



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE QUÍMICA

Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído.

Trabajo de Integración Curricular:

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

QUÍMICO

AUTOR:

BRYAN DAVID LOZANO MERA

Riobamba - Ecuador

2020



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE QUÍMICA

Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehido.

Trabajo de Integración Curricular:

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

QUÍMICO

AUTOR:

BRYAN DAVID LOZANO MERA

DIRECTOR: Dr. Segundo A. Trujillo A.

Riobamba - Ecuador

2020

©2020, Bryan David Lozano Mera

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Bryan David Lozano Mera declaro que el presente trabajo de integración curricular es de mi autoría y los resultados de este son auténticos. Los textos del documento provienen de otras fuentes y se encuentran debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académico de los contenidos de este trabajo de integración curricular; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 3 de agosto del 2020.





Bryan David Lozano Mera

060398257-0

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE QUÍMICA

El Tribunal del trabajo de integración curricular certifica que: El trabajo de titulación: Tipo: Proyecto de Investigación: **Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehido**, realizado por el señor: **Bryan David Lozano Mera**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de integración curricular, El mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dr. Robert Cazar Ramírez PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: ROBERT ALCIDES CAZAR RAMIREZ	2020-08-3
Dr. Segundo Arcesio Trujillo Abarca DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	 Firmado electrónicamente por: SEGUNDO ARCESIO TRUJILLO ABARCA	2020-08-3
Ing. Luis Santiago Carrera Almendariz MIEMBRO DE TRIBUNAL	LUIS SANTIAGO CARRERA ALMENDARIZ Firmado digitalmente por LUIS SANTIAGO CARRERA ALMENDARIZ Fecha: 2020.08.14 15:08:44 -05'00'	2020-08-3

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a todas las personas que confían plenamente en mí, y me alienta a no rendirme, a través de su apoyo.

Mis tías Teresa y María Mera, quienes me han ayudado a lo largo de mi vida y nunca han dejado de estar pendiente de mí.

Mi Madre Pilar, mis hermanos Alexander, Andrés e Ismael, que me motivan a expandir mis conocimientos y mis metas, a través de la confianza que depositan en mí.

Mi perrito Centavo, que alegra mi vida con su presencia al igual que todos mis seres queridos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia que constantemente me apoya y anima, a cumplir todas las actividades que me propongo y ser una persona mejor cada día.

A Fernando Sarmiento, Cristhyan Maldonado, Álvaro Romo, Bryan Carrillo, Alex Martínez, Matheo Moreno, Felipe Vallejo, Marlon Samaniego, Nicolas Abdo, Jaime Jacome, Andrés Moreno, Gabriel García, Boris García, Jorge Buñay, a quienes considero más que mis amigos, mis hermanos, y brindarme su constante apoyo.

A Karina Herrera, Cristina Merino, Dayana Siguenza, María Laura Vallejo, Diana Chuquizala, Valeria Salazar, Kevin Murillo, Luis Reyes, grandes amigos, con quienes eh podido contar en todo momento y a quienes agradezco mucho su amistad y confianza.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por permitirme obtener una profesión para ayudar a la sociedad.

A Angelica Carrera, Verónica Heredia, Jorge Pilco, Tania Miranda, David Espin, Mishell Cristellot, por acompañarme hasta la culminación de mi carrera.

A los docentes de la Facultad de Ciencias que me permitieron adquirir todos mis conocimientos. Y a mis compañeros y amigos que compartieron tiempo junto a mí.

A la Dra. Sulema Rodríguez, Dr. Justin Yang por complementar mi conocimiento en una nueva área para el desarrollo de este trabajo de integración curricular.

Al Dr. Segundo A. Trujillo A. y al Ing. Luis Santiago Carrera Almendariz, por compartirme sus conocimientos y ayudarme en la finalización de este trabajo de integración curricular de una manera exitosa.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS	x
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiii
INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO I	
1. MARCO DE REFERENCIA	17
1.1. Antecedentes de la investigación.....	17
1.2. Marco Teórico.....	17
<i>1.2.1. Mecanismos generales de acción de los adyuvantes</i>	<i>17</i>
<i>1.2.2. Clasificación de los adyuvantes</i>	<i>18</i>
<i>1.2.3. Adyuvantes permitidos para el uso en humanos</i>	<i>18</i>
<i>1.2.4. Quil-A.....</i>	<i>19</i>
<i>1.2.5. Tucaresol</i>	<i>20</i>
<i>1.2.6. Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas.....</i>	<i>20</i>
<i>1.2.7. Síntesis de éteres de Williamson</i>	<i>20</i>
<i>1.2.8. Cromatografía en capa fina</i>	<i>21</i>
<i>1.2.9. Aplicación de la muestra en TLC</i>	<i>21</i>
<i>1.2.10. Visualización de las placas de TLC.....</i>	<i>21</i>
<i>1.2.11. Problemas en el revelado de placas de TLC.....</i>	<i>22</i>
<i>1.2.12. Cromatografía líquida en columna</i>	<i>23</i>
<i>1.2.13. Reglas de Lipinski</i>	<i>23</i>
<i>1.2.14. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (NMR).....</i>	<i>23</i>
1.3. Marco Conceptual.....	24
<i>1.3.1. Nucleófilo</i>	<i>24</i>
<i>1.3.2. Saponina.....</i>	<i>24</i>
<i>1.3.3. Adyuvante</i>	<i>24</i>
<i>1.3.4. Grupos Donadores de enlaces de hidrogeno</i>	<i>24</i>
<i>1.3.5. Grupos Aceptadores de enlaces de hidrogeno</i>	<i>24</i>
<i>1.3.6. Carbonato de Cesio</i>	<i>25</i>
<i>1.3.7. 4-Dimethylaminopyridine</i>	<i>25</i>
<i>1.3.8. N, N-dimetilformamida.....</i>	<i>25</i>

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO	26
2.1. Tipo De Investigación	26
2.1.1. <i>Por el método de investigación</i>	26
2.1.2. <i>Según el objetivo</i>	26
2.1.3. <i>Según el nivel de profundización en el objeto de estudio</i>	26
2.1.4. <i>Según la manipulación de variables</i>	26
2.1.5. <i>Según las condiciones de estudio</i>	26
2.1.6. <i>Según el periodo temporal</i>	27
2.2. Diseño Experimental	27
2.2.1. <i>Hipótesis</i>	27
2.2.1.1. <i>Hipótesis nula</i>	27
2.2.1.2. <i>Hipótesis alternativa</i>	27
2.2.2. <i>Variables de la Hipótesis</i>	28
2.3. Localización del Estudio	28
2.4. Técnicas de recolección de datos	28
2.5. Análisis Estadístico Inferencial	28
2.6. Métodos	28
2.6.1. <i>Etapa 1 (Formación de amida)</i>	28
2.6.2. <i>Separación de la fase orgánica e inorgánica</i>	29
2.6.3. <i>Aislamiento 1</i>	29
2.6.4. <i>Etapa 2 (Precipitación de esteres)</i>	29
2.6.5. <i>Separación de la fase orgánica e inorgánica</i>	30
2.6.6. <i>Aislamiento 2</i>	30
2.6.7. <i>Caracterización</i>	30
2.6.8. <i>Reactivo utilizado</i>	31
2.7. Ruta Sintética	31
2.7.1. <i>Etapa 1</i>	31
2.7.2. <i>Etapa 2</i>	31

CAPITULO III

3. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	32
3.1. Análisis del sistema de solventes	32
3.2. Análisis de placas cromatográficas	33
3.2.1. <i>Etapa 1</i>	34

3.2.2. <i>Etapa 2</i>	36
3.3. Análisis del rendimiento de reacción	38
3.3.1. <i>Rendimiento teórico</i>	38
3.3.2. <i>Rendimiento real</i>	38
3.3.3. <i>Porcentaje de rendimiento</i>	39
3.3.4. <i>Porcentaje promedio</i>	39
3.4. Análisis de espectros NMR H¹	40
CONCLUSIONES	42
RECOMENDACIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Aduvantes con licencia para uso en humanos.	18
Tabla 2-2: Tabla del análisis de reparto.....	27
Tabla 3-2: Datos de los reactivos utilizados durante el experimento.....	31
Tabla 4-3: Análisis del sistema de solventes en la etapa 1.	32
Tabla 5-3: Análisis del sistema de solventes en la etapa 2.	32
Tabla 6-3: Análisis de la separación del producto final.....	33
Tabla 7-3. Tabla de reconocimiento de etiquetas.	33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-1. Tipos de errores en la revelación de placas TLC.....	22
Gráfico 2-3. Espectro NMR del compuesto B.	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Estructura responsable de la inmunoestimulación.	19
Figura 2-1. Estructura del Tucaresol.	20
Figura 3-1. Reacción de síntesis de amidas	20
Figura 4-1. Reacción de éteres de williamson	21
Figura 5-2. Reacción de la Etapa 1.....	31
Figura 6-2. Reacción de la etapa 2..	31
Figura 7-3. Placa cromatográfica de la relación 3:1 etapa 1.....	34
Figura 8-3. Placa cromatográfica de relación 3:2 etapa 1.....	35
Figura 9-3. Placa cromatográfica de relación 1:1 etapa 1.....	35
Figura 10-3. Placa cromatográfica de relación 3:2 etapa 1.....	36
Figura 11-3. Placa cromatográfica relación 1:1, 2:1 y 3:1 etapa 2.....	36
Figura 12-3. Placa cromatografía relación 1:1 Hexano/Acetato de etilo..	37
Figura 13-3. Placa cromatografía relación 2:1:1 Hexano/Acetato de etilo/DCM.	37

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Espectrómetro NMR.....	46
--	----

Anexo B. Separación Fase Orgánica e inorgánica.....	46
Anexo C. Cromatografía líquida en columna.....	46
Anexo D. Placa cromatográfica.	47
Anexo E. Placa cromatográfica bajo luz ultravioleta.	47
Anexo F. Datos de la primera reacción.	47
Anexo G. Interpretación de la cromatografía final.....	47
Anexo I. Datos de la segunda reacción.	47
Anexo H. Análisis de los productos finales.	47
Anexo J. Rango de espectros NMR H ¹	47
Anexo K. Rango de espectros NMR H ¹	47
Anexo L. Rango de espectros NMR H ¹	47

RESUMEN

El presente trabajo de investigación denominado “Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído” tiene como objetivo, desarrollar una ruta sintética para la obtención de un compuesto orgánico, que posee la capacidad inmunopotenciadora para el sistema humano, la ruta sintética se compone de dos etapas, la primera etapa tiene la finalidad de dotarle una solubilidad en medio apolar a la molécula resultante, mediante la formación de una amida por parte de la reacción entre decilamina con ácido 4-bromometilbenzoico, que le permitirá atravesar la membrana celular, a diferencia de la segunda etapa que es obtener la estructura responsable de la capacidad inmunopotenciadora, todas estas reacción se realizaron en condiciones normales de laboratorio, aislamientos mediante cromatografía de capa fina para definir los sistemas de solventes que se utilizaron en la cromatografía líquida, con la ayuda de guías de reacción que faciliten la formación de los grupos funcionales específicos. Caracterizando el producto final mediante un análisis de resonancia magnética nuclear de ^1H , evitando obtener una pérdida significativa de reactivos y proporcionando un rendimiento de reacción superior al 50% mediante la comparación del rendimiento teórico y rendimiento práctico, Se recomienda variar las condiciones de reacción para observar si existe un cambio en el rendimiento de reacción de la ruta sintética.

Palabras Clave: <INMUNOPOTENCIADOR>, <AMIDA>, <REACCIÓN>, <ESTRUCTURA MOLECULAR>, <RUTA SINTÉTICA>, <RENDIMIENTO DE REACCIÓN>, <SÍNTESIS>, <MOLECULA>, <CARACTERIZAR>, <GUIADORES DE REACCIÓN>

ABSTRACT

The present research work called "Synthesis of N-decyl-4-((3-formyl-4-hydroxyphenoxy)methyl)benzamide by reaction of 4-bromomethylbenzoic acid, decylamine and 2,5-dihydroxybenzaldehyde" has as an objective, develop a synthetic route to obtain an organic compound, which has the immunopotentiating capacity for the human system, the synthetic route is made up of two stages, the first stage has the proposal of giving it a solubility in apolar medium to the resulting molecule, through the formation of an amide by part of the reaction between decylamine with 4-bromomethylbenzoic acid, which allows it to cross the cell membrane, a difference of the second stage that is to obtain the structure responsible for the immunopotentiating capacity, all these reactions are found in normal laboratory conditions, isolates by thin layer chromatography to define the solvent systems that are used in liquid chromatography, with the help of guides reaction that facilitate the formation of specific functional groups. Characterizing the final product by means of an H1 nuclear magnetic resonance analysis, avoiding obtaining a significant loss of reagents and detecting a reaction yield of more than 50% by comparing theoretical performance and practical performance. It is recommended to vary the reaction conditions to observe if there is a change in the reaction performance of the synthetic route.

Keywords: <IMMUNOPOTENTIATING>, <AMIDE>, <REACTION>, <MOLECULAR STRUCTURE>, <SYNTHETIC ROUTE>, <REACCIÓN PERFORMANCE>, <SYNTHESIS>, <MOLECULE>, <CHARACTERIZE>, <REACTION GUIDES>

INTRODUCCIÓN

Las vacunas modernas utilizadas en seres humanos, basadas en fragmentos de proteínas de antígenos ofrecen ventajas significativas frente a las vacunas tradicionales que se basan en agentes patógenos completos, los cuales no se dirigen precisamente a una respuesta inmune concreta, pero las vacunas basadas en subunidades proteicas requieren de un inmunoadyuvante para poder llegar a un gran nivel de eficiencia óptimo, debido al bajo nivel que tienen como adyuvantes las sales de aluminio, se han utilizado varios compuestos que puedan otorgar esta capacidad sin afectar al sistema humano. No fue hasta el año 1999 donde David Johnson determinó la estructura responsable de la inmunoestimulación en un extracto de saponinas, la misma que podría explicar la gran capacidad inmunoestimulante que presenta el tucaresol. Este compuesto demuestra grandes avances como inmunopotenciador para la cura de diversos tipos de cáncer y VIH e incluso ayuda al sistema inmune del ser humano a reconocer moléculas tan pequeñas que no son fácilmente asimiladas por el mismo. Pero su costoso tratamiento para su síntesis y previo tratamiento a la administración en pacientes dificulta su continuidad en la investigación, por lo cual se trata de sintetizar un compuesto orgánico que mantenga la estructura responsable de la inmunoestimulación, y que posibilite su administración sin la necesidad de un pretratamiento. Esto permitirá que se pueda utilizar el compuesto con mayor facilidad y agilizará la obtención de resultados en sus ensayos clínicos, para la síntesis de este compuesto se sugiere una ruta sintética que consta de 2 etapas, en las cuales se soluciona la solubilidad que presentará el compuesto frente a un medio apolar y polar, además la obtención de la estructura que otorga la inmunoestimulación.

JUSTIFICACIÓN

La estructura química base identificada por David Jhonson, resultante de una fracción purificadas de saponinas denominada Quil A, provenientes del árbol Quillay, es la responsable de la capacidad inmunoestimuladora. Por lo cual se sugiere una ruta sintética en dos etapas para la síntesis de un compuesto orgánico que mantenga la estructura responsable de esta capacidad, reaccionando ácido 4-bromometilbenzoico con decilamina en la primera etapa formando 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida, que le otorga la solubilidad a medios apolares al compuesto, como son la de las membranas de las células del cuerpo humano, y posteriormente reaccionar el 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida con 2,5-dihidroxibenzaldehído lo que me permitirá obtener N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida, siendo este el compuesto resultante, que mantiene la estructura molecular base correspondiente a la capacidad inmunoestimulante, y concluyendo una ruta que permite sintetizar un compuesto orgánico que puede ser utilizado como inmunoestimulador del sistema inmune humano, y contribuir en la búsqueda de nuevos medicamentos que sirvan para curar enfermedades del ser humano.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Sintetizar N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida mediante la reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehido.

Objetivos Específicos

- Desarrollar una ruta sintética para la obtención del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida.
- Analizar el rendimiento de reacción en cada una de las etapas durante la obtención del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida.
- Caracterizar la obtención del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida como producto final de la síntesis.

CAPÍTULO I

1. MARCO DE REFERENCIA

1.1. Antecedentes de la investigación

Desde 1930 se determinó la capacidad adyuvante de las saponinas, pero no fue hasta dos años después donde se comenzaron los primeros ensayos dentro de la medicina veterinaria con las saponinas de la Quillaja Saponaria, pero no permitía los ensayos en humanos por su toxicidad variada, en 1970 se extrajo una fracción predominante de saponinas de la Q. saponaria a la cual se denominó QuilA, de la cual mostraba que de los 24 compuestos que la componían solo cuatro eran los más activos, el QS-7 QS-17 QS-18 y QS-21 pero menor toxicidad presentaba el QS-7 y QS-21 , luego de varios análisis la QS-21 seleccionándola como la primera estructura orgánica con la que se podrían realizar análisis clínicos en humanos, la QS-21 incrementa las respuestas inmunes específicas contra antígenos dependientes de las células T, posteriormente y basados en la estructura definida a la cual se otorgan las propiedades adyuvantes se sintetizó un compuesto al que se le denominó tucaresol el cual presentaba mejores respuestas inmunes específicas pero que no ha presentado avances científicos del mismo en los últimos años por falta de continuidad en la investigación. Pero cabe destacar que el Tucaresol al ser un ácido 4 [(2-formil-3-hidroxifenoxi) metil] benzoico mejora la respuesta inmune a través de la formación de bases de Schiff entre los grupos amina y carbonilo expresados en las células antigénicas (APC) y los linfocitos T helper (Th). Debido a esto se comenzó a incluir en el uso contra enfermedades caracterizadas por una respuesta inmune mediada por células (CMI) defectuosa, entre las cuales encontramos tumores malignos y el VIH. Frente a las alteraciones inmunes asociadas con el VIH el tucaresol sirvió para restaurar de forma incompleta mediante la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA), restaurar la función de las células T y mejorar los defectos inmunes celulares específicos relacionados con el VIH.

1.2. Marco Teórico

1.2.1. Mecanismos generales de acción de los adyuvantes

Las principales funciones específicas que puede realizar un adyuvante al ser aplicado en un organismo son:

- Control en la liberación de antígeno, liberando de manera pausada en el cuerpo para una respuesta inmune específica.
- Regulación de citocinas y quimiocinas, generando de manera localizada un entorno proinflamatorio, que ayude a la migración y activación de células del sistema inmune.
- Aumento de la captación, activación y maduración de CPAs.
- Regulación de la presentación antigénica. Modificación del balance entre los perfiles de células T CD4⁺ cooperadoras.
- Aumento de afinidad, especificidad, isotipo o distribución de las subclases de anticuerpos.

(Cárdenas A. 2016)

1.2.2. Clasificación de los adyuvantes

Se puede encontrar varias maneras de clasificar a los adyuvantes, esto de acuerdo con la finalidad del estudio que se realiza, pero la clasificación más utilizada la clasifica de la siguiente manera:

- **Inmunoestimulantes:** estimulan al sistema inmune directamente para aumentar las respuestas en contra de los antígenos.
- **Vehículos:** que permiten de manera controlada liberar al antígeno y de una forma directa.

(Cárdenas A. 2016)

1.2.3. Adyuvantes permitidos para el uso en humanos

En las últimas décadas se han tratado de buscar diversos adyuvantes que permitan tener una mejor respuesta inmune ante los antígenos, pero la mayoría de los compuestos utilizados como tal generalmente presentan efectos reactogénicos, por lo cual hasta la actualidad se tienen los siguientes compuestos permitidos para su utilización, debido al control que se tienen de los mismos y su capacidad que presentan (Cárdenas A. 2016).

Tabla 1-1: Adyuvantes con licencia para uso en humanos.

Adyuvantes con licencia sanitaria	Tipo de adyuvante	Respuesta inmune	Vacunas donde se utiliza
Sales de aluminio	Sales Minerales	Th2 y activación de células B, Anticuerpos. Activación de NLRP3	DT, Dtap, polio y, Hib y HBV. HAV, Influenza (H5N1), pneumococo
Al(OH) ₃			
AlPO ₄			
(AL) ₂ PO ₄ SO ₄ OH			
MF59	Emulsión aceite en agua	Th1 y Th2	Influenza (H1N1)

			Influenza (H5N1) Influenza estacional
MPL(RC-529)	Derivado de LPS no tóxico	Th1 y Th2	HBV
AS04	Hidróxido de aluminio MPL	Th1, incrementa anticuerpos	HBV, VPH, HAV
AS03	Emulsión aceite en agua	Th1 y Th2, anticuerpos y células de memoria	Influenza (H5N1, H1N1)
Virosomas	Particulados	TH1, TH2, presentación cruzada y respuesta de células B	HAV, Influenza estacional
LPS	Patrones moleculares asociados a patógenos	Anticuerpos, células NK, CTL Células NK, Th1	HBV, VPH
Partículas tipo virus	Particulados, sistemas de transporte y vehículos	Anticuerpos, Th1	HBV, VPH

Fuente: Cárdenas 2016.

1.2.4. Quil-A

En los años 1930, se descubrió que las saponinas poseían una propiedad adyuvante, posteriormente en 1950 se utilizó en medicina veterinaria, el extracto de saponinas provenientes de la corteza del árbol de Quillaja, que no fue utilizada en humanos por su toxicidad variada, para los años 1970 se encontró que una fracción de saponinas parcialmente purificadas de la Quillaja mostraban reacciones locales reducidas a la cual se la denominó Quil-A, posteriormente a inicios del año 2000 mediante HPLC se identificó que en esta fracción predominaban 4 saponinas nombradas: QS-7, QS-17, QS-18, QS-21. Las cuales presentaban una misma estructura química, a la cual se le otorgó la capacidad adyuvante de los compuestos, después de realizar varios análisis clínicos (Johnson, D. 2004).

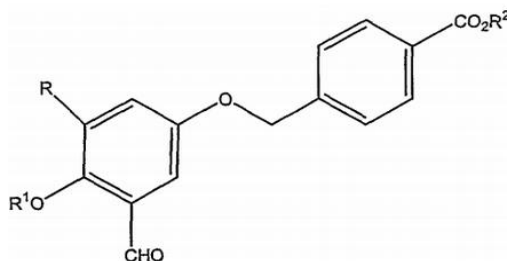


Figura 1-1. Estructura responsable de la inmunoestimulación.

Fuente: Johnson 2004.

1.2.5. Tucaresol

Inmunopotenciador sistémico de vía oral utilizado para mejorar vacunas basadas en el ADN. Pero como adyuvante local permite mejorar el priming de las células Th a comparación de las sales de aluminio y saponinas de Quila A. esto se presenta mediante respuestas humorales y celulares de tipo Th1 y Th2 ideales para vacunas contra el abuso de drogas y bajo estudio como cura contra el VIH. (Collins 2014)

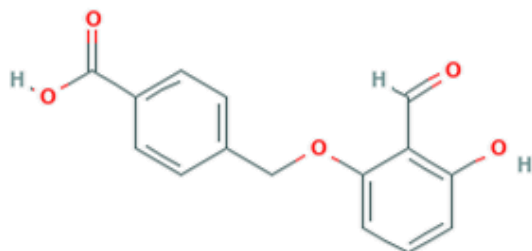


Figura 2-1. Estructura del Tucaresol.

Fuente: Collins 2014.

1.2.6. Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas

Se pueden sintetizar amidas a partir de la condensación de un ácido carboxílico con una amina, esta reacción ácido-base produce una sal de carboxilato de amonio. El ión carboxilato es un electrófilo débil, y al no ser el ión amonio no es nucleófilo, la reacción se detiene, pero si esta sal es calentada a una temperatura mayor de 100 °C se convierte en una amida. Esta síntesis es muy aplicada a nivel industrial (Wade 2017).

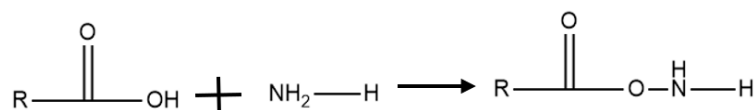


Figura 3-1. Reacción de síntesis de amidas.

Realizado por: David Lozano 2019.

1.2.7. Síntesis de éteres de Williamson

Esta reacción ocurre mediante un mecanismo SN₂ del ión alcóxido en un haluro o tosilato de alquilo primario sin impedimentos. Si se utilizan haluros o tosilatos secundarios estos presentan una competencia por realizar una eliminación dando resultados muy bajos (Wade 2017).



Figura 4-1. Reacción de éteres de williamson.

Realizado por: David Lozano 2019.

1.2.8. Cromatografía en capa fina

Técnica variante de la cromatografía plana en la cual la fase estacionaria es una capa fina ubicada sobre la superficie de una placa metálica o de vidrio, la fase móvil recorre la superficie debido a una acción capilar. Esta técnica permite determinar las condiciones para poder realizar una separación en cromatografía líquida (Skoog 2015).

1.2.9. Aplicación de la muestra en TLC

A una distancia de 1 a 2 cm de la terminación de la placa, se realiza una línea con lápiz en la cual se colocará la muestra y los compuestos de referencia a una distancia de 0,5 cm entre sí señalizándolos, esto con la ayuda de un capilar evitando colocar un exceso de muestra sobre la placa (Skoog 2015).

1.2.10. Visualización de las placas de TLC

Algunos compuestos al ser separados en cromatografía de capa fina presentan colocación por lo que es observable a simple vista, pero aquellos que no presentan una coloración requieren de algún método para poder ser observados estos métodos pueden ser:

- Luz ultravioleta (UV254) que hará observables los diversos compuestos, usualmente se absorbe un colorante fluorescente al adsorbente. Para que la placa sea fluorescente excepto en la posición de los compuestos.
- Reveladores químicos como vapores de yodo
- Reactivos específicos para crear una coloración en las manchas, esto mediante en la aplicación de una placa de CCF.

(Angurell 2019)

1.2.11. Problemas en el revelado de placas de TLC

Usualmente se pueden notar alteraciones en las muestras durante el recorrido que realiza sobre la placa cromatográfica, la apariencia que presentan las alteraciones se debe a diversas causas, y cada una de estas posee una manera distinta de solucionarlas. Las siguientes son las más comunes:

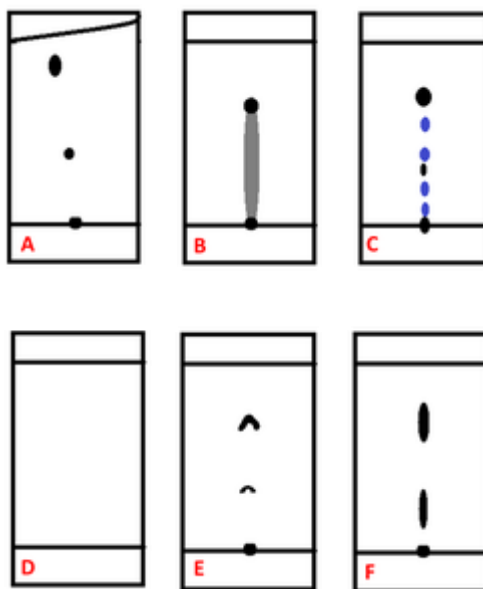


Gráfico 1-1. Tipos de errores en la revelación de placas TLC.
Realizado por: ChenBAM 2020.

A: El frente del solvente se encuentra inclinado, usualmente sucede cuando la placa se encuentra en contacto con alguna de las paredes del recipiente o el recipiente no está sobre una base recta, esto se puede solucionar colocando la placa en el centro del recipiente o asegurándose que el recipiente se encuentra sobre una base recta y firme.

B: Se perciben rayas y no manchas, esto se debe a que la muestra se encuentra muy concentrada, y basta una dilución de la muestra para solucionarlo.

C: Se encuentran manchas azules o rayas al revelar, puede darse debido a la utilización de marcador, por lo cual se restringe la utilización de lápiz sobre las placas.

D: No se presencia manchas en la placa, puede deberse a que la solución se encuentra muy diluida o el revelado no es el óptimo para esa muestra, se puede colocar varias veces la muestra sobre la placa o utilizar otro tipo de revelado.

E: Manchas con forma de media luna, esto sucede por alguna alteración de la palca de sílica, se puede prevenir colocando las muestras de manera suave.

F: Manchas alargadas, debido a que la muestra presenta grupos ácidos o básicos, se sugiere utilizar un aditivo en el eluyente de la muestra.

(ChemBAM 2020)

1.2.12. Cromatografía líquida en columna

Se considera una variedad de la cromatografía, donde la fase móvil se encuentra en estado líquido y pasa a través de la fase estacionaria contenida en una columna recta generalmente de vidrio impulsada por la gravedad. El eluyente resultante se recoge en porciones para después ser analizado y clasificado de acuerdo con la fracción de cada compuesto de la mezcla separado por la técnica (Valcarcel 1994).

1.2.13. Reglas de Lipinski

La mayoría de los compuestos activos administrados a los seres humanos vía oral cumplen al menos 3 de las reglas descritas por Christofer A. Lipinski, las cuales de acuerdo con su composición química los dotan de un balance en las propiedades hidrofóbicas/hidrofílicas que es de importancia en la farmacocinética, pues les permiten cumplir su función farmacológica o actividad biológica para la cual son diseñadas. Estas reglas son:

- * No se puede tener más de 5 grupos donadores de enlaces de hidrógeno.
- * No se pueden tener más de 10 grupos aceptadores de enlaces de hidrógeno.
- * El peso molecular debe ser menor a 500 uma.
- * Su coeficiente de reparto debe ser menor a 5.

(Lipinski 1997)

1.2.14. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (NMR)

Se basa en el estudio del comportamiento de los átomos que posean un momento magnético diferente de cero, generado por la aplicación de un campo magnético externo. Aquellos elementos con número másico y número atómico par no pueden ser estudiados mediante esta técnica por lo cual el análisis se ve reducido a pocos elementos, especialmente de compuestos orgánicos por la facilidad de utilizar átomos de ^1H y el ^{13}C (Abraham 1988).

1.3. Marco Conceptual

1.3.1. Nucleófilo

Especie química con una densidad electrónica polarizable y capaz de reaccionar rápidamente con una especie que sufra escases de electrones (electrófilo) (Lafuente 1997).

1.3.2. Saponina

Conjuntos de glucósidos de origen vegetal que forman espuma durante una agitación con el agua, generalmente utilizado en detergentes, agentes espumantes y emulsionantes (The Free Dictionary 2019).

1.3.3. Adyuvante

Agente inmunológico que permite aumentar o ayudar al efecto de los medicamentos mediante el aumento de la respuesta antigénica (The Free Dictionary 2019).

1.3.4. Grupos Donadores de enlaces de hidrógeno

Dentro de cada grupo se le asocia el poder de donar átomos de hidrógeno que se encuentran unidos covalentemente al mismo a otro átomo electronegativo. Los átomos donadores más comunes son los grupos hidroxilo formando aminoácidos como el agua y el nitrógeno de aminas secundarias, primarias, ácidos nucleicos y aminoácidos (Martz 2019).

1.3.5. Grupos Aceptadores de enlaces de hidrogeno

Estos grupos le otorgan la capacidad aceptadora de enlaces de hidrógeno debido a los pares de electrones que poseen ciertos átomos del grupo. Estos pueden ser el oxígeno de los ácidos carboxílicos o cetonas, como el Nitrógeno de las aminas y amidas terciarias (Martz 2019).

1.3.6. Carbonato de Cesio

Se lo considera muy importante para la N-alquilación de compuestos como sulfonamidas, aminas, β -lactámicos, indoles, compuestos heterocíclicos, imidas aromáticas N-sustituidas, ftalimidas y varios otros compuestos similares (Chu 1999).

1.3.7. 4-Dimethylaminopyridine

Es un catalizador nucleofílico utilizado en reacciones químicas como: esterificación de anhídridos, la reacción de Baylis-Hillman, hidrosililaciones, tritilación, reordenamiento de Steglich, síntesis Staudinger de β -lactámicos entre otras (Klemenc 2002).

1.3.8. N, N-dimetilformamida

Compuesto de elevado punto de ebullición y utilizado como disolvente polar que facilita las reacciones SN2 (Durán 2004).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo De Investigación

2.1.1. *Por el método de investigación*

La investigación es cuantitativa porque se trata de buscar un rendimiento de reacción en cada una de las etapas.

2.1.2. *Según el objetivo*

La investigación es de tipo aplicada, porque se quiere poner en práctica mi conocimiento, con un fin aplicativo, desarrollando una ruta sintética para obtener un inmunoestimulador.

2.1.3. *Según el nivel de profundización en el objeto de estudio*

La investigación es de tipo descriptivo, debido a que se trata de determinar si es posible sintetizar un inmunoestimulador que no requiera de tratamientos previos a su administración.

2.1.4. *Según la manipulación de variables*

La investigación es de tipo experimental, debido a se trata de buscar una ruta sintética con un buen rendimiento de reacción.

2.1.5. *Según las condiciones de estudio*

Se trata de una investigación de laboratorio, debido a que la síntesis y la identificación requieren de equipos y materiales de laboratorio.

2.1.6. Según el periodo temporal

La investigación es de tipo transversal, porque se encuentra previsto finalizar el trabajo en un tiempo determinado que nos mostraran resultados muy fiables para corroborar mi hipótesis planteada.

2.2. Diseño Experimental

En este trabajo se trata de comparar el factor de repartición de las muestras resultantes mediante una repetición por triplicado, al finalizar ambas etapas propuestas en la ruta sintética. Tratando de buscar un sistema de solventes óptimo que me permita diferenciar de la mejor manera los productos de la mezcla resultante.

Tabla 2-2: Tabla del análisis de reparto.

	Relación del Sistema de solventes	Valores del factor de reparto					
		ST ₁		ST ₂		RM	
		Distancia	Fr	Distancia	Fr	Distancia	Fr
Etapa N	X:X	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$
	X:X	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$
	X:X	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$	Df-Di	$\frac{Dr}{Fd}$

1. Se puede interpretar a SM como Starting Material y depende de la etapa.
2. RM como reaction mix, el producto de la reacción.
3. Df como distancia final, Di como distancia inicial, y Dr distancia recorrida
4. Fd Frente del disolvente
5. Fr es el factor de reparto
6. X disolvente.

Realizado por: David Lozano 2019.

2.2.1. Hipótesis

2.2.1.1. Hipótesis nula

Ho: Las reacciones entre ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído produce N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida.

2.2.1.2. Hipótesis alternativa

Ha: Las reacciones entre ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído no produce N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida.

2.2.2. Variables de la Hipótesis

Variable dependiente:

El factor de repartición.

Variable independiente:

La solubilidad de los solventes.

2.3. Localización del Estudio

Los ensayos pertinentes de la investigación se llevarán a cabo en Lakehead University, ubicada en 955 Oliver Rd, de la ciudad de Thunder Bay, ON P7B 5E1, Canadá, en el laboratorio de Carbohydrates and Drug Discovery.

2.4. Técnicas de recolección de datos

Mediante la observación, medición y técnicas espectroscópicas, servirán para recolectar los datos necesarios en la investigación.

2.5. Análisis Estadístico Inferencial

Se realizó mediante condiciones de laboratorio normalizadas, una comparación entre la distancia que presenta cada valor del factor de reparto en cada uno de los análisis de cromatografía en capa fina, buscando aquel que permita elucidar una separación notable entre cada compuesto resultante en cada etapa de reacción será seleccionado como el sistema de solventes óptimo para ser utilizado en el aislamiento de los compuestos.

2.6. Métodos

2.6.1. Etapa 1 (Formación de amida)

- Disolver 1g de ácido 4-bromometilbenzoico junto a HBTA y ipr2NET en relación de 1.5, en 5 mL de DMF.
- Agitar constantemente la mezcla por 10 minutos a temperatura ambiente.

- Añadir en relación de 1 equivalente decilamina con respecto al ácido 4-bromometilbenzoico.
- Agitar a temperatura ambiente por 2 horas.

2.6.2. Separación de la fase orgánica e inorgánica

- Agregar 20 ml de agua destilada.
- Añadir HCl (1M – 4M) hasta llegar a pH=4.
- Colocar 20-30 ml de DCM y agitar
- Recolectar la fase inferior que será la fase orgánica
- Repetir los pasos 1,2,3 pero con menos DCM en cada repetición.
- Lavar la fase orgánica con una solución de NaCl (10ml) por tres veces.
- Añadir sulfato de sodio sólido.
- Filtrar
- Utilizar el rotavapor para eliminar el solvente.

2.6.3. Aislamiento 1

- Trazar sobre el papel cromatográfico una línea a 2 cm sobre el bordo de este.
- Colocar sobre la línea trazada y a una distancia de 5 milímetros del borde del papel cromatográfico y entre cada muestra: el reactivo a, el reactivo b y la mezcla producto señalizando cada uno.
- Definir el mejor sistema de solventes que permita la separación y diferenciación de las 3 muestras.
- Utilizar el sistema de solventes definido para separar el producto mediante cromatografía líquida en columna.

2.6.4. Etapa 2 (Precipitación de ésteres)

- Disolver 500 mg de 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida con 2,5-dihidroxibenzaldehído en relación de 1 equivalente y Cs₂CO₃ en relación de 2 equivalentes en 3 mL de DMF.
- Agitar la mezcla a temperatura ambiente por 18 horas.

2.6.5. Separación de la fase orgánica e inorgánica

- Agregar 20 ml de agua destilada.
- Añadir HCl (1M – 4M) hasta llegar a pH=4.
- Colocar 20-30 ml de DCM y agitar
- Recolectar la fase inferior que será la fase orgánica
- Repetir los pasos 1,2,3 pero con menos DCM en cada repetición.
- Lavar la fase orgánica con una solución de NaCl (10ml) por tres veces.
- Añadir sulfato de sodio sólido.
- Filtrar
- Utilizar el rotavapor para eliminar el solvente

2.6.6. Aislamiento 2

- Trazar sobre el papel cromatográfico una línea a 2 cm sobre el borde de este.
- Colocar sobre la línea trazada y a una distancia de 5 milímetros del borde del papel cromatográfico y entre cada muestra: el reactivo A, el reactivo B y la mezcla producto señalizando cada uno.
- Definir el mejor sistema de solventes que permita la separación y diferenciación de las 3 muestras.
- Utilizar el sistema de solventes definido para separar el producto mediante cromatografía líquida en columna.

2.6.7. Caracterización

- Colocar aproximadamente 10 mg de muestra en un tubo de NMR con ayuda de una cucharilla.
- Disolver la muestra en cloroformo deuterado (CDCl_3) hasta alcanzar una altura de 4-4.5 cm en el tubo de NMR.
- Cerrar el tubo NMR y etiquetarlo.
- Agitar suavemente la muestra dentro del tubo NMR.
- Colocar la muestra dentro del equipo NMR.
- Asignar los picos resultantes del análisis en el espectro NMR.

2.6.8. Reactivo utilizado

Tabla 3-2: Datos de los reactivos utilizados durante el experimento.

Etapa 1	Sustancia	Cantidad	Peso Molecular	Equivalentes
1	Ácido 4-(Bromometil)benzoico	1g	215	1
2	decilamina	0,9732g	157,3	1
4	HBT4	0,943g	135,12	1,5
5	ipr2NET	0,902g	129,247	1,5
6	DMF	5 mL	73,09	
Etapa 2				
1	4-(bromometil)-N-decilbenzamida	0,5g	354,33	1
2	2,5-dihidroxibenzaldehido	0,195g	138,12	1
3	Cs ₂ CO ₃	0,919g	325,82	2
4	DMF	2mL	73,09	

Realizado por: David Lozano 2019.

2.7. Ruta Sintética

2.7.1. Etapa 1

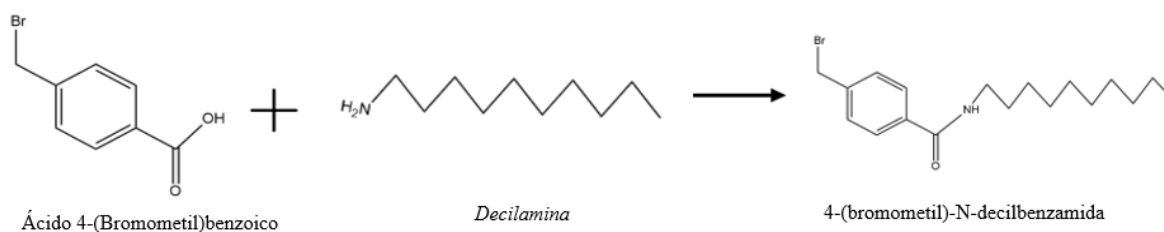


Figura 5-2. Reacción de la Etapa 1.

Realizado por: David Lozano 2018.

2.7.2. Etapa 2

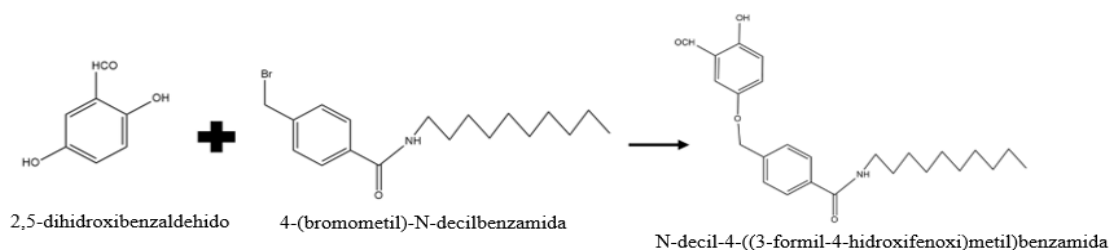


Figura 6-2. Reacción de la etapa 2.

Realizado por: David Lozano 2018.

CAPITULO III

3. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1. Análisis del sistema de solventes

Tabla 4-3: Análisis del sistema de solventes en la etapa 1.

Relación del Sistema de solventes	Valores del factor de reparto					
	Ácido 4-bromometilbenzoico (ST ₁)		Decilamina (ST ₂)		4-(Bromometil)-N-decilbenzamida (RM)	
	Distancia	Fr	Distancia	Fr	Distancia	Fr
3:1 Hexano/acetato de etilo	2,3 – 3,2	0,9	2,7	0,8	0,2 – 2,3	0,6
Etapa 1 3:2 Hexano/acetato de etilo	1,1-3,2-3,6	1,1	2	0,6	1,5-2,7	0,8
1:1 Hexano/acetato de etilo	0,7-1,8	0,5	1	0,3	0,6	0,2

Realizado por: David Lozano 2019.

El valor correspondiente al frente del disolvente para la primera relación es de 3,6 cm; para la segunda relación es de 3,4cm; y para la tercera relación es de 3,7 cm. Y se tomó el valor superior para sacar el coeficiente de reparto. Seleccionando a la relación 3:2 hexano/acetato de etilo como el mejor sistema de solventes para la separación de la mezcla.

Tabla 5-3: Análisis del sistema de solventes en la etapa 2.

Relación del Sistema de solventes	Valores del factor de reparto					
	4-(Bromometil)-N-decilbenzamida (ST ₁)		2,5-dihidroxibenzaldehido (ST ₂)		N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida	
	Distancia	Fr	Distancia	Fr	Distancia	Fr
3:1 Hexano/Acetato de etilo	0,5	0,12	0	0	1,5 – 1,1	0,36 – 0,26
Etapa 2 2:1 Hexano/Acetato de etilo	0,9	0,21	0	0	2,3 – 1,1	0,53 – 0,25
1:1 Hexano/Acetato de etilo	1,4	0,33	0	0	3,4 – 2,4	0,79 - 0,56

Realizado por: David Lozano 2019.

Los valores del frente de solvente para las placas cromatográficas corresponden a 4,2 cm para la relación 1:1, 4,3 para las relaciones 2:1 y 3:1 Hexano/Acetato de etilo. Seleccionando la relación 1:1 Hexano/Acetato de etilo como la óptima como un sistema de solventes para la separación de la muestra.

Tabla 6-3: Análisis de la separación del producto final

Relación del Sistema de solventes	Valores del factor de reparto			
	A		B	
	Distancia	Fr	Distancia	Fr
1:1 Hexano/ Acetato de etilo	1,1	0,12	1	0
2:1:1 Hexano/Acetato de etilo/DCM	2,2		1,3	

: David Lozano 2020.

El valor del frente del solvente para la relación 1:1 es de 3,9 cm. A diferencia de la relación 2:1:1 donde el valor del frente del solvente es de 2,8 en ambos casos se puede apreciar una notable separación de los compuestos obtenidos como resultado.

3.2. Análisis de placas cromatográficas

Tabla 7-3. Tabla de reconocimiento de etiquetas.

ETAPA	ETIQUETA	SIGNIFICADO	DESCRIPCIÓN
1	SM ₁	Starting Materia 1	En la primera etapa corresponde al Ácido 4-(Bromometil)benzoico.
	SM ₂	Starting Material 2	En la primera etapa corresponde al Decilamina.
	Co	Cross spot	Corresponde a una mezcla de los SM ₁ , SM ₂ y RM.
	RM	Reaction Material	Producto resultante en la primera reacción correspondiente al 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida.
2	SM ₁	Starting Materia 1	Para la segunda etapa corresponde al 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida.
	SM ₂	Starting Material	Para la segunda reacción corresponde al 2,5-dihidroxibenzaldehido.

Co	Cross spot	Corresponde a una mezcla de los SM ₁ , SM ₂ y RM.
RM	Reaction Material	Producto resultante en la segunda reacción correspondiente al N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida.

Realizado por: David Lozano 2020.

3.2.1. Etapa 1

Relación 3:1

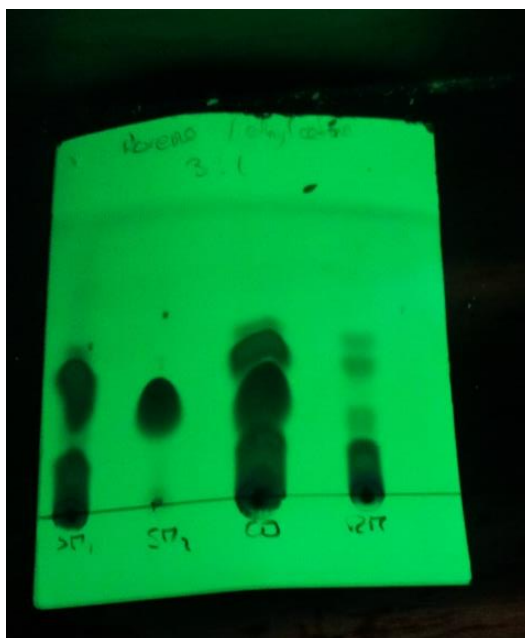


Figura 7-3. Placa cromatográfica de la relación 3:1 etapa 1.

Fuente: David Lozano 2018.

El desplazamiento realizado a lo largo de la placa cromatográfica por cada una de las muestras es muy poco significativo. Pero permite diferenciar a los reactivos del producto.

Relación 3:2

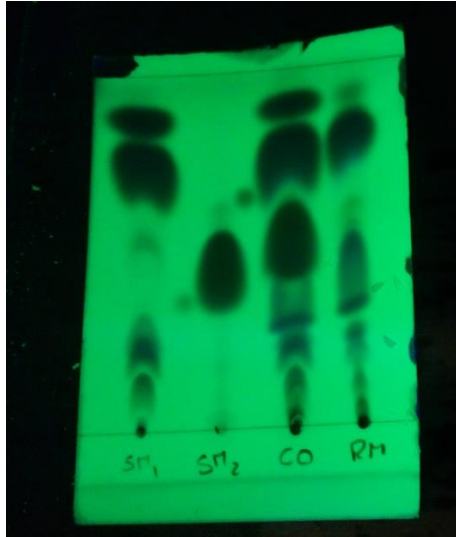


Figura 8-3. Placa cromatográfica de relación 3:2 etapa 1.

Fuente: David Lozano 2018.

El sistema de solventes permite aprovechar todo el espacio permitido por la placa cromatográfica.

Relación 1:1



Figura 9-3. Placa cromatográfica de relación 1:1 etapa 1.

Fuente: David Lozano 2018.

El sistema de solventes permite a las muestras desplazarse a lo largo de la placa cromatográfica.

Primer aislamiento de producto

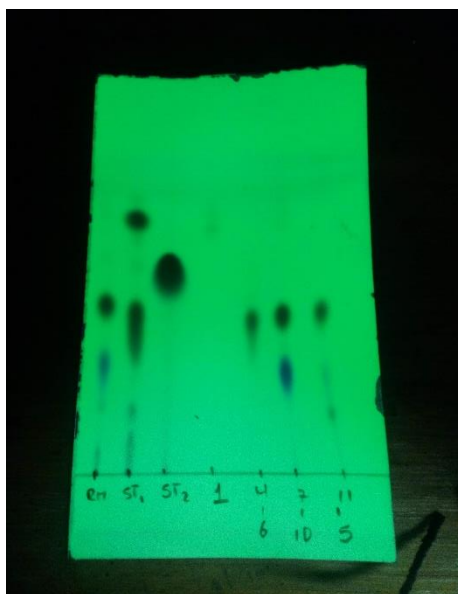


Figura 10-3. Placa cromatográfica de relación 3:2 etapa 1.

Fuente: David Lozano 2018.

Una vez seleccionado el sistema de solventes 3:2 como el óptimo para la cromatografía se realizó la columna cromatográfica líquida, en la cual se obtuvo 15 fracciones, las cuales se agruparon de acuerdo con la coloración que presentaban cada tubo que contenía la fracción. Como se puede apreciar las fracciones otorgan un recorrido del revelado diferente a los reactivos, por lo cual se concluyó que la reacción terminó y se obtuvo el producto.

3.2.2. Etapa 2

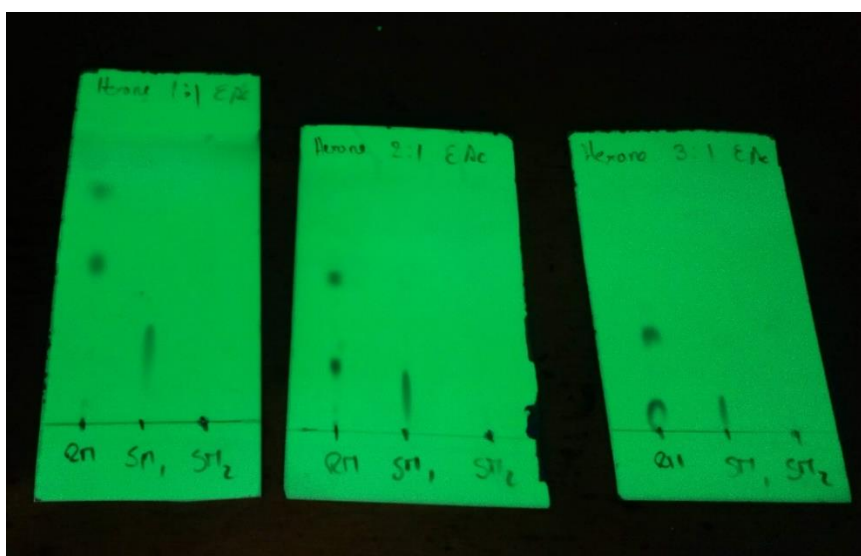


Figura 11-3. Placa cromatográfica relación 1:1, 2:1 y 3:1 etapa 2.

Fuente: David Lozano 2018.

Una vez finalizada la segunda reacción, se comparó la distancia recorrida del producto con la de los reactivos para observar si aún se mantenía rastro de los reactivos, pero al observar que la distancia recorrida entre cada una de las manchas es diferente se concluye que la reacción terminó.

Segundo aislamiento del producto



Figura 12-3. Placa cromatografía relación 1:1 Hexano/Acetato de etilo.

Fuente: David Lozano 2018.

Se puede observar una clara separación del producto el cual su primer compuesto va desde la fracción 9 hasta la fracción 21 obteniendo 0,0543g. Y se decidió cambiar la relación del sistema de solventes a una relación 2:1:1 Hexano/Acetato de etilo/DCM. Debido a que el producto comenzó a precipitar.

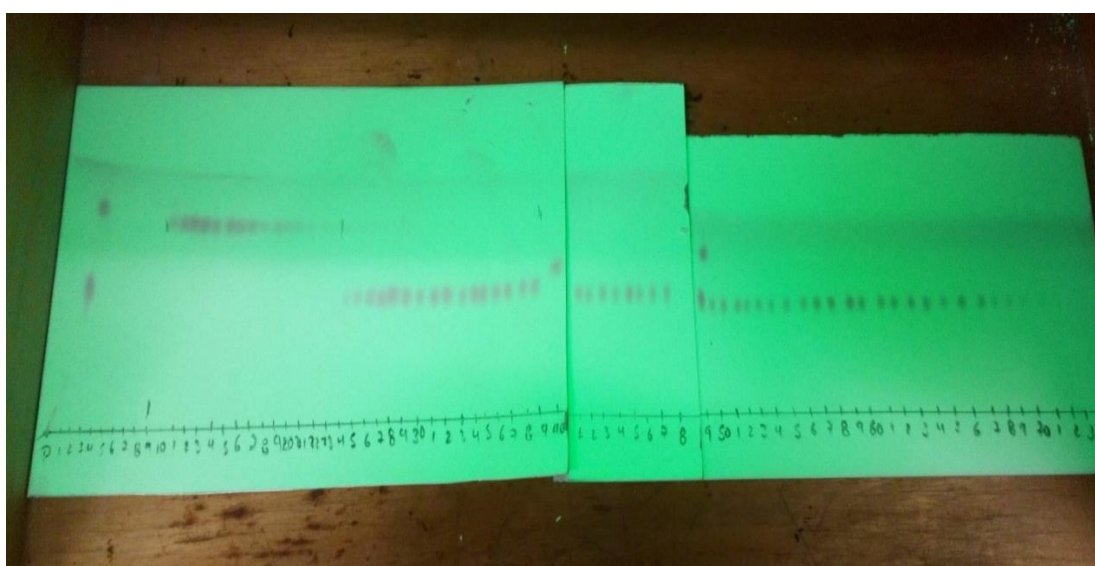


Figura 13-3. Placa cromatografía relación 2:1:1 Hexano/Acetato de etilo/DCM.

Fuente: David Lozano 2018.

Al inicio de cada placa cromatográfica se añadió solución de producto sin separar, para evidenciar la separación que permitía la relación 2:1:1, de tal forma que la tercera placa muestra una mancha superior a la segunda fracción.

Como se puede observar en la placa cromatográfica final, se obtuvo 2 productos finales, el producto A que se concentró desde la fracción 9 hasta la fracción 22 y el producto B que se concentró desde la fracción 24 hasta la fracción 72. El análisis NMR de H^1 se realizó al compuesto B, debido al escaso material que se pudo concentrar del compuesto A.

3.3. Análisis del rendimiento de reacción

3.3.1. Rendimiento teórico

Etapa 1

$$\frac{1,023g \text{ Ácido 4-(Bromometil)benzoico}}{215g \text{ Ácido 4-(Bromometil)benzoico}} * \frac{1mol \text{ Ácido 4-(Bromometil)benzoico}}{1mol \text{ Ácido 4-(Bromometil)benzoico}} * \frac{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}} * \frac{353.9g \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}$$

$$= 1,6839g \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}$$

Etapa 2

$$\frac{0,5018g \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}{353,9g \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}} * \frac{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}} * \frac{1mol \text{ N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}}{1mol \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}} * \frac{411g \text{ N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}}{1mol \text{ N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}}$$

$$= 0,5827g \text{ N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}$$

3.3.2. Rendimiento real

Etapa 1

$$\text{Producto} = 1,3246g \text{ 4-(Bromometil)-N-decilbenzamida}$$

Etapa 2

Producto = 0,3101 g N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida

3.3.3. Porcentaje de rendimiento

Etapa 1

$$\%R = \frac{1,3246 \text{ g } 4\text{-(Bromometil)-N-decilbenzamida}}{1,6839 \text{ g } 4\text{-(Bromometil)-N-decilbenzamida}} * 100\% = 78,66\%$$

Etapa 2

$$\%R = \frac{0,3101 \text{ g } N\text{-decil-4-}((3\text{-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}}{0,5827 \text{ g } N\text{-decil-4-}((3\text{-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida}} * 100\% = 53,22\%$$

3.3.4. Porcentaje promedio

$$\%R = \frac{\%R1 + \%R2}{2} = \frac{78,66\% + 53,22\%}{2} = 65,94\%$$

3.4. Análisis de espectros NMR H¹

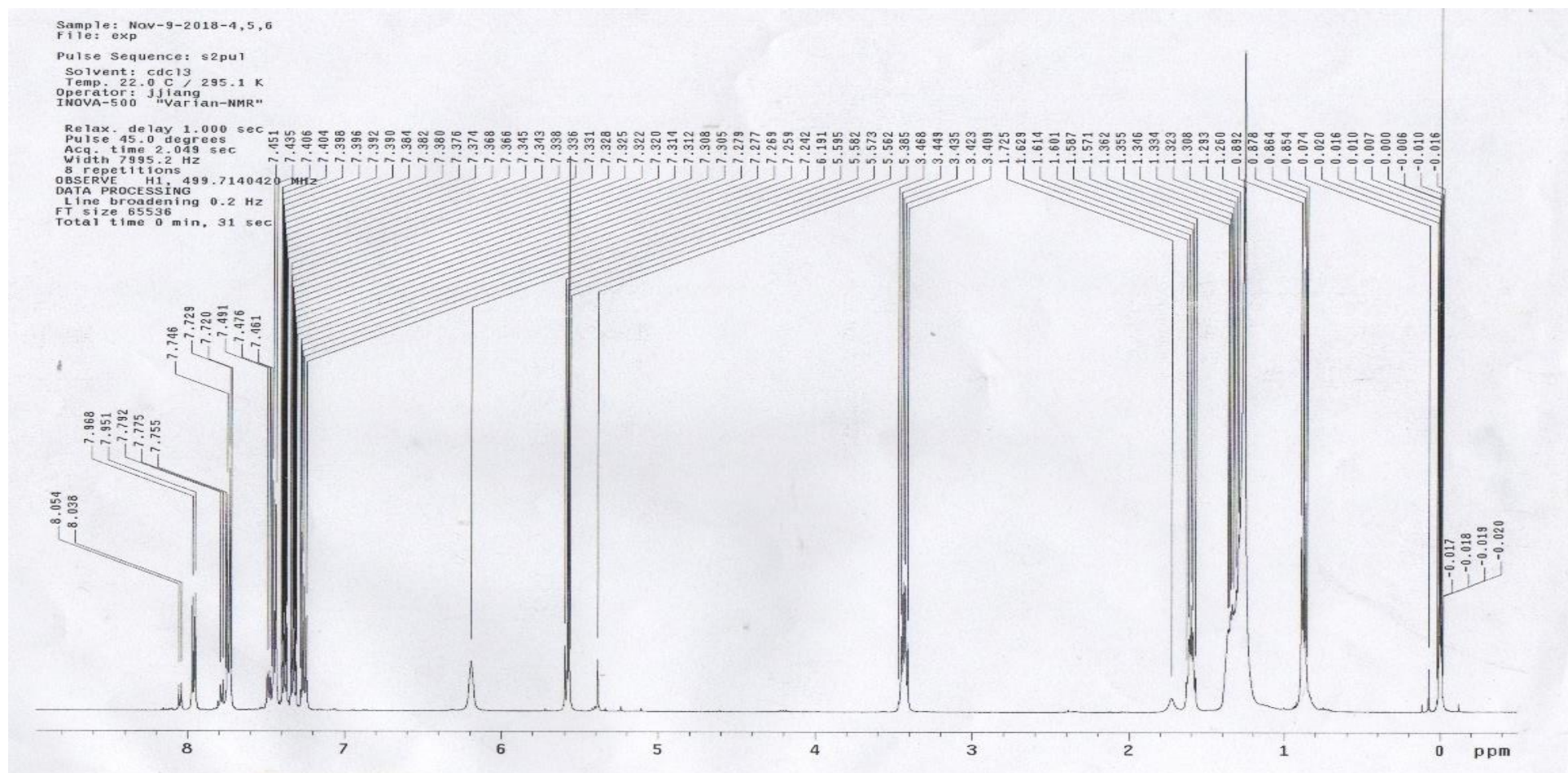


Gráfico 2-3. Espectro NMR del compuesto B.
Realizado por: David Lozano 2018.

De acuerdo con las tablas de Ernő Pretsch para el análisis de espectros NMR de ^1H , asigna a la señal de 0,8 ppm a los hidrógenos pertenecientes a grupos CH_3 provenientes de la terminación del grupo amida, los valores del 1,26 hasta el 1,36 ppm corresponde a los CH_2 de la cadena carbonada de la parte amida, el valor de 1,58 a 1,62 al Hidrógeno perteneciente al CH_2 del segundo carbono de la cadena carbonada, el valor de 3,409 a 3,468 ppm el valor de CH_2 de los hidrógenos del primer carbono de la cadena carbonada, el valor de 5.573 ppm a los hidrógenos correspondientes al grupo hidroximetil. Los valores posteriores del 7 a los hidrógenos que se encuentran dentro de los anillos aromáticos, el valor de 6,191 al hidrogeno del grupo alcohol del hidroximetil, y el ultimo valor de 8,054 ppm al Hidrógeno conectado al Nitrógeno del grupo amida. Mediante estas señales de NMR H^1 , Estas señales permiten comprobar la presencia de los hidrógenos en los grupos funcionales de la molécula N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida para determinar su obtención. Además, de tener una similitud en los picos de NMR H^1 de los anillos aromáticos, del ácido 4-[(3-formil-4- hidroxiphenoxi)methyl]benzoato presentado por Jhonson Davidson, el cual posee una estructura similar.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de la síntesis se puede confirmar la obtención de N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida mediante la reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído, pero en dos etapas, primero se logra formar el grupo amida y posteriormente la precipitación del compuesto mediante una reacción de formación de éster.

La ruta sintética presentada para la obtención de N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida se compone de dos etapas, para evitar que se formen compuestos no deseados como productos principales.

Para la síntesis de N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida se puede observar mejores resultados en la primera etapa con un porcentaje de reacción del 78,66 % a diferencia de segunda etapa donde el porcentaje es menor con el 53,22% pero dando como promedio porcentual de reacción de 65,94%.

El análisis del espectro NMR ¹H asegura que el producto resultante obtenido es el N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida debido a la concordancia que presenta la señal de los hidrógenos con la del compuesto. Y se puede reforzar mediante el análisis de las placas cromatográficas obtenidas a lo largo de la síntesis.

RECOMENDACIONES

- Disminuir la concentración de los guidores de reacción para observar la variación del porcentaje de rendimiento de reacción.
- Extraer la humedad de los compuestos después de su separación y mantenerlos rotulados en un congelador o un ambiente de baja temperatura, para evitar cualquier tipo de reactividad que puedan presentar.
- Se puede intercambiar en el sistema de solventes el Acetato de etilo por la acetona, pero se deberá hallar el nuevo sistema que permita separar óptimamente los compuestos.

GLOSARIO

Inmunopotenciador: todos los compuestos responsables de la estimulación en la inmunoreacción, entre los más comunes se pueden encontrar el levamisol, tilorona, BCG, tuberculina (Korolkovas et al. 1983: p 176).

Amida: amina que tiene sustituido uno de sus hidrógenos por un grupo carbonilo (Bailey et al. 1998: p 389).

Reacción: velocidad de incremento de la concentración de productos o de disminución de concentración de reactivos (Avery H. 1982: p 29).

Estructura Molecular: ordenación de átomos, que dependiendo su estado puede responder a las influencias que lo rodean o solo mantiene vibraciones alrededor de sus puntos de equilibrio (Barrow G, 2006: p 2).

Ruta Sintética: proceso detallado, mediante el cual se obtiene el compuesto deseado (Weininger S, 1988: p 951).

Rendimiento de Reacción: considerando un rendimiento en el que una reacción sucede idealmente gastando todo su reactivo se puede tener un rendimiento teórico y de lo que sucede en el experimento un rendimiento practico (Atkins W, 2007: p 88).

BIBLIOGRAFÍA

ABRAHAM, Raymond John; FISHER, Julie; LOFTUS, Philip. Introduction to NMR spectroscopy. 1988.

ANGURELL, I., et al. Operaciones básicas en el laboratorio de química [en línea]. Barcelona – España: Universidad de Barcelona, 2019. [Consulta: 5 diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ub.edu/oblq/oblq%20castellano/#>

ATKINS W. Principios de química : los caminos del descubrimiento. 3ra Ed. Reino Unido: Panamericana, 2006. P 88

BADERTSCHER, Martin; BÜHLMANN, Philippe; PRETSCH, Ernö. Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.

BAILEY P., & BAYLEY C. *Química orgánica: conceptos y aplicaciones*. Mexico: Prentice Hall, 1998, P 389.

Barrow G. *Química física para las Ciencias de la Vida*. Barcelona – España: Reverté, 2006. P 2

CÁRDENAS-VARGAS, Albertina; PEDROZA-ROLDÁN, César; ELIZONDO-QUIROGA, Darwin. Adyuvantes para vacunas: tipos, aplicaciones y modos de acción. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2016, vol. 47, no 3, p. 29-47.

ChemBAM, TLC troubleshooting [Consulta: 5 marzo de 2020]. Disponible en: <https://chembam.com/online-resources/experiments/painkiller-chromatography/tlc-troubleshooting/>

CHU, Feixia; DUENO, Eric E.; JUNG, Kyung Woon. Cs₂CO₃ promoted O-alkylation of alcohols for the preparation of mixed alkyl carbonates. *Tetrahedron letters*, 1999, vol. 40, no 10, p. 1847-1850.

COLLINS, K. C., et al. Lipid tucaresol as an adjuvant for methamphetamine vaccine development. *Chemical Communications*, 2014, vol. 50, no 31, p. 4079-4081.

DURÁN, Fred Alonso López; COLÍN, René Drucker. La radioquímica de la [18-F]-FDG: la primera experiencia en México. *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 2004, vol. 7, no 2, p. 76-82.

GORI, Andrea, et al. Immunomodulation induced by tucaresol in HIV infection: results of a 16 week pilot Phase I/II trial. *Antiviral therapy*, 2004, vol. 9, p. 603-614.

Avery H. *Cinética química básica y mecanismos de reacción*. Barcelona – España: Reverté, 1982, P 29

JOHNSON, David. Novel amphipathic aldehydes and their use as adjuvants and immunoeffectors. U.S. Patent Application No 10/652,797, 1 Abr. 2004.

KLEMENC, S. 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis. *Forensic science international*, 2002, vol. 129, no 3, p. 194-199.

KOROLKOVA A., & BRUCKHALTER J., *Compendio esencial de química farmacéutica*. Barcelona, España: Reverté, S. A., 1983. P 176.

LAFUENTE L. et al. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA ORGÁNICA. Castello de Plana: Publicacions de la Universitat Jaume I, 1997.

LIPINSKI, Christopher A., et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 1997, vol. 23, no 1-3, p. 3-25.

MARTZ Eric; & JEFFREY George. Enlaces de Hidrógeno [blog].[Consulta: 6 diciembre 2019] Disponible en: <http://biomodel.uah.es/agua/hbonds.htm>

MORRISON, R. T. et al. ORGANIC CHEMISTRY. 6ta Ed. Nueva Jersey: Prentice Hall, 1992. ISBN: 9780136436690

SKOOG, DOUGLAS A, 2015, Fundamentos de química analítica. 9. México, D.F. : Cengage Learning.

The Free Dictionary. Farlex, © 2003-2019 [consulta: 3 Diciembre 2019]. Disponible en: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/saponin>

The Free Dictionary. Farlex, © 2003-2019 [consulta: 3 Diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.thefreedictionary.com/adjuvant>

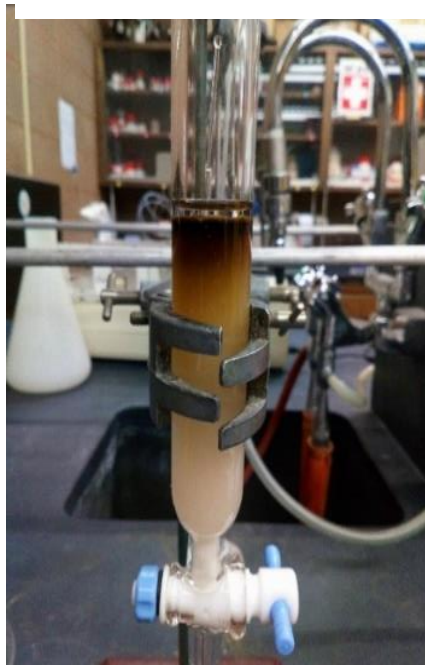
VALCARCEL, M. et al. TÉCNICAS ANALÍTICAS DE SEPARACIÓN. Barcelona: Reverté, 1994.

WADE, L. G and SIMEK, JAN WILLIAM, 2017, Organic chemistry. 9. Harlow, (England) : Pearson Education Limited. ISBN: 9780321971371

Weininger S., et al. *Química Orgánica*. Barcelona – España: Reverté, 1988. P 951

ANEXOS

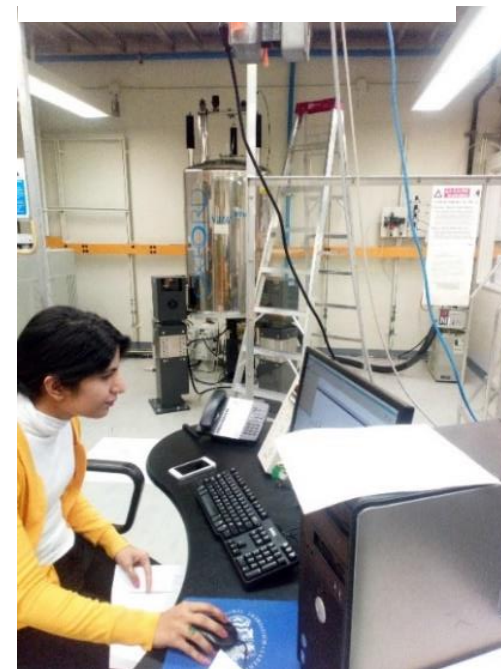
Anexo C. Cromatografía líquida en columna.



Anexo B. Separación Fase Orgánica e inorgánica.

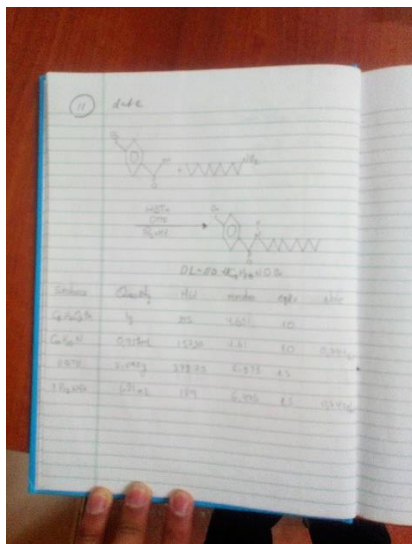


Anexo A. Espectrómetro NMR.

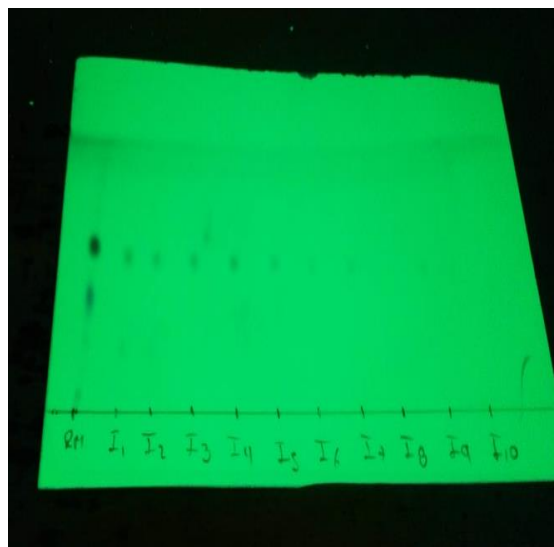


<p>NOTAS:</p>	<p>TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR TIPO: Proyecto de Investigación</p> <p>“Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehido”</p>	<p>ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO FACULTAD DE CIENCIAS ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS QUÍMICA</p>		
<p>A) Cromatografía líquida en columna. B) Separación Fase Orgánica e inorgánica C) Espectrómetro NMR.</p>		<p>Lamina:</p>	<p>Escala</p>	<p>Fecha</p>
		<p>1</p>	<p>1:1</p>	<p>30-07-2020</p>

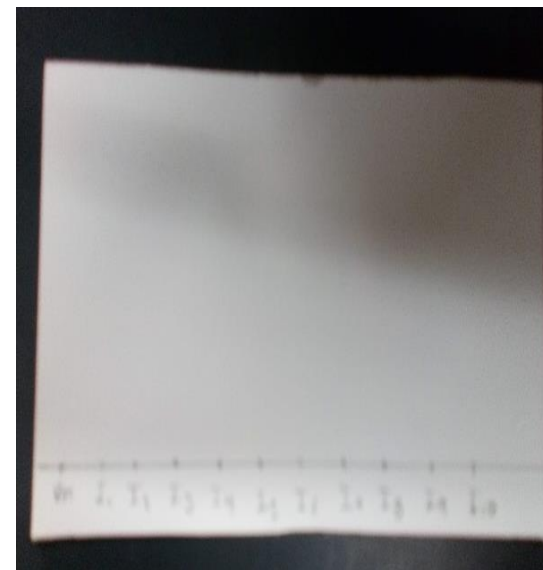
Anexo F. Datos de la primera reacción.



Anexo E. Placa cromatográfica bajo luz ultravioleta.

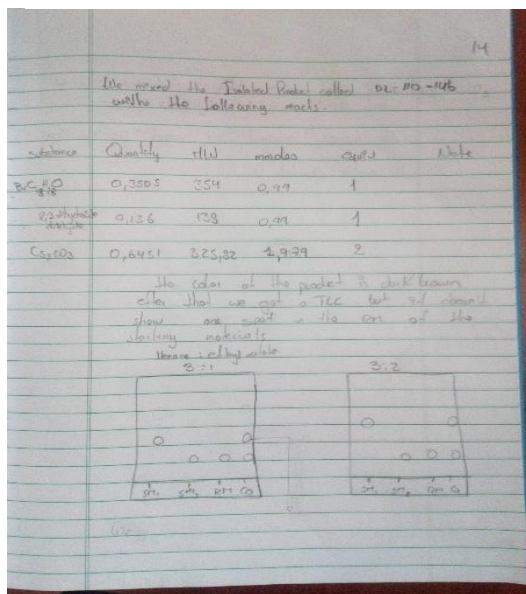


Anexo D. Placa cromatográfica.

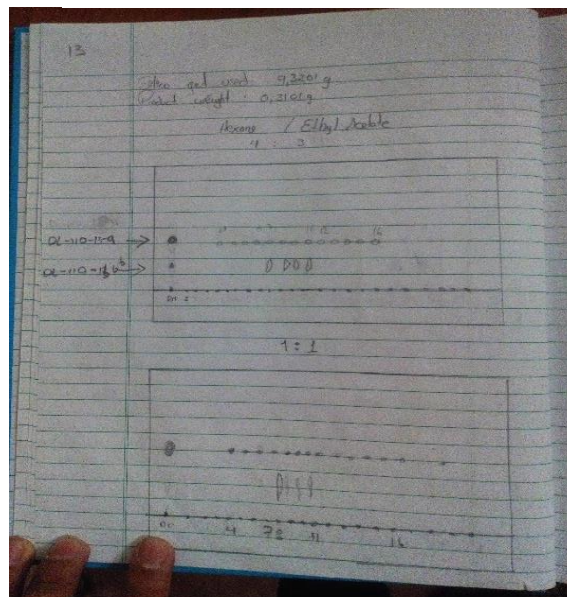


NOTAS:	TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR TIPO: Proyecto de Investigación “Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído”	ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO FACULTAD DE CIENCIAS ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS QUÍMICA		
D) Datos de la primera reacción. E) Placa cromatográfica bajo luz ultravioleta.		Lamina:	Escala	Fecha
F) Placa cromatográfica.		2	1:1	30-07-2020

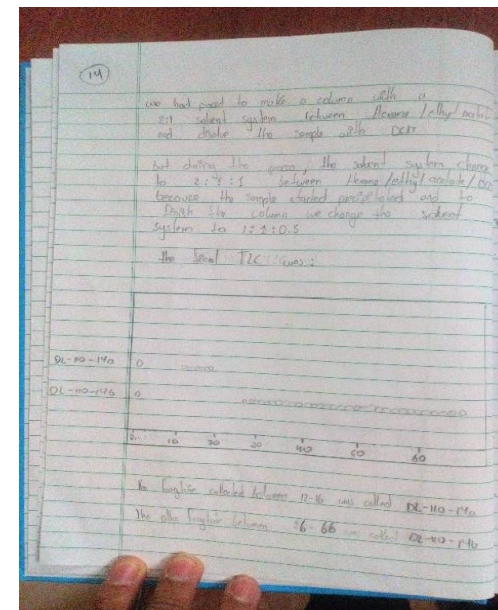
Anexo G. Interpretación de la cromatografía final.



Anexo I. Análisis de los productos finales.



Anexo H. Datos de la segunda reacción.



NOTAS:

- G) Interpretación de la cromatografía final.
- H) Análisis de los productos finales.
- I) Datos de la segunda reacción.

TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

TIPO: Proyecto de Investigación

“Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído”

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS
QUÍMICA

Lamina:

3

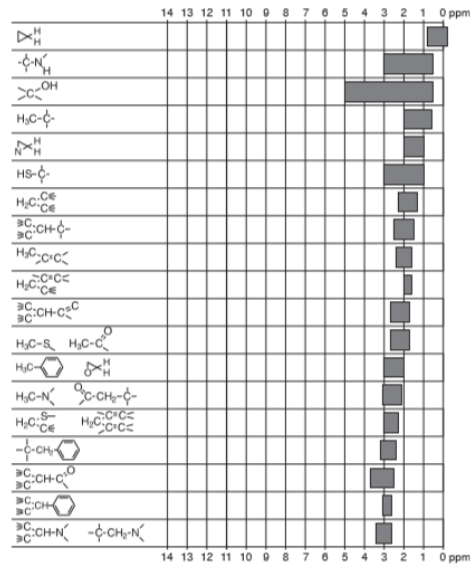
Escala

1:1

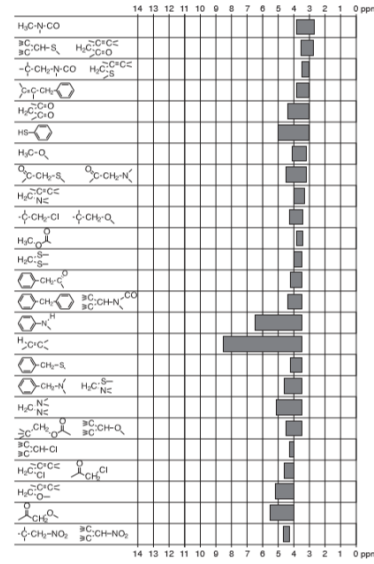
Fecha

30-07-2020

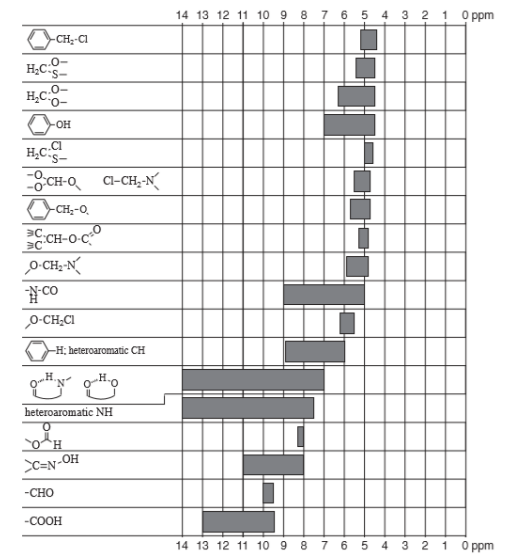
Anexo J. Rango de espectros NMR H¹



Anexo K. Rango de espectros NMR H¹



Anexo L. Rango de espectros NMR H¹



NOTAS:

- J) Rango de espectros NMR H¹.
- K) Rango de espectros NMR H¹.
- L) Rango de espectros NMR H¹.

TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

TIPO: Proyecto de Investigación

“Síntesis del N-decil-4-((3-formil-4-hidroxifenoxi)metil)benzamida por reacción de ácido 4-bromometilbenzoico, decilamina y 2,5-dihidroxibenzaldehído”

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS

QUÍMICA

Lamina:

4

Escala

1:1

Fecha

30-07-2020