



SÍNTESIS DE β -AMINOALCOHOLES DERIVADOS DE EUGENOL Y SU ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

JAVIER PERALTA CRUZ¹, ALEJANDRO HERNÁNDEZ TANGUMA² y ELIZABETH VELAZQUEZ RENDÓN²

1 IPN-ENCB, 2 Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Química Orgánica.
javierperaltacruz@yahoo.com

RESUMEN:

Se ha demostrado que el eugenol es un antimicrobiano natural presente en los aceites de varias plantas, una de las más representativas es el clavo de olor (*Syzygium aromaticum*), ya que el eugenol representa más del 90% del aceite esencial de esta especie. La actividad antimicrobiana del eugenol está atribuida a la desestabilización de la membrana celular, provocando la liberación de lípidos y proteínas que están ancladas a ésta, afectando sus funciones.

El objetivo del presente trabajo es obtener aminoalcoholes a partir del eugenol extraído de su fuente natural (aceite de clavo). El eugenol se sometió a una epoxidación con subsecuente apertura anular con aminas primarias. Los β -aminoalcoholes obtenidos fueron evaluados inicialmente como antimicrobianos contra bacterias Gram negativas.

El eugenol se obtuvo por destilación por arrastre de vapor a partir de clavo de olor (*Syzygium aromaticum*). El eugenol obtenido fue metilado obteniendo metileugenol. Tanto el eugenol como el metileugenol fueron epoxidados y sometidos a un proceso de aminólisis con diferentes aminas alifáticas. Los β -aminoalcoholes resultantes fueron purificados y caracterizados por espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear y espectroscopía de Infrarrojo.

1. INTRODUCCIÓN

El eugenol es conocido como un antimicrobiano natural que ha presentado actividad contra bacterias, hongos y virus. Se ha descrito la actividad antimicrobiana en la bacteria patógena *Helicobacter pylori* a una concentración de 2 $\mu\text{g/ml}$ con inhibición a las 9 horas de exposición, indistintamente de la cepa usada [Niyaz Ahmed et al, 2005].

El sitio blanco propuesto para el eugenol es la membrana citoplásmica de las bacterias [Oyedemi et al, 2008; Devi et al, 2010]. Está comprobado que el eugenol inhibe el Quorum Sensing a una concentración subinhibitoria [Yidan Tang et al, 2012]. El mecanismo de acción involucra una desestabilización de la membrana citoplasmática afectando su integridad y provocando la liberación de las proteínas ancladas a ella, lo que produce alteraciones en toda función relacionada a ésta. En general, las bacterias Gram positivas son menos sensibles al eugenol debido a que presentan una pared celular de mayor tamaño que las Gram negativas y esto disminuye la



posibilidad de rompimiento celular, sin embargo, tanto en Gram positivas como en Gram negativas se observa liberación de lípidos y proteínas durante el tratamiento [Oyedemi et al, 2008].

El eugenol es el componente principal (90-98%) del aceite esencial del clavo de olor (*Syzygium aromaticum*). Es un compuesto de la clase de los fenilpropanoides [Devi et al, 2013] y está formado por un anillo bencénico sustituido en posición 1 por un hidroxilo, un metoxilo en posición 2 y un grupo alilo sobre el carbono 4.

Los grupos funcionales presentes en el eugenol permiten un gran número de transformaciones en la molécula, entre los que destacan la reacción de epoxidación sobre el grupo alilo y la alquilación del hidroxilo.

Debido a que se encuentran con frecuencia bacterias resistentes a los antimicrobianos existentes en la actualidad, se hace de gran importancia la investigación dirigida a el diseño de nuevos fármacos antimicrobianos, así como la implementación de estrategias que reduzcan el uso indiscriminado de estos.

El objetivo de este trabajo es la obtención de β -aminoalcoholes derivados de eugenol, una molécula ya conocida como antimicrobiano, para observar el cambio en la actividad biológica que esta modificación produce.

2. TEORÍA

La epoxidación es la reacción por la cual se consigue la oxidación parcial de un alqueno para formar un oxirano por medio de un perácido orgánico (MCPBA, ácido m-cloroperbenzóico), el cual transfiere un átomo de oxígeno al alqueno. La adición es de tipo *syn*. El uso de disolventes orgánicos halogenados favorece la reacción.

El mecanismo de la reacción aceptado fue propuesto por Bartlett, el cual refiere a una reacción concertada en un solo paso. Se lleva a cabo con disolventes no polares que inhiben la formación de iones. La adición es estereoespecífica, aún cuando puedan existir sustituyentes electrodonadores que puedan estabilizar un carbocatión intermedio [Smith y March, 200].

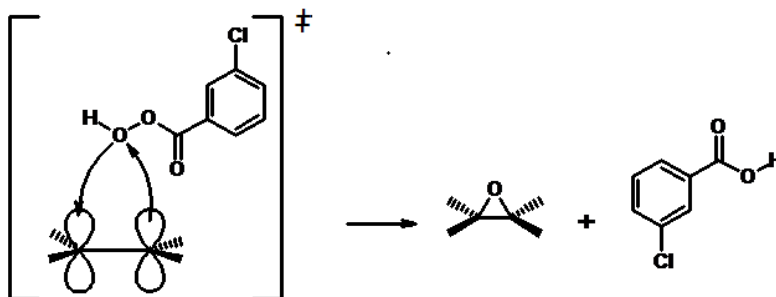


Fig. 1. Reacción de epoxidación. Mecanismo en un solo paso. Se observa del lado izquierdo el estado de transición.

Los epóxidos pueden reaccionar con nucleófilos dando productos de apertura. La apertura puede darse principalmente en dos medios, uno ácido y otro alcalino. Cuando la apertura es en medio ácido, el producto obtenido depende de la naturaleza del epóxido. En forma general, un epóxido que presente un carbono terciario en su estructura dará un producto tipo S_N1 , mientras que uno que presente solo carbonos secundarios dará un producto tipo S_N2 . Cuando el medio es alcalino se observa principalmente el producto S_N2 , y por lo tanto, la apertura se dará por el carbono menos sustituido [McMurry, 2008].

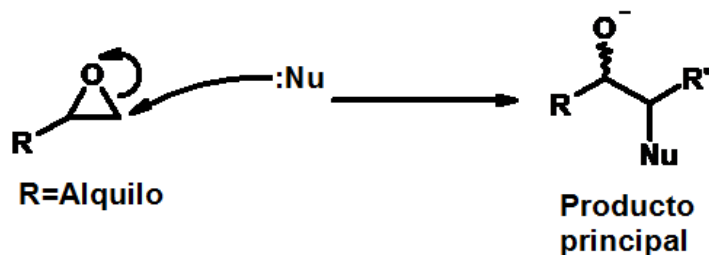


Fig. 2. Reacción de apertura anular de epóxidos por nucleófilos.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Se obtuvo eugenol a partir de clavo de olor, el cual fue epoxidado con ácido meta-cloroperbenzóico (m-CPBA) en cloruro de metileno a temperatura ambiente y en agitación. La reacción tomó dos horas, posteriormente se colocó la mezcla de reacción a 0°C durante 12 horas, seguidas de una filtración y evaporación del disolvente. Los epóxidos obtenidos fueron sometidos a un proceso de apertura anular con aminas primarias en cantidades equimolares, mediado por microondas y sin uso de disolventes, siguiendo el esquema de síntesis de la figura 3. Los productos fueron purificados por cromatografía y caracterizados por técnicas espectroscópicas (IR, RMN). Posteriormente el compuesto **4** fue retado contra las bacterias *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* por el método de Kirby-Bauer y dilución en microplaca.

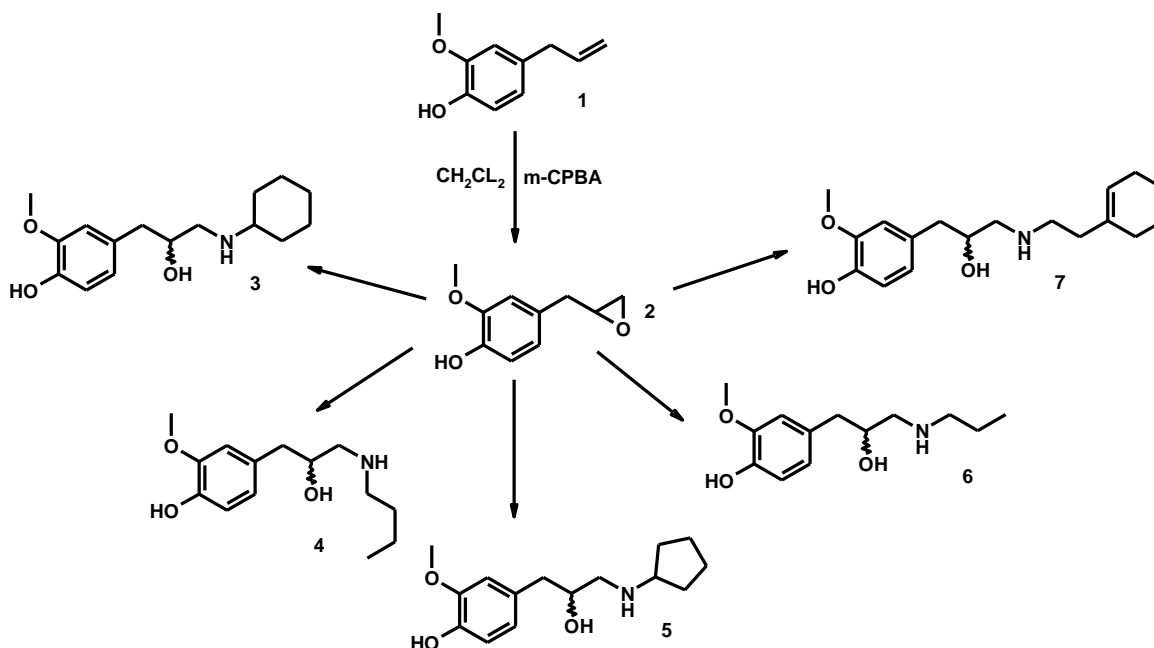


Fig. 3. Ruta de síntesis para la obtención de los aminoalcoholes.

4. CONCLUSIONES

Se observó actividad del compuesto **4** contra las bacterias probadas a concentración mínima inhibitoria de 0.015M (0.38% m/v) para *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* y a concentración mínima inhibitoria de 0.0075M (0.19% m/v) para *S. typhi*.



BIBLIOGRAFÍA

1. S. Oyedemi *et al.*, "The proposed mechanism of bactericidal action of eugenol, α -terpineol and γ -terpinene against *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* and *Escherichia coli*", *Afr. J. Biotech.*, Vol. 8, 7, 2009, pp. 1280-1286.
2. E. Elgendy; S. Khayyat, "Oxidation reactions of some natural volatile aromatic compound: anethole and eugenol". *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 44, 6, 2008, pp. 823-829.