



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

70/11/2006

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“SÍNTESIS Y ACTIVIDAD DE ANÁLOGOS DE MELATONINA”

INFORME DE ACTIVIDADES PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q.F.B. CARLOS ARMANDO ZEPEDA VELÁZQUEZ



QUÍMICA D.E.P.G.



TUTOR: RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA AÑO: 2006



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.

I. Introducción

La Melatonina (Mel, **Figura 1**) es una neurohormona derivada del indol. Se secreta principalmente por la glándula pineal y alcanza su mayor concentración durante la noche.

La Mel es uno de los muchos sensores endógenos del cuerpo humano. Investigaciones realizadas hasta fechas recientes indican que la Mel tiene las siguientes funciones: actúa como mediador de la información fotoperiódica;^{1,2} regula los ritmos circadianos en reptiles, aves y mamíferos, incluyendo al hombre (en este último caso su mecanismo de acción no está elucidado);³ actúa como inductor de sueño en humanos;³ regula funciones endocrinas, neurofisiológicas y del comportamiento en vertebrados.^{3,4,5}

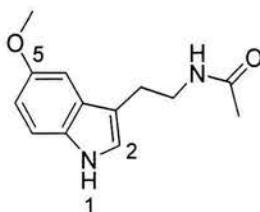


Figura 1: Estructura molecular de la melatonina.

La Mel es de interés farmacéutico ya que sus antagonistas pueden sincronizar los disturbios circadianos como son el "Jet-lag" (disturbios del sueño),^{6,7} los ciclos de sueño,^{8,9} desórdenes estacionales¹⁰ y la depresión invernal.^{11,12} También se le ha relacionado con algunas patologías degenerativas como lo es la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.^{13,14} Algunos estudios han mostrado la eficacia de la Mel como auxiliar en el tratamiento del cáncer.¹⁵ También se ha reportado actividad neuroprotectora y ésta parece estar relacionada no solo con sus propiedades antioxidantes, sino también por la activación de sus receptores.^{8,16,17}

Se ha propuesto la existencia de varios tipos de receptores de la Mel: En membrana (MT_1 y MT_2),¹⁸ en el citosol interactúa con la calmodulina¹⁹ y receptores nucleares que han sido identificados en linfocitos y monocitos.²⁰ Sin embargo, no existen ligandos específicos para cada tipo de receptor. Los estudios encaminados a obtener compuestos agonistas o antagonistas selectivos, con alta especificidad se han centrado en la síntesis de diversos derivados: del indol, de 2-acilamidotetralinas, del naftaleno, del benzofurano, de alquilamidas tricíclicas, entre otros.^{21,22}

De los modelos teóricos propuestos para la interacción Mel-sitio receptor se ha postulado que son esenciales el grupo 5-metoxilo y de la cadena lateral el grupo acetamido. Adicionalmente, se ha propuesto que la incorporación de un grupo voluminoso en la posición 2 incrementa la especificidad al receptor MT_2 .^{21,23,24} También se ha considerado al núcleo indólico como punto importante, debido a que éste puede formar una interacción del tipo transferencia de carga con los residuos de los aminoácidos aromáticos, pero poco se ha investigado sobre las influencia de este núcleo indólico con la afinidad.

Con el propósito de tener más información sobre los requerimientos estructurales necesarios para la actividad biológica e incrementar la selectividad al sitio receptor MT_2 , se propuso la preparación de derivados de un isómero de Mel, en el cual se ha sustituido el núcleo indólico por un bencimidazol, éste a su vez se le incorporaron sustituyentes voluminosos en la posición 2 del anillo.

II. Antecedentes

La melatonina, 5-metoxi-*N*-acetiltriptamina o *N*-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, es una indolamina endógena que deriva del triptófano. Este aminoácido es hidroxilado en posición 5 y posteriormente sufre una descarboxilación, lo cual lleva a la formación de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), que a su vez es *N*-acetilada y finalmente *O*-metilada para obtener la Mel. El paso limitante de éste proceso es la *N*-acetilación de la 5-HT, que es catalizado por la enzima arilalquilamina *N*-acetiltransferasa (AA-NAT), controlada principalmente por el núcleo supraquiasmático (NSQ) en la glándula pineal.^{22,25}

La biosíntesis no solo se lleva a cabo en la glándula pineal, también se realiza en otros órganos y células que incluyen a la retina, a la glándula Harderiana, a leucocitos mononucleares, a la piel y en el tracto gastrointestinal, este último contiene una concentración mucho más elevada de Mel que la presente en la glándula pineal.²⁵

La glándula pineal está localizada en el centro del sistema nervioso central (SNC) de mamíferos y está relacionada con otras estructuras como la retina, el hipotálamo y el sistema nervioso autónomo (SNA) en el control de la secreción de la Mel. La secreción se inicia después del ocaso, continúa durante la noche y finaliza después del amanecer. Este patrón de secreción es de naturaleza circadiana y comprende un periodo de aproximadamente 24 h.²⁶

La presencia de la Mel en el tracto gastrointestinal al parecer está asociada a funciones endócrinas, parácrinas y autócrinas, así como al sistema inmune y la actividad muscular. La periodicidad de la producción gastrointestinal debe estar relacionada con la ingesta alimenticia más que con la exposición a la luz.²⁶

La Mel circulante tiene una vida media 15-20 minutos. Su metabolismo incluye dos vías principales. En una de ellas, el 60% de la Mel circulante es hidroxilada por el hígado a 6-hidroximelatonina, que posteriormente es excretada libre o conjugada con ácido glucurónico o con sulfato (6-sulfatoximelatonina); este último compuesto sirve como trazador en la medición de la hormona y de su ritmo circadiano. En la otra, ~15% de la Mel es metabolizada por la mieloperoxidasa y/o por la indolamina-2,3-dioxigenasa las cuales llevan primeramente a la formación de la *N*¹-acetil-*N*²-formil-5-metoxikinurenina que es desformilada para finalmente obtener la *N*¹-acetil-5-metoxikinurenina. El ~25% restante es excretada sin sufrir cambio.^{22,25,27}

Para entender la compleja farmacofisiología de la Mel es importante identificar el número exacto de blancos moleculares en los cuales ejerce su efecto.

A la fecha se han identificado tres receptores principales en los cuales la Mel presenta una unión de gran afinidad. Dos de ellos se han identificado como receptores acoplados a una proteína G, la cual está unida a siete dominios transmembranales (MT₁ y MT₂). El tercero se ha caracterizado como una quinona reductasa de tipo II (QR2, MT₃).²²

A finales de 1970 el sitio de unión de la Mel fue determinado utilizando el radioligando [³H]-melatonina, el cual es de baja especificidad; después, fue remplazado por el radioligando 2[¹²⁵I]-yodomelatonina que mostró una mayor especificidad y es el que actualmente se usa. La primera clasificación de los supuestos receptores de melatonina, en los tipos ML₁ y ML₂, se basó en las diferencias cinéticas y farmacológicas de unión de la 2[¹²⁵I]-yodomelatonina. Estudios de clonación revelaron dos receptores recombinantes de Mel, Mel_{1a} y Mel_{2a},

actualmente llamados MT_1 y MT_2 . Utilizando $2[^{125}I]$ -yodomelatonina, éstos receptores mostraron la misma farmacología general que los ML_1 y fueron definidos como entidades únicas con base en su estructura molecular y su localización cromosomal. Posteriormente se caracterizó un tercer tipo de receptor de Mel que se denominó MT_3 , el cual es una quinona reductasa de tipo II (QR_2) y está localizado principalmente en cerebro de hámster y no se encuentra presente en humanos. Al contrario de los receptores MT_1 y MT_2 que muestran una alta afinidad de unión a la Mel ($K_d_{MT_1} = 26-56 \text{ pM}$; $K_d_{MT_2} = 160 \text{ pM}$), la del receptor MT_3 es menor ($K_d_{MT_3} = 1.48 \text{ nM}$), por tanto corresponde a un sitio de baja afinidad.¹⁸

Los receptores MT_1 y MT_2 en concentraciones bajas (1-10 pM), llevan a una disminución en la actividad de la adenilato ciclasa mientras que la activación de MT_3 inicia la hidrólisis del fosfatidilinositol.¹⁸

Receptores MT_1

Muchos agonistas y antagonistas no selectivos del receptores de Mel y un antagonista del receptor MT_1 (S26131),²⁸ han llevado a la caracterización farmacológica de los receptores de Mel en tejidos nativos (pars tuberalis de oveja, cerebro y arteria caudal de rata).^{18,22}

Los receptores MT_1 se encuentran distribuidos en: NSQ, pars tuberalis, cerebelo, hipotálamo, riñón, corteza occipital, corteza parietal, corteza temporal, corteza frontal y tálamo (Humanos).¹⁸

Receptores MT_2

Recientemente, un número de agonistas y antagonistas parciales selectivos del receptor MT_2 han sido identificados. La activación de los receptores recombinantes de Mel (Humana) inhibe a la formación de AMPc y GMPc.^{18,22}

La expresión del receptor MT_2 por reacción inversa en la cadena de polimerasa RT-PCR (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*) e hibridación *in situ* en mamíferos sugiere que este receptor puede expresarse en la retina de mamíferos, áreas selectas del cerebro y algunos canales arteriales.¹⁸

La existencia de antagonistas parciales del receptor MT_2 , entre los que destacan 4-fenil-2-propionamidotetralina (4P-PDOT) y la 2-bromo-N-[(2-yodo-5-metoxi-1H-indol-3-il)metil]acetamida (BMNEP), ha llevado a la identificación de receptores funcionales MT_2 en la retina, en la sincronización del sistema circadiano y en la arteria caudal en ratas (vasodilatación).^{18,22}

Como se ha mencionado la Mel presenta afinidad para ambos receptores, MT_1 y MT_2 , pero su análogo, la 2-yodomelatonina, es un poco más potente, con afinidades de 40 pM y 180 pM a los receptores MT_1 y MT_2 respectivamente. Recientemente, también se han reportado algunos ligandos selectivos para el receptor MT_2 (4P-PDOT y BMNEP) y se ha desarrollado un antagonista selectivo, el cual es 100 veces más potente sobre el receptor MT_1 que sobre el receptor MT_2 . Estos ligandos son importantes herramientas farmacológicas para el estudio de los diferentes roles de estos receptores. Más de 300 compuestos se han desarrollado durante los últimos 10 años para lograr identificar tanto el número exacto de blancos moleculares en los cuales la Mel ejerce su efecto, como el obtener datos para nuevos estudios teóricos que provean los requerimientos estructurales que guíen al desarrollo de agonistas y antagonistas totalmente selectivos a cada uno de los receptores de la Mel. Por ésta razón se necesitan más compuestos que posean mayor diversidad química y que

apliquen los conocimientos ya adquiridos en los estudios teóricos ya realizados para obtener los ligandos selectivos requeridos.

Los estudios teóricos mencionados se llevaron a cabo proponiendo aproximaciones 3D-QSAR y modelos de pseudoreceptores. La mayoría de éstos utilizan un número variable de compuestos (64-133) y con cierta diversidad química. Los compuestos constituyentes de los estudios fueron sometidos primeramente a ensayos de afinidad sobre membrana de cerebro de pollo, la cual presenta la mezcla de ambos receptores MT₁ y MT₂,^{27,30} lo cual solo nos da información acerca de los requerimientos estructurales generales para obtener compuestos afines a ambos receptores.^{27,29,30}

Después de que se logró clonar a ambos receptores se pudo tener acceso a pruebas biológicas *in vitro* para cada uno de ellos, entonces se volvieron a realizar estudios QSAR utilizando los nuevos datos biológicos pero manejando un menor número de compuestos (10-16). Los resultados de estos estudios mostraron los puntos farmacofóricos importantes que se deben mantener constantes como son: el grupo metoxilo en la posición 5 o en la posición 4 del anillo indólico y un grupo acetamido o una propionamida sobre la cadena lateral, en la posición 2 o en la 3, del anillo indólico. La razón por la cual se mantienen estos puntos farmacofóricos es que se ha relacionado al grupo metoxilo con una buena afinidad al sitio receptor y el grupo acetamido es responsable de la actividad biológica, mientras que para aumentar la selectividad al sitio receptor MT₂ se ha propuesto la utilización de sustituyentes voluminosos (fenilo, bencilo, etc.) en la posición 2 del anillo indólico. La explicación al aumento en la selectividad es la presencia de una cavidad en el sitio MT₂ que está carente en el sitio MT₁.^{21,23,24,31}

Se cree que el anillo aromático coadyuva a la fijación al sitio receptor, pero todavía no se ha demostrado, debido a que éste puede formar una interacción del tipo transferencia de carga con los residuos de los aminoácidos aromáticos del sitio receptor.³²

Con estas premisas se ha planteado que se puede desarrollar un antagonista selectivo al sitio MT₂, utilizando la sustitución isostérica del anillo indólico por un bencimidazol, el cual, para aumentar su selectividad, será sustituido en la posición 2 por un grupo bencilo o por fenilo. Esto con el objetivo de incrementar el número de compuestos para el desarrollo de un QSAR que será utilizado en la determinación de compuestos selectivos al sitio receptor MT₂. En adición se podrá demostrar si el anillo indólico coadyuva o no a la fijación al sitio receptor.

III. Hipótesis

Basados en los estudios QSAR^{21,23,31} se podrá desarrollar un isómero que posea las características de un antagonista selectivo al sitio receptor MT₂ de la Mel. Estas características son: un grupo metoxilo en la posición 6 (equivalente a la posición 5 de un anillo indólico), un grupo acetamido sobre la cadena lateral en la posición 1 (equivalente a la posición 3 de un anillo indólico) y un fenilo o bencilo en la posición 2 todos éstos sobre un anillo del bencimidazol.

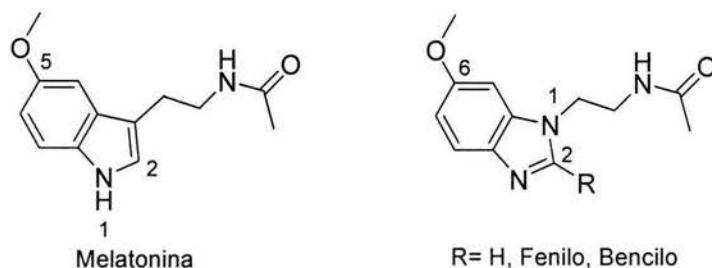


Figura 2: Estructura de la melatonina y análogos.

IV. Objetivos

Objetivos Generales:

Determinar si la selectividad al sitio receptor MT₁ y MT₂ se ve alterada por el intercambio isostérico del núcleo del indol por uno de bencimidazol y por la adición del grupo fenilo o bencilo en la posición 2.

Determinar el efecto sobre la actividad biológica que ejerce un grupo fenilo o bencilo en la posición 2 del anillo de bencimidazol.

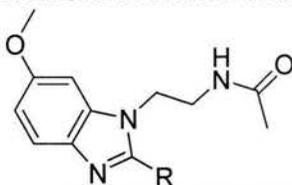
Objetivos Particulares:

1. Sintetizar los derivados propuestos:
 - *N*-[2-(6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**11**)
 - *N*-[2-(2-fenil-6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**12**)
 - *N*-[2-(2-bencil-6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**13**)
2. Caracterizar los derivados obtenidos mediante sus constantes físicas, sus propiedades espectroscópicas y espectrometría de masas
3. Determinar la constante de afinidad tanto al receptor MT₁ como al receptor MT₂ y determinar su actividad biológica *in vitro*.

V. Metodología y Análisis de Resultados

Los compuestos propuestos en este trabajo para su síntesis se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Derivados isotéricos de la Melatonina



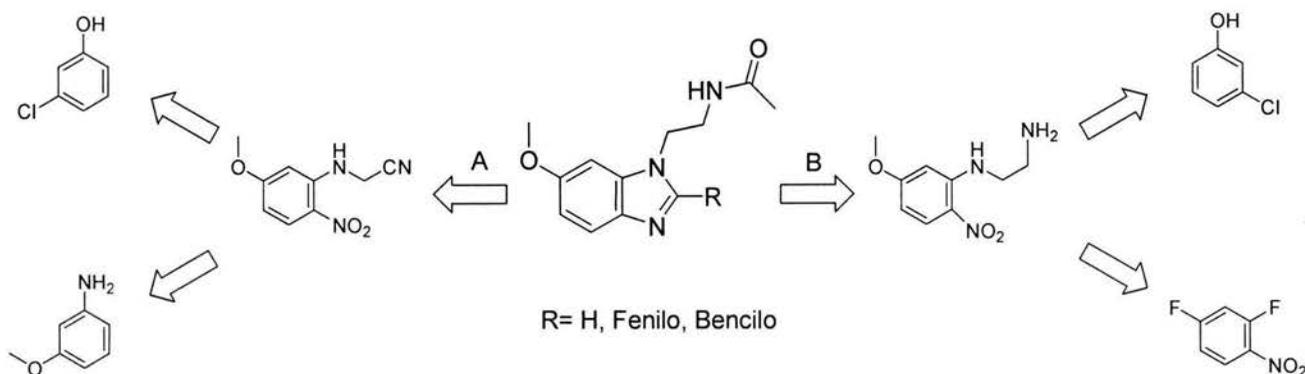
Compuesto	Sustituyente R
11	Hidrógeno
12	Fenilo
13	Bencilo

Para sintetizar los compuestos **11-13** se realizó un análisis retrosintético (**Esquema 1**), el cual mostró que se podían obtener los compuestos propuestos por dos rutas distintas (**A** y **B**), cada una de ellas involucrando un intermediario clave.

También se observó en el análisis retrosintético que para obtener los intermediarios clave se podía partir de 3 materias primas distintas: 3-clorofenol, 3-metoxianilina o 2,4-difluoro-1-nitrobenzeno.

A continuación se describe el trabajo realizado utilizando cada una de las materias primas posibles.

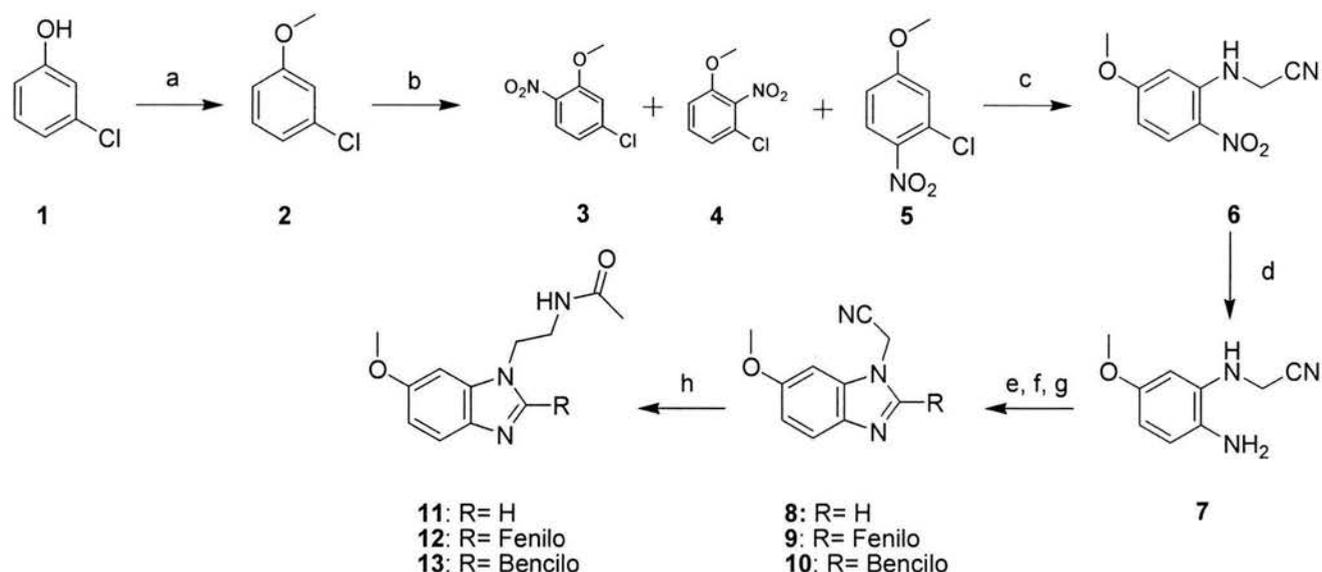
Esquema 1



Secuencia sintética 1: A partir de 3-clorofenol

En un primer intento por preparar los compuestos propuestos **11-13**, se planteó la serie de reacciones que se muestran en el **Esquema 2**.

Esquema 2



(a) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, NaOH, H_2O ; (b) HNO_3 fum, Ac_2O ; (c) $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CN} \text{HSO}_4^-$, NaHCO_3 ; (d) H_2 , Pd/C; (e) HCOOH ; (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$; (g) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$; (h) H_2 , Raney-Níquel, Ac_2O .

Partiendo del 3-clorofenol (**1**), sulfato de dimetilo y una solución de hidróxido de sodio se esperaba obtener el 3-cloroanisol (**2**),³³ el cual, por tratamiento con una mezcla de HNO_3 fumante y anhídrido acético, a baja temperatura, daría el 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno (**5**) mezclado con alguno de sus isómeros: 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**3**), 1-cloro-3-metoxi-2-nitrobenceno (**4**) o ambos.^{34,35} Después de separar los isómeros, **5** se sometería a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con bisulfato de aminoacetonitrilo en medio neutro, bajo condiciones de alta temperatura y presión, para introducir el segundo nitrógeno al anillo.³⁶ El compuesto esperado, [(5-metoxi-2-nitrofenil)amino]acetonitrilo (**6**), por reducción selectiva del grupo nitro^{37,38} en la posición 2 con H_2 , Pd/C, llevaría al [(2-amino-5-metoxifenil)amino]acetonitrilo (**7**), el cual se trataría con el ácido fórmico, ácido benzoico o ácido 2-fenilacético, bajo condiciones de la reacción de Phillips,³⁹ para dar el (6-metoxi-1*H*-becimidazol-1-il)acetonitrilo (**8**), el (2-fenil-6-metoxi-1*H*-becimidazol-1-il)acetonitrilo (**9**) o el (2-bencil-6-metoxi-1*H*-becimidazol-1-il)acetonitrilo (**10**), respectivamente. Cada uno de los intermediarios anteriores se trataría con H_2 , Raney-Níquel en solución de anhídrido acético para reducir el grupo ciano, formar la acetamida^{40,41} y obtener así los compuestos finales *N*-[2-(6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**11**), *N*-[2-(2-fenil-6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**12**) o *N*-[2-(2-bencil-6-metoxi-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]acetamida (**13**), respectivamente.

Cuando lo anterior se llevó a la práctica se tuvieron los siguientes resultados. En la reacción de O-metilación del 3-clorofenol (**1**) no se presentó ningún problema. Por tanto, se prosiguió con la reacción de nitración del 3-cloroanisol (**2**). Para esto, se trató de encontrar un método que diera altos rendimientos del isómero deseado (**5**), cuya purificación se realizara de una manera sencilla y que minimizara la formación de productos secundarios.

Inicialmente se intentaron diversos métodos de nitración de los compuestos **1** y **2**. Se empleó HNO_3 a diversas concentraciones, mezclas de HNO_3 con H_2SO_4 y HNO_3 con CH_3COOH . Al observar que los resultados

no fueron satisfactorios, se intentó nitrar con HNO₃ fumante y anhídrido benzoico o anhídrido acético.^{34,35,43} Los resultados de estos estudios se muestran de manera resumida en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Reacciones de nitración de 3-clorofenol (1) y 3-cloroanisol (2)

Compuesto	Agente nitrante HNO ₃	Temperatura (°C)	3	4	5	Dinitrado	No se presento Rx	Productos secundarios
2	D 1.28	0-10	-	-	-	-	X	-
2	D 1.4	0-10	-	-	-	-	X	-
1	D 1.4	0-10	X	X	-	-	-	++
2	D 1.4	45	X	X	X	X	-	++
2	D 1.4 y H ₂ SO ₄	0-10	X	X	-	X	-	+++
2	D 1.4 y H ₂ SO ₄	20	X	X	X	X	-	+++
2	D 1.4 y H ₂ SO ₄	50	-	-	-	X	-	+++
1	D 1.4 y CH ₃ COOH	-15	X	X	-	-	-	+
1	D 1.4 y CH ₃ COOH	10	X	X	X	-	-	+
2	D 1.4 y CH ₃ COOH	-15	X	X	-	-	-	+
2	Fumante D 1.4 y Bz ₂ O	0-10	X	X	X	-	-	-
2	Fumante D 1.4y Ac ₂ O	0-10	X	X	X	-	-	-

D, Densidad; Bz₂O, anhídrido benzoico; Ac₂O, anhídrido acético; 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (3), 1-cloro-3-metoxi-2-nitrobenceno (4) y 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno (5); X, producto obtenido; +, cantidad relativa apreciada.

Los mejores rendimientos y la menor cantidad de productos secundarios formados se tuvieron cuando se empleó HNO₃ fumante con densidad 1.4 y los anhídridos. En particular, la técnica con el anhídrido acético dio mejores resultados en términos de producto más limpio, más fácil de purificar, y en adición, el anhídrido acético se utilizó como disolvente en la reacción.

Cuando se realizó la nitración con el HNO₃ fumante y el Ac₂O se obtuvo un producto que recristalizado de etanol-agua tubo un pf (punto de fusión) de 63 °C.

Un problema se presentó en la determinación de la estructura de los isómeros **3** y **5** obtenidos en la reacción anterior. En los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C de **3** y **5** los desplazamientos eran muy parecidos y no se pudo discernir entre ellos con solo estos experimentos. Por esta razón se trató de identificar al isómero **5** de acuerdo a lo reportado en la literatura por Ugnade y Ortega³⁴, los cuales reportan al 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**3**) (nombrado por ellos como el 3-cloro-6-nitroanisol) como compuesto minoritario, con un pf de 70.5-71.5 °C. En cambio, el 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno (**5**) lo reportan como compuesto mayoritario con un pf de 53-55 °C. El compuesto mayoritario obtenido en la presente investigación, en un 43.11 %, tuvo un pf de 63 °C. La comparación con los resultados obtenidos por Ugnade y Ortega³⁴ se muestra en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Compuestos obtenidos de la nitración del 3-cloroanisol (2)

Compuesto	Rendimiento de nitración	Recristalizado de:	pf °C
4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzono (3) ^a	14.5 %	Agua	70.5-71.5
2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenzono (5) ^a	48 %	-	53-55
Compuesto mayoritario obtenido en esta investigación	43 %	Etanol-agua	63

^a Obtenido por Ugnade y Ortega³⁴

En base a estos datos, y considerando que el compuesto **5** reportado por Ugnade y Ortega³⁴ no se recristalizó, se supuso que el pf reportado de 53-55 °C podría haber sido mayor, como el obtenido en la presente investigación (63 °C), por lo que se le asignó a este compuesto la misma estructura, esto es, la del 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenzono (**5**).

El compuesto anterior, supuestamente **5**, se sometió a la reacción de sustitución nucleofílica con el bisulfato de aminoacetonitrilo para tratar de obtener el [(5-metoxi-2-nitrofenil)amino]acetonitrilo (**6**). Las reacciones que se hicieron fueron sin catalizador y sin presión, luego, con catalizador, bajo presión y alta temperatura. Los resultados de estos estudios se muestran en la **Tabla 6**. El único producto obtenido, no esperado, fue supuestamente la 5-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (**31a**).

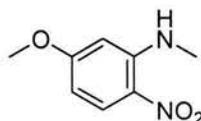


Figura 3: 5-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (**31a**)

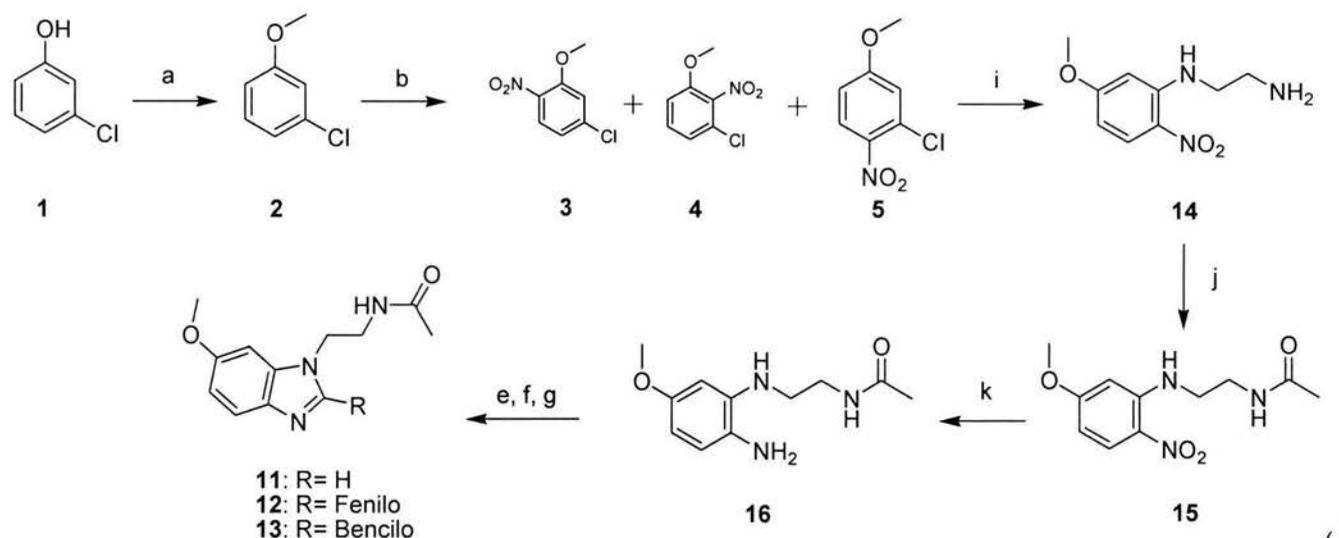
Tabla 6. Condiciones de la reacción de S_NA entre el supuesto compuesto **5**^a y el bisulfato de aminoacetonitrilo

Equivalentes			Temperatura (°C)	Presión	Disolvente	Producto
H ₂ NCH ₂ CN·H ₂ SO ₄	Na ₂ CO ₃	CuBr ₂				
3	4	-	80	-	DMF	-
4	5	0.5	reflujo	-	DMF	-
4	5	-	130	reactor	Diglima	-
4	6	0.5	130	reactor	Diglima	-
4	5	0.5	145	reactor	DMF	5-metoxi- <i>N</i> -metil- 2-nitroanilina

^aEn todos los casos se empleó un equivalente del supuesto compuesto **5**.

Debido a que no se obtuvo el compuesto deseado, se realizó una modificación a la **Secuencia sintética 1**, la cual consistió en la usar un agente más nucleofílico, el etano-1,2-diamina, para la sustitución nucleofílica aromática. La modificación se muestra en el **Esquema 3**.

Esquema 3



(a) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, NaOH, H_2O ; (b) HNO_3 fum, Ac_2O ; (c) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, Na_2CO_3 ; (j) Ac_2O ; (k) H_2 , Pd/C; (e) HCOOH ; (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$; (g) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$.

Iniciando con el supuesto compuesto **5**, anteriormente obtenido, se consideró tratarlo con etano-1,2-diamina^{44,45} bajo condiciones de alta temperatura y presión para obtener la *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina **14**, que al tratarla con Ac_2O llevaría a la *N*-{2-[(5-metoxi-2-nitrofenil)amino]etil}acetamida **15**. Posterior reducción del grupo nitro con Pd/C daría la *N*-{2-[(2-amino-5-metoxifenil)amino]etil}acetamida **16**^{37,38} el cual se tratará con ácido fórmico, ácido benzoico o ácido 2-fenilacético, bajo condiciones de la reacción de Phillips,³⁹ para obtener los compuestos finales **11**, **12** y **13**.

En la práctica, se inició con el supuesto compuesto **5**, que al tratarlo con etano-1,2-diamina en diferentes condiciones (**Tabla 7**) dio el supuesto compuesto *N*-(3-cloro-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**32a**).

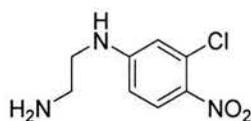


Figura 4: *N*-(3-cloro-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**32a**)

Tabla 7. Condiciones de la reacción de $\text{S}_\text{N}\text{A}$ entre el supuesto compuesto **5**^a y el etano-1,2-diamina

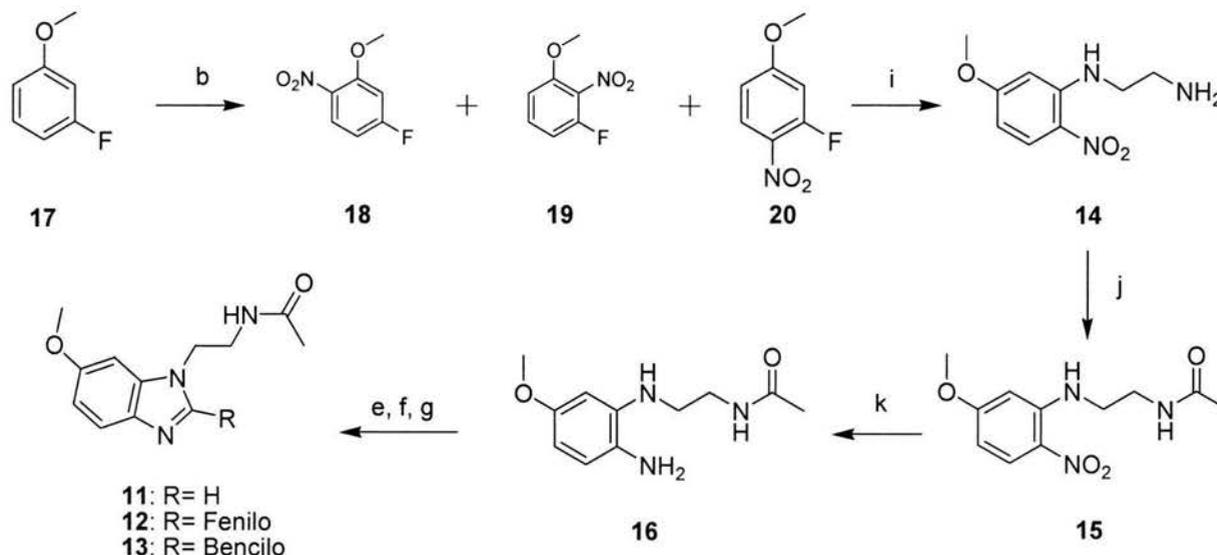
	Equivalentes				Temperatura (°C)	Disolvente	Producto
	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	Na_2CO_3	CuCl_2	CuBr_2			
	6	-	-	-	reflujo	-	32
	5	-	-	-	60	THF	32
	5	-	-	0.4	60	THF	32
	5	-	0.2	-	60	THF	32
	2 ^b	2.2	-	-	60	Glima	32
	2 ^b	2.2	-	0.4	60	Glima	32

^aEn todos los casos se empleó un equivalente del supuesto compuesto **5**; ^bSe utilizó el clorhidrato de etano-1,2-diamina.

Debido a los problemas que presentó la sustitución nucleofílica aromática se decidió cambiar el grupo cloro por un grupo más electronegativo, como lo es el flúor, por tanto, se planteó una nueva modificación a la

Secuencia sintética 1 con el cambio del cloro por flúor para poder obtener el intermediario 14, esta modificación se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



(b) HNO₃ fum, Ac₂O; (i) H₂N(CH₂)₂NH₂, Na₂CO₃; (j) Ac₂O; (k) H₂, Pd/C; (e) HCOOH; (f) C₆H₅COOH; (g) C₆H₅CH₂COOH.

Se partiría del 3-fluoroanisoles (17) que al tratarlo con una mezcla de HNO₃ fumante y anhídrido acético a baja temperatura llevaría al 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (20) buscado, junto con sus isómeros 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (18) y 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (19).³⁵ Seguidamente, se separaría el compuesto 20, el cual se trataría con la etano-1,2-diamina para obtener el intermediario *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (14).^{44,45}

La reacción para obtener el 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (20) se realizó de la misma manera que la reacción para obtener el compuesto 5. El compuesto obtenido presentó los mismos problemas durante la identificación, ya que los isómeros 18 y 20 daban espectros de RMN ¹H semejantes. Al igual que en la determinación del compuesto 5 se requerían experimentos más complejos de RMN. Por tanto se continuó el esquema de síntesis utilizando el supuesto compuesto 20 como materia prima.

En la práctica, la reacción de sustitución nucleofílica aromática utilizando la etano-1,2-diamina, se llevó a cabo sin problema alguno, sin necesidad de utilizar alta presión, obteniéndose un compuesto que se identificó como la *N*-(3-metoxi-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (33), la cual se trató con Ac₂O y se obtuvo la *N*-{2-[(3-metoxi-4-nitrofenil)amino]etil}acetamida (34).

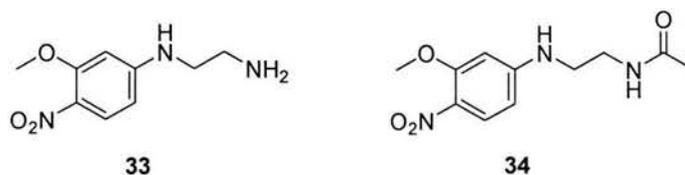
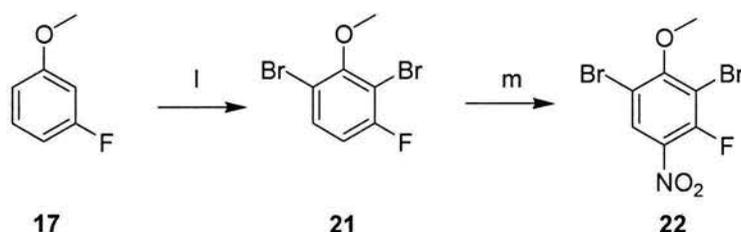


Figura 5: *N*-(3-metoxi-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (33) y *N*-{2-[(3-metoxi-4-nitrofenil)amino]etil}acetamida (34).

La estructura de estos dos compuestos, aunado a las supuestas estructuras del 5-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (**31a**) y *N*-(3-cloro-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**32a**), obtenidos con anterioridad, permitió deducir que la supuestas materias primas **5** y **20** eran en realidad los compuestos **3**, esto es, el 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno, y el 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**18**). Esto se comprobó al tener los espectros de los experimentos avanzados de RMN (COSY, HSQC y HMBC). Éstos mostraron que el compuesto mayoritario obtenido en la nitración era el 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**3**) y no el 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno (**5**); de igual forma se comprobó la estructura del 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**18**).

Con estos resultados se propuso bloquear las posiciones 1 y 6, del compuesto **17**, con bromo, para obtener el 1,3-dibromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (**21**) y dejar libre la posición 4 para intentar una nitración con ácido nítrico en ácido sulfúrico y así obtener el 1,3-dibromo-4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno (**22**), **Esquema 5**, ya que éste podía ser útil para una nueva modificación a la ruta; posteriormente, el compuesto **22** podría someterse a una deshalogenación.

Esquema 5



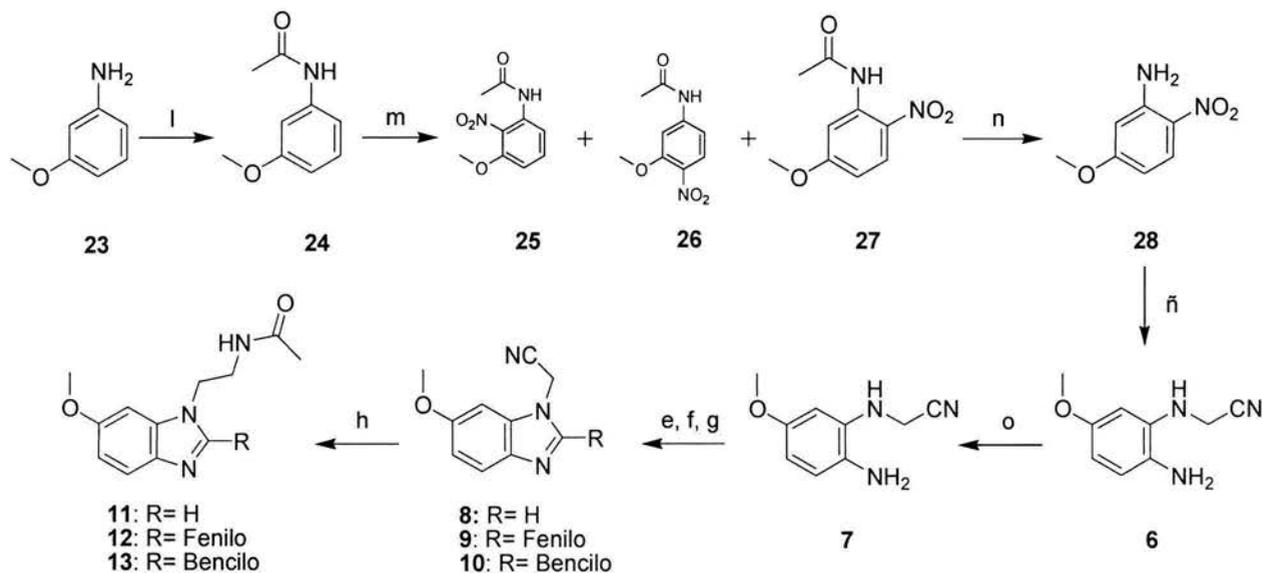
(l) Br₂; (m) HNO₃, H₂SO₄.

Se llevó a cabo la propuesta obteniendo el compuesto dibromado, **21**, pero al intentar la nitración se presentó el problema de formación de varios subproductos. Como consecuencia se buscó realizar la segunda **Secuencia sintética** la cual se presenta a continuación.

Secuencia sintética 2: A partir de 3-metoxianilina

Continuando con el esquema de retrosíntesis, **Esquema 1**, la siguiente materia prima seleccionada para intentar la obtención de los compuestos propuestos fue la 3-metoxianilina (**23**), la cual se sometió a diversas reacciones, descritas en el **Esquema 6**, para obtener los derivados **11-13**. Esta nueva secuencia sintética tampoco pudo completarse, pero se llegó a la obtención del compuesto **28**. A continuación se describen las reacciones realizadas y los problemas que se presentaron durante el desarrollo de la **Secuencia sintética 2**.

Esquema 6



(l) Ac_2O , H_2O ; (m) HNO_3 fum., Ac_2O , H_2O ; (n) H_2SO_4 , H_2O ; (ñ) ClCH_2CN , K_2CO_3 , KI ; (o) H_2 , Pd/C ; (e) HCOOH ; (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$; (g) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$; (h) H_2 , Raney-Níquel, Ac_2O .

Se consideró partir de la 3-metoxianilina (**23**), la cual, al tratarla con anhídrido acético daría la *N*-(3-metoxifenil)acetamida (**24**), posteriormente, se sometería a nitración con una mezcla de HNO_3 fumante y anhídrido acético a baja temperatura para dar la mezcla de *N*-(3-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**25**), *N*-(3-metoxi-4-nitrofenil)acetamida (**26**) y la *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**27**) esperada para este compuesto.³⁵ Después de separar la mezcla de reacción y purificar el isómero deseado (**27**), éste se hidrolizaría con ácido sulfúrico,⁴⁶ para obtener la 5-metoxi-2-nitroanilina (**28**); la cual se sometería a una reacción de sustitución nucleofílica sobre el cloroacetónitrilo para dar el compuesto [(5-metoxi-2-nitrofenil)amino]acetónitrilo (**6**), anteriormente planteado en la **Secuencia sintética 1**, la cual se seguirá a partir de este punto.

Cuando se hizo la acetilación de la 3-metoxianilina (**23**) no hubo ningún percance, obteniéndose la *N*-(3-metoxifenil)acetamida (**24**), la cual, al someterla a la reacción de nitración, dio la mezcla esperada, el isómero deseado se logró separar e identificar como la *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**27**). Ésta se logró hidrolizar con HCl y también con H_2SO_4 , obteniendo mejor rendimiento con el H_2SO_4 . El producto obtenido fué la 5-metoxi-2-nitroanilina (**28**). La reacción de este producto con el cloroacetónitrilo no procedió. Tampoco fue posible la reacción de **27** con el cloroacetónitrilo. La explicación que se propuso fué que los hidrógenos de la posición 2 del cloroacetónitrilo son muy ácidos y que la nucleofilia de **28** es baja por la presencia del grupo nitro en posición 2, por tanto, primero se lleva a cabo una reacción ácido-base, en vez de la sustitución nucleofílica deseada. Las reacciones realizadas se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Reacción de sustitución nucleofílica del cloruro de acetonitrilo, utilizando los compuestos 25 y 28

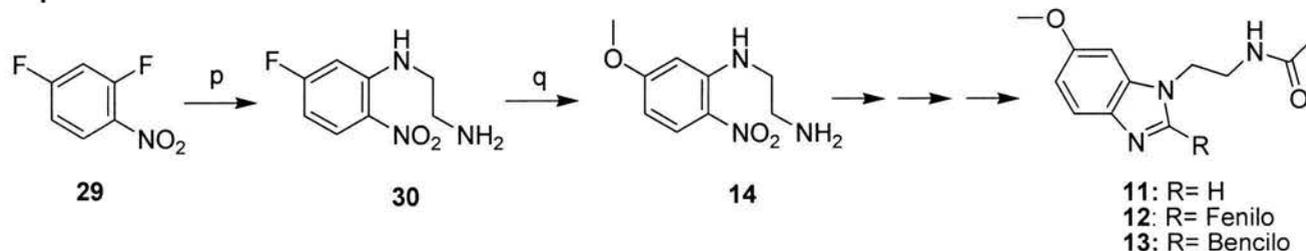
Compuesto	Disolvente	Base	Equivalentes			Temperatura	No se presento Rx
			Base	CICH ₂ CN	KI		
27	glima	NaOH 60%	1.2	1.2		-5 °C	X
27	glima	NaH	1.2	1.2		-5 °C	X
27	glima	NaH	1.2	1.2		30 °C	X
27	glima	NaH	1.2	1.5		45 °C	X
27	glima	NaH	1.2	1.5		reflujo	X
28	DMF	K ₂ CO ₃	1.5	1.3	0.3	reflujo	X
28	DMF	K ₂ CO ₃	5	1.5	0.3	reflujo	X
28	DMF	K ₂ CO ₃	5	1.5	0.3	reflujo	X
28	glima	K ₂ CO ₃	5	1.5	0.3	reflujo	X

Dado los problemas que presentó la **Secuencia sintética 2**, se planteó la tercera secuencia sintética la cual se presenta a continuación.

Secuencia sintética 3: A partir de 2,4-difluoro-1-nitrobenzono

Continuando con el esquema de retrosíntesis, **Esquema 1**, la última materia prima seleccionada para la obtención de los compuestos propuestos fue el 2,4-difluoro-1-nitrobenzono (**29**), Este compuesto se someterá a diversas reacciones, mostradas en el **Esquema 7**, para obtener los derivados **11-13**.

Esquema 7



(p) H₂N(CH₂)₂NH₂, EtOH anh; (q) CH₃ONa, CH₃OH.

Se partirá del 2,4-difluoro-1-nitrobenzono (**29**), al cual se le hará reaccionar con la etano-1,2-diamina para obtener el *N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**30**).⁴⁷ Seguidamente, al producto obtenido se le realizará una reacción de sustitución nucleofílica aromática con metóxido de sodio para obtener el intermediario antes planteado, *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**14**).⁴⁸ Esta ruta se está realizando actualmente.

Tanto las pruebas de afinidad como las pruebas biológicas no se han realizado, ya que no se ha obtenido ningún producto final.

VI. Conclusiones

En el análisis retrosintético planteado en el **Esquema 1**, se muestran tres diferentes materias primas para la obtención de los compuestos deseados **11-13**. Cuando se utilizó tanto el 3-clorofenol como la 3-metoxianilina, se presentaron diversos problemas que impidieron la obtención de los compuestos deseados. Resta por intentar la obtención de los compuestos **11-13** utilizando como materia prima el 2,4-difluoro-1-nitrobenceno.

La **Secuencia sintética 1 (Esquema 2)** no fue factible para la obtención de los compuestos deseados **11-13**, ya que en la reacción de obtención del intermediario clave, 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno (**5**), se obtuvo una mezcla de compuestos nitrados. Los intentos de separación sólo permitieron obtener el compuesto que no era de interés, 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**3**), por esta razón esta ruta fue descartada.

Cabe mencionar que la reacción de nitración realizada en la **Secuencia sintética 1**, en la cual se utiliza la mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido acético, resultó adecuada, pero para la obtención del compuesto no deseado, 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (**3**), ya que da un buen rendimiento de este isómero, su purificación se realiza de una manera sencilla y se minimiza la formación de productos secundarios.

En la **Secuencia sintética 2 (Esquema 6)** no fue posible la obtención del intermediario [(5-metoxi-2-nitrofenil)amino]acetonitrilo (**6**) a partir de la 5-metoxi-2-nitroanilina (**28**). Una posible explicación es que, inicialmente, ocurre una reacción ácido-base entre **28** y el cloroacetonitrilo en lugar de la sustitución nucleofílica alifática. Por tanto, esta ruta también fue descartada.

A pesar de que no se pudo llegar a los compuestos propuestos en este trabajo, sí fue posible adquirir experiencia en el trabajo sintético y la elucidación estructural de los compuestos preparados por los datos espectroscópicos y espectrométricos.

VII. Parte Experimental

Reactivos y equipo

Todas las materias primas utilizadas en las síntesis se adquirieron comercialmente en grado reactivo. Para la evaporación de los disolventes se empleó un evaporador rotatorio marca Buchi modelo RE 111. Para la eliminación de los disolventes se ocupó una bomba para vacío marca FELISA modelo FE-1405 con capacidad máxima de 0.1 mmHg. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un aparato Nicolet FT5SX en pastilla de bromuro de potasio; a menos que se indique otra cosa, las unidades se reportan en cm^{-1} ; las señales de alargamiento de enlace (stretching) se reportan con las letras st. Los espectros de RMN ^1H y de RMN ^{13}C se determinaron con un espectrómetro Varian VxR-300S (300MHz). Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de señales se expresa como: s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, c=señal cuádruple, q=señal quintuple, sa=señal simple ancha, ta=señal triple ancha, dd=señal doble de doble, ddd=señal doble de doble dobloteado, dt=señal doble de triple, m=señal múltiple; se utilizó TMS como referencia interna y como disolvente CDCl_3 . Los espectros de masas se determinaron por impacto electrónico (IE), a menos que se indique lo contrario, en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA. El ion molecular se indica como M^+ . La nomenclatura se indica como m/z = masa/carga con su respectiva abundancia relativa.

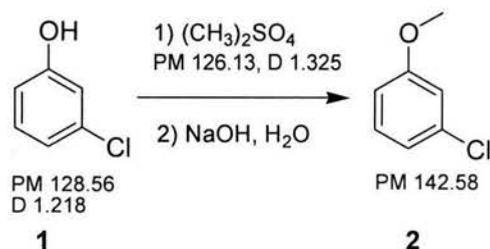
Cromatografía

Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Los análisis cromatográficos se efectuaron en capa fina analítica (ccf) siguiendo técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice Merck 60 F_{254} con un espesor de 0.2mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV y exposición a vapores de yodo.

Tabla 9. Sistemas de elusión empleados

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Hexano/Acetato de etilo	98:2
II	Hexano/Acetato de etilo	95:5
III	Hexano/Acetato de etilo	8:2
IV	Cloroformo/Metanol/ NH_4OH	95:5:1 gota por 20 ml
V	Cloroformo/Metanol/ NH_4OH	9:1: 1 gota por 10 ml
VI	Hexano/Acetato de etilo	99:1
VII	Hexano/Acetato de etilo	7:3

3-Cloroanisol (2)

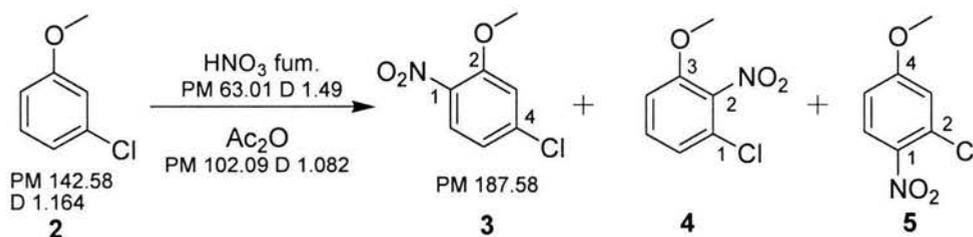


En un matraz Kontes Taper de 125 mL con 3 bocas, equipado con embudo de adición, agitación magnética, termómetro, baño de agua y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 20 g (16.76 mL, 0.156 mol) de 3-clorofenol (1) al 98 % y 29.43 g (22.43 mL, 0.233 mol, 1.5 equivalentes) de sulfato de dimetilo al 99%. La mezcla anterior se llevó a 10 °C, se agitó y se le goteó una solución de 9.334 g (0.234 mol, 1.5 equivalentes) de NaOH disueltos en 14 mL de H_2O . La adición se realizó de tal forma que la temperatura oscilara entre 10 y 20 °C. Terminada la adición de sosa se formó una emulsión amarilla, se observó un precipitado color crema y se mantuvo en agitación durante 2.5 h. El análisis por ccf (Sistema I) mostró dos manchas de menor polaridad que la materia prima. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos más, se pasó a un embudo de separación y se trató tres veces con 50 mL de NaOH al 10 %. A la fase orgánica, un aceite translucido, se le adicionaron 90 mL de acetato de etilo y la solución resultante se lavó tres veces con 25 mL de agua; la ccf indicó una sola mancha y no mostró residuos de la materia prima. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dejando 22.37 g de un aceite color café claro, el cual se destiló de bulbo a bulbo a 6 mmHg y 70-75 °C. Se obtuvieron 20.01 g (90,11%) de un aceite transparente con R_f de 0.69 (Sistema I). IR (película, CHCl_3): 3005 (=C-H st), 2938 (-C-H st), 2835 ($\text{CH}_3\text{-O-C}$ st), 1595 (CH_3), 1249 (arC-O-alC st), 1041 (ar C-Cl st).

RMN ^1H : 3.78 (s, 3H, CH_3O), 6.78 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 0.9$, 1H, H-6), 6.89 (t, $J = 1.8$, 1H, H-2), 6.92 (ddd, $J = 9.6, 1.8, 0.9$, 1H, H-4), 7.18 (t, $J = 8.1$, 1H, H-5).

EM: 144 ($\text{M}^+ + 2$, 31.2%), 142 (M^+ , 100%), 114 ($\text{M}^+ - 28$, 12.3%), 112 ($\text{M}^+ - 30$, 33.3%).

4-Cloro-2-metoxi-1-nitrobenceno (3)



En un matraz bola de 100 mL con 3 bocas, equipado con embudo de adición, baño de hielo, agitación magnética y termómetro, se colocaron 6.628 g (3.3 mL, 70.13 mol) de ácido nítrico fumante al 90%, el cual se enfrió a 0 °C y se le adicionaron, gota a gota, sin que la temperatura alcanzara los 10 °C, 10.74 g (9.97 mL, 0.105 mol, 1.5 equivalentes) de anhídrido acético. La solución se dejó agitando por 5 min y seguidamente se gotearon 8.59 mL (10 g, 0.07 mol) de 3-cloroanisol (2). Durante la adición, la solución cambió de un amarillo oscuro a naranja y se mantuvo bajo agitación a 10 °C por 2 h; después una ccf (Sistema II) mostró tres manchas de mayor polaridad que la materia prima. La mezcla de reacción se vertió sobre 60 g de agua-hielo e

inmediatamente se formó un precipitado amarillo claro, el cual se separó por filtración con vacío y se recrystalizó de etanol-agua. Se obtuvieron 5.67 g (43.13%) de cristales transparentes de 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzono (**3**) con un R_f de 0.31 (Sistema II) y un mp de 63 °C. El residuo de la filtración, un aceite color ámbar, se atribuyó a la mezcla de 1-cloro-3-metoxi-2-nitrobenzono (**4**) y 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenzono (**5**), los cuales no se pudieron aislar. Las propiedades espectroscópicas y EM del producto obtenido, identificado como el 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzono (**3**) se muestran a continuación:

IR: 3111 (=C-H st), 2952 (-C-H st), 2856 (CH₃-O-C st), 1604 y 1517 (NO₂ st), 1258 (arC-O-C st), 1013 (ar C-Cl st), 887 y 845 (1,2,4-tri-ar).

RMN ¹H: 3.98 (s, 3H, CH₃O), 7.02 (dd, J= 8.8, 2, 1H, H-5), 7.09 (d, J= 2, 1H, H-3), 7.85 (d, J= 8.8, 1H, H-6).

RMN ¹³C: 56.7 (CH₃O), 113.9 (C₃), 120.3 (C₅), 126.8 (C₆), 137.8 (cuaternario, C₁), 140.3 (cuaternario, C₄), 153.6 (cuaternario, C₂).

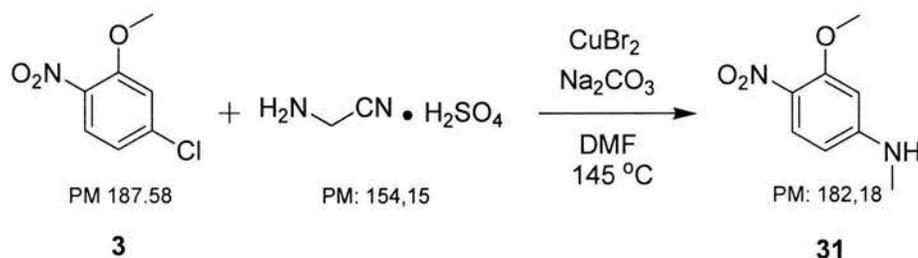
RMN COSY: correlación de 7.02 (H-5) con 7.85 (H-6).

RMN HSQC: correlación de 7.09 (H-3) con 113 (C₃), correlación de 7.01 (H-5) con 120.3 (C₅), correlación de 7.85 (H-6) con 126.8 (C₆).

RMN HMBC: correlación 113.9 (C₃) con 7.02 (dd, H-5), correlación 120.3 (C₅) con 7.09 (d, H-3), correlación correlación 137.8 (cuaternario, C₁) con 7.09 (d, H-3), 7.02 (dd, H-5) y 7.85 (d, H-6), correlación 140.3 (cuaternario, C₄) con 7.09 (d, H-3), 7.02 (dd, H-5) y 7.85 (d, H-6), correlación 153.6 (cuaternario, C₂) con 3.98 (s, CH₃O), 7.09 (d, H-3) y 7.85 (d, H-6).

EM (IE): 189 (M⁺+2, 46.9%), 187 (M⁺, 89.3%), 157 (M⁺-30, 30%), 140 (M⁺-47, 100%), 111 (M⁺-76, 58.4%).

N-Metil-3-metoxi-4-nitroanilina (**31b**)



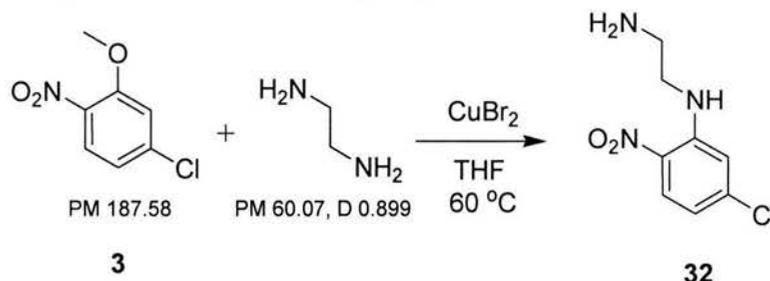
En un vaso reactor PARR de 300 mL con agitación mecánica y regulación automática de temperatura se colocaron 1.694 g (10.7 mmol) de bisulfato de aminoacetonitrilo al 97% y 70 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra, se agitó por 5 min. Seguidamente se adicionaron 1.413 g (13.3 mmol) de carbonato de sodio, previamente secado en mufla a 300 °C, la suspensión formada se agitó por 10 min a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se agregaron 0.298 g (1.3 mmol) de bromuro cúprico y 0.5 g de 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzono (**3**), al cerrar el reactor se pasó una corriente de nitrógeno, la reacción se monitoreó a las 12, 24, 48 y 56 h. El análisis por ccf (Sistema III) mostró tres manchas más polares que la materia prima. La solución formada, color negro, se vació a una mezcla de 200 mL hielo-agua, se extrajo con cloroformo (100 mL X 3). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL X 4), 100 mL de salmuera y se trató con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un residuo color amarillo. La purificación de la mezcla de reacción se realizó por percolación en gel de sílice empleando una mezcla de 98:2 hexano/acetato de etilo como

eluyente y por recristalización de etanol. Se obtuvieron 0.036 g de la *N*-metil-3-metoxi-4-nitroanilina (**31b**) con un rendimiento de 7.3% y un R_f de 0.36 (Sistema III).

IR: 3429 (NH st) 2920 (-C-H st), 1619 y 1564 (NO₂ st), 1270 (arC-O-C st), 749 (1,2,4-tri-ar).

EM: 183 (M⁺+1, 45.5%), 182 (M⁺, 100%), 152 (M⁺-30, 23.5%), 136 (M⁺-46, 70.6%), 108 (M⁺-74, 25%).

N-(5-Cloro-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**32b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL con un refrigerante de aire, agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y bajo un baño de aceite a 65 °C, se colocaron en el siguiente orden 4 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro, 0.238 g (1.066 mmol, 0.4 equivalentes) de bromuro cúprico y 0.5 g (26.66 mmol) de 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzeno (**3**), la suspensión se agitó por unos minutos y se tornó color negra, se dejó agitando por 30 min más y seguidamente se gotearon 0.801 g (0.891 mL, 13.33 mmol, 5 equivalentes) de etano-1,2-diamina, recién destilada, se observó una coloración verde-azulada, se agitó vigorosamente por 4 h y al término la suspensión se vació a una mezcla de 30 mL hielo-agua, se extrajo con cloroformo (20 mL X 3). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL X 2), 10 mL de salmuera y se trató con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose 2.4 g de un precipitado color amarillo, con un rendimiento de 42%, un pf de 47 °C y un R_f de 0.13 (Sistema IV).

IR: 3349 y 3294 (NH₂ st), 2948 (-C-H st), 1619 y 1561 (NO₂ st), 1038 (ar C-Cl st), 850 (1,2,4-tri-ar).

RMN ¹H: 1.416 (sa, intercambia con D₂O, 2H, NH₂), 3.06 (t, J= 6, 2H, CH₂-α), 3.34 (c, J= 6, 2H, CH₂-β), 6.603 (dd, J= 9.3, 2.1, 1H, H-4), 8.117 (d, J= 9, 1H, H-3), 8.328 (sa, 1H, NH).

EM (FAB), 218 (M⁺+2, 33.3%), 216 (M⁺, 100%).

4-Fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzeno (**18**)

Se utilizó la misma técnica que el 4-cloro-2-metoxi-1-nitrobenzeno (**3**) obteniendo cristales de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzeno (**18**) color amarillo con un rendimiento de 49.5 %, un pf 43 °C y un R_f de 0.46 (Sistema II).

IR : 3085 (=C-H st), 2951 (-C-H st), 2864 (CH₃-O-C st), 1521 y 1351 (ar NO₂ st), 1289 (arC-F st).

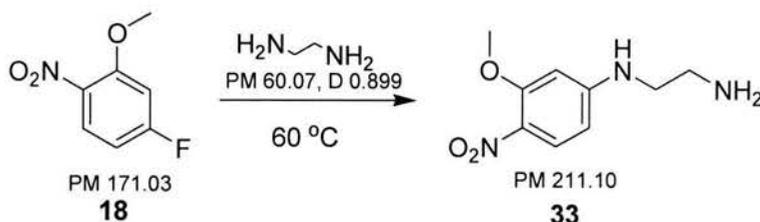
RMN ¹H: 3.97 (s, 3H, CH₃O), 6.74 (ddd, J= 9.06, 7.26, 2.4, 1H, H-5), 6.81 (dd, J= 10.2, 2.4, 1H, H-3), 7.96 (dd, J= 9.1, 5.8, 1H, H-6).

RMN ¹³C: 56.8 (CH₃O), 101.4 (d, J=27.1, C₁), 107.2 (d, J=23.4, C₅), 128.1 (d, J=11.4, C₆), 135.8 (cuaternario, C₁), 155.3 (d, J=11.1, cuaternario, C₂), 165.8 (d, J=255.9, cuaternario, C₄).

EM: 172 (M⁺+1, 7.5%), 171 (M⁺, 90%), 141 (M⁺-30, 33.3%), 124 (M⁺-47, 100%), 95 (M⁺-76, 77.5%).



***N*-(3-Metoxi-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (33).**

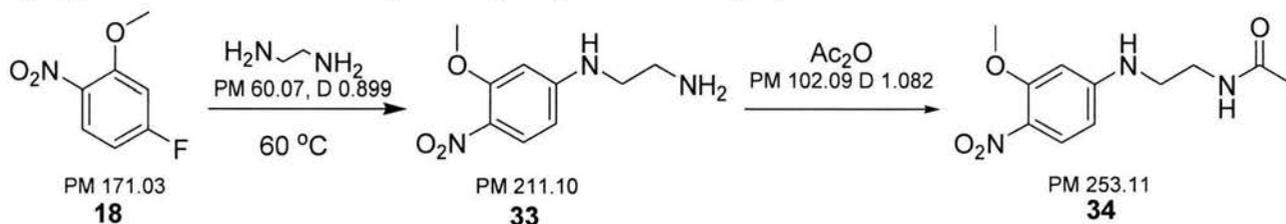


En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas, equipado con agitación magnética, refrigerante de aire, termómetro, dentro de un baño de aceite a 60 °C y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.7 g (0.8 mL, 11.7mmol, 4 equivalentes) de etano-1,2-diamina recién destilada y 0.5 g (2.92 mmol) de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzono (**18**), al término de la adición se formó un sólido amarillo-naranja, se dejó agitando por 1 h y al término se adicionaron 30 mL de agua-hielo. El sólido suspendido se separó por filtración al vacío y se lavó con 100 mL de agua. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema V) mostró una sola mancha de mayor polaridad que el compuesto **18**. Se obtuvo un residuo color amarillo-naranja, 32% rendimiento, un pf 175 °C y un R_f de 0.13 (Sistema V).

IR (pastilla): 2977 (-C-H st), 2864 (CH₃-O-C st), 1611 y 1510 (NO₂ st), 850 (1,2,4-tri-ar).

EM: 212 (M⁺+1, 6.1%), 211 (M⁺, 54.4%), 181 (M⁺-30, 100%), 165 (M⁺-46, 71.1%), 134 (M⁺-77, 90.4%).

***N*-[2-[(3-metoxi-4-nitrofenil)amino]etil]acetamida (34)**

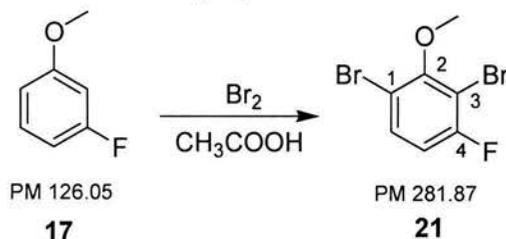


En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas, equipado con agitación magnética, refrigerante de aire, termómetro, dentro de un baño de aceite a 60 °C y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.89 g (1 mL, 14.7mmol, 5 equivalentes) de etano-1,2-diamina recién destilada y 0.5 g (2.92 mmol) de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzono (**18**), al término de la adición se formó un sólido amarillo-naranja, se dejó agitando por 1 h, seguido de esto se dejó enfriar, se puso bajo baño de hielo y se le gotearon, bajo agitación muy vigorosa, 2.981 g (2.75 mL, 29 mmol, 10 equivalentes) de anhídrido acético, la temperatura durante la adición osciló entre los 15-20 °C; se dejó bajo agitación durante 1 h. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema V) mostró dos manchas de mayor polaridad que el compuesto **20**, una de ellas correspondiente al *N*-(3-metoxi-4-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**33**), se dejó bajo agitación 2 h más. Seguidamente se le adicionaron 50 mL de agua-hielo y se separó por filtración al vacío, quedando un precipitado color amarillo-naranja, el cual se resuspendió en agua y se separó por filtración al vacío nuevamente, quedando un residuo color amarillo correspondiente a la *N*-[2-(4-nitro-3-metoxifenilamino)etil]acetamida (**34**), con un rendimiento de 34.7%, un pf 135 °C y un R_f de 0.28 (Sistema V).

IR: 3307 (NH₂ st), 2942 (-C-H st), 1610 y 1550 (NO₂ st).

RMN ¹H: 2.06 (s, 3H, COCH₃), 3.36 (t, J= 5.7, 2H, CH₂-β), 3.58 (m, J= 5.1, 2H, CH₂-α), 3.94 (s, J= 5.1, 3H, OCH₃), 6.23 (s, 1H, H-2), 6.97 (dd, J= 8.7, 2.1, 1H, H-6), 7.97 (d, J= 9, 1H, H-5), 8.1 (sa, 1H, NH).

1,3-Dibromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (**21**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 bocas equipado con agitación magnética y adaptado con un embudo de adición, refrigerante de aire y termómetro, se disolvió 1 g (0.9 mL, 7.9 mmol) de 3-fluoroanisol (**17**) en 3 mL de ácido acético glaciar, en el embudo de adición se colocaron 2.534 g de bromo (0.8 mL, 15.9 mmol, 2.2 equivalentes) y 1 mL de ácido acético glaciar. La solución de bromo se goteó y se observó un aumento de temperatura, la cual alcanzó los 60 °C, al término de la adición se formó un sólido, color naranja, al cual se le adicionaron, después de 2 h de reacción, 20 mL de agua. Se dejó agitando por 10 min, seguido a esto se elevó la temperatura hasta 75 °C, el sólido se disolvió y después de 10 min se dejó enfriar, quedando un sólido color blanco, el cual se separó por filtración al vacío. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema VI) mostró una sola mancha de mayor polaridad que el compuesto **17**, correspondiente al 1,3-dibromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (**21**). Se realizó una recristalización con hexano quedando 1.85 g de agujas de color blanco, con un R_f de 0.49, un pf de 77 °C y un rendimiento de 84%.

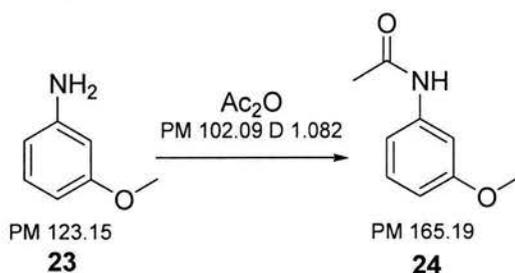
IR: 3089 (=C-H st), 2943 (-C-H st), 2855 (CH₃-O-C st), 1379 (arC-F st), 1042 (C-Br st)

RMN ¹H: 3.88 (s, 3H, CH₃O), 6.72 (d, J= 9.9, 1H, H-5), 7.69 (d, J= 7.2, 1H, H-6)

RMN ¹³C: 56.9 (CH₃O), 99.7 (d, J=22.3, cuaternario, C₃) 101.3 (d, J=27, C₅), 106.8 (d, J=4.1, cuaternario, C₁), 136.2 (d, J=1.8, C₆), 156.5 (d, J=9.1, cuaternario, C₂), 159.1 (d, J=245.7, cuaternario, C₄).

EM: 286 (M⁺+2, 64%), 284 (M⁺, 100%), 282 (M⁺-2, 68.4%), 269 (M⁺-15, 48.2%), 241 (M⁺-43, 67.5%).

N-(3-Metoxifenil)acetamida (**24**)

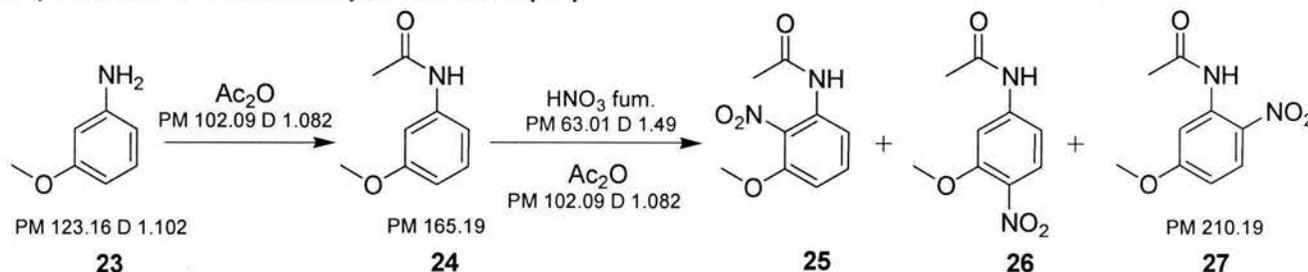


En un vaso de 25 mL, con agitación magnética y bajo baño de hielo, se adicionaron 0.5 g (0.453 mL, 4.1 mmol) de 3-metoxianilina (**23**) y 0.82 mL de anhídrido acético (18 mmol). La solución anterior se agitó durante 15 min, al terminó del tiempo se observó la formación de un precipitado color blanco, se adicionó agua y se filtró al vacío; posteriormente, se lavó con 30 mL de agua fría. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema VII), mostró un solo producto de mayor polaridad que la 3-metoxianilina (**23**) correspondiente a la N-(3-metoxifenil)acetamida (**24**), la cual presentó un pf 78 °C, un R_f 0.21 y un rendimiento de 95 %.

IR: 3289 (NH st), 3095 (=C-H st), 2942 (-C-H st), 2843 (CH₃-O-C st), 1664 (N-C=O st), 1282 (arC-NH st).

EM: 166 (M⁺+1, 7%), 165 (M⁺, 66.6%), 123 (M⁺-42, 100%), 94 (M⁺-71, 33.3%).

***N*-(5-Metoxi-2-nitrofenil)acetamida (27)**



En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL, con agitación magnética, termómetro y bajo baño de hielo/sal, se adicionaron 6.631 g (6.129 mL, 65 mmol, 4 equivalentes) de anhídrido acético a los que se le adicionaron 2.558 g (1.82 mL, 40.6 mmol, 2.5 equivalentes) de HNO₃ fumante. La adición se realizó de tal forma que no se pasara de los 5 °C. A la mezcla anterior se le gotearon 2 g (1.815 mL, 16.2 mmol) de 3-metoxianilina (**23**) disuelta en 3.315 g (3 mL, 32 mmol, 2 equivalentes) de anhídrido acético que previamente se había agitado durante 5 min a 5 °C, al término de la adición la solución se tornó de color negro y se dejó agitando durante 1.5 h a temperatura ambiente, al finalizar el tiempo se formó un precipitado color café al cual se adicionaron 100 mL de agua, se agitó durante 5 min y se filtró al vacío, el color de las aguas madres fue amarillo. El precipitado café se resuspendió en 200 mL de agua y se filtró nuevamente, el análisis por ccf (SiO₂, Sistema VII) indicó la presencia de 2 productos con R_f menor a la 3-metoxianilina (**23**) y uno con mayor R_f que la 3-metoxianilina (**23**). La purificación se realizó mediante una extracción con éter diisopropílico caliente y posteriormente con una recristalización de ciclohexano. Se obtuvo un polvo color amarillo con un R_f mayor a la 3-metoxianilina (**23**), identificada como la *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**27**) con un pf de 123 °C, un R_f 0.52 y un rendimiento de 35 %.

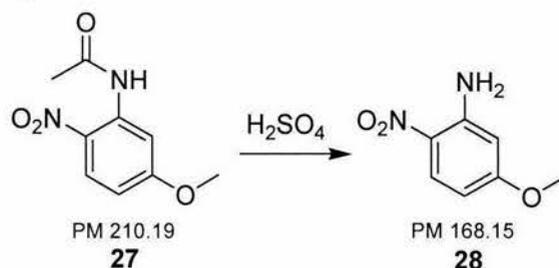
IR: 3316 (NH st), 3131 (=C-H st), 2975 (-C-H st), 1696 (N-C=O st), 1607 y 1587(NO₂ st), 1272 (arC-NH st), 863 (1,2,4-tri-ar).

RMN ¹H: 2.31 (s, 3H, CH₃C=O) 3.92 (s, 3H, CH₃O), 6.67 (dd, J= 9.59, 2.69, 1H, H-4), 8.217 (d, J= 9.59, 1H, H-3), 8.44 (d, J= 2.69, 1H, H-6), 10.8 (sa, 1H, NH).

RMN ¹³C: 25.87 (C-CH₃C=O), 56.1 (CH₃O), 104.2 (C₆), 110.7 (C₄), 128.1 (C₃), 137.8 (cuaternario, C₂), 140.5 (cuaternario, C₁), 165 (cuaternario, C₅), 169.4 (cuaternario, CH₃C=O).

EM: 211 (M⁺+1, 1.8%), 210 (M⁺, 15.9%), 168 (M⁺-42, 64.6%), 164 (M⁺-46, 100%), 138 (M⁺-72, 77%) 122 (M⁺-88, 26.5%).

5-Metoxi-2-nitroanilina (**28**)

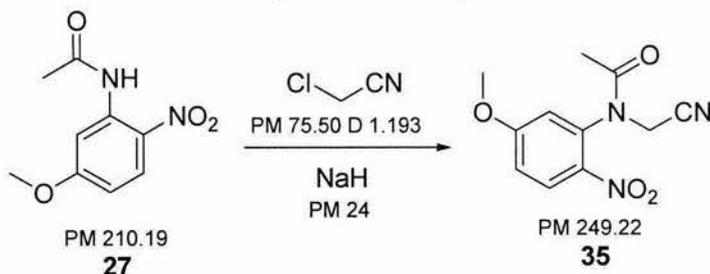


En un vaso de precipitados de 30 mL, acondicionado con agitación magnética, se colocaron 4 mL de ácido sulfúrico concentrado y el sistema se enfrió por 15 min con un baño de hielo, al término se adicionó, poco a poco, 2 g (9.3 mmol) de *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**27**), seguidamente se retiró el baño de hielo y se incrementó paulatinamente la temperatura hasta llegar a 80 °C, se mantuvo ésta por 10 min y al término se dejó enfriar hasta llegar a temperatura ambiente. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema III), mostró un solo producto de menor polaridad que la materia prima. La solución se adicionó a 30 mL de una mezcla de hielo-agua, se formó un precipitado de color amarillo, el cual se separó por filtración y seguidamente se lavó con 30 mL de agua fría. El producto se identificó como la 5-metoxi-2-nitroanilina (**28**), presentando un R_f 0.62 (Sistema III) y un rendimiento de 93 %.

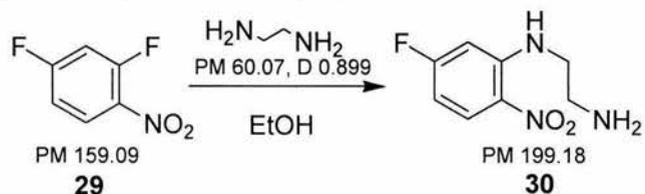
IR: 3472 (NH₂ st), 3191 (=C-H st), 1626 y 1572(NO₂ st), 1220 (arC-NH₂ st), 830 (1,2,4-tri-ar).

EM: 169 (M⁺+1, 8.8%), 168 (M⁺, 100%), 138 (M⁺-30, 33.3%), 122 (M⁺-46, 26.3%).

N-(Cianometil)-*N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**35**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, bajo condiciones anhidras, atmósfera inerte y con agitación magnética, se colocaron 0.0137 g de NaH (0.6 mmol) y 1.5 mL de dimetoxietano anhidro (glima). A esta solución se adicionó lentamente, mediante cánula, una solución de 0.1 g (0.5 mmol) de *N*-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida (**27**) en 3 mL de dimetoxietano anhidro. La reacción se mantuvo en agitación por 1 h, posteriormente se gotearon lentamente 0.046 g (0.039 mL, 0.6 mmol) del cloroacetnitrilo. La solución se tornó a un color negro y se mantuvo en agitación durante toda la noche. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema VII), mostró solamente la mancha de la materia prima. Entonces la solución se llevó a reflujo por 2 h pero no se observó reacción alguna. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre agua-hielo (30 g) y el precipitado formado fue filtrado al vacío.

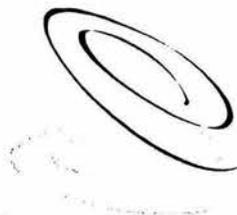
***N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (30).**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, con atmósfera inerte, bajo baño de hielo y con agitación magnética, se adicionaron 3.02 g (3.36 mL, 50.28 mmol, 4 equivalentes) de etano-1,2-diamina y 10 mL de etanol anhidro, se agitó por 5 min y seguidamente se gotearon 2 g (1.39 mL, 12.6 mmol) de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (**29**). Al terminar la adición se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por 3 h. El análisis por ccf (SiO₂, Sistema V), mostró una mancha de mayor polaridad que la materia prima. El precipitado se separó por filtración, se lavó con 50 mL de etanol frío y se secó. Obteniéndose 1.266 g presumiblemente de *N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (**30**) y presentando un pf de 137 °C, un R_f 0.4 (Sistema V) y un rendimiento de 50.5 %.

IR: 3276 (NH₂ st), 3096 (=C-H st), 1635 y 1569 (NO₂ st), 1224 (arC-F st), 848 (1,2,4-tri-ar).

VIII. Bibliografía

1. Carter, D. S., Goldman, B. D. *Endocrinology*. **1983**, 113, 1261-1267.
2. Bittman, E. L., Karsch, F. J. *Biol. Reprod*, **1984**, 30, 585-593.
3. Underwood, H., Goldman B.D., *J. Biol. Rhythms*, **1987**, 2, 279.
4. Cassone, V. M., *Trends Neurosci*, **1990**, 13, 457.
5. Krause, D. L., Dubocovich M. L., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1991**, 31, 549.
6. Buscemi M., Vandermeer Ben., Hooton N., et al. *BMJ*, **2006**, 332, 385-393
7. Petrie, K., Conagle J. V., Thompsom L., Chamberlain, K., *Br Med J* **1989**, 298, 707.
8. Cardinali D., Furio A., Reyes M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**, 1057, 327-336
9. Wher, T. A., *J. Clin Endocrinol Metab*, **1991**, 73, 1276.
10. Guardiola-Lemaitre, *B Adv Pineal Res.* **1991**, 351.
11. Wetterberg L., Beck-Friis J., Kielmann B. F., En: "Biological Rhythms Mood Disorders", Light Therapy and the Pineal Gland, American Psychiatric: Washington, **1990**, 69.
12. Lam. R., Levitan R., *J. Psychiatry Neurosci*, **2000**, 25(5), 469-480.
13. Rodríguez-Franco M., Fernández-Bachiller M., Pérez C. et al. *J. Med. Chem*, **2006**, 49, 459-462.
14. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J., et al. *Neurotox Res.* **2005**, 7(4), 293-318.
15. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G., *J. Pineal Res.* **2005**, 39, 360-366.
16. Mor M., Silva C., Vacondio F., et al. *J. Pineal Res.* **2004**, 36, 95-102.
17. Oxenkrug G. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2005**, 1053, 334-347.
18. Dubocovich M. L., Cardinali D. P., Delgrange P. et al. **Melatonin Receptors**. En "*The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification.*" Editado por IUPHAR Media, London. **2000**, 271-275.
19. Benitez-King G., Huerto-Delgadillo L., Antón-Tay F., *Brain Res.* **1991**, 557, 289-292.
20. Garcia-Maurino S., Pozo D., Calvo J.R., Guerrero J.M., *J. Pineal Res.* **2000**, 29, 129-137.
21. Lucini V., Pannacci M., Scaglione F., et al. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4202-4212.
22. Boutin J., Adinot V., Ferry G., Delagrance P., *TRENDS in Pharmacological Sciences*, **2005**, 26(8), 412-419.
23. Rivera S., Mor M., Silva C., et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1429-1439.
24. Rivera S., Lorenzi S., Mor M., et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4049-4060.
25. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., *IJCBCB*. **2006**, 38, 313-316.
26. Vanecek J., *Physiological Reviews*. **1998**, 78(3), 687-721.
27. Marot C., Chevatte P., Morin-Allory L., et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4453-4465.
28. Descamps-François C., et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1127-1129.
29. Mor M., Rivara S., Silva C. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3831-3844.
30. Sicsic S., Serraz I., Andrieux J., et al. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 739-748.
31. Mor M., Spadoni G., DiGiacomo B., et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2001**, 9, 1045-1057.
32. Lira R. A., Espejo G. O., Naranjo R. E., *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2002**, 37, 945-951.
33. Becker H. et al. En "*Organicum, Practical Handbook of Organic Chemistry*" Editado por Pergamon press, **1973**, 205.
34. Ungnade H. E., Ortega I. *J. Med. Chem.* **1952**, 17, 1475-1483.
35. Smith K., Musson A., DeBoos G.A., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8448-8454.
36. Benincori T., Sannicola F., *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1029-1033.
37. Ram S., Ehrenkauf E., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25(32), 3415-3418.
38. Belley M., Sauer E., Beaudoin D., et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 159-162.
39. Phillips M., *J. Chem.* **1928**, 2393-2399.
40. Parker K., Casteel D.A. *J. Org. Chem.* **1998**, 53(12), 2847-2850.
41. Mor M., Spaldoni G., DiGiacomo B. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1045-1057.
42. Schofield K. En "Aromatic nitration" Editado por: Cambridge University press, **1980**, 241-248.
43. Becker H. et al. En "*Organicum, Practical Handbook of Organic Chemistry*" Editado por: Pergamon press, **1973**, 315
44. Depreux P., Fourmaintraux E., Lesieur D. y Renard P. *Synthetic Communications*, **1994**, 24(15), 2123-2132.
45. Foster R., Ing H. R. y Rogers E. F., *J. Chemical Society.* **1957**, 1671-1674.
46. Leclerc G., Marciniak G., Decaer N., Schwartz J., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2433-2438.
47. Dong Y., Roberge J.Y., Wang Z., et al. *Steroids*. **2004**, 69, 201-217.
48. Quan M.L., Lam P.Y.S., Han Q., et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1729-1744.



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE

Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

P r e s e n t e

Me es grato informarle que el alumno **CARLOS ARMANDO ZEPEDA VELAZQUEZ**, con número de cuenta 505001430, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, via Examen General de Conocimientos quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **"Síntesis y actividad de análogos de melatonina"**, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora	ENCB, IPN
Segundo Vocal	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Tercer Vocal	Dra. Gloria A. Benítez King	Instituto Nacional de Psiquiatría
Secretario	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Primer Suplente	Dr. Andrés Navarrete Castro	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	FES-Cuautitlán, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 21 de abril del 2006.

A t e n t a m e n t e.

DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS

Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Secretaría General

Dirección General de Administración Escolar

Unidad de Administración del Posgrado



HISTORIA ACADÉMICA

Nombre del Alumno **ZEPEDA VELAZQUEZ CARLOS ARMANDO**

Clave **5 - 4005**

Número de Cuenta **505001430**

Promedio 2006-1 **8.00**

Posgrado **MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**

Período	Plantel	Asignatura	Nombre Asignatura	Grupo	Calif.	No. Folio
2005-1	5	60060	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	0001	9	12398662
2005-1	5	60063	SIMETRIA EN QUIMICA	0001	7	12398666
2005-1	5	60155	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	0001	9	12398700
2005-1	5	60160	REACCIONES NUCLEOFILICAS	0002	9	12398706
2005-1	5	60162	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	0002	8	12398708
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (ESTADISTICA)	T157	10	12398731
2005-2	5	60130	QUIMICA FARMACEUTICA I (FARMACOLOGIA MOLECULAR)	0001	10	12401818
2005-2	5	60134	SINTESIS DE FARMACOS	0001	10	12401821
2005-2	5	60149	INDUCCION ASIMETRICA	0001	10	12401827
2005-2	5	60163	TEMAS SELECTOS (SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS DE SINTESIS ORGANICA)	T173	10	12401852
2006-1	5	60096	METODOS ESPECTROSCOPICOS (ESPECTROSCOPIAS DE MASAS)	0001	8	12505794

Biól. Francisco Javier Incera Ugalde
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Coordinador del Programa de Posgrado de Ciencias Químicas