

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

"Síntesis de tres compuestos análogos del medicamento anti Alzheimer Ampakina CX-516 a partir de eugenol: la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C)."

Informe de tesis

Presentado por

Jorge Alejandro Torres Flores

para optar al título de

Químico

Guatemala, Noviembre del 2007

DL
06
T(2603)

ACTO QUE DEDICO

A:

Dios.

MIS PADRES

Jorge Abigail Torres Jiménez y Olga Marina
Flores Fuentes.

MIS HERMANOS

José Guillermo y Jorge Luis.

MIS ABUELITAS

Olga Esperanza Jiménez Duarte, Filomena
Fuentes Orozco.

MIS ABUELITOS

Jorge Luis Torres Sandoval (Q.E.P.D.)
Calixto Flores Véliz (Q.E.P.D.)

A MI FAMILIA

A mis tíos y tías, primos y primas y mis
sobrinos.

A MIS AMIGOS Y AMIGAS

A las personas tan especiales que siempre
estuvieron para darme sus palabras de
aliento.

“Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente: no temas ni desmayes, porque Jehová
tu Dios será contigo en donde quiera que fueres”

AGRADECIMIENTOS

A Mis Padres, hermanos y familia por su apoyo incondicional en todos los momentos.

Al Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto, Dr. Jorge Luis de León Arana, Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, Lic. Jhoni Frank Alvarez Castañeda, Lic. Pedro Guillermo Jayes Reyes, Lic. Estuardo Serrano, Lic. Luis Hugo Santa Cruz Cruz, Ing. Waldemar Nufio, Lic. Ricardo Contreras, Dr. Alfredo Salvador Gálvez Sinibaldí, Lic. Juan Pablo Álvarez, Lic. Eduardo Morales, Lic. Abraham Alejandro Vásquez Mencos, Dr. Rubén Velásquez, Licda. Jeannette Sandoval de Cardona, Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, Licda. Liliana Magali Vides Santiago de Urizar, Licda. Sandra Armas de Vargas, Licda. Rosa María Cordón López de Fonseca, Licda. Silvia Rodríguez de Quintana, Licda. Lillian Barrantes, Dra. Patricia de León, Inga. Liuba Cabrera, Licda. Maria del Carmen Samayoa de Arriola, Licda. Silvia Coto, Licda. Rosalito Barrios, Licda. Bessie Orozco, Licda. Idolly Nefertiti Carranza Forkel, Licda. Aylin Santizo, Licda. Sully Margoth Cruz y a los catedráticos que me brindaron su apoyo y transmitieron sus conocimientos y sabiduría a lo largo de mi formación profesional.

A mis amigos, Leticia Salguero, Edwin Aspuac, Nathalia Molina, Ana Gómez, Ruth Molina, Rosa Patricia Navas, Oswaldo Martínez, Juan José Ixcamparij, Willian Quiroa, Elizabeth Ponce, Ingrid López, Marvin Zacarías, Lucia Arriaga, Lorena Arriaga, Jason Marroquín, Catalina Palacios, German Peralta, Stella Cobar, Ilda García, Patricia Velásquez, Scheilee Díaz, Katherine Velásquez, Ángeles Rodas, Leslie Cutzal, Annabella Cardona, Billy Juárez, Carlos Cuellar, Claudia Fillippi, Fabiola Lorenzana, Cynthia Rivas, Javier Alvarez, Lucia García, Josefina Arriola, Jorge Mazariegos, Karin Castellanos, Carmen Portillo, Mildred Chinchilla, Michelle Barrios, Nancy Cerna, Eddy Ramazzini, Walter Fuentes, Lucia Ruiz, Walter Bran, Carmela Barrientos, Max Mérida, Edlin Arce, Edna García, Juan Rizo, Anibal Sevillanos, Sayda Juárez, Joaquín Pivaral, Rodrigo Padilla, Christian Nicolau, Ludwin Eggenberger, Alejandra Pérez, Christian Lam, Luis López, Gabriel Padilla, Kimberly Pivaral, Mindi Lau, Alejandro Tellez, Manuel López, Gabriela Pérez, Elder Lau, Marissa Montepeque, Jimmy Pérez, Carol Montenegro, Manuel Lepe y a mis compañeros por todos los momentos que hemos compartido y por todo el apoyo que siempre me han brindado.

A Telma Villagrán, Alba Valdéz, Yolanda Bernard, Francisco Barrios, Luis Solís, Vilma Gómez, Aura Gramajo, Eduardo Sactic, Anabella Vielman, David Mayorga, Ericka Reyes y Héctor Sánchez, por su amistad y apoyo.

Integrantes de la Junta Directiva

Doctor Oscar Manuel Cobar Pinto, PhD. DECANO.

Licenciado Pablo Ernesto Oliva Soto. SECRETARIO.

Licenciada Lillian Raquel Irving Antillón, M.A. VOCAL I.

Licenciada Liliana Magali Vides Santiago de Urizar. VOCAL II.

Licenciada Beatriz Eugenia Batres de Jiménez. VOCAL III.

Bachiller Mariesmeralda Arriaga Monterroso. VOCAL IV.

Bachiller José Juan Vega Pérez. VOCAL V.

INDICE

	Página
I. Resumen.....	5
II. Introducción.....	7
III. Antecedentes.....	9
A. Sinapsis, acetilcolina y acetilcolinesterasa.....	9
a. Sinapsis.....	9
b. Acetilcolina.....	10
c. Acetilcolinesterasa.....	11
B. La enfermedad del Alzheimer.....	12
C. Medicamentos contra el Alzheimer.....	14
a. Inhibidores pseudo-irreversibles.....	14
b. Inhibidores irreversibles.....	15
c. Inhibidores tipo análogos de estado de transición.....	15
d. Inhibidores reversibles.....	15
D. Reacciones involucradas en la ruta sintética propuesta.....	16
a. Síntesis de éteres de Williamson.....	17
b. Ruptura oxidativa de alquenos.....	18
c. Formación de amidas.....	19
IV. Justificación.....	21
V. Objetivos.....	23
VI. Hipótesis.....	24
VII. Materiales y métodos.....	25
A. Reactivos.....	25
B. Equipo.....	26
C. Instrumentos.....	26
D. Cristalería.....	27
E. Métodos.....	27
a. Reacción A: Síntesis de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno.....	28

I. RESUMEN

Se procedió a modificar a nivel de laboratorio el producto natural eugenol para obtener 3 moléculas orgánicas como posibles medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, siendo estas la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C).

Se aplicaron tres reacciones orgánicas al eugenol; inicialmente se metila con sulfato de dimetilo para la obtención del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno. El 4-alil-1,2-dimetoxibenceno fue posteriormente sometido a una reacción de ruptura oxidativa con permanganato de potasio catalizada por una sal cuaternaria de amonio para obtener el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético, siendo este último el intermediario final previo a la obtención de las moléculas de interés. La identificación de los intermediarios de reacción se llevo a cabo mediante la aplicación de la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS), identificándose al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, obtenido con un porcentaje de rendimiento del 90%. El 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, se utilizó como materia prima para la síntesis del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético, encontrándose este compuesto en pequeñas cantidades al analizar los espectros de masas por impacto electrónico obtenidos. Se obtuvo un rendimiento del 5%, encontrándose adicionalmente la presencia del ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, que se obtiene por la ruptura oxidativa del eugenol.

El ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético se convierte en la amida correspondiente mediante el procedimiento de catálisis por ácido bórico. El ácido carboxílico reacciona directamente con una amina para formar la amida respectiva sin la existencia de intermediarios de reacción. Para obtener las tres amidas de interés se utilizó *cis*-2,6-dimetilpiperidina, 2-amino-*p*-cresol y 3-amino-5-metilisoxasol.

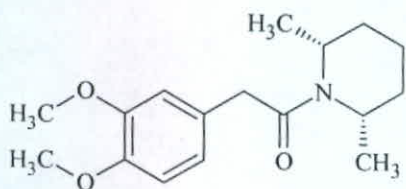
El producto de reacción del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético con la *cis*-2,6-dimetilpiperidina no se obtuvo mediante la aplicación de este procedimiento, por lo cual no se logró sintetizar la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A). Al aplicar este procedimiento de

obtención de amidas para la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C), se obtuvo en ambos casos un compuesto, que al analizarlos por medio de la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas por impacto electrónico, se identificó únicamente la presencia de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B). La 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C) no se pudo sintetizar por medio de la aplicación de esta metodología. Debido a la pequeña cantidad sintetizada de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y dificultad de obtener con la pureza requerida, no se le aplicaron otras pruebas analíticas, tales como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón y de carbono trece, para confirmar la existencia de ésta.

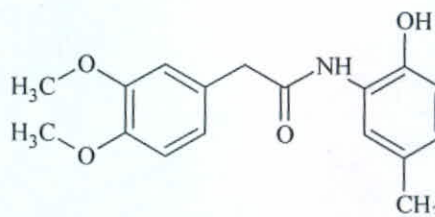
II. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación consiste en la síntesis de moléculas orgánicas análogas estructuralmente a la AMPAKINA CX-516 (AMPALEX[®], Cortex Farmacéutica), medicamento que actualmente se encuentra en Fase Clínica III, dentro de la Administración Federal de Drogas y Alimentos -FDA- de los Estados Unidos de Norteamérica, para ser aprobado como medicamento contra la Enfermedad de Alzheimer.

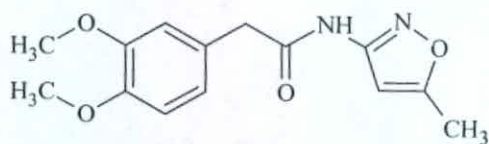
Utilizando reacciones orgánicas sencillas, con reactivos químicos accesibles y disponibles en nuestro medio y a partir de eugenol, producto natural aislado como aceite esencial de varias especies de plantas medicinales locales, se propuso sintetizar tres moléculas orgánicas: la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C), que posean funcionalidades y superficies moleculares similares a AMPAKINA CX-516.



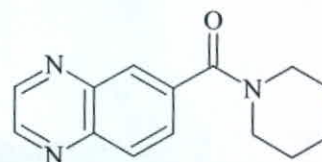
2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetil piperidin-1-il)etanona (A)



2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B)



2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C)



6-(piperidin-1-ilcarbonil)quinoxalina
AMPAKINA CX-516

Las reacciones utilizadas para la síntesis de los productos de interés fueron: la síntesis de éteres de Williamson, la ruptura oxidativa de alquenos con sales de permanganato y la formación de amidas a partir del ácido carboxílico y de la amina por una reacción catalizada por ácido bórico.

Para poder llevar a cabo la identificación y la elucidación de las estructuras de los productos finales de síntesis y de los intermediarios de la misma, se utilizó la técnica de cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas por impacto electrónico.

III. ANTECEDENTES

A. Sinapsis, acetilcolina y acetilcolinesterasa

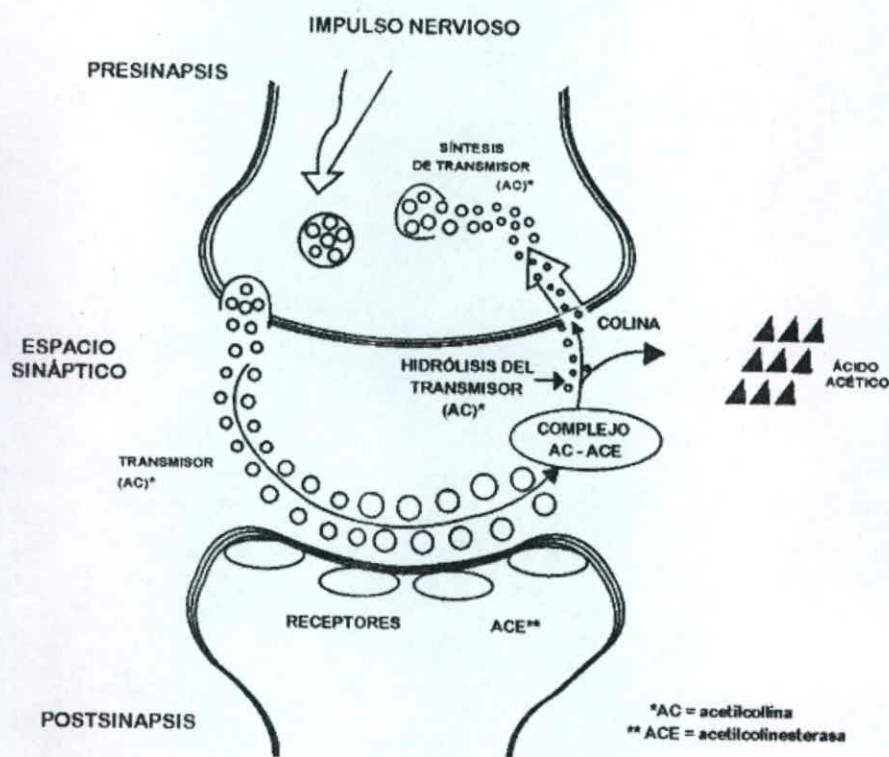
El proceso de transmisión de los impulsos nerviosos, que es el medio por el cual se transmite la información a través del cerebro, se denomina sinapsis. En este proceso de transmisión de los impulsos nerviosos se ve implicada la acetilcolinesterasa, enzima que hidroliza la acetilcolina, que es la sustancia encargada de esta transmisión, por lo cual debemos de comprender una parte del proceso de la sinapsis.

a. Sinapsis

Al sitio de comunicación entre dos neuronas se le conoce como sinapsis. No se trata de un contacto directo, puesto que existe una separación infinitesimal entre las dos células (ver gráfico 1). En el caso de la célula que "envía" la señal, nos referimos a la terminación presináptica (axonal). La neurona que recibe esa información representa la porción postsináptica (dendrítica). La parte distal del axón muestra un engrosamiento en forma de botón, en cuyo interior podemos encontrar mitocondrias (para el aporte de energía) y pequeñas vesículas que contienen moléculas de neurotransmisor. Al otro lado hay dendritas con forma de espina, a las que la terminación axónica puede asociarse, ya sea en su parte terminal (cabeza) o en la unión con la dendrita principal (cuello). En muchos casos podemos identificar esta porción postsináptica por la presencia de una capa más densa localizada justo al lado opuesto de la presinapsis. Este espesamiento o densidad postsináptica puede contener las sustancias receptoras que interactúan con los neurotransmisores liberados desde la presinapsis (Brailowsky, 2005, Tejedor, 2005).

Existen varios tipos de sinapsis: por una parte las llamadas químicas (en las cuales actúan los fármacos) y por otra parte las sinapsis eléctricas que representan sitios donde las membranas de las dos neuronas están casi juntas. En estas sinapsis, el impulso nervioso pasa de una célula a otra manteniendo su forma eléctrica, sin pasar por una transformación de fuerzas químicas (Tejedor, 2005).

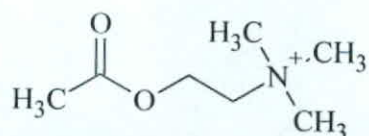
Figura 1. Esquema del proceso de la sinapsis



Fuente: Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Sinapsis colinérgica" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-sinapsis-colonergica.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].

b. Acetilcolina

La acetilcolina es el neurotransmisor de las sinapsis colinérgicas, abundantes especialmente en las innervaciones nerviosas en los músculos voluntarios, las llamadas placas motoras.

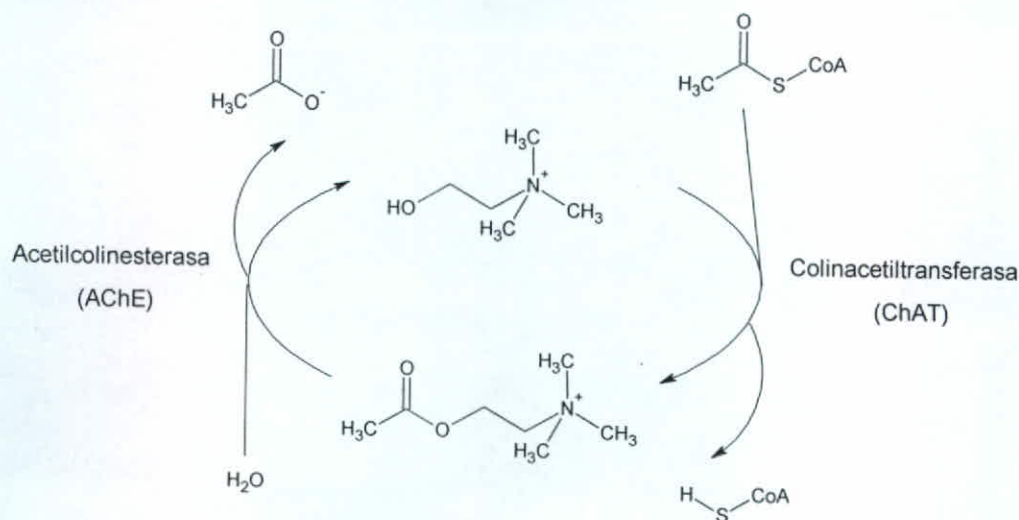


2-(acetiloxi)-*N,N,N*-trimetiletanaminio
(Acetilcolina)

Es una molécula relativamente pequeña, con estructura química de éster y con cierta polaridad, pues tiene un nitrógeno cuaternario y por tanto con carga positiva, lo que le facilitará su interacción con proteínas, como su receptor (en la membrana postsináptica) o la enzima que la degrada, la acetilcolinesterasa, en la hendidura sináptica (Tejedor, 2005).

El metabolismo de la acetilcolina en las sinapsis colinérgicas consiste en su síntesis a partir de acetato y colina en una reacción catalizada por la colina-acetil-transferasa (ChAT), la cual se realiza dentro de las terminaciones presinápticas. Después de su liberación a la hendidura sináptica y de que haya realizado su función unida a sus receptores, la acetilcolina se hidroliza en una reacción catalizada por la acetilcolinesterasa (AChE) (Tejedor, 2005).

Figura 2: Síntesis y degradación de la acetilcolina



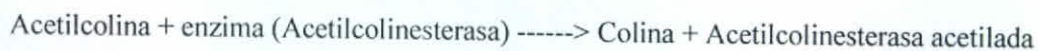
Fuente: Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Sinapsis colinérgica" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-sinapsis-colonergica.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].

c. Acetilcolinesterasa

La acetilcolinesterasa es una esterasa tipo B (con un resto sérico en el centro activo) que hidroliza a la acetilcolina, neurotransmisor en muchas sinapsis, especialmente en las placas neuromotoras. Es

una enzima situada en las hendiduras sinápticas y allí va a hidrolizar a la acetilcolina, después de que ésta haya realizado su función mediante la unión a sus receptores, permitiendo así que las sinapsis colinérgicas transmitan los impulsos nerviosos. La reacción catalizada es la hidrólisis de la acetilcolina hasta colina y acetato (Tejedor, 2005).

La acetilcolinesterasa produce la inactivación de la acetilcolina, se estima que es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en ácido acético y colina en un milisegundo. La reacción química producida en este proceso es (Tejedor, 2005):



Este mecanismo de acción es característico de las serin-proteasas, similar al de la quimiotripsina. La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina (Tejedor, 2005).

Las colinesterasas, es decir, las enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina pueden ser de dos tipos, a saber (Tejedor, 2005):

- La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos.
- La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo s, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Dicha enzima también es inhibida por los plaguicidas organofosforados y carbamatos, pero sin manifestación de síntomas clínicos.

B. La enfermedad del Alzheimer

En la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) publicada por la Organización Mundial de la Salud, en 1992, se definió la Enfermedad de Alzheimer como:

“La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos. El trastorno se inicia, por lo general, de manera insidiosa y lenta y evoluciona progresivamente durante un período de años. El período evolutivo puede ser corto, 2 ó 3 años, pero en ocasiones es bastante más largo.”

1

Causas de la enfermedad de Alzheimer

La causa de la enfermedad de Alzheimer se desconoce, pero no es parte del proceso de envejecimiento normal.

Factores biológicos y genéticos:

Dentro de los factores biológicos, las neuronas que controlan la memoria y el pensamiento están deterioradas, interrumpiendo el paso de mensajes entre ellas. Estas células desarrollan cambios distintivos: placas seniles y haces neurofibrilares (degeneraciones del tejido cerebral) (Dtchamp, 2005).

La corteza del cerebro (principal origen de las funciones intelectuales) se atrofia, se encoge y los espacios en el centro del cerebro se agrandan, reduciendo por lo tanto su superficie (ver anexo A y anexo B) (Dtchamp, 2005).

El segundo hallazgo significativo es una concentración alta de la proteína conocida como beta amiloide (β -amiloide), que forma parches llamados placas neuríticas (Dtchamp, 2005).

Para los factores genéticos, el tejido cerebral muestra "nudos neurofibrilares" (fragmentos enrollados de proteína dentro de las neuronas que las obstruyen), "placas neuríticas" (aglomeraciones anormales de células nerviosas muertas y que están muriendo, otras células cerebrales y proteína) y "placas seniles" (áreas donde se han acumulado productos de neuronas muertas alrededor de proteínas). Aunque estos cambios ocurren en cierto grado en todos los

¹ Dtchamp, Liliana. [En línea]. Alzheimer. <<http://www.monografias.com/trabajos14/mal-alzheimer/mal-alzheimer.shtml>> [Consulta: 28 agosto 2005].

cerebros con la edad, se presentan muchos más en los cerebros de las personas con enfermedad de Alzheimer (Dtchamp, 2005).

La destrucción de las células nerviosas (neuronas) lleva a una disminución de los neurotransmisores (sustancias secretadas por una neurona para enviar los mensajes a otra neurona), cuyo equilibrio correcto es crítico para el cerebro. Los tres neurotransmisores comúnmente afectados por la enfermedad de Alzheimer son acetilcolina, serotonina y norepinefrina; la acetilcolina es la más afectada (Dtchamp, 2005).

Al causar cambios tanto estructurales como químicos en el cerebro, la enfermedad de Alzheimer parece desconectar áreas del cerebro que normalmente trabajan juntas (Dtchamp, 2005).

C. Medicamentos contra el Alzheimer

Los inhibidores de acetilcolinesterasa (IACHÉ) se clasifican en cuatro categorías (para apreciar las estructuras de algunos de los compuestos utilizados como medicamentos anti-alzheimer ver el anexo D)

a. Inhibidores pseudo-irreversibles

Esta clase de inhibidores de la acetilcolinesterasa incluye un grupo de carbamatos que forman un complejo carbamoilado con el residuo de Ser200 de la tríada catalítica de la acetilcolinesterasa que se hidroliza más lentamente que la forma acilada resultante de la interacción con acetilcolina (Marco, 2005).

El prototipo de este grupo de inhibidores es fisostigmina, que fue el primer inhibidor clínicamente estudiado para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. No superó la fase clínica III por problemas de corta vida-media, variable biodisponibilidad y estrecho índice terapéutico. A partir de este compuesto se han generado una gran cantidad de moléculas relacionadas, los llamados carbamatos de 2ª generación, entre los que hay que incluir eptastigmina, quilostigmina y rivastigmina. Más recientemente, se han desarrollado los llamados carbamatos de 3ª generación, que combinan una acción prolongada con una fuerte selectividad en la inhibición de acetilcolinesterasa versus butirilcolinesterasa, tales como fenserina y tolserina (Marco, 2005).

b. Inhibidores irreversibles

Esta familia de inhibidores de la acetilcolinesterasa incluye una serie de organofosfatos que forman complejos estables fosforilados con el residuo de serina en el centro activo de acetilcolinesterasa, y cuya desfosforilación es aún más lenta que la descarbamoilación. El único representante de este grupo que ha experimentado un amplio estudio clínico es metrifonato. Este compuesto es un pro-fármaco, de por sí no-activo, que se transforma no-enzimáticamente en 2,2-diclorovinildimetilfosfonato (DDVP), el verdadero inhibidor de la acetilcolinesterasa *in vivo* (y también de butirilcolinesterasa) en pequeñas dosis y por largo tiempo (varias semanas) (Marco, 2005).

c. Inhibidores tipo-análogos de estados de transición

El yoduro de m-(N,N,N-trimetilamonio)trifluoroacetofenona es un poderoso (en el rango de lo femtomolar) inhibidor de la acetilcolinesterasa, cuya potencia procede de la interacción covalente y reversible con el residuo de serina del centro activo de la enzima, formando un aducto hemiacetalico, tetraédrico, que recuerda el estado de transición en el mecanismo mismo de la enzima. No obstante, el carácter iónico de este compuesto impide su paso por la barrera hematoencefálica (Marco, 2005).

Este aspecto, pero con el mismo diseño, ha sido superado en zifrosilona, compuesto que se está evaluando como posible fármaco para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer (Marco, 2005).

d. Inhibidores reversibles

A diferencia de los anteriores, estos inhibidores interaccionan con la enzima cerca del sitio catalítico, sin producir complejos covalentes. Tres son las grandes familias en este grupo: tacrinas (análogos de aminoacridinas), las N-bencilpiperidinas y algunos alcaloides (Marco, 2005).

Dentro de la familia de las tacrinas (análogos de aminoacridinas) se encuentra la Tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridina), estructura en torno a la cual se han descrito numerosos análogos como la velnacrina, la suronacrina, la 7-metoxitacrina y la amiridina (Marco, 2005).

En la familia de las N-bencilpiperidinas, el prototipo es el donepecilo (Marco, 2005).

En el grupo de los alcaloides se encuentran la galantamina y la huperzina A. Existen varios análogos de la galantamina, que son compuestos pro-fármacos que *in vivo* se hidrolizan y se convierten en el principio activo, 6-desmetilgalantamina (Marco, 2005).

Los esfuerzos dedicados a preparar análogos de huperzina A no han conducido a mejores compuestos. En este contexto sí cabe destacar los híbridos de huperzina A y tacrina, conocidos por huprinas. Esta clase de inhibidores de la acetilcolinesterasa se han diseñado como una combinación de la subestructura de 4-aminoquinolina, presente en tacrina, y de huperzina A. De este análisis han resultado un gran número de productos, de los que huprina X y huprina Y han sido los más potentes y selectivos (Marco, 2005).

D. Reacciones involucradas en la ruta sintética propuesta

Los éteres son sustancias que poseen enlazados a un mismo átomo de oxígeno dos grupos orgánicos que pueden ser alquilos, arilos o vinílicos, y el átomo de oxígeno puede situarse en una cadena abierta o ser parte de un anillo. El éter más conocido es el dietiléter (o éter dietílico), una sustancia familiar utilizada en la medicina como anestésico y es utilizado como un disolvente en la industria. Además, otros éteres de utilidad son el anisol, un éter aromático utilizado en la perfumería, y el tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico usado como disolvente (McMurry, 2001).

Los éteres son relativamente estables y no reaccionan en muchos aspectos, pero algunos éteres reaccionan con el aire muy lentamente para dar lugar a los peróxidos, compuestos que contienen un doble enlace oxígeno-oxígeno (McMurry, 2001).

Los éteres son compuestos que poseen una geometría similar a la del agua, los enlaces R-O-R poseen un ángulo de enlace semitetraédrico de aproximadamente 112° y el átomo de oxígeno presenta una hibridación sp^3 . El átomo de oxígeno da a los éteres un leve momento dipolar (McMurry, 2001).

A continuación se presentan los fundamentos teóricos de cada una de las reacciones que se llevarán a cabo para la obtención de las moléculas orgánicas de interés.

a. Síntesis de éteres de Williamson

Los alcóxidos metálicos reaccionan con los halogenuros y tosilatos primarios por una vía S_N2 para producir éteres, reacción que se conoce como síntesis de éteres de Williamson. Descubierta hacia 1850, aún es el mejor método para preparar éteres, tanto simétricos como asimétricos (McMurry, 2001; Morrison, Boyd, 1990; Wingrove, Caret, 1984; Pine et al., 1982).



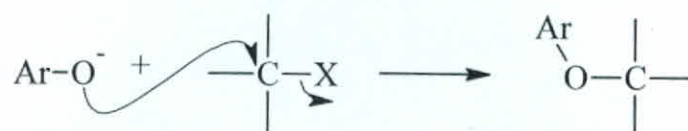
Los iones alcóxido necesarios en la reacción de Williamson se preparan normalmente por medio de la reacción de un alcohol con una base fuerte como el hidruro de sodio. Se efectúa una reacción ácido-base entre el alcohol y el hidruro de sodio para generar la sal de sodio del alcohol (McMurry, 2001; Pine *et al.*, 1982). Una variación útil de la síntesis de Williamson incluye el óxido de plata como base en lugar del hidruro de sodio. En estas condiciones, el alcohol libre reacciona directamente con el halogenuro de alquilo, de modo que no se necesita preformar el alcóxido metálico intermediario (McMurry, 2001).

Para la preparación de los aril metil éteres se suele utilizar sulfato de dimetilo, en lugar de los mucho más caros halogenuros de alquilo (Morrison, Boyd, 1990; Wingrove, Caret, 1984; Pine *et al.*, 1982).

Por otra parte, debido a la apreciable acidez de los fenoles, los fenóxidos de sodio se preparan por la acción del hidróxido de sodio acuoso sobre fenoles (Morrison, Boyd, 1990; Wingrove, Caret, 1984; Pine *et al.*, 1982).

Desde el punto de vista del mecanismo, la síntesis es tan solo el desplazamiento S_N2 de un ion halogenuro por un ion alcóxido nucleófilo. La síntesis de Williamson está sujeta a todas las restricciones usuales para este tipo de reacción. Los halogenuros y los tosilatos primarios funcionan mejor ya que la eliminación competitiva de HX, E2, es posible con los sustratos más impedidos,

esto debido a que el alcóxido, además de ser un buen nucleófilo es también una base fuerte. En consecuencia, los éteres asimétricos se deben sintetizar por reacción entre el reactivo alcóxido, más impedido, y el reactivo halogenuro, el menos impedido, y no en la forma inversa (McMurry, 2001; Morrison, Boyd, 1990; Wingrove, Caret, 1984; Pine *et al.*, 1982).



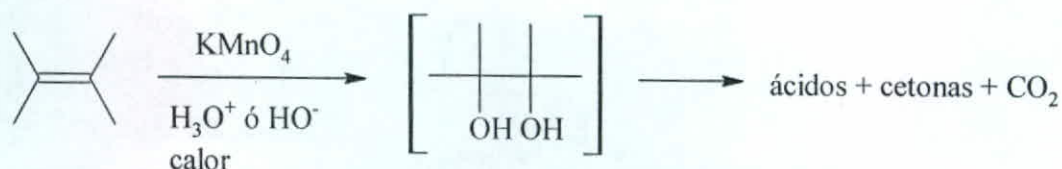
b. Ruptura oxidativa de alquenos

Los dobles enlaces pueden sufrir ruptura oxidativa para dar alcoholes, aldehídos, cetonas o ácidos. El producto específico formado depende de la estructura del alqueno, de la presencia o ausencia de átomos de hidrógeno en los carbonos del doble enlace, así como del agente oxidante utilizado (Hudlický, 1990; Wingrove, Caret, 1984).

La ruptura más común y simple de alquenos para obtener ácidos carboxílicos es llevada a cabo con permanganato de potasio o permanganato de sodio en solución acuosa o con permanganato de tetraalquilamonio en solventes orgánicos (Hudlický, 1990). El permanganato de potasio en solución ácida o neutra separa a los alquenos y forma productos con carbonilo con rendimientos de bajos a moderados. Si hay hidrógenos junto al doble enlace, se producen ácidos carboxílicos, si hay dos hidrógenos en uno de los carbonos, se forma CO_2 . (McMurry, 2001; Wingrove, Caret, 1984)

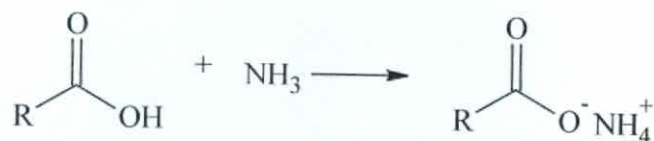


El mecanismo de la reacción es: (Wingrove, Caret, 1984)



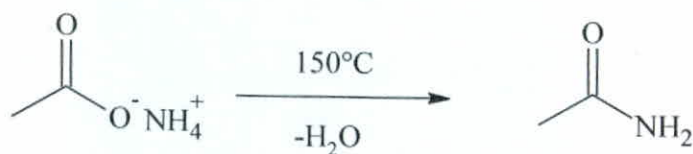
- c. Formación de amidas (McMurry; Morrison, Boyd ; Pine et al.; Tang,, 2004; Yamamoto, Ishihara, Ohara, 2004)

Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas, debido a que estas últimas son bases que convierten los grupos ácido carboxílico en sus aniones carboxilato, dando como producto sales amónicas. Puesto que el anión carboxilato posee una carga negativa, no puede ser atacado por un nucleófilo (McMurry, 2001; Pine et al., 1982).



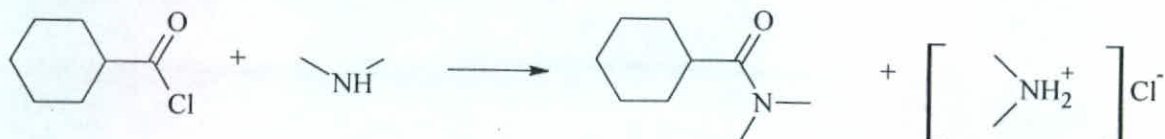
Las amidas se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos (y sus derivados) y aminas primarias y secundarias, así como con amoníaco (Pine et al., 1982).

La formación de la sal es un proceso rápido y exotérmico, y estas sales normalmente son sólidos estables de elevado punto de fusión. Normalmente se requiere de una temperatura elevada para deshidratar la sal amónica y formar la amida correspondiente. Esta técnica de formación de amida, promovido térmicamente, es utilizado comercialmente para la preparación del nilón, una poliamida (Pine et al., 1982).



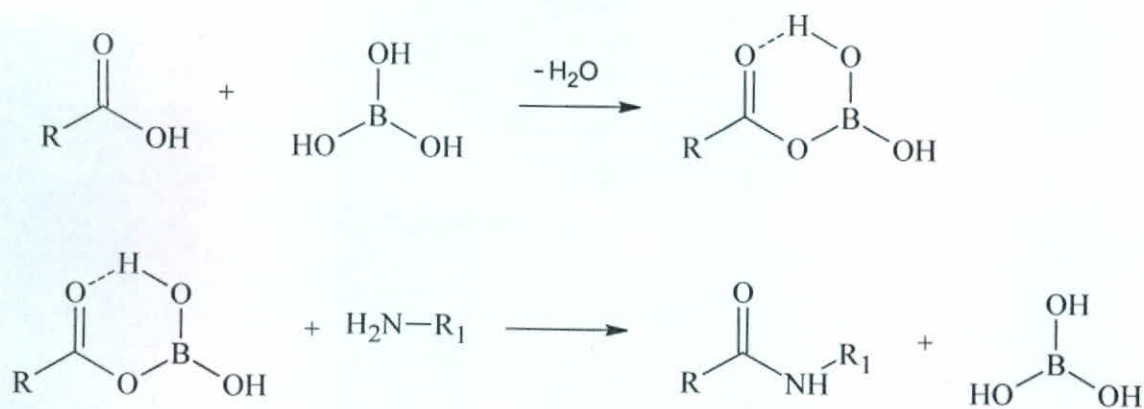
Las lactamas (amidas cíclicas) de cinco y seis miembros se forman con facilidad a partir de compuestos apropiados que posean un grupo amino y un carboxilo (Pine et al., 1982).

El método más común para la preparación de amidas consiste en la reacción de halogenuros de acilo con amoníaco o aminas (McMurry, 2001; Morrison, Boyd, 1990; Pine et al., 1982; Tang, 2004). También se utiliza el intercambio entre ésteres y aminas (Pine et al., 1982).



Además, debido a la notable inestabilidad de los cloruros de ácido, a la alta peligrosidad de los reactivos que se ven implicados en su formación (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, etc.), y a la reactividad de otros grupos funcionales que necesitan ser protegidos para que se de la formación quimioselectiva de las amidas, se ha utilizado un nuevo método descubierto por Yamamoto y colaboradores, que es la formación catalizada de amidas a partir del ácido carboxílico y la amina, obteniéndose los mejores resultados al utilizar ácidos fenilbóricos con sustituyentes electrón dadores en meta y/o para como catalíticos, descubriéndose también que la utilización de ácido bórico constituye una catálisis altamente efectiva en la formación de amidas, y en la mayoría de los casos se utiliza al 5% dando altos porcentajes de rendimiento (Tang, 2004; Yamamoto, Ishihara, Ohara, 2004).

Se ha propuesto que el ácido bórico reacciona con el ácido carboxílico para dar como producto un anhídrido mixto, intermediario que en la reacción con la amina forma la deseada carboxamida y regenera el catalítico, el ácido bórico (Tang; Yamamoto, Ishihara, Ohara, 2004), mecanismo presentado en el esquema a continuación:



IV. JUSTIFICACIÓN

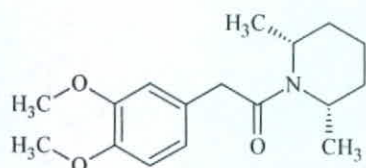
En Guatemala, la esperanza de vida es de 67 años, (según datos de *la revista National Geographic*, noviembre de 1997) y la enfermedad de Alzheimer es considerada como una de las cuatro enfermedades que más afectan a la población guatemalteca adulta, junto a cáncer, infarto y sida. (*Los grandes males de nuestro tiempo: Cáncer, Infarto, Alzheimer, Sida a punto de ser derrotados por la ciencia, Revista Crónica, año XI #505 del 5 al 11 de diciembre de 1997*) (Ver anexo C).

En Guatemala, las únicas dos instituciones, como tal, que se dedican a investigar acerca del Alzheimer son: El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por medio de CAMIP -Centro Atención Médica Integral al Pensionado- y, La Asociación Grupo ERMITA (Representante de Alzheimer's Disease Internacional y Miembro Fundador de la Alzheimer Iberoamericana) (Pérez, Luna de Florán, 2005).

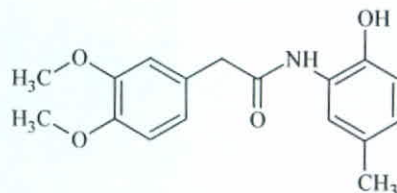
Con el fin de sintetizar sustancias bioactivas de origen natural, que en un futuro generen una producción de medicamentos a bajo costo y de fácil accesibilidad, se pretendió sintetizar tres moléculas orgánicas a partir de un producto natural conocido y abundante, el eugenol (un aceite esencial que se puede extraer del clavo, pimienta, hojas de laurel, canela, alcanfor y otros aceites; y este ha utilizado en la odontología, en estomatología y como un componente de las preparaciones higiénicas orales, y en ocasiones se utiliza como saborizante), con potencial de incrementar la memoria y poder convertirse en medicamentos de bajo costo, que combatan la enfermedad del Alzheimer; y con la síntesis de estas tres moléculas se elevará el número de moléculas orgánicas sintetizadas a partir de productos naturales, caracterizadas y evaluadas como inhibidoras de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa (Butler, 2004).

Se sintetizarán los análogos 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C), debido a que un compuesto orgánico estructuralmente análogo a la AMPAKINA CX-516 (E); 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)piperidina (D) fue reportado por Staubli, Rogers y Lynch como un compuesto capaz de incrementar la memoria en animales de

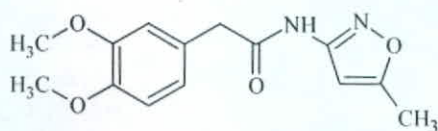
experimentación, con similar actividad biológica y el mismo mecanismo de acción farmacológica. (Lynch, 1998)



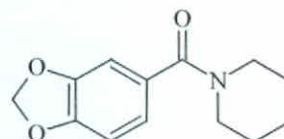
2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetil piperidin-1-il)etanona (A)



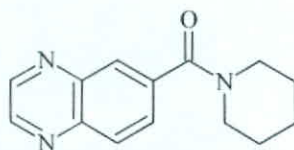
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B)



2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C)



1-(1,3-benzodioxol-5-il)carbonylpiperidina (D)



6-(piperidin-1-il)carbonylquinoxalina
AMPAKINA CX-516

Es razonable suponer entonces, que moléculas orgánicas similares estructuralmente al compuesto CX-516 y al 1-(1,3-benzodioxol-5-il)carbonylpiperidina, que posean similares funcionalidades, volúmenes y superficies moleculares puedan poseer similar actividad biológica (Cóbar, Vásquez & Santa Cruz, 2004; Orozco, *et al*, 2000; Cóbar, 1998).

V. OBJETIVOS

Objetivos generales

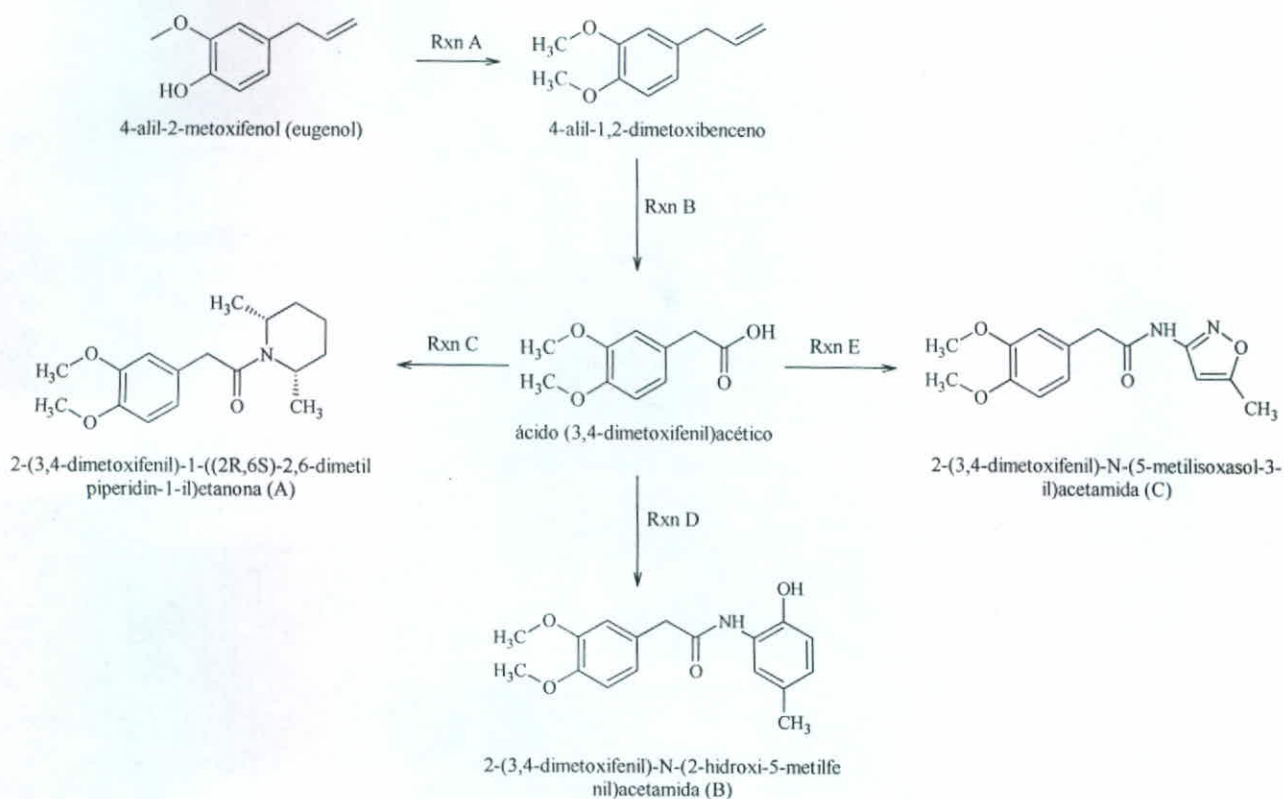
1. Sintetizar a partir de eugenol tres compuestos: 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidín-1-il)etanona (A), 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C).

Objetivos específicos:

1. Sintetizar a partir de eugenol mediante la aplicación de reacciones de metilación y ruptura oxidativa, los intermediarios de reacción: 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético.
2. Identificar las estructuras de los intermediarios de reacción por su espectro de masa de impacto electrónico, mediante la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas por impacto electrónico (GC/MS) y, por su espectro infrarrojo.
3. Identificar las estructuras de los productos finales de síntesis por su espectro de masa de impacto electrónico, mediante la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas por impacto electrónico (GC/MS), así como por su espectro de protón y de carbono ($C-13$), mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN- H^1 , RMN- C^{13}) y su espectro infrarrojo.
4. Caracterizar, de los compuestos sintetizados, sus siguientes propiedades físicas: punto de fusión o punto de ebullición (dependiendo del estado del compuesto obtenido), índice de refracción (dependiendo del estado del compuesto obtenido), solubilidad, color y olor.

VI. HIPÓTESIS

Es factible sintetizar con rendimientos aceptables la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C) a partir de eugenol por medio de la siguiente ruta sintética:



VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Reactivos

	Cantidad	Calidad
Eugenol	30g	Para síntesis
Tricloruro de aluminio	25g	Para síntesis, anhidro
Cloruro de metileno	350mL	Para síntesis
Piridina	60g	Para síntesis
Ácido clorhídrico	100mL	Concentrado, fumante
Indicador Rojo Congo	1g	Indicador ácido-base
Dietil éter	100mL	Para síntesis
Hidróxido de sodio	50g	Para síntesis
Dimetilsulfóxido	100mL	Para síntesis
Agua	5L	Destilada
Permanganato de potasio	60g	Para síntesis
Benceno	350mL	Para síntesis
Bromuro de tetrabutilamonio	10g	Para síntesis
Bisulfito de sodio	20g	Para síntesis
Tolueno	500mL	Para síntesis
Ácido bórico	50mL	Para síntesis
Hexano	3L	Para síntesis
Sulfato de cobre anhidro	500g	Agente desecante
Pirrolidina	5g	Para síntesis
Piperidina	5g	Para síntesis
Piperazina	5g	Para síntesis
Metanol	1L	Grado reactivo
Cafeína	1g	Grado reactivo, estándar
Tris	100g	Grado reactivo
Sulfato de dimetilo	200mL	Para síntesis

B. Equipo

	Descripción, marca y especificaciones
Evaporador rotatorio	
Balanza	Analítica y digital
Horno	
Estufa	Con agitación magnética
Horno	Eléctrico, de temperatura mayor de 150°C
Bomba	De vacío
Refrigerador	
Potenciómetro	
Equipo de resonancia magnética nuclear	Para protón y carbono
Equipo de espectrometría masas	Acoplado a cromatografía de gases
Equipo de Rayos X	De difracción
Equipo para determinar puntos de fusión	De 0°C a 300°C
Equipo para determinar puntos de ebullición	
Equipo para determinar índice de refracción	

C. Instrumentos

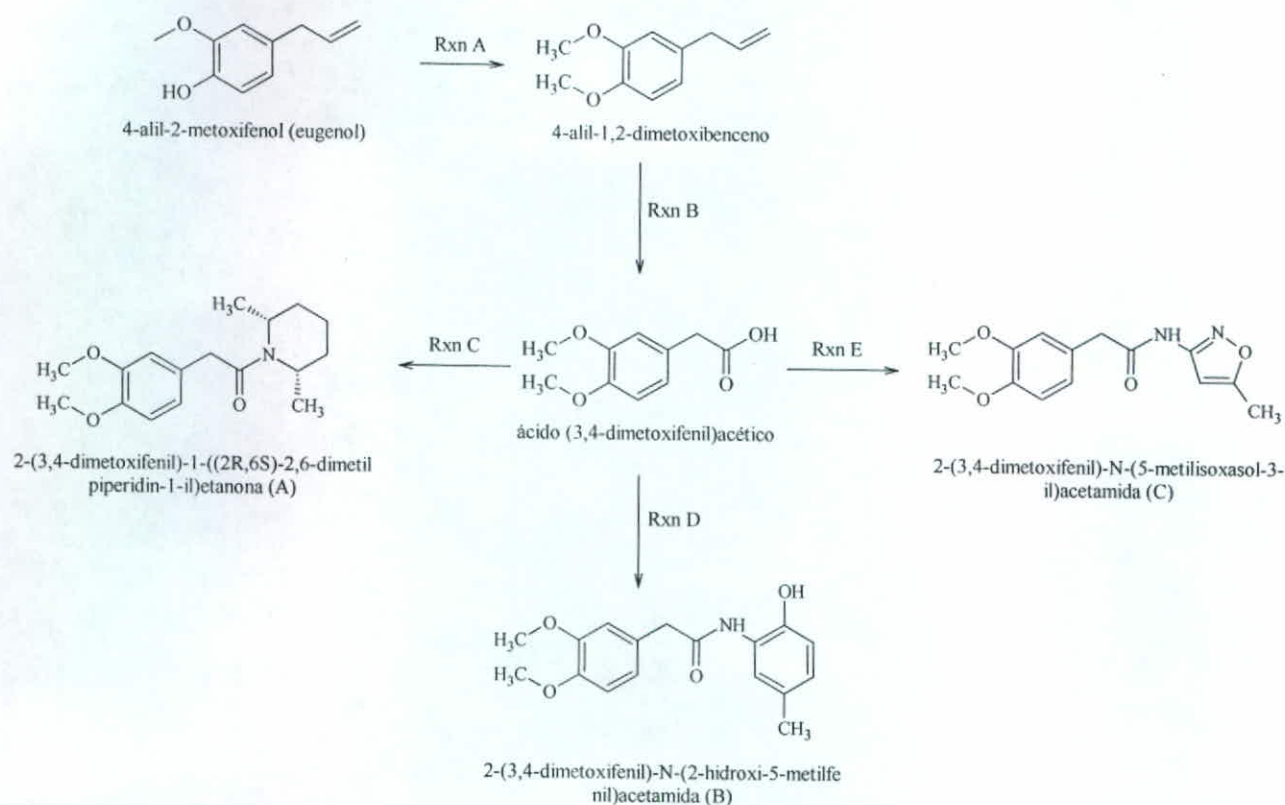
	Descripción y/o especificaciones
Cromatofolios	De sílica gel, para cromatografía en capa fina
Termómetro	De 0°C a 400°C
Asperjador	Con su respectiva bomba
Baño de maría	
Soporte	Universal
Pinzas	
Papel filtro	Un pliego, de paso lento, poro pequeño
Espátulas	De metal
Mangueras	Una para el equipo de vacío, una para el mechero y dos para el refrigerante.
Piseta	
Agitador magnético	
Mechero	Bünsen

D. Cristalería

	Cantidad	Descripción
Microjeringa	1	De 40 μ l
Equipo para microsíntesis	1	Corning 24/40
Kitazato	5	De 500mL
Earlenmeyer	5	De 250mL
Vaso de precipitar (Beacker)	10	De 250 de 500mL y de 1000mL
Balones aforados	5	De 10mL
Varilla de agitación	2	De 30cm de longitud
Embudo	4	Büchner y de vidrio de vástago largo
Pipetas	5	De 5mL, 10mL, 25mL, 50mL y 100mL
Probetas	5	De 5mL, 10mL, 25mL, 50mL y 100mL
Ampolla de decantación	1	De 250mL
Frascos de vidrio	10	Ámbar, de 80mL
Vidrio de reloj	5	De 4cm de radio
Desecadora		
Cámara cromatográfica	1	Del tamaño de los cromatofolios

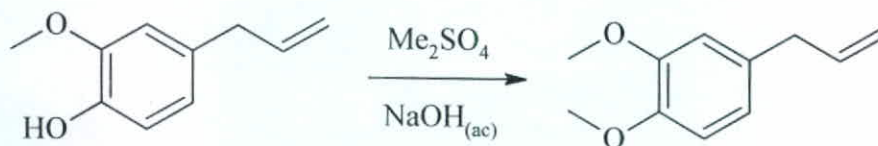
E. Métodos

El trabajo de investigación consta de tres reacciones de síntesis que se le aplicarán al eugenol para la obtención de las tres amidas análogas del medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad del alzheimer. A continuación se presenta un esquema el cual posee de forma sintetizada las reacciones por medio de las cuales se llevaron a cabo las transformaciones del eugenol hasta los productos de interés.



a. Reacción A: Síntesis de 4-allyl-1,2-dimetoxibenceno

Metilación del eugenol (Mauthner, 2004)



A una solución fría de 8g (0.2 moles) de hidróxido de sodio en 50ml de agua destilada en un balón de 250ml se agregaron 4.37g (0.0266 moles) de eugenol. El frasco es inmediatamente cerrado y la mezcla es agitada ocasionalmente hasta que se encuentre uniforme y entonces añadieron 8.9g (6.7ml) de sulfato de dimetilo (0.071 moles) y la mezcla se mantuvo con agitación constante durante 20 minutos. Durante este periodo la temperatura se mantuvo entre 30°C y 35°C. Se destapó

el frasco en ocasiones para liberar la presión. Luego se añadió una segunda porción de 8.9g de sulfato de dimetilo y agitó por un periodo de 10 minutos. Durante esta segunda adición la temperatura se mantuvo entre 40°C y 45°C.

Luego se armó un sistema de reflujo y la mezcla se llevó a ebullición por un periodo de dos horas. Luego la mezcla se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluido. El producto se lavó con agua.

El producto de reacción se caracterizó por su espectro de masa de impacto electrónico, mediante la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas por impacto electrónico (GC-MS), bajo las siguientes condiciones:

Temperatura del puerto de inyección: 250°C

Temperatura del detector: 280°C

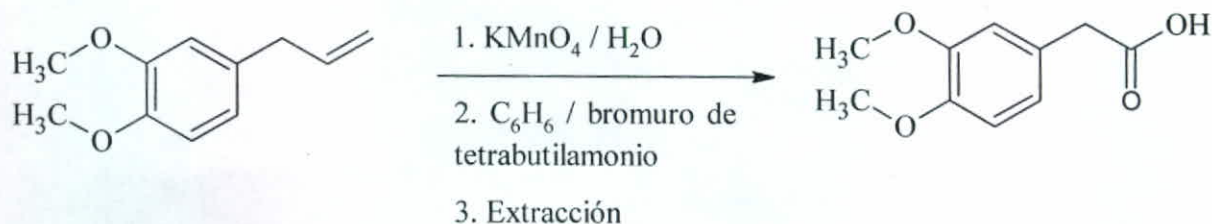
Se inyecta a una temperatura inicial de 50°C (con un tiempo de espera de 3 minutos en 50°C) y con una rampa de 20°C/min hasta 280°C (con un tiempo de espera de 15 minutos en 280°C)

Tipo de columna: HP-5 (crosslinked 5% PHME siloxane)

Cromatografo de gases masas hp 5890 serie 2, detector hp 5971A.

b. Reacción B: Síntesis del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético

Obtención del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético a partir del 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene; Ruptura oxidativa de alquenos para la obtención de ácidos carboxílicos (Hudlický, 1990; Herriot, Picker, 1974)



En un balón se agregaron 53.808g de permanganato de potasio (KMnO_4 , 0.3363 moles) y disolvieron en 560 ml de agua con agitación vigorosa durante 10 minutos, la mezcla es enfriada después con un baño de agua. Después agregaron 336.3ml de benceno, 5.5938g de bromuro de

tetrabutilamonio (0.0179 moles) y 21.98g de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (0.1233 moles). La mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y después es tratada con bisulfito de sodio y ácido. La capa bencénica es separada, secada y evaporada. El producto de reacción se caracterizó por su espectro de masa de impacto electrónico, mediante la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas por impacto electrónico (GC/MS).

El procedimiento estándar se modificó de la siguiente manera:

Previo al tratamiento de la mezcla con bisulfito de sodio y ácido clorhídrico, se procedió a filtrar la mezcla para separar de esta el óxido de manganeso. Posterior a esta filtración, al óxido de manganeso se le realizaron dos lavados con agua caliente para extraer las pequeñas porciones de compuesto que pudieran haber quedado atrapadas dentro de este. Después se reconcentró el filtrado obtenido y luego se trató la mezcla con bisulfito de sodio y acidificó la mezcla precipitándose los cristales de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético.

Se extraen los cristales para purificarlos por medio de una extracción simple líquido-líquido (o partición simple) con bicarbonato de sodio al 5%, posteriormente se analizan por medio de la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) bajo las siguientes condiciones:

Solvente A 60%: ácido fosfórico al 0.1% en agua HPLC

Solvente B 40%: acetonitrilo

Temperatura del horno: 35°C

Tipo de columna: fase reversa RP18, de 24cm de longitud

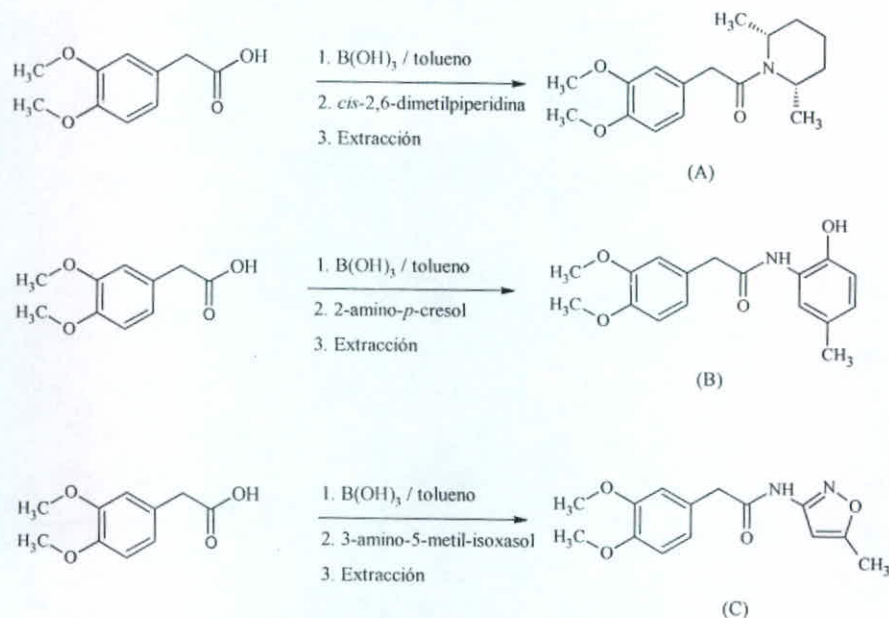
Tiempo de elución: 30 minutos.

Longitud de onda del detector: 254nm (lámpara de Deuterio, detector UV-Vis)

c. Reacción C: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (procedimiento aplicado también en las reacciones D y E, en la síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida respectivamente)

Síntesis de la amida a partir del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y una base nitrogenada: la cis-2,6-dimetilpiperidina, el 2-amino-*p*-cresol y el 3-amino-5-metilisoxasol, (dos aminas primarias y una

secundaria); Formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas catalizada por ácido bórico (Tang, 2004)



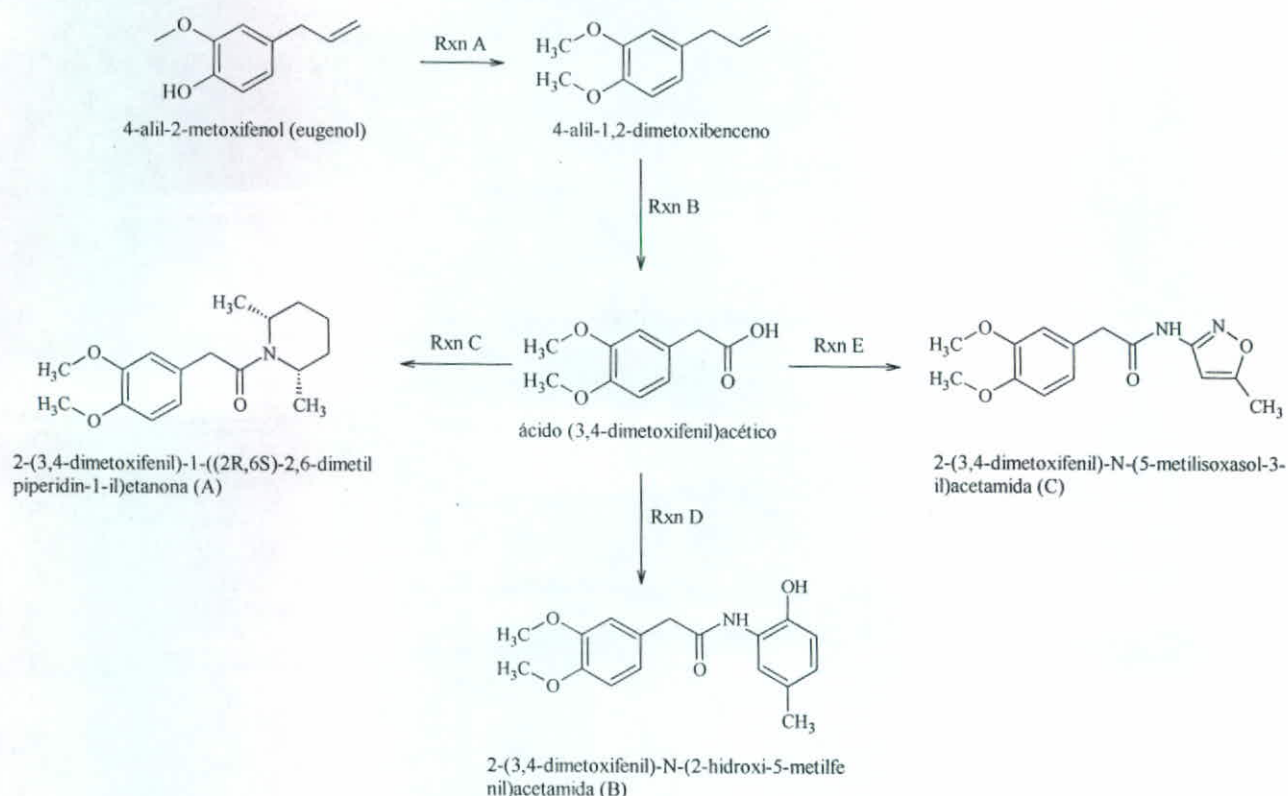
En un balón de 250ml, secado a la llama y provisto de un agitador magnético, así como de flujo de nitrógeno, se introdujeron 5.886g de ácido (3,4-dimetoxifenil)acético (0.03 moles), 0.02g de ácido bórico (0.003 moles) y 88ml de tolueno. A la mezcla de reacción en agitación se añadieron 3.5092g de *cis*-2,6-dimetilpiperidina (0.031 moles) en una sola porción. La mezcla de reacción es calentada a reflujo por dieciséis horas (16h). La mezcla se dejó enfriar hasta llegar a temperatura ambiente y luego es puesta en agitación en 500ml de hexano, en donde inmediatamente precipitó un sólido blanco. Se agitó por un periodo de treinta minutos y luego el precipitado es filtrado al vacío. El sólido colectado es lavado sucesivamente con dos porciones de 60ml de hexano y dos porciones de 60ml de agua destilada y luego secado al vacío. Finalmente, el producto se secó por doce horas (12h) en una desecadora.

Para la obtención de las otras dos amidas, se sustituyeron los 3.5092g de *cis*-2,6-dimetilpiperidina (0.031 moles) por 3.8179g de 2-amino-*p*-cresol (0.031 moles) y por 3.0411g de 3-amino-5-metilisoxazol (0.031 moles) respectivamente.

El compuesto sintetizado se caracterizó mediante su espectro de masa de impacto electrónico, mediante la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas por impacto electrónico (GC/MS).

VIII. RESULTADOS

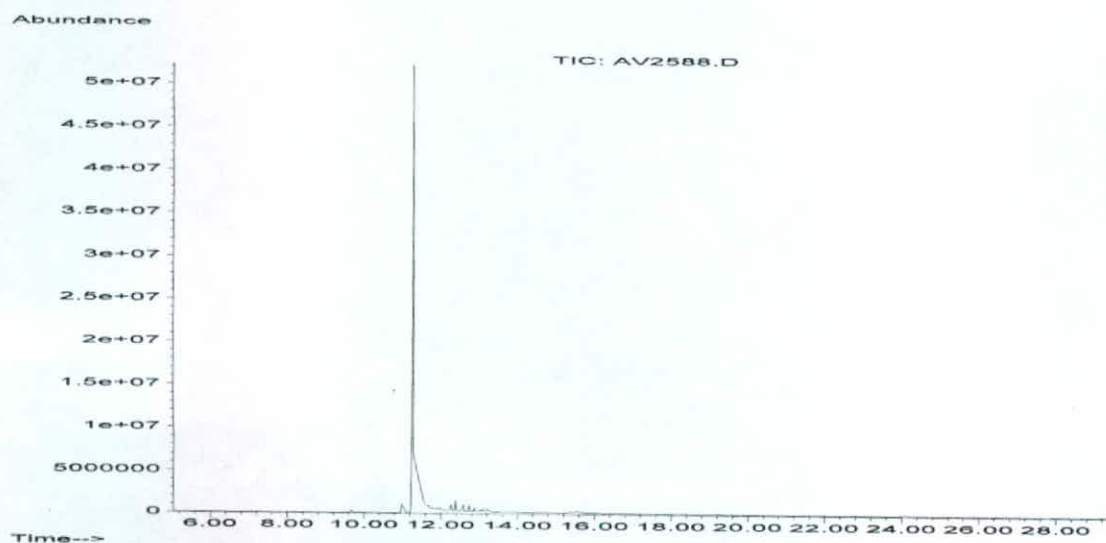
Se desarrolló la ruta sintética propuesta para obtener la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C), ruta esquemática que se describe a continuación:



En la ruta sintética propuesta se aplicó los procedimientos de tres reacciones orgánicas: la reacción de metilación del eugenol (reacción A) para obtención del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, la reacción de ruptura oxidativa (reacción B) del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno para la obtención del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, siendo estos dos compuestos intermediarios de reacción de la ruta sintética propuesta. Para la identificación de los compuestos intermediarios se utilizó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS). Finalmente la reacción de formación de amidas (reacción C, D y E) para sintetizar los compuestos análogos del medicamento contra el Alzheimer Ampakina CX-516 (2-(3,4-dimetoxifenil)-1-

((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C)). (Los espectros de masas por impacto electrónico de cada uno de los compuestos obtenidos como productos en cada una de las reacciones de la ruta sintética propuesta se encuentran en el Anexo E).

De la aplicación del procedimiento de la reacción A (de la cual se esperaba obtener el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno) se obtuvo un compuesto oleaginoso, de color amarillo pálido, el cual se analizó por medio de la técnica de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS) obteniéndose el siguiente cromatograma de iones totales:

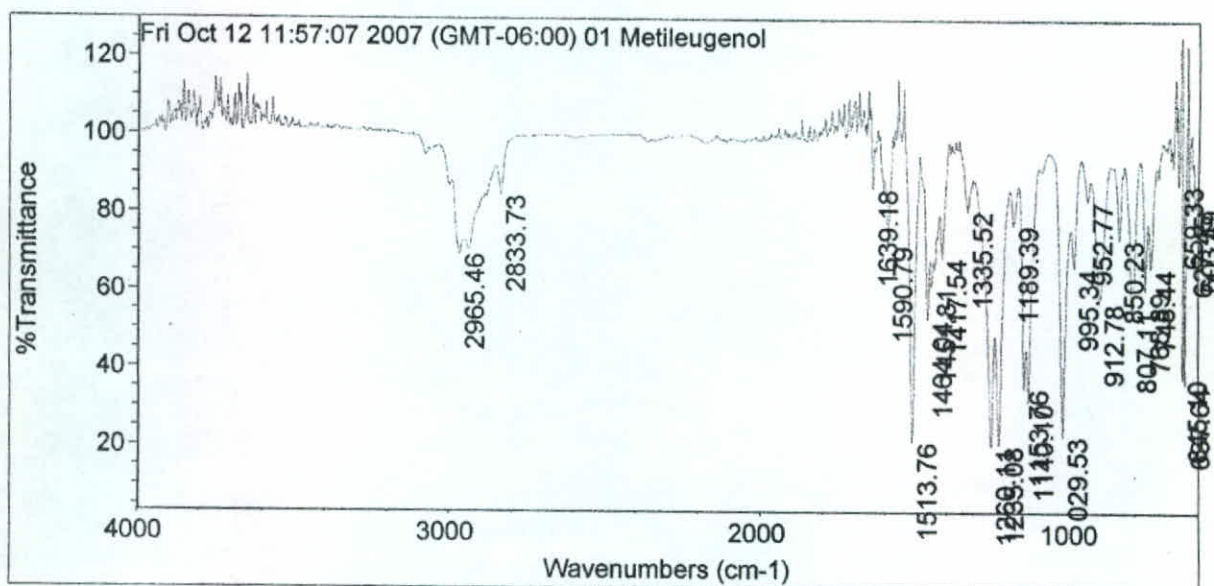


Cromatograma de iones totales # 1: Cromatogramas de iones totales obtenido en la síntesis del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (metileugenol) a partir del 4-alil-2-metoxifenol (eugenol), reacción A.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

En el cromatograma de iones totales # 1 se observa un pico con un tiempo de retención de 11.28 minutos, con un ion molecular M^+ de 178, relación de masa/carga que representa el peso molecular del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno. El rendimiento de la reacción fue de 90% (calculado según la abundancia relativa de iones totales en el cromatograma # 1) en el cual se observa la poca formación de productos secundarios, obteniéndose así 3.7925g del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno.

Al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno se le aplicó un análisis por medio de espectroscopía infrarroja, para poder identificar al compuesto por medio de sus grupos funcionales, obteniéndose el siguiente espectro:

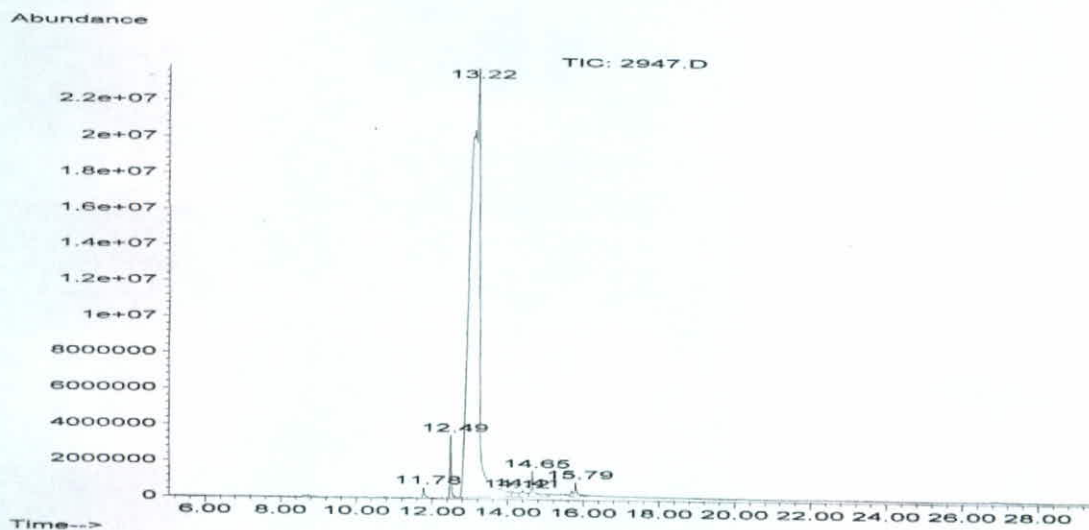


Espectro infrarrojo # 1: Espectro del compuesto obtenido en la reacción A con tiempo de retención de 11.29min. Fuente: Unidad de Análisis Instrumental (UAI) de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

En el espectro infrarrojo correspondiente al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, se observan dos picos, uno a 1235.08 y otro a 1260.11 cm^{-1} , que son los característicos del estiramiento del enlace —O—C— de los dos grupos metoxi presentes en la molécula. En la región de 700 a 900 cm^{-1} se observan tres picos uno a 765.89 cm^{-1} que indica la sustitución orto en el anillo bencénico, otro a 850.23 cm^{-1} que es el correspondiente a la sustitución para en el anillo, y uno a 807.4 cm^{-1} que indica la sustitución meta en el anillo, para la sustitución meta se encuentran generalmente dos picos, pero debido a que se presentan varios traslapes en esta región el otro podría estar contenido dentro de alguno de estos. En la región del espectro comprendida entre 1700 y 2000 cm^{-1} se observa la presencia varios picos que son los correspondientes a la resonancia aromática, por lo que se puede afirmar la existencia de un ciclo aromático, que es el anillo bencénico que posee el eugenol en su estructura, que se confirma con los picos a 1513.76 cm^{-1} y en 1464.04 cm^{-1} , los cuales son característicos de los enlaces dobles —C=C— en el anillo bencénico. Los picos en 1852.21 cm^{-1} y en 912.78 cm^{-1} corresponden al

enlace C-H del vinilo terminal, así como los picos en 3076.01cm^{-1} y en 1639.18cm^{-1} que corresponden al doble enlace C=C presente en este grupo funcional. Los picos en 2965.46cm^{-1} y en 2936.13cm^{-1} son los correspondientes a los enlaces C-H del grupo metileno que posee la molécula. De este espectro se puede afirmar que el compuesto se encuentra de forma pura, ya que no existen rastros de la presencia de grupos hidroxilo que vendrían del eugenol utilizado como sustrato, picos que se encontrarían en la región de 3200 a 3500cm^{-1} . (Pretsch et al, 1980)

Luego, al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno sintetizado en la reacción anterior (reacción A), se le aplicó una reacción de ruptura oxidativa (reacción B), de la cual se obtuvo como producto un compuesto de color blanco. Este compuesto se disolvió en metanol y se eliminó el solvente para obtener cristales del compuesto. Se obtuvieron cristales transparentes con forma de aguja, característicos de los ácidos carboxílicos. A los cristales obtenidos se les aplicó el mismo procedimiento de análisis que al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS), obteniéndose el siguiente cromatograma de iones totales:

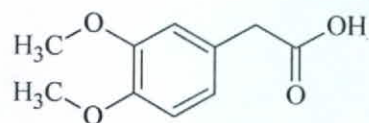


Cromatograma de iones totales # 2: Cromatogramas de iones totales obtenido en la síntesis del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético a partir del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (metileugenol), reacción B.

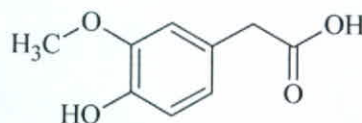
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

En el cromatograma de iones totales # 2 se observan dos picos con tiempos de retención de 12.49 y 13.22 minutos, los cuales corresponden a iones moleculares M^+ de 196 y M^+ de 182

respectivamente, relaciones de masa/carga que representan el peso molecular del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético.



ácido (3,4-dimetoxifenil)acético

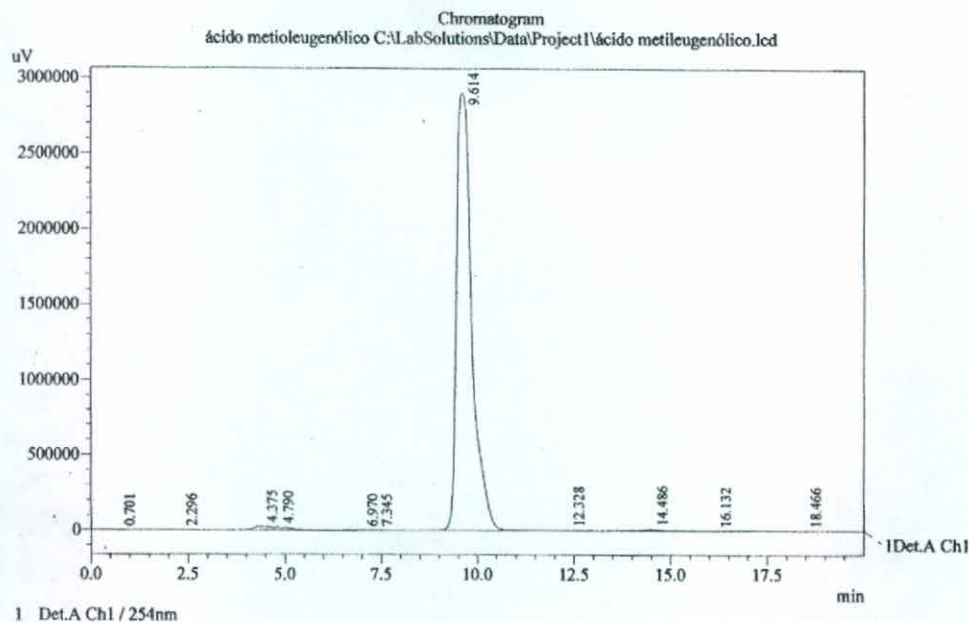


ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético

La abundancia de los iones que se observa en el cromatograma de iones totales # 2 nos indica la poca abundancia del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético contenida en los cristales obtenidos después de aplicar el proceso de recristalización en metanol del compuesto obtenido en la reacción B en comparación con la abundancia del ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, no siendo este último el compuesto de interés. El porcentaje de rendimiento de esta reacción fue extremadamente bajo, del 5% (calculado según la abundancia relativa de iones totales en el cromatograma # 2), obteniéndose 0.1920g del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético.

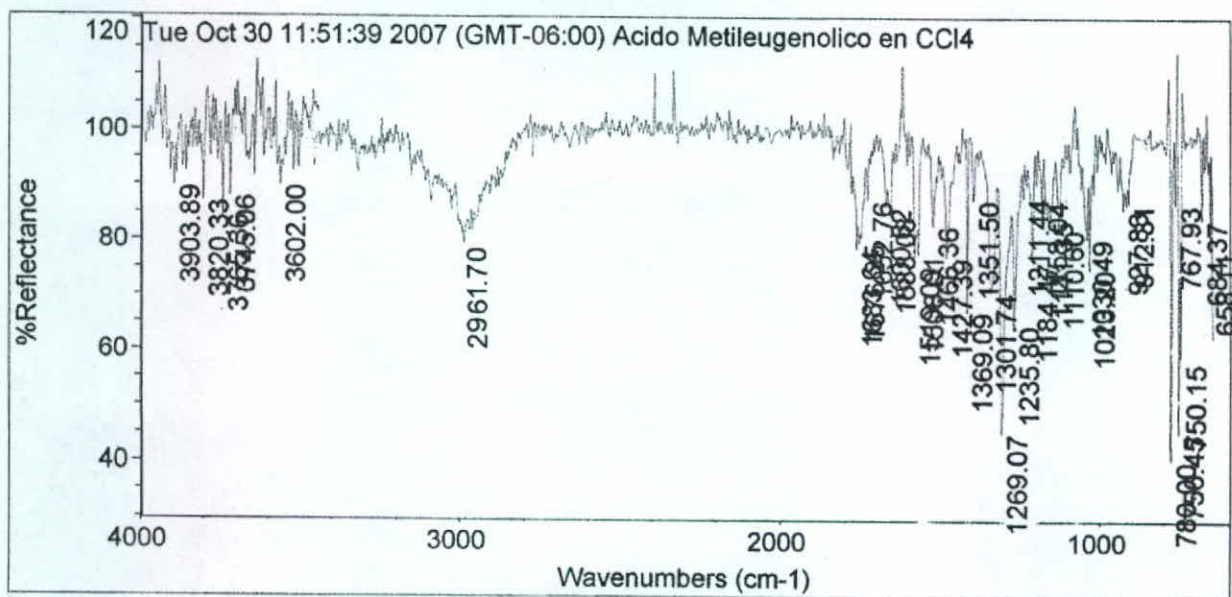
Los cristales se analizaron por medio de la técnica de cromatografía en capa fina para poder separar los compuestos que en estos se contenían, aplicándose variaciones en la composición de la fase móvil no obteniéndose así ninguna separación (para ver las cromatografías ver el anexo H). Por medio de la técnica de cromatografía en capa fina no se observó separación alguna, por lo que se procedió a realizar una extracción. El procedimiento que se aplicó fue el necesario para realizar la extracción de ácidos carboxílicos presentes en la mezcla por medio de una extracción simple con bicarbonato de sodio al 5%, luego, esta fase se acidificó de nuevo con ácido clorhídrico hasta pH 7. Los cristales ahora obtenidos se analizaron por medio de la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

En el análisis de los cristales por medio de la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC), se observa que en la separación se obtuvieron varios compuestos, de donde el compuesto mayoritario tenía una pureza del 98.085%, que se presumía era el ácido carboxílico. El cromatograma obtenido es el siguiente:



Cromatograma de composición # 1: Cromatograma de los compuestos obtenidos en la separación de los ácidos carboxílicos obtenidos en la reacción B.

Fuente: Laboratorio de Físicoquímica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro infrarrojo # 2: Espectro de los cristales obtenidos de la separación del compuesto obtenido en la reacción B. Fuente: Unidad de Análisis Instrumental (UAI) de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Los cristales obtenidos producto de la separación de la mezcla se analizaron por medio de la técnica de espectroscopía infrarroja, obteniéndose el espectro anterior, el espectro infrarrojo # 2.

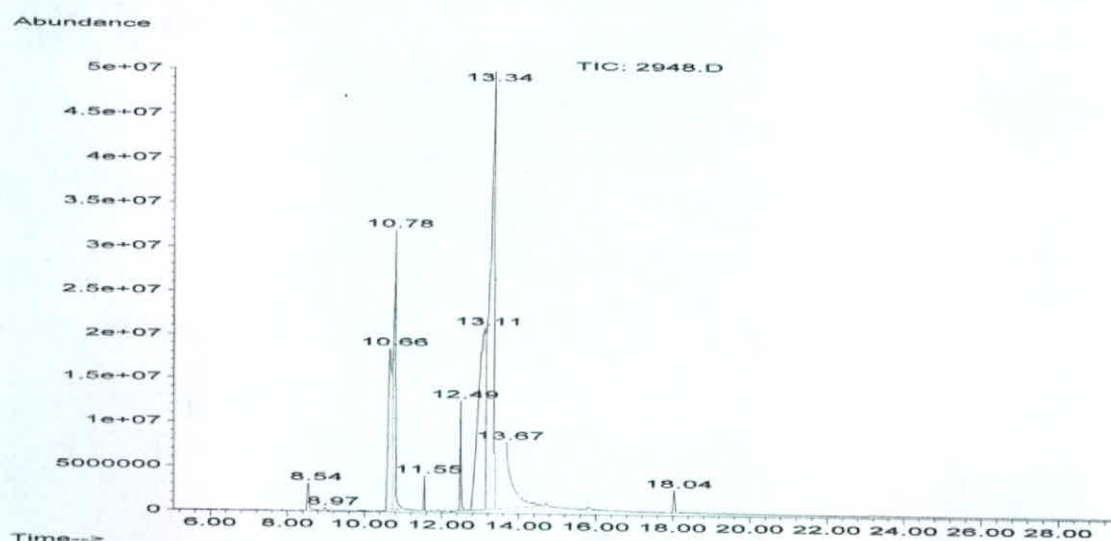
En el análisis de los cristales obtenidos de la reacción B por medio de la técnica de espectroscopía infrarroja, se observan dos picos, uno a 1235.8 y otro a 1269.07 cm^{-1} , que son los característicos del estiramiento del enlace --O--C-- de los dos grupos metoxi presentes en la molécula. En la región de 700 a 900cm^{-1} se observan tres picos uno a 756.45cm^{-1} que indica la sustitución orto en el anillo bencénico, otro a 780.00cm^{-1} que es el correspondiente a la sustitución para en el anillo, y uno a 767.93cm^{-1} que indica la sustitución meta en el anillo, para la sustitución meta se encuentran generalmente dos picos, pero debido a que se presentan varios traslapes en esta región el otro podría estar contenido dentro de alguno de estos. En la región del espectro comprendida entre 1700 y 2000cm^{-1} se observa la presencia varios picos que son los correspondientes a la resonancia aromática, por lo que se puede afirmar la existencia de un ciclo aromático, que es el anillo bencénico que posee el eugenol en su estructura, que se confirma con los picos a 1519.09cm^{-1} y 1466.36cm^{-1} , los cuales son característicos de los enlaces dobles --C=C-- en el anillo bencénico. El pico en 2961.70cm^{-1} es el correspondiente al enlace C--H del grupo metileno que posee la molécula. En la región de 2800 a 3200cm^{-1} se observa una como pequeña panza, que es la que se evidencia la existencia del grupo hidroxilo del ácido carboxílico. Y finalmente, el pico en 1683.64cm^{-1} es el característico de la presencia del doble enlace C=O , del grupo carbonilo del ácido carboxílico. (Pretsch et al, 1980)

A los cristales crudos (sin tratamiento alguno previo) de ácido carboxílico, se les aplicó el método de formación de amidas por catálisis con ácido bórico, para la obtención de los compuestos propuestos a sintetizar por medio de la ruta sintética propuesta.

En la reacción C, se sintetizaría la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A), a partir de la reacción del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético con la *cis*-2,6-dimetilpiperidina. Al aplicar el procedimiento, en la etapa de añadir agua para lavar la amida sintetizada que ha sido precipitada en hexano, esta se disolvió en el agua, lo que indica la posible presencia de una sal en esta mezcla de reacción, por lo que se asumió que no hubo reacción de formación de la amida.

En la reacción D, se sintetizaría la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B), a partir de la reacción del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético con el 2-amino-*p*-cresol. Al aplicar el procedimiento se obtuvo un sólido con un color café pálido, que se cristalizó en metanol, obteniéndose cristales que presentaban las características de los cristales del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, pero habían unos pocos y pequeños cristales, de apariencia similar a los del ácido pero de color café claro, pero se encontraban en una cantidad muy pequeña, que se presume eran los cristales de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B). A esta mezcla de ambos tipos de cristales se les aplicó el mismo procedimiento de análisis que a los dos compuestos intermediarios anteriores, cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS), obteniéndose el siguiente cromatograma de iones totales:

En el cromatograma de iones totales # 3 se observan varios picos con diversos tiempos de retención. A continuación se presentan el cromatograma de iones totales # 3, y la tabla # 1, la cual contiene el análisis de los compuestos encontrados después de realizar la interpretación respectiva de los espectros de masas por impacto electrónico (ver anexo E, espectros del #4 al #13) de cada uno de los compuestos detectados en el cromatograma de iones totales # 3.



Cromatograma de iones totales # 3: Cromatogramas de iones totales obtenido en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) a partir del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y el 2-amino-*p*-cresol, reacción D.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Tabla # 1
Compuestos identificados en el cromatograma # 3

Tiempo de retención	Ion molecular M ⁺ (relación masa/carga)	Compuesto encontrado
10.78	123	2-amino- <i>p</i> -cresol
12.49	196	ácido (3,4-dimetoxifenil)acético
13.34	182	ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético
18.04	301	2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B)

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente en el Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

La señal que tiene un tiempo de retención de 18.04 minutos se asignó a la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B), ya que en su espectro de masas por impacto electrónico, posee un ion molecular M⁺ de 301 u.m.a. que es el peso molecular de esta amida y fragmentos a *m/z* 179 (M-amina)⁺ y *m/z* 122 (el catión de la amina correspondiente). Debido al tan bajo rendimiento de esta reacción (5%, calculado según la abundancia relativa de iones totales en el cromatograma de iones totales # 3), se obtuvieron 0.01327g de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida. El rendimiento global para la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) por medio de la ruta sintética propuesta fue de 0.00225% (calculado en base a la multiplicación de cada uno de los porcentajes de rendimiento individuales de las reacciones involucradas), obteniéndose cantidades muy pequeñas y difíciles de separar con las técnicas tradicionales de cromatografía, por lo que no se llevó a cabo la separación para poder realizarle otras pruebas de identificación a este compuesto, tales como Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (RMN-¹H) y de carbono (RMN-¹³C).

En la reacción E, se sintetizaría la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C), a partir de la reacción del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético con el 3-amino-5-metilisoxazol.

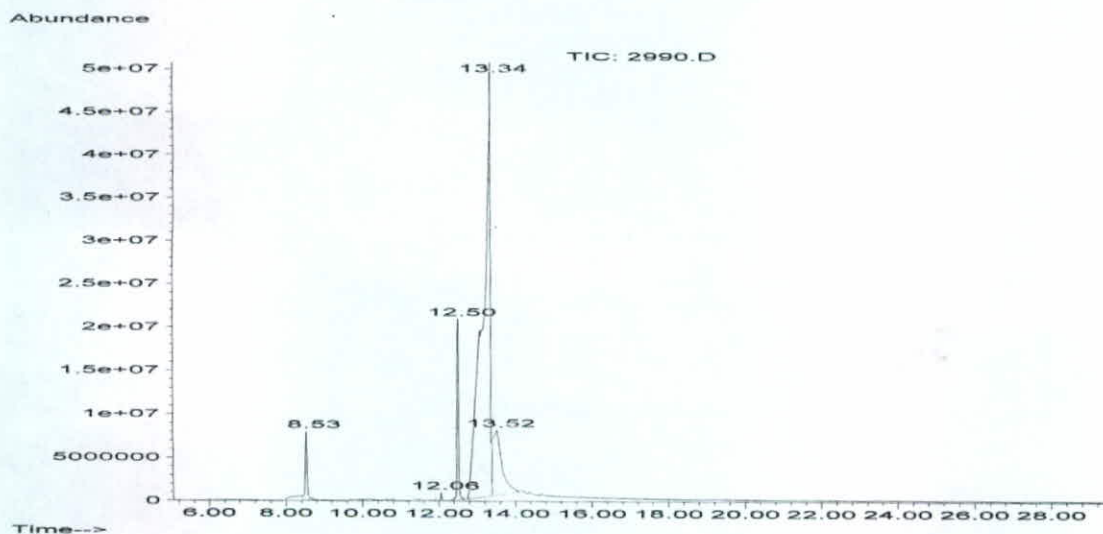
Al aplicar el procedimiento se obtuvo un sólido con un color levemente amarillento, que se cristalizó en metanol, obteniéndose cristales que presentaban las características de los cristales del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, de apariencia similar a los del ácido, de color amarillo claro, pero

en muy pequeña cantidad, que se presume eran los cristales de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoaxazol-3-il)acetamida (C). A este compuesto obtenido (mezcla de ambos tipos de cristales) se le procedió a realizar un análisis por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico (GC/MS), obteniéndose el cromatograma de iones totales # 4, en el cual se observan varios picos con diversos tiempos de retención. A continuación se presentan los compuestos encontrados después de realizar la interpretación respectiva de los espectros de masas por impacto electrónico de cada uno de los compuestos detectados en el cromatograma de iones totales # 4.

Tabla # 2
Compuestos identificados en el cromatograma # 4

Tiempo de retención	Ion molecular M ⁺ (relación masa/carga)	Compuesto encontrado
12.50	196	ácido (3,4-dimetoxifenil)acético
13.34	182	ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente en el Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Cromatograma de iones totales # 4: Cromatogramas de iones totales obtenido en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoaxazol-3-il)acetamida (C) a partir del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y el 3-amino-5-metilisoaxazol, reacción E.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

En el análisis del espectro de masas por impacto electrónico, ninguna de las señales observadas en los diferentes tiempos de retención, tiene un ion molecular M^+ de 276, que es el que corresponde al peso molecular del compuesto de interés, la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoaxazol-3-il)acetamida (C). Adicionalmente no se observan en el espectro de masas por impacto electrónico, fragmentos que indiquen que la amida se formó, como (m/z 98, 3-amino-5-metilisoaxazol), encontrándose los fragmentos característicos del ácido carboxílico utilizado como materia prima.

A continuación se describe en una tabla las propiedades de los compuestos intermediarios obtenidos en el desarrollo de la ruta sintética propuesta.

Tabla # 3
Tabla de propiedades de los compuestos intermediarios.

Compuesto	Propiedad				
	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Color	Estado	Índice de refracción / polarización
4-alil-1,2-dimetoxibenceno	---	260-267°C (determinado a 680mmHg)	Café claro	Líquido oleaginoso	---
Ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético	110-116°C	---	Amarillo pálido	Cristales	---

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente en el Laboratorio de Investigación de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

IX. DISCUSIÓN

Se procedió a la síntesis de las tres moléculas propuestas a partir del eugenol por medio de la formación de amidas vía reacción directa del ácido carboxílico y la amina correspondiente catalizadas por ácido bórico.

La primera reacción, la metilación de eugenol, utiliza sulfato de dimetilo como agente metilante, la mezcla se lleva a reflujo y luego se acidifica.

En el procedimiento propuesto se describe que precipita el compuesto metilado al acidificar, pero debido a la naturaleza del sustrato se separó de la mezcla un compuesto oleaginoso, el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, el primer intermediario de la ruta sintética.

Según el cromatograma de iones totales # 1 se puede observar que no existió la formación significativa de productos secundarios de reacción, ya que se observa una sola señal abundante con un tiempo de retención de 11.28 que corresponde al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno, identificado por su ion molecular a m/z 178 y fragmentos a m/z 163 ($M-CH_3$)⁺ y m/z 91 (el ion tropilio respectivo). El rendimiento de esta reacción fue del 90%, porcentaje muy semejante al reportado en la literatura consultada, que es de 89-92% (Mauthner, 2004). Se identificó el compuesto por medio de la obtención e interpretación de su espectro infrarrojo (Espectro infrarrojo # 1), en el cual se observaron los picos característicos de los grupos funcionales de este compuesto.

Para la obtención del segundo compuesto intermediario, el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético, se aplicó al 4-alil-1,2-dimetoxibenceno una reacción de ruptura oxidativa de dobles enlaces con permanganato de potasio por medio de catálisis de intercambio de fase. En el procedimiento de ruptura oxidativa original, después de agitar la mezcla se debe proceder a tratarla con bisulfito de sodio y con ácido clorhídrico diluido, pero al llevar a cabo esta parte del procedimiento, no se separaron los cristales del ácido como debiera ser, debido a que los porcentajes de rendimiento que se obtuvieron para esta reacción fueron demasiado bajos (5%), y se formaban pequeños cristales que no se separaban del óxido de manganeso que es subproducto de la reacción.

Por lo anterior, previo a tratar la mezcla resultante se aplicó la modificación propuesta al procedimiento (ver sección E de Materiales y Métodos).

El cromatograma de iones totales # 2, indica la presencia de dos ácidos carboxílicos, el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético.

De la interpretación de la abundancia de los iones, se puede inferir que se encuentra en mucha mayor proporción el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético que el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético, siendo este último nuestra molécula de interés.

Se obtuvo un porcentaje de rendimiento del 5%, y según la bibliografía revisada debía ser del 92% (Hudlický, 1990; Herriot, Picker, 1974).

Se separaron los ácidos carboxílicos obtenidos en la mezcla por medio de la aplicación de una extracción simple con una base, bicarbonato de sodio al 5%. Se filtró y la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico, precipitando de nuevo cristales. Los cristales obtenidos fueron analizados por medio de la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) observándose un solo compuesto mayoritario (con una pureza del 98.085%), al cual se le aplicó una análisis por medio de la técnica de espectroscopía infrarroja, de donde se obtuvo el Espectro infrarrojo # 2, en el cual se identificó el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, ya que no se detectó la presencia de grupos hidroxilo provenientes de fenoles presentes en el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético.

Después de obtener los intermediarios de la ruta sintética propuesta, se procedió a realizar la última reacción, la de formación de amidas; y mediante la aplicación de esta se deberían obtener las moléculas orgánicas objeto de este estudio.

Esta reacción, que es de reciente publicación, propone la reacción de una amina con un ácido carboxílico por medio de la catálisis del ácido bórico. Al aplicar el procedimiento en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A) no hubo reacción, ya que al final del procedimiento se indica que se debe lavar el compuesto obtenido con agua, y al lavarlo este se disolvió.

Como resultados de la aplicación de esta misma reacción se obtuvieron, en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) un compuesto de color café pálido y en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C) un compuesto de color blanco amarillento, compuestos que fueron sometidos posteriormente a análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico.

De la interpretación de los espectros de masas por impacto electrónico obtenidos, en el espectro de iones totales # 3, se determinó que se logró sintetizar la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) (señal con tiempo de retención de 18.04) y cuyo espectro de masas por impacto electrónico posee el ion molecular M^+ con m/z de 301 y los fragmentos a m/z 179 (M-amina)⁺ y m/z 122 (el catión de la amina correspondiente).

La amida (B) se obtuvo en cantidades muy pequeñas, con un porcentaje de rendimiento del 5%. El porcentaje del rendimiento global de la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) es del 0.00225%, porcentaje de rendimiento extremadamente bajo, y se lograron sintetizar 0.01327g de esta.

En el cromatograma de iones totales # 4 no se identificó la formación de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C).

En todos los espectros de masas por impacto electrónico se comprobó la existencia de dos ácidos producto de la reacción de ruptura oxidativa con permanganato de potasio, el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético y el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, de pesos moleculares de 196 y 182 respectivamente, lo cual indica que una parte del eugenol no se metiló en el momento de aplicar la reacción de metilación con sulfato de dimetilo o bien, el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno se demetiló debido a las condiciones de la aplicación de la reacción de ruptura oxidativa.

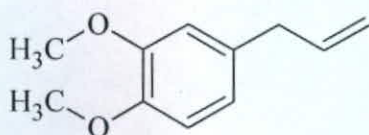
En los cromatogramas de iones totales # 2, 3 y 4 se observa que el ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético se encuentra en mucha mayor proporción que el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético.

Los cromatogramas de iones totales # 6 y # 7 (presentados en el Anexo E) son los obtenidos de las aminas utilizadas, el 2-amino-p-cresol y el 3-amino-5-metilisoxasol respectivamente, los cuales

indicaron la presencia del 2-amino-*p*-cresol en la mezcla producto de la aplicación de la reacción de amidación para la obtención de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B), no confirmándose la presencia del 3-amino-5-metilisoxasol en la mezcla que se obtuvo producto de la aplicación de la misma reacción para la obtención de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxasol-3-il)acetamida (C).

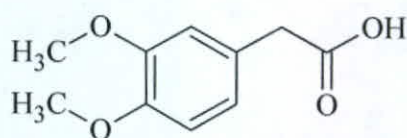
X. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron a partir de eugenol los dos intermediarios de reacción de la ruta sintética propuesta: el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y el ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, con rendimientos del 90% y del 5% respectivamente, obteniéndose 3.7925g de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y 0.192096g de ácido (3,4-dimetoxifenil)acético.



4-alil-1,2-dimetoxibenceno

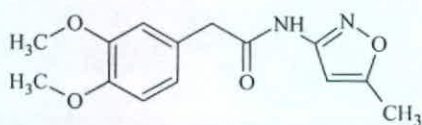
90%



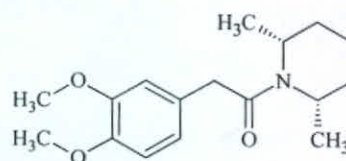
ácido (3,4-dimetoxifenil)acético

5%

2. No se pudo sintetizar 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona (A) ni 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C) por medio de la ruta sintética propuesta.

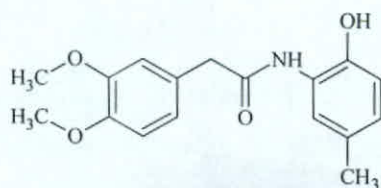


2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (C)



2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetil piperidin-1-il)etanona (A)

3. En el cromatograma de iones totales # 3 (señal con un tiempo de retención de 18.04 minutos) hay evidencia de que por medio de la ruta sintética propuesta se obtuvo la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) con un porcentaje de rendimiento de aproximadamente el 2%, que indicaba la obtención de 0.01327g de esta amida.



2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B)

XI. RECOMENDACIONES

1. Tratar de optimizar la reacción de formación de amidas por medio de la catálisis con ácido bórico, para lograr obtener mejores porcentajes de rendimiento en la obtención de amidas.
2. Investigar otros procedimientos de obtención de amidas para poder sintetizar las amidas de interés.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Becker, R. E.; Moriarty, P.; Unni, L.; Vicari, S. Cholinesterase Inhibitors as Therapy in Alzheimer's Disease: Benefit to Risk Considerations in Clinical Application., In Alzheimer's Disease: from Molecular Biology to Therapy. Becker, R.; Giacobini, E., Eds. Brickhouser, Boston, 1997, 257-266.
2. Brailowsky, Simón. [En línea]: las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología, La sinapsis: estructura y función. [México]. Fondo de cultura económica. <http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_9.html> [Consulta: 25 julio 2005]
3. Butler, M. S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal of Natural Products*. 2004, 67, 2141-2153.
4. Clark, James H.; Holland, Herbert L. Hydrogen bonding in Organic Synthesis IV: A simple, High-yield method for the methylenation of catechols. *Tetrahedron Letters*, 1976, 38, 3361-3364.
5. Cobar, O. M. Pimienta Negra; Respuesta a los Males de Alzheimer y Parkinson?. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, 1998, 4 pp.
6. Cobar, O. M.; Vásquez, A.; Santa Cruz, L. H. Proyecto "Síntesis de Análogos del Medicamento Anti-Alzheimer AMPAKINA CX 516 a partir de los Productos Naturales Safrol y Piperonal". Dirección General de Investigación, Universidad de San Carlos de Guatemala. 2005, 18 pp.
7. Dtchamp, Liliana. [En línea]. Alzheimer. <<http://www.monografias.com/trabajos14/mal-alzheimer/mal-alzheimer.shtml>> [Consulta: 28 agosto 2005].

8. Herriot, Arthur W.; Picker, Donald. Purple benzene: Permanganate oxidations using quaternary ammonium ions. *Tetrahedron Letters*, 1974, 16, 1511.
9. Hudlický, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, 1990, 290pp. Páginas utilizadas: 77, 80-84.
10. Ishihara, Kazuaki; Ohara, Suguru; Yamamoto, Hisashi. (3,4,5-trifluorophenyl)boronic acid-catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: N-benzyl-4-phenylbutyramide. *Organic Syntheses*, 2004, Vol. 10, 80, Vol. 79, 176.
11. Kuklinski, C. *Farmacognosia; Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural*. Ediciones Omega, Barcelona, España, 2000. 515pp.
12. Lange, J. Cleavage of alkyl *o*-hydroxyphenyl ethers. *Org. Chem.*, 1962, Vol. 27, 2037-2039.
13. Lynch, G. *Memory and the Brain: Unexpected Chemistries and a New Pharmacology*. *Neurobiology Learn Memory*. 1998, 70, 82-100.
14. Marco, José L. [En línea]. Inhibidores clásicos y nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa para tratar la enfermedad de Alzheimer. <[http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/0/1a9b17d293445a6cc1256ce50045b670/\\$FILE/cap08.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/0/1a9b17d293445a6cc1256ce50045b670/$FILE/cap08.pdf)> [Consulta: 6 octubre 2005].
15. Martson, A.; Kissling, J.; Hostettmann, K. A Rapid TLC Bioautographic Method for the Detection of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitors in Plants. *Phytochemical Analysis*, 2002, 13, 51-54.
16. Mauthner, F. Trimethylgallic acid. *Organic Syntheses*, 2004, Coll. Vol. 1, 537, Vol. 6, 96.
17. McLafferty, Fred W.; Tureček. *Interpretation of Mass Spectra*. Cuarta edición. Editorial University Science Books. Estados Unidos de América. 1993. xviii + 371pp. Páginas utilizadas: 1-83, 135-282.

18. McLafferty, Fred W.; Venkataraghavan. Mass Spectral Correlation. Segunda edición. Editorial American Chemical Society. Estados Unidos de América. 1982. 124pp.
19. Morrison, Robert; Boyd, Robert. Química Orgánica. Quinta edición. Zugazagoitia, R., Friedler, P. Trads. Wilmington. Editorial Addison-Wesley Iberoamericana, S.A. EEUU. 1990. xxv + n1478pp. Páginas utilizadas: 323-333, 690-695.
20. McMurry, John. Química Orgánica. Quinta edición. Traducción Dra. Consuelo Hidalgo Mondragón e Ing. Virgilio Gonzáles Pazo. Editorial International Thomson Editores. México. 2001. xxviii + 1284pp. + A50 + I21. Páginas utilizadas: 252-254, 390-401, 711-715, 857-863.
21. Orozco N., et. al. Síntesis de tres Posibles Medicamentos por Modificación Estructural de Piperina. Informe Final, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 2000, 27 pp.
22. Pearl, Irwin A., Beyer, Donald L. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 2630.
23. Pérez Bran, Alfonso; Luna de Florán, Mario. [En línea]. Situación Epidemiológica en Guatemala [Guatemala] <disponible en www.alzheimer-guatemala.org.gt/> [Consulta: 8 septiembre 2005).
24. Pine, Stanley H. et al. Química Orgánica. Cuarta edición (Segunda edición en español). Traducción: Javier Mendoza Sans y Miquel Pericas Brondo. Editorial McGraw-Hill de México S. A. De C. V. España. 1982. xv + 1088pp. Páginas utilizadas: 344-345, 426-432.
25. Pretsch, E et al. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Versión española de J. Castells. Editorial Alhambra, S.A. España. 1980.
26. Shriner, Fuson & Curtin. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. Décima reimpresión. Editorial Limusa. México. 1991. 478pp. Páginas utilizadas: 257, 282.
27. Tang, Pingwah. Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: N-bencyl-4-phenylbutyramide. Organic Syntheses, 2004, Vol. 81, 262.

28. Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Acetilcolinesterasa" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-acetilcolinesterasa.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].
29. Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Acetilcolina" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-acetil-colina.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].
30. Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Sinapsis colinérgica" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-sinapsis-colonergica.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].
31. Tejedor Gilmartín, María Cristina. [En línea]. Guía académica para el aprendizaje de Bioquímica Ambiental. [España]. Universidad Complutense. 2005. "Neurotransmisión colinérgica" <http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/tema12/tema%2012-transmision-colinergica.htm> [Consulta: 6 octubre 2005].
32. Wingrove, Alan S.; Caret, Robert L. Química Orgánica. Traducción: Lic. Mei Mei Alicia Chu Pulido. Editorial Harla S.A. de C. V. México. 1984. xxviii + 1569pp. Páginas utilizadas: 389-390, 856-859.

XIII. ANEXOS

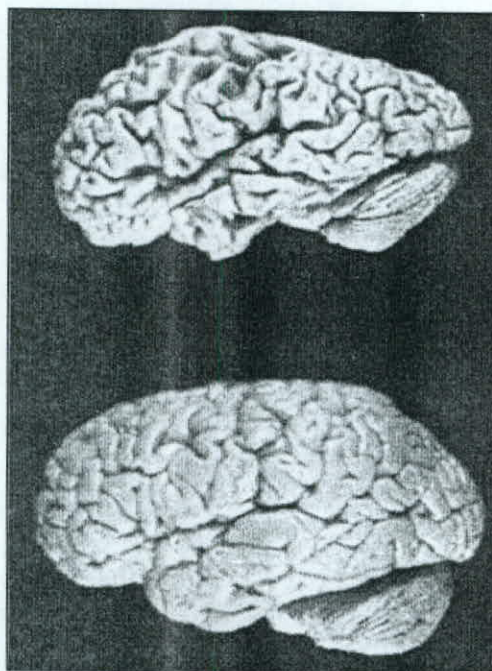
Anexo A
Fases de la enfermedad de Alzheimer

	MEMORIA	COMPORTAMIENTO	LENGUAJE Y COMPRENSIÓN	GESTOS Y MOVIMIENTOS	ACTIVIDADES COTIDIANAS
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> - Olvida sus citas. -Nombre de personas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios de humor. - Se enfada cuando se da cuenta que pierde el control de lo que le rodea. 	<ul style="list-style-type: none"> - Continúa razonando - Tiene problema para encontrar las palabras. - Frases más cortas - Mezcla ideas sin relación directa. 	<ul style="list-style-type: none"> - En esta fase todavía está bien. 	<ul style="list-style-type: none"> - Es capaz de realizarlas sin demasiados problemas.
FASE II	<ul style="list-style-type: none"> - Reciente disminuida 	<ul style="list-style-type: none"> - Agresividad. - Miedos. - Alucinaciones. - Deambulación continua. - Fatigabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Conversación enlentecida. - No acaba las frases. - Repite frases. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pierde equilibrio. - Caídas espontáneas. - Necesita ayuda para deambular. - Pueden aparecer mioclonías. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confusión. - Se viste mal. - Se pierde en trayectos habituales.
FASE III	<ul style="list-style-type: none"> - Reciente perdida - Remota perdida - No reconoce a su cónyuge, hijos, etc. - Memoria emocional conservada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lloro. - Grita. - Se agita. - No comprende una explicación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Balbucea. 	<ul style="list-style-type: none"> - No controla sus gestos - Le cuesta tragar. - Se atraganta. - No controla esfínteres. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desaparecen totalmente - Encamado. - Alimentación por sonda.

Fuente: Dchamp, Liliana. [En línea]. Alzheimer. <<http://www.monografias.com/trabajos14/mal-alzheimer/mal-alzheimer.shtml>> [Consulta: 28 agosto 2005].

Anexo B

Vistas del cerebro, arriba con Alzheimer, abajo un cerebro sano



Fuente: Liliana Dtchamp. Alzheimer. Disponible en www.monografias.com

Anexo C

TABLA 1: Algunos datos referentes a las enfermedades demenciales en personas mayores de 40 años en Guatemala.

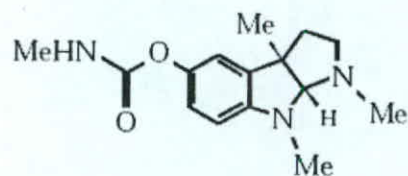
	1981 * ₁	1997 * ₂	2005 * ₂
Enfermedad de Alzheimer	4063	11055	16582
Otras demencias	<u>4966</u>	<u>13511</u>	<u>20267</u>
Total demencias	9029	24566	36849

1. Según censo poblacional 1981, Guatemala Opening the Mind (indicadores) Alzheimer's Disease Society -ADS-, julio 1996. Proyecciones poblacionales estimadas (indicadores) -ADS-, julio 1996.
2. Proyecciones estimadas según Bureau of the census. Center for International Research, U.S. Department of Commerce.

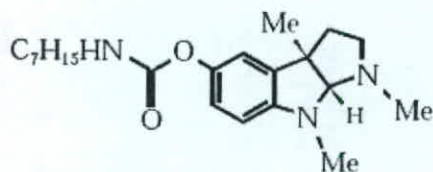
Fuente: Asociación Grupo ERMITA

Anexo D

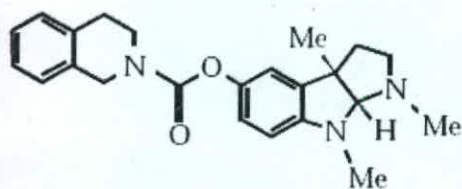
Estructura de algunos de los compuestos utilizados como inhibidores de la acetilcolinesterasa

Inhibidores pseudo-irreversibles

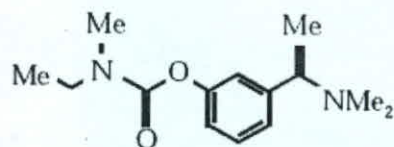
Fisostigmina

Carbamatos de 2^a Generación

Eptastigmina

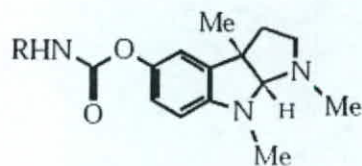


Quilostigmina (NXX-066)

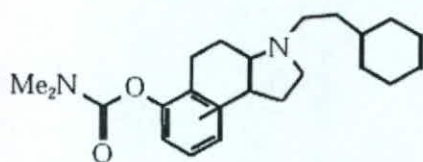


Rivastigmina (SDZ-ENA-713)

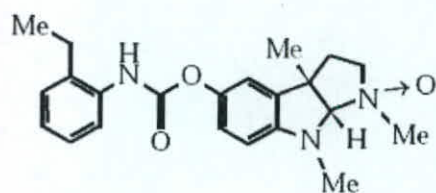
Carbamatos de 3ª Generación



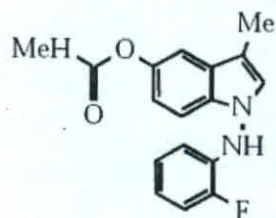
Fenserina ($R=C_6H_5$)
Tolserina [$R=(C_6H_4)-o-CH_3$]



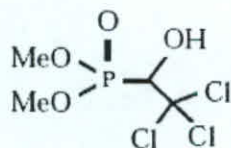
Ro 46-5934



CHF2819

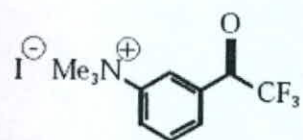


P10358

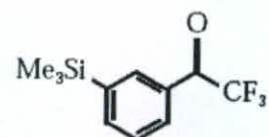
Inhibidores irreversibles

Metrifonato

Inhibidores tipo-análogos de estados de transición

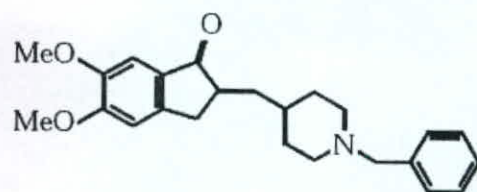


Yoduro de *m*-(*N,N,N*-trimetilamino) trifluoroacetofenona

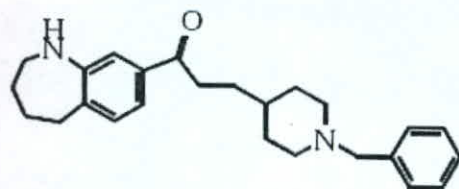


Zifrosilona (MDL-73745)

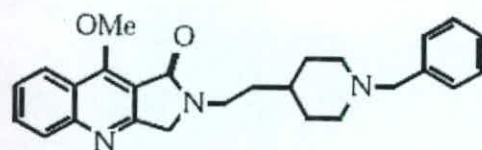
Inhibidores reversibles



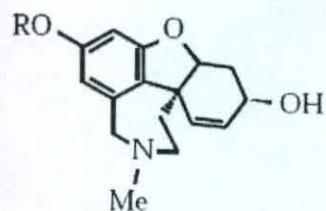
Donepecilo (E2020)



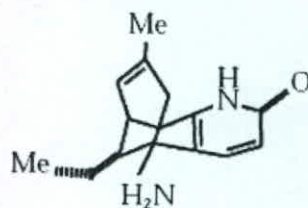
TAK-147



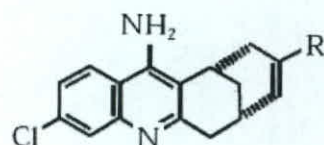
T-82



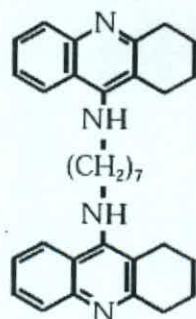
$R = \text{Me}$ Galantamina
 $R = \text{COMe}$ P11012
 $R = \text{CO (1-adamantilo)}$ 11149P



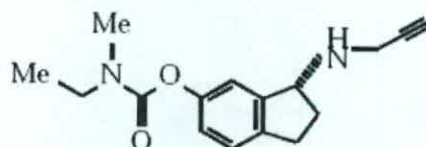
Huperzina A



$R = \text{Et}$ Huprina X
 $R = \text{Me}$ Huprina Y



Homodímero de Tacrina

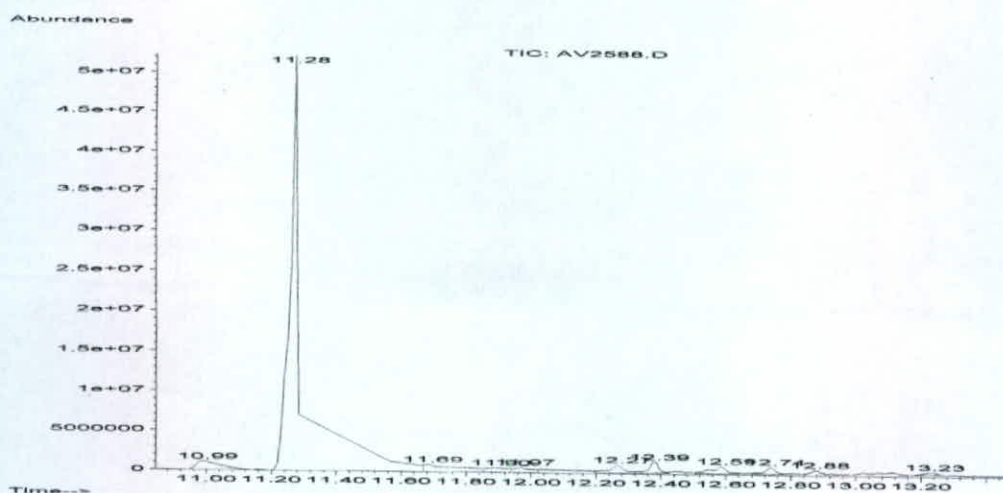


TV3326

Fuente: Marco, José L. [En línea]. Inhibidores clásicos y nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa para tratar la enfermedad de Alzheimer. <[http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/0/1a9b17d293445a6cc1256ce50045b670/\\$FILE/cap08.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/0/1a9b17d293445a6cc1256ce50045b670/$FILE/cap08.pdf)> [Consulta: 6 octubre 2005].

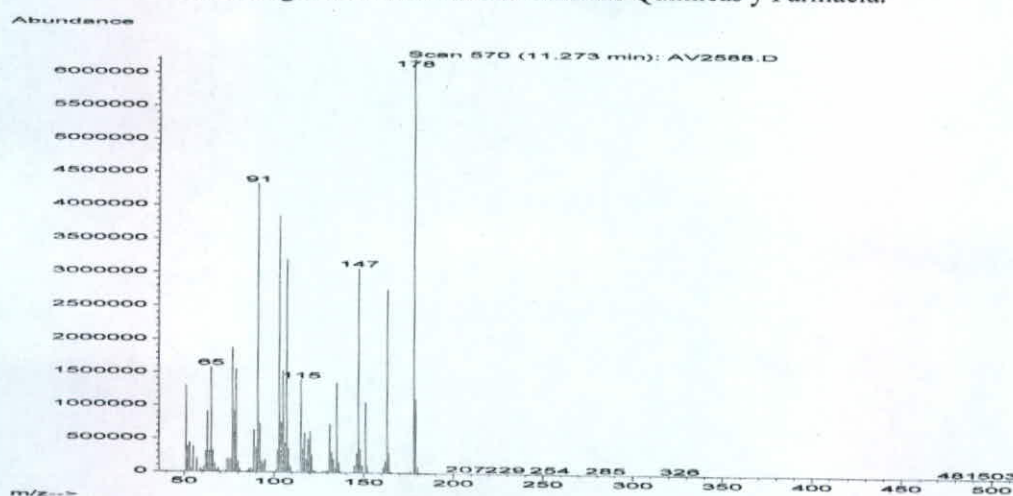
Anexo E: Espectros de masas por impacto electrónico de los compuestos encontrados en los cromatogramas de iones totales obtenidos en la aplicación de cada una de las reacciones descritas para la ruta sintética propuesta.

Cromatograma de iones totales y espectro de masas por impacto electrónico obtenido en la síntesis del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (metileugenol) a partir del 4-alil-2-metoxifenol (eugenol), reacción A.



Cromatograma de iones totales # 5

Cromatogramas de iones totales del compuesto obtenido en la reacción A. Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

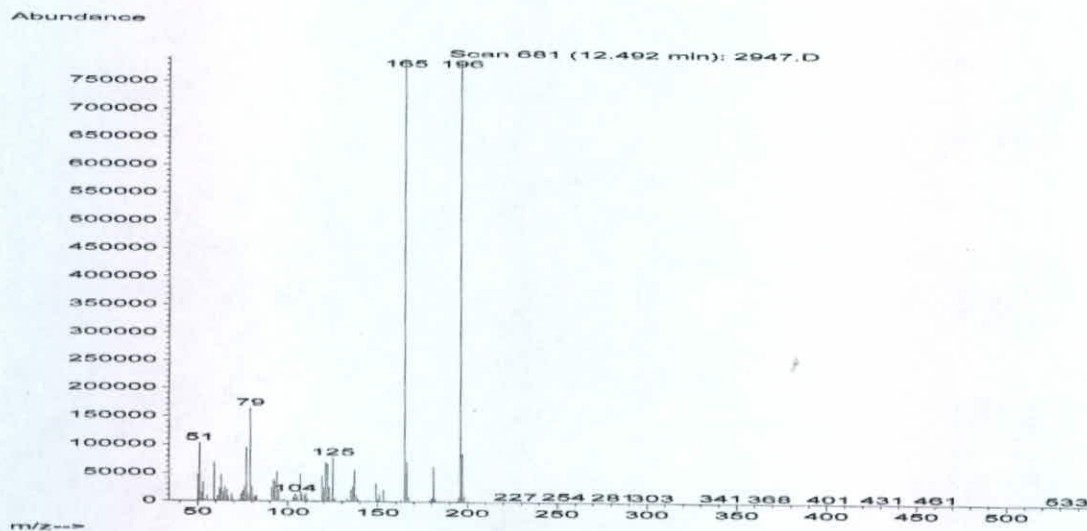


Espectro de masas # 1

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción A con tiempo de retención de 11.29min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

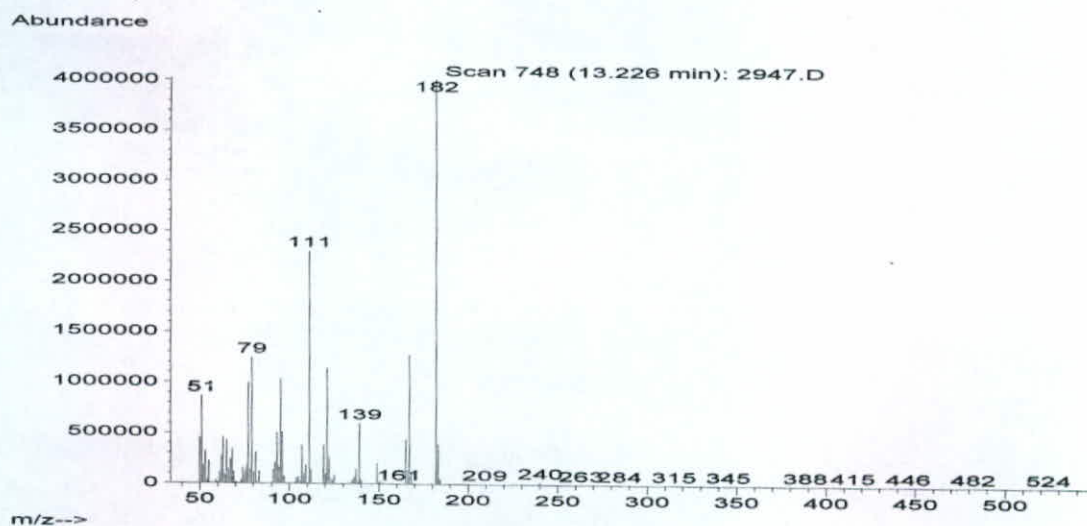
Espectros de masas por impacto electrónico obtenidos en la síntesis del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético a partir del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno (metileugenol), reacción B.



Espectro de masas # 2

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción B con tiempo de retención de 12.49min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

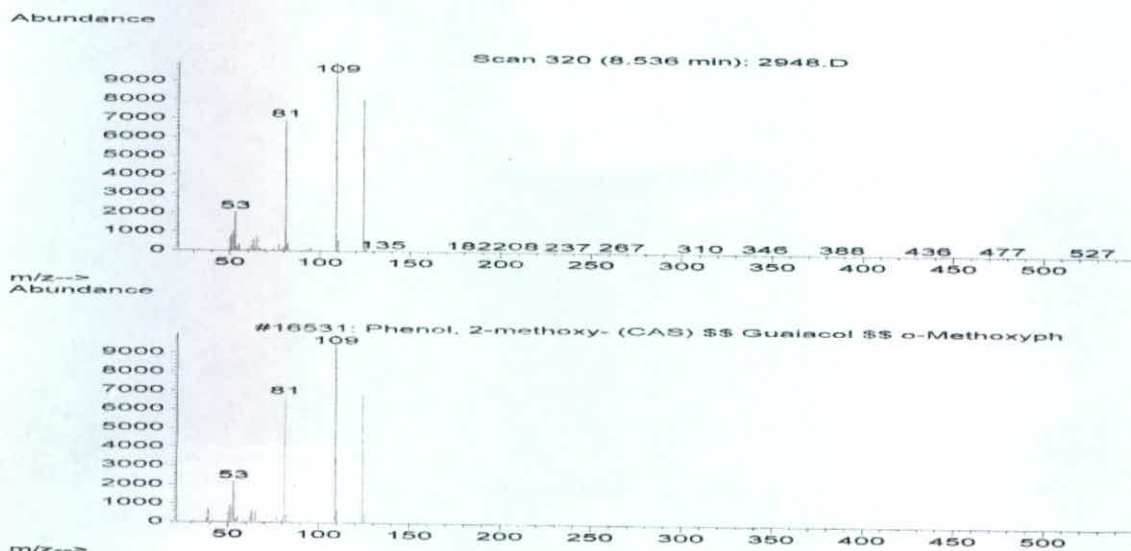


Espectro de masas # 3

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción B con tiempo de retención de 13.22min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

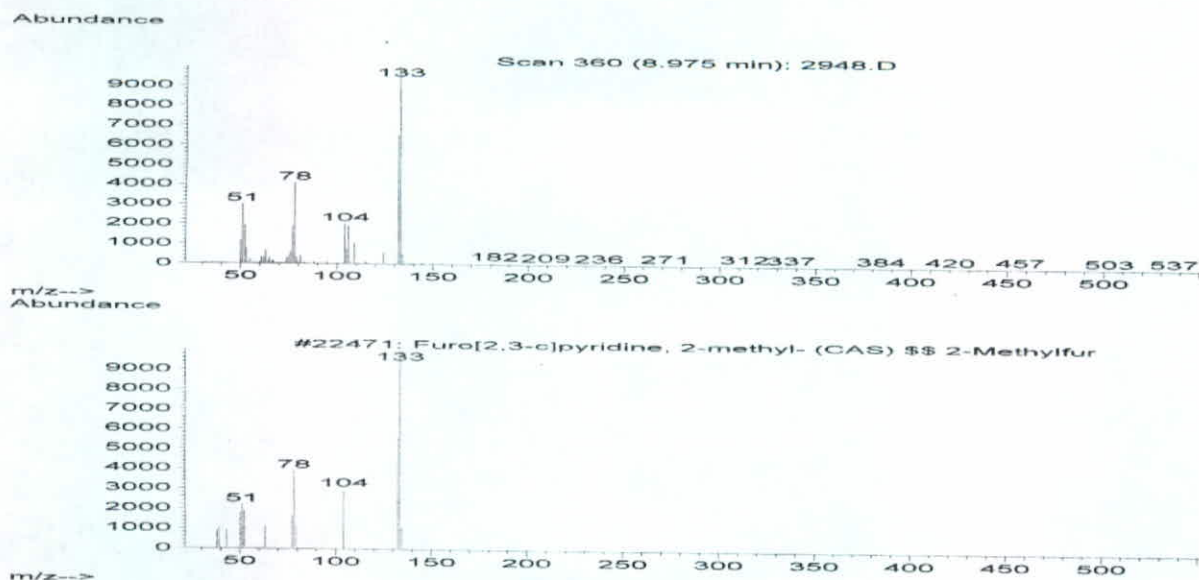
Espectros de masas por impacto electrónico obtenido en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B) a partir del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, reacción D.



Espectro de masas # 4

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 8.54min.

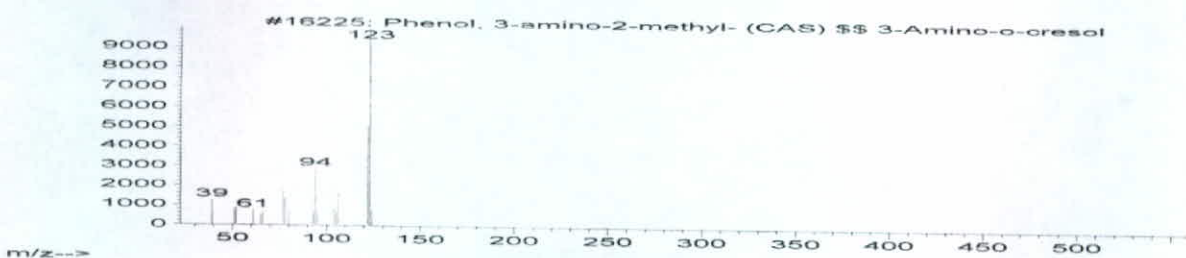
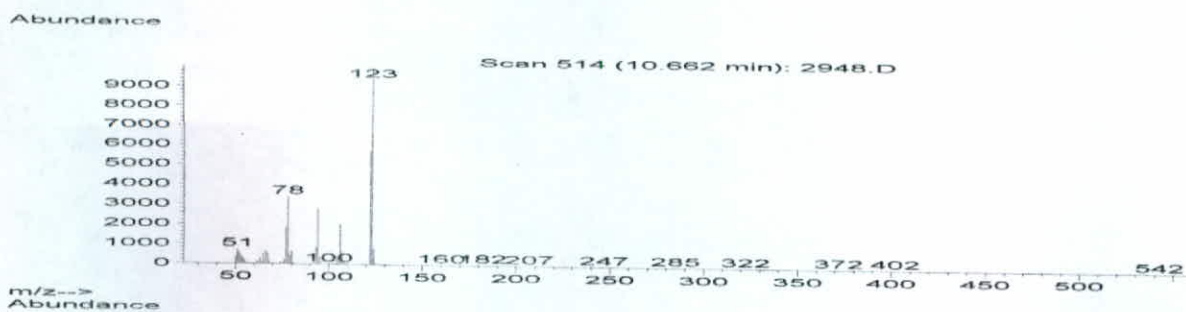
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 5

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 8.97min.

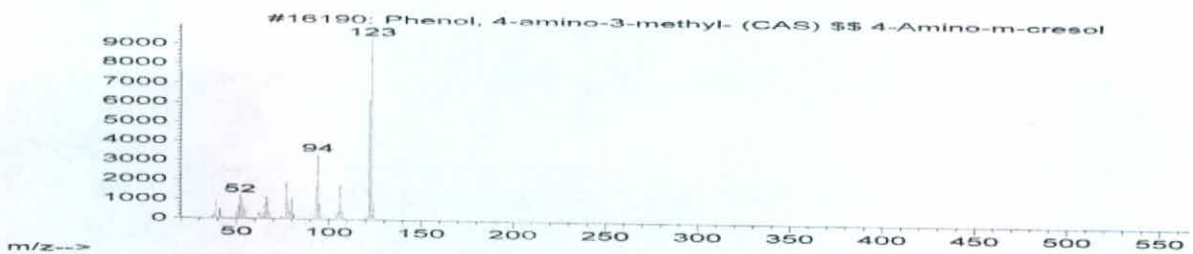
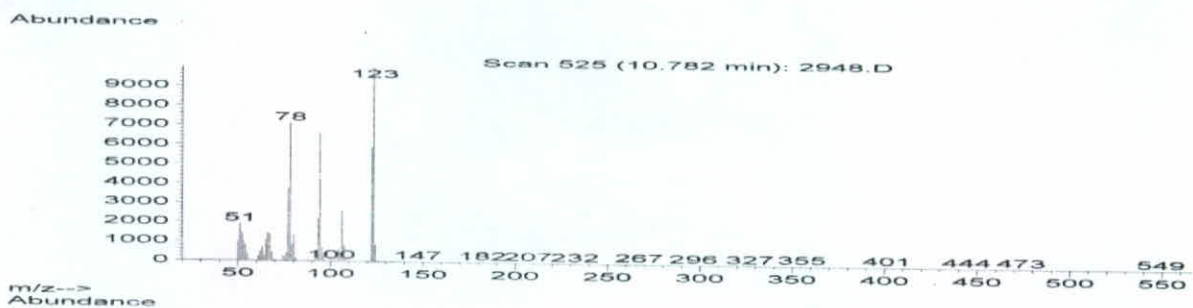
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 6

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 10.66min.

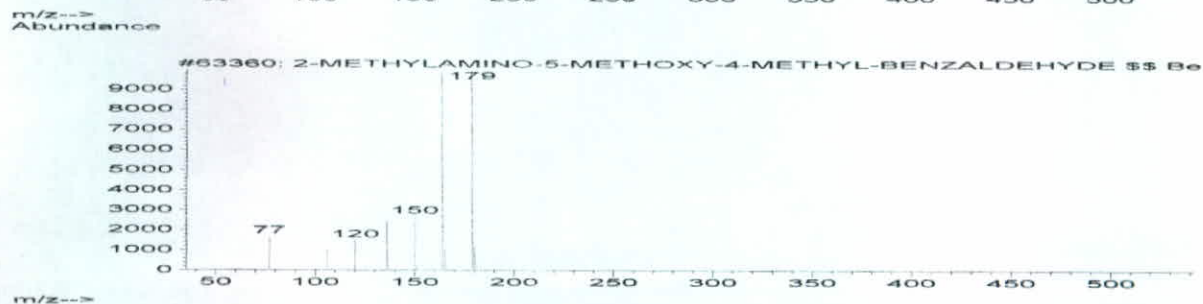
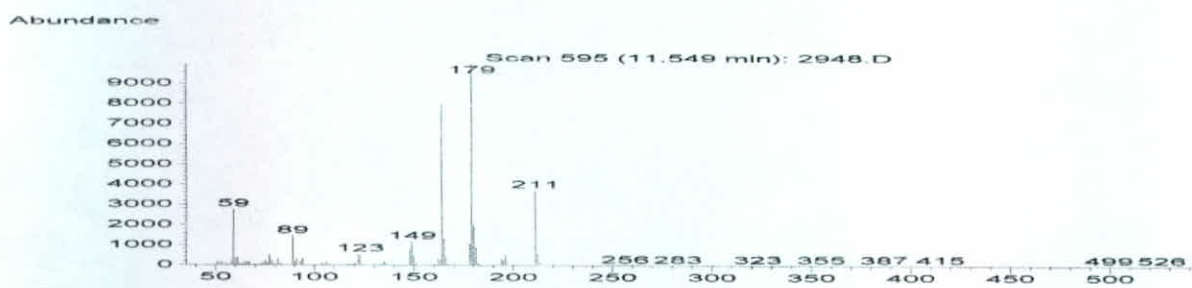
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 7

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 10.78min.

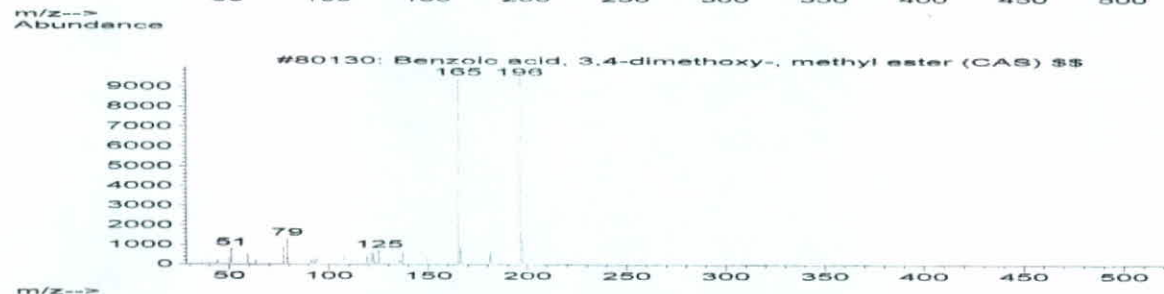
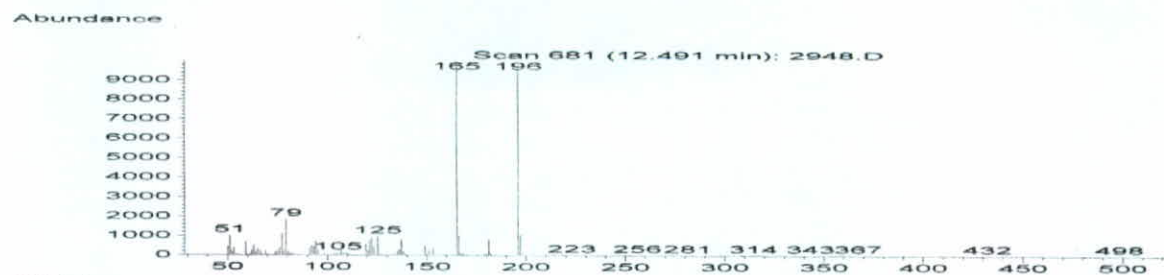
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 8

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 11.55min.

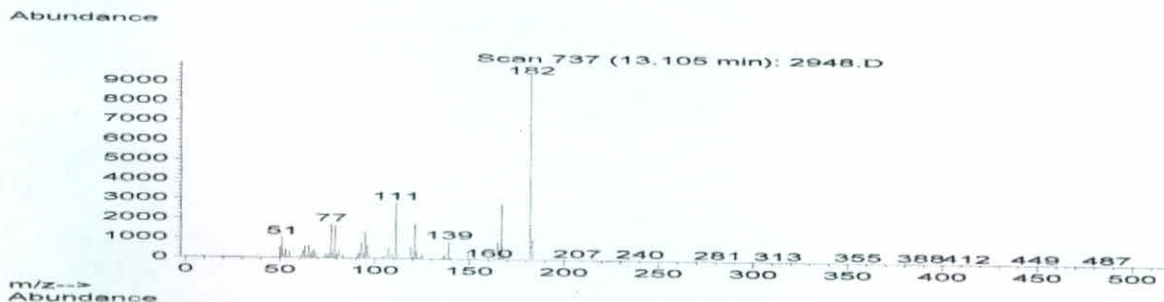
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 9

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 12.49min.

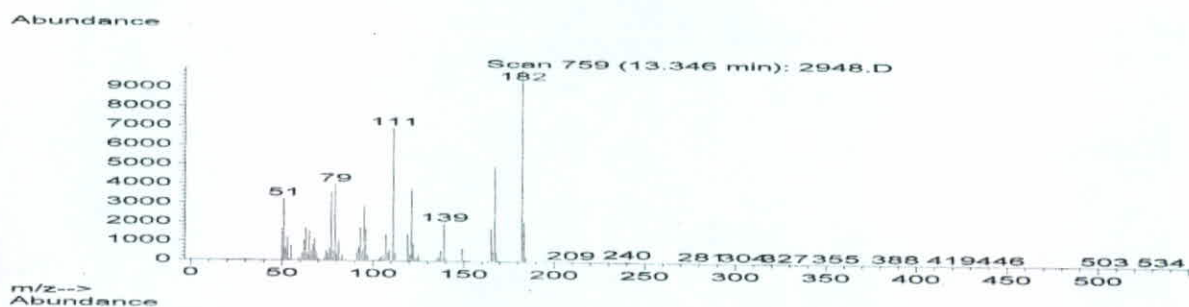
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 10

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 13.11min.

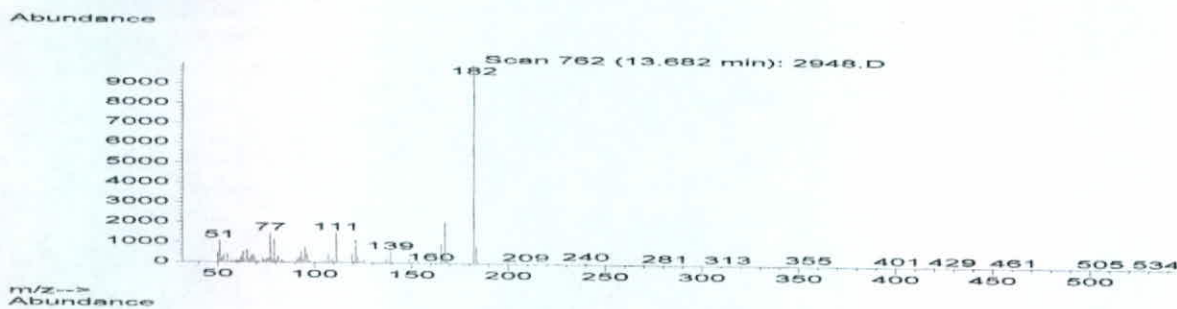
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 11

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 13.34min.

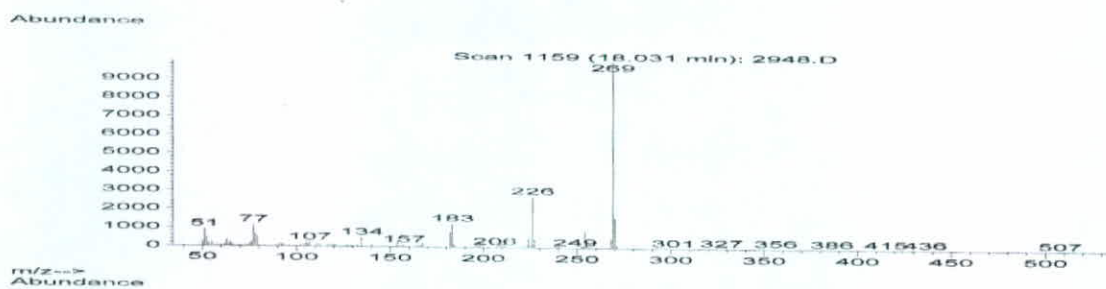
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 12

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 13.66min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

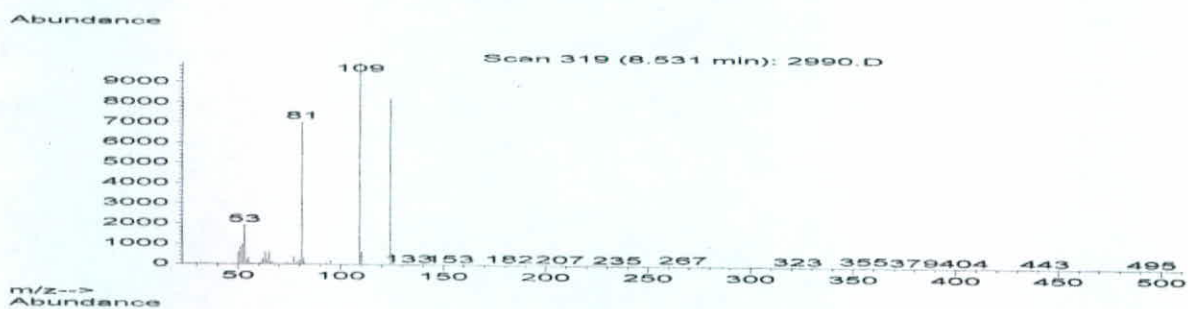


Espectro de masas # 13

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción D con tiempo de retención de 18.04min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

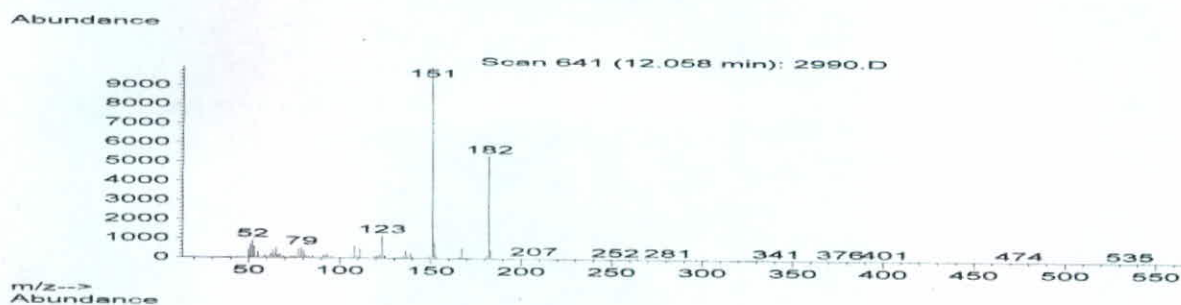
Espectros de masas por impacto electrónico obtenidos en la síntesis de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoaxazol-3-il)acetamida (C) a partir del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético, reacción E.



Espectro de masas # 14

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 8.53min.

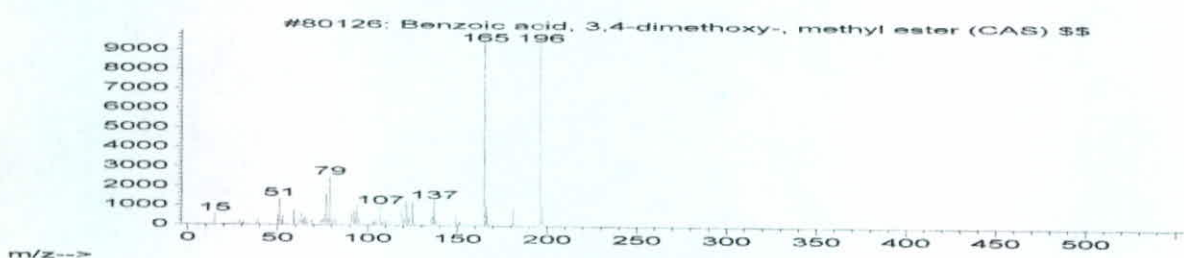
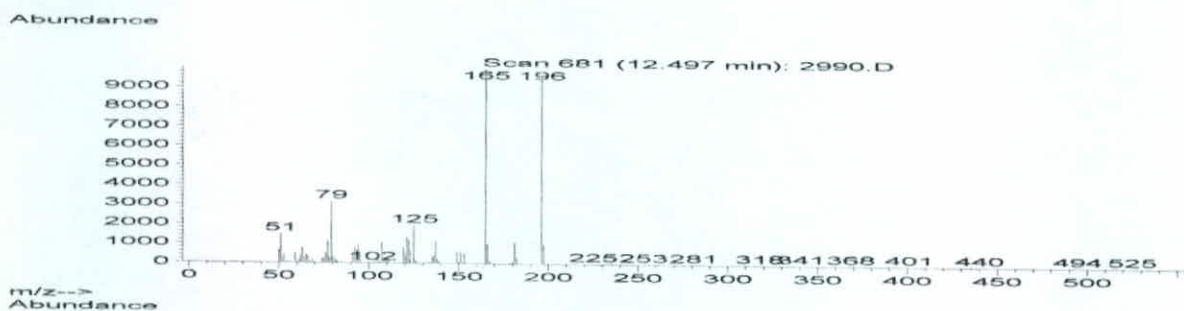
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 15

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 12.06min.

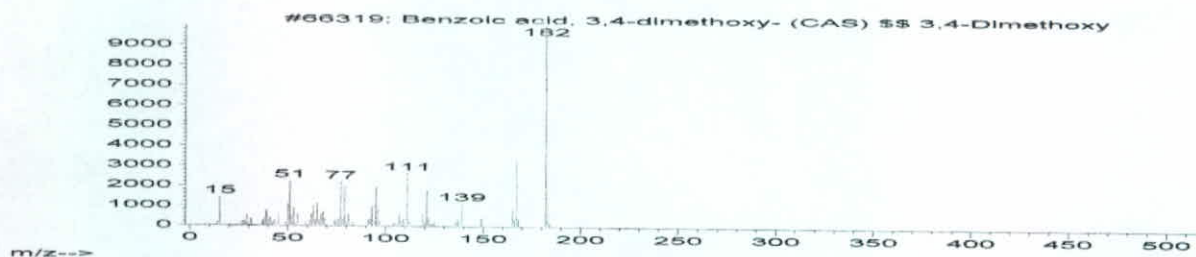
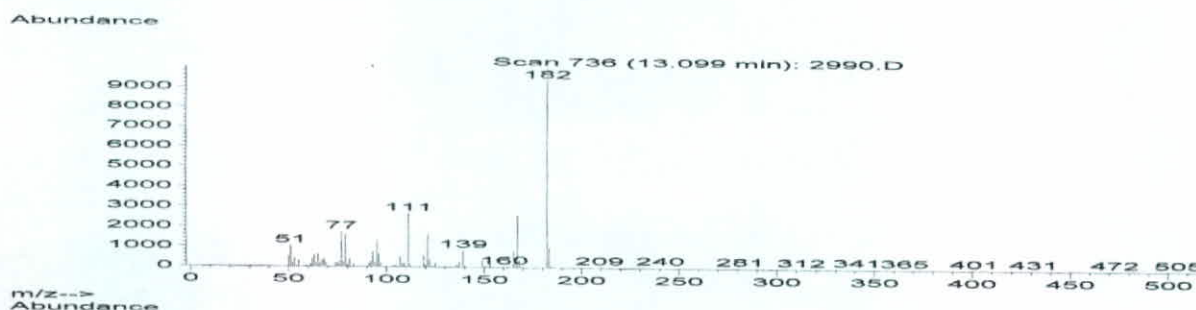
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 16

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 12.50min.

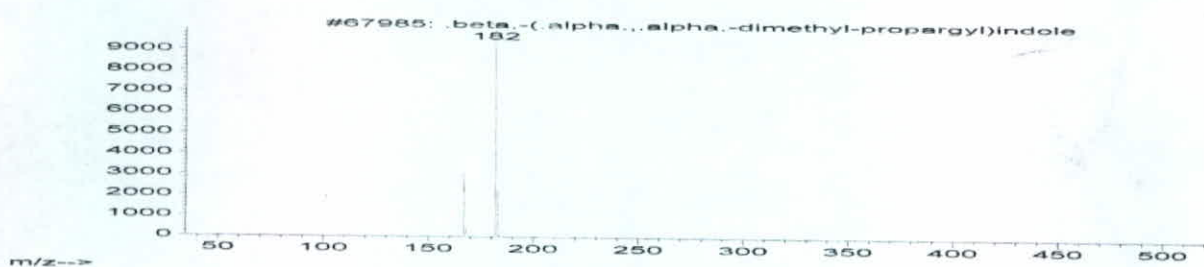
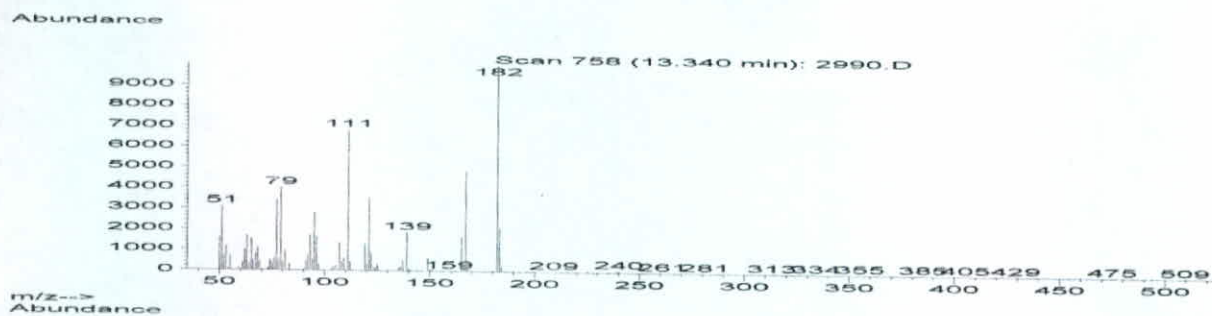
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 17

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 13.10min.

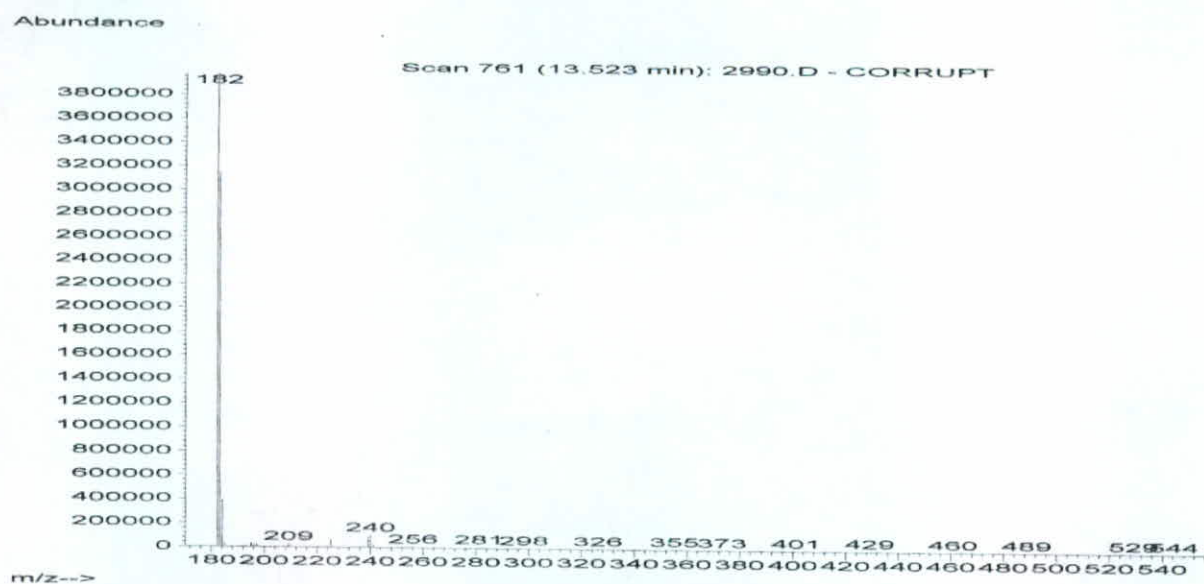
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 18

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 13.34min.

Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

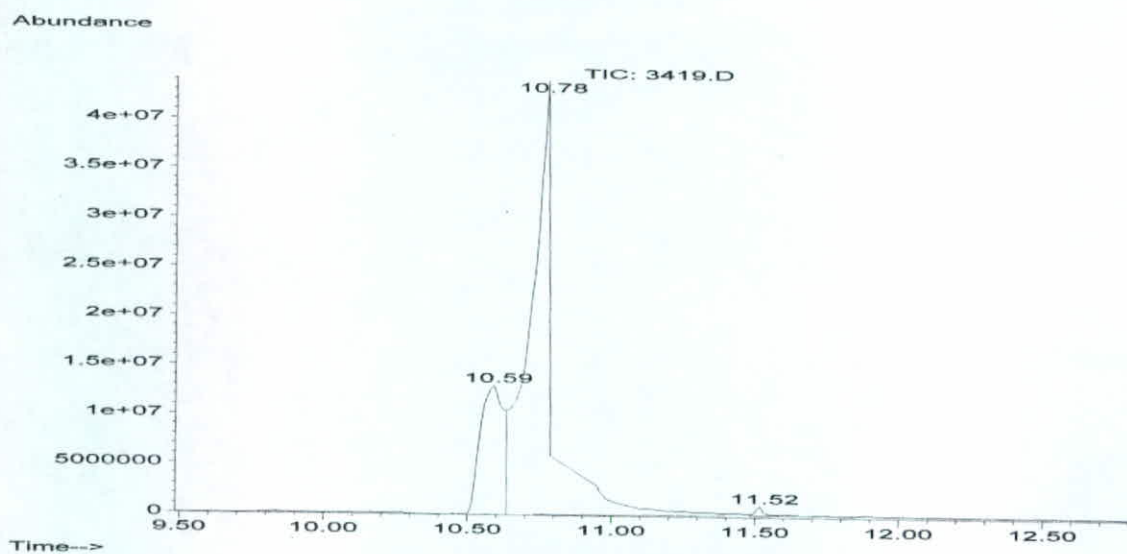


Espectro de masas # 19

Espectro de masas del compuesto obtenido en la reacción E con tiempo de retención de 13.52min.

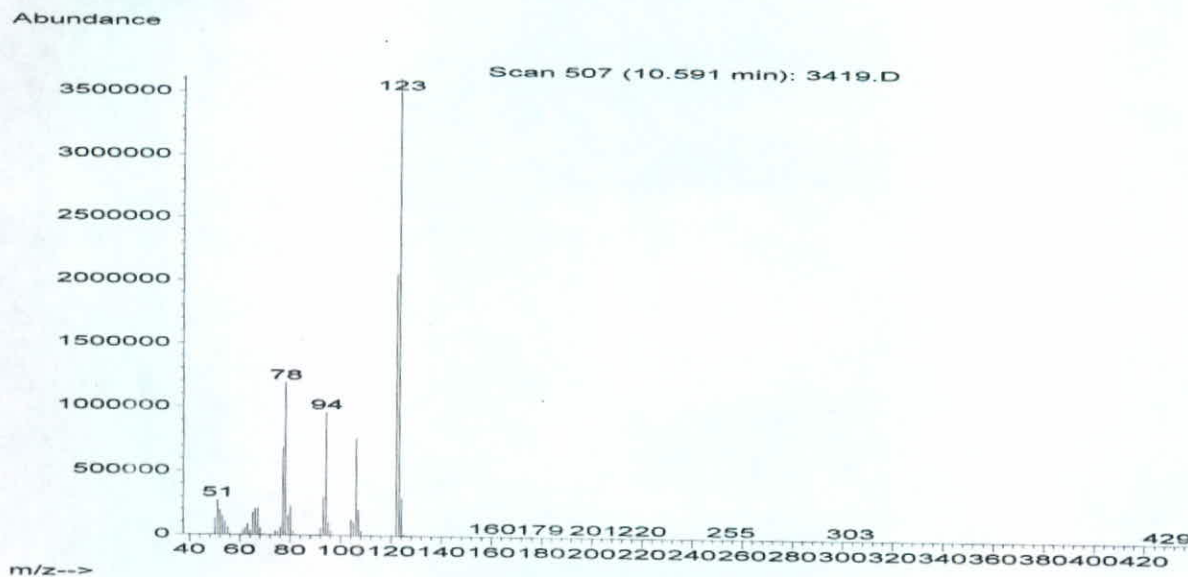
Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Cromatograma de iones totales y espectro de masas por impacto electrónico del 2-amino-p-cresol.



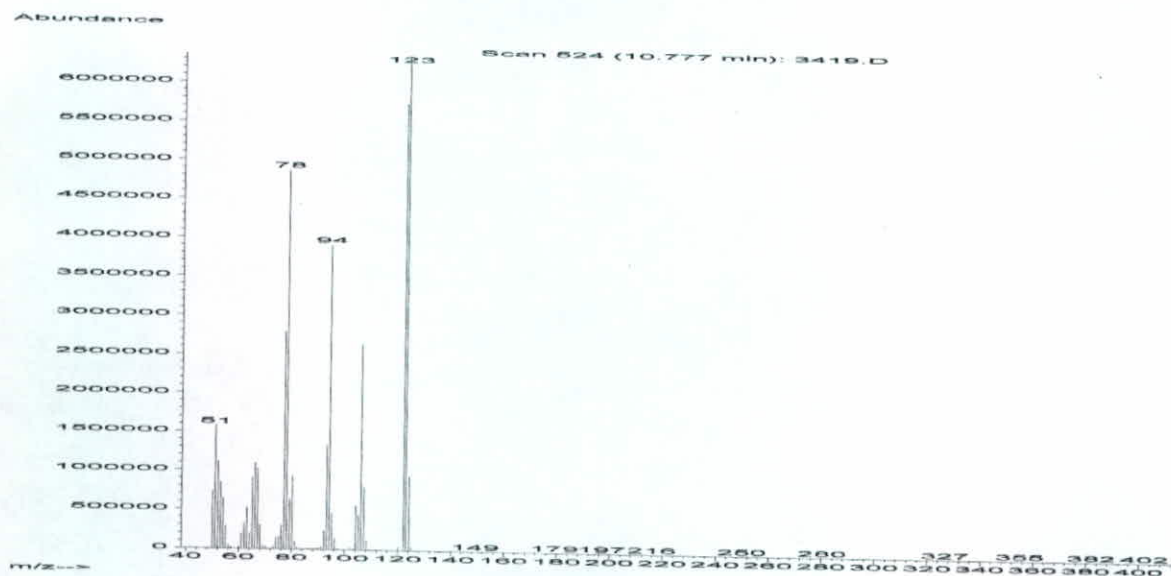
Cromatograma de iones totales # 6

Cromatograma de iones totales del 2-amino-p-cresol. Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 20

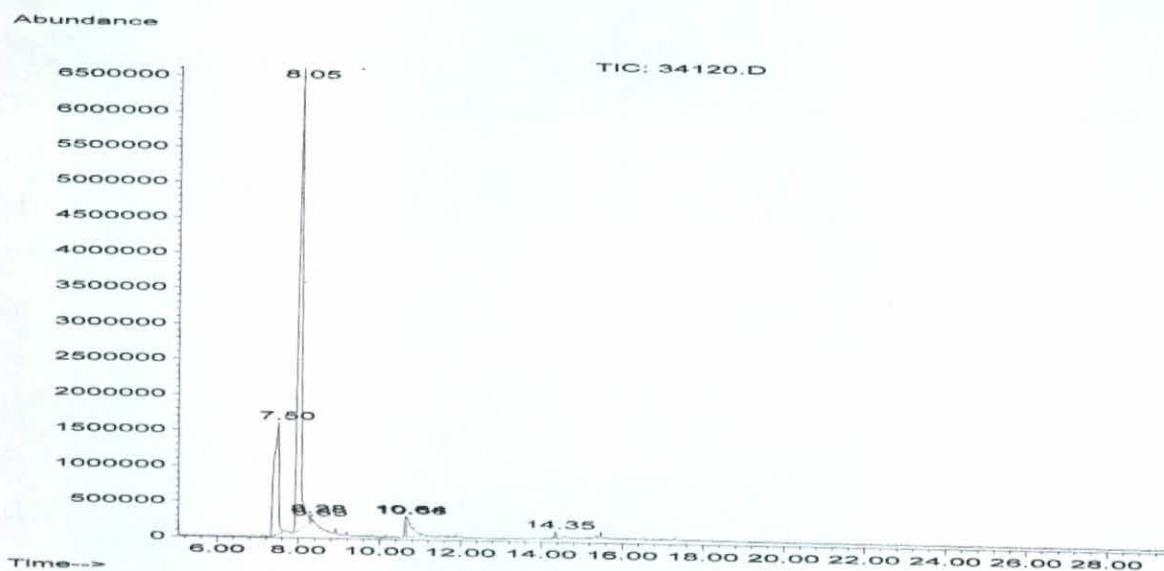
Espectros de masas del 2-amino-p-cresol con tiempo de retención de 10.59min. Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



Espectro de masas # 21

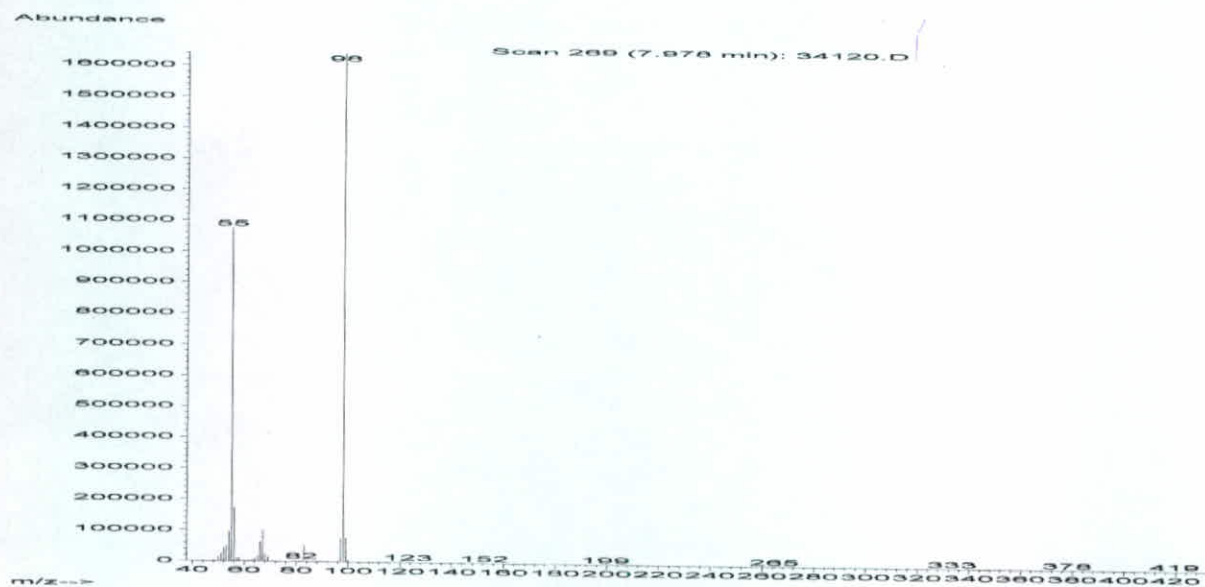
Espectros de masas del 2-amino-p-cresol con tiempo de retención de 10.78min. Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Cromatograma de iones totales y espectro de masas por impacto electrónico del 3-amino-5-metilsoxasol.



Cromatograma de iones totales # 7

Cromatograma de iones totales del 3-amino-5-metilsoxasol. Fuente: Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

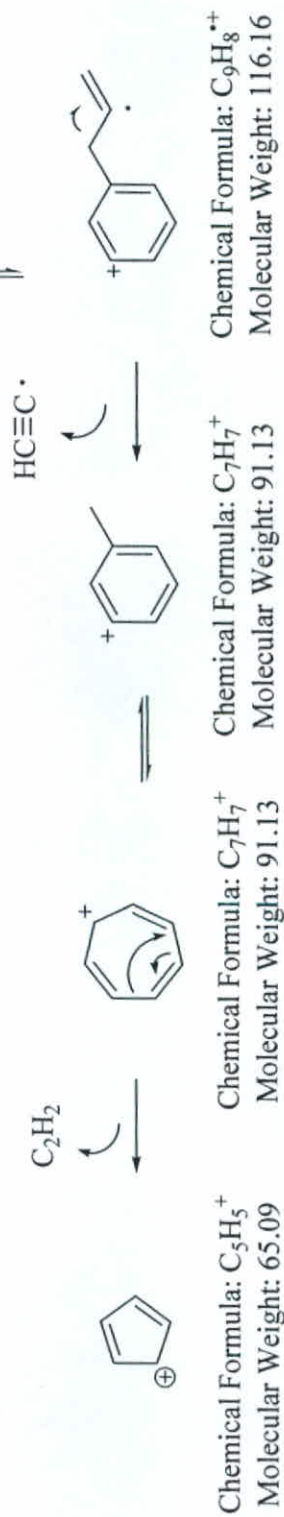
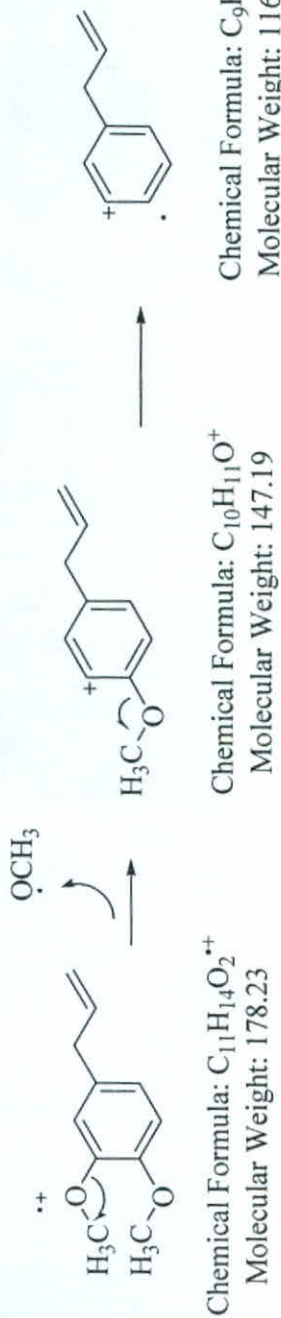
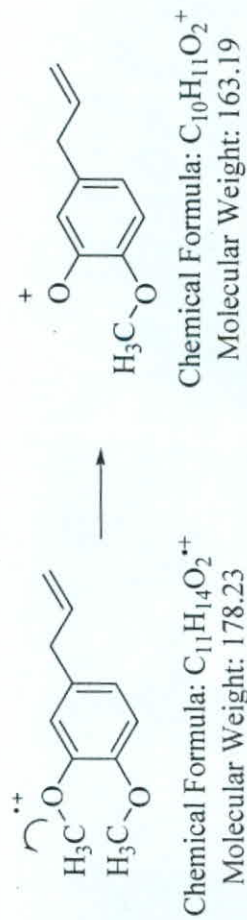


Espectro de masas # 22

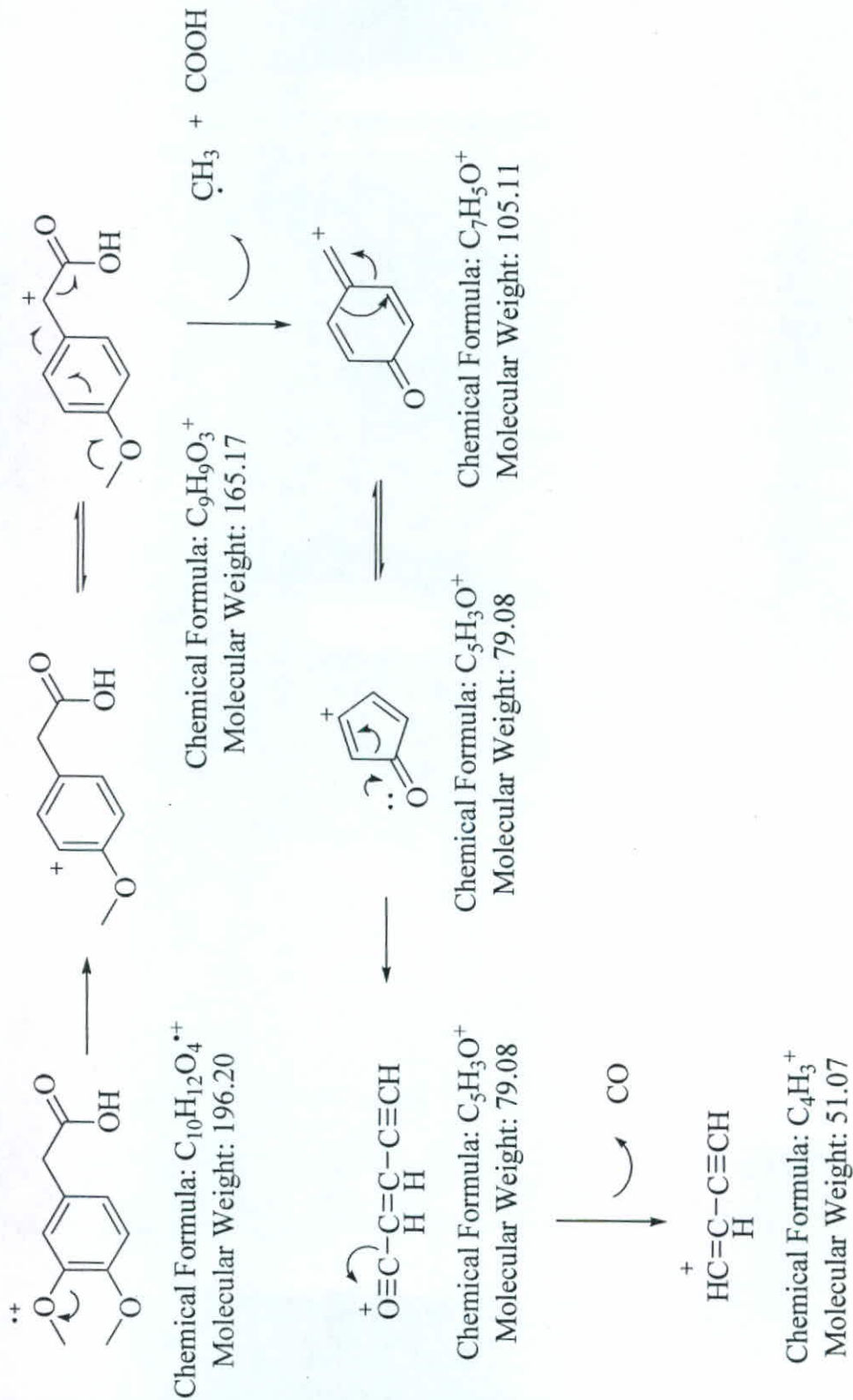
Espectro de masas del 3-amino-5-metilisoxazol con tiempo de retención de 7.978min. Fuente:
Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Anexo F: Propuestas de fragmentación de los compuestos obtenidos en la aplicación de las reacciones de síntesis para la identificación de los compuestos obtenidos.

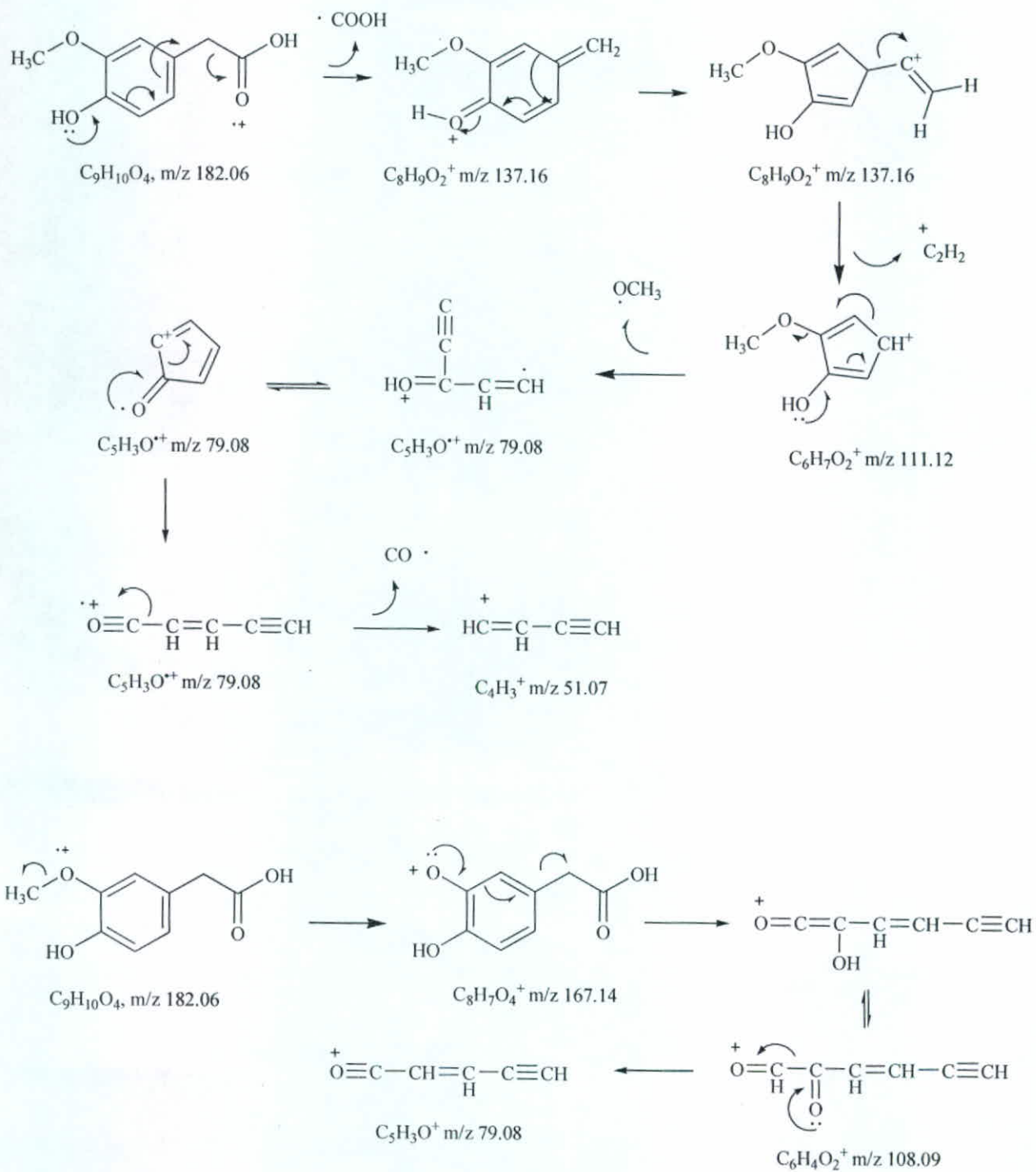
Propuesta de fragmentación del 4-alil-1,2-dimetoxibenceno



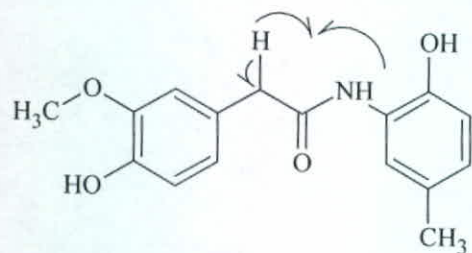
Propuesta de fragmentación del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético



Propuesta de fragmentación del ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético



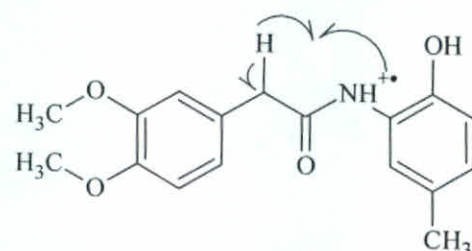
Propuestas de fragmentación de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida y de la 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida



2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida

$C_{16}H_{17}O_4N$

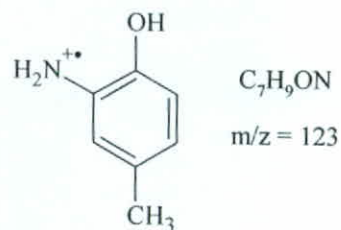
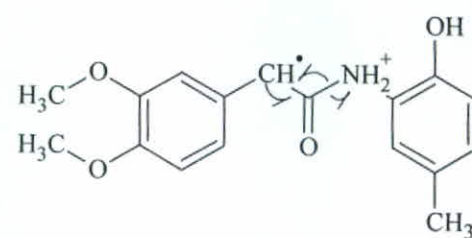
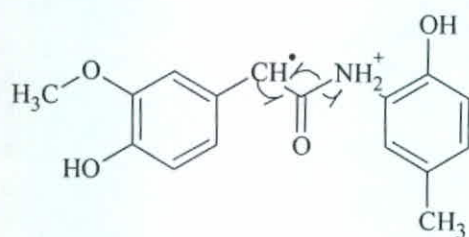
$m/z = 287$

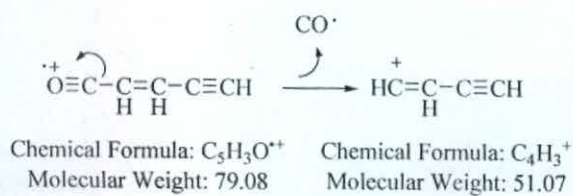
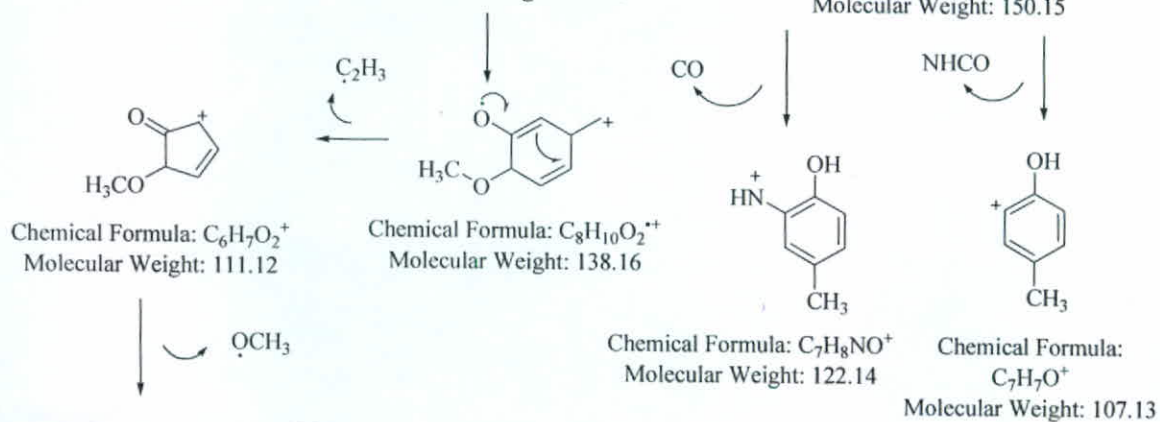
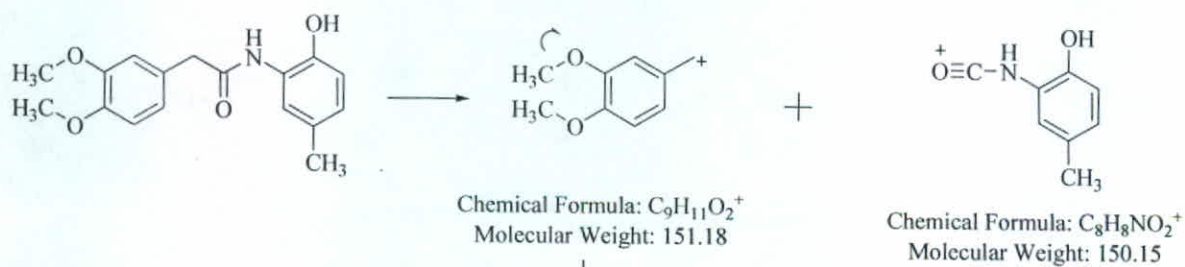
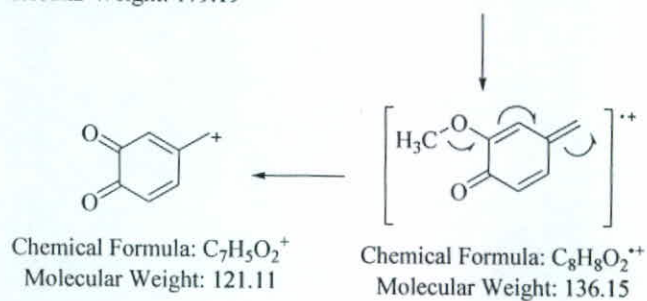
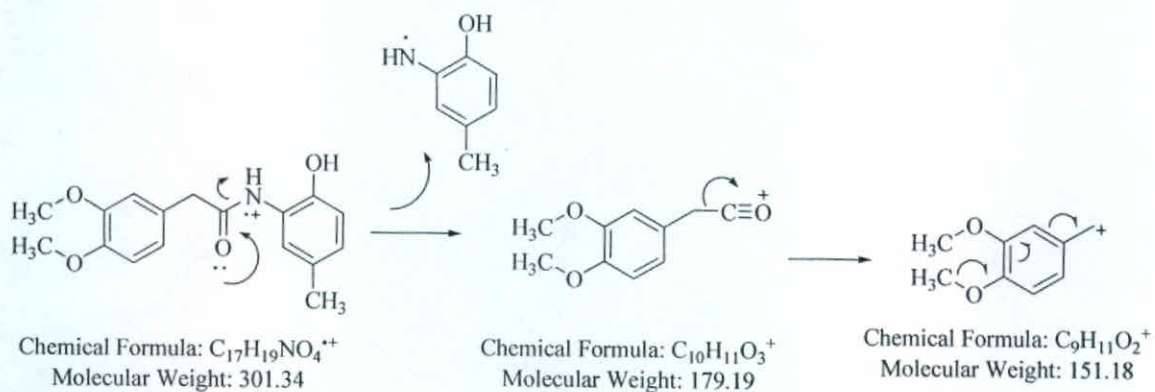


2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida

$C_{17}H_{19}O_4N$

$m/z = 301$

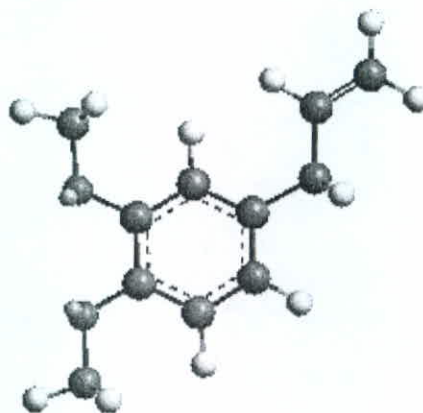




Anexo G: Estudios de modelaje molecular de las moléculas intermediarias y las moléculas de interés.

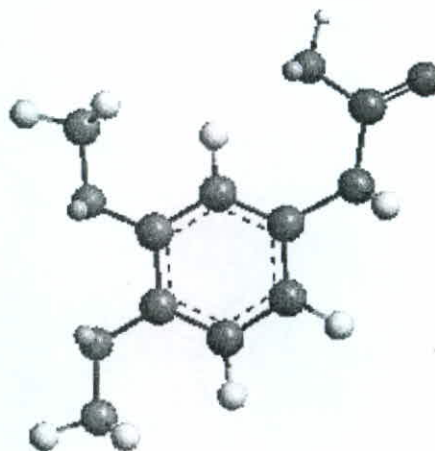
4-alil-1,2-dimetoxibenceno

Boiling Point: 520.885 K
 Critical Pressure: 25.8985 bar
 Critical Temperature: 722.804 K
 Critical Volume: 560.5 cm.cm.cm/mol
 Heat of Formation: -195.79 Kcal/mol at 25 C
 Henry's Law Constant: 2.9518 log[unitless]
 Ideal Gas Thermal Capacity: 221.467 J/(mol.K) at 25 C and 1 Atm.
 LogP: 3.21
 Melting Point: 307.39 K
 Molar Refractivity: 53.2717 cm.cm.cm/mol
 Standard Gibbs Free Energy: 12.73 kJ/mol
 Vapor Pressure: 0. Pa at 25 C
 Water Solubility: 2.91005e-321 mg/L
 Property Server: CLogP
 Molar Refractivity: 5.2884
 Partition Coefficient (Octanol/Water): 2.873



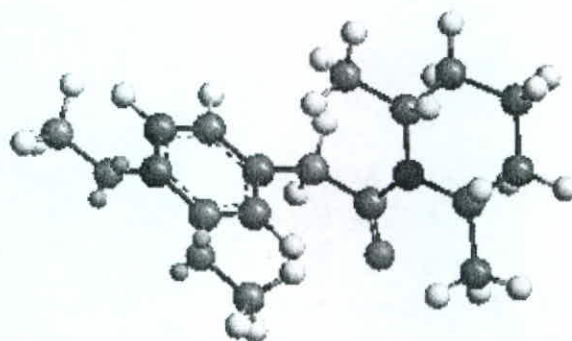
Ácido (3,4-dimetoxifenil)acético

Boiling Point: 599.976 K
 Critical Pressure: 30.1233 bar
 Critical Temperature: 798.181 K
 Critical Volume: 547.5 cm.cm.cm/mol
 Heat of Formation: -650.85 Kcal/mol at 25 C
 Henry's Law Constant: 8.1987 log[unitless]
 Ideal Gas Thermal Capacity: 223.072 J/(mol.K) at 25 C and 1 Atm.
 LogP: 1.671
 Melting Point: 458.48 K
 Molar Refractivity: 50.292 cm.cm.cm/mol
 Standard Gibbs Free Energy: -427.44 kJ/mol
 Vapor Pressure: 0. Pa at 25 C
 Water Solubility: 0. mg/L
 Property Server: CLogP
 Molar Refractivity: 5.0388
 Partition Coefficient (Octanol/Water): 1.072



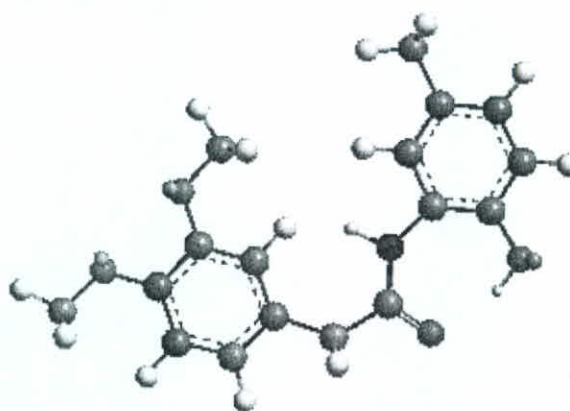
2-(3,4-dimetoxifenil)-1-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanona

Boiling Point: 667.868 K
 Critical Pressure: 17.7285 bar
 Critical Temperature: 858.358 K
 Critical Volume: 879.5 cm.cm.cm/mol
 Heat of Formation: -449.97 Kcal/mol at 25 C
 Henry's Law Constant: 8.9438 log[unitless]
 Ideal Gas Thermal Capacity: 357.707 J/(mol.K)
 at 25 C and 1 Atm.
 LogP: 2.4729
 Melting Point: 465.83 K
 Molar Refractivity: 82.8852 cm.cm.cm/mol
 Standard Gibbs Free Energy: -13.89 kJ/mol
 Vapor Pressure: 0. Pa at 25 C
 Water Solubility: 9.88131e-324 mg/L
 Property Server: CLogP
 Molar Refractivity: 8.3236
 Partition Coefficient (Octanol/Water): 4.415



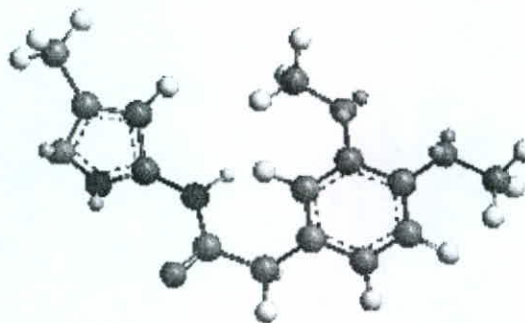
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida

Boiling Point: 767.084 K
 Critical Pressure: 24.8012 bar
 Critical Temperature: 981.272 K
 Critical Volume: 851.5 cm.cm.cm/mol
 Heat of Formation: -509.52 Kcal/mol at 25 C
 Henry's Law Constant: 14.0867 log[unitless]
 Ideal Gas Thermal Capacity: 342.577
 J/(mol.K) at 25 C and 1 Atm.
 LogP: 2.6286
 Melting Point: 693.64 K
 Molar Refractivity: 83.5238 cm.cm.cm/mol
 Standard Gibbs Free Energy: -135.51 kJ/mol
 Vapor Pressure: 0. Pa at 25 C
 Water Solubility: 1.44687e-319 mg/L
 Property Server: CLogP
 Molar Refractivity: 8.3825
 Partition Coefficient (Octanol/Water): 2.419

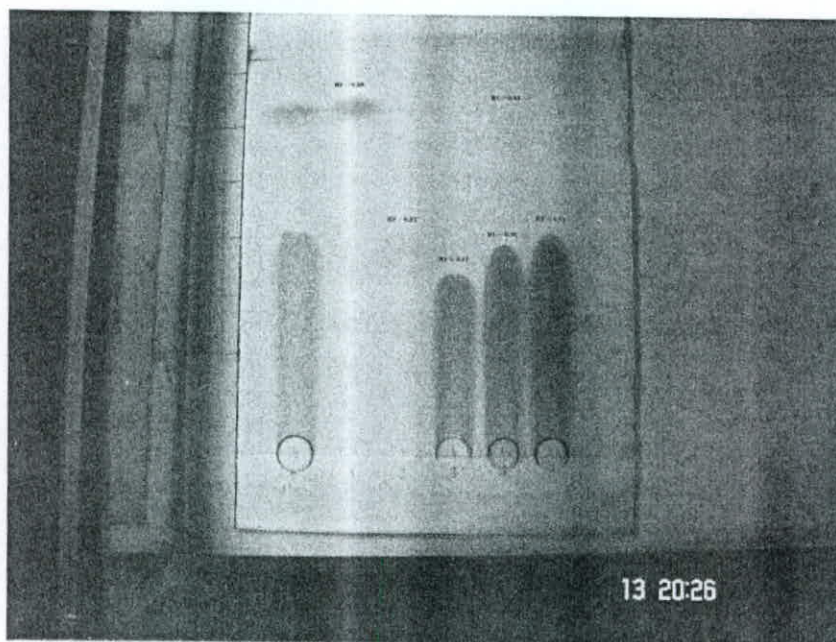


2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida

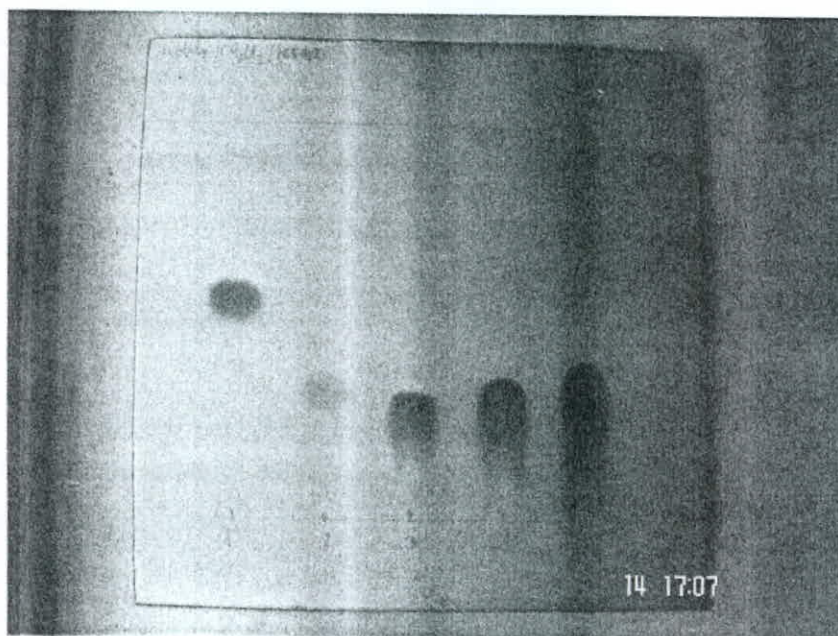
Boiling Point: 726.15 K
Critical Pressure: 26.6252 bar
Critical Temperature: 947.031 K
Critical Volume: 759.5 cm.cm.cm/mol
Heat of Formation: -421.12 Kcal/mol at 25 C
Henry's Law Constant: 11.7408 log[unitless]
Ideal Gas Thermal Capacity: 305.081 J/(mol.K)
at 25 C and 1 Atm.
LogP: 1.7561
Melting Point: 648.98 K
Molar Refractivity: 73.6931 cm.cm.cm/mol
Standard Gibbs Free Energy: -33.08 kJ/mol
Vapor Pressure: 0. Pa at 25 C
Water Solubility: 0. mg/L
Property Server: CLogP
Molar Refractivity: 7.2322
Partition Coefficient (Octanol/Water): 1.41



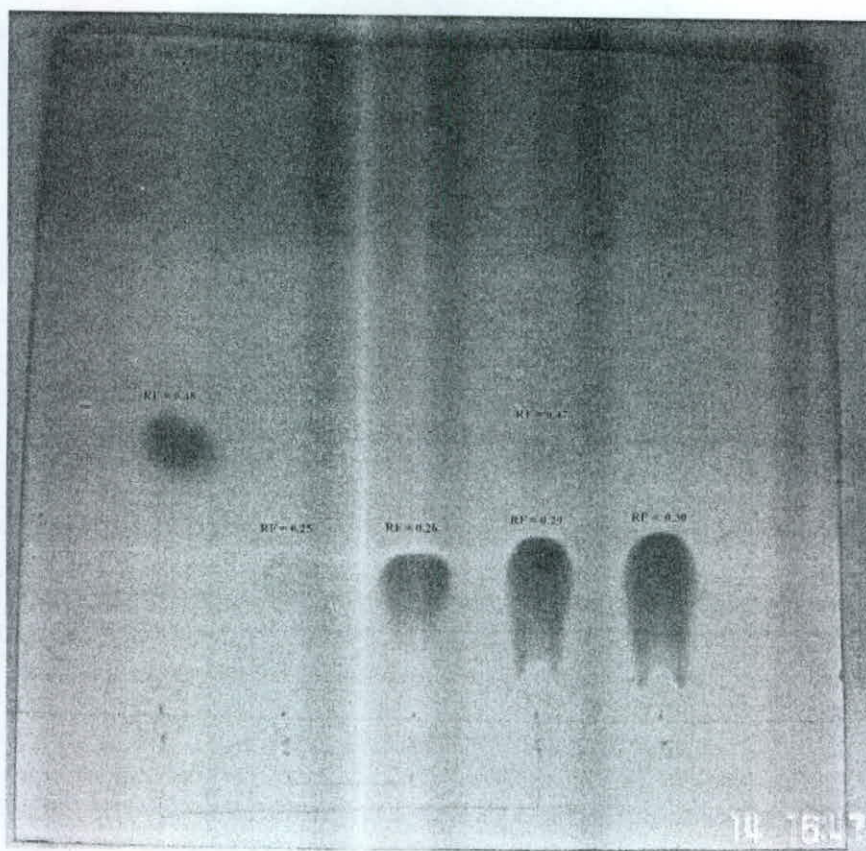
Anexo II: Cromatografías obtenidas en los análisis aplicados a los compuestos intermediarios sintetizados en la ruta sintética



Cromatoplaça # 1. Fase móvil: hexano-acetato de etilo, proporción 1:1. Longitud de onda 254nm.



Cromatoplaça # 2. Fase móvil: hexano-acetato de etilo-diclorometano, proporción 1:2:2. Longitud de onda 254nm.

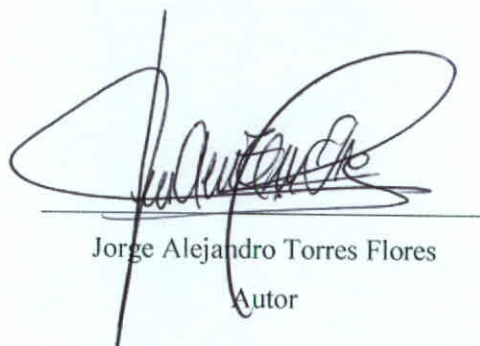


Cromatoplaça # 3. Fase móvil: hexano-acetato de etilo-diclorometano, proporción 2:2:1. Longitud de onda 254nm.


En todas las cromatoplaças el orden de los compuestos es el siguiente:

1. 3-amino-5-metilisoaxasol
2. 2-amino-*p*-cresol
3. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (B)
4. 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(5-metilisoaxasol-3-il)acetamida (C)
5. Ácido (3,4-dimetoxifenil)acético

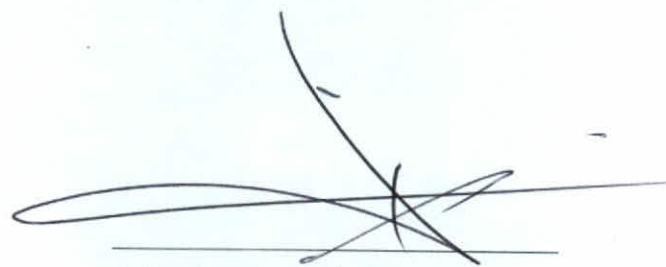
Y, para la primer cromatoplaça, la primera muestra aplicada es una mezcla de los cinco compuestos.




Jorge Alejandro Torres Flores
Autor



Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto, Ph.D.
Asesor



Lic. Jhoni Frank Álvarez Castañeda
Director, Escuela de Química



Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto, Ph.D.
Decano, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia