



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

Síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos  
morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico con  
posible actividad biológica

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

MARITZA AIDE ROMERO HERNÁNDEZ

ASESORES:

Dr. ENRIQUE ÁNGELES ANGUIANO

Dr. VÍCTOR HUGO VÁZQUEZ VALADEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**Síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos morfolinicos y tiomorfolinicos derivados del ácido cinámico con posible actividad biológica.**

Que presenta la pasante: **Maritza Aide Romero Hernández**  
Con número de cuenta: **414084371** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Octubre de 2019.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Enrique Ángeles Anguiano	
<b>VOCAL</b>	Dr. José Luis Arias Téllez	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enriquez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Julio César Botello Pozos	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Jazmín Flores Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga\*

La parte experimental de este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios superiores Cuautitlán, Campo 1 de la Universidad Nacional Autónoma de México gracias a los proyectos **PAPIIT IT200817, PAPIIT No 202015, PAPIIT IN 202020, PIAPI 1843, Cátedra PIAPI 1607: Diseño de moléculas bioactivas.**

## **Dedicatorias**

Este trabajo está dedicado a la Universidad Nacional Autónoma de México a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, a mi Familia, Amigos y aquellas personas que se acerquen a consultarla.

Mi mejor momento no es aquel en el que he logrado alcanzar el éxito, si no en el que aprendo de mis errores y regreso más fuerte... Ese realmente es mi mejor momento.

MARH 2020.

## Agradecimientos

A la universidad Nacional Autónoma de México y a mi querida Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; por abrirme las puertas y permitirme formarme como Licenciada en Farmacia, por todas las cosas que me ofrecieron gracias.

A dios por permitirme estar en este momento y haber puesto en mi camino a las personas correctas.

A mis padres Patricia y Luis Antonio por darme la vida y estar en cada momento que los necesito, por cada una de sus enseñanzas. Mamá Pati, sé que casi nunca lo digo pero te adoro y admiro esa mujer que has demostrado ser, sé que a pesar de todo siempre podré confiar en ti y estarás conmigo en las buenas y en las malas, te adoro con toda mi alma mami. Papá Toño, a pesar de todo has sido un gran ejemplo para mí, gracias por todo y nunca olvides que te quiero demasiado.

A mi Tía Feliz por creer en mí y no dejarme caer, por cuidarme, apoyarme y darme consejos durante toda mi vida, porque sin ti nada de esto habría sido posible, enserio muchísimas gracias, te adoro demasiado tía.

A mi mamá Leonila por ser la abuelita más linda y hermosa del universo, por todas las enseñanzas y por todo el amor que me diste, por cuidarme, protegerme y consentirme; por siempre guiar mi camino y apoyarme cada vez que lo necesitaba, millones de gracias mamá. Te adoro y te extraño demasiado.

A mi papá Constancio eres la persona más responsable y leal que conozco. Gracias por apoyarme, protegerme, cuidarme y estar conmigo en mis momentos más difíciles, te quiero demasiado.

A mis hermanas por ser mi mayor inspiración y por sus grandes enseñanzas. Conchis, eres una persona con un enorme corazón y realmente te agradezco porque me has dado grandes lecciones de vida, por la cual soy una mejor persona; te quiero demasiado hermanita. Anakarita, eres la persona más valiente que conozco y te súper mega admiro por todo lo que has logrado, sé que vendrán grandes cosas para ti hermosa. Enserio las amo muchísimo hermanas.

A mi tía Adriana (tatana) y a Emiliano por darme un segundo respiro y por aceptarme en su pequeña familia; gracias a ustedes fue posible dar el último empujón para lograr alcanzar esta meta y enserio viviré eternamente agradecida, los quiero demasiado.

A mis niños. Romi, Gabita: por inyectar energía y ternura a mi vida, por esas tardes de ejercicio y baile que se quedarán guardadas en lo más profundo de mi corazón, les

agradezco demasiado porque sin ustedes mi etapa como universitaria habría sido difícil. Gabito; eres la personita más pequeña y ocurrente que conozco, a pesar de lo pequeñito que eres me has enseñado muchísimas cosas. Niños los mega ultra quiero.

A mi tía Gaby porque aunque estuviste lejos nunca dejaste de preocuparte por mí, por todas las cosas tan lindas que enviabas por tu cariño y por tu enorme cariño, te adoro y siempre te llevare en el corazón. A Constancio Jesús, porque aunque no convivimos mucho nos une un gran lazo de amor, te quiero y gracias por las competencias de matemáticas en las que jamás te pude ganar.

A Ernesto Camero, por permitirme ser parte de su familia, por el café y por su apoyo durante mi estancia en su hogar.

Al Dr. Enrique Ángeles, por dejarme ser parte de su equipo de trabajo y permitirme crecer en el LQM por todas las enseñanzas y su apoyo. Gracias Doc para mí fue un placer tenerlo como profesor y asesor.

Dr. Victor Hugo, gracias por tu apoyo en la revisión de esta tesis por todas las risas y la confianza.

A mis sinodales; por sus consejos y sus comentarios, por su gran aportación en la revisión y desarrollo de este trabajo. Sera un gran honor presentar mi trabajo ante ustedes.

A la instituto de química y principalmente a Diego Cruz por su apoyo en la elaboración de espectros. Gracias.

Al Dr. Pablo Arturo Martínez Soriano, por el tiempo dedicado para la revisión de este trabajo, por tus enseñanzas y aportaciones valiosas para la realización del mismo, por tu cariño y tú valiosa amistad, mil gracias, porque sin tus revisiones y asesorías esta odisea habría sido más difícil. Eres grande Pablini.

A mí querido amigo Juanito; por ser un gran maestro, por enseñarme y apoyarme durante mi estancia en el LQM, por las clases de química orgánica, por las charlas y los buenos momentos, Gracias amigo.

A mis amigos del LQM Freddie, Caro, Alex, Tlotzin, Dano, Yoshi, Antonio, Ara, Majo, Maya, Rodrigo y Alex (Chucho) por todo el tiempo compartido, por las charlas y por hacer más amenas mis tardes en el laboratorio. A Cris por su apoyo en la realización de pruebas físicas y sus lindas pláticas. A Eli por compartir conmigo la etapa de experimentación, porque aunque fue muy difícil... logramos superarlo amiga.

A mis queridos amigos de la carrera Pati, Paco, Abdi, Rosita, Rex, Gus, karencita bebe, Micki, Shirley, Fani, Arturo, Gretel, Agus, Marcia, etc. Porque sin ustedes los equipos, las

horas libres, las fiestas y la hora de la comida no habrían sido lo mismo, porque simplemente hicieron de la universidad la mejor etapa, los quiero un montón chicos.

A karlita por ser un gran ejemplo para mí, por las tardes de helado y caminatas largas, Enserio muchísimas gracias por formar parte de mi vida, te quiero y jamás te voy a olvidar.

A los amigos que siguen y a los ya que no a ellos que me han aportado un granito de arena y han hecho de mi vida la mejor experiencia.

A ti mi amor, por cuidarme, consentirme y protegerme. Por ser mi pañuelo de lágrimas y mi cajita de risas, por darme consejos, apoyarme y estar conmigo en cada momento de mi vida. Gracias Pablo Aguirre Vidal, por ser mi compañero, mi amigo y mi cómplice; por llenar mi vida de energía, de amor y esperanza...Te amo por siempre Mounstro.

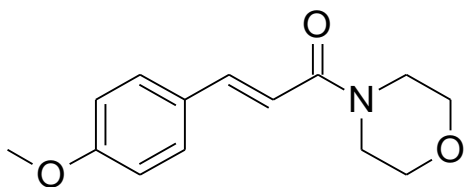


# ÍNDICE

Glosario de compuestos sintetizados .....	X
Índice de figuras.....	XI
Índice de tablas.....	XIII
Abreviaturas y acrónimos .....	XIV
Resumen .....	1
Introducción .....	2
1. Generalidades .....	5
1.1. Vasodilatadores .....	5
1.2. Cardiopatía isquémica .....	5
1.2.1. Infarto agudo de miocardio .....	6
1.2.2. Angina de pecho.....	6
1.2.2.1. Tipos de angina .....	7
1.2.2.2. Tratamiento farmacológico .....	8
1.3. Ácido cinámico.....	10
1.3.1. Obtención .....	11
1.3.2. Biosíntesis .....	11
1.4. Métodos de obtención de Amidas.....	12
1.4.1. Reacción de Schotten-Baumann.....	12
1.4.2. Formación de amidas a partir de anhídridos. ....	14
1.4.3. Obtención de amidas a partir de ésteres. ....	15
1.4.4. Síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos .....	15
1.4.5. Obtención de amidas primarias .....	16
1.4.6. Transposición de Beckmann .....	17
1.5. Radiación Infrarroja.....	18
1.5.1 Infrarrojo .....	18
1.5.2. Usos del infrarrojo en la síntesis orgánica.....	19
1.6. Técnicas Espectroscópicas.....	19
1.6.1. Espectroscopia Infrarroja .....	19
1.6.2. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear .....	22
1.7. Espectrometría de Masas.....	24

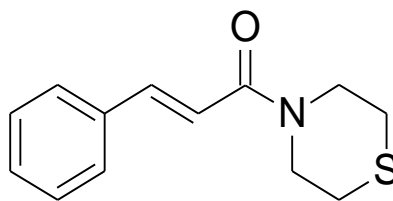
1.7. Rayos X .....	25
1.8. PASS (Prediction Activity Spectrum Substance) .....	27
2. Antecedentes .....	29
3. Justificación .....	34
4. Objetivos.....	35
4.1. Objetivo General .....	35
4.2. Objetivos Particulares .....	35
5. Metodología Experimental.....	36
5.1. Método experimental para la síntesis y caracterización de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico.....	36
5.1.1. Síntesis de Amidas .....	36
5.1.2. Caracterización espectroscópica.....	38
5.1.3. Estudio teórico- computacional de actividad biológica (PASS) .....	38
6. Resultados y Discusión. ....	39
6.1. Síntesis. ....	40
6.2. Caracterización Espectroscópica.....	42
6.2.1. IR, RMN y EM .....	42
6.3. Resultados de búsqueda en PASS .....	53
7. Análisis de Resultados.....	58
7.1. Síntesis .....	58
9. Prospectiva .....	63
10. Referencias .....	64
11. Anexos .....	69
Anexo I.....	69
Anexo II.....	70
Espectros de los productos sintetizados .....	70

## Glosario de compuestos sintetizados



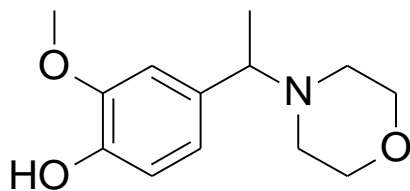
3-(4-metoxifenil)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona

Clave: **LQM-781**



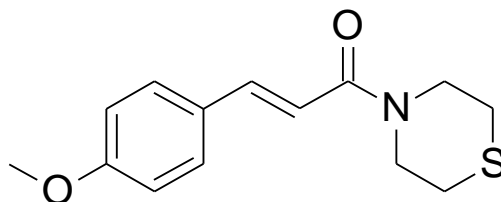
3-fenil-1-(tiomorfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.

Clave: **LQM-790**



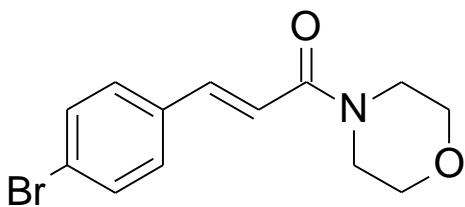
2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)etil]fenol.

Clave: **LQM-782**



3-(4-metoxifenil)-1-(tiomorfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.

Clave: **LQM-791**



3-(4-bromofenil)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.

Clave: **LQM-783**

## Índice de figuras

<i>Figura 1. Formulas estructurales de algunos anestésicos locales que poseen el grupo amina</i>	2
<i>Figura 2. Ester fenetílico del ácido cafeico (CAPE)</i>	3
<i>Figura 3. Estructura química de la Changrolina</i>	3
<i>Figura 4. Reacción general de la síntesis de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico</i>	4
<i>Figura 5. Ejemplos de fármacos vasodilatadores</i>	5
<i>Figura 6. Enfermedad de arteria coronaria</i>	6
<i>Figura 7. Angina de pecho estable</i>	7
<i>Figura 8. Medicamentos antianginosos</i>	8
<i>Figura 9. Efectos de los nitratos sobre la circulación</i>	9
<i>Figura 10. Nitroglicerina</i>	10
<i>Figura 11. Ácido cinámico</i>	10
<i>Figura 12. Síntesis de Ácido cinámico por condensación de Knoevenagel-Doebner</i>	11
<i>Figura 13. Biosíntesis del ácido cinámico</i>	11
<i>Figura 14. Estructura general de las amidas</i>	12
<i>Figura 15. Formación de amidas a partir de haluros de acilo</i>	13
<i>Figura 16. Síntesis catalizada por complejos de Ru a partir de cloruros de ácidos</i>	13
<i>Figura 17. Ejemplos de formación de amidas a partir de anhídridos</i>	14
<i>Figura 18. Formación de acetanilida</i>	14
<i>Figura 19. Formación de amidas a partir de un éster</i>	15
<i>Figura 20. Obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos</i>	16
<i>Figura 21. Hidrólisis parcial de nitrilos</i>	16
<i>Figura 22. Transposición de Beckmann</i>	17
<i>Figura 23. Mecanismo de reacción</i>	17
<i>Figura 24. Zona del espectro electromagnético del IR donde se observan las ondas corta y larga</i>	18
<i>Figura 25. Vibraciones fundamentales del Grupo CH<sub>2</sub></i>	18
<i>Figura 26. Vibración (tensión)</i>	20
<i>Figura 27. Tipos de vibración</i>	20
<i>Figura 28. Tipos de vibración (flexión en el plano)</i>	21
<i>Figura 29. Tipos de vibración (flexiones fuera del plano)</i>	21
<i>Figura 30. Propiedades de spin del núcleo de hidrógeno</i>	22
<i>Figura 31. Estados de Spin</i>	23

<i>Figura 32. Esquematación del paso de una muestra por los principales componentes de un instrumento de espectroscopia de masas</i>	25
<i>Figura 33. Haz incidente difractado por planos sucesivos de un cristal</i>	26
<i>Figura 34. Estudio computacional realizado en el programa PASS</i>	28
<i>Figura 35. Fármacos que contienen el grupo funcional amida.</i>	29
<i>Figura 36. Cambio de grupo funcional para la formación y síntesis de la serie LQM 700</i>	30
<i>Figura 37. Estructuras generales de los compuestos LQM 700</i>	30
<i>Figura 38. Regiones de la Changrolina</i>	31
<i>Figura 39. Estructura General de los compuestos LQM 300</i>	32
<i>Figura 40. Estructura general de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados de ácido cinámico</i>	32
<i>Figura 41. Síntesis de amidas heterocíclicas derivadas del ácido cinámico con morfolina</i>	36
<i>Figura 42. Síntesis de amidas heterocíclicas derivadas del ácido cinámico con tiomorfolina.</i>	37
<i>Figura 43. IR LQM 781</i>	43
<i>Figura 44. RMN <sup>1</sup>H LQM 781</i>	44
<i>Figura 45. RMN <sup>13</sup>C LQM 781</i>	44
<i>Figura 46. EM LQM 781</i>	45
<i>Figura 47. IR LQM 790</i>	46
<i>Figura 48. RMN <sup>1</sup>H LQM 790</i>	46
<i>Figura 49. RMN <sup>13</sup>C LQM 790</i>	47
<i>Figura 50. EM LQM 790</i>	47
<i>Figura 51. IR LQM 782</i>	48
<i>Figura 52. RMN <sup>1</sup>H LQM 782</i>	49
<i>Figura 53. RMN <sup>13</sup>C LQM 782</i>	50
<i>Figura 54. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del compuesto LQM 791</i>	51
<i>Figura 55. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del compuesto LQM 782</i>	52
<i>Figura 56. Reacción General de formación del compuesto LQM 782</i>	61

## **Índice de tablas**

<i>Tabla 1. Características físicas del compuesto LQM 781</i>	40
<i>Tabla 2. Características físicas del compuesto LQM 782</i>	40
<i>Tabla 3. Características físicas del compuesto LQM 783</i>	41
<i>Tabla 4. Características físicas del compuesto LQM 790</i>	41
<i>Tabla 5. Características físicas del compuesto LQM 791</i>	42
<i>Tabla 6. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 781</i>	42
<i>Tabla 7. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 790</i>	45
<i>Tabla 8. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 782</i>	48
<i>Tabla 9. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 783</i>	50
<i>Tabla 10. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 791</i>	51
<i>Tabla 11. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 781</i>	53
<i>Tabla 12. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 783</i>	54
<i>Tabla 13. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 790</i>	55
<i>Tabla 14. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 791</i>	56
<i>Tabla 15. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 782</i>	57
<i>Tabla 16. Comparación de una metodología reportada con la metodología empleada</i>	58

## *Abreviaturas y acrónimos*

AcOEt	Acetato de etilo
CAPE	Éster fenético del ácido cafeico
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en placa fina
cm	Centímetros
°C	Grado centígrado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometría de masas
FES-C	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
g	Gramo
h	Hora
iPrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
LQM	Laboratorio de química medicinal
M	Multiplete
mg	Miligramos
min	Minutos
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
OMS	Organización mundial de la salud
PASS	Prediction activity spectrum substance
pf	Punto de fusión
P.M.	Peso molecular
ppm	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
UV	Ultra violeta

s	Singulete
t	Triplete
$\delta$	Desplazamiento químico
$\rho$	Densidad
$\lambda$	Longitud de onda





---

## *Resumen*

El presente trabajo se encuentra enfocado en el desarrollo de una metodología para la síntesis de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico con posible actividad biológica. Desarrollado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1, en el Laboratorio de Química Medicinal, bajo la supervisión del Dr. Enrique Ángeles Anguiano.

Se engloba la síntesis de moléculas derivadas del ácido cinámico así como su purificación y caracterización química además de un estudio cualitativo para predecir la posible actividad biológica de los diferentes compuestos sintetizados.

La síntesis se llevó a cabo de una manera sencilla sin la necesidad de utilizar catalizadores o procesos más complejos que normalmente aumentan costos y tiempos de reacción. La metodología se basó en la formación de amidas saturadas a partir de ácidos carboxílicos y aminas heterocíclicas, promovida por luz infrarroja como fuente de energía en ausencia de disolvente.

Los compuestos obtenidos fueron purificados por cromatografía y recristalización y posteriormente se les realizaron pruebas de punto de fusión, además se caracterizaron estructuralmente mediante técnicas espectroscópicas (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM y Rayos X).

El estudio computacional realizado en el programa PASS (Prediction Activity Spectrum Substance) arrojó diferentes predicciones de las posibles actividades terapéuticas que pueden presentar las moléculas estudiadas, permitiendo así determinar de manera teórica y cualitativa la posible actividad vasodilatadora de los compuestos obtenidos.



## Introducción

Las amidas son uno de los grupos funcionales más estudiados; se encuentran presentes en una gran diversidad de productos de importancia farmacológica, tanto naturales como sintéticos (Bertram, 1994). Además este grupo funcional está presente en los enlaces peptídicos, lo cual implica que es el responsable de una gran diversidad de funciones bioquímicas (Atkins, 2012).

En la actualidad se ha observado que las amidas presentan una gran variedad de efectos farmacológicos y entre el grupo de fármacos que resaltan por contar con dicho grupo en su estructura, se encuentran los analgésicos como la lidocaína, prilocaína, bupivacaína (figura 1) y otros tantos análogos (Hilal-Dandan, 2015).

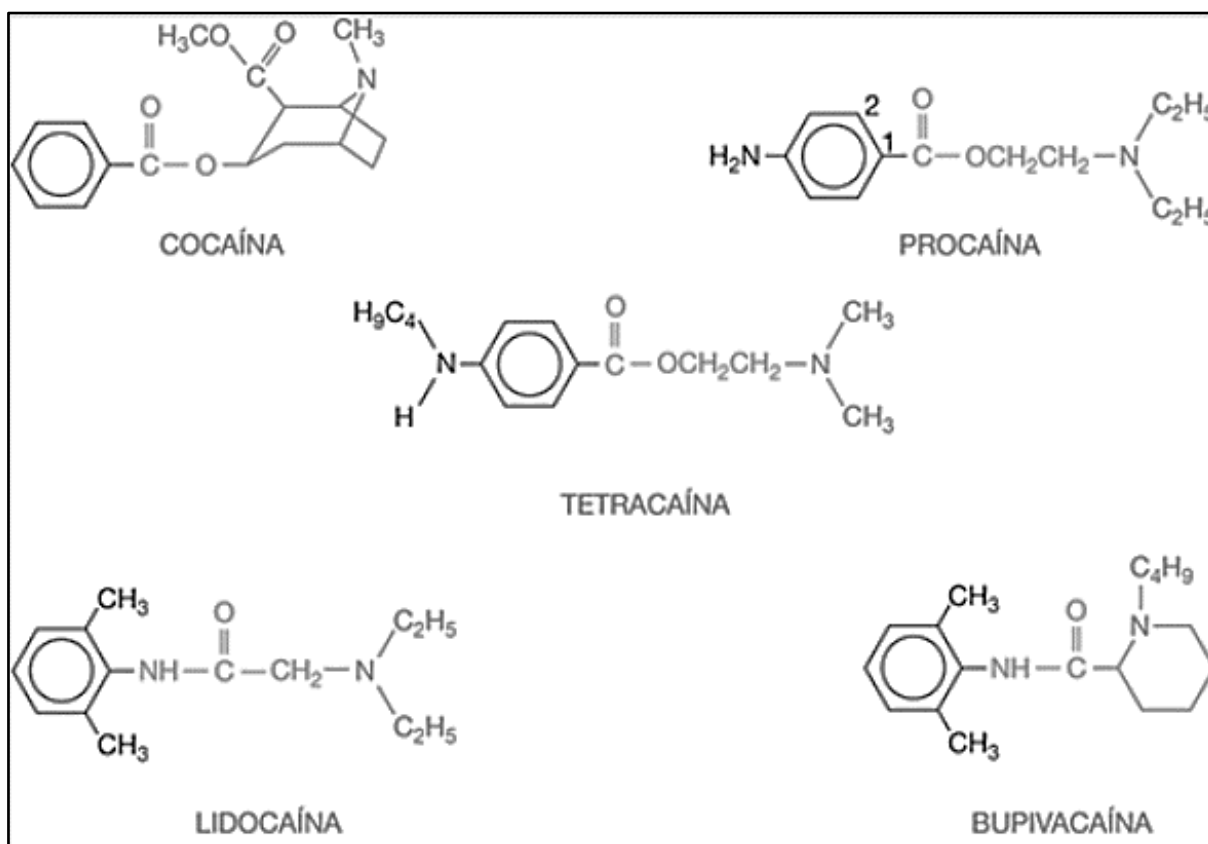
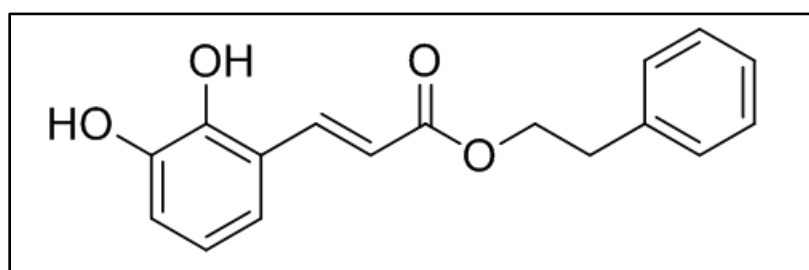


Figura 1. Formulas estructurales de algunos anestésicos locales que poseen el grupo amina  
Recuperada del libro: Brunton L., Lazo J., Parker L. (2006) "Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica". Undécima Edición. McGraw Hill.

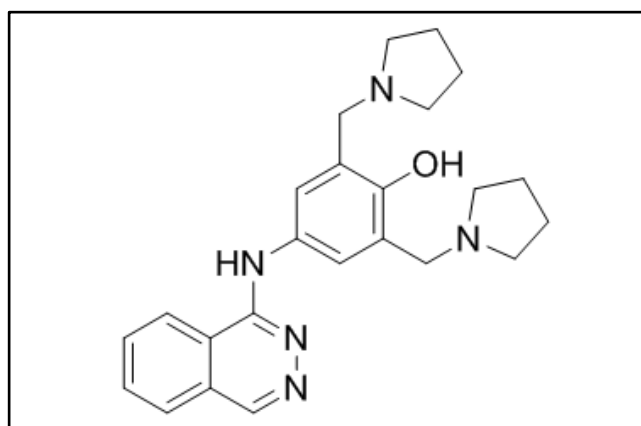
En los últimos años se han desarrollado varias metodologías para la preparación de amidas, lo cual permite la obtención de moléculas candidatas a fármacos para diversos tratamientos terapéuticos, entre los cuales hay analgésicos, antihipertensivos, anticancerígenos, antifúngicos, entre otros (Camps, 2005).

Desde el 2006 hasta la fecha en el laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la FESC en Campo-1 se ha estado realizando la síntesis de compuestos análogos del ácido cinámico mejor conocidos como la serie LQM 700, basándose en las propiedades terapéuticas que presenta el éster fenético del ácido cafeico, mejor conocido como CAPE por sus siglas en inglés; a continuación en la figura 2 muestra la estructura (Martínez, et al, 2017).



**Figura 2. Ester fenético del ácido cafeico (CAPE)**

Por otra parte también se han formado compuestos basados en la estructura y propiedades farmacológicas de la changrolina (figura 3); estos compuestos son los LQM 300 y son compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del fenol (Velázquez, et al, 2007).



**Figura 3. Estructura química de la Changrolina**

Es por ello que en el grupo de Investigación del Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y estudios de Posgrado de la FESC, se propuso la fusión de los compuestos mencionados anteriormente



sustituyendo las aminas primarias utilizadas para la formación de los compuestos LQM 700, por aminas heterocíclicas utilizadas para la obtención de los LQM 300, formando así una nueva serie con posible actividad biológica.

Por lo tanto se sintetizaron 5 compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico; en la figura 4 se representa la reacción para la obtención de los productos antes mencionados, estos se obtuvieron añadiendo las aminas heterocíclicas (morfolina o tiomorfolina) y el ácido carboxílico correspondiente.



**Figura 4. Reacción general de la síntesis de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico**

Posteriormente los productos sintetizados fueron purificados por métodos cromatográficos (CC), recristalización y extracción, siguiente a esto se caracterizaron por sus propiedades físicas y espectroscópicas (IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), también se realizó EM a los compuestos LQM 782, 783, 790 y 791 además se determinó la estructura química por medio de Rayos X a los compuestos LQM 782 y el LQM 791.

Finalmente se realizó un estudio computacional por el programa PASS para predecir la posible actividad biológica que pueden presentar estas estructuras; dicho estudio nos arroja una posible actividad vasodilatadora con aplicaciones en enfermedades cardiovasculares, principalmente en la cardiopatía isquémica.

## 1. Generalidades

### 1.1. Vasodilatadores

Los vasodilatadores son un grupo de fármacos que tienen como función farmacológica la relajación de los músculos que controlan la tensión muscular residual de los vasos sanguíneos con la finalidad de incrementar el flujo sanguíneo en su interior (figura 5). Además, el corazón no tiene que bombear con tanta fuerza por lo cual ayuda a reducir la presión arterial (Brunton, 2006).

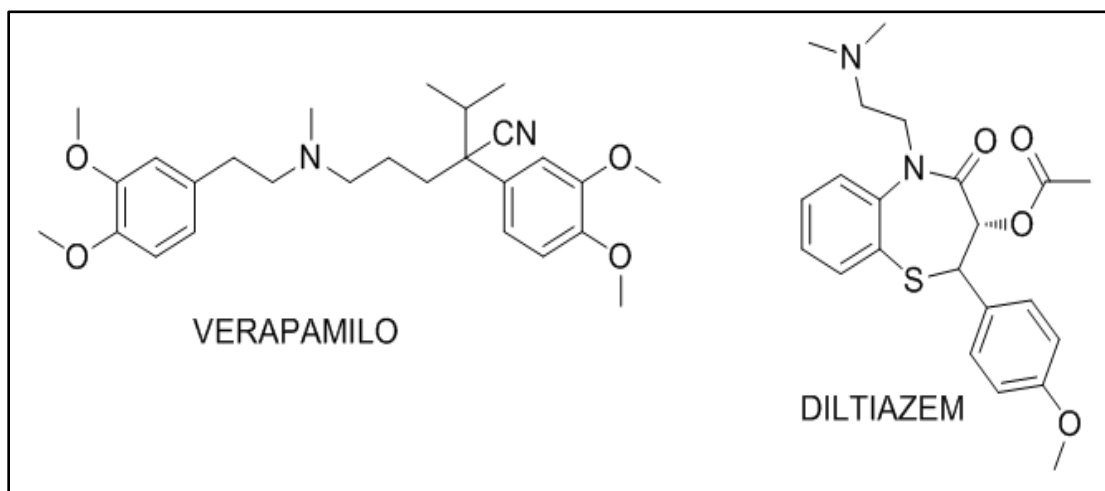


Figura 5. Ejemplos de fármacos vasodilatadores

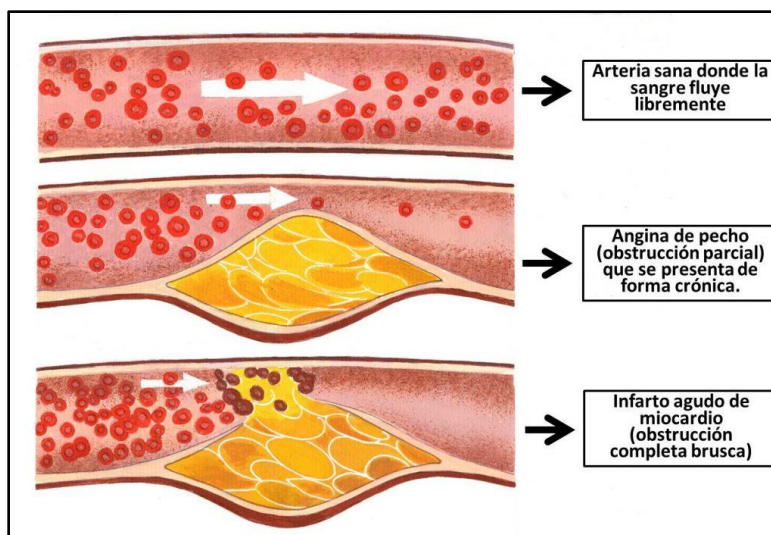
Los vasodilatadores son empleados ampliamente para el tratamiento en pacientes que sufren de presión arterial, preeclampsia o eclampsia, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y principalmente en la cardiopatía isquémica (Rodríguez, 2012).

### 1.2. Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es la enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias (figura 6), es decir, las encargadas de proporcionar sangre al músculo cardíaco (miocardio). La arteriosclerosis coronaria ocurre cuando crece una placa en el interior de las arterias coronarias debido a las altas concentraciones de colesterol que se acumula y depositan en las paredes de las arterias, disminuyendo su elasticidad y diámetro (Giménez, 2004).

## Tipos de cardiopatía isquémica

- Infarto agudo de miocardio.
- Angina de pecho estable.
- Angina de pecho inestable.



**Figura 6. Enfermedad de arteria coronaria**

Recuperada de: <https://www.urmc.rochester.edu/MediaLibraries/URMCMedia/hh/services-centers/cardiology/Cholesterol.jpg>

### 1.2.1. Infarto agudo de miocardio

Es una enfermedad grave que ocurre como consecuencia de la obstrucción de una arteria coronaria por un trombo. La consecuencia final de la obstrucción de la arteria es la muerte (necrosis) del territorio que irriga la arteria obstruida y que genera un desequilibrio eléctrico en el corazón debido a la muerte de células coronarias, lo que puede llevar al fallecimiento de la persona que sufre este infarto (Kerins, 2001).

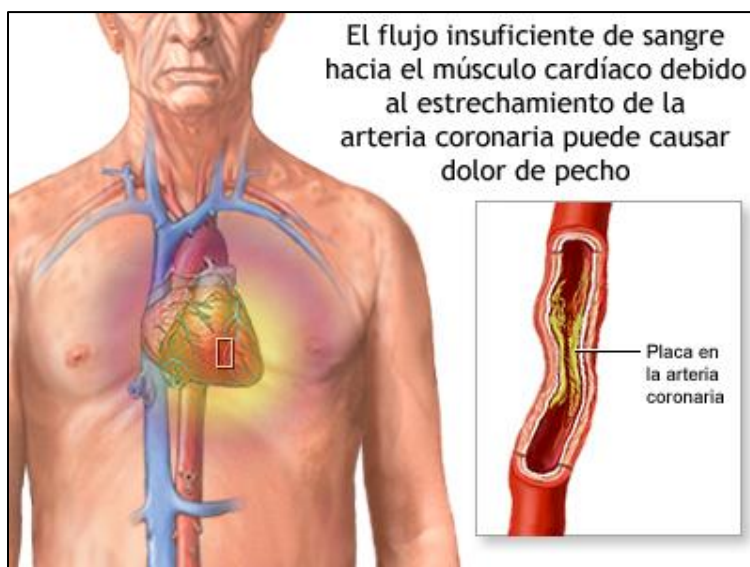
### 1.2.2. Angina de pecho

Se define como angina de pecho al dolor o malestar en el pecho que aparece como consecuencia de la falta de aporte de sangre al músculo cardíaco. La angina puede sentirse como una ligera presión o un gran dolor en el centro del pecho. Sin embargo, también puede presentarse como dolor en los hombros, los brazos, el cuello, la mandíbula o la espalda, incluso puede semejar a una indigestión (Ferez, 1997). La angina de pecho es una de las manifestaciones de la cardiopatía coronaria (CC), el tipo más común de enfermedad cardíaca.

### 1.2.2.1. Tipos de angina

Existen tres tipos de angina: la estable (figura 7), la inestable y la variante o de Prinzmetal. Es muy importante la diferenciación entre los tres tipos (Nabel, 2012).

- ✓ La angina estable no es un ataque cardíaco, pero sí aumenta el riesgo de un futuro ataque al corazón.



**Figura 7. Angina de pecho estable**

Recuperado de: <https://www.pinterest.com.mx/pin/117023290297296858/>

- ✓ La angina inestable es una enfermedad muy peligrosa que requiere un tratamiento de urgencia, es un signo de que el ataque cardíaco puede ser inminente. A diferencia de la angina estable, no sigue ningún patrón, puede aparecer sin realizar ejercicio físico y no se alivia con el reposo ni con la medicación.
- ✓ La angina variante o de Prinzmetal es rara. Habitualmente aparece durante el reposo. El dolor que produce suele ser muy intenso y suele ocurrir entre la medianoche y la madrugada, se alivia con la medicación.

Principalmente en la cardiopatía coronaria, las arterias que llevan la sangre rica en oxígeno al músculo cardíaco están estrechadas como consecuencia del crecimiento de depósitos grasos, fundamentalmente de colesterol, que se depositan en el interior de las paredes arteriales y que se denominan placas ateroscleróticas (León M, 2011). Algunas de estas placas son duras, estables y producen el estrechamiento y la rigidez de la arteria; pero otras son más frágiles y más propensas a romperse y producir coágulos sanguíneos (Castro-Serralde, 2017). El crecimiento de una placa en el interior de una arteria puede producir angina de dos formas distintas:

- Por estrechamiento de la arteria hasta el punto de reducir mucho el flujo sanguíneo.
- Por formación de coágulos que obstruyen parcial o totalmente la arteria.

### 1.2.2.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la angina de pecho pretende mejorar el pronóstico del paciente y su calidad de vida reduciendo la severidad o la frecuencia de los síntomas (Carrión, 2011). En la figura 8 se representa un esquema que clasifica a los tipos de medicamentos antianginosos según su mecanismo de acción.

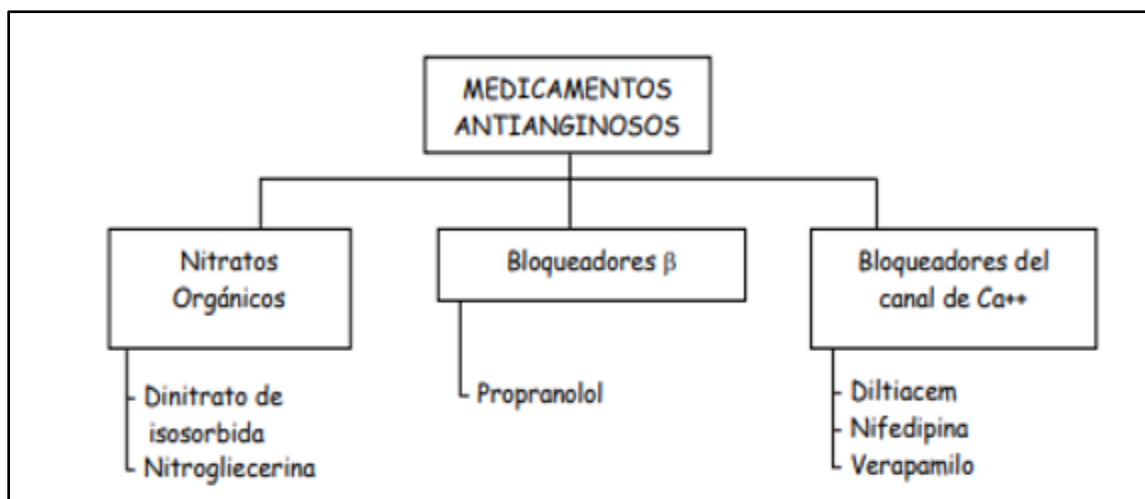


Figura 8. Medicamentos antianginosos

- *Bloqueadores beta.*

Enlentecen la frecuencia cardíaca y reducen la presión arterial. Pueden retrasar o prevenir el inicio de la angina.

- *Antagonistas de calcio.*

Relajan los vasos sanguíneos para que llegue más sangre al corazón, disminuyendo el dolor de la angina y reduciendo también la presión arterial. (Harrison, 2016)

- *Fármacos antitrombóticos*

El tratamiento antiplaquetario está indicado para la prevención de la trombosis coronaria, debido a la favorable relación entre el beneficio y el riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica estable (Patrono, 2004). En la mayoría de los casos, el fármaco de elección es la aspirina en dosis bajas; se puede considerar la administración de clopidogrel en algunos pacientes.



- *Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina*

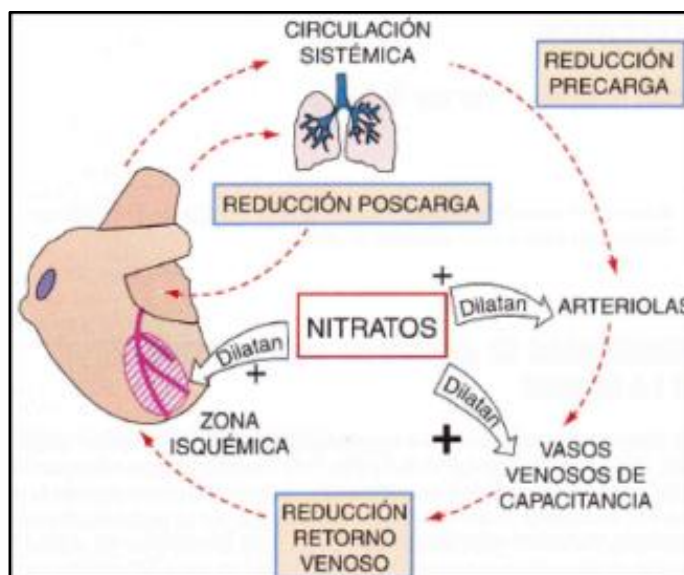
El uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) está bien establecido en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. Por la reducción de la incidencia de infarto de miocardio y muerte cardiaca observada en ensayos clínicos sobre IECA en la insuficiencia cardiaca y tras infarto de miocardio, se ha investigado su utilidad para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca (Yusuf, 2000).

- *Nitratos*

Los nitratos son los medicamentos más frecuentemente empleados en el tratamiento de la angina. Los preparados de acción inmediata se emplean cuando aparece un episodio de angina o se sospecha que va a aparecer. Los nitratos relajan y dilatan los vasos sanguíneos, permitiendo que llegue más sangre al corazón, al tiempo que reducen su trabajo (figura 9).

Los nitratos pueden emplearse de diversas formas:

- ✓ Para aliviar un episodio que está ocurriendo mediante el empleo de la medicación cuando aparece el dolor.
- ✓ Para prevenir la aparición de los episodios empleando la medicación justo antes de que aparezca, previsiblemente, el dolor o el malestar.
- ✓ Para reducir el número de episodios que ocurran, empleando la medicación a intervalos regulares o a largo plazo.



**Figura 9. Efectos de los nitratos sobre la circulación**

Recuperado de: <https://www.slideshare.net/cesargaytan7/frmacos-vasodilatadores-76818805>



La nitroglicerina es el nitrato más frecuentemente empleado para la angina de pecho (figura 10), este posee diferentes tipos de formas farmacéuticas como la sublingual la cual sirve para aliviar el dolor, mientras que las capsulas y los parches cutáneos solo se emplean para prevenir un episodio ya que actúan demasiado lento como para aliviar el dolor durante un evento agudo.

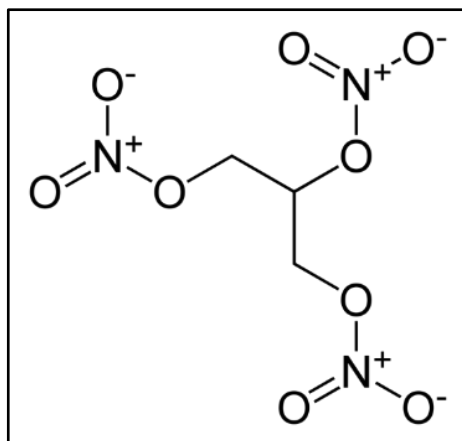


Figura 10. Nitroglicerina

### 1.3. Ácido cinámico

El ácido cinámico y sus derivados, son compuestos fenólicos sencillos llamados fenilpropanoides por contener un anillo aromático y una cadena lateral de tres carbonos (figura 11). Se encuentran en forma libre y en especial en forma de ésteres (cinamatos), que están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y son componentes de los aceites esenciales. Los cinamatos presentan diferentes actividades biológicas tales como antioxidantes, antibacterianos, antifúngicos, antitrombóticos y antiinflamatorios (Kumar, 2005). Además de ser un precursor para la síntesis de ésteres comercialmente importantes que han mostrado una variedad de propiedades farmacológicas y una amplia aplicación en la industria cosmética y alimentaria (Nam, 2001).

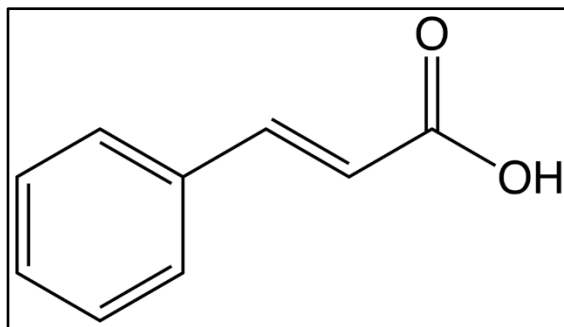


Figura 11. Ácido cinámico

### 1.3.1. Obtención

El ácido cinámico se puede obtener del aceite esencial de canela, de bálsamo como el storax, o de la manteca de karité; también puede obtenerse de manera sintética (Merino 2013).

Para la síntesis del ácido cinámico, se han descrito varios métodos, entre los más importantes se encuentra la condensación de Knoevenagel la cual se basa en reacciones de aldehídos y cetonas con compuestos que presentan metilenos activos en presencia de una base. La reacción produce compuestos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados (Tietze, 1991). En la modificación propuesta por Doebner de la reacción de Knoevenagel (figura 12) se produce una descarboxilación una vez que el ácido malónico se ha adicionado al aldehído.

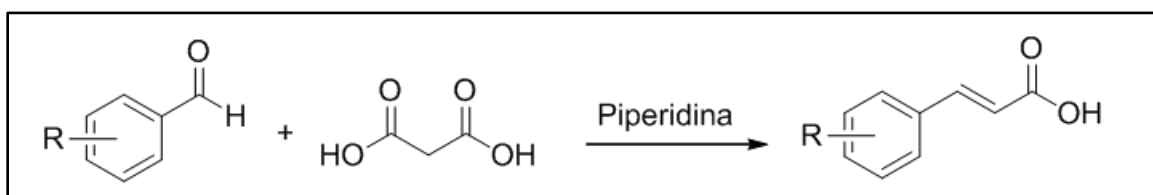


Figura 12. Síntesis de Ácido cinámico por condensación de Knoevenagel-Doebner

### 1.3.2. Biosíntesis

La ruta principal para la formación de los ácidos cinámicos, es a partir de 2 aminoácidos, la fenilalanina y la tirosina (figura 13). Las plantas pueden desaminar la fenilalanina por medio de la enzima fenilalanina-amonioliasa (PAL), mientras que la tirosina proviene de la desaminación de tirosina por tirosina-amonioliasa (TAL). Estas enzimas son esteroespecíficas ya que son capaces de desaminar los L-aminoácidos pero no los D-aminoácidos. Los ácidos cinámicos producidos por acción de los aminoliasas, constituyen el punto de partida para una cantidad enorme de procesos metabólicos secundarios (Claramunt 2013).

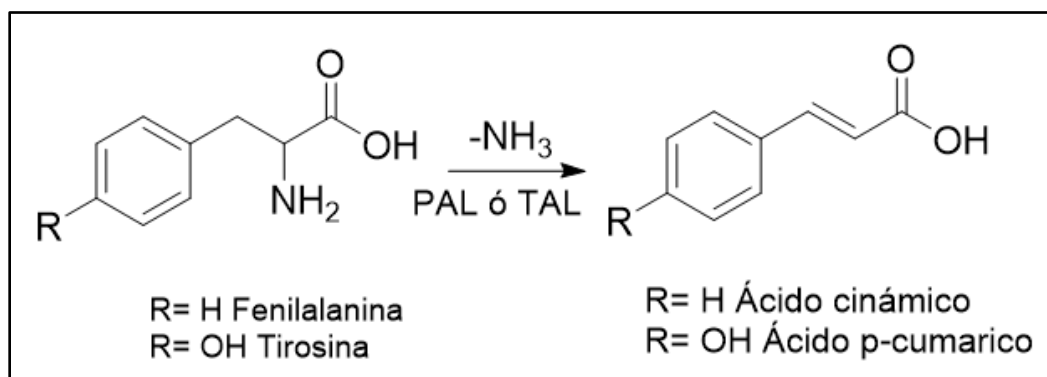


Figura 13. Biosíntesis del ácido cinámico



Como fármaco al ácido cinámico se le atribuyen diversas propiedades, como antioxidantes, antiinflamatoria y hepatoprotectora. Sus derivados también presentan diversas actividades; el ácido ferúlico presenta propiedades antioxidantes al ser un buen captador de radicales libres, así como el ácido caféico que se caracteriza por ser un agente antioxidante, hepatoprotector y antineoplásico.

Otros derivados del ácido cinámico son las amidas, las más importantes se encuentran en las plantas como pesticidas naturales (poliamidas del ácido cinámico), la formación de estas amidas se puede considerar como un mecanismo de defensa a la presencia de metales pesados debido a las altas temperaturas (Tsenka, 2007).

Las principales actividades farmacológicas que presentan las amidas de ácidos cinámicos son como agentes antioxidantes, antivirales, citotóxicos, antifúngicos, antineoplásicos, entre otros (Hedvati, 2002).

#### 1.4. Métodos de obtención de Amidas

La formación de amidas se considera esencialmente una reacción de condensación, en la cual se produce un equilibrio constante y dinámico que involucra fuerzas termodinámicas. Estas fuerzas involucran el equilibrio entre la formación de la amida y sus precursores: la formación del enlace carbono- nitrógeno (Montalbetti & Falque, 2005).

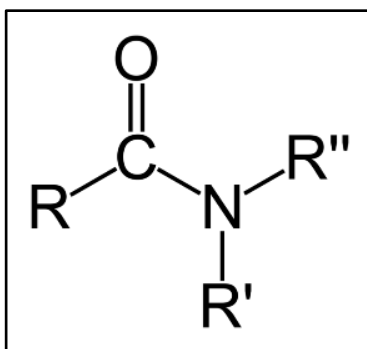
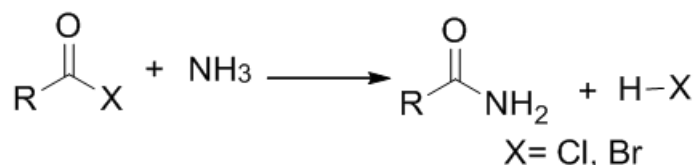
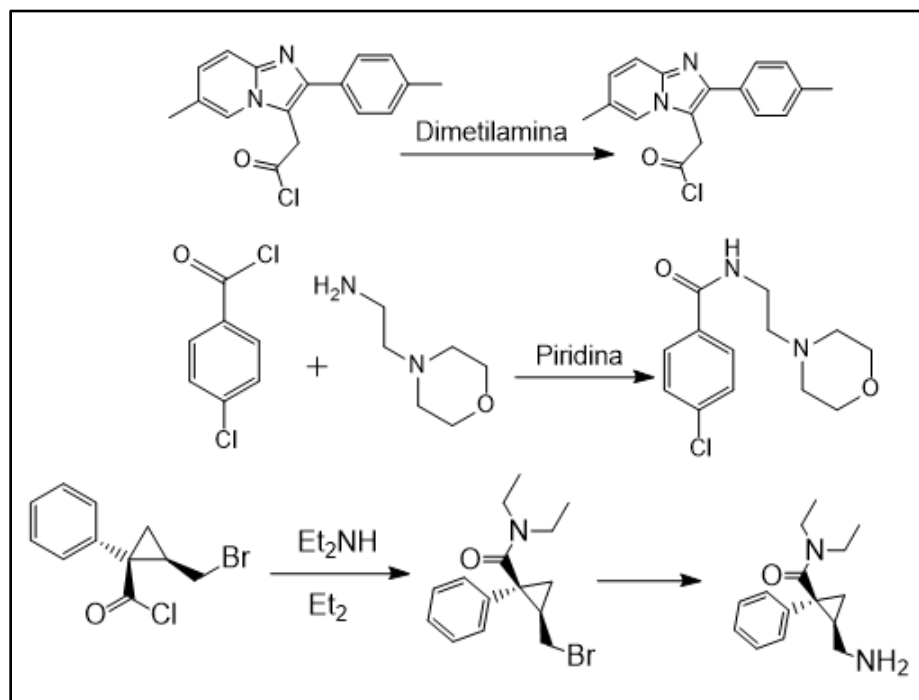


Figura 14. Estructura general de las amidas

##### 1.4.1. Reacción de Schotten-Baumann



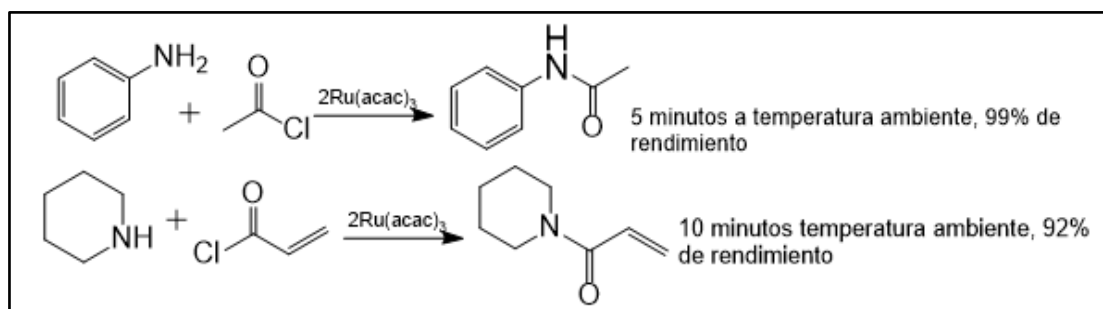
El tratamiento de halogenuros de acilo con amoniaco o aminas es una reacción muy general para la preparación de amidas (figura 15). La reacción es altamente exotérmica y debe controlarse cuidadosamente usando enfriamiento (Warren, 2001).



**Figura 15. Formación de amidas a partir de haluros de acilo**

Recuperado de: Camps P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármacos, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.

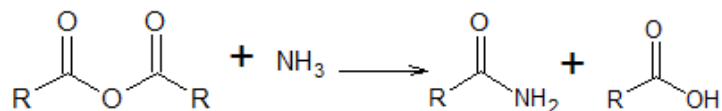
En algunos casos se adiciona álcali acuoso para neutralizar el HCl liberado. Esto se conoce como el método de Schotten-Baumann. También se han empleado complejos de rutenio como catalizador (figura 16) para incrementar la velocidad de formación de la amida cuando las aminas estén impedidas y/o se usa cloruro de ácido (Smith, 2001).



**Figura 16. Síntesis catalizada por complejos de Ru a partir de cloruros de ácidos**

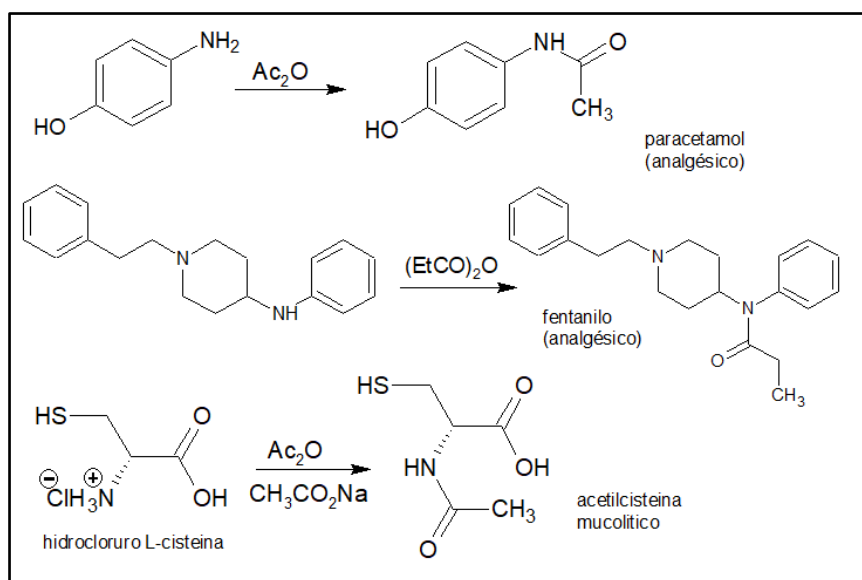
Recuperada de: <http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/AQM/No.%209/7.html>

### 1.4.2. Formación de amidas a partir de anhídridos.



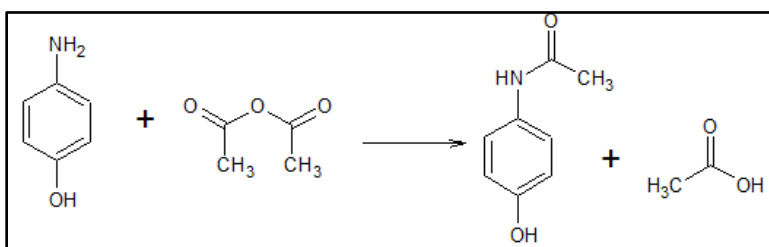
La reacción de anhídridos de ácido con aminas permite obtener amidas. En la reacción se libera ácido carboxílico, que generalmente se elimina en medio básico. Generalmente este proceso se utiliza cuando el anhídrido es un compuesto fácilmente asequible y la amina es más compleja (Camps, 2005).

Esta reacción es similar en alcance a la de halogenuros de acilo y puede llevarse a cabo con amoníaco o con aminas primarias y secundarias (figura 17 y 18).



**Figura 17. Ejemplos de formación de amidas a partir de anhídridos**

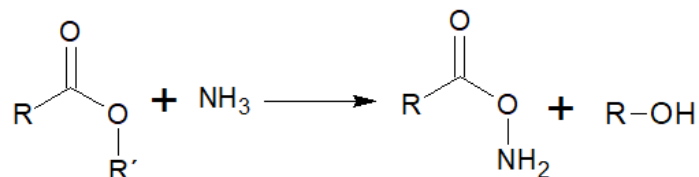
Recuperado de: Camps García P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármaco, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.



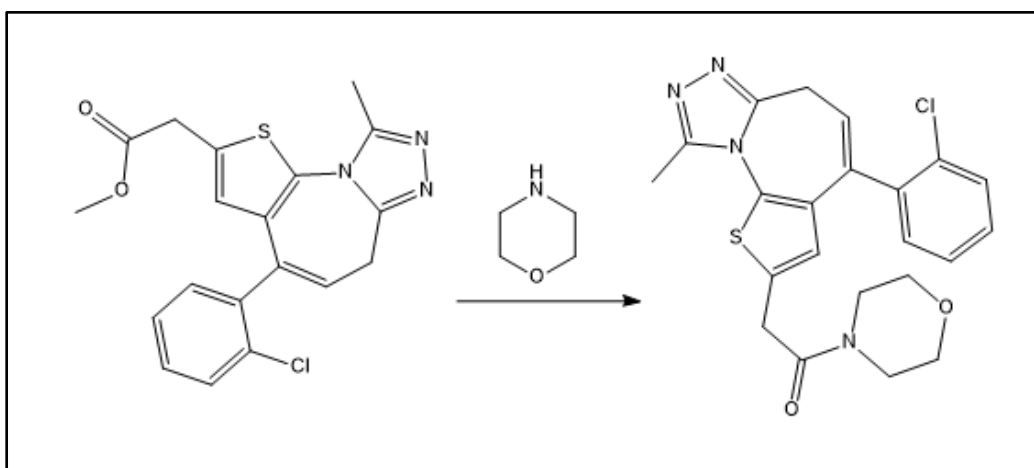
**Figura 18. Formación de acetanilida**

Recuperado de: Camps García P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármaco, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.

### 1.4.3. Obtención de amidas a partir de ésteres.



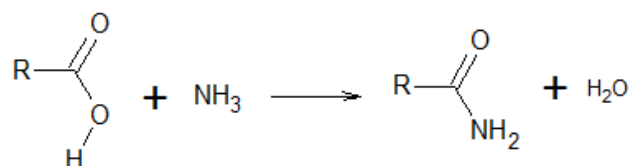
Esta reacción es muy útil para la formación de amidas, tanto R como R' pueden ser alquilo o arilo. Un grupo saliente especialmente bueno es el p-nitrofenilo. Muchos ésteres (R=Me, Et, etc.) no son muy reactivos y se requiere de condiciones básicas (Camps, 2005). A continuación un ejemplo (figura 19):



**Figura 19. Formación de amidas a partir de un éster**

Recuperado de: Camps P. (2005), Fundamentos de Síntesis de fármacos, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.

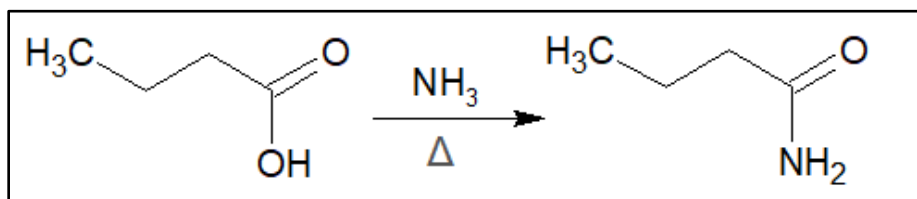
### 1.4.4. Síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos



Cuando los ácidos carboxílicos se tratan con amoníaco o aminas se obtienen las correspondientes sales (figura 20). La sal de amoníaco o de aminas primarias o secundarias se puede pirolizar para dar amidas, sin embargo este método es menos conveniente que la acilación con cloruros de ácido (Wade, 2012).

Aunque el tratamiento de ácidos carboxílicos con aminas no da directamente las amidas, la reacción puede proceder con buen rendimiento a temperatura ambiente con el uso de agentes acoplantes como las carbodiimidas. En consecuencia, se

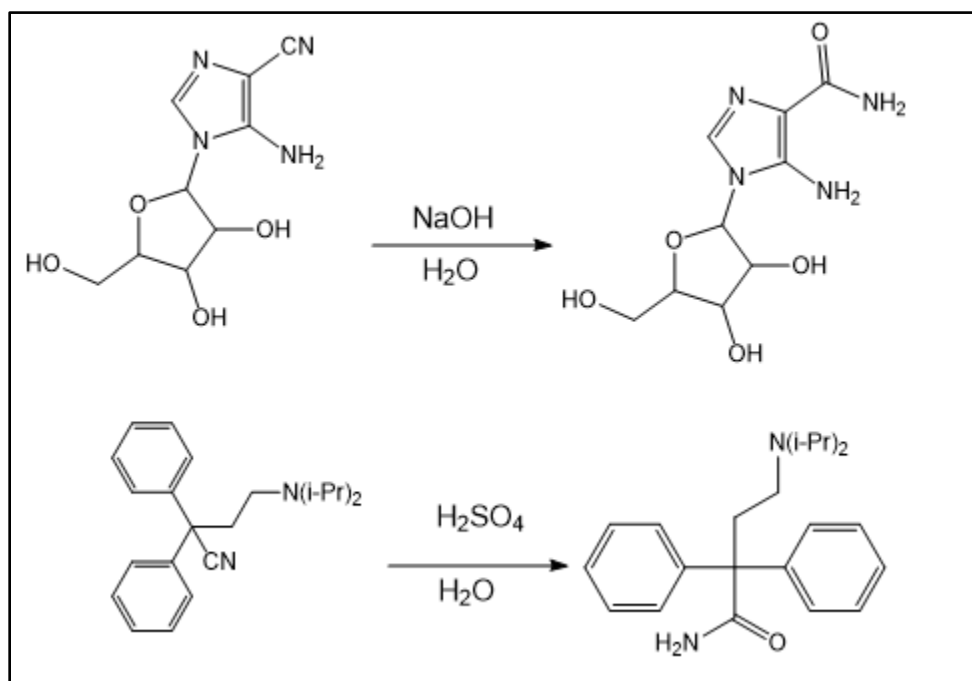
han hecho muchas investigaciones con el fin de encontrar maneras nuevas y de fácil conducción para la síntesis de amidas (Petricci, 2004).



**Figura 20. Obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos**  
Recuperado de: Camps García P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármaco, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.

#### 1.4.5. Obtención de amidas primarias

Los nitrilos pueden hidrolizarse para dar tanto amidas como ácidos carboxílicos (figura 21). Sin embargo, hay numerosos métodos para detener la reacción en la amida, entre ellos el uso de  $H_2SO_4$ , ácido acético,  $BF_3$ ,  $H_2O_2$  y  $OH^-$ , calentamiento en alúmina neutra, iones o complejos metálicos y acetato de mercurio en ácido acético.

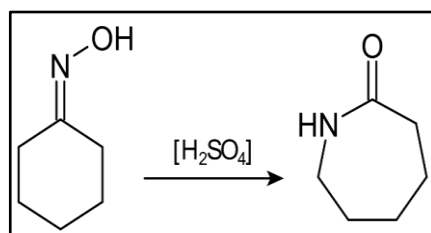


**Figura 21. Hidrólisis parcial de nitrilos**  
Recuperado de: Camps García P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármaco, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.



### 1.4.6. Transposición de Beckmann

La reacción de transposición de Beckmann es aquella en la que las oximas se transponen al ser tratadas con un ácido fuerte, generalmente suele ser  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (figura 22).

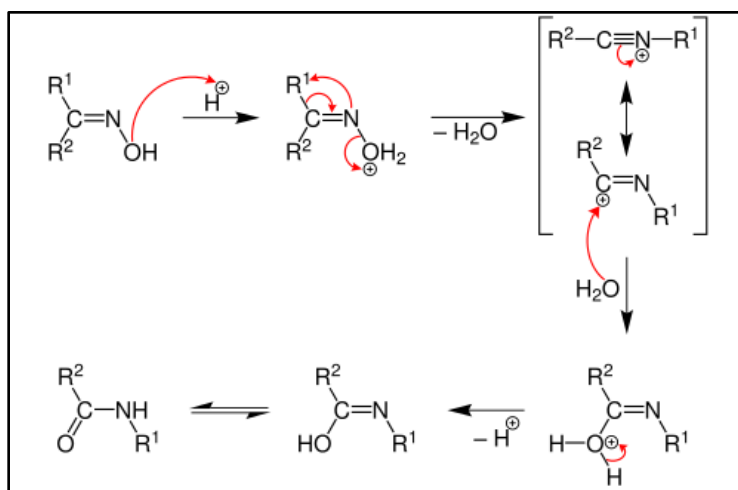


**Figura 22. Transposición de Beckmann**

Recuperado de: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmacuticos/revisiones-farmacuticas/oximas-transposicion-de-beckmann-ernst-otto-beckmann>

El grupo que migra generalmente es el *anti* al hidroxilo y éste es un método frecuentemente usado para determinar la configuración de la oxima. Sin embargo, esto no siempre es así. Se sabe que en algunas oximas migra el grupo *syn*, especialmente cuando ambas R y R' son alquilo y se obtienen mezclas de las dos amidas posibles (figura 23).

El alcance de la reacción es bastante amplio. Tanto R como R' pueden ser alquilo, arilo o hidrógeno. Aunque muy raras veces llega a migrar el hidrógeno de una aldoxima, la reacción puede llevarse a cabo con acetato de níquel bajo condiciones neutras o con calentamiento de la aldoxima por 60 h a  $100^\circ\text{C}$  después de que ha sido adsorbida en Silica Gel.



**Figura 23. Mecanismo de reacción**

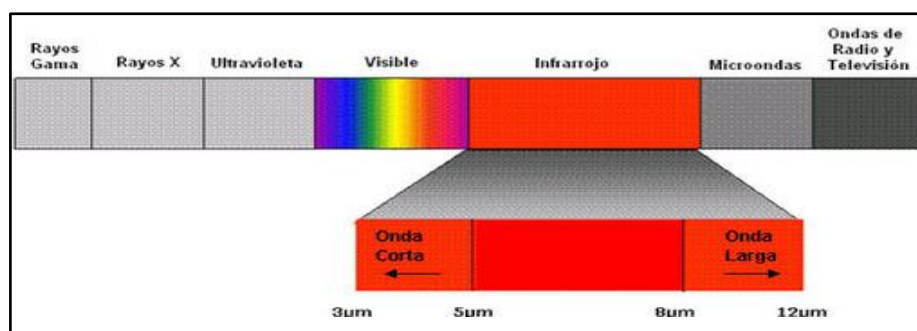
Recuperado de: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmacuticos/revisiones-farmacuticas/oximas-transposicion-de-beckmann-ernst-otto-beckmann>.

## 1.5. Radiación Infrarroja

### 1.5.1 Infrarrojo

La radiación infrarroja, o radiación IR es un tipo de radiación electromagnética y térmica, situada entre la región visible y la de microondas (figura 24). La longitud de onda del IR está dividida en tres subregiones (Crews, 1998):

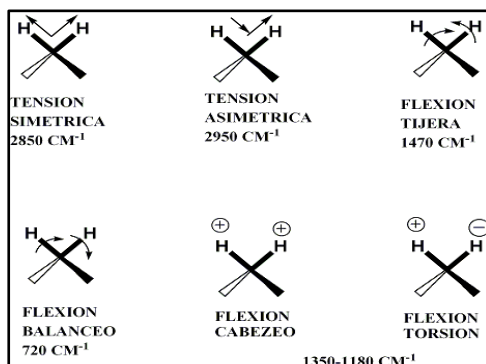
- Infrarrojo cercano ( $\lambda = 4000$  a  $13000 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2.5\mu\text{m}$ - $0.8\mu\text{m}$ ).
- Infrarrojo medio ( $\lambda = 400$  a  $4000 \text{ cm}^{-1}$ ,  $25\mu\text{m}$ - $2.5\mu\text{m}$ ).
- Infrarrojo lejano ( $\lambda = 400$  a  $40 \text{ cm}^{-1}$ ,  $250\mu\text{m}$ - $25\mu\text{m}$ ).



**Figura 24.** Zona del espectro electromagnético del IR donde se observan las ondas corta y larga

Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion\\_infrarroja.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf)

Cuando una molécula interactúa con la radiación infrarroja, ésta la absorbe provocando movimientos vibratorios. Las vibraciones importantes son estiramiento y flexión. Las vibraciones de estiramiento son clasificadas como simétricas y asimétricas (figura 25), mientras que las vibraciones de flexión son clasificadas como flexión en el plano (balanceo y tijereteo) y fuera del plano (torsión y aleteo). La región del infrarrojo cercano contiene bandas de absorción correspondientes a los sobretonos y combinaciones de las vibraciones fundamentales (Ozaki, 2002).



**Figura 25.** Vibraciones fundamentales del Grupo  $\text{CH}_2$

Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion\\_infrarroja.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf)



---

El estudio del infrarrojo es demasiado extenso, desde su generación, propagación y detección. Sus aplicaciones son muy diversas y se encuentran asociadas a numerosas áreas de la ciencia y la industria.

### 1.5.2. Usos del infrarrojo en la síntesis orgánica

Cuando la materia absorbe radiación infrarroja sufre estados vibracionales en los enlaces químicos. Este fenómeno permite el uso del infrarrojo como calentamiento no convencional, pasando a ser una alternativa de síntesis como la irradiación de microondas y el ultrasonido.

Dentro de los antecedentes del uso del infrarrojo en el campo de la síntesis orgánica se encuentran reacciones de condensación de Knoevenagel-Doebner sin uso de disolvente, reacciones de Diels-Alder y esterificaciones entre otras, obteniendo resultados satisfactorios (Flores- Conde et al, 2012).

## 1.6. Técnicas Espectroscópicas

Las técnicas espectroscópicas son aquellas en las que el analito (elemento, compuesto o ion) sufre procesos de absorción, emisión o luminiscencia, esta última se puede dividir en dos tipos: fluorescencia y fosforescencia (Rubinson y Rubinson, 2001).

Las técnicas espectroscópicas se diferencian según la forma en la que se encuentra el analito en el momento en el que sufre el proceso espectroscópico, dando lugar a la espectroscopia atómica y a la espectroscopia molecular.

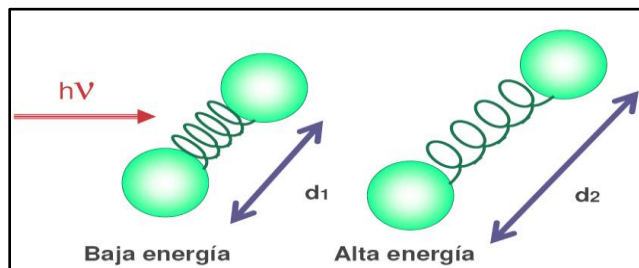
Según el intervalo de energía que presente la radiación electromagnética existen diferentes métodos actuales de análisis espectroscópico molecular: la resonancia magnética nuclear (RMN), infrarrojo (IR), ultravioleta (UV), espectroscopia visible (Vis) y la espectroscopia de fluorescencia (Rouessec, 2003).

### 1.6.1. Espectroscopia Infrarroja

Los átomos no se encuentran estáticos dentro de una molécula sino que están en movimiento constante unos respecto a otros, vibrando en torno a los enlaces que los unen a frecuencias constantes. A medida que los átomos se acercan unos a otros las fuerzas de repulsión aumentan y conforme se separan las interacciones de atracción disminuyen. Este movimiento de alargamiento y compresión alternantes (tensión) se parece al de dos esferas sujetas por un muelle (Chang, 1971).

Cuando dos átomos de masa atómica diferente están unidos por un enlace, el átomo ligero se aleja más que el de mayor masa (figura 26).

La absorción de energía infrarroja da por resultado un aumento en la frecuencia de vibración.

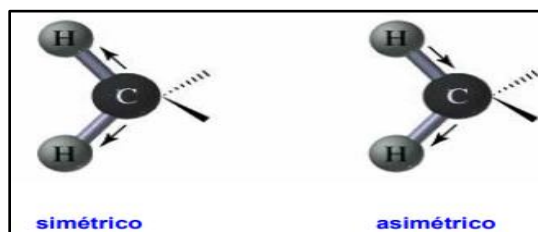


**Figura 26. Vibración (tensión)**

Recuperado de: Fernández, 2014: Determinación estructural. Academia minas. España.

Si la molécula es diatómica, como el HCl, sólo existe un modo vibracional de tensión pero si la molécula está constituida por más de dos átomos puede haber dos modos vibracionales de tensión, si se tienen en cuenta las posiciones relativas de dos átomos unidos a un tercero (Schrader, 1995).

- Tensión simétrica. Este modo de vibración tiene lugar cuando los dos enlaces C-H del metileno central del propano se contraen o se alargan simultáneamente (figura 27).
- Tensión asimétrica: Esta forma de vibración ocurre cuando uno de los dos enlaces C-H del metileno central del propano se contrae mientras que el otro se alarga.



**Figura 27. Tipos de vibración**

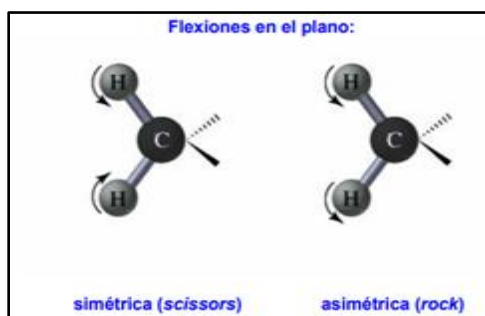
Recuperado de: Schrader. (1995). Infrarrojo y Espectroscopia Raman, VCH, New York.

Además del estiramiento y compresión del enlace hay otros modos vibracionales como el que provoca un cambio en el ángulo de enlace (flexión). Esta flexión del enlace modifica las posiciones relativas de dos átomos unidos a un tercero. Si la flexión tiene lugar manteniendo los tres átomos implicados en un mismo plano (figura 28):

\* Flexión simétrica en el plano (“scissors”): En este modo de vibración el ángulo de enlace aumenta y disminuye porque los dos átomos de los extremos se acercan o se

alejan entre ellos. Este acercamiento-alejamiento se da en el mismo plano formado por los tres átomos.

\* Flexión asimétrica en el plano (“rock”): En esta vibración el ángulo de enlace aumenta y disminuye porque el átomo central se acerca a uno de los dos extremos y por tanto se aleja del otro, manteniéndose siempre los tres átomos en el mismo plano.

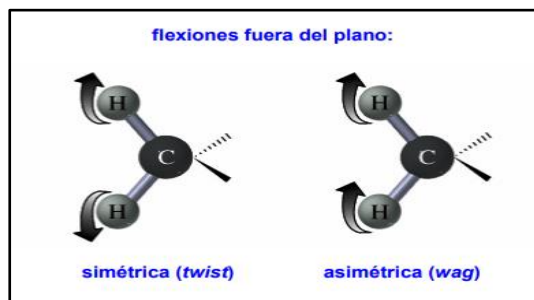


**Figura 28. Tipos de vibración (flexión en el plano)**  
Recuperado de: Schrader. (1995). Infrarrojo y Espectroscopia Raman, VCH, New York.

Hay dos tipos de vibración si la flexión coloca a los tres átomos implicados fuera del plano (figura 29):

\* Flexión simétrica fuera del plano (“twist”): el ángulo de enlace aumenta y disminuye porque los dos átomos de los extremos se acercan o se alejan entre ellos. Este acercamiento-alejamiento se da fuera del plano formado por los tres átomos.

\* Flexión asimétrica fuera del plano (“wag”): el ángulo de enlace aumenta y disminuye porque el átomo central se acerca a uno de los dos extremos y por tanto se aleja del otro. Este movimiento del átomo central se da fuera del plano formado por los tres átomos implicados.



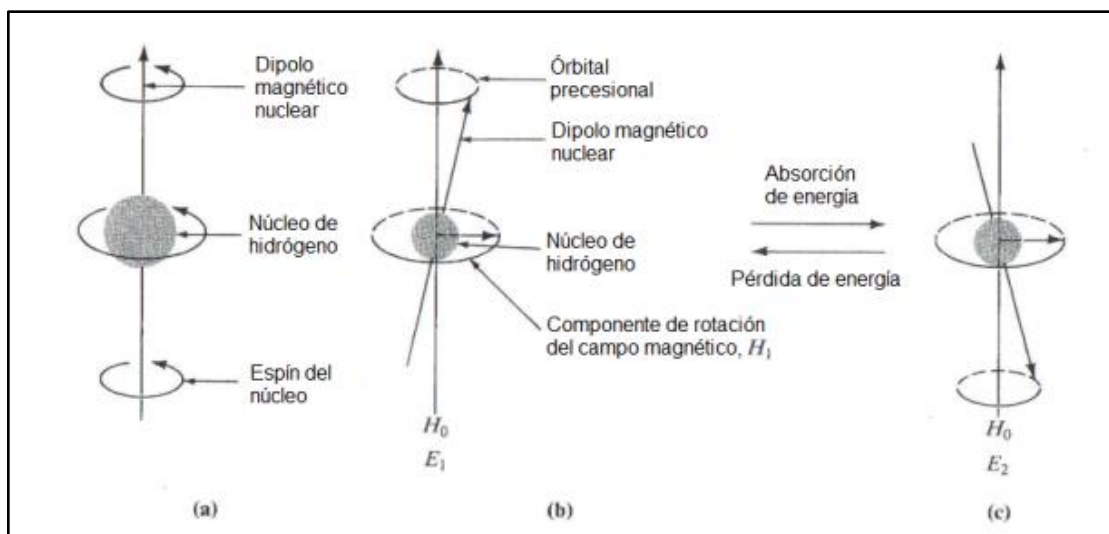
**Figura 29. Tipos de vibración (flexiones fuera del plano)**  
Recuperado de: Schrader. (1995). Infrarrojo y Espectroscopia Raman, VCH, New York.

La absorción de luz infrarroja por parte de una molécula requiere que el enlace que va a vibrar tenga un momento dipolar para que vibre a una frecuencia más alta. La intensidad de la absorción de radiación infrarroja tiene relación directa con la magnitud del momento dipolar de manera que cuanto mayor es el momento dipolar más intensa es la absorción (Schrader, 1995).

### 1.6.2. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica espectroscópica no destructiva, basada en las propiedades magnéticas de la materia y aplicada a cualquier sustancia química en estado líquido o sólido que contenga núcleos con espines nucleares diferentes a la unidad (Berger, 2004).

Esta técnica espectroscópica depende de las propiedades magnéticas del núcleo atómico. Cuando se colocan en un fuerte campo magnético externo, ciertos núcleos resuenan y tratan de alinearse con él, a una frecuencia característica en la región de frecuencia de radio del espectro electromagnético (figura 30). Estos núcleos tienen un número cuántico de spin distinto a cero. Además, solo los núcleos con un  $I=1/2$  son adecuados para las mediciones de RMN debido a que tienen una distribución de carga uniforme sobre la superficie nuclear. Como resultado, no tienen momento eléctrico cuadrupolar de modo que se pueden registrar como picos estrechos en sus espectros de RMN (Duer, 2004).



**Figura 30. Propiedades de spin del núcleo de hidrógeno**

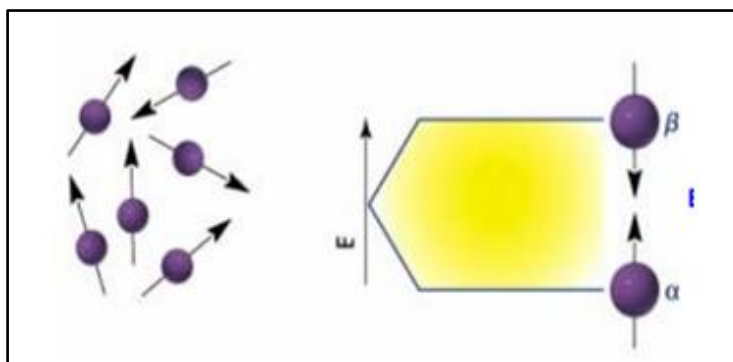
**(a) La rotación del núcleo de hidrógeno y su momento magnético.**

**(b) Momento magnético del núcleo alineado con el campo magnético externo aplicado.**

**(c) Momento magnético del núcleo alineado en contra del campo magnético aplicado.**

Recuperado de: <http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/22837/Antecedentes.pdf>

En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo cuando una muestra se coloca en un campo magnético, los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín  $\alpha$  (figura 31), mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín  $\beta$  (Berger, 2004).



**Figura 31. Estados de Spin**

Recuperado de: <https://docplayer.es/79771051-Tema-5-espectroscopia.html>

Cuando una muestra que contiene un compuesto orgánico es irradiada brevemente por un pulso intenso de radiación, los núcleos en el estado de espín  $\alpha$  son promovidos al estado de espín  $\beta$ . Esta radiación se encuentra en la región de las radiofrecuencias (rf) del espectro electromagnético por eso se le denomina radiación rf. Cuando los núcleos vuelven a su estado inicial emiten señales cuya frecuencia depende de la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) entre los estados de espín  $\alpha$  y  $\beta$ . El espectrofotómetro de RMN detecta estas señales y las registra como una gráfica de frecuencias frente a intensidad, que es el llamado espectro de RMN (Bryce, 2001).

La presencia de una señal espectral aislada indica que la muestra contiene un elemento con un determinado espín. La frecuencia a la que aparece la señal permite deducir de qué elemento se trata (Bryce, 2001).

Si en la muestra hay presente una molécula con dos, tres o más espines diferentes, en el espectro aparecerán señales dobles, triples, o con más componentes. La ubicación en el espectro de estas señales y la separación relativa entre ellos se usan para determinar qué compuestos existen en la muestra. Un espectrofotómetro con una resolución baja puede mostrar una sola señal donde debería haber dos o más, lo que puede provocar que se pase por alto la presencia de determinadas sustancias. Por otra parte, también es posible determinar la cantidad aproximada de cada componente de la muestra, ya que la cantidad de uno de los componentes es



---

directamente proporcional al área cubierta por la señal asociado a tal componente (Claridge, 2009).

## 1.7. Espectrometría de Masas

La espectrometría de masas, es uno de los medios analíticos de aplicación más generalizada, aporta información cualitativa y cuantitativa acerca de la composición atómica y molecular de materiales orgánicos.

La espectrometría de masas está basada en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones, se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado (Rubinson, 2000).

Los procesos que tienen lugar en un espectrómetro de masas, son de naturaleza química: en consecuencia la presencia y abundancia en el espectro de determinados iones, identificables a partir de su masa, será función de la estructura química de cada compuesto; la información ofrecida por un espectro de masas es de alguna forma, comparable a la obtenida mediante un gran cantidad de reacciones, por lo que la espectrometría de masas puede ofrecer una enorme cantidad de información sobre un compuesto determinado (Skoog, 2001).

La espectrometría de masas se fundamenta en la separación de partículas moleculares o atómicas por su diferente masa.

El proceso de la espectrometría de masas comprende básicamente cuatro etapas (figura 32):

- Ionización de la muestra.

Se realiza por diferentes procedimientos pero el más común es por Impacto Electrónico, el cual consiste en el bombardeo de la muestra (previamente vaporizada mediante el uso de alto vacío y una fuente de calor) con una corriente de electrones a alta velocidad. Ello produce que la sustancia pierda a su vez algunos electrones y se fragmente dando diferentes iones, radicales y moléculas neutras.

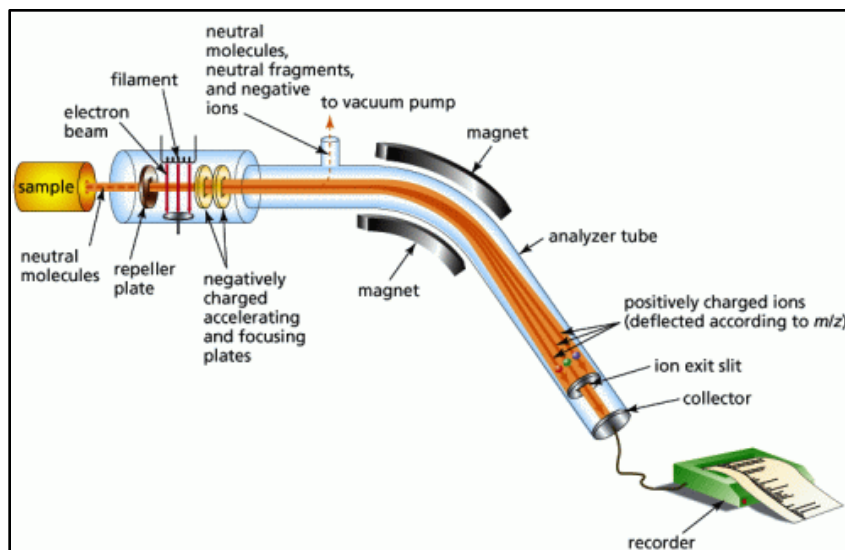
- Aceleración de los iones por un campo eléctrico.

Los iones (moléculas o fragmentos cargados), son entonces conducidos mediante un acelerador de iones a un tubo analizador curvado sobre el que existe un fuerte campo magnético y conducido a un colector/analizador sobre el que se recogen los impactos de dichos iones en función de la relación carga/masa de los mismos.

- Dispersión de los iones según su masa/carga.



- Detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica.



**Figura 32. Esquemática del paso de una muestra por los principales componentes de un instrumento de espectroscopia de masas**

Recuperado de: <https://www.ugr.es/~quiorred/espec/ms1.htm>

Como consecuencia del bombardeo electrónico en la cámara de ionización, las moléculas se rompen en una serie de fragmentos, siempre que una misma molécula se rompa en las mismas condiciones nos dará el mismo tipo y número de fragmentos y constituyen la fragmentación patrón. Gracias a esto se puede determinar que es la muestra por comparación y por otra parte, la intensidad relativa de los distintos picos, permite deducir la proporción en que cada componente se encuentra en la muestra (Rouessac, 2003).

El pico del espectrograma que aparece con valor más elevado de  $m/z$  corresponde a la molécula ionizada sin fragmentar y recibe el nombre de ion molecular ( $M^+$ ). Esta masa patrón nos permite determinar con rapidez y precisión la masa molecular (Rouessac, 2003). El pico mayor del espectrograma de masa se llama pico base.

## 1.8. Rayos X

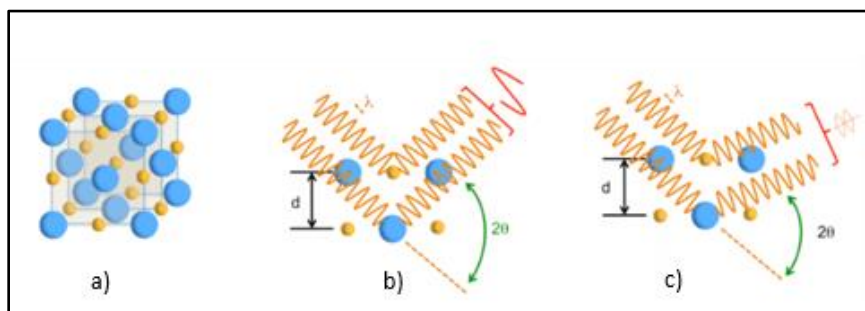
Uno de los métodos fundamentales para la caracterización de materiales es la difracción de rayos X, ya que proporciona información fundamental de la estructura que se busca estudiar. Los rayos X se definen como una radiación electromagnética de longitud de onda corta (Atkins, 2012). El intervalo de longitudes de onda de los rayos X va desde aproximadamente  $10^{-5}$  Å hasta alrededor de 100 Å; sin embargo, la espectroscopía de rayos X convencional abarca la región de aproximadamente 0.1 Å a 25 Å. Los rayos-X son muy útiles para caracterizar los sólidos y sus estructuras cristalinas (Kittel, 2003).

Los Rayos X son producidos mediante la aceleración de electrones desde un cátodo hacia un blanco metálico (ánodo), por medio de alto voltaje. Los electrones acelerados chocan con los átomos del metal utilizado como blanco, removiendo electrones de niveles internos y ocasionando que electrones de niveles superiores cubran los lugares vacantes, emitiendo así, fotones de rayos X. Debido a que los rayos X tienen una frecuencia correspondiente a la diferencia de energía entre esos dos niveles, también son llamados radiación característica (Atkins, 2012).

En una muestra cristalina, los átomos se encuentran agrupados de forma periódica y ordenada, por lo que al recibir esta radiación, son dispersados en todas direcciones, produciendo fenómenos de interferencia (figura 33). Los Rayos X difractados son los que tienen la información sobre el arreglo de los átomos en el sistema que se estudia ya que la distribución de las partículas difractadas es discreta y se encuentra relacionada con el orden espacial de los átomos. Además de que esta técnica cumple con la ley de Bragg (Kittel, 2003).

La ley de Bragg indica que si el frente de ondas que se difracta por el primer plano lo hace con un ángulo  $\theta$ , el frente de ondas del segundo plano también se va difractar con un ángulo  $\theta$ , con esta nueva trayectoria que se describe si los dos frentes no están en fase ocurre una interferencia destructiva y se anula uno al otro, pero si los dos salen en fase, hay una interferencia constructiva y el haz difractado no se anula y es detectable, esto ocurre cuando la diferencia de recorrido entre los dos frentes es un múltiplo de la longitud de onda  $\lambda$ , matemáticamente se expresa:

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta$$



**Figura 33. Haz incidente difractado por planos sucesivos de un cristal**  
(a) simplificación de una estructura tipo NaCl como un conjunto de planos paralelos entre sí.  
(b) cuando estos planos se encuentran cumpliendo la condición que enuncia la Ley de Bragg, las ondas se suman y se produce una interferencia constructiva. (c) en todos los casos donde esta condición no se cumple, las ondas resultantes se anulan

**Recuperado de:** [https://www.quimicosmadrid.org/documentos/JPerles\\_4oct2016.pdf](https://www.quimicosmadrid.org/documentos/JPerles_4oct2016.pdf)



## 1.9. PASS (Prediction Activity Spectrum Substance)

Las sustancias biológicamente activas suelen tener acciones terapéuticas o suplementarias, algunas de estas se han encontrado durante los estudios preclínicos iniciales de una sustancia líder y en otras ocasiones se descubren muchos años después de su lanzamiento como principio activo, lo cual proporciona las bases para una nueva aplicación terapéutica.

El programa de computadora PASS se diseñó en 1996 para predecir muchos tipos de actividad biológica de manera simultánea, en base a fórmulas estructurales de compuestos químicos. Por lo tanto, PASS puede estimar los perfiles de actividad biológica para moléculas, previa a su síntesis química y pruebas biológicas (Filimonov, 1996). El programa se encuentra alojado en el Instituto de Química Biomédica V. N. Orechovich bajo los auspicios de la Fundación Rusa de Investigación Básica. La aplicación basada en la web predice el espectro de actividad biológica de un compuesto en función de su estructura. Funciona según el principio de que la actividad biológica de un compuesto equivale a su estructura.

PASS es una herramienta que tiene la capacidad de predecir 3678 efectos farmacológicos; Mecanismos y toxicidades especiales de la molécula, incluyendo mutagenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y embriotoxicidad. El espectro de actividad previsto incluye 65 de 374 efectos farmacológicos, 176 de 2755 mecanismos moleculares, 7 de 50 efectos tóxicos, 11 de 121 términos de metabolismo en los puntos de corte predeterminados. La herramienta puede mostrar libremente la actividad predicha de una molécula en varios niveles de umbral. El conjunto de capacitación PASS que se ha compilado de varias fuentes, incluidas publicaciones, patentes y bases de datos de productos químicos, consta de más de 26000 compuestos biológicos e incluye medicamentos, medicamentos candidatos y sustancias tóxicas (Filimonov, 1996).

La actividad de la molécula se predice al "comparar" la estructura del nuevo compuesto con la estructura del sustrato activo biológico bien conocido que existe en la base de datos. El algoritmo de estimación del espectro de actividad se basa en la inferencia bayesiana. Este último es un tipo de inferencia estadística en la que las evidencias u observaciones se emplean para actualizar o inferir la probabilidad de que una hipótesis pueda ser cierta.

La herramienta de predicción PASS predecirá el Pa: Pi (relación activa, inactiva) en el umbral de predicción de Pa> 30%, Pa> 50% y Pa> 70%. La precisión promedio de la predicción es de aproximadamente el 95% de acuerdo con la estimación de la validación cruzada (figura 34). La precisión de la predicción del PASS depende de



la información completa sobre el espectro de actividad biológica para cada compuesto disponible en el conjunto de entrenamiento PASS y, por lo tanto, la estimación de la actividad biológica es más precisa (Poroikov, 2001).

El diseño de medicamentos asistido por computadora ayudará a optimizar las moléculas y los impulsores de los medicamentos y acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos:

- Revelando nuevos mecanismos y efectos de las moléculas existentes.
- Detección de alto rendimiento de una serie de compuestos.
- Predicción de espectros biológicos activos de moléculas.

```
> <DRUG_LIKENESS>
0.821

> <ACTIVITY_PREDICTION>
35 Substructure Descriptors: 0 new.
218 of 900 Possible Activities at Pa > Pi.
Pa Pi for Activity:
0.837 0.006 Membrane permeability inhibitor
0.845 0.032 Arrhythmogenic
0.790 0.009 Membrane integrity antagonist
0.772 0.014 Cardiovascular analeptic
0.734 0.005 Antihypoxic
0.640 0.007 Narcotic
0.642 0.019 Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0.616 0.018 Analgesic
0.654 0.074 Vascular (periferal) disease treatment
0.592 0.017 Acetylcholine release stimulant
0.573 0.005 Anesthetic general
0.577 0.024 Alzheimer's disease treatment
0.561 0.010 Anesthetic
0.553 0.029 Sedative
0.564 0.044 Angiogenesis inhibitor
0.582 0.069 Psychosexual dysfunction treatment
0.536 0.041 Histamine release stimulant
0.576 0.082 Myocardial ischemia treatment
0.514 0.046 Emetic
0.518 0.061 5-Hydroxytryptamine release stimulant
0.473 0.025 Antitussive
0.511 0.069 Topoisomerase II inhibitor
0.467 0.047 Prostaglandin H2 antagonist
0.428 0.023 Choleric
0.451 0.054 Spasmolytic
0.426 0.034 Spasmolytic, Papaverin-like
0.401 0.023 Dopamine D3 agonist
0.482 0.109 Vasodilator, renal
0.393 0.030 Imidazole II receptor agonist
0.378 0.015 Hypnotic
```

**Figura 34. Estudio computacional realizado en el programa PASS**

Limitantes:

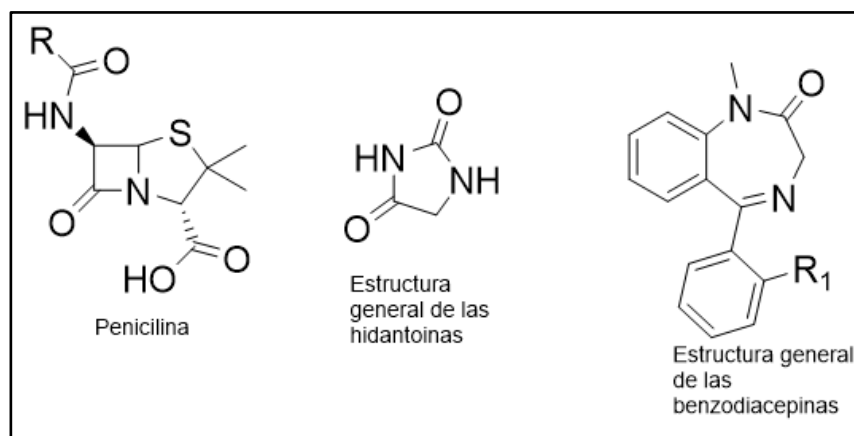
- ✓ La predicción de los espectros de actividad biológica se basa en la estructura 2D de una molécula y el cálculo no es concluyente con respecto a la actividad de una molécula.
- ✓ La predicción no calcula los niveles de energía molecular.
- ✓ Algunas veces la actividad biológica predicha puede volverse inválida durante la evaluación preclínica de la molécula.

## 2. Antecedentes

Las amidas son un tipo de compuestos orgánicos que son derivados de los ácidos carboxílicos que se forman a partir de la combinación de un ácido con amoníaco o con una amina.

La relativa estabilidad del enlace amida juega un papel importante en la elaboración y composición de sistemas biológicos; los enlaces amida son los principales enlaces químicos que unen los bloques de construcción de aminoácidos para formar a las proteínas. En general las amidas son importantes componentes en los productos farmacológicos.

En la actualidad existen fármacos para diferentes tipos de tratamientos que contienen a dicho grupo funcional. Tal es el caso de la hidantoínas y las benzodiazepinas, los cuales contienen una amida en el anillo de su estructura y pertenecen a una clase de drogas psicotrópicas que se consideran tranquilizantes menores y anticonvulsivos (figura 35).



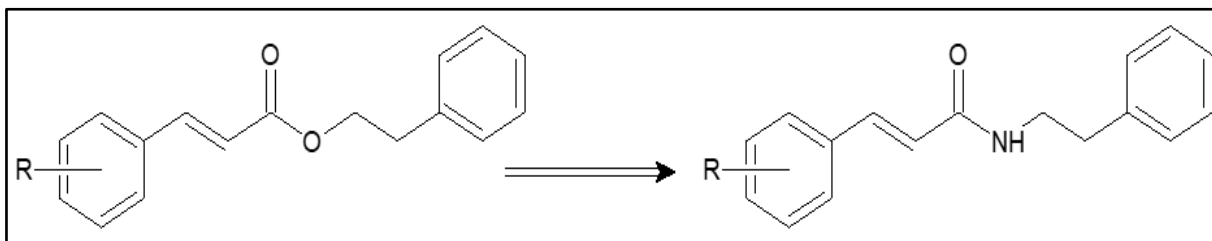
**Figura 35. Fármacos que contienen el grupo funcional amida.**

En el laboratorio de Química Medicinal ubicado en la Unidad de Investigación y Posgrados de la FES-Cuautitlán dirigido por el Dr. Enrique Ángeles en los últimos años se ha llevado a cabo el desarrollo de nuevas moléculas derivadas del ácido cinámico que presentan actividad biológica antineoplásica y de las cuales se obtuvo una patente a nivel nacional con Título de patente No 359974 ante el IMPI. Dichas moléculas poseen al grupo funcional amida y son formadas a partir de ácidos carboxílicos y aminas primarias.

El desarrollo de estos nuevos compuestos comienza por la observación de las propiedades farmacológicas que presentan algunos derivados del ácido cinámico, principalmente su análogo el ácido cafeico el CAPE (éster fenético del ácido

cafeico). El cual es un componente del propóleo de abejas, con actividad antineoplásica y quimioprotectora en la iniciación de neoplasias producidas en modelo modificado del hepatocito resistente (Martínez, 2017).

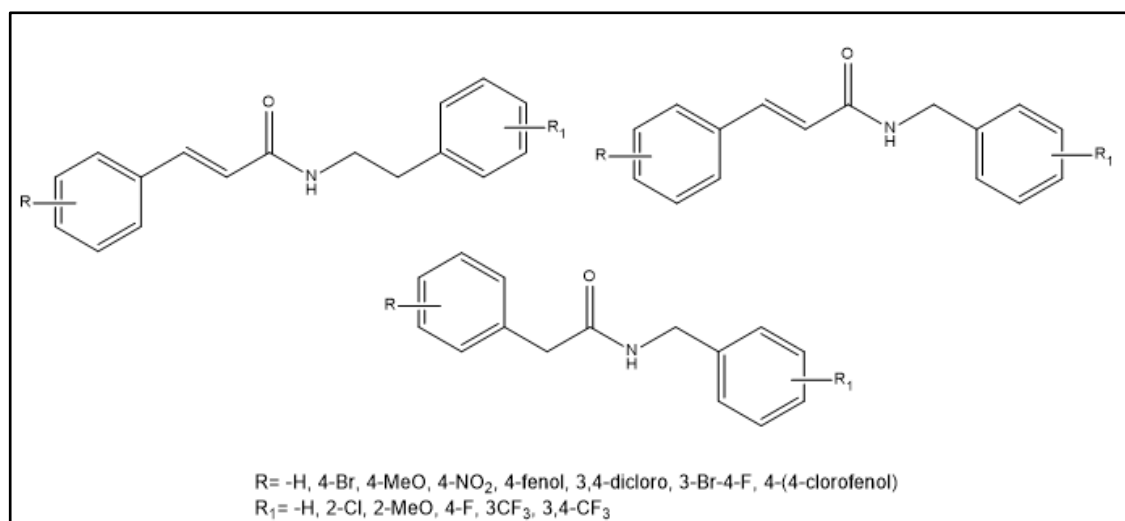
En el laboratorio de Química Medicinal, a partir del 2008 se diseñaron y se sintetizaron una serie de compuestos derivados del ácido cinámico basados en la estructura del CAPE; cambiando el grupo funcional éster que se encuentra presente en esta molécula por amidas sustituidas (figura 36).



**Figura 36.** Cambio de grupo funcional para la formación y síntesis de la serie LQM 700

Este conjunto de compuestos son conocidos como la serie LQM 700 (figura 37), los cuales han sido probados in vitro en líneas celulares cancerígenas, HeLa (Cáncer cervicouterino), MDA-MB-231(cáncer de mama) y PC-3 (cáncer de próstata), además fueron probadas en cultivo primario de linfocitos de sangre periférica (como control de células sanas) de estas pruebas el compuesto LQM 731, LQM 738 y el LQM 755 arrojaron resultados favorables (Martínez, 2017).

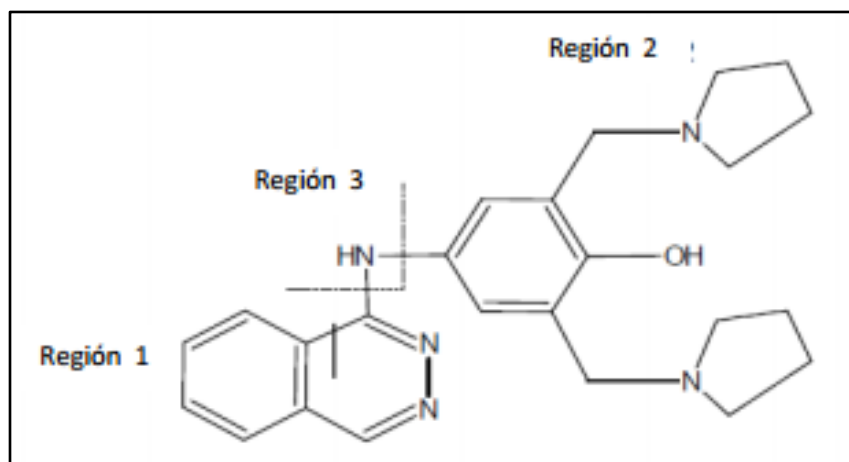
También se observó que el compuesto LQM 717 mostro tener un mejor potencial de quimioprotección, mucho mejor que el que presenta el CAPE reduciendo la aparición de neoplasias hepáticas en modelo murino (Macías, 2013).



**Figura 37.** Estructuras generales de los compuestos LQM 700

Por otra parte en el mismo laboratorio de investigación se han diseñado y estudiado compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos derivados del fenol; estos compuestos comenzaron por el diseño en computadora tomando como referencia a la Changrolina (Fig. 38), un derivado de la febrifugina. La febrifugina es un alcaloide quinazolónico aislado originalmente de la hierba china *Dichroa febrifuga*; dicho compuesto tras ser estudiado en 1979 por un grupo de investigadores chinos dirigidos por Liangquan et al., mientras investigaban propiedades farmacológicas de los derivados de la febrifugina, observaron que un compuesto, la changrolina era efectivo como agente antiarrítmico (Montes 2005).

Se sabe desde 1979 que la Changrolina posee propiedades antiarrítmicas. Poco tiempo después en 1983 el equipo de investigación de Stout trabajó con una nueva serie de antiarrítmicos variando las diferentes regiones de la Changrolina para determinar cuál parte de esta es la responsable de la actividad biológica. Descubriendo así en el año de 1985 que la región 1 podía ser remplazada por una variedad de anillos heteroatómicos sin que disminuya la actividad antiarrítmica. (Stout, 1985)



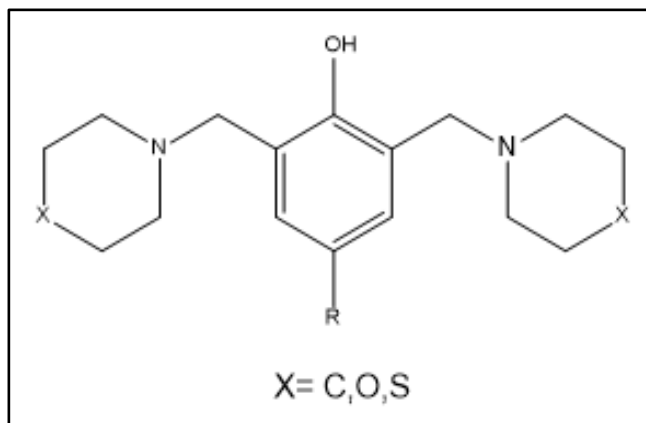
**Figura 38. Regiones de la Changrolina**

(1)Regiones heteroatómicas que contiene la quinazolina. (2) Región aromática con el bis (pirrolidinilmetil) fenol. (3) Región enlazante entre las regiones anteriores.

Recuperado de: <http://148.206.53.84/tesiuami/UAMI16846.pdf>

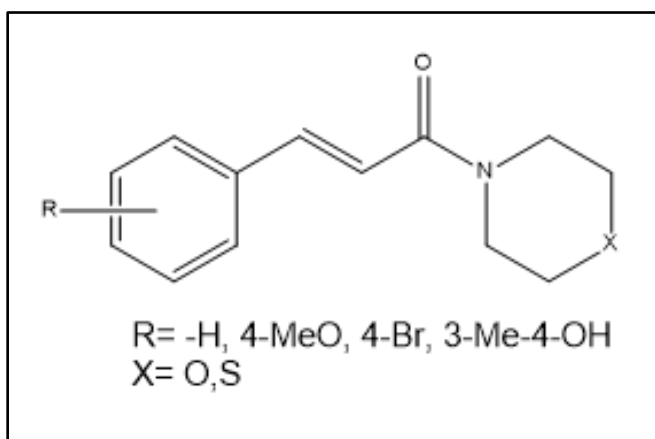
Actualmente existen antihipertensivos con efectos secundarios adversos y retomando la investigación de Stout, en 2006, el Dr. Enrique Ángeles y colaboradores, sintetizaron una nueva serie de compuestos derivados de fenol, cambiando el heterociclo de pirrolidina por la morfolina y la tiomorfolina (Velázquez A., 2007).

Estos nuevos compuestos sintetizados por el equipo de trabajo del Laboratorio de Química Médica, mejor conocidos como LQM 300 (figura 39), han demostrado tener buenos resultados en cuanto a sus propiedades como antihipertensivo en un modelo de rata anestesiada y de rata hipertensa espontánea (Velázquez A., 2007).



**Figura 39. Estructura General de los compuestos LQM 300**

Por lo antes mencionado se retoman las investigaciones, y se propone la formación de compuestos derivados del ácido cinámico tomando como referencia los anteriores resultados obtenidos de la serie 700 modificando así la estructura de estos compuestos cambiando el tipo de amida; de una amida secundaria a una amida terciaria. Por lo cual se sustituyen las aminas primarias por aminas heterocíclicas (morfolina y tiomorfolina) utilizadas con anterioridad para la síntesis de los compuestos LQM 300 (figura 40).



**Figura 40. Estructura general de los compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados de ácido cinámico**

Con la modificación de la estructura general de los LQM 700 se pretende observar las posibles actividades biológicas y farmacológicas que presentan esta nueva





---

propuesta de moléculas. Por lo cual se hace un estudio computacional cualitativo para poder predecir su posible campo de aplicación.

Cabe mencionar que el compuesto morfólico derivado del ácido cinámico ha sido estudiado anteriormente por un grupo de investigadores de la India y quienes han realizado pruebas de este producto para el tratamiento de la epilepsia y de algunas neuropatías (Prasanthi, Prasad, & Bharathi, 2018).

Por ello en este trabajo se realizaron modificaciones para la obtención de los compuestos anteriormente mencionados (glosario de compuestos sintetizados) cambiando los reactivos y condiciones de reacción.



---

### 3. *Justificación*

En los últimos años la OMS reportó que la principal causa de mortalidad en el mundo se debe a la enfermedad isquémica del corazón ocasionando casi 15,2 millones de defunciones y ha permanecido como la principal causa de mortalidad en los últimos 15 años. México no es la excepción y una de las principales causas de muerte es la cardiopatía coronaria la cual predomina entre las cardiovasculares.

Actualmente existen medicamentos que ayudan al tratamiento para dicho desorden cardiovascular, sin embargo la mayoría de ellos con el tiempo llegan a presentar efectos secundarios como problemas gastrointestinales, complicaciones en el sistema nervioso, entre otros, así como una elevada toxicidad.

Por ello es de gran importancia la investigación y el desarrollo de fármacos que tengan una mayor eficacia y sean seguros para el paciente.

Dentro de este contexto en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM), se desarrolla una nueva metodología para reducir tiempos y costos de reacción para la síntesis, purificación y caracterización de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos análogos del ácido cinámico.

Estas nuevas moléculas presentan características que le permiten ser consideradas para el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares entre ellas la enfermedad isquémica del corazón.



---

## 4. *Objetivos*

### 4.1. Objetivo General

Desarrollar la metodología para la síntesis de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico, utilizando como fuente de energía luz infrarroja en ausencia de disolvente; para contribuir en la elaboración de nuevas moléculas con posible actividad vasodilatadora, así como su caracterización estructural empleando técnicas espectroscópicas.

### 4.2. Objetivos Particulares

- Investigar la información existente mediante una búsqueda en medios impresos y digitales para conocer el estado actual del tema.
- Realizar la síntesis y purificación de 5 amidas sustituidas derivadas del ácido cinámico con morfolina y tiomorfolina.
- Caracterizar las especies obtenidas mediante diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ) espectrometría de Masas y Rayos X.
- Determinar teóricamente las posibles actividades biológicas de los compuestos obtenidos mediante el programa PASS.

## 5. Metodología Experimental

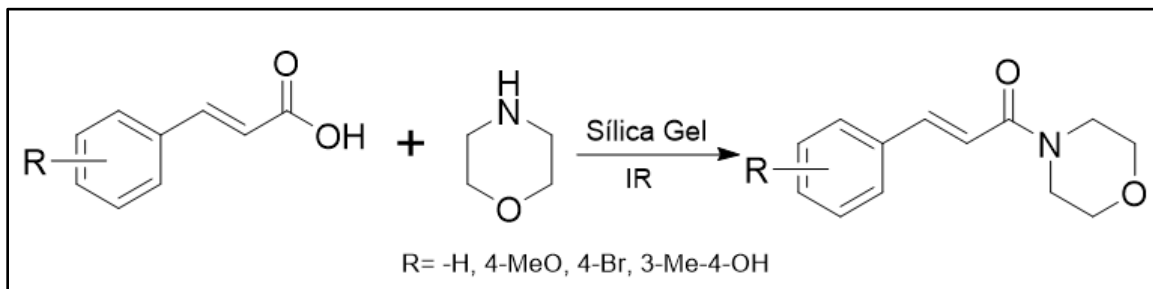
### 5.1. Método experimental para la síntesis y caracterización de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico

Los equipos utilizados para la obtención de los compuestos se encuentran en el Anexo I.

#### 5.1.1. Síntesis de Amidas

#### *Compuestos morfolínicos*

En un matraz de bola se agrega el ácido correspondiente, junto con la morfolina en una proporción (1:2) y 100 mg de Sílica Gel. Una vez colocados los reactivos en el matraz, éste se calienta ligeramente durante 2 min con ayuda de una parrilla eléctrica y posteriormente se conecta al reflujo y se irradia con luz IR para alcanzar una temperatura de 120-140°C. La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente.



**Figura 41. Síntesis de amidas heterocíclicas derivadas del ácido cinámico con morfolina**

Se realiza el seguimiento de la reacción por CCF (60:40 Hexano: AcOEt), determinando así el punto final de la reacción.

Cuando el matraz alcanza la temperatura ambiente, se añade AcOEt suficiente para disolver el sólido formado. Después se hace una filtración para retirar la Sílica Gel.

Se realiza una extracción con 3 porciones de 10 mL de agua y posteriormente se agrega carbón activado y sulfato de sodio, para eliminar impurezas y agua, filtrando a través de tierra de diatomeas y Sílica. Para el caso del Ácido ferúlico es necesario realizar una Cromatografía en columna para separar el compuesto deseado de las impurezas.

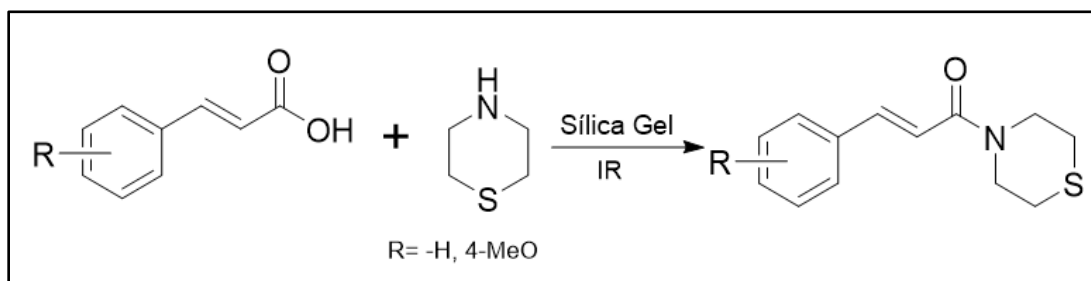
La solución restante se concentra en el rotavapor hasta sequedad y el líquido amarillo se disuelve en DCM y se añade gota a gota hexano frío, hasta la obtención

de cristales. (En el caso del ácido-3-(4-bromo-fenil)-2-propenoico la recrystalización se realizó con DMSO/ agua desionizada).

\* Los ácidos usados para la preparación de estos compuestos morfólinicos fueron sintetizados en el laboratorio por condensación de Knoevenagel con modificación de Doebner: ácido-3-(4-metoxi-fenil)-2-propenoico y ácido-3-(4-Bromo-fenil)-2-propenoico; en el caso del Ácido ferúlico se adquirió en Sigma Aldrich®.

### *Compuestos tiomorfolínicos*

En un matraz de bola se agrega el ácido correspondiente, junto con la tiomorfolina en una proporción (1:2) y 50 mg de Sílica gel, posteriormente se conecta al reflujo y se irradia con luz IR para alcanzar una temperatura de 140-160°C. La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente.



**Figura 42. Síntesis de amidas heterocíclicas derivadas del ácido cinámico con tiomorfolina.**

Se realiza el seguimiento de la reacción por CCF (70:30 hexano: AcOEt), determinando así el punto final de la reacción.

Cuando el matraz alcanza la temperatura ambiente, se añade AcOEt suficiente para disolver el sólido formado.

Posteriormente se agrega carbón activado y sulfato de sodio filtrando a través de tierra de diatomeas y Sílica para retirar impurezas y evitar presencia de agua y el líquido amarillo resultante se disuelve en iPrOH y se añade gota a gota hexano hasta la formación de cristales.

Una vez purificados los compuestos se determinó el punto de fusión, la solubilidad en solvente orgánicos (acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol, DMSO, cloroformo, diclorometano, hexano y también en agua). Por otra parte se calculó el rendimiento y además se realizaron pruebas espectroscópicas, EM y Rayos X.



---

### 5.1.2. Caracterización espectroscópica

Una vez obtenidos los compuestos puros, estos se caracterizan mediante técnicas espectroscópicas IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ; también se le realizó EM a los compuestos LQM 781, 783, 790 y 791, finalmente a los compuestos LQM 782 y 791 se les realizó Rayos X.

Los espectros infrarrojos se realizaron en fase sólida utilizando un equipo: NICOLET iS10 ThermoScientific.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HETCOR y HMBC) se realizaron en fase líquida usando como disolvente DMSO- $d_6$ . En un equipo Bruker de 300 y 400 MHz. El software Mnova Versión 6.2.0 de Mestrelab Research<sup>®</sup> fue utilizado para el cálculo de las integraciones en los Espectros de  $^1\text{H}$ .

Los espectros de Masas se realizaron por DART+.

Los Rayos X fueron realizados en un difractómetro de Rayos X por el método de monocristal (SXRD).

### 5.1.3. Estudio teórico- computacional de actividad biológica (PASS)

Este estudio se llevó cabo haciendo la representación de la estructura a estudiar de manera gráfica; por tanto se dibujó la molécula obtenida en el programa ChemSketch o ChemDraw y se guardó en formato (.mol), después la molécula se ingresó al programa PASS, guardando el documento donde se tiene la molécula en formato TXT, posterior a esto el documento se buscó en la base de datos y se seleccionó para que pueda abrirse, finalmente el programa mediante una base de datos hecha con diversos estudios QSAR, desplegó las posibles actividades para el compuesto de estudio.



---

## **6. Resultados y Discusión.**

Se obtuvieron y caracterizaron 4 amidas y 1 amina terciaria mediante la utilización de 2 aminas heterocíclicas y 4 ácidos carboxílicos; la reacción se llevó a cabo con irradiación infrarroja en ausencia de disolvente.

Los resultados que a continuación se presentan en forma de tablas corresponden a los datos obtenidos experimentalmente:

La primera serie de tablas (1-5) muestra los resultados obtenidos experimentalmente, así como las propiedades fisicoquímicas de cada compuesto sintetizado en este trabajo. (Los rendimientos que se presentan se determinaron con respecto a las masas de cada producto puro obtenido).

La segunda serie de tablas (5-10) indican los datos obtenidos en la caracterización espectroscópica IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y masas; como ejemplo de la caracterización realizada se presenta la discusión de los espectros obtenidos para los compuestos morfolínicos “LQM 781” y tiomorfolínicos “LQM 790”. Los espectros restantes se pueden ver en el Anexo II.

Cabe mencionar que se anexa los resultados obtenidos para el caso de la amina LQM 782.

En cuanto a los estudios de difracción de Rayos X, la figura 43 y 44, muestra la estructura obtenida de los compuestos LQM 782 y 791.

Finalmente se muestra una serie de tablas (11-15) las cuales corresponden a los resultados que se obtuvieron mediante el programa PASS. Las tablas muestran las posibles actividades biológicas y su porcentaje de actividad.

## 6.1. Síntesis.

**Tabla 1. Características físicas del compuesto LQM 781**

Apariencia física		Sólido blanco amorfo	
Fórmula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	Tiempo de reacción	30 min.
Peso molecular	247 g/mol	Punto de fusión	104-106°C
Rendimiento		85 %	

**Tabla 2. Características físicas del compuesto LQM 782**

Apariencia física		Cristales Blancos	
Fórmula molecular	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	Tiempo de reacción	40 min.
Peso molecular	237 g/mol	Punto de fusión	104-106°C
Rendimiento		83 %	



**Tabla 3. Características físicas del compuesto LQM 783**

Apariencia física		Sólido amorfo amarillo	
Fórmula molecular	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> Br	Tiempo de reacción	45 min.
Peso molecular	296 g/mol	Punto de fusión	118-120°C
Rendimiento		90 %	

**Tabla 4. Características físicas del compuesto LQM 790**

Apariencia física		Sólido amorfo blanco	
Fórmula molecular	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NOS	Tiempo de reacción	1h 10 min.
Peso molecular	233 g/mol	Punto de fusión	80-83°C
Rendimiento		92 %	

**Tabla 5. Características físicas del compuesto LQM 791**

Apariencia física		Cristales Blancos	
Fórmula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	Tiempo de reacción	50 min.
Peso molecular	263 g/mol	Punto de fusión	90-92°C
Rendimiento		95 %	

## 6.2. Caracterización Espectroscópica

### 6.2.1. IR, RMN y EM

#### COMPUESTOS MORFOLINICOS

#### LQM 781

**Tabla 6. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 781**

3-(4-metoxifenil)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.
<b>IR (Diamante, V<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 2909.99 (C-H) , 1639.60 (C=O), 1592.90 (C=C), 1105.16 (H <sub>3</sub> C-O) <b><sup>1</sup>H RMN</b> (500 MHz, DMSO-D6) δ 7.63 (d, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, 8H). <b><sup>13</sup>C RMN</b> (126 MHz, DMSO-D6) δ 165.39 (C=O), 142.10 (-CH=), 115.69 (-CH=), 160.97, 130.23, 128.24, 114.70 (Arom), 66.83 (H <sub>2</sub> C-O), 55.77 – 55.76 (CH <sub>3</sub> ), 46.07 (H <sub>2</sub> C-N). EM <i>m/z</i> = 247 (M) <sup>+</sup> , 248.12831 (M+1H) <sup>+</sup> .

La tabla 6 nos muestra los resultados espectroscópicos obtenidos; comenzando por los resultados de la espectroscopia Infrarroja; se enlistan las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces más característicos del compuesto en  $\text{cm}^{-1}$ : 2909.99 correspondiente a  $\text{Csp}_2\text{-H}$  str, 1639.60  $\text{C=O}$  str, 1592.90  $\text{C=C}$  str, 1105.16 str  $\text{Csp}_3\text{-O}$  str. Cabe resaltar que en el caso de las amidas terciarias no puede visualizarse en el rango de 3200-3400 como suele pasar con las amidas primarias y secundarias, esto ocurre debido a que una amina terciaria no presenta hidrógenos como en los casos anteriores y por tanto la banda no se presenta.

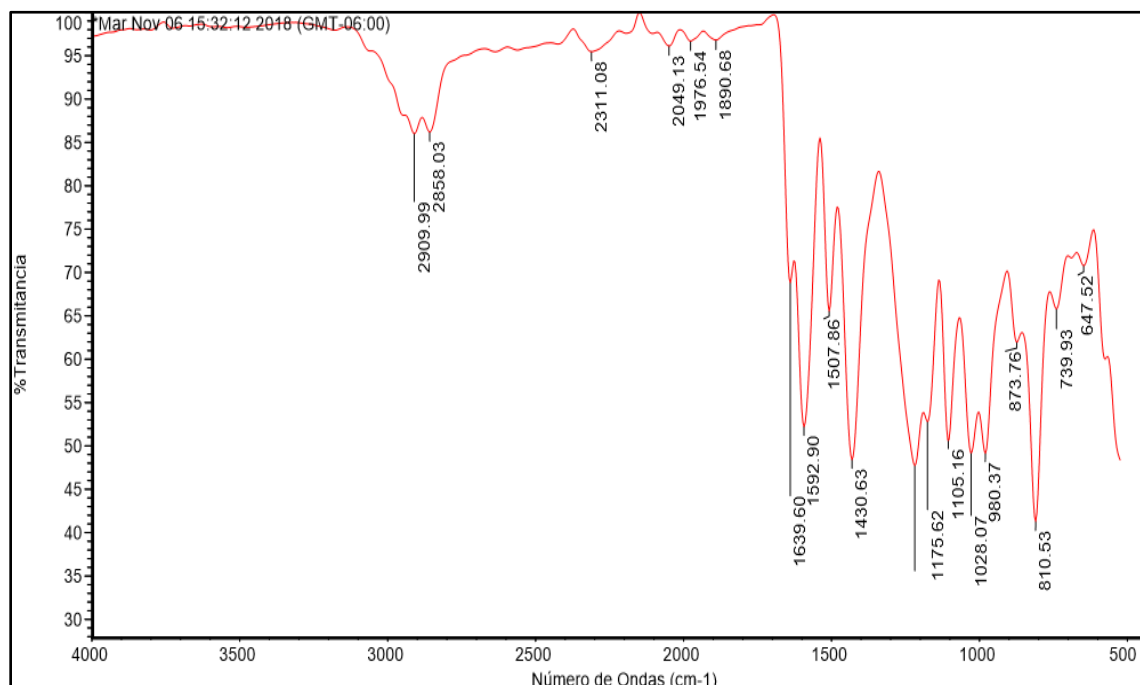


Figura 43. IR LQM 781

Posteriormente se enlistan las señales obtenidas en el espectro de RMN de protón en ppm; el disolvente que se utilizó fue DMSO- $d_6$  y se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. En el espectro de resonancia se puede observar 2 desplazamientos 7.63 y 6.92, ambos se presentan como un doblete y cada uno integra para 2H los cuales corresponden al aromático. También se puede observar la presencia de los hidrógenos que se encuentran unidos al alqueno, éstos se encuentran en 7.06 y 6.92 e integran ambos para 1H, cabe mencionar que para distinguir el tipo de isómero presente en la estructura se observan las constantes de acoplamiento que presentan las señales que integran a los hidrógenos del alqueno estos indican una constante de 15.3 Hz, por lo tanto el alqueno corresponde al isómero trans; mismo que se esperaba obtener. Por otro lado en campos más altos se encuentra la señal de un singulete el cual integra para 3H y corresponde al metoxi.

Por último se encuentra un triplete que integra para 8H, el cual representa la parte de la morfolina.

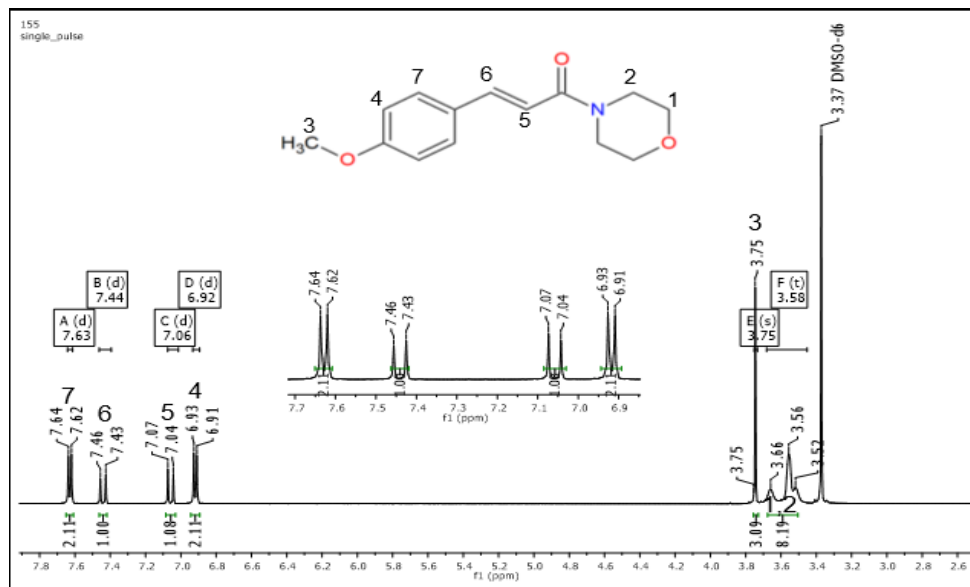


Figura 44. RMN <sup>1</sup>H LQM 781

En cuanto al espectro de resonancia de carbono 13 el cual se realizó en DMSO-D6. Se pueden observar 10 señales;  $\delta$  165.39 correspondiente al carbonilo, 142.10 y 115.69 ambas señales muestran el Csp<sup>2</sup>-H los cuales corresponden al alqueno, 160.97, 130.23, 128.24, 114.70 indican la parte aromática, 66.83 corresponde a los 2 carbonos unidos al oxígeno en la parte del anillo heterocíclico (morfolina); 55.77 y 55.76 estas señales indican el Csp<sup>3</sup>-O presente en el metoxi.

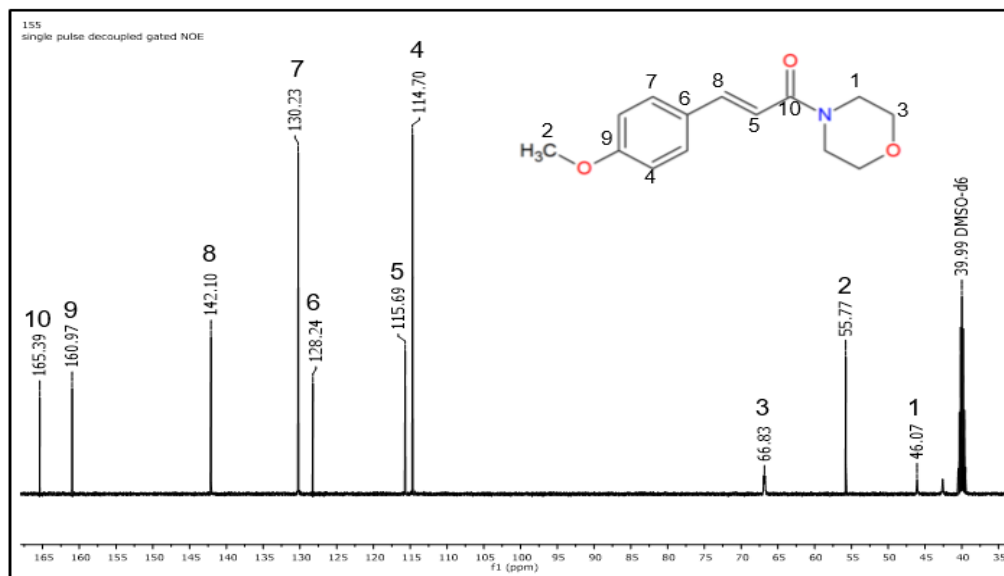


Figura 45. RMN <sup>13</sup>C LQM 781



Con respecto a la espectrometría de masas se puede observar en los picos correspondientes al ion molecular el cual se encuentra en la posición 248.12831. mismo que corresponde al peso molecular de la molécula sintetizada. .

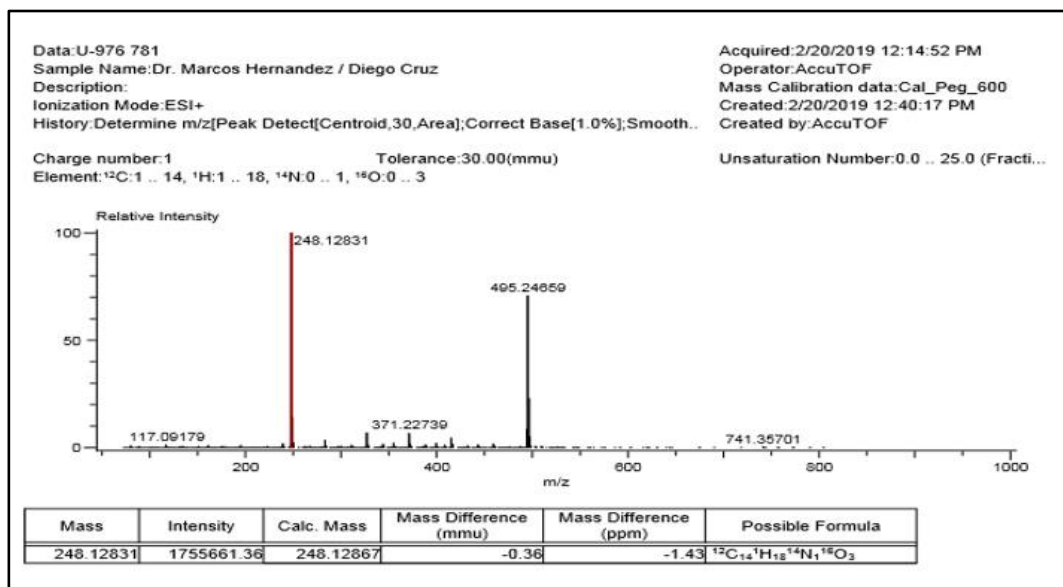


Figura 46. EM LQM 781

## COMPUESTOS TIOMORFOLINICOS

### LQM 790

Tabla 7. Resultados espectroscópicos IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EM del compuesto LQM 790

3-fenil-1-(tiomorfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.
<b>IR (Diamante, <math>V_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>)</b> 2906.99 (C-H), 1637.76 (C=O), 1587.02 (C=C). <b><math>^1\text{H}</math> RMN</b> (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7.65 (dd, $J = 39.4, 8.5$ Hz, 5H), 7.47 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 48.4$ Hz, 4H), 2.62 (s, 4H). <b><math>^{13}\text{C}</math> RMN</b> (101 MHz, DMSO) $\delta$ 164.94 (C=O), 141.57 (-CH=), 119.16 (=CH-), 134.90, 132.12, 130.25, 128.85 (Arom.), 46.66 ( $\text{H}_2\text{C-N}$ ), 27.63 ( $\text{H}_2\text{C-S}$ ). EM $m/z = 233$ (M) $^+$ , 234.09526 (M+1H) $^+$ .



En el caso de los compuestos tiomorfolínicos se pueden observar las bandas en 2906.99 correspondiente a Csp<sup>2</sup>-H str, 1637.76 C=O str y 1587.02 C=C str.

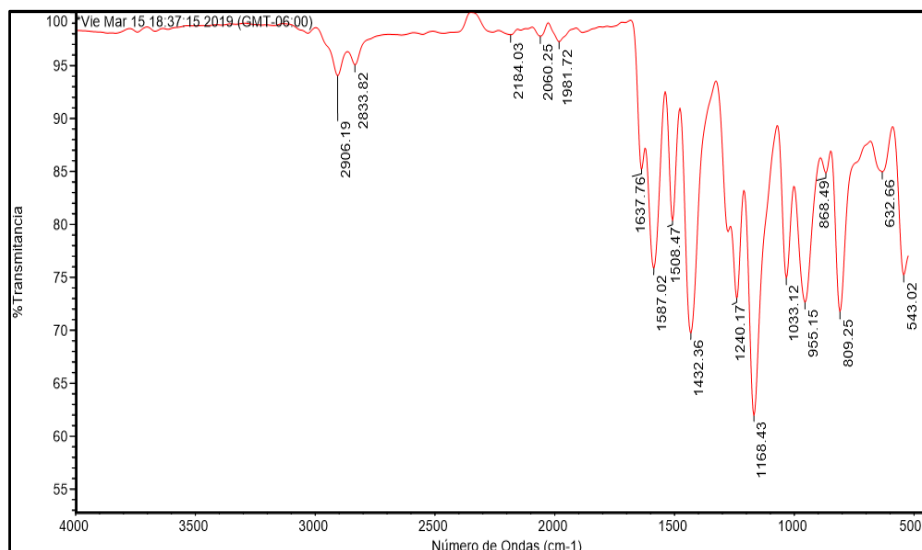


Figura 47. IR LQM 790

Para el espectro de RMN de protón las señales 7.65 que se presentan como un dd indican la presencia de 5H los cuales pertenecen a la parte aromática de la molécula LQM 790, 7.47 y 7.30 ambos siendo dobletes e integrando para 1H cada uno señalan la presencia del alqueno. La señal en 3.89 integra para 4H y pertenece a los Hidrógenos que se encuentran unidos al Azufre en el heterociclo. Finalmente la señal para los Hidrógenos unidos al nitrógeno se encuentra en 2.62 e integra para los 4H restantes.

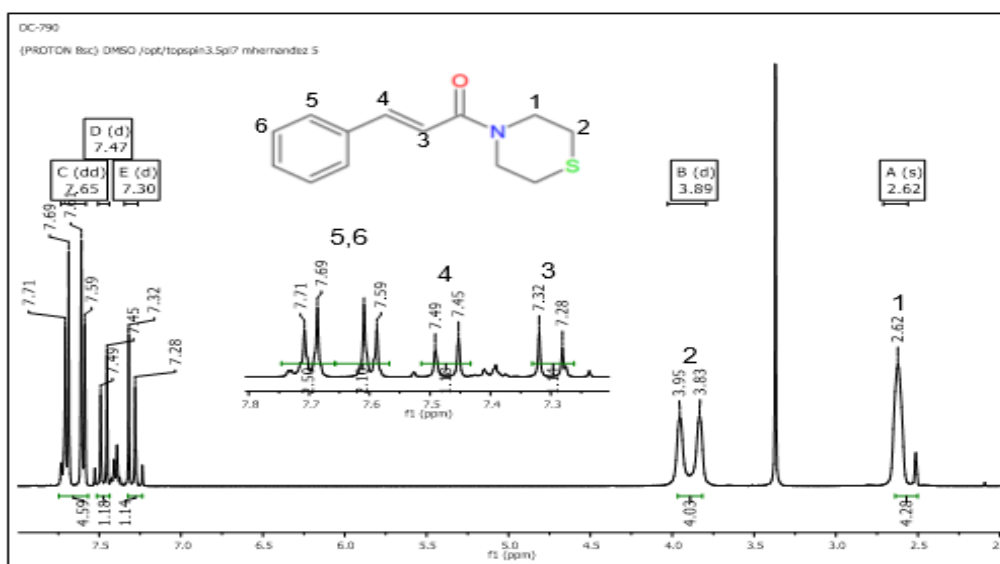


Figura 48. RMN <sup>1</sup>H LQM 790



Las señales para  $^{13}\text{C}$  en el Espectro de RMN indican la presencia del enlace  $\text{C}=\text{O}$  con un desplazamiento 164.94 ppm, las señales 141.57 y 119.16 pertenecen a  $\text{C}=\text{C}$ , El aromático se puede observar en las señales 134.90, 132.12, 130.25 y 128.5 la señal en 46.66 indica el carbono que se encuentra unido al nitrógeno y la señal para el carbono unido al azufre se encuentra en 27.63.

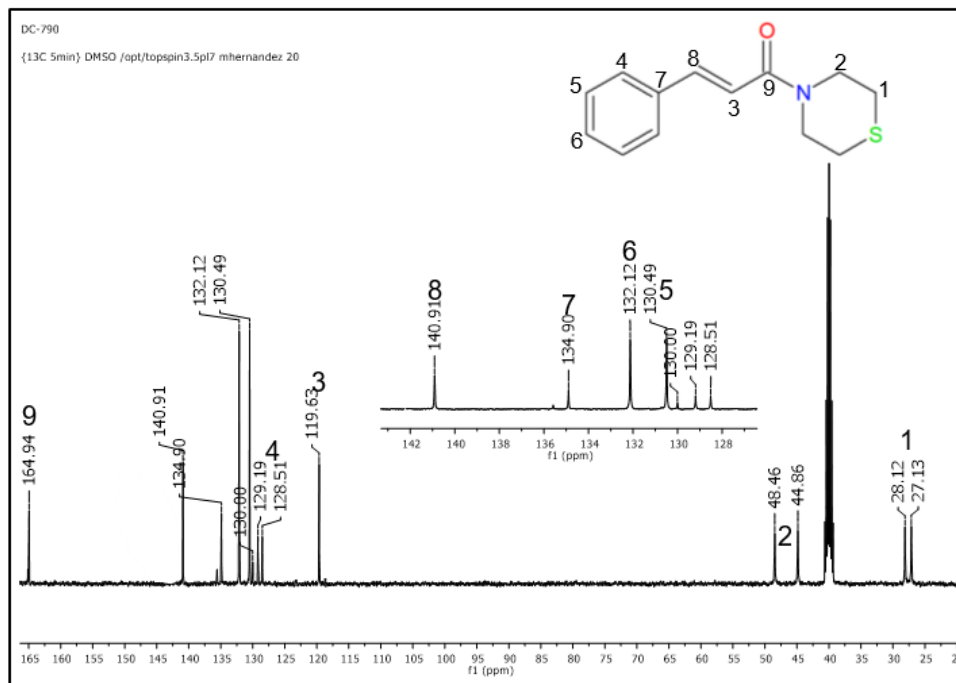


Figura 49. RMN  $^{13}\text{C}$  LQM 790

El espectro de masas nos corrobora la presencia del compuesto deseado dando como resultado 234.09526 ( $\text{M}+1\text{H}$ )<sup>+</sup>.

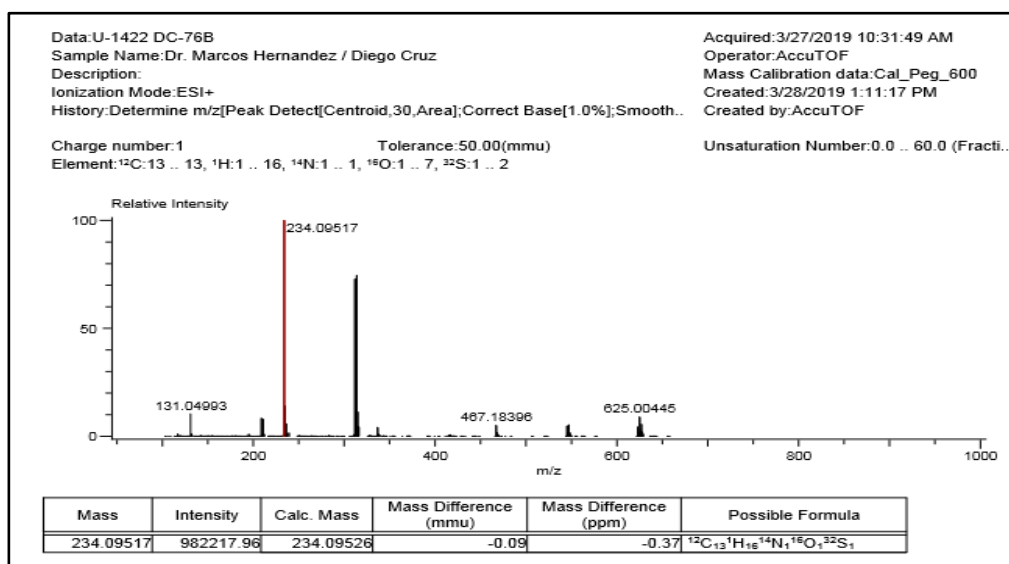


Figura 50. EM LQM 790

## RESULTADOS ANEXOS (AMINA)

### LQM 782 (AMINA)

Tabla 8. Resultados espectroscópicos IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EM del compuesto LQM 782

2-metoxi-4-[1-(morfolin-4-il)etil]fenol.
<b>IR (Diamante, <math>V_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 2969.26 (C-H), 1511.63 (C-N), 1221.06 (C-O), 1109.08 OH. <b><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO) <math>\delta</math></b> 6.82 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.28 (t, $J = 17.5$ Hz, 4H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). <b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (101 MHz, DMSO) <math>\delta</math></b> 147.80 (O-C), 145.80 (HO-C), 134.71, 120.20, 115.49, 111.85 (Arom.), 66.89 ( $\text{H}_2\text{C-O}$ ), 64.49 (C-N), 56.04 ( $\text{H}_3\text{C-O}$ ), 51.14 ( $\text{H}_2\text{C-N}$ ), 19.95 ( $\text{CH}_3$ ).

Durante la experimentación se obtuvo un subproducto (amina terciaria) de la reacción. Los resultados se dan a continuación.

El IR muestra resultados diferentes a los compuestos anteriores: En la banda 2969.26 str indica el enlace C-H, esta banda pertenece al carbono quiral presente en la molécula, 1511.63 str C-N, 1221.06 str enlace C-O que pertenece al grupo metoxi, 1109.08 OH. Estos resultados indican la presencia de un compuesto diferente.

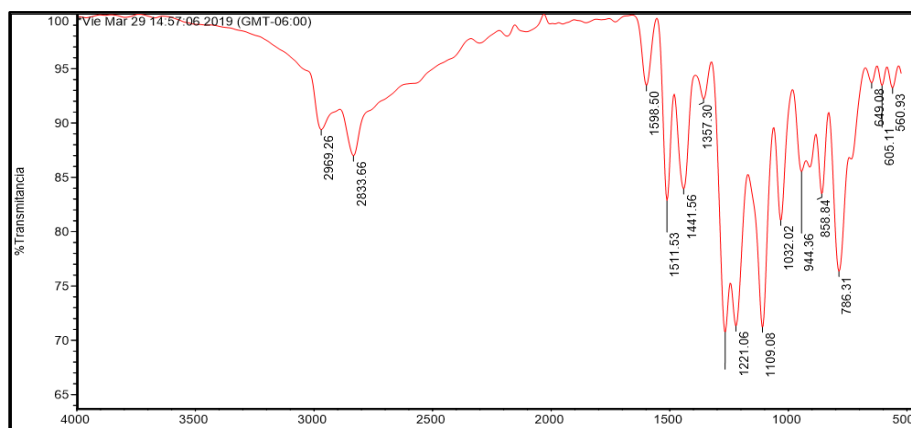


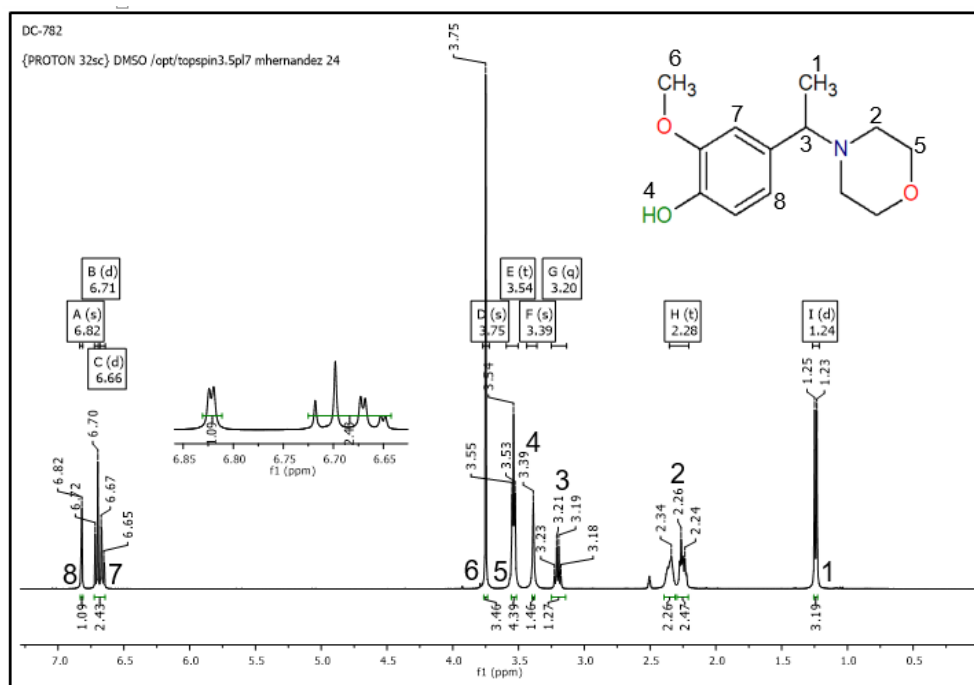
Figura 51. IR LQM 782





El espectro de RMN de hidrógeno nos dio señales en el desplazamiento 6.82, 6.71 y 6.66 indicando la presencia del anillo aromático, en 3.75 la señal que se presenta como un singulete y el cual pertenece al grupo metoxi ya que integra para 3H; en el desplazamiento 3.54 se presenta un triplete que integra para 4H es un indicativo de la presencia de la morfolina, el singulete en 3.39 señala 1H y este pertenece al OH presente en el ácido ferúlico, la señal en 3.20 indica un quarteto y solo integra para 1H, dicha señal pertenece al hidrógeno que se encuentra unido al carbono quiral el cual se encuentra unido a un CH<sub>3</sub> es por eso que da una señal en forma de quarteto. En 2.28 se observa un triplete que integra para 4H, esta señal pertenece a los hidrógenos unidos al C del enlace C-O presente en la morfolina, por tanto el ácido ferúlico si se unió correctamente a la amina, sin embargo no se unió en el sitio esperado.

Por último la señal en 1.24 el cual presenta 3H y está presente en forma de doblete nos señala la presencia de un carbono CH<sub>3</sub>.



**Figura 52. RMN <sup>1</sup>H LQM 782**

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C muestra desplazamientos en 147.80, 145.80, 134.71, 120.20, 115.49 y 111.85, indican el anillo aromático, siendo la señal 147.80 el carbono unido al metoxi, el 145.80 el carbono unido al grupo hidróxido, la señal que se encuentra en el desplazamiento 134.71 indica el carbono que se encuentra unido al carbono quiral.



Posteriormente la señal en 66.89 corresponde al enlace oxígeno-carbono que pertenece a la morfolina, la señal en 64.49 corresponde al carbono quiral, la señal en 56.04 corresponde al metoxi; el carbono unido al nitrógeno del anillo heterocíclico se encuentra en 51.14, finalmente la señal en 19.95 corresponde al CH<sub>3</sub>.

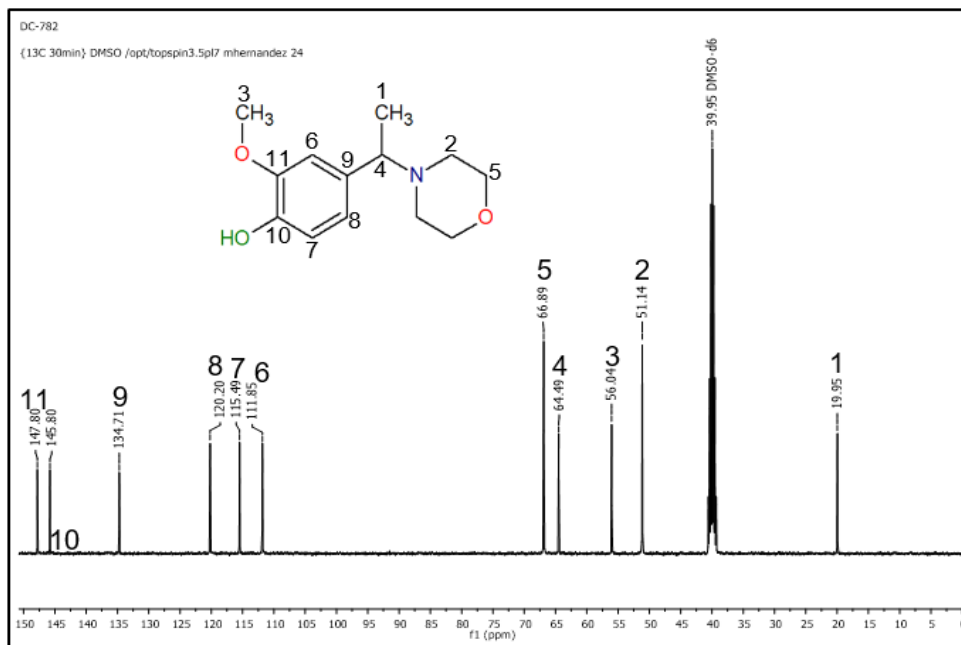


Figura 53. RMN <sup>13</sup>C LQM 782

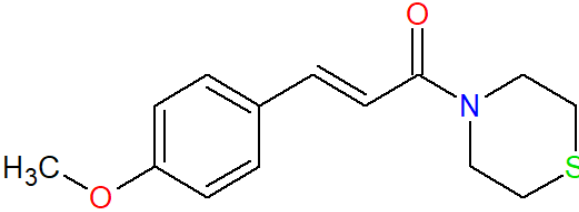
### LQM 783

Tabla 9. Resultados espectroscópicos IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y EM del compuesto LQM 783

3-(4-bromofenil)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.
<b>IR (Diamante, V<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):</b> 2953.63 (C-H), 1645.68 (C=O), 1603.48 (C=C). <b><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO)</b> δ 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 36.8 Hz, 4H). <b><sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO)</b> δ 164.84 (C=O), 143.00 (-CH=), 140.80 (-C=C), 134.87, 132.30, 130.58, 123.23, 120.65, 119.31 (Arom), 66.64 (CH <sub>2</sub> -O), 46.07 (CH <sub>2</sub> -N). EM m/z= 295 (M) <sup>+</sup> , 296.02862 (M+1H) <sup>+</sup> .

## LQM 791

Tabla 10. Resultados espectroscópicos IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EM del compuesto LQM 791


3-(4-metoxifenil)-1-(tiomorfolina-4-il)prop-2-en-1-ona.
<b>IR (Diamante, <math>V_{\max}</math>, <math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 2906.58 (C-H), 1637.82 (C=O), 1587.70 (C=C), 1168.79 (H <sub>3</sub> C-O-). <b><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO) <math>\delta</math></b> 7.68 (d, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 7.48 (d, $J$ = 15.3 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 15.3 Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (d, $J$ = 16.8 Hz, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (s, 4H). <b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (101 MHz, DMSO) <math>\delta</math></b> 165.38 (C=O), 142.14 (-CH=), 115.94 (-CH=), 160.90, 130.18, 128.21, 114.62 (Arom), 55.72 (CH <sub>3</sub> ), 44.83 (H <sub>2</sub> C-N), 27.15 (H <sub>2</sub> C-S).

### 6.2.2. Rayos X

Se realizó el estudio de difracción por Rayos X para corroborar si efectivamente se había obtenido el producto esperado y para determinar la estructura de la molécula.

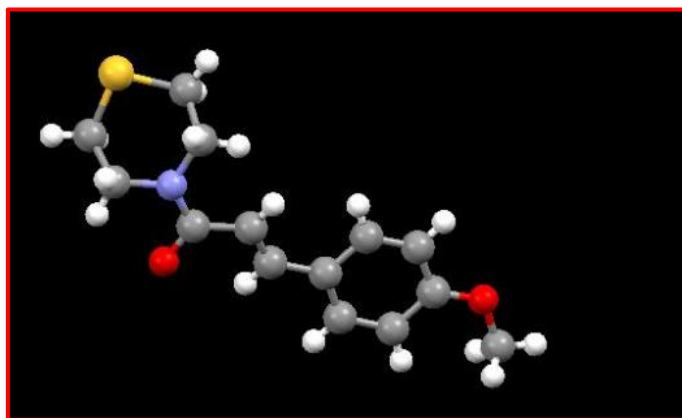
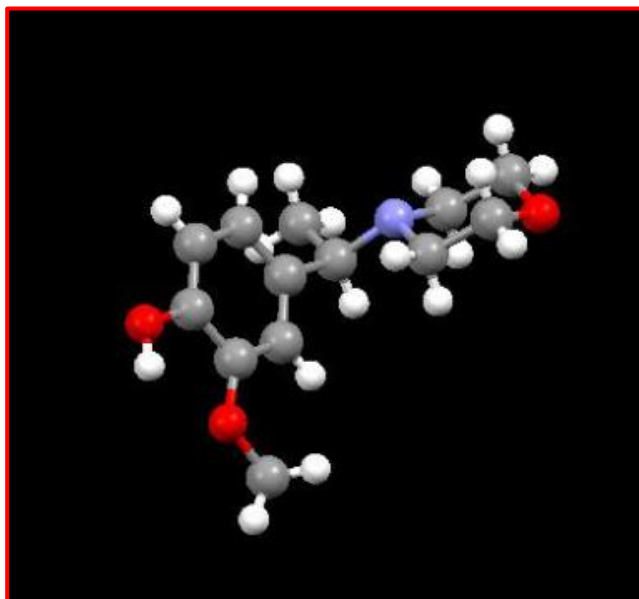


Figura 54. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del compuesto LQM 791



---

Posteriormente se realizó el estudio por Rayos X del compuesto LQM 782, para determinar la estructura obtenida.



**Figura 55. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del compuesto LQM 782**

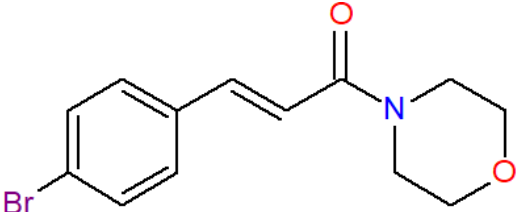


### 6.3. Resultados de búsqueda en PASS

Tabla 11. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 781

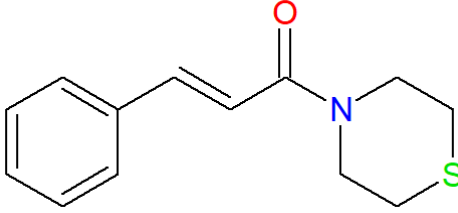
11 de 900 posible actividades con un porcentaje mayor a 60%	
% de Actividad	Actividad
79.4	Vasodilatador coronario
77.7	Vasodilatador periférico
74.1	Modulador de la citoquinas
74.0	Neuroprotector
72.6	Agonista de canales de calcio
71.2	Tratamiento de enfermedades vasculares
70.3	Vasodilatador, renal
68.8	Tratamiento para Enfermedad inflamatoria intestinal
67.4	Vasodilatador
61.7	Agonista del receptor de Sigma
60.4	Tratamiento para la isquemia del Miocardio

**Tabla 12. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 783**

	
9 de 900 posible actividades con un porcentaje mayor a 60%	
% de Actividad	Actividad
73.5	Vasodilatador coronario
72.1	Modulador de la citoquinas
70.9	Agonista de interleucina
66.4	Tratamiento para el desorden vascular (periférico)
65.6	Neuroprotector
64.6	Agonista de interleucina 1
64.3	Agonista de canales de calcio
63.3	Tratamiento de reestenosis
60.0	Antiviral (herpes)



**Tabla 13. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 790**

	
12 de 900 posible actividades con un porcentaje mayor a 60%	
% de Actividad	Actividad
75.7	Modulador de la citoquinas
74.3	Vasodilatador renal
73.5	Antiisquémico cerebral
70.5	Agonista de canales de calcio
67.7	Antiisquémico
65.7	Promotor de insulina
65.2	Neuroprotector
64.1	Agonista de interleucina 1
61.7	Antiulceroso
60.9	Tratamiento para el desorden cognitivo
60.3	Vasodilatador periférico
60.1	Vasodilatador coronario



**Tabla 14. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 791**

9 de 900 posible actividades con un porcentaje mayor a 60%	
% de Actividad	Actividad
71.5	Vasodilatador renal
71.4	Modulador de la citoquinas
69.9	Antiisquémico cerebral
68.9	Agonista de canales de calcio
67.0	Antiisquémico
64.6	Neuroprotector
60.9	Vasodilatador coronario
60.7	Promotor de insulina
60.3	Agonista de interleucina 1

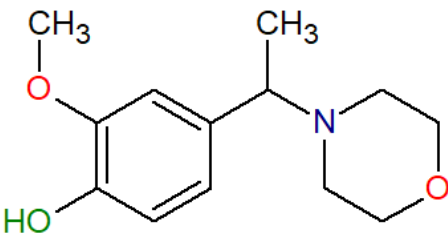
Las amidas obtenidas en la experimentación fueron analizadas en el programa PASS y arrojaron diversos resultados, de los cuales solo se reportaron los que tienen un porcentaje de actividad mayor al 60%. En cuanto a los resultados que se presentan en las tablas anteriores se observa en común la actividad vasodilatadora, por tanto se plantea que estos compuestos pueden poseer una actividad farmacológica como vasodilatador y principalmente ayudar en problemas como la enfermedad isquémica.

Por tanto se propone el estudio biológico de estas moléculas como un posible candidato a fármaco.





**Tabla 15. Predicción de posibles actividades biológicas en el programa PASS del LQM 782**

	
9 de 900 posible actividades con un porcentaje mayor a 60%	
% de Actividad	Actividad
83.7	Inhibidor de la permeabilidad de la membrana
79.0	Antagonista de integridad de membrana
77.2	Cardiovascular analéptico
73.4	Antihipoxico
65.4	Tratamiento para el desorden vascular (periférico)
64.2	Inhibidor de la liberación alfa del factor de necrosis tumoral
61.6	Analgesico
61.0	Anestésico general
60.3	Tratamiento para el desorden de Alzheimer

El compuesto LQM 782 también se analizó en el programa PASS, y en cuanto los resultados obtenidos comparado con las predicciones pasadas se puede observar una diferencia significativa; sin embargo esta nueva estructura presenta varios campos de aplicación en las que se puede hacer un estudio más amplio, por tanto no se descarta que esta molécula pueda ser una nueva candidata a fármaco.



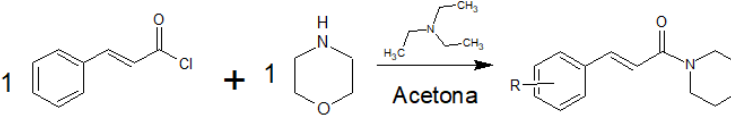
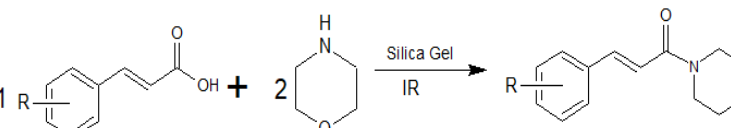
## 7. Análisis de Resultados

### 7.1. Síntesis

En este trabajo, se llevó a cabo la obtención de los compuestos LQM 781, 783, 790, 791 y 782, mediante la modificación a metodologías ya reportadas para la obtención de dichos compuestos; es por esto que se propuso la utilización de luz infrarroja como fuente de energía, además se planteó la obtención de los compuesto partiendo del ácido carboxílico correspondiente. Dichos cambios arrojaron resultados muy buenos e incluso se logró obtener rendimientos de hasta el 70%, y esto al ser comparado con las otras metodologías resulta ser mucho mejor.

A continuación en la siguiente tabla se muestra la comparación entre la metodología aplicada en este trabajo y la metodología reportada.

**Tabla 16. Comparación de una metodología reportada con la metodología empleada**

Reacción	Condiciones y Tiempo de Reacción	Rendimiento (%)
 <p>Prasanthi, G., Prasad, K., &amp; Bharathi, K.(2018)</p>	25°C 10-12 h	57%
 <p>R: 4-MeO, 4-Br</p>	120-140°C 30 min	88.65%

En la metodología se propone la utilización del IR como fuente de energía, dando resultados favorables ya que con esta propuesta de calentamiento, se observa que los tiempos de reacción disminuyen y en la mayoría de los casos el rendimiento aumenta, esto es posible debido a que este tipo de energía comparada con otros

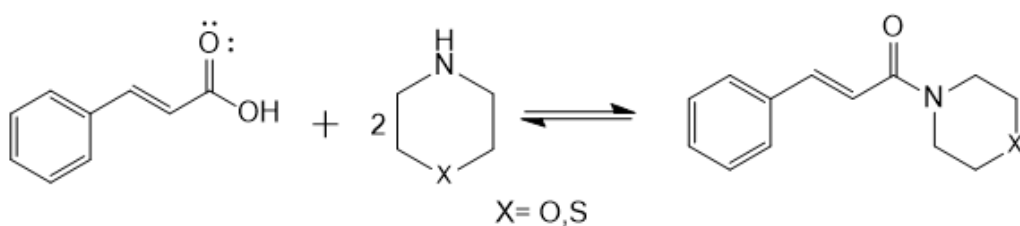


métodos convencionales, promueve un calentamiento más uniforme además de que es un sistema de calentamiento mucho más barato comparado con otros sistemas más especializados.

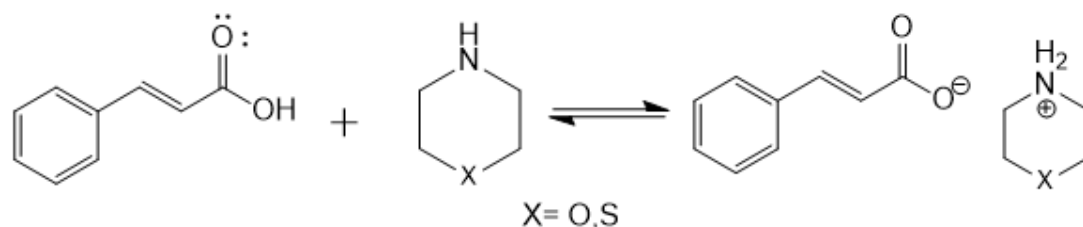
Otra razón por la cual se puede observar el aumento del rendimiento en la reacción, es debido a que la síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos suele ser una reacción más directa permitiendo así la obtención de un compuesto más fácil de purificar.

Cabe mencionar que la obtención de amidas a partir de ácido carboxílico suele tener ciertas desventajas, entre ellas es la formación de la sal por ello es necesario aumentar la temperatura para promover la pirólisis y con ello la ruptura del equilibrio para favorecer la formación de la amida, sin embargo este procedimiento debe tener un control de la temperatura ya que al incrementarse, ésta produce que los compuestos se carbonicen. Por tanto la temperatura debe ser la necesaria para que se promueva la eliminación de agua, pero no debe rebasar los 160°C. Con esta limitante la sal no se elimina por completo de la reacción, es por ello que se añade Sílica Gel por su capacidad como absorbente; Este nuevo implemento ayudó a disminuir la cantidad de sal, aumentando la cantidad de formación de la amida y mejorando el rendimiento.

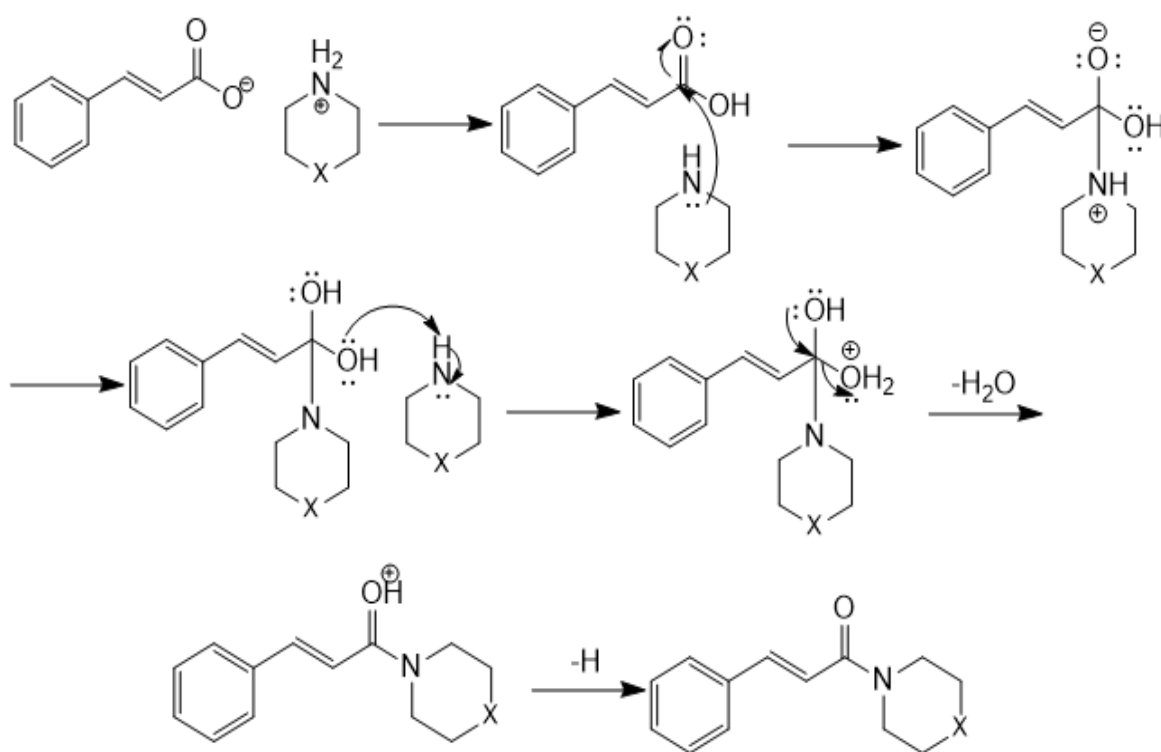
A continuación se presenta la propuesta de mecanismo de reacción para la siguiente reacción general:



El primer paso de la reacción ocurre a temperatura ambiente en un equilibrio ácido-base formando una sal de amonio; esto ocurre cuando los electrones libres de la amina (morfolina o tiomorfolina), toman el hidrógeno del ácido carboxílico, dejando al nitrógeno con una carga positiva y al oxígeno con una carga negativa. formando una sal orgánica.



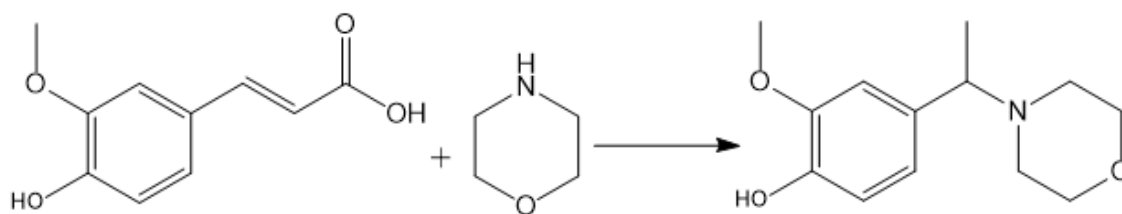
Posterior a esto cuando se somete la reacción a temperaturas mayores a 100°C se empieza a formar la amida debido a la pirólisis a la que se somete la sal; con ello se rompe el equilibrio, se elimina una molécula de agua y se forma el compuesto deseado.



Cabe destacar que el exceso de amina en la reacción permitió incrementar el rendimiento. Con esto se puede decir que la técnica empleada en este trabajo suele ser sencilla, económica y da mejores resultados.

### LQM 782 (AMINA)

La propuesta de mecanismo que se menciona anteriormente puede explicar el resultado de los compuestos LQM 781, 783, 790 y 791. Sin embargo en el caso del compuesto LQM 782 se formó un subproducto y en vez de que se formara la amida como en los casos anteriores se formó una amina.



**Figura 56. Reacción General de formación del compuesto LQM 782**

Este nuevo subproducto principalmente se debe a los sustituyentes del ácido ferúlico permitiendo así una reacción en la posición 1,4.



---

## 8. Conclusiones

- ✓ Se llevó a cabo la síntesis de 5 diferentes compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico utilizando como fuente de energía luz infrarroja obteniendo 4 amidas y 1 amina terciaria.
- ✓ La metodología empleada en este trabajo ha logrado aumentar el rendimiento en la reacción, además de disminuir tiempos y costos en la misma.
- ✓ Los productos fueron caracterizados satisfactoriamente mediante métodos espectroscópicos (IR, H<sup>1</sup> RMN, C<sup>13</sup> RMN en algunos casos Rayos X y EM); demostrando así que las moléculas sintetizadas corresponden a las esperadas.
- ✓ Se realizó el estudio teórico para predecir la actividad biológica y el posible campo de aplicación de los compuestos obtenidos en este trabajo, obteniendo resultados cualitativos indicando que las moléculas sintetizadas poseen una variedad de actividades biológicas principalmente puede poseer aplicaciones en patologías del corazón en las cuales se destaca la isquemia coronaria.



---

## ***9. Prospectiva***

- Se plantea que se realice una serie de los compuestos que poseen el grupo amida, utilizando otros sustituyentes para realizar diferentes pruebas y con ello tener una mayor posibilidad de posibles moléculas candidatas a fármacos.
- Se expone la utilización de otros derivados del ácido cinámico que posean al grupo hidróxido como sustituyente para su observación y la posible obtención de una nueva serie de compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos derivados del ácido cinámico.
- Se espera realizar un estudio teórico más cuantitativo para el descubrimiento de nuevas posibles aplicaciones, así como conocer de manera más aproximada si los compuestos sintetizados en este trabajo poseen las actividades biológicas indicadas anteriormente.
- Se propone realizar las pruebas biológicas para observar si presentan efectividad contra enfermedades del corazón principalmente en la cardiopatía isquémica.



---

## 10. Referencias

1. A. Gabriel. (2010). Compuestos derivados del ácido shikimico. Universidad de Antioquia. Medellín Colombia.
2. Atkins J. y Jones, L., (2012). Principios de Química. Los caminos del descubrimiento, 5ª edición. Madrid, Médica Panamericana: 710-711.
3. Berger S., Braun S. (2004). 200 and More NMR Experiments. A Practical Course. Wiley-VCH.
4. Bertram Katzung G., (2014), Farmacología básica y clínica. 10ª edición. México D.F., El Manual Moderno: 435-440.
5. Brown, L. Emsley. Solid-State NMR. (2003). Handbook of Spectroscopy, Vo-Dinh and Gauglitz.
6. Brunton L., Lazo S., Parker L. “Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica”. 13ª Edición. McGraw Hill. 2017.
7. Bryce, G. M. Bernard, M. Gee, M. D. Lumsden, K. Eichele, R. E. Wasylishen. Practical Aspects of Modern Routine Solid-State Multinuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: One-Dimensional Experiments. Can. J. Anal. Sci. Spectroscopy. 2001, 46:46-82
8. Camps García P., (2005), Fundamentos de Síntesis de fármacos, Barcelona, UNIV DE BARCELONA.
9. Carrión-P. C. Prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Instituto Nacional de Salud Pública. 2011, 3 (2):26-30.
10. Castro-Serralde E et al. Estilos de vida y factores de riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica Rev. EnfermInstMex Seguro Soc. 2017, 25(3):189-200.
11. Chang. (1973). Principios Básicos de Espectroscopía, McGraw-Hill, New York
12. Claramunt Vallespi, R.M (2013): Química Biorgánica y productos naturales. Madrid: UNED. Universidad Nacional de Educación a distancia.
13. Claridge, T. D. W. (2009). High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, 2ª Edition, Elsevier Science.
14. Crew, P., Rodríguez, Jaspars, M. (1998). Organic Structure Analysis. Oxford University Press. Nueva York, 317-347.
15. Duer M. (2004). Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy. Blackwell Publishers.
16. Ferez. (1997). La circulación colateral coronaria en la cardiopatía Isquémica. México, Interamericana.





17. Flores-Conde M. I., Reyes L., Herrera R., Rios H., Vazquez M. A., Miranda R., Tamariz J., Delgado F. Highly Regio- and Stereoselective Diels-Alder Cycloadditions via Two-Step and Multicomponent Reactions Promoted by Infrared Irradiation under Solvent-Free Conditions. *Int. J. Mol. Sci.*, (2012) 13, 2590-2617.
18. Friebolin, Horst. (2004). *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH, Fourth, Completely Revised and Updated.
19. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995, 92: 1326-31.
20. Giménez Salvador. Angina de pecho clínica y tratamiento. *farmacia profesional*, 2004, 18, (9). 52-58.
21. Harrison. (2016): *Principios de Medicina Interna*, (19ª edición ed.). México: Mc GRAW-HILL.
22. Hedvati. Cinnamic acid derived oxazolinium ions as novel cytotoxic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2002, 37 (7): 607-616.
23. Hilal-Dandan. Randa & Brunton. L, (2015), *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2<sup>da</sup> edición. México, McGraw-Hill.
24. Kerins DM. (2001). Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. En: *Goodman and Gilman. The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 10<sup>ma</sup> edition. New York: McGraw-Hill.
25. Kittel C. (2003). *Introducción a la física del estado sólido*. (3ª edición ed.). España: Reverté.
26. Kumar, Arya, Mukherjee, Singh, Prasad. Ghose, *Biochemistry*. 2005. 44: 1594.
27. Latarjet M., a. R. (2008). *Anatomía Humana*. (4ª edición ed.). China: Médica Panamericana.
28. Lei Liu, W.R. Cinnamic acid: A natural product with potential use in cancer intervention. *International Journal of Cancer*. 1995, 62, 345-350.
29. León M, Cordero A, Magallón R, Magán P, Luengo E, et al. Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida asociados a la aparición prematura de infarto agudo de miocardio. *RevEspCardiol*. 2011, 64 (6):527-529.
30. Lopez Herrera, Pino González M. The knoevenagel-doebner reaction on 2, 3-O-isopropylidene derivatives of d-ribo and d-manno-furanose. *Carbohydrate Research*. 1986, 152: 283-291.
31. Macías-Pérez, Beltran O, Vásquez-Garzón, Salcido-Neyoy, Martínez-Soriano P., Ángeles E., and, Villa-Treviño. The effect of caffeic acid phenethyl ester



- analogues in a modified resistant hepatocyte model. *Anti-Cancer Drugs*. 2013, 24: 394-405.
32. Martínez P. (2017). Síntesis y Actividad antineoplásica de derivados y/o análogos del ácido cinámico. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM: Tesis de Doctoral.
33. Martínez S., Macías P., Velázquez, Brígida, Pretelín, Ruiz, Abrego, Villa, Ángeles. Solvent-Free Synthesis of Carboxylic Acids and Amide Analogs of CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester) under Infrared Irradiation Conditions. *Green and Sustainable Chemistry*. 2015, 5: 81-91
34. McMurry J. (2012): *Química Orgánica*. 8ª edición. México. CENGAGE LEARNING
35. Merino, L.M. (2013). Producción de monoglicéridos por esterificación de glicerina con ácido cinámico y p-metoxicinámico. Madrid: Tesis Doctoral.
36. Milstein, D. Gunanathan, C., Yehoshua, B. "Direct Synthesis of Amides from Alcohols and Amines with Liberation of H<sub>2</sub>." *Science*: 2008, 317 (5839), 790-792
37. Montalbetti, A. G. N., & Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. 2005, 61 (40): 10827–10852.
38. Montes M. G. (2005). "Síntesis de Derivados Tiomorfolínico LQM 317, 318, 319, 320, 321 y 326, con actividad antihipertensiva". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM: Tesis de Licenciatura.
39. Morrison, R.T. y Boyd, R.N. (1998). *Química Orgánica*, 5ª Edición, México, Addison Wesley Longman de México, S.A. de C.V.,
40. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine anniversary*, 2012, 366, (1). 54-63.
41. Nam, YJ You, YD Kim, H Hong, HM Kim. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2001, 11 (9): 1173-1176.
42. OMS. Organización Mundial de la Salud 2020: En a) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> b) [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/)
43. Ozaki Y., Kawata, S., Eise, H.M. (2002). *Near-Infrared Spectroscopy. Principles, Instruments, Applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 11-39.
44. Patrono C, Collier B, and Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh.



- 
45. Poroikov V., Filimonov D. (2001) PASS User Guide. Poroikov, Filimonov & Associates.
  46. Poroikov V., Filimonov D. in QSAR and Molecular Modelling Concepts, Computational Tools and Biological Applications, ed. F. Sanz, J. Giraldo and F. Manaut, Prous Science Publishers, Barcelona, 1996, p. 49-50.
  47. Prasanthi, G., Prasad, K., & Bharathi, K.. CHEMISTRY Synthesis , evaluation , and molecular properties prediction of substituted cinnamoylpiperazine derivatives as potential antinociceptive and anticonvulsive agents. *Medicinal Chemistry Research*, 2018, (2).
  48. Pretsch, E., Bühlmann, P., Affolter, C., Herrera, A. (2002) Determinación estructural de compuestos orgánicos. Masson.
  49. Rodríguez C., (2012). Fichero Farmacológico. 1<sup>ra</sup> edición. México. MC GRAW-HILL.
  50. Rouessec A., Rouessec F. (2003). Análisis Químico: Métodos y Técnicas Instrumentales Modernas, Madrid: Mc Graw Hill.
  51. Rubinson, J., Rubinson, N, (2000). Análisis Instrumental. Madrid, Prentice Hall.
  52. Sanpedro K. (2014). Determinación de constantes de acidez de derivados tiorfórnicos con propiedades antihipertensivas. Universidad Nacional Autónoma Metropolitana. UAMI: Tesis de Doctorado
  53. Schrader. (1995). Infrared and Raman Spectroscopy, VCH, New York.
  54. Simoyan A.V. Activity of cinnamic acids derivatives and new methods for their synthesis. *Pharmaceutical Chemistry Journal of the USSR*. 1993, 27 (2): 92-100.
  55. Sirichi Adisakwattana, W. S. a. (2012). Cinnamic Acid and its Derivates inhibit Fructose- Mediated protein Glycation. . *International Journal of Molecular Science*, 1778-1789.
  56. Skoog, D.A, Hiller F.J, Nieman T.A. (2001) Principios de Análisis Instrumental. 5<sup>a</sup> Edición, Madrid. Mc Graw Hill,
  57. Smith, March, J. (2001). Reactions, mechanisms and structure. 5<sup>ta</sup> edition. E.U., John Wiley & Sons.
  58. Steinfeld. (1989). Molecules and radiation: An introduction to modern molecular spectroscopy, 2<sup>a</sup> edición, MIT Press, London.
  59. Stout D. M., Matier W. L., Reynolds R. D., and Brown B. S. Synthesis and antiarrhythmic and parasympatholytic properties of substituted phenols 3. Modifications to the linkage region (region 3). *J. Med. Chem.* 1985, 28:295-298.



- 
60. Stout D.M, Matier W. L., Barcelon-Yang C., Reynolds R. D. and Brown B. S. "Synthesis and antiarrhythmic and parasympatholytic properties of substituted phenols 2. Amides". *J. Med. Chem.* 1984, 27: 1347-1350.
  61. The Danish Verapamil Infarction Trial II DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990, 66: 779-85.
  62. Tietze, L.F. and Beifuss, U. (1991). The Knoevenagel Reaction. In: Trost, B.M., Ed., *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 341-394.
  63. Tortora G, Derrickson B. (2006): *Principios de Anatomía y Fisiología*. (11<sup>a</sup> edición ed.). Madrid: Médica Panamericana.
  64. Tsenka. (2007) Synthesis and biological activity of Cinnamic acids amides. Plenary Report, Faculty of mathematic & natural sciences.
  65. Velazco 2004: *Farmacología clínica y terapéutica médica*. Ed. Madrid, McGraw Hill Interamericana. p 216-217.
  66. Velázquez A. (2007). Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfolínicos de fenol. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM: Tesis de Doctoral.
  67. Wade I. (2012). *Química Orgánica*. 7<sup>a</sup> edición. Madrid: Pearson educación.
  68. Warren, Clayde, Greeves, Wothers. (2001). Nucleophilic substitution at the carbonyl group. *Organic Chemistry*. Oxford.
  69. Yang, D. Zeng, X.; Zhao, H.; Wang, X.; Pan, Z.; Li, Z. Silica Gel-Mediated Amide Bond Formation: An Environmentally Benign Method for Liquid-Phase Synthesis and Cytotoxic Activities of Amides *J. Comb. Chem.* 2010, 12 (3): 307- 310.
  70. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342:145-53.



---

## ***11. Anexos***

### **Anexo I**

#### **Equipos**

Balanza analítica Ohaus<sup>®</sup> Analytical Plus modelo AP110 de capacidad

La reacción se llevó a cabo utilizando una lámpara de luz infrarroja de capacidad 300 W

Lámpara UV Mineralight<sup>®</sup> modelo UVGL- 25 multibanda UV – 254/366 nm.

Rotavapor Buchi<sup>®</sup> modelo R-210 con un baño calentador modelo B-491.

El punto de fusión fue determinado en un aparato tipo MEL-TEMP<sup>®</sup>LaboratoryDevices.

Sonicador Digital UltrasonicCleaner modelo BME CD 4820.

Los espectros IR se realizaron en un equipo: NICOLET iS10 ThermoScientific adaptado con un accesorio Smart OrbitThermoScientific, con ventana de diamante, 30000-200 cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HETCOR Y HMBC) se obtuvieron en un equipo de 300 y 400 MHz

Los Espectros de Masas, se realizaron en un equipo JEOL The AccuTOF JMS-T100LC de ionización DART+

Los Rayos X se obtuvieron en un difractómetro marca Bruker.

#### **Software:**

- ChemSketch Ver 12.0
- ChemDraw
- Mercury
- Mnova NMR Ver. 6.2.0.
- OMNIC 8.0
- Pass Ver 1.703.

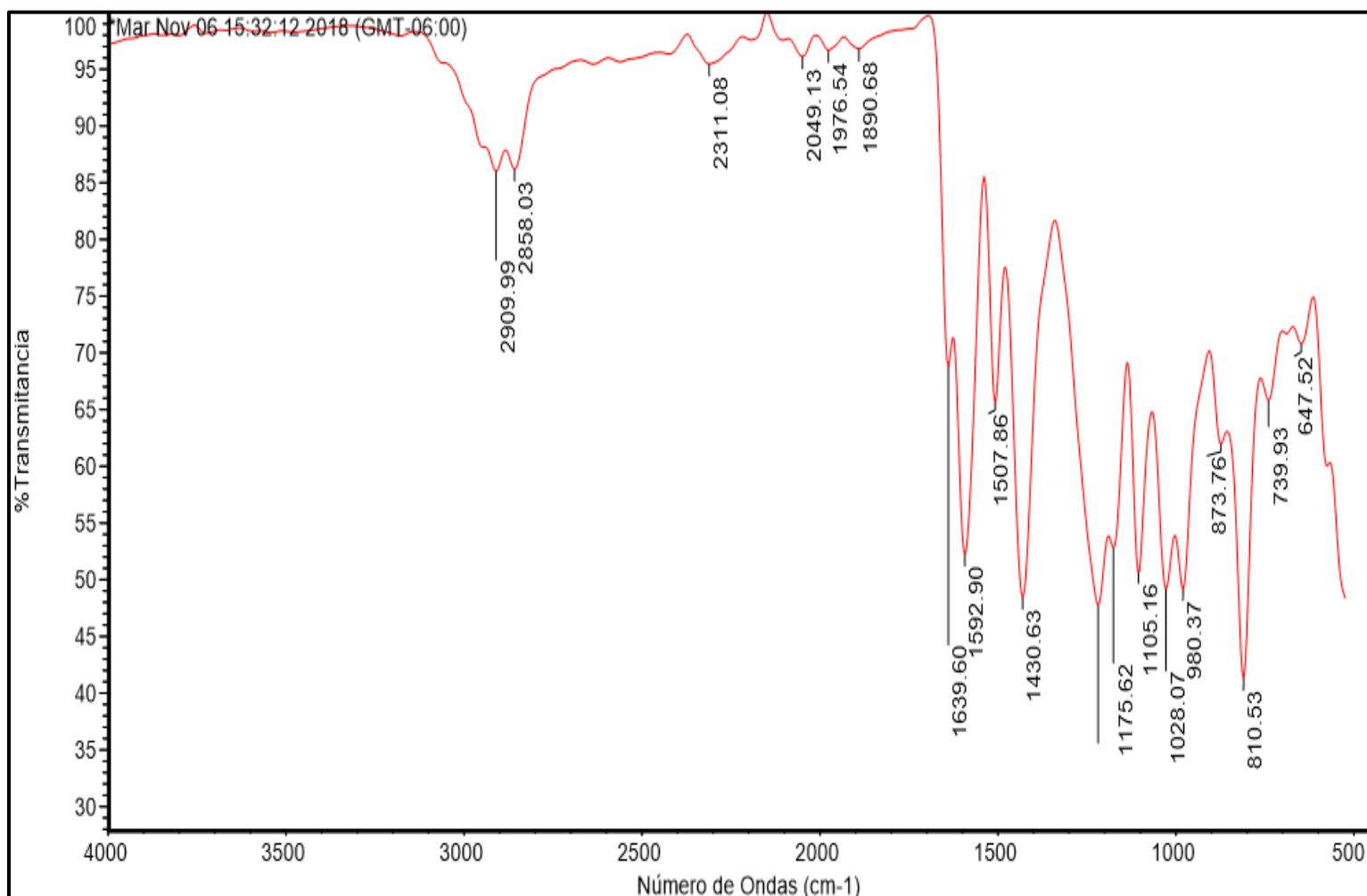


## Anexo II

Espectros de los productos sintetizados

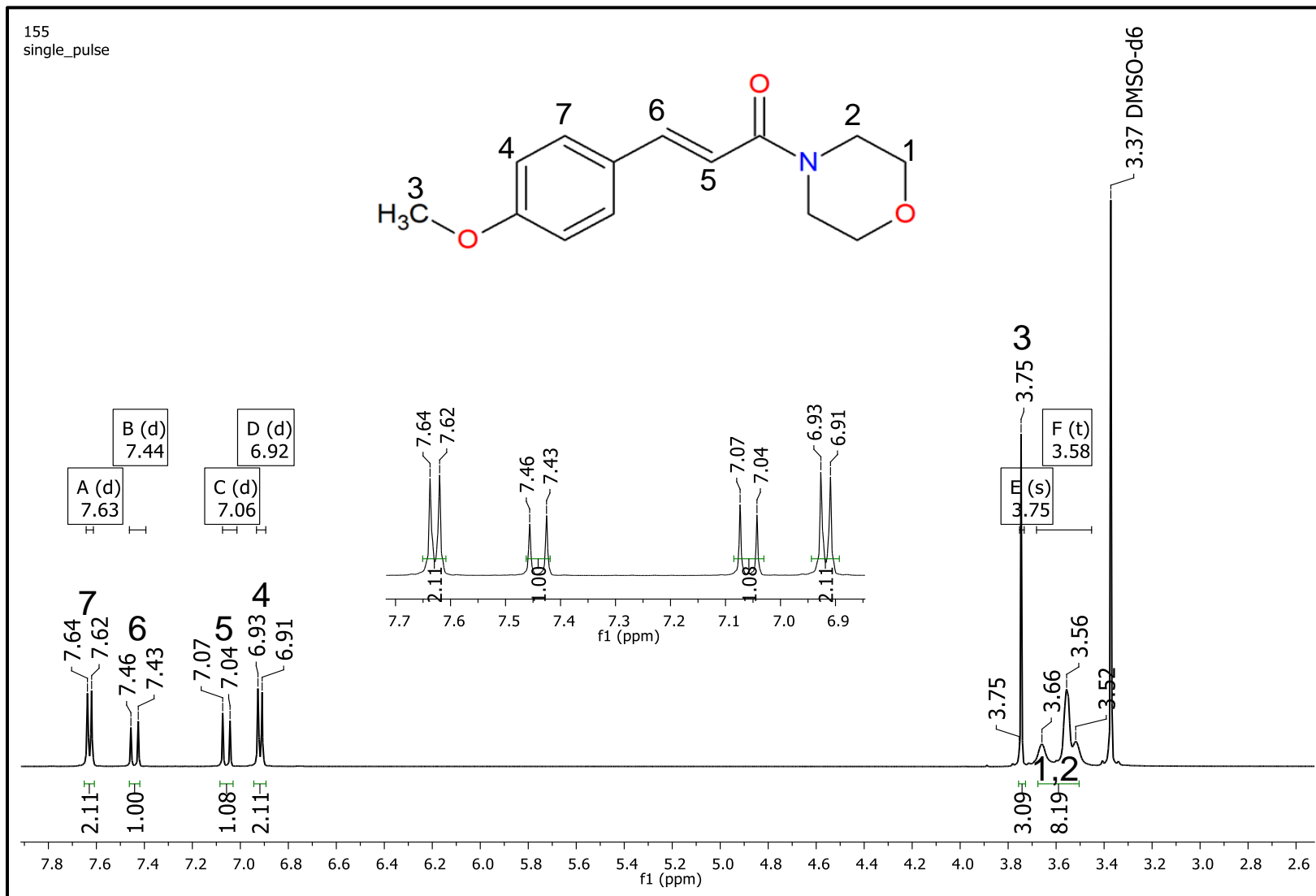
*LQM 781*

*Espectro de la absorción en la región de IR medio*



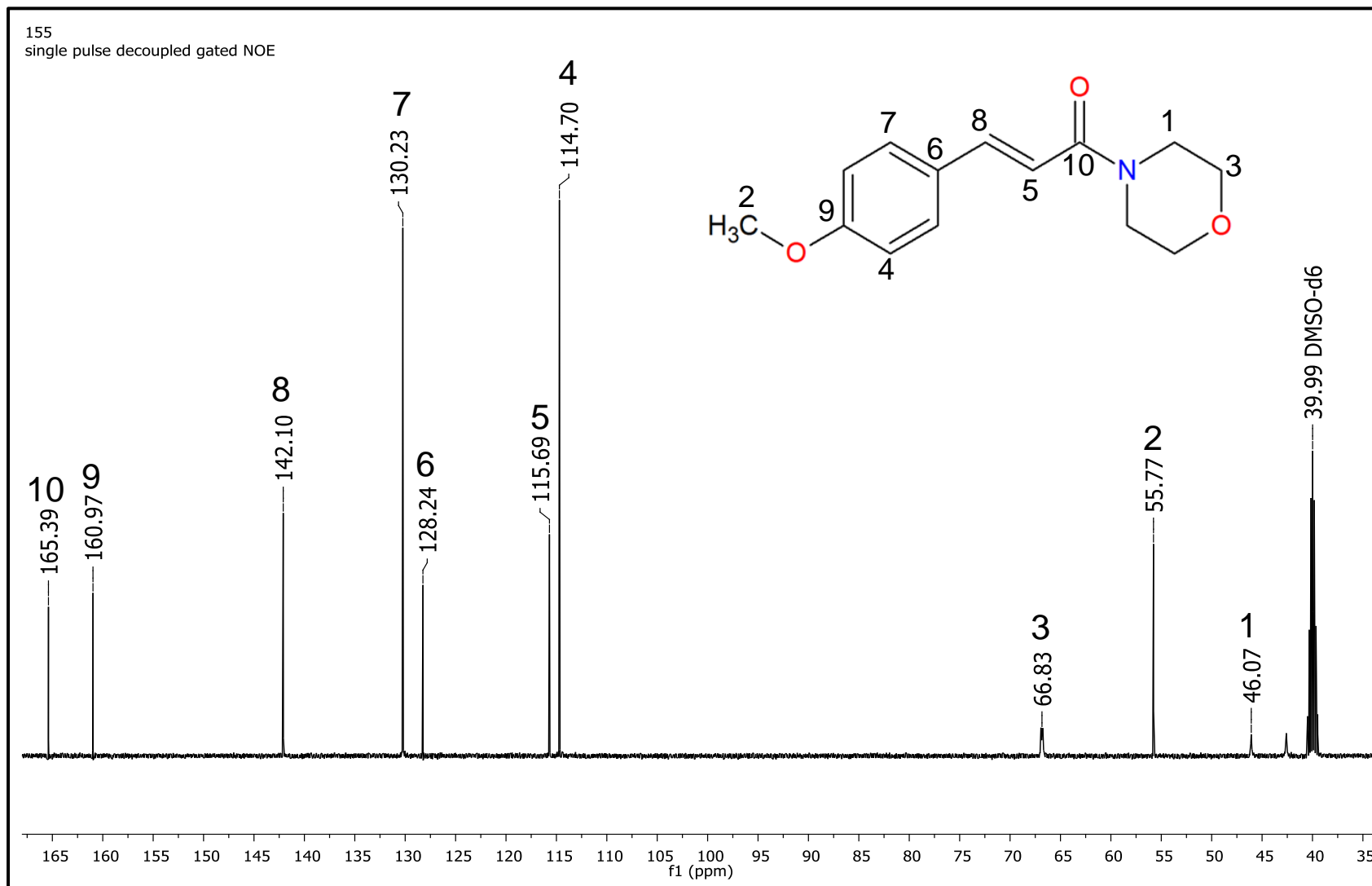


# Espectro de RMN <sup>1</sup>H





## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$







## Espectro de masas

Data:U-976 781

Sample Name:Dr. Marcos Hernandez / Diego Cruz

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[1.0%];Smooth..

Acquired:2/20/2019 12:14:52 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600

Created:2/20/2019 12:40:17 PM

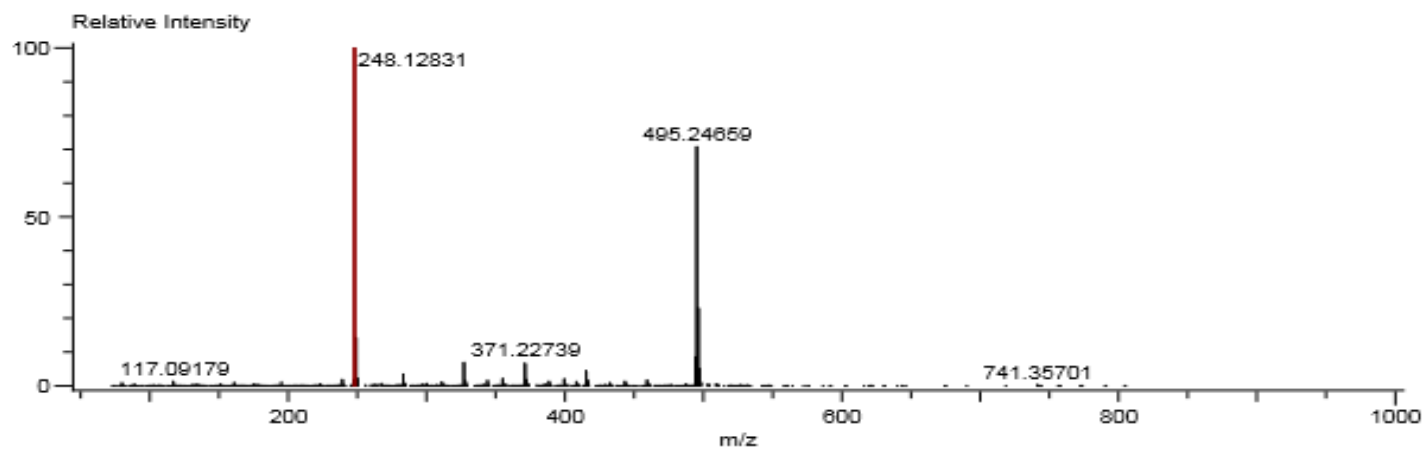
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:30.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 25.0 (Fracti...

Element:<sup>12</sup>C:1 .. 14, <sup>1</sup>H:1 .. 18, <sup>14</sup>N:0 .. 1, <sup>16</sup>O:0 .. 3

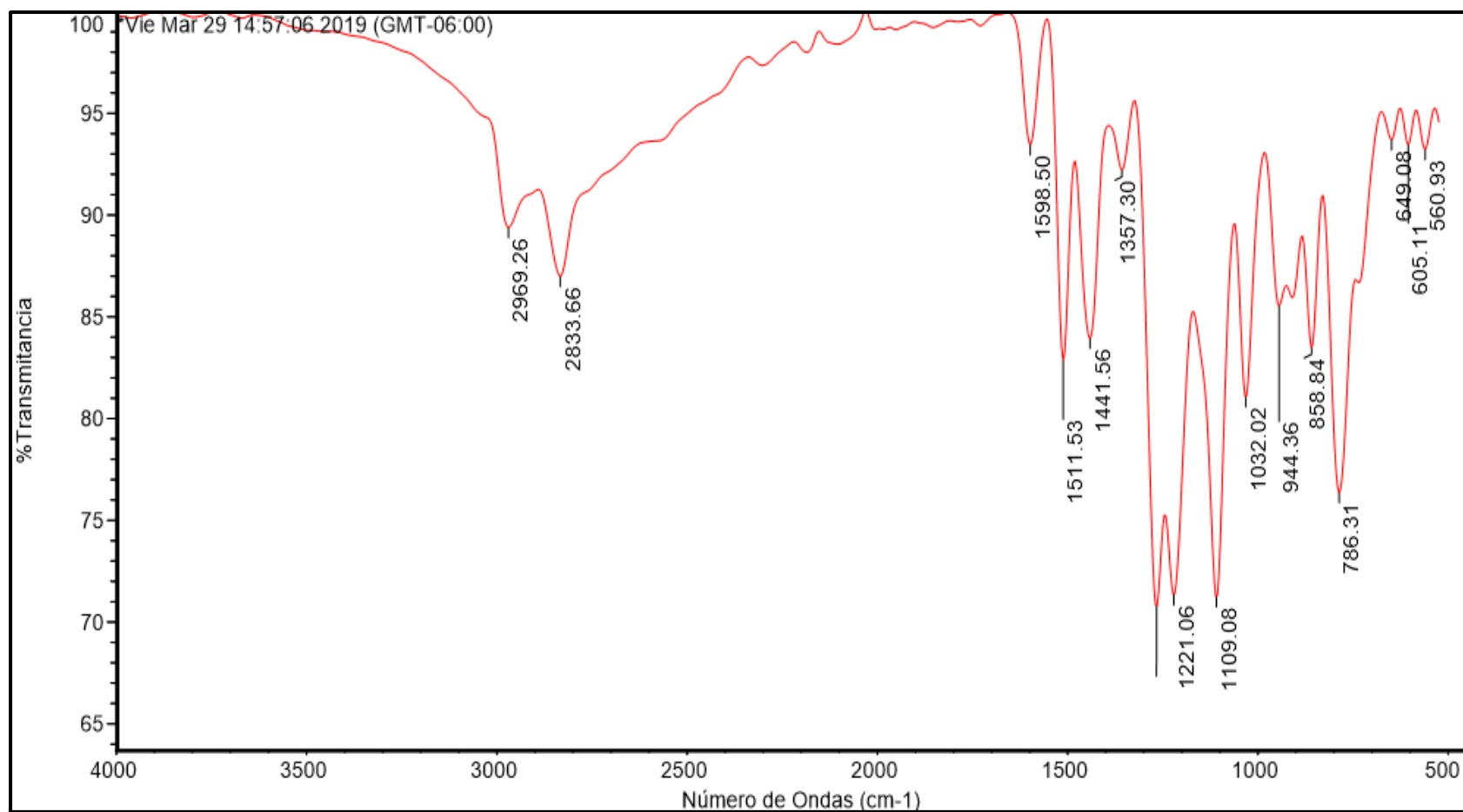


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
248.12831	1755661.36	248.12867	-0.36	-1.43	<sup>12</sup> C <sub>14</sub> <sup>1</sup> H <sub>18</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>3</sub>



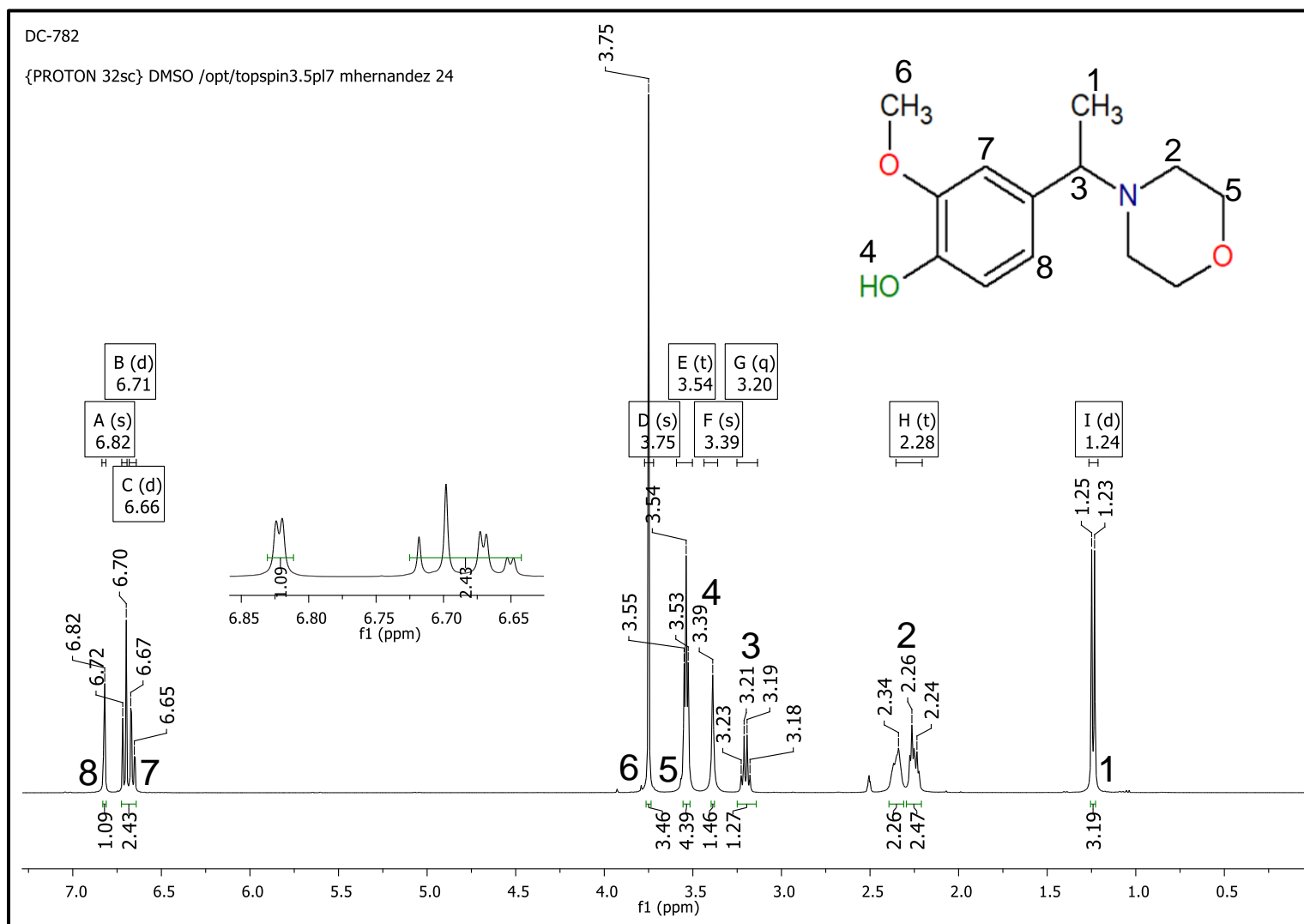
**LQM 782**

***Espectro de la absorción en la región de IR medio***



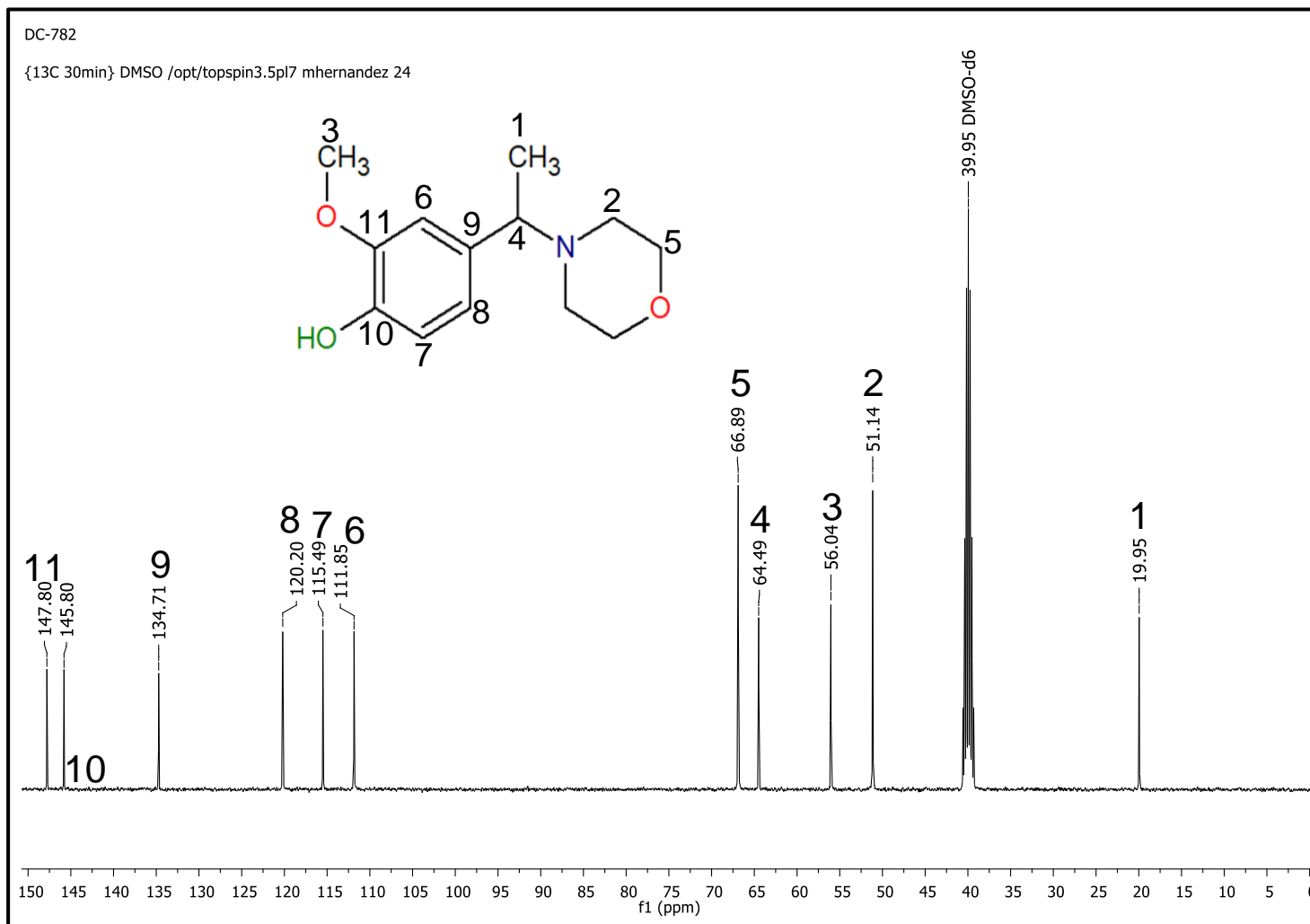


## Espectro de RMN $^1\text{H}$





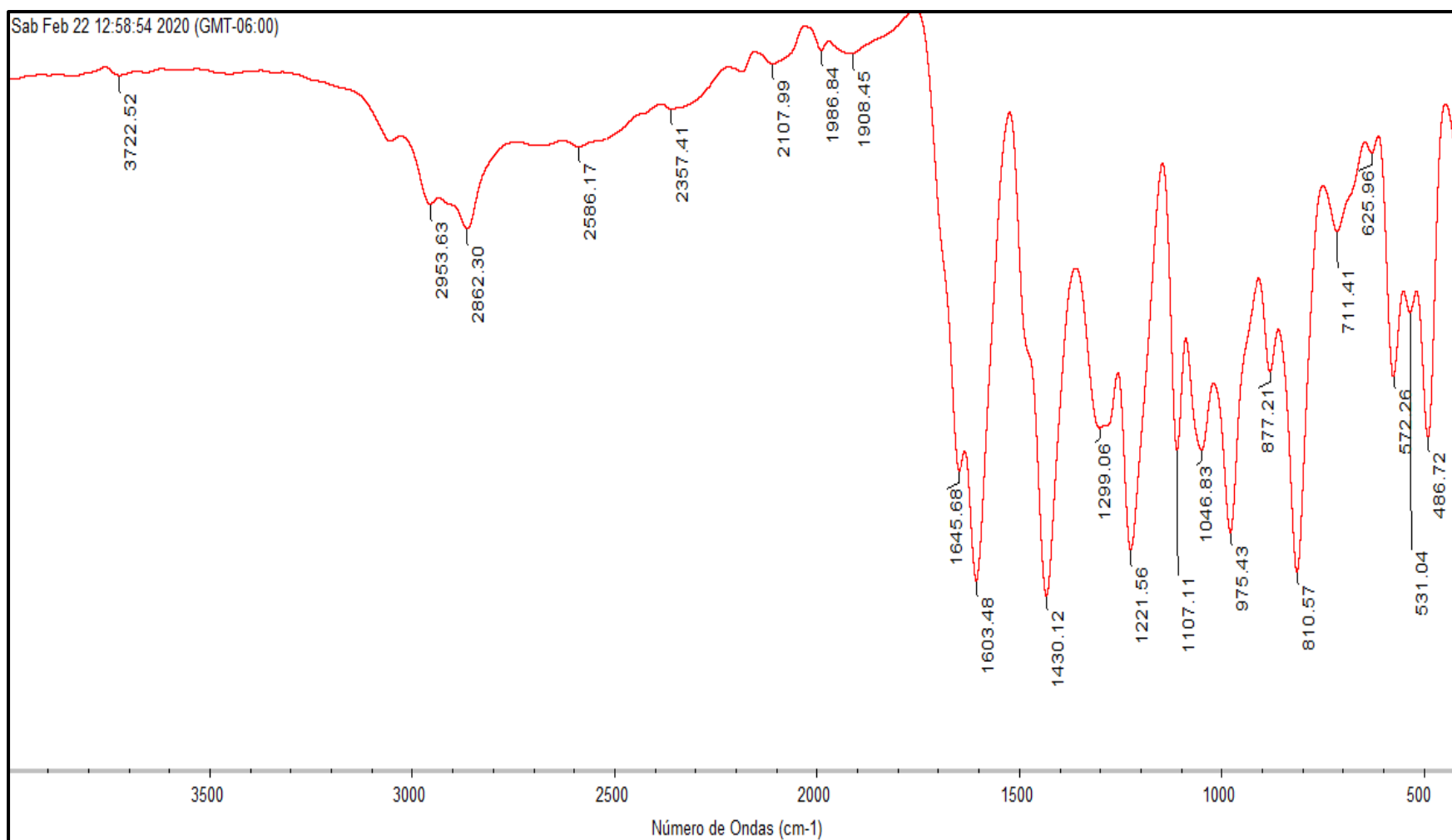
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$





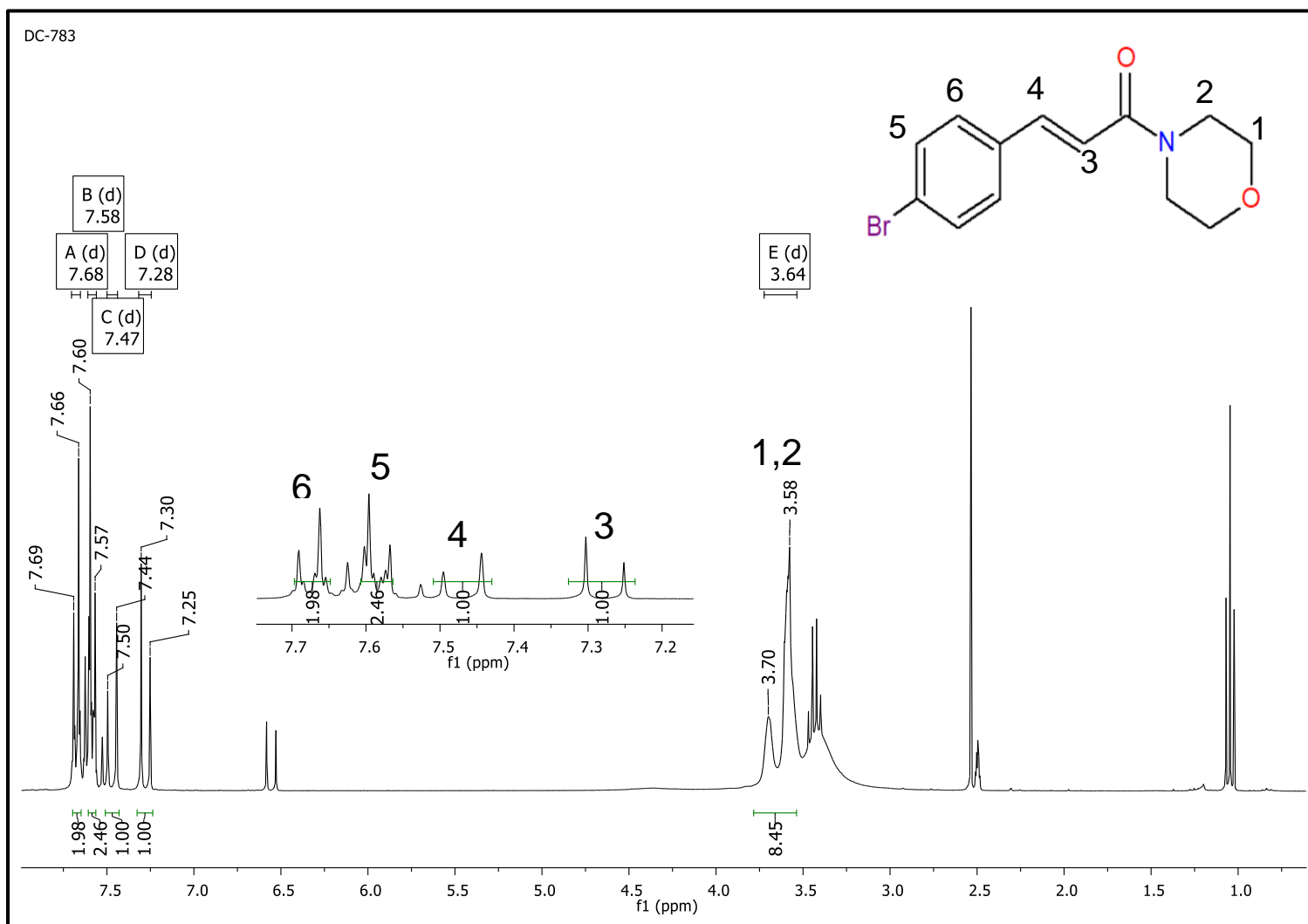
LQM 783

*Espectro de la absorción en la región de IR medio*



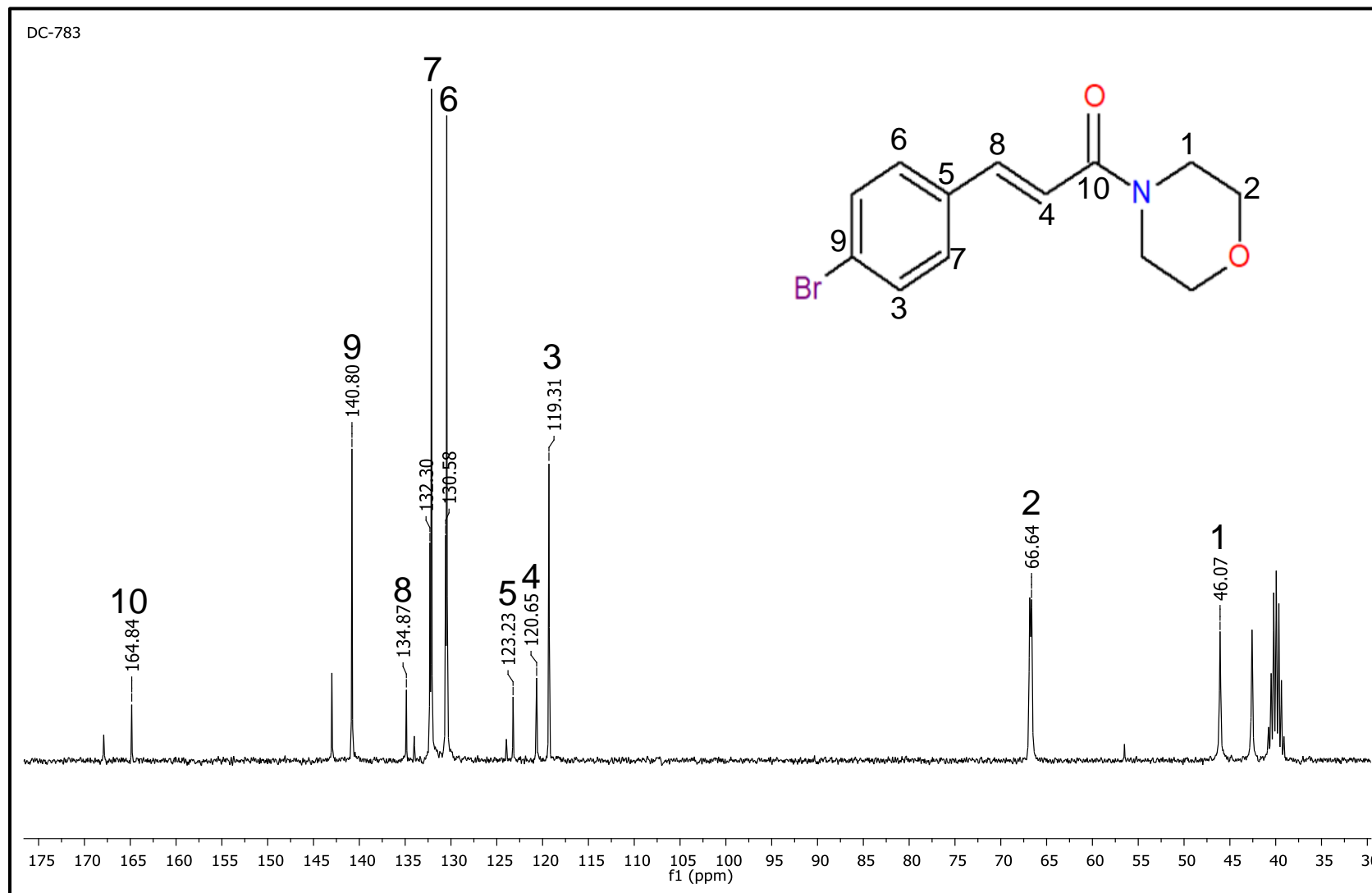


## Espectro de RMN $^1\text{H}$





## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$

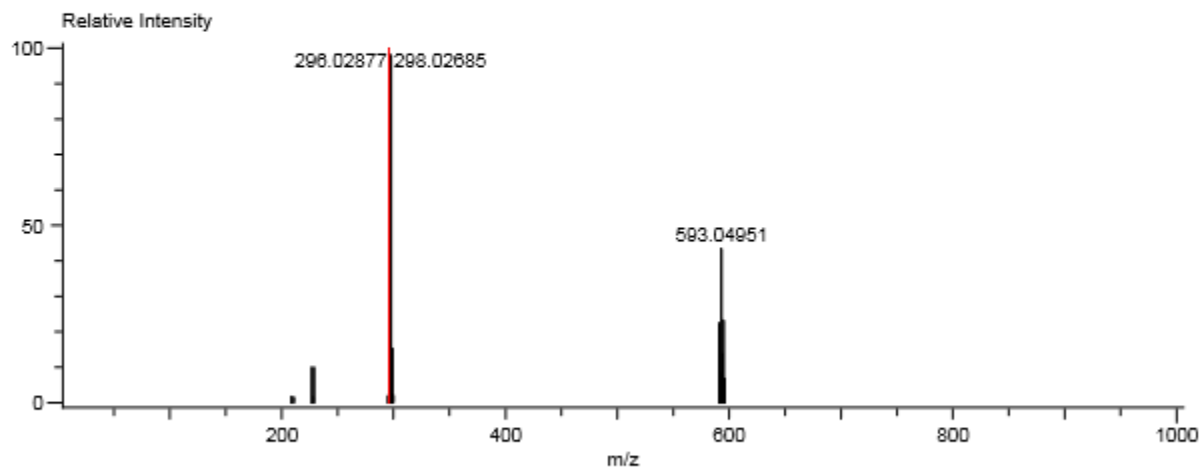




## Espectro de masas

Data:U-3044 DC-81C  
Sample Name:DR. MARCOS HERNANDEZ/DIEGO CRUZ  
Description:  
Ionization Mode:ESI+  
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];...  
Acquired:8/2/2019 1:39:23 PM  
Operator:AccuTOF  
Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
Created:8/2/2019 2:31:10 PM  
Created by:AccuTOF

Charge number:1  
Tolerance:5.00(mmu)  
Element:<sup>12</sup>C:1 .. 13, <sup>1</sup>H:1 .. 15, <sup>79</sup>Br:0 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 1, <sup>16</sup>O:0 .. 2  
Unsaturation Number:0.0 .. 100.0 (Fra...



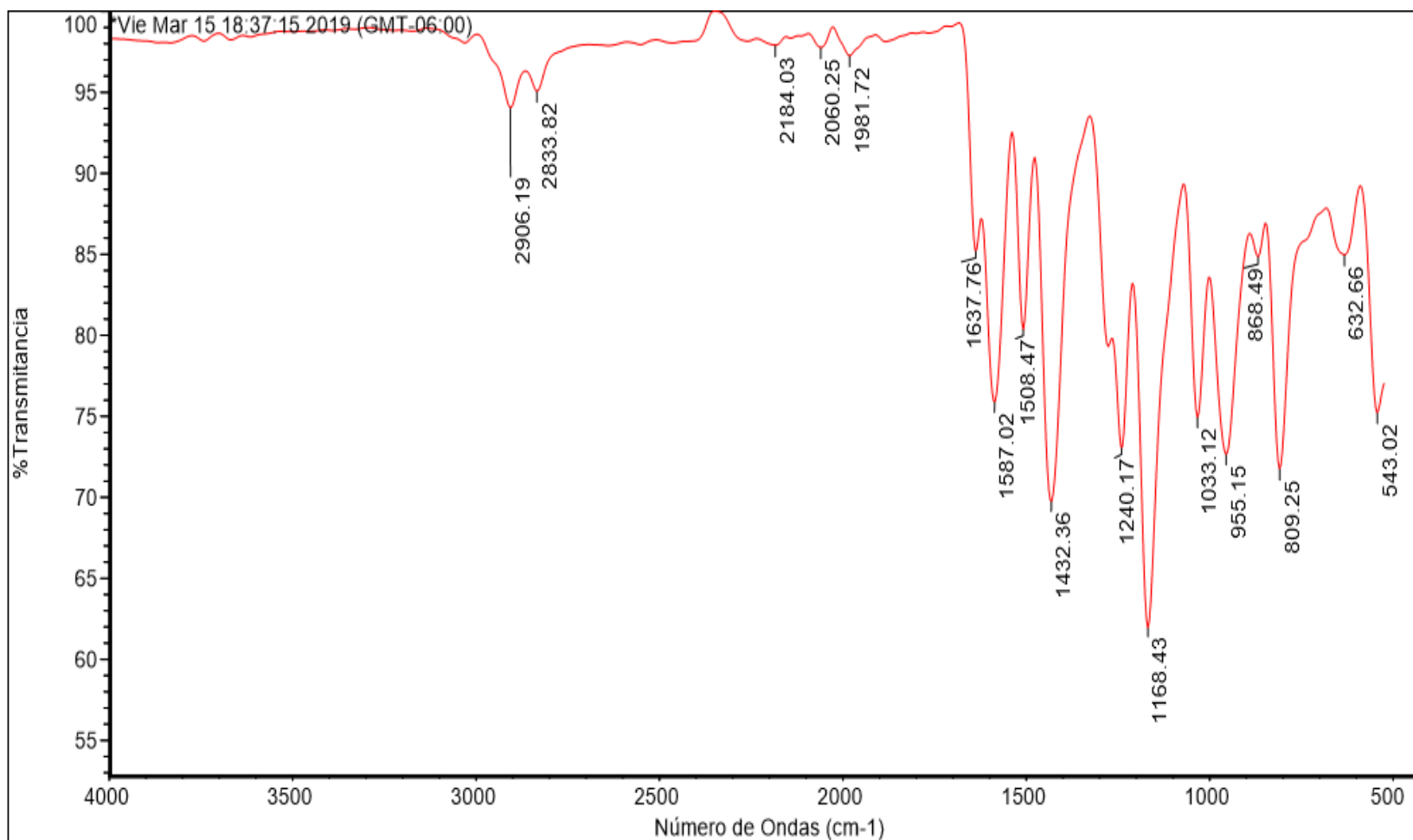
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
296.02877	113748.11	296.02862	0.15	0.51	<sup>12</sup> C <sub>13</sub> <sup>1</sup> H <sub>15</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>





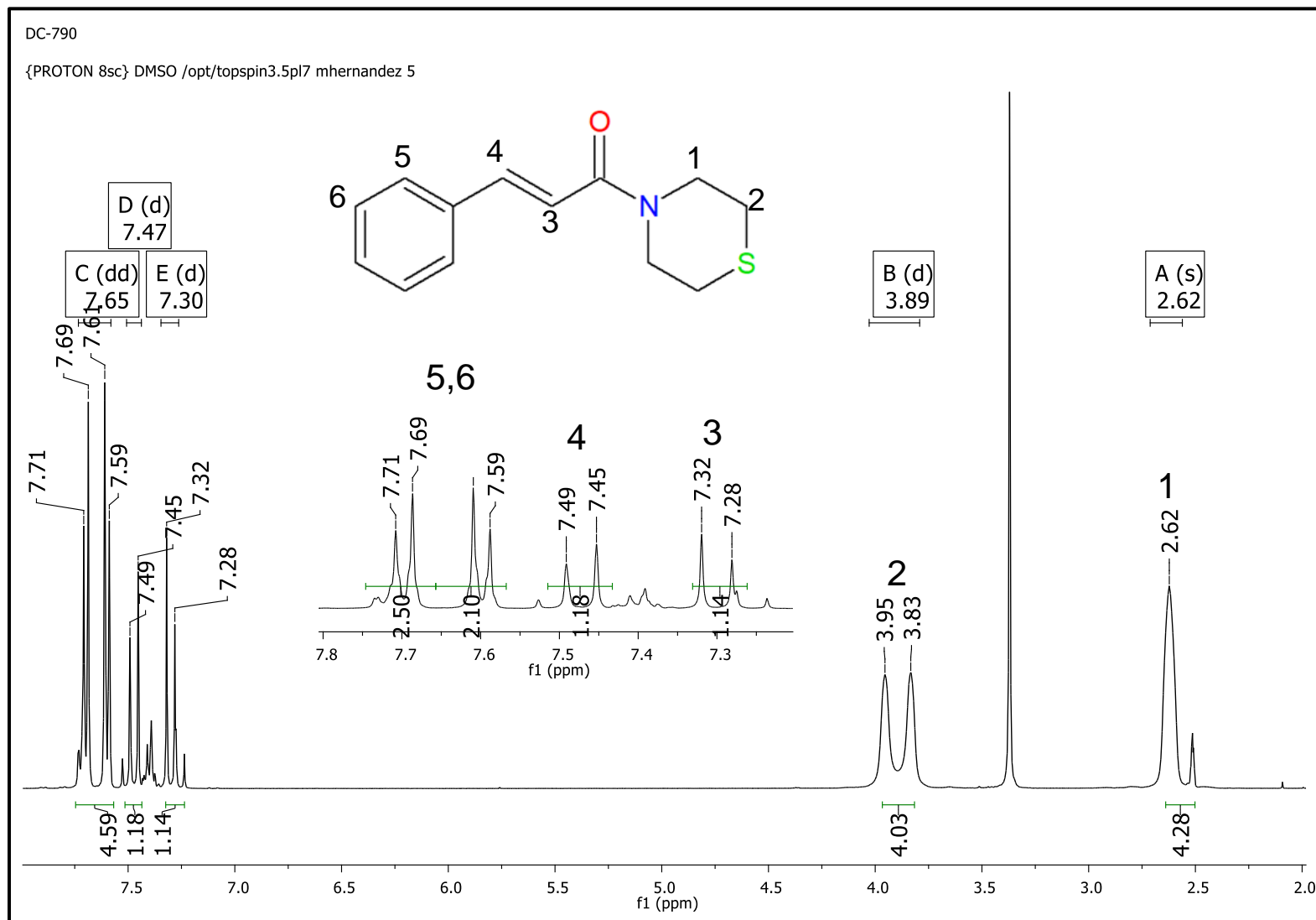
**LQM 790**

***Espectro de la absorción en la región de IR medio***



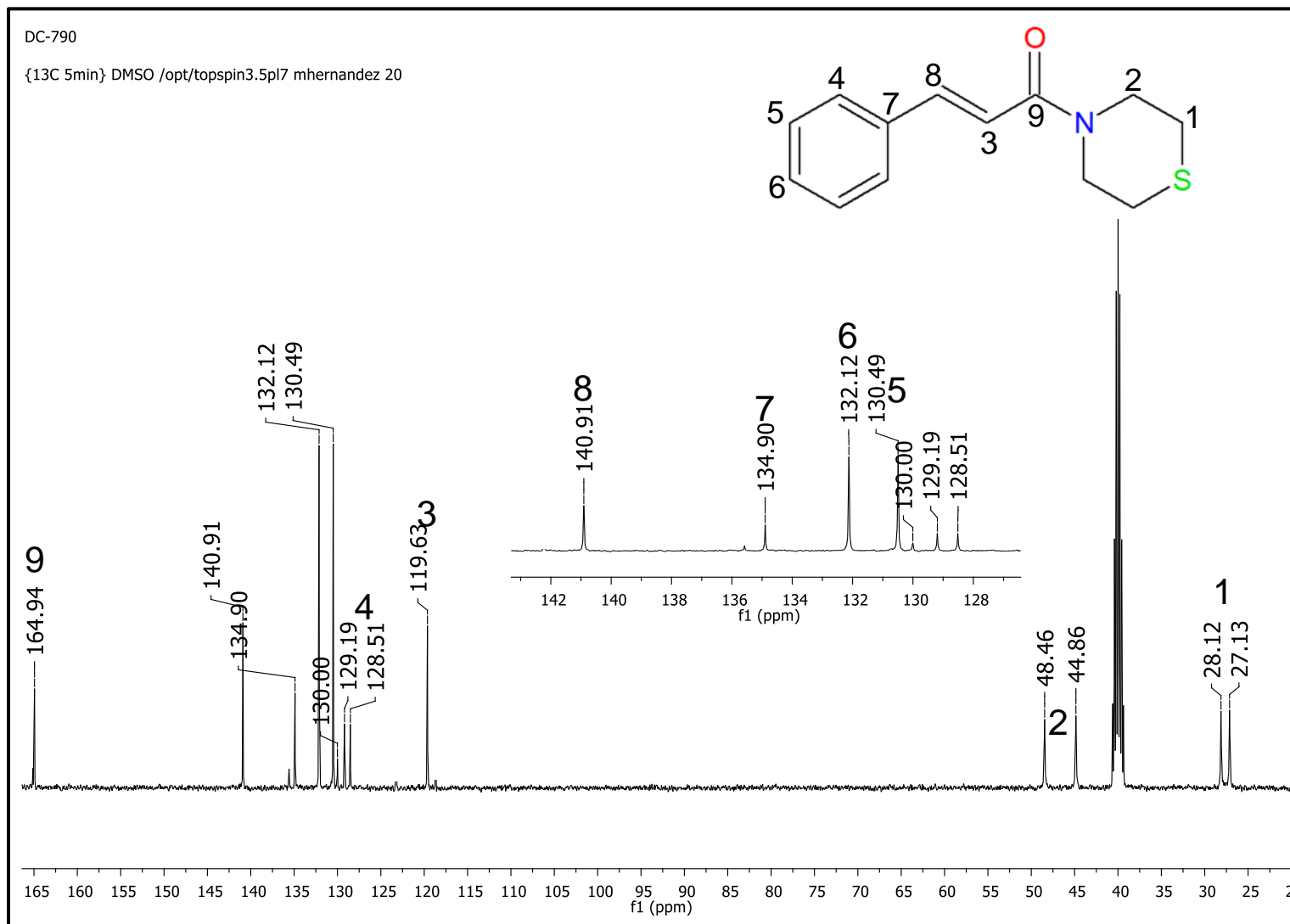


## Espectro de RMN $^1\text{H}$





## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$





## Espectro de masas

Data:U-1422 DC-76B

Sample Name:Dr. Marcos Hernandez / Diego Cruz

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[1.0%];Smooth..

Acquired:3/27/2019 10:31:49 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600

Created:3/28/2019 1:11:17 PM

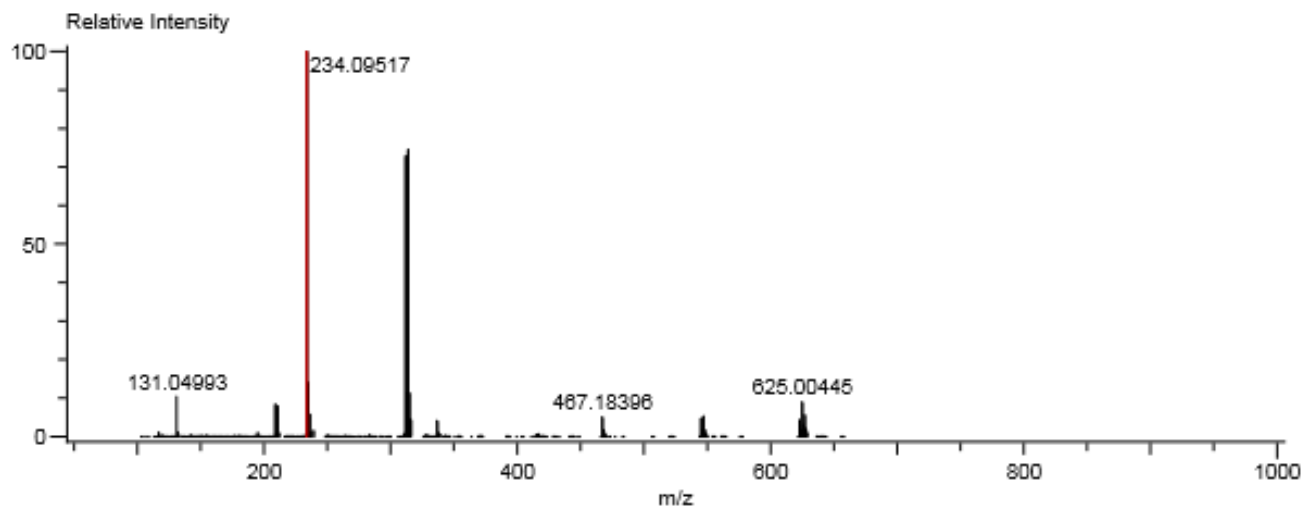
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:50.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 60.0 (Fracti...

Element:<sup>12</sup>C:13 .. 13, <sup>1</sup>H:1 .. 16, <sup>14</sup>N:1 .. 1, <sup>16</sup>O:1 .. 7, <sup>32</sup>S:1 .. 2

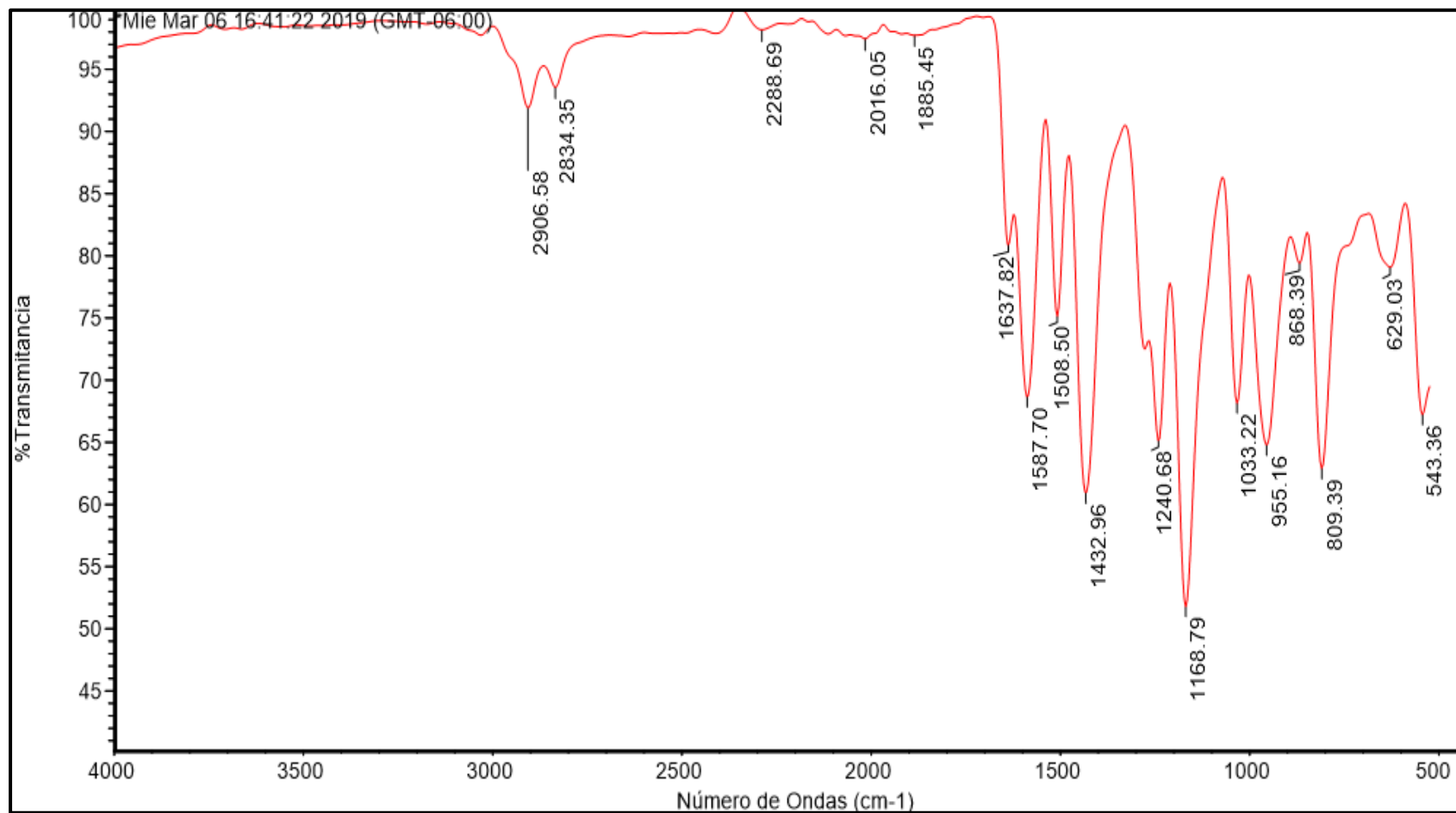


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
234.09517	982217.96	234.09526	-0.09	-0.37	<sup>12</sup> C <sub>13</sub> <sup>1</sup> H <sub>16</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>



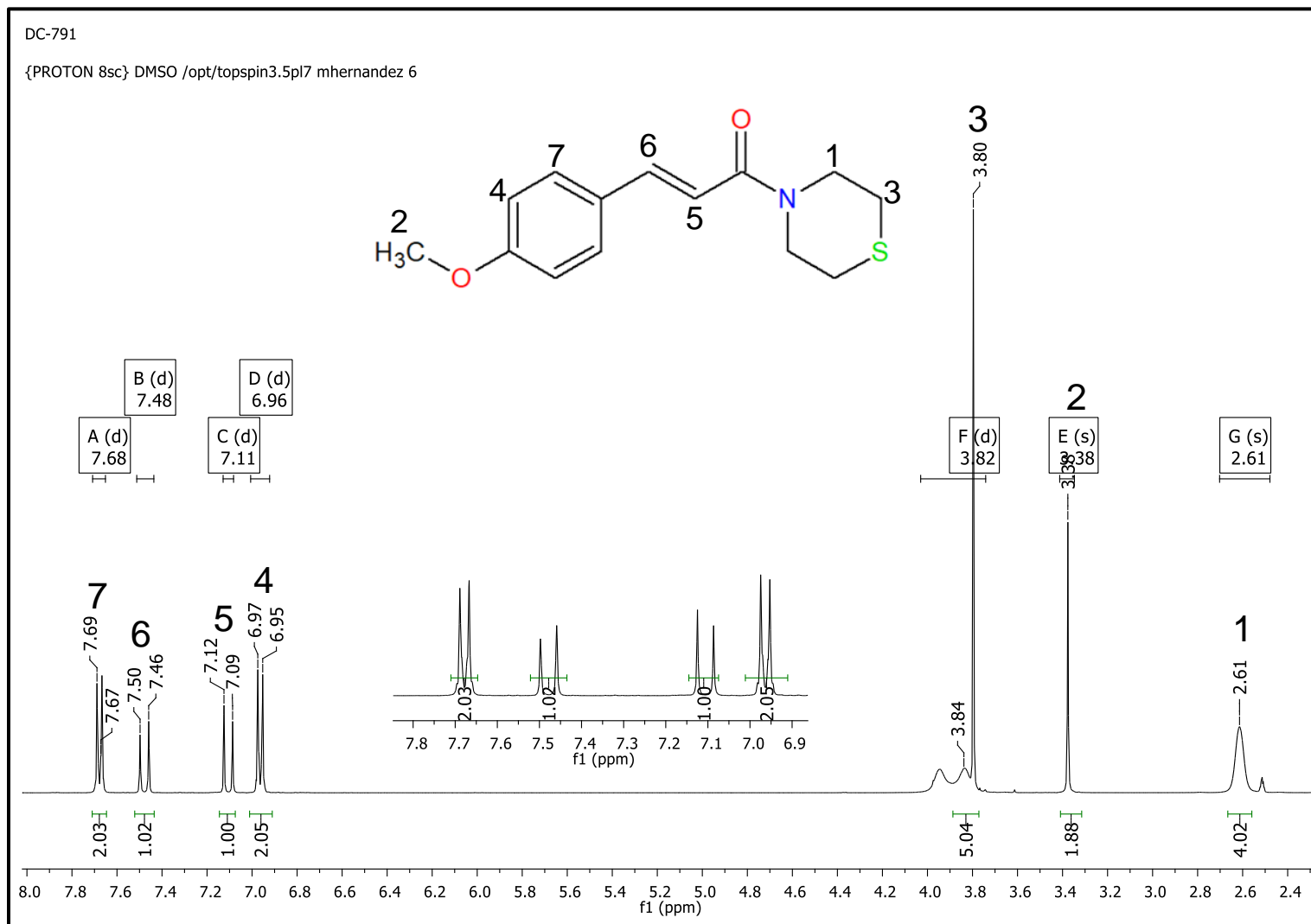
**LQM 791**

***Espectro de la absorción en la región de IR medio***



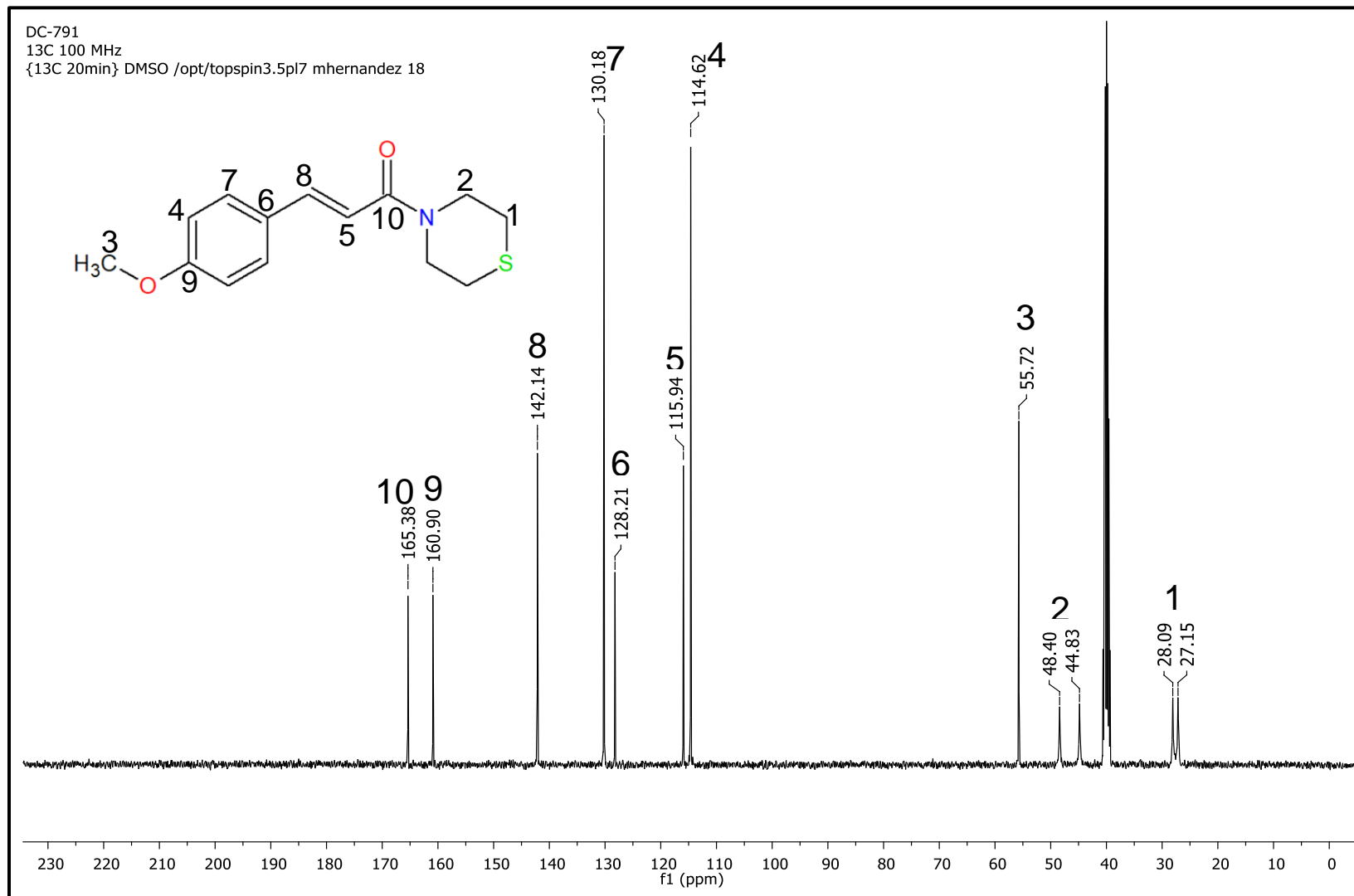


## Espectro de RMN $^1\text{H}$





## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$





## Espectro de masas

Data:U-1423 DC-b76A

Sample Name:Dr. Marcos Hernandez / Diego Cruz

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[1.0%];Smooth..

Acquired:3/27/2019 10:36:06 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600

Created:3/28/2019 1:26:39 PM

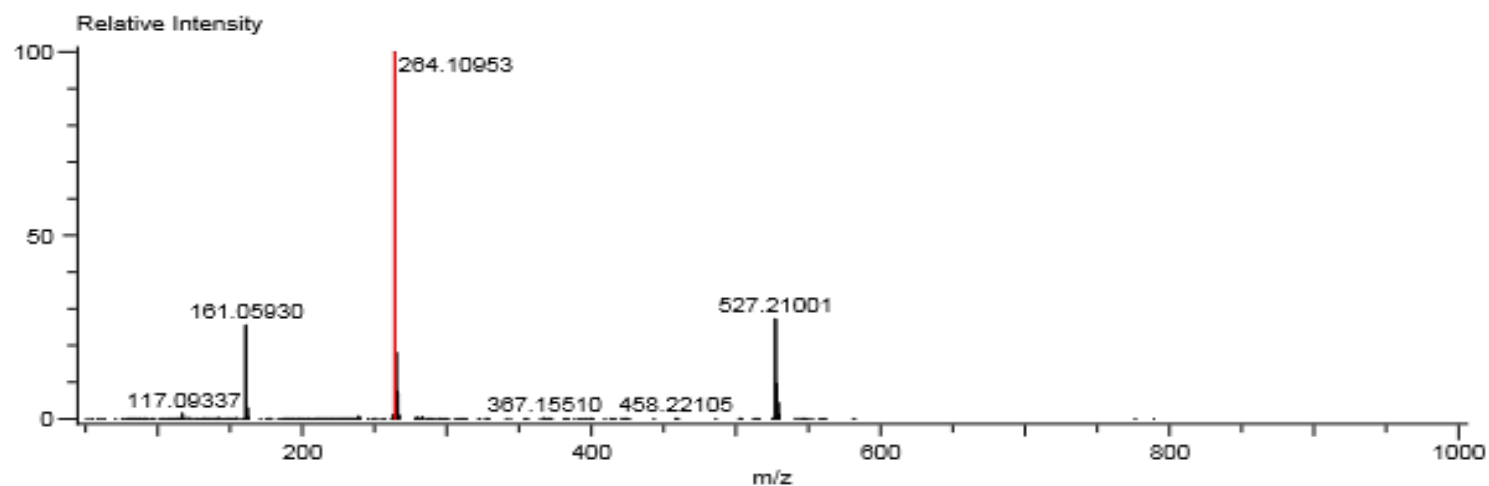
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:50.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 60.0 (Fracti...

Element:<sup>12</sup>C:13 .. 14, <sup>1</sup>H:1 .. 18, <sup>14</sup>N:1 .. 1, <sup>16</sup>O:1 .. 2, <sup>32</sup>S:1 .. 1



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
264.10953	3283674.26	264.10582	3.70	14.03	<sup>12</sup> C <sub>14</sub> <sup>1</sup> H <sub>18</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>