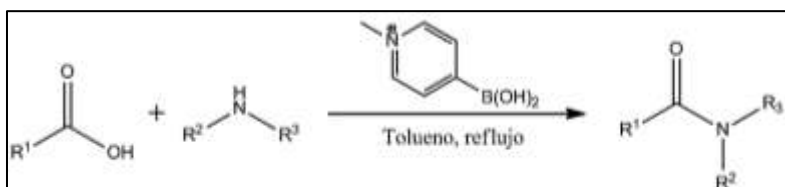


Fig. 24. Síntesis de amidas usando catalizadores (yoduro de N-alkil-4-boronopiridino)

El uso de los catalizadores que poseen un átomo de Boro en su esqueleto <sup>(96)</sup> han sido ampliamente utilizados en este tipo de reacciones debido a que poseen un gran potencial catalítico posiblemente originado por la acción del Boro al enlazarse con el oxígeno que posee al hidrogeno ácido favoreciendo a que en presencia de la amina el intermediario de reacción posee a un grupo carbonilo muy activo para que se dé el ataque nucleofílico del nitrógeno y así se regenere el catalizador al desplazar al oxígeno enlazado al Boro ya que este recupera al grupo hidroxilo que había perdido anteriormente <sup>(86)</sup>. Algo que usualmente se puede hallar en este tipo de catalizadores es un anillo aromático directamente enlazado al átomo de Boro debido a que en disolventes polares, el Boro se comportará como un mejor ácido de Lewis, lo que le permitirá formar de forma más rápida el enlace con el oxígeno <sup>(97)</sup>. Otra característica importante que se debe considerar al usar estos catalizadores es el uso de moléculas como la piridina en su forma catiónica, enlazadas directamente al átomo de Boro debido a que si se usan catalizadores en su forma neutra, en presencia de disolventes polares, la actividad suele reducirse considerablemente <sup>(98)</sup>.

Las investigaciones con este tipo de catalizadores han alcanzado a ser más complejas a las moléculas ya que se les han añadido diferentes tipos de moléculas orgánicas al átomo de Boro dentro de las cuales se encuentran algunas resinas de poliestireno, sin embargo, también se ha llegado a simplificar al catalizador usando solamente al ácido bórico (Fig. 25), siguiendo la misma metodología <sup>(99)</sup>, obteniendo a amidas derivadas del ácido cinámico con rendimientos que oscilan entre el 60% y el 99%, con la característica de que la estequiometría es de 2:1 ácido carboxílico/amina lo cual difiere de las estequiometrias manejadas comúnmente de 1:1 ácido carboxílico/amina.

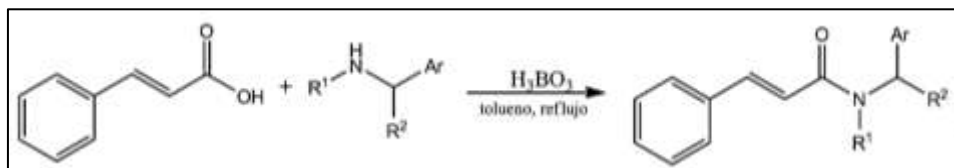


Fig. 25. Síntesis de amidas usando Ácido Bórico como catalizador.

El uso de compuestos organometálicos en las reacciones de amidación no solo está orientado hacia el uso de este tipo de moléculas como catalizadores, sino que pueden ser las que directamente posean la amina que posteriormente formará a la amida (Fig. 26), un ejemplo de este caso es el uso del complejo aminopentacarbonilmolibdeno o aminopentacarboniltungsteno, ambos pertenecientes al grupo VI. Cuando un anillo aromático halogenado se trata con alguno de los complejos en presencia de una base se forma la amida con rendimientos relativamente buenos, los cuales van a depender del halógeno que se utilice y del metal que posea el complejo organometálico <sup>(100)</sup>. Por lo general los complejos que poseen molibdeno resultan ser mejores para la conversión hacia la amida debido a su mayor reactividad; sin embargo, cuando se utiliza yodo por lo general el rendimiento suele mantenerse entre el 80% y 95% a diferencia de cuando se utiliza bromo, ya que hay algunos productos que solo alcanzan el 57%.

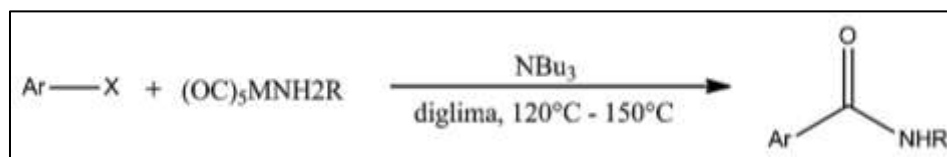


Fig. 26. Síntesis de amidas usando Compuestos Organometálicos.

Los catalizadores con molibdeno son una mejora a los catalizadores de que poseen Paladio <sup>(101)</sup> ya que durante la síntesis no va a ser necesario agregar Monóxido de carbono lo cual ayuda a que la metodología sea más sencilla.

El aluminio es otro de los metales usados para la síntesis de amidas a partir de ésteres en un proceso que busca reducir la serie de tres pasos que por lo general se requiere cuando se usa un éster como materia prima los cuales consisten en una hidrólisis, activación y el posterior tratamiento con la amina. Por lo general se utiliza el Trimetilaluminio <sup>(102)</sup>, el cual es muy bueno al nivel laboratorio pero que cuando se intenta llevar la reacción a grandes escalas resulta ser muy difícil de manejar. A pesar de que logra reducir la secuencia de tres pasos a uno solo y de poder llevarse una temperatura de 120°C, el intermediario aluminio-amina resulta ser muy inestable <sup>(103)</sup>.

No obstante de la alta eficiencia de los compuestos organometálicos que poseen molibdeno se han optado por cambiar al metal por algún otro que sea más accesible en cuanto a costo y disponibilidad; metales como el Hierro (Fig. 27) han sido una de las alternativas por las que se ha apostado debido a que es más asequible y al auge que ha tomado en catalizadores organometálicos <sup>(104)</sup>. Una de las características interesantes de estos catalizadores es que se utilizan alquinos como sustratos para la formación de amidas, lo que simbolizan también una alternativa a la síntesis con catalizadores de Paladio; sin embargo, hasta ahí el alcance de la técnica debido a que de igual manera que con los catalizadores de Paladio, es necesario añadir monóxido de carbono <sup>(105)</sup>.

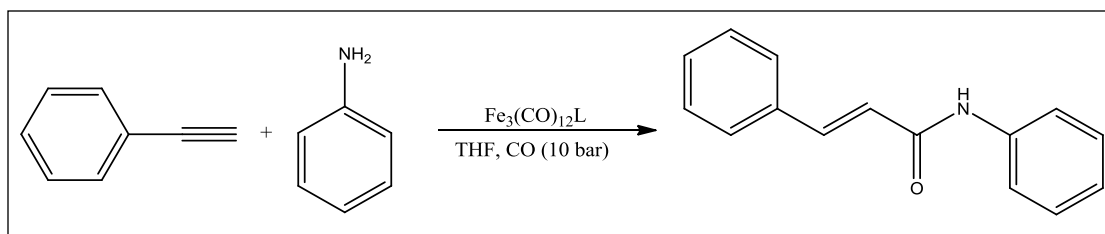


Fig. 27. Síntesis de amidas usando Compuestos Organometálicos de Hierro.

Hasta ahora, las investigaciones no solo han orientado a mejorar a los catalizadores o a los agentes de acoplamiento que poseen algún metal en su molécula, ya que también se han desarrollado algunos agentes de acoplamiento como el Fluoruro de 5H-3-oxa-Octafluoropentanosulfonilo que no solo permite la síntesis de amidas (Fig. 28), sino que también permite obtener a la molécula objetivo con una cierta configuración en el espacio. La metodología para esta ruta sintética hace que se pueda clasificar como una síntesis lineal en la cual se requiere del tratamiento del ácido carboxílico con la amina a reflujo durante 24 horas en DBU para posteriormente añadir al agente activante <sup>(106)</sup>.

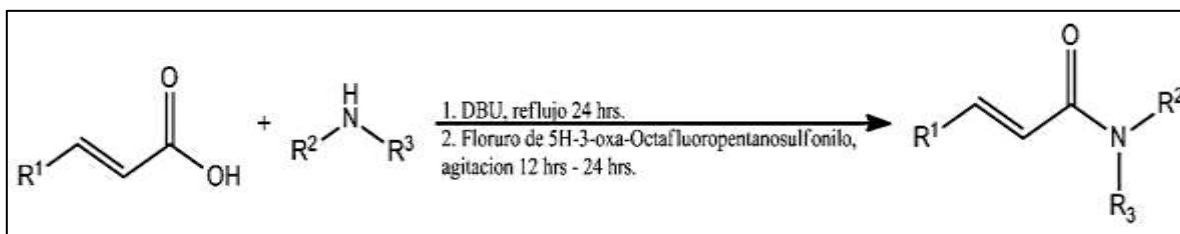


Fig. 28. Síntesis de amidas con catalizadores orgánicos.

Por lo general la síntesis de las amidas siguen un proceso lineal, como el de los explicados anteriormente, o convergente, cuando se requiere sintetizar al compuesto carbonílico y a la amina para obtener la amida deseada; sin embargo, en el mundo actual de la química orgánica y por consecuencia en la síntesis de amidas, ha alcanzado mucha relevancia la síntesis en un solo paso, también denominada “one-pot”. Este tipo de síntesis de caracterizan por colocar todos los reactivos necesarios al mismo tiempo en el mismo matraz en el q se llevara a cabo la reacción, en presencia de la sal de triazol y de 3,3',5,5'-tetra-tert-butildifenoquinona disuelto en THF <sup>(107)</sup>.

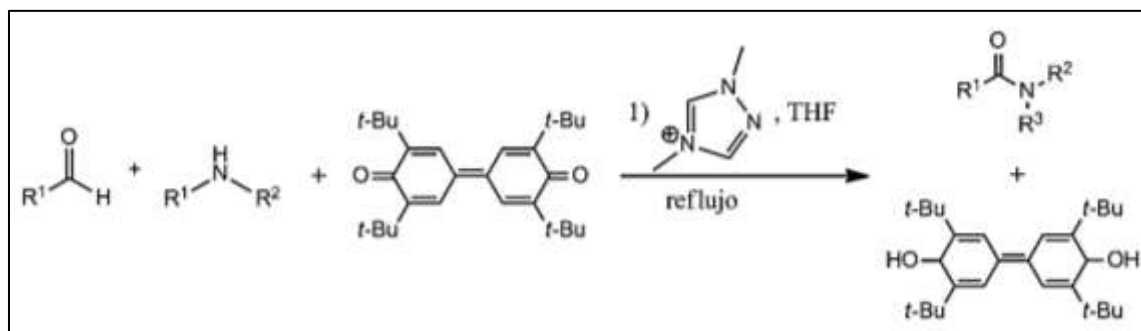


Fig. 29. Síntesis one-pot de amidas.

Como en el caso de la síntesis del CAPE, también se puede alcanzar la síntesis de amidas haciendo uso de la biotransformación, libre de disolvente, haciendo uso de una enzima, específicamente la Lipasa, lo cual resulta ser un método con una gran selectividad hacia el enantiómero (R) en una mezcla racémica de la amina, obteniendo con esto rendimientos que oscilan entre 80 % al 91% <sup>(108)</sup>.

Realmente son pocos los trabajos que se realizan acerca de la amidación de ácidos carboxílicos sin ningún agente activante o algún catalizador debido al hecho de que se requieren condiciones un poco más duras en cuanto a temperaturas sin alcanzar cambios realmente drásticos ya que las reacciones se pueden llevar a cabo de 120°C a 160°C por un lapso que alcanza un máximo de un día, representando solamente un aumento aproximado del 30% en cuanto a la temperatura y que al evitar el uso de esos reactivos representaría un ahorro económico además de un menor impacto al medio ambiente a pesar de que cada vez se encuentran sustancias que logran acercarse a dichos efectos.

Se ha logrado el objetivo de sintetizar amidas con un calentamiento convencional usando solamente al ácido carboxílico y la amina de una forma relativamente económica ya que solo se requiere una temperatura de 160 °C para que se libere el agua y un tamiz molecular para que la atrape <sup>(99)</sup>, impidiéndole regresar al medio de reacción para que se revierta el proceso regresando a la sal de amonio. Sin embargo, a pesar de haber reducido los reactivos los tiempos de reacción se mantienen en el rango de horas.

Es en este punto cuando se empieza a hablar de otro tipo de “catalizadores” tales como las microondas o la luz infrarroja, que permitirían reducir los tiempos de reacción. El uso de microondas es otra de las técnicas que ha tomado un cierto auge en la química orgánica para simplificar las reacciones <sup>(109)</sup> y que también ha comprobado ser una alternativa para la síntesis de las amidas en un medio libre de disolvente. Se ha reportado que la síntesis se puede llevar a cabo en tiempos de reacción máximos de 120 minutos <sup>(74)</sup> con rendimientos por lo general buenos, aunque hay algunas excepciones, ya que al haber carencia de un catalizador que haga más reactivo al grupo carbonilo hace latente la necesidad de considerar la reactividad tanto del ácido carboxílico como el de la amina, debido a que aquellas moléculas que poseen a los grupos funcionales participantes en la reacción unidos directamente a un anillo aromático, suelen ser muy poco reactivos, como el caso de la anilina y del ácido benzoico cuya reacción entre sí o con otras aminas o ácidos carboxílicos no se lleva a cabo y se obtienen rendimientos muy bajos.

## 1.6. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS.

La espectroscopia es el estudio de la interacción de sistemas físicos atómicos o moleculares con la radiación electromagnética, de tal manera que se mide el resultado de esta absorción o emisión de energía radiante <sup>(110)</sup>.

Cuando una molécula absorbe energía de una radiación electromagnética, puede sufrir varios tipos de perturbaciones o cambios, como por ejemplo, excitación electrónica, excitación rotacional, excitación que induzca cambios del spin nuclear, excitación de deformación de enlace, etc. Todas estas absorciones aparecen en regiones diferentes del espectro electromagnético puesto que cada modo de cambio requiere en una cantidad específica de energía.

### 1.6.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR)

La región infrarroja del espectro se encuentra después de la región visible y antes de la región de las microondas, aproximadamente entre 0.8 y 400  $\mu\text{m}$ , en donde se suele dividir en tres subregiones, infrarrojo cercano (0.8-2.0  $\mu\text{m}$ ), infrarrojo medio (2 -16  $\mu\text{m}$ ) e infrarrojo lejano (16-300  $\mu\text{m}$ ). Sin embargo los aparatos de infrarrojo trabajan entre los 2.5  $\mu\text{m}$  y 16  $\mu\text{m}$ , debido principalmente al costo y diseño de los instrumentos y al hecho de que la mayor parte de la información útil puede obtenerse en esta región <sup>(111)</sup>.

La radiación de la región infrarroja que interactúa con la molécula ocasiona una vibración en el enlace, ya sea de tensión o de flexión. En la tensión presenta cambios en la frecuencia de vibración de los átomos enlazados a lo largo del eje de enlace, mientras que la deformación por flexión implica movimiento de los átomos fuera del eje de enlace, estas deformaciones son representadas por  $\nu$  y  $\sigma$ , respectivamente.

Si la molécula es biatómica, sólo existe un modo vibracional de tensión, pero si la molécula está constituida por más de dos átomos puede haber dos modos vibracionales de tensión, si se tiene en cuenta las posiciones relativas de dos átomos unidos a un tercero.

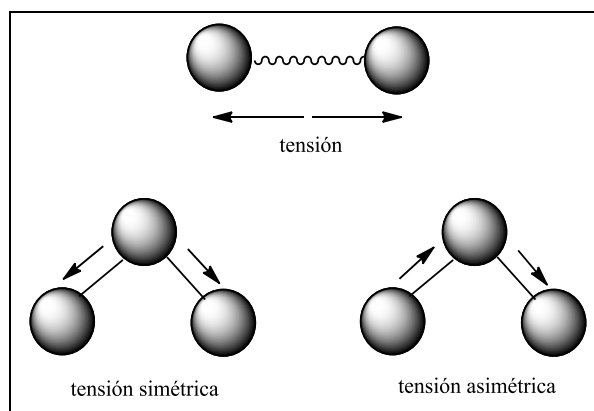


Fig. 30. Movimientos vibratoriales de tensión.

En la flexión del enlace se modifican las posiciones relativas de dos átomos unidos a un tercero. Por ejemplo, dos átomos de la molécula se acercan y se alejan uno de otro, provocando una disminución o un aumento del ángulo de enlace. Según sea el movimiento de dos átomos respecto a un tercero siempre que haya cambio del ángulo de enlace pueden existir hasta cuatro modos vibracionales de flexión clasificados si son en un plano y fuera de este, y si son simétricos o asimétricos <sup>(112)</sup>.



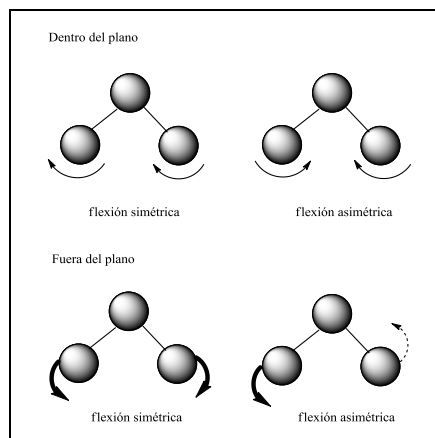


Fig. 31. Movimientos vibracionales de flexión.

La técnica de espectroscopia de infrarrojo se utiliza en química orgánica para la identificación de los grupos funcionales que posee una sustancia en particular por medio de un espectro de infrarrojo, el cual es un gráfico en el que se representa al porcentaje de transmitancia contra el número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ) que abarca de los  $4000 \text{ cm}^{-1}$  a los  $400 \text{ cm}^{-1}$  debido a que las bandas de absorción de casi todos los grupos funcionales se encuentran en este rango de valores. La identificación de los grupos funcionales en una molécula se va a hacer por medio de la ubicación y la intensidad de una banda. Con respecto a la intensidad, por lo general se dividen en baja, media y alta intensidad.

En relación a la ubicación de la banda en el espectro de IR, las observaciones empíricas permiten definir un patrón para cada grupo funcional logrando dividir al gráfico en 3 zonas (113).

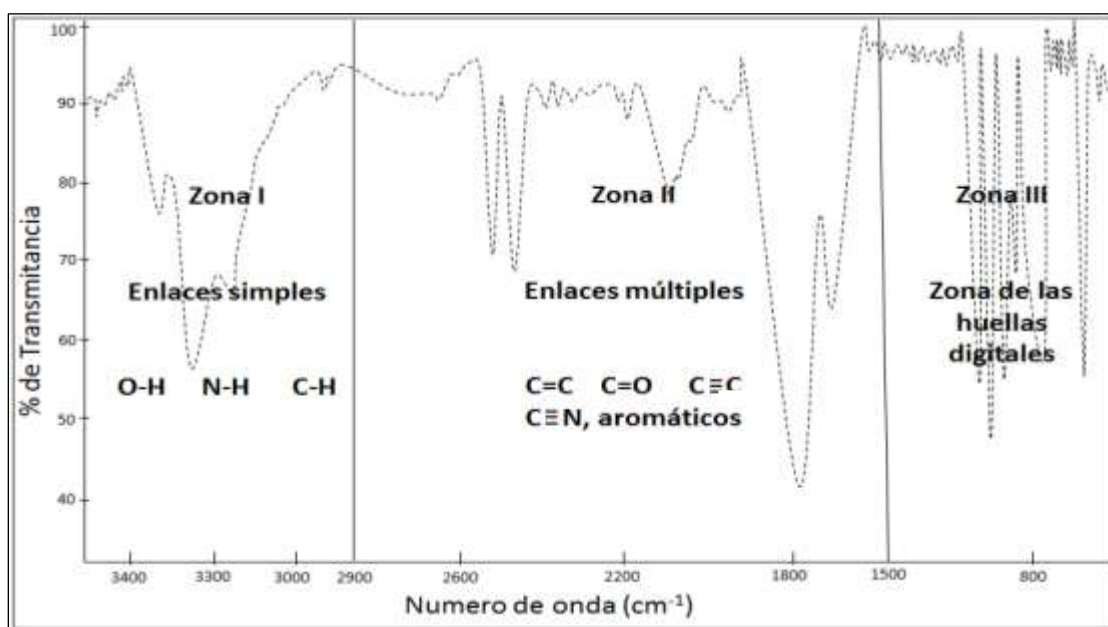


Fig. 32. División del espectro de Infrarrojo en zonas.

La intensidad de la absorción de radiación infrarroja tiene relación directa con la magnitud del momento dipolar de manera que cuanto mayor es el momento dipolar, más intenso es la absorción <sup>(111)</sup>.

Es por lo anterior que se afirma que cada tipo de enlace requiere una energía de diferente frecuencia para que se genere algún tipo de vibración, e inclusive, aun cuando es el mismo tipo de enlace va a existir una ligera diferencia si es que se encuentra en moléculas diferentes; por lo que dos compuestos diferentes nunca tendrán exactamente el mismo patrón de absorción en el espectro de infrarrojo <sup>(114)</sup>. Es por esto que los espectros de IR también pueden usarse, una vez que se ha identificado plenamente al compuesto, como un parámetro característico de dicho compuesto, único e irreplicable.

### 1.6.2. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

La espectroscopia de RMN se desarrolló a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear podía utilizarse para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos <sup>(115)</sup>. Esta técnica espectroscópica se basa en la transición de un valor a otro en el estado del spin de un núcleo, que por lo general para química orgánica es de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , de lo cual resulta una absorción de energía. Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, igual que los electrones, ya que los núcleos poseen carga positiva y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes <sup>(115)</sup>.

Si se sitúa el núcleo en un campo magnético,  $H_0$ , estos núcleos van a tratar de alinearse con dicho campo realizando un movimiento circular llamado precesión. La frecuencia del movimiento de precesión (frecuencia de Larmor) del núcleo es exactamente igual a la frecuencia de la radiación electromagnética necesaria para inducir la transición de un estado de spin a otro <sup>(116)</sup>.

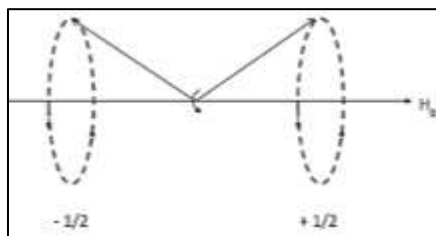


Fig. 33. Movimiento de precesión

Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (rf) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf. Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) entre los estados de espín. El espectrómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN. El

término resonancia magnética nuclear procede del hecho de que los núcleos están en resonancia con la radiofrecuencia o la radiación rf. Es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos. El valor del radio giro magnético depende del tipo de núcleo que se está irradiando <sup>(117)</sup>.

En ausencia del campo magnético aplicado y a temperatura ambiente las energías de los estados de spin están degeneradas. Cuando se superpone un campo magnético exterior al núcleo, los estados de spin pierden la degeneración y quedan separados por una diferencia de energía ( $\Delta E$ ) la cual es una función de la intensidad del campo magnético aplicado, cuanto mayor sea el campo magnético, mayor diferencia energética habrá entre los dos estados de espín (Fig. 34) <sup>(118)</sup>.

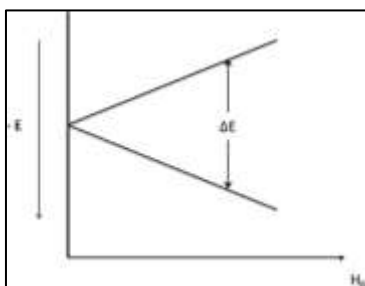


Fig. 34. Gráfico de la dependencia de la Energía (E) con respecto a un campo magnético (H<sub>0</sub>) aplicado en dos estados de spin.

En los aparatos modernos el campo magnético se mantiene constante mientras un breve pulso de radiación rf excita a todos los núcleos simultáneamente. Como el corto pulso de radiofrecuencia cubre un amplio rango de frecuencias los protones individualmente absorben la radiación de frecuencia necesaria para entrar en resonancia (cambiar de estado de espín). A medida que dichos núcleos vuelven a su posición inicial emiten una radiación de frecuencia igual a la diferencia de energía entre estados de espín. La intensidad de esta frecuencia disminuye con el tiempo a medida que todos los núcleos vuelven a su estado inicial <sup>(119)</sup>.

En cualquier molécula la nube electrónica que existe alrededor de cada núcleo actúa como una corriente eléctrica en movimiento que, como respuesta al campo magnético externo, genera una pequeña corriente inducida que se opone a dicho campo. El resultado de este hecho es que el campo magnético que realmente llega al núcleo es más débil que el campo externo, por tanto, se dice que el núcleo está protegido o apantallado. Este apantallamiento es muy importante desde el punto de vista experimental ya que el campo magnético efectivo que siente un protón dentro de una molécula es siempre menor que el campo externo, y por lo tanto, para que el núcleo entre en resonancia dicho campo externo debe ser mayor <sup>(116)</sup>.

Los protones se suelen hallar dentro de entornos electrónicos diferentes y, por tanto, se encuentran diferentemente protegidos o apantallados. Por ejemplo, en el metanol el átomo

de oxígeno retira densidad electrónica del entorno electrónico que rodea al protón del grupo hidroxilo, quedando este átomo de hidrógeno menos protegido que los protones del grupo metilo. La consecuencia es que el protón del grupo hidroxilo resuena a un campo magnético menor que los protones del grupo metilo. Los dobles enlaces y los anillos aromáticos producen grandes efectos desprotectores o desapantallantes en sus protones vinílicos y aromáticos respectivamente. En el caso de los derivados aromáticos, el campo magnético externo induce una corriente en el anillo aromático que se opone a dicho campo magnético. Sin embargo, estas líneas de campo inducido se curvan y en la parte exterior del anillo se suma al campo externo, tal y como se ve en la siguiente Fig. 35.

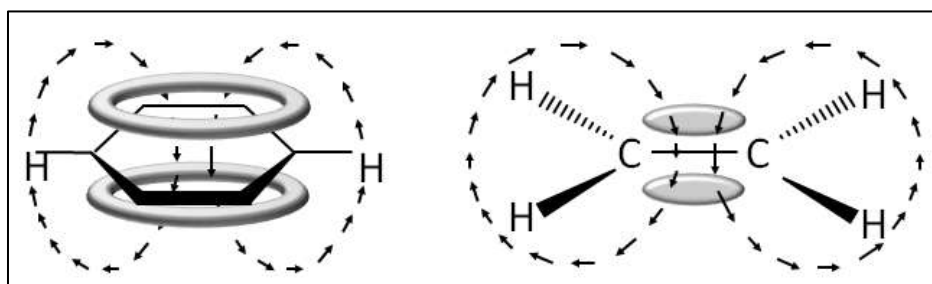


Fig. 35. Anisotropía Magnética en Benceno y Eteno.

El resultado de la diferencia en la naturaleza de cada protón es un espectro de diversas frecuencias donde cada conjunto de núcleos específicos da origen a una señal única de RMN. Así pues, un espectro de RMN es una gráfica de la intensidad de señal en función de la frecuencia de la energía electromagnética que liberan los diversos núcleos de una muestra.

## 2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

### PREPARACIÓN DEL ÁCIDO 3-(4-FENOXI)FENIL-2-PROPENOICO.

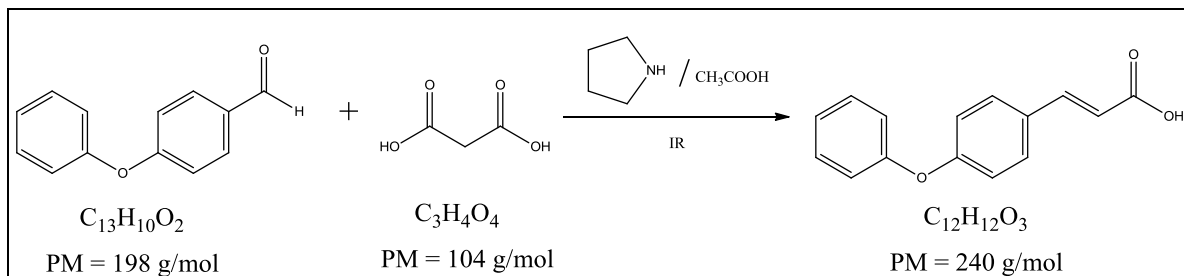


Fig. 36. Síntesis del Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenoico

La metodología para la síntesis del análogo del ácido cinámico se basó en la obtención de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados por medio de la condensación de Knoevenagel, para la cual se utilizó el 4-Fenoxibenzaldehído y al ácido malónico en presencia de piperidina y en Ácido Acético como disolvente.

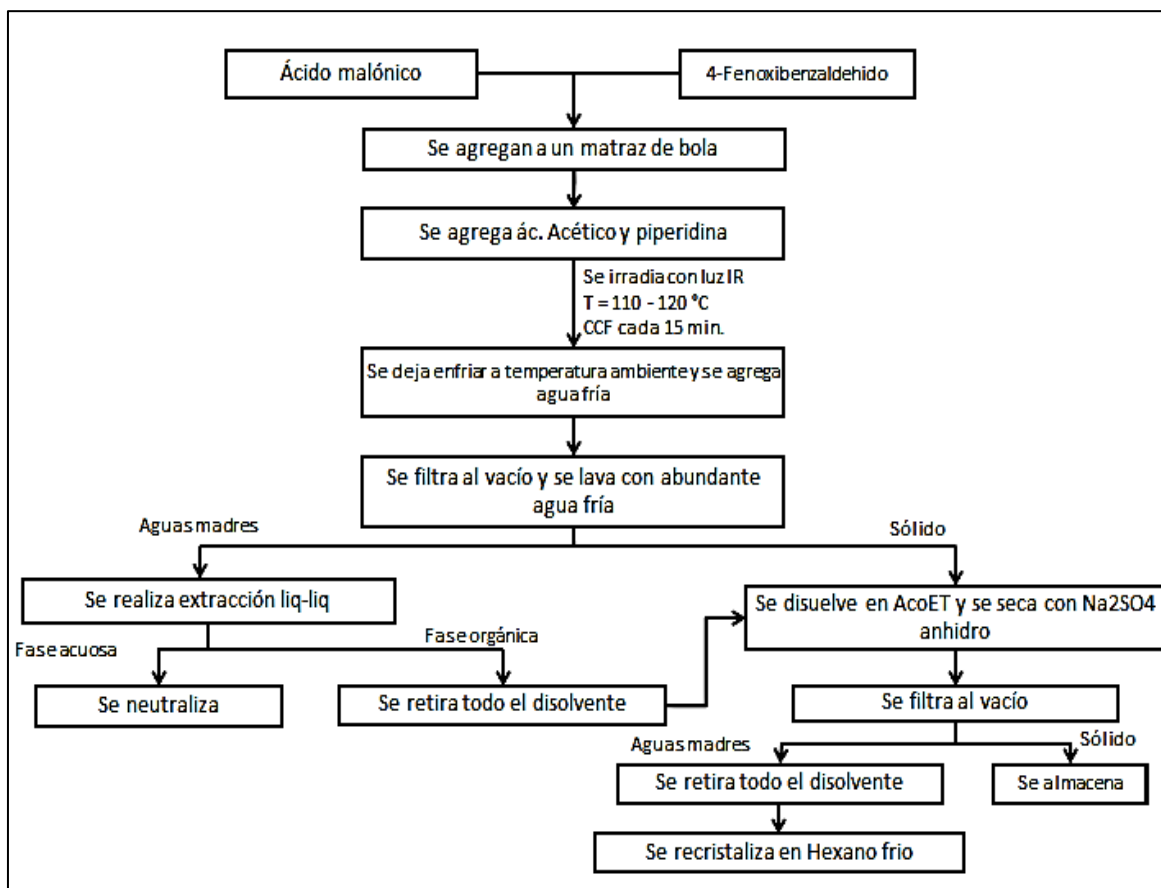


Fig. 37. Diagrama de flujo de la metodología experimental para la síntesis del Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenoico

La pureza del compuesto se determina por medio de CCF eluyendo con Hex/AcoEt, 50:50.

## PREPARACIÓN DE AMIDAS

Para sintetizar las amidas la metodología general involucra la colocación del Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenóico junto con una de las 4 aminas que aquí se trabajaron (las cuales fueron bencilamina, fenetilamina, 3,4-Diclorobencilamina, 2-clorobencilamina) en un medio libre de disolvente.

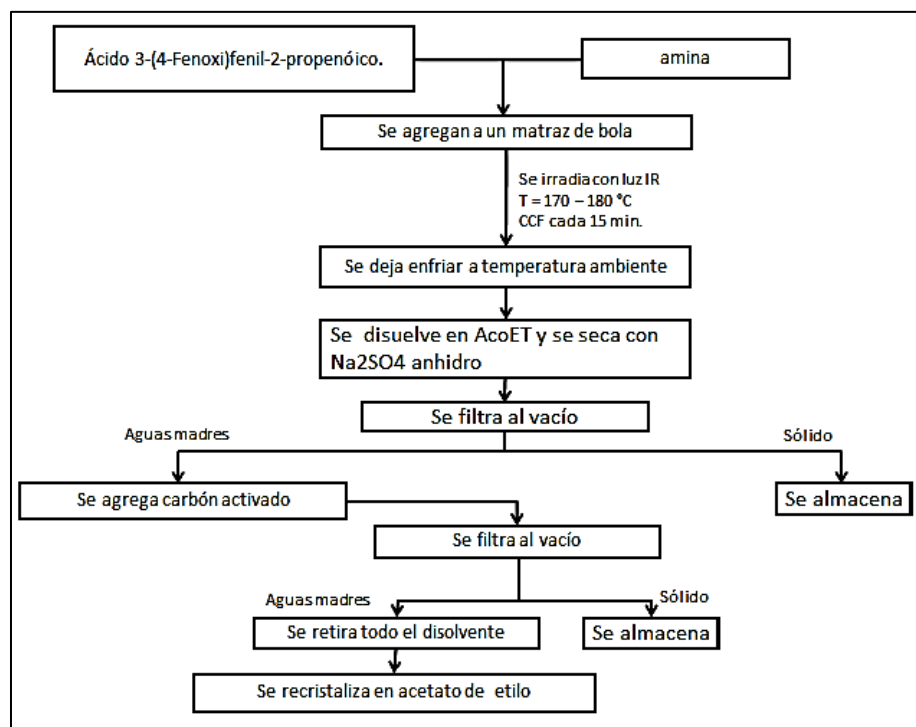


Fig. 38. Diagrama de flujo para la síntesis de las amidas

La pureza del compuesto se determina por CCF en un sistema con Hex: AcoEt 20:80.

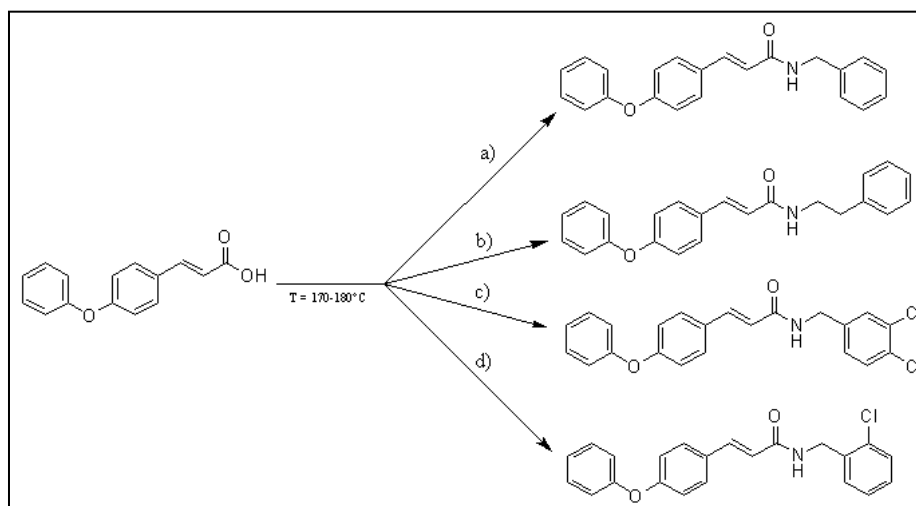


Fig. 39. Esquema general de la síntesis de amidas a) Bencilamina, b) Fenetilamina, c) 3,4-Diclorobencilamina, d) 2-Clorobencilamina

Las amidas sintetizadas en el presente trabajo no han sido reportadas anteriormente en la literatura. Para determinar la estructura se obtuvo el espectro de absorción de IR además del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ .

### **DETERMINACIÓN ESPECTROSCÓPICA.**

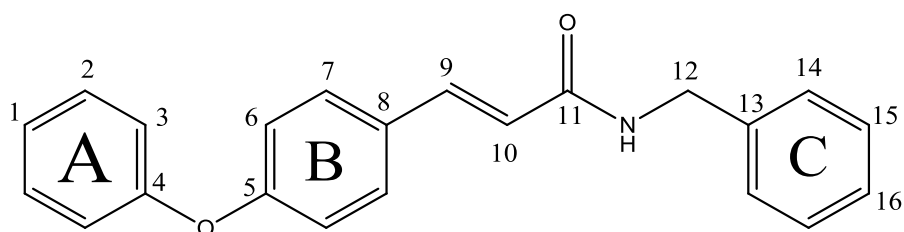
Cada compuesto se caracterizó por técnicas de espectroscopía de infrarrojo (IR), espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $\text{C}^{13}$  y de  $\text{H}^1$ .

Espectroscopía de infrarrojo (IR): los espectros de infrarrojo se realizaron en fase sólida en un equipo NICOLET iS10 spectrometer ThermoScientific adaptado con un accesorio Smart OrbitThermoScientific.

Resonancia Magnética Nuclear ( $\text{C}^{13}$ ,  $\text{H}^1$ ): los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  y RMN  $^1\text{H}$  se obtuvieron en un equipo JEOL ECA 500 MHz usando como disolvente DMSO- $\text{D}_6$

### 3. RESULTADOS

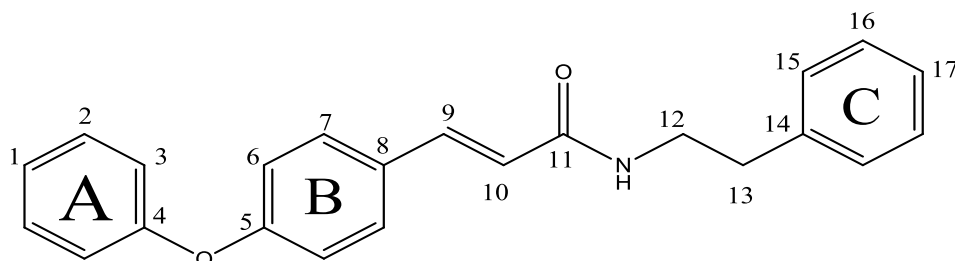
LQM 752



Nombre: 3-(4-Fenoxi)fenil-N-(fenil)metil-2-propenamida	
Rendimiento: 63.06 %	
P.f. experimental = 138 -140 °C	
Sólido color blanco	
<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b>	
3100-3300	N-H
3031.25	C-H sp <sup>2</sup>
2915.11	C-H sp <sup>3</sup>
2474.99, 2441.37, 2398.58	Anillo Aromático
1545.85	C=O
1490	C=C
<b>RMN H<sup>1</sup> (ppm.):</b>	
8.5757	1H, t, N-H
7.5455	2H, d, Anillo Aromático B
7.4185	1H, d, =C-H
7.4027 - 7.3708	2H, m, Anillo Aromático A
7.3123 - 7.2526	2H, m, Anillo Aromático C, 1H, m, Anillo Aromático C
7.2283- 7.1975	2H, m, Anillo Aromático C
7.1691 - 7.1376	1H, m, Anillo Aromático A
7.0439 - 7.0266	2H, m, Anillo Aromático A
6.9855 – 6.9681	2H, d, Anillo Aromático B
6.6033 – 6.5718	1H, d, =C-H
4.3752 – 4.3634	2H, d, -C-H
<b>RMN C<sup>13</sup> (ppm.):</b>	
165.5703	C 11
158.4966	C 4
156.4135	C 5
139.9618	C 9
119.8016	C 10
138.7637, 130.7210, 127.9206, 127.3788	C 13, C 15, C14, C 16
130.4921, 129.9580, 124.5860	C 8, C 7, C6
128.8744, 121.4650, 118.9622	C 2, C1, C3.

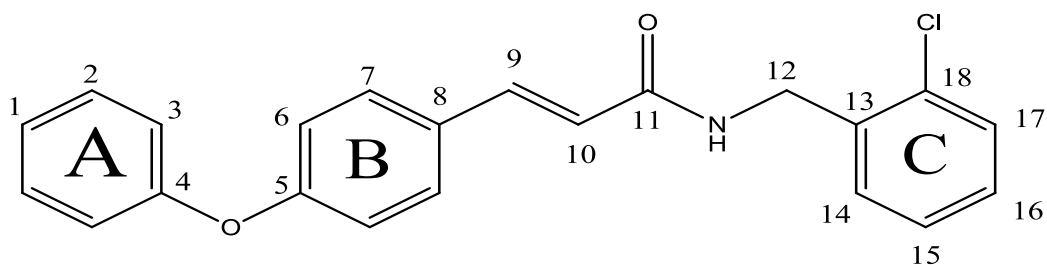


LQM 753



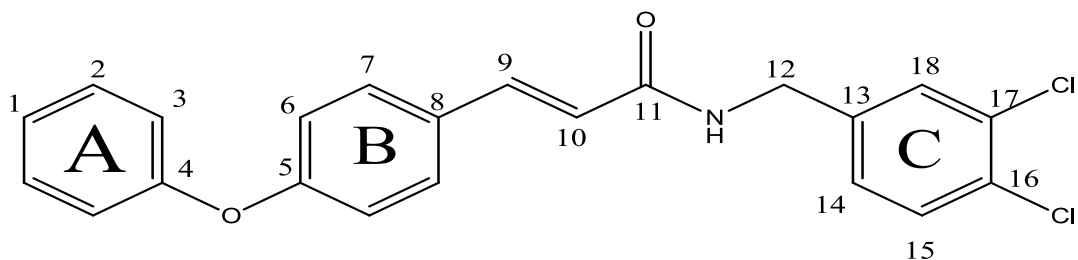
Nombre: 3-(4-Fenoxi)fenil-N-(2-fenil)etil-2-propenamida	
Rendimiento: 53.16 %	
P.f. experimental = 138 °C	
Sólido color blanco	
<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b>	
3100-3390; 3049.59; 2936.50; 2484.16, 2438.32, 2401.64; 1579.47; 1495	N-H C-H sp <sup>2</sup> C-H sp <sup>3</sup> Arom. C=O C=C
<b>RMN H<sup>1</sup> (ppm.):</b>	
8.1514 7.5307 7.4007– 7.3904 7.3859 – 7.3836 7.3687 7.2759 – 7.2464 7.2071 – 7.1905 7.1664 – 7.1507 7.0393 – 7.0218 6.9782 – 6.9608 6.4886 3.3711 2.7430	1H, t, N-H 2H, d, Anillo Aromático B 2H, m, Anillo Aromático C 2H, m, Anillo Aromático A 1H, d, =C-H 1H, m, Anillo Aromático C 2H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático A 2H, m, Anillo Aromático A 2H, d, Anillo Aromático B 1H, d, =C-H 2H, q, CH <sub>2</sub> 2H, t, CH <sub>2</sub>
<b>RMN C<sup>13</sup> (ppm.):</b>	
165.5168 158.4280 156.4440 140.0076 138.3288, 130.7134, 128.8744, 126.6383 130.5303, 121.6406, 118.9775 129.9046, 129.1720, 124.5631 119.7710 40.8853 35.6964	C 11 C 4 C 5 C 9 C 14, C 16, C 15, C17 C 2, C 1, C 3 C 7, C8, C6 C 10 C 12 C13

LQM 754



Nombre: 3-(4-Fenoxi)fenil-N-[(2-cloro)fenil]metil-2-propenamida	
Rendimiento: 37.84 %	
P.f. experimental = 139 °C	
Sólido color blanco	
<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b>	
3000-3400; 3061.82; 2924.28; 2444.43, 2374.13, 2331.34; 1542.80; 1481.67	N-H) C-H sp <sup>2</sup> C-H sp <sup>3</sup> Arom. C=O C=C
<b>RMN H<sup>1</sup> (ppm.):</b>	
8.6148 7.5568 7.4238 7.4116 – 7.4052 7.4009 – 7.3834 7.3771 – 7.3684 7.3465 – 7.3130 7.3100 – 7.2476 7.1720 – 7.1382 7.0475 – 7.0281 7.0230 – 6.9659 6.6265 4.4270	1H, t, N-H 2H, d, Anillo Aromático B 1H, d, =C-H 2H, m, Anillo Aromático A 1H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático C 1H, m, Anillo Aromático A 2H, m, Anillo Aromático A 2H, d, Anillo Aromático B 1H, d, =C-H 2H, d, C-H
<b>RMN C<sup>13</sup> (ppm.):</b>	
165.7839 158.5653 156.3906 139.0003, 132.6974, 130.4311 129.6146, 129.2560, 127.7527 136.8027 130.7287, 129.6985, 124.6089 130.0038, 121.1903, 118.9469 119.8245 40.8166	C 11 C 4 C 5 C 13, C 18, C 17 C 14, C 16, C 15 C 9 C 7, C 8, C 6 C 2, C 1, C 3 C 10 C 12

LQM 755



Nombre: 3-(4-Fenoxi)fenil-N-[(3,4-dicloro)fenil]metil-2-propenamida	
Rendimiento: 41.98 %	
P.f. experimental = 136 °C	
Sólido color blanco	
<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b>	
3100-3400	N-H
3043.48	C-H sp <sup>2</sup>
2921.22	C-H sp <sup>3</sup>
2478.05, 2401.64, 2328.29	Arom.
1606.98	C=O
1495	C=C
<b>RMN H<sup>1</sup> (ppm.):</b>	
8.66560	1H, t, N-H
7.5697 – 7.5595	1H, m, Anillo Aromático C
7.5525 – 7.5432	2H, m, Anillo Aromático A
7.5018 – 7.4991	2H, d, Anillo Aromático B
7.4218	1H, d, =C-H
7.3983 – 7.3667	1H, m, Anillo Aromático C
7.2586 – 7.2390	1H, m, Anillo Aromático C
7.1638 – 7.1345	1H, m, Anillo Aromático A
7.0386 – 7.0228	2H, m, Anillo Aromático A
6.9629 – 6.9629	2H, d, Anillo Aromático B
6.5534	1H, d, =C-H
4.3553	2H, d, C-H
<b>RMN C<sup>13</sup> (ppm.):</b>	
165.7916	C 11
158.5958	C 4
156.3753	C 5
141.3658	C 9
139.1300, 131.4231, 131.0415	C 13, C 16, C 15
130.7134, 129.7901, 128.2182	C 17, C 18, C 14,
130.3624, 130.0343, 124.6012	C 8, C 7, C 6
129.8588, 121.0988, 118.9240	C 2, C 1, C 3
119.8245	C 10
41.7857	C 12

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### ÁCIDO 3-(4-FENOXI)FENIL-2-PROPENOICO (ÁCIDO 4-FENOXICINÁMICO)

El p.f. reportado es de 155-157 °C el cual coincide con el valor de p.f. obtenido experimentalmente, el cual fue de 156-157, lo que indica en principio que efectivamente es el compuesto esperado.

Se obtuvo el espectro de IR (Anexo). Existen en la molécula ciertos enlaces de una alta prioridad al momento que deben ser identificados en el espectro; empezando con el O-H del ácido carboxílico así como el grupo carbonilo que posee, los anillos aromáticos y el enlace C-H  $sp^2$ .

Al observar el espectro de IR es muy notoria una banda muy ancha de mediana intensidad que abarca de  $3200\text{ cm}^{-1}$  a  $2200\text{ cm}^{-1}$  característica de los ácidos carboxílicos debido al alargamiento del enlace O-H. Se observa una banda de una alta intensidad en  $1588.64\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico. Existe una banda de baja intensidad en  $3031.25\text{ cm}^{-1}$  la cual es asignada al enlace C-H  $sp^2$ . A la serie de bandas ubicadas entre los  $2200\text{ cm}^{-1}$  y los  $1600\text{ cm}^{-1}$  características del grupo aromático, debido a sus movimientos moleculares complejos, son más difíciles de identificar debido a la superposición de bandas entre estas y la del ácido carboxílico, sin embargo, una opción más para identificar a un anillo aromático reside en la banda de una alta intensidad ubicada en  $1484.73\text{ cm}^{-1}$  perteneciente al enlace C=C del anillo aromático.

Una vez con el resultado de la identificación de varios enlaces importantes de la molécula en el espectro de IR sumado con el punto de fusión experimental se determina que efectivamente se obtuvo al Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenoico.

Se ha reportado la síntesis de este análogo del ácido cinámico en dos ocasiones. La primera fue reportada en 1980 por Toshio Watanabe y sus colaboradores; la síntesis se basó en la reacción de Perkin obteniendo así un rendimiento del 83 % después de 31.5 horas de reacción (Fig. 40a). Posteriormente se patentó la síntesis del Ácido 4-Fenoxicinámico en el 2010 en el que se reducen los tiempos de reacción a 3 horas por medio del uso de un catalizador de paladio y una Fosfina, también con catalizador que, sin embargo, aumenta el costo al involucrar más reactivos (Fig. 40b).

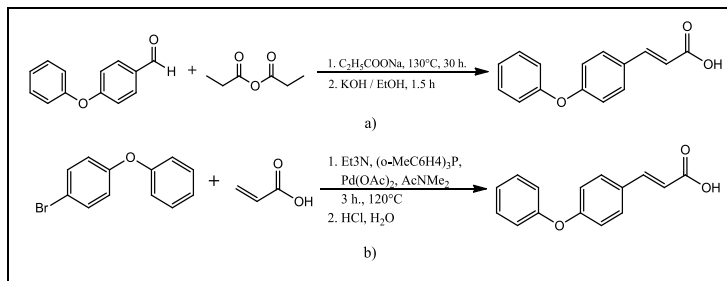


Fig. 40. Síntesis actuales del CAPE.

La síntesis que en este trabajo se presenta permite la obtención de 5 gramos del ácido 4-fenoxicinámico en un lapso de 1 hora 30 minutos basando el trabajo en la reacción de condensación de Knoevenagel al incluir al ácido malónico como reactivo y a una amina (piperidina) como catalizador evitando así el empleo de la piridina, la cual es altamente tóxica; sin embargo, el principal factor que pudo disminuir los tiempos de reacción y aumentar el rendimiento es el uso de luz infrarroja.

## **SÍNTESIS DE AMIDAS**

Poco se ha reportado acerca de la síntesis de amidas, en un medio libre de disolvente, utilizando solamente a la amina y al ácido carboxílico como reactivos, sin embargo, el uso de luz infrarroja coadyuva tanto a que se lleve a cabo la reacción en dichas condiciones disminuyendo así el impacto en el medio ambiente, así como a que también ayuda a reducir los tiempos de reacción logrando pasar del empleo de horas a minutos. El uso de luz infrarroja en síntesis orgánica es una técnica que requiere más estudios para el entendimiento del rol en el que participa durante las reacciones ya que parece fungir como un catalizador energético que permite excluir el uso de más catalizadores.

Otra de las bondades de la metodología es el hecho de que no fue necesario el empleo de una cromatografía de columna para la purificación, ya que solo bastó con la recrystalización del producto para obtenerlo puro logrando así facilitar de forma considerable la purificación de los productos (análogos al CAPE), lo cual es un gran avance si se considera que la purificación del CAPE es muy laboriosa y requiere la inversión de mucho tiempo. La razón por la cual solo es necesaria la recrystalización para la purificación del producto se debe a la poca cantidad de sustancias que se deben de separar, ya que una vez retirada la mezcla de reacción del reactor, esta mezcla solo va a contener materias primas que pudieran no reaccionar así como cantidades mínimas de subproductos.

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de reacción de la amidación de ácidos carboxílicos involucra la formación de la sal de amonio a partir de la cual se producirá la amida al remover el agua, por lo que al alcanzar mayores temperaturas los rendimientos mejoran.

## **ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO.**

Debido a la similitud estructural de las amidas sintetizadas en el presente trabajo, el análisis espectroscópico se realizará para el compuesto LQM 752. Los análisis espectroscópicos de las 3 moléculas restantes se realizaron de la misma manera.

## **ESPECTRO DE INFRARROJO DEL COMPUESTO LQM 752.**

En el análisis del espectro de IR la prioridad radica en identificar al enlace N-H en la Zona I del espectro, correspondiente a la amida, así como al grupo carbonilo, al anillo aromático, y a los enlaces C-H  $sp^2$ .

En el espectro de IR de la 3-(4-Fenoxi)fenil-N-(fenil)metil-2-propenamida (LQM 752) (Fig. 41), se observa una banda de intensidad media de  $3100\text{ cm}^{-1}$  a  $3300\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la vibración del enlace N-H. Ya con este dato, también es posible deducir que se trata de una amida secundaria debido a la forma simple de la banda, ya que para amidas primarias banda se observaría como dos bandas acopladas debido a que la banda es sensible a los puentes de hidrógeno que pueden formar. Las bandas de las amidas secundarias se pueden hallar en el intervalo de  $3500$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , sin embargo, para el caso de las muestras que se encuentran en estado sólido, dicho intervalo varía de  $3300$  a  $3100\text{ cm}^{-1}$ .

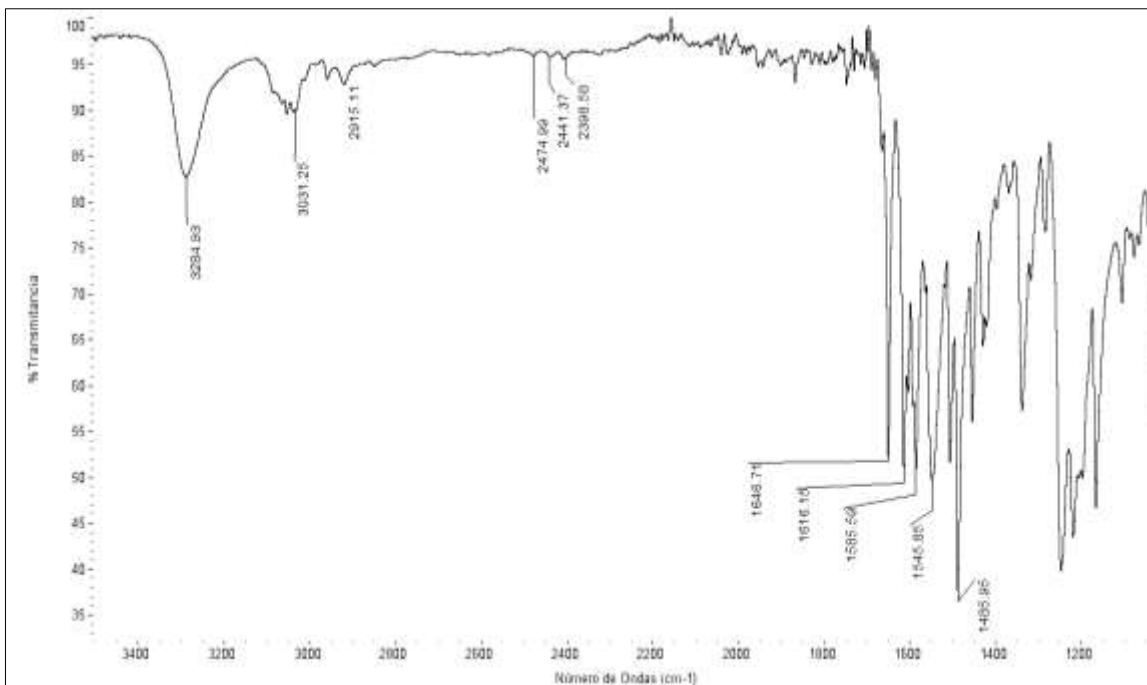


Fig. 41. Espectro de IR del compuesto LQM 752.

La configuración trans es la que suelen tomar las amidas en solución, sin embargo, en estado sólido suelen encontrarse tanto en posición trans como en cis lo que va a propiciar a la formación de polímeros y dímeros (Fig. 42) debido a los puentes de hidrogeno, lo que se va a reflejar en una serie de bandas de  $3330$  a  $3060\text{ cm}^{-1}$ .

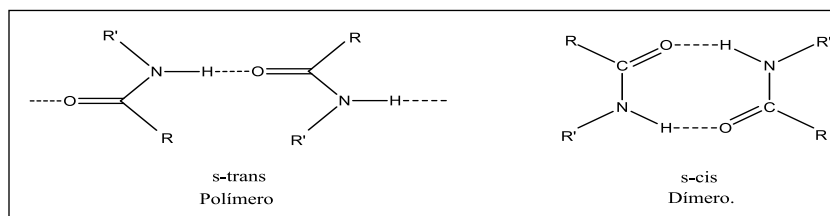


Fig. 42. Configuración cis y trans de las amidas secundarias.

En  $3031.25\text{ cm}^{-1}$  se encuentra una banda de baja intensidad, la cual se puede asociar al enlace C-H  $\text{sp}^2$  y en  $2915.11\text{ cm}^{-1}$  se puede hallar a la banda de baja intensidad del enlace  $\text{sp}^3$  del grupo metilo.

Por lo general, en el espectro de IR el grupo carbonilo puede identificarse por una banda intensa en la región de  $1870\text{-}1540\text{ cm}^{-1}$ ; dicha posición puede afectarse dependiendo de cada grupo funcional debido a que pueden ejercer efectos electrónicos sobre el enlace  $\text{C}=\text{O}$ , lo cual va a depender de los sustituyentes que se encuentren enlazados al átomo de carbono; además de que también pueden afectarse la posición de ciertos aspectos como la tensión del anillo, conjugación con grupos insaturados vecinos y la formación de puentes de hidrógeno. A pesar de lo anterior, para cada grupo funcional, la posición de la banda de absorción del grupo carbonilo se va a mantener prácticamente constante. La banda en  $1646.71\text{ cm}^{-1}$  se puede asociar al grupo carbonilo de la molécula en estudio. La frecuencia en la vibración del enlace del grupo carbonilo se debe a la presencia del nitrógeno que va a ocasionar que se origine un efecto de resonancia (Fig. 43). Aunado a lo anterior, la asociación por los puentes de hidrógeno que se van a presentar debido al estado sólido de la muestra suelen contribuir a la disminución de dicha frecuencia.

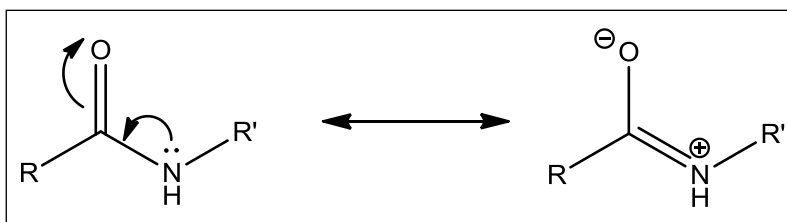


Fig. 43. Efecto de resonancia en las amidas.

La presencia de los anillos aromáticos se puede corroborar con la serie de bandas que se ubican entre  $2474.99\text{ cm}^{-1}$  y  $2398.58\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo en ocasiones esto no suele ser muy concluyente debido a que podría confundirse con el ruido del espectro, por lo que para poder confirmar esto se puede recurrir a las bandas que se ubican en  $1616.15\text{ cm}^{-1}$  y  $1585.59\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los enlaces  $\text{C}=\text{C}$  del anillo aromático.

En el espectro de las amidas también suele haber una banda para la vibración de flexión del enlace  $\text{N-H}$  y suele hallarse a la derecha de la banda correspondiente al grupo carbonilo, hallándola para el LQM 752 en  $1545.45\text{ cm}^{-1}$ .

### ESPECTRO DE RMN $^{13}\text{C}$ DEL COMPUESTO LQM 752.

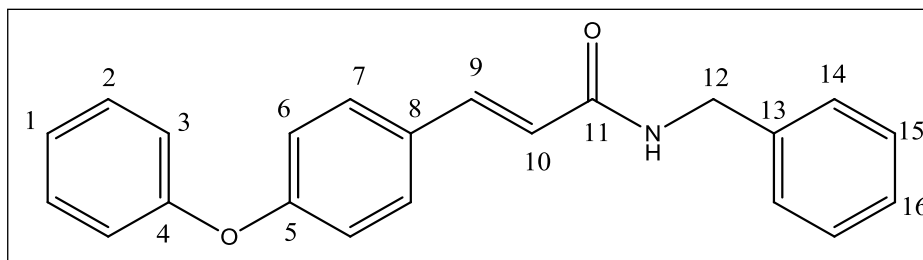


Fig. 44. Identificación de los diferentes carbonos del LQM 752.

Se puede observar en la Fig. 44 que la molécula posee 16 átomos de Carbono diferentes. A campos bajos del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Fig. 45), en  $165.5703\text{ ppm}$ , se identifica la señal la

cual se ha asociado al carbono del grupo carbonilo (Carbono 11) cuya importancia es crucial para confirmar la presencia del grupo funcional amida en la molécula.

Desplazándonos a campos más altos se encuentran dos señales en 158.4966 y 156.4135 ppm. correspondientes a los átomos de Carbono 4 y 5, respectivamente, los cuales se encuentran enlazados al átomo de oxígeno lo cual produce un campo interno de protección menos intenso permitiendo que un campo externo de menor intensidad permita interactuar con los átomos de carbono.

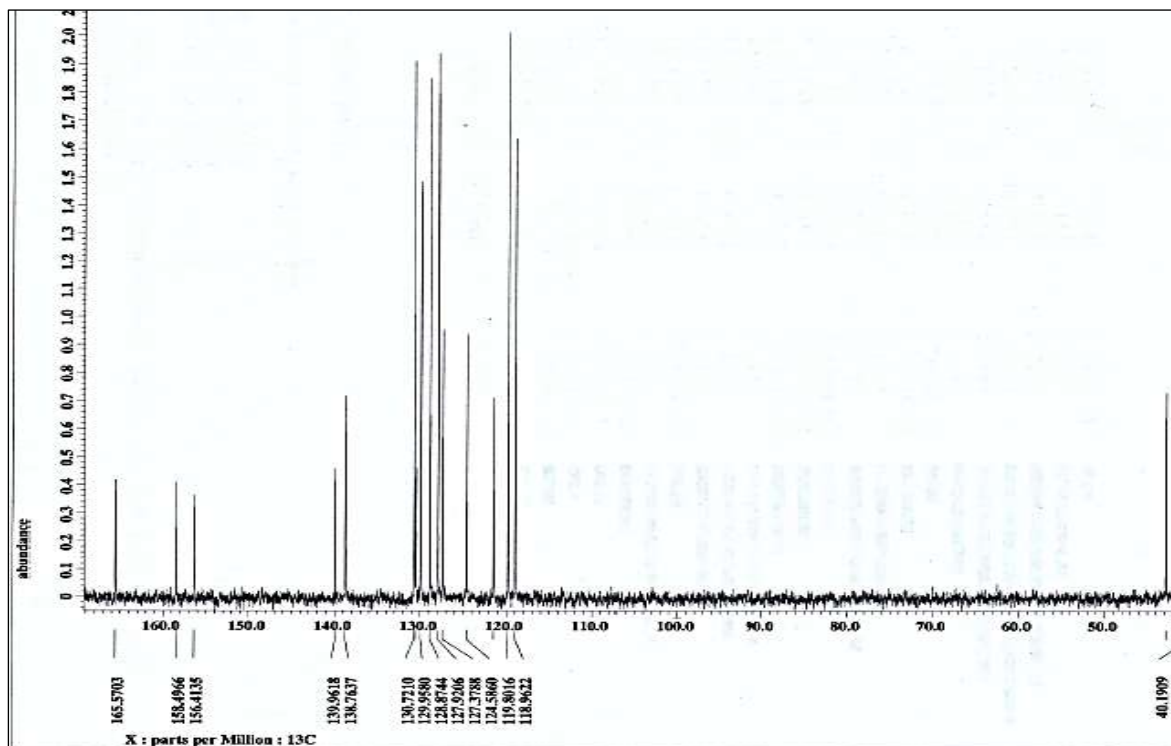


Fig. 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto LQM 752.

Existe una diferencia entre los carbonos que forman al alqueno (C9 y C10) debido a la proximidad de los grupos funcionales que cada uno posee, lo cual se puede observar claramente en los desplazamientos químicos que presentan obteniendo así que el carbono unido directamente al anillo aromático es asignado a la señal de 139.9618 ppm mientras que la señal correspondiente al C10 posee un desplazamiento de 119.8016 ppm.

En 121.4650 ppm se ubica la señal del C1, en 128.8744 ppm se encuentra la señal del C2 así como el de su equivalente y en 118.9622 ppm está la señal que se asocia con el C3, con lo que se puede observar que la posición en el anillo también influye en la frecuencia que se requiere para alcanzar los núcleos los átomos. Otro caso interesante y similar es el átomo C13 al cual se le asigna una señal en 138.7637 ppm; dicho valor se aleja de los valores de los demás átomos del mismo anillo aromático debido a que se encuentra más cercano al átomo de Nitrógeno que conforma a la amida.



Las señales correspondientes a los átomos C6, C7 y C8 se ubican en 124.586, 129.9580 y 130.4921 ppm. Con desplazamientos similares se encuentran las señales ubicadas en 130.7210, 127.9206 y en 127.3788 ppm las cuales corresponden a los núcleos de los átomos C15, C14 y C16, respectivamente.

Finalmente, en campos altos, existe una señal ubicada en 42.8387 ppm la cual es asignada al C12, con lo cual se confirmaría la presencia del grupo metileno, obteniendo así que efectivamente la estructura química del LQM 752 corresponde al espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

### ESPECTRO DE RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO LQM 752.

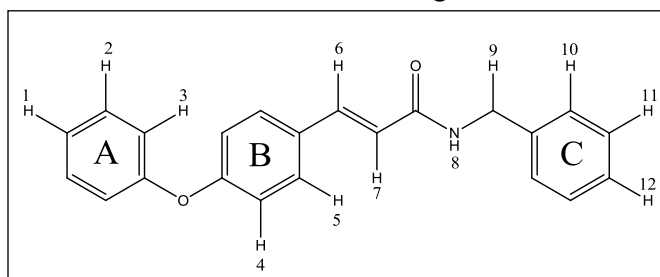
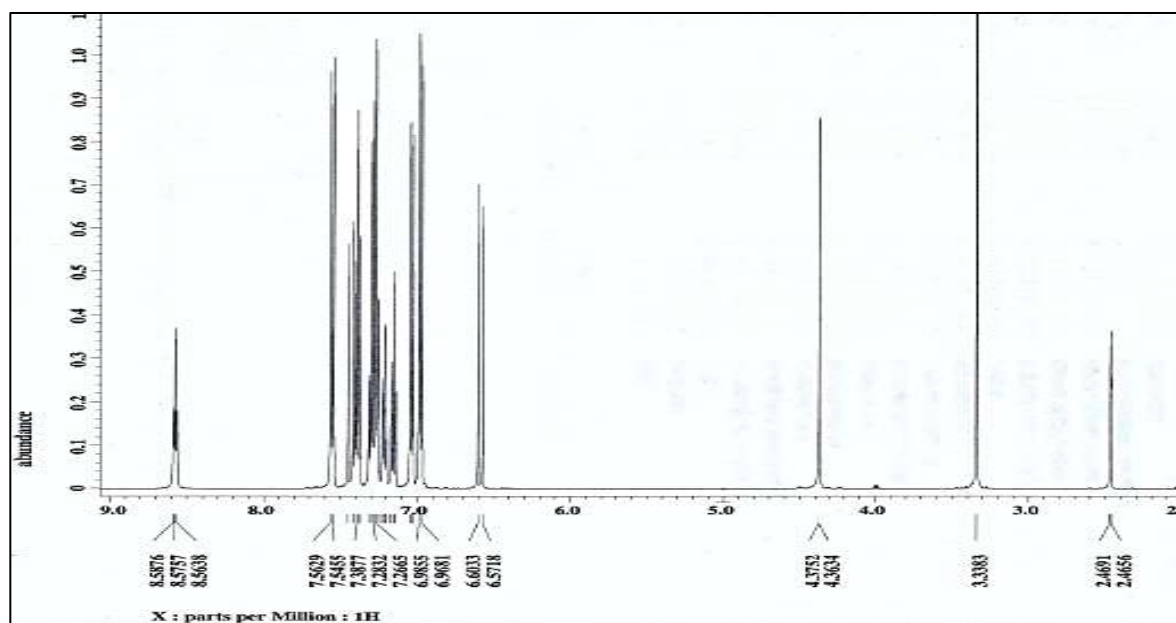


Fig. 46. Identificación de los diferentes átomos de Hidrogeno del compuesto LQM 752.

De acuerdo a la estructura del compuesto, se pueden identificar 12 hidrógenos diferentes (Fig. 46). Además se cuenta con tres anillos aromáticos a los cuales se les denominará como A, B y C.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 47) se observa un una señal de multiplicidad de triplete en 8.5757 ppm correspondiente al hidrógeno enlazado al Nitrógeno de la amina (H8) el cual



interacciona con los dos hidrógenos vecinos pertenecientes al grupo metileno.

Fig. 47. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto LQM 752.

Para la protección de los protones, la hibridación de los átomos de Carbono  $\text{sp}^2$  y  $\text{sp}^3$  es importante, debido a que la protección de los protones en un alcano es mayor a la que poseen los protones del alqueno a causa de la mayor densidad electrónica que se encuentra en los átomos de Carbono  $\text{sp}^2$ , por lo que se puede observar a las señales que conforman al doblete del átomo H7 en 6.5718 ppm a 6.6033 ppm; mientras que en el espectro se aprecia un segundo doblete de 4.3634 ppm a 4.3752 ppm perteneciente los hidrógenos del grupo metileno que alcanzan a interactuar con el Hidrogeno del Nitrógeno de la amida. La señal correspondiente al H6 es el doblete ubicado en 7.4185 ppm.

El anillo aromático A posee un sistema AA'XX'Y debido a la presencia de un solo sustituyente siendo los átomos 2 y 3 los cuales presentan átomos de Hidrogeno equivalentes. Las señales se ubican en 7.3860 ppm y 7.0419 ppm, respectivamente. El átomo H1 posee su señal en 7.1525 ppm.

El anillo aromático C también posee un sistema AA'XX'Y en la que el átomo H10 presenta un átomo de hidrogeno equivalente en posición orto los cuales son asociados a la señal ubicada en 7.2115 ppm. En posición meta se encuentra el átomo H11 equivalente a otro Hidrógeno ubicado en la misma posición, sin embargo la identificación de su señal en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  resulta ser un poco complicada debido a que a la señal que se ubica en el rango de 7.2526 ppm a 7.3123 ppm contiene oculta a la señal correspondiente al átomo H12.

El anillo aromático B posee dos sustituyentes con lo que se genera una simetría en el anillo permitiendo la presencia del sistema AA'XX' con hidrógenos ubicados en las posiciones orto y meta. Debido a la equivalencia entre los átomos de hidrogeno ubicados en posición orto con respecto al grupo vinilo el átomo H5 solo interactúa con el átomo H4 por lo que se observa un doblete en 7.5455 ppm. De igual manera, para el átomo H4, se le es asignada la señal con multiplicidad de doblete en 6.9681 ppm.

Con lo anterior se corrobora que efectivamente, las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  corresponde a los átomos de Hidrogeno del compuesto LQM 752.

## CONCLUSIONES

- Se logró la obtención del Ácido 3-(4-fenoxi)fenil-2-propenoico (Ácido 4-Fenoxicinámico) por medio de la modificación de las condiciones de reacción de la condensación de Knoevenagel, sustituyendo a la piridina y empleando la irradiación de luz infrarroja; consiguiendo mejorar el tiempo y el rendimiento de reacción de los métodos de síntesis reportados.
- Se logró la síntesis de las 4 amidas análogas al CAPE, aun no reportadas, por medio de una técnica alterna e innovadora (radiación con luz IR), libre de disolvente, que permite la reducción de los tiempos de reacción así como la simplificación en la purificación de los productos.
- También se determinó de manera satisfactoria la estructura de las amidas sintetizadas por medio de las técnicas espectroscópicas de IR y RMN; sin embargo, resultaría más preciso complementar dicho análisis con el estudio de la espectrometría de masas.
- El uso de luz infrarroja en síntesis orgánica permite excluir el uso de catalizadores.

## PROSPECTIVAS DEL TRABAJO

- Se propone la instauración de un tamiz molecular con el que se podría garantizar la remoción total de agua del medio promoviendo que el equilibrio de reacción tienda hacia los productos con el fin de aumentar los rendimientos de la reacción. Con lo anterior también se podría lograr que ácidos carboxílicos unidos directamente a un anillo aromático reaccionen con una amina que se encuentra, de igual forma, unida directamente a un anillo aromático. Dicha modificación podría hacer viable la extrapolación de la metodología hacia el ámbito industrial con lo que se alcanzaría una mayor síntesis en México de análogos del CAPE que pudieran presentar actividades biológicas.
- Los compuestos se encuentran puros y listos para sus pruebas biológicas en líneas celulares de cáncer hepático; así como en la inhibición de la Neutrofilelastasa y la Tirosin-cinasa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Matsushige; K. et al. **2002**. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *J. Ethnopharmacol.*, 80, 67-73.
2. Banskota, A. H, et al. **2001**. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother. Res.*, 15, 56-571.
3. Banskota, A. H.; et al. **2000**. Two novel cytotoxic benzofuranderivates from Brazilian propolis. *J. Nat. Prod.*, 63, 1277-1279.
4. Burdock, G. A; et al. **1998**. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *FoodChem. Toxicol.*, 36, 347- 363.
5. Solomons, Graham, **1997**, Fundamentos de Química Orgánica. Wiley, 5a ed.
6. Carrasco, C. E. et al. **2006**, A single dosis of caffeic acid phenethyl Esther prevents initiation in a médium-term rat hepatocarcinogenesis model. *World J. of Gastroenterol.* 12, 6779-6785.
7. Carrasco-Legleu, Claudia E., et al. **2004**, Chemoprotective effect of caffeic acid phenethyl ester on promotion in a medium-term rat hepatocarcinogenesis assay. *World J. of Gastroenterol.* , 108, 488-492.
8. Le Mellay , Véronique; et al. **2009**, Phenylethylamide and Phenylmethyamidederivates as new Tyrosinase inhibitors. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 301-303.
9. Beate Löser, et al. **2000**, Inhibition of Neutrophil Elastase activity by cinnamic acid derivates from Cimifugaracemosa. *Planta med.* 66, 751-753.
10. Son, Sopheak y Lewis, Betty A. **2002**, Free radical Scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues: Structure-activity relationship. *J. Agric. Food. Chem.* 50, 468-472.
11. Koltuksuz, Uqur et al. **1999**, Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J. Pidriatr. Surg.* 34, 1458-1462.
12. Fesen, Mark et al. **1994**, Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem. Pharm.* 48, 595-608.
13. Le Mellay , Véronique, et al. **2009**, Phenylethylamide and Phenylmethyamidederivates as new Tyrosinase inhibitors. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 301-303
14. Simonyan, A.V. **1993**, Activity of cinnamic acids derivatives and new methods for their synthesis. *Pharm. Chem J-USSR*, 27, 92 – 100.
15. Hedvati, Lilach. **2002**, Cinnamic acid derived oxazolinium ions as novel cytotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 37, 607 – 616.
16. The top 10 causes of death. Disponible en la dirección: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html)
17. World Health statistics 2011. Disponible en la dirección: [www.who.int/whosis/shostat/EN\\_WHS2011\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/shostat/EN_WHS2011_Full.pdf)
18. Daudel, Raymond. **2002**, El Sida. Siglo XXI editores. 1ª ed. México, 18-19
19. HIV-Sida. Disponible en la dirección: [www.me.gov.ar/efeme/sida/hivsida2.html](http://www.me.gov.ar/efeme/sida/hivsida2.html).
20. Lodish, Harvey. **2006**, Biología celular y molecular. Editorial Médica Panamericana. 5ª ed. México, 141-142.
21. Hazuda, Daria J. et al. **2000**, Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication cells. *Science.* 287, 646.650.
22. Fesen, M. R. et al. **1993**, Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 2399-2403.
23. Wiskerchen, Maryann et al. **1995**, Human immunodeficiency virus type 1 integrase: effects of mutation on viral ability to integrate, direct viral gene expression from unintegrated viral DNA templates, and sustain viral propagation in primary cells. *J. Virol.* 69, 376-386.
24. Burke, Terrence R. et al. **1995**, Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *J. Med. Chem.* 38, 4171-4178.
25. Cáncer. Disponible en la dirección: [www.who.int/cancer/en/index.html](http://www.who.int/cancer/en/index.html)
26. Neoplasia. Disponible la dirección: [escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/patol\\_090.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/patol_090.html)
27. Clasificación de las neoplasias según su evolución. Disponible en la dirección: [escual.med.puc.cl/publ/patologiageneral/patol\\_093.html](http://escual.med.puc.cl/publ/patologiageneral/patol_093.html).
28. Varela, Senra. **2002**, El cáncer. Epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención. Ediciones Harcourt. 1ª ed. España, 16-17
29. Rubin, Philip. **2002**, Oncología Clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes. *ElsevierScience.* 8ª ed. España, 32.
30. Marcucci, MC. **1995**, Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.* 26, 83-99.
31. Lesser P., Rodolfo. **2004**, Manual de apicultura moderna. Editorial Universitaria. 4ª ed. Chile, 48.
32. Del Pozo, Eduardo. **2004**, Cría de abejas. Su empresa de apicultura. Albatros, 1ª ed. Argentina, 32 .
33. Propolisresearch. Disponible en la dirección: [www.propolis-sana.com/anglais/uk\\_propolis.htm](http://www.propolis-sana.com/anglais/uk_propolis.htm)
34. Apicultura práctica y medicinal. Disponible en la dirección: [www.ecoaldea.com/apicultura/propolis.htm](http://www.ecoaldea.com/apicultura/propolis.htm).

35. Evidencia científica del propóleo desde el punto de vista médico. Disponible en la dirección [www.propoleo.cl/cientificospropolis/Walter\\_Fierro.pdf](http://www.propoleo.cl/cientificospropolis/Walter_Fierro.pdf)
36. Woisky, R. G. et al. **1994**. Antibacterial activity of a formulation prepared with propolis from *A. mellifera*, *L. Proc. Iberoamerican Meeting Apic.*, 213-216.
37. Amoros, M. et al. **1994**, Comparison of the antih herpes simplex virus of propolis and 3-methylbut-2-enyl caffeate. *J. Nat. Prod.* 57, 644-647.
38. Lori. G. A. et al. **1990**, Acción fungicida del propóleo en la dermatomycosis bovina. *Ind. Aplic.* 1, 38-43.
39. Banskota, Arjun H. et al. **1998**, Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities. *J. Nat. Prod.* 61, 896-900.
40. Ara R; Alfredo. **1999**, Los grandes remedios naturales. Editorial EDAF. España, 79-81.
41. El propóleo; la resina natural de las abejas. Disponible en la dirección: [www.inkanat.com/es/infosalud/propoleo.html](http://www.inkanat.com/es/infosalud/propoleo.html).
42. Jean-Prost, Pierre. **2006**, Apicultura. Conocimiento de la abeja y manejo de la colmena, 4ª ed. Grupo Mundi Prensa, España, 508-509.
43. Estudio de Mercado de propóleos procesados para la unión europea. Mercado de propóleos procesados y brutos para los siguientes países: Colombia, Venezuela y Ecuador. Disponible en la dirección: <http://www.proargex.gov.ar/estudios/Informe%20PROPOLEOS%20UE%20Colombia%20Venezuela%20Ecuador.pdf>
44. Banskota, Arjun H. et al. **2000**, Two novel cytotoxic Benzofuran derivatives from Brazilian propolis. *J. Nat. Prod.* 63, 1277-1279.
45. Faten, K, et al. **2002**, Egyptian propolis: 2. Chemical composition, antiviral and antimicrobial activities of east Nile delta propolis. *Z. Naturforsch.* 57, 386-394
46. Marcano, Deana y Hasegawa, Masahisa. **2002**, Fotoquímica Orgánica. Ed. Caracas U.C.V., Venezuela, 134-137.
47. Taiz, Lincon; Zeiger, Eduardo. **2006**, Fisiología Vegetal. Universitat Jaume. 3ª ed. Vol. 1. España, 543-548.
48. Fournier, Luis. **2003**, Recursos naturales. EUNED. 2ª ed., 138-139.
49. Arango, Gabriel A. **2010**, Compuestos derivados del ácido shikímico. Universidad de Antioquia. Colombia, 43.
50. Marcano, Deanna. **2002**, Fotoquímica Orgánica, 2ª ed. Universidad central de Venezuela. Venezuela, 123,124.
51. Grunberger, D. et al. **1988**, Preferential cytotoxic on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia.* 44, 230-232.
52. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Disponible en la dirección: <http://www.dicciomed.es/php/diccio.php?id=2037>.
53. Josette, Martin-Tanguy et al. **1979**, Hydroxycinnamic acid amides (HCA) in Zea Mays, Distribution and changes with cytoplasmic male sterility. *FEBS Letters.* 178, 176-178.
54. Tsenka, Milkova. **2007**. Synthesis and biological activity of cinnamic acids amides. *FMNS. Chemistry Section*, 6.
55. Cabanne, Ferdinand. **1981**, Hydroxycinnamic amides ripening to flower of *Nicotinatabacum* var. xanthin. *Phylogia Plantarum.* 53, 399-404.
56. Josette, Martin-Tanguy. **1978**; The distribution of hydroxycinnamic amides in flowering plants. *Phytochemistry.* 17, 1927-1928.
57. von Röpenack, Edda et al. **1998**, Structural analyses and dynamics of soluble and cell wall-bound phenolic in a broad spectrum resistance to the powdery mildew fungus in Barley. *J. Biol. Chem.* 273, 9013-9022.
58. Perkin, W.H. **1868**; On the artificial production of Coumarin and formation of its homologues. 21, 53-63.
59. Perkin, W. H. **1877**; On the formation of Coumarin and of Cinnamic and of other analogous acids from Aromatic Aldehydes. 31, 388-427.
60. Czakó, Barbara. **2005**, Strategic applications of named reactions in organic synthesis, background and detailed mechanism. Elsevier Academic Press. 1a ed., 374-375.
61. March, Jerry. **2007**, Advanced organic chemistry, reactions, mechanism and structure. 6a ed. Wiley. US., 1363-1364.
62. Veverková, E. et al. **1999**, Examination of the Perkin reaction under microwave irradiation. *Chem. Papels.* 53, 257-259.
63. Tyagi, Rajpal. **2005**, Organic reactions, mechanism with problems. Discovery publishing house. 1a ed. India., 337-340.
64. March, Jerry. **2007**, Advanced organic chemistry, reactions, mechanism and structure. 6a ed. Wiley. US. 1358-1360.
65. Knoevenagel Condensation, Doebner Modification. Disponible en la dirección: <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/knoevenagel-condensation.shtml>
66. Son, Sopheak et al. **2001**, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE): Synthesis and X-Ray crystallographic analysis. *Chem Pharm Bull.* 49, 236-238
67. Prasad, Ramanujan et al. **2008**, Method of selective esterification. No. 7368593 B1. United states patent.
68. Uwai, Koji et al. **2008**, Inhibitory effect of the alkyl side chain of caffeic acid analogues on lipopolysaccharide-induced nitric oxide in RAW264.7 macrophages. *Biorganic & Medicinal Chemistry.* 16, 7795-7803.
69. Liu, He et al. **2005**, Stereoselective synthesis of 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9 $\alpha$ -yl- $\alpha$ -(cyclopentyl-1-ene)- $\alpha$ -hidroxy- $\alpha$ -phenylacetate hydrochloride. *Journal of chemical Research.* 5, 332-334

70. Loughlin, Wendy. **2000**, Biotransformation in organic synthesis. *Bioresource Technology*. 74, 49-62.
71. Stevenson, David et al. **2007**, Combinatorial enzymatic synthesis for functional testing of phenolic acid esters catalysed by *Candida antarctica* lipase B (Novozym 435). *Enzyme and microbial Technology*, 40, 1078-1086.
72. Zhu, Limin et al. **2009**, Method of preparing phenylethylcaffeate with lipase as catalyst. No. 101392272.
73. GooBen, Lukas J. et al. **2009**, Thetermalamidation of carboxylic acid revisted. *Synthesis*. 1, 0160-0164.
74. Perrecux, Laurence et al. **2002**, Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation. *Tetrahedron*. 58, 2155-2162
75. Mc murry, Jhon. **2003**, Química Orgánica, International Thomson Editores, 5ª ed, Mexico, 1093-1096.
76. Chauvette, R. R. et al. **1971**, Chemistry of Cephalosporin Antibiotics XXI, conversion of Peninillins to Cephalixin. *J. Org. Chem.* 36, 1259-1267.
77. Parmar, Virinder et al. **1998**, Polyphenols and alkaloids from Piper species. *Phytochemistry*. 49, 1069-1078.
78. Henkel, T. et al. **2000**, Natural products in drug discovery. *Ernst Shering Res. Found. Workshop*. 32, 205-216.
79. Parmar, Virinder et al. **1997**, Phytochemistry of the Genus Piper. *Phytochemistry*. 46, 597-673.
80. Graul et al. **1997**, Atorvastatin calcium, hypopolidemic, HMG-CoA reductase inhibitor. *DrugFut*. 22, 956-968.
81. Medicamentos; la mercancía exquisita del capital vernáculo. Disponible en la dirección: [www.topia.com.ar/articulos/medicamentos-mercanc%C3%AD-exquisita-del-capital-vern%C3%A1culo](http://www.topia.com.ar/articulos/medicamentos-mercanc%C3%AD-exquisita-del-capital-vern%C3%A1culo)
82. Patchet. Arthur. **1993**, Excursions in drug discovery. *J. Med. Chem.* 36, 2051-2058.
83. Tetreault, Steve et al. **1993**, Interaction of calcium channel antagonist with calcium: Spectroscopic and modeling studies on Diltiazem and its Ca<sup>2+</sup> complex. *J. Med. Chem.* 36, 1324-1332.
84. De Gasparo, Marc et al. **1995**, Binding Valsartan to mammalian angiotensin AT1 receptors. *Reg. Pep.* 59, 303-311.
85. Zabicky, Jacob. **1970**, The chemistry of amides. 1ª ed. Wiley. U.S.A. 150.
86. Ishihara, Kazuaki et al. **1996**, 3,4,5-Trifluorobenzenboronic Acid as an extremely active amidation Catalyst. *J. Org. Chem.* 61, 4196-4197.
87. Wilson, James y Weingarten, Harold. **1970**, Titanium tetrachloride promoted conversion of carboxylic acids to carboxamides. *Can. J. Chem.* 40, 983-986.
88. Levin, Jeremy et al. **1982**, An alternative procedure for the Aluminium-Mediated conversion of ester to amides. *Synth. Commun.* 12, 989-993.
89. Thorsen, M. et al. **1985**, Studies on aminoacids and peptides x: HPLC-mediated test of 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphos-phentane 2,4-disulfide (Lawesson's reagent) as a racemization-free coupling reagent. *Tetrahedron*. 41, 5633-5636.
90. Zsuzsa, M. et al. **1998**, Preparation of esters and amides from carboxylic acids by activation with dialkylPhosphite-Carbon tetrachloride mixture. 28, 2761-2768.
91. Ueda, Mitsuru et al. **1983**, N,N'-Carbonyldi[1,2-benzisoxazol-3(2H)-one]: New, Reactive condensing agent. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56, 2485-2489.
92. Takeda, Kazuyoshi et al. **1983**, A convenient synthesis of peptide using oxalates. *Tetrahedron Lett.* 24, 4451-4454.
93. Valeur, Eric et al. **2009**, Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* 38, 606-631.
94. Zaragoza, Florencio. **2002**, Organic Synthesis on solid phase, supports, linkers, reactions. 2a ed. Wiley. Germany, 330-331.
95. Maki, Toshikatsu et al. **2005**, N-Alkyl-4-boronopyridinium Salts as thermally stable and reusable amide condensation catalysts. *Org. Lett.* 7, 5043-5046.
96. Pelter et al. **1970**, Some amide forming reactions involving boring reagents. *Tetrahedron*. 26, 1539-1544.
97. Maki, Toshikatsu et al. **2006**, 4,5,6,7-tetrachlorobenzo[d][1,2,3]dioxaborol-2-olas an effective catalyst for the amide condensation of sterically demanding carboxylic acids. *Org. Lett.* 8, 1431-1434.
98. Matsi, Toshikatsu et al. **2007**, New boron (III)-catalyzed amide and ester condensation reactions. 63, 8645-8657.
99. Hernandez, Jose et al. **2008**, Efficient synthesis of new N-Benzyl- or N-(2-Furylmethyl)cinnamamides promoted by the green catalyst Boric Acid, and their spectral analysis. *Synthesis*. 3. pp. 377-382.
100. Ren, Wei and Yamane, Motoki. **2010**, Carbamoylation of aryl halides by Molybdenum of Tungsten carbonyl amine Complexes. *J. Org. Chem.* 75, 3017-3020.
101. Martinelli, Joseph et al. **2006**, Convenient method for preparation of Weinreb amides via Pd-Catalyzed aminocarbonylation of aryl bromides at atmospheric pressure. *Org. Lett.* 8, 4843-4846.
102. Gustafsson, Tomas et al. **2008**, Trimethylaluminium mediated amide bond formation in a continuous flow microreactor as key of the synthesis of rimonabant and efaproxiral. *Chem. Commun.* 1100-1102.
103. Basha, Anwer et al. **1977**, A mild, general method for conversation of esters to amides. *Tetrahedron*. 18, 4171-4172.
104. Bolm, Carsten et al. **2004**, Iron-catalyzed reactions in organic synthesis. *Chem. Rev.* 104, 6217-6254.
105. Diller, Katrin et al. **2011**, A general and selective Iron-catalyzed aminocarbonylation of alkynes: Synthesis of acryl- and cinnamides. *Angew. Chem.* 50, 537-541.
106. Yan, Zhaohua et al. **2009**, 5H-3-oxa-Octafluoropentanesulfonyl fluoride: a novel and efficient condensing agent esterification, amidation and anhydridization. *Tetrahedron Lett.* 50, 2727-2729.

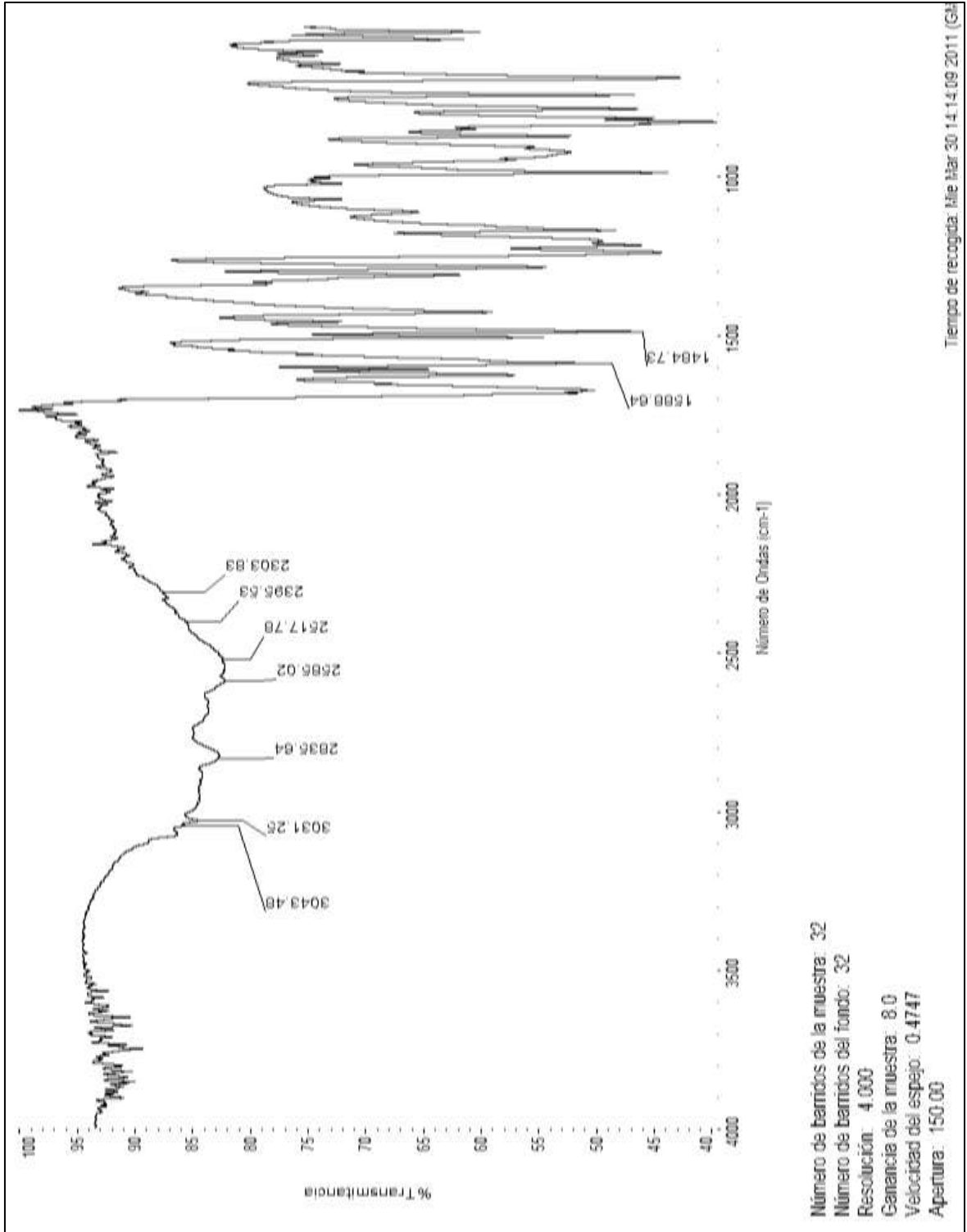
107. De Sarkar, Suman and Studer, Armido. Oxidative amidation and silylation of aldehydes by NHC catalysis. *Org. Lett.* 12, 1992-1995.
108. Prasad, Ashok et al. **2005**, Solvent-free biocatalytic amidation of carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* 46, 4511-4514.
109. Gooßen, Lukas et al. **2009**, The thermal amidation of carboxylic acids revisited. *Synthesis.* 1, 160-164.
110. Costa, J. M. **2005**, Diccionario de química-física. Ediciones de la universidad de Barcelona. 1ª ed. España, 216
111. Pasto, Daniel. **2003**, Determinación de estructuras orgánicas. Editorial Reverté. 1ª ed. España, 121-124
112. Hollas, Michael. **2004**, Modern spectroscopy. John Wiley & Sons. 4a ed. Inglaterra, 138-139.
113. Determinación de estructuras mediante métodos físicos. Disponible en la dirección: [www.sinorg.es/Docencia/FUNDO/TEMA9FQO.pdf](http://www.sinorg.es/Docencia/FUNDO/TEMA9FQO.pdf)
114. Allinger, Norman. **1984**, Química Orgánica. Editorial Reverté. 2ª ed. España, 287-289.
115. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. Disponible en la dirección: [www.sinorg.es/Docencia/FUNDO/TEMA10/FQO.pdf](http://www.sinorg.es/Docencia/FUNDO/TEMA10/FQO.pdf)
116. Jacobsen, Neil. **2007**, NMR spectroscopy explained. Simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology. 1a ed. Wiley-Interscience. Canada, 1-5.
117. Breitmaier, Eberhard. **1988**, 13C NMR spectroscopy. A working manual with exercises. 1a ed. Harwood academic publishers. U.S.A, 1-2
118. Simpson, Jeffrey. **2008**, Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy. 1ª ed. Academic Press. Canada, 3-5
119. Jacobsen, Neil. **2007**, NMR spectroscopy explained. Simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology. 1a ed. Wiley-Interscience. Canada, 414-415.



# ANEXOS

LQM 751

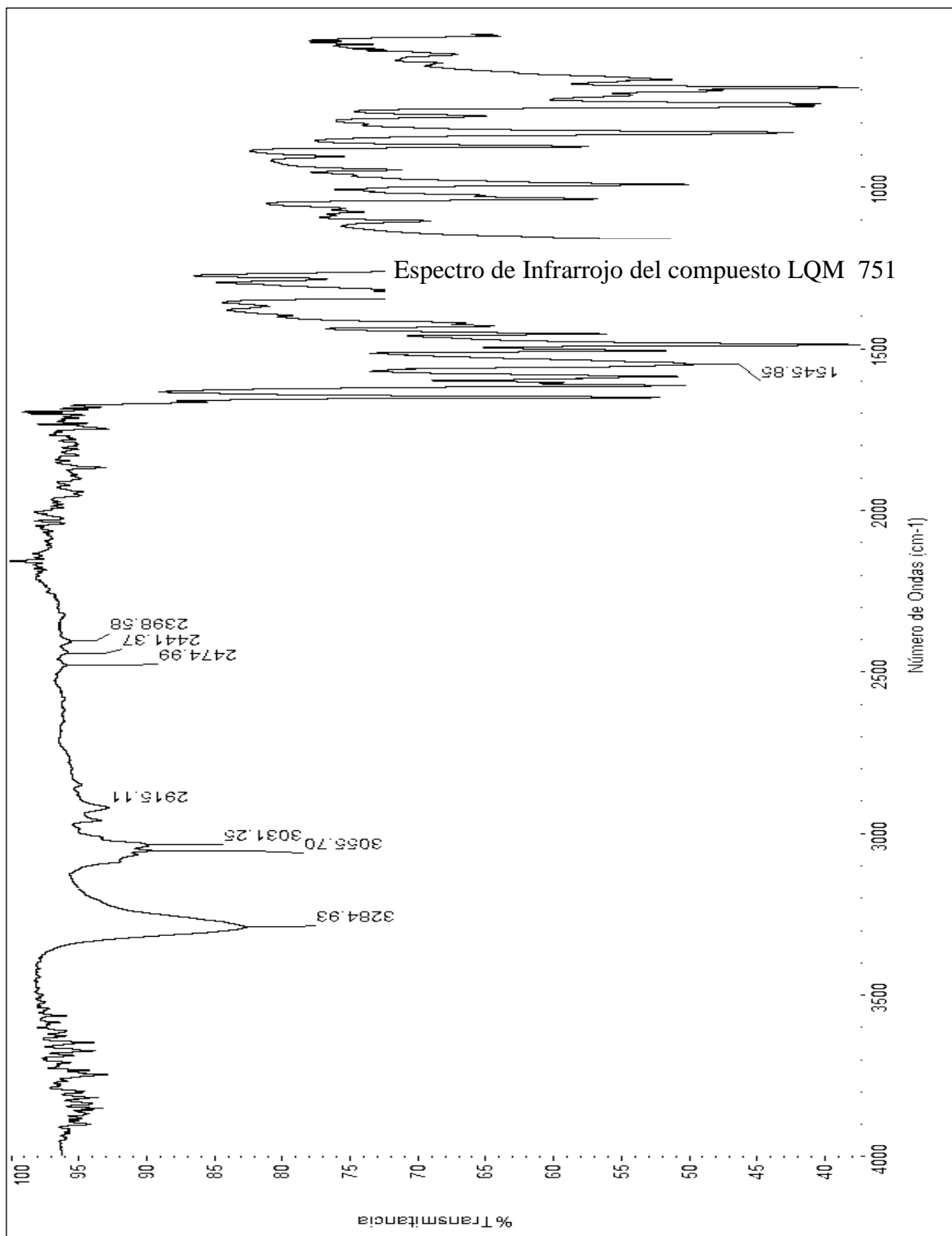
Ácido 3-(4-Fenoxi)fenil-2-propenoico.



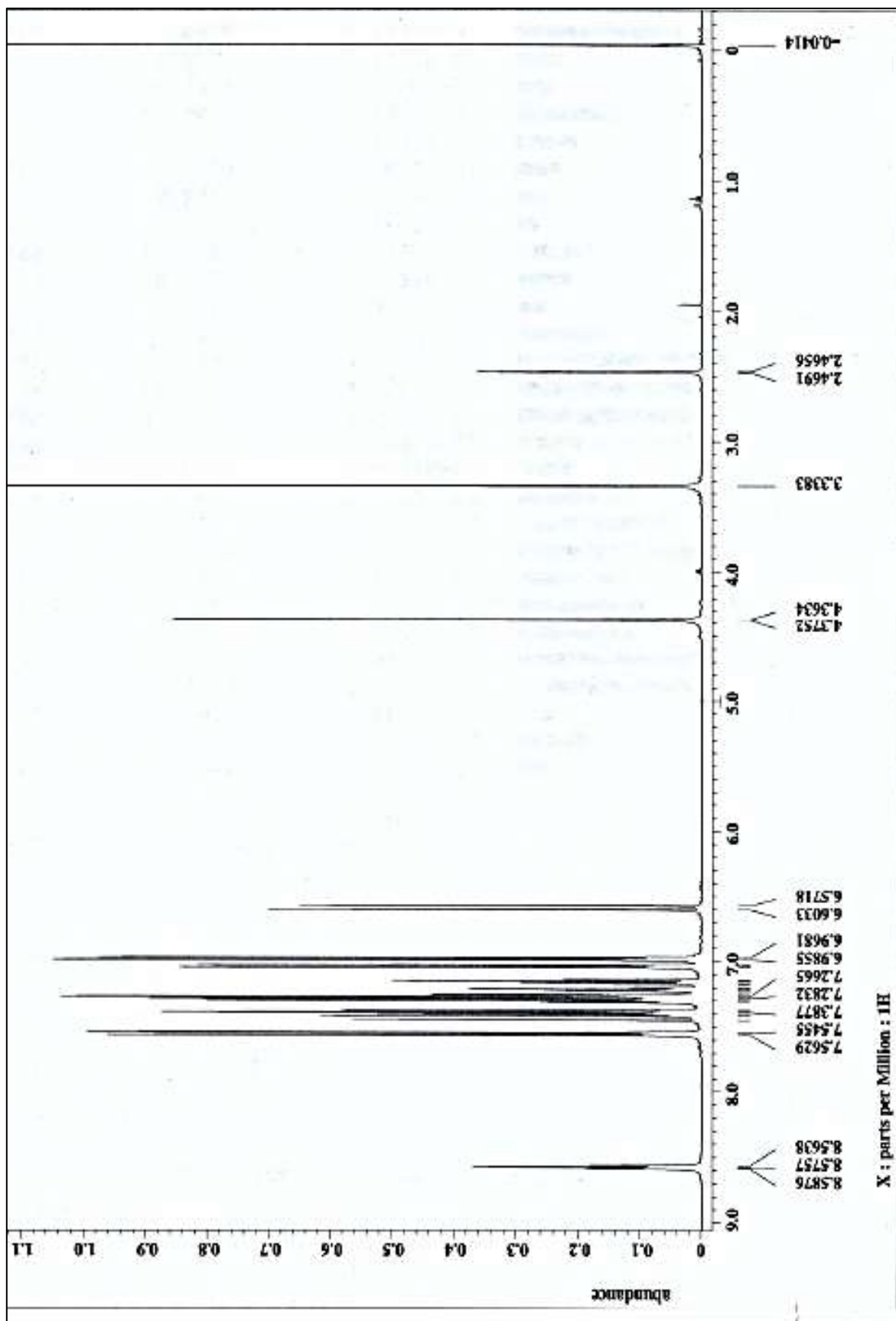
Espectro de Infrarrojo del compuesto LQM 751

LQM 752

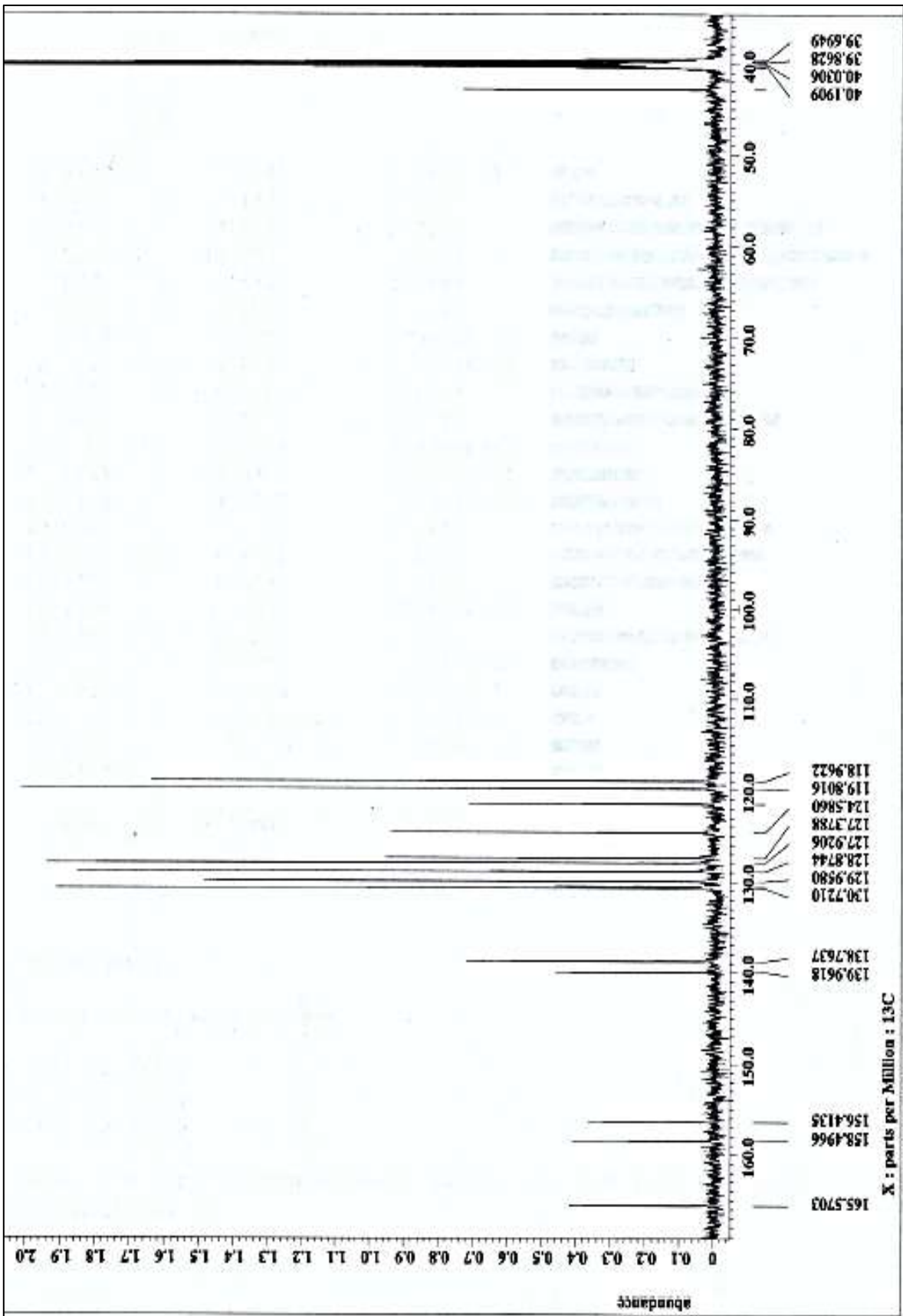
3-(4-Fenoxi)fenil-N-(fenil)metil-2-propenamida



Espectro de Infrarrojo del compuesto LQM 752



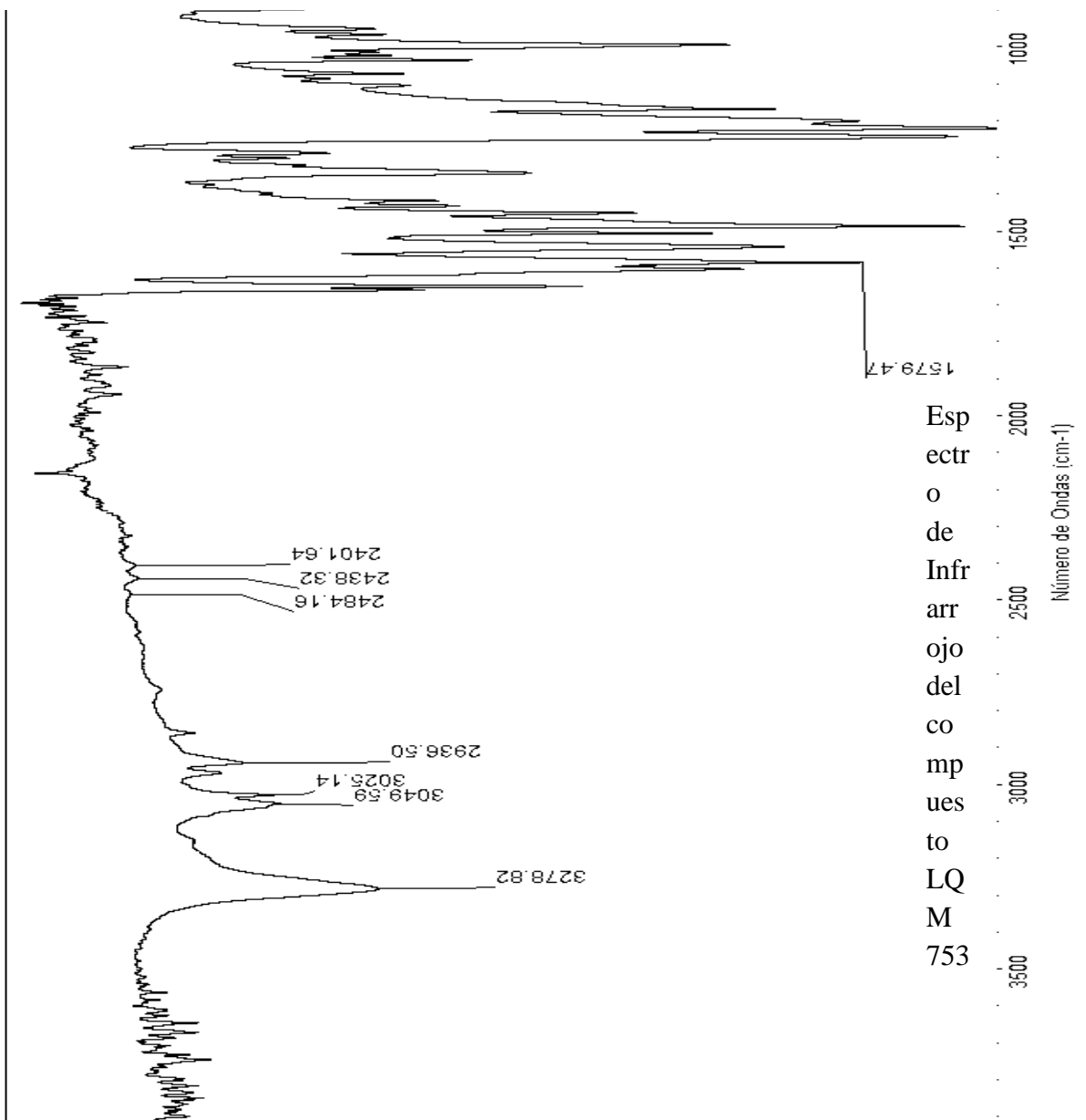
Esp  
ectr  
o  
de  
R  
M  
N  
<sup>1</sup>H  
del  
co  
mp  
ues  
to  
LQ  
M

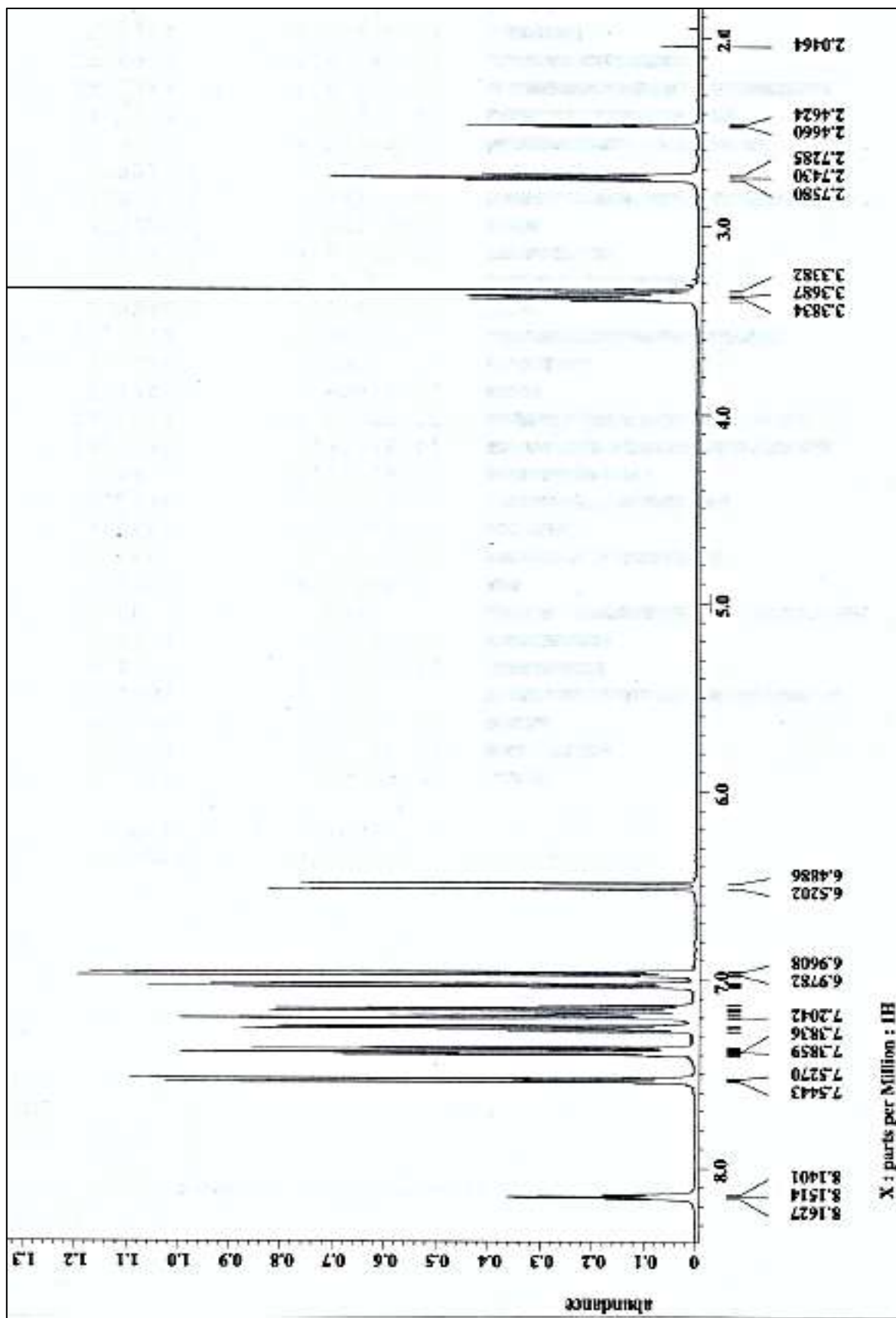


Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto LQM

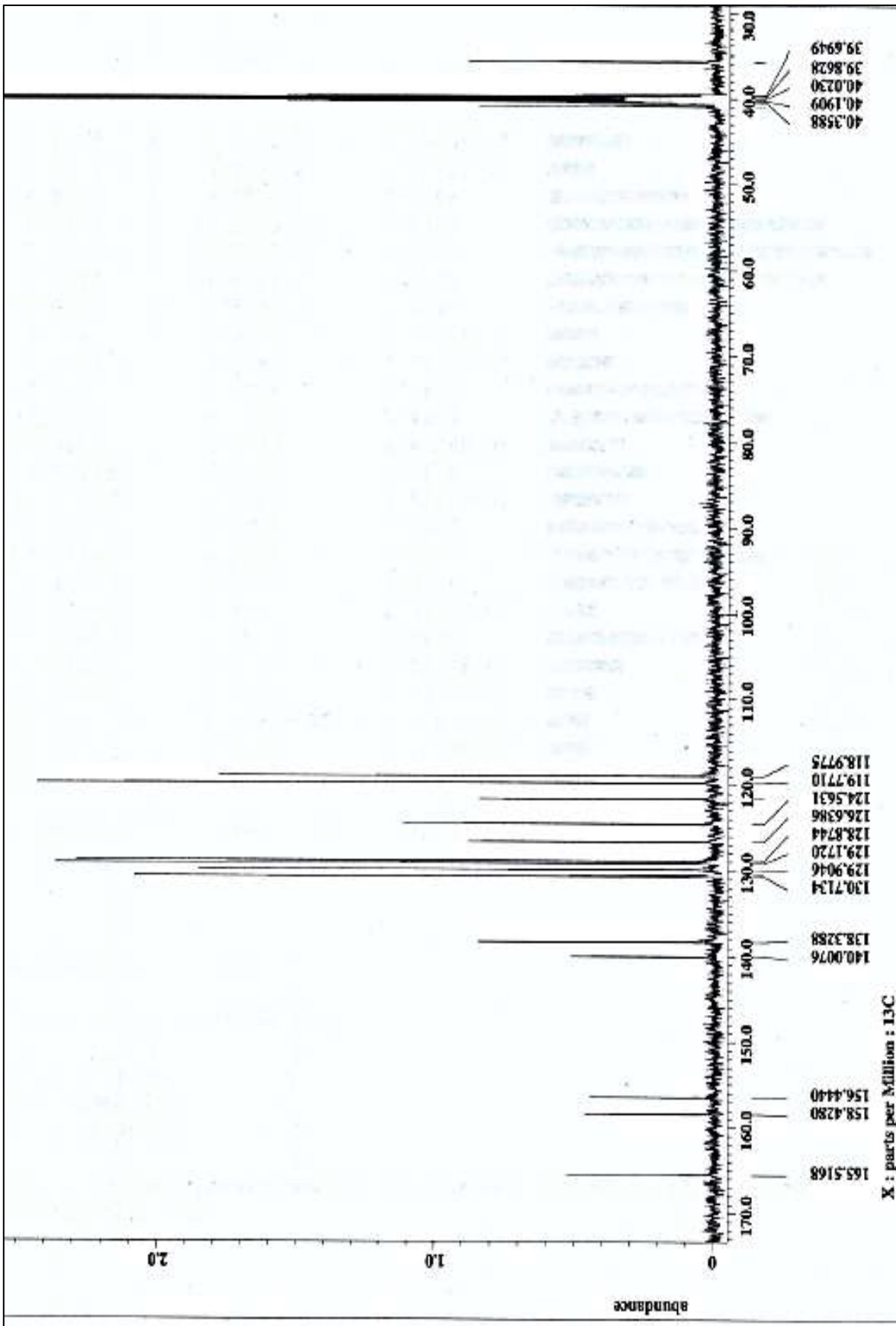
LQM 753

3-(4-Fenoxi)fenil-N-(2-fenil)etil-2-propenamida





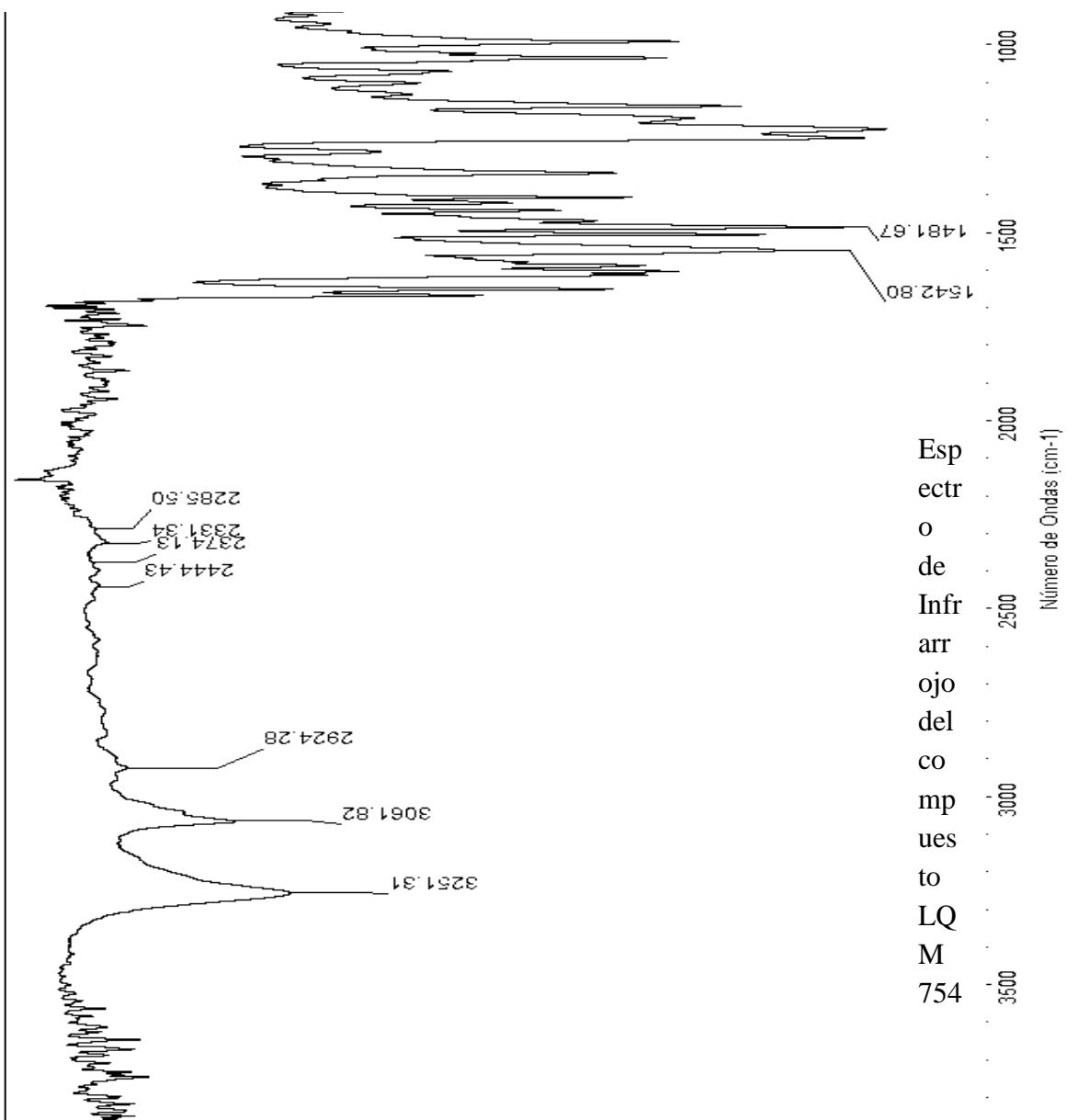
Espectro de RMN<sup>1</sup>H del compuesto LQM



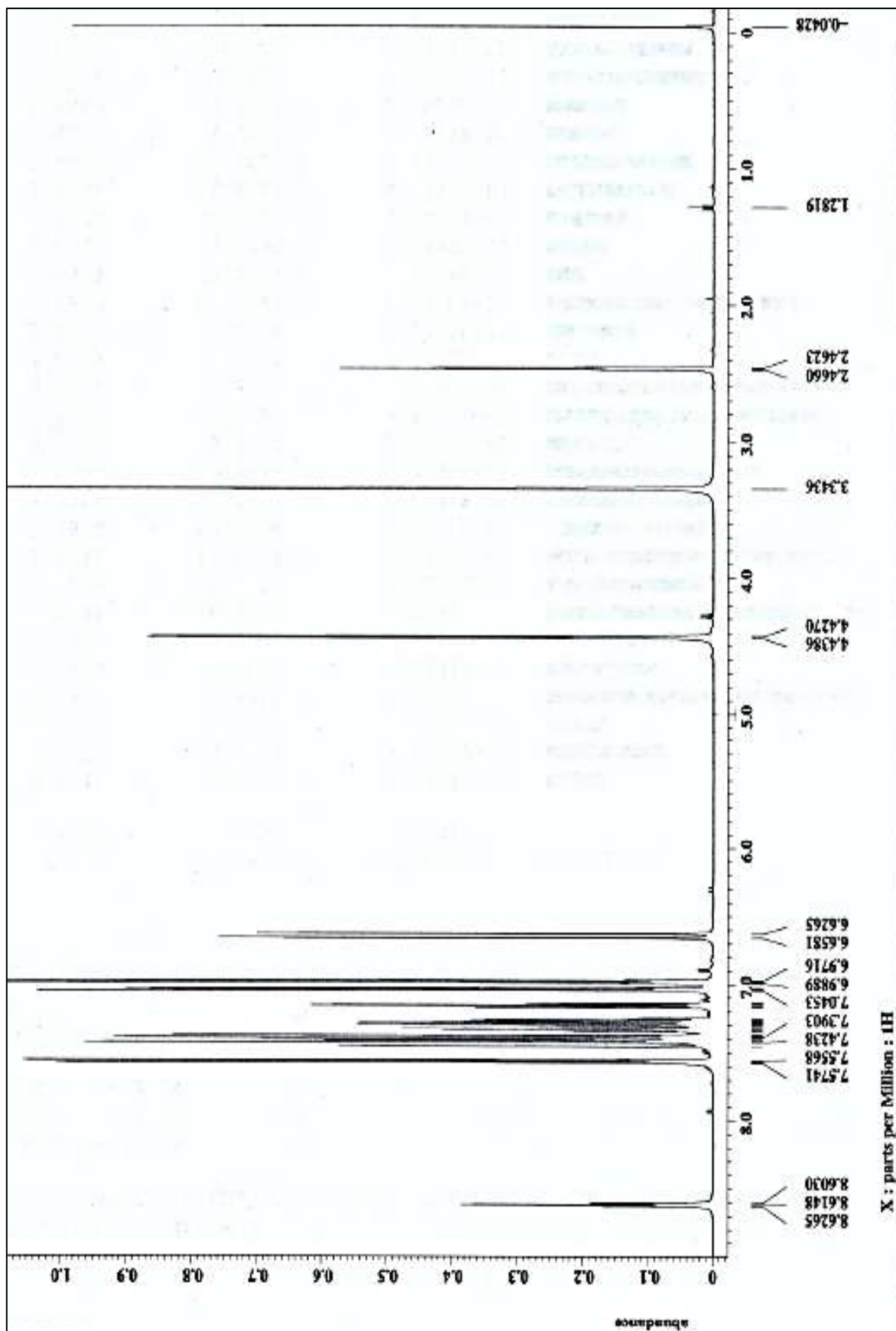
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto LQM

LQM 754

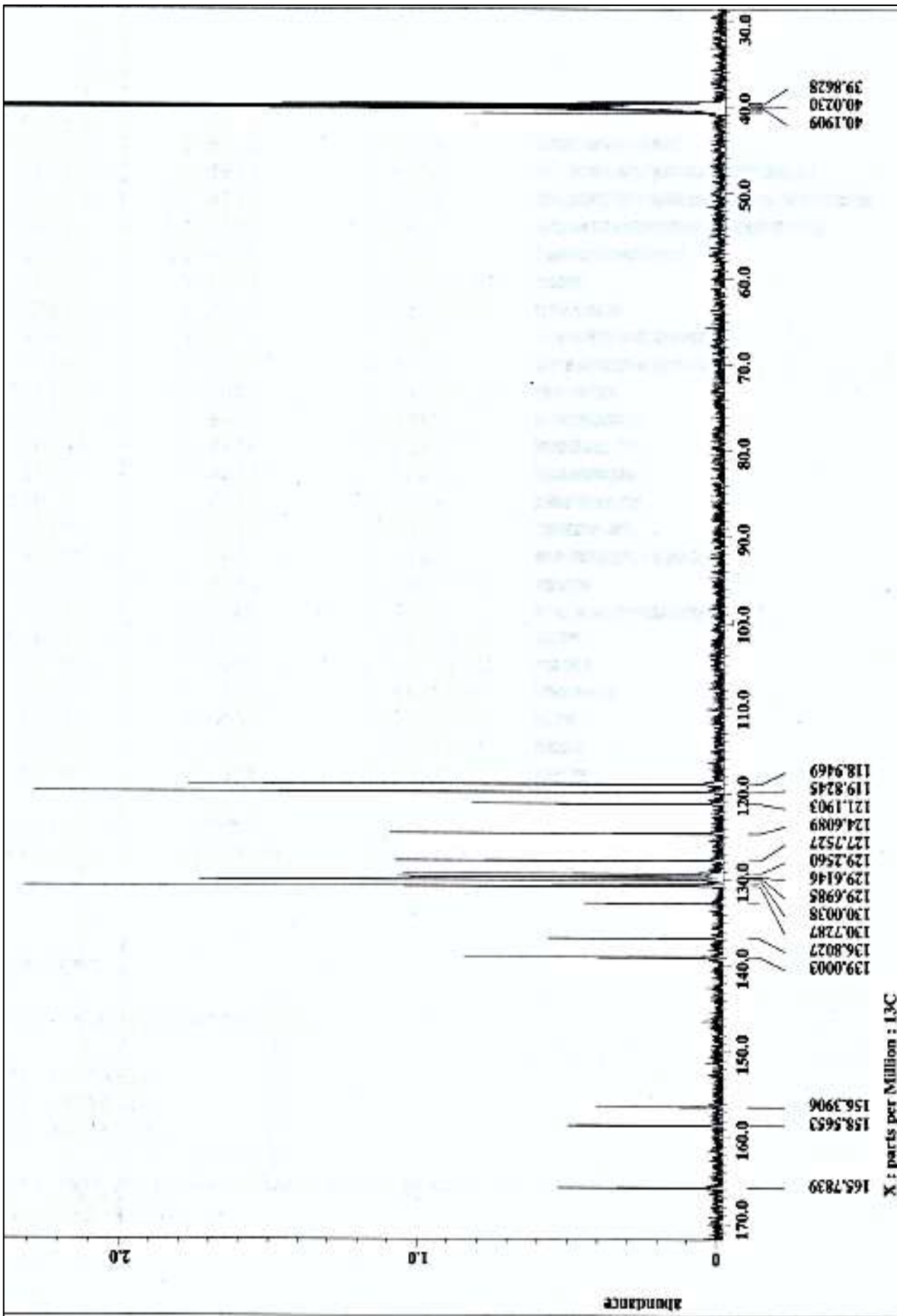
3-(4-Fenoxi)fenil-N-[(2-cloro)fenil]metil-2-propenamida







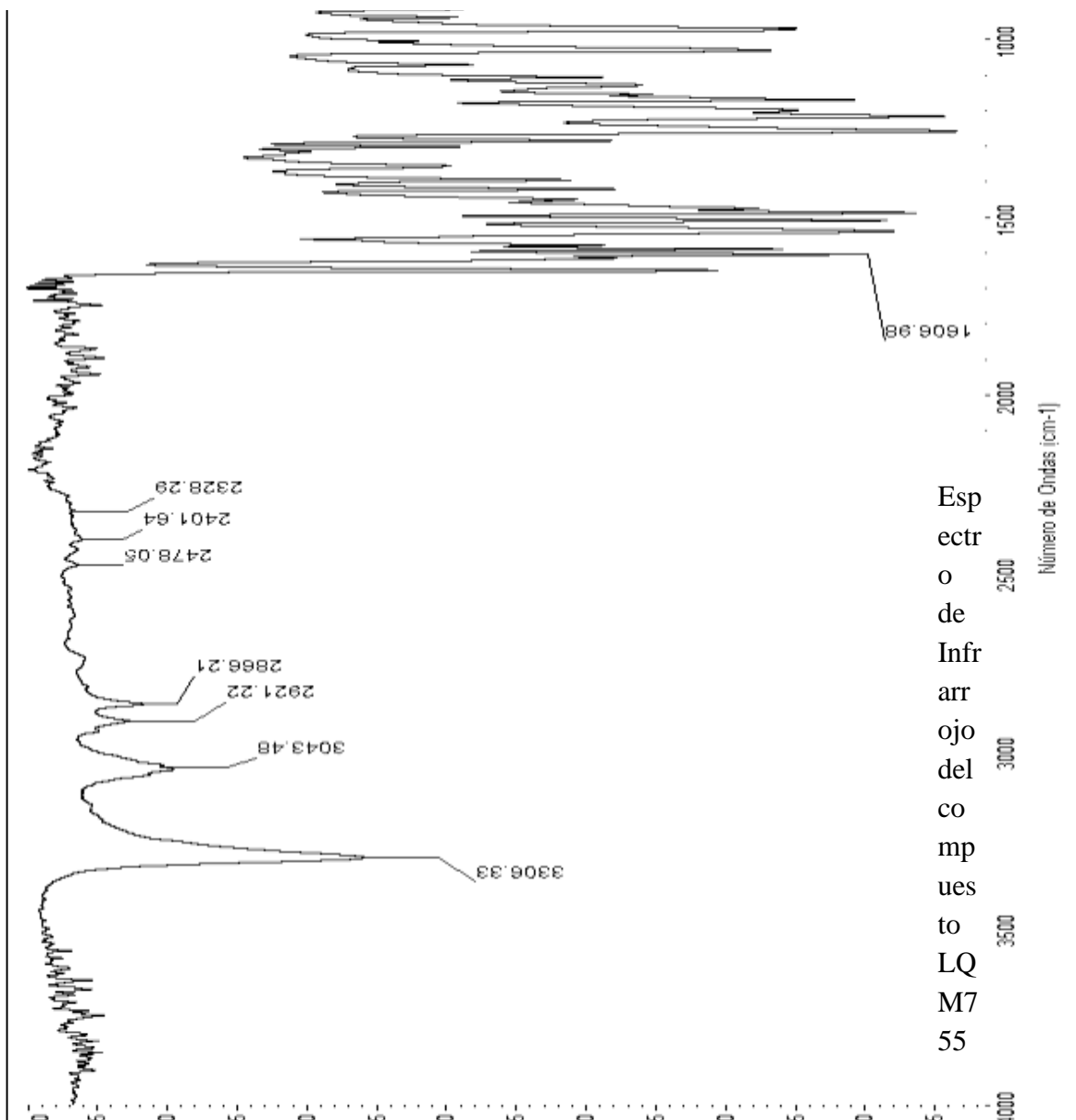
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto LQM

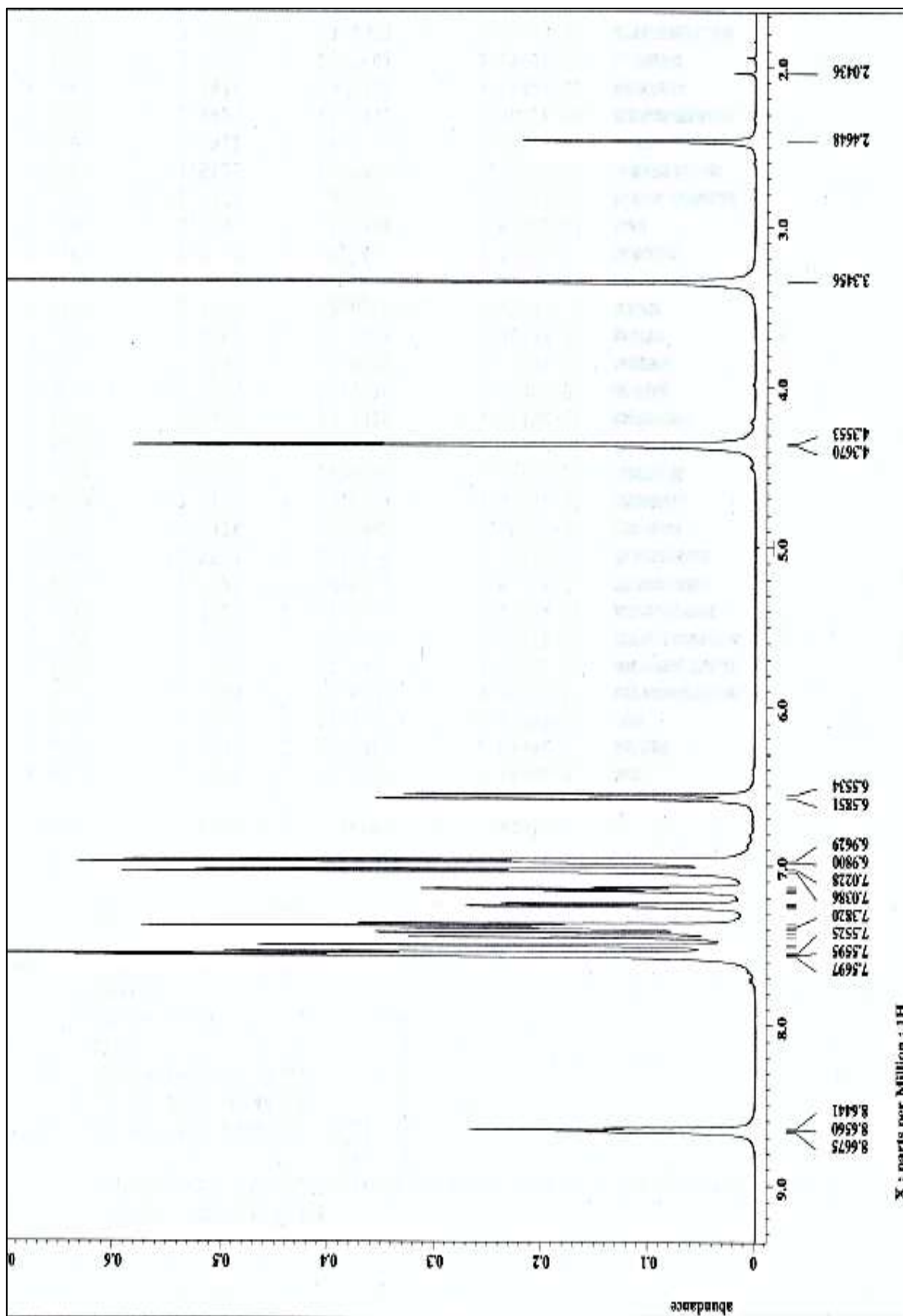


Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto LQM

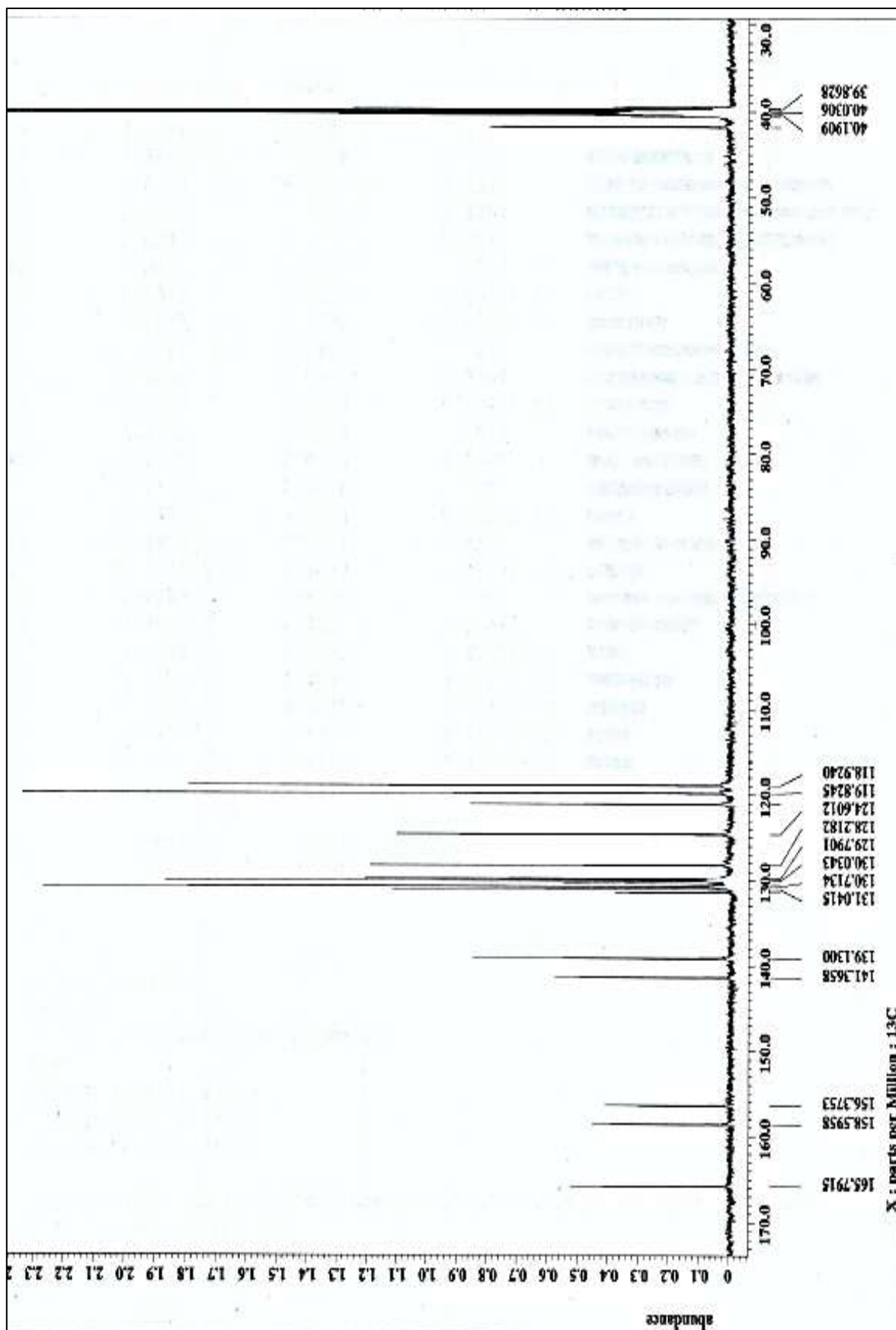
LQM 755

3-(4-Fenoxi)fenil-N-[(3,4-dicloro)fenil]metil-2-propenamida





Esp ectro de R M N <sup>1</sup>H del co mp ues to LQ M



Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto LQM