

00570

2ej.

2



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química

ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DE PROPRANOLOL
Y PREPARACION DE ANALOGOS

T E S I S

Que para obtener el título de
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
(Farmacia; Química Farmacéutica)

p r e s e n t a



NILDA ADELA NAVARRO PADILLA

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1987



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 está 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.

I N D I C E

CAPITULO	Página
1. INTRODUCCION GENERAL	1
1. Objetivos	1
2. Antecedentes generales sobre la síntesis de propranolol y su clorhidrato	2
3. Orden de presentación del contenido de este estudio	12
2. DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL	13
Primera Parte. Ensayos preliminares sobre la síntesis de propranolol	13
1. Método I, en dos pasos	14
2. Método II, directa	16
3. Método III, clorhidrato de propranolol	18
4. Discusión de los resultados	24
5. Conclusiones	31
Segunda parte. Síntesis de Análogos de propranolol	33
1. Introducción	33
2. Análogos que componen el estudio	43

	Página
3. Descripción de los procedimientos de síntesis seguidos y discusión de los resultados	44
4. Conclusiones	50
3. PARTE EXPERIMENTAL	51
Instrumentación	51
Cromatografía en placa fina y columna	51
Reactivos y disolventes	52
3-(1-Naftoxi)-1,2-epoxipropano (epóxido, I)	53
Propranolol a partir del epóxido	54
Síntesis directa del propranolol	55
Clorhidrato de propranolol	56
3-Benciloxi-1,2-epoxipropano	58
1-Isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol	59
Maleato de 1-isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol (NNI)	60
3-(1-Feniletiloxi)-1,2-epoxipropano	61
1-Isopropilamino-3-(1-feniletiloxi)-2-propanol	62
Maleato de 1-isopropilamino-3-(1-feniletiloxi)-2-propanol (NNII)	63
3-(Difenilmetiloxi)-1,2-epoxipropano	64
1-Isopropilamino-3-(difenilmetoxi)-2-propanol	65

	Página
Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(difenilmetiloxi)- 2-propanol (NNIII)	65
3-(1-Fenilpropiloxi)-1,2-epoxipropano	66
1-Isopropilamino-3-(1-fenilpropiloxi)-2-propanol	68
Benzoato de 1-isopropilamino-3-(1-fenilpropiloxi)- 2-propanol	68
Espectros	70
 4. BIBLIOGRAFIA	 90

RESUMEN

En esta tesis se sintetizó propranolol por reacción de 1-naftol con epíclorhidrina y sosa acuosa con posterior tratamiento del 3-(1-naftoxi) 1,2-epoxipropano (epóxido intermedio) con isopropilamina en etanol-agua. Se siguieron los procedimientos descritos en dos patentes que reportan altos rendimientos de la base. Los resultados obtenidos muestran que aparte del epóxido intermedio y del producto final, se forman otros productos secundarios hasta en un 40% de rendimiento. Los productos secundarios se aislaron e identificaron por espectroscopía (RMN, IR), p.f. y cromatografía en placa fina contra muestras auténticas obtenidas por síntesis. Los siguientes compuestos se identificaron en las mezclas de reacción: 3-(1-naftoxi) 1,2-epoxipropano; 1-naftol; éter α,α -dinaftilglicérico; 1-cloro-3-(1-naftoxi) 2-propanol; 3-(1-naftoxi) 1,2-propanodiol y N,N-bis [3-(1-naftoxi) 2-hidroxipropil] isopropilamina.

En la segunda parte de esta tesis se describe la síntesis de los siguientes análogos de propranolol: maleato de 1-isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol, maleato de 1-isopropilamino-3-(1-feniletiloxi)-2-propanol, clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(difenilmetiloxi)-2-propanol y benzoato de 1-isopropilamino-3-(1-fenilpropiloxi)-2-propanol.

ABSTRACT

In this thesis is described the synthesis of propranolol by condensation of 1-naphthol with epichlorohydrin in aqueous sodium hydroxide and further treatment of 3-(1-naphthoxy) 1,2-epoxypropane (intermediate epoxide) with isopropylamine in ethanol-water. The procedures described in two patents, that report high yields of the base, were followed. The results of this study show that beside the epoxide and propranolol, 40% of side products are formed. These side products were isolated and identified by spectroscopy (NMR, IR), melting point and thin layer chromatography against authentic samples obtained by synthesis. The following compounds were identified in the reaction mixtures: 3-(1-naphthoxy) 1,2-epoxypropane; 1-naphthol, glyceryl α,α -dinaphthylether; 1-chloro-3-(1-naphthoxy) 2-propanol; 3-(1-naphthoxy)1,2-propane diol and N,N-bis [3-(1-naphthoxy)-2-hydroxypropyl] isopropylamine.

In the second part of this thesis is described the synthesis of the following propranolol analogs: 1-isopropylamino-3-(diphenyl-methoxy)-2-propanol maleate; 1-isopropylamino-3-(1-phenylethoxy) 2-propanol maleate; 1-isopropylamino-3-(diphenylmethoxy)-2-propanol hydrochloride and 1-isopropylamino-3-(1-phenylpropyloxy) 2-propanol.

CAPITULO I

INTRODUCCION GENERAL

Los efectos más importantes de los fármacos β -bloqueadores se ejercen en el sistema cardiovascular, debido principalmente a acciones sobre el corazón. El Propranolol, agente bloqueador beta adrenérgico, se usa en el tratamiento de arritmias cardiacas, hipertensión y angina de pecho⁽¹⁻⁴⁾. La síntesis de este fármaco es conocida, en la literatura se encuentran reportados una gran variedad de métodos⁽⁸⁻¹²⁾; por otro lado, aún cuando el propranolol se usa ampliamente en clínica, tiene efectos secundarios no deseables que limitan su empleo, por lo que la búsqueda de beta bloqueadores con mayor actividad y/o selectividad sigue siendo atractiva.

1. Objetivos.

El presente trabajo tiene los siguientes objetivos:

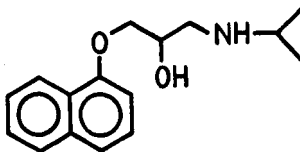
- a) Realizar el estudio preliminar sobre la síntesis de propranolol con el propósito de establecer las bases para el desarrollo de una tecnología con las siguientes características:
 1. Uso de materias primas accesibles.
 2. Menor número de manipulaciones.
 3. Mejores rendimientos y pureza del producto.
 4. Menor costo.
 5. Menor contaminación ambiental.

En esta primera parte se hizo el estudio de la síntesis de este fármaco, reproduciendo dos patentes^(5,6), en las que se reportan altos rendimientos y pureza del producto con los procedimientos más sencillos.

- b) Diseñar y sintetizar cuatro análogos del propranolol del tipo 1-isopropilamino-3-(1-benciloxi)-2-propanol. Estos compuestos forman parte de un estudio más amplio, cuya evaluación biológica se hará posteriormente.

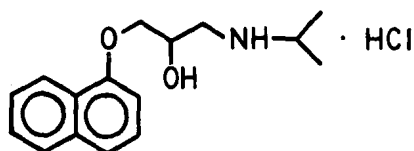
2. Antecedentes generales sobre la síntesis de propranolol y su clorhidrato.

El propranolol es el 1-isopropilamino-3-(1-naftoxi)-2-propanol, como fórmula condensada $C_{16}H_{21}NO_2$ un peso molecular de 259.34 y punto de fusión $96^{\circ}C$.



PROPRANOLOL

El clorhidrato $C_{16}H_{22}ClNO_2$ de peso molecular 295.81 tiene un punto de fusión 163-64°C, es:



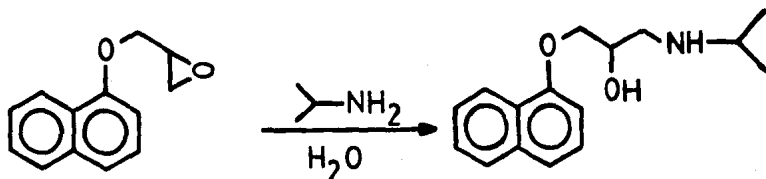
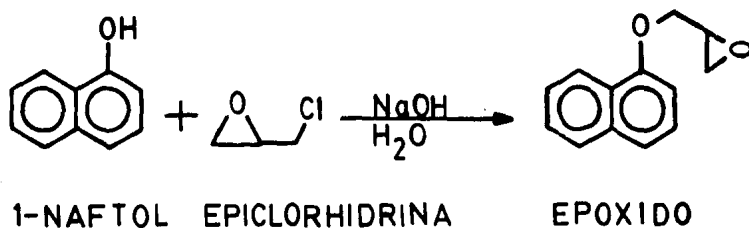
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

un polvo blanco, inodoro, con sabor amargo, soluble en agua y alcohol. Estable al calor, inestable a la luz⁽⁴⁾. El propranolol se suministra normalmente como clorhidrato. El medicamento se presenta para administración oral en tabletas de 10, 20, 40 mg y en solución inyectable de 1 mg. Aunque es bien tolerado, pueden presentarse efectos colaterales como depresión, insomnio, hipotensión broncoespasmo⁽³⁾.

A partir de su origen⁽⁷⁻¹¹⁾ en 1965 (Imperial Chemical Industries Ltd. Gran Bretaña) han sido reportados diferentes métodos de síntesis, la mayoría patentados, para obtener propranolol y su clorhidrato⁽¹⁰⁻¹⁵⁾, los cuales se pueden resumir en cuatro tipos, dependiendo de las materias primas empleadas.

1. Los que emplean α -naftol, epiclorhidrina e isopropilamina, o bien α -naftol y bromuro de alilo.

2. Los que emplean un intermediario del α -naftol e isopropilamina, o bien reactivos estratégicos según la estructura del intermediario.
 3. Los que parten de intermediarios de la epiclorhidrina e isopropilamina que se hacen reaccionar con α -naftol (o su sal) en el último paso.
 4. Síntesis del clorhidrato a partir de la base libre. A continuación se describen los métodos reportados haciendo énfasis en aquellos que tienen mayor posibilidad de ser reproducidos en el laboratorio y a escala industrial.
1. Métodos que emplean α -naftol, epiclorhidrina e isopropilamina como materia prima⁽¹³⁾.

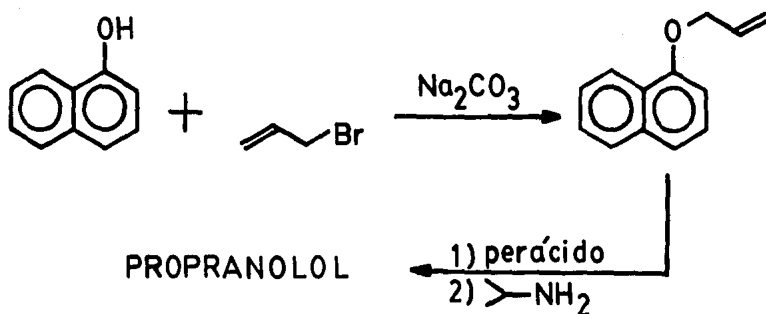


Estos procedimientos parecen ser los más simples y económicos de todos los reportados, y los rendimientos son altos en la mayoría de ellos. Los diferentes casos son en resumen los siguientes:

- 1a. El α -naftol se disuelve en sosa acuosa y esta solución a 10°C , se trata con epiclorhidrina en éter^(13 a-d). La mezcla de reacción se mantiene a $\leq 35^{\circ}\text{C}$ por 6 horas y el producto se extrae con éter dando el epóxido en altos rendimientos (93%). Posteriormente el epóxido disuelto en etanol se trata con solución fría de isopropilamina y se deja en reposo toda la noche; por tratamiento posterior se obtiene el propranolol en alto rendimiento (92-3%).
- 1b. Es igual al anterior, sólo que el epóxido se destila a presión reducida y el tratamiento con isopropilamina se hace en propanol y a reflujo por 3 horas; los rendimientos son menores.
- 1c. Es parecido al caso 1a. (13 a-d), pero utilizando cantidades equimoleculares de los reactivos^(13 f).
- 1d. En un estudio comparativo de los diferentes métodos de obtención de propranolol, se trata el α -naftóxido de sodio con epiclorhidrina en cantidades equivalentes utilizando dimetilformamida como disolvente, la mezcla de reacción se guarda a la temperatura ambiente 24 horas al abrigo de la luz. El producto resultante (83-90%) se aísla por destilación a presión reducida y luego se trata con isopropilamina calentando la mezcla por 6-7 horas en baño de agua. Después de trabajar la mezcla se obtie-

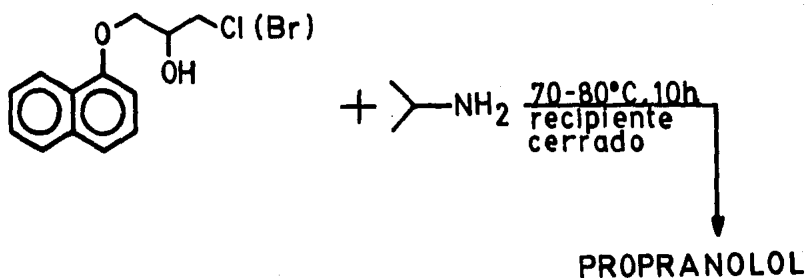
ne el propranolol base en un 70% (13g,h).

- 1e. La característica de este procedimiento, es que se lleva a cabo en un sólo paso. Sin embargo, los rendimientos son bajos y las condiciones difíciles de controlar y reproducir, pues la mezcla de reacción se calienta durante 10 hs. en un recipiente cerrado a 100° C (13i).
- 1f. Se trata con el α -naftóxido de sodio la epíclorhidrina en proporción 1:2 a 85-90°C. Al término de la reacción, la epíclorhidrina que no reacciona se destila azeotrópicamente. El residuo se trata con solución acuosa de isopropilamina al 70% y la mezcla de reacción se lleva a reflujo. Después de eliminar el exceso de isopropilamina, el propranolol se extrae con tolueno dando aproximadamente 70% (13j).
- 1g. Aquí se reporta la obtención del propranolol por un procedimiento que implica la formación del éter 1-naftilalílico como intermediario fundamental por reacción del bromuro de alilo, α -naftol en acetona y carbonato de potasio. El éter obtenido se oxida con ácido perbenzónico en cloroformo, adicionándose luego la isopropilamina. Se obtiene el propranolol en bajos rendimientos (13h).

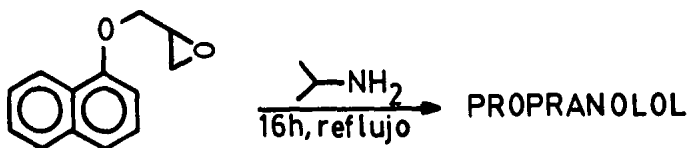


2. Métodos que emplean un intermediario del propranolol e isopropilamina.

En estos métodos se parte de la clorhidrina o del epóxido para la síntesis del propranolol. Estos intermediarios no son accesibles comercialmente y las condiciones de reacción son difíciles de mantener y reproducir. Los rendimientos son regulares^(14a-f).

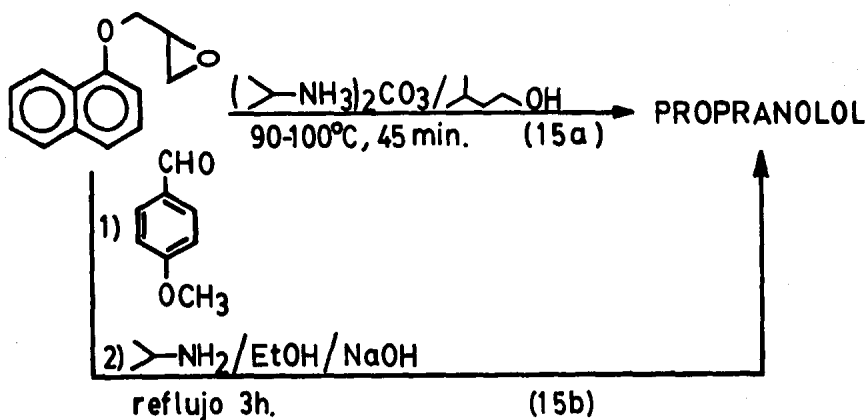


- 2a. Este fué el primer método patentado para la síntesis del propranolol (14a-c). El proceso también se ha reportado en la literatura común (14d,e), así como la síntesis de los intermediarios (14f).



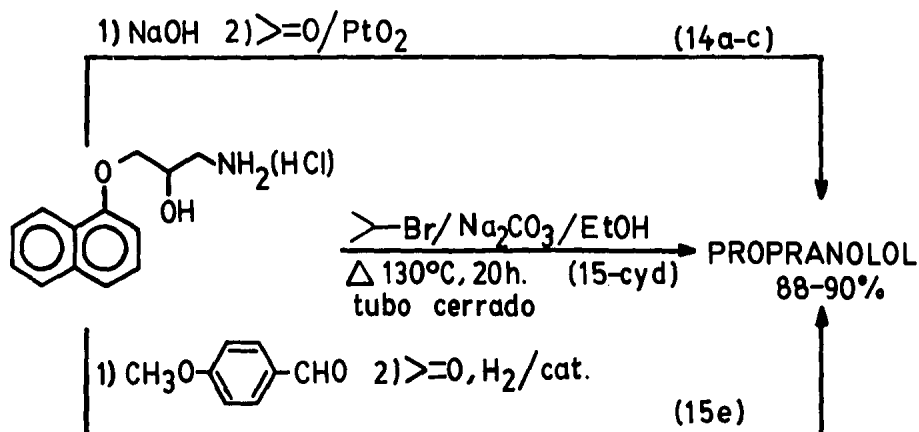
- 2b. En este caso el tiempo de reacción es prolongado y dada la volatilidad de la isopropilamina no conviene por la contaminación ambiental (14a-c).

2c.



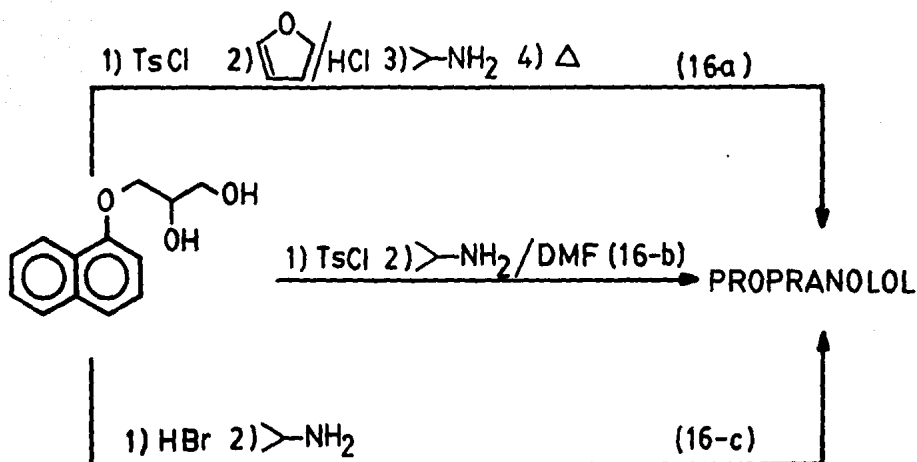
En ambos casos las condiciones de reacción y los rendimientos no superan a los reportados en el primer método (1a).

2d.

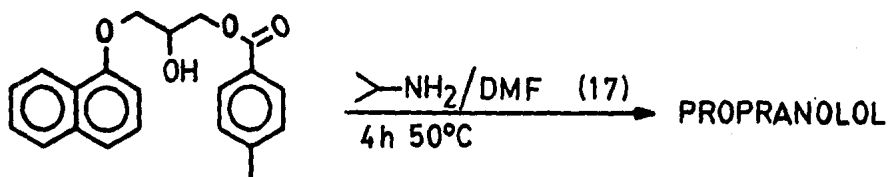


Aunque estos métodos dan buenos rendimientos, las condiciones de reacción no son fáciles, además de tener los inconvenientes de emplear reactivos caros y peligrosos.

2e. En estos procedimientos el intermediario es el 3-(1-naftoxi-1,2-propanodiol), el cual se transforma en propranolol según los esquemas de reacción que se muestran. Las materias primas son más caras y los rendimientos son muy bajos.



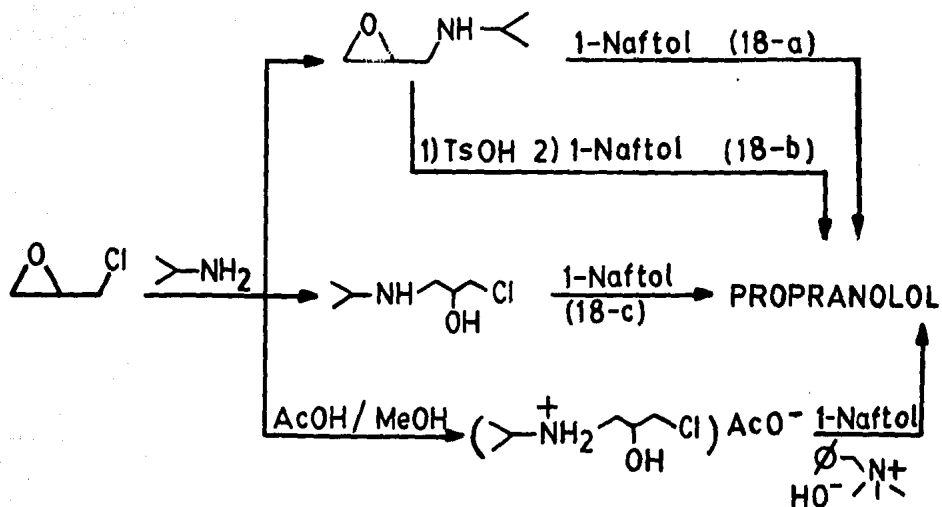
- 2f. En este método la materia prima es el benzoato de 3-(1-naftoxi)-1,2-propanodiol, el cual se hace reaccionar con isopropilamina en dimetilformamida. Es más complicado que los anteriores. No se reportan rendimientos.



3. Métodos que emplean α -naftol en el último paso.

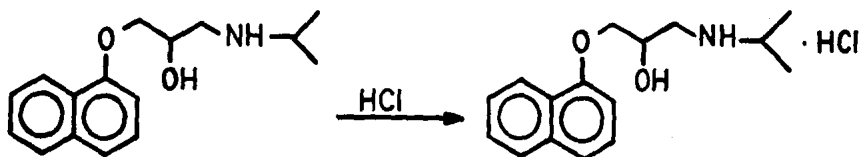
En estos procedimientos las alternativas existentes se muestran

en el siguiente esquema.



La dificultad de estos métodos radica en la preparación de los intermediarios. Los rendimientos reportados no son buenos en la mayoría de los casos (18a-d).

4. Preparación del clorhidrato a partir de la base.



Los métodos reportados para la obtención del clorhidrato se resumen a continuación.

- 4a. 4.65 partes de la base se disuelven en 30 partes de acetona tibia y esta solución se trata con 2 partes de ácido clorhídrico 10N. Después de enfriar, el producto que se forma se separa por filtración, se lava con acetona y se seca. El clorhidrato recristalizado de propranolol tiene un p.f. de 163°C ^(14c).
- 4b. Se usa isopropanol en lugar de acetona, dando rendimientos de 72%^(14a,b y c).
- 4c. En este método se usa etanol en lugar de acetona y ácido clorhídrico gaseoso, precipitándose el clorhidrato con la adición de éter⁽¹⁹⁾.
- 4d. En este procedimiento se evita el uso de disolventes orgánicos. El propranolol se trata con una cantidad equivalente del ácido en agua y luego en 10-20% en exceso para precipitar el clorhidrato. Después de agitar a temperatura ambiente, se filtra y lava con ácido clorhídrico⁽²⁰⁾.

3. Orden de presentación del contenido de este estudio.

En la primera parte de esta tesis se trata la síntesis del propranolol y en la segunda parte la síntesis de los análogos. Posteriormente, viene la parte experimental de las dos primeras partes y los procedimientos seguidos. La última parte incluye los espectros de IR y RMN, así como la bibliografía.

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

PRIMERA PARTE. Ensayos preliminares sobre la síntesis de Propranolol.

De los procedimientos reportados para obtener la base, los que se visualizaron como más prometedores e interesantes para probar en el laboratorio fueron el de la patente rusa 318,561 5 agosto 1976 (Simon I. B.) y el de la patente GB 2,042,537 28 ago. 1980 (Centrala Industriala de Medicamente Cosmetice, Coloranti si Lacuri), pues se consideró que reunían las condiciones deseadas como: el tipo de materias primas empleadas, procedimientos simples, altos rendimientos, etcétera.

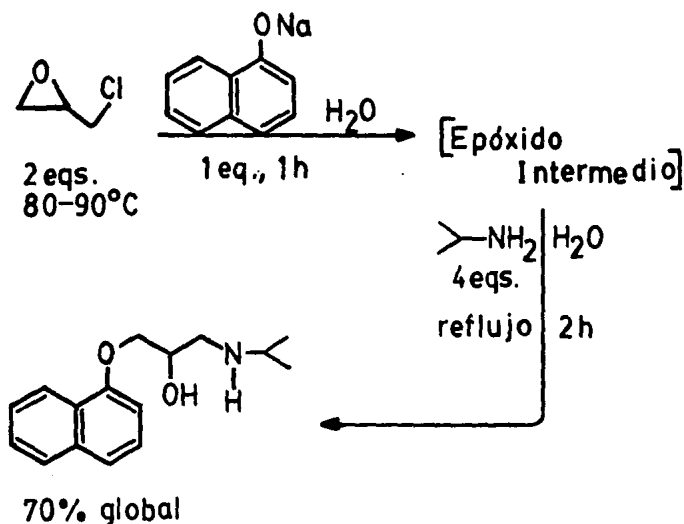
mezcla de reacción a temperatura ambiente toda la noche y se vierte en agua fría. Se separa el producto por filtración, se seca y se lava. El rendimiento es de 97-98% y el p. de fusión 90-92°C.

La descripción del método anterior se ve muy interesante ya que no implica manipulaciones difíciles, atmósferas especiales o reactivos difíciles de conseguir; por otro lado, los rendimientos son excelentes. Se realizaron las pruebas preliminares para reproducir la técnica, tal como lo indica la patente; luego, se realizaron algunas modificaciones en base a los resultados obtenidos.

Los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la Tabla Ia y Ib, respectivamente.

2. Método II (según Maffei, G., et. al., Pat. GB 2042537, agosto 28 de 1980).

En este método la síntesis del propranolol base se realiza en un solo paso.



Se disuelve 1 mol de α -naftol en 140 ml de agua y esta solución se agrega gradualmente con agitación sobre 2 moles de epichlorhidrina a 80-90°C; para completar la reacción la mezcla se mantiene a 85-90°C por una hora. La epichlorhidrina sin reaccionar se destila azeotrópicamente con agua. Se enfría la mezcla a 25-30°C, y se agregan 4 moles de isopropilamina al 70% en agua. Se calienta a reflujo dos horas con agitación, luego se destila el exceso de isopropilamina. Se enfría la mezcla a 40-50°C, se adiciona tolueno y se agita. Se dejan

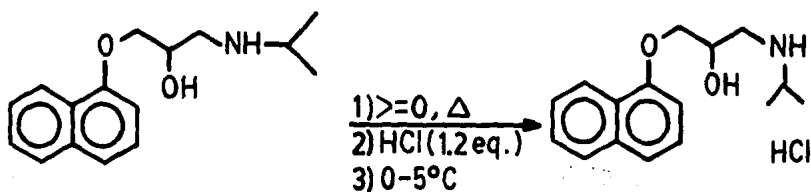
separar las fases. La capa acuosa se elimina y la toluénica se lava dos veces con agua. Se seca por destilación azeotrópica, se decolora con carbón activado, se filtra en caliente y se enfría a -10°C . El producto que precipita se separa por filtración, se lava con tolueno frío y se seca. El rendimiento del propranolol es de 70.3% con p. fusión $95-96^{\circ}\text{C}$.

La obtención de propranolol se hizo según la patente y luego se modificaron el tiempo de reacción y el número de equivalentes de epiclorhidrina e isopropilamina. También se ensayaron diferentes procedimientos para el aislamiento y purificación del producto.

Los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la Tabla II.

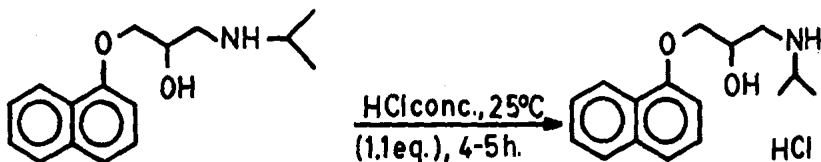
3. Método III. Síntesis del clorhidrato de propranolol.

a) Según la Patente GB 994,918; 10 de junio de 1965. Imperial Chemical Industries Ltd, ejemplo 4.



4.65 partes de la base se disuelven en 30 partes de acetona tibia y se agregan entonces 2 partes de ácido clorhídrico 10 N. Se enfría y el producto que precipita se separa por filtración, lavándolo con acetona fría y se seca. El sólido recristalizado de propranolol tiene un p.f. de 163°C.

b) Según el procedimiento reportado en C.A. 78: 159327 (1978).



La base se trata con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico acuoso, se agrega un 10-20% de exceso para precipitar el producto, agitando a temperatura ambiente por 4 a 5 horas. Se separa por filtración y se lava con HCl 1-5%. El rendimiento es del 95%.

En ambos casos primero se realizó la obtención del clorhidrato siguiendo las patentes respectivas, luego se modificó la cantidad de acetona empleada y el tiempo de reposo para aislar el producto crudo. También se probó la purificación del producto crudo con isopropanol en vez de propanol como se recomienda en la patente. Los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la Tabla III.

Tabla Ia. Síntesis del epóxido intermedio siguiendo el procedimiento del Método 1^a.

Reac. No.	H ₂ O(ml)	Tiempo(h)	Prod.Crudo(g)	Rend. %	Prod.Purif.(g)	Rend %
1	4.34	2	5.60	80.63	—	—
2	4.34	3	6.29	90.63	4.5	65
3 ^b	3.50	5	6.95	100	6.05	87
4 ^b	3.50	5	7.00	100	5.01	72
5	3.50	5	6.44	92.79	4.88	70
6	3.50	5	6.33	91.21	4.97	72
7	3.50	5	5.93	85.44	4.61	66
8 ^b	5.00	5	6.45	92.93	4.90	71
9	6.00	5	6.37	91.78	4.96	71
10	6.00	7	6.32	91.06	4.67	67
11	6.00	24	6.38	91.93	4.26	67
12	10.00	3	5.02	72.33	4.25	61
13 ^b	10.00	3.5	6.21	89.48	5.25	76
14 ^b	15.00	3	7.00	100	—	—
15	15.00	3	4.80	60.37	4.19	60

^aLa síntesis del epóxido intermedio se llevó a cabo a partir de 5 g (0.0347 moles, 1 eq.) de 1-naftol, NaOH (1 eq.) y epiclorhidrina (1.2 eq.) a 35-38°C.

^bLa solución etérea del epóxido no se trató con KOH en estos casos.

Tabla Ib. Síntesis de propranolol a partir del epóxido intermedio.

<u>Reac. No.</u>	<u>Epóxido g(moles)</u>	<u>Tiempo h</u>	<u>Método Purif.</u>	<u>P. Crudo g(%)</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Prod. recríst.</u>	<u>g(%)</u>	<u>p.f. °C</u>
1	5.6(0.028)	12	P	6.32(70)	76-81	-		
2	4.24(0.021)	12	P	3.85(43)	85-89	C	3(55)	91-91.5
3	6.00(0.030)	12	P + AB	5.15(57)	85-89	T	4.65(59.77)	88-89
4	3.00(0.014)	28	P + AB	2.4(77)	88-89	-		
5	3.00(0.014)	28	P + AB	2.79(95)	88-89	-		

P = precipitación, AB = extracción ácido-base,

C = ciclohexano, T = tolueno

Tabla II. Síntesis de propranolol, directa.

Reac. No.	Epiclorh. (eq.)	Tiempo (h)	i-PrNH ₂ (eq.) ²	Tiempo (h)	Aisl. P. crudo	Rend. %	p.f. °C	Prod. recríst.	p.f. °C
1	2	1	4	2	T	49	86-8	T	89-90
2	2	2	4	2	P	63.3	86-90	H	89-91
3	2	2.5	4	2	AB	67.69	86-90	T	91-92
4	2	4.0	4	2.5	P	78	86-88	C	91-93
5	2	4.5	2	2	P	42	86-88		
6	3.4	8.0	4	2.5	AB	88.22	70-75	T,C	91-93

T = tolueno, P = precipitación con agua, AB = extracción ácido base, H = hexano, C = ciclohexano.

Tabla III. Síntesis del clorhidrato a partir de la base.

Reac. No.	PR	HCl 10N	Tiempo h	Prod. crudo Rend. %	p.f.°C	Disolventes recrist.	p.f.°C
1	4.65 P	2 P	12	78.9	158-9	acetona	159-61
2			19	82.3	158-9	i-PrOH	159-60
3	1.0 eq.	1.2 eq.	24	83.3	159-62		161-2
4			12	87.7	160-62	1) acetona 2) i-PrOH	161-2
5			3	85.1	158-9	i-PrOH	160-2
6			0.5	84	158-60	i-PrOH	160-2
*7		1 eq. + 10%	0.5	87.6	160-2	—	
*8			0.5	87.7	160-3	i-PrOH	161-3
*9			0.5	92.9	160-3	i-PrOH	161-3

*Estas reacciones se efectuaron sin disolvente; en los demás casos el clorhidrato se preparó disolviendo el propranolol en acetona caliente y luego en frío adicionando el ácido clorhídrico concentrado. El producto crudo se lavó con acetona fría en todos los casos.

PR = propranolol, i-PrOH = isopropanol

4. Discusión de los resultados.

Método I, paso a, formación del epóxido intermedio.

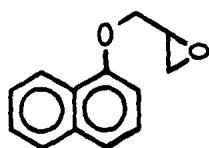
A pesar que la patente reporta altos rendimientos del epóxido intermedio, en las pruebas de reproducción los resultados no se comparan. Aunque el producto crudo oscila entre el 80-90% (reacción 1 y 2, Tabla Ia), cuando se somete al tratamiento de purificación con potasa y destilación de bulbo a bulbo se obtiene un rendimiento aproximado de 65%. A pesar de que se realizaron modificaciones en la cantidad de agua, tratamiento con KOH, y tiempo de reacción los rendimientos del epóxido purificado no se acercaron a los reportados.

El análisis cromatográfico en placa fina (tolueno-acetato de etilo, 90-10) muestra 6 manchas al revelarse con vapores de yodo. La relación de manchas es la siguiente:

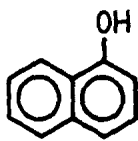
<u>Mancha No.</u>	<u>R. f.</u>
1	0.59
2	0.47
3	0.41
4	0.28
5	0.18
6	0.06

Considerando que los productos formados dan manchas fuertes con yodo se procedió al aislamiento y posterior identificación de los componentes de la mezcla, por espectroscopía (RMN, IR), preparación de derivados y síntesis.

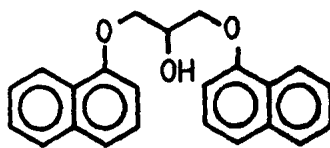
La separación, identificación y síntesis de cada uno de los componentes de la mezcla llevó al establecimiento de las estructuras I-VI, las cuales corresponden a las manchas 1, 2, 3, 4 y 6 anteriores, respectivamente.



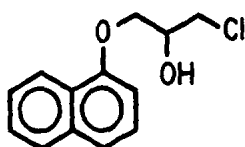
(I)
Epóxido



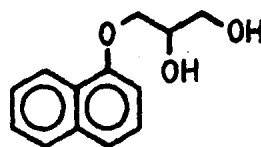
(II)
1-Naftol



(III)
Diarilo



(IV)
Clorhidrina



(VI)
Diol

La separación del epóxido puro (I) se efectuó a partir de la mezcla de reacción destilada de bulbo a bulbo al vacío, sometiéndola primero a una destilación fraccionada a presión reducida y luego a cromatografía en columna.

Las constantes físicas y espectroscópicas (IR y RMN) del epóxido (I) concuerdan perfectamente con las reportadas en la literatura^(14f). Su identificación inequívoca se realizó por síntesis utilizando dos procedimientos diferentes. En un caso se sintetizó por condensación de α -naftóxido de sodio con 1,3-dicloro-2-propanol; y en el otro, por tratamiento de la clorhidrina IV con base. Cuando el epóxido (I) se trató con isopropilamina se obtuvo propranolol.

El α -naftol (II) se identificó por c.c.f. comparándolo con un patrón Merck.

El compuesto III que llamamos diarilo, también se identificó por espectroscopía de IR y RMN. Además se sintetizó en el laboratorio a partir del epóxido intermedio haciéndolo reaccionar con α -naftóxido de sodio (Alejandro Luna).

El compuesto IV, la clorhidrina, fué aislado del destilado de bulbo a bulbo al vacío, por destilación fraccionada a presión reducida y cromatografía en columna (A. Luna), siendo caracterizado por sus espectros de IR^(13h) y RMN y por síntesis a partir de α -naftóxido de sodio, 1,3-dicloro-2-propanol y también por tratamiento del epóxido I con HCl conc.^(14f). El análisis cualitativo elemental indicó la presencia del halógeno ya que se obtuvo prueba para el cloro (+). El diol VI se sintetizó por reacción de α -naftóxido de sodio y 3-cloro-1,2-propanodiol, identificándose por espectroscopía de IR y RMN, además su punto de fusión concuerda con el reportado en la literatura⁽⁴¹⁾.

Método I, paso b, síntesis de propranolol.

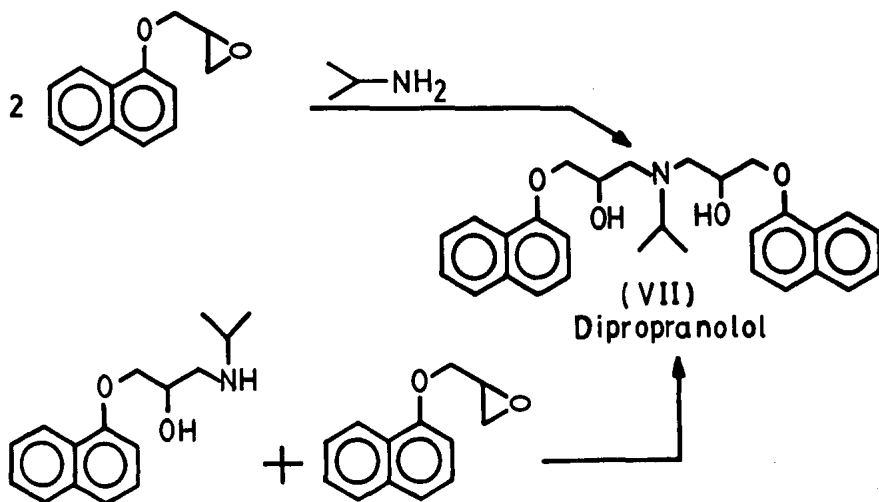
La síntesis de propranolol se llevó a cabo empleando 1 eq. del

epóxido obtenido en el paso a), disuelto en etanol y haciéndolo reaccionar con 3 equivalentes de solución etanólica al 50% de isopropilamina a temperatura ambiente, como lo indicado en la patente. Posteriormente se hicieron modificaciones al tiempo de reacción, el método de purificación del producto crudo y la recristalización final, como se ve en la Tabla I Ib.

La síntesis de propranolol en las condiciones de la patente dió productos de punto de fusión más bajo que el reportado y de difícil manejo debido a la formación de productos "chiclosos", que no son fáciles de eliminar. Los rendimientos en general fueron más bajos que los reportados. El incremento del tiempo de reacción con la isopropilamina, dió rendimientos similares a los obtenidos con sólo 12 hs. Para llegar a un producto más puro, se modificó el método de aislamiento del producto, haciendo reacciones ácido-base, mediante extracciones de la mezcla de reacción disuelta en éter etílico, con ácido clorhídrico acuoso en cantidad equivalente al producto esperado.

La fase acuosa ácida se neutralizó con NaOH para precipitar el propranolol. Dada la cantidad de impurezas que acompañaban al producto principal, no se logró obtenerlo puro, lo que se reflejó en los puntos de fusión que siguieron siendo más bajos que el reportado. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.) empleando los siguientes sistemas de elución: tolueno-acetato de etilo 90:10 (sistema No. 1) R.f 0 y acetato de etilo-etanol 80:20 con hidróxido de amonio (sistema No. 2), Rf. 0.35.

El propranolol se identificó por c.c.f. mostrando el mismo R.f. (0.35, sistema 2), que el patrón ICI de p.f. 92°C, obtenido a partir de un producto comercial (Inderal). Una muestra de propranolol crudo fué purificado por recristalizaciones sucesivas empleando diversos disolventes (hexano, tolueno, ciclohexano), hasta que se observó una sola mancha por c.c.f. Con este producto se hizo un punto de fusión mixto con el patrón ICI y no se observó abatimiento de la temperatura de fusión. Los espectros de IR y RMN del compuesto son idénticos a los reportados⁽⁴²⁾. Sin embargo, en esta reacción se logró aislar un compuesto de menor polaridad que el propranolol (R.f. 0.8, sistema 2), el cual llamamos dipropranolol (VII) que resulta de la condensación doble de la isopropilamina con el epóxido; o bien de la condensación del propranolol con el epóxido. Este compuesto también se caracterizó por IR y RMN; la síntesis la realizó Alejandro Luna por tratamiento del propranolol con el epóxido.



Método II. Síntesis directa del propranolol.

Las reacciones se efectuaron partiendo de una solución de α -naftóxido de sodio preparada a partir de 5 g de α -naftol = 0.0347 moles, y la cantidad equivalente de NaOH al 10%.

Por los resultados obtenidos, el propranolol preparado por este método se obtiene en rendimientos muy cercanos a los reportados, pero con las mismas impurezas que se identificaron al hacerlo por el método I, los rendimientos fueron similares cuando se aumentó el tiempo de reacción del α -naftóxido de sodio con la epiclorhidrina, pero bajaron considerablemente cuando se disminuyó a la mitad el número de equivalentes de isopropilamina. Cuando se empleó mayor número de equivalentes de epiclorhidrina el rendimiento subió considerablemente, pero el producto tuvo un punto de fusión más bajo (70-75°C), es decir fué más impuro. También se aisló el producto por precipitación o por extracciones ácido-base sin que se lograra el punto de fusión reportado. La recristalización con tolueno y ciclohexano permitió la obtención del producto puro.

Método III. Síntesis del clorhidrato de propranolol.

Cuando se emplearon las condiciones de la patente se obtuvieron rendimientos bajos del producto, en cambio los resultados fueron mejores cuando se usó 1 eq. de base con 1.2 eq. de ácido en menor cantidad de acetona. El rendimiento no se elevó considerablemente cuando el tiempo de reposo se aumentó, siendo casi igual al

obtenido por los métodos I y II, el clorhidrato fué impuro, mostrando dos manchas por c.c.f. La impureza se trató de eliminar recrystalizando el clorhidrato en acetona e isopropanol, pero en algunos casos el producto siguió presentando dos manchas. La obtención del clorhidrato puro se logró por recrystalizaciones sucesivas en isopropanol, lo que disminuyó el rendimiento. La identificación del clorhidrato se realizó por el punto de fusión⁽⁴⁾ y sus espectros de IR y RMN⁽⁴²⁾.

5. Conclusiones.

Método I.

Paso a) Obtención del epóxido.

En realidad la reacción de la patente rusa no produce al epóxido exclusivamente. Esto se deduce del bajo rendimiento del producto purificado e identificación de impurezas. Cabe mencionar que es posible obtener hasta un 40% de impurezas insolubles en agua, altamente contaminantes del medio ambiente. La purificación por destilación del epóxido obtenido bajó el rendimiento a 60-70%.

Paso b) Obtención de la base.

Cuando el epóxido impuro se trata con isopropilamina, el producto crudo de reacción tiene un p.f. más bajo que el reportado (76-81°C) y los rendimientos son bajos (60-70%).

Método II.

El producto obtenido presenta las mismas impurezas que se forman cuando la reacción se efectúa por el método A. Los rendimientos fueron cercanos al reportado en la patente.

Se aisló e identificó el epóxido intermedio.

Se identificaron las impurezas que acompañan al epóxido y al propranolol, estas fueron sintetizadas por Alejandro Luna.

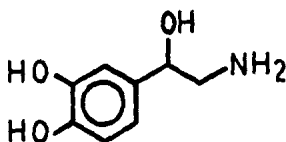
Método III.

De los métodos usados para la síntesis del clorhidrato dió mejores resultados el que se realiza en ausencia de disolventes. Los rendimientos son del orden 80-93% con p.f. 161-163°C.

SEGUNDA PARTE. Síntesis de Análogos de Propranolol.

1. Introducción.

La mayoría de los efectos seguidos a la estimulación de los nervios simpáticos son medidos por Norepinefrina (NE).



Norepinefrina

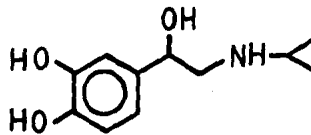
La norepinefrina liberada de la terminación nerviosa simpática en el espacio intersináptico, interactúa con receptores postsinápticos específicos en las células del órgano efector⁽⁴²⁾, lo que resulta en la producción de una respuesta fisiológica.

En general, aquellas sustancias que producen efectos similares a la estimulación de los nervios simpáticos, son conocidos como simpatomiméticos o adrenérgicos, los que se clasifican por su acción farmacológica en tres categorías.

- a) De acción directa: actúan directamente en el sitio receptor.
- b) Acción indirecta: su acción se debe a la liberación de Norepinefrina de sus áreas de almacenamiento.
- c) Acción mixta: corresponde a una combinación de los dos anteriores.

La respuesta farmacológica a los adrenérgicos la determina la naturaleza y abundancia relativa de los receptores con los que pueden interactuar en los órganos efectores. Los α -receptores, están ligados a efectos de tipo excitativo (contracción del músculo liso: vaso constricción y midriasis) y efecto inhibitorio (relajación del músculo liso intestinal). Los β -receptores, se asocian a efectos de tipo inhibitorio (relajación del músculo liso: vasodilatación, broncodilatación) y excitatorio en el músculo cardíaco (cardioaceleración). Por su diferente sensibilidad a un grupo de aminas simpatomiméticas y el efecto diferencial de bloqueadores de distinta estructura química, se han clasificado en receptores B_1 y B_2 .

Así pues, existen simpatomiméticos con actividad predominante en α -receptores cuyo prototipo es la Norepinefrina y los que ejercen su acción en β -receptores, cuyo prototipo es el isoproterenol.

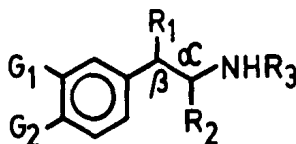


Isoproterenol

Relación estructura-actividad.

La mayoría de los compuestos con actividad simpatomimética, son

derivados de feniletilamina con los sustituyentes apropiados:



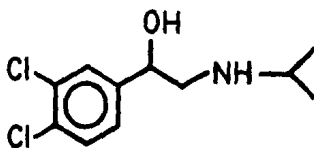
En base a numerosos estudios realizados para encontrar la relación estructura actividad de los agonistas adrenérgicos se han señalado los siguientes requerimientos⁽²¹⁾ para actividad máxima α ó β . La presencia de -OH en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático es importante, disminuyendo la actividad cuando se sustituyen por otros grupos o bien aparece actividad antagonista. En los compuestos con -OH en el C- β de la cadena alifática, el isómero levógiro es el más activo. La presencia de un grupo amina primario o secundario es importante para la acción agonista, la introducción de una amina terciaria, hace decrecer la actividad. El aumento en el tamaño del grupo alquilo en el nitrógeno incrementa la actividad de receptores β y disminuye la actividad en receptores α . La actividad agonista es reducida por la presencia de un grupo metilo en el carbono α , pero incrementa la duración de acción ya que el compuesto resiste a la desaminación metabólica por monoamino-oxidasa, tales compuestos tienen bastante actividad en sistema nervioso central.

β - bloqueadores adrenérgicos:

Aquellos compuestos que disminuyen o suprimen la actividad nerviosa adrenérgica y a compuestos simpatomiméticos, son llamados anti-adrenérgicos o agentes bloqueadores adrenérgicos de los que existen dos grupos, los agentes bloqueadores de α -receptores y los que bloquean β -receptores. Los agentes bloqueadores β , han sido objeto de gran interés, debido a la importancia que tiene la inhibición específica de los mecanismos fisiológicos que tienden a promover la aceleración cardiaca y por ello su aplicación en el tratamiento de enfermedades tales como hipertensión arterial y arritmias cardiacas.

Relación estructura-actividad en ariletanolaminas:

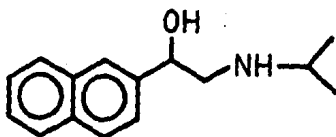
El diseño de fármacos antagonistas β -adrenérgicos comenzó con un claro paralelismo a las estructuras químicas requeridas para la estimulación de β -receptores. Como resultado de los primeros estudios con análogos de isoproterenol, surge el dicloroisoproterenol (DCI) que mostró tener propiedades β -bloqueadoras⁽²²⁾; sin embargo,



Dicloroisoproterenol

también presenta acción β -agonista especialmente en β -receptores localizados en corazón, lo que limita su uso⁽²⁴⁾. El ensayo de N-metil y la amina primaria, correspondientes a los 3,4-dicloroanálogos de epinefrina y norepinefrina, dieron solamente la mitad o un décimo de la actividad del DCI. El cambio de los halógenos a las posiciones 2, 4 ó 3 y 4 monosustituciones reteniendo el grupo N-isopropil, redujo, pero no eliminó totalmente la actividad bloqueadora. El 2-cloroanálogo tuvo actividad broncodilatadora⁽²³⁾.

La introducción exitosa de β -bloqueadores adrenérgicos de uso terapéutico en gran escala, surge de la colaboración de J.W. Black (Farmacólogo) y J.S. Stephenson (Químico Orgánico) al sustituir los dos cloros del DCI por un segundo anillo unido a las mismas posiciones (3,4-), lo que proveería un incremento similar en la densidad electrónica a la de los dos átomos de halógeno. Así, surge en 1962 el Pronetalol⁽²⁵⁾, un bloqueador β -adrenérgico con poca actividad

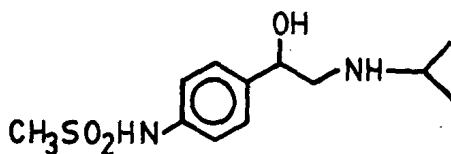


Pronetalol

agonista, clínicamente efectivo en el tratamiento de la angina de pecho y varios tipos de arritmias, pero que mostró ser carcinogénico en ratas bajo administración prolongada. En base a la estructura del pronetalol se sintetizaron y probaron como β -bloqueadores un gran número de compuestos. Howe y col.⁽²⁶⁾ reportaron la síntesis de 75N-alquil y N-aralquil derivados del 2-amino-1-(2-naftil) etanol encontrando que: los compuestos N,N-disustituídos fueron poco activos; los derivados con un grupo metilo en el C- α de la cadena N-alquilo fueron más activos que los que carecían de él y la introducción de un segundo metilo en el C- α llevó a los compuestos más activos (N-isopropil, N-terbutil e isobutil). Cuando la cadena N-alquífica es mayor de 4 carbonos la actividad decrece. La introducción del metilo en el C- β no lleva a buena actividad, pero sí se incrementa, si se coloca en la cadena un fenilo, hidroxilo o metoxifenilo. La introducción de un grupo cicloalquil, redujo la actividad comparándose con los compuestos de cadena abierta. La introducción de un átomo de C adicional en la cadena de etileno entre el naftilo y el grupo amino hace decrecer o elimina la actividad⁽²⁷⁾.

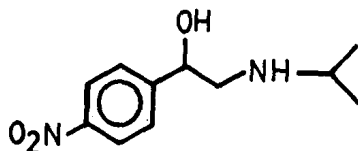
La presencia de diversos sustituyentes (cloro, metilo, metoxilo, etc.) en el anillo no cambia la actividad significativamente, pero se observa en algunos cierta selectividad. Paralelamente a estas investigaciones surgen en este grupo de las ariletanolaminas dos series de compuestos conteniendo un sustituyente en el anillo de benceno en para- a la cadena de etanol amina. De los compuestos metil sulfonami-

do sustituidos, el Sotalol exhibió la mayor actividad⁽²⁹⁾, en estos derivados la sustitución en meta, hizo decrecer la actividad, los de-



Sotalol

más requerimientos estructurales, fueron semejantes a pronetolol. La otra serie es de nitrofenilamino etanoles con acción β -bloqueadora, donde la sustitución en para- da mayor actividad, este compuesto es conocido como INPEA⁽³⁰⁾.

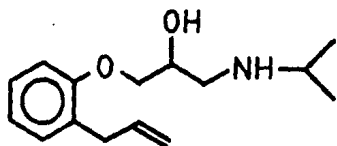


INPEA

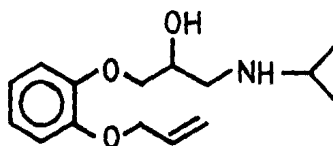
En 1953, Petrow y Stephenson reportan la síntesis de algunos ariloxipropanos, análogos a ariletanol⁽⁹⁾, con el fin de observar los efectos de la inserción de varios grupos (-CH₂, -OCH₂, etc.)

entre la cadena de amino etanol y el arilo del pronetalo1. Las propanolaminas del tipo $RCH_2CH(OH)CH_2NHCH(CH_3)_2$ donde R = 1-naftil ó 2-naftil, tuvieron moderada actividad β -bloqueadora, lo que mostr6 que el grupo alcohol, no necesariamente debia ser de naturaleza ben-cilica. La inserci6n de $-OCH_2-$ di6 origen a las naftoxipropanolaminas con marcado incremento en la actividad, encontr6ndose que los deriva-dos de 1-naftol son m6s activos que los del 2-naftol. Surge as6 el propranolol⁽¹²⁾ y con 6l, un segundo grupo de β -bloqueadores: las ariloxipropanolaminas. Los estudios de relaci6n estructura actividad en alquilamino (1-naftoxi) propanoles indic6 actividad m6xima con gru-pos de 3 a 4 carbonos ramificados en el C- α (p. ej. isopropil, terbutil, secbutil), en cambio disminuy6 con la ramificaci6n en el C- β . Con gru-pos alquilo no ramificados, la actividad decrece a partir de C₄. La insaturaci6n o ciclizaci6n en el grupo alquilo mantuvo una actividad semejante a los an6logos m6s simples. Un sustituyente arilalquilamino en el C- α , di6 marcada actividad. Las aminas terciarias fueron menos activas que las secundarias. El efecto de sustituyentes en el n6cleo de los compuestos 1-naftoxi no llev6 a resultados concluyentes. Cam-bios en la cadena de propanol llevan a p6rdida de actividad^(12,32). A.F. Crowther y col. reportaron estudios de una serie de 1-isopropil-amino-3-(fenoxisustitu6do)-2-propanoles, con capacidad de antagoni-zar los efectos de isoproterenol donde los m6s activos fueron los sus-titu6dos en 2 6 3. Cuando hay 2 sustituyentes, los 3,5-disustitu6dos son m6s activos. Los alqueni1 y alqueni1oxi derivados de fenoxipro-

panolaminas poseen alta actividad β -bloqueadora, como son el alprenolol y oxprenolol, que en cierta forma son análogos de propranolol de



Alprenolol



Oxprenolol

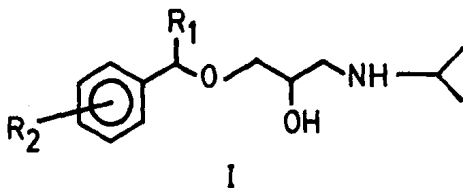
cadena abierta⁽³³⁾. En general, la naturaleza del núcleo aromático contiene mayor actividad y/o selectividad. La separación o eterificación del grupo β -oxhidrilo elimina la actividad⁽²⁷⁾, siendo los de la serie D(-) los más activos⁽³⁴⁾.

Recientemente se han reportado compuestos con actividad β -bloqueadora que carecen del núcleo aromático^(35,36).

Resumiendo, se puede deducir de los estudios de relación estructura-actividad de β -bloqueadores adrenérgicos tanto del grupo de aril-etanolaminas como de las ariloxipropanolaminas que la actividad farmacológica depende esencialmente de la existencia de: a) la porción de amino etanol, b) la presencia de la función amina secundaria, ya que los compuestos N,N-disustituídos tienen poca actividad, c) una cadena N-aralquímica ó N-alquímica ramificada con un grupo metilo en el C- α y con un máximo de 3-4C, d) la función OH en C₂ ya que la eliminación o sustitución del mismo por otro grupo no hidrolizable

o metabolizable a éste, elimina la actividad, e) un oxígeno de tipo éter que al ser sustituido por CH_2 , NCH_3 , S , sustituye la actividad⁽¹⁾ a pesar que con NH se obtiene mayor selectividad, f) actividad óptica correspondiente a la serie D(-) en el C-2, g) un núcleo aromático, aunque la relación con respecto a éste no está bien establecida, pero las modificaciones que se llevan a cabo, son tendientes a obtener mayor actividad y/o selectividad.

En base a lo anterior podemos decir que la parte esencial para la actividad farmacológica es la cadena de etanolamina ó bien de oxipropanolamina y que el anillo aromático no es esencial para la acción biológica, por lo que en este trabajo se prepararon cuatro análogos de propranolol que forman la primera parte de una serie correspondiente a la estructura general (I) con las siguientes características:



1. Conservando la cadena alifática del propranolol.
2. Desligando el anillo aromático del oxígeno etéreo a través de un carbono.

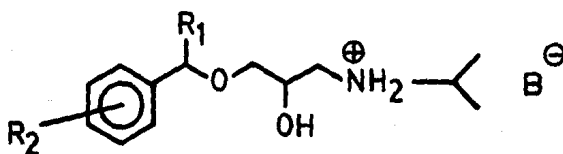
3. Analizando la influencia de la sustitución (R_1), en el carbono bencílico.
4. Analizando la influencia de los sustituyentes (R_2) en el anillo aromático cuando el carbono bencílico no está sustituido ($R_1=H$).


Con estas modificaciones se espera que los compuestos sintetizados posiblemente presenten actividad de tipo β -bloqueador adrenérgico.

2. Análogos que componen el estudio.

En la Tabla IV se encuentran los análogos que componen la primera parte del estudio.

Tabla IV. Análogos que componen el estudio.

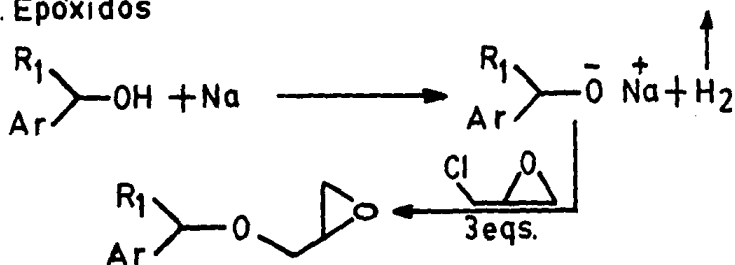


R_1	R_2	B^-	Clave
H	H	Maleato	NNI
CH ₃	H	Maleato	NNII
	H	Cloruro	NNIII
CH ₃ CH ₂	H	Benzoato	NNIV

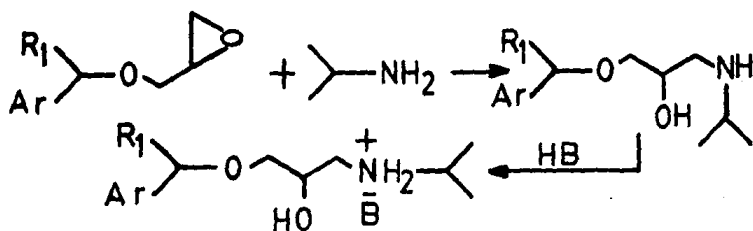
3. Descripción de los procedimientos de análisis seguidos y discusión de los resultados.

La preparación de los compuestos NNI-IV, se hizo mediante un procedimiento similar al seguido para la síntesis de propranolol en dos pasos⁽⁵⁾, pero tomando en consideración primero, que no estuvieran reportados en la literatura y luego, que las materias primas empleadas en la obtención de cada uno de ellos, fueran accesibles, o en caso necesario, de fácil preparación y lo más baratas posibles. Por otra parte, se visualizó que sería interesante observar el efecto que tendría sobre la actividad biológica de los derivados, la sustitución de un protón en el carbono bencílico por un radical cada vez más voluminoso. En el siguiente esquema se describe la ruta general de síntesis para los compuestos de la Tabla IV.

A. Epóxidos



B. Sales



La síntesis de los epóxidos se hizo partiendo de los alcóxidos correspondientes. Tanto el 1-feniletanol como el 1-fenilpropanol se prepararon por reducción con borohidruro de sodio, a partir de acetofenona y propiofenona respectivamente, ésta última también se obtuvo por una acilación de Friedel-Crafts⁽³⁷⁾.

Inicialmente se trató de preparar los epóxidos intermedios por reacción de epiclorhidrina con el alcohol directamente, empleando como catalizadores piridina o piperidina, según Stephenson⁽⁹⁾ por ser un procedimiento muy económico, pero después de varios intentos, se observó que los rendimientos obtenidos eran muy bajos (-10%) aún después de 60 horas de reacción, por lo que se decidió preparar los alcóxidos por reacción de los alcoholes correspondientes con sodio. Excepto en el caso del bencidrol que es sólido a temperatura ambiente, la preparación de los alcóxidos se intentó primero empleando como disolvente el mismo alcohol en exceso, el cual no fué posible recuperar fácilmente, por lo que se ensayaron otros disolventes, encontrando que una mezcla de benceno-diglime permitió la formación de la sal en un tiempo adecuado.

El tratamiento de las sales con epiclorhidrina en exceso, llevó a la formación de los epóxidos correspondientes, los cuales se separaron del cloruro de sodio por adición de éter y filtración. Los extractos etéreos se concentraron al rotavapor a fin de eliminar cualquier cantidad de epiclorhidrina que pudiera reaccionar con isopropilamina en el siguiente paso. El tratamiento del epóxido en éter con hidróxido de potasio, se hizo para cerrar la clorhidrina formada;

el epóxido en éter se lavó muy bien con agua para eliminar trazas de hidróxido de potasio, ya que la presencia de ión hidróxido lleva a la apertura del epóxido intermediario formándose un diol que ya no reacciona con la isopropilamina. Todos los epóxidos se destilaron de bulbo a bulbo al vacío para eliminar: disolvente (éter), agua y residuos no volátiles, lo que también permite calcular un rendimiento más real de la reacción. La destilación fraccionada a presión reducida se hizo para separar el epóxido puro en algunos casos, y en otros, se obtuvieron fracciones con menor número de componentes que luego se sometieron a cromatografía en columna para aislar el epóxido puro.

Las características distintivas de los diferentes epóxidos preparados, en el IR fueron: una señal que va de 3100 a 3000 cm^{-1} características del CH_2 y CH del anillo de epóxido, una señal entre 1200 y 1120 cm^{-1} del grupo éter y epóxido, también por dos bandas en ~ 900 y ~ 700 cm^{-1} del anillo de epóxido. En RMN la característica distintiva fué la presencia de un multiplete entre 2.2-2.6 ppm que integra para dos hidrógenos, asignable a los dos hidrógenos del CH_2 y del anillo del epóxido, un multiplete que va de 2.8-3.5 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al CH del anillo de epóxido y un multiplete entre ~ 3.1 -3.8 ppm que integra para 2H, atribuibles al metileno unido al anillo del epóxido. En todos se observó la señal característica para los metilenos bencílicos entre ~ 4 -5 ppm, con la integración correspondiente a uno o dos hidrógenos, según el caso.

Las bases se prepararon por reacción de un equivalente de epóxido

con 5-6 equivalentes de isopropilamina al 70% en agua, calentando a reflujo por 1-2 horas. El exceso de isopropilamina se eliminó por destilación. En este paso, se trató de emplear un menor número de equivalentes de la amina, pero se observó la formación en gran proporción del producto secundario correspondiente a la condensación del producto con otra mol de epóxido.

Las bases se aislaron del medio de reacción por disolución en éter de la fase orgánica y luego la extracción de ésta con solución de ácido clorhídrico, lo que permitió eliminar todos los compuestos no básicos. La fase ácida acuosa se trató con cloruro de metileno para quitar el producto secundario y todos los de menor polaridad. Luego la fase ácida se llevó a alcalinidad por tratamiento con hidróxido de sodio y enfriando, para liberar la base, que se extrajo ens seguida con éter. La fase etérea se lava con agua para quitar el exceso de sosa y luego de secarse, se concentra al vacío. Sólo la base NN-I se logró obtener pura por este procedimiento. Sus características en IR fueron: una banda muy ancha entre $3500-3100\text{ cm}^{-1}$ (-OH y NH), una banda a 1490 del -NH- de la amina y en 1160-1080 una señal correspondiente al grupo éter, -C-O del alcohol y de la amina. En RMN un doblete a 1.3 ppm que integra para 6H, correspondiente a los -CH₃ del grupo isopropilo, una señal en 2.98 ppm que integra para dos hidrógenos, que desaparece por tratamiento con D₂O que se asignó al -OH y -NH-, así como diversos multipletes entre 2 y 4 ppm correspondientes a CH₂-CH-CH₂, la señal de los protones bencílicos

está en 4.45 y los aromáticos en 7.18.

Las bases se transformaron en sales por tratamiento de un equivalente de la base con un equivalente del ácido disueltos en la mínima cantidad de disolvente relacionado. El producto crudo se recristalizó hasta la obtención de la sal que dió una sola mancha por c.c.f. y un p.f. definido. Los rendimientos oscilaron entre 60 y 20%. El maleato de 1-isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol (NNI) presentó en IR $3500-3000\text{ cm}^{-1}$, banda del -OH, $3000-2500\text{ cm}^{-1}$ del ácido y sal de amina, 1600 y 1580 cm^{-1} carboxilato, $1160-40\text{ cm}^{-1}$ para el éter y C-O del alcohol; en RMN se distinguió por: d, 1.3 que integra para 6 hidrógenos del isopropilo, un multiplete complejo de 2.65-4.2 que integra para 9 hidrógenos y un singulete de 6.0 que integra para dos hidrógenos, que se asignó para la olefina cis.

El maleato de 3-(1-feniletiloxi)-1-isopropilamino-2-propanol (NNII) se identificó en IR por las señales a $3400-3100$ del alcohol, $3100-2400$ señales sobrepuestas del ácido carboxílico, el NH_2 , dos bandas del carboxilato a 1580 y 1360 , 1480 para el NH_2 , $1100-990$ del éter y C-O del alcohol. En RMN en 1.35 y 1.48 dos señales sobrepuestas correspondientes a los metilos del grupo isopropilo y el carbono diastereomérico, integra para nueve hidrógenos, un singulete que integra para un hidrógeno en 4.0 correspondiente al -OH, un cuarteto en 4.45 que integra para 1H del carbono bencilico y un singulete en 7.3 que integra para 5 hidrógenos del anillo aromático.

El clorhidrato de 3-difenilmetiloxi-1-isopropilamino-2-propanol

(NNIII), se encontró reportado⁽³⁷⁾, pero su preparación es diferente de la realizada aquí. En IR se distinguió por sus bandas a 3400 (del alcohol), 2900-2400 del $\text{-NH}_2\text{-}$ de la sal y 1450 $\text{-NH}_2\text{-}$ y en 1120 correspondiente al éter y el C-O del alcohol. En RMN sus características fueron: d en 1.26 que integra para 6 protones de los metilos del isopropilo, un singulete en 4.05 que integra para un hidrógeno correspondiente al -OH ; en 7.15 una señal que integra para 10 hidrógenos correspondientes a los anillos aromáticos y un singulete en 9.02 que integra para dos hidrógenos, que desaparece con agua deuterada que corresponde al $\text{-NH}_2\text{-}$.

El benzoato de 3-(1-fenilpropiloxi)-1-isopropilamino-2-propanol (NNIV) se caracterizó en IR por que presenta bandas a: 3500-3100 asignada al alcohol, 2800-2250 del NH_2 de la sal de amina, por la señal a 1600-1550 y 1400-1380 del carboxilato y NH_2 de la sal, en 1100 del éter y C-O del alcohol. En RMN sus características distintivas fueron: t a 0.8, que integra para 3 hidrógenos correspondientes al $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-}$, un d a 1.65 que integra para 6 hidrógenos correspondientes a los metilos del grupo isopropilo, 4.2 un singulete que integra para un hidrógeno del OH; dos señales encimadas que van de 7.08 a 7.45 que integran para ocho hidrógenos correspondientes a los cinco protones del anillo del compuesto y tres más del benzoato en las posiciones 3,4,5; dos dobles que van de 7.9 a 8.2 que integran para dos hidrógenos correspondientes a los dos protones al grupo carboxilato y un singulete en 9.0 que intercambia con D_2O asignada a $\text{-NH}_2\text{-}$ y -OH del ácido.

4. Conclusiones.

Se prepararon 4 análogos de propranolol, de los cuales el maleato de 3-benciloxi-1-isopropilamino-2-propanol, el maleato de 3-(1-feniletiloxi)-1-isopropilamino-2-propanol y el 3-(1-fenilpropiloxi)-1-isopropilamino-2-propanol, no se encuentran reportados en la literatura.

El clorhidrato de 3-difenilmetiloxi-1-isopropilamino-2-propanol se encuentra reportado, pero se preparó por una ruta diferente.

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Mod. 337 en película o en pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390 en deutero-cloroformo o tetracloruro de carbono con dimetilsulfóxido donde era necesario, usando tetrametilsilano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ). Los símbolos descriptivos empleados son: d = doblete, t = triplete, m = multiplete, c = cuarteto, q = quinteto, s = singulete.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Buchi SMP-20 y no están corregidos.

Las destilaciones de bulbo a bulbo se hicieron en un Kugelrohr Aldrich 120V.

Para las destilaciones al vacío se usó una bomba de vacío marca Sargent-Welch Mod. 1405. La presión ejercida fué de 6-8 mm Hg.

Para concentrar se empleó un evaporador rotatorio marca Buchi con vacío de la mesa de laboratorio.

Cromatografía en placa fina y columna. Para la cromatografía en capa fina se utilizaron placas de 2.5 X 10 cm recubiertas con gel de sílice

GF₂₅₄ Merck. Los compuestos orgánicos se revelaron con luz ultravioleta y por exposición a vapores de yodo. Se usaron como eluyente 1: tolueno-acetato de etilo (90:10) y 2: acetato de etilo-etanol 80:20 + hidróxido de amonio.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice 60 Merck (0.063-02 mm) en proporción 1:60 muestra soporte.

Reactivos y disolventes.

Los reactivos se tomaron del almacén de la Facultad excepto: bencidrol, obtenidos de las prácticas de Química Orgánica, recristalizado con hexano; 1-fenil propanol y 1-fenil etanol preparados en el laboratorio.

El diglime se secó con hidruro de calcio y el benceno con sodio.

1-naftol: R.A., Merck de p.f. 95-97°C y grado industrial J.T. Baker

Epiclorhidrina: R.A., Fischer Scientific Co. y Shel Co.

Isopropilamina: Q.P. Eastman Organic Chemicals destilada sobre KOH

KOH: Q.P. Merck

NaOH: Q.P.

Etanol: 96°

Eter etílico: J.T. Baker, sin destilar

Tolueno: destilado (suministro del almacén)

Acetato de etilo: destilado (suministro del almacén)

Acetona: destilada (suministro del almacén)

NH₄OH Q.P.

HCl conc.: Q.P.

H₂O: Sin destilar, tomada del suministro del laboratorio.

3-(1-Naftoxi-1,2-epoxipropano-(epóxido, I).

Las diversas reacciones efectuadas (Tabla Ia) se llevaron a cabo por el procedimiento general que se describe:

En un matraz de 50 ml con agitación se disuelven 5 g de 1-naftol (0.0347 moles, 1 equivalente) en una solución de 1.388 g (0.0347 moles) de NaOH en 10 ml de agua, a una temperatura de 6-10°C, se adicionan entonces 3.25 ml (1.2 eq.) de epiclorhidrina, dejándose reaccionar a una temperatura máxima de 35-38°C con agitación constante durante 2 a 24 h. (ver Tabla Ia), período en el que se observa la formación de dos fases. La fase acuosa se decanta y la fase orgánica se disuelve en 30 ml de éter*, lavándola con 3 X 10 ml de NaOH al 5% y luego 3 X 15 ml de agua fría, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se decanta y se deja reposar durante 15-30 min. con KOH en lentejas**, después el extracto etéreo se concentra por rotaevaporación al vacío, obteniéndose el epóxido crudo con rendimientos que van del 60 al 100%, dando por c.c.f. en el eluyente No. 1, varias manchas. Para purificar el epóxido, éste se somete a destilación de bulbo a bulbo al vacío, dando un epóxido libre de agua, disolvente y residuos no volátiles con rendimientos del 60-87%.

*Estos lavados no se realizan en la reproducción de la patente.

**En algunos casos no se hace este tratamiento, ver Tabla Ia.

El producto aceitoso de un color amarillo claro, presenta varias manchas por c.c.f. Una muestra analítica se prepara por cromatografía en columna.

2 g del epóxido purificado por destilación se disuelven en 3-5 ml de clorofórmio y se pasan por una columna empacada con 60 g de gel de sílice en hexano (volumen muerto, 300 ml), eluyendo con 200 ml de cada mezcla: hexano : cloroformo : acetato de etilo (90:7:3), y luego 80:14:6, 70:21:9, 60:28:12 y 50:35:15. Se recogen fracciones de 20 ml. Las fracciones 1-10 presentan 4-5 manchas por c.c.f. y se desechan. De las fracciones 11-29, se observa una sola mancha que por comparación con la materia prima inicial corresponde al epóxido. Las fracciones se juntan y concentran al vacío, dando 500 mg del producto puro. El epóxido se identifica por RMN y por reacción con isopropilamina, dando propranolol. La fusión alcalina, da prueba (-) de cloruros, lo que permite distinguirlo de la clorhidrina.

Propranolol a partir del epóxido.

5.6 g (0.028 m) o la cantidad obtenida de epóxido en el paso a) se colocan en un matraz de 50 ml y se disuelven en 8-10 ml de etanol al 50% enfriando a 10-15°C. A esta solución se agregan 7.1 ml (3 eq.) de isopropilamina en 8-10 ml de etanol al 50%, gradualmente y disipando el calor que se genera. Terminada la adición, la mezcla de reacción se deja tapada en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche (12 hs. o más Tabla Ib). Después se vierte en agua enfriando

en baño de hielo, se forma un precipitado que se separa por filtración al vacío y lava con agua, abundantemente. El sólido ligeramente amarillento se deja secar al vacío y pesa dando 6.32 g que corresponden al 70% de rendimiento. El producto crudo con p.f. 76-81°C, presenta varias manchas por c.c.f. (ver Tabla Ib).

Cuando el producto precipitado se purifica por extracción ácido-base se disuelve en 50 ml de ác. clorhídrico al 10%, lava cuidadosamente 4 veces con 35 ml de éter etílico, después de eliminar el éter disuelto en rotavapor al vacío, la fase ácida se enfría y alcaliniza con NaOH al 40%. El producto precipitado se separa por filtración al vacío, se lava hasta que las aguas de lavado salen neutras y se seca. Se obtienen 5.15 g (57% rend.) de propranolol con p.f. 85-89°C (Tabla Ib).

La cristalización del propranolol en ciclohexano (varias veces) da un producto con p.f. 91-81.5°C y rendimiento de 55% (3 g), por c.c.f. presenta una sola mancha (sistema 2, Rf. 0.35). La recristalización en tolueno da un producto con p.f. 88-90°C y 60% de rendimiento (4.65 g). La c.c.f. presenta la misma mancha que el producto del ciclohexano, además de impurezas insignificantes.

Síntesis directa de propranolol.

Las reacciones, Tabla II, se llevaron a cabo por un procedimiento similar al que se indica: En un matraz redondo de 100 ml equipado con embudo de adición y condensador, se colocan 5.5 ml (3 eq.) de

epiclorhidrina que se calienta a 80-90°C, sobre la que se adiciona gradualmente, una solución de 5 g de 1-naftol (0.0347 moles) en 14 ml de NaOH al 10%. La adición se realiza en un período de 10-15 min, dejando la mezcla de reacción por 2 horas a la misma temperatura. Enseguida se adapta un sistema de destilación simple y elimina el exceso de epiclorhidrina azeotrópicamente, hasta que sólo destila agua. El residuo se enfría y se trata con 11.82 ml (4 eq.) de isopropilamina al 70% en agua (17.1 ml de la solución), llevándose a reflujo por 2 hs. Se adapta una cabeza de destilación simple y elimina el exceso de isopropilamina. El remanente se trata con 50 ml de tolueno, pasa a un embudo de separación y la fase toluénica se lava dos veces con 25 ml de agua. La solución toluénica se seca por destilación azeotrópica, se agrega 1 g de carbón activado, calienta y filtra. El filtrado se concentra a un volumen de 15-20 ml y al enfriar precipita un producto chicloso que por cristalización de 25 ml de tolueno dos veces, da 3.41 g (49% rend.) de propranolol con p.f. 89-90°C. Cuando el producto crudo se obtiene por precipitación o por extracción ácido-base (Tabla II), se sigue el mismo procedimiento indicado en el método I. El propranolol crudo presenta dos manchas por c.c.f. y logra obtenerse puro por recristalización de ciclohexano dando p.f. 91-93°C.

Clorhidrato de Propranolol.

Las reacciones 1-6 que se muestran en la Tabla III se realizaron por esta técnica.

En un vaso de precipitados de 100 ml se colocan 4.65 g (4.65 partes) de propranolol crudo y 38 ml (30 partes de acetona calentando suavemente hasta disolución, enseguida se agregan 2.0 g (5.47 ml, 2 partes) de ác. clorhídrico conc. (10-12N), se tapa y se deja enfriar en el refrigerador toda la noche. Los cristales formados se separan por filtración al vacío, lavándose con acetona fría, se secan y se pesan dando 4.18 g de clorhidrato (78.9% de rend.) con p.f. 158-9°C, que da dos manchas por c.c.f. El producto recristalizado en acetona y da un p.f. 159-61°C con un rendimiento de 61% (2.5 g). Cuando el clorhidrato se recristaliza dos o tres veces de isopropanol, da un p.f. de 161-163°C y una sola mancha por c.c.f.

Método IIIB.




Las reacciones 7-9 (Tabla III) se realizaron por esta técnica.

En un vaso de precipitados de 100 ml se colocan 10 g (0.386 ml) de propranolol purificado al que se adicionan 3.86 ml de ác. clorhídrico conc. (1.4074 g, 0.0386 ml) y luego 1 ml más. Enseguida se forma una solución viscosa que solidifica como piedra. Se enfría en baño de agua y se adicionan 10 ml de acetona destilada. El sólido blanco se pulveriza con una varilla de agitación y separa por filtración al vacío, lavando las paredes del recipiente con 3 porciones de 5 ml de acetona fría. Se deja secar a temperatura ambiente, dando 10 g (87.67% rend.) de un polvo blanco con p.f. 160-62°C, que da una sola mancha por c.c.f. y que al recristalizarse de isopropanol da un p.f. de 161-63°C. El clorhidrato se caracterizó por punto de fusión

mixto con un patrón, por c.c.f. presenta el mismo R.f. que el patrón ICI y el espectro de RMN es idéntico al reportado en la literatura⁽⁴²⁾.

3-Benciloxi-1,2-epoxipropano:

15 g (0.1387 moles) de alcohol bencilico en 30 ml de benceno anhidro más 10 ml de diglíme, se tratan con 3.2 g (0.1391 moles) de sodio en trocitos. El sistema se lleva a reflujo durante 3-4 horas hasta disolución de sodio. La sal fría, se trata con 32.55 ml (3 eqs.) de epiclorhidrina y se lleva a ebullición hasta desaparición de la materia prima (alcohol), ~3.5 hs. El sistema de reflujo se cambia a uno de destilación simple y se colectan 20 ml de benceno. Se deja enfriar, se agregan 150 ml de éter etílico y se filtra con succión, la solución etérea se concentra al rotavapor. El aceite residual se disuelve en 50 ml de éter y se trata con 10 g de KOH en lentejas dejando en reposo 5 hs. ó bien con agitación por 30 min. La fase etérea se decanta, se agregan 100 ml más de éter y se lava repetidas veces con agua hasta eliminar el ph alcalino. Se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se concentra al rotavapor, dando 17.87 g (85.8%) de un aceite café rojizo. La destilación de bulbo a bulbo al vacío de este aceite produce 12 g de destilado (57.61%) y 3.1 g (14.88%) de residuo. El producto por c.c.f. da una mancha principal con $R_f = 0.42$ en tolueno-acetato de etilo (90:10) (sistema No. 1). Los 12 g de destilado de bulbo a bulbo, por destilación fraccionada a presión reducida producen 7.12 g de epóxido puro (34.2%, espectros 2 y 3) y 1.09 g (5.21%) de

epóxido impuro. El epóxido puro en IR muestra (cm^{-1}): 3110-3000 (C-H anillo aromático, CH_2 y CH del epóxido), 3000-2800 (-CH alifático CH_2), 1520-1480 (C=C-anillo aromático), 1150 (C-O-C éter y epóxido), 920 y 880 (anillo epóxido), 760 y 720 (-CH anillo aromático). RMN (CDCl_3 , ppm): m complejo, 2.28-2.58, 2H, ; m complejo, 2.8-3.1, 1H, ; m complejo, 3.1-3.65, 2H, ; s, 4.4, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$ -; s, 7.15, 5H, aromáticos.

1-Isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol.

7.53 g (0.05 moles) del epóxido anterior en 7.53 ml de agua, se tratan con 6 equivalentes de una solución de isopropilamina al 70% (27.4 ml en 11.82 ml de agua) y se calienta a reflujo durante una hora. Se adapta un sistema de destilación simple y se quita el exceso de isopropilamina. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se pasa a un embudo de separación con ayuda de 50 ml de éter y se extrae con 4 porciones de 10 ml de ác. clorhídrico al 10%. La fase ácida se lava dos veces con 5 ml de cloruro de metileno, se enfría y se alcaliniza con NaOH en lentejas hasta pH 14. Se deja reposar y luego se extrae con éter. La fase etérea se lava dos veces con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anh. se concentra al rotavapor y luego a la bomba de vacío durante una hora dando 3.9 g = 34.85% del rendimiento teórico del producto puro el que dió una mancha por c.c.f. de $R_f = 0.39$ en acetato de etilo-etanol (80:20) con hidróxido de amonio conc. (Sistema No. 2) (espectros 4 y 5). En IR muestra las

siguientes señales (cm^{-1}): 3500-3100 (-OH alcohol y amina), 3100-3000 (CH anillo aromático), 3000-2800 (-CH alifático, CH_3 , CH_2 , CH), 1520-1400 (-C=C-anillo aromático), 1490 (N-H, amina secundaria), 1380 (c-H alifático, CH_3 , CH_2 , CH), 1160-1080 (N-H amina secundaria, C-O-C éter, -C-O alcohol), 760 y 720 (CH anillo aromático). En RMN (δ , ppm): d, 1.3, 6H, CH_3 -C; m, complejo 2.3-2.88, 3H, -CH₂-N- y $\text{H}-\text{C}(\text{Me})_2$; s, 2.98, 2H, -OH y N-H; c, 3.35, 2H, -O-CH₂-C; m, 3.5-3.9, 1H, -CH₂-C(OH)-CH₂-; s, 4.45, 2H, \emptyset -CH₂-; s, 7.18, 5H, aromáticos.

Maleato de 1-isopropilamino-3-benciloxi-2-propanol (NNI).

1.95 g (0.0168 m) de ác. maléico se disuelven en 2.5 ml de isopropanol caliente y la solución se adiciona a 3.75 g (0.0168 m) de la amina anterior, lavando con 0.5 ml más de isopropanol. Se enfría en baño de hielo y se induce la cristalización. Se forma un precipitado blanco que se separa por filtración al vacío y se lava con éter anhidro. Después de secar, se obtienen 5 g = 87.70% de rendimiento de un polvo blanco con $\text{pf}=83-85^\circ$ que por recristalización de isopropanol dió 4.25 g (74.5%) de un polvo blanco con p.f. $85-87^\circ$ que muestra una mancha por c.c.f. de Rf 0.40 en el sistema 2 (espectro 6 y 7). IR (cm^{-1}): 3500-3100 (O-H alcohol), 3100-3000 (=C-H aromático y alqueno), 3000-2500 (-CH₂H y -N⁺H₂-), 3000-2800 (C-H alifático CH_3 , CH_2 , CH), 1600 (-CO₂-NH₂-, C=C anillo y alqueno), 1520 (carboxilato), 1380 (isopropilo), 1160-40 (C-O-C, éter;

C-O, alcohol), 880 (=C-H olefina y C-H anillo aromático), 710 (CH olefina cis). RMN (δ , ppm): d, 1.3, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-}$; m complejo, 2.65-

4.2, 9H, $-\text{CH}_2\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-}$, H-C-Me y NH_2 ; s, 4.5, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-}$ s, 6.0, 2H




C=C; s, 7.3, 5H, aromáticos.

H H

3-(1-Feniletiloxi)-1,2-epoxipropano.

15 g (0.1228 m) de 1-feniletanol en 30 ml de benceno más 10 ml de diglimes anhidros, se tratan con 2.83 g (0.1228 at-g) de sodio, llevando a reflujo por 9 hs. hasta disolución total. La sal formada se enfría a temperatura ambiente, se agregan 28.81 ml (3 eqs.) de epiclorhidrina y se lleva a reflujo por 15 hs. hasta desaparición de la materia prima. Después de enfriar, se adicionan 150 ml de éter y se filtra por succión. La solución etérea se concentra al rotavapor. El residuo se disuelve en 50 ml de éter y se deja reposar con 10 g de KOH en lentejas durante 5 hs. La fase etérea se decanta a un embudo de separación con 100 ml más de éter y se lava cuatro veces con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anh. Se concentra al rotavapor dando 19.83 g de producto crudo igual al 87.88% del rendimiento teórico, el cual da 12.4 g = 56.67% de producto cuando se destila de bulbo a bulbo al vacío y muestra dos manchas por c.c.f., la principal con $R_f = 0.44$ (sistema No. 1). El destilado de bulbo a bulbo por destilación fraccionada al vacío da

seis fracciones de diferente pureza. El epóxido puro se obtiene por cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 Merck en relación 1:40 muestra-soporte. La columna se monta en hexano y se eluye con 500 ml de hexano-acetato de etilo (90:10). Volumen muerto 100 ml. Se separan 20 fracciones de aproximadamente 20 ml, de las cuales de la 11 a la 18 dan una sola mancha con $R_f=0.43$ en el eluyente No. 1. Las fracciones se juntan y concentran (espectros 8 y 9). El compuesto muestra en IR (cm^{-1}): 3100-3000 (C-H aromático y CH_2 , CH epóxido), 3000-2800 (C-H alifático (CH_3 , CH_2 , CH), 1520-1480 (C=C anillo aromático), 1120 (C-O-C éter y epóxido), 880-860 (anillo de epóxido), 780 y 710 (-CH anillo aromático), RMN (δ , ppm): 2 d con base en 1.36 y 1.38, 3H, CH_3 -C- en el carbo-

no diastereoisomérico; m, complejo, 2.2-2.65, 2H, ; m, complejo, 2H, 3.1-3.53, $-\text{CH}_2$ ; m, 4.23-4.56, 1H, $\text{O}-\text{C}-\text{O}-$; s, ; s, 7.25, 5H, aromáticos

1-Isopropilamino-3-(1-feniletiloxi)-2-propanol.

12.23 g del epóxido anterior (0.0687 m) se tratan con 6 equivalentes de una solución de isopropilamina al 70% (38.10 ml en 16.32 ml de agua), se llevan a reflujo con agitación durante 6 hs. Se monta un aparato de destilación simple y se quita el exceso de isopropilamina. El residuo frío se disuelve en 50 ml de éter y se

dejan separar las fases. La fase etérea se lava una vez con agua y se extrae con 4 porciones de 25 ml de ác. clorhídrico al 10%. La solución ácida se lava tres veces con éter (3 X 25 ml) y se trata con NaOH en frío hasta pH 12. La solución se extrae con éter (3 X 50 ml), la fase etérea se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se concentra al rotavapor dando 11.94 g = 73.34% de rendimiento de un producto aceitoso de ligero color amarillo que da una mancha principal con $R_f = 0.52$ en el eluyente No. 2 y tres más de diferente polaridad. La amina cruda se seca con bomba de vacío durante 2 h. y se utiliza así para la preparación de la sal.



Maleato de 1-isopropilamino-3-(1-feniletiloxi)-2-propanol (NNII).



11.94 g (0.0503 m) de la base cruda seca anterior se tratan con 5.8395 g (0.0503 m) de ác. maléico disueltos en 5.84 ml de isopropanol caliente. La solución se enfría fuertemente dejando reposar. Se obtienen 7 g de un polvo blanco, el cual al recrystalizarse de isopropanol da 5.72 g (23.56% de rendimiento de un polvo blanco con p.f. 115-116° y una mancha por c.c.f. $R_f = 0.38$ en el sistema No. 2 (espectros 10 y 11). En su espectro de IR se observan las señales (cm^{-1}): 3400 (-OH), 3100-2400 (señales sobrepuestas para C-H alqueno, $-\text{NH}_2^-$, ác. carboxílico, CH anillo aromático y CH alifático CH_3 , CH_2), 1580 y 1360 (carboxilato), 1480 ($-\text{NH}_2^-$, CH alifático), 1380 (CH_3), 1100-990 (C-O-C éter y C-O alcohol), 750 y 690 (CH anillo aromático), 700 (CH alqueno). RMN (δ , ppm): d,

1.35 y d, 1.48, 9H, $\text{CH}_3\text{-C-}$ y O-C- ; m, complejo, 2.84-3.56, 6H,
 $\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$ y H-C-Me ; s, 4.0, 1H, -OH; c, 4.45, 1H, O-C- ; s, 6.15,
 2H, -CH=CH- ; s, 7.3, 5H, aromáticos.

3-(Difenilmetiloxi-1,2-epoxipropano.

15 g de bencidrol (0.0814 m) en 40 ml de benceno, más 20 ml de diglime se tratan con 1.87 g (0.0814 at-g) de sodio en trocitos. El sistema se lleva a reflujo con condiciones anhidras hasta disolución de sodio, ~8 hs. La sal fría se trata con 19.1041 ml (3 eqs.) de epíclorhidrina, llevándose a reflujo hasta desaparición del alcohol, ~13.5 hs. Se agregan entonces 150 ml de éter anh. y se filtra por succión. El filtrado se concentra al rotavapor, luego se disuelve en 50 ml de éter y trata con 10 g de KOH en lentejas por 30 min., con agitación a temperatura ambiente. Se decanta a un embudo de separación lavando el residuo con 100 ml de éter. La solución etérea se lava con agua hasta eliminar pH alcalino. Se seca sobre sulfato de sodio anh. y se concentra al rotavapor, dando 20.17 g de producto crudo, el cual por destilación de bulbo a bulbo al vacío da 12 g (61.34% de rendimiento) de un aceite. La c.c.f. muestra 3 manchas en el sistema No. 1, teniendo la principal $R_f = 0.48$. Una muestra analítica del aceite se obtiene por destilación fraccionada a presión reducida, donde se aíslan las fracciones que solidifican, estas muestran una sola mancha por c.c.f., $R_f = 0.47$

en el sistema No. 1, (espectros 12 y 13). IR (cm^{-1}): 3100-3000 (CH anillo aromático y CH_2 , CH epóxido), 3000-2800 (CH alifático), 1620, 1520, 1480 (C=C anillo aromático), 1120-1080 (C-O-C éter y epóxido), 790 y 720 (CH anillo aromático). RMN (δ , ppm): m, complejo 2.3-2.6, 2H, ; m, complejo 2.83-3.05, 1H, ;

m, complejo, 3.2-3.6, 2H, $-\text{CH}_2-$ ; s, 5.3, 1H, ; s, 7.2 10H, aromáticos.

1-Isopropilamino-3-(difenilmetiloxi)-2-propanol.

6.9 g (0.0287 m) del epóxido anterior en 6.9 ml de agua se tratan con 6 equivalentes de una solución de isopropilamina al 70% (15.67 ml en 6.71 ml de agua) y se calientan a reflujo por 2.5 hs. Enseguida se destila el exceso de isopropilamina y el residuo frío se disuelve en 50 ml de éter, se lava con agua y trata con 50 ml de ác. clorhídrico al 20%, precipitando directamente el clorhidrato.

Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(difenilmetiloxi)-2-propanol (NNIII).


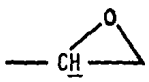

El clorhidrato que precipita en el paso anterior se separa por filtración al vacío, lava con agua, seca y pesa, dando 8.87 g (92.1%) de un polvo blanco con p.f. 190-191°C, dos manchas por c.c.f. en el sistema No. 2, teniendo la principal un $R_f = 0.48$. La recristalización del clorhidrato de 160 ml de isopropanol, da 5.58 g (57.94%)

de producto puro, una sola mancha por c.c.f. en el sistema No. 2, $R_f = 0.5$ (espectros 14 y 15). IR (cm^{-1}): 3400 (-OH), 3100-3000 (CH aromático), 3000-2800 (CH alifático, CH_3 , CH_2 , CH), 2900-2400 (+ (-NH₂- sal de amina), 1580 (C=C anillo aromático), 1450 (+ (-NH₂- sal de amina), 1380 (CH alifático, CH_3 , CH_2), 1120 (C-O-C éter y C-O alcohol), 740 y 700 (CH anillo aromático). RMN (δ , ppm): d,

1.2, 6H, $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$; m, complejo 2.5-3.5, 6H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{H}-\text{CH}_2-$ y $\text{H}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$;
 s, 4.05, 1H, $-\text{O}-\text{H}$; s, 5.25, 1H, $\text{O}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{H}$; s, 7.15, 10H, aromáticos,
 s, 9.02, 2H, $-\text{NH}_2-$.

3-(1-fenilpropiloxi-1,2-epoxipropano.

22.09 g (0.1624 m) de 1-fenil propanol disueltos en 40 ml de diglíme más 10 ml de benceno se tratan con 3.73 g (0.1624 at-g) de sodio finamente dividido con posterior reflujo en condiciones anhidras por 12 horas. La solución de sal se enfría a temperatura ambiente y trata con 38.1 ml (3 eqs.) de epiclorhidrina llevándose a reflujo por dos horas más. Luego de enfriar se agregan 150 ml de éter y se filtra por succión, concentrando la fase etérea al rotavapor. El residuo disuelto en 50 ml de éter se trata con 10 g de KOH en lentejas, agitando durante 45 min. a temperatura ambiente. La fase etérea se decanta a un embudo de separación y lava con agua hasta eliminar pH alcalino, luego se seca sobre sulfato de sodio anh. y concentra al rotavapor, para dar 35.01 g de un

aceite. La destilación de bulbo a bulbo del aceite crudo da 19.8 g (63.42%) de un aceite amarillento con varias manchas por c.c.f. en el sistema No. 1, siendo la principal con un $R_f = 0.52$. La destilación fraccionada al vacío de los 19.89 dan 9.56 g de producto purificado el cual muestra dos manchas por c.c.f., manteniendo la principal un $R_f = 0.53$. El epóxido puro se obtiene por cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 Merck, en relación 1: 42 g muestra-soporte, montando la columna en hexano partiendo de un gramo de muestra y eluyendo primero con 150 ml de hexano:acetato de etilo 90:10 y luego con 250 ml más de hexano:acetato de etilo 80:20, volumen muerto de 60 ml, separando fracciones de aproximadamente 15 ml. Las fracciones 13-18 dan 0.45 g de epóxido puro, una sola mancha por c.c.f., $R_f = 0.52$ en el sistema No. 1 (espectros 16 y 17). IR (cm^{-1}): 3100-3000 (CH anillo aromático y CH_2 , CH epóxido), 3000-2800 (CH alifático, CH_3 , CH_2 , CH), 1500-1450 (C=C anillo aromático), 1100-1080 (C-O-C éter y epóxido), 910 y 850 (epóxido), 750 y 700 (CH anillo aromático). RMN (δ , ppm): t, doble con base en 0.85, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$; q, 1.4-1.93, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$; m, complejo, 2.2-2.63, 2H,  CH_2 ; m, complejo, 2.63-3.0, 1H ; m, complejo, 3.06-3.52, 2H, $\text{-CH}_2\text{-}$ ; c, 4.12, 1H, O-C-H ; s, 7.2, 5H, aromáticos.

1-Isopropilamino-3-(1-fenilpropiloxi)-2-propanol.

16.81 g (0.0876 m) del epóxido anterior en 16.81 ml de agua se tratan con 5 equivalentes de una solución al 70% de isopropilamina (40.46 ml en 17.34 ml de agua). La solución formada se lleva a reflujo por 45 min., se destila enseguida el exceso de isopropilamina y la mezcla de reacción se pasa a un embudo de separación con 100 ml de éter. La fase etérea se extrae con 112 ml de ác. clorhídrico al 10% en 4 porciones, los extractos ácidos combinados se lavan dos veces con 20 ml de cloruro de metileno, enfrían y alcalinizan con NaOH en baño de hielo, se deja reposar por media hora; extrayéndose luego con 150 ml de éter en cuatro porciones. La fase etérea se lava tres veces con agua, seca sobre sulfato de sodio anhidro, filtra y concentra al rotavapor dejándose secar por 3 horas con la bomba de vacío, dejando 17.17 g = 78.15% de producto crudo con varias manchas por c.c.f. en el sistema No. 2, presentando una mancha principal de $R_f = 0.55$.

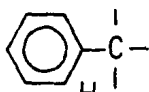
Benzoato de 1-isopropilamino-3-(1-fenilpropiloxi)-2-propanol.

13.5 g (0.0537 m) de la base cruda anterior, se tratan en caliente con 6.5591 g (0.0537 m) de ác. benzóico disueltos en 60 ml de acetona destilada. La solución formada se enfría 30 min en baño de hielo y luego se induce la cristalización, formándose un sólido ligeramente amarillento que se separa por filtración y lava con acetona fría. Se obtienen 15.2 g (75.84%) de un polvo

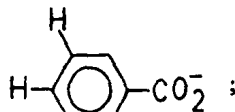
casi blanco con p.f. 97-99° que presenta una ligera impureza por c.c.f. en el sistema No. 2. El sólido recristalizado de acetona, da 11.5 g de un polvo blanco con p.f. 98-100°C y una sola mancha por c.c.f., Rf = 0.55 en el sistema No. 2 (espectros 18 y 19).

IR (cm^{-1}): 3500-3100 (-OH), 3100-3000 (CH aromático), 3000-2800 (CH alifático, CH_3 , CH_2), 2800-2250 ($-\text{NH}_2^+$ - sal de amina), 1600-1550 (carboxilato y C=C anillo aromático), 1400-1380 (carboxilato, $-\text{NH}_2^+$, CH alifático), 1100 (C-C-C éter y C-O alcohol), 760 y 710 (CH anillo aromático). RMN (δ , ppm): t, 0.8, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -; d, 1.25, 6H, $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{-CH}_3$; q, 1.65, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -; m, complejo, 2.8-3.5, 5H, $-\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-CH}_2$ -; t, 4.05, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\text{CH}}$ -; m, 4.2, 1H, -O-H; m,

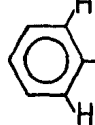
7.08-7.45, 8H,



y

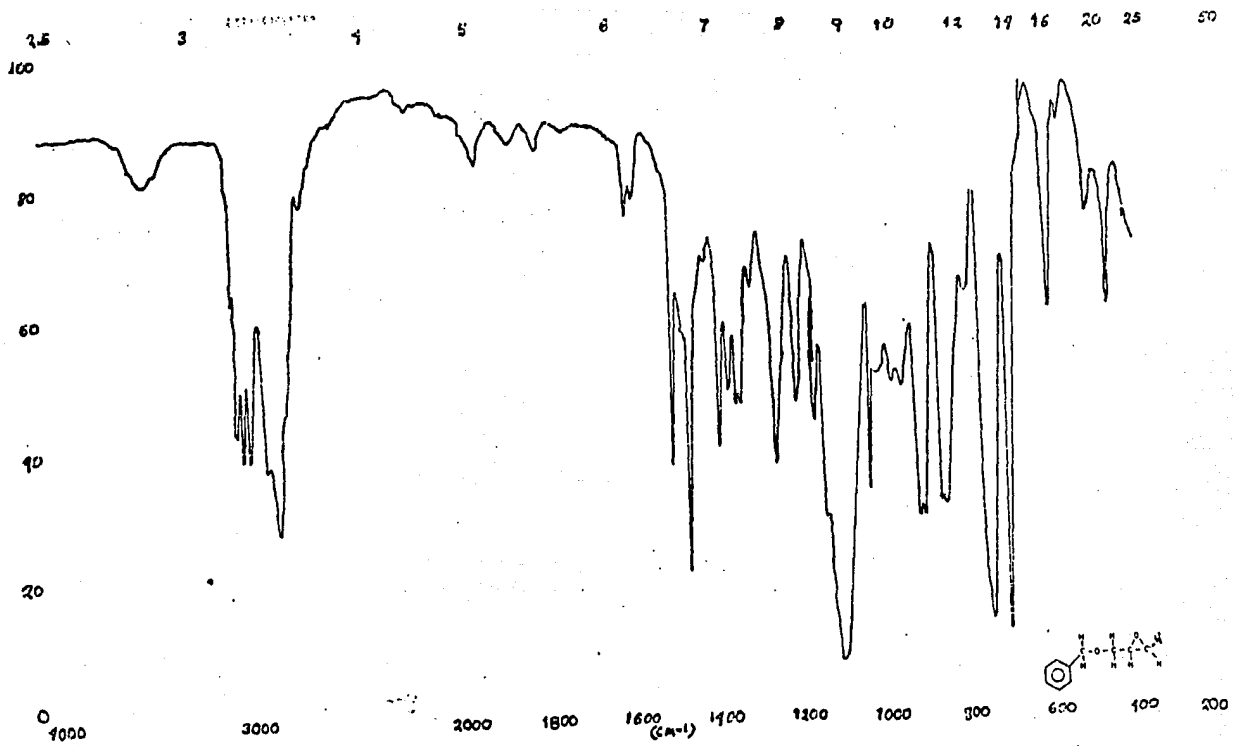


dos d, 7.9-8.2, 2H,



s, 9.0, 3H, $\overset{\text{H}}{\text{H}}\text{-N}^+$ y $\text{H}_2\text{O}=\overset{\text{O}}{\text{C}}$ - (impureza).

5. Espectroscopía

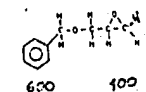


Alida Navarro

CMA

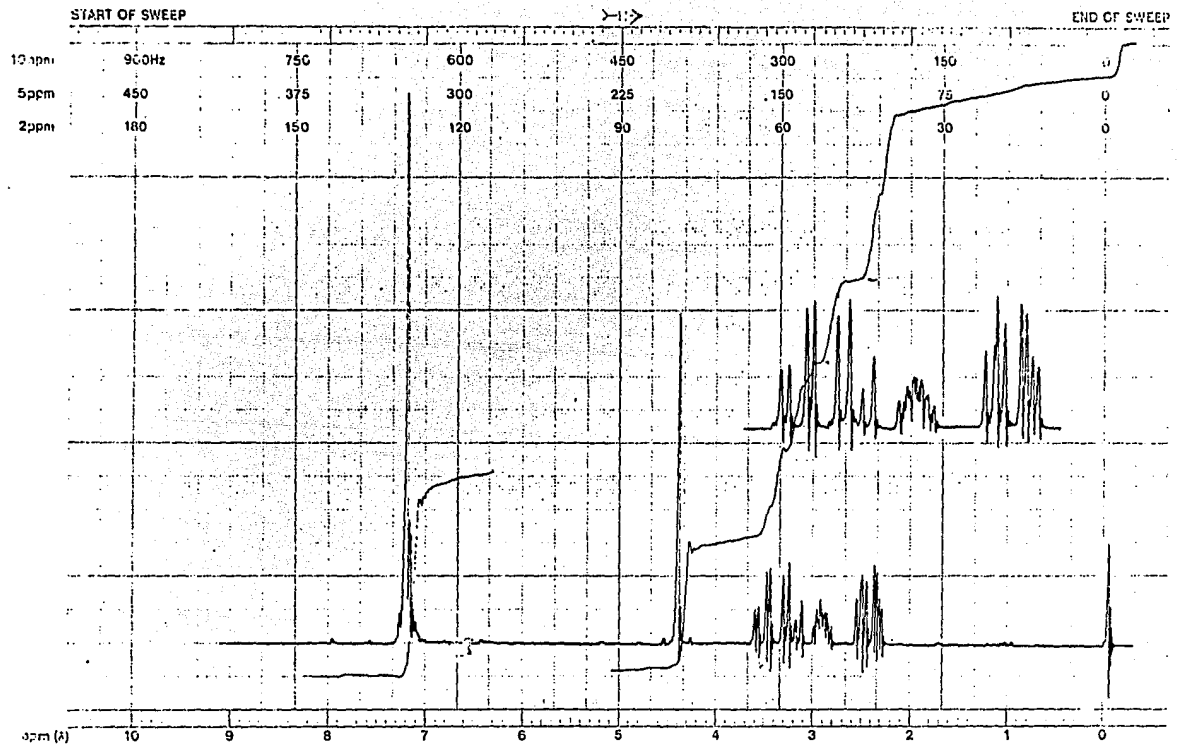
*1.2
 Chela - Harsek
 6-XI-85*

12721



ácido

Espectro No. 2

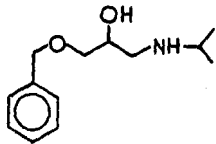
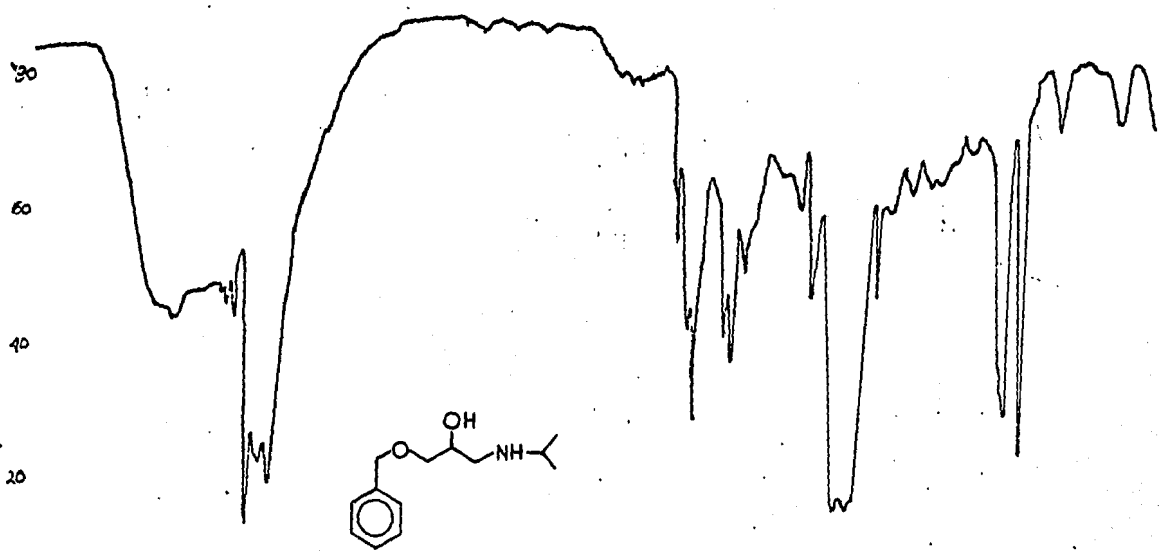


EM-380 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 1 x 10⁶ / 2.5 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Mldw OPERATOR: Alford
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 / 5 ppm ZERO REF. TMS DATE: 6-20-58
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 / 2 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 10 824
CC(C)C

Espectro No. 3

2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50



0
4600

3000

2000

1800

1600
(cm-1)

1400

1200

1000

800

600

400

200

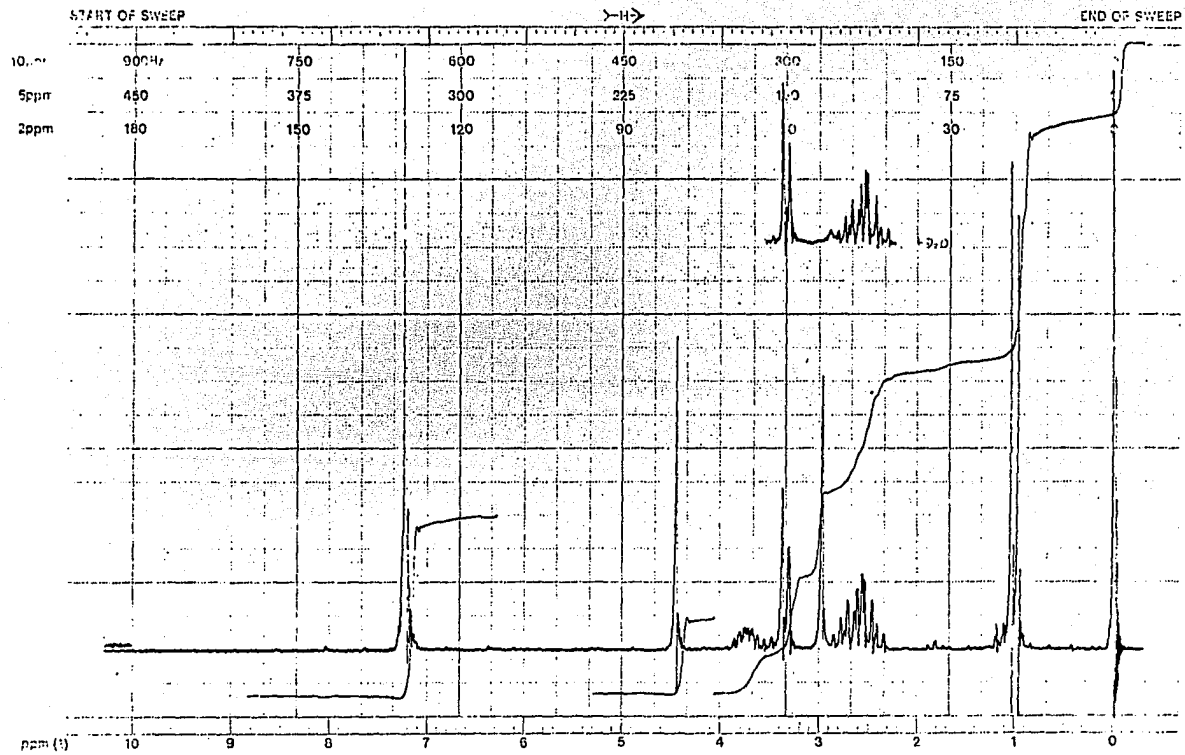
amina benzilica
NN-I
Hilda Novaro

anal

N^o 1
Alba
8/11/85

Pelicub

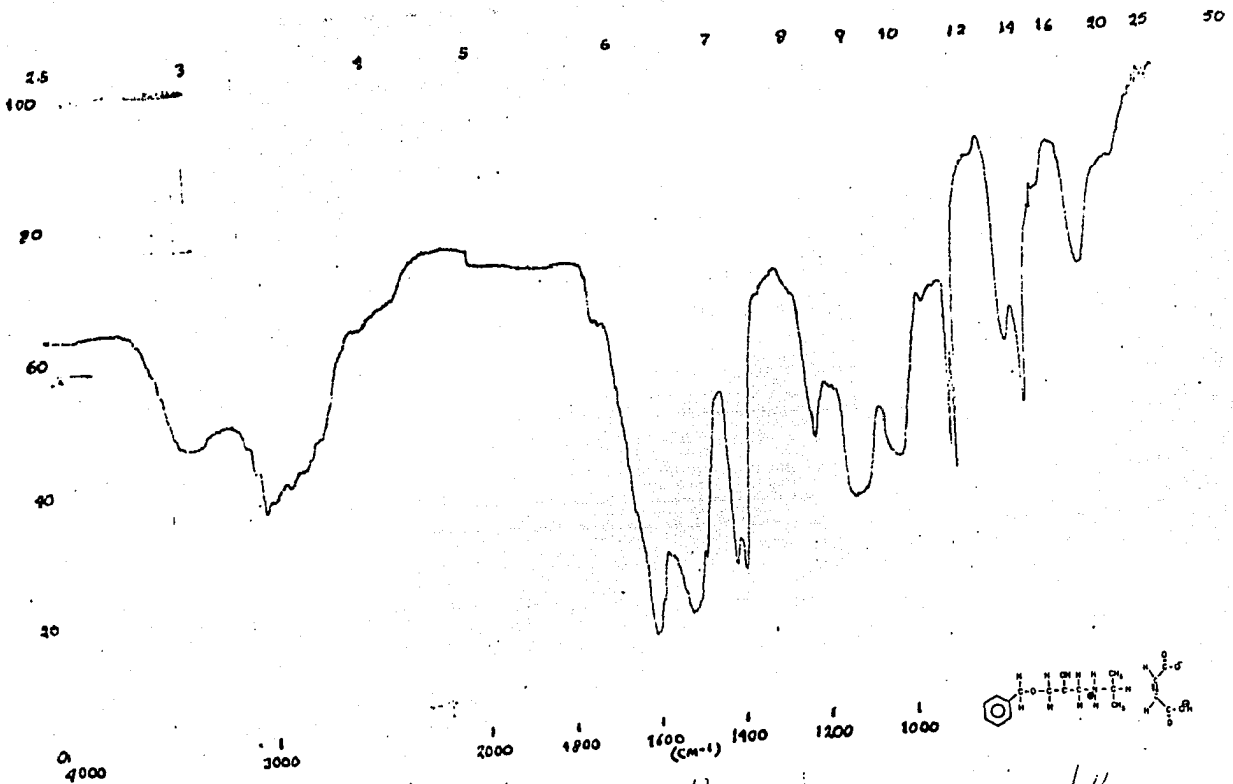
Espectro No. 4



EM-350 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 6 X 19 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: 11.6.6.71 OPERATOR: Ulfman
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS C1=CC=C(C=C1)C DATE: 11.6.6.71
 DETUNABLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CCl4 SPECTRUM NO. 10.124

Espectro No. 5



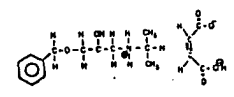
resaca de la amida
benzilica (N)-I

D. BARRERO

KBr

aire

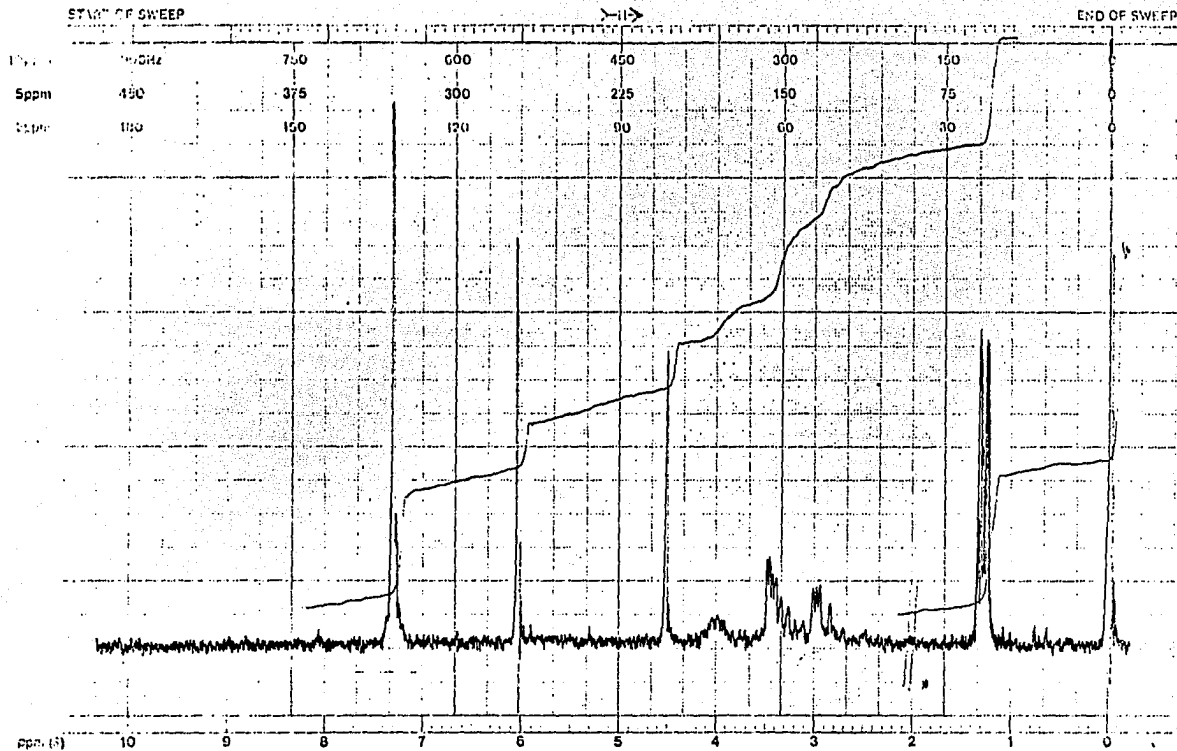
12
N
Silva
13/11/85



pastilla

12741

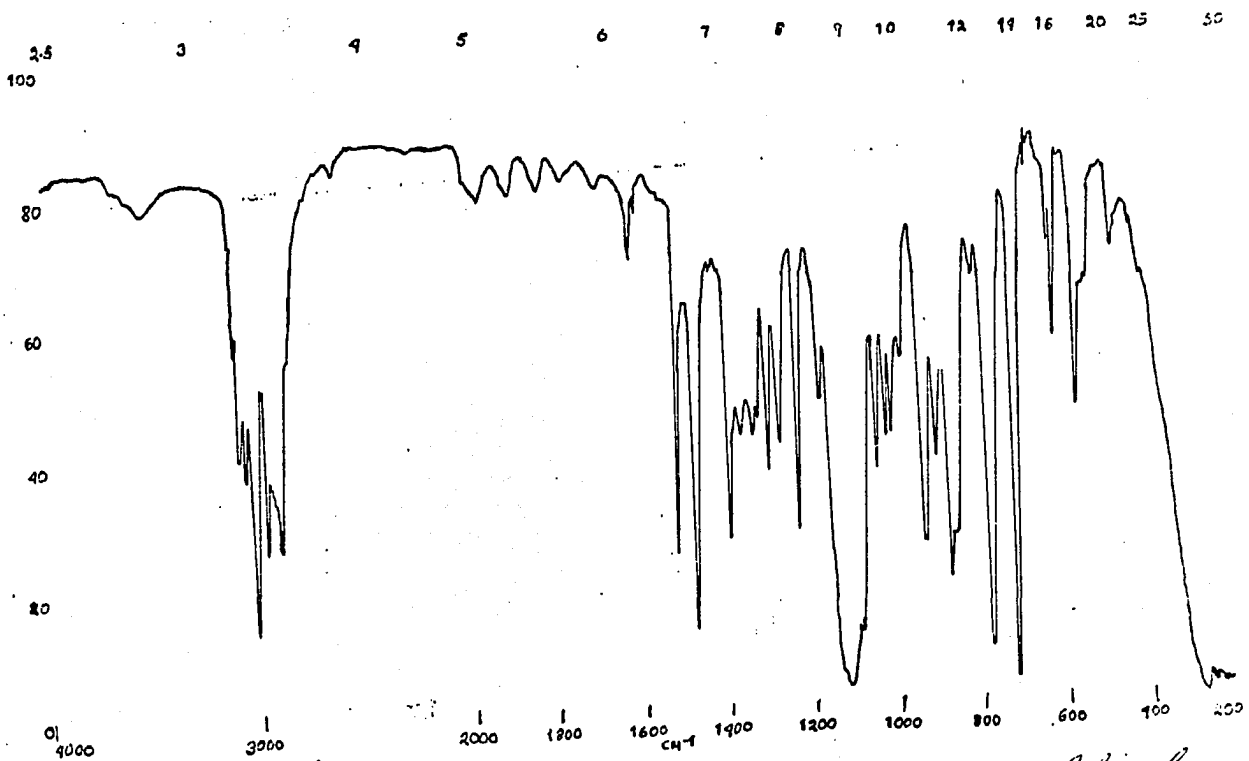
Espectro No. 6



EM-590 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 4 x 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Methyl OPERATOR: M. S. ...
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 70 ppm ZERO REF. TMS DATE: 13 - VII - 85
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 9 °C
 SOLVENT: C₂H₄ + MSO SPECTRUM NO. 1082
N. ...

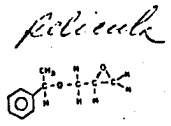
Espectro No. 7



Epoxido de 1,2-epibromano
 Nelda Navarro

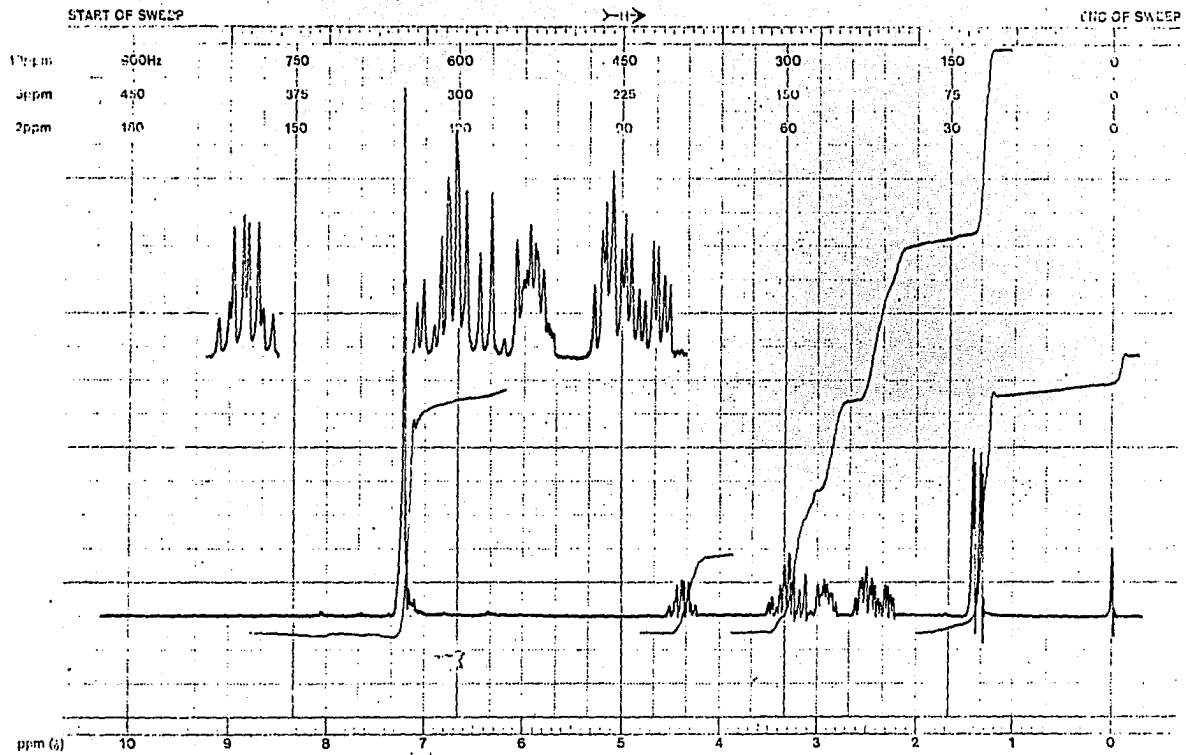
11/11/85

12756



Espectro No. 8

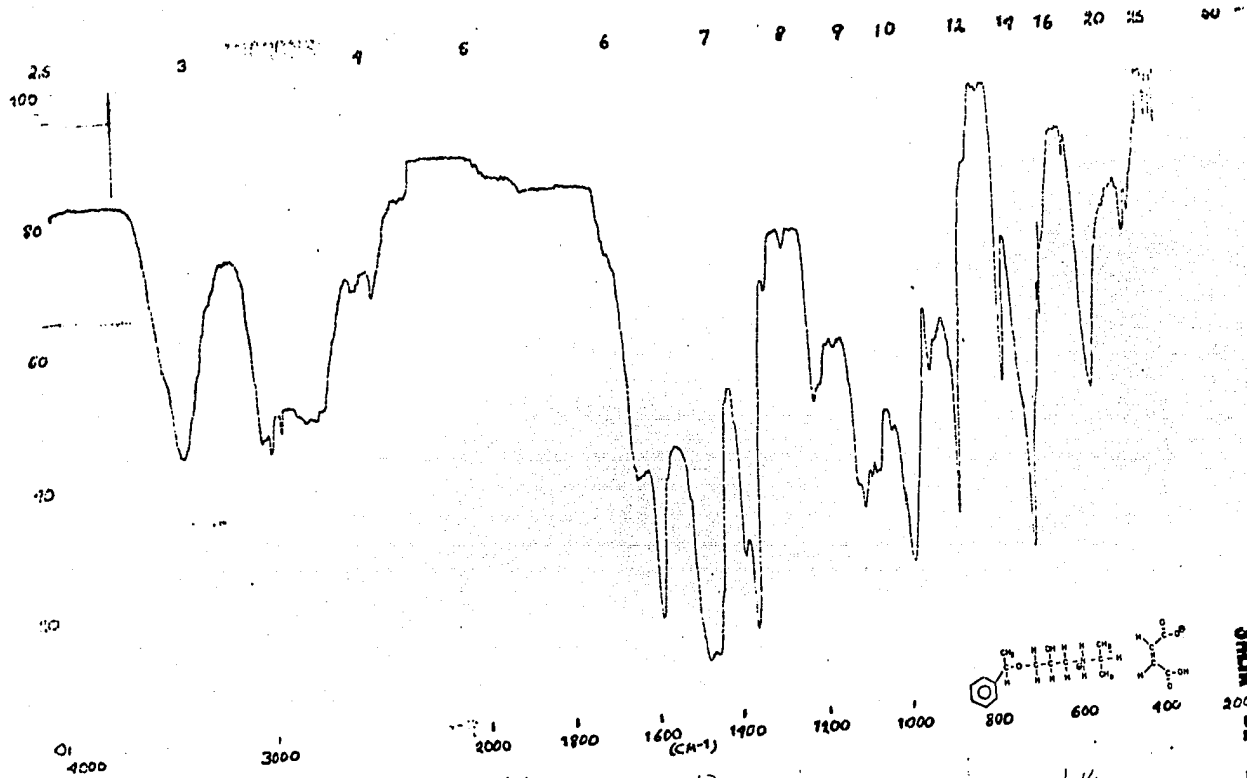
Varian Instrument Division



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2.110 / 5 V/m SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Milba D. OPERATOR R. J. Quinlan
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0 05 sec SWEEP WIDTH 10 / 5 ppm ZERO REF. TMS Epoxide N N II DATE 09-11-65
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.5 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CCl₄ SPECTRUM NO. 1122
NMR 100 MHz 100 MHz 100 MHz 100 MHz

Espectro No. 9

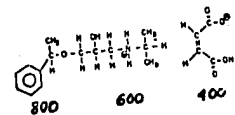


Mateo KID - II
 Rafael Castillo

K2O

12
 13
 Silva
 21/11/15

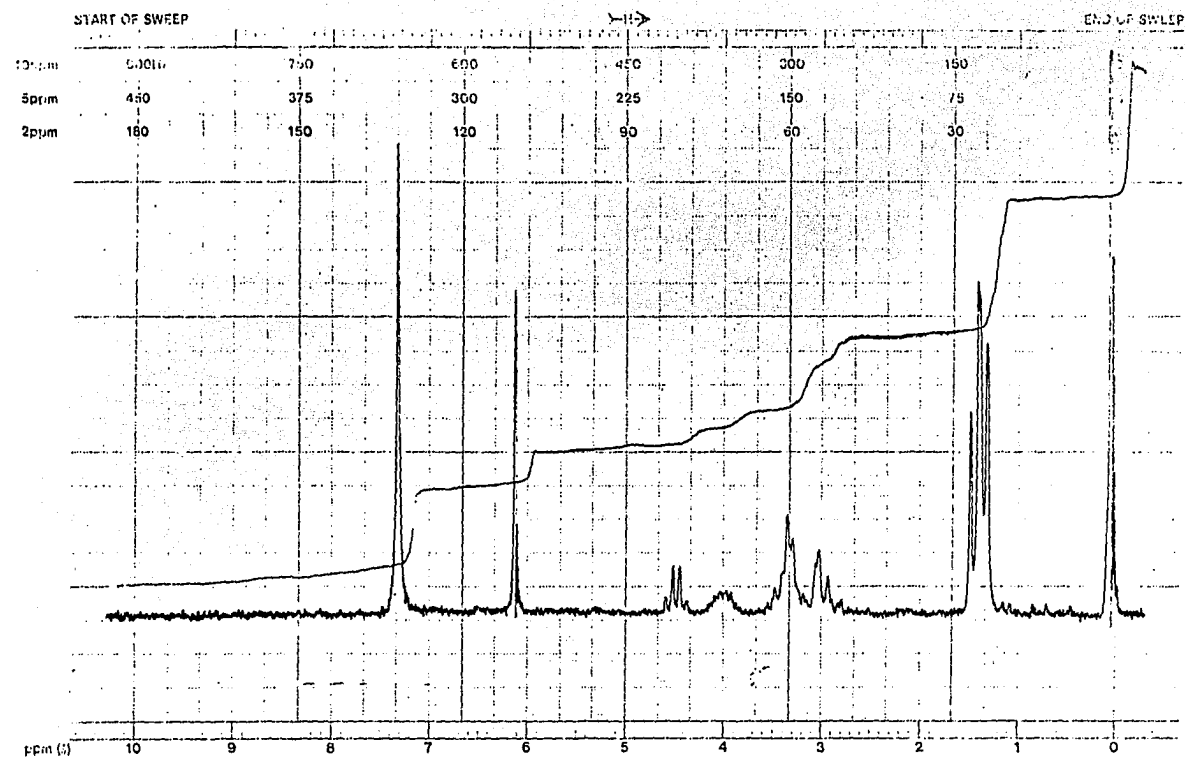
castilla



Espectro No. 10

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA 75

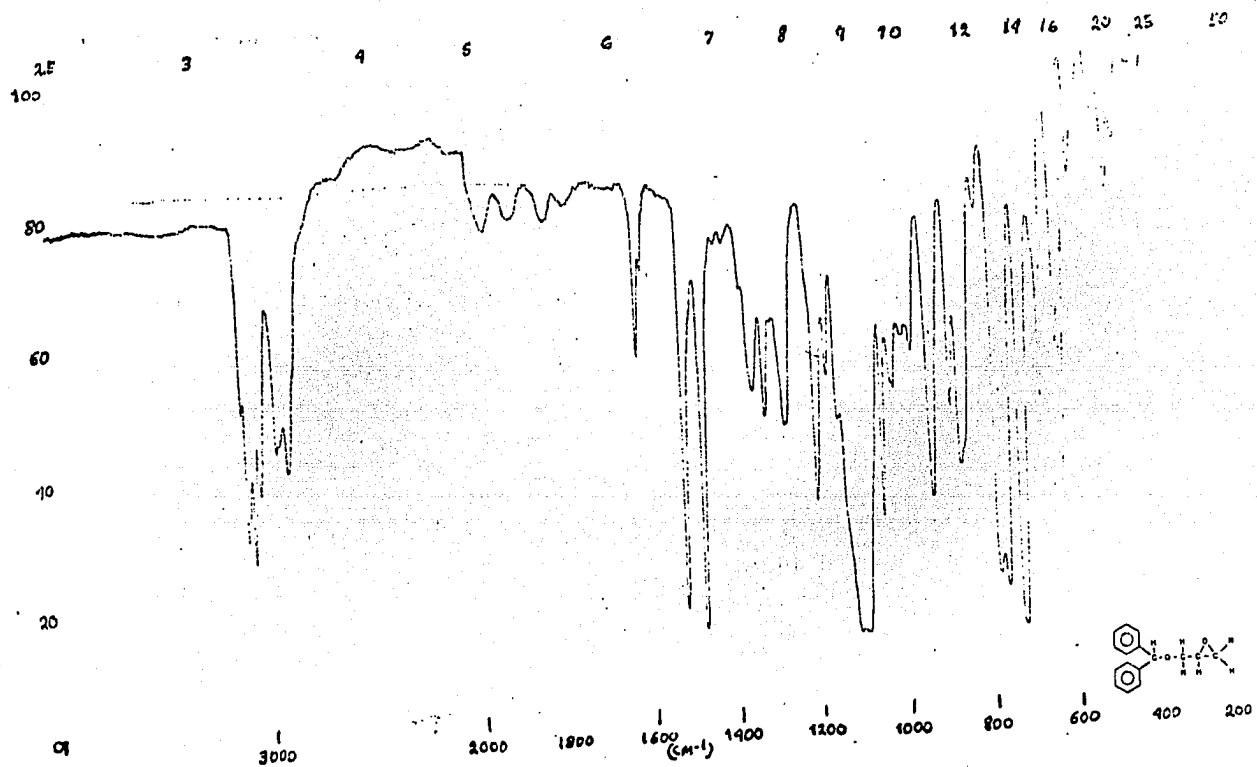
Varian Instrument Division
 Palo Alto, California



EM-590 60 Mc NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 3 x 10.06 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: 7011-7 OPERATOR: W. J. ...
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: 7-1-51
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 10221

Espectro No. 11



Epóxido de benzalidrol

Nelda Navarro

KBr

=

aire

12

N

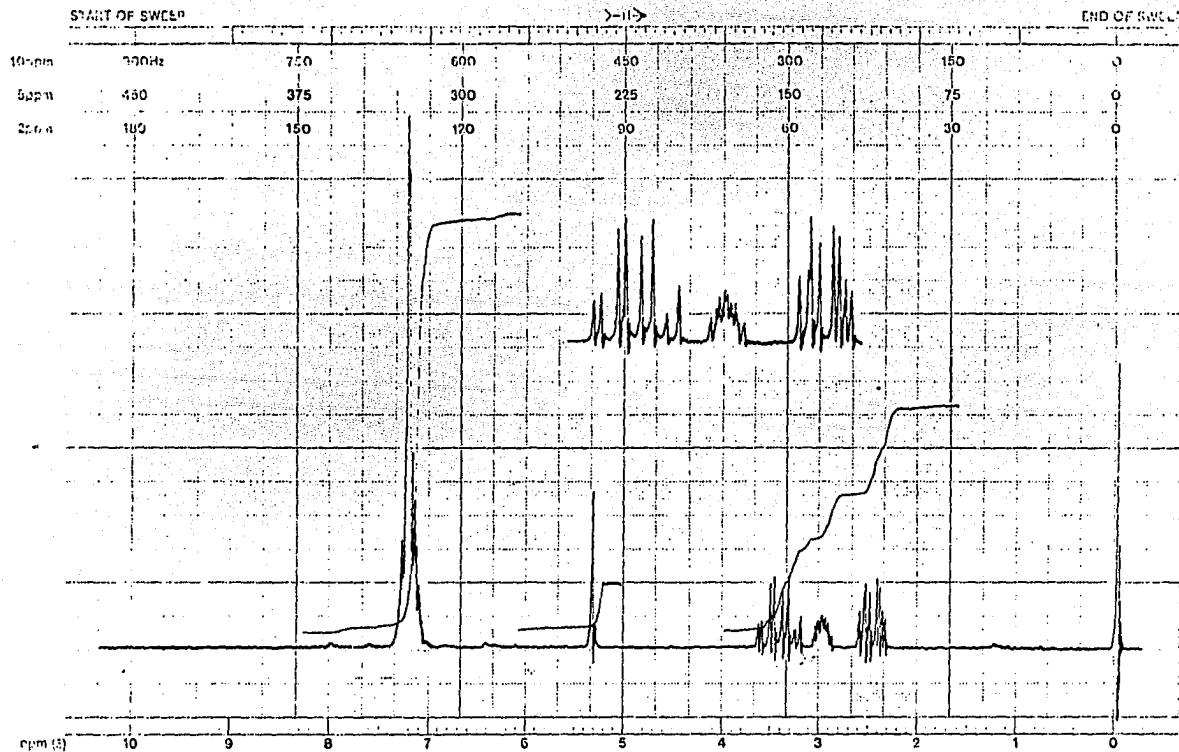
Olula

14-XI-85

pastilla

12792

Espectro No. 12

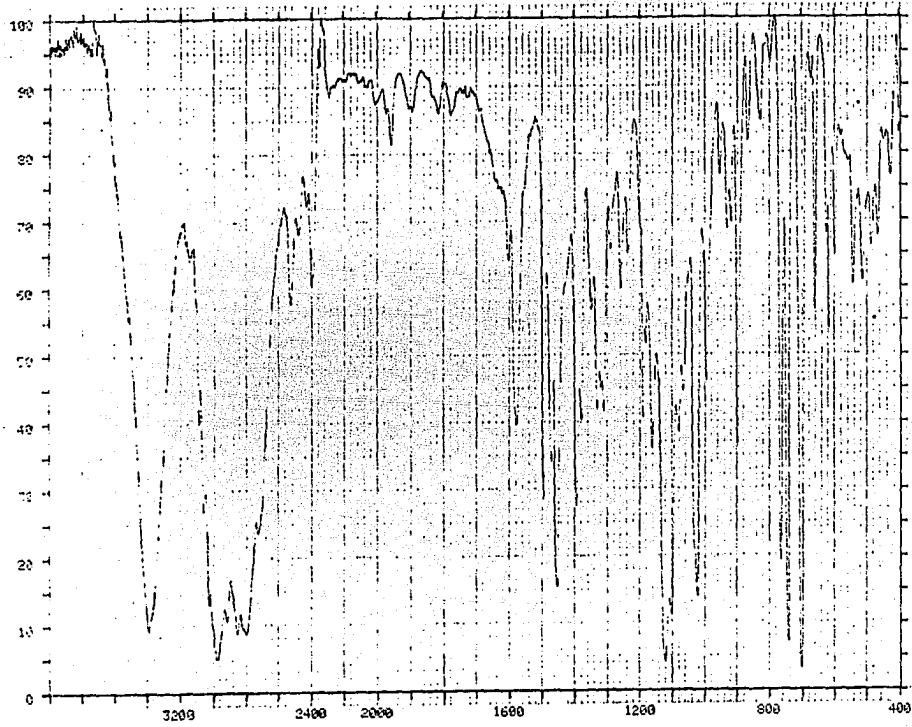


LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 4 x 100 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Tilapia OPERATOR Alfonso

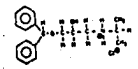
LOCK POWER _____ mG FILTER c. 0.5 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS Cc1ccc(C)cc1 DATE: 10-10-85

DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: cd3 SPECTRUM NO. 13

Nota: el 4 de 10 filamentos en 1300

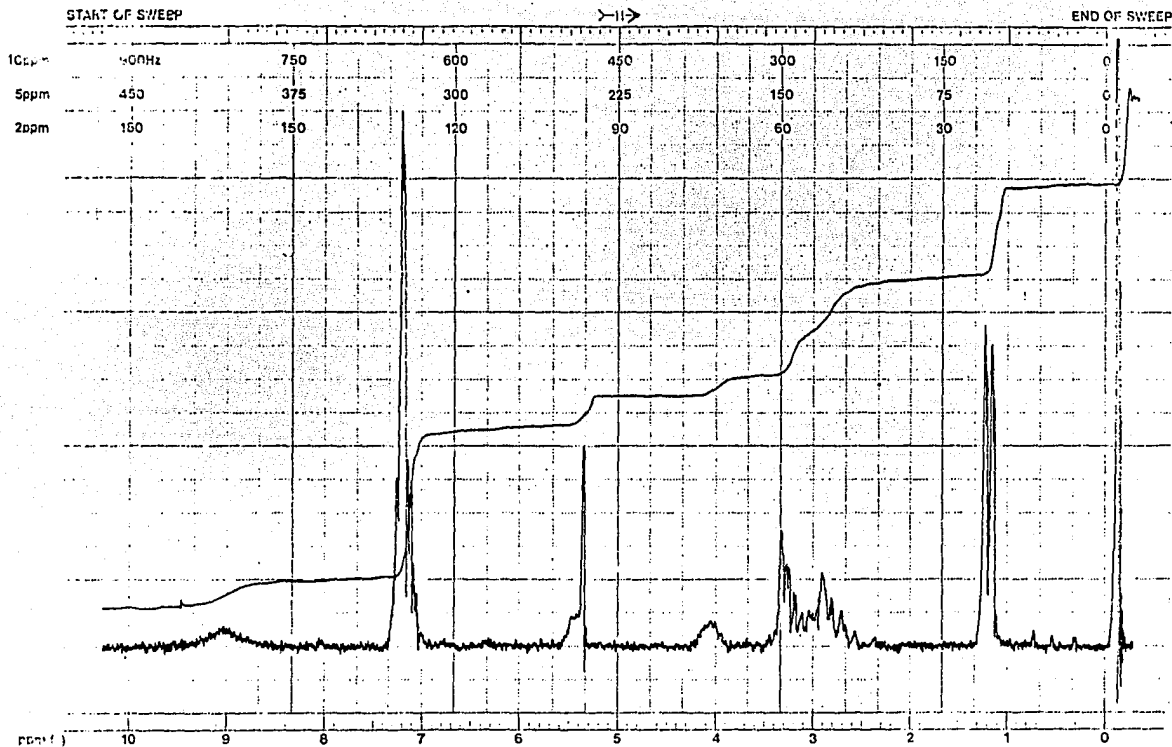


MODEL 1710 FTIR 12895
 OPERATOR: *Beck*
 SAMPLE: *Carbhidrato de NO-IT*
 DATE: *2/20/85*
 ABSCISSA RANGE 4000.0 - 400.0 CM-1
 ORDINATE RANGE 0.00 - 100.00 %T
 CHART EXPANSION 0.50
 RESOLUTION 4 CM-1
 NO. OF SCANS 1
 2.397 ABSX ; 2 FLMT ; 1 SPLITX
Relda Navarro



PERKINELMER, LTD. 1982 PERKINELMER COMPANY INSTR. NO. L100-1033

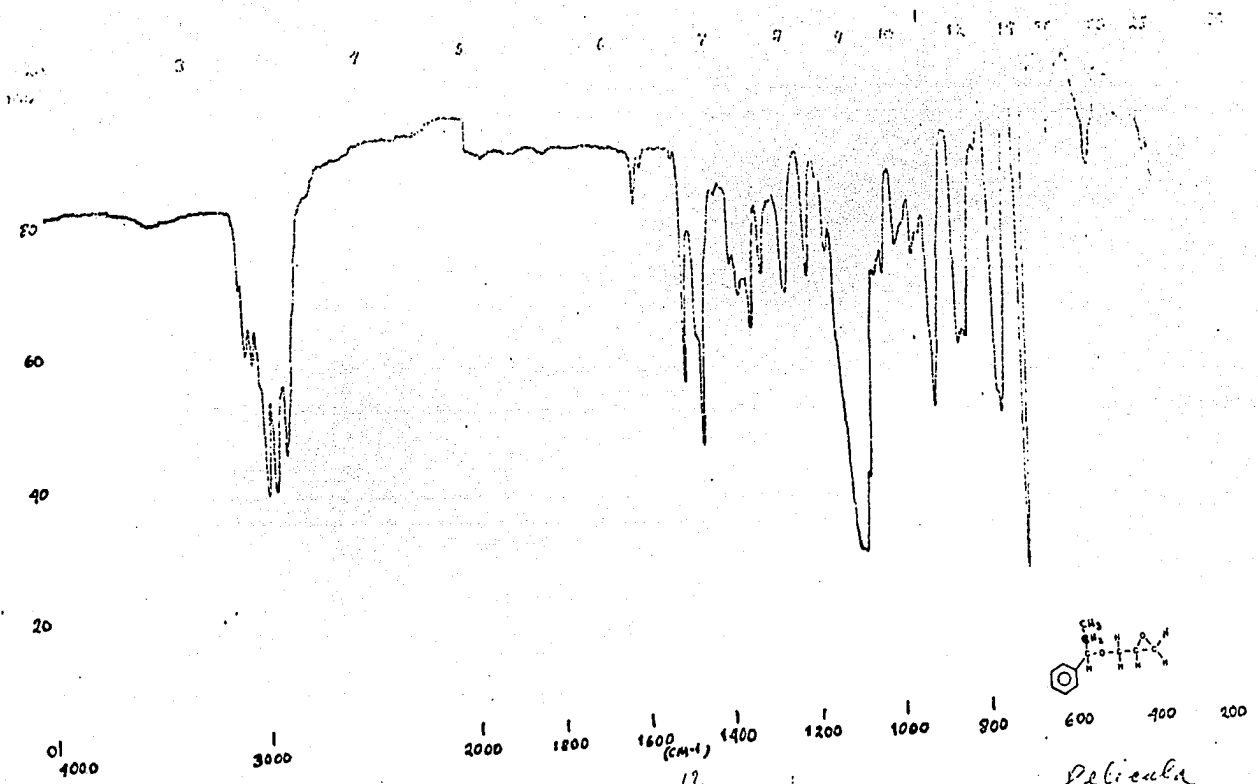
Espectro No. 14.



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 3 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: 77.11 77 OPERATOR Aljandine
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS Cc1ccc(O)c(O)c1 DATE 2- Dec 83
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.65 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: cdcl3 + DMSO SPECTRUM NO. 11 032
11/10/83 10:10 AM

Especro No.15



Epoxido de ANI II

Delde Navarro

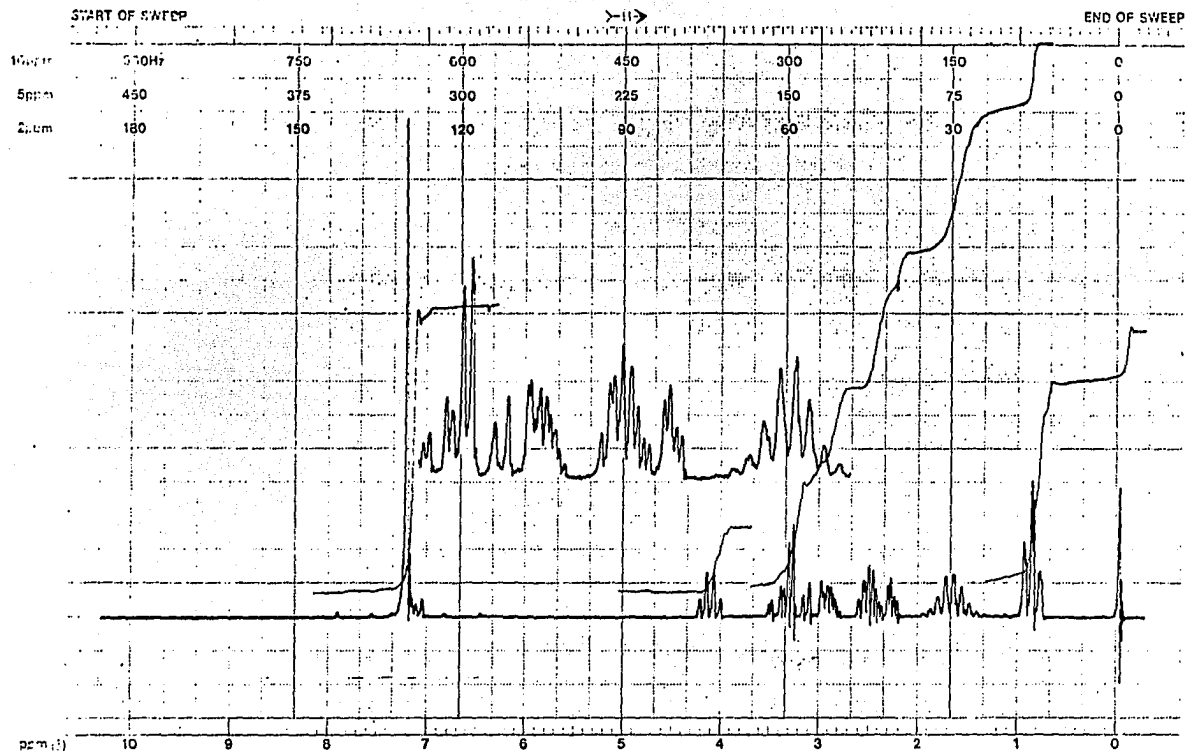
anal

12
 Chile
 5/XII/55

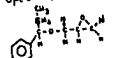
película

12964

Espectro No. 16

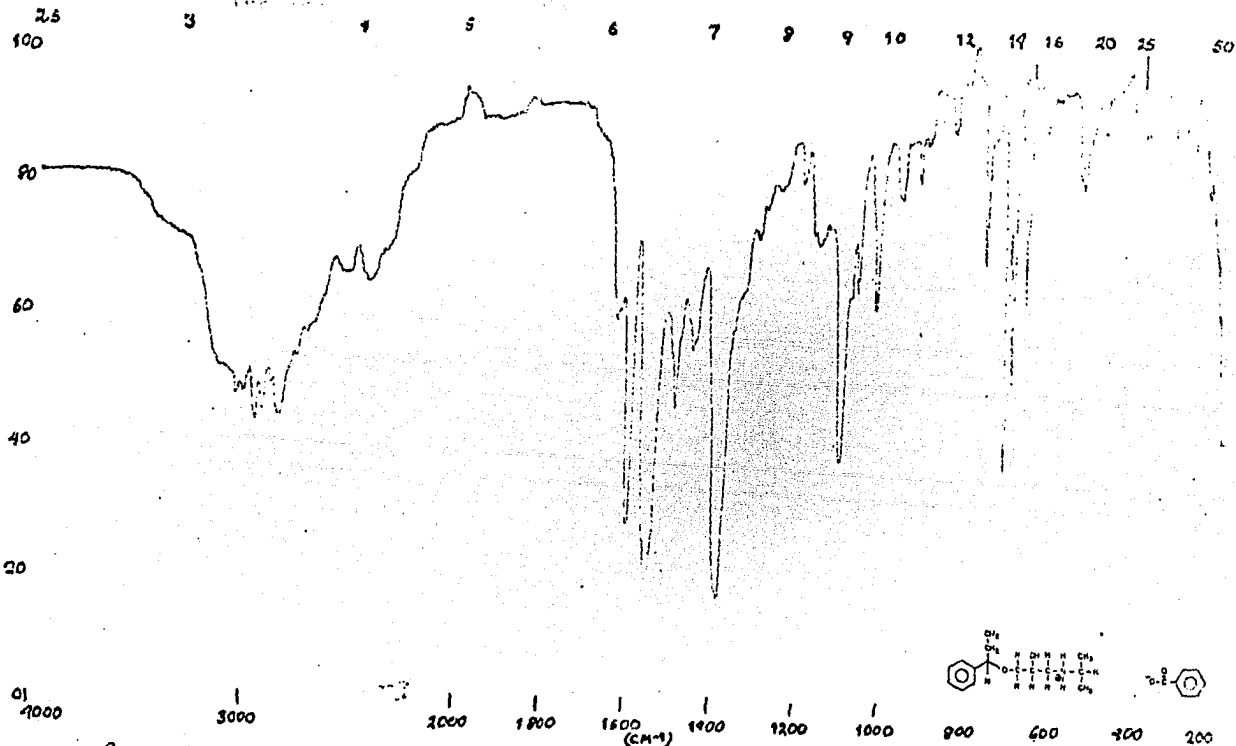


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm	SPECTRUM AMPL. <u>2.1 x 10²</u>	SWEEP TIME <u>5</u> min	NUCLEUS <u>¹H</u>	SAMPLE: <u>Milk</u> <u>Epinephrine</u>	OPERATOR <u>Allegre</u>
LOCK POWER _____ mG	FILTER <u>0.05</u> sec	SWEEP WIDTH <u>10</u> ppm	ZERO REF. <u>TMS</u>		DATE <u>0-3-51</u>
DECOUPLE POS. _____ ppm	RF POWER <u>0.04</u> mG	END OF SWEEP <u>0</u> ppm	SAMPLE TEMP. <u>8</u> °C		SOLVENT: <u>cd₃</u>

NMR at 10:10 pm

Espectro No. 17



Benzoato de NN-III

Nilda Novato

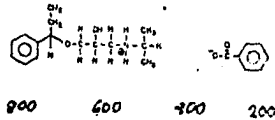
KBr

oil

A2

Chila
15/5/86

13134

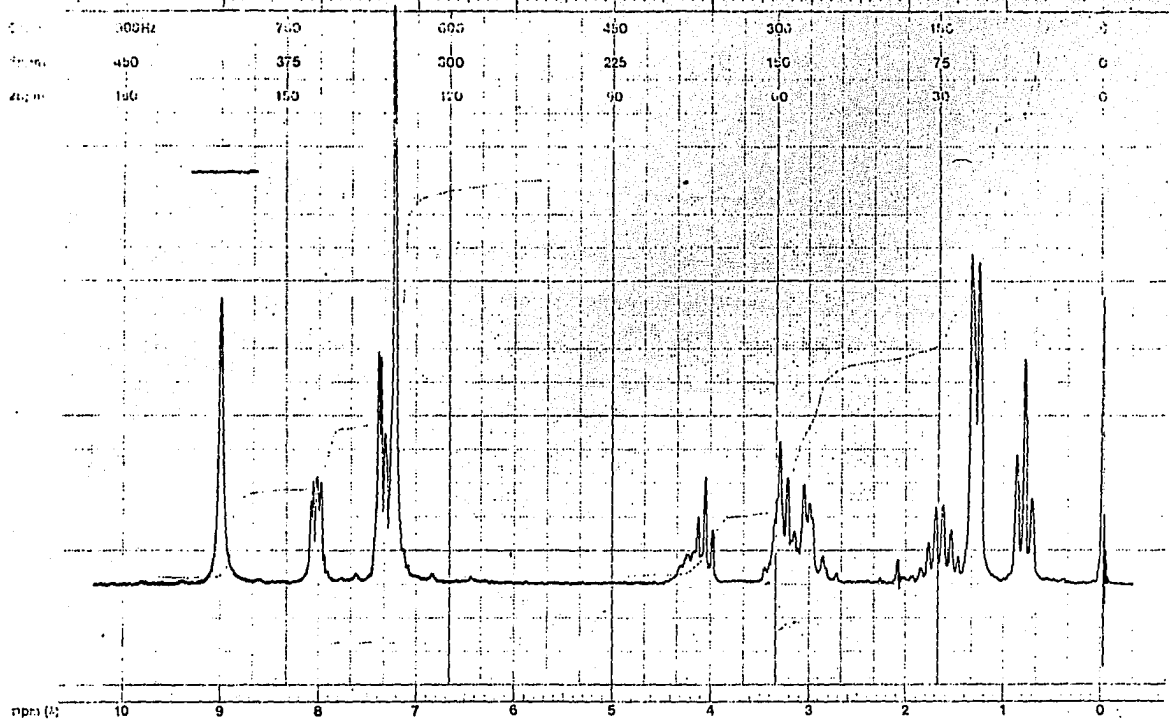


Espectro No. 18

START OF SWEEP

>H<

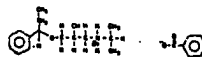
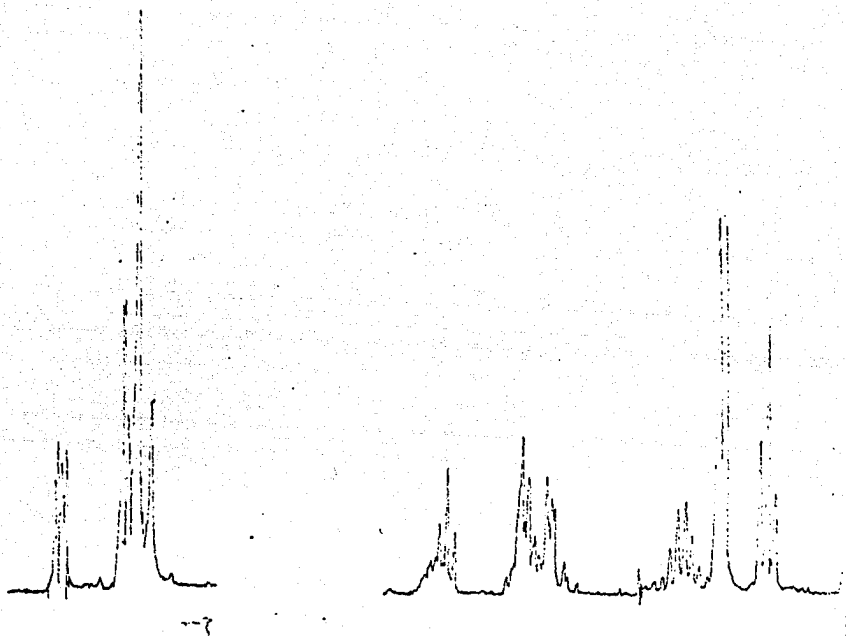
END OF SWEEP



EM-350 60 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 6.444 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: m.l.h. OPERATOR Reynolds
 LOCK POWER _____ mG FILTER 2.05 sec SWEEP WIDTH 0 ppm ZERO REF. TMS DATE 17-7-26
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: cdcl3 SPECTRUM NO. 11 151

Espectro No. 19



111111

17-2-16

→ 20

11 101

Espectro No. 18

BIBLIOGRAFIA

1. A. Burger. Medicinal Chemistry, 3ra. Ed. Part. I y II, Wiley Interscience, N.York (1970), Pág.
2. A. Goodman G., L.S. Goodman and A. Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. Ed., Editorial Médica Panamericana, S.A. México (1981), pág.
3. AMA Drug Evaluations. Fourth Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York (1980) Pages 520-21, 574-75.
4. The Merck Index, Eight Ed., Merck & Co., Inc. Rahway, N.J.,USA (1968), Page 875.
5. Simon I.B. Rusia 318561 (1976).
6. Matjei, G. et al. UK Patent Application GB 2042537A (1980).
7. J.W. Black, A.F. Crowther, R.G. Shanks, L.H. Smith and A.C. Dornhorst. Lancet 1, 1080 (1964).
8. V. Petrow and O. Stephenson, J. Pharm. Pharmacol., 5, 359 (1953).
9. O. Stephenson. J. Chem. Soc. 1571 (1954).
10. A.F. Crowther and L.H. Smith, BE 640312 (1964).
11. A.F. Crowther and L.H. Smith GB 994918 (1965).
12. A.F. Crowther and L.H. Smith, J. Med. Chem., 11, 1009 (1968).

13. a) CA, 69: 106302 (1968); b) CA, 76, 34016 (1972); c) CA, 35: 192447 (1976); d) Traducción de la patente rusa 318,561, agosto 5, 1976 en favor de Simon, I.B.; e) CA, 70: 67512 (1969); f) CA, 73: 76942 (1970); g) CA, 82: 125140 (1975); h) Gómez González Carlos *et al.*, Rev. Cubana Farm., 7, 135 (1973); i) CA, 94: 15445 (1981); j) Matfei Mihai, Moldovan A.V., Ilie I. Popa. UK Patent Application GB 2042537.
14. a) CA, 63: 6933 (1965); b) CA, 63: 8130 (1965); b) CA, 63: 8130 (1965); c) GB 994918, 10 junio 1965, Imperial Chemical Industries Ltd; d) CA, 70: 3607 (1969); e) Crowther, A.F. and L.H. Smith J. Med. Chem., 11, 1009 (1968); f) Stephenson, O., J. Chem. Soc., 1971 (1954).
15. a) CA, 73: 120306 (1970); b) CA, 97: 92136; c) CA, 86: 85646 (1967); d) CA, 67: 90580 (1967); e) CA, 81: 120321 (1974).
16. a) CA, 78: 97382 (1973); b) CA, 82: 43088 (1975); c) CA, 96: 51976 (1982).
17. CA, 87: 134823 (1977).
18. a) CA, 82: 170489 (1975); b) CA, 96: 34831 (1982); c) DE 3039848 3 Sept. 1981, Uray, G. *et al.*; d) Ref. 13h; e) CA, 94: 168990.
19. CA, 93: 114,190 (1980).
20. CA, 78: 159,327 (1973).
21. Wilson and Gisvold's. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Eight edition. J.B. Lippincott Co. Pha., Penn. (1982, p. 401-409).
22. C.E. Powell & J.H. Slater, J. Pharmacol. Exp. Ther. 122 480 (1958).

23. Powell, W.R. Gibson & E.E. Swanson. J. Amer. Pharm. Ass. 45, 785 (1956).
24. S. Mayer, N.C. Moran & J. Fain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 18 (1961).
25. J.W. Black & J.S. Stephenson, Lancet, ii, 311 (1962).
26. R. Howe, A.F. Crowther, J.S. Stephenson, B.S. Rao & L.H. Smith. J. Med. Chem. 11, 1000 (1968).
27. R. Howe, J. Med. Chem. 12, 642 (1969).
28. R. Howe, et al. J. Med. Chem. 12, 452 (1969).
29. A.A. Larsen & P.M. Lish, Nature, 204, 1283 (1964).
30. U.M. Teotino et al. J. Pharm. Pharmacol. 15, 26 (1963).
31. V. Petrow & O. Stephenson. J. Pharm. Pharmacol. 5, 359 (1953).
32. R. Howe et al., J. Med. Chem., 12 452 (1969).
33. A.F. Crowther et al., J. Med. Chem. 12, 638 (1969).
34. R. Howe & B.S. Rao. J. Med. Chem. 11, 1009 (1968).
35. Gerard Leilerc, J. Med. Chem. 23, 620 (1980).
36. B. Macchia et al., J. Med. Chem. 28, 153 (1985).
37. Heinz Schulz, E. Jassman & W. Foerster, C.A. 68, 21682 (1967).

38. H.O. House. Modern Synthetic Reactions, 2nd. Ed., W.A. Benjamin Inc. Menlo Park Ca. (1972) p. 45.
39. Fieser & Fieser. Reagents for Organic Synthesis. John Wiley & Sons. Inc. N. York (1967) p. 1049.
40. A.I. Vogel. A Textbook of Practical Organic Chemistry. Fourth edition Longman. London (1984) p. 770.
41. Walle T. and Gaffney, T.E. J. Pharmacol. Exp. Ther., 182, 83 (1972).
42. a) Pouchert Charles. The Aldrich library of NMR spectra, Edition II. The Aldrich Chemical Company Inc., U.S.A. (1983). Espectro No. 1104B, b) Pouchert Charles. The Aldrich library of Infrared spectra, Edition III. The Aldrich Chemical Company Inc., U.S.A. (1981). Espectro No. 783D.