

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA**

**FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA**



**ESTUDIO DE LA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS  
DIASSTEREOSELECTIVA DE ALFA  
AMINOÁCIDOS A PARTIR DEL ÁCIDO  
GLUTÁMICO**

**INFORME DE SUFICIENCIA**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
LICENCIADO EN QUÍMICA**

**LUIS ALBERTO LESCANO AVILA**

LIMA – PERÚ  
2002

# ESTUDIO DE LA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE ALFA AMINOÁCIDOS A PARTIR DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO

## Abstract

In the present study the works made on the preparation of derivatives of the L-glutámico acid are described. Specifically the 2,3-disustituidos glutamics acid synthesis is approached like molecules objective by their possible biological action like neurotransmitters, that the addition reaction uses like new strategy Michael of different carbonucleophiles from 3,4-didehidropiroglutamate previously alkylated in position 2.

According to the theoretical information, this system has been prepared by thermal elimination from the corresponding 2-alkylated, obtained 4-sulfoxide piroglutamate by means of successive dialkylation of the ring of ethyl piroglutamate in positions 2 and 4.

## Resumen

En el presente estudio se describen los trabajos realizados sobre la preparación de derivados del ácido L-glutámico. Específicamente se aborda la síntesis de ácidos glutámicos 2,3-disustituidos como moléculas objetivo por su posible acción biológica como neurotransmisores, que utiliza como nueva estrategia la reacción de adición Michael de distintos carbonucleófilos a 3,4-dideshidropiroglutamatos previamente alquilados en la posición 2.

Según la información teórica, este sistema se ha preparado por eliminación térmica a partir de los correspondientes 4-sulfoxidopiroglutamatos 2-alquilados, obtenidos mediante dialquilación sucesiva del anillo de piroglutamato de etilo en las posiciones 2 y 4.

A mis padres  
por darme todo su apoyo  
y todo su amor

## CONTENIDO

<b>Capítulo I</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Definición del problema	1
1.2 Formulación de la hipótesis	2
1.3 Objetivos del Informe de Suficiencia	3
<b>Capítulo II</b>	<b>5</b>
<b>2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b>	<b>5</b>
2.1 Aminoácidos	5
2.1.1 Importancia de los aminoácidos	9
2.2 Clasificación de aminoácidos	11
2.2.1 Aminoácidos proteogénicos	13
2.2.1.1 $\alpha$ -aminoácidos alifáticos	13
2.2.1.2 $\alpha$ -aminoácidos aromáticos	14
2.2.1.3 $\alpha$ -aminoácidos con azufre	14
2.2.1.4 Aminoácidos hidrofílicos	14
2.2.2 Aminoácidos no proteogénicos	16
2.2.2.1 Clasificación de los aminoácidos no proteogénicos	17
2.2.2.2 Aminoácidos alfa monosustituidos	17
2.2.2.3 Aminoácidos $\alpha,\alpha$ -disustituidos	19
2.3 Síntesis asimétrica	20
2.3.1 Resolución de mezclas racémicas	22
2.3.2 Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas	23
2.3.3 Síntesis asimétrica	24
2.3.3.1 Métodos de primera generación	25
2.3.3.2 Método de segunda generación	26
2.3.3.3 Métodos de tercera generación	28
2.3.3.4 Métodos de cuarta generación	29
<b>Capítulo III</b>	<b>32</b>
<b>3. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE DERIVADOS DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO</b>	<b>32</b>
3.1 Los neurotransmisores	32
3.1.1 Comunicación neuronal	33
3.1.2 Sinapsis	33
3.2 Aminoácidos neurotransmisores	36
3.2.1 Aminoácidos excitadores	37
3.2.2 Aminoácidos inhibidores	37
3.3 Proceso de neurotransmisión sináptica	38
3.4 Receptores del sistema	40
3.4.1 Receptores - Definición	40
3.4.2 Importancia	40

3.4.3	Receptores del ácido glutámico	41
3.4.3.1	Receptores glutámicos ionotrópicos (iGluRs)	41
3.4.3.2	Receptores glutámicos metabotrópicos (mGluRs)	42
3.5	Agonistas y antagonistas	43
3.6	Síntesis de derivados del ácido glutámico	45
3.6.1	Transformaciones sobre el ácido glutámico	46
3.6.2	Transformaciones en el anillo del sistema piroglutámico	48
3.6.2.1	Funcionalización sobre el átomo de nitrógeno	48
3.6.2.2	Funcionalización sobre el carbono 4 del anillo	49
3.6.2.3	Funcionalización sobre el carbono 3 del heterociclo	51
3.6.2.4	Funcionalización sobre el carbono 2 del heterociclo	54
3.7	Preparación de los derivados del piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados	56
3.7.1	Obtención de los derivados del piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados	57
3.7.1.1	Alquilación del piroglutamato de etilo	57
3.7.1.2	Preparación de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados	60
3.7.2	Adición de carbonucleófilos	64
<b>Capítulo 4</b>		<b>67</b>
<b>4. CONCLUSIONES</b>		<b>67</b>
<b>Capítulo V</b>		<b>68</b>
<b>5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>68</b>
<b>Capítulo VI</b>		<b>79</b>
<b>6. ANEXOS</b>		<b>79</b>
	Anexo N° 1.- Metabolismo microbiano	80
	Anexo N° 2.- Características de los aminoácidos	82
	Anexo N° 3.- Ciclo del nitrógeno	88
	Anexo N° 4.- Reacción de Mitsunobu	91
	Anexo N° 5.- Receptores	93
	Anexo N° 6.- Síntesis de norepinefrina y epinefrina	97
	Anexo N° 7.- Síntesis de piroglutamato de etilo a partir de ácido L-glutámico	102
	Anexo N° 8.- Adición de Michael	103
<b>GLOSARIO</b>		<b>105</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<i>Esquema N° 1.- Resolución de mezclas racémicas.</i>	22
<i>Esquema N° 2.- Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas óptimamente activas.</i>	24
<i>Esquema N° 3.- Métodos de Primera generación.</i>	26
<i>Esquema N° 4.- Métodos de segunda generación.</i>	27
<i>Esquema N° 5.- Ejemplo de Conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro.</i>	28
<i>Esquema N° 6.- Métodos de tercera generación.</i>	28
<i>Esquema N° 7.- Métodos de cuarta generación.</i>	29
<i>Esquema N° 8.- Ejemplo de Método de cuarta generación.</i>	30
<i>Esquema N° 9</i>	47
<i>Esquema N° 10</i>	47
<i>Esquema N° 11</i>	48
<i>Esquema N° 12</i>	50
<i>Esquema N° 13</i>	51
<i>Esquema N° 14</i>	53
<i>Esquema N° 15</i>	55
<i>Esquema N° 16</i>	56
<i>Esquema N° 17</i>	58
<i>Esquema N° 18</i>	61
<i>Esquema N° 19</i>	63
<i>Esquema N° 20</i>	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura N° 1: Ruta sintética Guillena</i>	4
<i>Figura N° 2: Aplicaciones de los <math>\alpha</math>-aminoácidos</i>	10
<i>Figura N° 3: Los 20 aminoácidos</i>	12
<i>Figura N° 4: Sinapsis modelo general</i>	34
<i>Figura N° 5: Esquema general del metabolismo</i>	80
<i>Figura N° 6: Ciclo del Nitrógeno</i>	88
<i>Figura N° 7: Ejemplo de un receptor (modelo hipotético) de acetilcolina</i>	95
<i>Figura N° 8: Curva dosis-respuesta</i>	95
<i>Figura N° 9: Afinidad del complejo AR por el Transductor</i>	96
<i>Figura N° 10: Curva agonistas - respuesta tisular</i>	96
<i>Figura N° 11: Etapas de síntesis de Norepinefrina y Epinefrina</i>	100
<i>Figura N° 12: Esquema del metabolismo de la Epinefrina y Norepinefrina</i>	101

**ÍNDICE DE TABLAS**

<i>Tabla N° 1: Alquilación de piroglutamato de etilo en la posición 2</i>	60
<i>Tabla N° 2: Obtención de los tioéteres 63 por alquilación de los derivados 62</i>	62
<i>Tabla N° 3: Preparación de los 3,4 dideshidro derivados 2-alquilados 58</i>	63
<i>Tabla N° 4: Adición de carbonucleófilos a 3,4-dideshidropiroglutamatos de etilo 2-alquilados 58</i>	66
<i>Tabla N° 5: Características de los aminoácidos</i>	83



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HT	serotonina
AAE	aminoácidos excitatorios
ACCs	ácidos aminociclopropanocarboxílicos
ACh	acetilcolina
AcOEt	acetato de etilo
ACPD	ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1-aminocicloheptano-1,3-dicarboxílico
AMAAs	$\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos
AMPA	ácido $\alpha$ -amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazoli)propiónico
AMPc	guanidin-monofosfato-cíclico
ASA	ácido $\beta$ -carboxiaspártico
ATOA	ácido 2-amino-3-(5- <i>terc</i> -butil-3-carboximetoxi-4-isoxazolil)propiónico
ATPO	ácido 2-amino-3-(5- <i>terc</i> -butil-3-fosfonometoxi-4-isoxazolil)propiónico
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonil
Bu <sup>n</sup> Li	<i>n</i> -butil-litio
Bu <sup>t</sup> OK	<i>terc</i> -butoxido de potasio
Cbz	benciloxycarbonil
CCF	cromatografía de capa fina
CCG-1	2-(carboxicilopropil)glicina
CGL	cromatografía de gas líquido
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COD	1,5-ciclooctadieno
DA	dopamina
DAG	diacil glicerol
GABA	ácido gamma-amino butírico
iGluRs	receptores glutámicos ionotrópicos
ITP	inositol trifosfato
KDA	diisopropilamiduro de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
LHMDS	hexametildisilazanuro de litio
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzóico
mGluRs	receptores glutámicos metabotrópicos
NA	noradrenalina
NMDA	ácido <i>N</i> -metil-D-aspártico
Pgs	prostaglandinas
SNC	sistema nervioso central
t	tiempo
T <sup>a</sup>	temperatura
TBAB	bromuro detetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMEDA	tetrametiletildiamina
TMS	tetrametilsilano
TMSCl	cloruro de trimetilsilano

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Definición del problema

En la naturaleza, la mayoría de  $\alpha$ -aminoácidos son levógiros, poseen las configuraciones S según las reglas CIP [convención Cahn-Ingold-Prelog, uno de los sistemas más aceptado, para nombrar la configuración de un átomo de carbono quiral, asigna letras (R) o (S)]. La importancia de estos  $\alpha$ -aminoácidos radica en el hecho de que constituyen las moléculas sillaes de péptidos, proteínas y de otros productos naturales. Además, los  $\alpha$ -aminoácidos actúan bioquímicamente como mediadores en el metabolismo del nitrógeno [1,2] y dan lugar a las materias primas necesarias para la producción de algunos metabolitos primarios [3] (ver Anexo N° 1), y secundarios de vital importancia [4].

El ácido glutámico así como el ácido aspártico, son los principales neurotransmisores excitatorios [5] en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos [6], siendo los responsables de gran parte de las transmisiones sinápticas entre neuronas. Una excesiva estimulación de estos receptores desencadena una entrada excesiva de iones calcio al interior de la neurona, lo que se conoce como

excitotoxicidad, provocando la pérdida progresiva de cierto tipo de neuronas, siendo esta la causa de muchas enfermedades neurodegenerativas como epilepsia y parkinson [6,7]. Estas enfermedades podrían ser tratadas actuando sobre la acción desordenada de estos aminoácidos excitatorios. Se sabe por los estudios de Galdino de Lima et al., que los receptores activados por el ácido L-glutámico están estrechamente relacionados con el proceso de aprendizaje y memoria. Esto ha motivado la búsqueda de compuestos que puedan unirse específicamente y con una elevada afinidad a los receptores glutámicos. Desde hace más de 25 años la producción mundial de los veinte aminoácidos proteogénicos por diversos métodos como los enzimáticos, los extractivos, los fermentativos y los sintéticos han alcanzado un valor que bordea el millón de dólares.

Dado este amplio espectro de aplicación de los  $\alpha$ -aminoácidos, poseen un gran interés no sólo científico sino también económico. Durante los últimos años se ha venido observando un gran movimiento por el estudio de síntesis de derivados del ácido glutámico como posibles agonistas de receptores de glutamato.

## **1.2 Formulación de la hipótesis**

Nuestra hipótesis es la siguiente:

“La síntesis de ácidos glutámicos sustituidos en la posición 2 y 3 a través de la adición Michael a derivados del ácido 3,4-dideshidropiroglutámico de manera directa a partir de piroglutamato de etilo, elimina en lo posible los derivados del piroglutaminol”.

### 1.3 Objetivos del Informe de Suficiencia

El objetivo de este informe de suficiencia es analizar los métodos de síntesis diastereoselectiva que muestren los avances sobre la preparación de derivados del ácido glutámico como posibles agonistas de receptores de glutamato.

Los siguientes trabajos son los más actuales y relevantes encontrados, existiendo al menos un resumen disponible de ellos:

1. Síntesis de alfa-aminoácidos conformacionalmente restringidos a partir de la reacción de Diels-Alder entre (Z)-2-fenil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y los siguientes dienos: 2,3 dimetil-1,3-butadieno y 1,3-butadieno. Resumen de Tesis Doctoral [8].
2. Síntesis Enantioselectiva de alfa aminoácidos potencialmente activos en receptores glutámicos [6].
3. Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina [9].

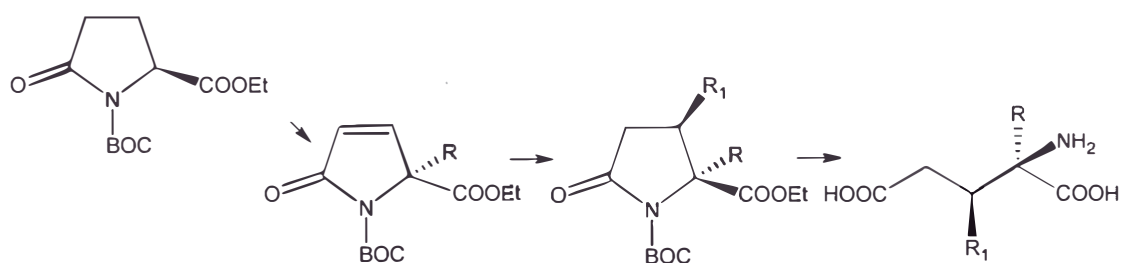
El presente estudio esta basado en el trabajo de Guillena. Su propuesta se enmarca dentro del marco del problema propuesto, además es de nivel doctoral. Creemos de interés la preparación de ácidos glutámicos sustituidos en las posiciones 2 y 3 a través de la adición Michael a derivados del ácido 3,4-dideshidropiroglutámico.

La obtención de los 3,4-dideshidro derivados es planteada siguiendo la estrategia, de manera directa a partir de piroglutamato de etilo, haciendo uso de la metodología descrita por Guillena (Figura N°1). Esta ruta sintética elimina en lo posible el uso de derivados del piroglutaminol, con lo que se evitan los procesos previos de reducción y

protección del grupo hidroxilo antes de la funcionalización de los derivados del ácido glutámico, así como los procesos finales de desprotección y oxidación para recuperar la función carboxílica.

**Figura N°1.-** Ruta sintética tomada de Guillena T., Gabriela.

Fuente: Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina [10].



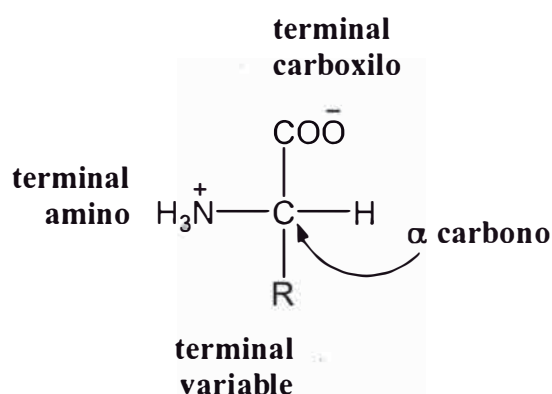
## CAPITULO II

### 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

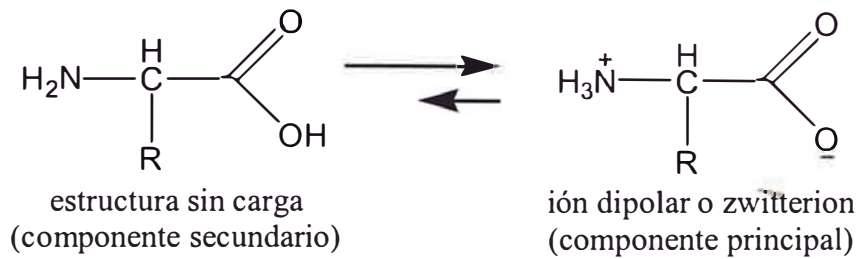
#### 2.1 Aminoácidos

Un  $\alpha$ -aminoácido, desde el punto de vista estructural, consiste de un grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ) y un grupo carboxílico ( $-\text{COOH}$ ) unidos a un carbono, el cual posee una o dos cadenas carbonadas laterales que le confieren su individualidad y características químicas. Dicho carbono es un centro estereogénico cuando estas dos cadenas son diferentes, por lo que presentan isomería óptica [11].

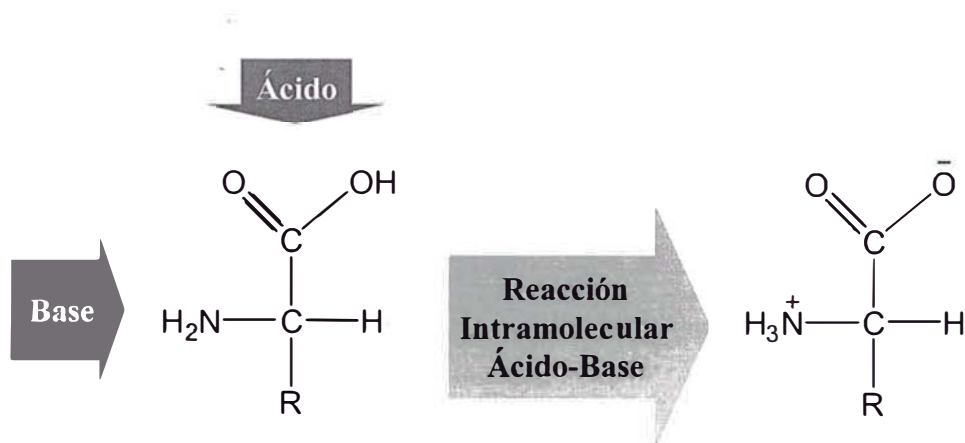
Todos los aminoácidos tienen la misma fórmula general [12]:



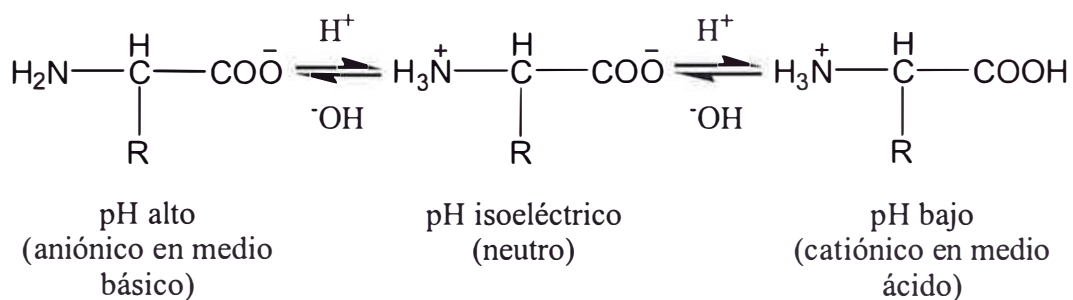
Dicha estructura por su naturaleza dipolar es llamada ión dipolar, o zwitterion [13-15], que en alemán significa “doble ión”.



El zwitterion también puede representarse como el producto de una reacción intramolecular:



Un aminoácido tiene carga positiva en solución ácida (pH bajo) y una carga negativa en solución básica (pH alto). Por tanto, existe un pH intermedio donde el aminoácido está balanceado entre las dos formas con carga cero. A este pH se le denomina pH isoelectrico, o punto isoelectrico. Funcionan como un sistema tampón, es decir actúan en el control del pH de las células.



Existen varios tipos de aminoácidos, siendo los más importantes los  $\alpha$ -aminoácidos. En la naturaleza, la mayoría de los  $\alpha$ -aminoácidos son levógiros, poseen la configuración *S* según las reglas CIP (convención Cahn-Ingold-Prelog, uno de los sistemas más aceptado, para nombrar la configuración de un átomo de carbono quiral, que asigna una letra (*R*) o (*S*) a cada átomo de carbono quiral).

Los  $\alpha$ -aminoácidos son importantes ya que constituyen las moléculas sillares de péptidos, proteínas y de otros productos naturales [16,17]. Existen diez aminoácidos esenciales [18] con los cuales nuestro organismo produce proteínas, y sólo las carnes animales contienen estos diez aminoácidos indispensables y otros más. Si bien las verduras y los cereales integrales no ofrecen todo el caudal de proteínas que se necesitan en la nutrición, éstos deben completarse con otros alimentos para obtener todos los aminoácidos, soja, nueces, almendras, avellanas, dátiles o lácteos.

Además, los  $\alpha$ -aminoácidos actúan bioquímicamente como mediadores en el metabolismo del nitrógeno [19,20], y dan lugar a las materias primas necesarias para la producción de algunos metabolitos primarios y secundarios de vital importancia [3].

Los metabolitos primarios son esenciales para el crecimiento y el mantenimiento del organismo, mientras que los metabolitos secundarios son productos derivados, que desempeñan a menudo, una función de protección [21]. Para M.T. Piñol [22], las plantas superiores a través de su metabolismo secundario son una fuente principal de fármacos y otros valiosos productos químicos. Muchos de estos metabolitos secundarios poseen una estructura compleja, lo que hace que su síntesis química sea económicamente inviable. Por ello, el gran interés por la producción biotecnológica de



metabolitos secundarios valiosos mediante cultivo a gran escala de células y órganos vegetales, como una alternativa a su extracción tradicional de la planta.

También debemos señalar que los aminoácidos han sido los reactivos y sustratos quirales más ampliamente utilizados [23,24]. Todo esto, junto a su relativamente fácil accesibilidad, ha hecho que su aplicación en todas las áreas de la ciencia (química, medicina, biología, etc.), así como en diversas áreas de la industria crezca continuamente. Este amplio espectro de aplicación permite que los  $\alpha$ -aminoácidos posean un gran interés no sólo en el campo científico sino económico.

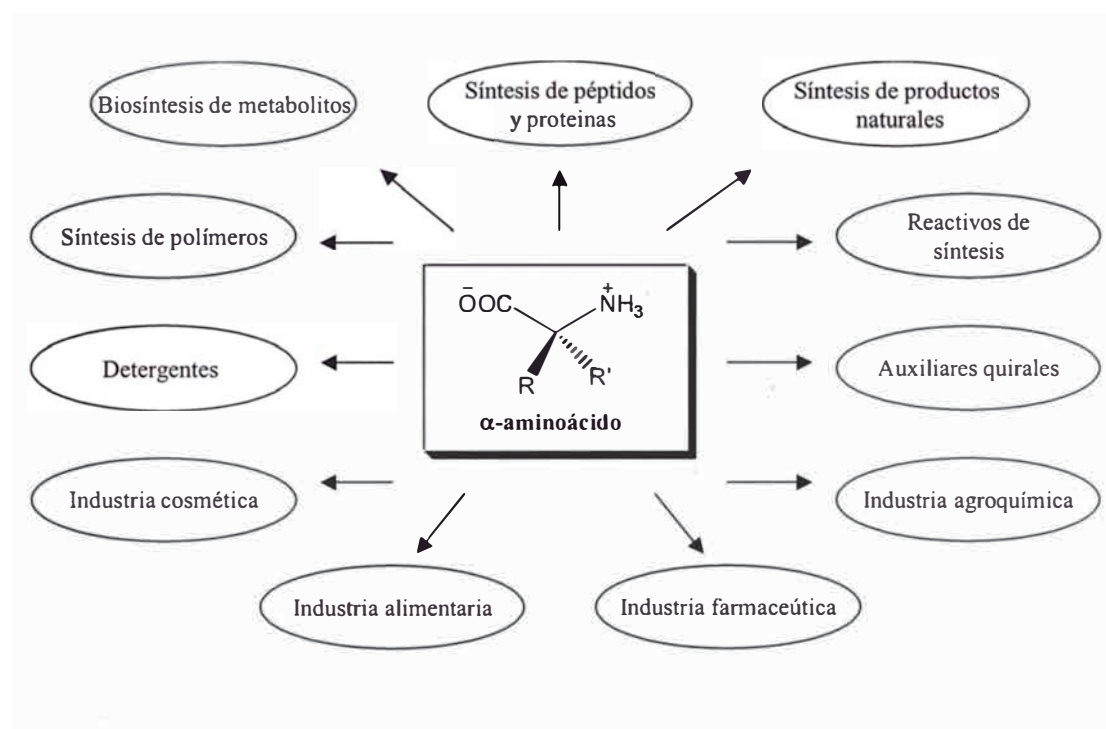
La producción mundial en los últimos 25 años de los veinte  $\alpha$ -aminoácidos proteogénicos ha alcanzado el millón de dólares [9]. Desde 1956, Ajinomoto está en Brasil y viene desarrollando actividades en el sector de la bioindustria [25]. Su producción de glutamato monosódico y de L-lisina por fermentación a través de avanzada tecnología, ha ubicado a Ajinomoto como pionero en el sector agroindustrial en Brasil y en Latinoamérica. La empresa participa de manera importante en el balance de la agroindustria regional, en el sector de la caña de azúcar. Ajinomoto Animal Nutrition, es líder mundial especializado en la producción de aminoácidos para nutrición animal, produce L-lisina en Brasil [26]. Además de L-lisina, comercializa L-treonina y L-triptófano en Latinoamérica. Esta actividad en Latinoamérica sigue al crecimiento de las producciones, cuyo sector está en constante búsqueda de eficiencia y calidad. La producción de L-lisina en América Latina fortalece la presencia de Ajinomoto Animal Nutrition en una región de gran consumo.

### **2.1.1 Importancia de los aminoácidos**

Existe una importancia biológica e industrial. En los sistemas biológicos, los aminoácidos pueden estar envueltos en la síntesis de proteínas (en la mayoría de las veces) o puede, en última instancia ser desviado para la producción de energía [27]. Cuando es desviado a la producción de energía, los aminoácidos liberan amoníaco que más adelante será convertido en urea. Cuando los aminoácidos están en exceso en el organismo pueden causar hepatitis o lesiones hepáticas graves debido al exceso de amoníaco y urea en el organismo. La Figura N° 2 permite visualizar algunas de las aplicaciones de los  $\alpha$ -aminoácidos.

**Figura N° 2.-** Aplicaciones de los  $\alpha$ -aminoácidos.

Fuente: Síntesis de alfa aminoácidos a partir de derivados del ácido glutámico y de derivados imínicos de efedrina [28].



## 2.2 Clasificación de aminoácidos

Los  $\alpha$ -aminoácidos se dividen en dos grandes grupos [29]:

- Aminoácidos proteogénicos.
- Aminoácidos no proteogénicos.

Todas las proteínas, ya se trate de las que aparecen en las bacterias más antiguas, o las que se encuentran en las formas de vida superiores, están construidas a partir del mismo conjunto básico de 20 aminoácidos unidos covalentemente, originando secuencias características. Una secuencia polipeptídica de 100 unidades de estos veinte aminoácidos quirales pueden dar lugar a  $20^{100}$  proteínas distintas. Una de las funciones de dichas proteínas que cabe destacar, es su actuación como catalizadores de procesos químicos que tienen lugar en los organismos vivos [30].

Todos los aminoácidos son L y se presentan en la Figura N° 3. En esta figura puede verse la fórmula de ellos, en color negro la parte común, mientras que en color azul puede verse la parte variable, que da a los aminoácidos distinto comportamiento.

Las características de los 20 aminoácidos, comunes puede ser apreciada en la Tabla 5 del Anexo N° 2.



## **2.2.1 Aminoácidos proteogénicos**

A su vez, los aminoácidos proteogénicos se pueden clasificar en función de la naturaleza de su cadena lateral, como [32]:

### **2.2.1.1 $\alpha$ -aminoácidos alifáticos**

Son hidrofóbicos y por ello tienen tendencia a situarse en el interior de las proteínas globulares cuando están en solución acuosa.

- Glicina (Gly; G): es el más simple de todos, es el único que no tiene actividad óptica (no es estereoisómero). Su cadena lateral es un átomo de hidrógeno.
- Alanina (Ala; A): tiene un grupo metilo como cadena lateral.
- Valina (Val; V): tiene una cadena lateral algo mayor y ramificada. Por ello es más hidrofóbico.
- Leucina (Leu; L): muy similar a la valina, pero con un grupo metilo más.
- Isoleucina (Ile; I): similar a la leucina, pero con diferente orientación de los átomos de la cadena lateral. Tiene dos centros de asimetría.
- Prolina (Pro; P): diferente al resto de los aminoácidos en que la cadena lateral además de estar unida al carbono alfa, también lo está al grupo amino. Aunque alifático, no es tan hidrofóbico como los demás.

### **2.2.1.2 $\alpha$ -aminoácidos aromáticos**

Poseen un anillo aromático en la cadena lateral. Debido a ello, son altamente hidrofóbicos.

- Fenilalanina (Phe; F): contiene un anillo bencénico unido al carbono alfa a través de un grupo metilo. (Carboaromático).
- Tirosina (Tyr; Y): posee un grupo hidroxilo al final, lo que lo hace ser menos hidrofóbico y le da carácter reactivo. (Carboaromático).
- Triptofano (Trp; W): tiene un anillo indol unido entre el metilo y el anillo bencénico es muy hidrofóbico. (Heteroaromático).

### **2.2.1.3 $\alpha$ -aminoácidos con azufre**

- Cisteína (Cys; C): contiene un grupo sulfidrilo (-SH). Es extremadamente reactivo y puede formar puentes de hidrógeno. Además, puede formar puentes disulfuro (S-S; enlace covalente).
- Metionina (Met; M): se trata de un aminoácido muy especial, puesto que comienza con él, el proceso de transcripción de proteínas. Tiene una cadena altamente hidrofóbica. El azufre es relativamente poco reactivo.

### **2.2.1.4 Aminoácidos hidrofílicos**

Los hay de carácter ácido, neutro y básico.

*Aminoácidos ácidos:* son altamente polares y cargados negativamente a pH fisiológico.

- Ácido aspártico (Asp; D): también conocido como aspartato, ya que a pH fisiológico está disociado y cargado negativamente.
- Ácido glutámico (Glu; E): análogamente, se le conoce también como glutamato.

*Aminoácidos básicos:* contienen cadenas laterales cargadas positivamente a pH fisiológico.

- Lisina (Lys; K): tiene una de las cadenas más largas de todos los aminoácidos. Aunque pudiera parecer una cadena carbonada hidrofóbica es muy polar debido a la presencia de un grupo amino terminal
- Arginina (Arg; R): tiene la más larga de las cadenas laterales. Debido al grupo guanidino unido a la cadena lateral, posee un pKa alto y está cargada positivamente a pH fisiológico.
- Histidina (His; H): tiene un anillo imidazólico que a menudo se sitúa en el centro activo de las enzimas y ayuda a crear o destruir enlaces. Ello es posible porque puede existir en dos formas, cargada positivamente o neutra.

*Aminoácidos neutros:* no están cargados a pH fisiológico. Sin embargo, todos tienen grupos polares en sus cadenas laterales, que pueden formar puentes de hidrógeno.

- Serina (Ser; S): el grupo OH lo hace altamente reactivo. Es polar y forma puentes de hidrógeno.



- Treonina (Thr; T): altamente reactivo e hidrofílico. Tiene dos centros de asimetría, al igual que isoleucina.
- Aspargina (Asn; N): es la versión amida derivada del ácido aspártico.
- Glutamina (Gln; Q): es la versión amida derivada del ácido glutámico.

El primer aminoácido que se descubrió fue la aspargina en 1806 y el último de entre los 20  $\alpha$ -aminoácidos proteogénicos en ser identificado, fue la treonina en 1938. Además de estos veinte  $\alpha$ -aminoácidos que son comunes en todas las proteínas, se han encontrado otros  $\alpha$ -aminoácidos que aparecen en tan sólo cierto tipo de proteínas y que derivan de los veinte  $\alpha$ -aminoácidos anteriores, figuran la 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina que sólo se encuentra en el colágeno. El colágeno, es la proteína más importante del organismo humano, ya que representa el 30% del total de proteínas del hombre y el 70% de las proteínas de la piel [33,34]. El colágeno tiene la función de mantener el tejido cutáneo en un estado óptimo, renueva las células, retiene la humedad de la piel y reduce la aparición de arrugas y marcas.

### **2.2.2 Aminoácidos no proteogénicos**

El número de estos  $\alpha$ -aminoácidos naturales no proteogénicos aumenta constantemente siendo del orden de un millar. Muchas de estas sustancias presentan destacadas propiedades biológicas como antimetabolitos e inhibidores de enzimas y confieren propiedades conformacionales especiales y de resistencia a las proteasas cuando se incorporan a las proteínas. Todo esto ha despertado un gran interés en la síntesis tanto

racémica como asimétrica de estos  $\alpha$ -aminoácidos y otros  $\alpha$ -aminoácidos análogos no naturales.

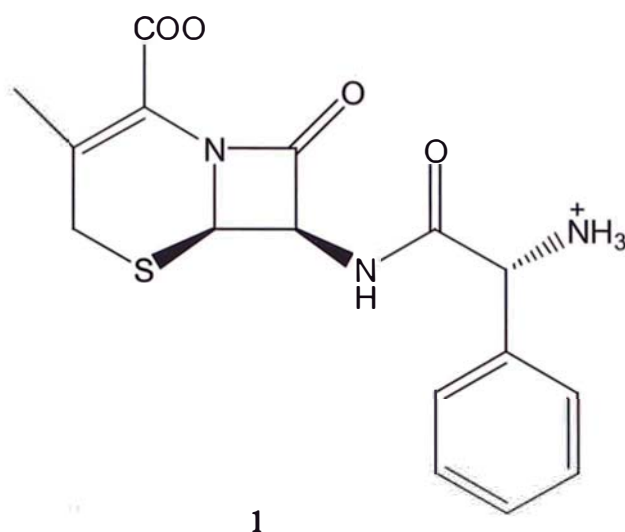
### **2.2.2.1 Clasificación de los aminoácidos no proteogénicos**

Los  $\alpha$ -aminoácidos no proteogénicos pueden clasificarse atendiendo a la sustitución en el carbono en  $\alpha$ , en dos grandes grupos [35]:

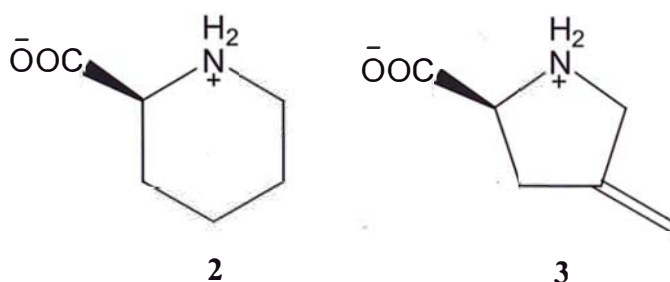
- Aminoácidos  $\alpha$ -monosustituidos:
  - glicinas sustituidas.
  - aminoácidos heterocíclicos.
  - *N*-metil- $\alpha$ -aminoácidos.
- Aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos:
  - $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -alquilados.
  - $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -heterocíclicos.
  - $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -carboxílicos.

### **2.2.2.2 Aminoácidos alfa monosustituidos**

Entre las glicinas sustituidas que podemos citar está la fenilglicina (glicina arílica) que se encuentra formando parte de la cadena lateral de antibióticos sintéticos del tipo  $\beta$ -lactámico como la cefalexina (1) y cuya función parece ser la de aumentar la absorción de dichos antibióticos cuando estos se administran por vía oral [36,37].



Entre los  $\alpha$ -aminoácidos heterocíclicos podemos mencionar al ácido pipercolico (**2**) quien destaca por su gran actividad neuroléptica, antihipertensiva, antiinflamatoria, antitumoral, anti-SIDA y anticonvulsiva, [9] y (*S*)-4-metilenprolina (**3**) que es un potente inhibidor enzimático, particularmente de la prolina deshidrogenasa, y que se encuentra como constituyente de ciertos péptidos y drogas como la tomaycina [38,39].

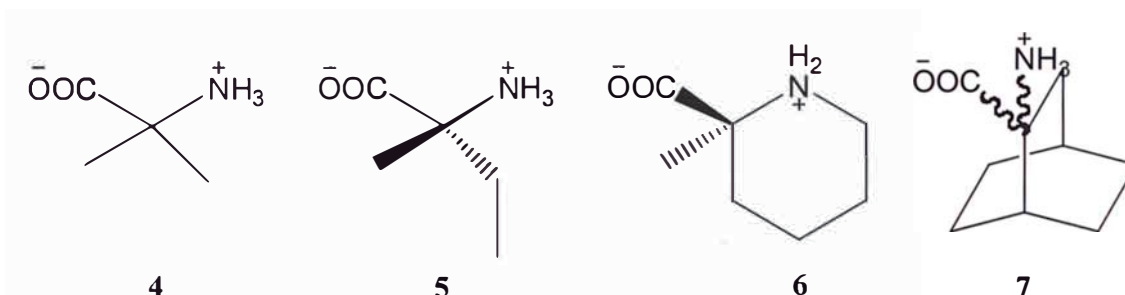


Los *N*-metil- $\alpha$ -aminoácidos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen como principal función la de evitar que en los péptidos que los contienen, se produzca un plegamiento del tipo hoja- $\beta$ , debido a que el metilo sobre el átomo de nitrógeno bloquea la formación de enlaces de hidrógeno [39].

### 2.2.2.3 Aminoácidos $\alpha,\alpha$ -disustituidos

Entre los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -alquilados, el ácido 2-aminoisobutírico (**4**) fue el primero en ser descubierto en 1872. Así mismo, el primer representante de este subgrupo obtenido de forma ópticamente activa fue (*R*)-2-etilalanina (**5**) en 1908. Sin embargo, dentro de este subgrupo caben destacar como componentes más importantes los  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos (AMAAs) debido a sus propiedades farmacológicas. Ya que se encuentran integrados en un gran número de potentes antibióticos de origen natural, actuando como inhibidores de enzimas.

Entre los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -heterocíclicos el más importante es el 2-metil-pipecólico (**6**).

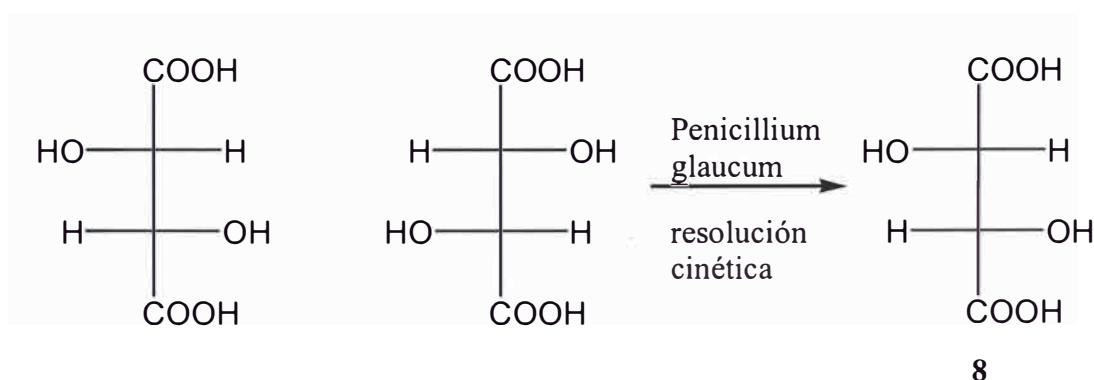


En el subgrupo de los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -carbocíclicos podemos diferenciar los que tienen estructura de biciclo, como el derivado (**7**) que hace variar selectivamente los niveles de aminoácidos neutros en el córtex cerebral, de los que tienen estructura de monociclo, y dentro de esta última clase los derivados ciclopropánicos que son los más estudiados debido a sus propiedades fisiológicas y conformacionales.

## 2.3 Síntesis asimétrica

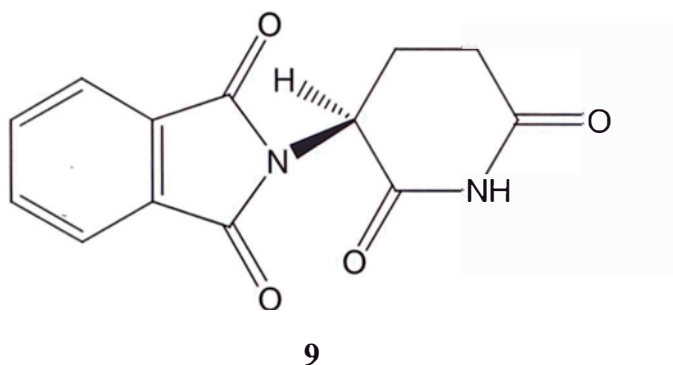
La Síntesis Asimétrica es hoy, una de las líneas de investigación que genera mayor número de publicaciones en la preparación de compuestos enantioméricamente puros. El interés por el tema es tan pronunciado que se dedican a él periódicamente congresos o revistas específicas, con títulos encabezados por palabras como "Asymmetry" o "Chirality". Este interés proviene, sin duda, del reconocimiento general de que los sistemas vivos, que a su vez están formados por componentes quirales, interaccionan con dos enantiómeros de forma diferente, como resultado de relaciones diastereoisoméricas.

El ejemplo más antiguo de este campo de investigación data de 1858 cuando Pasteur realiza la resolución cinética del racemato del ácido tartárico, comprobando que si esta modificación se suministra como medio de cultivo al hongo *Penicillium glaucum* la fermentación cesa tan pronto como el enantiómero (R,R) se ha consumido. De esta forma el ácido (S,S)-(-)-tartárico (**8**) pudo ser aislado del medio.



Sin embargo, la magnitud de esta diferenciación, por parte de los seres vivos hacia un determinado enantiómero, no fue imaginable sino hasta ver los efectos dramáticos producidos por la administración de algunos fármacos en su forma racémica. Un buen

ejemplo de la marcada diferencia de la acción de las dos formas enantioméricas de un compuesto dado es la talidomida (**9**) [(-)-Talidomida], que se utilizó como sedante en su forma racémica, comprobándose más tarde que el enantiomero (-) causaba deformaciones fetales importantes [40].



Este y otros ejemplos han forzado a la industria, ya no solo farmacéutica sino química en general, a focalizar más sus objetivos sintéticos; ya no basta obtener productos con una conectividad atómica concreta, además se necesitan con una estereoquímica determinada. Esto se puede lograr, es decir la obtención de productos en forma no racémica, utilizando diferentes métodos que se pueden clasificar en tres grandes grupos [40]:

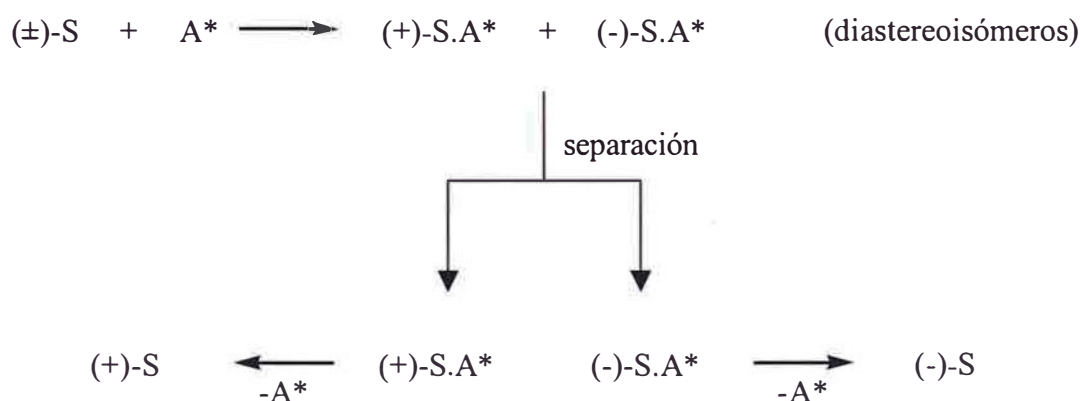
- Resolución de mezclas racémicas.
- Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas.
- Síntesis asimétrica.

### 2.3.1 Resolución de mezclas racémicas

La resolución de mezclas racémicas, es considerado el método clásico de obtención de productos enantioméricamente puros (Esquema N° 1). El procedimiento consiste en la reacción de un compuesto quiral en su forma racémica con un agente de resolución homoquiral para dar dos diastereoisómeros separables, que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros iniciales. El agente de resolución se puede recuperar al final del proceso.

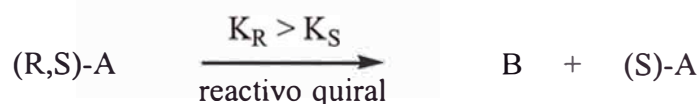
**Esquema N° 1.-** Resolución de mezclas racémicas.

Fuente: Síntesis Asimétrica. López-Leonardo [40].



Un tipo de resolución parcial de mezclas racémicas se conoce como resolución cinética [41]. Esta metodología implica una reacción química entre un compuesto homoquiral y otro quiral en su forma racémica, donde uno de los dos enantiómeros da lugar a un producto más rápidamente que el otro. La diferencia de velocidades de reacción es consecuencia de la diferente  $E_a$  requerida para alcanzar cada uno de los

estados de transición diastereoisoméricos. La evolución rápida de uno de los enantiómeros (por ejemplo, de configuración absoluta R) hacia un producto de reacción determinado, B, dará lugar a la recuperación total o parcial (dependiendo de  $k_R$  y  $k_S$ ) del otro enantiómero.



### **2.3.2 Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas**

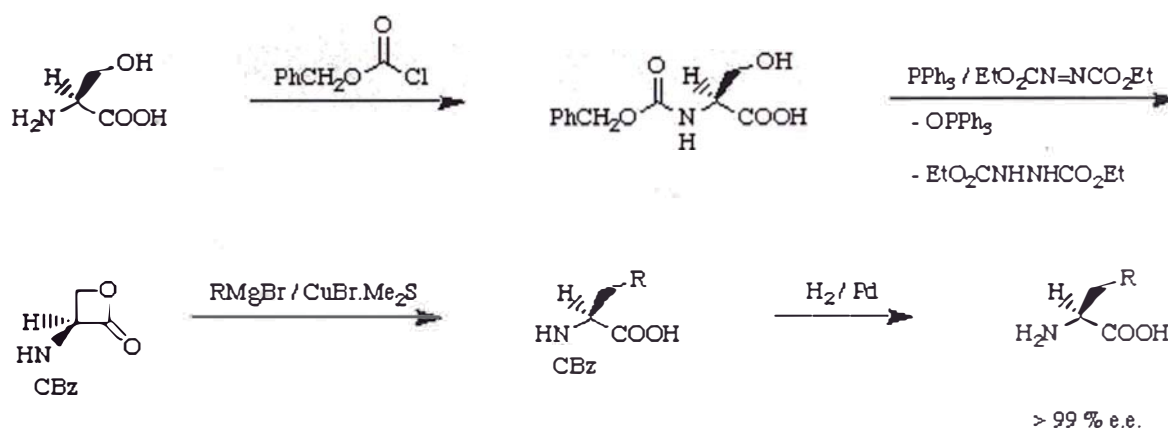
En estos métodos se utilizan materiales de partida quirales y además ópticamente activos, obtenidos de fuentes naturales y sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar al material deseado, pero sin alterar ninguna de las unidades estereogénicas iniciales (Esquema N° 2). Este tipo de materiales de partida fueron denominados por Hanessian como quirones (que es la contracción inglesa de sintón quiral) [40]. Actualmente y proporcionados por la naturaleza, se dispone de una amplia gama de este tipo de compuestos derivados de aminoácidos, aminoalcoholes, hidroxiácidos, alcaloides, terpenos o azúcares. Con ellos se pueden obtener, como en el siguiente ejemplo [42], aminoácidos no naturales (dependiendo del resto R) a partir de otros que sí lo son como la (S)-serina. La secuencia de reacciones seguida en este caso supone la protección del grupo amino seguida de una esterificación intramolecular tipo Mitsunobu [43,44] (ver Anexo N° 2), para dar una β-lactona que sufre una apertura



$S_N2$  con una variedad de reactivos de Grignard, en presencia de sales de cobre(I). La desprotección del grupo amino conduce a la obtención de aminoácidos no naturales en un 99% de exceso enantiomérico. Como se puede apreciar sustrato y producto mantienen la misma disposición espacial en torno al centro asimétrico y se han producido interconversiones de grupos funcionales en otros puntos de la molécula.

**Esquema N° 2.-** Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas óptimamente activas.

Fuente: Síntesis Asimétrica [40].



### 2.3.3 Síntesis asimétrica

Por último, el tercer gran grupo de métodos desarrollados para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, es el de síntesis asimétrica, ya sean enantio o diastereoselectivas.

Una síntesis asimétrica se puede definir como una transformación en la cual una unidad aquiral, en un conjunto de moléculas de sustrato, se convierte en una unidad quiral de forma que los posibles estereoisómeros se obtienen en cantidades desiguales.

Durante algún tiempo las síntesis asimétricas se han clasificado atendiendo a la distancia entre los centros inductor de quiralidad e inducido. Así, era común utilizar términos como inducción 1,2, ó 1,3 cuando se hablaba por ejemplo de una reducción asimétrica de cetonas con un centro quiral en  $\alpha$  ó  $\beta$  al carbono carbonílico. Esta clasificación, sin embargo no contempla reacciones en las que la inducción la provoca un reactivo o un catalizador quiral por ejemplo. Una clasificación que, hoy por hoy, si parece incluir en alguno de sus apartados a cualquiera de los métodos conocidos es la siguiente [45]:

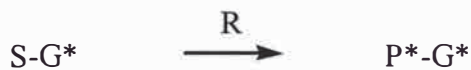
- Métodos de primera generación
- Métodos de segunda generación
- Métodos de tercera generación
- Métodos de cuarta generación

### **2.3.3.1 *Métodos de primera generación***

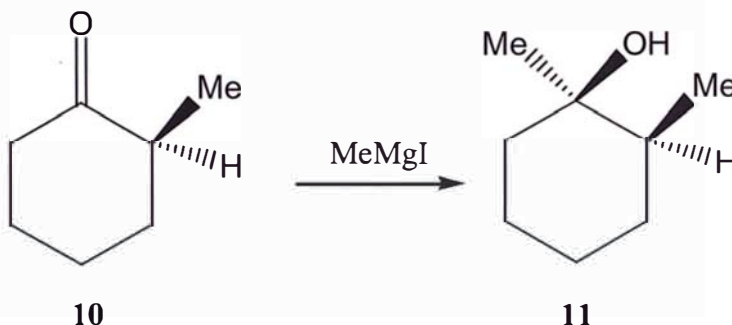
Se consideran métodos de primera generación, aquellos en los que la estereoquímica de la reacción está intramolecularmente controlada por la unidad estereógena, el sustrato quiral (Esquema N° 3). La formación del nuevo centro asimétrico ocurre por reacción con un reactivo aquiral mediante un proceso diastereoselectivo.

**Esquema N° 3.-** Métodos de Primera generación o controlados por el sustrato.

Fuente: Síntesis Asimétrica [40].



Un ejemplo específico de este primer grupo de reacciones estereoquímicamente controladas por el sustrato es la adición de yoduro de metilmagnesio a la (S)-2-metilciclohexanona (**10**), en la cual la dirección de adición al carbonilo está influida por la presencia del centro estereogénico adyacente, conduciendo mayoritariamente a la formación del diastereoisómero (**11**) representado en el siguiente esquema.

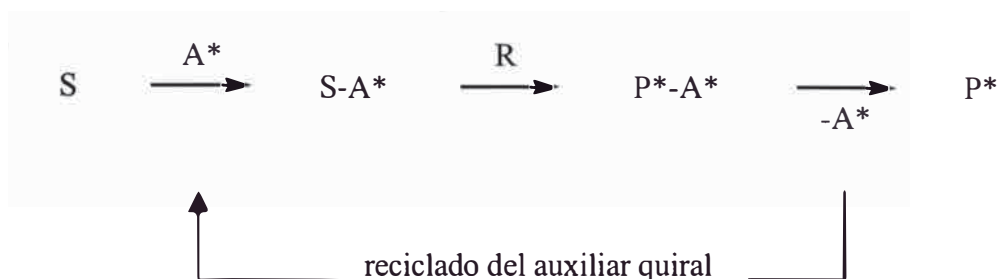


**2.3.3.2 Método de segunda generación**

Este segundo grupo lo constituyen los métodos de segunda generación o controlados por un auxiliar quiral (Esquema N° 4). El esquema general bajo el cual se engloban estas reacciones es bastante parecido al anterior, ya que en definitiva son reacciones diastereoselectivas controladas por el sustrato en la primera etapa; ahora bien, el grupo director o auxiliar quiral introducido con anterioridad se puede eliminar en la última etapa de síntesis, pudiendo ser reciclado y utilizado de nuevo.

**Esquema N° 4.-** Métodos de segunda generación o controlados por un auxiliar quiral.

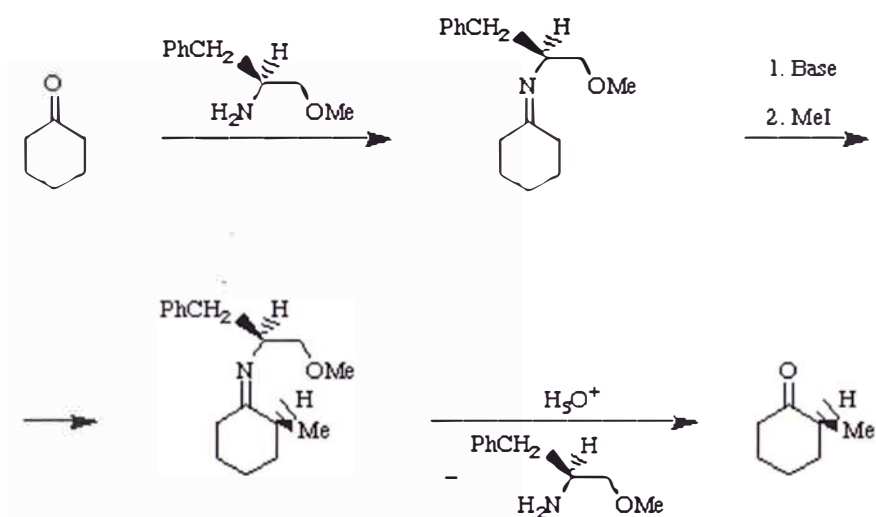
Fuente: Síntesis asimétrica. López-Leonardo [40].



El resultado global de este proceso supone la conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro, como en el siguiente ejemplo en el cual el éter metílico del (S)-fenilalaninol actúa de inductor quiral integrándose al sustrato mediante una reacción de condensación para dar una imina que se metila de forma diastereoselectiva. La presencia del centro asimétrico existente en la imina intermedia induce la entrada del grupo metilo por una de las caras proquirales diastereotópicas de la molécula y no por la otra. La posterior hidrólisis del doble enlace carbono-nitrógeno libera el auxiliar quiral, que puede ser utilizado de nuevo, y la cetona cuya transformación global a partir de la ciclohexanona supone una metilación enantioselectiva (Esquema N° 5).

**Esquema N° 5.-** Ejemplo de Conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro.

Fuente: Síntesis Asimétrica [40].

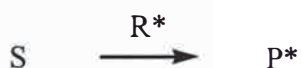


### 2.3.3.3 Métodos de tercera generación

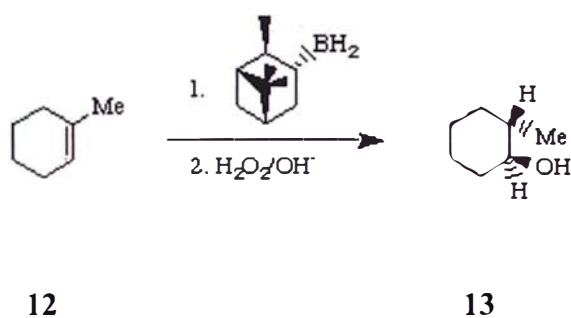
Los métodos de tercera generación son aquellos que, a diferencia de los dos anteriores, están controlados de forma intermolecular por la estereoquímica del reactivo.

**Esquema N° 6.-** Métodos de tercera generación o controlados por el reactivo.

Fuente: Síntesis asimétrica [40].



En el siguiente esquema, tenemos un ejemplo donde la hidroborcación asimétrica enantioselectiva del 1-metilciclohexeno (**12**), usando el isopinocanfenilborano derivado del (+)-[[alpha]]-pineno, seguida de una oxidación en medio básico, proporciona mayoritariamente el enantiómero (**13**) indicado del alcohol trans.

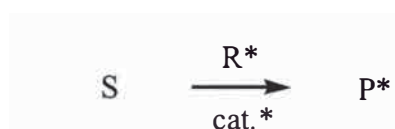


#### 2.3.3.4 Métodos de cuarta generación

Los métodos de cuarta generación contemplan aquellos procedimientos donde la asimetría es controlada por un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros a partir de un sustrato y un reactivo aquirales.

**Esquema N°7.-** Métodos de cuarta generación o controlados por el catalizador.

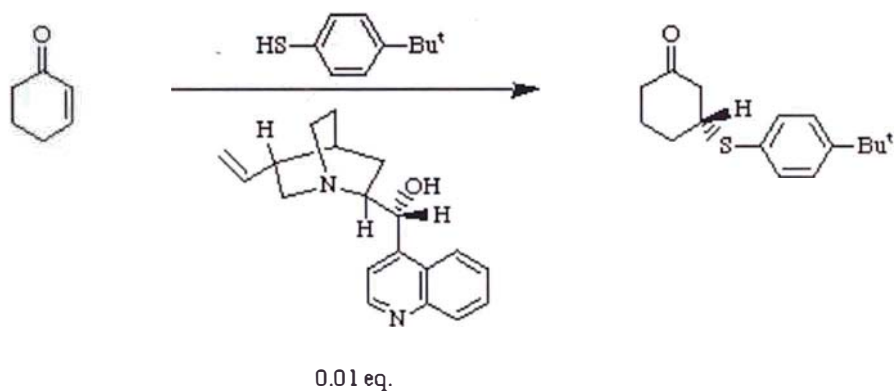
Fuente: Síntesis asimétrica [40].



Como ejemplo podemos apreciar la adición asimétrica conjugada de 4-*tert*-butiltiofenol a ciclohexenona, catalizada por el alcaloide cinconidina, para dar mayoritariamente la ciclohexanona representada a continuación (Esquema N° 8).

**Esquema N° 8.-** Ejemplo de Método de cuarta generación.

Fuente Síntesis asimétrica [40].



Este grupo de reacciones, que incluye por ejemplo transformaciones catalizadas por enzimas, está siendo objeto en la actualidad de intensas investigaciones, sobre todo a nivel industrial, ya que la utilización de productos quirales en cantidades catalíticas reduciría enormemente el coste de producción de compuestos enantioméricamente puros.

Considerando la importancia de las reacciones estereoselectivas, es de gran utilidad conocer, o incluso predecir, la configuración del centro asimétrico generado en una transformación dada, que será consecuencia de la dirección en que ocurra dicha reacción, es decir de su topicidad (el curso estereogénico).

A la vista de estos ejemplos de procesos diastereoselectivos, es decir que transcurren a través de estados de transición con diferentes energías, y donde la formación de uno de ellos se encontrara favorecida sobre la del otro, puede surgir la duda de si se puede predecir cuál es el camino de reacción más favorecido y por tanto si se puede predecir la configuración de los nuevos centros creados. La respuesta a esta pregunta es afirmativa para algunos procesos en los que una recopilación de datos experimentales, así como estudios teóricos han permitido la propuesta de algunos modelos que explican y posibilitan la predicción de configuraciones de futuros estereocentros, a partir de unidades proquirales.



## CAPÍTULO III

### 3. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE DERIVADOS DEL ÁCIDO PIROGLUTÁMICO

Antes de abordar la síntesis diastereoselectiva de derivados del ácido piroglutámico 2,4-disustituidos, debemos hacer una introducción respecto al sistema donde se aplican estos productos. Tomar conocimiento del proceso de neurotransmisión sináptica, nos ayudará a entender la importancia de la síntesis de estos derivados.

#### 3.1 Los neurotransmisores

Los neurotransmisores (sustancias químicas), son el producto de síntesis específico por parte de la neurona y que es liberado al medio extracelular en el proceso denominado sinapsis, ejerce su acción sobre receptores específicos de membrana que son, lógicamente diferentes para cada neurotransmisor [46]. Estos receptores específicos por parte de membrana se sitúan tanto en neuronas y otras células efectoras como en la propia neurona de síntesis. Están localizadas en el sistema nervioso, si bien su distribución accede a otros tejidos como el muscular y el hormonal. La mayoría de las farmacoterapias que se utilizan en psiquiatría se basan en los mecanismos de acción de los propios neurotransmisores. Por ejemplo, los antidepresivos actúan sobre los

receptores de la neurotransmisión serotoninérgica, incrementando por tanto la acción de la serotonina.

### **3.1.1 Comunicación neuronal**

A partir de la excitabilidad de las neuronas, que es su propiedad específica, se desencadenan distintos tipos de mecanismos que trascienden a la propia neurona y que establecen una clara comunicación entre las mismas [47]. Esto es a lo que denominamos sinapsis, una región celular clara, concreta y muy estructurada definida por el mantenimiento de un espacio interneural, y cuyo significado final es el de la comunicación interneural a la que nos referimos en términos generales como sinapsis eléctrica y sinapsis química. En el primer caso, se habla siempre de una comunicación excitatoria con la continuidad de la conducción de la excitabilidad o el impulso nervioso; en el segundo caso se habla de una comunicación excitatoria o inhibitoria mediada por una sustancia química que no es otra cosa que el neurotransmisor.

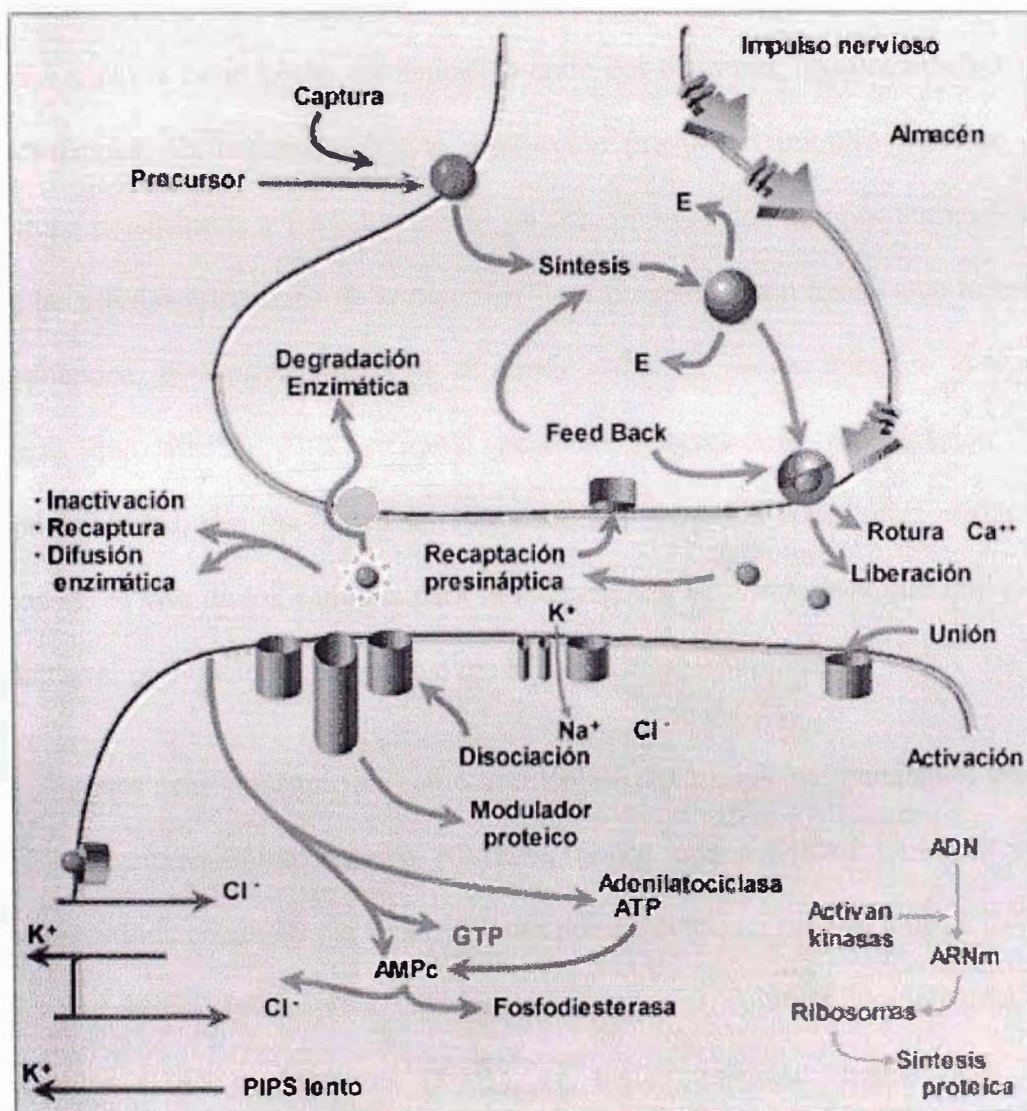
La sinapsis es, sin lugar a dudas, la estructura más lábil y accesible a las distintas sustancias químicas como fármacos y drogas y, por tanto, el lugar y término de referencia más importante en los mecanismos de acción de los distintos psicofármacos.

### **3.1.2 Sinapsis**

La sinapsis es el proceso esencial en la comunicación neuronal y constituye el lenguaje básico del sistema nervioso. Afortunadamente, las semejanzas de los mecanismos sinápticos son mucho más amplias que las diferencias, asociadas éstas a la existencia de distintos neurotransmisores con características particulares.

Figura N° 4.- Sinapsis modelo general.

Fuente: Gómez-Jarabo, G. Farmacología de la conducta [47]. También ver [48].



Elliot en 1904 fue el primero que sugirió la posibilidad de que la información era transferida de una neurona a otra por la liberación de una sustancia química desde las fibras nerviosas; Loewi es, sin embargo, el primero que mostró la existencia de una sustancia química en el líquido perfundido con la estimulación del nervio vago y fue su colaborador Navratil quien más tarde demostró que esta sustancia era la acetilcolina.

La sinapsis es un hecho comunicativo entre dos neuronas, una presináptica y otra postsináptica. Es imprescindible la conducción previa del impulso nervioso en la neurona presináptica y particularmente, en los denominados botones terminales, que son las últimas estructuras de la ramificación y diversificación axónica de la neurona presináptica. Esta circunstancia es el primer punto de acción para los fármacos y drogas que afectan a la sinapsis, pues en concreto, la modificación de la conductibilidad, aún no siendo un fenómeno tan asequible como otras etapas de la sinapsis, es uno de los caminos para la intervención de anestésicos que infiltrados a distintas concentraciones bloquean o modifican la conductibilidad.

Algunos neurotransmisores como acetilcolina (ACh), glicina, glutamato, aspartato y ácido gamma-amino butírico (GABA), tienen una actividad biológica directa aumentando la conductancia a ciertos iones por adherencia a canales iónicos activados en la membrana postsináptica. Otros neurotransmisores, como la noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5-HT), no tienen actividad directa pero actúan indirectamente vía sistemas de segundo mensajero para causar la respuesta postsináptica. Estos sistemas implican adenosín-monofosfato-cíclico (AMPC), guanidín-monofosfato-cíclico (GMPC), inositol trifosfato (ITP), diacil glicerol (DAG), prostaglandinas (Pgs), leucotrienos, epóxidos y  $\text{Ca}^{++}$ .

### 3.2 Aminoácidos neurotransmisores

Los aminoácidos son, esencialmente, la molécula constitutiva de un péptido, un polipéptido y de una proteína, es decir, las grandes y complejas estructuras moleculares sobre las que descansa nuestra diferenciación plástica y funcional por excelencia [49]. Como hemos visto anteriormente, las aminas biógenas, las monoaminas, presentan aminoácidos como precursores, por lo que no es de extrañar que también los aminoácidos puedan funcionar como neurotransmisores. Sin embargo, presentan una tremenda diferencia con los neurotransmisores clásicos que hemos visto anteriormente, y es que el papel como neurotransmisor de un aminoácido se reduce exclusivamente a su acción dentro del SNC, lo que pudiendo ser sorprendente es lógico por la abundante presencia de los mismos en un tejido como consecuencia del metabolismo intermediario.

En la actualidad, los aminoácidos reconocidos como neurotransmisores son cinco: el ácido g-aminobutírico (GABA), la glicina, la taurina y los aminoácidos ácidos, ácido glutámico, ácido aspártico e histamina. Los tres primeros, que son aminoácidos neutros, tienen un efecto inhibitorio mientras que los dos últimos son claramente excitatorios. El glutamato y el aspartato están presentes en altas concentraciones en el SNC y son liberados de forma dependiente del  $\text{Ca}^{2+}$  ante estimulación eléctrica. Los sistemas de captación de alta afinidad se localizan en los terminales nerviosos de muchas vías neuronales.

Los aminoácidos neurotransmisores pueden ser [49]:

- Aminoácidos excitadores

- Aminoácidos inhibidores

### **3.2.1 Aminoácidos excitadores**

Se denominan aminoácidos excitadores a aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de activación en los efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. Por ejemplo, el ácido glutámico y el aspártico son los típicos aminoácidos excitadores de nuestra corteza cerebral.

El ácido glutámico y el ácido aspártico, son neurotransmisores excitatorios de amplia e intensa distribución en el SNC, median en la mayoría de las transmisiones sinápticas excitatorias del cerebro, se hallan involucrados en procesos tan diversos como la epilepsia, las lesiones cerebrales isquémicas y el aprendizaje, influyendo en el desarrollo de las conexiones sinápticas normales del cerebro [50]. Las interrelaciones córtico-talámicas y córtico-estriadas, así como las interrelaciones límbicas (hipocampo, séptum, amígdala y núcleos mamilares), son tremendamente profusas. Su actuación es tan patente que podría ser que las grandes degeneraciones neurológicas, como el Alzheimer, pudieran deberse a una hiperactividad de los mismos.

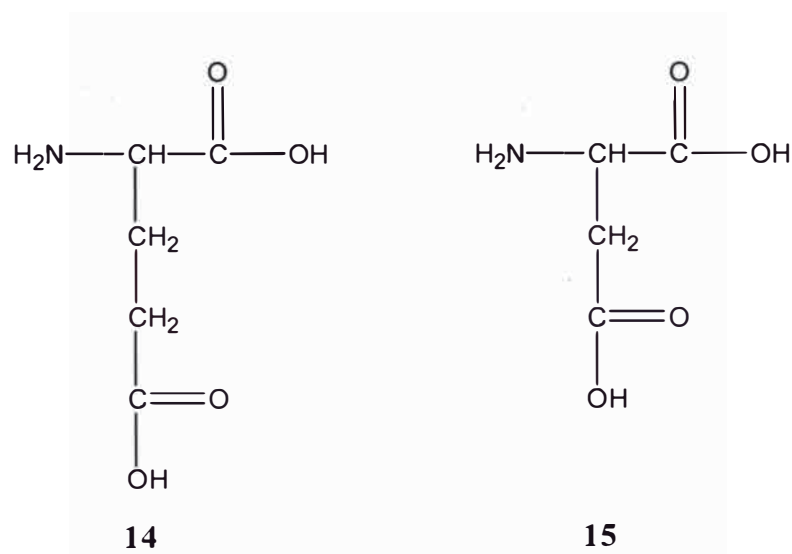
### **3.2.2 Aminoácidos inhibidores**

Se denominan aminoácidos inhibidores a aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de inhibición en los efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. Por ejemplo, el

ácido gamma-aminobutírico y la glicina son los típicos aminoácidos inhibidores del sistema nervioso.

### 3.3 Proceso de neurotransmisión sináptica

Como hemos podido apreciar, en la actualidad, son cinco los aminoácidos reconocidos como neurotransmisores: el ácido g-aminobutírico (GABA), la glicina, la taurina y los aminoácidos ácidos, ácido glutámico, ácido aspártico e histamina. Sin embargo, son el ácido glutámico (14) y el ácido aspártico (15) los principales neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, siendo los responsables de gran parte de las transmisiones sinápticas entre neuronas.



Como consecuencia de un estímulo, estos aminoácidos se liberan desde la neurona presináptica al espacio sináptico. Una vez allí, el aminoácido se une a los receptores específicos de aminoácidos excitatorios, situados en la neurona presináptica. Esta unión desencadena la entrada de iones calcio al interior de la neurona, produciéndose

la despolarización de la misma, o lo que hace que el impulso nervioso se propague hasta la siguiente conexión sináptica.

Este proceso se conoce como neurotransmisión. Una excesiva estimulación de estos receptores desencadena una entrada excesiva de iones calcio al interior de la neurona, lo que se conoce como excitotoxicidad. Estos fenómenos provocan la pérdida progresiva de cierto tipo de neuronas, siendo esta la causa de muchas enfermedades neurodegenerativas. Estas enfermedades podrían ser tratadas actuando sobre la acción desordenada de estos aminoácidos excitatorios (AAE). Además, se ha demostrado que los receptores activados por el ácido *L*-glutámico están estrechamente relacionados con el proceso de aprendizaje y memoria.

Esto, ha motivado la búsqueda de compuestos que puedan unirse específicamente y con una elevada afinidad a los receptores glutámicos. Esta interacción puede dar lugar a dos tipos diferentes de actuación:

- Estimulación del receptor dando lugar a una respuesta molecular (agonistas).
- Bloqueo de dicho receptor (antagonistas).

Actualmente se estudia el papel de los agonistas en el origen de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, corea de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica, y sus posibles aplicaciones terapéuticas como anticonvulsivos, antiansiolíticos, relajantes musculares y como neuroprotectores.



## 3.4 Receptores del sistema

El tema Agonistas y Antagonistas, está firmemente anclado, en la temática de los receptores [51] en biología celular, y por extensión en Farmacología.

### 3.4.1 Receptores - Definición

Los receptores, son **macromoléculas** que modifican sus propiedades bioquímicas y/o biofísicas como consecuencia de su unión a un ligando endógeno o exógeno (drogas de uso farmacológico). De las mencionadas modificaciones se genera uno o más efectos dependiendo de la naturaleza del receptor y sus ligandos. Hoy, el concepto de receptor forma la base de nuestra comprensión de las acciones y usos clínicos de la gran mayoría de las drogas utilizadas en medicina.

### 3.4.2 Importancia

- Son fundamentales en la determinación de las relaciones **cuantitativas** entre dosis y efectos de una droga.
- Son responsables por la **selectividad** de la acción de una droga.
- Median la acción de los **antagonistas** farmacológicos

Entre los receptores mejor caracterizados, se encuentran las proteínas regulatorias [52], que median la acción de señales endógenas (v.g. neurotransmisores, hormonas, autacoides). Para ejemplos ver Anexo N° 5.

### **3.4.3 Receptores del ácido glutámico**

En los últimos años, además de la síntesis y evaluación biológica de distintos agonistas y antagonistas de los receptores de los aminoácidos excitatorios e inhibidores, se ha realizado un gran esfuerzo por conocer los receptores sobre los que actúan estos compuestos.

Para González García G y González Torres MA [53]. Los receptores del ácido glutámico se encuentran en todo el cerebro, y constituyen el sistema neurotransmisor excitatorio más importante. Los receptores del ácido glutámico se dividen en dos grupos distintos basados en estructuras moleculares, mecanismos de trasducción y características farmacológicas similares:

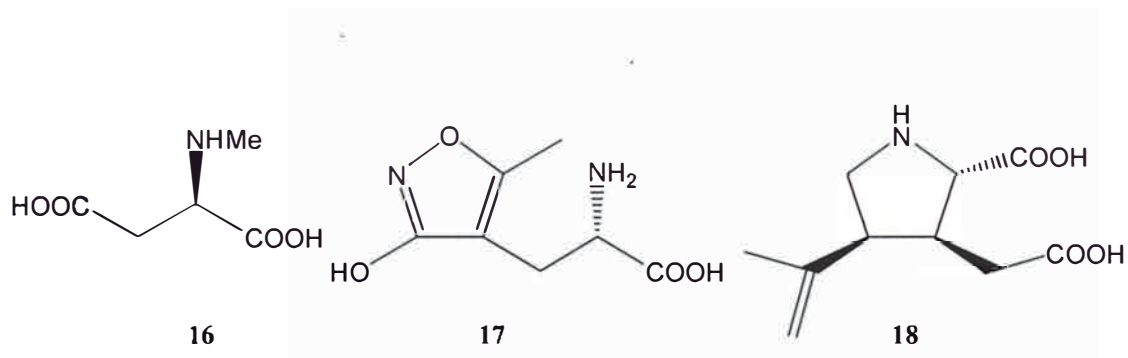
- Receptores glutámicos ionotrópicos (iGluRs). constituida por canales permeables a los cationes (*ionotrópicos*), dividida a su vez en receptores del AMPA, del kainato y del NMDA [54];
- Receptores glutámicos metabotrópicos (mGluRs). Son los receptores glutamatérgicos acoplados a proteínas G, se llaman metabotrópicos pues inician cascadas metabólicas que modulan la producción de segundos mensajeros, fundamentalmente calcio y AMP cíclico.

#### **3.4.3.1 Receptores glutámicos ionotrópicos (iGluRs)**

Son aquellos receptores glutámicos que intervienen en la transmisión nerviosa, es decir, regulan directamente la señal eléctrica entre dos neuronas [55]. Estos receptores son canales iónicos formados por macromoléculas o complejos macromoleculares que constituyen los poros en las membranas neuronales, permitiendo la salida o la entrada

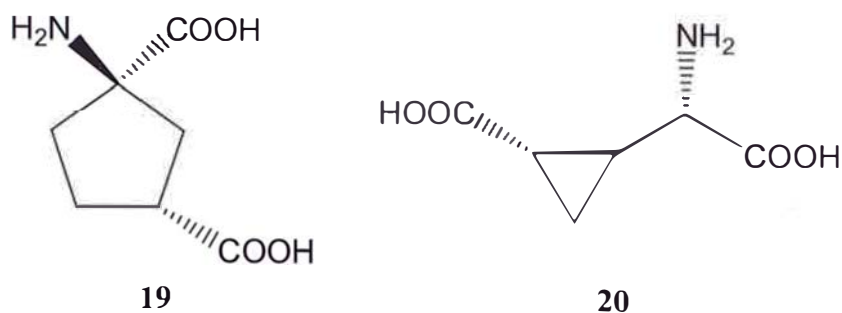
de iones calcio. Existen tres grupos en función del agente agonista que activa a estos receptores:

- Receptores de NMDA (ácido *N*-metil-*D*-aspártico), (16).
- Receptores del AMPA [ácido  $\alpha$ -amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)propiónico], (17).
- Receptores del Kainato (ácido Kainico, 18) [56].



### 3.4.3.2 Receptores glutámicos metabotrópicos (*mGluRs*)

Son aquellos receptores glutámicos que modulan indirectamente la transmisión sináptica. La unión del ligando al receptor provoca la estimulación de proteínas G, las que, a través de segundos mensajeros intracelulares provocan la apertura de los canales iónicos. Algunos agonistas de estos receptores son, Por ejemplo, ACPD [ácido (1*S*,3*R*)-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico, 19] y L-CCG-1[2-(carboxiciclopropil) glicina, 20].



### 3.5 Agonistas y antagonistas

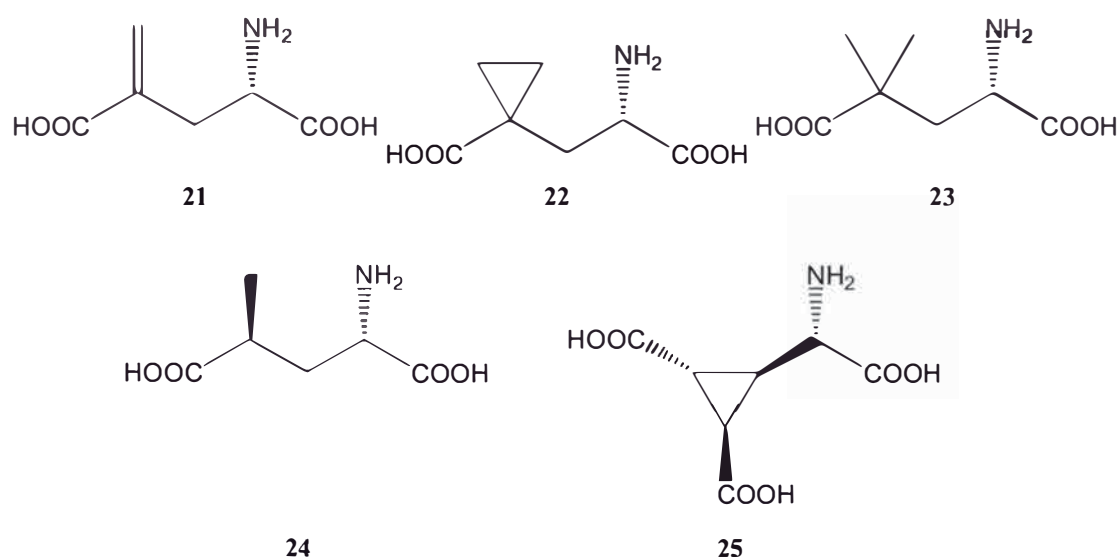
Los agonistas son sustancias químicas que activan ciertas funciones de los neurotransmisores, y los antagonistas son sustancias químicas que bloquean la liberación de neurotransmisores.

Por ejemplo: las drogas adrenérgicas [57,58], afectan los receptores que son estimulados por la **norepinefrina** o **epinefrina** (ver Anexo 4). Existiendo dos tipos de drogas:

- *Agonistas*. Que activan los receptores adrenérgicos (directamente o indirectamente).
- *Antagonistas*. Aquellos que bloquean la liberación de los neurotransmisores para los receptores adrenérgicos.

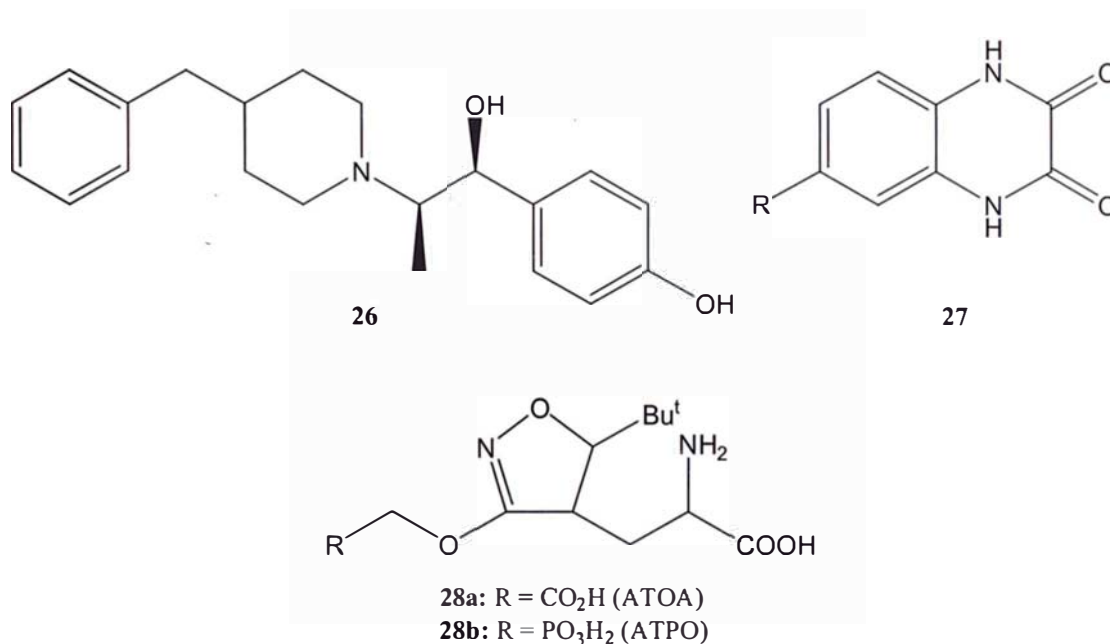
Diversos derivados del ácido glutámico se han mostrado como agonistas de los receptores glutámicos ionotrópicos y metabotrópicos. Así por ejemplo, el ácido (*S*)-4-metilglutámico (**21**) es un potente agonista del NMDA, mientras que el ácido (*S*)-4,4-espiroisopropilglutámico (**22**) y el ácido (*S*)-4,4-dimetilglutámico (**23**) manifiestan

una actividad mixta como agonistas de los receptores NMDA y AMPA en la médula en ratas recién nacidas. Por otra parte, el ácido **21** también es agonista de ciertos receptores glutámicos metabotrópicos, presentando una afinidad por estos receptores similar al ácido (S)-glutámico (**14**) y al ácido (2S,4R)-4-metilglutámico (**24**). Por último, (2S,1'R,2'R,3'R)-2,3-di(hidroxicarbonil)ciclopropilglicina (DGG-1/4, **25**) presenta una actividad mixta como agonista del receptor NMDA y del receptor metabotrópico [40].



En cuanto a los antagonistas, el Idenprofil (**26**) originalmente diseñado como agente hipertensivo, y moléculas análogas a éste, son selectivos a ciertos receptores NMDA y poseen efectos neuroprotectores contra la isquemia cerebral [59,60], en modelos animales, sin provocar excitotoxicidad. Los antagonistas más potentes de los receptores kaínicos y AMPA pertenecen a la serie de quinoxalinodionas (**27**), las cuales presentan a su vez, poca afinidad por los receptores NMDA. También algunos

derivados del AMPA, sustituidos en las posiciones 3 y 5 del anillo de isoxazol, como son los ácidos 2-amino-3-(5-*tert*-butil-3-carboximetoxi-4-isoxazilil)propiónico (ATOA, **28a**) y el análogo fosfónico (ATPO, **28b**) muestran un marcado carácter antagonista y propiedades neuroprotectoras [61].

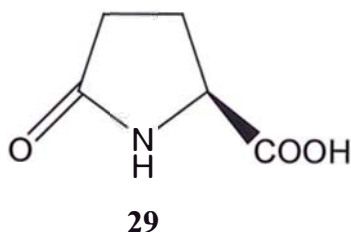


### 3.6 Síntesis de derivados del ácido glutámico

Como hemos podido apreciar en los items anteriores, gran parte de los agonistas de los receptores de glutámico poseen estructura de ácido glutámico, por lo que la síntesis de distintos derivados de dicho ácido ha adquirido un gran interés.

El ácido (S)-2-oxotetrahidropirrol-5-carboxílico, comúnmente llamado piroglutámico (**29**) es una forma de protección interna del ácido glutámico, que puede

ser obtenido fácilmente a partir de éste por deshidratación. Por este motivo constituye un precursor idóneo para la síntesis de diversos derivados del ácido glutámico.

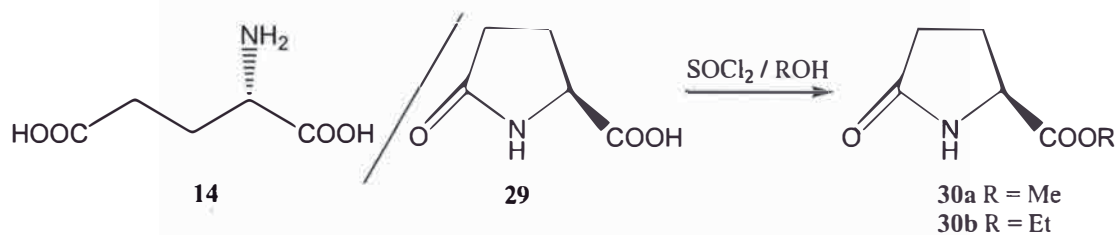


Atendiendo a su estructura, el ácido piroglutámico puede sufrir modificaciones sobre el grupo carboxílico o sobre el anillo, como alquilaciones o reducciones del grupo carbonilo de la lactama. Además de estas reacciones, los derivados del ácido piroglutámico pueden sufrir otras transformaciones como son la apertura de anillo por adición de distintos sistemas como pueden ser diferentes carbonucleófilos, así como por adición de otros sistemas nucleofílicos como es el caso de los correspondientes sistemas heteronucleófilos.

### **3.6.1 Transformaciones sobre el ácido glutámico**

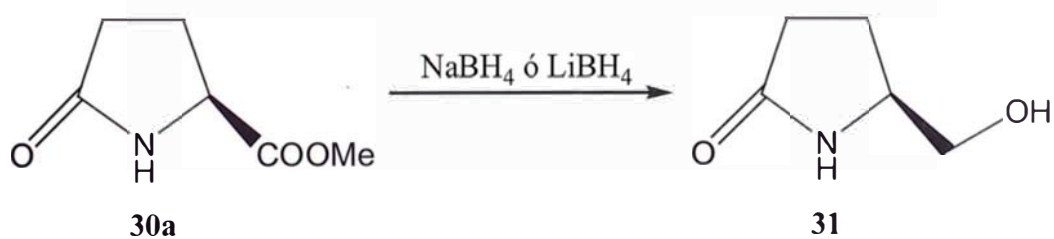
El ácido glutámico (14) y el ácido piroglutámico (29) pueden ser esterificados por tratamiento con cloruro de tionilo en metanol o etanol para dar los correspondientes ésteres del ácido piroglutámico (30, Esquema N° 9) [61]. También se pueden transformar en otros derivados como cloruros de ácido y amidas, los ésteres son los más utilizados en síntesis.

## Esquema N° 9



La transformación más usada ha sido la reducción del ester piroglutámico **30a** al correspondiente alcohol **31** (Esquema N° 10) [61]. Este proceso se puede llevar a cabo sin racemización aparente usando borohidruro de litio o de sodio. El grupo hidroxilo puede a su vez ser transformado en diferentes funciones, como tosilatos, halogenuros y aminas.

## Esquema N° 10



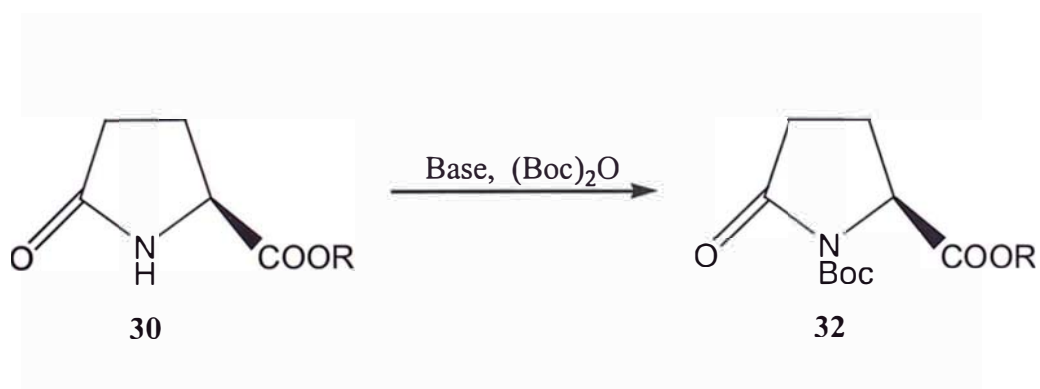


### 3.6.2 Transformaciones en el anillo del sistema piroglutámico

#### 3.6.2.1 Funcionalización sobre el átomo de nitrógeno

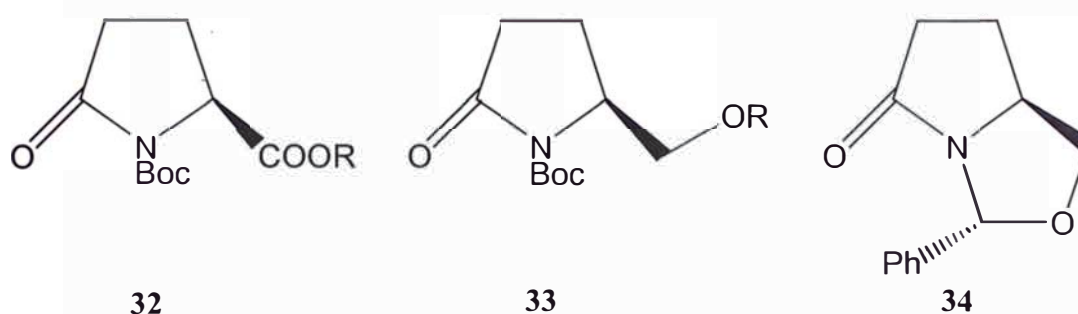
La protección del átomo de nitrógeno en el anillo del sistema piroglutámico puede llevarse a cabo por reacción de distintos agentes, entre los que cabe destacar los carbamatos, cloruros de ácido, haluros de bencilo o alilo para dar lugar a los correspondientes derivados N-alcoxicarbonil, N-acil, N-bencil o N-alil del piroglutámico. De todas estas protecciones, quizás la más usada es la acilación con grupos como terc-butoxicarbonil (BOC, Esquema N° 11) [61], benziloxicarbonil (CBZ) o metoxicarbonil para dar lugar a los correspondientes carbamatos, ya que su formación y eliminación suelen ser suaves y transcurren sin racemización. Además, este grupo protector favorece la diferenciación entre los dos grupos carbonílicos de los derivados piroglutámicos, tanto en sus reacciones con nucleófilos como con electrófilos.

Esquema N° 11.- Funcionalización sobre el átomo de nitrógeno.



### 3.6.2.2 Funcionalización sobre el carbono 4 del anillo

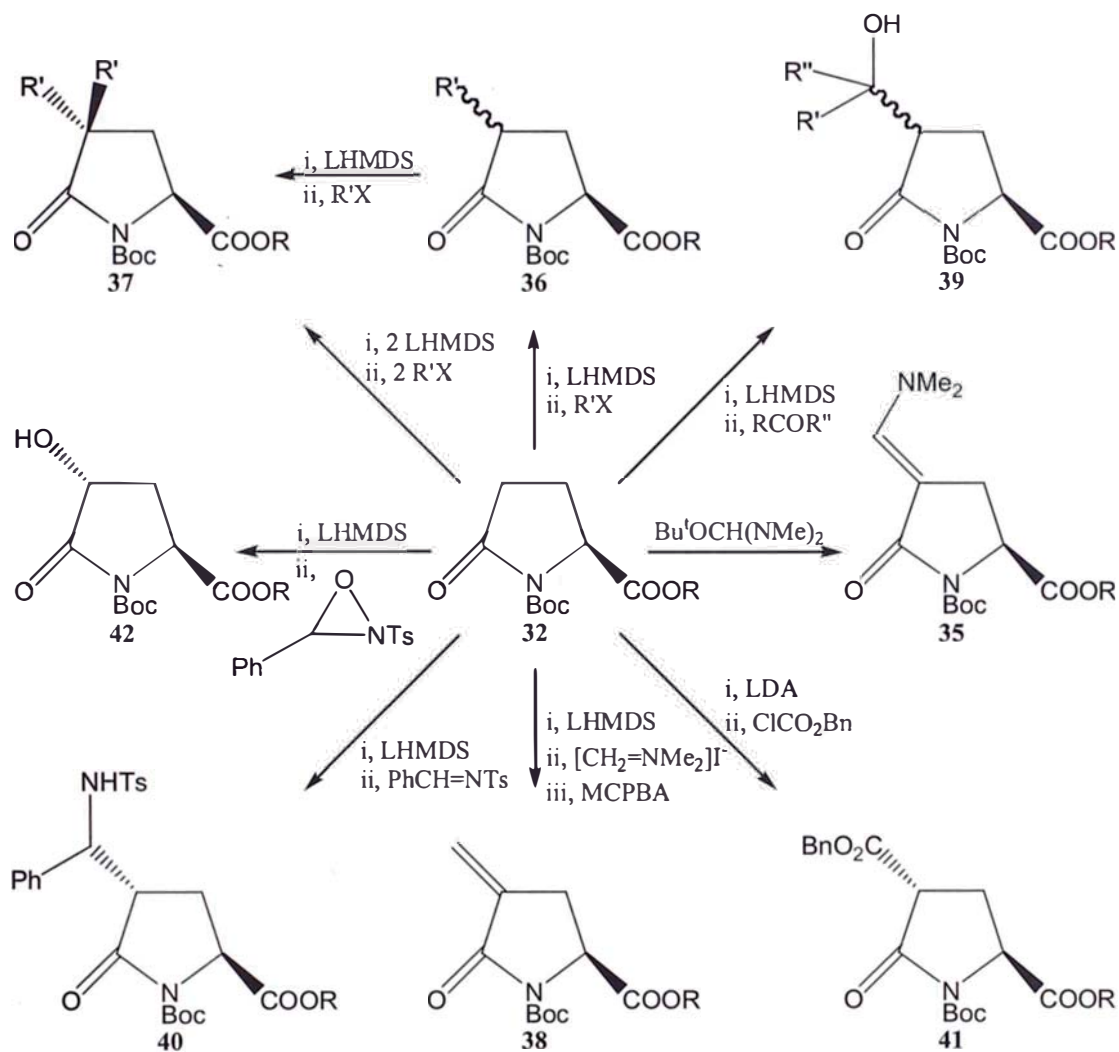
Los derivados del ester piroglutámico **32** y el piroglutaminol **33**, protegidos en forma de N-carbamatos, así como los derivados cíclicos del piroglutaminol **34**, constituyen los sustratos de partida, normalmente utilizados en la generación del enolato lactámico por tratamiento con bases fuertes. Su posterior reacción con agentes electrofílicos conduce a la funcionalización sobre el carbono 4 del anillo.



La reacción del sistema **32** con terc-butoxibis(dimetilamino)-metano (reactivo de Brederick) da lugar a la enamina **35** que constituye un producto muy versátil en la síntesis posterior de diversos derivados funcionalizados en el carbono 4. La funcionalización diastereoselectiva sobre el carbono 4 se lleva a cabo a través de la formación del correspondiente enolato con bases fuertes, teniendo éxito sólo en el caso de utilizar bromuro de bencilo.

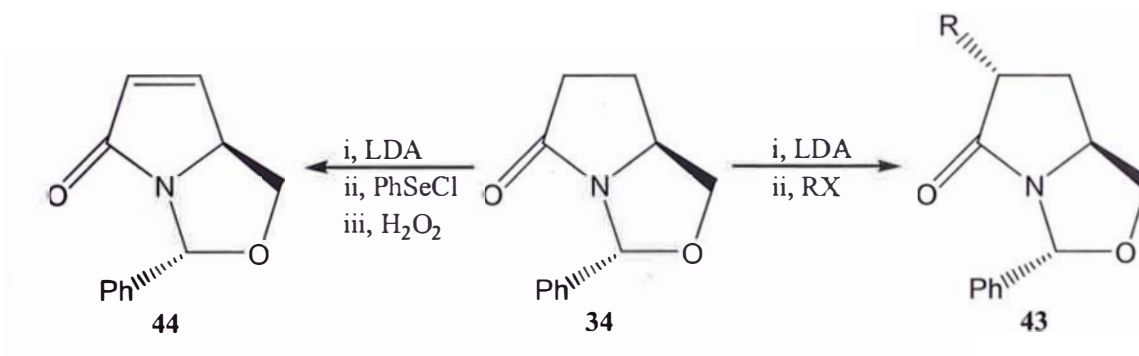
Posteriormente esta metodología se ha extendido a otros electrófilos como son halogenuros de alquilo para obtener los correspondientes compuestos **36**, **37**, la sal de Eschenmoser que conduce al sistema metilénico **38**, los aldehidos y cetonas que dan los productos de condensación tipo aldólica **39**, iminas, cloroformiato de bencilo y oxaziridinas dando lugar a los correspondientes compuestos **40-42** (Esquema N° 12) [61].

Esquema N° 12.- Funcionalización sobre el carbono 4.



El empleo de los derivados del piroglutaminol **33** y su correspondiente acetal **34**, en la funcionalización del carbono 4, constituye una ruta más larga que aquella que parte de piroglutámicos N-protegidos del tipo **32**. Sin embargo, los dos sistemas **33** y **34** se pueden desprotonar con bases fuertes, como LDA, atrapándose el correspondiente enolato generado con distintos electrófilos, obteniéndose los correspondientes productos alquilados **43** con una buena diastereoselección *trans*. Siguiendo esta metodología se han podido preparar los correspondientes dideshidro derivados del tipo **44**, mediante selenación, oxidación, y posterior eliminación (Esquema N° 13) [61].

Esquema N° 13.-



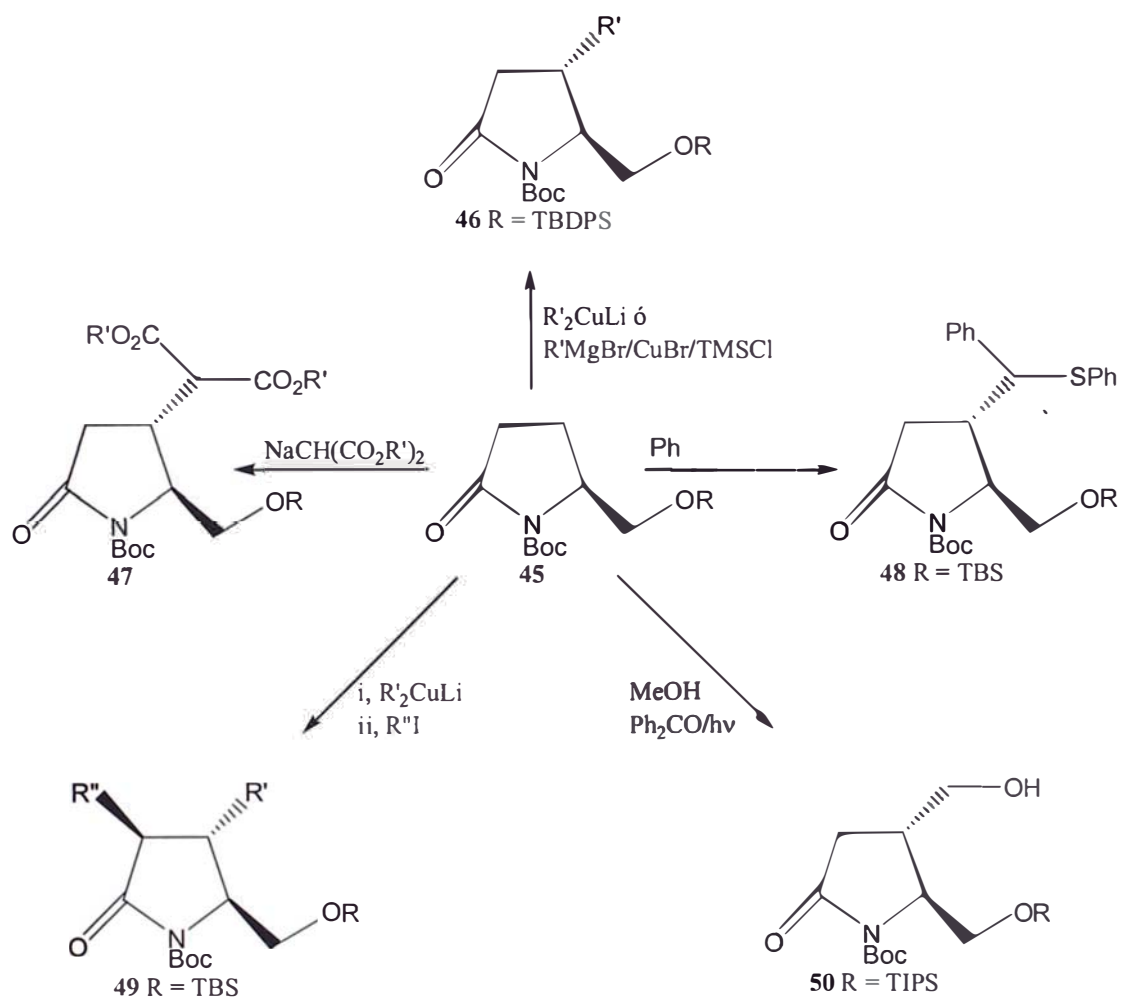
### 3.6.2.3 Funcionalización sobre el carbono 3 del heterociclo

La funcionalización sobre el carbono 3 del heterociclo requiere partir de los correspondientes 3,4-dideshidro derivados, como puede ser el derivado de piroglutaminol (**45**) y su correspondiente acetal (**44**). La conjugación del doble enlace con el grupo carbonílico activa la posición 3 frente al ataque de distintos nucleófilos. Es necesario el uso de derivados del piroglutaminol para evitar la isomerización del

doble enlace a la posición 2,3-, con la consecuente racemización del centro estereogénico.

La adición de Michael de distintos carbonucleófilos, como organocupratos de litio o de magnesio, dialquilmalonato de sodio además de otros sistemas como pueden ser tioéteres litiados, sobre compuestos del tipo (45), da lugar a los derivados alquilados en el átomo de carbono 3 46, 47 y 48 respectivamente, con excelente diastereoselectividad. Asimismo se han llevado a cabo reacciones similares con los derivados del tipo 44, obteniéndose los productos de adición tipo Michael correspondientes con excelente diastereoselectividad (Esquema N° 14) [61].

Esquema N° 14.- Funcionalización sobre el carbono 3 del heterociclo.

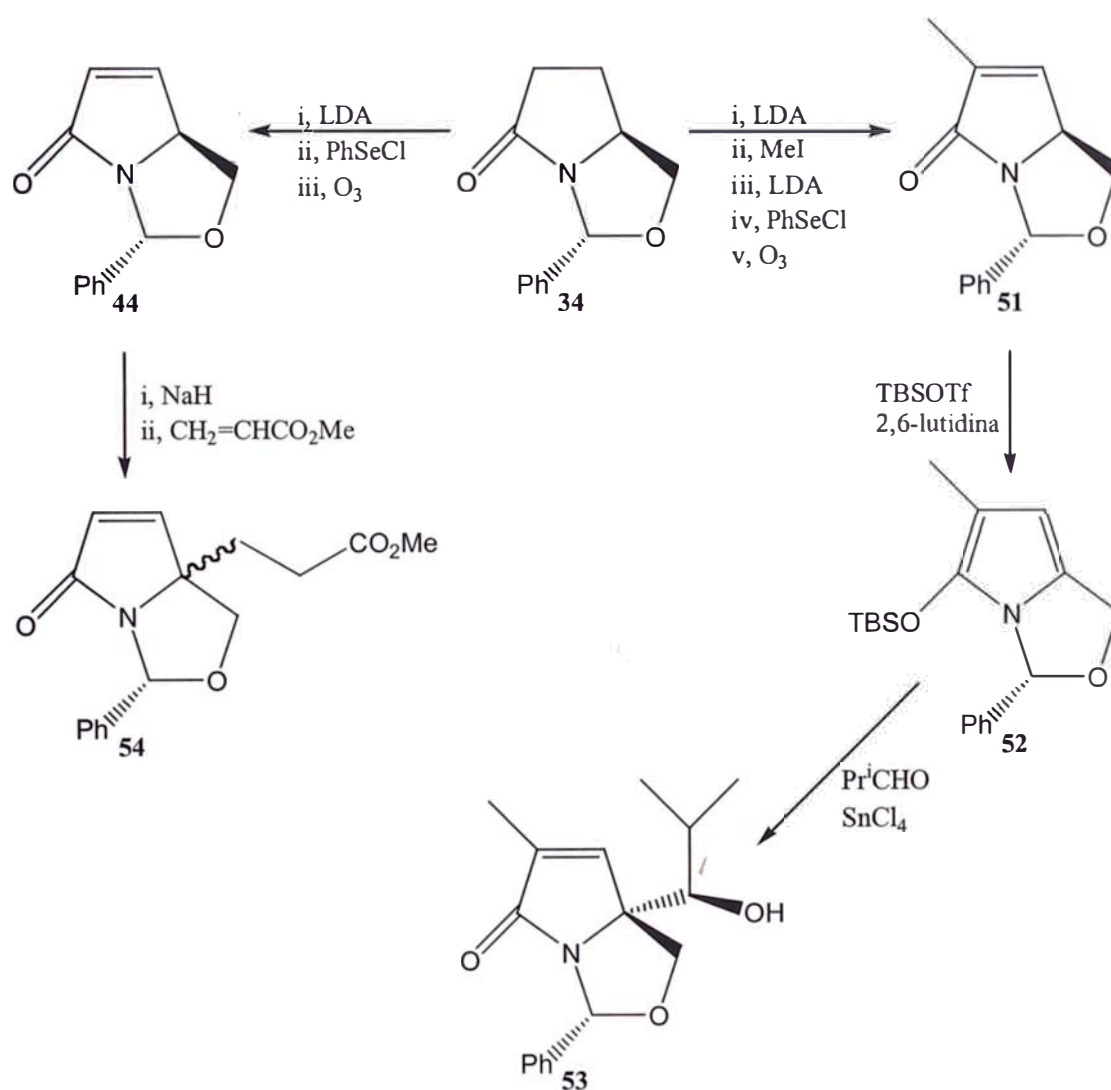


El enolato resultante de la adición de Michael puede hacerse reaccionar con distintos halogenuros de alquilo para dar lugar de forma estereoselectiva distintos derivados disustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo (**49**). Recientemente, se ha llevado a cabo la adición de metanol fotoinducida con benzofenona obteniéndose el derivado (**50**) con total regio- y diastereoselectividad.

#### **3.6.2.4 Funcionalización sobre el carbono 2 del heterociclo**

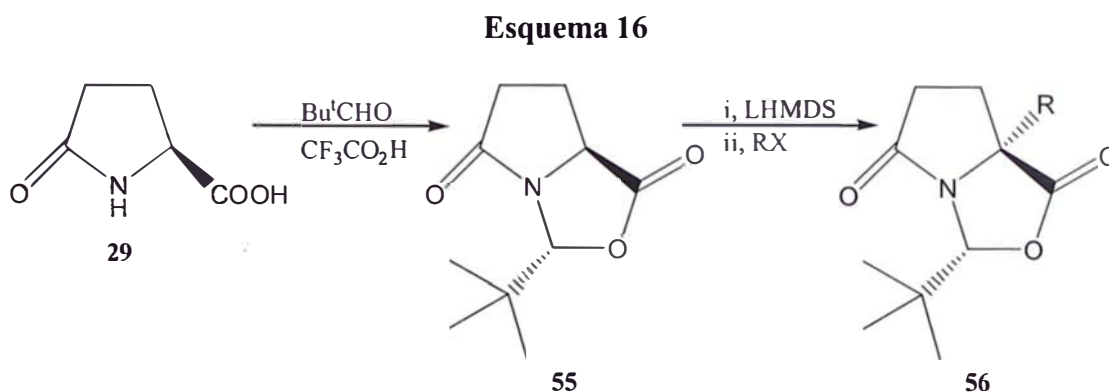
La funcionalización sobre el carbono 2 se ha llevado a cabo principalmente a partir del derivado biciclo **34**, que a su vez se transforma en los derivados deshidrogenados del tipo **44** y **51**. El uso de estos sistemas deshidrogenados es necesario para evitar la desprotonación sobre el átomo de carbono 4. Así, la desprotonación del compuesto **44** seguida de adición tipo Michael de dicho anión sobre acrilato de metilo da lugar al producto deseado como mezcla de los dos posibles diastereoisómeros. Sin embargo el derivado **51**, obtenido a partir del compuesto **34** por metilación, seguida de selenación y ozonólisis final, da lugar al derivado silioxipirrol **52**, por reacción con triflato de tri-*tert*-butilsililo en presencia de 2,6-lutidina. Dicho silil enol éter **52** da lugar a una reacción tipo aldólica con iso-butiraldehído en presencia de tetracloruro de estaño, obteniéndose el alcohol **53** con un buen exceso diastereomérico (Esquema N° 15) [61].

Esquema N° 15.- Funcionalización sobre el carbono 2 del heterociclo.



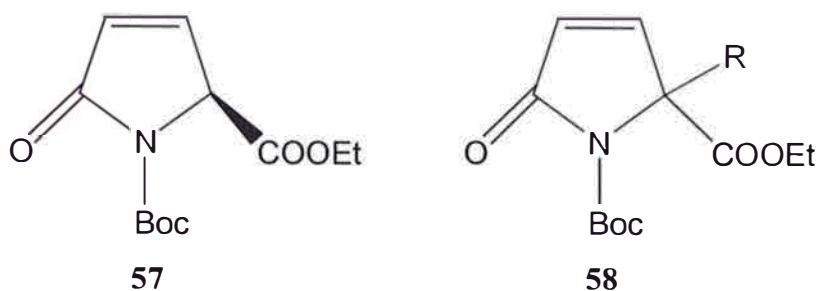


A partir del ácido piroglutámico (**29**) por reacción con pivaldehído se obtiene el compuesto biciclo (**55**), que a su vez es alquilado con distintos halogenuros de alquilo con retención de la configuración (Esquema 16) [61].



### 3.7 Preparación de los derivados del piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados [61]

Los derivados del ácido glutámico funcionalizados en el carbono 3 pueden obtenerse a través de una adición de carbonucleófilos al correspondiente 3,4-dideshidro derivado **57**. Sin embargo, dicho derivado posee una gran tendencia a isomerizar al correspondiente 2,3-dideshidroderivado. Por esta razón, la estrategia sintética para la obtención de piroglutamatos 2,3-dialquilados seguida por Guillena consiste en la preparación de los correspondientes derivados de 3,4-dideshidroglutamato de etilo 2-sustituidos **58** y posterior adición tipo Michael, evitando de esta manera la posible isomerización del doble enlace.

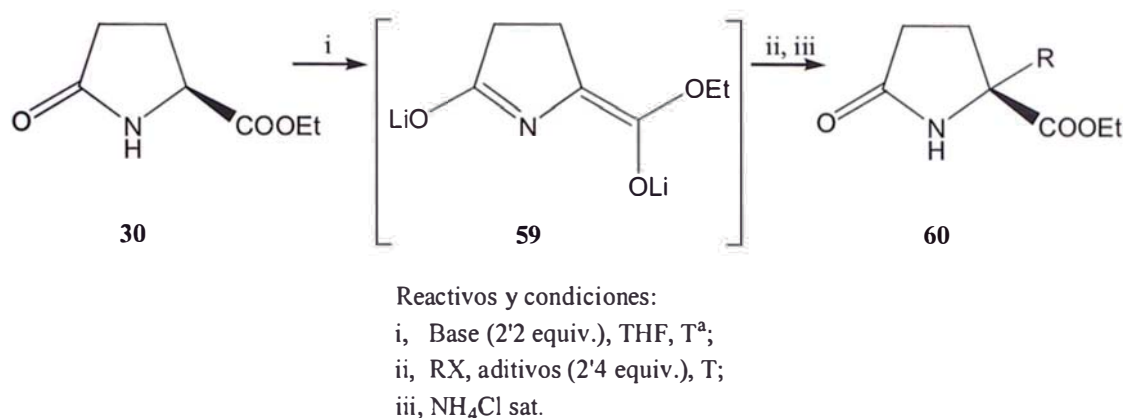


### 3.7.1 Obtención de los derivados del piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados

#### 3.7.1.1 Alquilación del piroglutamato de etilo

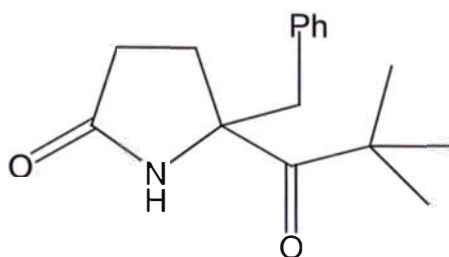
La acidez relativa de los distintos hidrógenos activados en los derivados del ácido piroglutámico **32** permite la generación regioselectiva de un único anión enolato, tras su tratamiento con bases fuertes, que por posterior reacción con distintos electrófilos produce la alquilación en la posición 4, como se vio en el Esquema 13. Estos resultados son explicados por la presencia de un grupo electrón atrayente en el nitrógeno, como es el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc). Por esta razón, en la obtención de los derivados funcionalizados en el carbono 2 y para evitar la alquilación en el átomo de carbono 4 se emplea como producto de partida piroglutamato de etilo (**30**). El tratamiento de dicho derivado con dos equivalentes de una base da el dianión (**59**), que en el trabajo de Guillena, fue alquilado regioselectivamente en el átomo de carbono 2 del anillo con distintos halogenuros de alquilo. De esta forma se obtienen los correspondientes derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados (**60**) (Esquema N° 17) [61].

**Esquema N° 17.-** Derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados.



La optimización de las condiciones de la reacción de alquilación sobre el carbono 2 del piroglutamato de etilo (30) se obtienen usando:

- Bromuro de bencilo como electrófilo,
- Como la base más idónea para el proceso de alquilación, el hexametildisilazano de litio (LHMDS).
- En el caso de usar terc-butil-litio se produce, en parte, la adición del organolítico sobre el éster para dar la correspondiente cetona, siendo necesario en este caso que la temperatura alcance la ambiente para que la alquilación final tenga lugar. La cetona 61 es el único producto aislado con un 22% de rendimiento según Guillena.



61

- Temperaturas cercanas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Los mejores resultados se obtienen cuando el enolato **59** se genera a temperaturas cercanas a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- El método usado en la generación del enolato también es determinante en el rendimiento de la reacción. Así, cuando se adiciona el sustrato de partida **30** sobre una disolución de la base, los rendimientos son menores que en el caso de la adición inversa de la base al éster **30**.

En resumen, las condiciones de reacción que se consideran óptimas son: adición lenta de dos equivalentes de LHMDS a una disolución de piroglutamato de etilo (**30**) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ , elevación de la temperatura hasta  $-25^{\circ}\text{C}$  para asegurarse de la formación del dianión **59**, posterior enfriamiento de la mezcla de reacción ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) y adición del agente electrofílico, dejando que la temperatura del baño suba lentamente a  $0^{\circ}\text{C}$  e hidrolizando la mezcla de reacción a dicha temperatura con una disolución saturada de cloruro de amonio.

La alquilación de piroglutamato **30** de etilo en la posición 2 para la preparación de los productos **60** usando los siguientes agentes alquilantes RX, produce los siguientes resultados [61]:

**Tabla N° 1:** Alquilación de piroglutamato de etilo en la posición 2. Preparación de los productos **60**.

<b>Entrada</b>	<b>RX</b>	<b>Rendimiento</b>
1.	CH <sub>3</sub> I .....	77 %)
2.	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br .....	49 %)
3.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> I .....	51 %)
4.	PhCH <sub>2</sub> Br .....	70 %)
5.	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I.....	39 %)
6.	I(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> I .....	- %)

Los datos presentados sobre el resultado de los derivados esperados de piroglutamato de etilo **60** sustituidos en la posición 2. En el caso de utilizar ioduros alquílicos poco reactivos los rendimientos fueron inferiores al caso de utilizar los correspondientes derivados metílicos o bencílicos, siendo necesario el uso de DMPU para que la alquilación tuviese lugar cuando se uso 1-yodo-2-feniletano como electrófilo (entrada 5). En el caso de utilizar agentes dielectrofilicos no se obtiene nada del producto ni de monoalquilación ni de dialquilación (entrada 6).

### **3.7.1.2 Preparación de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados**

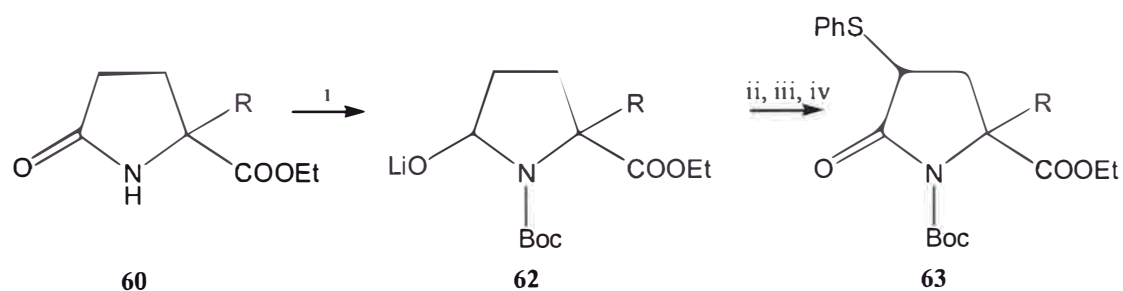
La metodología descrita anteriormente para la obtención de dideshidro derivados de piroglutaminol como **44** ó **45** implica la obtención de un tioéter o selenoéter por alquilación de la posición 4, la posterior oxidación de éste al sulfóxido o selenóxido y la eliminación final de dicho grupo para dar lugar al doble enlace. Teniendo en cuenta estos precedentes, Guillena pensó en el uso de un procedimiento similar para la

obtención de los compuestos 3,4-dideshidro 2-alkilados **58**, a partir los derivados de piroglutamato de etilo 2-alkilados **60**.

La alquilación sobre el carbono 4 requiere la presencia de un grupo electrón atrayente en el nitrógeno. Por ello, en primer lugar se debe proteger el nitrógeno con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc). La metodología sugiere la reacción de los compuestos **60** con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), obteniéndose los correspondientes derivados *N*-Boc protegidos **62**, con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema N° 19).

Los derivados protegidos en forma de carbamato **62**, se someten al procedimiento previamente descrito para la obtención del anteriormente citado 3,4-dideshidro derivado **57**. Así, tras la formación del enolato por reacción con dos equivalentes de base y reacción con disulfuro de difenilo se obtienen los correspondientes tioéteres **63**, como mezcla de ambos diastereoisómeros. (Esquema N° 18 y Tabla N° 2) [61].

### Esquema N° 18



Reactivos y condiciones:

i, (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, 25°C;

ii, LHMDS (2 equiv.), THF, -78°C;

iii, (PhS)<sub>2</sub>, THF, de -78° a 25°C;

iv, NH<sub>4</sub>Cl sat.

La obtención de los tioéteres **63** por alquilación de los derivados **62**, usando los siguientes agentes alquilantes  $RX$ , produce los siguientes resultados:

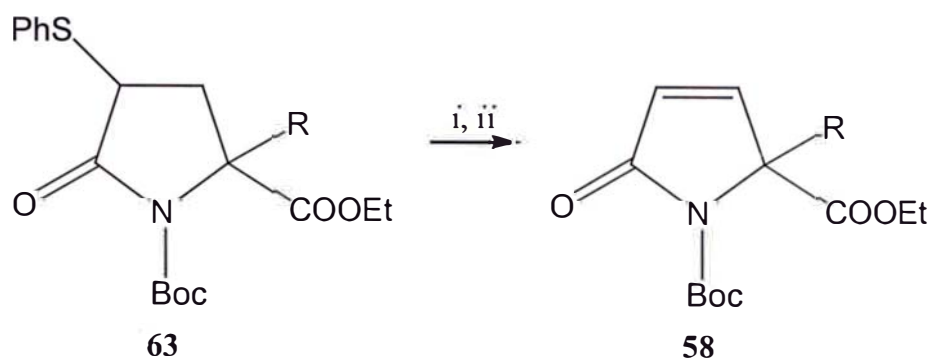
**Tabla N° 2:** Obtención de los tioéteres **63** por alquilación de los derivados **62**.

<b>Entrada</b>	<b>R</b>	<b>Rendimiento</b>
1.	CH <sub>3</sub> .....	39 %
2.	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> .....	46 %
3.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> .....	41 %
4.	PhCH <sub>2</sub> .....	82 %
5.	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> .....	76 %

De los resultados mostrados en la Tabla N° 2, podemos resaltar que los rendimientos de obtención de los tioéteres **63** a partir de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados **60**, son moderados para los derivados sustituidos en el carbono 2 del anillo de piroglutamato con metilo, alilo e isobutilo (entradas 1-3), mientras que en los casos de los derivados sustituidos en el carbono 2 del anillo de piroglutamato con bencilo o fenetilo los rendimientos son muy superiores (entrada 4 y 5).

La oxidación de los tioéteres **63** con meta-cloroperbenzoico a 0°C durante una hora seguido de otra hora a temperatura ambiente da lugar a los correspondientes sulfóxidos. Su posterior eliminación térmica mediante reflujo en tolueno durante una noche produce los derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados **46**. (Esquema N° 19 y Tabla N° 3) [61].

## Esquema N° 19



Reactivos y condiciones:  
 i, MCPBA,  $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ .;  
 ii, Tolueno,  $110^\circ\text{C}$ .

**Tabla N° 3:** Preparación de los 3,4 dideshidro derivados 2-alkilados **58**.

Entrada	R	Rendimiento
1.	CH <sub>3</sub> .....	23 %
2.	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> .....	15 %
3.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> .....	32 %
4.	PhCH <sub>2</sub> .....	61 %
5.	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> .....	42 %

Como puede observarse de los resultados mostrados en la Tabla N° 3, los rendimientos obtenidos en todos los casos son moderados (entradas 1,3 y 5), salvo en el caso de la obtención del derivado **58** (entrada 4), obtenido con un rendimiento muy superior al resto de los casos.

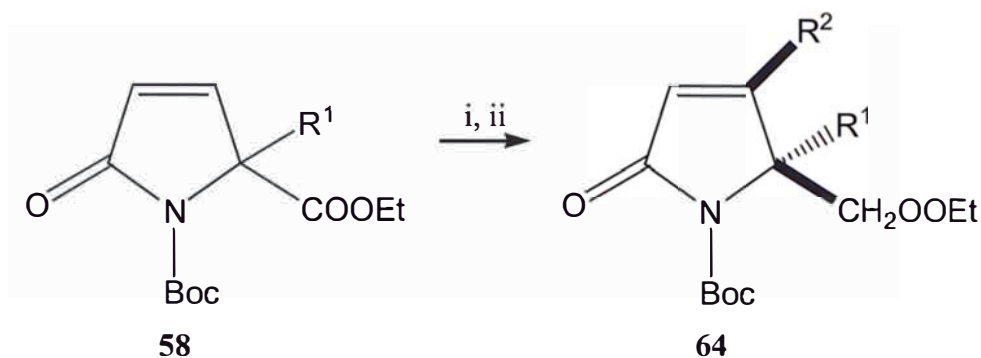


### 3.7.2 Adición de carbonucleófilos

La adición conocida como tipo Michael, es la adición conjugada de nucleófilos a olefinas con baja densidad electrónica. Esta constituye una de las herramientas sintéticas más potentes para la obtención de compuestos funcionarizados en posición  $\beta$  respecto a un grupo carbonilo.

Los nucleófilos más comúnmente usados son los alquiltratos de litio o de magnesio, generados a partir de los correspondientes reactivos de alquil-litio o de los correspondientes magnesianos por adición de una sal de cobre. En este tipo de adiciones es beneficioso la presencia en el medio de reacción de distintos ácidos de Lewis como puede ser el caso de cloruro de trimetilsilano, ya que aumentan el rendimiento de la reacción, sin ellos los rendimientos son bajos y en algunos casos no ocurre la reacción. La adición de Michael de carbonucleófilos, como alquiltratos de litio o magnesio y dialquilmalonato de sodio, sobre los derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados del tipo **58**, en presencia de cloruro de metilsilano, se produce a  $-78^{\circ}\text{C}$ , dejando que la temperatura suba lentamente. En todos los casos se obtiene de manera diastereoselectiva tan sólo uno de los dos posibles diastereoisómeros derivados de piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados **64** (Esquema N° 20, Tabla N° 4) [61].

## Esquema N° 20



Reactivos y condiciones:

i,  $(R^2)_2CuM$  ó  $NaCH(CO_2Me)_2$ , TMSCl, THF,  $-78^\circ C$ ;

ii,  $NH_4Cl$  sat.

Los resultados de la Tabla N° 4 [61] muestran los productos de adición 64 que fueron aislados por Guillena, con buenos rendimientos cuando se usaron alquilcupratos de litio como nucleófilos (entradas 1-4), no así para el caso del difenilcuprato de litio, donde la reacción no tuvo lugar (entrada 5).

En la entrada 10 cuando se usa dimetilmalonato de sodio como nucleófilo, que se genera por reacción de malonato de dimetilo con hidruro de sodio en tetrahidrofurano seco, la reacción dio resultados con bajo rendimiento. Sin embargo en la entrada 11 podemos apreciar un alto rendimiento de **64ef**, esto debido a la presencia de cloruro de trimetilsilano en la reacción. En ambos casos la reacción ocurre a  $25^\circ C$ .

La adición de nucleófilos a los productos **58** para la obtención de los productos **64** transcurre de forma estereoselectiva, situándose los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en posición relativa *trans*.

**Tabla N° 4:** Adición de carbonucleófilos a 3,4-dideshidropirolglutamatos de etilo 2-alquilados **58**. obtención de los derivados **64**.

Ent.	N°	Nucleófilo <sup>a</sup>	T (°C)	Producto			Rto (%)
				N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
1	<b>58d</b>	Me <sub>2</sub> CuLi	-30	<b>64da</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	73
2	<b>58e</b>	Me <sub>2</sub> CuLi	-30	<b>64ea</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Me	75
3	<b>58d</b>	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> CuLi	-30	<b>64db</b>	PhCH <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	76
4	<b>58e</b>	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> CuLi	-30	<b>64eb</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	78
5	<b>58d</b>	Ph <sub>2</sub> CuLi	-30	<b>64dc</b>	PhCH <sub>2</sub>	Ph	0
6	<b>58d</b>	Ph <sub>2</sub> CuMgBr	-30	<b>64dc</b>	PhCH <sub>2</sub>	Ph	28d
7	<b>58d</b>	Ph <sub>2</sub> CuMgBr	0	<b>64dc</b>	PhCH <sub>2</sub>	Ph	21d
8	<b>58d</b>	(CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CuMgBr	0	<b>64dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	41
9	<b>58e</b>	<sup>n</sup> Ph <sub>2</sub> CuMgBr	-30	<b>64ee</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Pr	58c
10	<b>58d</b>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	25	<b>64df</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	26h
11	<b>58e</b>	NaCH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	25	<b>64ef</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	74

<sup>a</sup> Se añadieron 5 equivalentes. <sup>b</sup> De -78°C a dicha temperatura. <sup>c</sup> Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y basado en el compuesto de partida **58**. <sup>d</sup> Se recuperó un 30% del producto de partida **58d**. <sup>e</sup> Se recuperó un 35% del producto de partida **58e**. <sup>f</sup> Generado con NaH en THF. <sup>g</sup> No se dio Me<sub>3</sub>SiCl y se usaron 10 equivalentes de nucleófilo. <sup>h</sup> Se recuperó un 20% del producto de partida **58d**.

## CAPÍTULO 4

### 4. CONCLUSIONES

- Se ha demostrado una de las rutas sintéticas alternativas más recientes, que permite la obtención de derivados 3,4-dideshidropiroglutamato 2-alquilados a partir de piroglutamato de etilo, evitando el uso de derivados menos económicos y rutas sintéticas más largas como las que involucran al piroglutaminol.
- Se ha demostrado la utilidad de los derivados 3,4-dideshidropiroglutamato 2-alquilados, para la obtención de la forma diastereoselectiva de derivados de piroglutamato cis-2,3-dialquilados mediante la reacción de adición Michael de carbonucleófilos (Anexo N° 8), que tras la reacción de hidrólisis conducen a los correspondientes aminoácidos *sin*-2,3-dialquilados.

## CAPÍTULO V

### 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Marchesini, Sergio. *Biochemistry Course* [en línea]. Italy: University of Brescia, mayo 2001 [citado 19 abril 2002]. Created and with permission: Michael W. King, Ph.D, Terre Haute Center for Medical Education. Disponible en World Wide Web: <<http://www.med.unibs.it/~marchesi/subjects.html>>.
- [2] Marchesini, Sergio. *Nitrogen Metabolism and the Urea Cycle*”, [en línea]. Biochemistry Course. Italy: University of Brescia, mayo 2001 [citado 19 abril 2002]. Created and with permission: Michael W. King, Ph.D, Terre Haute Center for Medical Education. Disponible en World Wide Web: <<http://www.med.unibs.it/~marchesi/nitrogen.html>>.
- [3] *Metabolismo Microbiano* [en línea]. Universidad de Navarra [citado 12 junio 2002]. Disponible en Word Wide Web: <<http://www.unavarra.es/genmic/metabolismo/metab-01.htm>>.
- [4] Biopsicología.net. Ruta 7: *Ciclo  $\alpha$ -cetoglutárico, glutámico y lisina* [en línea]. [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.biopsicologia.net/fichas/fic-7-4.html>>.
- [5] Aliesha González-Arenas, Andrea Reyna-Neyra, María de Jesús Gómez, Isabel Méndez, Ma. Elena Larrieta-Carrasco, Ma. Luisa Haces, Beatriz Jiménez e Ignacio Camacho-Arroyo. Los mensajeros químicos del sistema neuroinmunoendócrino [en línea]. Revista Educación Química, Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM. México Julio 2001 [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.fquim.unam.mx/eq/123/123-prof.pdf>>.
- [6] Galdino de Lima, Paulo; Cruz de Sequeira, Lucia. *Síntese enantioselectiva de alfa aminoácidos potencialmente ativos em receptores glutâmicos* [en línea]. Brasil: Instituto de Química da Universidade Federal de Rio de Janeiro - Departamento de Química Orgânica & Laboratorio de Síntese Assimétrica (LASA), Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Universidade Federal de Rio de Janeiro [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.s bq.org.br/ranteriores/23/resumos/05321-1/index.html>>.
- [7] ILADIBA. *Excitotoxicidad de la retina por glutamato* [en línea]. ILADIBA: Medicina para el siglo XXI, Avances en oftalmología, tomado de Archives of Ophthalmology 114:299-305 (marzo) 1996, ISSN 11657-5628 © Copyright EMSA 1999-2002 [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.iladiba.com.co/revista/1996/05/avofta.asp>>.

- [8] Avenoz, Alberto. *Tesis Doctoral*. Resumen Tesis Doctoral [en línea]. [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.unirioja.es/dptos/dq/qo/tesis.htm>>.
- [9] Guillena T., Gabriela. *Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina* [en línea]. Tesis Doctoral, España: Universidad de Alicante, Departamento de Química Orgánica, Abril 2000, [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=4049>>.
- [10] Guillena T., Gabriela. *Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina* [en línea]. Tesis Doctoral. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante. España 2000, p 49 [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=4049>>.
- [11] Oliveira, George. *Fisiopatología aplicada* [en línea]. Brazil: Universidade Federal da Bahia, 2002 [citado 06 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.geocities.com/bioquimicaplicada/>>.
- [12] *Diagrama de aminoácidos*, 3 Proteínas [en línea]. [citado 14 mayo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://esg-www.mit.edu:8001/esgbio/7001main.html>>.
- [13] Luengo, Lourdes. “Los 20 aminoácidos”, *Índice de biología* [en línea]. España: IES La Rábida Huelva [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.arrakis.es/~lluengo/proteinas.html>>.
- [14] Luengo, Lourdes. “Proteínas”, *Índice de biología* [en línea]. España: IES La Rábida Huelva [citado 03 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.arrakis.es/~lluengo/pproteinas.html>>.
- [15] Luengo, Lourdes. *Índice de Biología* [en línea]. España: IES La Rábida Huelva [citado 26 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.arrakis.es/~lluengo/biologia1.html>>.
- [16] Productos Naturales. *Concejos para una mejor nutrición* [en línea]. [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.megasitio.com/mujer/nutrición/12nutricion.asp?codsitio=1>>.
- [17] Wade, L.G. *química Orgánica*. Prentice Hall Hispanoamericana S.A. Segunda Ed. 1993, pp. 1174-1175.
- [18] Encolombia. *Metabolismo proteico en el embarazo normal* [en línea]. Colombia [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.encolombia.com/obstetricia50399embarazo2.htm>>.
- [19] King, Michael. *Introduction Nitrogen Metabolism and the Urea Cycle* [en línea]. [citado 19 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://web.indstate.edu/thcme/mwking/nitrogen-metabolism.html>>.
- [20] Peña, Antonio. *El metabolismo o las transformaciones de las moléculas en las células. ¿Cómo funciona una célula?* [en línea]. Fisiología celular. Ed. Fondo de Cultura Económica 1995 [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/122/htm/comofun.htm>>.
- [21] CPBAR. *Nuevos alimentos ¿Qué hay de Nuevo?* [en línea]. Centre for Plant Breeding and Agricultural Research (CRPO-DLO). Droendaalsesteeg 1, P.O.

- Box 16, NL-6700 AA Wageningen, Holanda [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.eufic.org/sp/food/pag/food08/food082.htm>>.
- [22] Piñol, M.T.; *Aplicación de las nuevas tecnologías para la producción de metabolitos secundarios* [en línea]. XII Reunión Nacional de la Sociedad Española de fisiología Vegetal. VI Congreso Hispano-Luso de Fisiología Vegetal. Setiembre 1999 [citado 18 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.cartuja.csic.es/SEFV99/abstracts/biotecnologias/s.7-4.htm>>.
- [23] Valentine, D.; Scott, J. W. *Synthesis*, 1978, 329.
- [24] Drauz, K.; Kleemann, A.; Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 1982, 21, 584.
- [25] *Ajonomoto en Latinoamérica* [en línea]. Ajinomoto Biolatina Ind. E Com. Ltda. [citado 18 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.lisina.com.br/espanhol/empresa/aal\\_conteudo.asp](http://www.lisina.com.br/espanhol/empresa/aal_conteudo.asp)>.
- [26] *Ajinomoto Animal nutrition* [en línea]. [citado 18 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.lisina.com.br/empresa/empresa\\_conteudo.asp](http://www.lisina.com.br/empresa/empresa_conteudo.asp)>.
- [27] Santana, Bianca. *Metabolismo Oxidativo Dos Aminoácidos* [en línea]. Universidade Iguacu; Faculdade Unig [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.medstudents.com.br/content/resumos/oxidacao\\_aa.doc](http://www.medstudents.com.br/content/resumos/oxidacao_aa.doc)>.
- [28] Guillena T., Gabriela. *Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina* [en línea]. Tesis Doctoral. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante. España 2000, p 20 [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=4049>>.
- [29] Biomoléculas. *Clasificación de los aminoácidos* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.ehu.es/biomoléculas/AA/aa3.htm>>.
- [30] Stryer, L. *Biochemistry*; W. H. Freeman & Cia: New York. 1988.
- [31] *Los 20 aminoácidos* [en línea]. [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.arrakis.es/~lluengo/proteinas.html>>.
- [32] Infonegocio. *Aminoácidos* [en línea]. [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://wwwa023.infonegocio.com/180/aminoácidos.htm>>.
- [33] Arendt, Alice. *Presentación del Biocol* [en línea]. Agosto 1988. BIO-COL® Deutschland [citado 19 abril 02]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.bestofshopping.com/bio-col/presseES.html>>.
- [34] Jiménez, Silva. *¿Qué causa el envejecimiento de la piel?* [en línea]. [citado 19 abril 2002]. Disponible en World wide Web: <[http://www.saludpr.com/que\\_causa\\_envejecimiento\\_en\\_la\\_piel.htm](http://www.saludpr.com/que_causa_envejecimiento_en_la_piel.htm)>.
- [35] Guillena T., Gabriela. *Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina* [en línea]. Tesis Doctoral. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante. España 2000, p 22 [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=4049>>.
- [36] Producto droga-antibiótico. *Cefalexina* [en línea]. [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.inppaz.org.ar/MENUPAL/inppaz\\_oie/Trabajos9899/Farmacos9899/CEFALEXINA.html](http://www.inppaz.org.ar/MENUPAL/inppaz_oie/Trabajos9899/Farmacos9899/CEFALEXINA.html)>.

- [37] Principios de Farmacología. *Cefalexina* [en línea]. [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.iqb.es/CBasicas/Farma/Farma04/C029.htm>>.
- [38] Tozuka, Z.; Takaya, T. *Tennen Yuki Kagabutsu Toronkai Koen Yoshishu* 1991, 24<sup>th</sup>, 552C (*Chem. Abstr.* 1992, 162399w).
- [39] Doig, A. J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1997, 2153.
- [40] Lopez-Leonardo, Carmen. *Síntesis Asimétrica* [en línea]. Departamento de Química Orgánica, Facultad de química, Universidad de Murcia. Murcia, España [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.ch.ic.ac.uk/GIC/este/estel.html>>.
- [41] Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* 1988, 18, 249.
- [42] Arnold, D; Drover, J. C. G.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4649.
- [43] *Mitsunobu Reaction* [en línea]. [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.chemie.fu-berlin.de/chemistry/oc/reac/mitsunobu.html>>.
- [44] *Mitsunobu Reaction*, Ejemplos recientes [en línea]. [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://orgchem.chem.uconn.edu/namereact/mitsunobu.html>>.
- [45] Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic and Professional, London, 1992. Recientemente Atkinson ha publicado una nueva clasificación de las reacciones estereoselectivas en: Atkinson, R., *Stereoselective Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995; Atkinson, R. *Chem. Brit.* 1995, 953.
- [46] Biopsicología.net. Participación plástica y funcional, *Neurotransmisores* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML\\_4.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML_4.html)>.
- [47] Biopsicología.net. Participación plástica y funcional, *Comunicación neuronal* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML\\_5.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML_5.html)>.
- [48] PUC. *Interacciones sinápticas* [en línea]. Pontificia Universidad Católica de Chile, Neurociencias [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.puc.cl/sw\\_educ/neurociencias/html/090.html](http://www.puc.cl/sw_educ/neurociencias/html/090.html)>.
- [49] Biopsicología.net. Participación plástica y funcional, *Aminoácidos neurotransmisores* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML\\_125.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML_125.html)>.
- [50] Biopsicología.net. Participación plástica y funcional, *Glutámico y aspártico* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML\\_128.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML_128.html)>.
- [51] Facultad de Ciencias Médicas. Farmacología General, *Farmacodinamia* [en línea]. Universidad del Cuyo, Mendoza, Argentina [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://fmed2.uncu.edu.ar/cursos/farmaco/dinamica.htm>>.
- [52] Facultad de Ciencias Médicas. Farmacología General, *Receptores* [en línea]. Universidad del Cuyo, Mendoza, Argentina [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://fmed2.uncu.edu.ar/cursos/farmaco/FD2.html>>.
- [53] Gonzáles y Gonzáles. *Actualización de la Hipótesis Glutamatérgica de la Esquizofrenia* [en línea]. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Bilbao, España, Nov 1997 [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.siicsalud.com/dato/dat006/98306062.htm>>.



- [54] Glykys, J. Eblen-Zajjur, A. *Marcaje de células con canales de calcio a nivel de médula espinal, activados por hipoxia* [en línea]. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Valencia [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uc.edu.ve/fcs/labneu/glu2.htm>>.
- [55] *Receptores ionotrópicos – Curso de bioquímica con correlaciones clínicas* [en línea]. [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01\\_32.htm#Iontropicos](http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01_32.htm#Iontropicos)>.
- [56] Iñiguez, A.; Eblen-Zajjur, A.; Corado, J. *Canales iónicos en células mononucleares - Efectos del kainato en la activación linfocitaria* [en línea]. [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uc.edu.ve/fcs/labneu/glu.htm>>.
- [57] Malgor – Valcesia. *Drogas Adrenergéticas o Simpaticomiméticas* [en línea]. [citado 17 junio 2002]. p 103. Disponible en World Wide Web: <<http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacologia/volumen%20I/CAP10%20SIMP MIMETICO.pdf>>.
- [58] Ana Claudia; Carlos M., Gregghi, et al. *Agonistas adrenérgicos* [en línea]. 2000. [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.terravista.pt/bilene/6447/Adr.htm>>.
- [59] Natal, E.; et al. *Antagonistas del receptor NMDA en isquemia cerebral focal* [en línea]. Gaceta Medica de Mexico, Vol.129 No.2 marzo-abril 1993. p 11 [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://bvs.insp.mx/componen/svirtual/ppriori/03/0699/arti.htm>>.
- [60] *Accidente cerebro vascular* [en línea]. [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.tuotromedico.com/temas/accidente\\_cerebro\\_vascular.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/accidente_cerebro_vascular.htm)>.
- [61] Guillena T., Gabriela. *Síntesis de alfa aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina* [en línea]. Tesis Doctoral. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante. España 2000, pp. 38 - 45. [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=4049>>.
- [62] Infonegocio. *Características de los aminoácidos* [en línea]. [citado 18 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://wwa023.infonegocio.com/180/aminoacidostabla.htm>>.
- [63] *Ciclo del Nitrógeno* [en línea]. [citado 14 agosto 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www1.ceit.es/asignaturas/ecologia/Hipertexto/04Ecosis/135CicN.htm>>.
- [64] Facultad de Ciencias Médicas. *Receptores y Farmacodinamia* [en línea]., Universidad del Cuyo. Mendoza, Argentina [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://fmed2.uncu.edu.ar/cursos/farmaco/Agonist.html>>.
- [65] Facultad de Ciencias Médicas. *Farmacología General*. Universidad del Cuyo. Mendoza, Argentina [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://fmed2.uncu.edu.ar/cursos/farmaco/FD3.html>>.
- [66] *Catecolaminas y receptores adrenérgicos* [en línea]. Biología molecular de la célula [citado 14 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01\\_34.htm](http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01_34.htm)>.

- [67] *Introducción a la farmacología del SNC* [en línea]. [citado 15 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/intro\\_farmal\\_snc/](http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/intro_farmal_snc/)>.
- [68] *Síntesis de piroglutamato de etilo a partir del ácido L-glutámico* [en línea]. [citado 28 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.ucc.uconn.edu/~MBSmith/pyroglu.html>>.
- [69] *Summary of uses for pyroglutamate* [en línea]. [citado 28 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://orgchem.chem.uconn.edu/home/summary.html>>.
- [70] De Toro, José Luis. *Glosario de nutrición* [en línea]. Weider Nutrition [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.virtualmedia.es/santonja/diet/dietglos.html>>.
- [71] Merck-Dohme. *Trastornos del Aparato Respiratorio* [en línea]. Madrid, España: Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Copyright ©2001 [citado 13 mayo 2002] Sección 4, Capítulo 37. Disponible en World Wide Web: <[http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_04/seccion\\_04\\_037.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_04/seccion_04_037.html)>.
- [72] INPPAZ.ORG. *Cefalexina* [en línea]. Argentina [citado 13 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.inppaz.org.ar/MENUPAL/inppaz\\_oie/Trabajos9899/Far.../CEFAL EXINA.htm](http://www.inppaz.org.ar/MENUPAL/inppaz_oie/Trabajos9899/Far.../CEFAL EXINA.htm)>.
- [73] Facultad de Química. *Estereoquímica en química orgánica* [en línea]. México, Universidad Nacional Autónoma de México, facultad de Química [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://132.248.56.130/nomencl/estereo1.htm>>.
- [74] De Andrés, Clara; Sánchez, Antonio. *Hipótesis sobre la implicación del glutamato en las lesiones de la Esclerosis Múltiple* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.fedem.org/revista/n12/glutamato.htm>>.
- [75] N. Pavón, et. al. *Factores que desencadenan la muerte neuronal en enfermedades neurodegenerativas* [en línea]. Revista de Neurobiología 1998; 26 (152): 554-560, p 556 [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.virtualmedia.es/santonja/diet/dietglos.html>>.
- [76] Laboratorio de Neurofisiología. *Excitotoxicidad, glutamato y médula espinal* [en línea]. Venezuela: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Valencia [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uc.edu.ve/fsc/labneu/>>.
- [77] INSM. *Glosario de términos NSM* [en línea]. Instituto de Neurociencias y Salud Mental, Programa de Altos Estudios Universitarios en Neurociencias y Salud Mental, Copyright © 2001 [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.insm.es/glosariogr/glosarionsm/terminos/>>.
- [78] *Enzime oxi*, Memoria descriptiva [en línea]. [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.cervantes.to/iridología/enzimeoxi.html>>.
- [79] Biopsicología.net. Participación plástica y funcional, *Sinapsis* [en línea]. [citado 26 octubre 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_8.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_8.html)>.
- [80] *IV. La sinapsis: estructura y función* [en línea]. [citado 26 octubre 2002]. Disponible en World Wide Web:

- <[http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/sec\\_9.htm](http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/sec_9.htm)>.
- [81] *El proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos* [en línea]. [citado 26 octubre 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<<http://donacion.organos.ua.es/proceso/extraccion.htm>>.
- [82] *Técnica quirúrgica en la donación de órganos* [en línea]. [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<<http://donacion.organos.ua.es/proceso/manual/intervencion.htm>>.
- [83] Instituto Milenio. *Conceptos básicos en transducción de señales* [en línea]. Instituto Milenio, Proyecto Semilla [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<[http://www.semillasmilenio.cl/biologia\\_celular/transduccion/2clase.htm](http://www.semillasmilenio.cl/biologia_celular/transduccion/2clase.htm)>.
- [84] *Receptores, Proteínas y segundos mensajeros* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<[http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/28/htm/sec\\_6.htm](http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/28/htm/sec_6.htm)>.
- [85] Mejía G., Carlos. *Drogas ionotrópicas en el nuevo milenio* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<<http://www.scare.org.co/Publicaciones/Recursos/RCA%20No.%202000/DROGAS%20INOTROPICAS%20EN%20EL%20NUEVO%20MILENIO.htm>>.
- [86] *Topicidad* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<<http://www.ic.ac.uk/GLC/est/este7.html>>.
- [87] *Glosario Renal* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World wide Web:  
<[http://ar.geocities.com/anatomia\\_basical/glosrenal.htm](http://ar.geocities.com/anatomia_basical/glosrenal.htm)>.
- [88] *Glosario* [en línea]. [citado 14 julio 2002]. Disponible en World Wide Web:  
<<http://www.bvs.org.ve/u.html>>.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abellán, Tomás, Chincilla, R., Galindo, N., et al. *New oxazinone and pyrazinone derivatives as charal reagents for the asymmetric synthesis of alfa-aminoácidos* [en línea]. Artículo. España: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.ioc.tuwien.ac.at/ichc/abstracts/IL-29.pdf>>.
- [2] Alva, Raúl. *Aminoácidos Esenciales* [en línea]. México: Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, última actualización 07/02/2002 [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.encolombia.com/obstetricia50399embarazo2.htm>>.
- [3] Cláudia, Ana; et al. *Agonistas adrenérgicos* [en línea]. Brasil [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.terravista.pt/bilene/6447/Adr.htm>>.
- [4] Basabe, Beatriz. *Funciones de la vitamina C en el metabolismo del colágeno* [en línea]. Cuba: Rev Cubana Aliment Nutr 2000;14(1):46-54 [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol14\\_1\\_00/ali0700.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol14_1_00/ali0700.htm)>.
- [5] Biopsicología.net. *Glosario n2* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.biopsicologia.net/main.php4?gr=n2>>.
- [6] Biologia Total. *Citologia* [en línea]. Brasil [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biologiatotal.com.br/Visitantes/Citologia/citologia\\_aminoacidos.htm](http://www.biologiatotal.com.br/Visitantes/Citologia/citologia_aminoacidos.htm)>.
- [7] Biopsicología.net. *Participación plástica y funcional* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML\\_128.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/pintarPageHTML_128.html)>.
- [8] Byrne, David. *Relativa às substâncias que podem ser adicionadas, para fins nutricionais específicos, aos géneros alimentícios destinados a u,a alimentação especial* [en línea]. Bruselas: Directiva 2001/15/CE Da Comissão, Journal Oficial das Comunidades Europeias, 15/02/2001 [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/df/df02\\_pt.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/df/df02_pt.pdf)>.
- [9] Cáceres, Aglae; Muñoz, Jorge. *Tiamina* [en línea]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas, MEDIREC [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol1\\_1\\_97/san05197.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol1_1_97/san05197.pdf)>.
- [10] Calaza, María Isabel. *Síntesis enantioespecífica de  $\alpha$ -aminocetonas a partir de  $\alpha$ -aminoácidos y preparación y aplicación sintética de compuestos  $\alpha$ -alcoxi- $\beta$ -amino-organolíticos* [en línea]. Resumen Tesis Doctoral. España: USC [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.usc.es/spubl/calazae.htm>>.
- [11] Castañeda, Jorge. "Acuerdo que establece las reglas para la presentación de solicitudes ante el instituto mexicano de la propiedad industrial", *Derechos de propiedad intelectual* [en línea]. México: Sistema de Información sobre Comercio Exterior (SICE), Legislación Nacional - México [citado 13 junio 2002].

- Disponible en World Wide Web:  
 <[http://www.sice.oas.org/int\\_prop/nat\\_leg/Mexico/gRPSips1.asp](http://www.sice.oas.org/int_prop/nat_leg/Mexico/gRPSips1.asp)>.
- [12] Cerchiaro, G., Bacarat, J., Brito, L. *Uso do forno de microondas em síntese orgânica: preparação de amidas* [en línea]. Brasil: Departamento de Química Orgánica Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://www.sbj.org.br/ranteriores/23/resumos/0391/index.html>>.
- [13] Dancesafe.org. *Actuación del éxtasis en el cerebro* [en línea]. Última modificación 10/08/2001 [citado 15 abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://213.4.15.92:8080/extasis.htm>>.
- [14] Dietasana. *Los Aminoácidos* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.bioenergetica.org/dietasana/aminoaci.html>>.
- [15] EHU. *Clasificación de los Aminoácidos* [en línea]. España [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://www.ehu.es/biomoleculas/AA/aa3.htm>>.
- [16] Encolombia. *El Receptor y el Mecanismo de acción de la LHRH* [en línea]. Colombia [citado 09 abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://www.encolombia.com/medicina/ginecologia/obste52101-aplicaciones1.htm>>.
- [17] Fox, Mary Ann; Whitesell, James K. *Química Orgánica*. 2<sup>da</sup> Edición Addison Wesley Logman, México 2000.
- [18] García, José Luis. *Glutamina, arginina y aminoácidos ramificados en la sepsis* [en línea]. Hospital Naval de San Carlos, San Fernando [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://membres.lycos.fr/trinche/GLUTAMINA.html>>.
- [19] Giménez-Arnau, A. *Neurobiología y neurotransmisores cutáneos* [en línea]. Actualidad Dermatológica, Temas Dermatológicos Monográficos Comentados [citado abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://www.RECUPERAR>>.
- [20] INSA, Carlos. 6. Neurotransmisores, *Los tres cerebros* [en línea]. Argentina: Buenos Aires, Medicina Energética, acumpuntura-organ.com [citado 15 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.acupuntura-organ.com.ar/cerebro6.htm>>.
- [21] Instituto de Ciências da Saúde (ICS). *Roteiro para elaboração de monografias* [en línea]. Brasil: Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia (UFBA) [citado 06 abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <<http://www.geocities.com/bioquimicaplicada/monografias.htm>>.
- [22] IQB. Neurotransmisores y Receptores, *Curso de Bioquímica con correlaciones clínicas* [en línea]. [citado 09 abril 2002]. Disponible en World Wide Web:  
 <[http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01\\_31.htm](http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01_31.htm)>.
- [23] IQB. Receptores al Glutamato y Aminoácidos Excitatorios, *Curso de Bioquímica con correlaciones clínicas* [en línea]. [citado 09 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01\\_32.htm](http://www.iqb.es/CBasicas/Bioquim/Cap9/C9S01_32.htm)>.
- [24] Juarist, Eusebio. *Un camino marcado por la curiosidad, la obstinación y la casualidad* [en línea]. México: Departamento de Química del Cinvestav, Publicación: Avance y Perspectiva vol. 20 [citado 27 marzo 2002]. Disponible en

World Wide Web:

<<http://cinvestav.mx/publicaciones/avayper/sepoct/JUARISTI.pdf>>.

- [25] Malgor-Valsecia. *Drogas adrenérgicas o simpaticomiméticas* [en línea]. Argentina: UNNE [citado 17 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacologia/volumen%20I/CAP10%20SIMP MIMETICO.pdf>>.
- [26] Mora, Francisco, et al. *Ácido Glutámico e interacción de neurotransmisores* [en línea]. España: Simposio Internacional, Madrid 24-25 noviembre 1998 - Fundación Ramón Areces [citado 15 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.fundacionareces.es/acido\\_glutamico\\_98.htm](http://www.fundacionareces.es/acido_glutamico_98.htm)>.
- [27] Neurotransmisores. *Comunicación neuronal* [en línea]. [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.biopsicologia.net/fiches/pintarPageHTML\\_5.html](http://www.biopsicologia.net/fiches/pintarPageHTML_5.html)>.
- [28] Nacional Human Genome Research Institute. *Glossary of Genetic Terms* [en línea]. [citado 02 mayo 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary/pub\\_glossary.cgi](http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary/pub_glossary.cgi)>.
- [29] Nutrinfo.com. *Glutamato monosódico* [en línea]. [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.nutrinfo.com.ar/politica/monogra/glut.doc>>.
- [30] Porter, James R., Wirschun, Wolfgang G., Kuntz, Kevin W., et al. *Ti-Catalyzed Regio- and Enantioselective Síntesis of Unsaturated  $\alpha$ -Amino Nitriles, Amides, and Acids. Catalyst Identification through Screening of Parallel Libraries* [en línea]. USA: Department of Chemistry, Merkert Chemistry Center Boston College, Chestnut Hill, Massachusetts 02467, 29 noviembre 1999 [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://ch03.bc.edu/Department/Faculty/hoveyda/publications/JACS00%202657.pdf>>. También disponible en *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2657-2658.
- [31] Pontificia Universidad Católica de Chile. “Células y su biología”, *Estructura, desarrollo y funciones del sistema nervioso* [en línea]. Chile: Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile [citado 15 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.puc.cl/sw\\_educ/neurociencias/html/men02.html](http://www.puc.cl/sw_educ/neurociencias/html/men02.html)>.
- [32] Saborsabor.com. *Los alimentos y tu estado de ánimo* [en línea]. 22/03/2002 [citado 15 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.saborsabor.com/print\\_noticia.asp?newsid=312](http://www.saborsabor.com/print_noticia.asp?newsid=312)>.
- [33] Santana, Bianca. *Metabolismo oxidativo dos aminoácidos* [en línea]. Brasil: Universidade Iguazu [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.medstudents.com.br/content/resumos/oxidacao\\_aa.doc](http://www.medstudents.com.br/content/resumos/oxidacao_aa.doc)>.
- [34] Sarría, Antonio; Del Río, José. *Nutrientes básicos en los alimentos* [en línea]. España: SeminarioNet “Foro Abierto”, Master en Alimentación y Dietoterapia en el niño y el Adolescente, Universidad de Zaragoza [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <[http://wzar.unizar.es/curso/nutricion/foronet/fo\\_n1/1.html](http://wzar.unizar.es/curso/nutricion/foronet/fo_n1/1.html)>.
- [35] SBQ-23 Reunión Anual. *Resumos* [en línea]. Brasil [citado 23 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.s bq.org.br/ranteriores/23/resumos/>>.

- [36] University of Edinburgh. The Nitrogen cycle and Nitrogen fixation, *The Microbial World* [en línea]. United King: The University of Edinburgh [citado 19 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/microbes/nitrogen.htm>>.
- [37] UCM. *¿Qué es una proteína?* [en línea]. España [citado 12 abril 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://solea.quim.ucm.es/res/prot-2/proteina.html>>.
- [38] Universidad Jaume I. Síntesis diastereoselectiva, síntesis asimétrica, inhibidores enzimáticos, aminoácidos peptidomiméticos, *Síntesis de Compuestos Químicos* [en línea]. España: Oferta científico-técnica de la UJI. Grupo 022 [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://sic.uji.es/ocit/grups/grup22.html>>.
- [39] Universidad de Navarra. “Metabolismo Microbiano”, *Microbiología industrial* [en línea]. España [citado 12 junio 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.unavarra.es/genmic/metabolismo/metab-01.htm>>.
- [40] Universidad de Rioja. *Síntesis de alfa-aminoácidos conformacionalmente restringidos análogos de fenilalanina a partir de la reacción de Diles-Alder entre (Z)-2-fenil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y los dienos: 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 1,3-butadieno* [en línea]. España: Universidad de Rioja [citado 25 marzo 2002]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.unirioja.es/dptos/dq/qo/tesis.htm>>.
- [41] ISO 690-2. *Cómo citar documentos electrónicos* [en línea]. España: Norma ISO 690-2 SO/TC 46/SC 9 (1997) [citado 19 octubre 2001]. Disponible en World Wide Web: <[http://www.ucm.es/info/dptoants/ateneo/manual/como\\_citar\\_documentos\\_elec.htm](http://www.ucm.es/info/dptoants/ateneo/manual/como_citar_documentos_elec.htm)>.
- [42] ISO 7144 UNE50-136. *Documentación. Presentación de tesis y documentos similares*.
- [43] Mari, José A. *Manual de Redacción Científica* [en línea]. 4ª ed. Puerto Rico: Departamento de Biología, Universidad de Puerto Rico, Mayagüez, 2001 [citado 19 octubre 2001]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.caribjsci.org/epub1/>>.
- [44] Sierra, Restituto. *Tesis doctorales y trabajos de investigación científica*. España: Editorial Paraninfo 1995.

## CAPÍTULO VI

### 6. ANEXOS

Anexo N° 1.- Metabolismo Microbiano.

Anexo N° 2.- Características de los aminoácidos.

Anexo N° 3.- Ciclo de Nitrógeno.

Anexo N° 4.- Reacción de Mitsunobu.

Anexo N° 5.- Síntesis de Norepinefrina y Epinefrina.

Anexo N° 6.- Síntesis de Norepinefrina y Epinefrina.

Anexo N° 7.- Síntesis de Piroglutamato de etilo a partir de ácido L-Glutámico.

Anexo N° 8.- Adición de Michael.

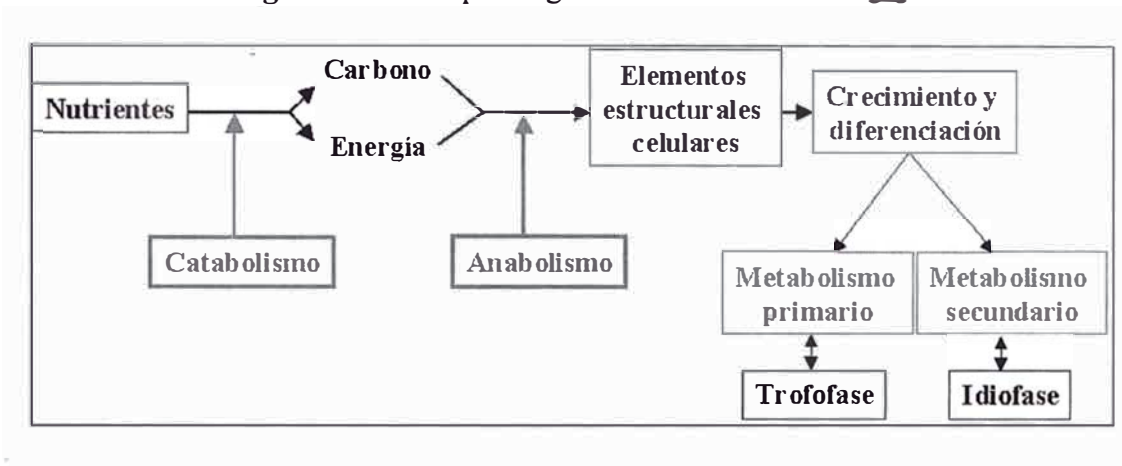


## ANEXO N° 1

### METABOLISMO MICROBIANO

Llamamos metabolismo, al conjunto de reacciones de un organismo[3]. Para los microorganismos con los que vamos a trabajar, normalmente quimiohetero-(organo)-trofos, podemos hacer el siguiente esquema general del metabolismo:

**Figura N° 5.-** Esquema general del metabolismo [3].



Los microorganismos son sistemas que necesitan una gran cantidad de energía para mantenerse ordenados. Esta energía se obtiene de la oxidación de compuestos orgánicos reducidos. Los nutrientes proporcionan esos compuestos reducidos y, en el curso de la oxidación, se libera energía (que se acumula en forma de moléculas almacenadoras de energía, especialmente el ATP) y se producen elementos estructurales que servirán para la construcción de nuevas células (crecimiento y diferenciación).

Al proceso por el que se obtiene energía y elementos estructurales básicos a partir de nutrientes se le denomina **catabolismo** y al que utiliza la energía obtenida en el catabolismo para sintetizar nuevos componentes celulares se le denomina **anabolismo**.

Es importante tener en cuenta que aunque se estudie de forma separada el anabolismo y el catabolismo, ambos tipos de procesos ocurren simultáneamente de forma que conforme se van produciendo elementos estructurales y energía en el catabolismo, esos elementos se usan para formar nuevos componentes celulares en procesos anabólicos.

A los productos metabólicos generados durante el catabolismo y el anabolismo que tiene lugar durante el crecimiento (trofofase) se les denomina **metabolitos primarios** y su producción es paralela al crecimiento celular. Por el contrario, los productos metabólicos que se acumulan cuando no hay crecimiento sino diferenciación celular (idiofase), se les denomina **metabolitos secundarios**. En general, puede decirse que los metabolitos secundarios se producen después de que se han producido los primarios; aunque en ciertas condiciones (como en cultivo continuo) se pueden producir simultáneamente.

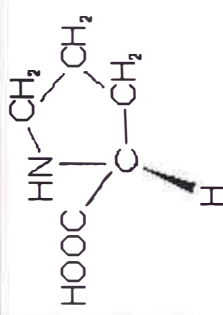
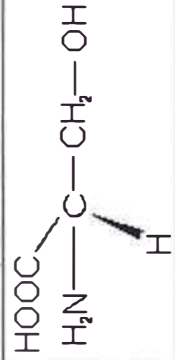
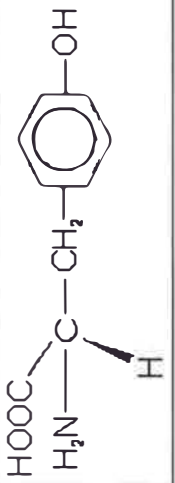
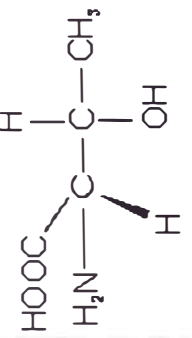
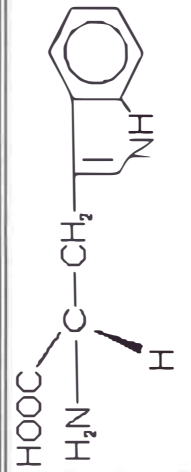
Es conveniente considerar el metabolismo como un flujo de materia reducida que puede oxidarse para la producción de energía o utilizarse para la biosíntesis de nuevos elementos estructurales. No todo el carbono presente en los nutrientes va a oxidarse completamente ya que parte se utilizará para sintetizar nueva biomasa. Por otra parte, no todo el carbono de los nutrientes se utiliza para la producción de biomasa y, por consiguiente, el rendimiento es siempre inferior a la unidad (en torno al 50% en muchos casos).

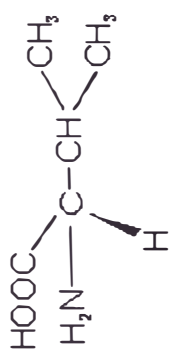
**ANEXO N° 2**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS AMINOÁCIDOS**



Cisteína	CYS	C	103.15	135	108.5	9.1-9.5	5.02	muy alta	-	5.0	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{SH} \\   \\ \text{H} \end{array}$
Fenilalanina	PHE	F	147.18	210	189.9	-	5.91	2.965	-	5.5	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H} \end{array}$
Glicina	GLY	G	57.05	75	60.1	-	6.064	24.99	1.607	6.0	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$
Ácido glutámico	GLU	E	129.12	190	138.4	4.6	3.08	0.864	1.460	3.2	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\   \\ \text{H} \end{array}$
Glutamina	GLN	Q	128.14	180	143.8	-	-	2.5	-	5.7	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \\   \\ \text{H} \end{array}$

Histidina	HIS	H	137.14	195	153.2	6.2	7.64	4.19	-	7.6	
Isoleucina	ILE	I	113.16	175	166.7	-	6.038	4.117	-	6.0	
Leucina	LEU	L	113.16	170	166.7	-	6.036	2.426	1.191	6.0	
Lisina	LYS	K	128.17	200	168.6	10.4	9.47	muy alta	-	9.7	
Metionina	MET	M	131.19	185	162.9	-	5.74	3.381	1.340	5.7	

Prolina	PRO	P	97.12	145	112.7	-	6.3	162.3	-	6.3	
Serina	SER	S	87.08	115	89.0	-	5.68	5.023	1.537	5.7	
Tirosina	TYR	Y	163.18	230	193.6	9.7	5.63	0.0453	1.456	5.7	
Treonina	THR	T	101.11	140	116.1	-	-	muy alta	-	5.6	
Triptófano	TRP	W	186.12	255	227.8	-	5.88	1.136	-	5.9	

Valina	VAL	V	99.14	155	140.0	-	6.002	8.85	1.230	6.0	
--------	-----	---	-------	-----	-------	---	-------	------	-------	-----	---

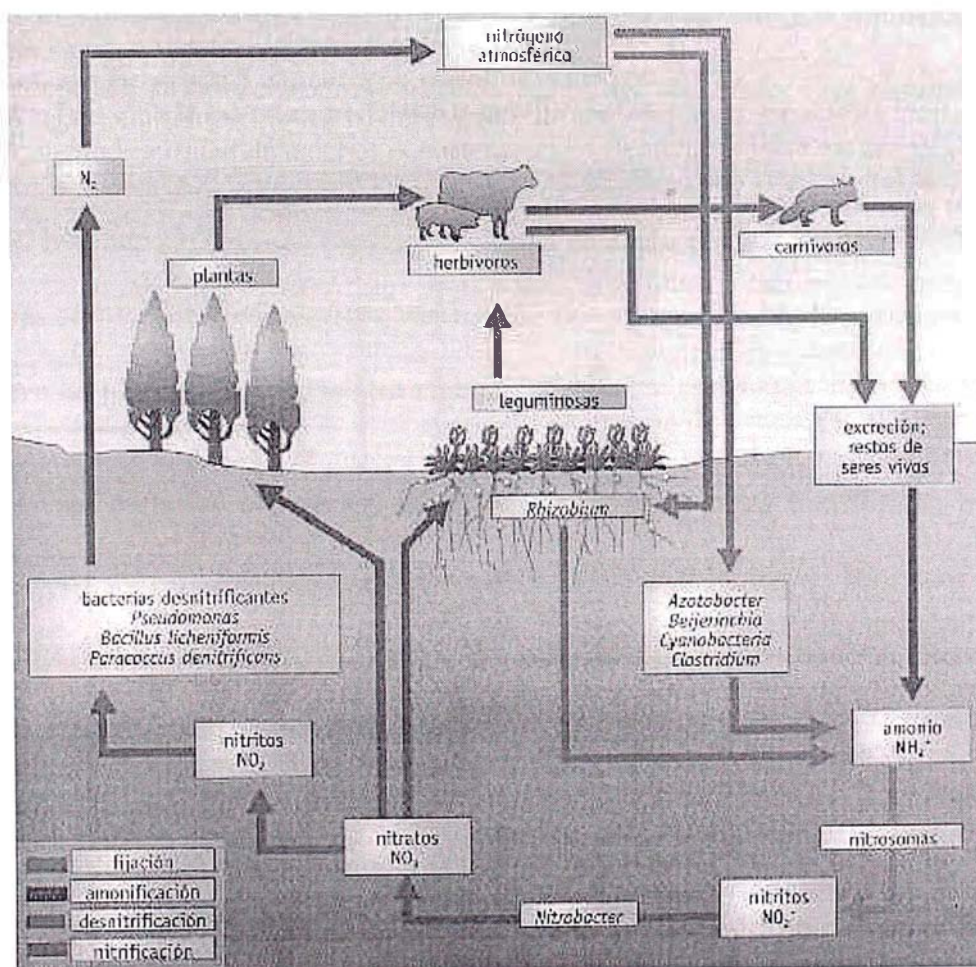
Fuente: Adaptación de [17], [32], y [62].



### ANEXO N° 3 CICLO DEL NITRÓGENO

Los organismos emplean el nitrógeno en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos (ADN y ARN) y otras moléculas fundamentales del metabolismo. Su reserva fundamental es la atmósfera, en donde se encuentra en forma de  $N_2$ , pero esta molécula no puede ser utilizada directamente por la mayoría de los seres vivos (exceptuando algunas bacterias) [63].

Figura N° 6.- Ciclo del Nitrógeno [63].



Esas bacterias y algas cianofíceas que pueden usar el  $N_2$  del aire juegan un papel muy importante en el ciclo de este elemento al hacer la fijación del nitrógeno. De esta forma convierten el  $N_2$  en otras formas químicas (nitratos y amonio) asimilables por las plantas.

El amonio ( $NH_4^+$ ) y el nitrato ( $NO_3^-$ ) lo pueden tomar las plantas por las raíces y usarlo en su metabolismo. Usan esos átomos de N para la síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos. Los animales obtienen su nitrógeno al comer a las plantas o a otros animales.

En el metabolismo de los compuestos nitrogenados en los animales acaba formándose ión amonio que es muy tóxico y debe ser eliminado. Esta eliminación se hace en forma de amoniaco (algunos peces y organismos acuáticos), o en forma de urea (el hombre y otros mamíferos) o en forma de ácido úrico (aves y otros animales de zonas secas). Estos compuestos van a la tierra o al agua de donde pueden tomarlos de nuevo las plantas o ser usados por algunas bacterias.

Algunas bacterias convierten amoniaco en nitrito y otras transforman este en nitrato. Una de estas bacterias (*Rhizobium*) se aloja en nódulos de las raíces de las leguminosas (alfalfa, alubia, etc.) y por eso esta clase de plantas son tan interesantes para hacer un abonado natural de los suelos.

Donde existe un exceso de materia orgánica en el mantillo, en condiciones anaerobias, hay otras bacterias que producen desnitrificación, convirtiendo los compuestos de N en  $N_2$ , lo que hace que se pierda de nuevo nitrógeno del ecosistema a la atmósfera.

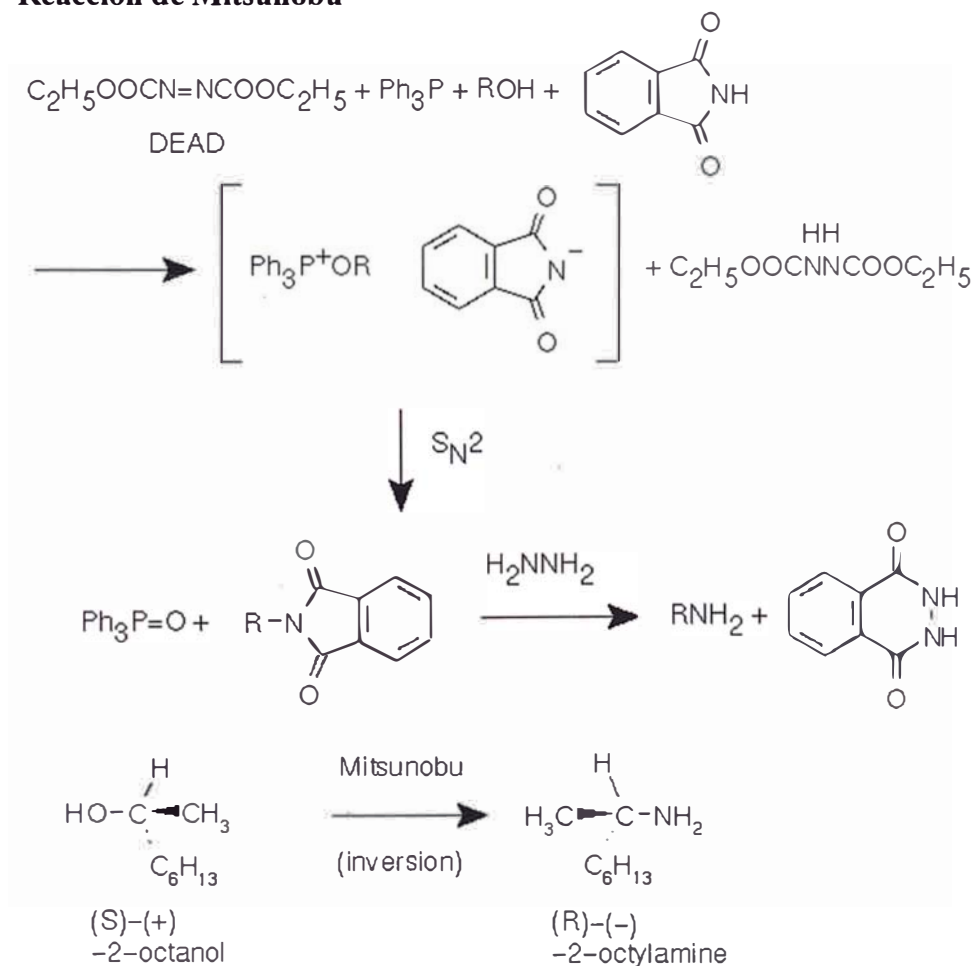
A pesar de este ciclo, el N suele ser uno de los elementos que **escasean** y que es factor limitante de la productividad de muchos ecosistemas. Tradicionalmente se han abonado los suelos con nitratos para mejorar los rendimientos agrícolas. Durante muchos años se usaron productos naturales ricos en nitrógeno como el guano o el nitrato de Chile. Desde que se consiguió la síntesis artificial de amoníaco por el proceso Haber fue posible fabricar abonos nitrogenados que se emplean actualmente en grandes cantidades en la agricultura. Su mal uso produce, a veces, problemas de contaminación en las aguas: la eutrofización.

## ANEXO N° 4

### REACCIÓN DE MITSUNOBU

La reacción de Mitsunobu, realiza una conversión estereoespecífica de un alcohol a una amina primaria con inversión de la configuración [43]. El alcohol se trata con el trifenilfosfano, dietilazodicarboxilato (DEAD) y generalmente, ftalamida, seguido por hidrazinólisis.

#### Reacción de Mitsunobu

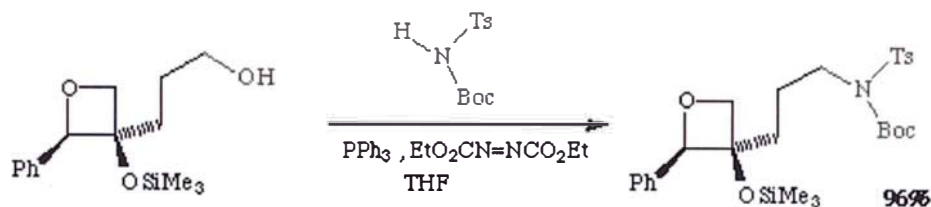


## Referencias:

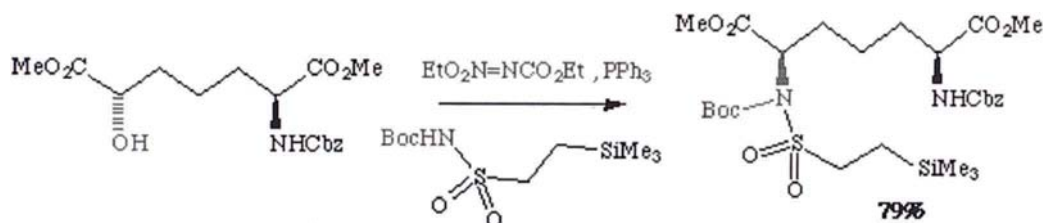
1. Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 679.
2. Hughes, D. L. *Org. React.* 1992, *42*, 335-656. (Review: "The Mitsunobu Reaction")

## Ejemplos recientes [44]:

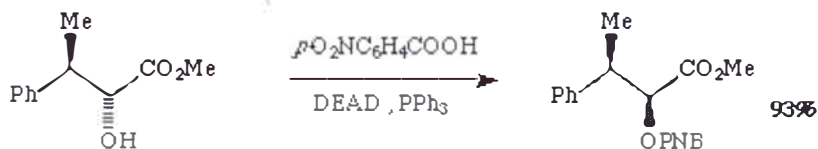
- Bach, T.; \* Kather, K.; Kramer, O. *J. Org. Quím.*, 1998, *63*, 1910-1918.



- Gao, Y.; Carril-Campana, P.; Vederas, J.C. \* *J. Org. Quím.*, 1998, *63*, 2133-2143.



- Pasto, M.; Moyano, A.; Pericas, M.A.; \* Riera, A. \* *J. Org. Quím.*, 1997, *62*, 8425-8431.



- Nicolaou, K.C.; \* Boddy, C.N.C.; Natarajan, S.; Yue, T.-y.; Li, H.; Bräse, S.; Ramanjulu, J.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, *119*, 3421-3422.

## ANEXO N° 5

### RECEPTORES

Entre los receptores mejor caracterizados, se encuentran las proteínas regulatorias [64], que median la acción de señales endógenas (v.g. neurotransmisores, hormonas, autacoides). Entre otros tipos de receptores podemos nombrar: enzimas (v.g. dihidrofolatoreductasa: receptor para la droga antineoplásica methotrexate), las proteínas de transporte (v.g.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa: receptor de membrana para glucósidos cardiotónicos), y las proteínas estructurales (v.g. tubulina: receptor del agente antiinflamatorio colchicina), ver ejemplo de receptor Figura N° 7.

Los receptores, entre otras cosas, permiten establecer las siguientes relaciones conceptuales [64]: determinan relaciones cuantitativas, determinan conceptos de afinidad y eficacia y permiten caracterizar los conceptos de agonismo y antagonismo.

- **Determinan relaciones cuantitativas:** Una de las primeras cosas a tener en cuenta en relación al tema del que nos ocupamos, es que los receptores (y por lo tanto los conceptos asociados a dicho término) determinan en gran medida las relaciones cuantitativas que ejercen las drogas. Esto queda ilustrado en el siguiente gráfico (Figura N° 8), denominado del tipo curva dosis-respuesta. Como se puede apreciar en la curva de la izquierda, se ha graficado en las abscisas la concentración creciente de una droga, de izquierda a derecha, en tanto las ordenadas señalan el efecto, también creciente de dicha droga hipotética. A medida que se incrementa la dosis (C), también se va incrementando proporcionalmente la respuesta (E), hasta que se llega a una

meseta en donde a pesar de que se incremente la dosis la respuesta no aumentará. El punto en el cual se alcanza el máximo de la respuesta para la droga en cuestión se denomina E máximo ( $E_{max}$ ). Por otra parte, la C en la que se alcanza la mitad del  $E_{max}$  se denomina EC50. Sin embargo, lo dicho no nos dice nada acerca de receptores. Sin embargo, si vemos la curva de la derecha (Figura N° 6), es, sin ninguna duda, muy similar a la que acabamos de mencionar, y sin embargo está haciendo referencia a otro tema: la ordenada representa esta vez la cantidad de receptores (B) que están ocupados a cada concentración dada (C) de una droga determinada. Nuevamente podemos decir que existe algo llamado B máximo ( $B_{max}$ ), que representa la C en la que la totalidad de los receptores presentes capaces de generar una respuesta están ocupados por su ligando, en tanto el  $K_D$  representa la C en la cual la mitad de los receptores están ocupados. La forma de una y otra curva nos hacen prestar atención, fundamentalmente, al hecho que a través de su parecido podemos comenzar a sospechar la existencia de una íntima relación entre la concentración de una droga, los receptores que posee el organismo para esa droga, y el efecto que se obtendrá de la utilización de la misma.

- **Determinan conceptos de afinidad y eficacia:** (ver Figura N° 9).
- **Permiten caracterizar los conceptos de agonismo y antagonismo:** (ver Figura N° 10).

Figura N° 7.- Ejemplo de un receptor (modelo hipotético) de acetilcolina.

Fuente: Tomado de [65].

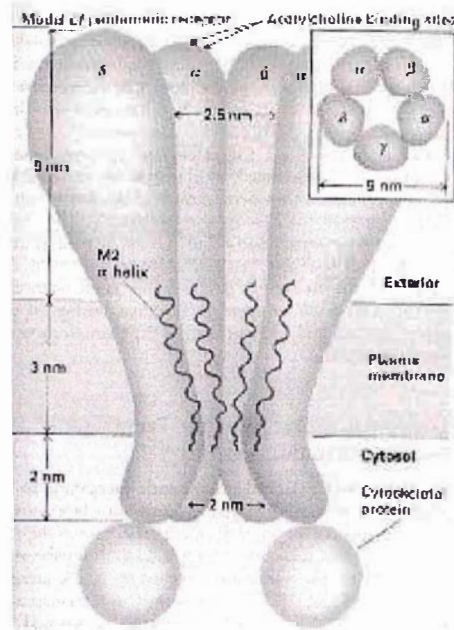


Figura N° 8.- Curva dosis-respuesta.

Fuente: Tomado de [64].

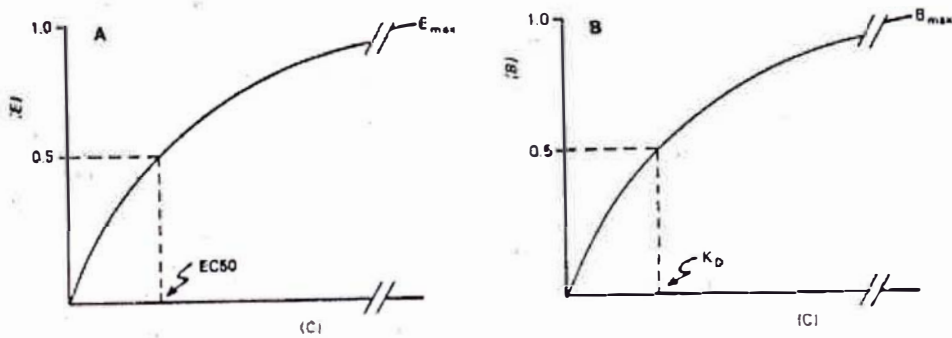




Figura N° 9.- Afinidad del complejo AR por el Transductor.

Fuente: Tomado de [64].

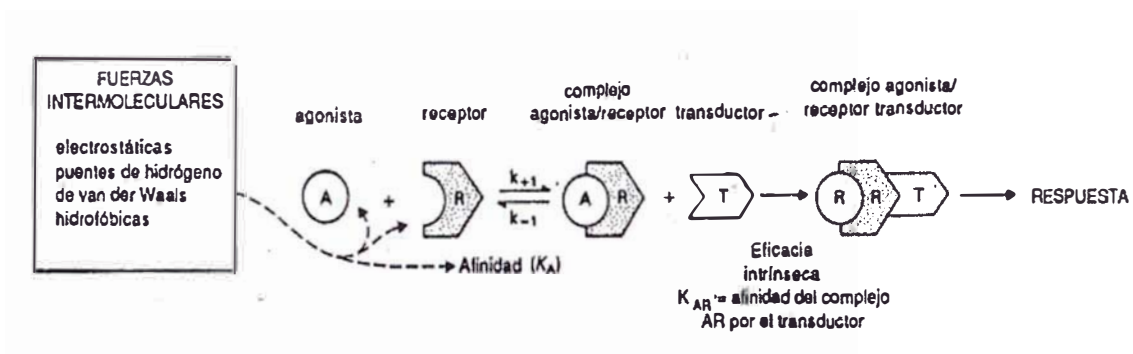
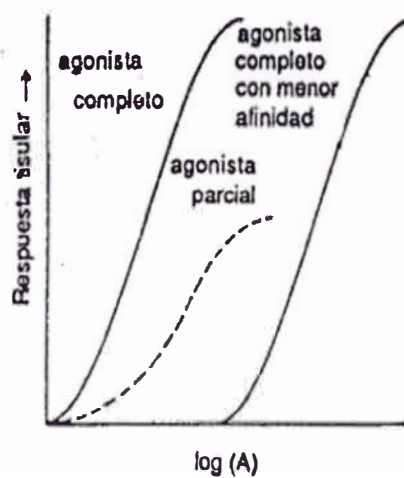


Figura N° 10.- Curva agonistas - respuesta tisular.

Fuente: Tomado de [64].



## ANEXO N° 6

### SÍNTESIS DE NOREPINEFRINA Y EPINEFRINA

La epinefrina, norepinefrina y dopamina son neurotransmisores que contienen la estructura de catecol (2,3-dihidroxibenceno) y son sintetizadas a partir de la tirosina [66]. Los nervios que sintetizan y usan la epinefrina y la norepinefrina se denominan adrenérgicos. La relación entre estas sustancias radica en que Dopamina es precursor de norepinefrina o Noradrenalina, y esta a su vez de epinefrina o Adrenalina.(uno es metabolito del otro) [67].

Todas las catecolaminas derivan de la tirosina: el primer paso de la síntesis de las catecolaminas es la introducción de un segundo hidroxilo en el anillo aromático de la tirosina lo que se consigue por medio de una enzima denominada tirosina hidroxilasa.

La dopamina es producida por la acción de la DOPA-descarboxilasa sobre la DOPA. La dopamina está ampliamente distribuída por todo el cerebro, pero predomina en la sustancia negra del encéfalo, área que desempeña un importante papel en los movimientos corporales. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra degeneran produciendo la disfunción característica de esta enfermedad. La enfermedad de Parkinson se trata con DOPA o administrando agentes que impiden la degradación de las catecolaminas

El proceso de síntesis involucra seis etapas [58]:

**Primera etapa.** Síntesis de norepinefrina:

La tirosina es transportada por un transportador acoplado al  $\text{Na}^+$  para dentro del axoplasma del neuróno adrenérgico, donde es hidroxilado a dihidroxifenilalanina (DOPA) de la tirosina hidroxilasa. Éste es el primer paso en la formación de norepinefrina. La DOPA es descarboxilada para formar la dopamina.

### **1. Segunda etapa.** Almacenamiento de norepinefrina en vesículas

La dopamina es transportada dentro de la vesícula sináptica por un sistema de transporte amina que también esta envuelto en la pre-formación de norepinefrina. Este sistema de transporte esa bloqueado por la reserpina). La dopamina es hidroxilada para formar la norepinefrina por la enzima dopamina beta-hidroxilasa. Una medula de adrenal, norepinefrina es metilada para producir epinefrina; ambas son estocadas en las células cromafin. La estimulación de una medula de adrenal libera 85% de epinefrina y 15% de norepinefrina.

### **2. Tercera etapa.** Liberación de epinefrina

Con un aumento del paso de ión calcio en la región extracelular al citoplasma de la neurona, ocurre exicitosa de las vesículas, liberando su contenido hacia el interior de la abertura sináptica. Esta liberación es bloqueada por la droga guatinidina.

### **3. Cuarta etapa.** Enlace con un receptor

La norepinefrina liberada de las vesículas difusas sinápticas cruza el espacio sináptico y se enlaza al receptor pos-sináptico en el órgano receptor o no receptor pre-sináptico del nervio terminal. El reconocimiento de norepinefrina por el receptor de membrana genera un evento en cascada dentro de la célula, resultando la formación del segundo mensajero intracelular como conector en la comunicación entre el

neurotransmisor y la acción generalizada dentro de la célula efectora. Los receptores adrenérgicos usan ambos sistemas de segundo mensajero (AMPC) y/o el ciclo fosfoinositol para transmitir la señal para dentro del efector.

#### **4. Quinta etapa. Remoción de norepinefrina**

La remoción de norepinefrina puede darse por tres caminos:

- Difundirse fuera del espacio sináptico y entrar en la circulación.
- Ser metabolizada por la metilasa derivadas de membrana de células pos-sinápticas asociadas a catecol metiltransferasa (COMT) en el espacio sináptico.
- Ser capturado por el sistema up-take que empuja la norepinefrina hacia dentro de la neurona (por la activación de sodio-potasio ATPase, que puede ser inhibida por antidepresivos como la imipramina, o por la cocaína).

#### **5. Sexta etapa. Destinos potenciales de recapturación de norepinefrina.**

Después de entrar al citoplasma de la neurona adrenérgica la norepinefrina puede ocuparse de una vesícula adrenérgica, via un sistema amino transporte, y ser secuestrada para la liberación de una u otra acción potencial o persistir en la protección. Alternativamente la norepinefrina puede ser oxidada por la monoamina oxidasa (MAO) presente en la mitocondria neuronal. Los productos inactivos del metabolismo de la norepinefrina son excretados por la orina como ácido vanilmandélico (VMA), metanefrina y normetanefrina.

Figura N° 11.- Etapas de síntesis de Norepinefrina y Epinefrina [67].

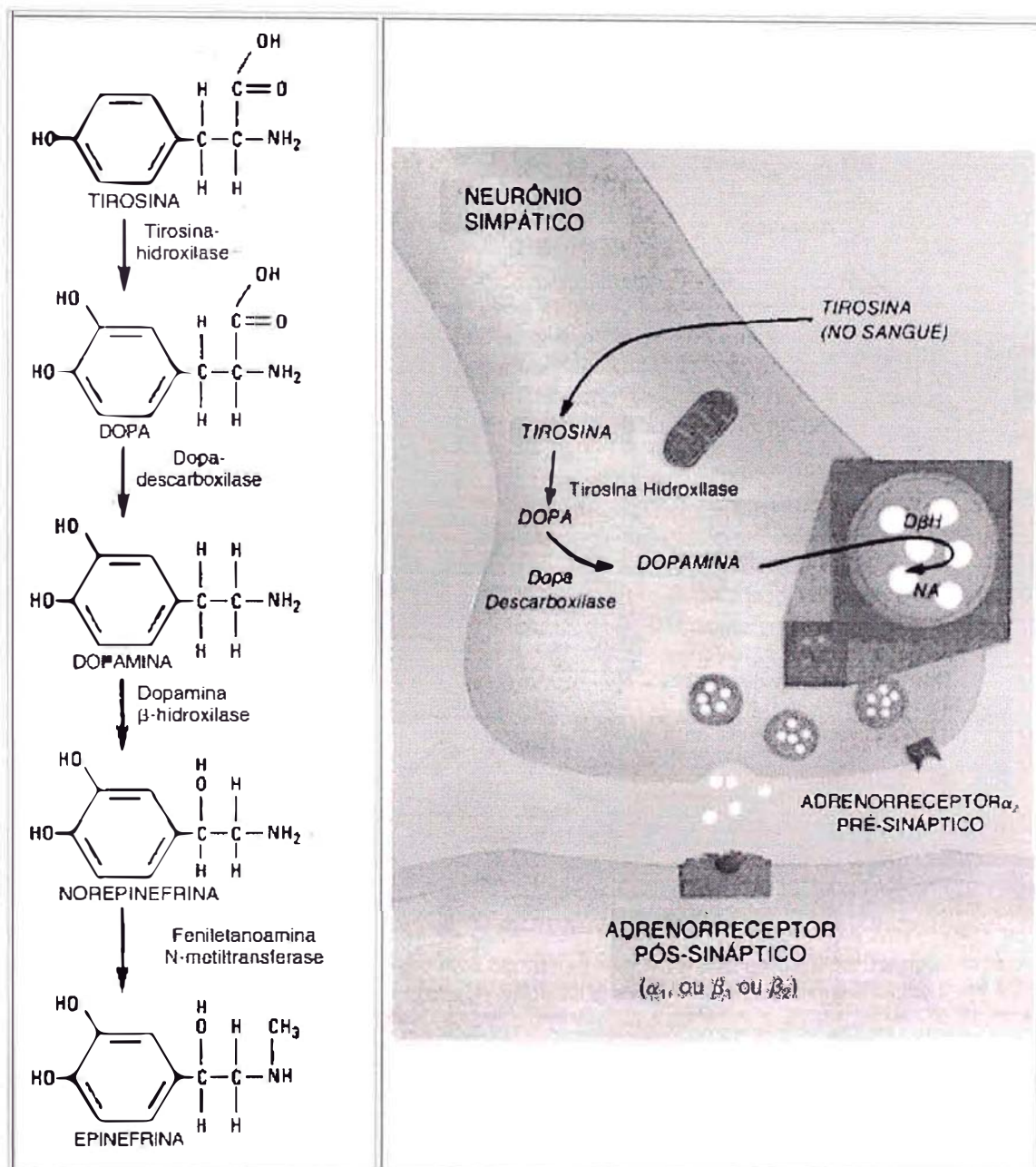
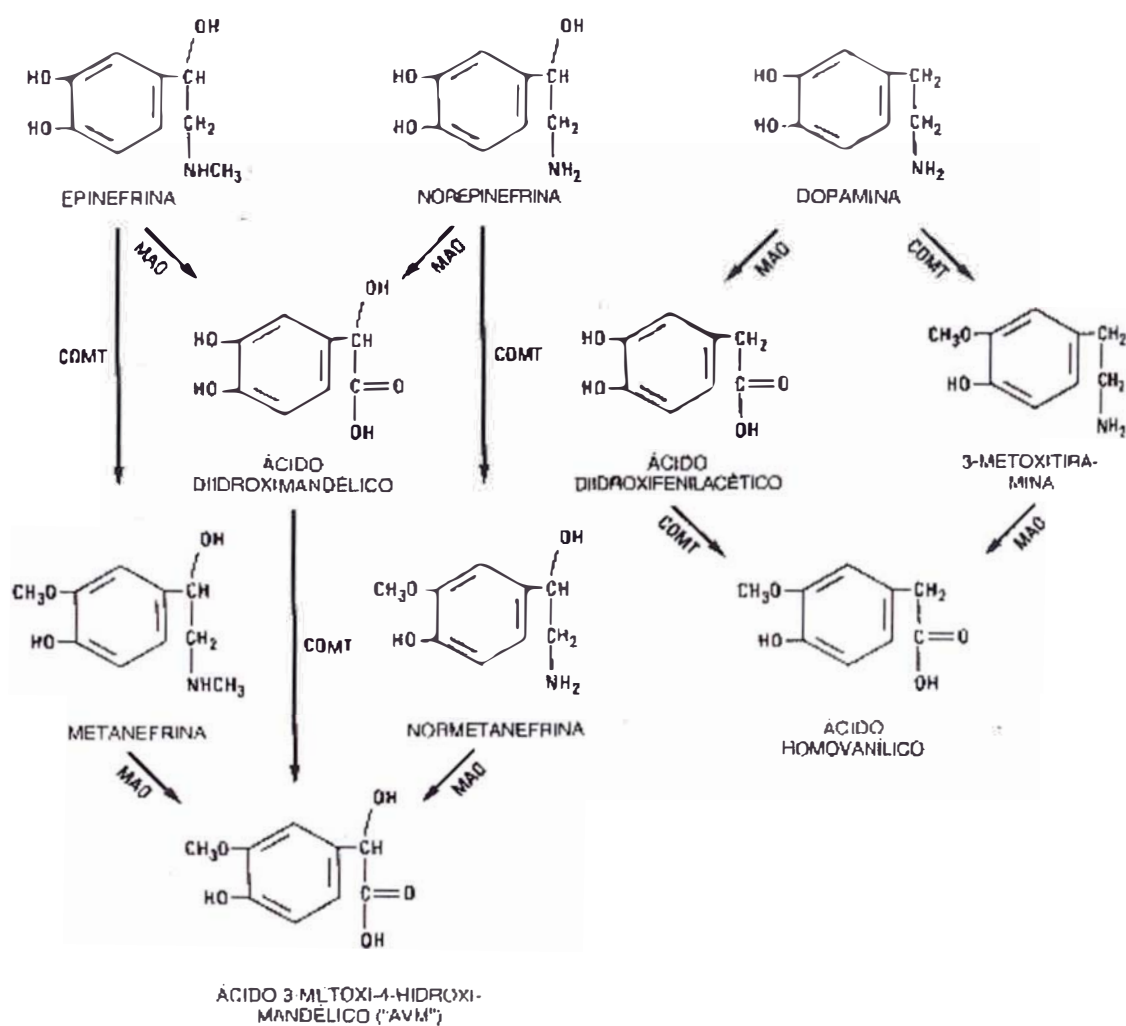
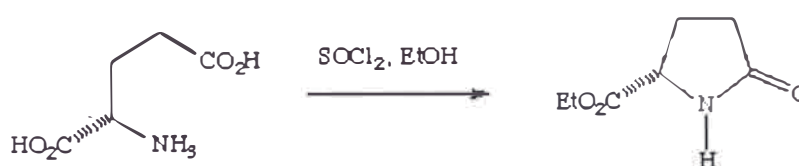


Figura N° 12.- Esquema del metabolismo de la Epinefrina y Norepinefrina [67].



**ANEXO N° 7**  
**SÍNTESIS DE PIROGLUTAMATO DE ETILO A PARTIR DE ÁCIDO**  
**L-GLUTÁMICO**

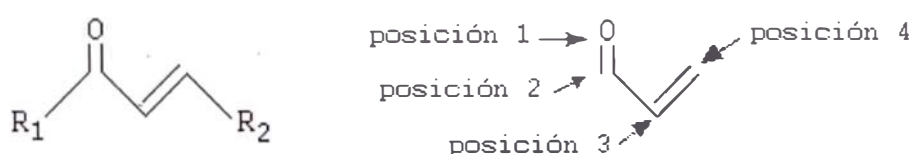
La síntesis de piroglutamato de etilo, a partir del ácido L-glutámico es presentada en la siguiente figura [68,69]:



Piroglutamato de etilo  
Etil 2-oxo-5-pirrolidinonacarboxilato  
5-oxoprolina etil ester

## ANEXO N° 8 ADICIÓN DE MICHAEL

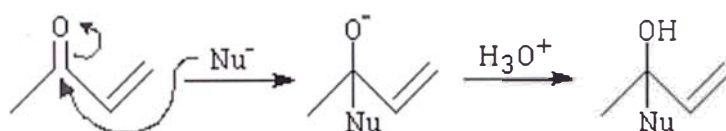
Los compuestos carbonílicos insaturados conjugados son aquellos compuestos que tienen un grupo carbonilo conjugado con un doble enlace, es decir, un grupo carbonilo y un doble enlace separados por un enlace simple [17]:



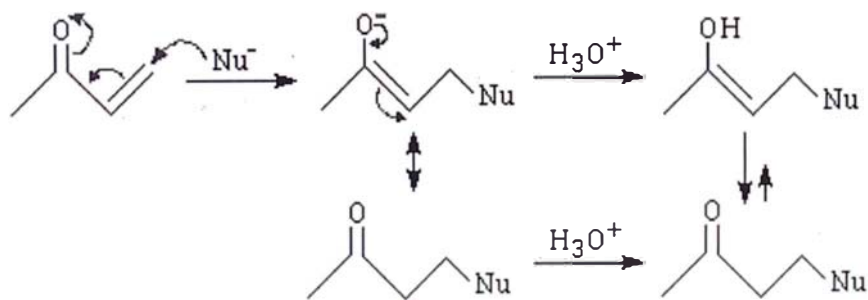
Estos compuestos se preparan principalmente mediante condensación aldólica.

Dada su reactividad puede sufrir adición 1,2 y 1,4.

La adición 1,2 puede representarse de la siguiente manera:

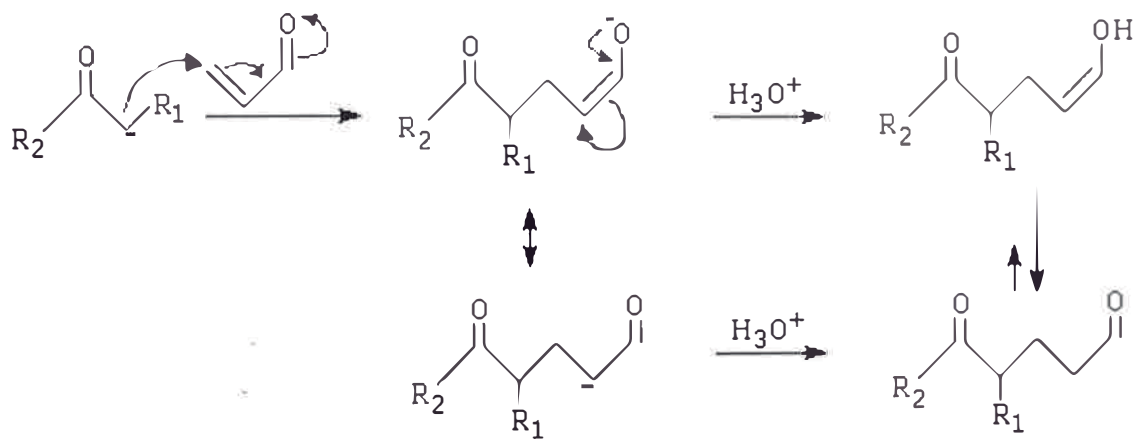


Asímismo, la adición 1,4 puede representarse de la siguiente manera:





La Adición Michael, es la adición 1,4 de un enolato a un compuesto carbonílico insaturado conjugado, produciéndose compuestos 1,5 dicarbonílicos:



## GLOSARIO

**Ácido Fólico.** Utilizado por el cuerpo para la síntesis de aminoácidos y neurotransmisores, especialmente importante durante el embarazo para prevenir defectos congénitos [70].

**Ácido Pantoténico.** Promueve el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y de las grasas; síntesis de la hemoglobina [70].

**Ácido úrico.** Producto del metabolismo proteico presente en la sangre y excretado por la orina [glosario renal].

**Adenosina de Trifosfato.** La molécula de la energía del cuerpo, liberada cuando se consumen las moléculas combustible [70].

**Agonistas.** Los agonistas de los receptores betaadrenérgicos son los mejores fármacos para aliviar los ataques repentinos de asma y prevenir los ataques que pueda causar el ejercicio [71]. Dichos broncodilatadores estimulan los receptores betaadrenérgicos para que dilaten las vías aéreas; algunos como la adrenalina, causan efectos secundarios como taquicardia, intranquilidad, dolor de cabeza y temblores musculares. Los broncodilatadores que actúan selectivamente sobre los receptores beta2-adrenérgicos, que se encuentran sobre todo en las células pulmonares, tienen pocos efectos en los demás órganos. Estos broncodilatadores, como el albuterol, causan menos efectos secundarios que los broncodilatadores que actúan sobre todos los receptores betaadrenérgicos.

**Agonistas.** Sustancias que activan los receptores adrenérgicos, directamente o indirectamente [58].

**Aminoácidos.** Ácidos orgánicos con Nitrógeno que forman las proteínas [70].

**Aminoácidos proteogénicos.** Ácidos orgánicos con Nitrógeno que forman las proteínas y que tienen centros estereogénicos.

**Anabólico.** Condición metabólica donde se sintetizan nuevas moléculas (Crecimiento) [70].

**Antagonistas.** Sustancias que bloquean o liberan los neurotransmisores para los receptores adrenérgicos.

**Antioxidantes.** Cualquier sustancia que impide la oxidación celular (destrucción) por radicales libres [70].

**Arginina.** Aminoácido esencial con efectos anabólicos y de apoyo al sistema inmunológico [70].

**BCCA's (Aminoácidos de cadena ramificada).** Leucina, Valina e Isoleucina se les denomina Aminos en "cadena ramificada", debido a su estructura molecular y son esenciales e importantes por sus efectos anti-catabólicos (preservadores del tejido muscular) [70].

**Boc.** *terc*-butoxicarbonil.

**Catabólico.** Condición metabólica en la que el músculo se rompe y la energía se libera [70].

**Cefalexina.** La cefalexina es un antibiótico semisintético de la familia de las cefalosporinas para administración por vía oral. Es el monohidrato del ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  [72].

**Centro estereogénico.** Es un átomo unido a varios otros átomos que tienen la propiedad de que si se intercambian dos de las uniones da lugar a diferentes estereoisómeros (no necesariamente enantiómeros). Para el caso del carbono como tiene geometría tetrahedral para sus cuatro sustituyentes, significa que solo dos estereoisómeros se pueden formar intercambiando un par de átomos. Si más de un centro estereogénico está presente no se puede asegurar que la molécula es quiral sin examinarla como un todo [73].

**CIP [convención Cahn-Ingold-Prelog].** Sistema usado para nombrar la configuración de un átomo de carbono quiral, asigna letras (R) o (S) [17].

**Colina.** Un Ácido B-Graso que actúa en la producción de neurotransmisores en el cerebro que regulan el estado de ánimo, el apetito, comportamiento y memoria. Su forma más efectiva es fosfatidil de Colina [70].

**Compuestos quirales.** Compuestos que tienen una estructura tridimensional y los sustituyentes están acomodados de tal forma que no podemos superponerlos a su imagen en el espejo. Para moléculas orgánicas simples, la presencia o no de quiralidad se puede determinar buscando un átomo de carbono con hibridación  $sp^3$  y que tenga los cuatro átomos o grupos de átomos unidos a los diferentes. La presencia de uno de estos carbonos indica que existe una molécula quiral. Este átomo de carbono es un estereocentro ó centro estereogénico [73].

**Creatina Monohidrato.** Un componente orgánico portador de nitrógeno que el organismo utiliza para la producción de ATP (energía); ha mostrado tener efectos volumizantes de las células musculares cuando se toma en dosis grandes y con efectos muy positivos en el esfuerzo y la recuperación física [70].

**Excitotoxicidad.** Es un término acuñado para describir las modalidades degenerativas neuronales producidas por un exceso de glutamato en el espacio extracelular, este aumento induce una sobreactivación de los receptores de glutamato, cuyo resultado es la muerte celular, tanto neuronal como glial (astrocitos, oligodendrocitos y microglia). El glutamato en este caso actúa como una neurotoxina, pudiendo representar una vía

final común en afecciones neurológicas. En afecciones agudas se produciría un fenómeno de excitotoxicidad aguda y en afecciones neurológicas crónicas de excitotoxicidad lenta o crónica [74,75,76].

**Glutamato (subtipo de receptores).** También denominados aminoácidos excitadores, se han identificado cuatro subtipos de receptores según sus afinidades agonistas ya antagonistas: receptor N-metilo-D-aspartato (NMDA), de ácido glutámico (KA), AMPA o de ácido quisquálico (Quis) y un receptor metabotrópico para el recambio de fosfatidilinositida. Estos receptores también actúan como excitotoxinas y probablemente participan en la patogénesis de determinados trastornos neurodegenerativos, tales como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer [77].

**Glucógeno.** Es la forma en la que se almacenan los carbohidratos (Azúcares) en las células musculares [70].

**Glucosamina.** Componente orgánico que se encuentra en el cartilago y el líquido de las articulaciones, calma el dolor de las articulaciones y puede ayudar a curar las lesiones de las articulaciones [70].

**Glutamina.** Es el aminoácido más relevante en el tejido muscular, ha demostrado tener propiedades anabólicas y anti catabólicas [70].

**Grasas.** Macronutriente siendo la fuente energética a largo plazo y la reserva energética (Tejido adiposo) del cuerpo, necesarias para la absorción y el transporte de las vitaminas liposolubles y constitución de las hormonas y membranas celulares (1 Gr. = 9 Kcal.) [70].

**Guaraná.** Fuente de Cafeína [70].

**Hidratos de Carbono.** Fuente primaria macronutriente energético del cuerpo; quemado como glucosa y almacenada en el músculo como glucógeno (el exceso como grasa), engloban todos los azúcares (1 Gr. = 4 Kcal.) [70].

**L-Carnitina.** Aminoácido no-estructurado, el cual transporta los ácidos grasos a las células musculares para que estos sean utilizados como combustible [70].

**L-glutámico.** El ácido glutámico puede ser sintetizado partir de otros aminoácidos sirviendo principalmente como combustible para el cerebro. El glutámico al ser ingerido es absorbido rápidamente por la vena aorta entre cinco y diez minutos después, y luego es conducido al hígado donde será almacenado. El glutámico tiene la capacidad de absorber el exceso de amoníaco que inhibe algunas funciones cerebrales, por lo tanto protege de este desecho tóxico haciendo que los demás componentes no sean bloqueados por el amoníaco. Actúa junto a la glucosa como combustible del cerebro, alivia la fatiga y la depresión. Produce glutamina, sustancia que mejora la alerta mental y el buen humor. Es en definitiva un buen carburante cerebral [78].

**Líquido perfundido.** Es un líquido órgano-específico usado para la conservación de los órganos extraídos de cadáveres. El objetivo que persigue la extracción de órganos, es conseguir un órgano viable sin lesionarlo y preservarlo hasta su implante. Hoy en día esto se logra gracias a los avances en la técnica quirúrgica de extracción multiorgánica y al empleo de soluciones de preservación frías a (4°C) que difieren en su composición según el órgano a extraer. Así, se puede mantener viables un corazón 4 horas, un pulmón entre 7 y 8 horas, un hígado entre 12 y 18 horas y un riñón o un páncreas hasta más de 24 horas [79,80,81,82].

**Metionina.** aminoácido esencial portador de azufre, importante en el pelo, uñas y protección del músculo, mantenimiento del hígado (efectos lipotrópicos), y producción de creatina y otros aminoácidos [70].

**Orgánico.** Se denomina “orgánico” a aquello que posee una actividad gracias a una vida propia interna que le capacita para mantenerse a si mismo [70].

**Ornitina.** Aminoácido no esencial y no estructural formado de la arginina que ha demostrado su influencia en el aumento de la liberación de hormonas ; combinado con Alfa ketoglutamato (OKG) es el mayor anabólico [70].

**Piruvato.** Metabólico energético clave para la descomposición de los elementos combustibles (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, etc) que aportan energía al organismo, el piruvato puede aumentar la energía, ayuda a quemar las grasas, y tiene efectos anticatabolicos (producción de alanina) [70].

**Proteína de Huevo.** Fuente proteica con un alto ratio de eficacia, normalmente se encuentra en la clara de huevo (Albúmina), si se toma en polvo se evita el colesterol de la yema de huevo [70].

**Proteína de Lactosuero.** Fuente láctea de proteínas (distinta al caseinato) conocido por sus altos niveles de aminoácidos ramificados y su alta retención de nitrógeno [70].

**Proteína de Soja.** Fuente vegetal primaria proteica que se encuentra en proteínas en polvo; retiene el nitrógeno y BCAA's en un nivel menor que el lactosuero y el huevo, pero en un nivel mayor la arginina y glutamina, además contiene soflavones con propiedades antioxidantes [70].

**Proteína.** Macronutriente primario para el crecimiento y mantenimiento de la estructura corporal (incluido el músculo). No puede almacenarse, por lo tanto debe ser repuesta diariamente a través de la dieta (1 Gr. = 4 Kcal.) [70].

**Proteínas G.** Proteínas que pueden intercambiar GDP por GTP, y que pueden hidrolizar GTP. La forma proteína-GDP tiene propiedades diferentes a la forma proteína-GTP. Las proteínas G pueden ser triméricas (Gs, Gi, GO) o monoméricas (ras, raf, sp, etc.) [83,84].

**Receptor.** Proteína intra o extracelular de la célula blanco que une específicamente la molécula señal, también llamada ligando [84].

**Receptor  $\alpha$ .** Los receptores  $\alpha_1$  se encuentran a nivel post-sináptico y su efecto básico a todos los niveles se encuentra descrito como de vaso constricción, teniendo una especial sensibilidad a la noradrenalina y en menor escala a la adrenalina. También se han descrito receptores  $\alpha_2$  en el área post-sináptica, con una menor especificidad por la noradrenalina y su estimulación también incrementa las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El receptor  $\alpha_2$  también se encuentra descrito en el área presináptica y su papel básico es el de retroalimentar negativamente la célula, controlando y modulando la liberación de noradrenalina e impidiendo que se perpetúe el estímulo. También como en el anterior, presenta una mayor afinidad por la noradrenalina. Para los receptores a no se encuentran descritos mecanismos de desensibilización [85].

**Receptor  $\beta$ .** Encontrados ampliamente en todas las estructuras del organismo, se hallan clasificados en receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  e involucrados en una gran gama de funciones como la actividad cardiaca, reactividad bronquial y uterina, liberación de insulina, gluconeogénesis, agregación plaquetaria, metabolismo del calcio y otras funciones de tipo metabólico [85].

**Regioselectividad.** Orientación de la adición como en el caso de la adición a enlaces dobles siguiendo una regla, por ejemplo la regla de Markovnikov [17].

**Señal.** Molécula secretada que transmite una información, y con ello coordina una respuesta, desde una tipo celular a otras células o moléculas del organismo. La señal puede ser grande (proteína) o pequeña (neurotransmisor), hidrofílica (proteína, amino ácido) o hidrofóbica (hormonas esferoidales, retenoides) [78].

**Topicidad.** Es el curso estereogénico [86].

**Urea.** es un producto de deshechos del catabolismo proteico. Tiene aplicación terapéutica como diurético osmótico y queratolítico local [87].

**Urea.** Principal producto del metabolismo del nitrógeno en los mamíferos, que se excreta por la orina [88].

**Vitamina A.** Tiene propiedades antioxidantes, importante para la protección de los ojos y el crecimiento de los huesos ; síntesis de las proteínas y las hormonas (incluyendo a GH y testosterona) ; ayuda al mantenimiento de los tejidos [70].

**Vitamina B1 (Tiamina).** Mantiene los niveles energéticos, apoya la función cerebral (memoria) [70].

**Vitamina B12.** Es necesaria para el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas ; esencial para la hemoglobina y el crecimiento de las células nerviosas y su mantenimiento [70]. La vitamina B12 es importante para tener las células del cerebro y la sangre saludable. Sin suficiente vitamina B12, uno puede aumentar las

probabilidades de desarrollar anemia (sangre débil y frágil). Eventualmente podríamos tener problemas con la memoria y tener más tendencia a confundirnos. Se ha encontrado que la cantidad de vitamina B12 que nuestro organismo necesita, o la recomendación diaria permitida (RDA), es entre 0,3 y 2,6 microgramos. La cantidad de vitamina B12 que se necesita cada día es diferente, y depende de la edad. Los adolescentes necesitan 2 microgramos de vitamina B12 cada día. La vitamina B12 se encuentra naturalmente solo en productos de origen animal, como: carnes, aves y pescado; huevos, productos lácteos, como quesos, leche y yogurt.

**Vitamina B2 (Riboflamina).** Producción de energía y de aminoácidos [70].

**Vitamina B3 (Niacina).** Importante para el metabolismo de carbohidratos, formación de testosterona y otras hormonas, formación de células rojas sanguíneas y mantenimiento de la integridad de todas las células [70].

**Vitamina B6 (Piridoxina).** Apoya el metabolismo del glucógeno y nitrógeno; producción y transporte de aminoácidos; producción y mantenimiento de las células rojas sanguíneas (Hemoglobina) [70].

**Vitamina C (Ácido ascórbico).** Antioxidante, síntesis de hormonas, aminoácidos y colágeno (Tejidos conectivos) ; excreción de excesos de colesterol [70].

**Vitamina D.** Ayuda a la absorción del calcio y a su depósito en los huesos [70].

**Vitamina E.** Antioxidante, protege especialmente bien a las grasas polisaturadas y los tejidos del cuerpo [70].

**Vitamina K.** Apoya la coagulación de la sangre, mineralizaron de los huesos [70].

**Vitaminas.** Moléculas orgánicas esenciales para las transformaciones bioquímicas necesarias para el metabolismo y la protección contra enfermedades [70].

**Zinc.** Mineral que es importante como cofactor en el metabolismo energético, la síntesis de los aminoácidos y las proteínas; efectos antioxidantes en la protección del sistema inmunológico [70].