

45



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS CORTA DEL GEMFIBROZIL, UN FARMACO HIPOLIPEMIANTE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

FRANCISCO GARCIA VELEZ

299536



MEXICO, D. F.



2001

EXAMENES DE REGISTRO DE LA FACULTAD DE QUIMICA



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).

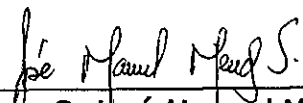
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	Prof.	José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL	Prof.	Josefina Elizalde Torres
SECRETARIO	Prof.	Ana María Vázquez Álvarez
1 ^{er} SUPLENTE	Prof.	Martha Yolanda González Quezada
2 ^o SUPLENTE	Prof.	Blas Flores Pérez

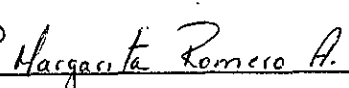
Sitio donde se desarrolló el tema: **Laboratorio 201. Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química. UNAM**

A) ASESOR



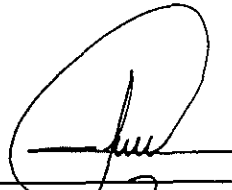
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

B) SUPERVISOR TÉCNICO



M. en C. Margarita Romero Ávila

C) SUSTENTANTE



Francisco García Vélez

“Cuando entre la sabiduría en tu corazón
y la ciencia sea dulce para tu alma,
velará sobre tí la reflexión
y la prudencia te guardará”

Pr 2, 10-11

DEDICATORIAS

A Dios, quien ha sido mi guía y mi guardia toda mi vida.

A mis padres José Luis García Alvarez y María de los Angeles Vélez Olivera, quienes además de ser el mejor ejemplo de amor que tengo, son mis mejores amigos y consejeros, gracias por todo su apoyo, sus regaños y su amor, gracias a ustedes dos he llegado a ser quien culmina hoy con una de sus metas más importantes... los quiero mucho.

A mis hermanos José Luis y Víctor Javier, quienes fueron mi ejemplo a seguir para llegar hasta lo que soy hoy, gracias por sus consejos y todo el apoyo que me han brindado siempre, así como a mis cuñadas Lupita y Sandy, gracias por su cariño sincero y por hacer felices a mis hermanos.

A mis sobrinos Gaby, Daniela, Pepito, quienes con su llegada han alegrado mi vida... para ustedes con todo mi cariño.

Al Colegio México Independiente, de quien recibí los cimientos de mi formación académica y moral, gracias a quienes me dieron su paciencia, su dedicación y su enseñanza: RM María del Socorro Zamora Martínez, RM María del Socorro Palacios P[†], RM María Eustolia Arredondo Luna[†], RM Celia Portugal Pérez, RM Rosa Calderón Tovar, RM Carmela Juárez Alonso, RM Felipa Montelongo Quillén y en especial a la RM María Guadalupe Cárdenas Montoya.

A mis tíos, tías, primos y primas, esas porras sirvieron bastante para terminar mi trabajo.

A mis compañeros de la Generación 94 y en especial al grupo 8, Martín, Blanca, Marcovich, Héctor (Sadapi), Miguel, Maligno, Charles, Anita, Ivette, Clausen, Joe, Laurita, Pily, y a todos los que conocí durante la carrera.

A los distinguidísimos miembros del H. Laboratorio 201, Blas, Mago, Lore, Robert, Alex, Ivette, David, Octavio, Alejandro, Liz y al Marquitos con quienes conviví, trabajé y de quienes he aprendido mucho. Espero seguir compartiendo esos chistes, chelas y reuniones en donde nos la pasamos excelente.

A José Manuel, por sus buenos chistes y comentarios, por su colaboración en esta tesis siendo mi asesor y mi amigo. Gracias por todo.

A Lore, a quien he aprendido a conocer y me ha brindado su ayuda incondicional, gracias por tu apoyo y por aguantarme, eres parte importante de lo último que viví en la facultad y de este trabajo.

A los miembros de la USAI:

A la Q. Marisela Gutiérrez Franco por los espectros de infrarrojo; al QFB Oscar Salvador Yáñez Muñoz y a la QFB Rosa Isela Del Villar Morales por los espectros de resonancia magnética de hidrógeno y carbono; a la Q. Georgina Duarte Liscí por los espectros de masas de baja y alta resolución; a la QFB Margarita Guzmán Villanueva, a Nayelí López Balbiaux y a Yení Islas Fonseca por los análisis elementales; a la Q. Patricia Elizalde Galván, a la M en C Elba Rojas Escudero y a Ana Luisa Alarcón Jiménez por los cromatogramas de HPLC, sin todos ustedes no hubieran sido posibles las conclusiones de este trabajo.

Es difícil mencionar a todas las personas que de una u otra manera también forman parte de esta tesis y de mí, a todos ustedes les doy las gracias por el tiempo, el lugar y el momento en que estuvieron conmigo.

A la UNAM, a la Facultad de Química y a mis maestros.

INDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Generalidades.....	4
	i. Metabolismo de los lípidos.....	5
	ii. Hiperlipoproteinemia.....	9
	iii. Gemfibrozil.....	12
III.	Antecedentes.....	16
IV.	Resultados y Discusión.....	28
	a) Síntesis del 5-(2,5-dimetilfenoxi)- pentanoato de metilo.....	31
	b) Síntesis del 5-(2,5-dimetilfenoxi)- 2-metilpentanoato de metilo.....	36
	c) Síntesis del 5-(2,5-dimetilfenoxi)- 2,2-dimetilpentanoato de metilo Método I.....	42
	d) Síntesis del 5-(2,5-dimetilfenoxi)- 2,2-dimetilpentanoato de metilo Método II.....	43
	e) Síntesis del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)- 2,2-dimetil pentanóico o Gemfibrozil Método III.....	47
	f) Síntesis del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)- 2,2-dimetil pentanóico o Gemfibrozil Método IV.....	49
V.	Parte Experimental.....	57
VI.	Conclusiones.....	67
VII.	Bibliografía.....	69
VIII.	Espectroscopía y Anexos.....	74

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades coronarias del corazón (CHD), han sido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países industrializados. Tres de los factores de riesgo para este tipo de enfermedades son la hipertensión, el fumar, y la hipercolesterolemia. Los esfuerzos en la salud pública, así como el incremento en la conciencia de la gente, han enfocado su atención en estos factores de riesgo que son tratables, en particular sobre el colesterol, ya que los consumidores son continuamente bombardeados con información sobre los daños que producen los niveles de colesterol altos ^{1,2}. La industria alimentaria se ha aprovechado de esta preocupación para comercializar alimentos bajos en colesterol, así como productos para bajar los niveles en sangre del mismo. El resultado de esto puede llevar a conceptos erróneos, así como a una preocupación innecesaria sobre el colesterol.

Diversos estudios han demostrado que la hiperlipoproteinemia no ha sido establecida como un factor de riesgo independiente para CHD, sin embargo es considerado como un marcador potencial en otros problemas relacionados con lipoproteínas ³.

Muchos son los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de las hiperlipidemias, algunos ejemplos son: ácido nicotínico (1), pravastatina (2), fluvastatina (3), sinvastatina (4), colestipol (5), probucol (6), clorfibrato (7), bezafibrato (8), ciprofibrato (9), fenofibrato (10), y gemfibrozil (11). Cada uno de estos tiene diferente actividad y mecanismo de acción (Esquema I) ⁴.

GENERALIDADES

i. Lípidos y su Metabolismo

Los principales constituyentes plasmáticos, incluidos el colesterol y los triglicéridos, no circulan libremente en solución en el plasma, sino que están unidos a proteínas y son transportados en forma de complejos macromoleculares llamados lipoproteínas, cuyas principales clases son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), que aunque están estrechamente relacionadas, suelen clasificarse en término de sus propiedades fisicoquímicas. Los principales lípidos transportados en la sangre son los triglicéridos, que entre 70 y 150 g entran en el plasma y lo abandonan diariamente, en comparación con 1 a 2 g de colesterol o fosfolípidos. Los quilomicrones, las lipoproteínas de mayor tamaño, transportan los triglicéridos exógenos desde el hígado por el conducto torácico al sistema venoso. En los capilares de los tejidos adiposo y muscular, el 90% de los triglicéridos de los quilomicrones es extraído por un grupo de lipasas específicas. Los ácidos grasos y el glicerol, derivados de la hidrólisis de los quilomicrones, entran en los adipocitos y en las células musculares para su uso energético o para su almacenamiento. El hígado elimina después las partículas remanentes de los quilomicrones. Las VLDL transportan principalmente los triglicéridos endógenos desde el hígado a los mismos lugares periféricos para su almacenamiento y utilización, estos también son degradados por las mismas lipasas que los quilomicrones, lo cual origina lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que son desprovistas de la mayor parte de sus triglicéridos y apoproteínas superficiales. En 2 a 6 horas estas IDL continúan siendo degradadas por la

eliminación de más triglicéridos, originando así a las LDL, las cuales tienen una vida plasmática de 2 a 3 días. Por lo tanto, las VLDL son la principal fuente de LDL plasmáticas.

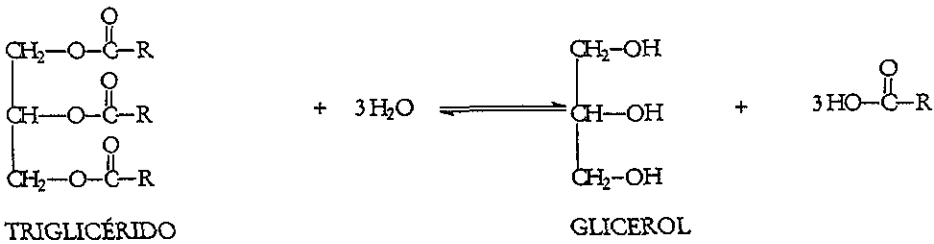
El destino de las LDL no está claro: el hígado elimina alrededor de un 70%, por otro lado se han encontrado lugares receptores activos en la superficie de los hepatocitos y otras células que fijan específicamente apolipoproteína B, las cuales eliminan la mayor parte de las LDL de la circulación ⁶.

Los triglicéridos están constituidos por tres ácidos grasos unidos al glicerol. Los ácidos grasos que se dan en la naturaleza contienen igual número de átomos de carbono que pueden ser saturados o insaturados. Los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares y dentro de los esteroides se incluyen las diversas hormonas esteroideas y el colesterol.

En el cuerpo los ácidos grasos son desdoblados a acetil-CoA, que entra en el ciclo de ácido cítrico. La oxidación de los ácidos grasos se inicia con la oxidación de los mismos y este tipo de reacciones ocurre tanto dentro como fuera de las mitocondrias. Los ácidos grasos activos de cadena larga formados fuera de la mitocondria requieren unirse a la carnitina para entrar a ésta, la carnitina es un derivado de lisina que estimula la oxidación de las grasas. El resto de las fases de la oxidación ocurre en la mitocondria, en donde son separados en serie del ácido graso fragmentos de dos carbonos (oxidación beta). En este proceso se produce mucha energía (44 mol de ATP por cada mol de ácido graso de 6 carbonos).

Parte de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga, a partir de los de cadena corta ocurre por simple reversión de la misma reacción (Esquema II). Además hay un alargamiento de cadena del ácido graso fuera de las mitocondrias. Sin embargo, la mayor parte de la síntesis de ácidos grasos ocurre de novo, a partir de acetil-CoA, a través de una vía diferente que está localizada fuera de las mitocondrias. Por razones desconocidas, la síntesis de ácidos grasos se detiene prácticamente en todas las células cuando la cadena alcanza una longitud de 16 átomos de carbono. Sólo pequeñas cantidades de ácidos grasos de 12 y 14 son formados y ninguna con más de 16 átomos de carbono.

Esquema II



Los principales lípidos en el plasma no circulan en forma libre, sino que se encuentran unidos a la albúmina, en tanto que el colesterol y los fosfolípidos, son transportados en forma de complejos lipoprotéinicos. Los ácidos grasos libres son cedidos a las células adiposas y otros tejidos por los quilomicrones y las VLDL, aunque también son sintetizados en los depósitos adiposos donde son almacenados.

El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares, además es un constituyente esencial de las membranas celulares, se encuentra solamente en los animales, y aunque en las plantas se encuentran esteroides relacionados, los esteroides vegetales no se absorben en el aparato digestivo. La mayor parte del colesterol de la dieta está contenido en las carnes rojas, hígado, pescado, huevo, queso, mantequilla y manteca de cerdo entre otros, es decir, en alimentos de origen animal, aunque cabe mencionar que otros alimentos de origen vegetal como el aceite de oliva, las oleaginosas y margarinas, también representan una fuente importante de lípidos.

El colesterol es absorbido en el intestino e incorporado en los quilomicrones formados en la mucosa. Después de que estos liberan su triglicérido en el tejido adiposo, los remanentes de quilomicrones llevan el colesterol al hígado. Este órgano y otros tejidos también sintetizan colesterol, el cual es excretado por la bilis en forma libre y como ácidos biliares. Parte del colesterol en la bilis es resorbido en el intestino y la mayor parte del colesterol de hígado es incorporado a las VLDL, la totalidad de éste circula en complejos lipoproteínicos, como ya se mencionó ^{6,7,8}.

ii. Hiperlipoproteinemia

Las hiperlipoproteinemias son anomalías del transporte lipídico que se producen por aumento de la síntesis o retraso de la degradación de las lipoproteínas que transportan colesterol y triglicéridos en el plasma. La elevación de los niveles plasmáticos de estas lipoproteínas clínicamente se traduce en dos enfermedades muy graves: aterosclerosis y pancreatitis. La disminución de las lipoproteínas que transportan colesterol, mediante la dieta y el tratamiento farmacológico, reduce el riesgo de infarto al miocardio en sujetos con hiperlipoproteinemia.

Ciertas hiperlipoproteinemias son consecuencia directa de efectos primarios de la síntesis o de la degradación de las partículas lipoprotéicas, mientras que otras son de tipo secundario, es decir, la elevación de las lipoproteínas en el plasma forma parte de un conjunto de síntomas determinado por trastornos del metabolismo, como deficiencia de la hormona tiroidea o insulina. Las hiperlipoproteinemias se clasifican en dos amplios grupos: 1) trastornos de un solo gen, que se transmiten por mecanismos dominantes o recesivos simples y 2) trastornos multifactoriales, con un patrón hereditario complejo que afecta diversos genes, cada uno con efecto diferente, que interaccionan con los factores ambientales originando diversos grados de hiperlipoproteinemia en los miembros de una misma familia ⁹.

La dieta y el estilo de vida tiene un efecto importante sobre los perfiles lipídicos de las personas, a medida que hay un aumento en el peso corporal, también hay un aumento en las LDL y los triglicéridos, pero no en las HDL, por lo tanto la reducción del peso en personas con sobrepeso, generalmente resultará en la reducción de las LDL y los triglicéridos, así como un incremento en las HDL, por lo que la dieta resulta ser un factor clave para personas que padecen hiperlipidemia. Además de estos factores, el hipotiroidismo es la causa más común de la hiperlipidemia. Existen otros agentes secundarios causales de hiperlipidemia (Tabla I) los cuales pueden incrementar los niveles de triglicéridos o de colesterol según sea el caso ¹⁰.

Factores para hipertrigliceridemia	Factores para hipercolesterolemia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acromegalia ▪ Exceso de alcohol ▪ β-bloqueadores ▪ Falla renal crónica ▪ Diabetes ▪ Terapia con estrógenos ▪ Glucocorticoides ▪ Hiperandrogenismo en mujeres ▪ Lipodistrofia ▪ Incremento de peso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esteroides anabólicos ▪ Anorexia nerviosa ▪ Insecticidas clorados ▪ Colestasis ▪ Terapias con ciclosporina ▪ Deficiencia de hormona del crecimiento ▪ Hipotiroidismo ▪ Mielomatosis ▪ Síndrome nefrótico

Tabla I. Causas secundarias de hiperlipidemia ¹⁰

Existen diferentes tipos de hiperlipoproteinemias, las cuales se clasifican de la siguiente manera:

- Hiperlipoproteinemia Tipo I. También llamada hipertrigliceridemia exógena, lipemia familiar inducida por grasas o hiperquilomicronemia. Se caracteriza por una deficiencia congénita relativamente rara de actividad de la lipoproteinlipasa o de la proteína apo C-II activadora de la lipasa, que causa una incapacidad para eliminar o “aclerar” los quilomicrones de la sangre y los triglicéridos VLDL.
- Hiperlipoproteinemia Tipo II. Es una elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que puede ser primaria o secundaria. Comprenden varios trastornos genéticos que conducen a la elevación de las LDL, como la hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar combinada, apolipoproteína B defectuosa familiar y la hipercolesterolemia poligénica.
- Hiperlipoproteinemia Tipo III. También llamada enfermedad de la beta ancha o disbetalipoproteinemia. Es el trastorno familiar menos frecuente caracterizado por la acumulación en el plasma de una VLDL que migra con las β , la cual es rica en triglicéridos y colesterol, asociada a xantomas y a una gran predisposición a aterosclerosis prematuras graves.

- o Hiperlipoproteinemia Tipo IV. También llamada hipertrigliceridemia endógena o hiperprebetalipoproteinemia. Es un trastorno frecuente, a menudo con una distribución familiar, caracterizada por elevaciones variables de los triglicéridos plasmáticos contenidos en las VLDL (pre- β), y una posible predisposición a la aterosclerosis.
- o Hiperlipoproteinemia Tipo V. También llamada hiperlipoproteinemia mixta, hiperlipidemia mixta o hiperprebetalipoproteinemia con quilomicronemia. Es un trastorno frecuente, a veces familiar, asociado con un defecto de aclaramiento de los triglicéridos exógenos y endógenos, así como el riesgo de pancreatitis ⁶.

iii. Gemfibrozil

El Gemfibrozil, es un derivado del clorofibrato (7) primer fármaco de este tipo utilizado como hipolipemiante. Posteriormente se han sintetizado varios análogos, como el fenofibrato (10), bezafibrato (8) y ciprofibrato (9) (Esquema I) que se utilizan en Europa y otros países, el Gemfibrozil es un compuesto no halogenado, y de esta manera, difiere de los demás ⁴.

El Gemfibrozil (11) se comercializa en el mercado mexicano con el nombre de LOPID® en tabletas de 600 mg ¹¹; en su forma pura se encuentra como un sólido blanco cristalino de consistencia cerosa. Es muy soluble en etanol, éter y cloroformo; fácilmente soluble en ácido acético glacial, parafina

líquida y en aceites esenciales, y ligeramente soluble en agua. Tiene un punto de fusión de 58-61 °C (Anexo I).

Farmacocinética y Farmacodinamia

El Gemfibrozil es un agente liporegulador que reduce el colesterol total, las LDL, VLDL y los triglicéridos, aumentando las HDL. En el estudio cardiovascular de Helsinki, un estudio de prevención primaria, aleatorio, a doble ciego, controlado con placebo, en gran escala, en el que participaron sujetos con colesterol arriba de 200 mg/dL y sin historia previa de enfermedad cardíaca, el Gemfibrozil produjo una reducción significativa de los triglicéridos plasmáticos totales, reducciones moderadas del colesterol total y LDL, y aumento significativo de las HDL. Durante el período de cinco años del estudio, el grupo de Gemfibrozil experimentó una reducción del 34% en la frecuencia global de cardiopatía coronaria; durante los últimos dos años, la reducción de la cardiopatía coronaria fue mayor al 50%, hubo una reducción del 37% del infarto al miocardio no fatal y una reducción del 26% de las muertes cardíacas.

Después de su administración oral, el Gemfibrozil es bien absorbido en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas pico se presentan de una a dos horas después, con una vida media plasmática de 1.5 horas después de la administración en dosis repetidas. Las concentraciones plasmáticas parecen ser proporcionales a las dosis y no demuestran acumulación a través del tiempo.

El Gemfibrozil experimenta una oxidación del grupo anular metilo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetilo y un carboxilo. Aproximadamente 70% de la dosis humana administrada es excretada en la orina, principalmente como glucurónido conjugado, con menos del 2% excretado como Gemfibrozil intacto y un 6% de la dosis es excretada en heces ¹¹.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del Gemfibrozil no ha sido establecido en forma definitiva, pero actúa inhibiendo la lipólisis periférica, disminuyendo la extracción hepática de los ácidos grasos libres. También inhibe la síntesis y la aclaración de la apolipoproteína B. Aumenta la concentración de la HDL, así como la de la apolipoproteína A ¹¹. Los efectos sobre las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad quizá dependen de manera primaria de un incremento de la actividad de la lipoproteinlipasa, especialmente en el músculo. Esto conduciría al incremento de la hidrólisis del contenido de los triglicéridos de las VLDL, así como el aumento en su catabolismo. La hidrólisis aumentada de las VLDL incrementa la conversión a IDL. Si la tasa de eliminación hepática de estas últimas aumenta de manera correspondiente, no cambiarán las concentraciones de LDL, sin embargo, en muchos enfermos, las cifras de LDL muestran aumento sustancial, en especial con tratamiento con Gemfibrozil ⁴.

Contraindicaciones y Precauciones

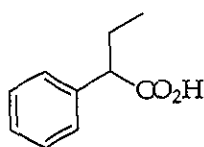
El Gemfibrozil está contraindicado en pacientes con disfunción hepática o renal seria, colecistitis preexistente y pacientes con hipersensibilidad al fármaco. Aunque no se han hecho estudios adecuados a mujeres embarazadas, su uso se reserva para pacientes en donde los beneficios sean claramente más importantes que los riesgos para la paciente o el feto. No se sabe si el medicamento se excreta por la leche materna como sucede con muchos otros fármacos, por lo que se recomienda a la paciente discontinuar el amamantamiento antes de comenzar un tratamiento con Gemfibrozil. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del producto en niños ¹¹.

Interacciones medicamentosas y de otro género

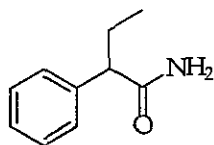
Se debe proceder con precaución cuando se administren anticoagulantes en conjunto con Gemfibrozil, por lo que es recomendable hacer determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina hasta su estabilización. Ha habido reportes de miositis y rabdomiólisis cuando se utilizaron concomitantemente Gemfibrozil y lovastatina (u otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa). La biodisponibilidad del Gemfibrozil puede disminuir cuando se administra concomitantemente con fármacos de gránulos de resina, tales como el colestipol, por lo que se recomienda administrarlos con un intervalo de dos horas o más entre uno y otro ¹¹.

ANTECEDENTES

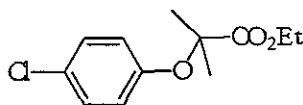
Debido a la necesidad de disminuir los niveles de colesterol en sangre, se ha incrementado la investigación de fármacos que reduzcan estos niveles. El 1953 Cottet *et al*, demostraron que el ácido etilfenilacético (12) y su amida (13) poseían una actividad lipémica elevada. Un estudio a partir del anterior, llevó a Thorp y Waring en 1962 al estudio de los derivados del ácido α -ariloxibutírico, en el cual, el clorfibrato (7) fue el compuesto que presentó una mayor efectividad y una mínima toxicidad. En base a estos estudios se fueron haciendo modificaciones a la molécula inicial (Esquema I: 7, 8, 9, 10) hasta llegar al Gemfibrozil (11) ¹².



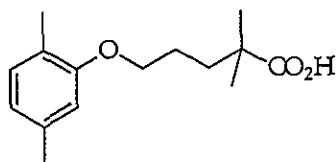
(12)



(13)



(7)

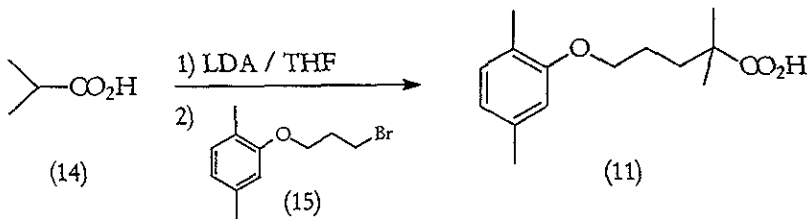


(11)

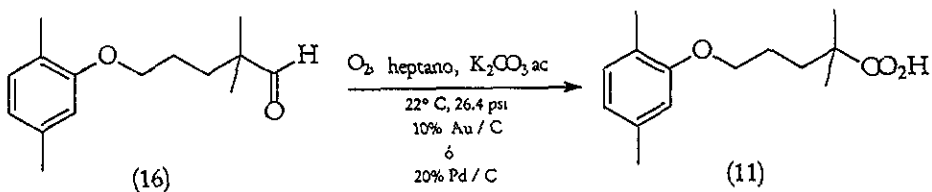
Respecto a las rutas de síntesis para la obtención del Gemfibrozil (11), las podemos clasificar en dos tipos: a) las que involucran la formación de enlace carbono-carbono, y b) aquellas que involucran la formación de la unión oxígeno-carbono. Para formar la unión carbono-carbono, se utiliza ácido butírico o algún derivado de él, a fin de generar el carbanión respectivo, por el uso de una base adecuada. El carbanión así obtenido se

hace reaccionar con algún alquil derivado que tenga un buen grupo saliente. Una serie de reacciones se requerirán finalmente para llegar al producto final. Para realizar la O-alkilación se parte generalmente del 2,5-dimetilfenolato, el cual se hace reaccionar sobre algún derivado del ácido 5-halo-dimetilpentanóico ^{13, 14}.

El primer método para la síntesis del Gemfibrozil (11) fue descrito por Creger *et al* en 1968 ¹⁵, el cual consistió en la alquilación del dianión del ácido isobutírico (14), utilizando como base diisopropilamídico de litio (LDA), con el 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1-bromopropano (15), seguido de una acidificación para obtener el ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanóico o Gemfibrozil (11), como se muestra a continuación:

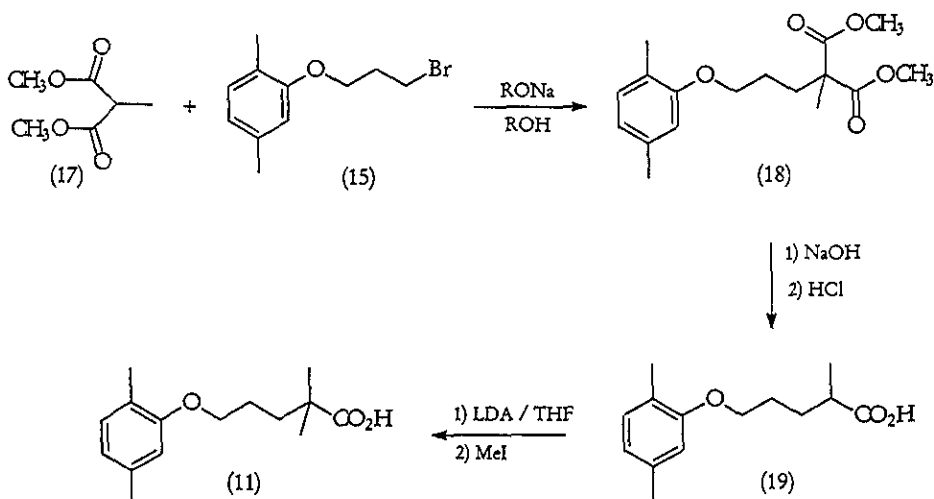


Goel O. P. *et al* en 1978 ¹⁶, propusieron otra ruta de síntesis, la cual consistió en una oxidación catalítica sobre el 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanaldehído (16) como se describe a continuación:

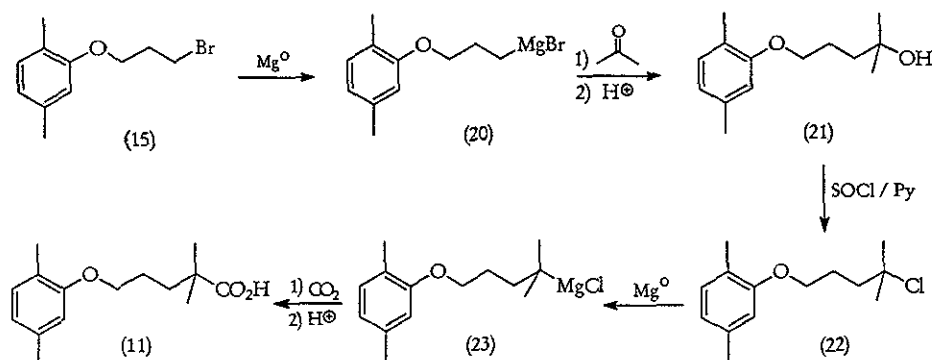


En 1986, los españoles Borrel, Rocas y Fernández de Servicios y Suministros Farmacéuticos, proponen dos rutas diferentes: en la primera ¹⁷ (Ruta I) se utilizó el anión de un éster malónico (17) con el 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1-bromopropano (15), la hidrólisis (18) y la posterior descarboxilación conducen al ácido carboxílico correspondiente (19), el cual es metilado en posición α utilizando LDA como base y yoduro de metilo, que finalmente se acidifica para obtener el Gemfibrozil con un rendimiento del 87% en la reacción final; la segunda ¹⁸ (Ruta II) consistió en formar el derivado organomagnesiano (20) a partir del 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1-bromopropano (15), la adición de (20) a la acetona formó el alcohol terciario (21), que posteriormente se transformó en el cloruro (22), y el cual fue tratado con magnesio para formar (23), la reacción final de (23) con dióxido de carbono condujo al Gemfibrozil (11) con un rendimiento del 88%. Ambas rutas se muestran a continuación:

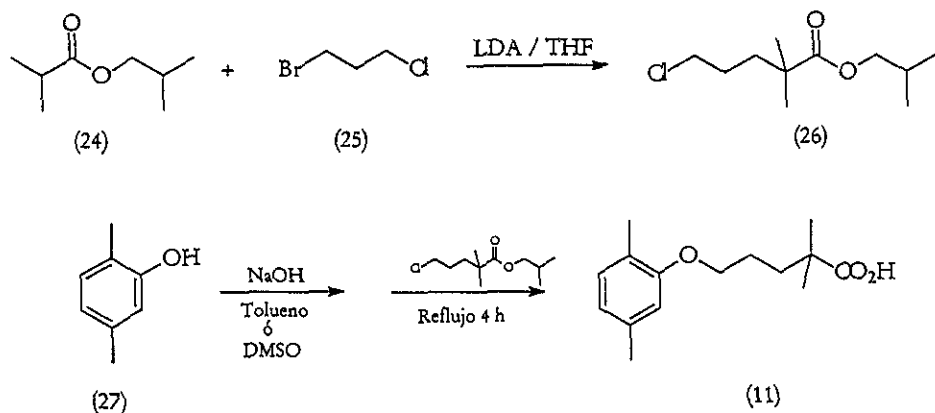
Ruta I



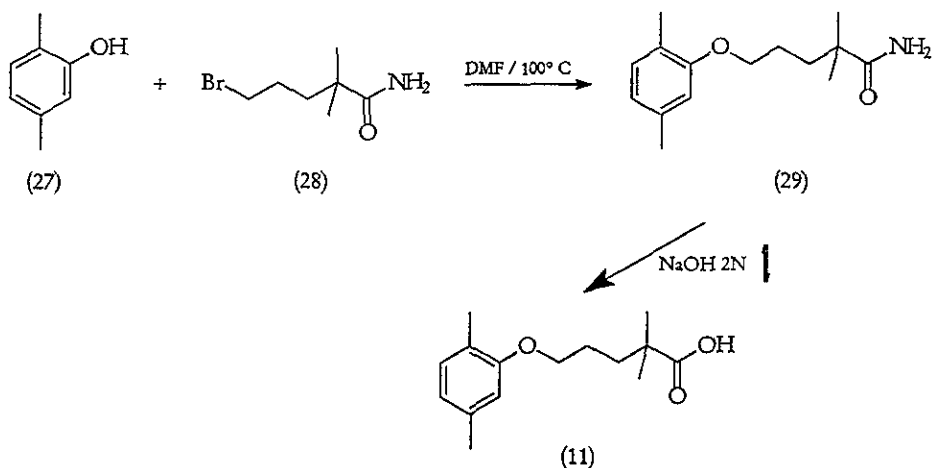
Ruta II



Kearney, F.R. patentó en 1987 ¹⁹ una síntesis en la cual, mediante una reacción de alquilación, utilizando LDA como base, entre el isobutirato de isobutilo (24) y el 1-bromo-3-cloropropano (25), se formó el cloro-éster (26) que fue O-alquilado con el 2,5-dimetilfenol (27) en medio básico, obteniendo el Gemfibrozil (11) con una rendimiento del 92%, para el último paso, como se muestra en el esquema de reacción siguiente:

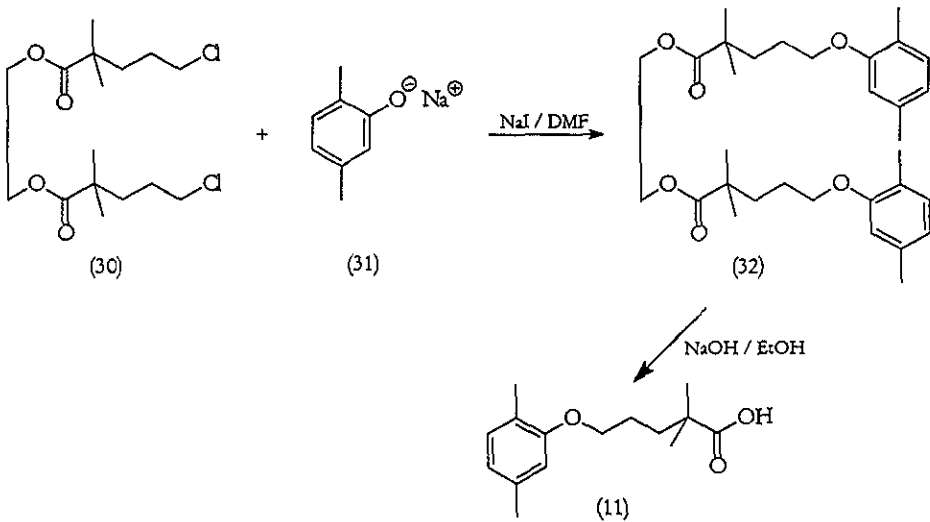


En 1987, Izquierdo *et al*²⁰ patentan una síntesis, la cual consistió en una O-alkilación entre el 2,5-dimetilfenol (27) y la 2,2-dimetil-5-bromopentanamida (28), para obtener la amida intermediaria (29), la cual después de una hidrólisis básica condujo al Gemfibrozil (11). La ruta de síntesis se describe a continuación:

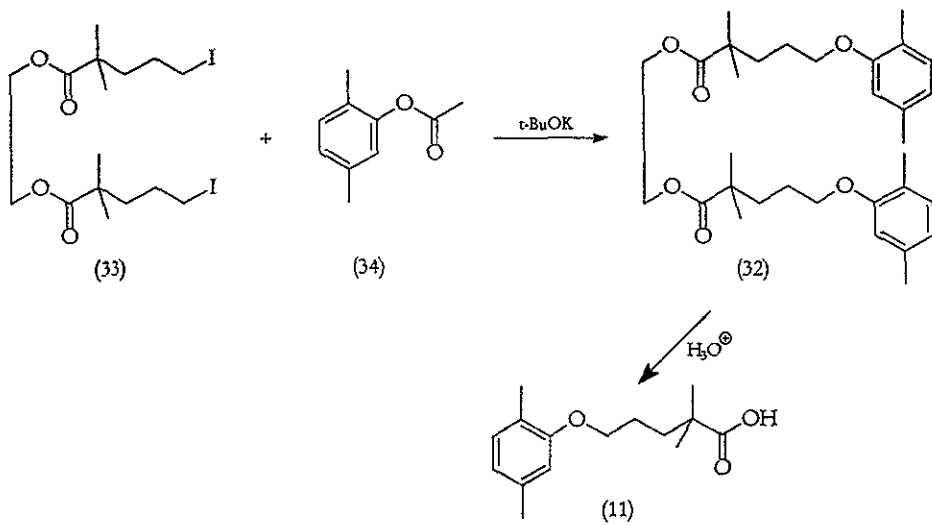


En 1991, Zubovics, Z. *et al* patentaron una síntesis en donde el bis-2,2-dimetil-5-cloropentanoato de 1,2-etanodiilo (30) y el 2,5-dimetilfenóxido de sodio (31) se hicieron reaccionar para formar el diéster (32), el cual posteriormente fue sometido a una hidrólisis básica para formar el Gemfibrozil (11) ²¹ con un rendimiento del 82%, en el último paso (Ruta III). Un año después realizan una variante a este método, en donde el bis-2,2-dimetil-5-yodopentanoato de 1,2-etanodiilo (33) se trató con el acetato del 2,5-dimetilfenol (34) para dar el mismo intermediario (32), el cual se hidrolizó para formar el Gemfibrozil (11) ²² con un rendimiento del 70%, en el último paso (Ruta IV). Ambas rutas de síntesis se muestran a continuación:

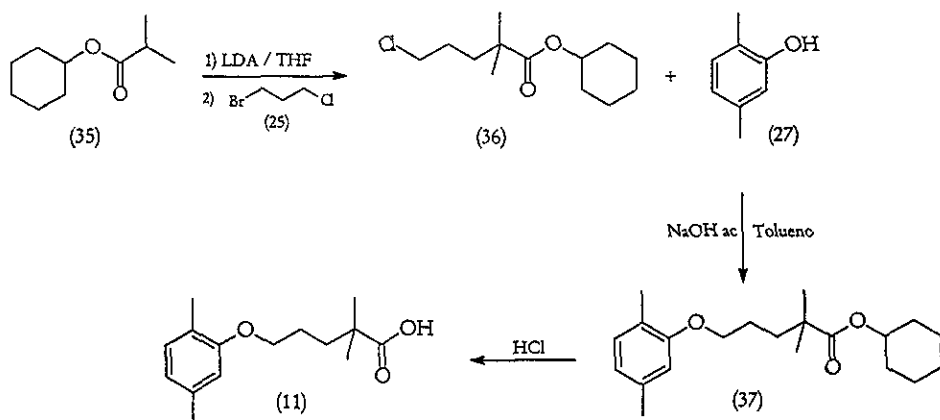
Ruta III



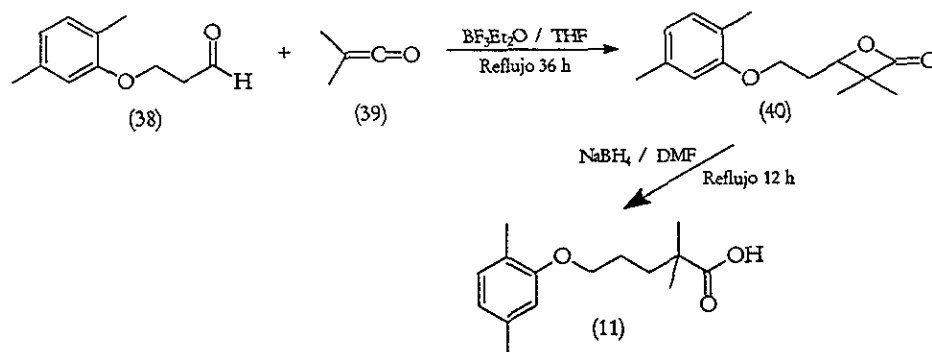
Ruta IV



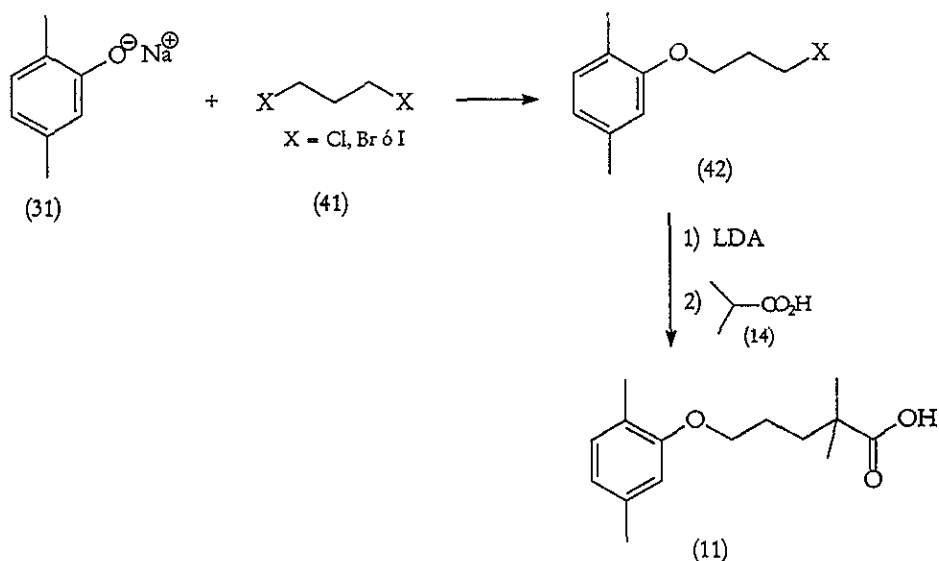
De Cock, E en 1993 ²³ patentó una síntesis nueva, en donde propone la alquilación del isobutirato de ciclohexilo (35) con el dihalogenuro de alquilo (25), utilizando como base LDA, para formar el halo-éster de ciclohexilo (36), que posteriormente reaccionó con el 2,5-dimetilfenol (27) en medio básico para dar (37), su hidrólisis con ácido clorhídrico formó el Gemfibrozil (11) con un rendimiento del 80%, en el último paso. La ruta se muestra a continuación:



En 1995, Hui-Po Wang *et al* patentaron un método de síntesis para el Gemfibrozil (11) a partir de la 2,2-dimetil-3-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]propiolactona (40), preparada por la cicloadición del 3-(2,5-dimetilfenoxi)propanal (38) sobre la dimetilcetena (39) ²⁴. El rendimiento que obtienen es del 90% en el paso final. La ruta se muestra a continuación:



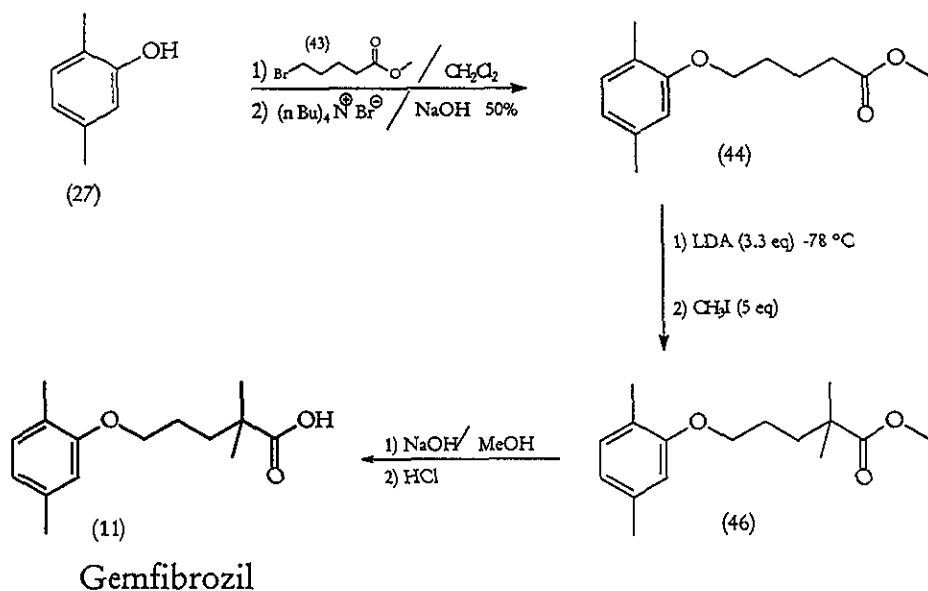
En 1996, Zhong Ping *et al*²⁵ proponen como primer paso una reacción de O-alkilación entre el 2,5-dimetilfenolato de sodio (31) y el 1,3-dihalopropano (41), para la formación del 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1-halopropano (42), mismo que se alquiló con ácido isobutírico (14), utilizando LDA como base y de esta manera se obtuvo el Gemfibrozil (11) con un rendimiento del 76% en el último paso. La ruta se muestra a continuación:



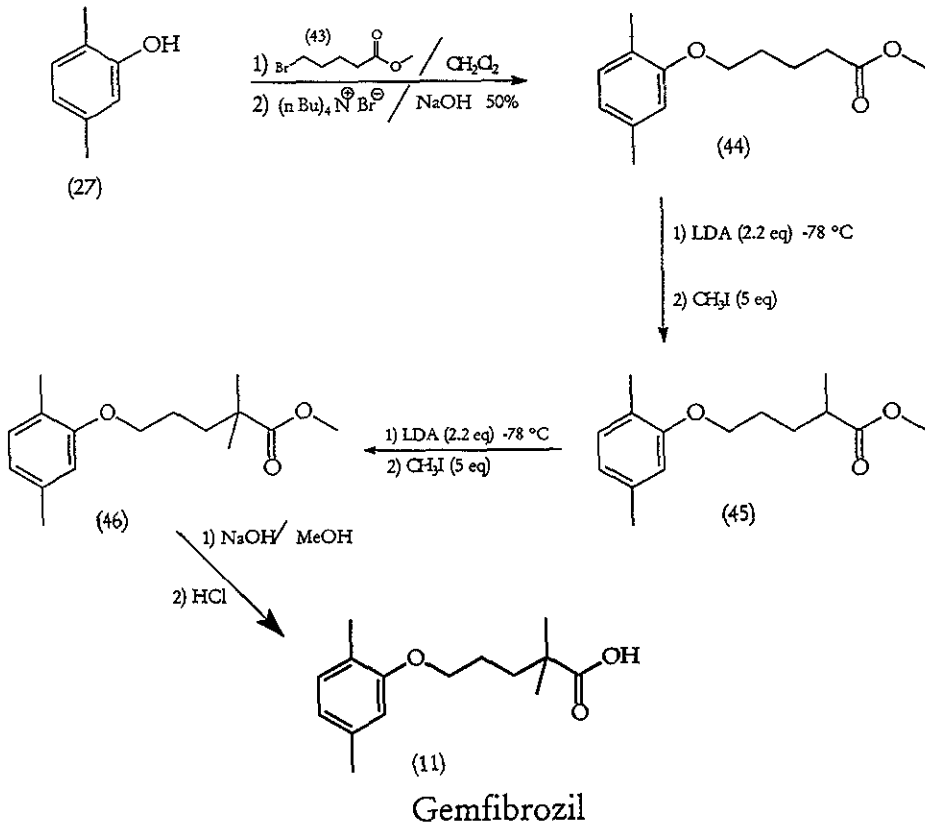
RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN

Este proyecto consistió en obtener de manera corta y con materias primas accesibles, el fármaco conocido como Gemfibrozil o ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanóico (11), realizando como primer paso una O-alkilación del 2,5-dimetilfenol (27) con el 5-bromoalerato de metilo (43), seguido de una dialquilación en un solo paso en el carbono α al carbonilo del éster, para finalmente saponificar en medio básico y obtener el producto final (Esquema III). Cabe mencionar que la dialquilación también se llevó a cabo en dos pasos (Esquema IV), a fin de evaluar el rendimiento de ambas rutas, mismas que se presentan a continuación:

Esquema III



Esquema IV



a) SÍNTESIS DEL 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-PENTANOATO DE METILO

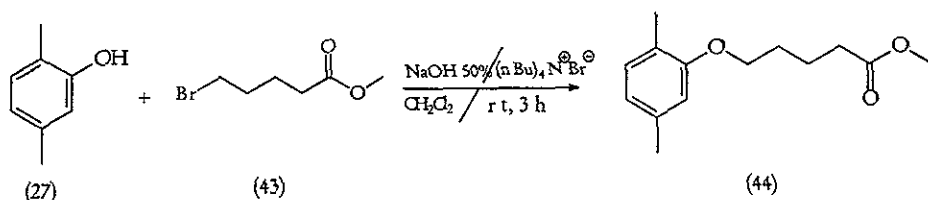
Reacciones de O-alkilación

Dado que el producto de la O-alkilación (46) era la materia prima sobre la que se llevarían a cabo todas las transformaciones, era necesario encontrar un método eficiente para su obtención, después de realizar una revisión sobre las diferentes técnicas de O-alkilación sobre el fenol, decidimos probar las siguientes: a) utilizando como base el hidruro de sodio y diferentes tipos de disolventes como la dimetilformamida (DMF) y el tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente; b) utilizando el carbonato de potasio como base en acetona, esto se realizó tanto a temperatura ambiente como a reflujo, y c) utilizando hidróxido de sodio como base en conjunto con catalizadores de transferencia de fase como el hidroxitetrautilamonio (TBAOH) y el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), siendo este último el que dio mejores resultados, y se comenta a continuación:

La ruta de reacción (Ruta V) comenzó con una O-alkilación entre el 2,5-dimetilfenol (27) y el 5-bromoalerato de metilo (43), en un sistema de reacción bifásico (fase acuosa y fase orgánica), la base utilizada fue el hidróxido de sodio, el cual abstraigo el protón del fenol y formó el fenóxido, esto con la finalidad de favorecer el ataque nucleofílico para sustituir el bromo del éster. Debido a la generación de las dos fases fue necesario el uso de un catalizador de transferencia de fase, como el bromuro de tetrametilamonio que permitirá el desplazamiento de la sal de sodio del

fenolato de la fase acuosa a la orgánica. Cabe mencionar que en la reacción de esta técnica ³⁰ se obtuvo un subproducto, el cual se caracterizó como el bis-(2,5-dimetilfenoxi)-metano.

Ruta V



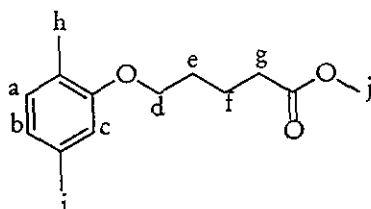
El producto crudo obtenido fue un líquido café, se purificó por cromatografía flash, eluyéndolo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5, obteniéndose el producto O-alkilado como cristales transparentes de olor característico que se recrystalizaron de etanol/agua con un rendimiento del 81%.

Los análisis espectroscópicos para el compuesto son los siguientes:

IR película (cm^{-1})

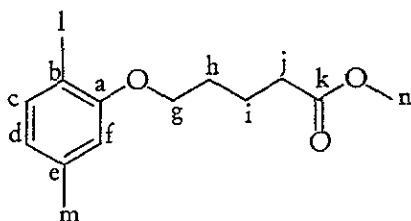
(Espectro 1)

2949 , 2869	Enlace C-H de grupos metilos y metilenos
1738 , 1158	Grupo carbonilo de éster metílico
1263 , 1130	Enlace C-O-C de éter
1614 , 1585 , 1508	Enlaces C=C del anillo aromático
804	Grupo aromático 1,2,5 trisustituído

RMN ¹H (CDCl₃)

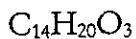
(Espectro 2)

Desplazamiento (ppm)	Señales	Asignación
7.00	(d, 1 H; J = 7.2 Hz)	a
7.65	(d, 1H; J = 7.5 Hz)	b
6.61	(s, 1H)	c
3.95	(dd, 2H; J = 6.0 Hz, J = 6.0 Hz)	d
3.67	(s, 3H)	j
2.41	(dd, 2H; J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz)	g
2.30	(s, 3H)	i
2.17	(s, 3H)	h
1.83	(q, 4H; J = 3.3 Hz, J = 4.9 Hz)	e , f

RMN ^{13}C (CDCl_3)

(Espectro 3)

Desplazamiento		Carbono	
Teórico	Experimental	Asignación	Tipo
173.56	173.91	k	C
155.25	156.86	a	C
135.78	136.42	e	C
130.56	130.27	c	CH
124.38	123.56	d	CH
123.86	120.67	b	C
115.40	111.83	f	CH
68.08	67.14	g	CH_2
51.28	51.47	n	CH_3
32.96	33.67	j	CH_2
29.51	28.79	h	CH_2
21.87	21.73	i	CH_2
81.39	21.37	m	CH_3
15.50	15.75	l	CH_3



PM = 236.309

Espectrometría de masas (m/z)

(Espectro 4)

M ⁺	100%
236	115 [C ₆ H ₁₁ O ₂] ⁺

Espectrometría de masas

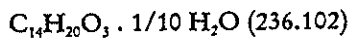
de alta resolución

(Anexo II)

Masa Calculada	Masa Observada
236.3137	236.1401

Análisis Elemental (Método CHNS)

(Anexo III)



	% Calculado	% Observado
C	70.6167	70.4717
H	8.5472	8.7404

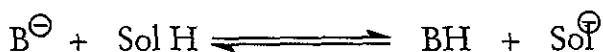
b) SÍNTESIS DEL 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2-METILPENTANOATO DE METILO

Reacciones de alquilación

Los hidrógenos de los átomos de carbono vecinos a grupos atradores de electrones son ácidos y se pueden abstraer fácilmente utilizando una base adecuada. El carbanión que se genera es un intermedio muy reactivo que potencialmente puede ser usado para formar uniones carbono-carbono.

De esta manera, los ésteres de los ácidos carboxílicos pueden ser alquilados en la posición α al carbonilo en una reacción como la que acabamos de describir. Es necesario utilizar una base lo suficientemente fuerte para convertir todo el sustrato en anión y añadir luego el agente alquilante. Una de las más comúnmente empleadas es el diisopropilamiduro de litio (LDA) que es la base conjugada de la diisopropilamina. El diisopropilamiduro de litio es suficientemente básico, para formar enolatos a partir de prácticamente cualquier compuesto que contenga un grupo carbonilo, siendo además suficientemente voluminoso para que su potencial de reactividad nucleófila sea mínima.

Las reacciones se llevan a cabo normalmente a baja temperatura y en atmósfera inerte de nitrógeno o argón para evitar el contacto con el oxígeno y el dióxido de carbono del aire. Estas deben efectuarse en condiciones anhidras, dado que el agua es mucho más ácida que el metileno activado, y de estar presente, será protonado cualquier carbanión que se haya generado. Otro punto importante es la elección del disolvente, el cual no debe ser un ácido más fuerte que el ácido conjugado de la base utilizada, de otra manera el equilibrio se desplazará a la derecha y la concentración de base disminuirá

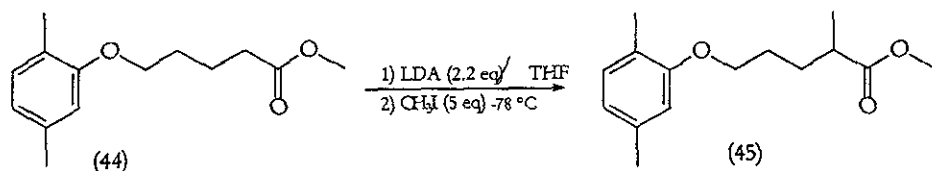


Todo lo anterior no asegura una alta concentración del carbanión intermediario. Para una más rápida alquilación se puede usar como codisolvente DMF, DMSO, HMPA, 1,2-dimetoxietano o éteres corona. Estos disolventes no solvatan al anión, atrapan el catión, por lo que aumentan su reactividad como nucleófilo. La alquilación de iones enolato es comúnmente efectuada con haluros de alquilo, aunque la mayoría de las veces la dialquilación de compuestos con metileno activo es una reacción no deseada, se puede llevar a cabo deliberadamente manipulando las condiciones de reacción.

Por lo que se procedió a metilar nuestro sustrato obtenido en la reacción anterior (46), utilizando 2.2 equivalentes de LDA y 5 equivalentes de yoduro de metilo (Ruta VI), esperando que el exceso de base y de agente alquilante

favorecieran la dialquilación, ya que una vez formado el producto monoalquilado, este exceso haría capaz la abstracción del otro protón de la posición α al formar el carbanión correspondiente y así ser nuevamente metilado.

Ruta VI



Aunque se obtuvo el producto dimetilado, el rendimiento fue muy bajo (8%, ver Tabla II), el producto monometilado fue el que dio mayor rendimiento, por lo que se aisló y se utilizó puro para hacer otra reacción de alquilación en las mismas condiciones y de esta manera obtener el producto dimetilado.

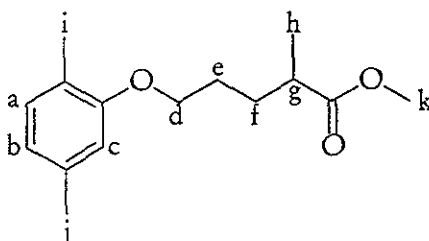
El producto crudo que se obtuvo fue un aceite café el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1), obteniéndose un aceite transparente con rendimiento del 67% (Tabla II).

Los análisis espectroscópicos del producto son los siguientes:

IR película (cm^{-1})

(Espectro 5)

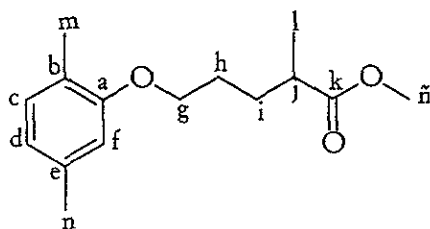
2949 , 2873	Enlace C-H de grupos metilos y metilenos
1736 , 1158	Grupo carbonilo de éster metílico
1263 , 1130	Enlace C-O-C de éter
1614 , 1584 , 1508	Enlaces C=C del anillo aromático
804	Grupo aromático 1,2,5 trisustituído



RMN ^1H (CDCl_3)

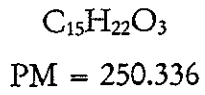
(Espectro 6)

Desplazamiento (ppm)	Señales	Asignación
6.99	(d, 1H; J = 7.5 Hz)	a
6.65	(d, 1H; J = 7.5 Hz)	b
6.61	(s, 1H)	c
3.93	(t, 2H; J = 5.4 Hz)	d
3.67	(s, 3H)	k
2.53	(q, 1H; J = 6.9 Hz)	g
2.30	(s, 3H)	j
2.17	(s, 3H)	i
1.88 - 1.75	(m, 3H)	e , f
1.69 - 1.60	(m, 1H)	f
1.19	(d, 3H; J = 6.9 Hz)	h

RMN ^{13}C (CDCl_3)

(Espectro 7)

Desplazamiento		Carbono	
Teórico	Experimental	Asignación	Tipo
173.51	176.99	k	C
155.25	156.86	a	C
135.78	136.41	e	C
130.56	130.24	c	CH
124.38	123.54	d	CH
123.86	120.64	b	C
115.40	111.84	f	CH
69.25	67.33	g	CH_2
51.09	51.51	ñ	CH_3
38.70	39.08	j	CH
30.67	30.33	i	CH_2
27.16	27.05	h	CH_2
21.39	21.36	n	CH_3
16.90	17.13	l	CH_3
15.50	15.74	m	CH_3



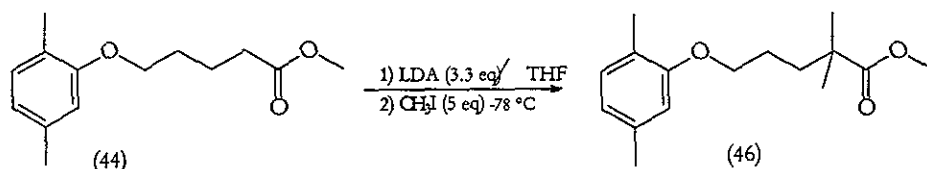
Espectrometría de masas (m/z)
(Espectro 8)

M ⁺	
250	129 [C ₇ H ₁₃ O ₂] ⁺

c) SÍNTESIS DEL 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL PENTANOATO DE METILO

Método I

Para obtener el producto dialquilado fue necesario hacer pruebas para ver el número de equivalentes de base óptimos para lograrlo (Tabla II), determinando que al utilizar 3.3 equivalentes de base, se lograba el mayor rendimiento. Las condiciones de reacción fueron las mismas que en el método anterior.



El producto crudo obtenido fue un aceite café, el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo 99:1, obteniéndose el producto dialquilado como un aceite transparente con un rendimiento del 57%.

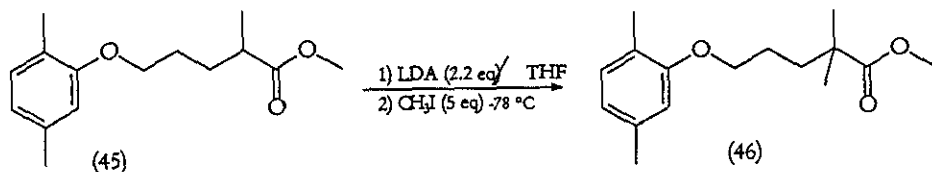
Equivalentes LDA	% Rendimiento	
	Monoalquilado	Dialquilado
1.1	51	—
2.2	67	8
3.3	17	57
4.4	15	34

Tabla II. Rendimientos de los productos mono y dialquilado en relación al número de equivalentes de LDA

Método II

Con la finalidad de determinar si el rendimiento de (48) aumentaba, se probó su obtención en dos pasos, de la Tabla II se observa que la reacción de monometilación da un rendimiento más alto (67%), utilizando 2.2 equivalentes de base, por lo que partimos de este resultado para proceder a la dialquilación.

Se preparó el LDA de la manera descrita anteriormente, y se adicionó el producto monoalquilado disuelto en THF seco, se dejó pasar el mismo tiempo y se agregó el yoduro de metilo (5 equivalentes) para llevar a cabo la segunda alquilación.



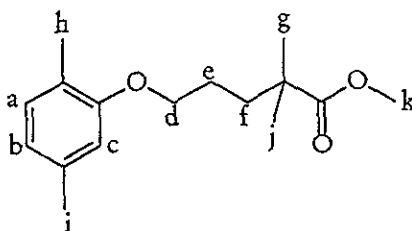
El producto crudo se obtuvo como un aceite amarillo claro, que se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1), obteniéndose el producto dialquilado como un aceite transparente y 84% de rendimiento.

Los análisis espectroscópicos del producto son los siguientes:

IR película (cm^{-1})

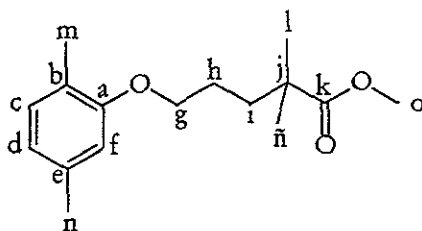
(Espectro 9)

2950 , 2924, 2870	Enlace C-H de grupos metilos y metilenos
1732 , 1146	Grupo carbonilo de éster metílico
1264 , 1130	Enlace C-O-C de éter
1614 , 1584 , 1508	Enlaces C=C del anillo aromático
803	Grupo aromático 1,2,5 trisustituído

RMN ^1H (CDCl_3)

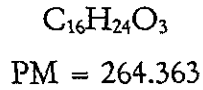
(Espectro 10)

Desplazamiento (ppm)	Señales	Asignación
7.00	(d, 1 H; J = 7.5 Hz)	a
6.65	(d, 1H; J = 7.5 Hz)	b
6.60	(s, 1H)	c
3.91	(q, 2H; J = 3.3, J = 2.4)	d
3.66	(s, 3H)	k
2.30	(s, 3H)	i
2.17	(s, 3H)	h
1.71	(d, 4H; J = 3.3)	e , f
1.21	(s, 6H)	g , j

RMN ^{13}C (CDCl_3)

(Espectro 11)

Desplazamiento		Carbono	
Teórico	Experimental	Asignación	Tipo
176.46	178.29	k	C
155.26	156.91	a	C
135.78	136.41	e	C
130.56	130.25	c	CH
124.38	123.56	d	CH
123.86	120.64	b	C
115.40	111.91	f	CH
69.76	67.85	g	CH_2
52.08	51.69	o	CH_3
40.51	42.08	j	C
38.73	37.09	i	CH_2
25.06	25.16	ñ	CH_3
25.06	25.16	l	CH_3
24.15	21.37	h	CH_2
21.39	17.15	n	CH_3
15.50	15.72	m	CH_3



Espectrometría de masas (m/z)
(Espectro 12)

M ⁺	100%
264	143 [C ₈ H ₁₅ O ₂] ⁺

**Espectrometría de masas
de alta resolución**
(Anexo IV)

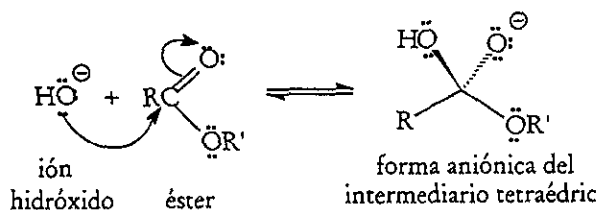
Masa Calculada	Masa Observada
264.1737	264.3678

d) SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL PENTANÓICO (GEMFIBROZIL)

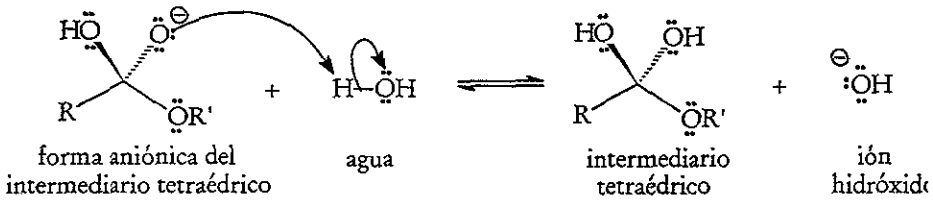
Método III

Los ésteres son hidrolizados por ácidos, o bien reaccionan con bases en medios acuosos y no acuosos para producir la sal del carboxilato más el alcohol correspondiente, a este tipo de reacción de ésteres en medio básico lo conocemos como saponificación (Latín *saponis*, jabón). Esta transformación se lleva a cabo vía sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo, en la cual el hidróxido se une nucleofílicamente al grupo carbonilo del éster para formar un intermediario tetraédrico. El ácido se produce por la expulsión del ión alcóxido, una rápida transferencia de protón forma la base conjugada del ácido y el alcohol. Esta transferencia desplaza la saponificación hasta su terminación. Finalmente el ácido libre se obtiene al acidular el medio con ácido clorhídrico para protonar el carboxilato ^{27, 28}. Una manera de entender este mecanismo de hidrólisis básica se puede representar por etapas de la siguiente manera ²⁹:

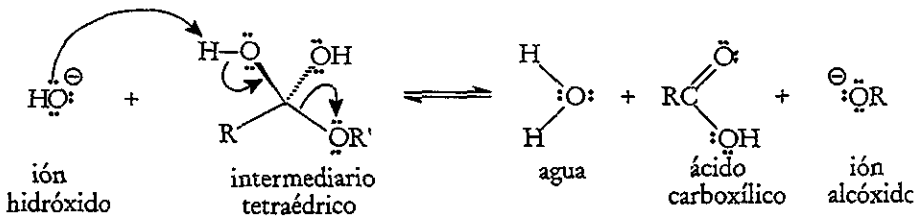
Etapa 1: Adición nucleofílica del hidróxido al grupo carbonilo.



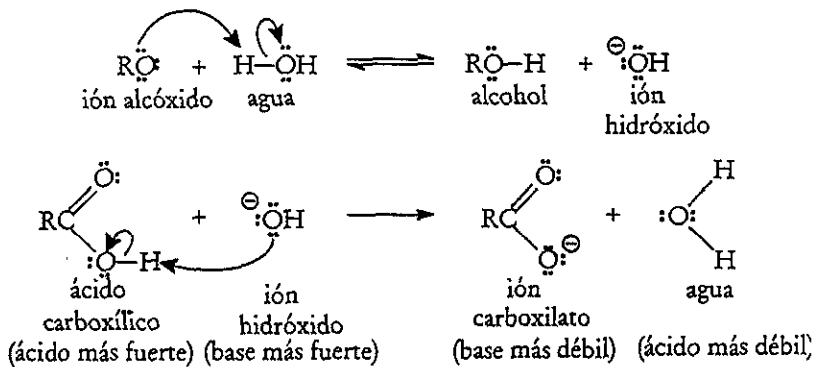
Etapa 2: Transferencia protónica a la forma aniónica del intermediario tetraédrico.



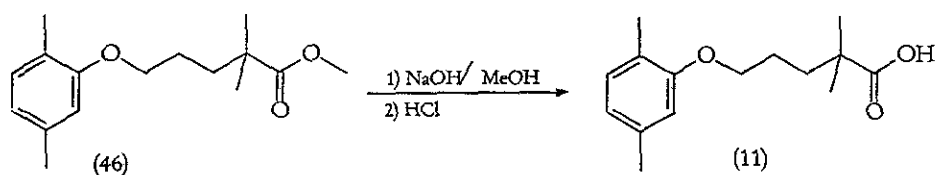
Etapa 3: Disociación del intermedio tetraédrico.



Etapa 4: Las etapas de transferencia protónica dan un alcohol y un ión carboxilato.

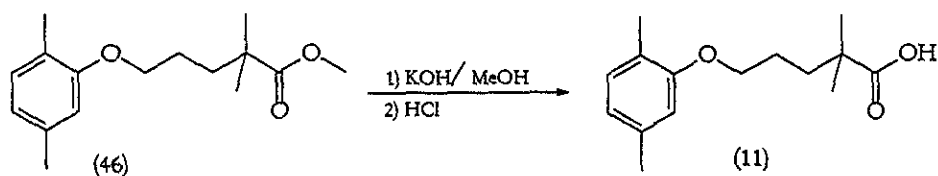


La primera reacción de saponificación (Esquema V) sobre el 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo se llevó a cabo con NaOH, en metanol como disolvente, con calentamiento a reflujo, produciéndose un sólido de color amarillo claro, el cual se recristalizó de etanol/agua, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 57 °C y un rendimiento de 70 %.



Método IV

La segunda prueba para saponificar el 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo se llevó a cabo con otra base, el KOH, en metanol y calentamiento a reflujo, produciéndose un sólido de color amarillo claro, el cual se recristalizó de etanol/agua, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 57 °C y un rendimiento del 54 %.



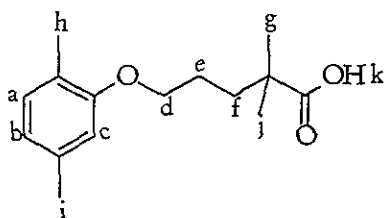
Este producto final, el Gemfibrozil, se comparó satisfactoriamente con el estándar (STD-GEMF) que fue donado por el Grupo Warner Lambert (Anexo I), al cual además de realizarle las mismas pruebas analíticas que al producto sintetizado, se comparó su pureza mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Presión (HPLC).

Los análisis espectroscópicos para el producto final y el estándar son los siguientes:

IR película (cm^{-1})

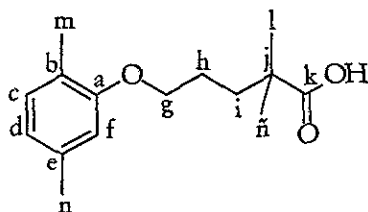
(Espectro 13)

2999, 2978	Grupo ácido
2958, 2920	Enlace C-H de grupos metilos y metilenos
1707	Grupo carbonilo de ácido carboxílico
1271, 1129	Enlace C-O-C de eter
1612, 1585, 1510	Enlaces C=C del anillo aromático
803	Grupo aromático 1,2,5 trisustituído

RMN ^1H (CDCl_3)

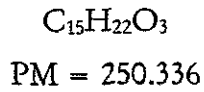
(Espectro 14)

Desplazamiento (ppm)	Señales	Asignación
7.00	(d, 1H; $J=7.5$ Hz)	a
6.65	(d, 1H; $J=7.8$ Hz)	b
6.60	(s, 1H)	c
5.60-4.20	(s, br, 1H; intercambia D_2O)	k
3.92	(t, 3H; $J=5.7$ Hz)	d
2.30	(s, 3H)	i
2.17	(s, 3H)	h
1.76	(m, 4H)	e, f
1.25	(s, 6H)	g, j



RMN ^{13}C (CDCl_3)
(Espectro 15)

Desplazamiento		Carbono	
Teórico	Experimental	Asignación	Tipo
185.64	183.64	k	C
156.16	156.91	a	C
135.78	136.43	e	C
130.56	130.27	c	CH
124.38	123.58	d	CH
123.86	120.68	b	C
115.40	111.93	f	CH
69.50	67.87	g	CH_2
40.64	41.89	j	C
38.73	36.87	i	CH_2
24.89	25.12	l	CH_3
24.89	24.97	ñ	CH_3
21.39	21.39	n	CH_3
15.50	15.73	m	CH_3



Espectrometría de masas (m/z)
(Espectro 16)

M ⁺	100%
250	122 [C ₈ H ₁₀ O] ⁺

Espectrometría de masas
de alta resolución
(Anexo V)

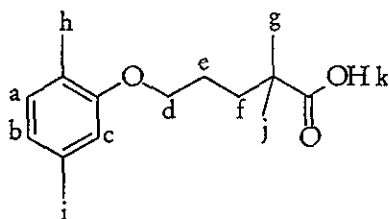
Masa Calculada	Masa Observada
250.3408	250.1570

STD-GEMF

IR película (cm^{-1})

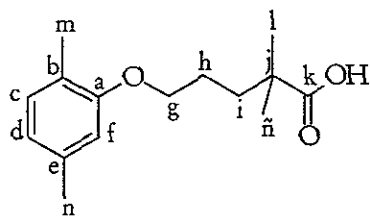
(Espectro 17)

2999, 2978	Grupo ácido
2959, 2920	Enlace C-H de grupos metilos y metilenos
1708	Grupo carbonilo de ácido carboxílico
1271, 1129	Enlace C-O-C de eter
1612, 1586, 1511	Enlaces C=C del anillo aromático
803	Grupo aromático 1,2,5 trisustituído

RMN ^1H (CDCl_3)

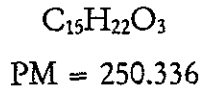
(Espectro 18)

Desplazamiento (ppm)	Señales	Asignación
11.19	(s, 1H; Intercambia D_2O)	k
6.99	(d, 1H; $J=7.5$ Hz)	a
6.65	(d, 1H; $J=7.5$ Hz)	b
6.60	(s, 1H)	c
3.93	(t, 3H; $J=5.7$ Hz)	d
2.30	(s, 3H)	i
2.17	(s, 3H)	h
1.76	(m, 4H)	e, f
1.24	(s, 6H)	g, j

RMN ^{13}C (CDCl_3)

(Espectro 19)

Desplazamiento		Carbono	
Teórico	Experimental	Asignación	Tipo
185.64	184.80	k	C
156.16	156.89	a	C
135.78	136.41	e	C
130.56	130.26	c	CH
124.38	123.56	d	CH
123.86	120.67	b	C
115.40	111.90	f	CH
69.50	67.85	g	CH ₂
40.64	41.95	j	C
38.73	36.84	i	CH ₂
24.89	25.10	l	CH ₃
24.89	24.94	ñ	CH ₃
21.39	21.38	n	CH ₃
15.50	15.73	m	CH ₃



Espectrometría de masas (m/z)
(Espectro 20)

M ⁺	100%
250	122 [C ₈ H ₁₀ O] ⁺

Espectrometría de masas
de alta resolución
(Anexo VI)

Masa Calculada	Masa Observada
250.3408	250.1573

Comparación por HPLC
(Espectro 21)

	Estándar	Producto
% de Gemfibrozil puro (λ=274 nm)	98.195	91.793

PARTE
EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrómetro Perkin-Elmer® FTIR 1605. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova® empleando una frecuencia de 300 MHz utilizando tetrametilsilano como referencia interna y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz). Para las multiplicidades se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; dd doble doblete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL® JMS SX 102A doble sector de geometría inversa, la técnica empleada en todos los casos fue Ionización Electrónica por detección de iones positivos (EI^+), con esta técnica se da el valor m/e del ión molecular (M^+), el pico base (100%), y todo el espectro de fragmentación de la molécula. El programa de temperatura para la sonda de introducción directa fue de 20 °C inicial, hasta 300 °C, con una velocidad de calentamiento de 16 °C por minuto. La cámara de ionización se colocó a una temperatura de 300 °C. El rango de masas utilizado fue de 33 a 800 UMA y el estándar de calibración que se utilizó fue perfluoroqueroseno.

Los puntos de fusión son reportados en grados centígrados (°C) y se determinaron en un aparato Fisher-Johns®.

Los espectros de análisis elemental se realizaron en un equipo FISONs® modelo EA-1108, en donde se pesan aproximadamente 1.5 mg de muestra en una cápsula de estaño, ésta es introducida a un reactor de combustión a 1020 °C el cual tiene un catalizador de anhídrido túngstico, a la vez se inyectan 10 mL de O₂, los gases resultantes de la combustión son CO₂ y H₂O, si hay presencia de nitrógeno y azufre, los diversos óxidos que se forman son reducidos con cobre elemental a nitrógeno elemental (N₂) y dióxido de azufre (SO₂). Después pasa a una columna empacada a 65 °C y son separadas y cuantificadas por medio de una curva de calibración en donde se utilizó como estándar acetanilida, cuando existe azufre en la molécula se utiliza como estándar sulfanilamida. Las determinaciones se hacen por duplicado.

Los espectros de Cromatografía de Líquidos de Alta Presión (HPLC), se realizaron en un Cromatografo de Líquidos Waters®, equipado con un detector de longitud de onda variable, un inyector Rheodyne® y una bomba de 6000 A. La columna que se utilizó fue Novapak® C-18, de 15 cm de longitud, 3.9 cm de diámetro y tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil utilizada fue una mezcla de Acetonitrilo/Agua/Acido Acético 60:38:2, eluída a una velocidad de flujo de 1 mL/min.

Las purificaciones se realizaron por cromatografía flash utilizando sílica-gel Merck® 60 (230-400 mesh). Las mezclas de disolventes utilizados se indican entre paréntesis, así como las proporciones que se utilizaron en cada caso.

La pureza de los productos, así como el monitoreo de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio de 5.0 x 1.0 cm cubiertas con sílica-gel 60 GF-254 Merck® como adsorbente y como reveladores vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

Los reactivos 2,5-dimetifenol, yoduro de metilo, n-Butil litio y la diisopropilamina fueron de marca Aldrich®, el 5-bromo valerato de metilo fue de marca AVOCADO®. El THF utilizado fue previamente destilado y secado sobre sodio metálico, empleando benzofenona como indicador. El n-Butil litio fue titulado previamente con ácido fenilacético.

OBTENCIÓN DEL 5-(2,5-DIMETIL FENOXI)-PENTANOATO DE METILO

En un matraz bola de 200 mL provisto de agitación magnética, se disolvieron 1.8872 g (15.3 mmol) de 2,5-dimetilfenol en 30 mL de diclorometano, a esta solución se le agregaron 2.4791 g (7.6 mmol) de bromuro de tetrametilamonio, 3.000 g (15.38 mmol) de 5-bromovalerato de metilo, y 30 mL de solución de hidróxido de sodio al 50%. Esta mezcla se dejó con agitación vigorosa por 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 X 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, se obtuvo un aceite color café, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5, obteniéndose el producto en forma de cristales blancos que se recrystalizaron de etanol/agua, para dar un total de 2.9674 g (81%) de producto puro con punto de fusión del 32 °C (no corregido).

IR (película cm^{-1}): 2949, 2869, 1738, 1614, 1585, 1508, 1263, 1158, 1130, 804.

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 7.00 (d, 1H; J = 7.2 Hz), 7.65 (d, 1H; J = 7.5 Hz), 6.61 (s, 1H), 3.95 (dd, 2H; J = 6.0 Hz, J = 6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.41 (dd, 2H; J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (q, 4H; J = 3.3 Hz, J = 4.95 Hz).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 173.91, 156.86, 136.42, 130.27, 123.56, 120.67, 111.83, 67.14, 51.47, 33.67, 28.79, 21.73, 21.37, 15.75.

MS (EI+, m/z) 236 (M^+), 115 (100 %)

MS (HR) 236.1401

AE (Método CHNS) 70.47179 % C, 8.740481 % H

OBTENCIÓN DEL 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2-METILPENTANOATO DE METILO

En un matraz bola de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 25 mL de tetrahidrofurano (THF) seco, la temperatura se bajó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de hielo seco-acetona). Posteriormente se adicionaron 0.4702 g (0.65 mL, 4.646 mmol) de diisopropilamina, y 0.2477 g (2.3 mL, 4.647 mmol) de n-BuLi (1.98 M), la mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, y después se adicionaron 0.5000 g (2.1186 mmol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo disueltos en 5 mL de THF seco, dejándose la mezcla con agitación por 30 minutos más, entonces se adicionaron 1.4987 g (0.7 mL, 10.5616 mmol) de yoduro de metilo, la reacción se mantuvo por 20 minutos. Transcurrido el tiempo se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico y se adicionaron 15 mL de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (4 X 15 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, se obtuvo un aceite café el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 99:1, obteniéndose 0.3561 g (67%) de producto puro como un aceite transparente.

IR (película cm^{-1}): 2949, 2873, 1736, 1614, 1584, 1508, 1263, 1158, 1130, 804.

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 6.99 (d, 1H; J = 7.5 Hz), 6.65 (d, 1H; J = 7.5 Hz), 6.61 (s, 1H), 3.93 (t, 2H; J = 5.4 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.53 (q, 1H; J = 6.9 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.19 (d, 3H; J = 6.9 Hz).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 176.99, 156.86, 136.41, 130.24, 123.54, 120.64, 111.84, 67.33, 51.51, 39.08, 30.33, 27.05, 21.36, 17.13, 15.74.

MS (EI+, m/z): 250 (M^+), 129 (100%)

OBTENCIÓN DEL 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETILPENTANOATO DE METILO

Método I

En un matraz bola de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 5 mL de tetrahidrofurano (THF) seco y se enfriaron a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se adicionaron 0.1128 g (0.2 mL, 1.114 mmol) de diisopropilamina, y 0.0714 g (0.6 mL, 1.114 mmol) de n-BuLi (1.98 M), la mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, y después se adicionaron 0.0800 g (0.3389 mmol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo disueltos en 5 mL de THF seco, dejándose la mezcla en agitación por 30 minutos más, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ enseguida se añadieron 0.2397 g (0.1 mL, 1.6899 mmol) de yoduro de metilo, la reacción se mantuvo por 30 minutos. Transcurrido el tiempo se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico y se adicionaron 15 mL de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (4 X 15 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un aceite café el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 99:1, obteniéndose 0.0518 g (57 %) de producto puro como un aceite transparente.

Método II

En un matraz bola de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 5 mL de tetrahidrofurano (THF) seco, el disolvente se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se agregaron 0.5342 g (0.74 mL, 5.279 mmol) de diisopropilamina, y 0.3382 g (2.9 mL, 5.279 mmol) de *n*-BuLi (1.8 M), la mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, entonces se añadieron 0.6000 g (2.4000 mmol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpentanoato de metilo disueltos en 5 mL de THF seco, dejándose la mezcla en agitación por 30 minutos más, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ enseguida se añadieron 1.7028 g (0.7 mL, 12 mmol) de yoduro de metilo, la reacción se mantuvo por 30 minutos. Transcurrido el tiempo se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico y se adicionaron 15 mL de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (4 X 15 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente al vacío y se obtuvo un aceite café el cual se purificó por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 99:1, obteniéndose 0.5368 g (84%) del producto puro como un aceite transparente.

IR (película cm^{-1}): 2950, 2924, 2870, 1732, 1614, 1584, 1508, 1264, 1146, 1130, 803.

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 6.99 (d, 1H; J = 7.5 Hz), 6.65 (d, 1H; J = 7.8 Hz), 6.60 (s, 1H), 3.91 (q, 2H; J = 3.3 Hz, J = 2.4 Hz), 3.66 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.71 (d, 4H; J = 3.3 Hz), 1.21 (s, 6H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 178.27, 156.90, 136.42, 130.25, 123.55, 120.63, 111.89, 67.84, 51.70, 42.07, 37.09, 25.15, 25.15, 17.15, 15.72.

MS (EI $^+$, m/z): 264 (M^+), 143 (100 %)

MS (HR): 264.1737

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-(2,5-DIMETILFENOXI)-2,2-DIMETIL PENTANÓICO

Método III

En un matraz bola provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 0.1000 g (0.3787 mmol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo, a éste se le agregaron 0.3030 g (7.5757 mmol) de hidróxido de sodio disueltos previamente en 9 mL de metanol, la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas. Transcurrido el tiempo, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en 20 mL de agua y se extrajo con éter etílico (2 X 15 mL), la fase acuosa de aciduló a pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter etílico (4 X 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un sólido amarillo claro, el cual se recrystalizó de etanol-agua, obteniéndose 0.0671 g (70 %) de un sólido blanco con punto de fusión de 57 °C.

Método IV

En un matraz bola provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 0.1000 g (0.3787 mmol) de 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo, a éste se le agregaron 0.4242 g (7.5757 mmol) de hidróxido de potasio disueltos previamente en 9 mL de metanol, la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas. Transcurrido el tiempo, se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en 20 mL de agua y se extrajo con éter etílico (2 X 15 mL), la fase acuosa se aciduló a pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter etílico (4 X 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un sólido amarillo claro, obteniéndose 0.0511 g (54 %) de un sólido que se recrystalizó de etanol-agua, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 57 °C.

IR (película cm^{-1}): 2999, 2978, 2958, 2920, 1707, 1612, 1585, 1510, 1271, 1129, 803

RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm) δ = 7.00 (d, 1H; J = 7.5 Hz), 6.65 (d, 1H; J = 7.8 Hz), 6.60 (s, 1H), 5.60-4.20 (s, br, 1H; intercambia D_2O), 3.92 (t, 3H; J = 5.7 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.25 (s, 6H)

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 183.64, 156.91, 136.43, 130.27, 123.58, 120.68, 111.93, 67.87, 41.89, 36.87, 25.12, 24.97, 21.39, 15.73.

MS (EI+, m/z): 250 (M^+), 122 (100 %)

MS (HR): 250.1570

CONCLUSIONES

- ❖ Se obtuvo el 5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo con 81% de rendimiento.

- ❖ Se obtuvo el 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo en un solo paso con un rendimiento total del 57% y en dos pasos con 56%.

- ❖ Se logró sintetizar el Gemfibrozil con un rendimiento total del 32%.

- ❖ Con el método de síntesis empleado, se obtuvo una ruta más corta para la obtención del Gemfibrozil que las reportadas en las patentes.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148 : 36-69. 1988.
2. Working Group on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol. National education program working group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. *Ann Intern Med* 114 : 224-237. 1991.
3. Austin M. A., Hokanson J. E. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein, and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 78 : 99-115. 1994.
4. Goodman & Gilman. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9ª Edición. Vol I. Capítulo 36 (Fármacos empleados en el tratamiento de hiperlipoproteinemias - Joseph L. Witztum) pp 937-962. McGraw-Hill. 1996.
5. Gotto A. M., Bierman E. L., Connor W. E. *et al.* Recommendations for treatment of hyperlipidemia in adults. *Circulation* 69 : 1065A-1090A 1984.
6. El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. 10ª Edición Española. Capítulo 15. 1999.
7. Ganong, W.F., "Fisiología Médica". 12ª Edición. El Manual Moderno. pp 256-267. 1990.
8. Soler, C., Arguilaga. "Farmacología Terapéutica". pp 797-804. 1990.
9. Harrison. "Principios de Medicina Interna". 12ª Edición. Capítulo 326. 1991.
10. Stone, N. G. Secondary causes of hiperlipidemia. *Med Clin North Am.* 78 : 117-141 1993.

11. Vademecum Farmacéutico. 6ª Edición. pp 1219-1220. 1997.
12. Foye, W. O. "Principles of Medicinal Chemistry". 3rd Edition. Lea & Febinger. pp 481-502. 1989.
13. Bautista Calderón Alma Rosa. "Síntesis del ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil pentanóico o Gemfibrozil". Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. pp 8-15. 1994.
14. Prieto Moreno Gloria Ivonne. "Síntesis de Gemfibrozil, un compuesto lipodémico comercial". Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. pp 24. 1999.
15. Creger P. *et al.* "2,2-dimetil- ω -aryloxialkanoic acids, their salts and esters". Parke Davis and Co Patent Ger Offen 1925423 Chemical Abstracts 72 : 43167. 1969.
16. Goel, O. P. *et al* "2,2-dimethyl-5-(2,5-xyliloxi)-valeric acid". Warner Lambert Co Patent US 4126637. Chemical Abstracts 90 : 121021z. 1977.
17. Borrell, B. J., Rocas, S. J., Fernández, G. E. "Process of Preparation of Gemfibrozil". Span. Patent ES 549469. Chemical Abstracts 106 : 66899. 1986.
18. Rocas, S. J., Borrell, B. J., Fernández, G. E. "Process of Preparation of Gemfibrozil". Span. Patent ES 549470. Chemical Abstracts 106 : 66916s. 1986.
19. Kearney, F. R. "Process for preparing 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid as an agent for treatment or prevention of arteriosclerosis". Warner Lambert Co Patent US 4665226. Chemical Abstracts 107 : 39419w. 1987.

20. Izquierdo, S. M., "Process for the Preparation of the hypolipemic 2,2-dimethyl-5-(2,5-xyliloxi)-valeric acid and its salts". Span Patent ES 555710. Chemical Abstracts 108 : 204330r. 1987.
21. Zubovics, Z. "Preparation of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl pentanoic acid (Gemfibrozil, Lopid®) by reaction of α,ω -alkanediyl bis (5-halo-2,2-dimethylpentanoates) with a 2,5-dimethylphenolate or 2,5-dimethylphenyl ester and hydrolysis of the intermediate α,ω -alkanediyl bis [5-(2,5-dimethylphenoxy)-dimethylpentanoates]". Ger. Offen. DE 4115540. Chemical Abstracts 116 : 128374f. 1991.
22. Zubovics, Z. "Process for Producing 2,2-dimethyl-5-(2,5-dimethylphenoxy)-pentanoic acid". Patent Hung Teljes HU 61261. Chemical Abstracts 118 : 212681c. 1992.
23. De Cock, E. *et al* "Preparation of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl pentanoic acid via 5-halo-2,2-dimethylpentanoate intermediate". Eur Pat EP 575303. Chemical Abstracts 120 : 163704t. 1993
24. Wang, Hui-Po *et al* "A convenient Synthesis of Antihyperlipoproteinemic Agent Gemfibrozil". *J Chin Chem Soc* 42(3): 569-572. Chemical Abstracts 123 : 285407f. 1995.
25. Zhong P. *et al* "Synthesis of 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl pentanoic acid)". *Huaxue Shiji* 18 4 : 253-254. 1996.
26. Pine, H. S., Hendrickson, J. B., Cram, D. J., Hammond, G. S. "Química Orgánica". 4ª Ed. pp 447. 1988.
27. Wade, L. G. "Química Orgánica". 2ª Edición. pp 1014.

28. McMurry, J. "Química Orgánica". Grupo Editorial Iberoamericana. pp 791 - 793. 1994.
29. Carey, A. Francis. "Química Orgánica". 3a Edición. McGraw Hill. pp 731-735. 1999.
30. Carre, Marié Christiane. Jamart-Gregorie Brigitte. Geoffroy Philippe. Caubere Paul. "Arynic Condensation of Ketone Enolates 18' Efficient Access to Benzocyclenones and Polycyclic Indanone Derivates". *Tetrahedron* 44 127-137 1988

ANEXOS

Y

ESPECTROSCOPIA

**LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD
CERTIFICADO DE ANALISIS**

GEMFIBROZILO

IBO No. 36767
E PROVEEDOR No.780711

ESPECIFICACIONES:	RESULTADO:
APARIENCIA: Solido blanco cristalino de consistencia cerosa.	Correcto
SOLUBILIDAD: Muy soluble en etanol, éter y cloroformo; Soluble en ácido acético glacial, parafina líquida y aceites esenciales; ligeramente soluble en agua.	Correcto
COMPARACION DE IDENTIDAD: Compara favorablemente con el estandar	Correcto
TEMPERATURA DE FUSION 58-61°C	60°C
IMPUREZAS PESADAS Máx.20ppm	Correcto
PLUMBIÓN Máx. 20ppm	Correcto
PLUMBO Máx. 20ppm	Correcto
CLORURO DE SODIO SULFATADO Máx. 0.1%	0.0%
Color Característico	Correcto
PERDIDA AL SECADO Máx.0.3%	0.096%
REACTIVIDAD TLC	CORRECTO
INDICE DE K.F Máx.0.25%	0.0%
ACTIVIDAD LIBRE Min. 0.3g/ml	0.3581
GOLPEADO 0.55 - 0.70g/ml	0.3854
REACTIVIDAD DE COLOR Máx.0.1 a 370nm	0.042
ENSAYO GEMFIBROZILO: Titulación no acuosa	99.71%
TAMANO DE PARTICULA: El promedio es menor a 125 micras y no hay partículas mas de 700 micras.	Correcto
ENSAYO DE GEMFIBROZILO HPLC: 99-102%B.S	100.1355%
REACTIVIDAD CROMATOGRAFICA: Purezas totales máx. 0.5%	0.0%
Pureza observada: Máx.0.2%	No detectable
Pureza no comun: Máx. 0.01%	No detectable
Pureza de fenoles como 2,5 xilenol: Máx.0.1%	No detectable
RESOLUCION: APROBADO Fecha de análisis: Septiembre 1998 FECHA DE CADUCIDAD: Octubre 2001.	

Olga García Tovar
Jefa de Laboratorio de Control
De Calidad

ANEXO I

theoretical Ion Distribution]
Molecular Formula : C14 H20 O3

Page: 1

(m/z 236.1412, MW 236.3110, U.S. 5.0)
Peak : 236.1412, Averaged MW : 236.3120(a), 236.3127(w)

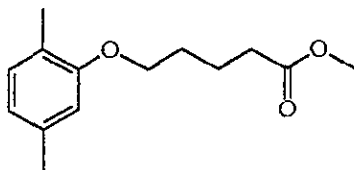
m/z	INT.	
6.1412	100.0000	*****
7.1447	15.9856	*****
8.1472	1.7925	*
9.1499	0.1508	
10.1525	0.0101	
11.1551	0.0006	

Experimental Composition]

Page: 1

Sample : OT3674 FGV-45_001 Date : 13-Sep-10 17:05
Sample : Default parameters for B scan high-resolution
Scan : Current control, internal scan
Injection : Direct Ion Mode : EI+
Retention : 0.11 min Scan#: 2
Conditions : C 20/1, H 30/1, O 10/1
Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000
Calibration (U.S.) : -1.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
236.1401	27.4	-4.8 / -1.1	5.0 C 14 H 20 O 3



5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo

ANEXO II

EAGER 200 - SUMMARY

Company name : USAI
 Operator ID : NLB/YIF
 Method in use : CHNS

f	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
11	1	FGV-45	15	OT394c	1.574

Component name Concentrations

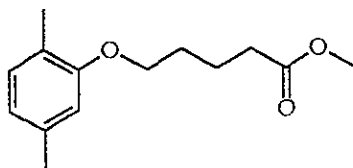
Nitrogen (%)	0
Carbon (%)	70.47179
Hydrogen (%)	8.740481
Sulphur (%)	0

f	Group	Sample Name	Sample Num.	Filename	Weight
12	1	FGV-45	16	OT394d	1.547

Component name Concentrations

Nitrogen (%)	0
Carbon (%)	69.65798
Hydrogen (%)	8.705265
Sulphur (%)	0

	Average	Group 1 Std. Dev.	% Rel.	S. D.	Variance
en (%)	0	0	0		0
(%)	70.06488	.576119	.822265		.3319131
en (%)	8.722874	.0246442	.2825238		6.073364E-04
r (%)	0	0	0		0



5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo

cular Formula : C16 H24 O3

(m/z 264.1725, MW 264.3648, U.S. 5.0)

Peak : 264.1725, Averaged MW : 264.3659(a), 264.3667(w)

m/z	INT.	
4.1725	100.0000	*****
5.1760	18.2701	*****
5.1787	2.1714	*
7.1813	0.1939	
8.1840	0.0138	
9.1866	0.0008	

emental Composition]

Page: 1

: OT3665_FGV-46A_001

Date : 13-Sep-101 16:52

le: Default parameters for B scan high-resolution

: Current control, internal scan

t : Direct

Ion Mode : EI+

0.42 min

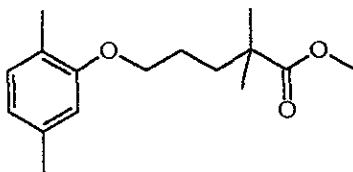
Scan#: 5

ents : C 20/1, H 30/1, O 10/1

Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

uration (U.S.) : -1.0 - 20.0

erved m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S.	Composition
4.1737	6.8	+4.4 / +1.2	5.0	C 16 H 24 O 3



5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

ANEXO IV

molecular Formula : C15 H22 O3

(m/z 250.1569, MW 250.3379, U.S. 5.0)

Peak : 250.1569, Averaged MW : 250.3389(a), 250.3397(w)

m/z	INT.	
10.1569	100.0000	*****
11.1603	17.1278	*****
12.1629	1.9754	*
13.1656	0.1713	
14.1682	0.0118	
15.1709	0.0007	

Experimental Composition]

Sample : OT3673_FGV-66_001

Date : 13-Sep-101 16:59

Method : Default parameters for B scan high-resolution

Mode : Current control, internal scan

Injection : Direct

Ion Mode : EI+

Time : 0.21 min

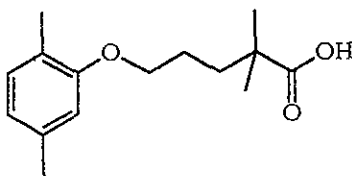
Scan#: 3

Elements : C 20/1, H 30/1, O 10/1

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Calibration (U.S.) : -1.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S. Composition
250.1570	16.4	+0.6 / +0.1	5.0 C 15 H 22 O 3



ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico

ANEXO V

Experimental Composition]

Page: 1

: OT3666 STD-GEMF_001

Date : 13-Sep-101 16:40

le: Default parameters for B scan high-resolution

: Current control, internal scan

t : Direct

Ion Mode : EI+

0.11 min

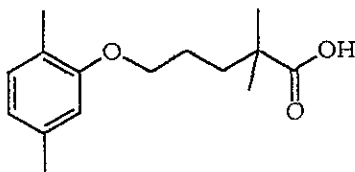
Scan#: 2

ents : C 20/1, H 30/1, O 10/1

Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

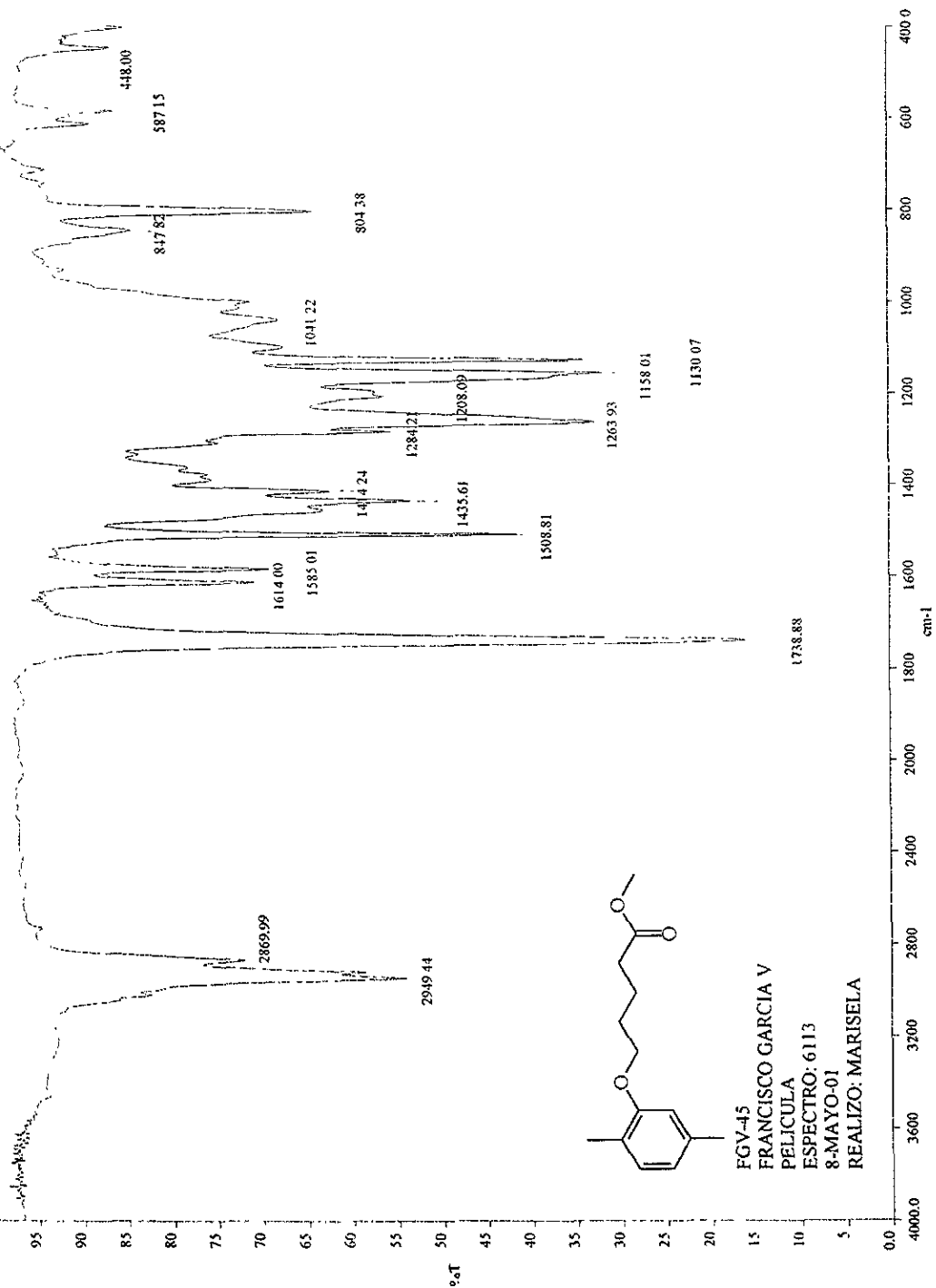
uration (U.S.) : -1.0 - 20.0

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S.	Composition
157.3	13.0	+1.4 / +0.4	5.0	C 15 H 22 O 3



ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico

ANEXO VI

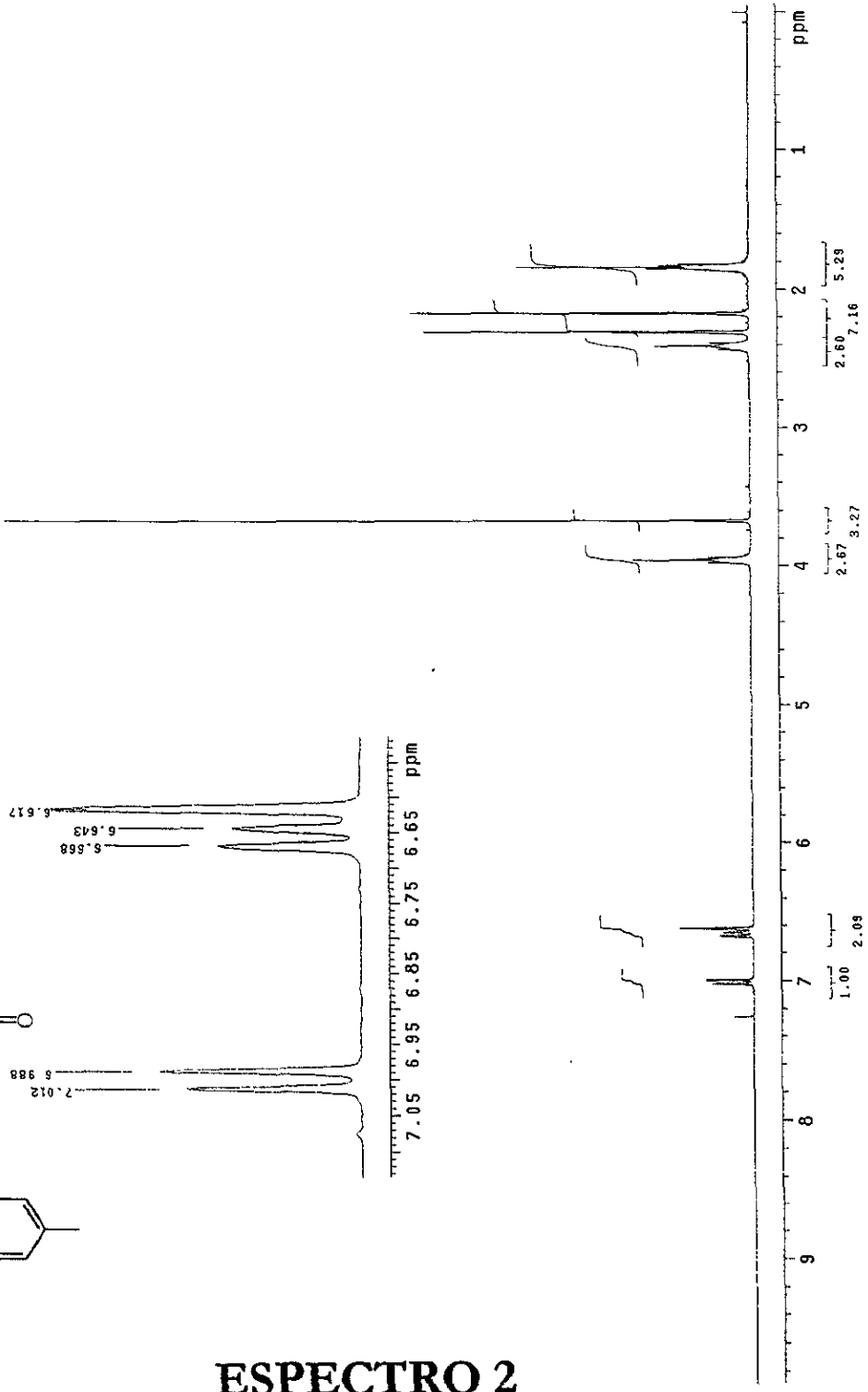
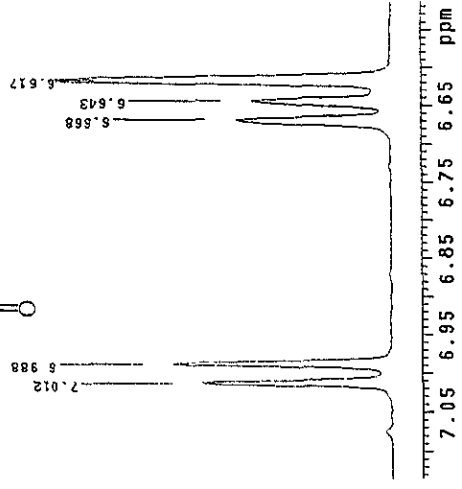
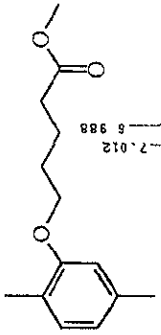


ESPECTRO 1

5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo

a Ispectra6113.sp

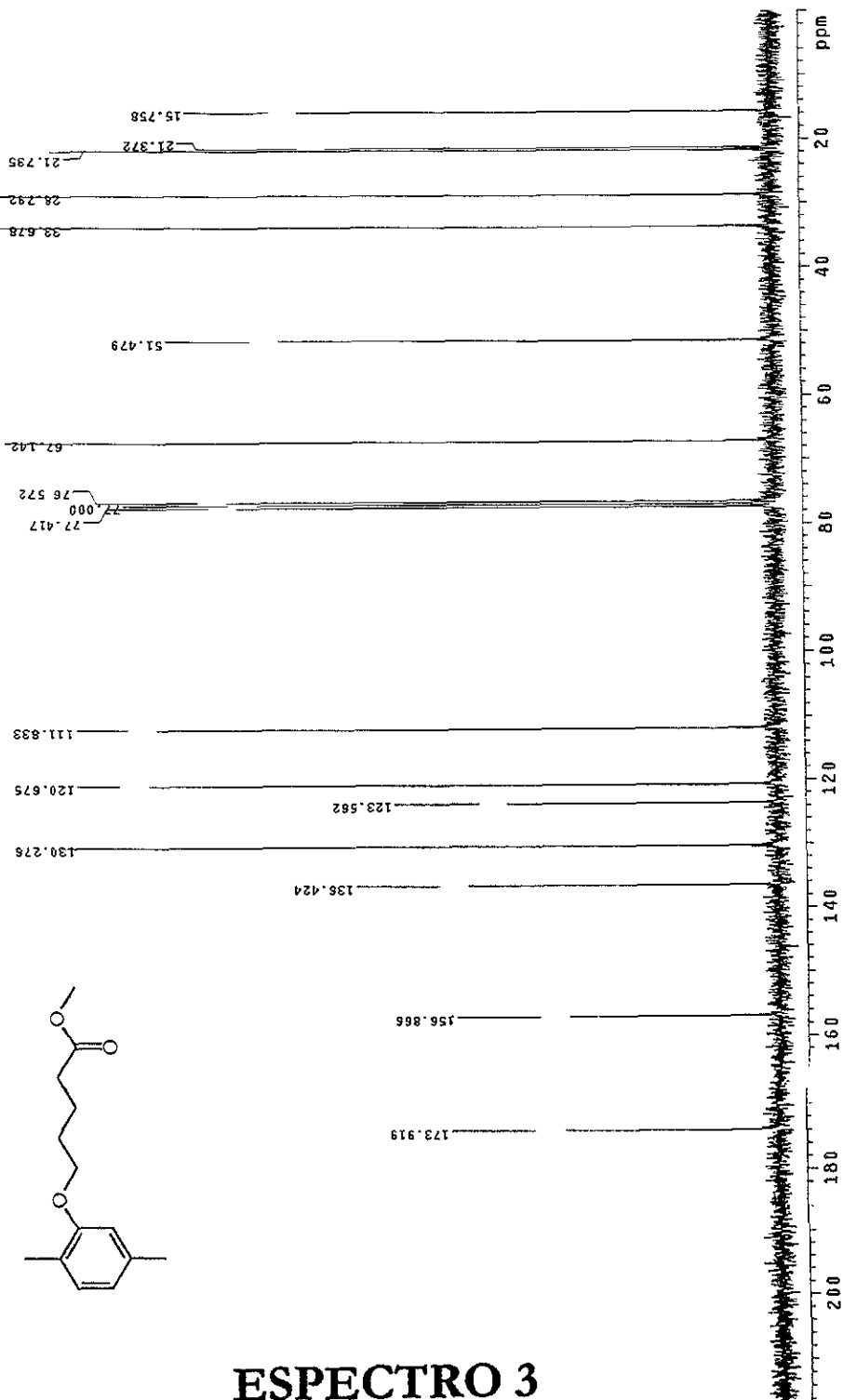
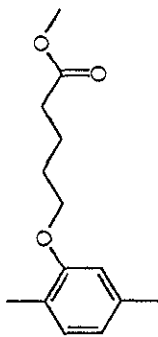
1H 299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-2
cym



5-(2,5-dimetilfenoksi)-pentanoato de metilo

ESPECTRO 2

13C 75.5 MHz
ref. COC13 7.7 ppm
300-2
Gym



5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo

ESPECTRO 3

3243.F01-45_002

Date . 07-fey-1981 15:37

Univ. Fac. de Quimica, UNFM.

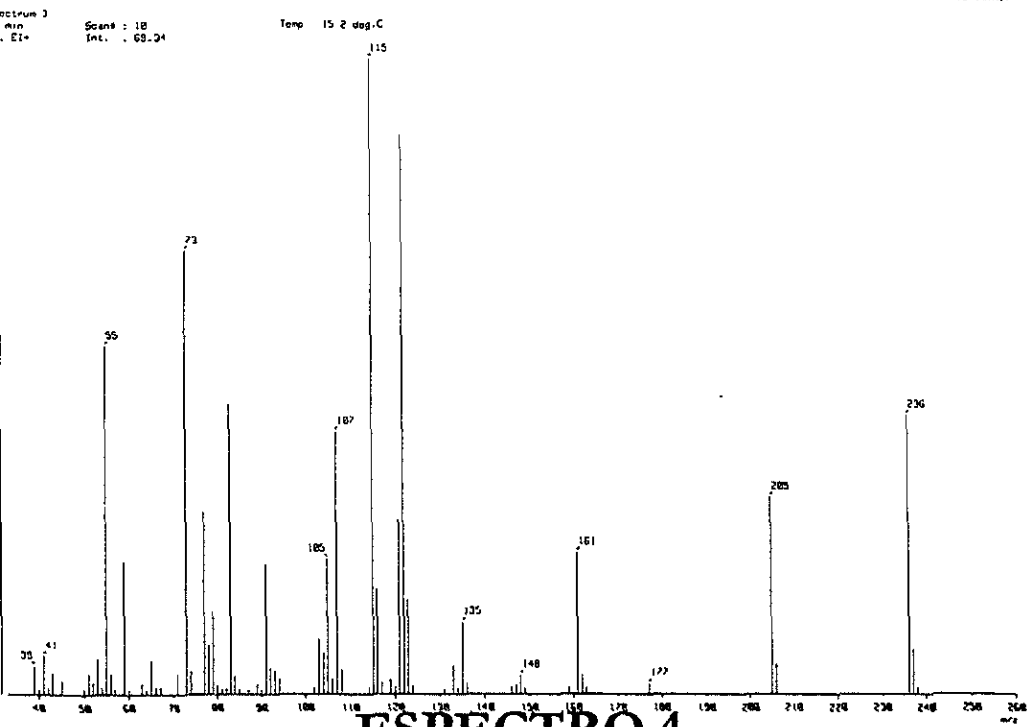
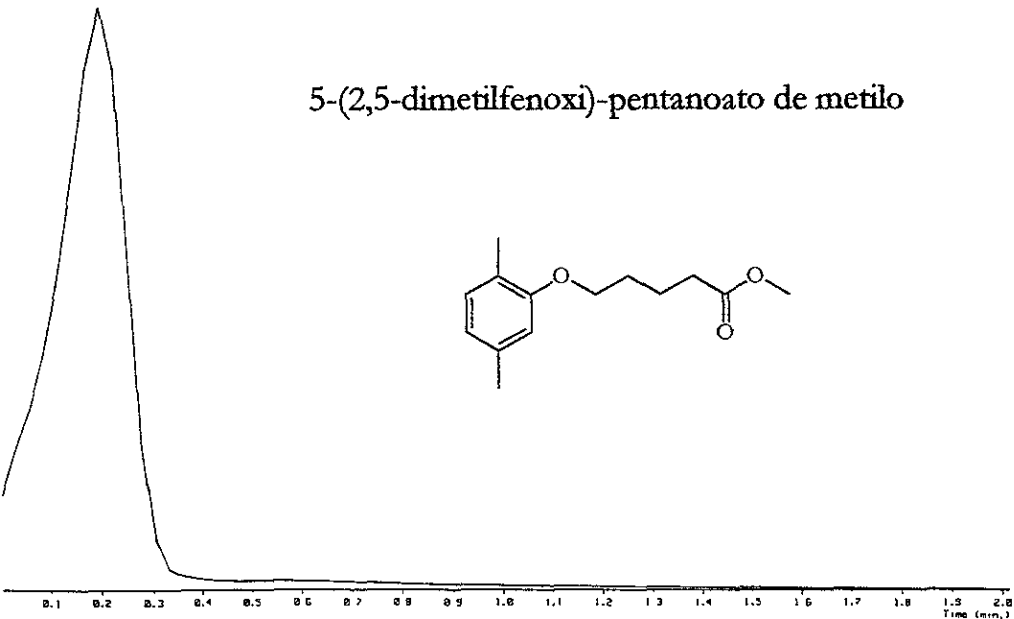
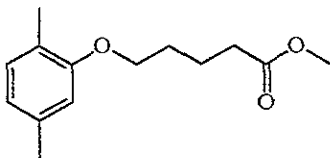
Ion Mode . EI+

Scan : Normal Ion (Off-Linear)

Output RT Range 0.00 to 2.01 min

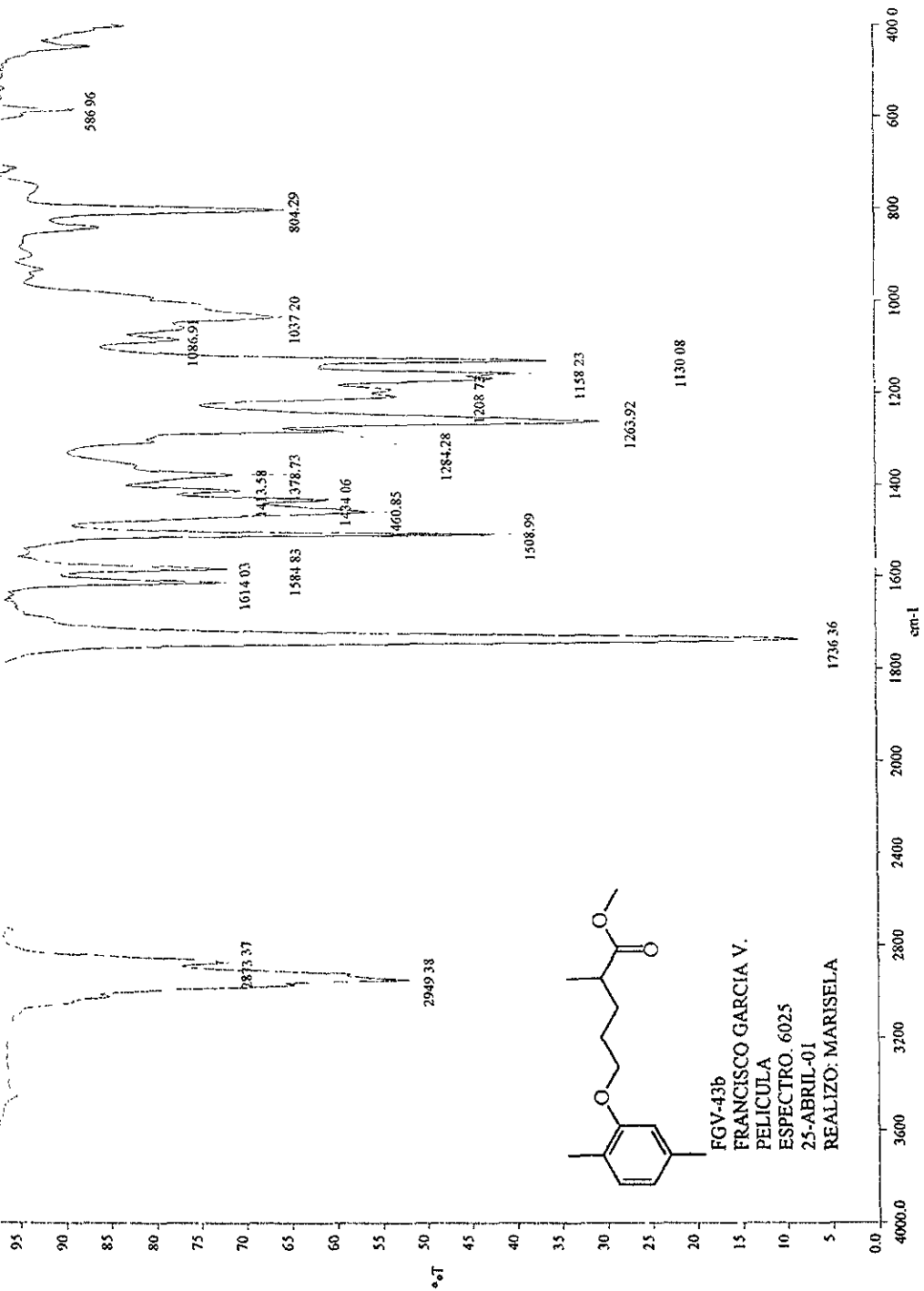
. M/z 33 to 800

5-(2,5-dimetilfenoxi)-pentanoato de metilo



ESPECTRO 4

ESPECTRO 5

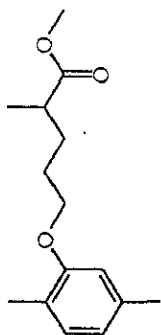


a:\spectra\6025.sp

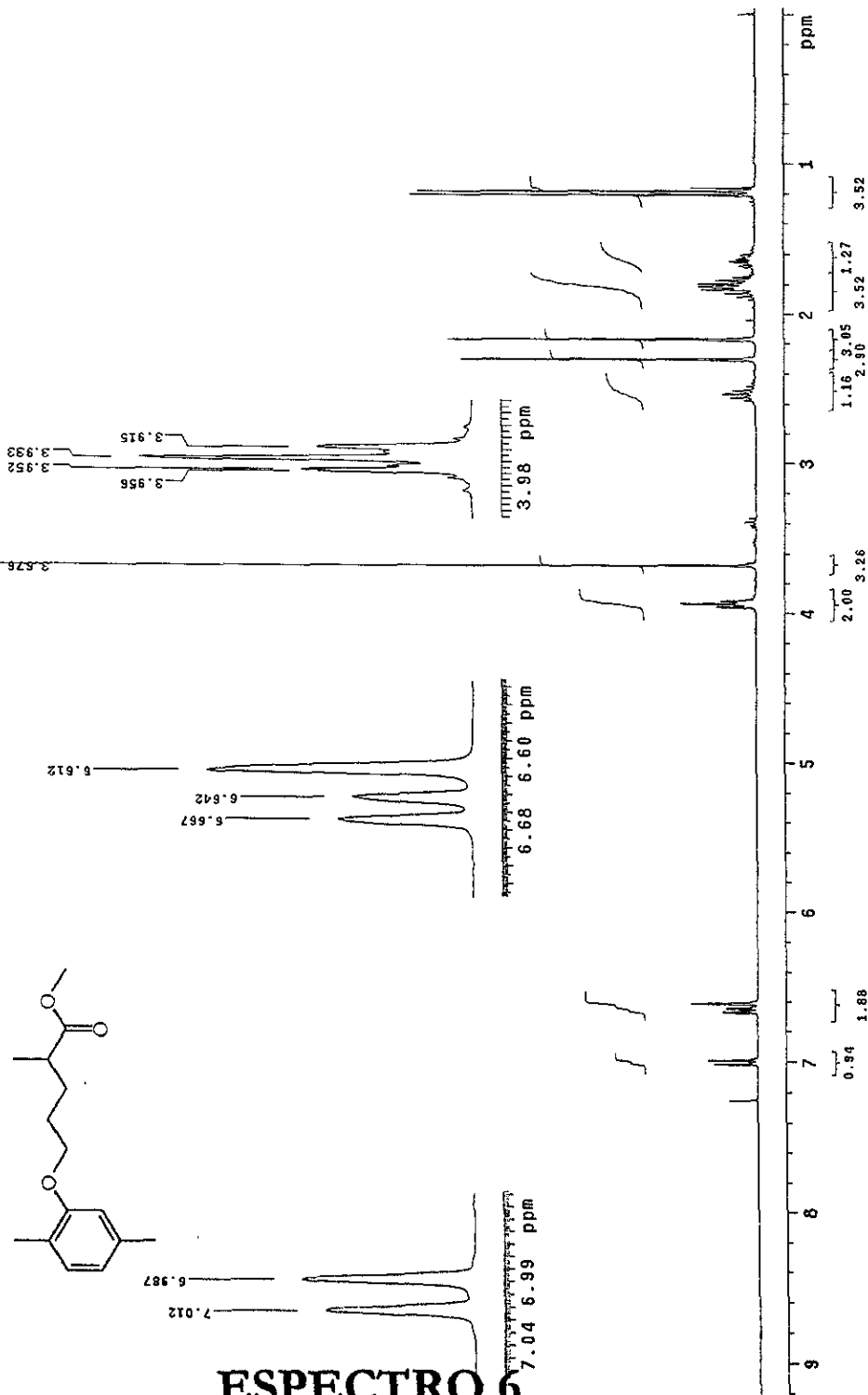
5-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpentanoato de metilo

FGV-43b
FRANCISCO GARCIA V.
PELICULA
ESPECTRO. 6025
25-ABRIL-01
REALIZO: MARISELA

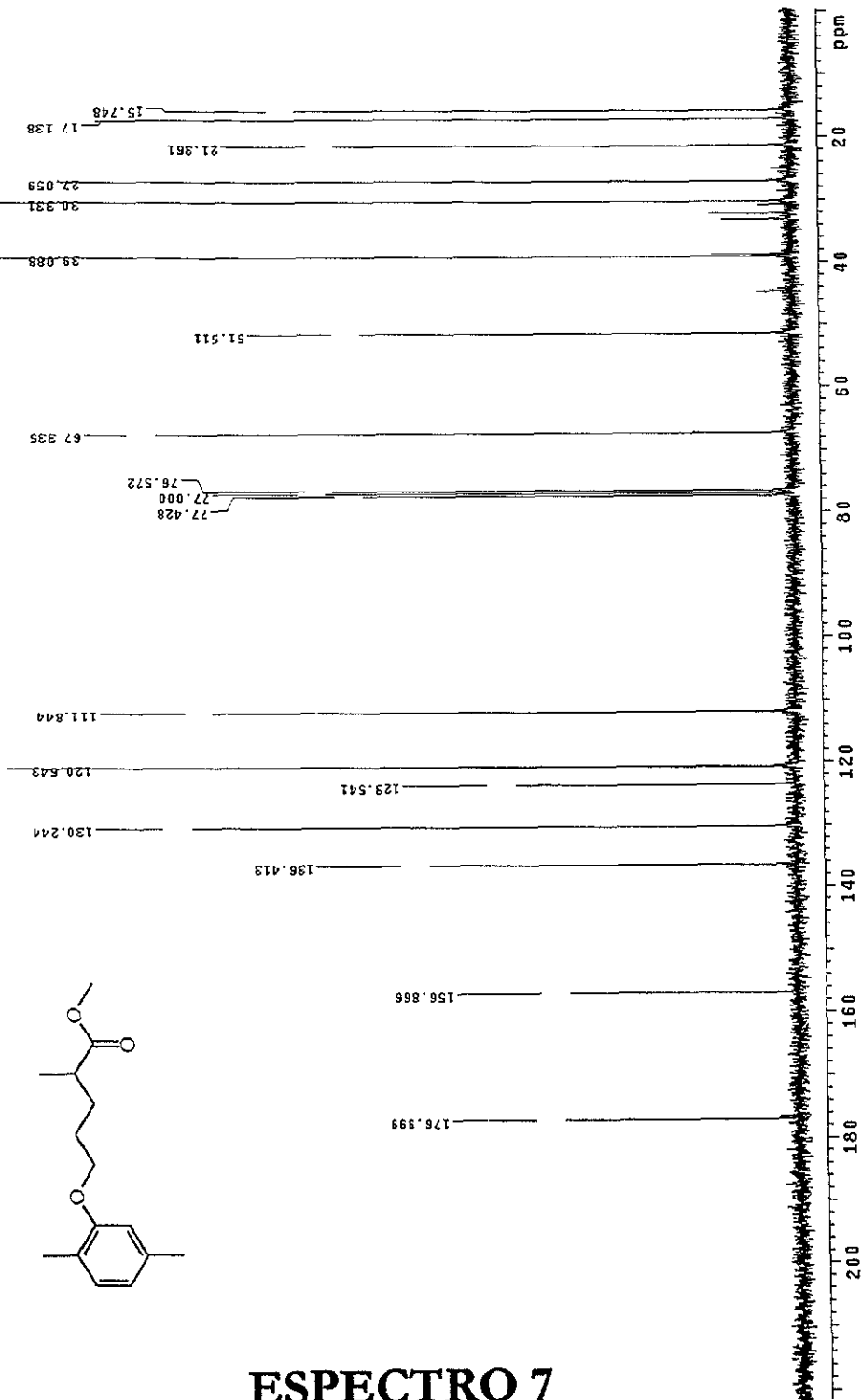
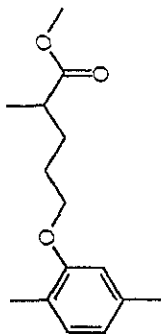
1H 299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-2
oym



ESPECTRO 6



5-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpentanoato de metilo



ESPECTRO 7

5-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpentanoato de metilo

013171_FOV-43B_001

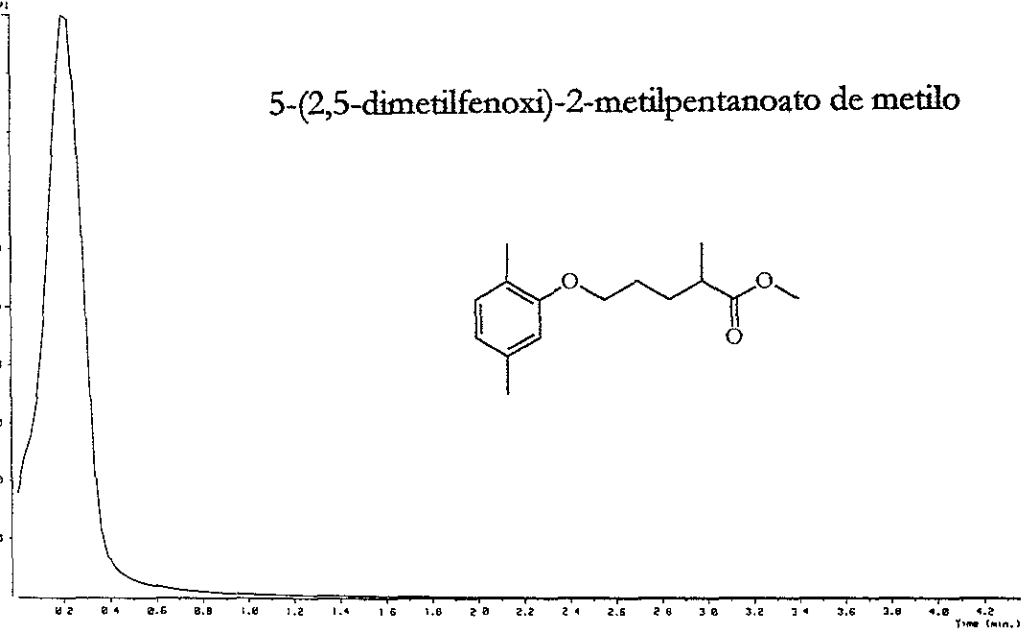
Date : 24-Apr-1981 17:03

USRI, Fac. de Quimica, UNRAI

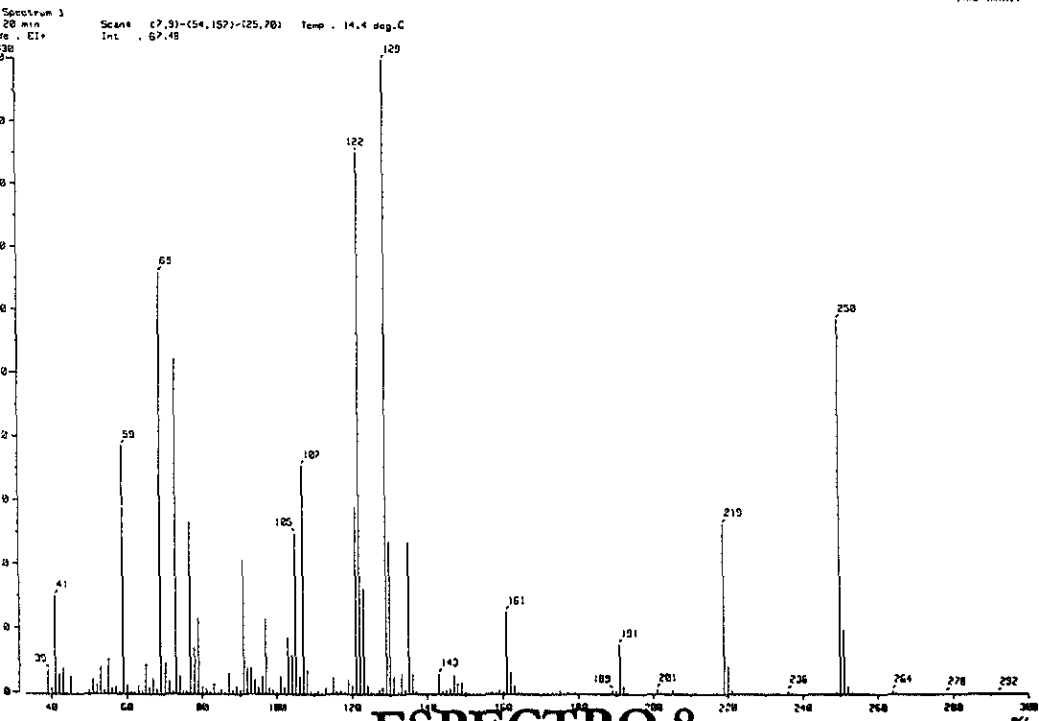
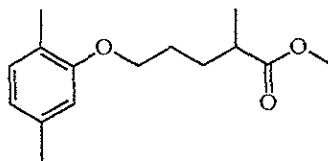
Direct Ion Mode : EI+

Scan : Normal Ion (MF-Linear)

Output RT Range : 0.00 to 4.35 min

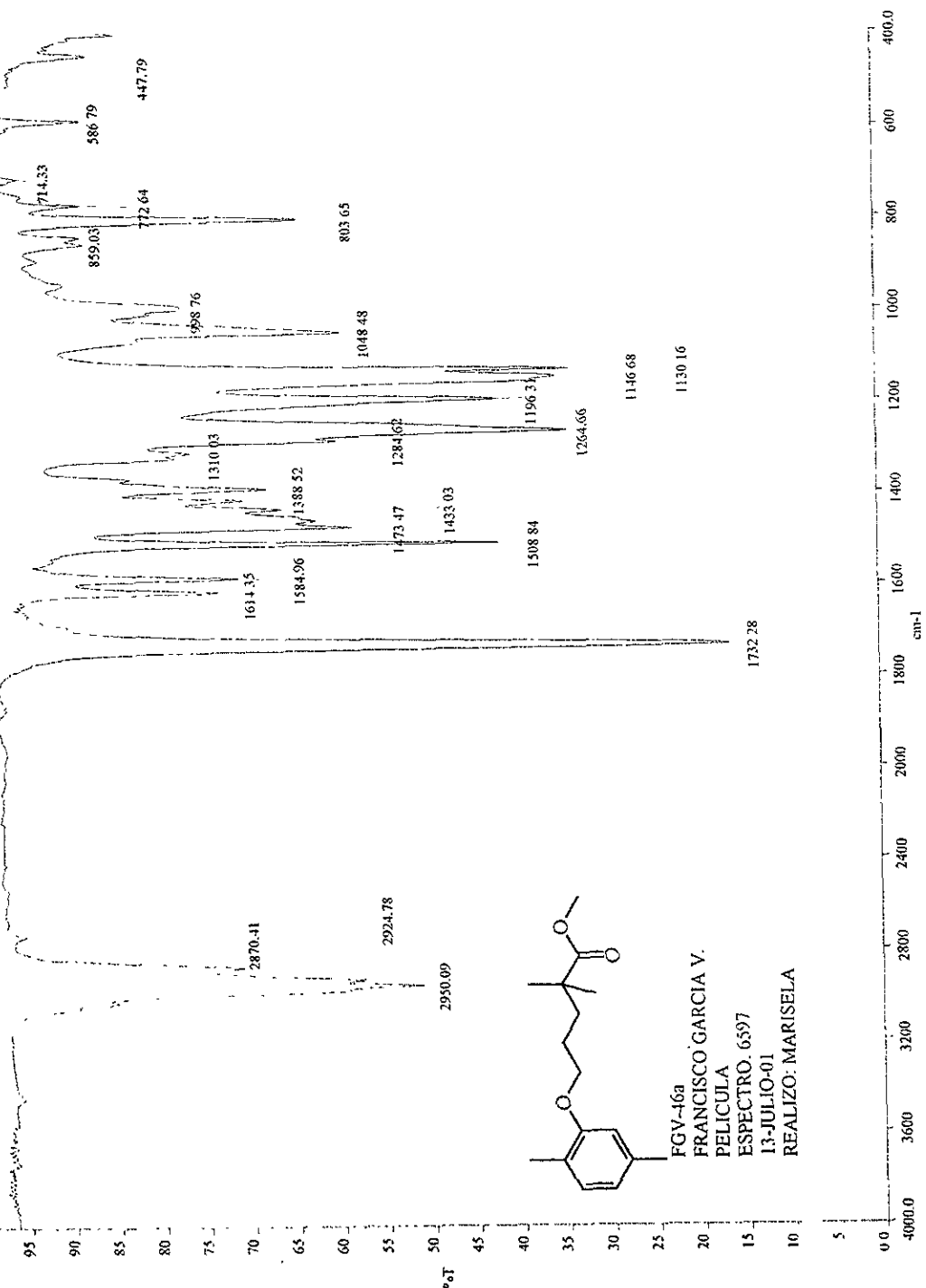


5-(2,5-dimetilfenoxi)-2-metilpentanoato de metilo



ESPECTRO 8

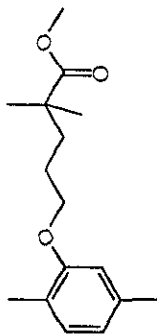
ESPECTRO 9



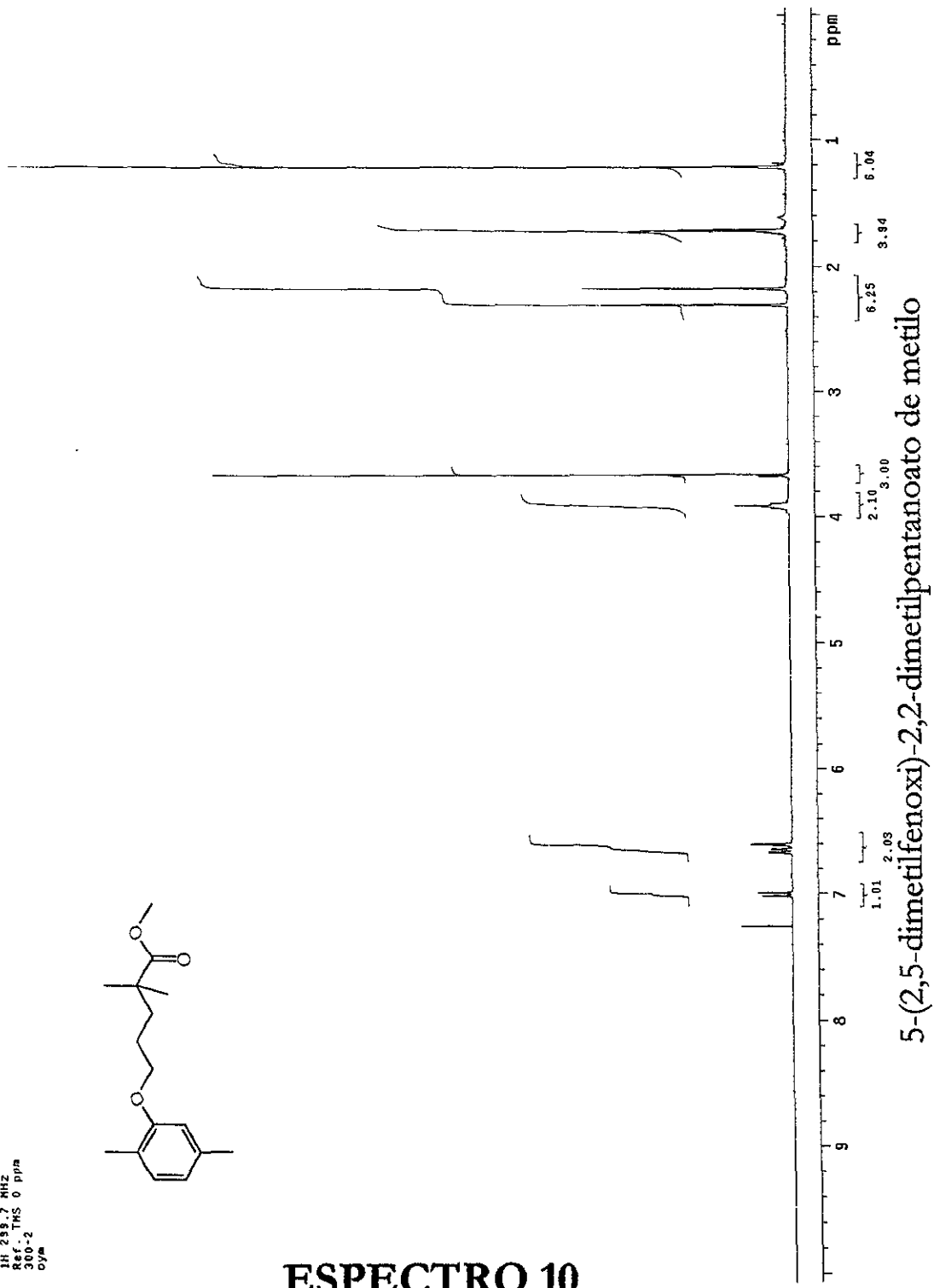
FGV-46a
 FRANCISCO GARCIA V.
 PELICULA
 ESPECTRO. 6597
 13-JULIO-01
 REALIZO: MARISELA

— a spectra6597.sp 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

107 23807 00010
107 23807 00010
107 23807 00010
300-2
cym

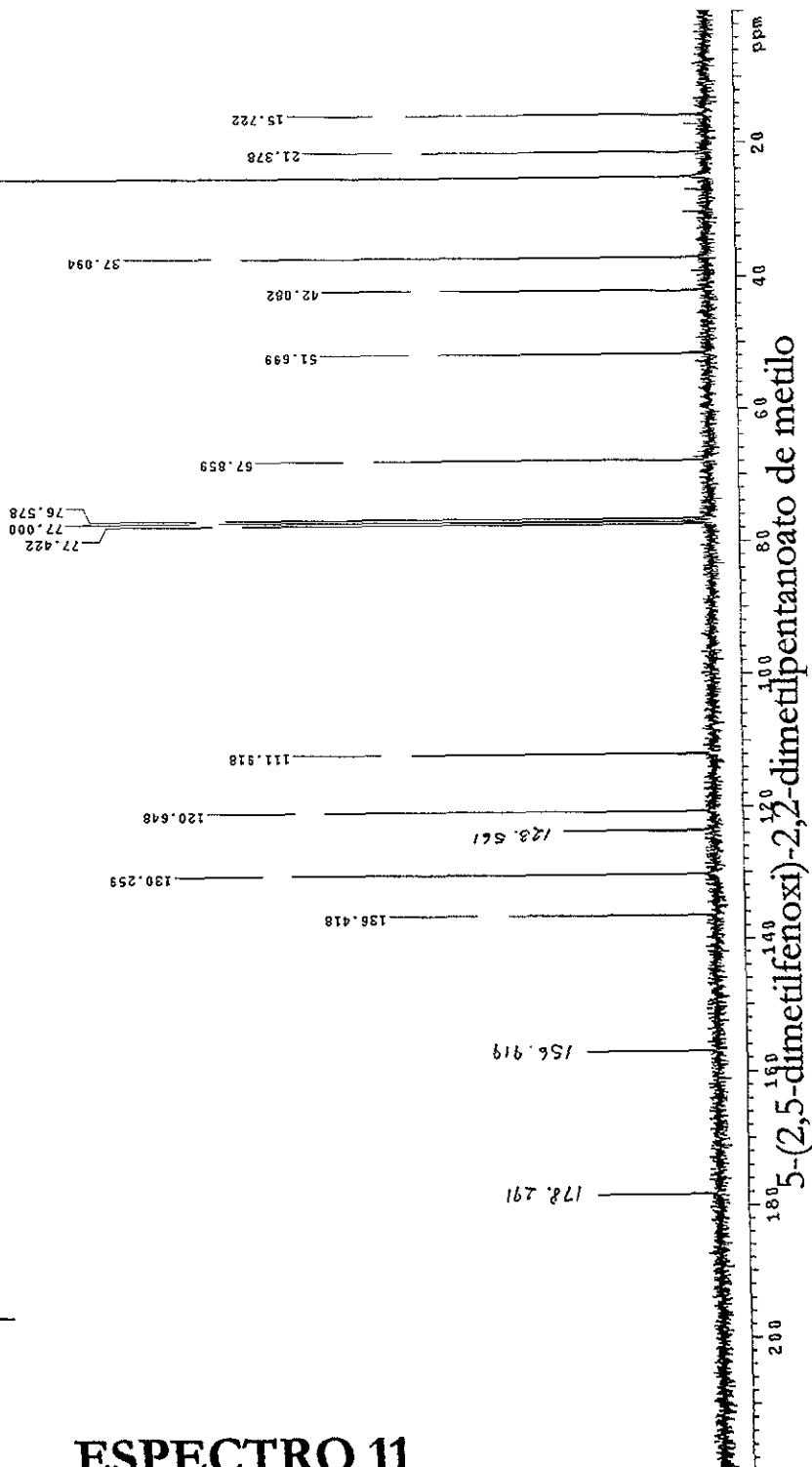


ESPECTRO 10



5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

13C NMR / 100 MHz
13C 75.5 MHz
500-2 C0013 77 ppm
024



ESPECTRO 11

173244_F07-45R_002

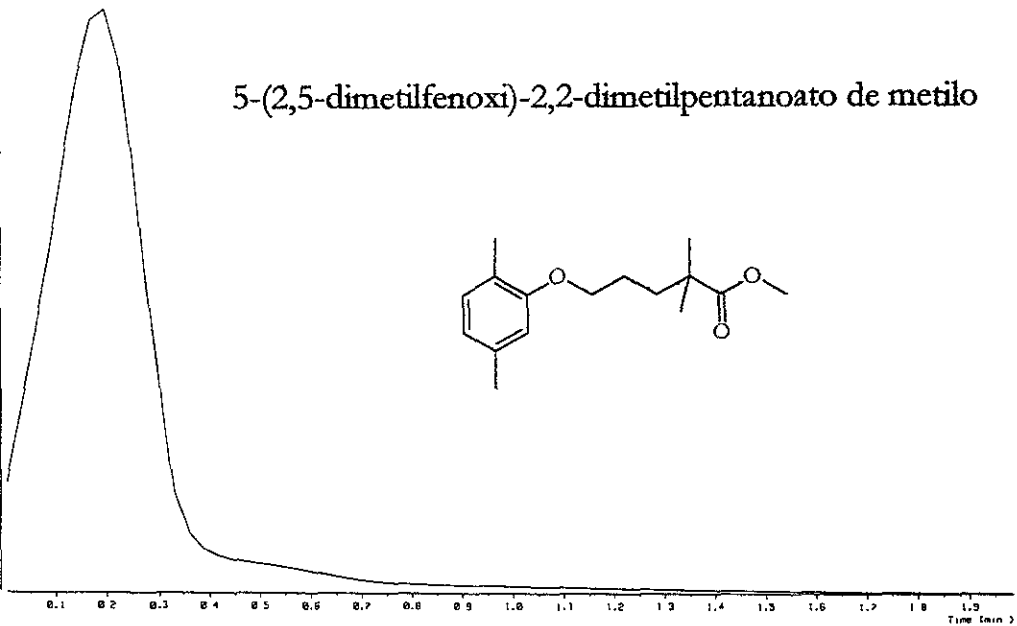
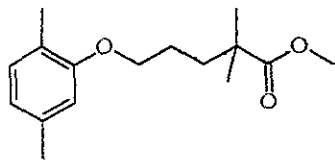
Date : 27-May-1981 15 52

RI, Fac. de Quimica, UNIFF
Direct
es. Normal Ion (PF-Linear)

Ion Mode : EI+

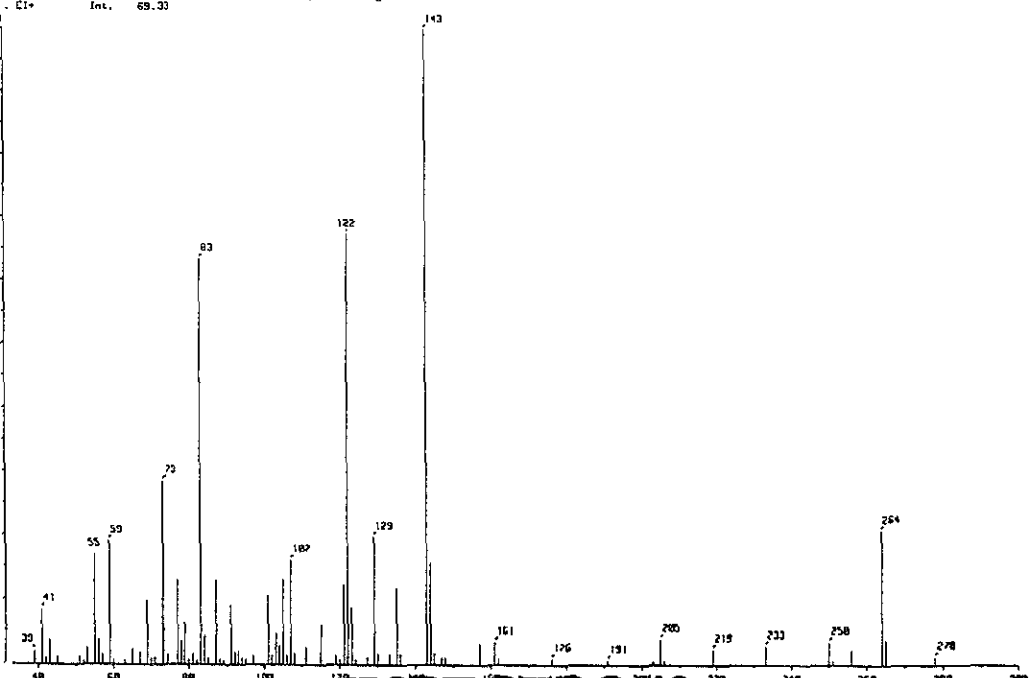
Output RI Range 0.80 to 1.59 min

5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato de metilo

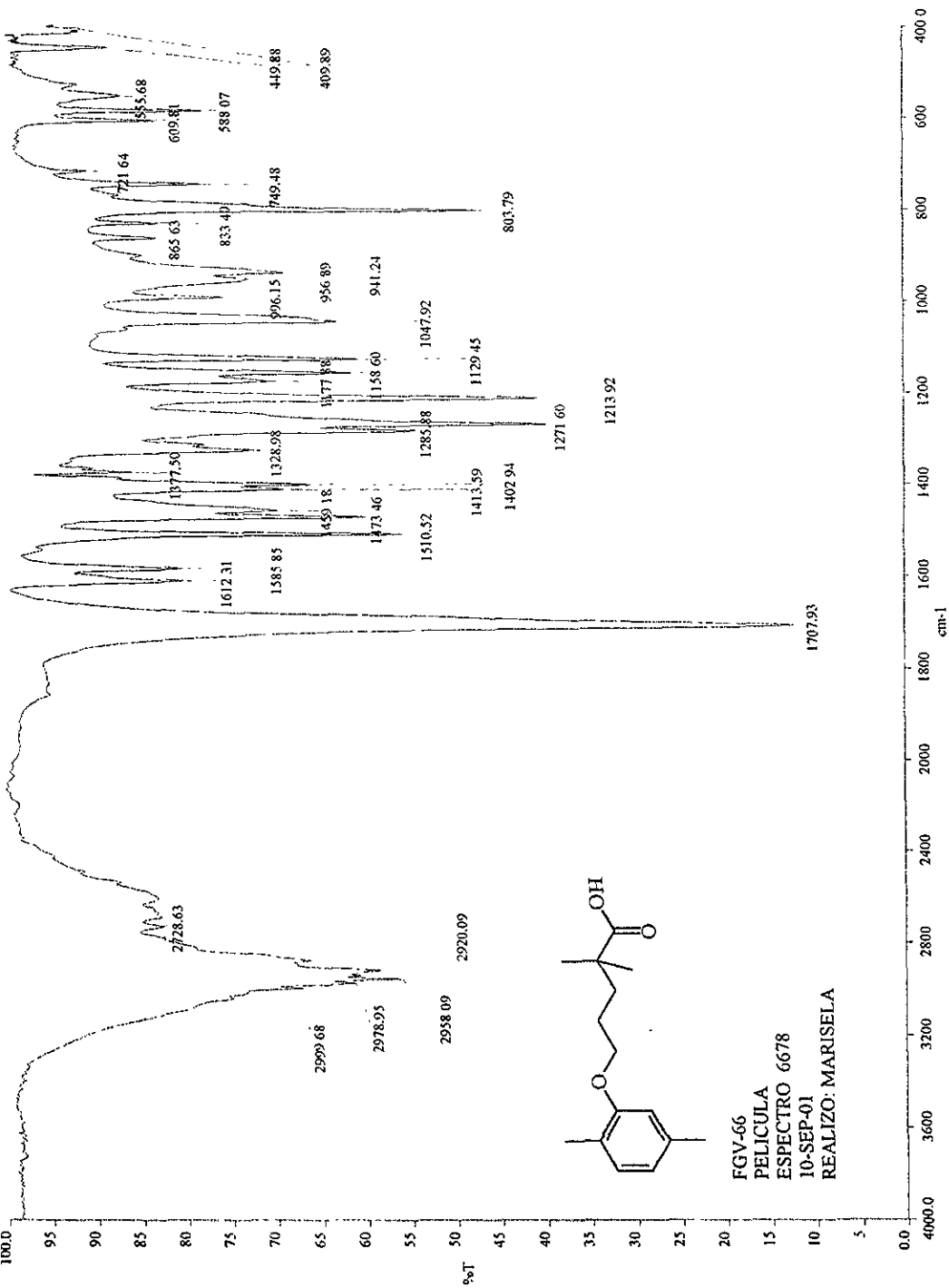


Spectrum 3
8 min
EI+

Scan (7,9)-(18,57)-(14,48)
Int. 69.33 Temp 13 0 deg.C



ESPECTRO 12

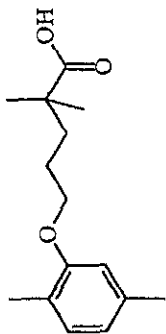


ESPECTRO 13

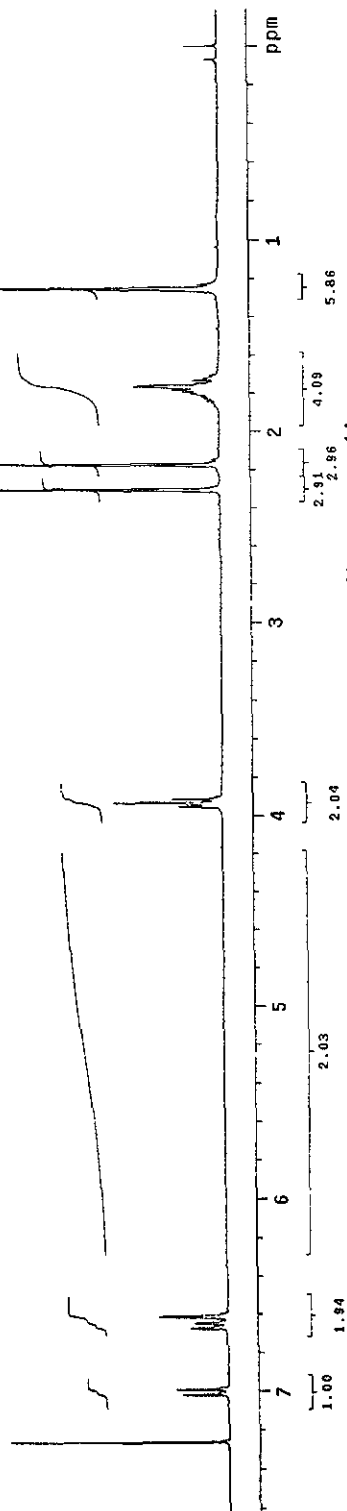
FGV-66
 PELICULA
 ESPECTRO 6678
 10-SEP-01
 REALIZO: MARISELA

a:\espectra\arh.001 ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico

FGV-66/CDC13
1H 299.7 MHz
Ref. TMS 0 ppm
300-2
rds

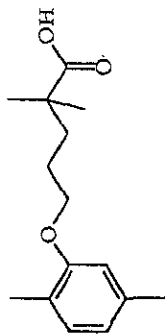


ESPECTRO 14

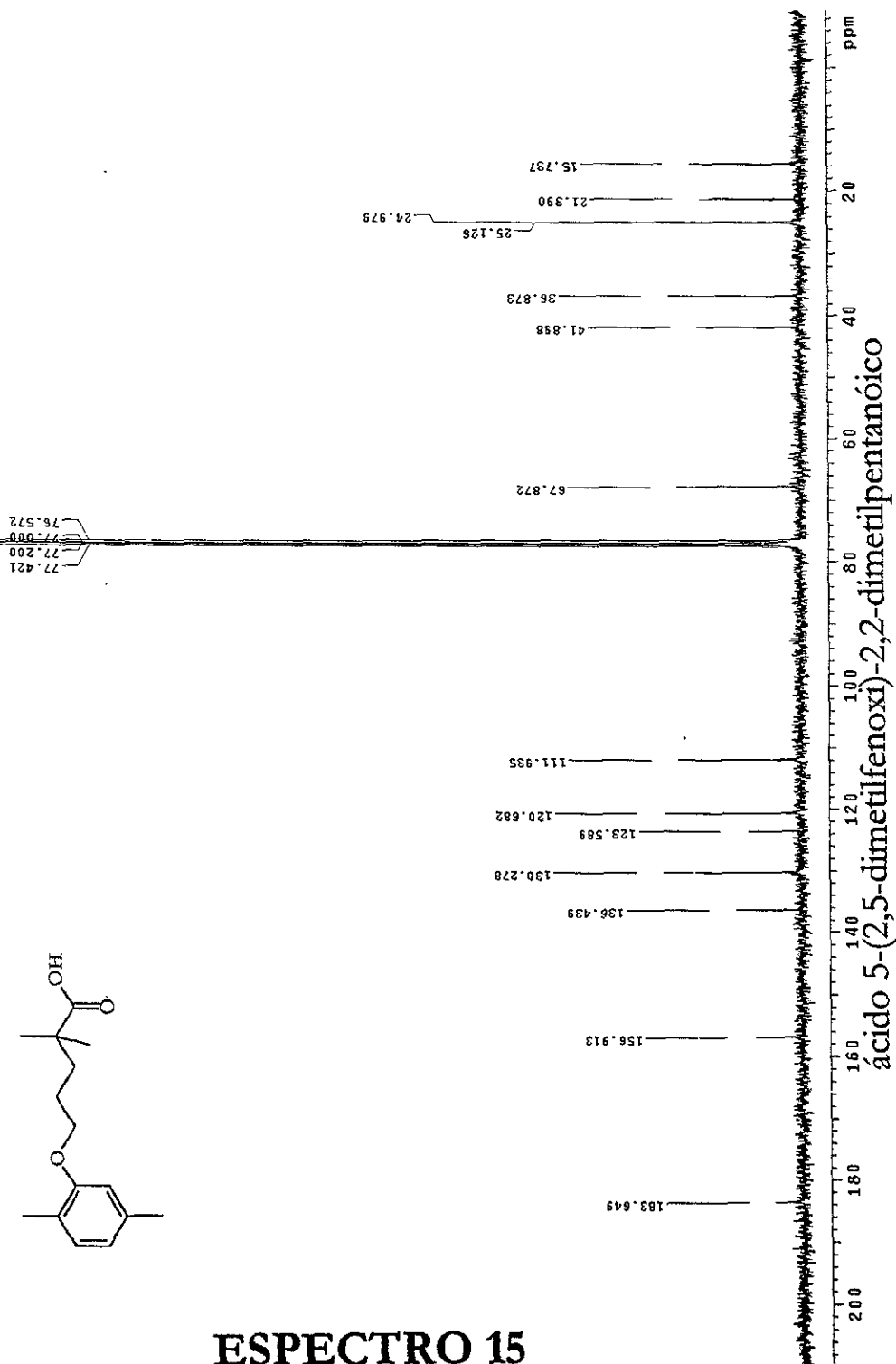


ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico

100
Ref. CDC13 77 ppm
300-2
cm



ESPECTRO 15



OT3577_FOV-66_002

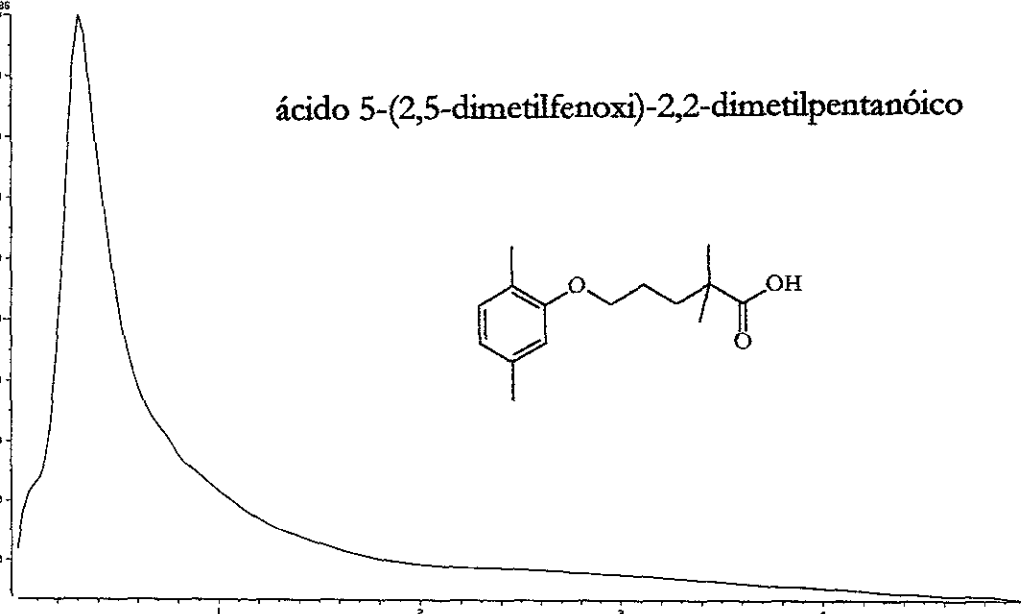
Date : 24-Aug-18: 23,44

USRI, Fac. de Quimica, UNFM

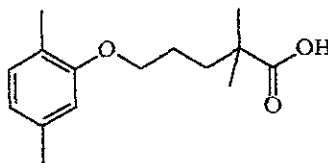
Direct Ion Mode : EI+

Scan : Normal Ion [M⁺-Linear]

Age : 33 to 880 Output RT Range : 0.00 to 4.99 min

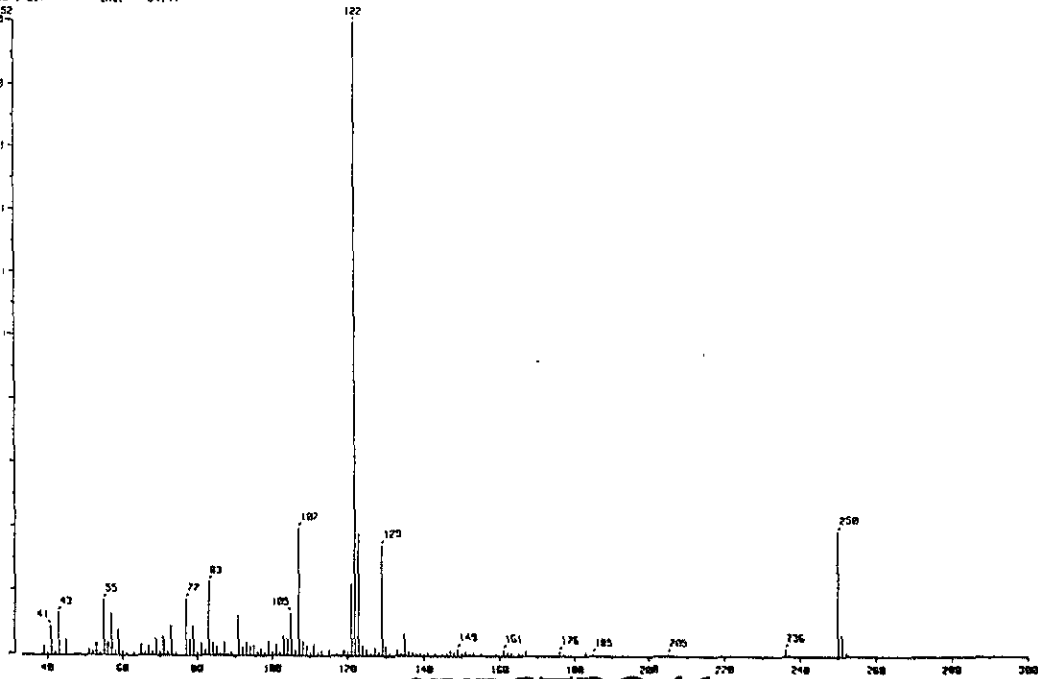


ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico

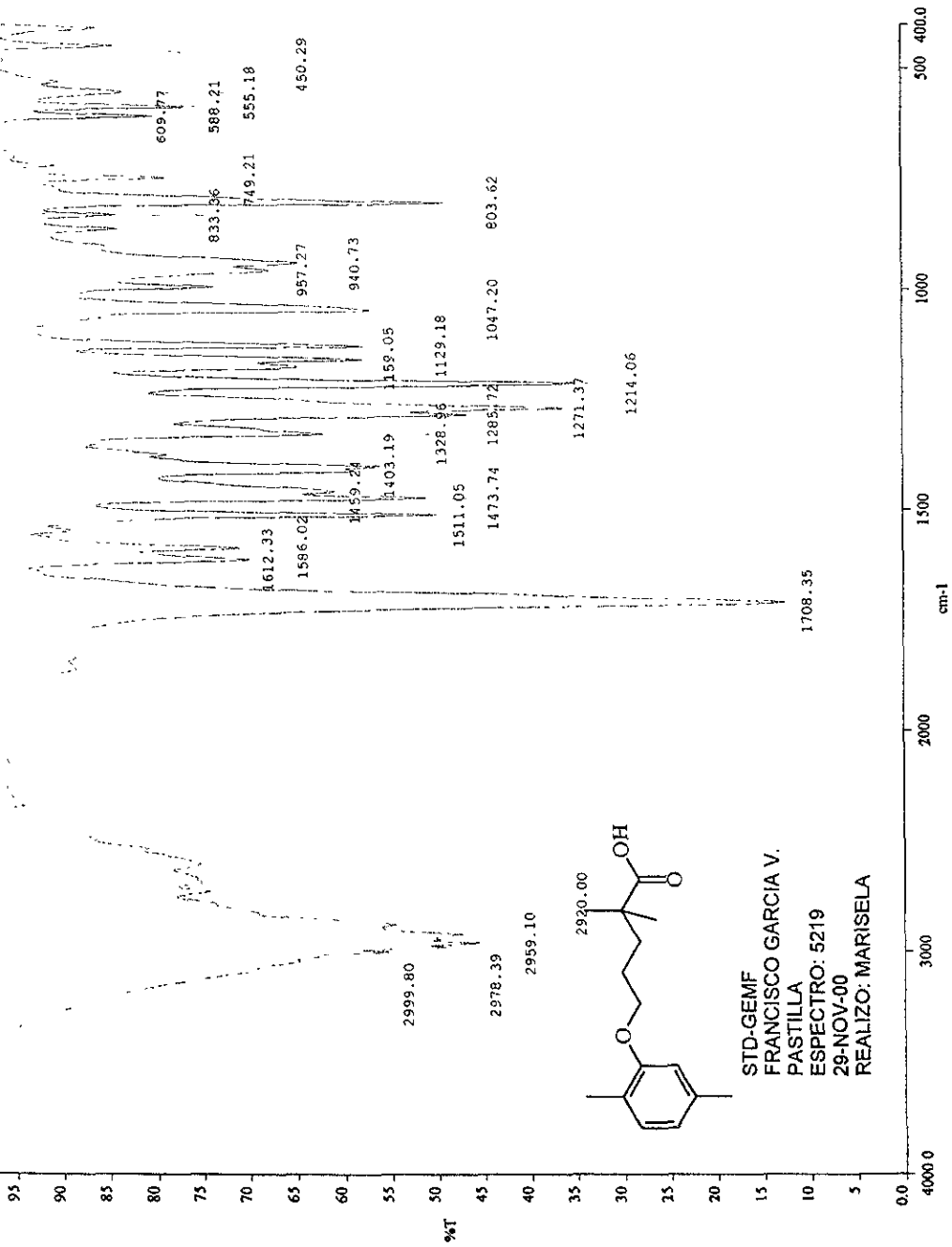


Spectrum 3
21 min
Ion : EI+

Scan : (111,14)-(157,142)-(148) . Temp : 21.4 deg C
Int. : 64,44



ESPECTRO 16



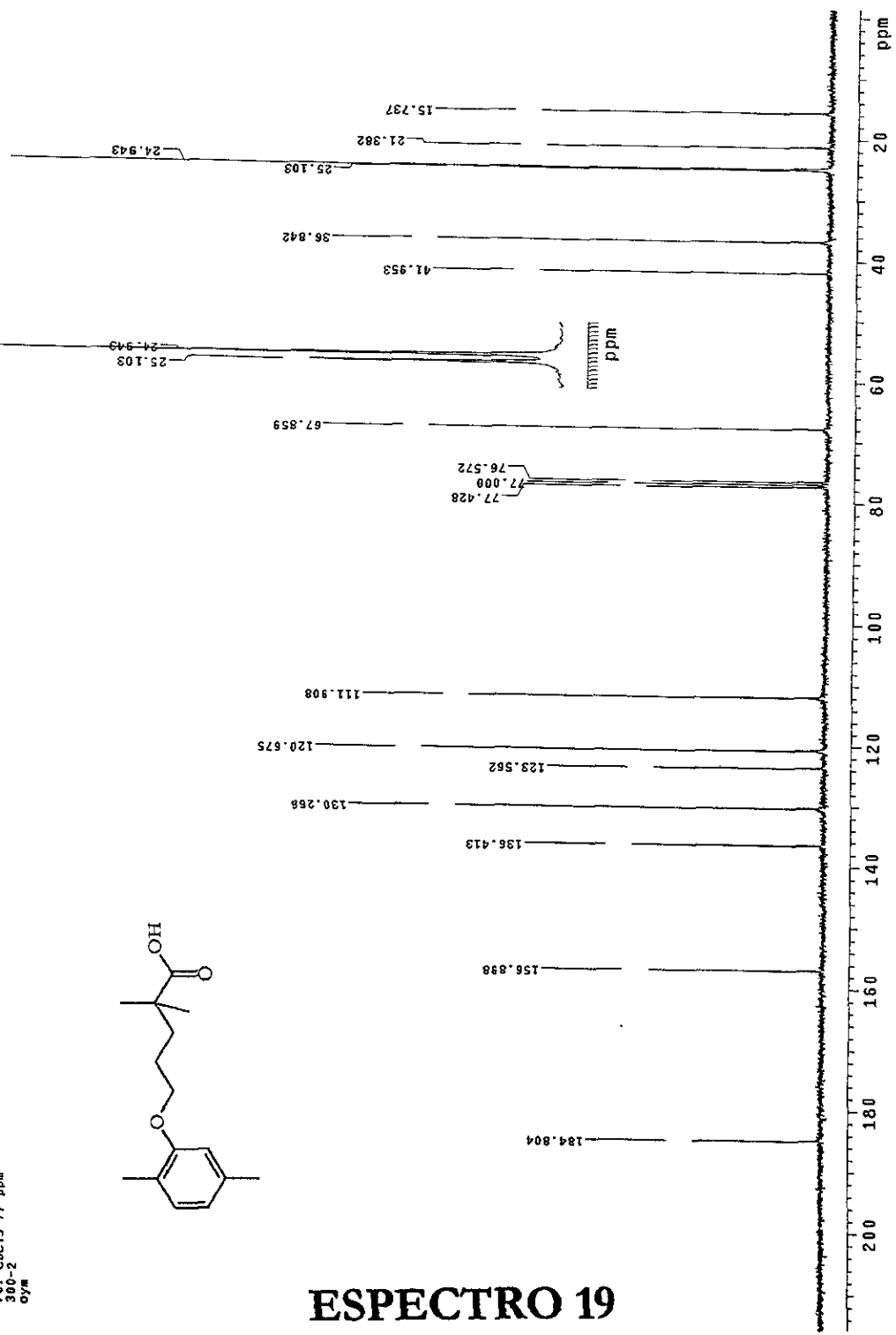
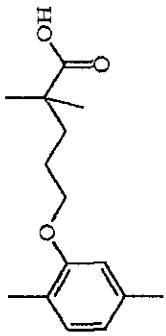
ESPECTRO 17

STD-GEMF
 FRANCISCO GARCIA V.
 PASTILLA
 ESPECTRO: 5219
 29-NOV-00
 REALIZO: MARISELA

a:\spectra\5219.sp

ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico

300-2
W40
ácido 5-(2,2-dimetilpentanóxi)-2,2-dimetilpentanóico



ESPECTRO 19

ácido 5-(2,2-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico

43_S1D-GDF_002

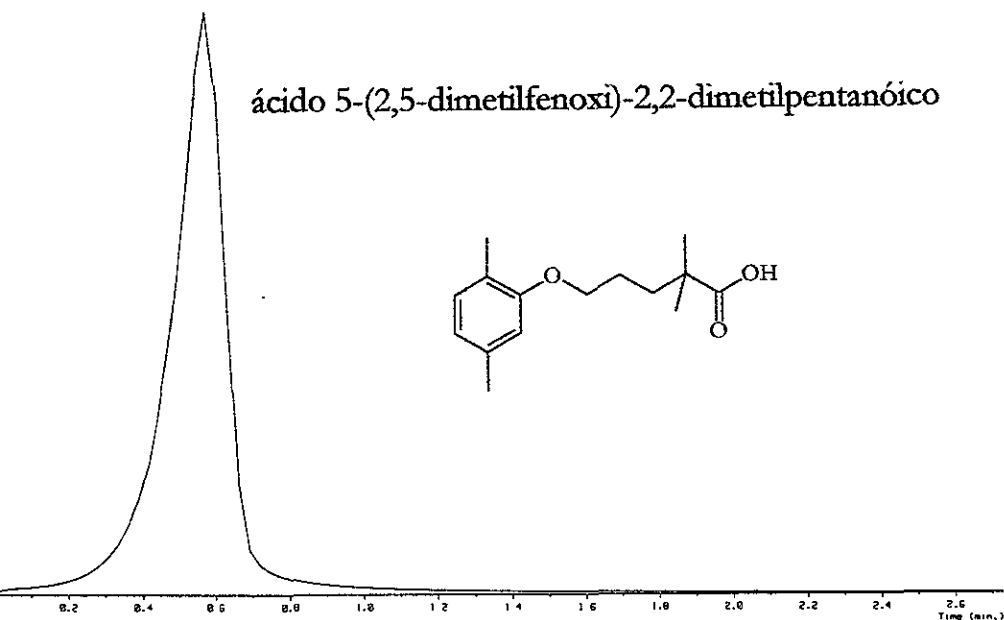
Date : 20-Apr-10 08:15

Fac. de Químico, UNFM.

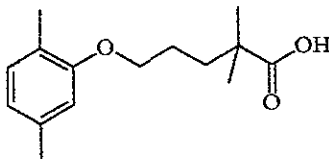
Ion Mode : EI+

: Normal Ion (MF-Linear)

Output RT Range : 0.00 to 2.73 min

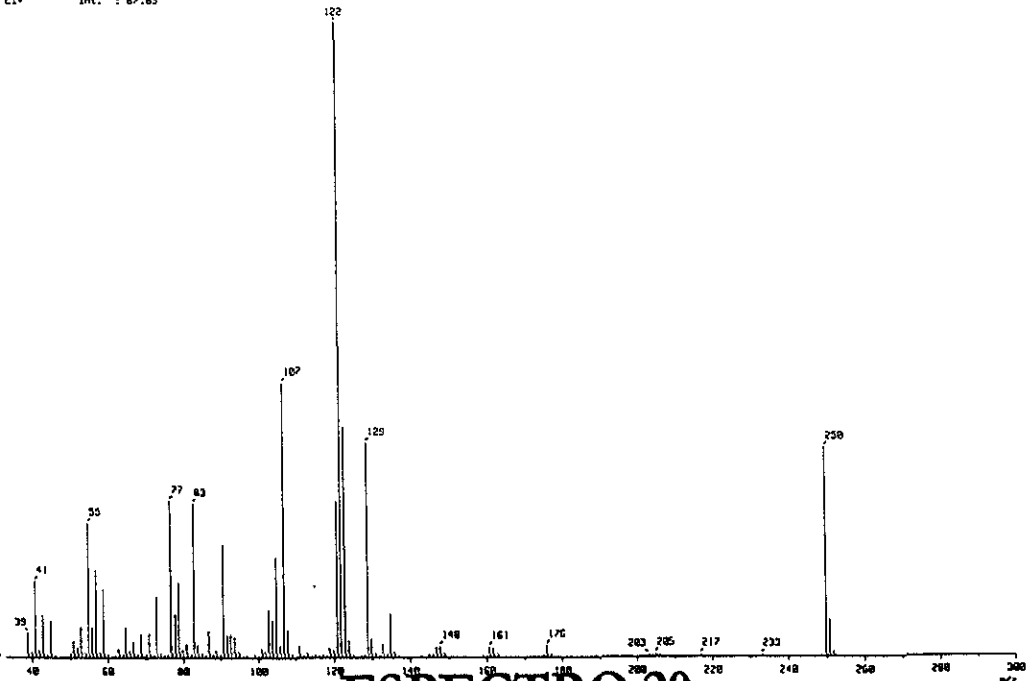


ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico



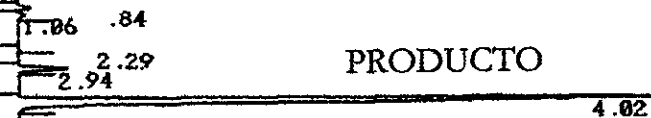
pectrum]
min
EI+

Scan# : (23,24)-(36,86)-(38,95) Temp : 13.5 deg.C
Int. : 67.65



ESPECTRO 20

CHANNEL A INJECT 09/12/01 14:35:24 STORED TO BIN # 3



DATA SAVED TO BIN # 3

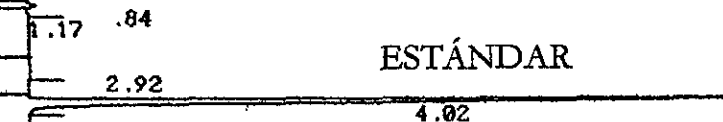
09/12/01 14:35:24 CH= "A" PS= 1.

FILE 1. METHOD 0. RUN 3 INDEX 3 BIN 3

PK#	AREA%	RT	AREA BC
1	1.412	0.84	160028 02
2	1.206	1.06	136641 03
3	0.245	2.29	27790 01
4	5.343	2.94	605384 01
5	91.793	4.02	10400636 01

TOTAL 100. 11330479

CHANNEL A INJECT 09/12/01 14:44:17 STORED TO BIN # 4



DATA SAVED TO BIN # 4

09/12/01 14:44:17 CH= "A" PS= 1.

FILE 1. METHOD 0. RUN 4 INDEX 4 BIN 4

PK#	AREA%	RT	AREA BC
1	0.926	0.84	92918 08
2	0.247	1.17	24785 05
3	0.633	2.92	63512 01
4	98.195	4.02	9858385 01

TOTAL 100. 10039600

ESPECTRO 21