



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza

SINTESIS DEL 1-BROMO-2-(3-NITRO-4-AMINOFENIL) ETANO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

GEORGINA CECILIA LAREDO SANCHEZ

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

Pg.

INTRODUCCION	1
FUNDAMENTACION DEL TEMA	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
OBJETIVO	22
HIPOTESIS DE TRABAJO	22
MATERIAL Y METODO	25
METODO	27
PARTE EXPERIMENTAL	29
RUTA No. 1	31
RUTA No. 2	37
RECOPIACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	
a) RECOPIACION Y ANALISIS DE RE-	
SULTADOS	43
b) VARIACIONES DENTRO DE LA MISMA	
RUTA	54
c) DISCUSION DE LOS RESULTADOS OB-	
TENIDOS EN RESONANCIA MAGNETI-	
CA NUCLEAR	56
CONCLUSIONES	65
PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES	66
ESPECTROS	67
BIBLIOGRAFIA	83

INTRODUCCION.

Dado que el propósito de este estudio fué la síntesis de un intermediario para la obtención de un derivado de los 3-hidroxi-17-aralquilmorfinanos como agentes alquilantes potenciales de los receptores opiáceos - resulta de interés resumir los aspectos más importantes de los avances alcanzados en este campo para poder comprender la naturaleza de la actividad a desarrollar por este fármaco en el tejido nervioso.

El opio y sus derivados han sido tema exhaustivo de investigación química y médica dadas sus cualidades únicas como analgésico, desde el primer contacto que tuvo el hombre con él hasta nuestros días. El opio se encuentra en el tallo de la planta joven de la Papaver somniferum o adormidera y posteriormente aparece en el fruto, encontrándose como un exudado lechoso que se obtiene al hacer incisiones en las cápsulas inmaduras (frutos) y que posteriormente se seca al aire. El opio es una mezcla compleja que contiene más de dos docenas de alcaloides. Los alcaloides corresponden al 20 % del peso total del crudo. El porcentaje de alcaloides varía grandemente de planta a planta dependiendo del cultivo, tiempo de cosecha y otros factores de menor importancia. Los constituyentes activos del opio se clasifican desde el punto de vista químico y farmacológico en dos grupos (Tabla I):

a) Alcaloides fenantrénicos, hipnoanalgésicos, adictivos

TABLA I

		FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA					
		ALCALOIDES DEL OPIO Y DERIVADOS SEMISINTETICOS.		ALCALOIDES FENANTRENICOS.		NATURALES.		
fenantreno						núcleo de la morfina		
morfina (clorhidrato y sulfato).	-OH					[·HCl·3H ₂ O]	--OH	
Codeína (fosfato).	CH ₃ O-					(·1/2 H ₂ SO ₄ ·5/2 H ₂ O)	--OH	
Tebafina	CH ₃ O-					-	--OCH ₃	
SEMISINTETICOS.								
Etilmorfina (clorhidrato).	CH ₃ CH ₂ O-					(·HCl·2H ₂ O)	--OH	
Heroína - (clorhidrato)	CH ₃ -COO-					(·HCl·H ₂ O)	--O·CO-CH ₃	
Oxicodona (clorhidrato).	CH ₃ O-					(·HCl)-OH	= O	
Nalorfina	HO-					(·HCl)		--OH
ALCALOIDES BENCILISOQUINOLINICOS.		NATURALES.						
Isoquinolina			1-Benzilisoquinolina.					
Papaverina (clorhidrato)	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-H		·HCl			
Narcotina o Noscapina		-OCH ₃	-CH ₃		sin do- ble en lace = en 1, 2 y 3, 4			
Narceína		-OCH ₃			apertura(1y2)			

y estimulantes del músculo liso.

b) Alcaloides bencilisoquinolínicos, no hipnoanalgésicos ni adictivos y depresores del músculo liso.

Los alcaloides que por este momento nos interesan son los primeros.

En el transcurso de los siglos la admiración de la clase médica por este tipo de fármacos decayó dada su toxicidad y su capacidad para producir dependencia física.

Lo cierto es que a pesar de los muchos esfuerzos realizados por los científicos e investigadores, -- no se ha podido alcanzar el objetivo de un opiáceo no adictivo.

Es por esto el auge que se ha dado a los estudios en este campo, desde los miles de intentos para diseñar un fármaco que, contando con las cualidades deseadas de analgesia no fuera capaz de producir los efectos de tolerancia y toxicomanía.

Se han desarrollado una serie de derivados, -- entre ellos algunos que son empleados en la clínica y -- otros que resultaron más peligrosos que la morfina misma.

Se comenzó con variaciones sobre la estructura principal partiendo de compuestos obtenidos de fuentes naturales. Estos compuestos fueron llamados semi-sintéticos; pero conforme se avanzaba en la investigación se fué prescindiendo de ciertos elementos de la estructura llegando al punto de poder discernir con segu-

ridad entre los componentes indispensables para hacer - de un fármaco un agente potencialmente analgésico y los no necesarios. Estos fármacos son los llamados derivados sintéticos (Tabla II). Sin embargo, por más modificaciones experimentadas sobre la estructura base, el objetivo de preparar un compuesto libre de efectos negativos no se ha alcanzado todavía.

A pesar de todo, estas investigaciones llevarán a otras de naturaleza bioquímica sobre los receptores del opio en sí, basándose en la relación estructura química-actividad farmacológica. Los argumentos que se emplearon para fundamentar la Teoría de los Receptores-Opiáceos fueron:

- a) La producción de efectos altamente selectivos a concentraciones de fármaco muy bajas.
- b) La existencia de semejanzas básicas entre los compuestos en cuanto a estructura molecular (Fig. 1) Aunque existen sustancias con estructuras totalmente diferentes que presentan actividades farmacológicas similares, las cuales son excepciones que no cumplen con este requisito.
- c) La capacidad que tienen estos supuestos sitios receptores para discernir entre isómeros ópticamente activos que en este caso, sólo distingue los derivados levorrotatorios, sin ejercer ninguna actividad con los derivados dextro.
- d) El conocimiento de que ciertas modificaciones pequeñas en la estructura de los fármacos pueden alterar su

TABLA II

		FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
		Estructura fundamental de los hipnoanalgésicos naturales o sintéticos.	
HIPNOANALGESICOS SINTETICOS.	TIPO DE LA PETIDINA	Meperidina o Petidina (clorhidrato)	
		Fentanilo (citrato)	
	TIPO DE LA METADONA	Metadona (clorhidrato)	
	TIPO DE LA METADONA	Propoxifeno o Dextro propoxifeno (clorhidrato)	
TIPO DEL MORFINANO Y BENZOMORFANO		Levorfanol (tartrato)	
		Levalorfanol	
		Pentazocina.	

comportamiento farmacológico.

Por todas estas razones hacía tiempo que los farmacólogos suponían que en el cerebro y posiblemente otros tejidos, existían receptores específicos de los opiáceos.

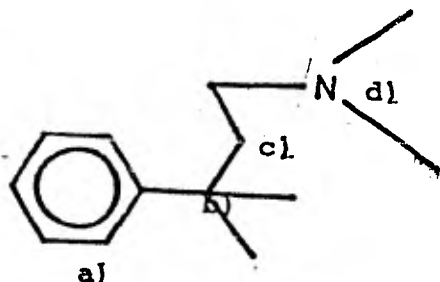
La estructura aceptada para el receptor se ilustra en el esquema (Fig. 2), aunque existen otras interpretaciones y modificaciones, pero esta es la más sencilla y la más didáctica. La estructura tridimensional presenta las siguientes características:

a) Una zona aniónica que se une por un enlace electrovalente con la porción básica ionizada del nitrógeno amino que posee la molécula; b) Una porción plana que se une por un enlace de Van der Waals al anillo aromático de dicha molécula; c) Una cavidad que alberga la porción hidrocarbonada del analgésico correspondiente al anillo piperidínico unido a dicha cavidad por un enlace de Van der Waals; d) Para la morfina puede postularse un cuarto sitio de unión para el hidróxilo fenólico por medio de un enlace de hidrógeno. Una vez unido el fármaco al receptor se desencadenan una serie de reacciones que conducen al bloqueo de una parte del sistema responsable de la sensación de dolor.

Esta estructura de receptor es únicamente una posibilidad de respuesta a esta interrogante, pero el conocimiento de su configuración y localización exacta solo se ha resuelto en parte.

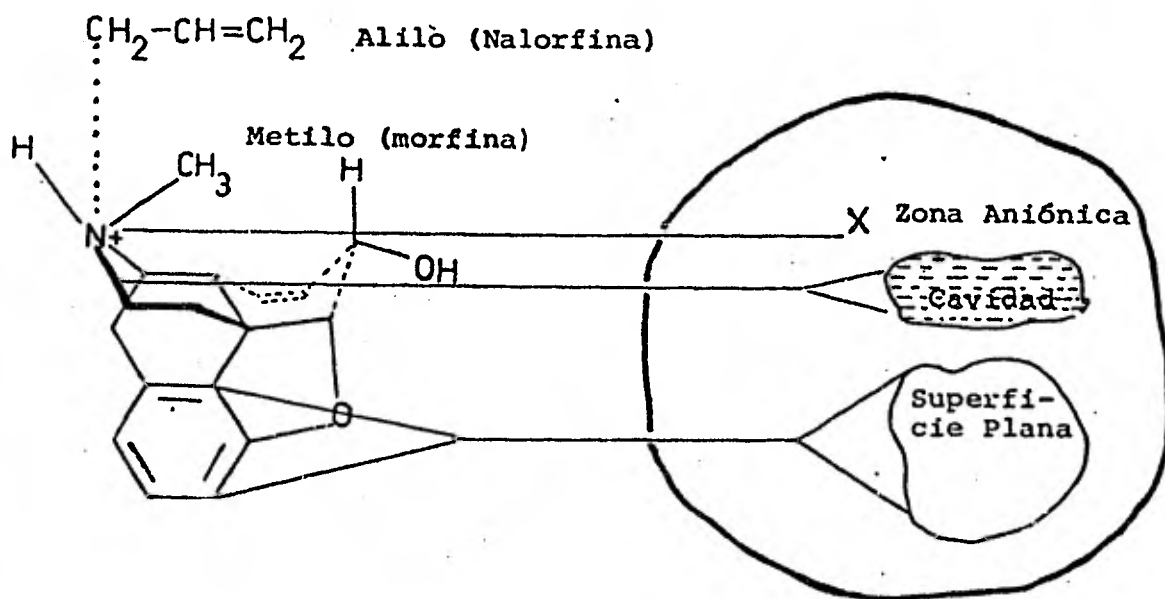
El mayor obstáculo en la identificación de --

Fig. 1 ESTRUCTURA BASICA DE LA MORFINA Y DERIVADOS.



- a) Grupo fenilo unido al carbono cuaternario.
- b) Carbono cuaternario.
- c) Cadena Etilénica.
- d) Nitrógeno Terciario.

Fig. 2. RECEPTOR ANALGESICO PARA LA MORFINA.



En la representación bidimensional de la estructura de la molécula de la morfina y de la nalorfina -antagonista de la primera-, el nitrógeno, con carga positiva se une con la zona aniónica del receptor, el anillo aromático a la superficie plana del mismo, mientras que la porción hidrocarbonada del anillo piperidínico, en trazo grueso situado hacia adelante del plano del papel, se coloca en la cavidad del receptor analgésico; los enlaces en trazos están situados por detrás del plano del papel; en la Nalorfina, en vez del grupo metilo, existe uno alilo, que da lugar al antagonismo competitivo.

estos receptores es la capacidad que tienen estos fármacos de unirse a todas las membranas, ya sean biológicas o no. De este modo la unión no específica, es decir, la unión no asociada a receptor resulta mucho mayor a la unión asociada a receptor, haciendo muy difícil la forma de detección a esta última.

Para facilitar esta tarea se han adaptado métodos de investigación empleando fármacos marcados radioactivamente (Naloxona) comparando la capacidad de los isómeros ópticos activos e inactivos para competir por el lugar de unión del receptor con la primera. De este modo se ha encontrado que los receptores opiáceos son proteínas de la membrana neuronal.

Otros experimentos de importancia son aquellos en donde se han incluido sales para observar el comportamiento de los agonistas y antagonistas. Basándose en el hecho de que en el organismo existen sales en solución que bañan las células del cerebro, se decidió hacer el estudio del comportamiento de los fármacos en presencia de sodio (empleando litio se obtuvieron resultados similares, posiblemente debido a la semejanza de tamaño con el ion sodio; con los otros iones correspondientes a los metales alcalinos también se investigó sin obtener alguna respuesta). Esto hizo posible observar el efecto del sodio, el cual favorece la conformación del receptor que puede unirse a los inhibidores opiáceos, disminuyendo por lo tanto la unión con los activadores. A esto se le llama "índice de so

dio" y permite predecir el grado de poder activador o inhibidor de un fármaco opiáceo.

Los inhibidores opiáceos puros tienen un índice de sodio de 1 o menor de 1, lo que quiere decir que el sodio no disminuye su capacidad para unirse al receptor opiáceo y de hecho la incrementa a veces. Los fármacos de mayor interés son los que tienen índices de sodio entre 3 y 7, estos son fármacos con propiedades activadoras-inhibidoras combinadas y que prometen mucho como analgésicos no adictivos. En el otro extremo tenemos a los activadores opiáceos puros que no poseen propiedades inhibidoras y que se tornan de 12-60 veces más débiles en presencia de sodio. Un activador puro podría ser un analgésico efectivo pero tal vez podría desencadenar adicción muy fácilmente. (Tabla III).

Este tipo de comportamiento ha llevado a los investigadores a la postulación de un receptor opiáceo con capacidad para variar de conformación dependiendo de que se encuentre sodio en unión con él o no (Fig. 3).

Las concentraciones de sodio que se encuentran normalmente en el cuerpo aumentan la unión a antagonistas opiáceos y disminuyen la unión con los agonistas.

Estudiando los sistemas nerviosos de los animales se descubrieron unos péptidos pequeños morfomiméticos, capaces de competir con los derivados radioactivos de la morfina por el receptor, presentan efectos biológicos similares a los inducidos por la morfina. Estas sustancias se denominan encefalinas. Las encef-

TABLA III.

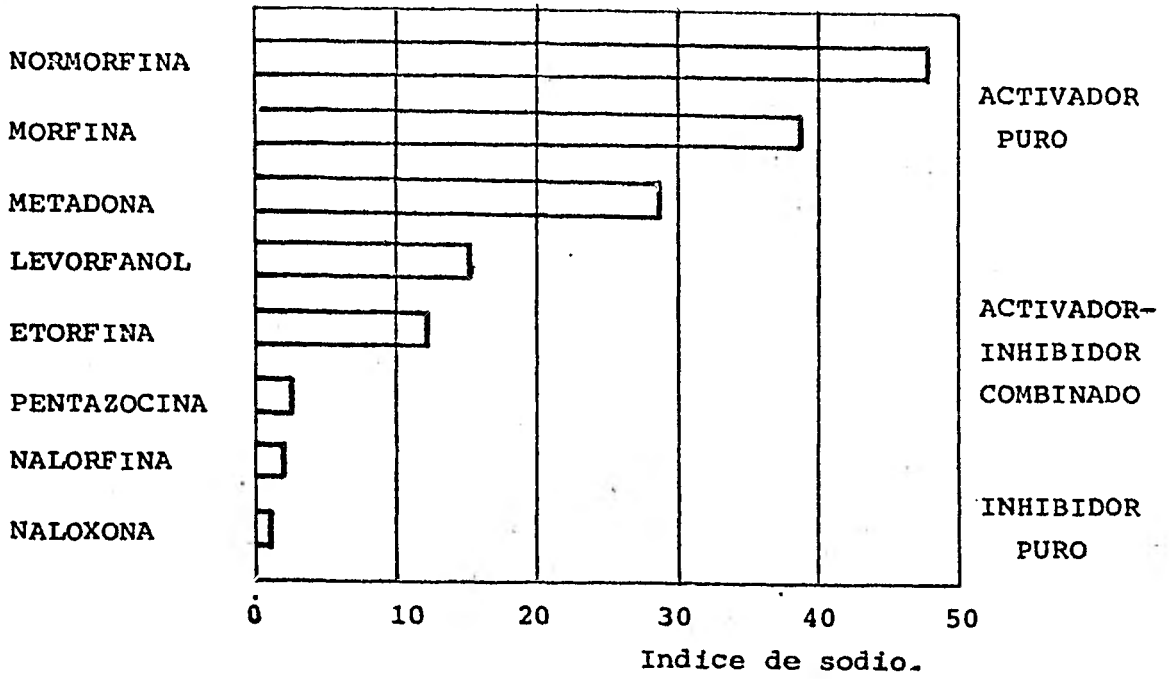
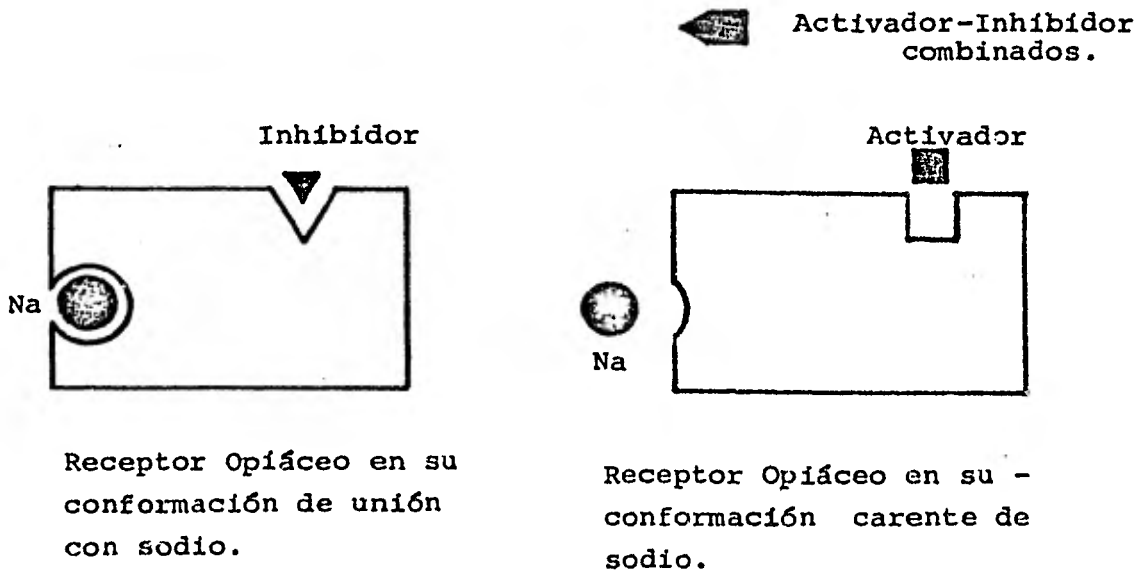


Fig. 3 . EL MODELO DEL RECEPTOR OPIACEO.



linas se encuentran en neuronas específicas localizadas en las áreas del cerebro ricas en receptores opiáceos. Estas neuronas y los receptores opiáceos están concentrados en la zona del cerebro que controlan la percepción del dolor, el comportamiento emocional y otras funciones alteradas por los opiáceos.

El hecho de que estos compuestos produzcan analgesia podría ser la respuesta a los fármacos no adictivos tan buscados. Sin embargo, en las ratas a las que se les administraron estos compuestos en forma repetida se desarrollaron síntomas de tolerancia y dependencia física (que se manifiestan por su estado de excitabilidad, temblores y diarreas). Es difícil diferenciar si las ratas son dependientes en el mismo sentido que un ser humano con respecto a la heroína pero tal vez podría ser cualitativamente diferente de la naturaleza que provocan los compuestos opiáceos. Si este fuera el caso, estos compuestos tendrían la posibilidad de ser los futuros analgésicos no enviciantes.

Para explicar la tolerancia, dependencia física y psíquica se han propuesto muchas teorías. Los mecanismos descritos para tolerancia en general, a saber son: deficiente absorción, acelerada excreción, rápida inactivación y tolerancia celular. Los primeros tres no han podido ser demostrados de manera que debe aceptarse que la tolerancia para la morfina y demás fenómenos es un fenómeno celular. Las células del sistema nervioso central se "acostumbran" a funcionar en pre

sencia de concentraciones del alcaloide que normalmente deprimen su actividad. Se ha postulado que la droga, por administración repetida, lleva a la formación de receptores "silenciosos", que pueden fijar dicha droga sin producir reacción, de manera que la mayor parte de la dosis llega a los citados receptores sin producir efectos.

Otra hipótesis interesante, es la postulada por Goldstein y Goldstein (5) que dice que los narcóticos actúan inhibiendo una enzima cuya síntesis se reprime por deficiencia del producto final. Para producir una determinada respuesta farmacológica se precisan dosis cada vez mayores; de esta manera se explica la tolerancia y dependencia física y psíquica producida por los narcóticos. Por otro lado la interrupción de los procesos biosintéticos normales puede traer como consecuencia la existencia de elevadas concentraciones de las enzimas que intervienen en el proceso, así como los intermediarios acumulados en los alrededores de la zona de inhibición.

Este fenómeno acoplado a la aceleración temporal de los procesos biosintéticos, como consecuencia de una retirada brusca de los narcóticos, da lugar al síndrome de abstinencia.

Como puede observarse a lo largo de todo lo anteriormente expuesto, la ciencia y elementos que la componen no ha escatimado esfuerzo en la búsqueda del tan

anhelado compuesto que sea capaz de aliviar el sufrimiento del hombre, sin que por eso se vea involucrado en una de las más tristes formas de pérdida de la libertad: la farmacodependencia.

FUNDAMENTACION DEL TEMA.

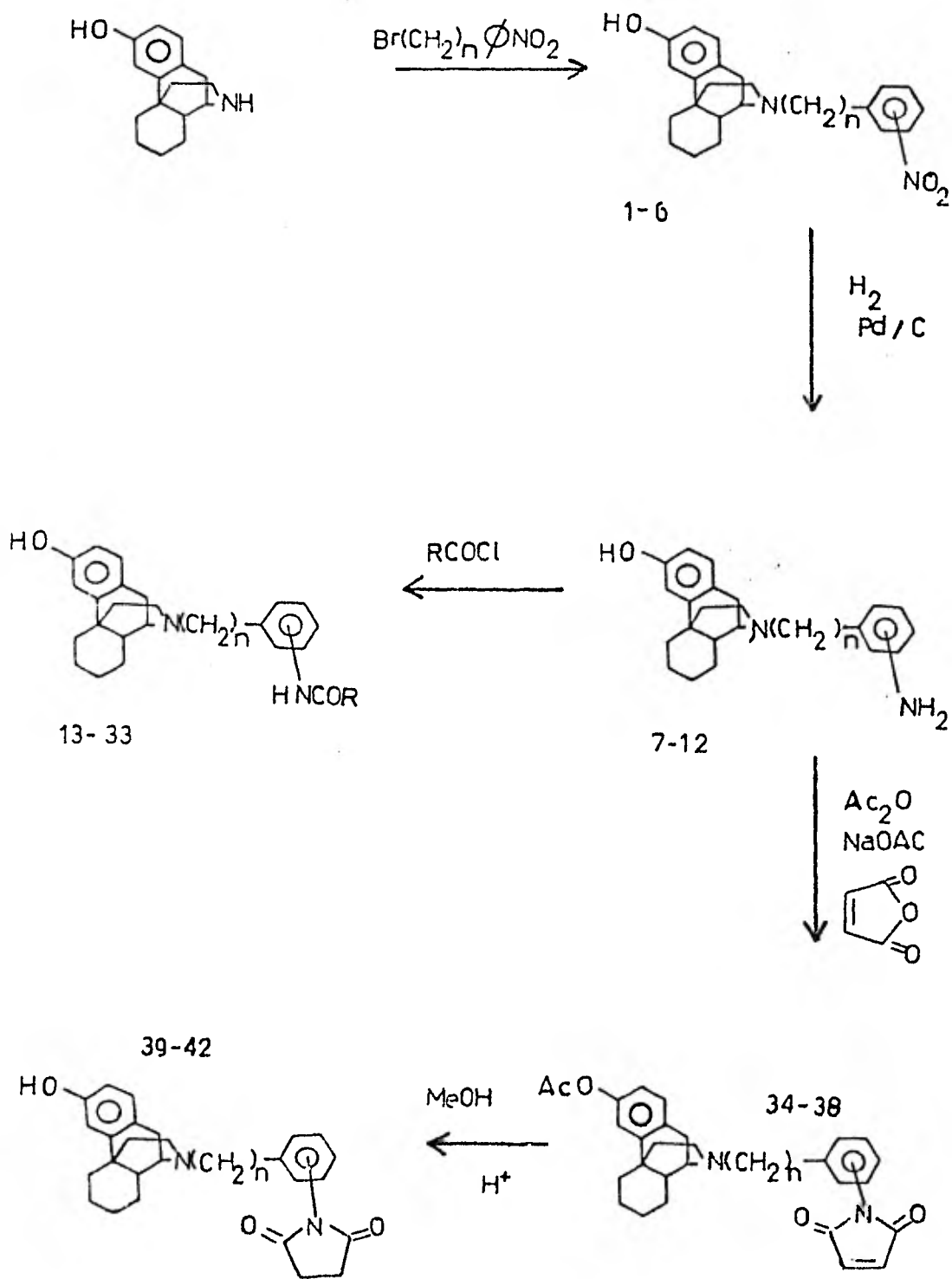
Por lo anteriormente descrito, es fácil de comprender la importancia del estudio de fármacos con acción analgésica adecuada y que no presenten los efectos de tolerancia, dependencia física y psíquica que a veces los hacen inconvenientes para la administración prolongada. En la búsqueda de nuevos fármacos se han hecho muchos intentos en el proceso de síntesis, sin hallar resultados completamente satisfactorios. Actualmente se efectúa el estudio del comportamiento de algunos de estos fármacos directamente en los receptores opiáceos que permiten conocer los mecanismos que controlan la actividad farmacológica.

En Investigaciones realizadas por Portoghese y colaboradores (1) se desarrolló la síntesis de agentes alquilantes específicos de los receptores opiáceos. Este equipo ha sintetizado derivados de los 3-hidroxi-17-aralquilmorfinanos. (Secuencia de Síntesis General. Disgrama 1).

Muchos de estos compuestos exhiben características de agonistas o de antagonistas y se ha encontrado que algunos compuestos de este grupo son bloqueadores activos de la analgesia provocada por la morfina.

En general, el objetivo del estudio efectuado por Portoghese, fué el de desarrollar antagonistas narcótico-selectivos capaces de formar enlaces covalentes con los sitios activos del receptor analgésico, y de esta manera, emplearlos como arma farmacológica en la in-

DIAGRAMA 1.



vestigación de receptores opiáceos. Para ello preparó derivados de los 3-hidroximorfinanos que exhibieron -- las siguientes características en cuanto a su estructura:

Un hidróxilo fenólico en posición meta que -- confiere mayor afinidad al receptor debido a un grupo de unión adicional. La introducción de un grupo N-aralquilo que no ejerce ningún efecto en la actividad farmacológica. Variación en el número de grupos metileno, -- así como variación en la posición (orto, meta o para) -- de la función alquilante del grupo fenilo en el sustituyente aralquilo, lo cual provee de diferentes posiciones para que ocurra la unión con el componente nucleofílico que debe encontrarse en las cercanías del sitio aniónico.

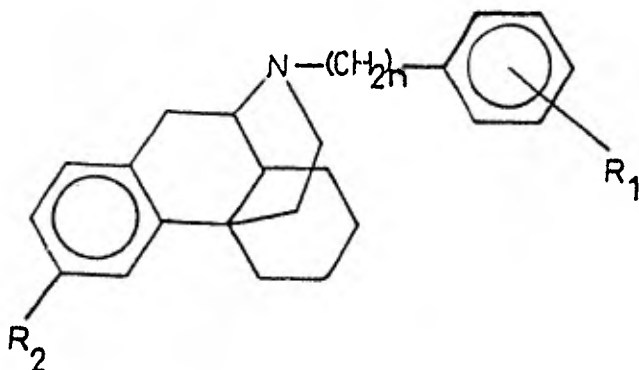
Estos investigadores sintetizaron un total de 42 compuestos (Diagrama 2).

Los resultados farmacológicos que encontraron fueron:

Para compuestos que exhiben características de analgésicos agonistas:

1) Entre los compuestos de una misma familia, la potencia analgésica dependía de la posición orto, meta o para del sustituyente. Dicha potencia es mayor en los compuestos substituidos en posición para (siempre mayor que la de la morfina), seguidos por los compuestos substituidos en posición meta (variable; mayor, menor o -- comparable a la de la morfina), y finalmente los com--

DIAGRAMA 2.



COMPUESTO	n	R ¹	R ²
1	2	o-nitro	OH
2	2	m-nitro	OH
3	2	p-nitro	OH
4	3	o-nitro	OH
5	3	m-nitro	OH
6	3	p-nitro	OH
7	2	o-amino	OH
8	2	m-amino	OH
9	2	p-amino	OH
10	3	o-amino	OH
11	3	m-amino	OH
12	3	p-amino	OH
13	2	o-NHCOCH ₂ Br	OH
14	2	m-NHCOCH ₂ Br	OH
15	2	p-NHCOCH ₂ Br	OH
16	3	o-NHCOCH ₂ Br	OH
17	3	m-NHCOCH ₂ Br	OH
18	3	p-NHCOCH ₂ Br	OH

COMPUESTO	n	R ¹	R ²
19	2	o-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
20	2	m-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
21	2	p-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
22	3	o-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
23	3	m-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
24	3	p-NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	OH
25	2	o-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
26	2	m-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
27	2	p-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
28	3	o-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
29	3	m-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
30	3	p-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (trans)	OH
31	2	m-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (cis)	OH
32	3	o-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (cis)	OH
33	3	m-NHCOCH=CHCO ₂ C ₂ H ₅ (cis)	OH
34	2	o-maleimido	OCOCH ₃
35	2	p-maleimido	OCOCH ₃
36	3	o-maleimido	OCOCH ₃
37	3	m-maleimido	OCOCH ₃
38	3	p-maleimido	OCOCH ₃
39	2	o-maleimido	OH
40	2	m-maleimido	OH
41	2	p-maleimido	OH
42	3	m-maleimido	OH

puestos substituidos en posición orto son siempre menos potentes que la morfina.

2) La longitud de la cadena de metilenos ($-CH_2-$), Para el compuesto con una cadena de 2 metilenos ($-CH_2CH_2-$) la potencia analgésica fué de 10-100 veces mayor en relación a los compuestos cuya cadena estaba formada por tres metilenos,

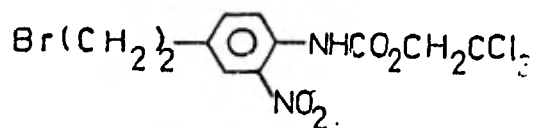
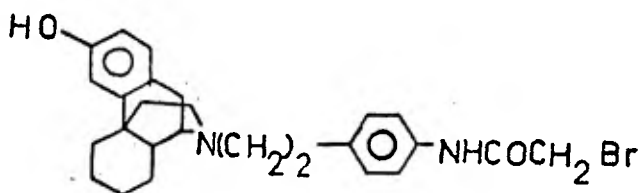
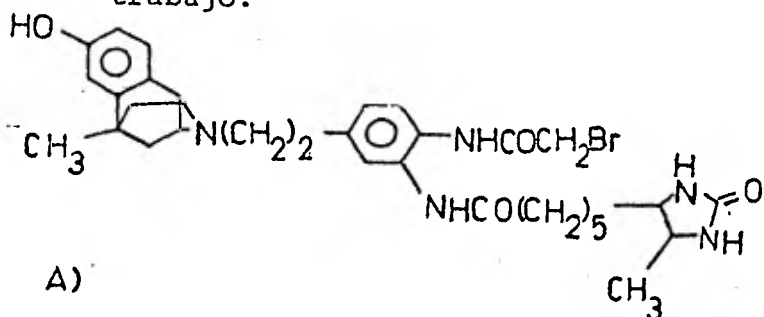
Para compuestos antagonistas de la morfina no se encontró relación posicional como en el caso anterior.

Aún así, aunque se encontró que muchos compuestos que poseen grupos alquilantes son antagonistas in vitro de la morfina, no se puede asegurar que in vivo el bloqueo sea debido a que la unión con los receptores opiáceos involucre una asociación covalente,

El compuesto que se pretende sintetizar posee cierta semejanza estructural con el compuesto No. 15 de Portoghese aunque presenta la inovación de la unión con la destobiotina, necesaria para bloquear la conformación química facilitando la unión específica entre la droga y los sitios de los receptores opiáceos presentes en el tejido nervioso.

Como este proyecto sólo pretende la síntesis de un intermediario, la molécula que se preparó tiene la posibilidad de albergar como substituyente R^1 para con respecto al opiáceo, el compuesto empleado por Portoghese en su derivado No. 15. La estructura final de ambas moléculas para su comparación puede observarse en el Diagrama No. 3.

DIAGRAMA 3 . A) Compuesto a sintetizar propuesto por este trabajo. B) Compuesto 15 reportado por Portoghese. C) Intermediario Clave, compuesto sintetizado en este trabajo.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aunque la Normetazocina y la Destobiotina pueden obtenerse comercialmente, la síntesis de la molécula completa debe ser efectuada mediante pruebas piloto previas a cada paso, de diversos métodos químicos para la obtención de un mismo producto. Esto nos lleva a un gran número de reacciones químicas.

Como para lograr la obtención del producto final (Compuesto A; Diagrama 3) se requiere de un tiempo considerable de trabajo, este proyecto se limitará a la obtención del intermediario clave, sin el cual no nos es posible continuar la síntesis por ese camino. (Compuesto C; Diagrama 3).

Este proyecto fué iniciado por E. Estrada* --- quien siguió otras rutas sintéticas para llegar al producto final. Con el objeto de encontrar un camino más sencillo, nosotros propusimos dos nuevas rutas para -- alcanzar un intermediario que consideramos fundamental.

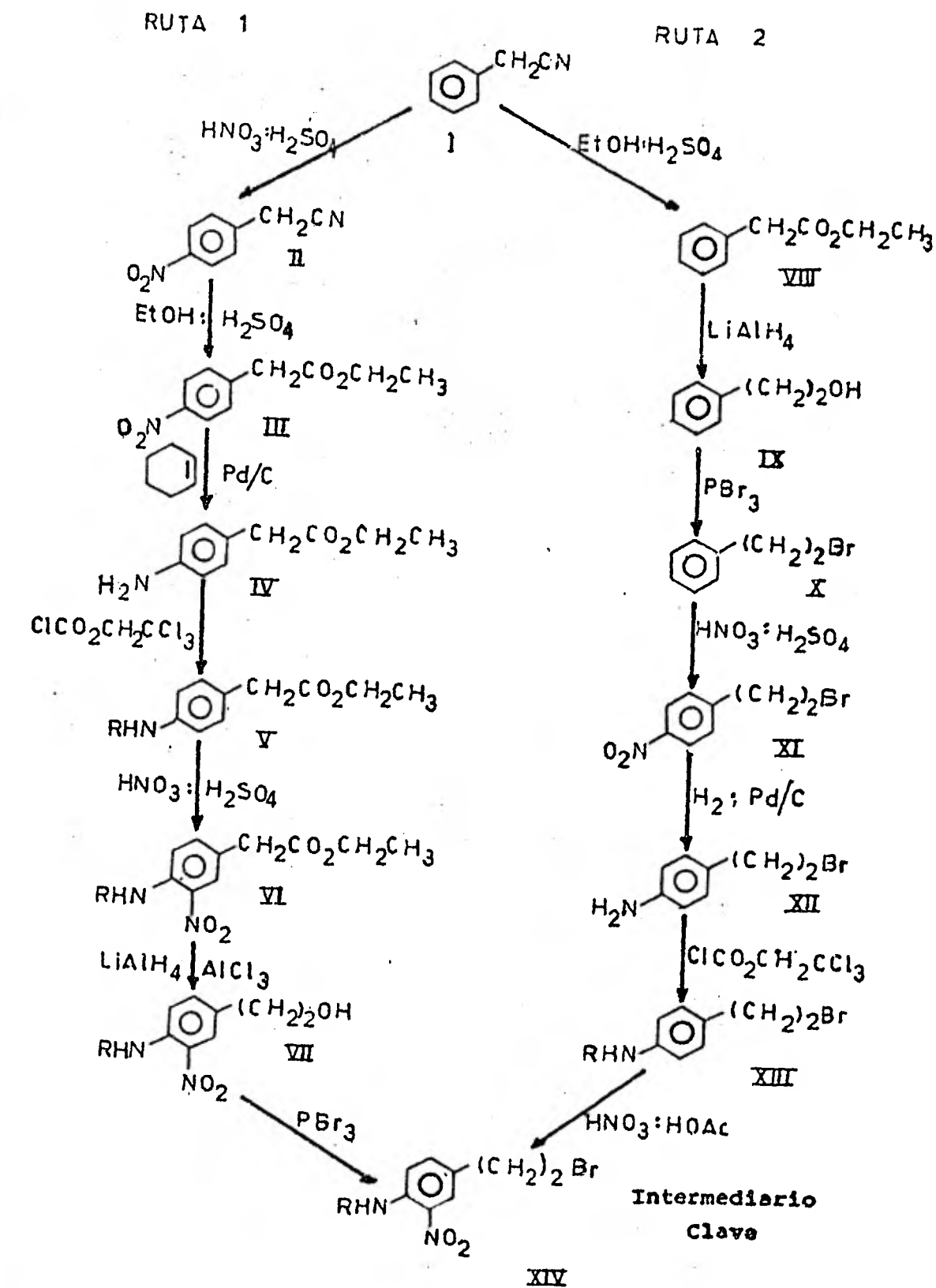
*Estrada, Eva. Comunicación directa. Div. de Estudios de Posgrado. Facultad de Química. Cd. Universitaria. D.F.

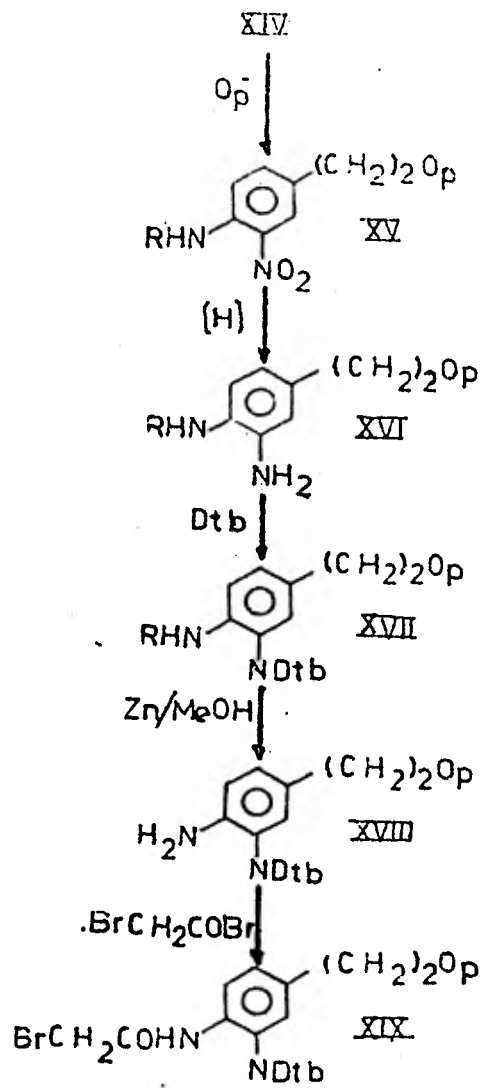
OBJETIVO.

El objetivo es la investigación y experimentación de rutas para la síntesis química de un intermediario clave en la obtención de un derivado de los 3-hidrox_i-17-aralquilmorfinanos como agente potencialmente alquilante de los receptores opiáceos.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Se pretende la investigación y realización experimental de las dos siguientes rutas de síntesis con sus respectivas variantes para la obtención del intermediario clave en la obtención de un derivado de los 3-hidrox_i-17-aralquilmorfinanos, así como el análisis y resolución de los problemas que se presenten en éstas.





Op = Normetazocina

Dtb = Destobiotina

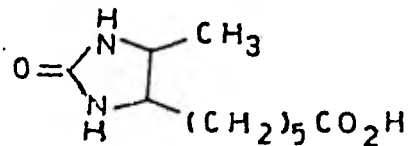
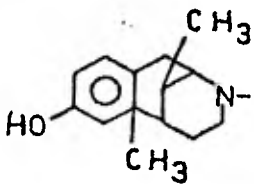


Diagrama 4b:

MATERIAL Y METODO.

Equipo Instrumental	Cantidad
Evaporador rotatorio BUCHI	1
Baño de agua PATZ	1
Aparato para det. Pto. de fusión BUCHI	1
Espectrofotometro de Infrarrojo PYE-UNICAM	1
Refrigerador	1
Parrilla de calentamiento Thermolyne	1
Agitador magnético Thermolyne	2
Canastillas de calentamiento	5
Reostato para control de temp. CRAFT	2
Estufa MAPSA HDP-3342	2
Lámpara de luz ultravioleta U.P.	1
Recirculador y compresor MGW-LAMBDA	1
Estufa de vacío PRESICION LAB. OVENS	1
Balanza analítica SARTORIUS	1
Balanza gravimétrica SARTORIUS	1
Bomba de vacío (aceite) WELCH	1
Bomba de vacío (agua) WELCH	1
Campana extractora SQUARE D" MEXICO	1
Manómetro INFRA	1

Material común de laboratorio.

METODO.

1.- Cuando en la bibliografía se encontró alguna técnica apropiada para la síntesis de algún intermediario, éste se obtuvo de acuerdo a esa técnica.

2.- Cuando no se encontró ningún dato, se procedió a efectuar pruebas piloto con pequeñas porciones de la materia prima (100 mg, 200 mg, etc.). Se siguió el curso de la reacción por medio de placas cromatográficas tomadas a intervalos regulares de tiempo, o bien, de acuerdo a los resultados obtenidos inmediatamente. Estas --- técnicas debieron ser probadas bajo diferentes condiciones, comenzando por lo regular con pruebas a temperatura ambiente, esto claro está, según la reactividad de los compuestos o su modo de empleo. Una vez especificada la técnica adecuada se procedió a mejorarla para incrementar el rendimiento y pureza del producto.

3.- Se procedió a la manufactura de todo el lote, teniendo cuidado de reservar una muestra de la materia prima para futuros análisis.

4.- Se efectuaron cada uno de los pasos analizando ,-- uno por uno los intermediarios obtenidos.

5.- Se analizaron los productos para comprobar su estructura antes de proceder al siguiente paso.

Los análisis efectuado fueron:

- a) Forma física (estructura del cristal y color para los compuestos sólidos, densidad y color para los líquidos).
- b) Punto de fusión o ebullición.
- c) Espectro Infra-rojo.
- d) Espectro de Resonancia Magnética Nuclear.
- e) Cromatografía comparativa.

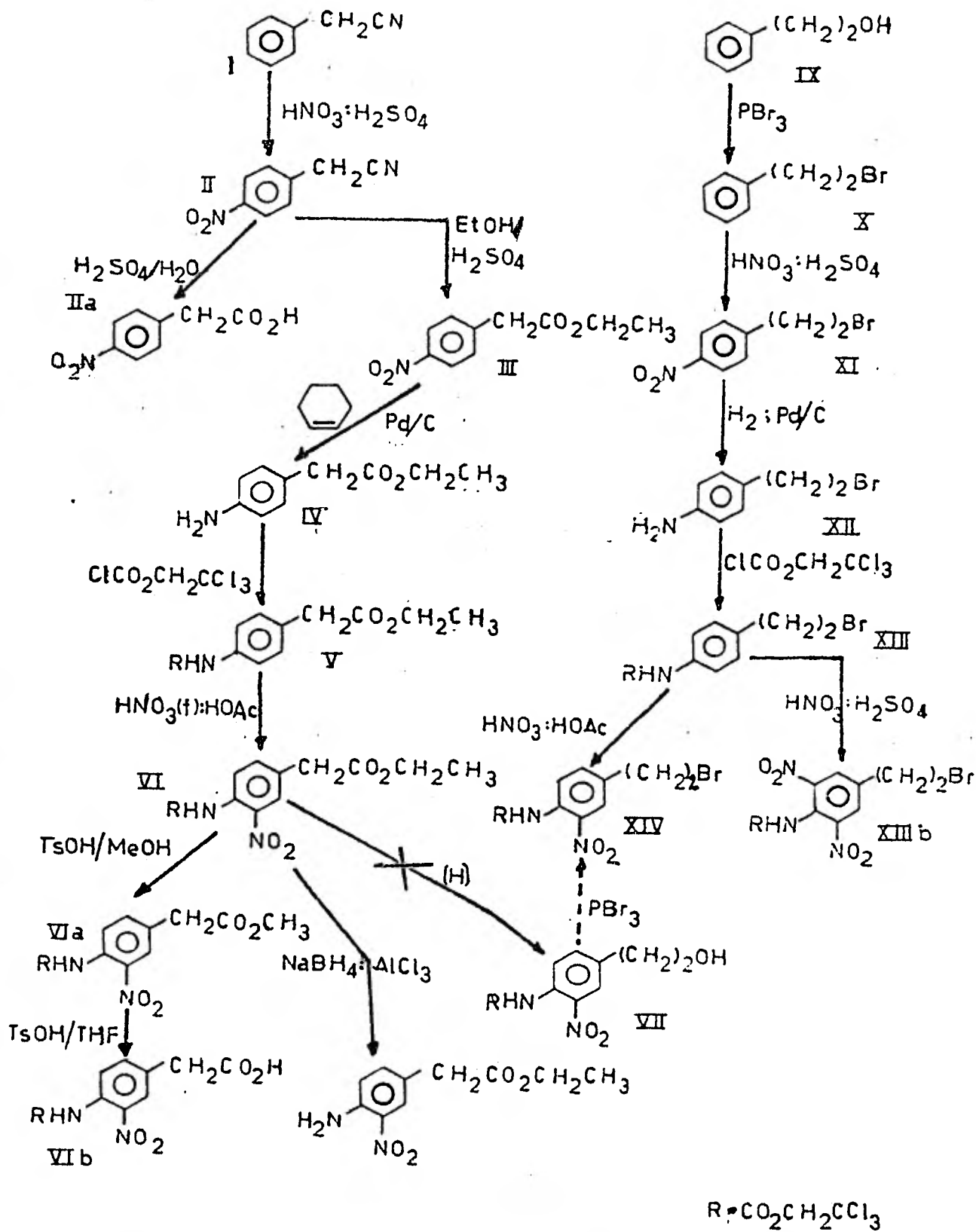
6.- Recopilación y Análisis de Resultados.

7.- Conclusiones.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión fueron efectuados en un aparato BUCHI modelo SMP 20 y no fueron corregidos. Los espectros de Infra-rojo se obtuvieron en un aparato PYE-UNICAM modelo SP-1050 en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y película para los líquidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron efectuados en un aparato Varian Mod. EM-390, empleando disolventes deuterados, salvo cuando se especifica otra cosa.

DIAGRAMA 5 :-



RUTA NO. 1.-

p-NITROFENILACETONITRILO (II). Se preparó siguiendo el procedimiento de Robertson G.R. y Roger Adams (14).

Rendimiento: 50-54 % de la cantidad teórica, pf. 115-116 °C. IR (KBr) : 3110, 2960, 2360, 1610, 1520, 1350, 1110 930, 860, 840 y 740 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 8.25 (d, $J=9$ Hz, 2H, o- NO_2); 7.55 (d, $J=9$ Hz, 2H, m- NO_2) y 3.9 ppm (s, 2H, Ar- CH_2 -CN) .

p-NITROFENILACETATO DE ETILO (III). Una mezcla de 70 g (0.43 mol) de p-nitrofenilacetoneitrilo, 50 ml de etanol absoluto, 138 g (70 ml) de ácido sulfúrico concentrado ($d_{25} = 1.98$ g/ml) se calentó a ebullición durante 7 horas siguiendo el curso de la reacción por CCF (gel de sílice; 30% hexano:acetona). En el caso de que la reacción no fuera completa en este tiempo se reemplazó el etanol por alcohol nuevo. Una vez terminada la reacción la mezcla se enfrió y se vertió sobre hielo, se filtró y se lavó con agua hasta neutralidad, se recristalizó de etanol. Obteniéndose 81 g (90 %) del ester en forma de cristales blanco nacar con un p.f. = 63-64 °C. IR (KBr) 3000, 1750, 1520, 1350, 1230, 1180, 720 cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 8.14 (d, $J=9$ Hz, 2H, o- NO_2); 7.43 (d, $J=9$ Hz, 2H, m- NO_2); 4.14 (c, $J=8$ Hz, 2H, -O- CH_2 - CH_3); 3.7 (s, 2H, Ar- CH_2 -COO-); 1.25 ppm (t, $J=8$ Hz, 3H, - CH_2 - CH_3).

p-AMINOFENILACETATO DE ETILO (IV). A una suspensión de

50 g (0.23 mol) de p-nitrofenilacetato de etilo (III) en 100 ml de alcohol del 96 % y 40 ml de ciclohexeno, se añadieron 3.2 g de paladio/carbón al 10 %. Se calentó a reflujo durante 10 horas siguiendo el curso de la reacción por CCF (gel de sílice; 50 % acetona:hexano). En el caso de no concluirse la reacción, se adicionaron 40 ml de ciclohexeno y 1 g de Pd/C y se calentó a reflujo hasta completarse la reacción. Una vez terminada esta, el líquido se filtró, se enfrió y se concentró hasta sequedad. El residuo se recristalizó de cloroformo-hexano. Se obtuvieron 38 g (89%) del aminoéster (IV) como cristales color rosa con p.f.=46-47 °C. IR (KBr) = 3490, 3380, 1720, 1520, 1300, 1220, 1150, 1040, 800 cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 7.03 (d, J=9 Hz, 2H, o-NH₂); 6.6 (d, J=9 Hz, 2H, m-NH₂); 4.1 (c, J=7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃); 3.46 (s, 2H, Ar-CH₂-CO-); 3.33 (señal ancha, 2H, Ar-NH₂, desaparece con agua deuterada) y 1.22 ppm (t, J=7 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃).

4-(ETOXICARBONILMETIL) FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLORO ETILO (V). A una solución de 30 g (0.165 mol) del p-amino fenilacetato de etilo (IV) recientemente preparado, en 120 ml de piridina a 0°C, se adicionaron 22 ml (0.198 mol) del cloruro de β,β,β -tricloroetoxicarbonilo lentamente, a velocidad tal que la temperatura se mantuvo cerca de los 0 °C. Una vez que se terminó la adición se tomó una alícuota de la mezcla, la cual se aciduló con ácido clorhídrico diluido hasta un pH igual a 4, se

extrajo con acetato de etilo y se analizó por CCF (gel de sílice; 50 % acetona:hexano). Una vez que terminó la reacción se adicionó agua lentamente y se aciduló a pH de 4 con ácido clorhídrico. Se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un volumen de 50 ml. Se adicionó hexano hasta ligera turbidez, se dejó cristalizar se filtró y se lavó con hexano. Se obtuvieron 30.5 g (51 %) del carbamato (V) en forma de cristales rosa de p.f.=120°C. IR (KBr) = 3320, 1760, 1730, 1550, 1240, -- 1230, 1200, 1110, 830, 760, 740, 710 cm^{-1} (Espectro No.1) RMN (CDCl_3): 7.36 (d, J=9 Hz, 2H, m-NH₂); 7.2 (d, J=9 Hz, 2H, o-NH₂); 7.0 (señal ancha, 1H, Ar-NH-, desaparece con agua deuterada); 4.8 (s, 2H, -CO-CH₂-CCl₃); 4.14 (c, J=7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃); 3.55 (s, 2H, Ar-CH₂-CO₂-); y 1.2 ppm (t, J=7 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃) (Espectro No. 2).

2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI). A una suspensión de 13 g (0.036 mol) del carbamato (V) en 25 ml de ácido acético glacial a 0 °C, se le adicionaron lentamente 2.5 ml de ácido nítrico al 90 % con eficiente agitación magnética y manteniendo la temperatura entre 0 y 5° C. Terminada la adición la mezcla entró en solución; se tomó una alícuota que se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se analizó por CCF (gel de sílice: 50 % acetona:hexano) mostrando reacción completa. La mezcla de reacción se vertió sobre -

200 g de hielo picado, se filtró, se lavo con agua hasta neutralidad, se dejó secar al aire y se recristalizó de metanol, obteniéndose 10.4 g (71 %) del nitrocarbamato (VI) en forma de agujas amarillo verdoso con un p.f. = 57-58 °C. IR (KBr) = 3350, 1750, 1590, 1530, 1470, -- 1340, 1230, 1190, 820, 760, 740, 720 cm^{-1} . (Espectro No. 3). RMN (CDCl_3) : 10.0 (señal ancha, 1H, Ar-NH-CO_2^- , desaparece con agua deuterada); 8.5 (d, $J=9$ Hz, 1H. --- $m\text{-NO}_2$); 8.18 (d, $J=2$ Hz, 1H, $o\text{-NO}_2$); 7.63 (dd, $J=8$ Hz - $J=2$ Hz, 1H, $p\text{-NO}_2$); 4.9 (s, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CCl}_3$); 4.15 (c, - $J=7$ Hz, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 3.67 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CO}_2^-$); y - 1.28 ppm (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) (Espectro No. 4).

TRATAMIENTO DEL 2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI) CON BOROHI DRURO DE SODIO Y CLORURO DE ALUMINIO. A una solución del carbamato (VI) (200 mg; 0.5 mmol) en 1 ml de diglima anhidra, se le adicionaron 10 mg (0.25 mmol) de borohidru ro de sodio y lentamente con agitación se le añadió a esta -- mezcla 13.16 mg (0.01 mmol) de cloruro de aluminio anhi dro , disuelto en 1 ml de diglima; se observó inmediata mente una coloración roja. Se tomó una alicuota y se a nalizó por CCF (gel de sílice; 50 % acetona:hexano) y - se observó la presencia de seis productos de descomposi ción. Se adicionó agua y se extrajo con cloroformo, -- se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio, se llevó a sequedad y al residuo se le destiló la diglima a presión reducida. La mezcla de productos se separó

por CC (gel de sílice, eluyendo con benceno). Solamente se obtuvieron dos fracciones, de las cuales, la segunda se identificó como al 3-nitro-4-aminofenilacetato de etilo. Sólido amarillo. IR (KBr)= 3500, 3480, 1730 1650, 1570, 1530, 1340, 1270, 1180 cm^{-1} . (Espectro No. 5) RMN (CDCl_3): 8.0 (d, $J=2$ Hz, 1H, o- NO_2); 6.78 (dd, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, 1H, p- NO_2); 6.78 (d, $J=8$ Hz, 1H, m- NO_2) 6.1 (señal ancha, 2H, Ar- NH_2 , desaparece con agua destilada); 4.15 (c, $J=7$ Hz, 2H, -O- CH_2 - CH_3); 3.53 (s, 2H Ar- CH_2 - CO_2 -) y 1.27 ppm (t, $J=7$ Hz, 3H, - CO_2 - CH_2 - CH_3) (Espectro No. 6).

TRATAMIENTO DEL 2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI) CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO. A una solución de 380 mg (0.89 mmol) del carbamato (VI) en 10 ml de éter anhidro, se le adicionaron 34.5 mg (0.9 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones. Una vez que se terminó la adición se tomó una muestra para CCF (gel de sílice; 20% acetona:éter de petróleo) observándose transformación completa de la materia inicial en aproximadamente 8 productos. No se aisló ninguno.

TRATAMIENTO DEL 2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI) CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO Y CLORURO DE ALUMINIO. A una solución del carbamato (VI) (212 mg; 0.53 mmol) en 10 ml de éter anhidro, se le adicionaron 10 mg (0.20 mmol) de hidruro de

litio y aluminio y 32 mg (0.24 mmol) de cloruro de aluminio , con agitación eficiente y a temperatura ambiente. Se tomó una alícuota de la mezcla y se observó por CCF- la presencia de varios productos de descomposición. No se aisló ninguno.

TRATAMIENTO DEL 2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI) CON SODIO. A una solución de 100 mg (0.25 mmol) del carbamato (VI) en 5 ml de etanol absoluto, se le agregó lentamente una solución de etóxido de sodio, formada a partir de 25 mg de sodio y 2 ml de etanol. Terminada la adición se observó una intensa coloración morada, se extrajo una alícuota a la que se le hizo CCF revelando la presencia de 10 productos de descomposición cuando menos. No se aisló ninguno.

TRATAMIENTO DEL 2-NITRO-4-(ETOXICARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VI) CON BOROHIDRURO DE SODIO. A una solución de 50 mg (0.124 mmol) del carbamato (VI) en 10 ml de metanol anhidro, se le adicionó lentamente una solución de 9.4 mg (0.248 mmol) de borohidruro de sodio estabilizada con una gota de solución diluida de hidróxido de sodio en metanol. Se agitó a temperatura ambiente; terminada la adición se tomó una alícuota de la mezcla , que se analizó por CCF observando la completa transformación de la materia prima en una gran cantidad de productos. No se aisló ninguno.

RUTA 2.-

1-BROMO-2-FENILETANO (X). A 50 ml (0.41 mol) de alcohol fenético seco, enfriado a -10°C , se le adicionaron lentamente y con agitación 40.5 g (0.14 mol) de tribromuro de fósforo, manteniendo la temperatura abajo de los 0°C . Una vez terminada la adición, se continuó la agitación y se dejó subir la temperatura hasta -25°C , dejándose a esta temperatura durante 16 horas. Se tomó una alícuota de la mezcla y se analizó por CCF (gel de sílice; 40 % hexano:acetona) observándose una transformación completa. Se adicionaron 100 ml de agua se enfrió a 0°C y se neutralizó por adición de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los lavados acuosos fueron extraídos con cloruro de metileno (3 X 30 ml), secados con sulfato de sodio y concentrados a sequedad, el residuo se mezcló con la fase orgánica principal. El líquido resultante se destila a presión reducida obteniéndose 40.5 g (53.4 %) de la fracción que destiló a $77-78^{\circ}\text{C}$ (2 mm de Hg.) como un líquido incoloro. p.eb.₇₆₀ = $217-218^{\circ}\text{C}$; $d_{25} = 1.35$ g/ml; IR (película) 3020, 1500, 1460, 1270, 750, 700, 650 cm^{-1} . RMN (CCl_4) : 7.2 (m, 5H, Ar- CH_2 -); 3.4 (m, 2H, Ar- CH_2 - CH_2) y 3.03 ppm (m, 2H, Ar- CH_2 - CH_2 -).

1-BROMO-2-(4-NITROFENIL) ETANO (XI). A una mezcla de --- 62.5 ml (0.97 moles) de ácido nítrico ($d_{25} = 1.42$ g/ml) y

62.5 ml (1.11 moles) de ácido sulfúrico ($d_{25} = 1.84$ g/ml) enfriada a -25°C se le adicionaron lentamente 33.75 g (0.18 mol) de 1-bromo-2-feniletano (X) a velocidad tal que la temperatura no subió de los -20°C . Terminada la adición se dejó subir la temperatura hasta los 25°C y se mantuvo así durante 1 hora. Se tomó una alicuota de la mezcla, la cual se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo, se analizó por CCF (gel de sílice; 50 % hexano:acetona) observándose que la reacción se completó. Se vertió la mezcla sobre 250 g de hielo, se filtró y escurrió bien. Se lavó con agua hasta neutralidad y se recristalizó de metanol obteniéndose 24.9 g (60 %) del compuesto (XI) como cristales transparentes ligeramente verdosos, *con*p.f. $= 65-66^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) = 1700, 1600, 1520, 1350, 850, 700, 650 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) : 8.16 (d, $J=9$ Hz, 2H, o- NO_2), 7.38 (d, $J=9$ Hz, 2H, m- NO_2); 3.6 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{-CH}_2$); y 3.27 ppm (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$).

4-(2-BROMOETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO. (XIII). Una suspensión de 5 g (21.7 mmoles) del bromuro (XI) en 25 ml de éter anhidro y 50 mg de Pd/C al 10 % con agitación constante se hidrogenó a 60 lb/plg² de presión durante 24 horas, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró el catalizador y la solución resultante se secó sobre sulfato de sodio. Se le adicionaron 5 ml de piridina, se enfrió a 0°C y se le agregaron 3 ml (26.9 mmoles) de cloruro de β,β,β -triclo-

roetoxicarbonilo lentamente, a una temperatura entre 0 y 5°C. Una vez terminada la adición, se aisló una muestra para CCF (gel de sílice; 30 % hexano:acetona) observándose una mezcla de tres productos. Se dejó subir la temperatura hasta 25°C y se mantuvo así durante 24 horas. Se adicionó agua, se aciduló con ácido clorhídrico hasta un pH de 4. Se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano como eluyente). El eluato se concentró a sequedad y se recrystalizó de acetona:hexano. Se obtuvieron 2.04 g (25 %) del compuesto XIII como cristales transparentes ligeramente amarillos. p.f. = 76°C. IR (KBr) = 3300, 2950, 1720, 1600, 1540, 1420, 1300, 1260, 1230, 1110, 1060, 810, 760, 750, 710, 670 cm⁻¹. (Espectro No. 7). RMN (CDCl₃) : 7.35 (d, J=9 Hz, 2H, m-NH-); 7.14 (d, J=9 Hz, 2H, o-NH-); 6.87 (señal ancha, 1H, Ar-NH-, desaparece con agua deuterada) 4.8 (s, 2H, -O-CH₂-CCl₃); 3.46 (t, J=7 Hz, Ar-CH₂-CH₂); y 3.05 ppm (t, J=7 Hz, 2H, Ar-CH₂-) (Espectro No. 8).

2-NITRO-4-(2-BROMOETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (XIV) A una suspensión de 1 g (2.8 mmoles) del compuesto XIII en 10 ml de ácido acético glacial a 25 °C, se le adicionó 1 ml de ácido nítrico al 90 % lentamente. Terminada la adición se calentó a 60 °C en baño de agua durante 15 min. con agitación magnética. De esta mezcla se tomó una alícuota la que se neutralizó-

con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo; el extracto se analizó por CCF (gel de sílice; 50 % hexano; acetona) observando que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre hielo, se filtró, se lavó hasta neutralidad y se recrystalizó de metanol, obteniendo se 700 mg (62.5 %) del compuesto XIV como cristales color amarillo nacar con p.f. = 66 °C. IR (KBr) = 3320, 1740, 1520, 1460, 1340, 1210, 1190, 1110, 1050, 750, 710, 670 cm^{-1} . (Espectro No. 9). RMN (CDCl_3) 10.0 (señal ancha, 1H, Ar-NH-CO-, desaparece con agua deuterada); 8.47 (d, J=8 Hz, 1H, m- NO_2); 8.1 (d, J=2 Hz, 1H, o- NO_2); 7.52 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H, p- NO_2); 4.86 (s, 2H, -O- CH_2 - CCl_3); 3.55 (t, J=7 Hz, 2H, Ar- CH_2 - CH_2 -) y 3.16 ppm (t, J=7 Hz, 2H, Ar- CH_2 - CH_2 -) (Espectro No. 10).

ACIDO p-NITROFENILACETICO (IIa). Se preparó siguiendo el procedimiento de Roger Adams y H.O. Calvery (14). Rendimiento 92-95 %. Cristales amarillo pálido. p.f. = 151-152 °C. IR (KBr) = 2900, 1720, 1520, 1350, 1250, 850 820, 710 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 + DMSO): 8.13 (d, J=9 Hz, 2H, o- NO_2); 7.46 (d, J=9 Hz, 2H, m- NO_2); 6.36 (señal ancha, 1H, -COOH, desaparece con agua deuterada) y 3.7 ppm (s, 2H, Ar- CH_2 - CO_2 -).

2-NITRO-4-(METOXCARBONILMETIL)FENILCARBAMATO DE β, β, β -TRICLOROETILO (VIa). A una solución de 1.5 g (3.75 mmol) del carbamato (VI) en 30 ml de metanol se le adicionaron

500 mg (2.9 mmoles) de ácido p-toluensulfónico y se calentó a reflujo. Se tomó una alícuota de la mezcla, que se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo; se analizó por CCF (gel de sílice; 20% hexano:acetona) observándose la transformación completa de la materia prima. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se neutralizó con bicarbonato de sodio; el producto precipitó. Se filtró y secó, obteniéndose el compuesto VIa como cristales amarillo fuerte. p.f. = 68-70 °C, IR (KBr) = 3360, 1750, 1580, 1460, 1340, 1230, 1200, 1110, 1050, 820, 760, 740 720, cm^{-1} .

2-NITRO-4-(CARBOXIMETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (VIb). A una solución del compuesto VIa en 20 ml de tetrahidrofurano se le agregó 1 g (5.8 mmoles) de ácido p-toluensulfónico y se calentó a reflujo durante una semana siguiendo el curso de la reacción por CCF. Esto se hizo tomando una alícuota de la mezcla, que se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se filtró y se lavó hasta neutralidad. Se recrystalizó en agua obteniéndose 700 mg (50 % de rendimiento global) del compuesto VIb como cristales amarillos con p.f. = 121-125 °C. IR (KBr) = 3350, 3100, 1750, 1700, 1580, 1530, 1450, 1340, 1230, 1110, 1050, 820, 760, 750, 720- cm^{-1} . (Espectro No. 11). RMN (CDCl_3 + DMSO) : 9.7 (señal ancha, 1H, Ar-NH-CO₂-, desaparece con agua deuterada); 8.41 (d, J=8 Hz, 1H, m-NO₂); 8.11 (d, J=2 Hz, 1H, o-

o-NO₂); 7.58 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H, p-NO₂); 7.15 (señal ancha, 1H, -COOH, desaparece con agua deuterada); 4.86 (s, 2H, -CO₂-CH₂-CCl₃) y 3.62 ppm (s, 2H, Ar-CH₂-) (Espectro No. 12).

2,6-DINITRO-4-(2-BROMOETIL)FENILCARBAMATO DE β,β,β -TRICLOROETILO (XIIIa). A una mezcla de 2 ml (31.2 mmoles) de ácido nítrico concentrado ($d_{25}^4=1.42$ g/ml) y 2 ml (36.5 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado ($d_{25}^4=1.84$ g/ml) enfriada a -10 °C, se le adicionó una solución de 250 mg (0.71 mmol) del carbamato (XIII) en 0.5 ml de ácido sulfúrico, de manera que la temperatura permaneció cerca de los -10 °C y nunca rebasó los -5 °C. Después de que se adicionó todo el producto, se retiró del baño de hielo y la mezcla se agitó una hora más. Se vertió sobre hielo picado y el producto precipitó. Se filtró y lavó hasta neutralidad. Se recristalizó en metanol. Se obtuvieron 200 mg (71 %) de un cristal amarillo claro con p.f. = 92-93 °C. IR (KBr) = 3400, 1750, 1550, 1510, 1465, 1350, 1240, 1200, 1110, 1050, 920, 830, 760, 740, 730, 680 cm⁻¹. (Espectro No. 13). RMN (CDCl₃): 9.1 (señal ancha, 1H, Ar-NH-CO₂-); 8.2 (s, 2H, o-NO₂); 4.83 (s, 2H, -O-CH₂-CCl₃); 3.64 (t, J=7 Hz, 2H, Br-CH₂-CH₂-Ar) y 3.3 ppm (t, J=7 Hz, 2H, Ar-CH₂-CH₂-). (Espectro No. 14).

RECOPIACION Y ANALISIS DE RESULTADOS.

Para facilitar el análisis se dividirá esta sección en tres apartados:

- a) Recopilación y Análisis de Resultados.
- b) Variaciones dentro de la misma ruta de síntesis.
- c) Discusión de los resultados encontrados en Resonancia Magnética Nuclear.

- a) Recopilación y Análisis de Resultados.

El resumen de los resultados puede observarse en el Diagrama No. 5 (pg. 30) en donde podemos identificar a las flechas marcadas con línea continua como reacciones que dan resultados positivos; flechas a las que se les superpone una cruz, como reacciones con resultados negativos; flechas formadas por líneas discontinuas como reacciones probables, sujetas a experimentación.

RUTA 1.

Para la obtención del producto II no existe ningún problema con respecto a la síntesis, ya que este producto se encuentra reportado en la literatura y sólo se siguió la técnica descrita. El compuesto se caracterizó por espectroscopía; en Infra-rojo la presencia de bandas en 1520 y 1350 denotan la existencia del grupo nitro. El espectro de resonancia magnética -

nuclear detecta los tres diferentes tipos de hidrógenos presentes en la molécula.

La obtención del producto III que consiste en la alcoholisis del nitrilo, se realizó siguiendo el procedimiento reportado para el fenilacetónitrilo cuando se desea formar el fenilacetato de etilo a partir de éste. El espectro de Infra-rojo detecta las bandas características del ester en 1750 y 1200, aparecen también las bandas correspondientes al grupo nitro a 1520 y 1350 cm^{-1} .

En general no comentaremos los espectros de resonancia que ya se encuentran perfectamente especificados en la Sección experimental, tan solo denotaremos la aparición de nuevas señales que complementan el espectro. En este caso, además de las tres señales del p-nitrofenilacetónitrilo se distinguen otras dos señales que corresponden al grupo etoxi que se unió a la molécula.

En la obtención del producto IV se empleó una técnica general de reducción de grupos nitro por transferencia de hidrógeno. Este procedimiento se experimentó en pruebas piloto con resultados satisfactorios. El espectro de Infra-rojo corrobora este hecho con la desaparición de las bandas (2) características del grupo nitro y la aparición de las dos bandas correspondientes a amina primaria a 3490 y 3440 cm^{-1} . Aparece también, una banda a 1520 que reafirma que la amina está unida a un anillo aromático. Del espectro de Resonancia podemos

decir que se distingue a 3.33 ppm la señal correspondiente a una amina primaria, que integra para dos hidrógenos y desaparece con agua deuterada.

En la obtención del compuesto V, se procedió a emplear la técnica general para el uso de ese grupo protector. El espectro de Infra-rojo fué congruente con la estructura esperada, desapareciendo la señal doble de la amina primaria y dando lugar a una señal sencilla a 3320 cm^{-1} , además de las señales características del grupo protector y que aparecen en todos los espectros que lo contienen a aproximadamente 1110, 760, 740 y 710 cm^{-1} . En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear aparece la señal del enlace N-H a campo más bajo (7.0 ppm) y que es una señal ancha correspondiente a un carbamato.

Para la obtención del producto VI se probaron diversas técnicas generales de nitración, eligiéndose la de ácido acético: ácido nítrico fumante por ser más adecuada. La mezcla sulfonítrica resultaba muy fuerte para una molécula ya de por sí activada por el carbamato; el reactivo de tetrafluoroborato de nitronio también fué empleado pero daba lugar a una gran cantidad de productos secundarios. Los resultados con la mezcla elegida fueron los más adecuados, encontrándose en Infra-rojo todas las señales correspondientes, además de las dos bandas pertenecientes al grupo nitro en 1520 y 1350 cm^{-1} . El espectro de resonancia, por el contrario, no nos proveía del patrón esperado para este tipo de com-

puestos, pero en este caso particular, la existencia de este grupo protector orto al grupo nitro ejerce un efecto diferente al que tendría si se tratara de una amina libre. Parece ser que el grupo carboxilo ejerce un efecto que desplaza la señal del protón orto al grupo carbamato a campo bajo. En un principio se creyó que las condiciones de reacción originaban la formación de una aziridina intermediaria, debido a un ataque ipso del nitronio, y la transposición del grupo carbamato a la posición orto (Diagrama 6). Posteriormente se observó que esto no podía ser posible por lo que no podemos aceptar esa hipótesis. Dejaremos la discusión de los espectros en los que se observa este comportamiento para ser discutidos en el Apartado c).

La obtención del compuesto VII no pudo alcanzarse por más métodos de reducción que fueron empleados, el resumen gráfico de estos métodos puede ser observado en el Diagrama 7. El principal obstáculo que debía vencerse durante la reducción, era el medio alcalino que se generaba al ser adicionado el agente reductor, el cuál afectaba principalmente al grupo protector del amino haciendo que este se liberara. Además, la alcalinidad inducía a una rápida degradación de la molécula ocasionando que se formaran de 6 a 10 productos, donde el único que fué factible de identificar al ser eludada la mezcla en la columna cromatográfica, era precisamente el compuesto con el amino liberado, el cuál fué --

DIAGRAMA 6.

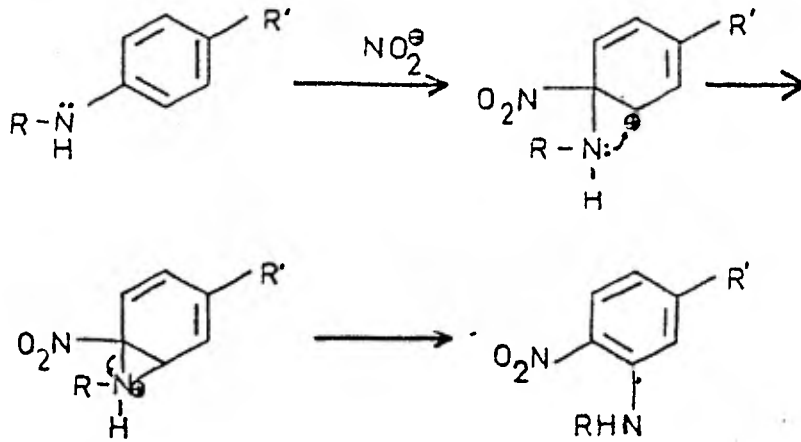
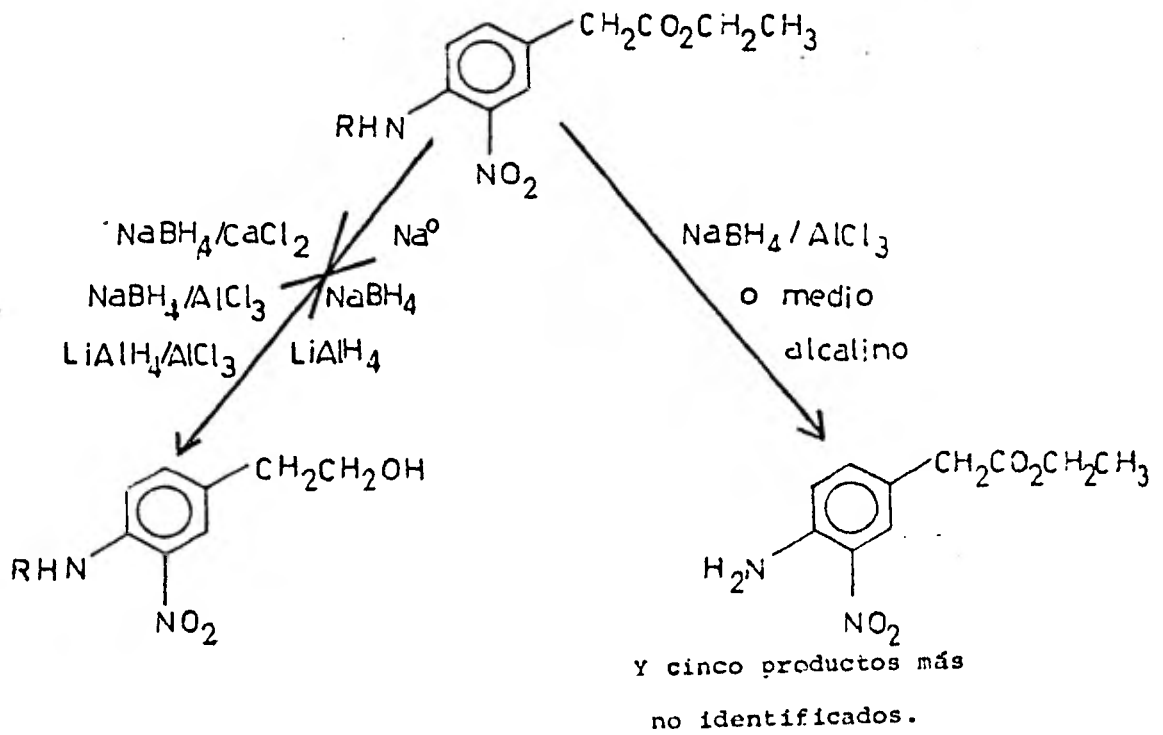


DIAGRAMA 7.



identificado como tal por Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear.

Para demostrar que no era la presencia del grupo nitro, dentro de la molécula un impedimento para la reducción se probaron las mismas técnicas empleadas para el compuesto VI, en el compuesto V que no lo contiene, encontrándose resultados similares.

Ningún método de reducción empleado, por más suave que éste fuera, eliminaba la ligera alcalinidad que inmediatamente se formaba y que aceleraba la descomposición de nuestra materia prima.

Cuando se encontró este fenómeno de descomposición se sospechó que el causante de esto era el pH del medio, para comprobarlo se disolvieron pequeñas cantidades de la materia prima en soluciones alcalinas, empleándose primero, hidróxido de sodio al 5 % y posteriormente soluciones menos alcalinas como la de bicarbonato de sodio al 1 %, encontrándose en todas ellas rápida descomposición con idéntico comportamiento que en la reducción. (Virajes de color desde amarillo hasta violeta o rojo carmesí, pasando por diversas tonalidades de rojo y naranja) dependiendo del grado de descomposición o el número de subproductos.

Debido a que no se podía combatir la alcalinidad del medio durante la reducción se rechazó la RUTA 1, tal como está indicada, para la obtención del intermediario clave y se comenzó a estudiar la posibilidad de una ruta alternativa, siendo así como se diseñó la RUTA 2.

En párrafos anteriores se mencionó el aislamiento de la molécula con la amina liberada del grupo protector, se dijo que presentó los espectros de Infrarojo y Resonancia congruentes con la estructura propuesta. Efectivamente, el estudio del espectro de Infrarojo presenta las bandas características del éster (1730 y 1180 cm^{-1}) y del nitró (1530 y 1340 cm^{-1}) pero para este compuesto aparecen las dos bandas características de amina primaria a 3500 y 3390 cm^{-1} , al mismo tiempo que desaparece la banda a 1110 cm^{-1} y las señales semejantes a tres dedos a 760 , 740 y 710 cm^{-1} que son características del grupo protector. El espectro de Resonancia nos muestra una señal ancha correspondiente a 2 hidrógenos, que desaparece al añadir agua deuterada (6.1 pp ,) y carece de la señal que corresponde a los hidrógenos metilénicos del grupo protector, que se encontraba a 4.86 ppm en el espectro del compuesto anterior. Además el acoplamiento de los protones aromáticos es el característico siguiendo el patrón esperado para ese compuesto. Con la obtención de ese producto podemos comprobar que es el efecto del grupo protector el que en unión del grupo nitró, modifica el desplazamiento de los protones aromáticos en la resonancia magnética nuclear de este tipo de compuestos. La alternativa de otra transposición para la recuperación de la estructura inicial sería improbable.

RUTA 2.

La ruta 2 se diseñó con el fin de introducir al grupo hidroxilo primario en la molécula antes de la nitración, inclusive nos permitimos introducir el bromo con la esperanza de poder realizar la reducción del grupo nitro sin incurrir en la polimerización tan sólo evitando las condiciones de pH y temperatura que suelen desencadenarla.

No se prepararon los compuestos VIII y IX ya que el último se encuentra disponible de manera comercial por lo que se inició esta ruta con este compuesto.

El producto X se obtuvo por tratamiento del alcohol (IX) con tribromuro de fósforo adaptando una técnica general, modificada en la parte correspondiente al aislamiento del producto. En la versión original se destilaba el producto crudo primero para separarlo del tribromuro de fósforo que no reaccionó y del ácido fosforoso recién formado, pero esta destilación es peligrosa, pues si se excede en el calentamiento, el ácido fosforoso da lugar a la fosfina, la cual arde en contacto con el aire. Esto es peligroso pues al abrirse el equipo empleado en la destilación al vacío, ocurren pequeñas explosiones que terminaban como flamas azules en la boca del matraz y uniones. Además el olor es bastante desagradable. Por ello se optó por neutralizar el ácido fosforoso primero, extraer luego el producto y entonces destilar ya sin peligro. La estructura propuesta para el producto obtenido concuerda con el espectro de Infra-rojo; en este desaparece la banda característica-

del hidroxilo (3350 cm^{-1}) y la banda correspondiente a la unión oxígeno-carbono aromático (1050 cm^{-1}), apareciendo una señal intensa a 650 cm^{-1} que corresponde al bromo. El espectro de Resonancia comprobó la desaparición de la señal debida al hidrógeno del grupo hidroxilo.

La obtención del compuesto XI se alcanzó después de varias pruebas bajo diferentes condiciones, entre ellas, el uso de la mezcla sulfonítrica y la mezcla ácido nítrico fumante:ácido acético, encontrándose que la más adecuada era la primera y sus resultados son mejores conforme desciende la temperatura a la que se efectúa la reacción. La temperatura estipulada es de $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, en este punto la reacción se hace muy lenta, puede notarse también, que los reactivos se congelan impidiendo la agitación; pero es conveniente alcanzar esta temperatura porque una vez obtenida, es sencillo adicionar el ácido nítrico fumante sin variaciones bruscas de temperatura, por lo cual el proceso se hace muy fácilmente controlable. Finalmente, al dejar agitando una hora más, la mezcla va adquiriendo calor progresivamente de manera que continua reaccionando pero bajo control. De todas maneras es conveniente hacer este proceso en la campana, pues a medida que aumenta la temperatura se desprenden más y más vapores de ácido nitroso. Para este compuesto, en el espectro de Infra-rojo se detectaron las bandas esperadas a 1520 y 1350 , correspondientes al grupo nitro, además de las otras descritas -

para el compuesto anterior. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear presenta el patrón correspondiente a un compuesto con substitución en posición para.

La obtención del compuesto XIII se llevó a --- cabo sin aislar el compuesto XII, debido a que el grupo amino se oxida muy facilmente, además de que incrementos en la temperatura y ciertos valores en el pH pueden favorecer la reacción de polimerización. Es por eso - que la reducción se realizó con hidrógeno y paladio a - bajas temperaturas, lo que no podría hacerse empleando otro método químico. Utilizamos éter para que, en todo caso, si ocurren ciertos incrementos en la temperatura lo más que puede alcanzarse sea la ebullición de éste. La reacción, sin embargo, no es del todo completa, frecuentemente a medida que se incrementa la cantidad de - producto que va a reducirse el proceso se hace más ineficiente, hasta que llega el momento que no es posible llevarlo a cabo, quedando siempre cantidades variables de materia prima y otros subproductos no identificados. No se emplearon presiones mayores ya que se temía que, - además de la esperada reducción del grupo nitro también pudiera ser lisado el bromo de la molécula. Otro de los factores que dificulta este paso y todos aquellos que - implican la introducción del grupo protector, es que -- el reactivo usado es muy venenoso y el proceso requiere de muchas precauciones, ya sea durante la adición o en el aislamiento del producto de la reacción. El producto XII, al no ser aislado, obviamente no fué identificado

pero el producto XIII si lo fué, mostrando en sus espectros de Infra-rojo y Resonancia los resultados que esperábamos. En el espectro de Infra-rojo podemos detectar la banda intensa a 3300 cm^{-1} que corresponde al carbamato; también aparecen a 1110 , 760 , 750 y 710 cm^{-1} los picos característicos del grupo protector, lo que no deja lugar a dudas de su presencia en la molécula. Aparece una señal a 670 cm^{-1} que corresponde al bromo. El espectro de resonancia magnética presenta una señal sencilla y ancha a 6.87 ppm , que desaparece con agua D_2O y que corresponde a 1H , perteneciente al carbamato, además presenta una señal a 4.8 ppm correspondiente al metileno del grupo protector; no aparecen señales que identifiquen un posible grupo metilo lo que nos comprueba que no salió el bromo.

Para la obtención del compuesto XIV se siguió el mismo procedimiento que para la nitración del compuesto V, bajo la suposición de que tendría aproximadamente la misma reactividad, hipótesis que fué comprobada al obtenerse el producto deseado. También se efectuaron pruebas piloto empleando mezcla sulfonítrica para observar el comportamiento, el cual se discute posteriormente. El producto obtenido es el dinitrado. Los espectros de Infra-rojo y Resonancia Magnética Nuclear comprobaron la estructura del compuesto XIV. En Infra-rojo aparece el patrón especificado en el compuesto anterior además de los picos característicos para el grupo nitro a 1529 y 1340 cm^{-1} . El espectro de Resonancia

presenta el mismo comportamiento anómalo que ya fué discutido anteriormente para el compuesto VI, el cual procuraremos explicar posteriormente. Pero fuera de la inversión de las señales en el campo bajo para los hidrógenos aromáticos, todas las demás señales concuerdan para la estructura del compuesto XIV.

b) Variaciones dentro de la misma ruta.

Entre las variaciones podemos numerar:

- 1) La existencia de un intermediario entre el producto II y III que es el ácido p-nitrofenilacético, el cual se preparó y aisló pero que resulta innecesario en la elaboración del éster de dicho ácido ; pues es posible efectuar la alcoholisis en un solo proceso, el cual nos ahorra un paso. (Diagrama 5).
- 2) La preparación del ácido correspondiente al éster VI . Este ácido es importante , ya que con su obtención se comprobó que el grupo protector resiste perfectamente las condiciones de pH ácido. Este ácido se intentó preparar primero empleando ácido p-toluensulfónico en metanol bajo condiciones de reflujo, pero el producto que se obtuvo fué el éster metílico y no el ácido. Entoncés se cambió el disolvente por tetrahidrofurano y así se obtuvo finalmente el ácido. En el espectro de Infra-rojo de dicho ácido aparece la banda a 3350 cm^{-1} característica del carbamato, lo que comprueba que el

pH del medio no lo ha afectado; también aparecen las -- bandas características del grupo protector a 1110, 760, 150 y 720 cm^{-1} lo que ratifica su presencia; aproximadamente a 3000 cm^{-1} aparece la banda de deformación característica del ácido, a 1750 cm^{-1} el carboxilo y a 1230 cm^{-1} la unión C-OH del ácido. A 1540 y 1349 cm^{-1} aparecen las señales características de los grupos nitró. En Resonancia se observa el mismo patrón que en el compuesto VI, o sea deformado por el efecto que discutiremos adelante y que hemos venido explicando a lo largo de este análisis, pero además se distingue a 7.15 ppm una señal sencilla, ancha, que desaparece con agua deuterada y que integra para un hidrógeno, que corresponde al ácido. No aparecen señales que correspondan al grupo etoxi como en el compuesto VI.

La existencia de este compuesto es importante ya que en la Literatura se reporta que una de las características sobresalientes de este grupo protector es su resistencia a medios alcalinos, pero se advierte que descompone a pH = 4 (21) lo cual estuvo en contraposición con el desarrollo experimental, por lo menos en esta molécula. Precisamente por su resistencia al medio alcalino E. Estrada lo eligió para poder realizar unas reducciones posteriormente. En la ruta que seguimos cabía la posibilidad de usar otro reactivo.

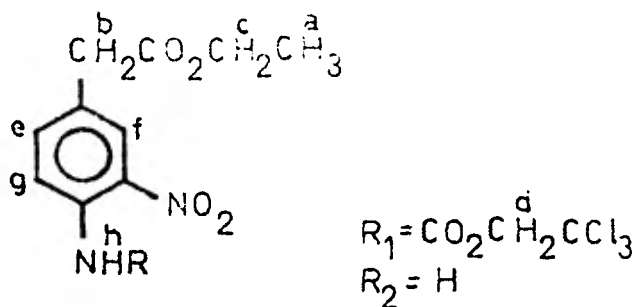
3) Si para la preparación del compuesto XIV se emplea mezcla sulfonítrica en lugar de ácido acético: ácido ní-

trico se obtiene en lugar del compuesto mononitrado, el compuesto dinitrado (Diagrama 5). Esto se comprueba observando los espectros de Infrarojo y Resonancia Magnética Nuclear. (Espectros No. 13 y No. 14).

c) Discusión de los Resultados obtenidos en Resonancia Magnética Nuclear.

Como se explicó anteriormente, en todos aquellos compuestos trisustituídos que contenían dentro de la estructura al grupo β, β, β -tricloroetoxicarbonilo presente como grupo protector -- del amino formando un carbamato, se encontró un comportamiento peculiar en RMN, lo cuál daba lugar a la identificación errónea de la substitución en esos compuestos. Observando los espectros de resonancia del 2-nitro-4-(etoxicarbonilmetil)fenilcarbamato de β, β, β -tricloroetilo (VI) (Espectros No. 3 y No. 4) y del 3-nitro-4-aminofenilacetato de etilo (Espectros No. 5 y No. 6) (el mismo compuesto pero sin grupo protector) notamos que la diferencia principal es un marcado desplazamiento hacia campo bajo --- ($\Delta\delta = 8.5 - 6.78 = 1.72$ ppm) del hidrógeno orto al grupo amino, con desplazamientos leves ($\Delta\delta = 8.18 - 8.0 = 0.18$ ppm) para el hidrógeno en posición orto al grupo nitro y ($\Delta\delta = 7.63 - 7.3 = 0.33$ ppm) del hidrógeno en posición para al grupo nitro. (Tabla III). Este efecto de desplazamiento tan marcado que sufre la señal del hidrógeno orto al carbamato parece ser debida a un efecto anisotrópico inducido por el grupo carbonilo perteneciente al grupo protector (Espectros No. 15 y No. 16). (Diagrama 8).

TABLA III.



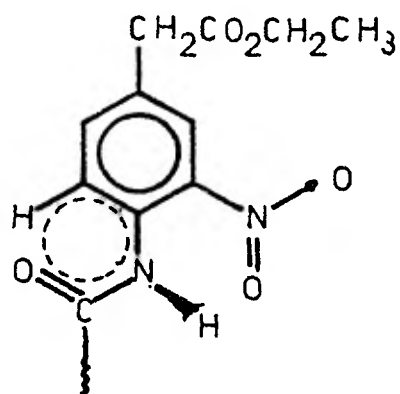
comp.	a	b	c	d	e	f	g	h
R_1	1.28	3.63	4.13	4.86	7.6	8.16	8.5	10.0(1)
R_2	1.27	3.53	4.15	-	7.3	8.0	6.78	6.1 (2)
$\Delta\delta$	0.01	0.1	-0.02	4.86*	0.3	0.16	1.72	3.9

N.-Datos medidos en la parte media de de la señal,

Q = No, Hidrógenos a los que equivale la integración,

* No tiene valor comparativo,

Diagrama 8'



Para corroborar este hecho se prepararon los siguientes compuestos:

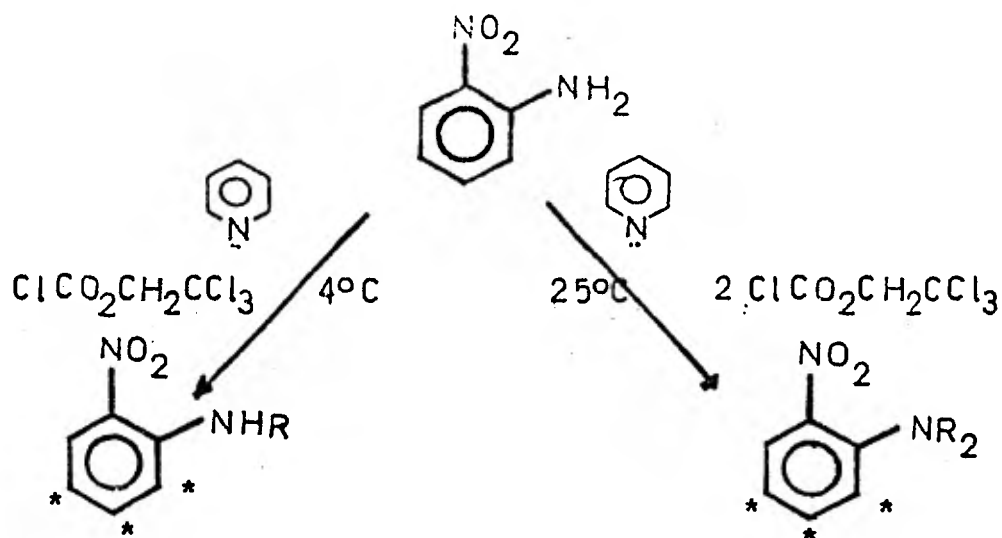
- a) 2-Nitrofenilcarbamato de β,β,β -tricloroetilo. (Espectros No. 17 y No. 18),
 - b) 4-Nitrofenilcarbamato de β,β,β -tricloroetilo (Espectros No. 19 y No. 20)
 - c) 2-Nitrofenilcarbamato de N,N- β,β,β -tricloroetilo (Espectros -- No. 21 y No. 22).
 - d) 4-Nitrofenilcarbamato de N, N- β,β,β -tricloroetilo (Espectros No. 23 y No. 24).
- (Diagrama 9).

Para el compuesto orto-monosustituido, se observan -- desplazamientos a campo bajo de los protones orto al grupo nitro y amino en relación con el compuesto libre (Espectros No. 25 y - No. 26)(TABLA IV) los cuales pueden ser comparados a los desplazamientos reportados para la o-nitroacetanilida y o-nitroanilina respectivamente (Espectros No. 27 y No. 28) (TABLA V).

Y, para los compuestos sustituidos en posición para - la relación entre éste y el compuesto libre (Espectros No. 29 y No. 30) se esquematiza en la TABLA VI para ser comparada con los valores reportados para la p-nitroacetanilida y la p-nitroanilina respectivamente (Espectros No. 31 y No. 32) (TABLA VII).

Como podemos ver, los efectos de los desplazamientos-- observados en la monosustitución de la o- y p-nitroanilinas --- con el reactivo cloruro de β,β,β -tricloroetoxicarbonilo, pueden ser relacionados con los desplazamientos reportados para las ace tanilidas correspondientes. Este hecho corrobora la hipótesis - que se postuló anteriormente, del efecto anisotrópico ejercido-

Diagrama 9,



* Protones aromáticos que aparecen a campo más bajo en el espectro de RMN en relación con el compuesto libre debido a efectos inductivos y de resonancia generados por la presencia del grupo carbonilo en el compuesto protector.

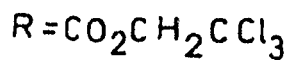
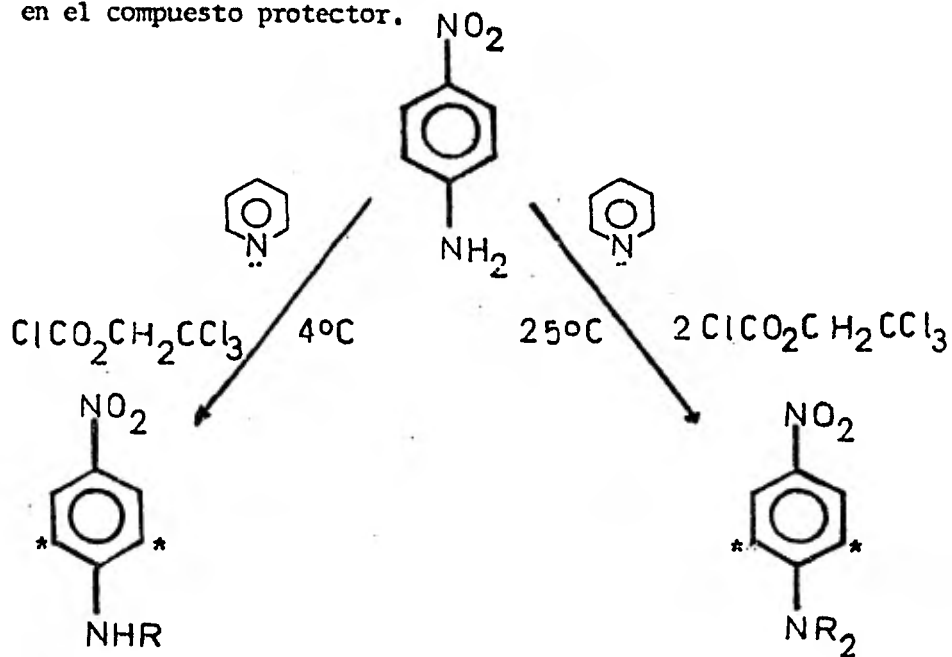
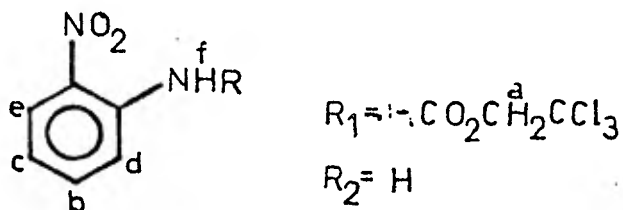


TABLA IV.

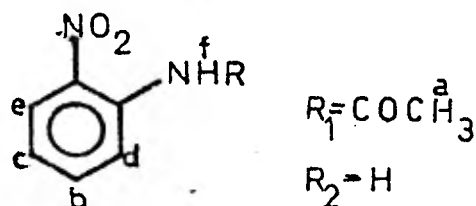


comp.	a	b	c	d	e	f	g
R_1	4.86	7.18	7.7	8.275	8.55	10.1(1)	-
R_2	-	7.30	6.65	6.8	8.05	6.15(2)	-
$\Delta\delta$	4.86 *	-0.12	1.05	1.475	0.5	3.95	-

N.-Datos medidos en la parte media de la señal.

() =Equivalentes de hidrógenos de la integración de la señal.

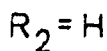
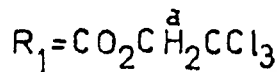
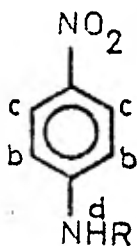
TABLA V.



comp.	a	b	c	d	e	f	g
R_1	2.27	7.11	7.61	8.15	8.74	10.27(1)	-
R_2	-	7.35	6.67	6.85	8.08	6.25(2)	-
$\Delta\delta$	2.27 *	-0.24	0.94	1.3	0.66	4.02	-

* No tiene valor comparativo.

TABLA VI.

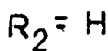
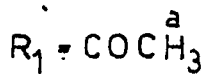
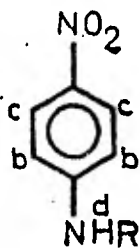


comp.	a	b	c	d
R ₁	4.80	7.61	8.24	7.26 (1)
R ₂	-	6.61	8.04	4.33 (2)
Δδ	4.80 *	1.00	0.2	2.93

N, -Medidos en la parte media de la señal.

() =Equivalentes de hidrógenos de la integración de la señal.

TABLA VII.



comp.	a	b	c	d
R ₁	2.48	7.82	8.35	9.01 (1)
R ₂	-	6.79	8.09	6.67 (2)
Δδ	2.48 *	1.03	0.26	2.34

* No tiene valor comparativo.

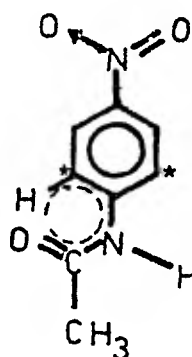
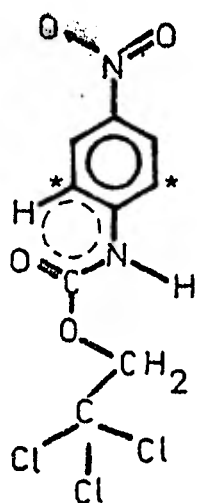
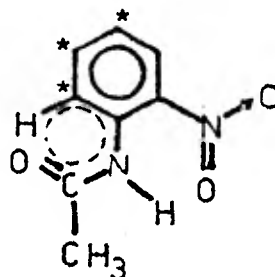
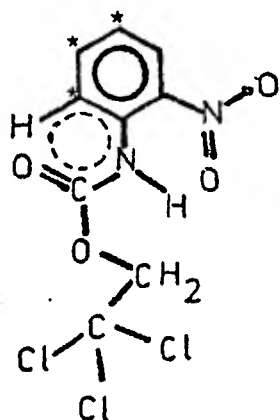
El protón orto al carbamato (Diagrama 10) sin intervención alguna causada por la electronegatividad inducida por los tres cloros pertenecientes al grupo protector.

En el caso de los compuestos di-substituidos, para el compuesto orto en relación con el compuesto libre, encontramos los datos esquematizados en la TABLA VIII. En los espectros, una de las características importantes para el compuesto substituido es la presencia de una señal doble para los grupos metilenos a 4.75 ppm - evidencia de la no equivalencia magnética de ambos. Para el compuesto di-substituido en para, las relaciones se esquematizan en la TABLA IX. En estos espectros se encuentra una sola señal para los metilenos del compuesto substituido evidencia de la equivalencia magnética de ambos. (Para este compuesto la rotación libre no se encuentra impedida estereoquímicamente como en el caso del compuesto orto, en donde el grupo nitro la obstruye).

En general, para ambos compuestos puede notarse un desplazamiento menor hacia campo bajo que el esperado para un compuesto di-substituido, ello puede explicarse tentativamente como resultado de los cambios en la orientación preferencial de los grupos carbonilo con respecto a los protones orto como resultado de impedimentos estéricos.

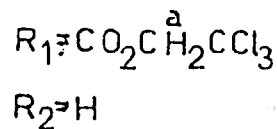
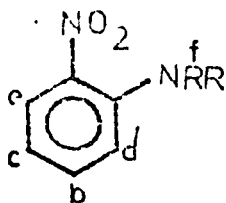
El efecto de desplazamiento hacia campo bajo que sufren los protones para y meta al grupo nitro en todos los compuestos di-substituidos en posición orto, puede explicarse como el resultado de la interacción de los grupos nitro y carbamato (o amida) actuando ambos como electroattractores. Esta peculiaridad para la amina protegida es debida a la presencia del grupo carbonilo fuertemente atractor y que ocasiona que el nitrógeno no done sus electrones como sucede en el compuesto libre.

Diagrama 10



* Protones aromáticos, cuyas señales aparecen desplazadas hacia campo bajo, debido a efectos inductivos y de resonancia generados por el grupo carbonilo presente en el compuesto protector.

TABLA VIII.

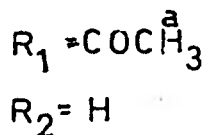
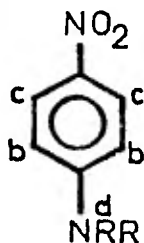


comp.	a	b	c	d	e	f	g
R_1	4.75	#	#	7.5	8.2	-	-
R_2	-	7.30	6.65	6.8	8.05	6.15(2)	-
$\Delta\delta$	4.75 *	-	-	0.7	0.15	6.15*	-

* No tiene validez comparativa.

N, -Medidos en la parte media de la señal.
 () Equivalentes de hidrógenos a los que integra la señal.

TABLA IX.



comp.	a	b	c	d
R	4.73	7.51	8.32	-
R	-	6.61	8.04	4.33 (2)
$\Delta\delta$	4.73 *	0.9	0,28	4.33 *

No es posible discernir entre ambos protones. Es necesario doble radiación.

CONCLUSIONES.

Para finalizar este trabajo nos limitaremos a enunciar las aportaciones del mismo en el campo de la investigación química:

- 1) Obtención e Identificación de 10 productos sintetizados en este trabajo no reportados anteriormente.
- 2) La detección y aclaración de un comportamiento peculiar en el Espectro de Resonancia Magnética Nuclear en lo referente al desplazamiento de los hidrógenos aromáticos de los compuestos en los que se encuentra incluido en su estructura el grupo β, β, β -tricloroetoxicarbonilo unido a una amina para dar lugar al carbamato. Se consideró que la observación sistemática de estos efectos era necesaria, pero caía fuera del propósito de esta Tesis y por lo tanto se decidió estudiar estos efectos en un proyecto distinto colateral.

PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES.

Para poder alcanzar la síntesis del Intermediario Clave (XIV) por medio de la Ruta 1, se propone la variación que se esquematiza en el Diagrama 11. La objeción que se le encuentra a dicha ruta, es que involucra un paso de reducción, por medio de borohidruro de sodio para convertir el anhídrido mixto al alcohol primario. Está, aunque se efectuó muy suavemente es probable que afecte al grupo protector del amino.

Se propone partir de la o-nitroanilina para la obtención del compuesto XIV tal como se esquematiza en el Diagrama 12. Está sería la más corta y sencilla, pero es necesario comprobarla experimentalmente.

Se propone efectuar el paso de la reducción del ester (VI) al alcohol primario (VII) por medio de un método electroquímico, pero este es un procedimiento muy laborioso; desde el estudio y preparación de los electrodos y la celda, hasta el proceso de reducción mismo, lo cual involucra la investigación del intervalo de potencial óptimo para efectuar dicho proceso.

En el proceso de reducción para la obtención del producto XII (RUTA 2) sería conveniente buscar otras condiciones a las que se efectue (variando el catalizador, disolvente, etc) de tal manera que se incremente su rendimiento y velocidad de reacción.

DIAGRAMA 11.

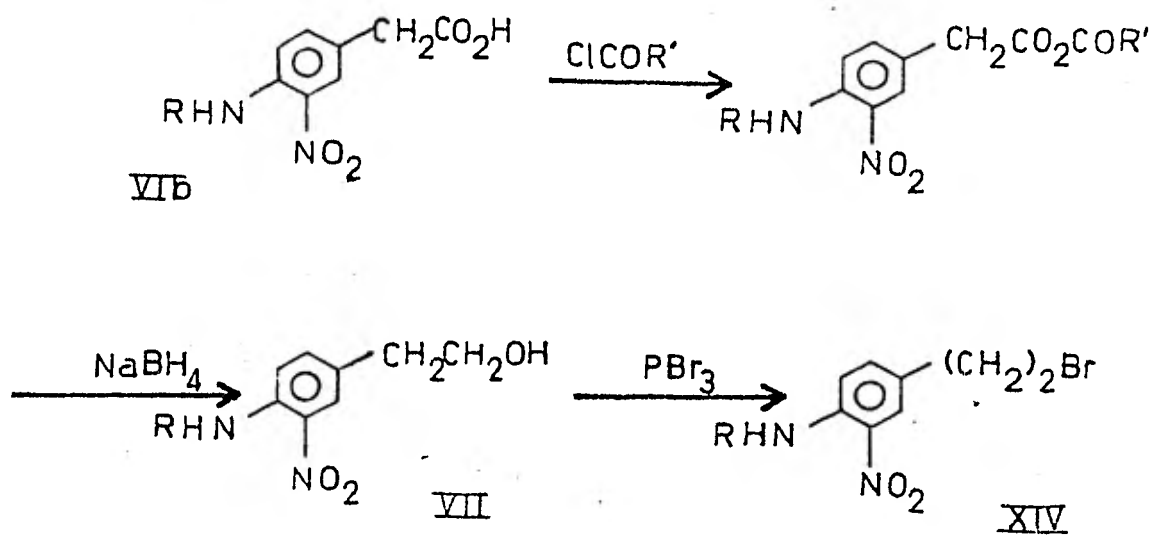
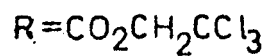
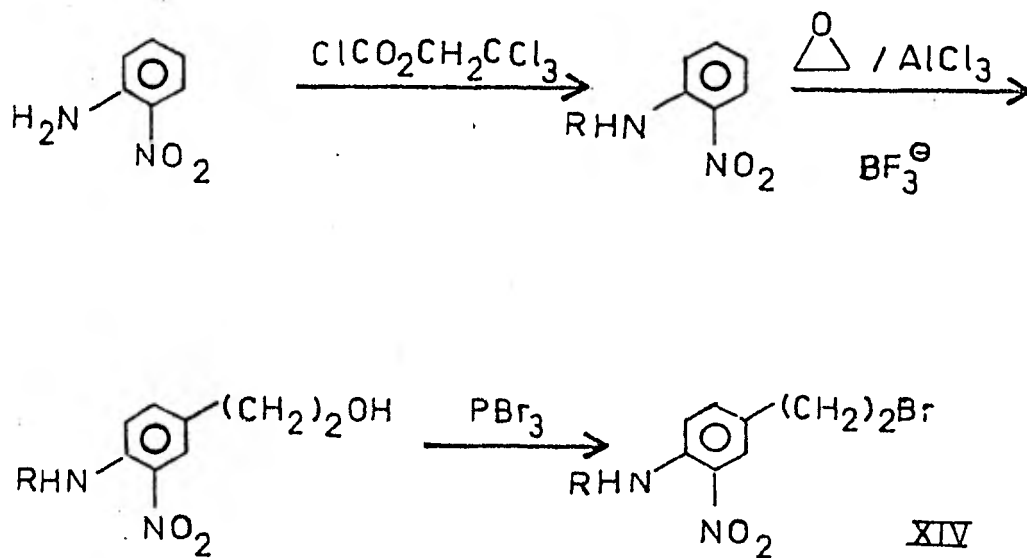
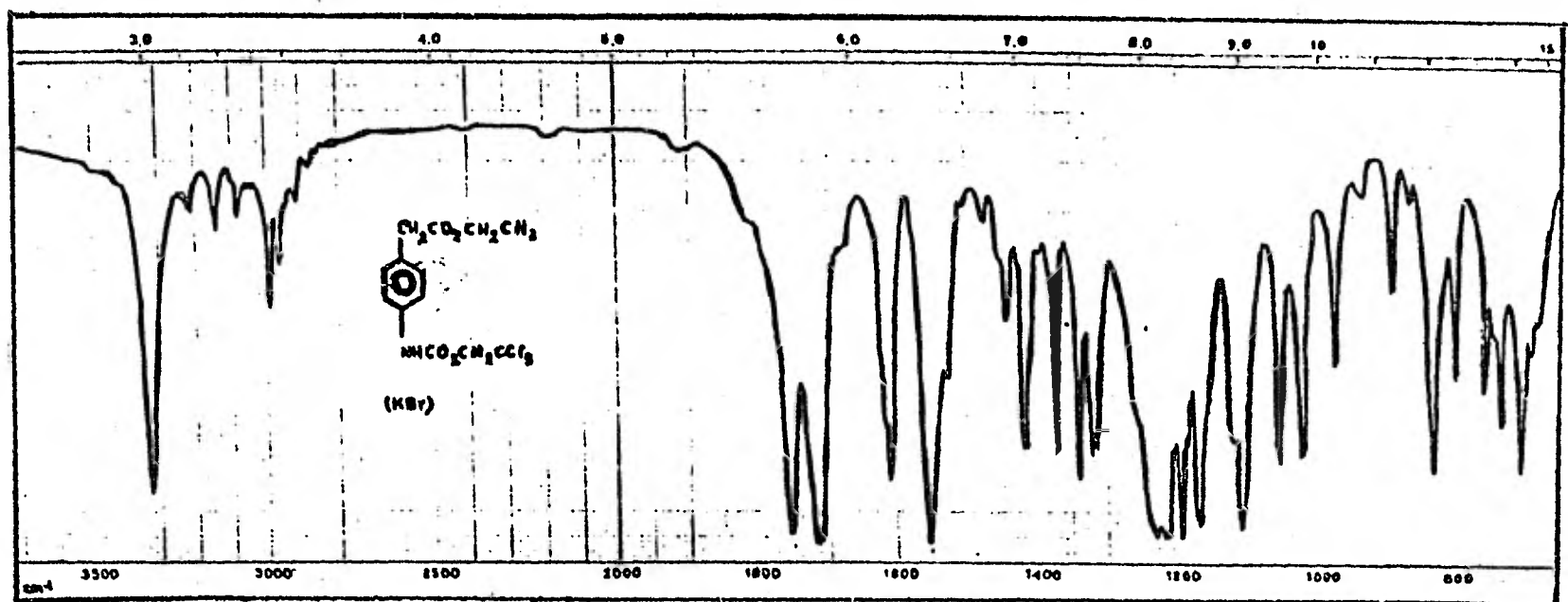
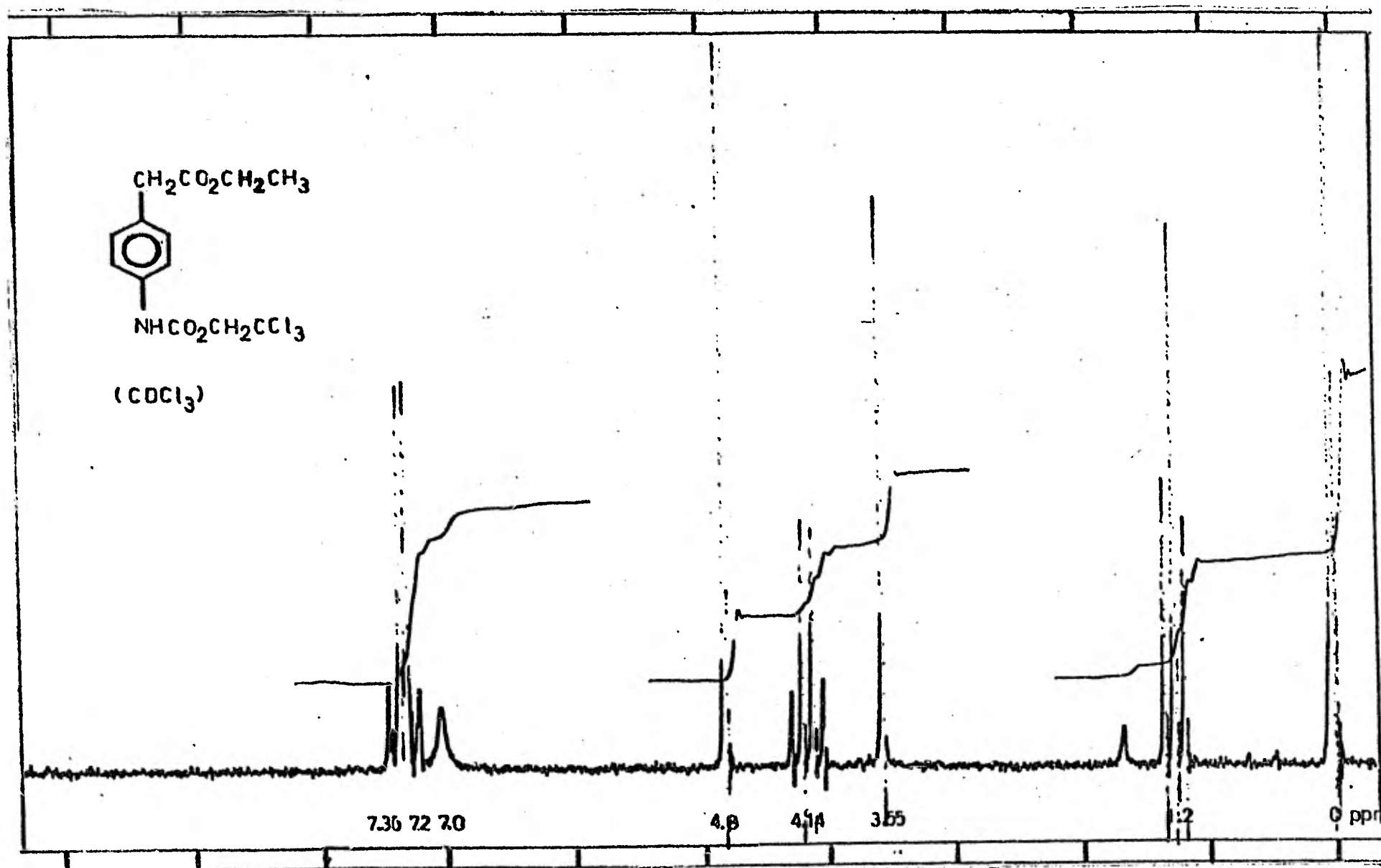


DIAGRAMA 12.

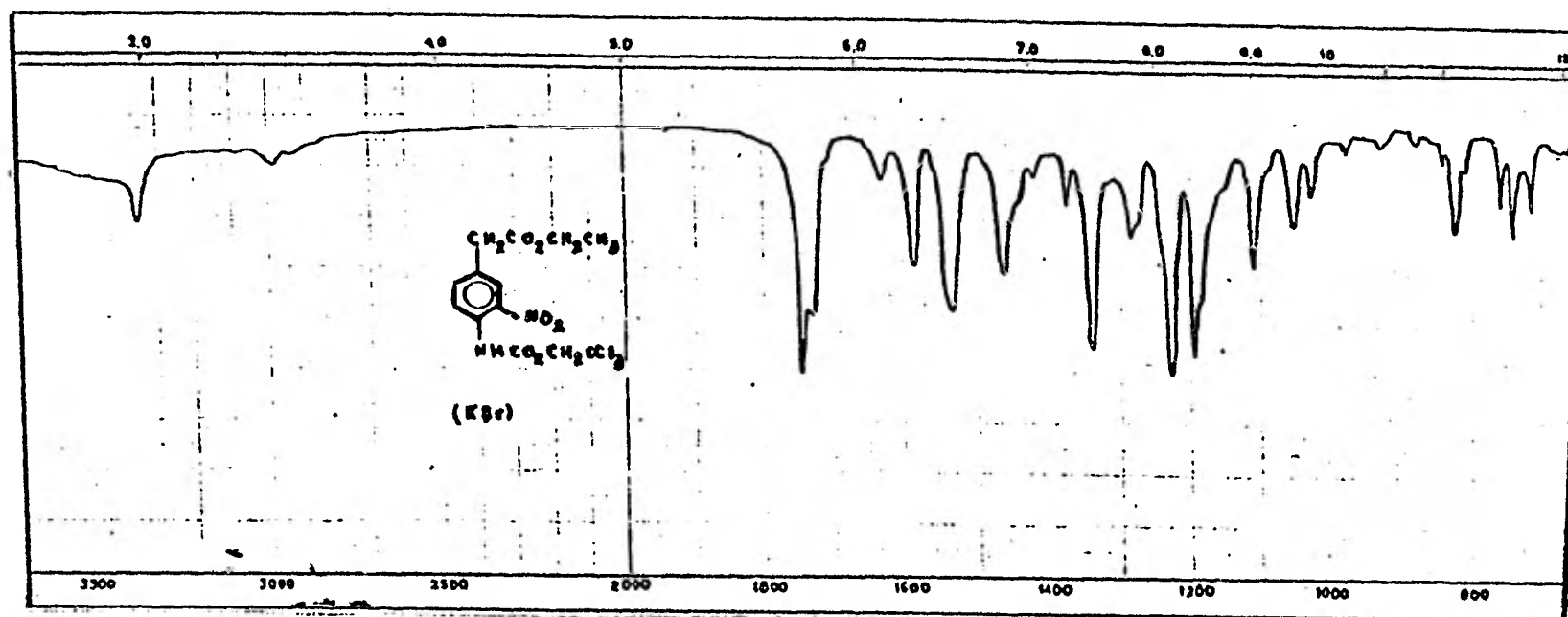




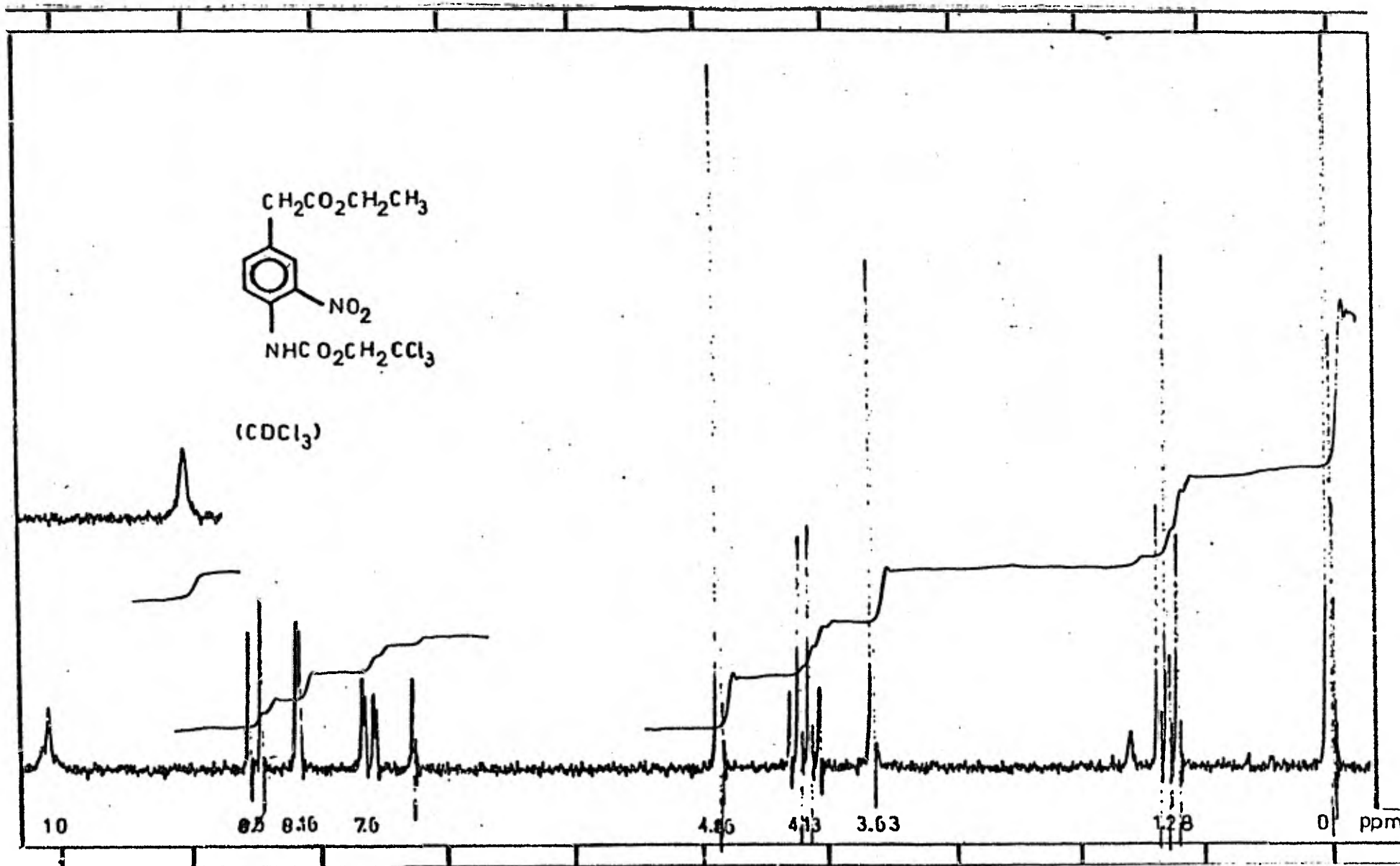
ESPECTRO NO. 1



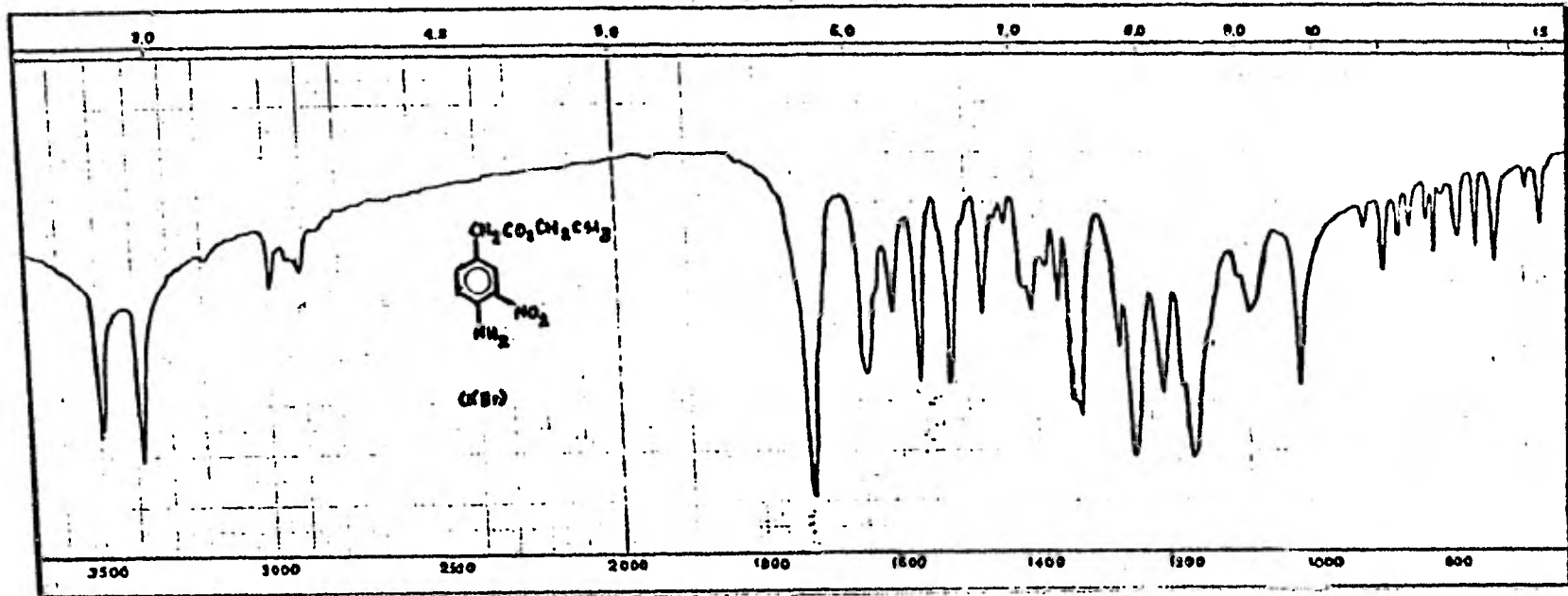
ESPECTRO NO. 2



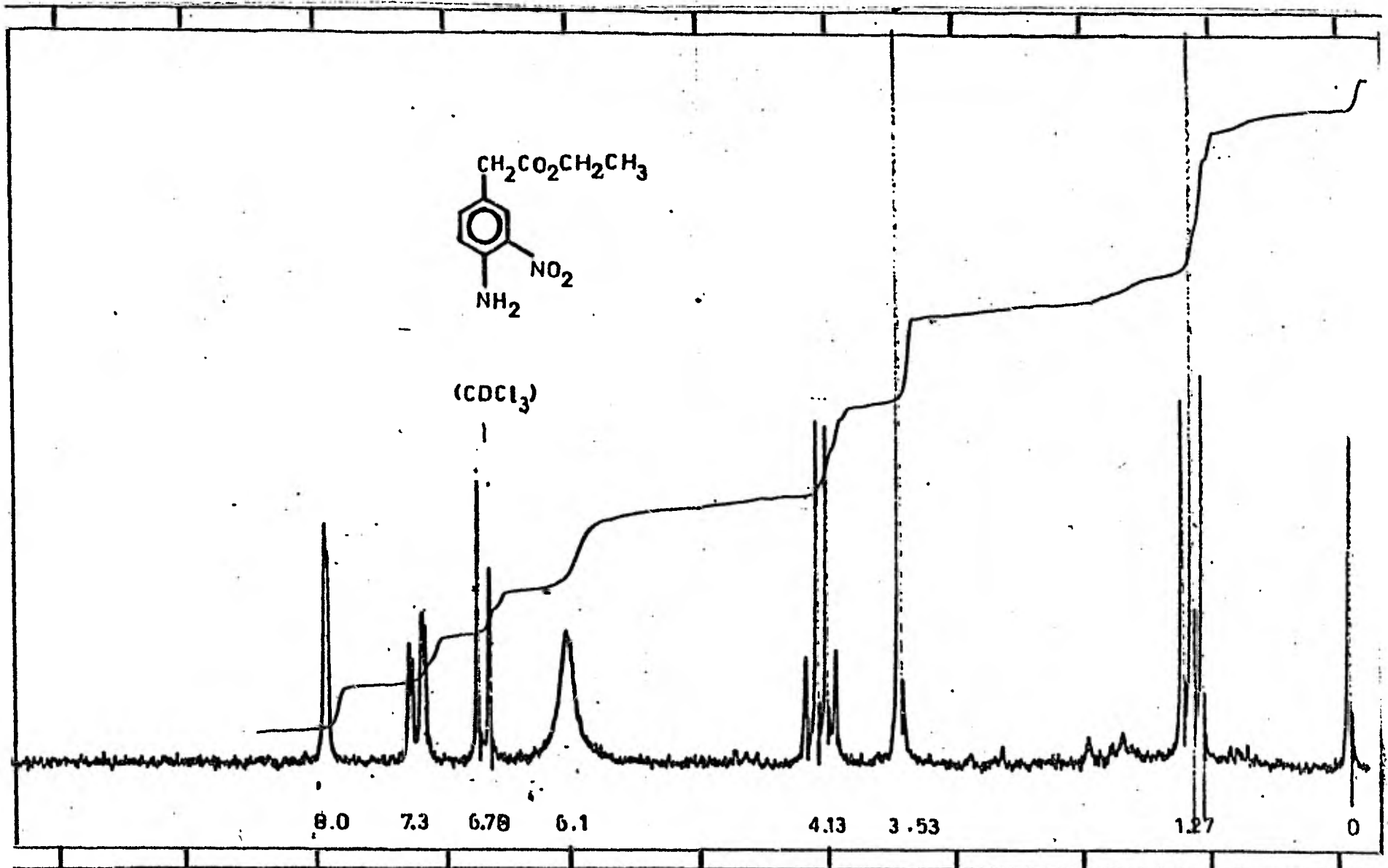
ESPECTRO NO. 3



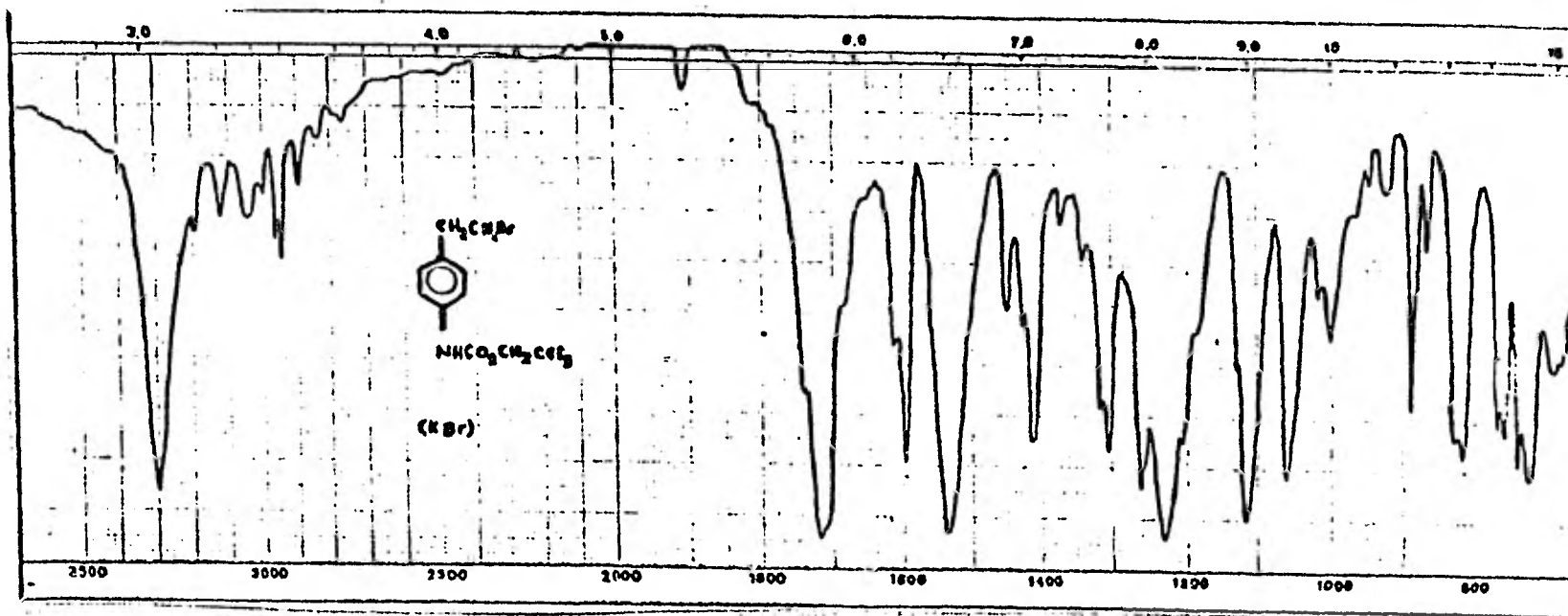
ESPECTRO NO. 4



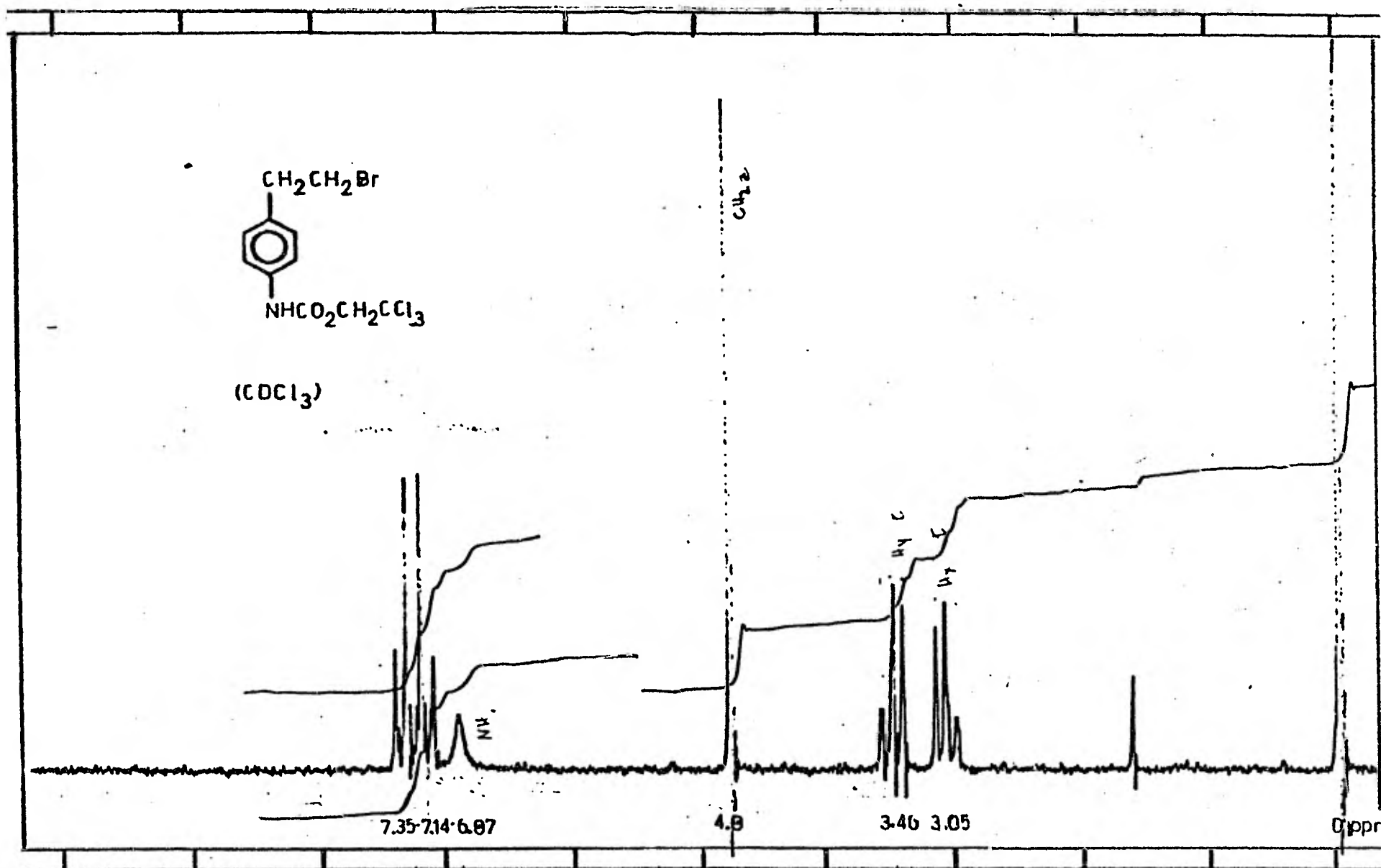
ESPECTRO NO. 5



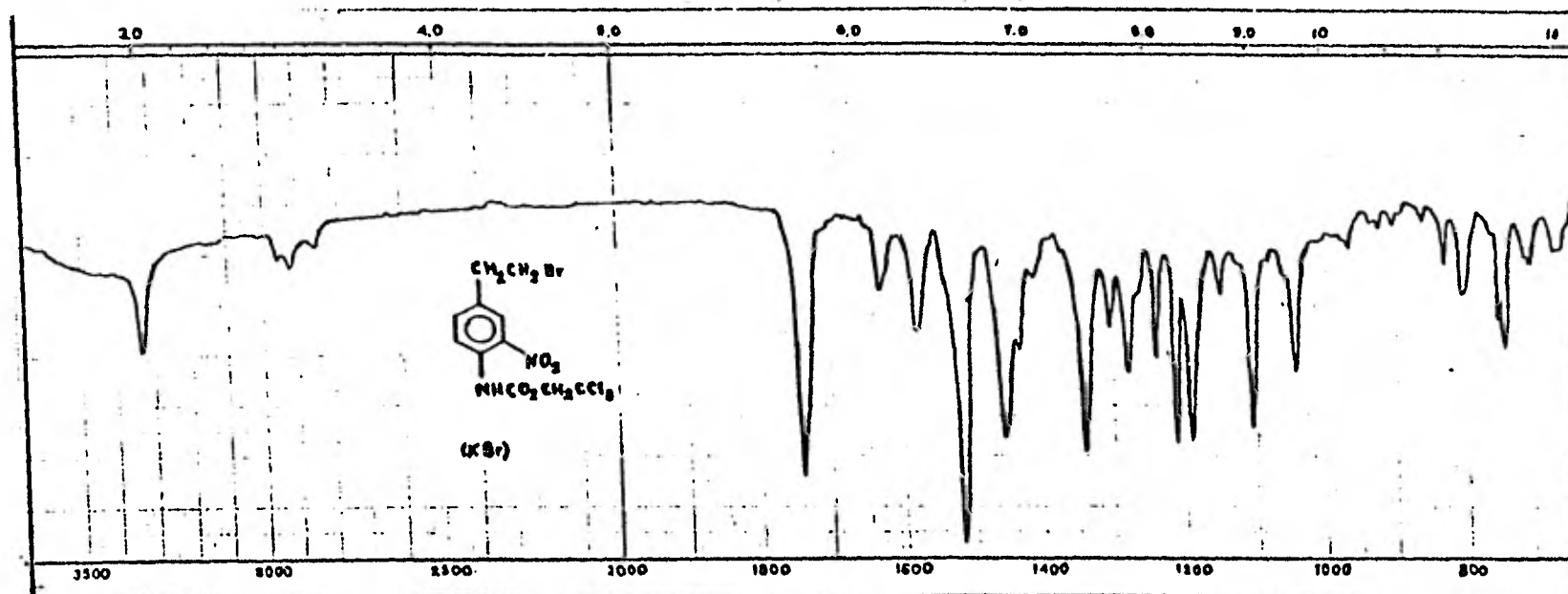
ESPECTRO NO. 6



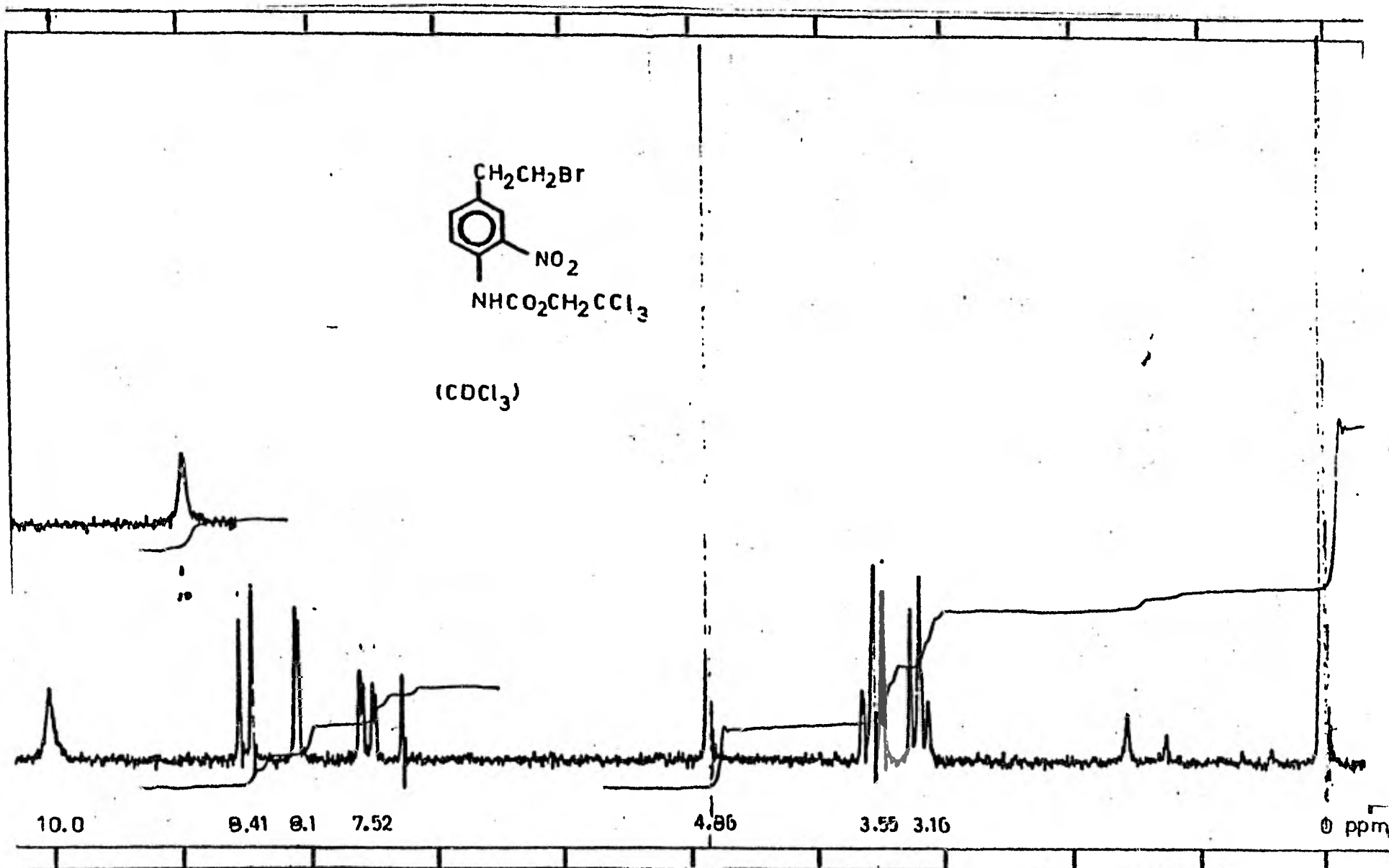
ESPECTRO NO. 7



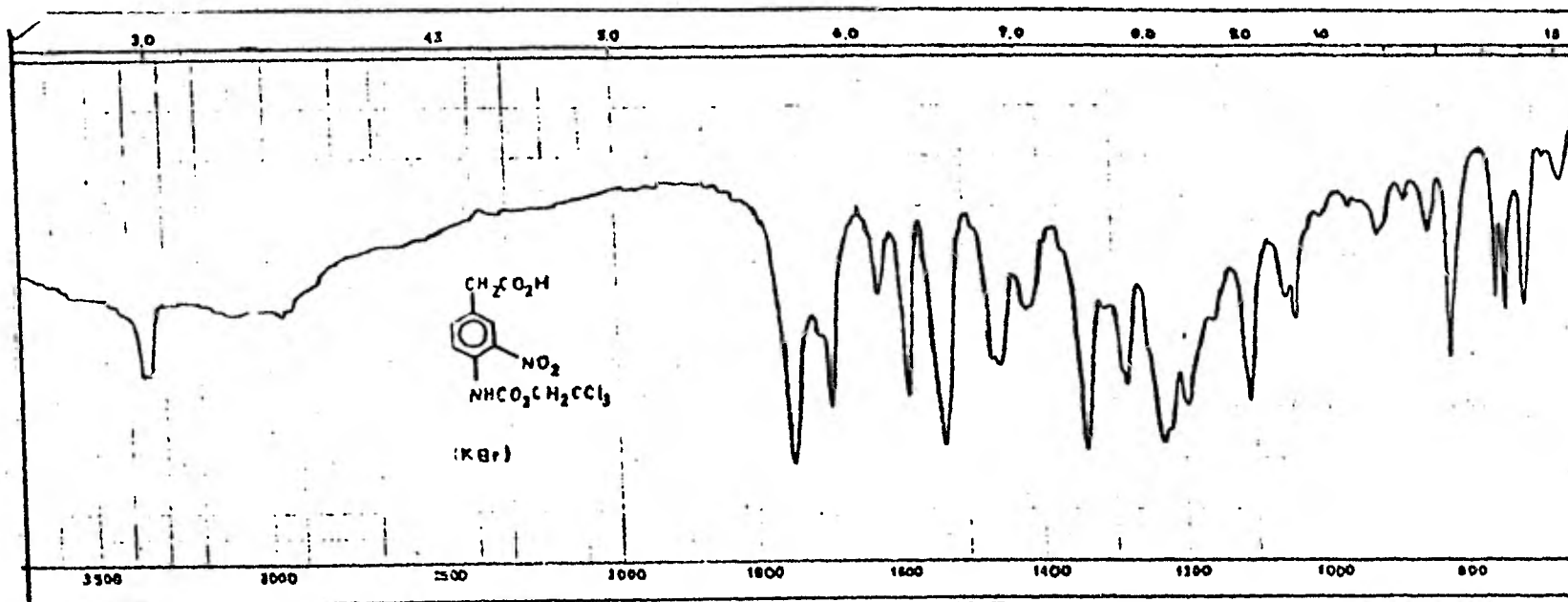
ESPECTRO NO, 8



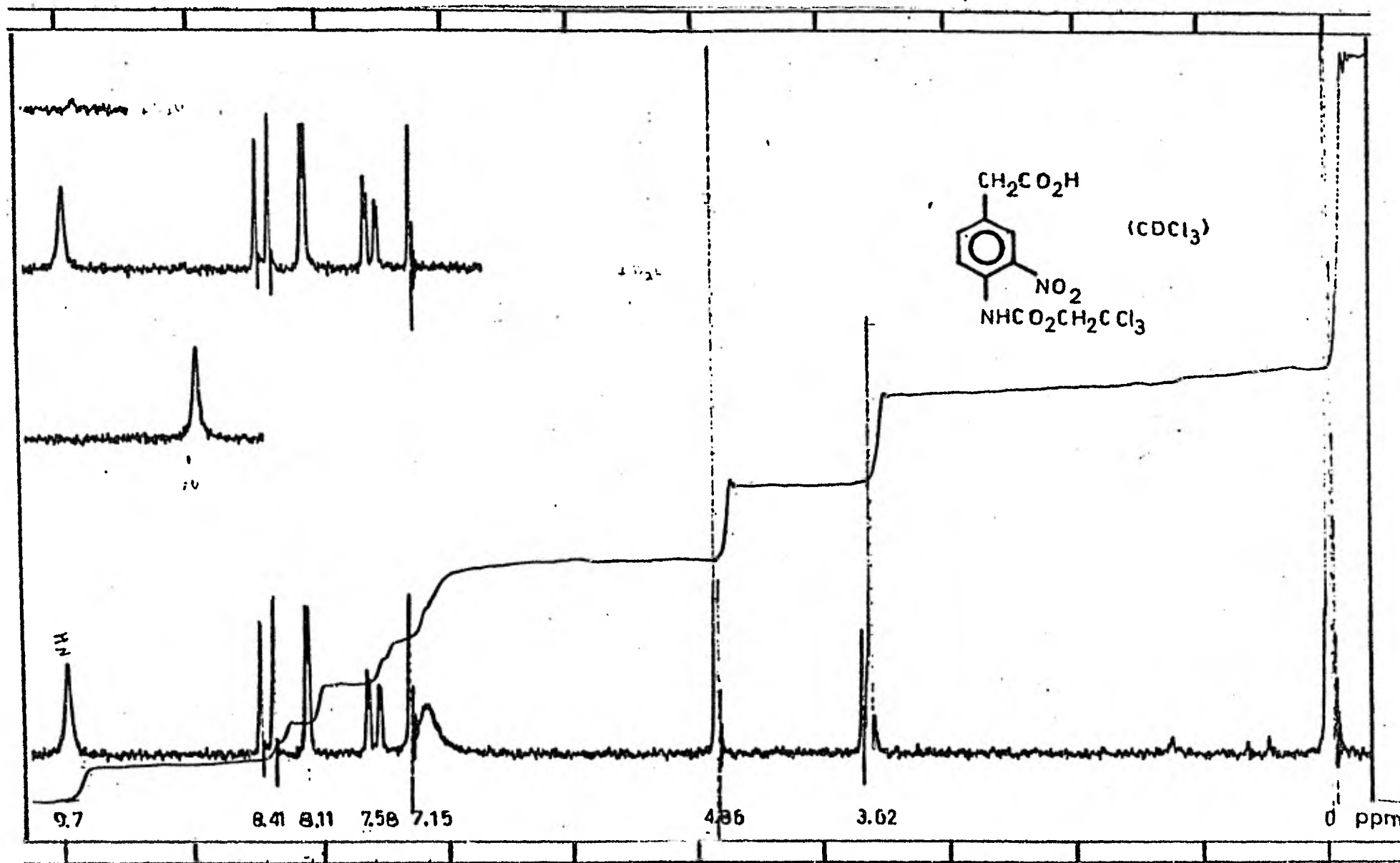
ESPECTRO NO, 9



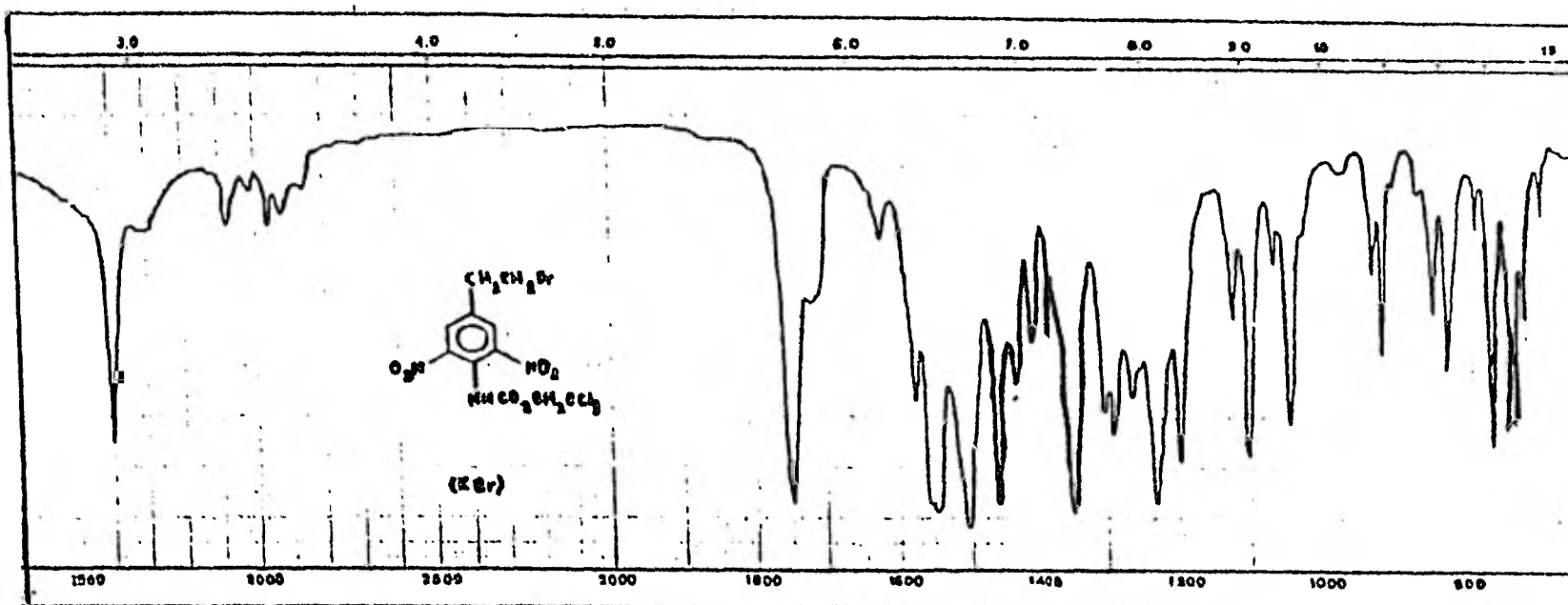
ESPECTRO NO, 10



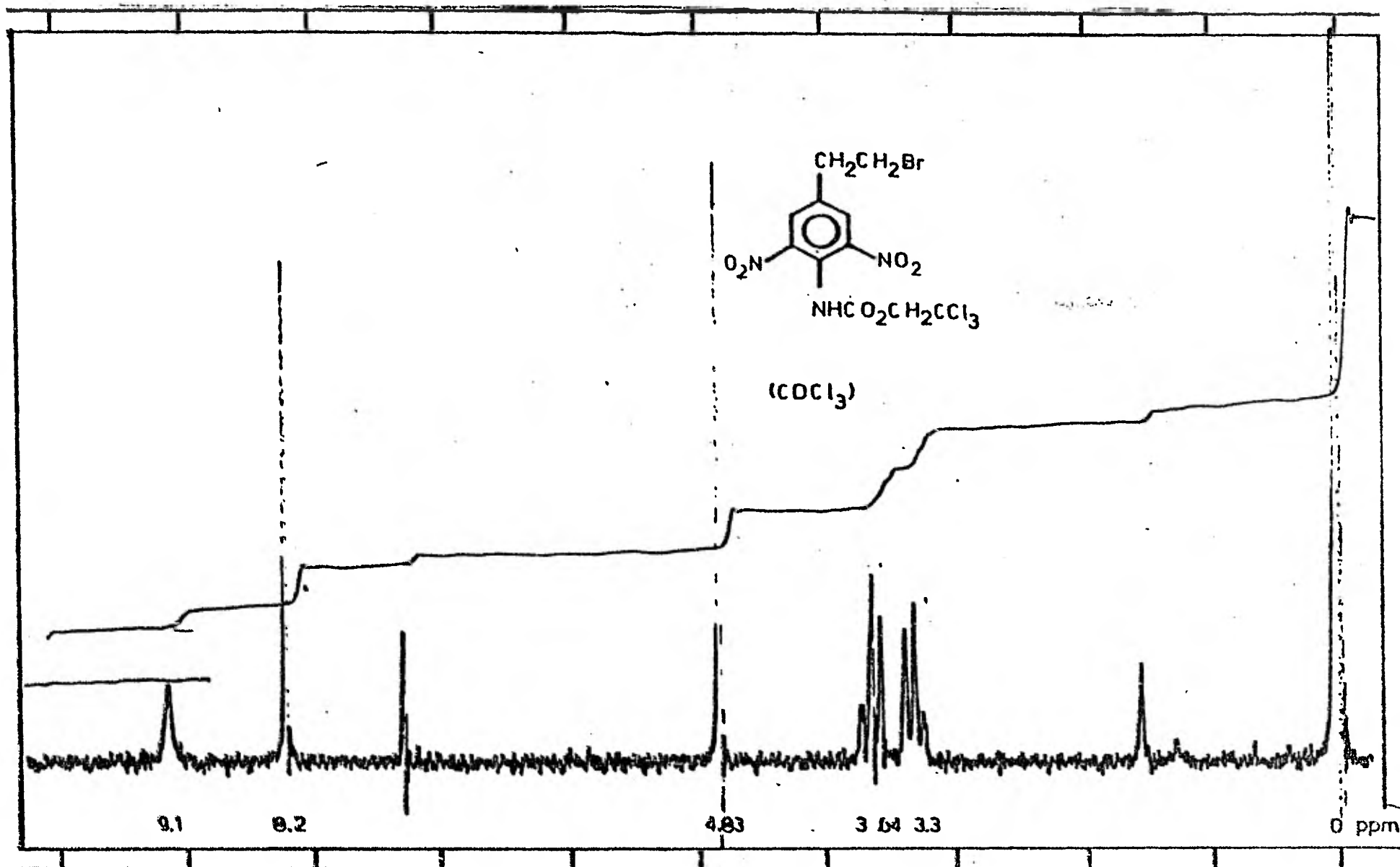
ESPECTRO NO. 11



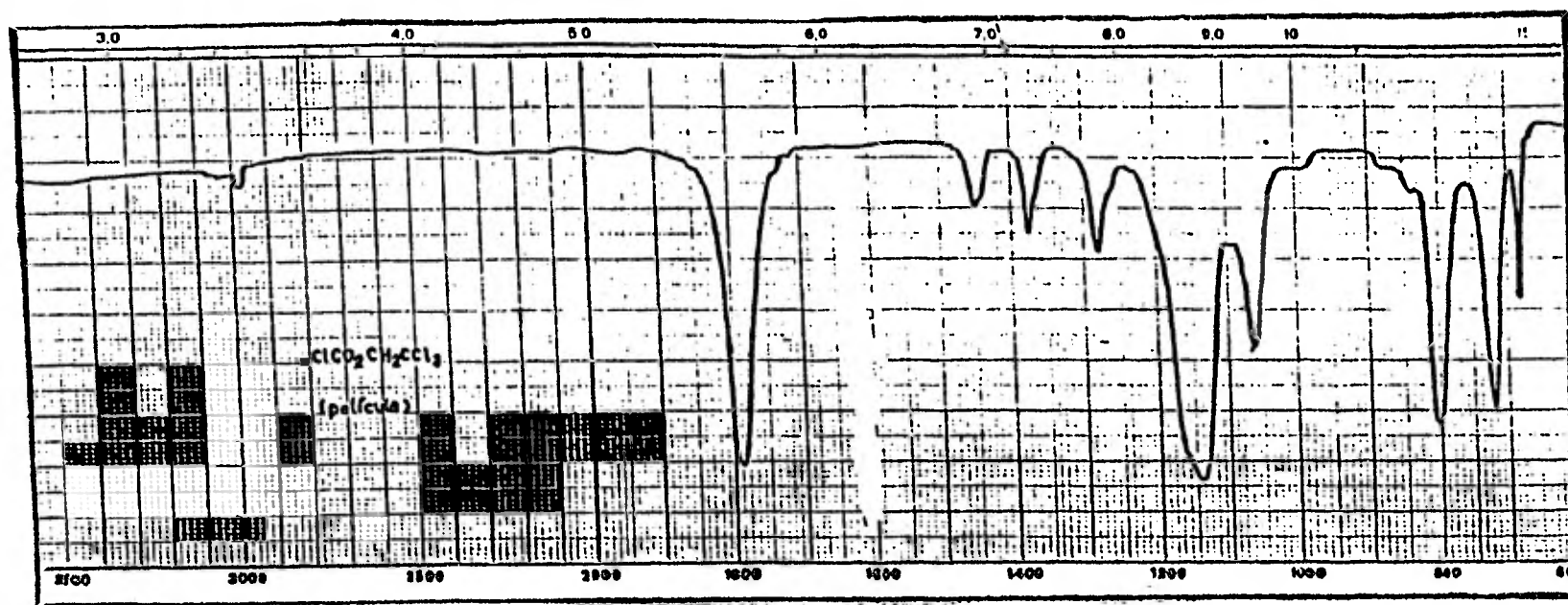
ESPECTRO NO. 12



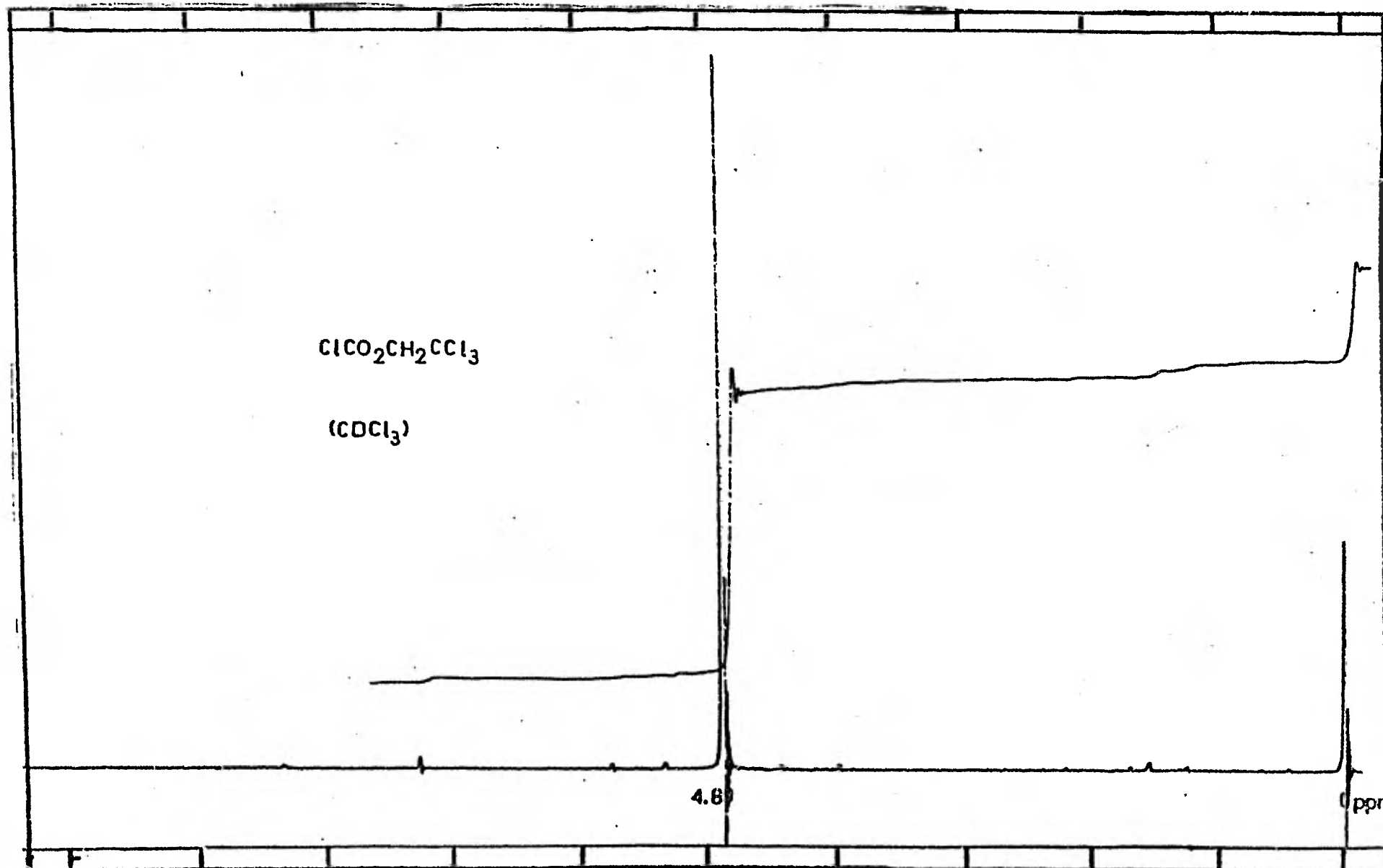
ESPECTRO NO. 13



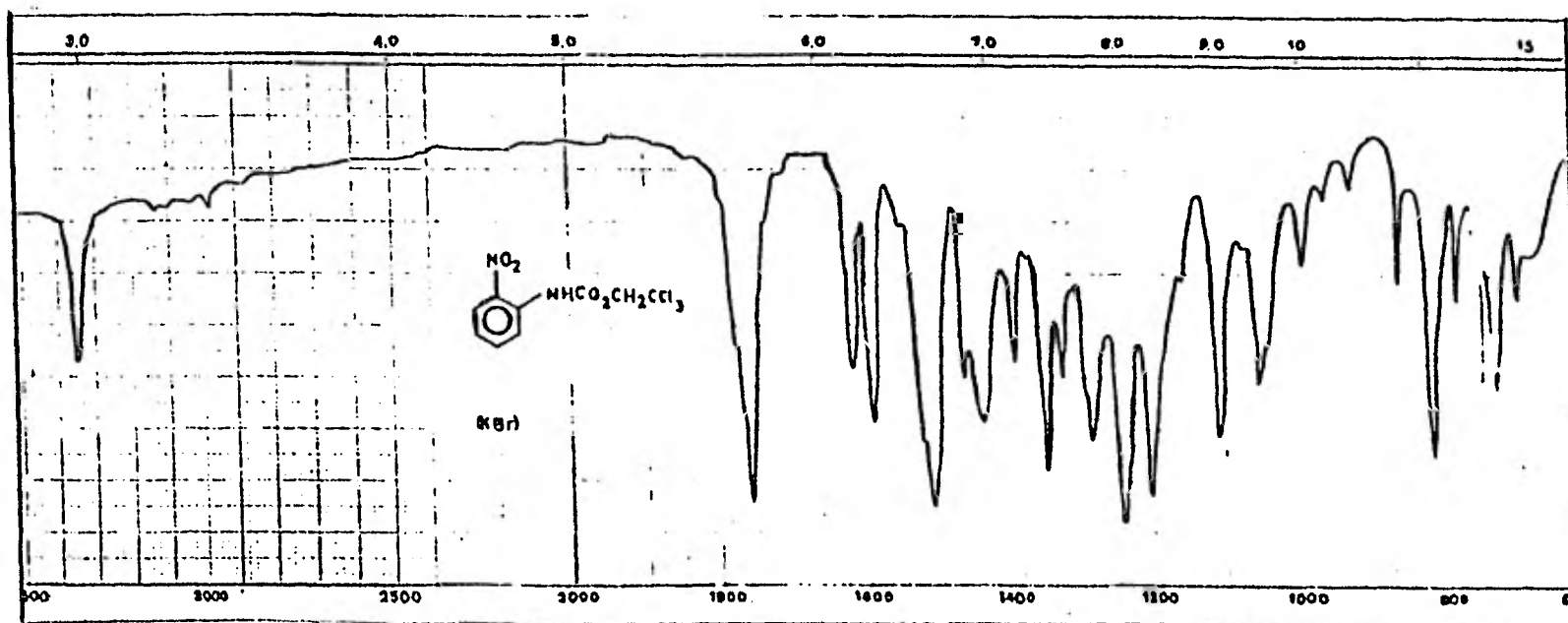
ESPECTRO NO. 14



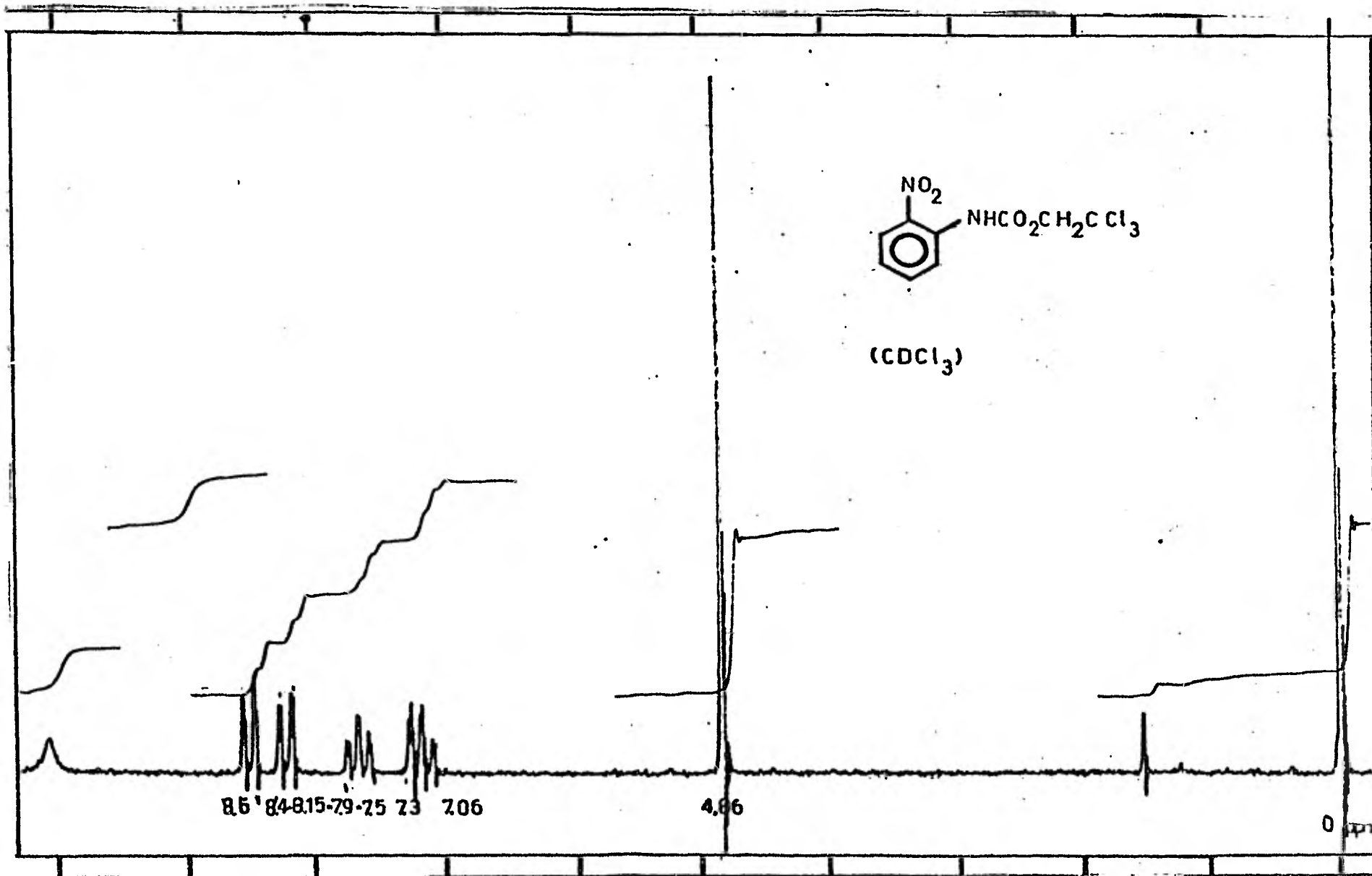
ESPECTRO NO. 15



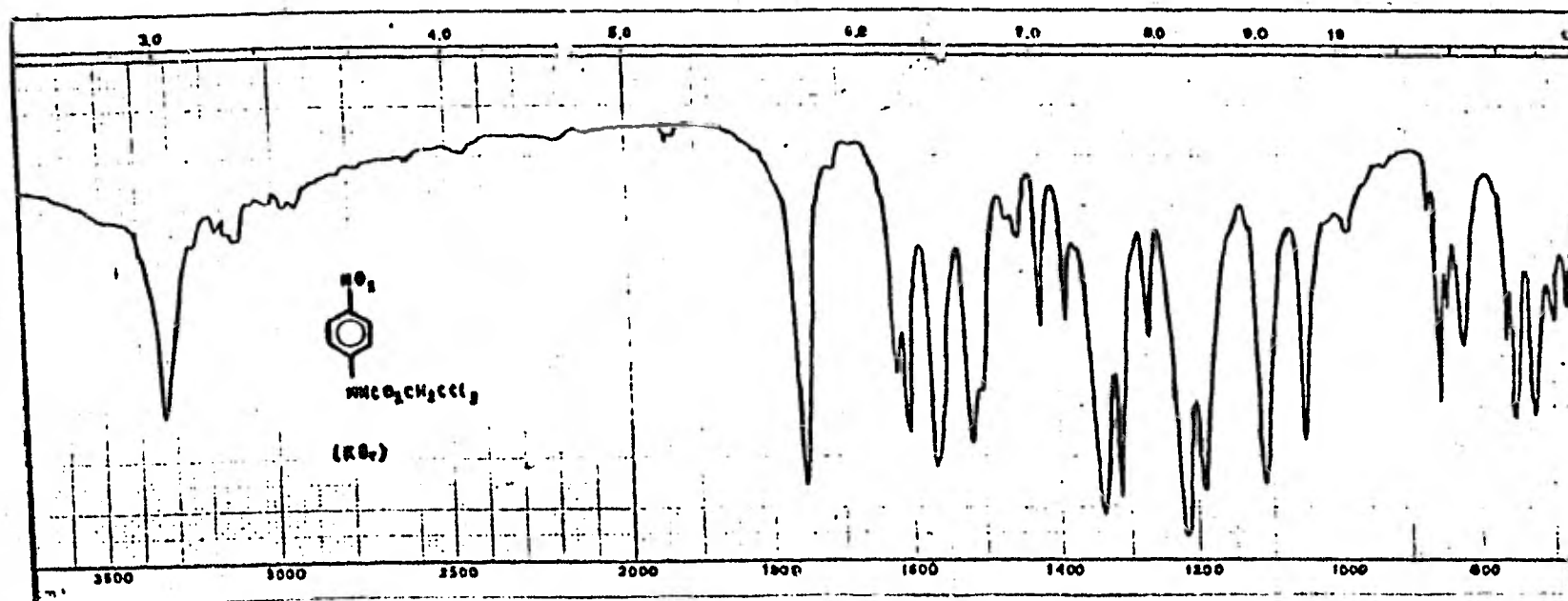
ESPECTRO NO. 16 .



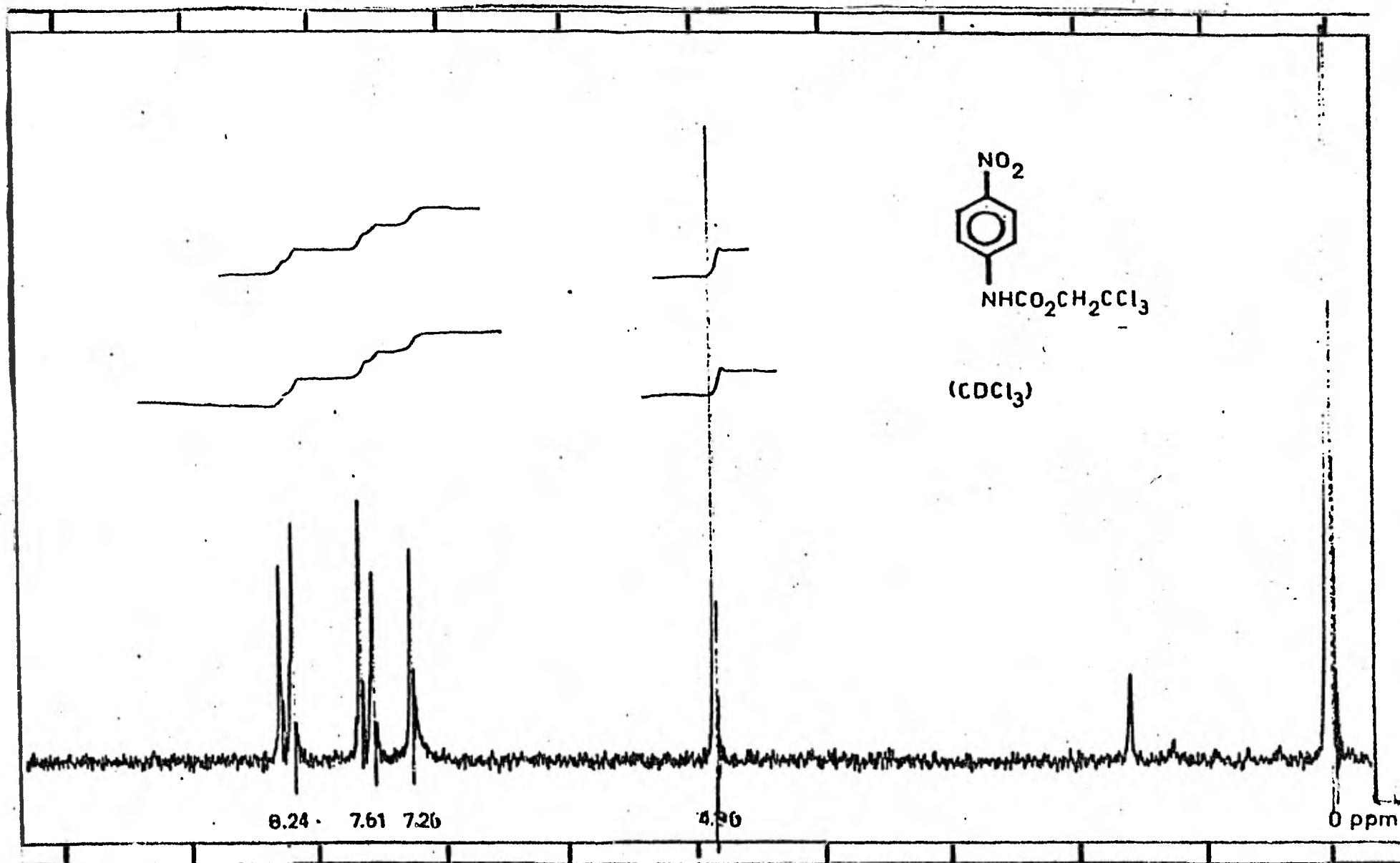
ESPECTRO NO. 17



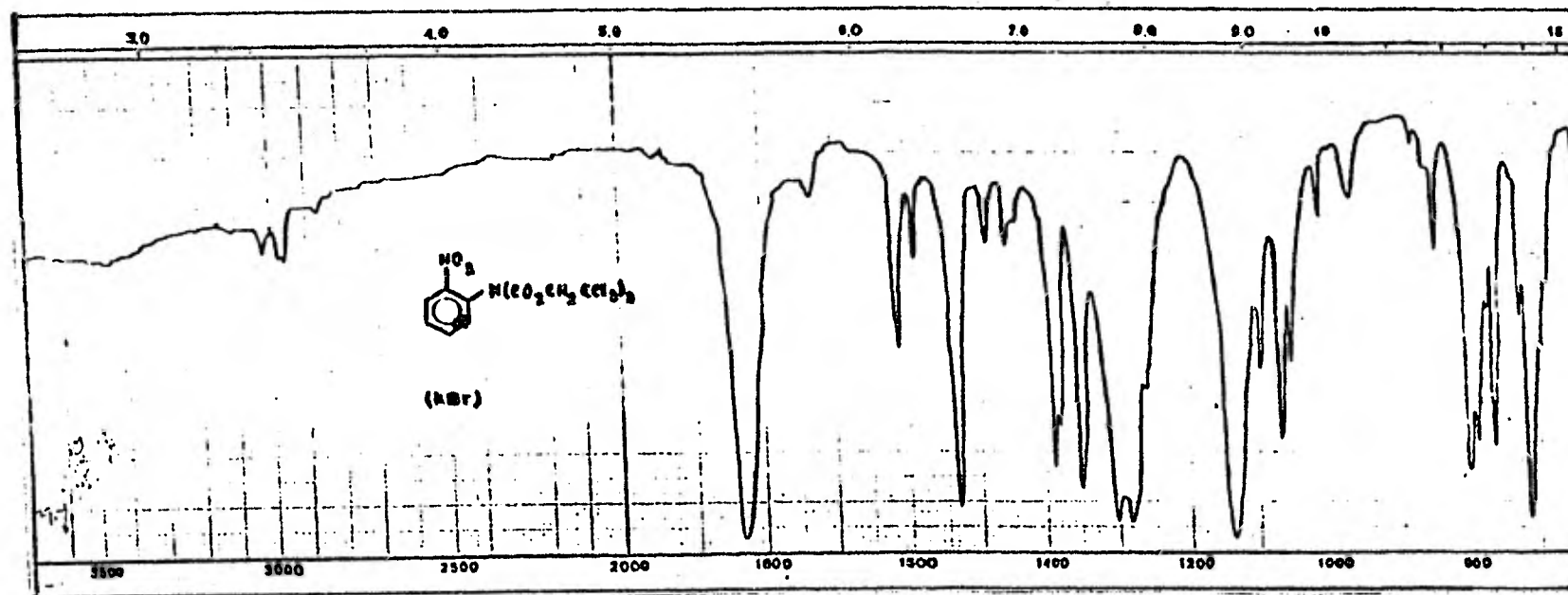
ESPECTRO NO. 18



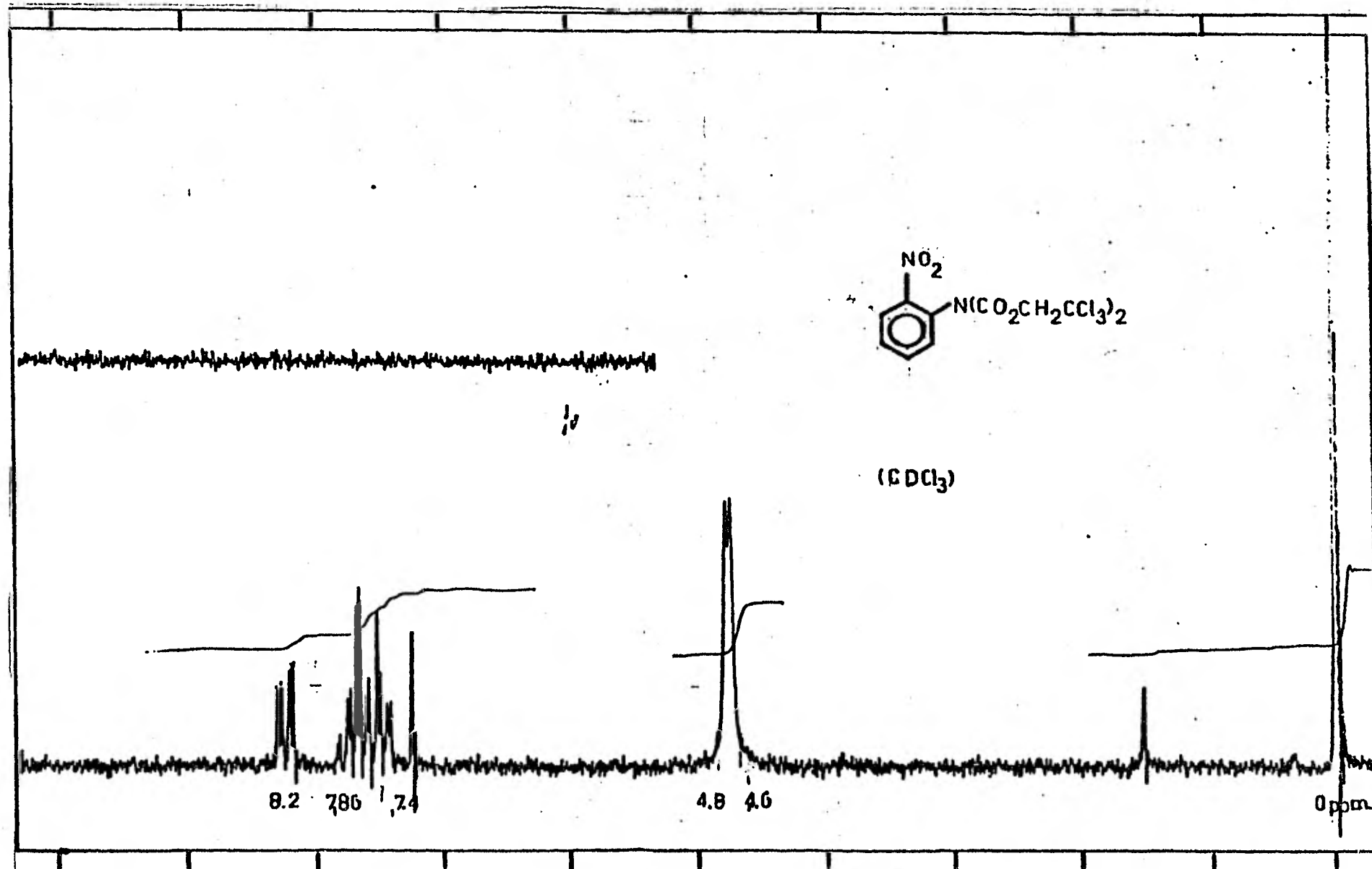
ESPECTRO No. 19



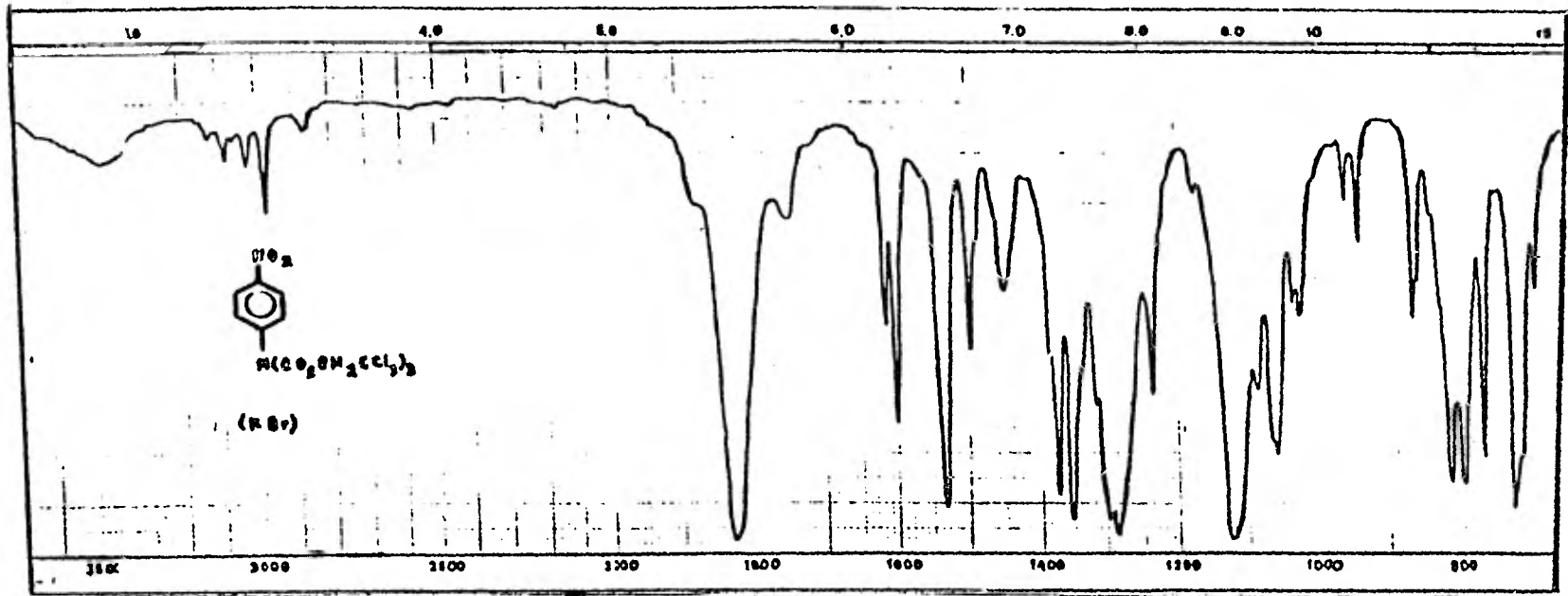
ESPECTRO No. 20



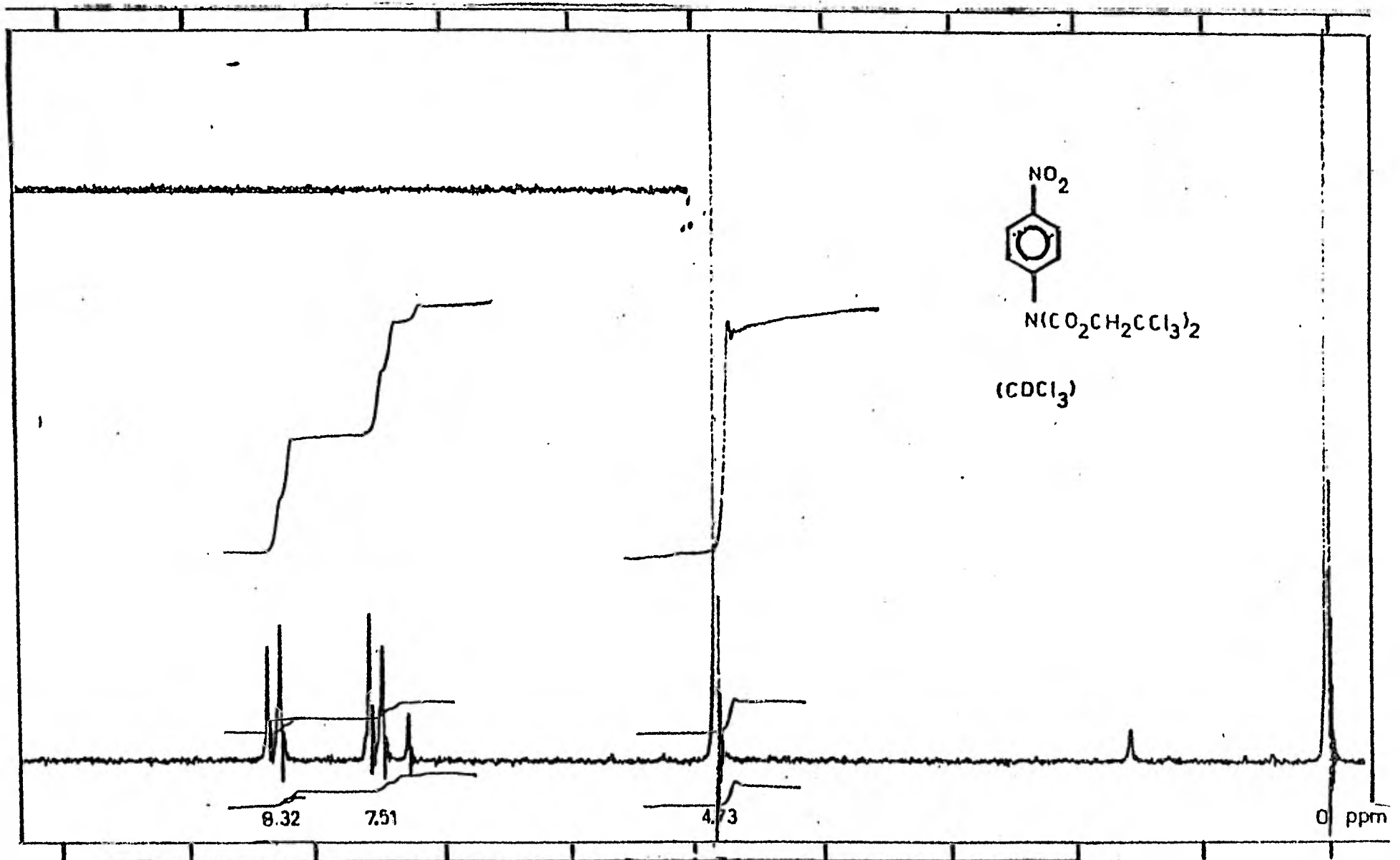
ESPECTRO NO. 21

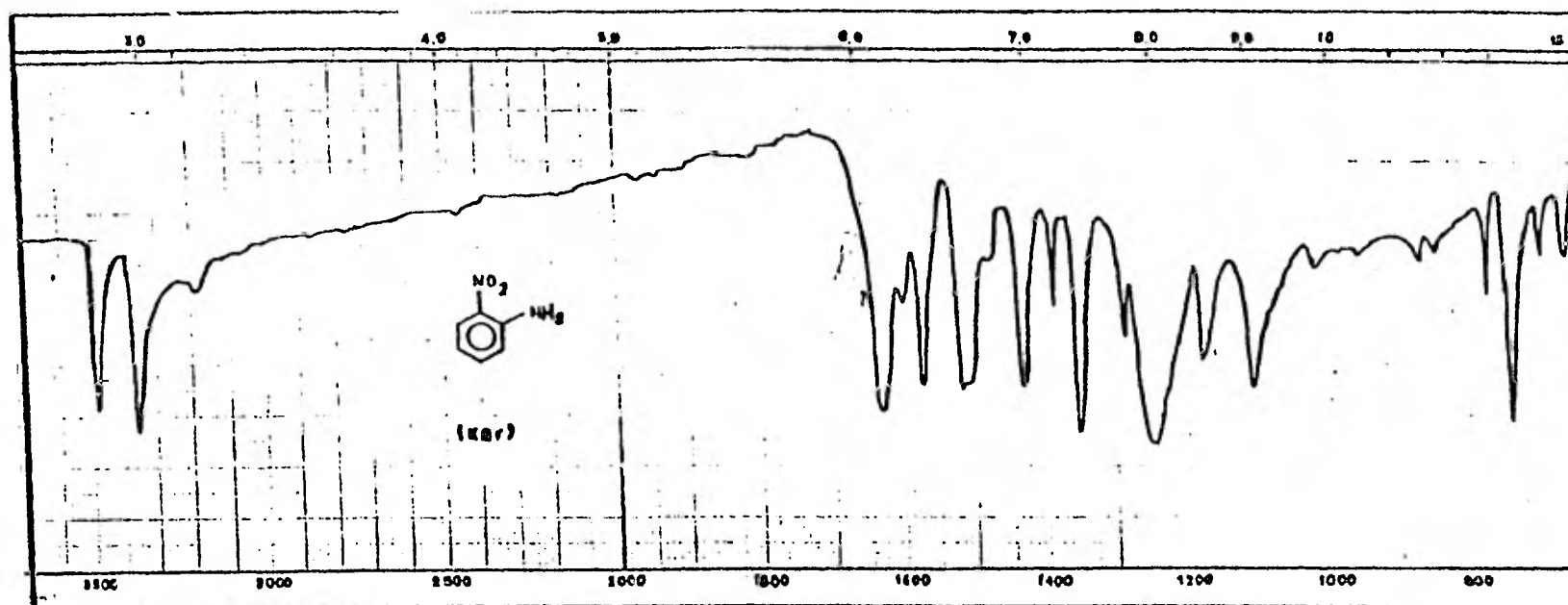


ESPECTRO NO. 22

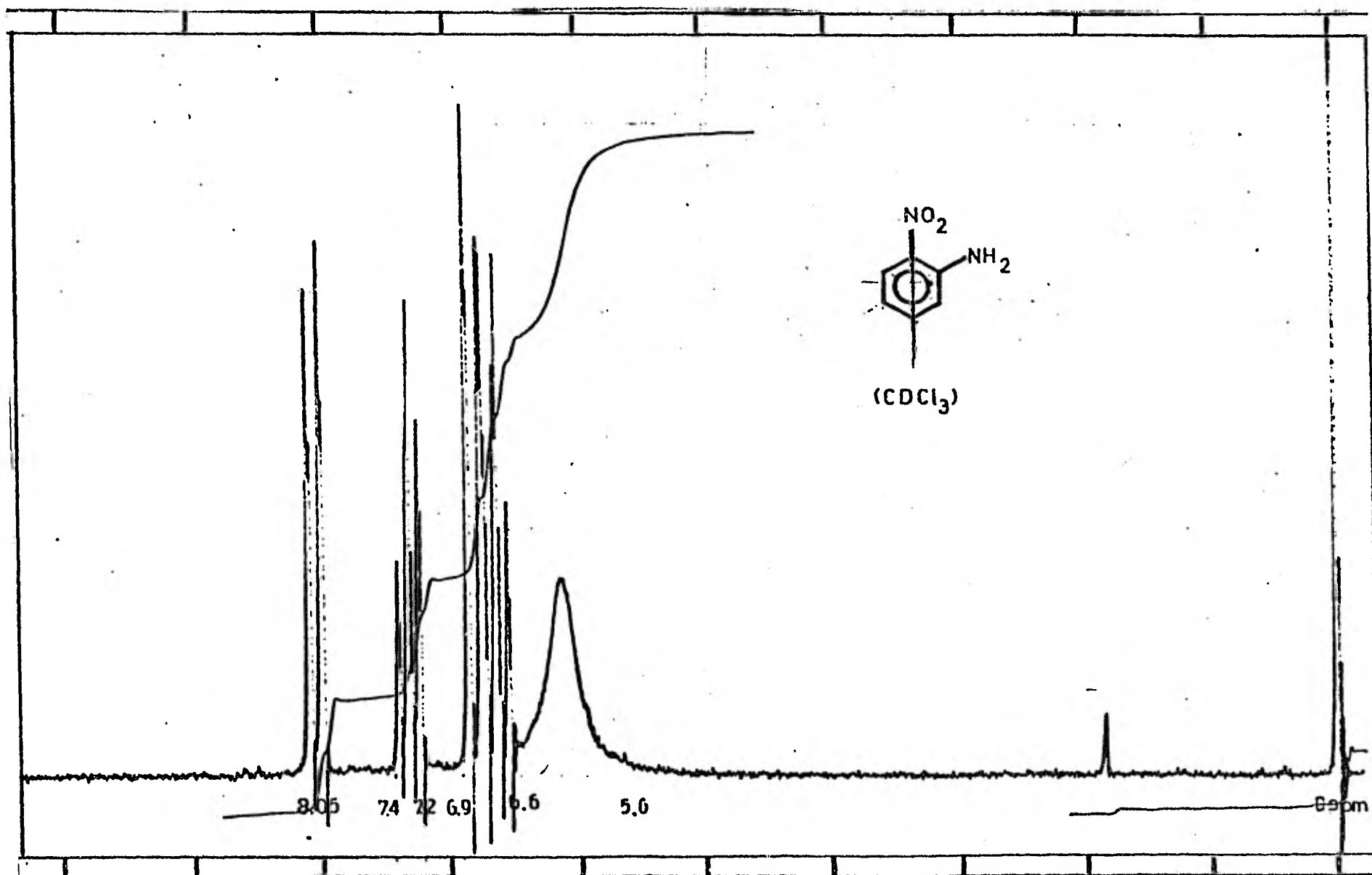


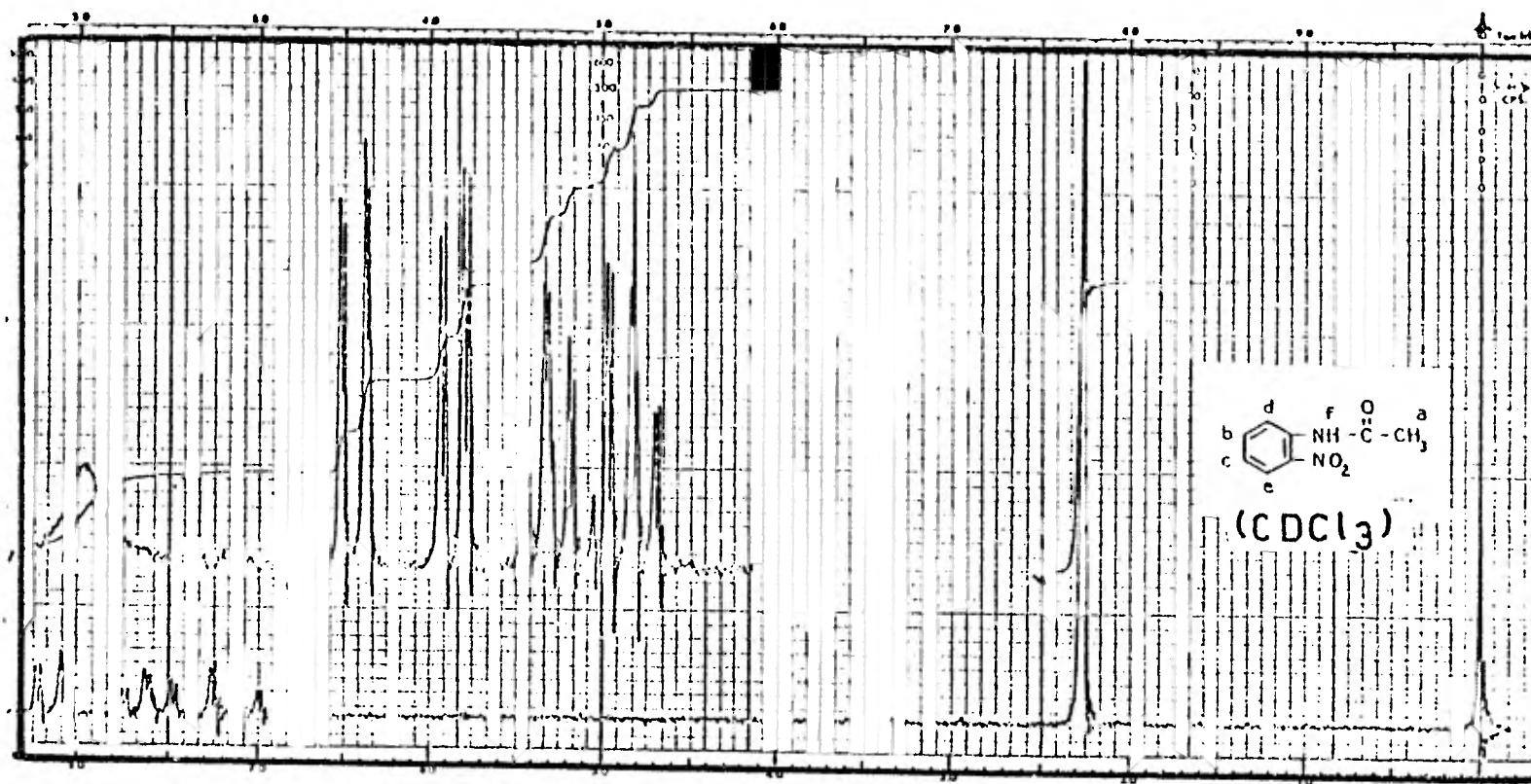
ESPECTRO NO. 23



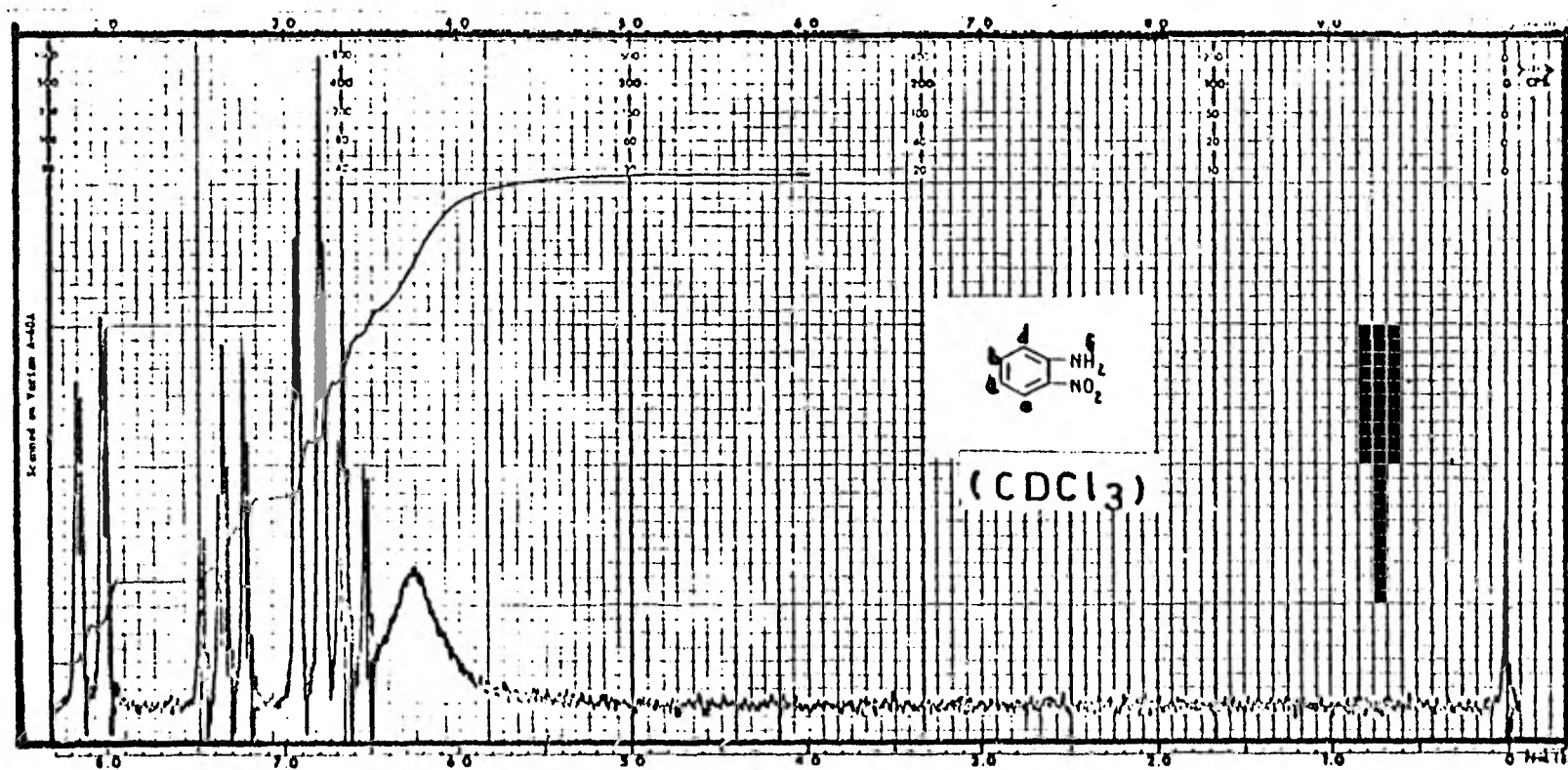


ESPECTRO NO, 25

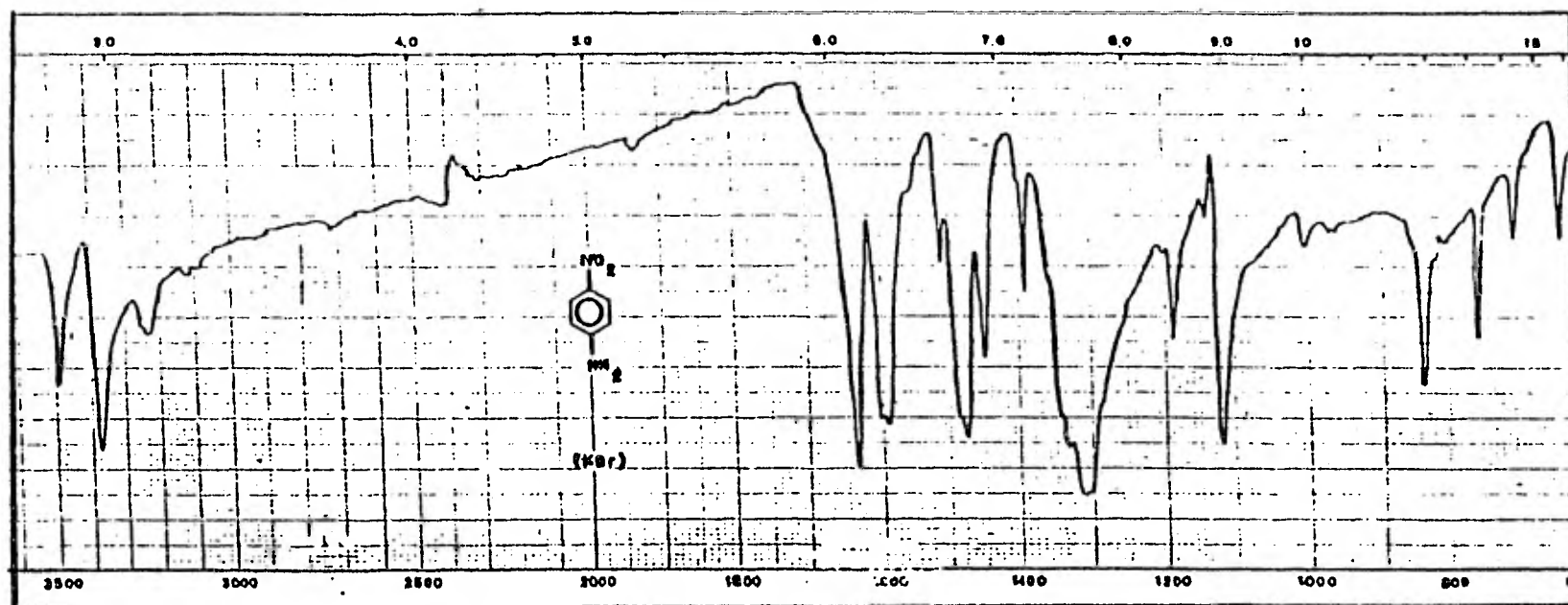




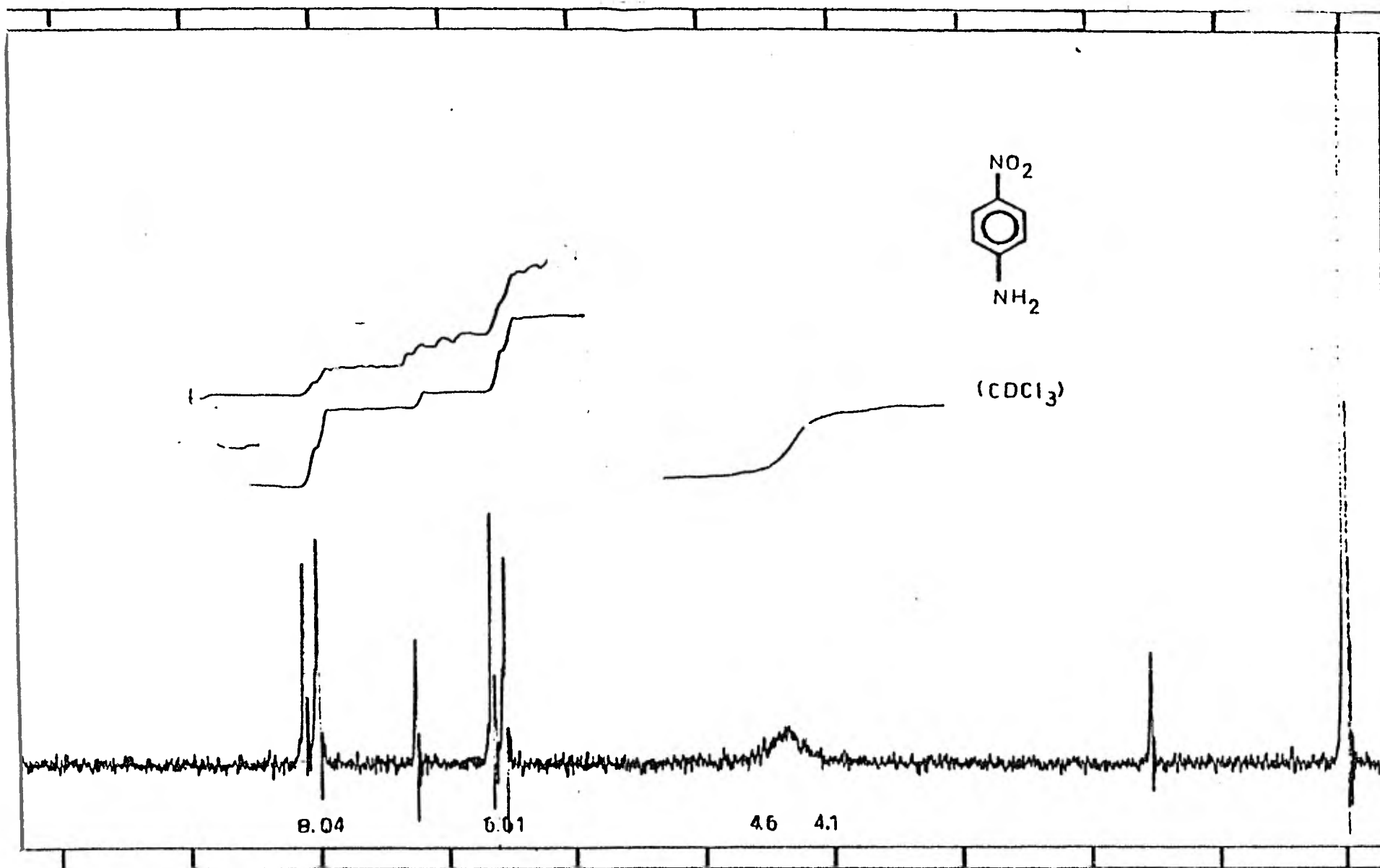
ESPECTRO NO. 27



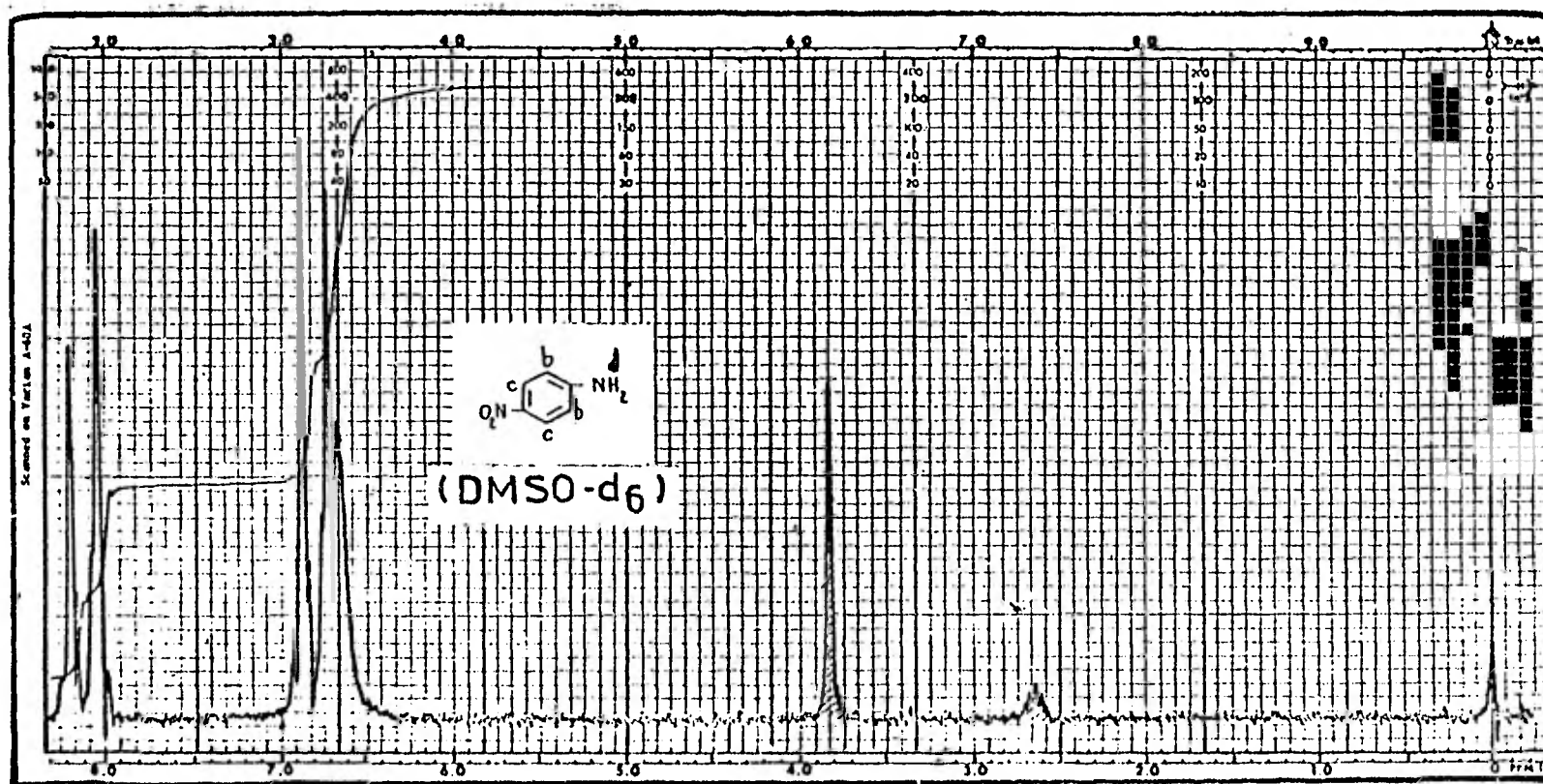
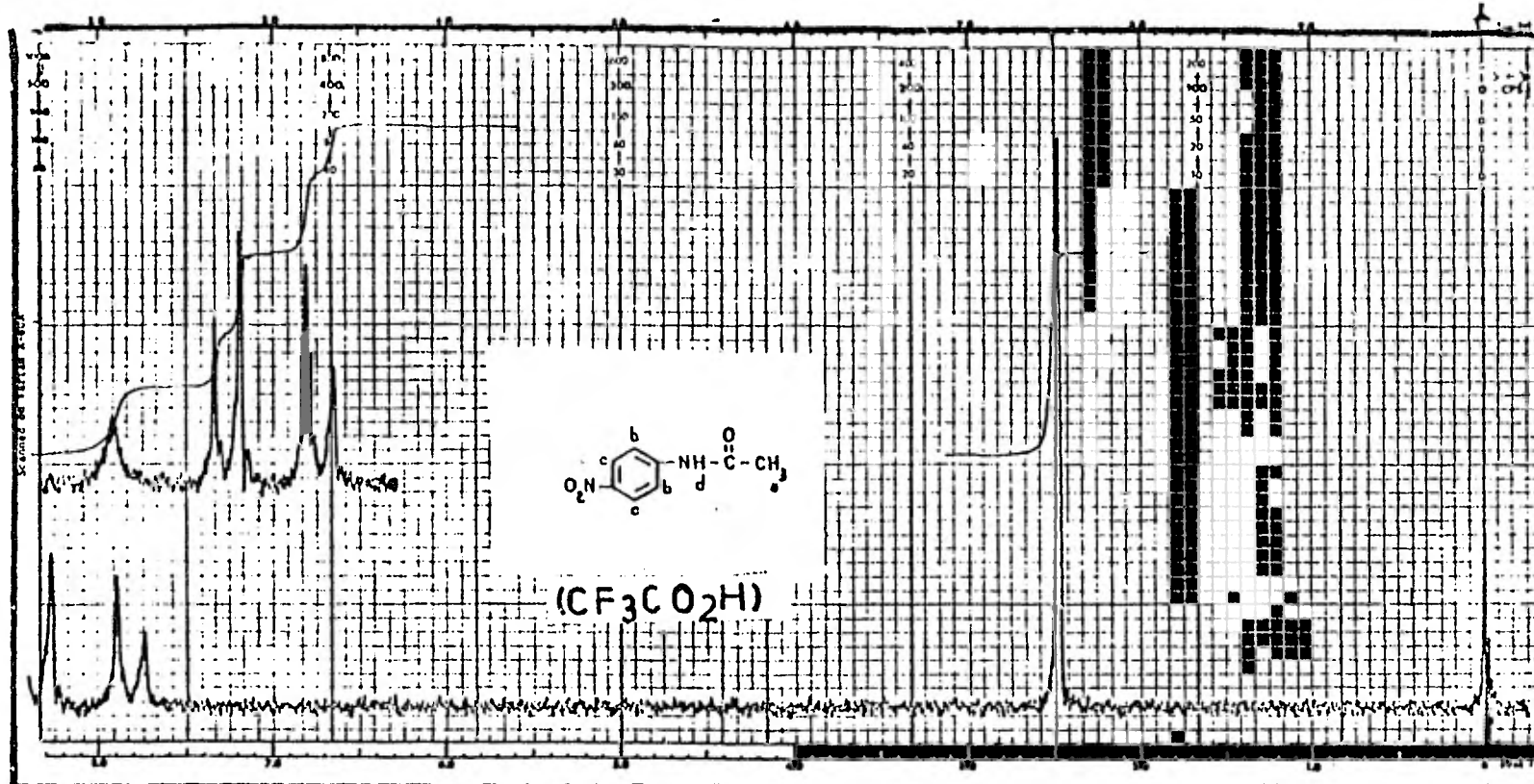
ESPECTRO NO. 28. NOTA :- La nomenclatura de los hidrógenos esta cambiada para identificación en el texto.



ESPECTRO NO. 29



ESPECTRO NO. 30



NOTA.- La nomenclatura de los hidrógenos esta cambiada para identificación en el texto.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) PORTOGHESE S. Philip, Robert N. Hanson, Vasant G. Telang, Jan L. Winger. 3-Hidroxi-17-araquilmorphinans as potential opiate receptor aite-directed alquilating agent. Journal of Medicinal Chemistry, 20, 8, 1020-1024 (1977).
- 2) SNYDER H. Solomon. Opiate Receptors and Internal Opiates. --- Scientific American, March (1977);
- 3) LITTER, Manuel. Compendio de Farmacologia, 2a. Edicion. Editorial el Ateneo, 376-397 (1980).
- 4) KOROLKOVAS Andrejus, Joseph H, Burkhalter. Compendio Escencial de Química Farmacéutica. Editorial Reverté, 151-166 (1980).
- 5) GOLDSTEIN A. D.B. Goldstein. Proc. Assoc. Research Nervous -- Mental Diseases, 46, 265 (1968).
- 6) SIMON J, Eric. Le Recepteur de la Morphine. La Recherche, 8, 78 416-423 (1977).
- 7) SNYDER H, Solomon. The opiate receptor and morphine-like peptide in brain. American Journal Phychiatry, 135, 6, 645-652 --- (1978)
- 8) PERT B, Candace, Solomon H. Snyder. Opiate receptor: demonstra tion in nervous tissue. Science, 179, 1011-1014 (1973).

- 9) CHAUNCY E. Gellert, Synthesis of Phenantroindolizidines, Aust. J. Chem., 23, 2503-2516 (1970).
- 10) OLAH H. George, Stephen J. Kuhn, Silvia H. Flood, Aromatic Substitution VIII, J. Am. Chem. Soc., 83, 4571-4580 (1961).
- 11) RICE C. Kenner, Shunsaku Shiotani, Cyrus r. Creveling, Arthur E. Jacobson, N-(2,4,5-trihydroxyphenethyl) normetazocine, a potential irreversible inhibitor of the narcotic receptor. Journal of Medicinal Chemistry, 20, 5, 673-675 (1977).
- 12) BROWN C. Robert, B.C. Subba Rao, A new powerful reducing agent. sodium borohydride in the presence of aluminum chloride and other polyvalente metal halides, J. Am. Soc., 78, 2582 (1956).
- 13) SHECHTER Harold, Dean E. Ley, Lawrence Zelding. Addition --- reactions of nitroalkanes with acrolein and methyl vinyl ketone. Selective reduction of nitrocarbonyl compounds to nitrocarbinols. J. Am. Chem. Soc., 74, 3664-3668 (1952).
- 14) Org. Syn. Coll. Vol. I-IV. John Wiley and Sons, U.S.A.
- 15) BUEHLER A. Calvin, Donald Parson. Survey of Organic Chemistry. John Wiley and Sons, Inc. (1970).
- 16) MORRISON T. Robert, Robert N. Boyd. Química Orgánica. Fondo-Educativo Interamericano. (1976).

- 17) VOGEL I. Arthur. A Textbook of Practical Organic Chemistry. 3a. Ed. Longman (1956).
- 18) DOHOMORI Renzo, Ryuchi Yoshimura, Shin-ichi Kithara, Yoshia ki Tanaka, Takeo Naito. Synthesis of the urinary metabolites of 1-(4-methoxy-6-methyl-pirimidynyl)3-methyl-5-methoxypyrazol. --- Chem. Phar. Bull., 18, 9, 1908-1914 (1970).
- 19) LANDMAN A.D., N.N. Landman. The binding of biotin to sepha-rose aviding column. J. Chem. Education, 53, 9, 591-592 (1976).
- 20) HOFFMANN Klaus, Frances M. Finn, Yishiaki Kiso, Aviding bio- tin affinity columns. General methods for attaching biotin to - peptides and proteins, Am. Chem. Soc., 100, 11, 3585-3589 (1978).
- 21) a) GREENE W. Theodora. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons. Inc. (1981).
- b) McOMIE J.F.W. Protective Groups in Organic Chemistry. Ple num Press. London (1978).
- 22) CRESWELL J. Clifford, Olaf Runquist, Malcolm M. Campbell. Spec- tral Analysis of Organic Compounds. 2a. Ed. Burgess Publishing - Co. (1972).
- 23) FIESER S. Louis, Mary Fieser. Reagents for Organic Synthesis' John Wiley and Sons. (1980).

24) SILVERSTEIN M. Robert, Clayton G. Bassler, Terence C. Morrill.
Spectrophotometric Identification Of Organic Compounds. John Wiley
and Sons, Inc. New York.