

15
2 ej.



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"**

**DIFERENTES RUTAS SINTETICAS PARA
LA OBTENCION DE NOVOLDIAMINA**

T E S I S

**Que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo**

p r e s e n t a

JUAN CHAVARIN GONZALEZ

México, D. F.

Abril de 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

C O N T E N I D O

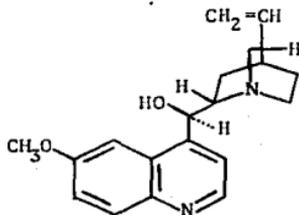
	pag.
1. INTRODUCCION	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. OBJETIVOS	11
5. HIPOTESIS	12
6. MATERIAL Y EQUIPO	13
6.1 MATERIAL	13
6.2 SUSTANCIAS	13
6.3 EQUIPO	15
7. PARTE EXPERIMENTAL	16
7.1 RUTAS DE SINTESIS PROPUESTAS	16
7.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL	18
8. DISCUSION DE RESULTADOS	28
9. CONCLUSIONES	39
10. SUGERENCIAS	40
11. APENDICE	41
12. BIBLIOGRAFIA	57

1. INTRODUCCION

El paludismo es una de las enfermedades más importantes que afectan la población de grandes áreas del mundo. Se estima que su frecuencia mundial es de 15 a 20 millones de casos anuales¹.

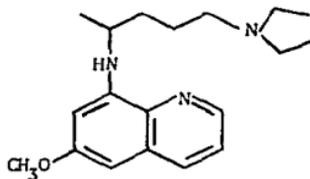
En el caso específico de México, se ha delimitado una superficie aproximada de un millón de kilómetros cuadrados como área malarica para fines de erradicación del paludismo, siendo los estados más afectados Oaxaca, Guerrero, Michoacán y Sinaloa². Gracias a que en la actualidad se dispone de insecticidas residuales, la erradicación de la malaria se ha vuelto una proposición practicable y realista³. Sin embargo, se necesitan medicamentos para la fase final de la enfermedad, con el propósito de evitar que los portadores restablezcan o mantengan focos de infección; además, el empleo de medicamentos puede acortar el tiempo necesario para lograr la completa interrupción de la transmisión y eliminar los reservorios del parásito.

El primer agente antimalarial utilizado fue la quinina (III); sin embargo, el hecho de ser un producto de origen natural, lo hacía insuficiente para ser aplicado en gran escala; no fue sino hasta la segunda parte de la década de los 20's, que este fármaco empezó a ser sustituido por análogos sintéticos que garantizaran una producción suficiente y a precio accesible.



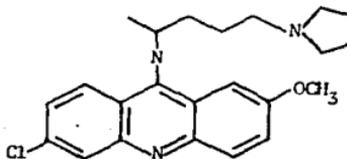
III QUININA

El sustituto inicial sintético utilizado fue la pamaquina (IV) en 1926, pero la alta toxicidad exhibida por este fármaco, obligó a seguir investigando para encontrar análogos más potentes y menos tóxicos⁴.



IV PAMAQUINA

Como resultado de los trabajos realizados por Kikuth, Mauss y Nietzsch a fines de 1930, se introdujo en la terapia antipalúdica la quinacrina (V), pero este agente antimalárico resultó incapaz de curar la fiebre terciaria benigna; además se probó su ineficacia como profiláctico causal y aunado a ello una elevada toxicidad.

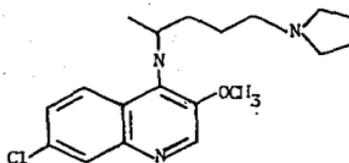


V QUINACRINA

Estos hechos sirvieron como incentivos para la síntesis de nuevos fármacos antimalariales que presentaran menos efectos adversos.

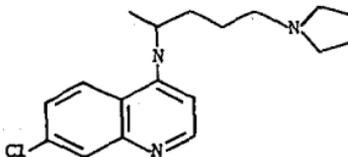
Aunque las 4-aminoquinolinas se habían descrito previamente como antimaláricos potenciales por los rusos, no se les prestó atención como

clase química, hasta que se descubrió en Francia que la sontoquina (VI) era bien tolerada y tenía gran actividad contra el paludismo en humanos⁴.



VI SONTOQUINA

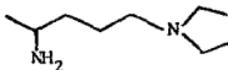
A partir de 1943 un gran número de estos compuestos se sintetizaron y probaron para determinar su actividad en el paludismo y su toxicidad en los mamíferos. De ellos la cloroquina (II) resultó el más promisorio. Paradójicamente, esta sustancia ya había sido sintetizada y estudiada con el nombre de resochin por los alemanes en 1934.



II CLOROQUINA

A varias décadas de su descubrimiento, la cloroquina sigue siendo el agente más utilizado en la quimioterapia de las infecciones malféricas.

Cabe señalar que todos los compuestos sintéticos mencionados contienen en su estructura una fracción diaminada conocida con el nombre de novoldiamina (1)



I NOVOLDIAMINA

La importancia de esta fracción diaminada, reside en el hecho de que, experimentalmente, se ha podido comprobar que esta parte de la molécula realiza una complejación con las nucleoproteínas del parásito, para producir la desactivación del DNA.¹³

2 FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los antimaláricos, son fármacos utilizados en el tratamiento o la profilaxis de la malaria. Esta enfermedad parasitaria se conoce por el hombre desde hace siglos y es probablemente la endemia más diseminada.⁵ A pesar de los notables progresos obtenidos por el programa iniciado en 1955 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que llevó a disminuir en un 40 %, aproximadamente, las zonas afectadas por esta infección en un lapso de 20 años, en la actualidad ha habido un retroceso en el control del contagio malarico, que puede ser atribuido, entre otras causas a: La migración de habitantes de zonas endémicas a regiones que ya se encontraban libres de la enfermedad, la resistencia que han mostrado algunas cepas del vector a los insecticidas comúnmente usados y, en parte, al decremento en el uso del DDT.

2.1 BIOLOGIA DE LA INFECCION MALARICA

A pesar de que en 1880 Charles Louis Laveran identificó al plasmodio como el agente responsable de la malaria y en 1902 Sir Ronald Ross demostró que el mosquito *Anopheles* era el transmisor de la enfermedad, no fue sino hasta mediados del presente siglo cuando pudo conocerse a fondo el ciclo de vida del parásito.

Los plasmodios productores de la enfermedad en el hombre, pertenecen a cuatro especies: *P. falciparum* (agente etiológico de la terciana maligna, *P. vivax* (agente causal de la terciana benigna), *P. malariae* (causan te de la cuartana benigna) y *P. ovale* (generador de una terciana de menor gravedad que *P. vivax*). Las dos primeras especies son consideradas como causantes del 95 % de los casos de malaria, siendo la segunda la más ampliamente distribuida.

El mosquito, *Anopheles* hembra, inocular al hombre con esporozoitos que, en menos de una hora, desaparecen del torrente sanguíneo, alojándose en las células parenquimatosas del hígado (fig. 1), siendo en este lugar

en donde se desarrollan, se segmentan y se esporulan constituyendo la etapa preeritrocítica de la infección (fase 1), hasta este momento el huésped carece de síntomas de la enfermedad.

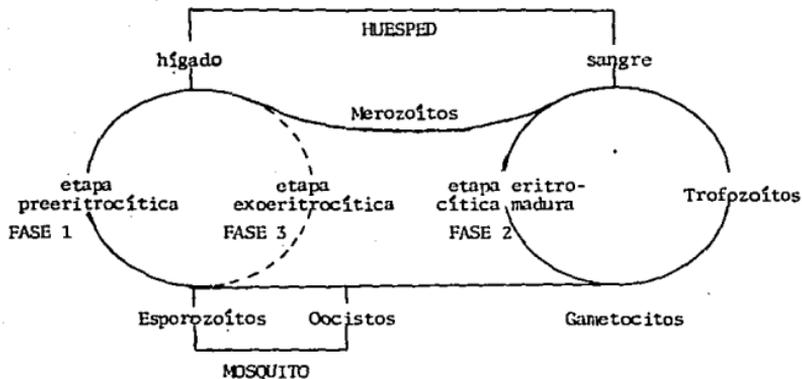


Fig. 1 CICLO VITAL DEL PLASMODIO

En un lapso de días, los hepatocitos parasitados se rompen, liberando los merozoítos en el torrente sanguíneo, donde éstos invaden a los eritrocitos, iniciando así, la etapa eritrocítica (fase 2). En todas las formas de malaria (exceptuando en la originada por P. falciparum), una parte de los merozoítos invaden otras células tisulares, llamándose a esta etapa de la infección ciclo exoeritrocítico (fase 3) el cual puede proseguir por varios años originando recrudescencias o recidivas clínicas. Ya en los eritrocitos, se produce la esquizogonia o fase reproductiva de los merozoítos lo que ocasiona que el hematíe estalle, provocando los escalofríos característicos de la enfermedad, además se liberan proteínas extrañas y material celular que producen la fiebre que sigue al escalofrío. En esta etapa son

liberados, también, algunos merozoítos maduros que pueden iniciar de nuevo el ciclo. Por causas no bien esclarecidas, algunos de los merozoítos no siguen el ciclo de reproducción asexual, sino que se convierten en formas sexuales: machos y hembras, llamadas gametocitos, los cuales no experimentan mayor desarrollo en el hombre, pero son el estadio infectivo para el mosquito, y al ser ingeridas por éste y llegar al intestino del parásito, el gametocito hembra es fecundado por el macho formándose así el cigoto, el cual se desarrolla en la pared del intestino para dar origen al oocito dentro del que se desarrollan los esporozoítos para poder iniciar nuevamente el ciclo.

La elección del antimalarial depende de qué se utilice para profilaxis o terapéutica, de la especie de Plasmodium y del área del mundo donde se utilice, ya que las cepas de Plasmodium resistentes a fármacos son muy comunes en algunas zonas, debido a esto se cuenta con un gran número de antimalariales entre los cuales podemos clasificar según sus características químicas en siete grupos: 1) quinina y sus sales, 2) 9-aminoacridinas, 3) 4-aminoquinolinas, 3) 8-aminoquinolinas, 4) biguanidas, 6) diaminopirimidinas, 7) sulfamidas y dapsona. De todos ellos sólo abordaremos en particular un compuesto de las 4-aminoquinolinas: la cloroquina, cuya síntesis concurrente es una de los objetivos de este trabajo.

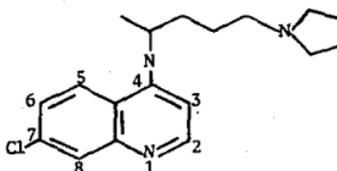
2.2 RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD

La actividad de la cloroquina (II) difiere en cuanto a la posición de los sustituyentes en el anillo quinoleico. La eliminación, sustitución o introducción de grupos funcionales modifica marcadamente su actividad farmacológica.

Las formas d, 1 y dl del compuesto, no se distinguen entre sí en cuanto a actividad contra la malaria del pato, pero el isómero d es de toxicidad ligeramente menor que el isómero 1 en los mamíferos⁹

El cloro en posición 7 le confiere al compuesto una actividad antima-

larial muy marcada en humanos y aves, la introducción de un metilo en posición 3 reduce su actividad y ésta se elimina totalmente si se coloca otro metilo en posición 8⁴.



II CLOROQUINA

La interacción entre cloroquina y las nucleoproteínas *in vitro*, ha puesto de manifiesto la inhibición de la DNA y RNA polimerasas por medio del anillo quinoleico¹⁰, en este tipo de pruebas se ha demostrado la necesidad de una cadena alifática aminada en la posición 4 del anillo para poder efectuar una complejación quinolina-nucleoproteína, que produzca a su vez la desactivación de la DNA Y RNA polimerasas¹¹.

2.3 MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción plasmodicida aún no se ha podido establecer para la cloroquina, aunque se considera que su efecto importante resulta de su interacción con el DNA; Schellenberg y Coatney¹² han demostrado que este compuesto inhibe la incorporación del fosfato P.³² al DNA y RNA para el P. gallinaceum y P. berghei, además Allison y col.¹³ por un lado y Cohen y Yielding¹⁴ por otro han demostrado que la cloroquina se combina fuertemente con el DNA, y además inhibe intensamente la polimerasa del DNA y en menor intensidad la polimerasa del RNA. Se ha podido observar que el fármaco afecta el crecimiento del plasmodio en las células de los mamíferos en concentraciones 10 micromolar, pero in vitro los parásitos dentro de los hema

tíes son afectados por concentraciones 0.1 micromolar. Esta diferencia puede explicarse por la acumulación selectiva de la cloroquina en el seno de los eritrocitos parasitados, que alcanza concentraciones por lo menos de dos órdenes de magnitud a la concentración fuera del eritrocito¹⁵. El mecanismo de acción de esta acumulación no está claro pero puede explicarse por la difusión pasiva del medicamento, ayudado por el coeficiente de reparto y por la actividad metabólica del parásito mismo¹⁶, o por la presencia de sitios receptores de gran afinidad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia del desarrollo de este tema, surge de la necesidades existentes en nuestro país en el momento actual, en lo que se refiere a la síntesis de fármacos con acción terapéutica comprobada, en base a una tecnología propia, que permita crear una infraestructura en esta área, incrementar la disponibilidad de medicamentos que puedan ser producidos y equilibrar la derrama de divisas, al disminuir la dependencia que del exterior se tiene en este renglón.

El efecto benéfico que ocasiona el desarrollo e implementación de una tecnología química para la producción de un compuesto, es la de dar inicio a acciones que forman parte de una tecnología desde el nivel laboratorio hasta la etapa industrial, así como la asimilación, optimización y desarrollo de procesos químicos; esto es, teniendo en cuenta que se tienen los medios necesarios para efectuar todo lo anterior, como es una base tecnológica, el equipo industrial y la materia prima.

Además debe considerarse la importancia que representa, de manera particular, el hecho de obtener por diferentes rutas sintéticas la cadena diaminada de novoldiamina, ya que esta cadena alifática forma parte de algunos principios activos antimalariales entre los que se encuentran: la clo-roquina, atecrina y sontoquina y, el precursor de esta cadena, es decir, la novolcetona (VII) es a su vez materia prima para la obtención del fármaco plasmoquina, con características, también, de antimalarial.

4. OBJETIVOS

- 4.1 Preparar el intermediario 5-dietilamino-2-pentanona (novolcetona) (VII).
- 4.2 Obtener el intermediario N,N-dietilamino-4-oxopentanamida (XIV).
- 4.3 Preparar la molécula de 4-aminopentil-1-dietilamina (novoldiamina) (I), utilizando prioritariamente materias primas de origen nacional.
- 4.4 Llevar a cabo la condensación de la 4,7-dicloroquinolina²⁵ (XX) con la molécula de novoldiamina obtenida en esta síntesis, realizando de esta manera la síntesis convergente de cloroquina (II).
- 4.5 Establecer una metodología que permita obtener la molécula de novoldiamina con un número mínimo de pasos, comparando las diferentes rutas de síntesis propuestas, con miras a una posible proyección industrial.

5. HIPOTESIS

El análisis retrosíntico de la molécula de novoldiamina (I) a sintetizar, sugiere que puede obtenerse a partir de una cadena lineal de 5 átomos de carbono con un carbonilo en posición 2 y el grupo dietilamino en posición 5, tal como puede sintetizarse la novolcetona (VII), por medio de una aminación reductiva; alternativamente puede pensarse su preparación a partir de una cetoamida como la molécula de N,N-dietilamino-4-oxopentanamida (XIV), por aminación reductiva de la cetona seguida de reducción del carbonilo de la amida. Una ruta alternativa de síntesis, parte de una molécula que contenga un carbonilo en posición 2 y en el carbono 5 un grupo saliente que pueda ser sustituido por el grupo dietilamino, seguido de aminación reductiva de la cetona

6. MATERIAL Y EQUIPO

6.1 MATERIAL

		DESCRIPCION
Matraces balón 1 boca	14/23	10, 25, 50, 100, 250 ml.
Matraces balón 2 bocas	14/23	50, 100, 250 ml.
Matraces balón 3 bocas	14/23	25, 50, 100 ml.
Matraces balón 1 boca	24/40	50, 100, 250, 1000 ml.
Matraces Erlenmeyer		25, 50, 125, 250, 1000 ml.
Vasos de precipitados		50, 100, 250, 1000 ml.
Probetas graduadas		10, 25, 50, 100, 250 ml
Pipetas graduadas		1, 5, 10 ml
Colector de destilación	14/23	
Colector de destilación	24/40	
Cabeza de destilación	14/23	
Cabeza de destilación	24/40	
Barras magnéticas		Varios tamaños
Columnas de cromatografía		" "
Embudos de filtración rápida		" "
Embudos Büchner		" "
Refrigerantes y desecadores		" "
Anillos de fierro		" "
Soporte universal		
Pinzas de tres dedos con muez		

6.2 SUSTANCIAS

6.2.1 SOLIDOS

Borohidruro de sodio	Merck
Carbonato ácido de potasio	"
Carbonato ácido de sodio	"

SUSTANCIAS (continuación)

DESCRIPCION

Celita	Aldrich
Cloruro de calcio	Merck
Cloruro de sodio	"
Florisil 60-100 m	Searle de México
Hidróxido de potasio	Merck
Hidróxido de sodio	"
Hidruro de sodio	Aldrich
Isopropóxido de aluminio	"
Nickel Raney	"
Sacarosa	Comercial
Sodio metálico	Aldrich
Sulfato de sodio anhidro	Merck
Yodo	"

6.2.2 LIQUIDOS

Acetato de etilo	Monterrey
Acetoacetato de etilo	Merck
Acetona	Monterrey
Acido clorhídrico	Merck
Acido sulfúrico	"
Benceno	Monterrey
Clorofomo	"
Cloruro de metileno	"
Cloruro de tionilo	Aldrich
Dietilamina	"
Dimetil sulfóxido	Merck
Dioxano	"
Etanol	Monterrey
Eter etílico	"

SUSTANCIAS (continuación)

DESCRIPCION

Eter de petróleo
Hidróxido de amonio
Hexano
Metanol
Tetrahidrofurano
Tolueno

Merck
"
Monterrey
"
"
Merck

6.3 EQUIPO

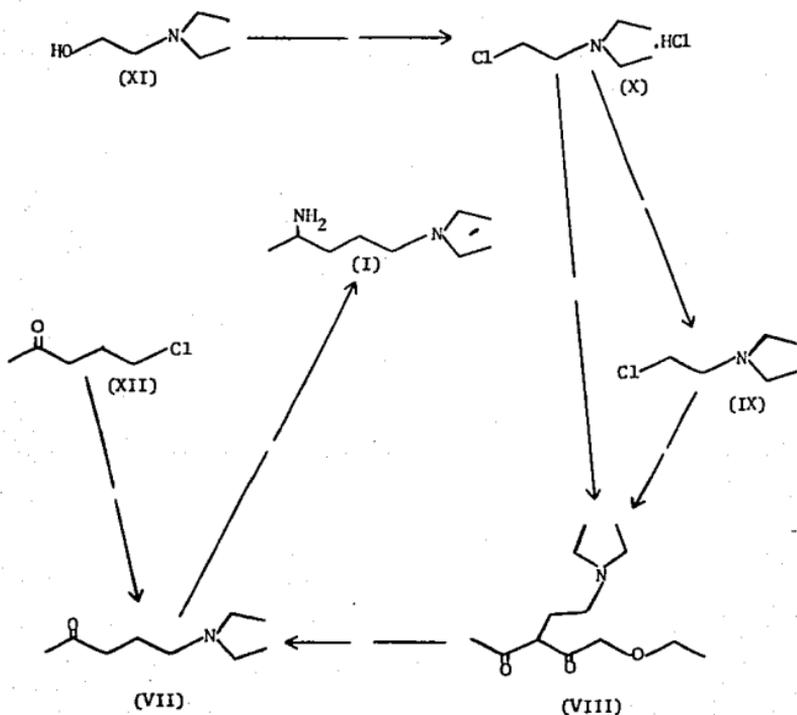
MODELO

Aparato para determinar punto de fusión
Balanza analítica
Balanza granataria
Bomba de alto vacío
Espectrofotómetro I.R.
Espectrofotómetro I.R.
Espectrofotómetro R.M.N.
Espectrofotómetro R.M.N.
Estufa de calentamiento
Lámpara de luz U.V.
Parrilla de calentamiento con agitación magnética
Rotavapor

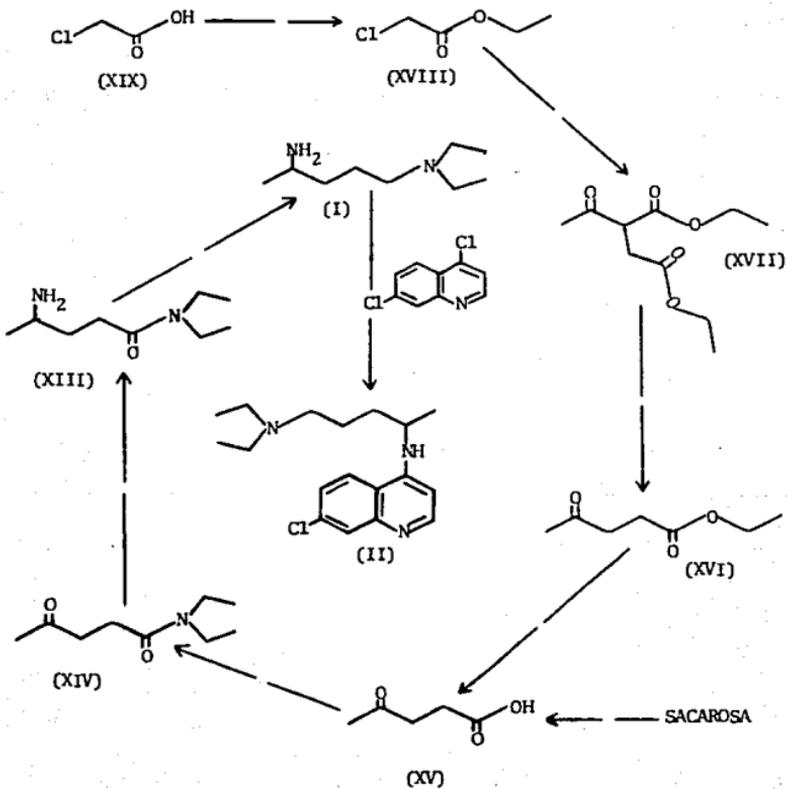
Electrothermal
Shimadzu L-160
Mettler PE-2000
Feli-Welch 1102
Perkin Elmer 599B
Pye Unicam SP-1050
Varian EM-390
Varian EM-360-L
Marsa HDP-334
UVS-11 60 Hz
Thermoline
R-Brinkmann

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 RUTAS DE SINTESIS PROPUESTAS



Continuación



7.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato electrothermal y no están corregidos. Los espectros de Infrarrojo (I.R.), se corrieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 599-B y en un Pye Unicam SP 1050; los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.), se obtuvieron con los instrumentos Varian EM 390 y Varian EM 360 L.

La cromatografía en capa fina se efectuó en cromatoplasas de sílica gel 60 F 254. Las purificaciones en columna se efectuaron empleando florisil 60-100 m como soporte.

El etanol, metanol, dioxano y benceno fueron secados y destilados de sodio. El tetrahidrofurano fue secado y destilado de hidruro de litio y aluminio. La dietilamina fue secada y destilada de hidróxido de potasio. En todos los casos el proceso fue realizado previo al uso del producto.

ABREVIATURAS

T.A. = temperatura ambiente, Rdt. = rendimiento, p.f. = punto de fusión, pp. = precipitado, sol. = solución, conc. = concentrado, sat. = saturado, Pel. = película, anh. = anhídrido, s. = singulete, d. = doblete, t. = triplete, q. = cuarteto, m. = multiplete.

-Monocloroacetato de etilo (XVIII)

En un matraz balón de 500 ml., equipado con agitación magnética y con condensador de reflujo, mezclar 100 g. (1.058 mol) de ácido monocloroacético, 185.2 ml. (3.113 mol) de etanol al 98 %, 9.2 ml. de ácido sulfúrico conc. y calentar a reflujo durante 36 hrs. Evaporar el disolvente en el rotavapor y destilar el residuo a presión reducida (68-70°C, 40 mmHg). Rdt. 89.0 g. (68.69 %; Lit.¹⁷ 76.68 %).

- I.R. Pel. (ν , cm^{-1}): 2940, 1720, 1170, 1110.

-Acetosuccinato de etilo (XVII)

En un matraz balón de 500 ml., equipado con agitación magnética, condensador de reflujo y embudo de adición, colocar 190 ml. (3.259 mol) de etanol absoluto, agregar 10.8 g. (0.469 mol) de sodio en pequeños trozos y calentar la mezcla a reflujo durante 15 min.; adicionar lentamente (en 20 min. aproximadamente) 67.0 g. (0.515 mol) de acetoacetato de etilo, manteniendo el reflujo. Enfriar la mezcla a 25-30°C y adicionar lentamente, durante 50 min., 58.0 g. (0.473 mol) de monocloroacetato de etilo (XVIII). Terminada la adición, calentar a reflujo durante 4.5 hrs. Enfriar la mezcla de reacción a T.A. y filtrar a vacío el NaCl formado, lavar el pp. con 2 porciones de etanol anhidro. Evaporar el disolvente en el rotavapor y destilar residuo a presión reducida (117-119°C, 5 mmHg), Rdt. 56.95 g. de XVII (55.36 %; Lit.¹⁸ 56-62 %).

-I.R. Pel. (ν , cm^{-1}): 2930, 1760, 1595, 1295, 1175, 1115.

-¹HR.M.N. CDCl_3 (τ , ppm): 1.25 (6H,M), 2.35 (3H,s), 2.95 (2H,d), 4.05 (1H,m), 4.20 (4H,m).

-Levulinato de etilo (XVI)

En un matraz balón de 100 ml. con dos bocas, equipado con agitación magnética, condensador de reflujo y termómetro, colocar 25 ml. de DMSO, 3.2 ml. (0.177 mol) de H_2O , 8 g. (0.137 mol) de NaCl y 20 g. (0.092 mol) de acetosuccinato de etilo (XVII), calentar a ebullición (132°C) durante 6 hrs. enfriar la mezcla a T.A. y agregar 80 ml. de sol. sat. de NaCl; extraer el producto con 4 porciones de 50 ml. de acetato de etilo, juntar los extractos orgánicos y secar con Na_2SO_4 anh., filtrar a vacío y eliminar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (70-72°C, 5 mmHg). Rdt. 7.0 g. de XVI (52.60 %).

-I.R. Pe_l . (ν, cm^{-1}): 2930, 1690, 1350, 1175, 1025.

- 1H R.M.N. $CDCl_3$ (τ ppm): 1.30 (3H,t), 2.15 (3H,s), 2.70 (4H,m), 4.10 (2H, q).

-Acido levulinico (XV)

En un matraz balón de 100 ml., equipado con agitación magnética y condensador de reflujo, mezclar 10 g. (0.069 mol) de levulinato de etilo (XVI) y 32 ml. de HCl conc., agitar por 22 hrs. a T.A.-Eliminar el exceso de HCl y H_2O en el rotavapor; al residuo, un líquido viscoso, agregar 20 ml. de sol. sat. de NaCl y extraer con cuatro porciones de 25 ml. de éter etílico. Juntar los extractos orgánicos y secar con Na_2SO_4 anh. filtrar a vacío y evaporar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (105-109°C, 5 mmHg). Para obtener el producto puro redestilar a presión reducida (122-125°C, 5 mmHg). Rdt. 1.39 g. de XV (17.13 %), p.f. 33-35°C (p.f. Lit.²⁰ 33-35°C).

-Acido levulfnico (XV)

En un matraz balón de 2000 ml., equipado con agitación magnética y condensador de reflujo, colocar 1000 ml. de H₂O, 500 g. (1.46 mol) de saca rosa y 250 ml. de HCl. conc. Calentar a reflujo por 30 hrs. Enfriar a T.A. y filtrar a vacío el sólido formado; lavar el pp. con 250 ml. de H₂O. Colocar el filtrado en un recristalizador y evaporar el líquido por medio de un baño maría durante 9-10 hrs., depositar el residuo (sólido pastoso) en un equipo Soxhlet y extraer con éter etílico durante 12-13 hrs. Secar la fase etérea con Na₂SO₄ anh., filtrar a vacío y evaporar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo (líquido viscoso) a presión reducida (90-95°C, 5 mmHg), redestilar a presión reducida (126-127°C, 5 mmHg). Enfriar el destilado hasta que cristalice. Rdt. 36.00 g. de XV (7.2 %, Lit.²¹ 22.00 %), p.f. 34-35°C (Lit.²⁰ 33-35°C).

-I.R. Pel. (ν , cm⁻¹): 3450-2750 (ancha), 1640, 1380, 1200.

(Espectro No. 1, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl₃ (τ , ppm): 2.12 (3H,s), 2.52 (6H,m) (Espectro No.2 ¹HRMN)

-N,N-dietilamino-4-oxopentanamida (XIV)

En un reactor de acero inoxidable de 250 ml., equipado con agitación magnética y manómetro de 5000 lb/in², mezclar 15.00 g. (0.1293 mol) de ácido levulfnico y 15.00 g. (0.2054 mol) de dietilamina. Calentar la mezcla a 250-260°C por 10 hrs. Enfriar a T.A. y disolver con 50 ml. de MeOH, eliminar el disolvente; el exceso de dietilamina y el H₂O formada, en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (112-115°C, 5 mmHg). Rdt. 10.04 g. de XIV (45.41 %, Lit.²² 50.00 %)

-I.R. Pel. (ν , cm⁻¹): 2930, 1710, 1650. (Espectro No. 3, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl₃ (τ , ppm): 1.06 (6H,m), 2.10 (3H,s), 2.60 (4H,m), 3.32 (4H,t) (Espectro No. 4, ¹HR.M.N.)

- 4-amino-N,N-dietilpentanamida (XIII)

En un reactor de acero inoxidable de 1000 ml., equipado con manómetro de 1000 lb/in², válvula de alta presión y agitador magnético, colocar 40 ml. de MeOH anh., conteniendo 1.44 g. de NH₃ gaseoso, adicionar 2 g. (17.7 mmol) de XIV y una cantidad catalítica de Níquel Raney (previamente activado con 3 lavados de MeOH). Desplazar el aire con H₂, repetir la operación 2 veces mas y finalmente mantener la presión en 170 lb/in², calentar la mezcla de reacción en baño maría a 70-80°C durante 5 hrs. disminuir la presión y temperatura a condiciones ambientales. Extraer con 50 ml. de MeOH y filtrar a vacío sobre celita, eliminar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (105-107°C, 5 mmHg). Rdt. 1.783 g. de XIII (89.15 %, Lit.²² 98.00 %).

-I.R. Pel. (ν , cm⁻¹): 3380, 3350, 2960, 1650 (ancha), 1100.

(Espectro No. 5, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl₃ (τ , ppm): 0.80 (9H,m), 1.20-1.80 (2H,m), 2.00-2.30 (2H,m)
2.80 2.80 (1H,m), 3.10 (4H,q). (Espectro No. 6, ¹HR.MN)

- 4-aminopentil-1-dietilamina (novoldiamina) (I)

En un matraz balón con tres bocas, equipado con agitación magnética, condensador de reflujo, llave de paso para N₂, termómetro, septum y mantenido sobre baño de hielo-H₂O; colocar 0.1352 g. (3.564 mmol) de LiAlH₄, purgar con N₂, agregar a través del septum, por medio de una jeringa, 3 ml. de THF anh. y 0.1595 g. (0.927 mmol) de XIII; realizar la adición de este último reactivo lentamente. Calentar la mezcla sobre baño de aceite a 68°C (temperatura interna 63°C) durante 4 hrs; mantener la atmósfera de N₂. Enfriar a T.A. y agregar gota a gota, 15 ml. de acetato de etilo; cuidar de que la temperatura no exceda de 10°C (controlar por medio de baño de hielo-H₂O), agregar 10 ml. de MeOH. Filtrar la mezcla a vacío sobre celita, evaporar el disolvente en el rotavapor. Disolver el residuo en CH₂Cl₂, secar

con Na_2SO_4 anh. y filtrar, evaporar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (5 mmHg) en un equipo Hickman. Rdt. 0.104 g. de I (78.78 %).

-Clorhidrato de 2-cloroetildietilamina (novolid HCl) (X)

En un matraz balón de 100 ml. con dos bocas, equipado con condensador de reflujo, embudo de adición y agitación magnética, disolver 10.00 g. (85 mmol) de dietil aminoetanol (XI) en 30 ml. de benceno anh. Enfriar a -10°C (mezcla hielo-NaCl) y agregar gota a gota 12.50 g. (0.105 mol) de SOCl_2 en 15 ml. de benceno anh., de tal manera que la temperatura no exceda de 10°C Una vez terminada la adición calentar a reflujo durante 4 hrs. Evaporar el disolvente y el exceso de SOCl_2 en el rotavapor. Recristalizar, el residuo sólido obtenido, en EtOH anh. Rdt. 12.24 g. de X (83.30 %, Lit.²³ 96.00%). p.f. $206-207^\circ\text{C}$ (Lit.²³ $206-207^\circ\text{C}$)

-2-cloroetildietilamina (novolid) (IX)

En un matraz Erlenmeyer de 125 ml., disolver 12.00 g. (0.070 mol) de X en 23 ml. de H_2O fría e introducir la sol. en baño de hielo, adicionar una mezcla de 12.00 g (0.214 mol) de KOH y 2 ml. (0.015 mol) de sol. acuosa al 30.00 % de NaOH y 10 ml de H_2O fría; procurar que la temperatura no exceda de 5°C . Mantener en agitación durante 15 min. y después agregar 12 ml. de benceno, manteniendo la agitación por 20 min. a T.A. Separar el extracto orgánico mediante un embudo de separación, la fase acuosa es extraída 3 veces más con porciones de 15 ml de benceno. Secar la fase bencénica con CaCl_2 anh., filtrar a vacío. Evaporar el disolvente en el rotavapor. Rdt. 6.24 g. de IX (66.00 %).

$^1\text{HR.M.N. CDCl}_3$ (τ , ppm): 1.00 (6H,t), 2.60 (4H,q), 2.80 (2H,t), 3.50 (2H,t)
(Espectro No. 7, $^1\text{HR.M.N.}$)

-5-dietilamino-3-etoxicarbonil-2-pentanona (novoléster) (VIII)

En un matraz balón de 100 ml. con tres bocas, equipado con dos condensadores de reflujo con sus respectivas trampas de humedad y un termómetro, mezclar 7.18 g. (0.055 mol) de acetoacetato de etilo con 35 ml. de benceno anh., agregar a T.A. 1.06 g. (0.046 at. mol) de Na en pequeñas porciones. Calentar a una temperatura de 50-55°C por medio de un baño de aceite y adicionar lentamente una sol. de 5 g. (0.370 mol) de IX en 12 ml. de benceno anh., mediante un embudo de adición colocado sobre uno de los condensadores y en el cual pasa un flujo de H₂O precalentada a 65°C. lavar el sistema de adición con 5 ml. de benceno anh. Calentar la mezcla total a reflujo durante 2.5 hrs. Enfriar a T.A. y filtrar a vacío sobre una capa de celita, para eliminar el NaCl formado. Evaporar el disolvente y el exceso de IX en el rotavapor. El residuo es un líquido de color ligeramente amarillo, el cual puede utilizarse sin purificación²⁴ en la siguiente etapa. Rdt. 8.4 g. de novoléster (94.5 %)

-I.R. Pel. (ν , cm⁻¹): 2980-2800, 1720, 1700, 1250, 1220, 1170, 1090.

(Espectro No. 8, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl₃ (τ , ppm): 0.96 (6H,t), 1.30 (3H,t), 2.30 (3H,s), 2.90-1.70 (8H,m), 3.50 (1H,m), 4.20 (2H,q)

(Espectro No. 9, ¹HR.M.N.)

-5-dietilamino-2-pentanona (novolcetona) (VII)

En un matraz balón de 100 ml. con dos bocas, equipado con agitación magnética, condensador de reflujo y embudo de adición, mezclar 7.00 g. (0.030 mol) de VIII y 20 ml. de H₂O, enfriar en baño de hielo y agregar gota a gota, 6.54 g. (0.067 mol) de H₂SO₄ conc. Calentar a reflujo la mezcla durante 10 hrs. Enfriar a T.A. y adicionar gota a gota, una sol. de NaOH al 30 % hasta pH 11. Extraer la mezcla con 4 porciones de 40 ml. de bence-

no, secar la fase orgánica con CaCl_2 anh. y filtrar a vacío. Eliminar el disolvente en el rotavapor. Destilar a presión reducida (77-79°C, 5 mmHg). Rdt. 3.117 g. de VII (65.19 %, Lit.²⁴ 71.00 %).

-I.R. Pel. (ν , cm^{-1}): 2960-2800, 1700, 1200, 1100.
(Espectro No. 10, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl_3 (τ , ppm): 1.00 (6H,t), 1.70 (2H,ss), 2.16 (3H,s), 2.35-2.80 (8H,m) (Espectro No. 11, ¹HR.M.N.)

-4-aminopentil-1-dietilamina (novoldiamina) (I)

Burbujear NH_3 gas (pasado por trampa de KOH) en 25 ml. de MeOH anh. hasta obtener 2.40 g. (0.141 mol) más del peso inicial del MeOH. Introducir esta sol. en un reactor de acero inoxidable de 1000 ml. equipado con a gitación magnética, manómetro de 1000 lb/in² y válvula de alta presión, agregar 5 g. (30 mmol) de VII y una cantidad catalítica de Nickel Raney (activado previamente con 3 lavados de MeOH). Desplazar el aire del reactor con N_2 , y éste a su vez por H_2 hasta alcanzar una presión de 170 lb/in². Calentar el reactor por 5 hrs. en baño maría a 70-80°C elevándose la presión a 180 lb/in². Después de este tiempo disminuir la presión y la temperatura a condiciones ambientales y disolver con 50 ml de MeOH; filtrar a vacío sobre una capa de celita. Eliminar el disolvente en el rotavapor y destilar el residuo a presión reducida (73-75°C, 5 mmHg; Lit.²⁴ 70-71°C, 5 mmHg) Rdt. 4.28 g. de I (84.95 %; Lit.²⁴ 90-92 %)

-I.R. Pel. (ν , cm^{-1}): 3400-3150, 3000-2800, 1650, 1600
(Espectro No. 12, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl_3 (τ , ppm): 1.00 (6H,t), 1.20-1.80 (7H,m), 2.20-2.70 (6H,m), 3.00 (3H,m). (Espectro No. 13 ¹HR.M.N.)

-7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-quinolina (cloroquina) (II)

En un matraz balón de 25 ml., equipado con condensador de reflujo y agitación magnética, mezclar 5 g. (25 mmol) de 4,7-dicloroquinolina²⁵(XX) y 8.75 g. (55 mmol) de I. Calentar la mezcla de reacción, con agitación vigorosa, a 175°C por medio de un baño de aceite durante 4.5 hrs. Enfriar a T.A. el líquido viscoso de color amarillo y transferirlo a un embudo de separación con 15 ml. de éter etílico y 15 ml. de una sol. acuosa conteniendo 2.12 g de KOH. Agitar vigorosamente, agregar 20 ml. más de éter y separar las fases; extraer la fase acuosa con 3 porciones más de 35 ml. de éter, juntar los extractos etéreos y lavarlos con 2 porciones de H₂O de 20 ml. Secar la fase orgánica con CaCl₂ anh. filtrar a vacío y evaporar el disolvente en el rotavapor. Redisolver el residuo en CH₂Cl₂ y secar con CaCl₂ anh. filtrar a vacío y evaporar el disolvente en el rotavapor. Enfriar a 0°C para solidificar el residuo viscoso amarillo. Recritalizar de benceno-hexano. Rdt. 6.36 g de XX (65.00 %, Lit.²⁶ 74.00 %), p.f. 80-83°C (Lit.²⁰ 87°C).

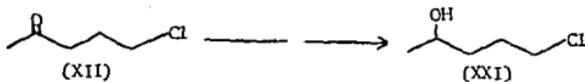
-I.R. Pel. (ν , cm⁻¹): 3250, 2980-2860, 1570, 1450, 1390, 1110, 840.
(Espectro No. 14, I.R.)

-¹HR.M.N. CDCl₃ (δ , ppm): 1.00 (6H,t), 1.20 (3H,d), 1.20-1.80 (4H,m), 2.20-2.280 (6H,m), 3.60 (1H,m), 5.50 (1H,d), 6.40 (1H,d), 7.20 (1H,d), 7.70 (1H,d), 7.90 (1H,d), 8.43 (1H,d)
(Espectro No. 15, ¹HR.M.N.)

-5-cloro-2-pentanol (clorhidrina) (XXI)

En un matraz balón de 100 ml., equipado con agitación magnética, condensador de reflujo y embudo de adición, colocar 37.5 ml (0.111 mol) de isopropóxido de aluminio 3 molar en isopropanol. Calentar la sol. a ebullición y agregar, a través del embudo de adición, 6.025 g. (50 mmol) de XII.

Transformar rápidamente el reflujo en destilación para eliminar la acetona que se forma y adicionar 10 ml. de isopropanol. La reacción se lleva a cabo en 45-50 min. Eliminar el disolvente en el rotavapor a una temperatura de 35-40°C y verter el residuo en una mezcla de 20 g. de hielo y 15 ml. de HCl conc., cuidando que la temperatura no exceda los 50°C. Enfriar a T.A. y filtrar la mezcla de reacción a vacío y extraer la sol. resultante con 6 porciones de éter etílico. Juntar los extractos orgánicos y lavar con sol. sat. de $MgSO_4$ hasta pH 6.5. Secar la sol. etérea con Na_2SO_4 anh., filtrar a vacío y evaporar el disolvente en el rotavapor. Destilar el residuo a presión reducida (66°C, 5 mmHg). Rdt. 3.989 g. de XXI (65.00 %, Lit.²⁷ 72.0 %).



-I.R. $PeI.$ (ν, cm^{-1}): 3300, 2980-2920, 1100

-¹H.R.M.N. $CDCl_3$ (τ, ppm): 1.00-1.40 (3H,m), 1.60-2.00 (4H,m), 3.30-3.90 (3H,m), 5.00 (1H,s).

8. DISCUSION DE RESULTADOS

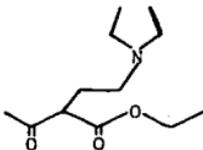
La novoldiamina (I), es una diamina que contiene 5 átomos de carbono. Un análisis retrosintético indica que su preparación debe ser a partir de una molécula que contenga los 5 átomos de carbono y efectuar modificaciones de grupos funcionales que conduzcan a la novoldiamina.

Basándose en esta idea, se pensó en los siguientes precursores de la molécula: La novolcetoamida (XIV) y la novolcetona (VII).

La novolcetona puede ser preparada a partir de dietilamino etanol (XI) Este compuesto fue transformado en clorhidrato de 2-cloroetildietilamina (X), al tratarlo con SOCl_2 en benceno anh. obteniendo un Rdt. de 83.30 % de producto recristalizado, que fue identificado por su p.f., el cual correspondió al reportado en Lit.²³ El Rdt. de 83.30 % es un poco más bajo que el reportado por Giral F. y Cascajares M.L.²³ que es de 98.00 %.

El siguiente paso de este proceso consistió en obtener la molécula de 5-dietilamino-3-etoxicarbonil-2-pentanona (VIII). Para la preparación de este intermediario existían, a su vez, dos rutas reportadas en la Lit. La elegida en primera instancia propone que VIII puede ser obtenido directamente del Clorhidrato de 2-cloroetildietilamina sintetizado en el paso anterior al tratarlo con acetoacetato de etilo, utilizando como base 2 equivalentes de etóxido de sodio. De dicho proceso se reporta Rdt. de 80-90 % de VIII como producto crudo.²³ Sin embargo, al realizar esta técnica los resultados obtenidos fueron totalmente negativos ya que nunca se pudo obtener el producto deseado.

VIII



5-dietilamino-3-
etóxicarbonil-2-
pentanona

Debido a los resultados obtenidos se pensó que tal vez con modificaciones a la técnica realizada se pudiera llevar a cabo la reacción. Las modificaciones que se llevaron a cabo para la obtención de VIII, se resumen en la tabla No. 1

Tabla No. 1 Condiciones de reacción para obtener VIII

No. de ensayo	acetoacetato de etilo (eq. mol)	2-cloroetil dietilamina (eq. mol)	Base (eq. mol)	Disolvente (ml)	T (°C)	t (h)	Resultados
1	0.425 g (1.0)	clorhidrato 0.560 g (1.0)	EtONa (2.0)	EtOH (10)	71	10	Materia prima + subproductos
2	0.850 g (1.0)	clorhidrato 1.120 g (1.0)	MeONa (2.0)	MeOH (10)	63	8	Materia prima + subproductos
3	0.850 g (1.0)	clorhidrato 1.120 g (1.0)	EtONa (2.2)	EtOH (18)	71	8	Materia prima + subproductos
4	0.850 g (1.0)	clorhidrato 1.120 g (1.0)	EtONa (2.5)	EtOH (18)	71	16	Materia prima + subproductos
5	0.120 g (1.25)	base libre 0.100 g (1.0)	EtONa (1.0)	EtOH (6)	71	8	Materia prima + subproductos
6	3.00 g (1.0)	base libre 3.17 g (1.0)	NaH (1.5)	dioxano (50)	95	6	Materia prima + subproductos
7	3.00 g (1.0)	base libre 3.17 g (1.0)	Na (1.0)	benceno (15)	74	3	Materia prima + subproductos

Después de analizar los resultados mostrados en la tabla anterior, se optó por seguir una metodología alternativa. Esta fue reportada por Greene W.L.²⁴ y es semejante a las condiciones establecidas en la alternativa No. 7 anteriormente señalada, sin embargo, se diferencía en un punto que aparentemente no representaba mucha importancia, esta variación consiste en generar el carbanión del acetoacetato de etilo con Na en benceno anh. a ebullición y agregar la 2-cloroetil dietilamina a la misma temperatura. Esta pequeña modificación tuvo el efecto de lograr que la reacción se llevara a cabo obteniendo un Rdt. de 94.50 % de producto crudo que no es necesario purificar²⁴ para realizar la siguiente etapa del proceso, es decir, la obtención de uno de los intermediarios clave de esta ruta: La novolcetona (VII)

La novolcetona se obtuvo a través de un procedimiento de hidrólisis-descarboxilación de VIII en medio acuoso con H₂SO₄ a reflujo y posterior neutralización, en un Rdt. de 65.19 % de producto purificado a presión reducida (77-79°C, 5 mmHg), que comparado con el reportado en Lit.²⁴ (71.00 %) resulta bueno. Este compuesto se identificó a través de sus espectros de I.R. (No. 10) y ¹HR.M.N. (No. 12).

En el espectro de I.R. correspondiente, se puede observar la desaparición de la señal a 1725 cm⁻¹ que corresponde al grupo éster y sólo se observa la señal bien definida de la cetona alifática a 1700 cm⁻¹.

Por lo que se refiere al espectro de ¹HR.M.N. se pueden analizar los siguientes cambios: Desaparece la señal correspondiente al metino a 3.5 ppm y aparece en su lugar la señal del metileno a 1.70 ppm, adicionalmente, desaparecen las señales debidas al etilo del éster a 1.30 y 4.20 ppm respectivamente.

El siguiente paso consistió en obtener el producto deseado: La novol diamina, a partir del intermediario anterior, lo cual se llevó a cabo a través de una amino-reducción, en la que las condiciones de reacción fueron establecidas en función del equipo con que se contaba en el momento de llevar a cabo el proceso. Se empleó como disolvente MeOH anh. al cual

se le burbujeó Ni_3 gas pasado por trampa de KOH, hasta alcanzar una relación de 4.7:1.0 con respecto a VII. Se colocó la mezcla en un reactor de acero inoxidable de 1000 ml., catalizando la reacción con Nickel Raney (previamente activado) y se llevó a una presión de 170 lb/in² con H_2 , calentando a 70-80°C para obtener una presión final de 180 lb/in². Cabe señalar que esta reacción se encuentra reportada para realizarse a presiones del orden de 550-600 lb/in². Sin embargo, a pesar de esto, se obtuvo, bajo las condiciones realizadas, un Rdt. de 84.95 % de producto purificado por destilación (73-75°C, 5 mm Hg), que comparado con el reportado en Lit.²⁴ a condiciones infinitamente más drásticas, resulta excelente.

El producto se identificó a través de su espectroscopía. Las señales importantes para el espectro de I.R. (No. 12) comparadas con el de la materia prima (VII) fueron: La desaparición de la señal de cetona observada a 1700 cm^{-1} y la aparición de la señal de amina primaria observada a 3300 cm^{-1} en conjunto con la señal de alargamiento de N-H a 1630 cm^{-1} .

En el espectro de ¹HR.M.N. aparece una señal a 2.90 ppm como doblete, debida al metino y desaparece la señal a 2.16 ppm que era originada por el metilo alfa a la cetona.

Después de haber obtenido I por la anterior ruta sintética propuesta, se inició la síntesis de este compuesto por una ruta alternativa.

En este segundo camino el intermediario importante a obtener era la novolcetoamida (XIV). Esta ruta se inició con la obtención del monocloroacetato de etilo (XVIII), compuesto que fue sintetizado a partir de la esterificación del ácido monocloroacético (XIX) con EtOH y H_2SO_4 en reacción que se llevó a cabo en 36 hrs. para obtener XVIII en un Rdt. de 68.69 % (Lit.¹⁷, 76.68 %) de producto purificado a presión reducida (68-70°C, 5 mmHg).

En el siguiente paso de esta ruta, se obtuvo el acetosuccinato de etilo (XVII) a través de la generación inicial del carbanión del acetoacetato de etilo con etóxido de sodio a temperatura de reflujo por 15 min. Posteriormente se adicionó XVIII incrementando la temperatura y terminada la adición, se prosiguió el reflujo durante 4.5 hrs.

Esta metodología permitió obtener a XVII en un rendimiento de 55.36 %

(Lit.¹⁸ 56-60 %) purificado a presión reducida (117-119°C, 5 mmHg).

Este compuesto fue identificado a través de sus espectros de I.R. y ¹HR.M.N.

El compuesto derivado de XVII en el siguiente paso del proceso fue el levulinato de etilo (XVI), el cual se sintetizó a través de la adaptación de una técnica de descarboxilación de beta ceto ésteros en DMSO con NaCl en presencia de cantidades catalíticas de H₂O, refluendo a 132°C durante 6 hrs., lo cual condujo a la obtención de XVI en un Rdt. de 52.60 % de producto purificado a presión reducida (70-72°C, mmHg). Este compuesto, como en los casos anteriores, fue caracterizado a través de su espectroscopía de I.R. y ¹HR.M.N.

La continuación de esta ruta consistió en obtener el ácido levulínico (XV) a partir de XIV, por una hidrólisis en medio ácido (HCl) a T.A. con agitación durante 22 hrs. en un Rdt. de 17.13 % de producto purificado por doble destilación a presión reducida (105-109°C y 122-125°C, 5 mmHg respectivamente) que es necesaria para obtener un producto de buena pureza, después de la segunda destilación el compuesto cristalizó fácilmente teniendo un p.f. de 33-35°C (Lit.²³ 33-35°C).

Debido principalmente al bajísimo Rdt. tenido en esta última reacción y en general al bajo Rdt. global de esta vía, se prefirió seguir una ruta alternativa que, al menos en teoría, lucía altamente atractiva, ya que XV podía ser obtenido en un sólo paso y las materias primas utilizadas eran de costo mucho menor que en el primer procedimiento empleado.

Esta metodología alterna parte de un producto natural como lo es la sacarosa comercial, esta materia prima es tratada en sol. ácida (HCl al 7.6 %) a reflujo durante 30 hrs., al término de este tiempo se elimina el residuo carbonizado producido, por filtración a vacío, y la sol. obtenida es llevada a sequedad en un recrystalizador por medio de un baño maria. El sólido pastoso producido en el paso anterior es colocado en un equipo Soxhlet y se extrae con éter etílico hasta agotamiento, a continuación se separa el disolvente empleado en la extracción y el crudo obtenido (líquido altamente viscoso) se destila a presión reducida (90-95°C, 5mmHg), la frac--

ción principal de esta primera destilación es destilada nuevamente a presión reducida (126-127°C, 5 mmHg) para obtener un producto que cristaliza fácilmente por enfriamiento y que tiene un p.f. de 34-35°C (Lit.²¹ 33-35°C) en un Rdt. de 7.2 %. Es necesario mencionar que para este proceso el Rdt. reportado en Lit.²¹, bajo las condiciones mencionadas, es 22 %. Sin embargo, al revisar los cálculos con el peso obtenido en dicho reporte, esta Rdt. es realmente del 14 %. A pesar de ello la técnica resulta bastante atractiva, a reserva de optimizar los Rdts., pues se puede establecer como una vía de aprovechamiento industrial para un producto natural que se produce en grandes cantidades en nuestro país.

Por otro lado, analizado desde el punto de vista de la síntesis en cuestión, resulta que, a pesar de su bajo Rdt., es una alternativa ventajosa a la anteriormente propuesta ya que las materias primas utilizadas son de bajo costo y además algunas de ellas (éter etílico) son recuperables en una alta proporción. La desventaja principal de este procedimiento es la eliminación del H₂O en el cual se lleva a cabo la reacción, ya que sus propiedades fisicoquímicas la hacen requerir de grandes cantidades de energía para su eliminación.

El compuesto obtenido fue identificado por su espectroscopía de I.R. (No. 1) y ¹HR.M.N. (No. 2).

El siguiente compuesto obtenido en esta ruta lo constituye un intermediario clave para esta síntesis: La N,N-dietilamino-4-oxopentanamida (XIV). La síntesis de este compuesto se realizó calentando a 250°C cantidades equivalentes en peso de XV y dietilamina, en sistema cerrado que generó aproximadamente 200 lb/in² de presión, durante 10 hrs. Al término de este tiempo se elimina el exceso de amina agregada y el H₂O formada en la reacción. El producto fue purificado por destilación a presión reducida (112-115°C, 5 mmHg) para obtener un Rdt. de 45.41 % (Lit.²² 50.00 %), el cual fue identificado por su espectroscopía de I.R. (espectro No. 3) y ¹HR.M.N. (espectro No. 4).

Para el espectro de I.R., se puede observar las siguientes señales

importantes: La desaparición de la señal del OH del carboxilo del ácido levulínico y la aparición de una señal en 1717 cm^{-1} para la amida terciaria.

En lo que se refiere al espectro de $^1\text{HR.M.N.}$ se observa la aparición de señales a 1.06 ppm y 3.35 ppm correspondientes a los etilos unidos a la amida.

Otro importante intermediario generado en el transcurso de esta síntesis lo constituye la 4-amino-N,N-dietilpentanamida (XIII) que se obtuvo a partir de XIV, por medio de una aminación reductiva, realizada a 180 lb/in^2 con una mezcla de $\text{NH}_3\text{-MeOH}$, H_2 y Nickel Raney como catalizador, ca lentando durante 5 hrs. a $70\text{-}80^\circ\text{C}$. El producto obtenido fue purificado por destilación ($105\text{-}107^\circ\text{C}$, 5 mmHg) y dió un Rdt. de 89.15% (Lit.²² 98.00%).

De manera semejante a como ocurrió en la obtención de I, anteriormente descrita, esta reacción se encontraba reportada para llevarse a cabo en condiciones mucho más drásticas: $550\text{-}600\text{ lb/in}^2$. Sin embargo, bajo las condiciones propuestas en este trabajo se logró obtener un excelente Rdt. de XIII que es ligeramente inferior al reportado en Lit.²²

Este producto se identificó por medio de sus espectros de I.R. (No.5) y $^1\text{HR.M.N.}$ (No.6).

Para el espectro de I.R., se observó una señal a 3350 cm^{-1} correspondiente a la amina primaria y la desaparición de la señal a 1720 cm^{-1} del carbonilo de la cetona.

Por lo que respecta al espectro de $^1\text{HR.M.N.}$, ya no se observa la señal a 2.20 ppm debida al metilo alfa al carbonilo y aparece un sexteto distorsionado a 2.80 ppm para el protón base del amino.

El último producto obtenido por esta vía, fue la novoldiamina, sínte sis que se llevó a cabo a través de la reducción del carbonilo de la amida en XIII, por medio de LiAlH_4 en THF anh. y atmósfera de N_2 en sistema cerrado, calentando a reflujo durante 4 hrs. La reacción se inhibe agregando acetato de etilo gota a gota con posterior adición de MeOH. Se elimi

nan los disolventes y se purifica por destilación a presión reducida (5 mmHg) en un equipo Hickman, para obtener un Rdt. de 78.78 % de I.

La identificación se llevó a cabo a través de su espectroscopía respectiva. Para este caso sólo se compararon los espectros obtenidos para este compuesto con los respectivos espectros de I.R. y ¹HR.M.N. logrados para la síntesis de I por la vía anterior.

Una tercera vía de síntesis propuesta parte de 5-cloro-2-pentanona (XII). En la Lit.²⁷ se encontraron 2 posibles alternativas para lograr reaccionar la obtención de I. La primera de ellas consistía en tratar directamente a XII con dietilamina para lograr la sustitución del cloro por el grupo dietilamino, lo que conducía inicialmente a la obtención directa de VII, producto al que posteriormente se le aplicaría la metodología de aminación-reducción ya descrita para obtener I. La característica de buen grupo saliente del cloro, permitía suponer que la reacción de sustitución podría realizarse. Sin embargo, en la práctica ello resultó menos fácil de lo que se esperaba pues al realizarla no se obtiene el producto deseado. Elderfield y col.²⁷ mencionan esta transformación sin proporcionar datos experimentales de ella.

Debido a los problemas que surgieron para la obtención del producto buscado, se intentó realizar modificaciones a la técnica inicialmente propuesta. Estas alternativas son resumidas en la tabla No. 2

Tabla No. 2 Condiciones de reacción para obtener VII

No. de ensayo	cloropentanona (eq. mol)	dietil amina (eq. mol)	disolvente (ml.)	tipo de sistema	T (°C)	t (h)	resultados
1	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	-----	abierto	49	8	materia prima
2	0.8937 g (1.0)	5.90 g (10.8)	-----	abierto	49	8	materia prima
3	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	-----	cerrado	70	10	materia prima subproductos

Tabla No. 2 Continuación

No. de ensayo	cloropen tanona (eq. mol)	dietil amina (eq. mol)	disolvente (ml)	tipo de sistema	T (°C)	t (h)	resultados
4	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	-----	cerrado	100	8	materia prima subproductos
5	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	-----	abierto	25	360	materia prima subproductos
6	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	dioxano	cerrado	100	8	materia prima subproductos
7	0.8937 g (1.0)	2.95 g (5.4)	dioxano	cerrado	100	16	materia prima subproductos

A pesar de las modificaciones indicadas de la reacción, solo se obtuvo materia prima más el producto de ciclización: 2-metil dihidrofurano, pero en ningún momento se obtuvo el producto buscado.

Debido al fracaso de obtener VII por la metodología anteriormente descrita se utilizó la segunda alternativa descrita por Elderfiel y col.²⁷

En esta técnica, el carbonilo en la posición de la clorocetona se reduce con isopropóxido de aluminio 3 molar para dar 5-cloro-2-pentanol (XXI), con eliminación progresiva de la acetona formada en la reacción.

La purificación se realizó por destilación a presión reducida (66°C, 5 mmHg) obteniendo un Rdt. de 65.15 % (Lit.²⁷ 70-76 %).

El compuesto fue identificado por su espectroscopía de I.R. y ¹HR.M.N.

A continuación se buscó realizar la aminación de la clorhidrina, mezclándola con dietilamina en proporción molar de 1:5.4 y agitando a T.A. por 8 hrs. Al término de este tiempo se observó que la reacción no se había desplazado, nuevamente se procedió a realizar modificaciones que se resumen en la tabla No. 3

Tabla No. 3 Condiciones de reacción para obtener XXI

No. de ensayo	cloropentanol (eq. mol)	diethylamina (eq. mol)	disolvente	tipo de sistema	T (°C)	t (h)	resultados
1	1.00 g (1.0)	3.30 g (5.4)	-----	abierto	25	8	materia prima
2	1.00 g (1.0)	3.30 g (5.4)	-----	abierto	25	240	materia prima + 2-metil THF
3	1.00 g (1.0)	3.30 g (5.4)	-----	cerrado	60	6	materia prima + 2-metil THF
4	1.00 g (1.0)	6.60 g (10.8)	-----	cerrado	100	6	materia prima + subproductos
5	1.00 g	3.30 g	dioxano	cerrado	100	8	materia prima + subproductos

En vista de los resultados negativos obtenidos, esta vía también fue abandonada.

Dado que anteriormente se había logrado obtener la novoldiamina, el paso siguiente consistió en hacer la reacción de esta molécula con la 4,7-dicloroquinolina compuesto obtenido en un proceso paralelo de síntesis²⁵, llevado a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N.³⁵

La condensación de ambos productos se realizó calentando la mezcla de reacción a 175°C por espacio de 4.5 hrs. con posterior extracción y purificación del crudo por recristalización en una mezcla de benceno-hexano (3:2) obteniéndose un Rdt. de 65.00 % de producto recristalizado con p.f. 80-83° C (Lit.²⁶ 74.00 %, p.f. 87°C). Cabe señalar que en este paso el punto crítico fue la purificación, pues a pesar de que se intentaron diversos métodos, no pudo en ningún momento obtenerse el producto 100 % puro, lo cual se puede apreciar por el abatimiento del p.f. del producto final.

El contaminante fundamental es el exceso de I, presente al final de la reacción. A pesar de este problema, se pudo llevar a cabo la identificación de II por espectroscopia, mostrada en los espectros No. 14 (I.R.) y 15 (¹HR.M.N.) los cuales resultan semejantes a los reportados en Lit.

9. CONCLUSIONES

9.1 Se logró obtener la novoldimina a través de dos rutas principales

En la técnica que hace uso del novoléster, el rendimiento global obtenido no se aleja mucho del reportado a nivel industrial, por lo que se podría considerar como un proceso viable de ser optimizado para ser llevado a una escala mayor que permitiera su aprovechamiento en laboratorios de farmoquímicos nacionales. La segunda vía de síntesis, que parte de sacarosa, resulta especialmente atractiva por varias razones:

- Se parte de una materia prima de alto nivel de producción en México, como lo es la sacarosa comercial, que tiene un bajo costo.
- La transformación de la sacarosa a productos industrializados en nuestro país, es una necesidad prioritaria dados los escasos usos que en este renglón se le dan a dicha materia prima.

9.2 A lo largo del proceso, se lograron condiciones de reacción menos drásticas y más accesibles que las reportadas en la Lit.

9.3 Se logró obtener la cloroquina por medio de la condensación de 4,7-dicloroquinolina y la molécula objeto de esta síntesis: La novoldiamina.

En base a lo anteriormente descrito puede concluirse que los objetivos inicialmente planteados fueron alcanzados en su totalidad.

10. SUGERENCIAS

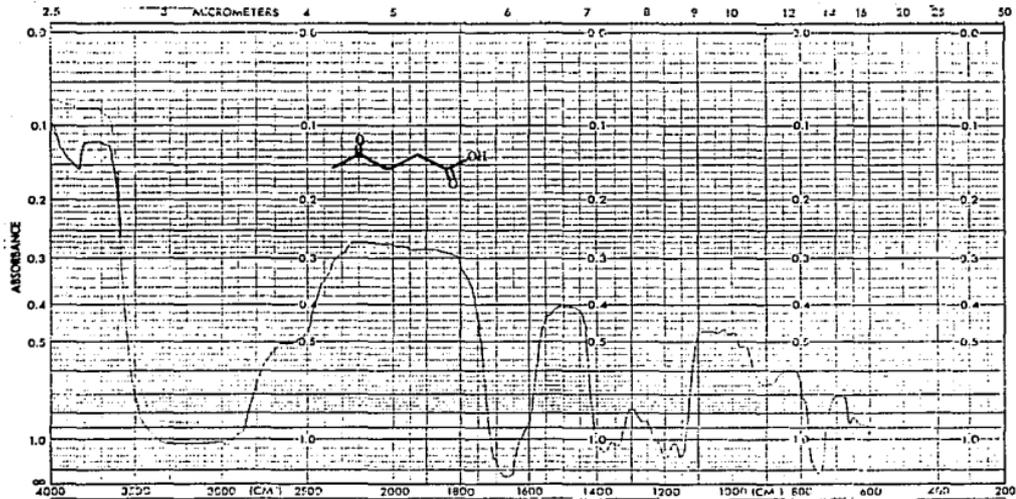
Del proceso de síntesis propuesto en este trabajo se desprenden algunas acciones que es necesario llevar a cabo, como lo es la optimización de la primera ruta de síntesis para alcanzar rendimientos globales superiores, realizando esta optimización a niveles de producción más elevados, pues como ya se mencionó representa una posibilidad de utilización a nivel industrial

Por otro lado, en el paso final de la segunda ruta propuesta, es decir, la transformación de la aminonida a la novoldiamina no se encontró informado en la Lit. Para esta transformación se utilizó LiAlH_4 , sin embargo se sugiere encontrar un agente reductor alternativo, capaz de reducir al carbonilo de la amida, pero que sea más económico, lo que haría mucho más atractiva esta vía de síntesis.

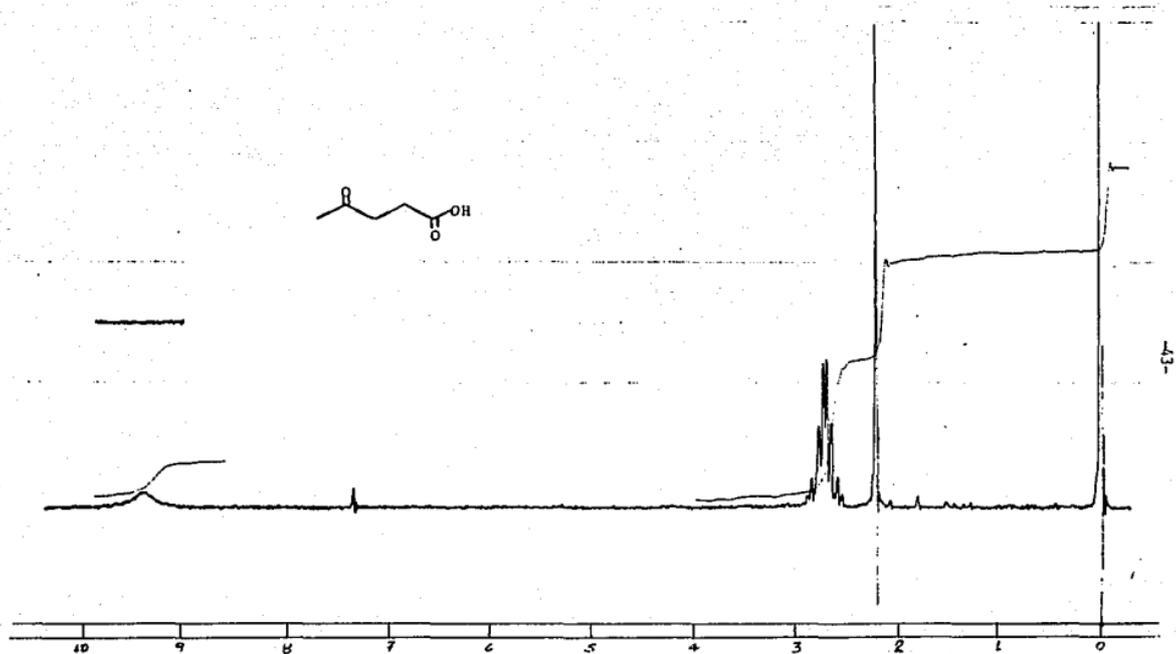
11. APENDICE

En la presente sección se muestran los espectros más representativos de Infrarrojo y Resonancia Magnética nuclear obtenidos para la identificación de los compuestos sintetizados en el presente trabajo.

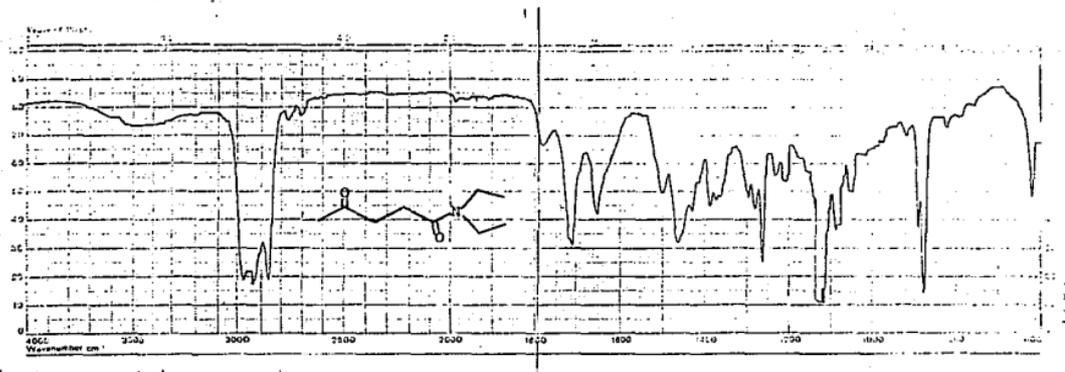
No.	Espectro	Compuesto
1	I.R.	XV
2	¹ HR.M.N.	XV
3	I.R.	XIV
4	¹ HR.M.N.	XIV
5	I.R.	XIII
6	¹ HR.M.N.	XIII
7	¹ HR.M.N.	IX
8	I.R.	VIII
9	¹ HR.M.N.	VIII
10	I.R.	VII
11	¹ HR.M.N.	VII
12	I.R.	I
13	¹ HR.M.N.	I
14	I.R.	II
15	¹ HR.M.N.	II



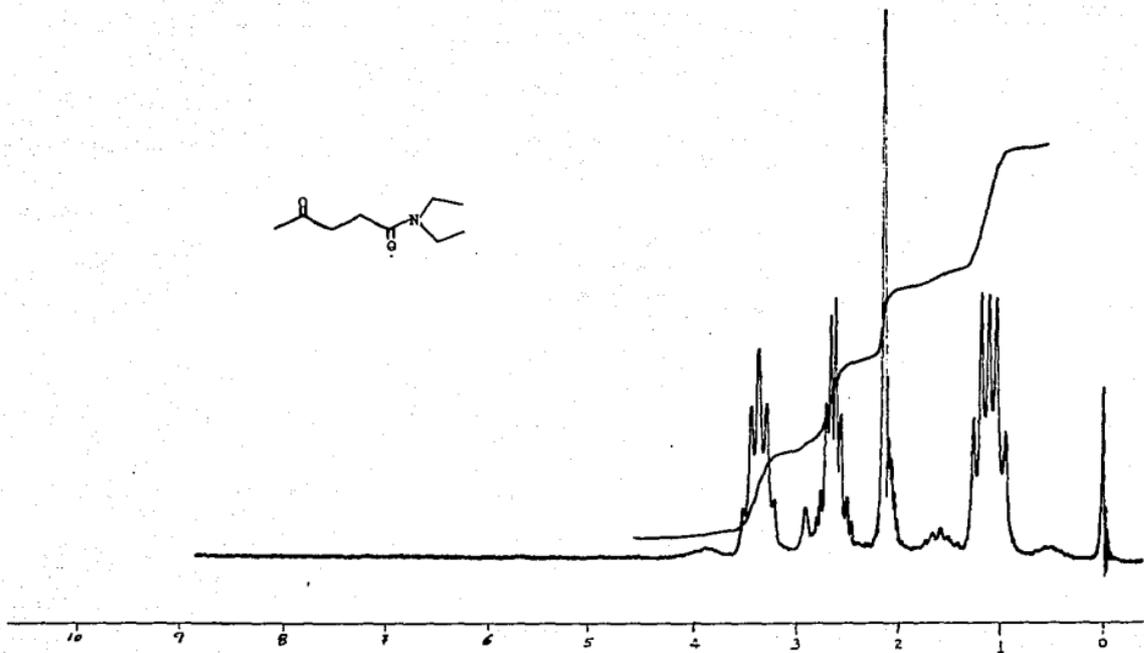
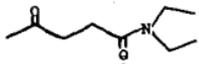
Espectro No. 1 I.R. correspondiente al ácido levulinico XV



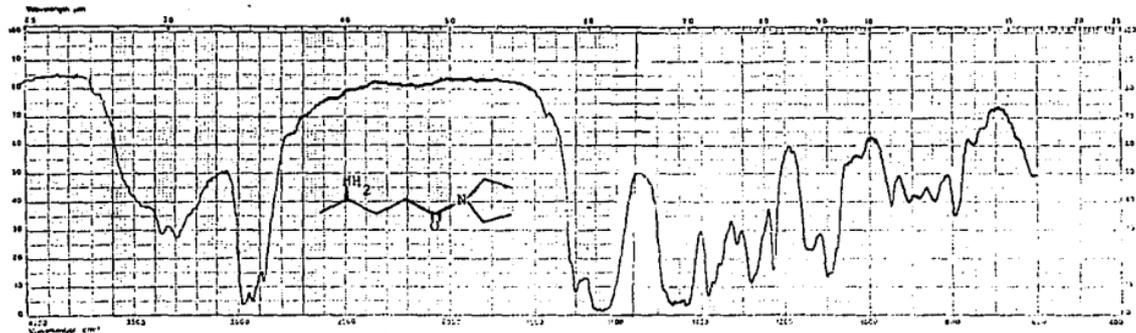
Espectro No. 2 ^1H R.M.N. correspondiente al ácido levulínico XV



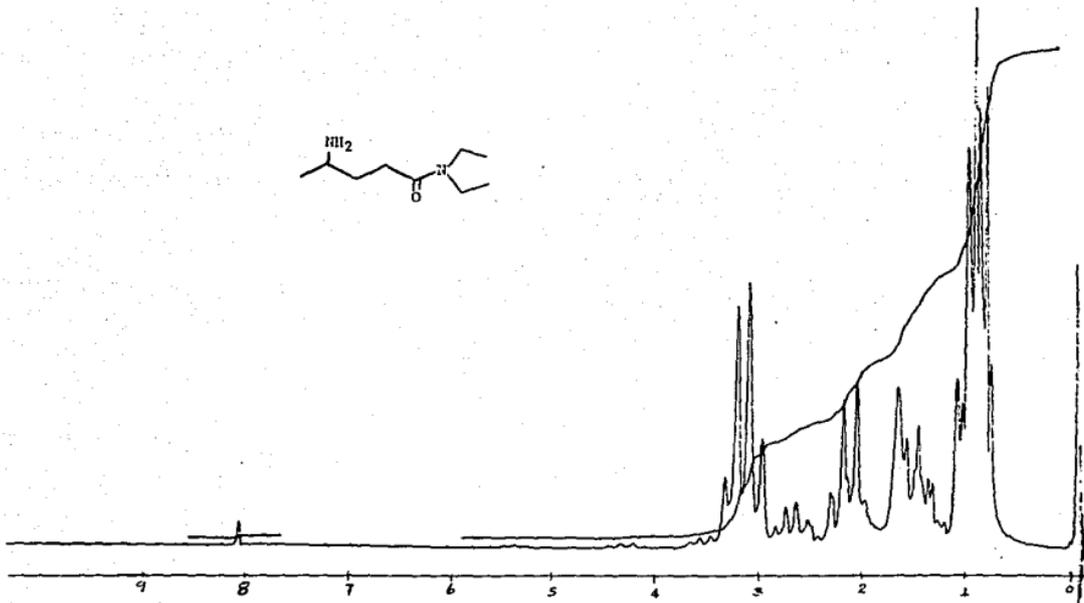
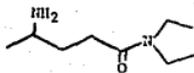
Espectro No. 3 I.R. correspondiente a N,N-dicetilamino-4-oxopentanamida XIV



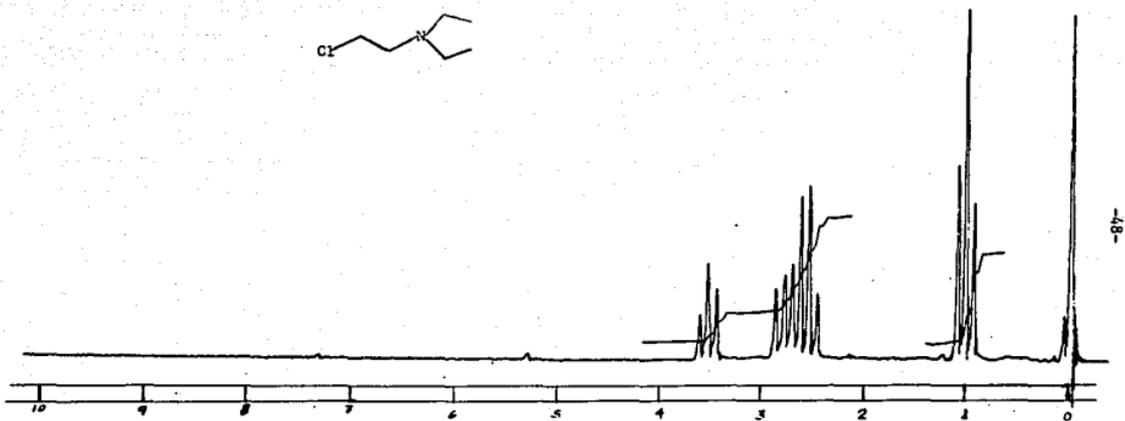
Espectro No. 4 ¹H.R.M.N. correspondiente a N,N-diethylamino-4-oxopentanimida XIV



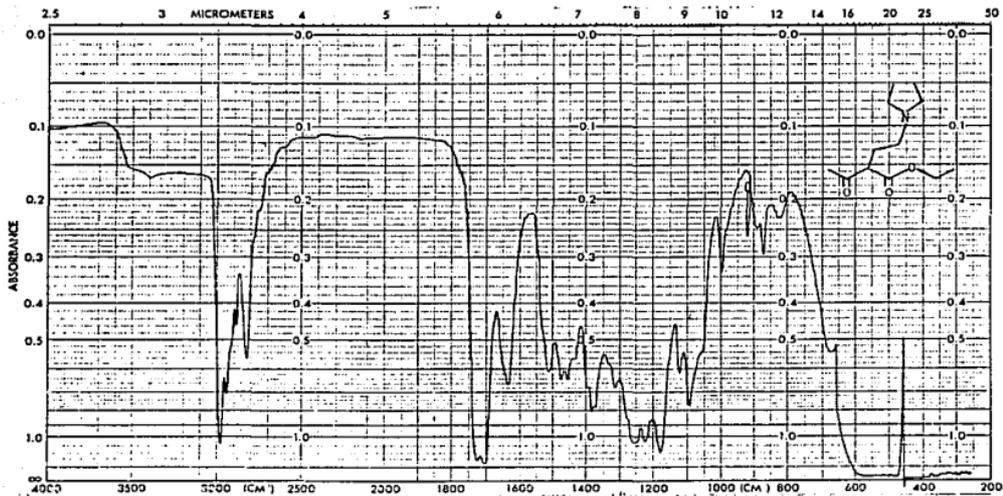
Espectro No. 5 I.R. correspondiente a 4-amino-N,N-diethylpentanamida XIII



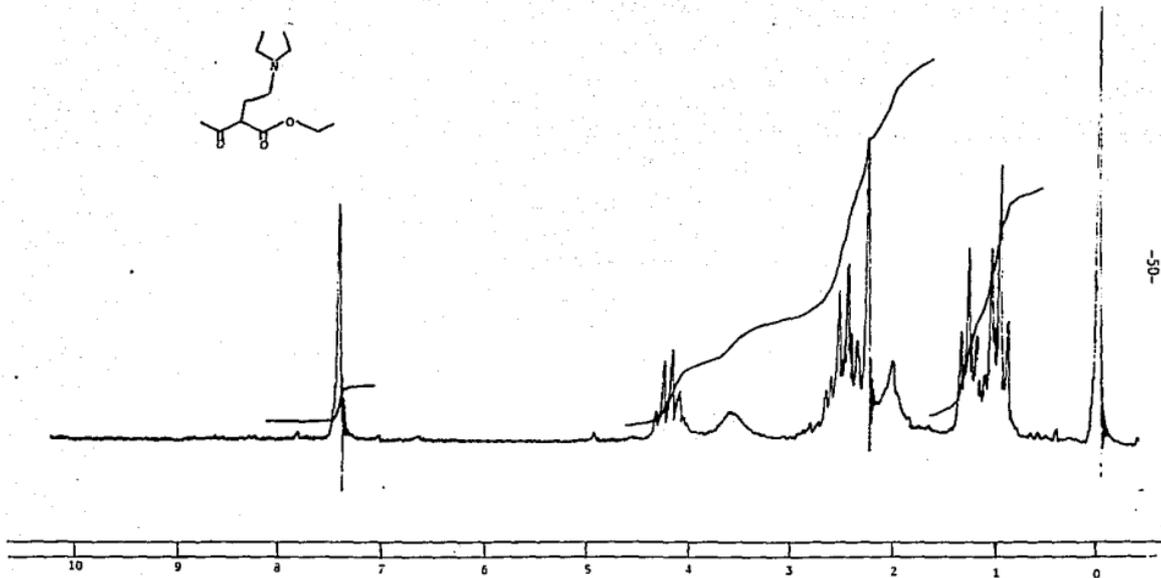
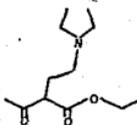
Espectro No. 6 ¹H.R.M.N. correspondiente a 4-amino-N,N-diethylpentanamida XIII



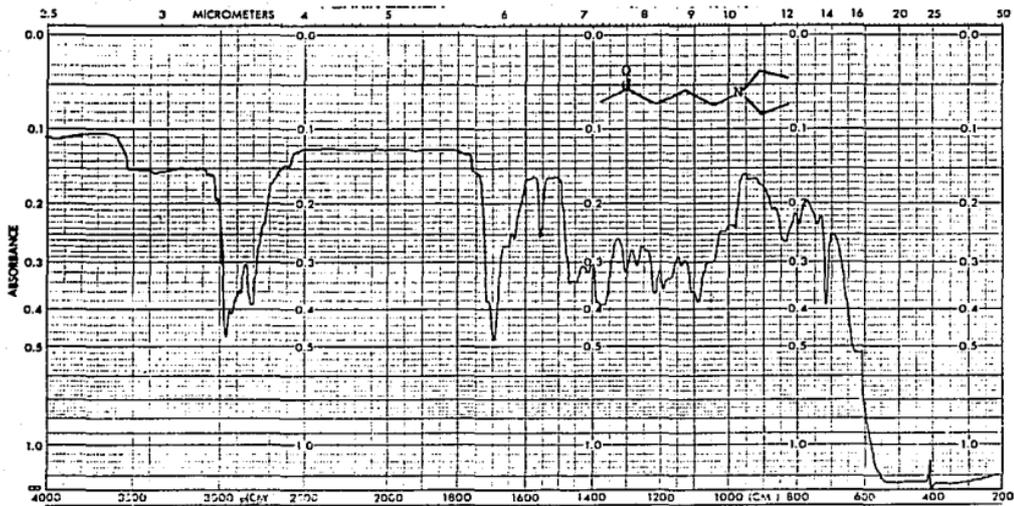
Espectro No. 7 ^1H .N.N. correspondiente a 2-cloroetil dietilamina IX



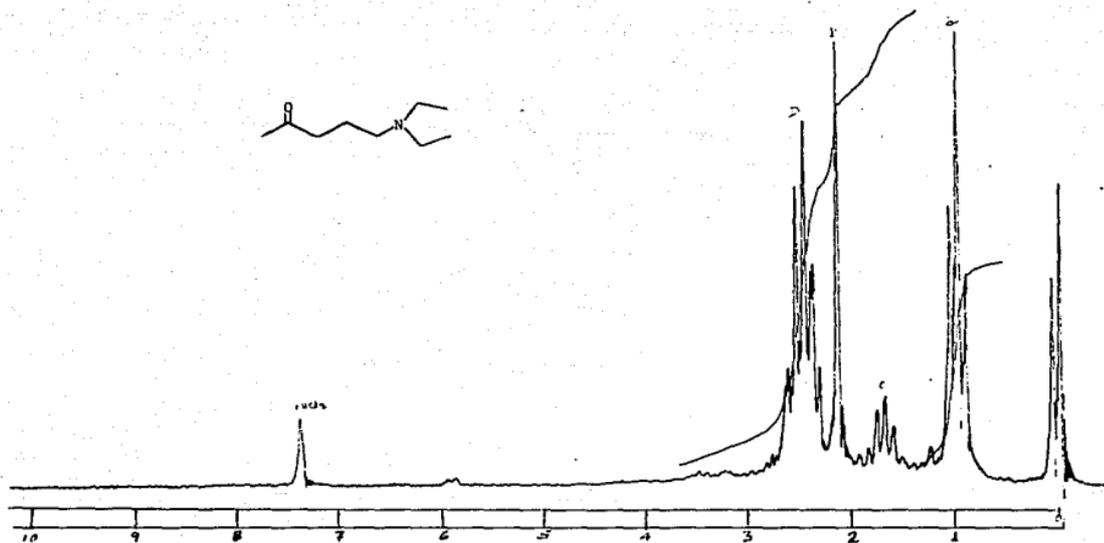
Espectro No. 8 I.R. correspondiente a 5-diethylamino-3-etoxicarbonil-2-pentanona VIII



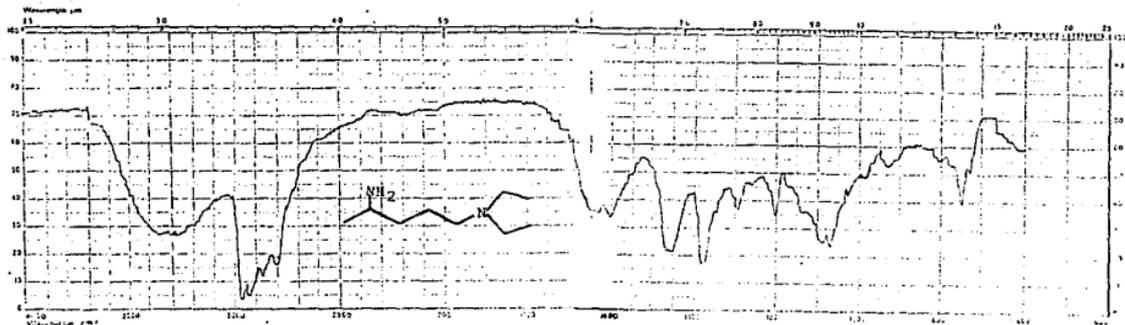
Espectro No. 9 ¹H.R.M.N. correspondiente a 5-diethylamino-3-etoxicarbonil-2-pentanona VIII



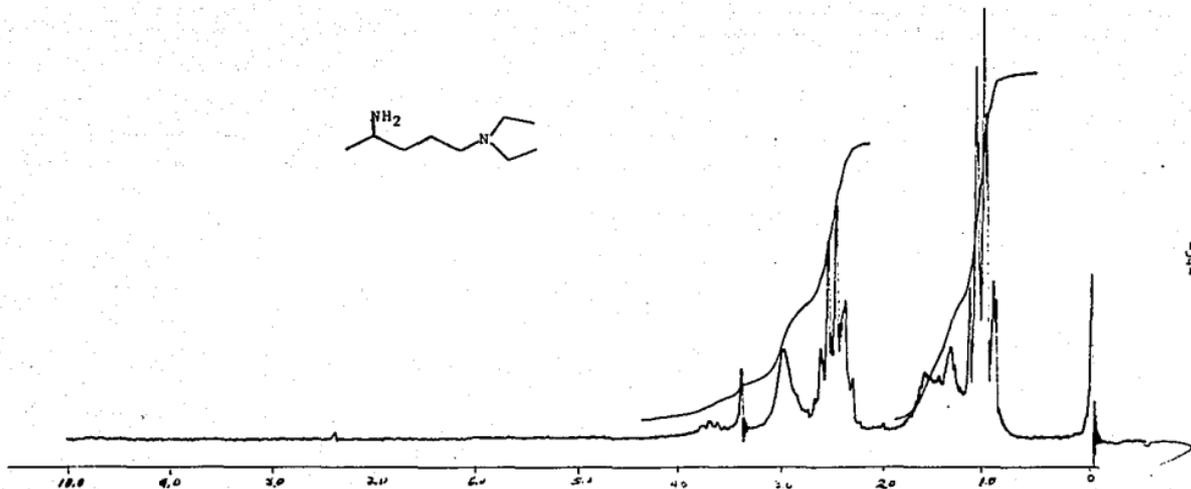
Espectro No 10 I.R. correspondiente a 5-dietilamino-2-pentanona VII



Espectro No. 11 ¹HR.M.N. correspondiente a 5-diethylamino-2-pentanona VII

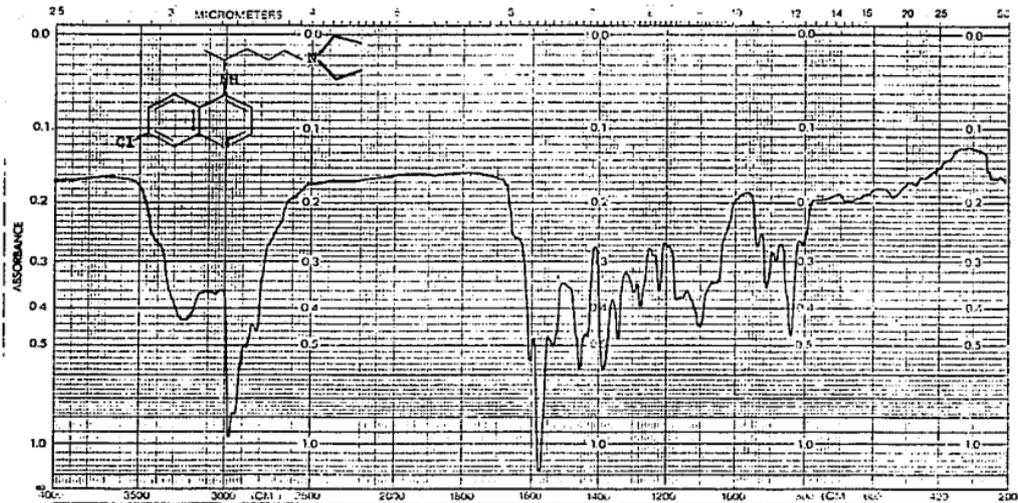


Espectro No. 12 I.R. correspondiente a 4-aminopentil-L-diethylamina I

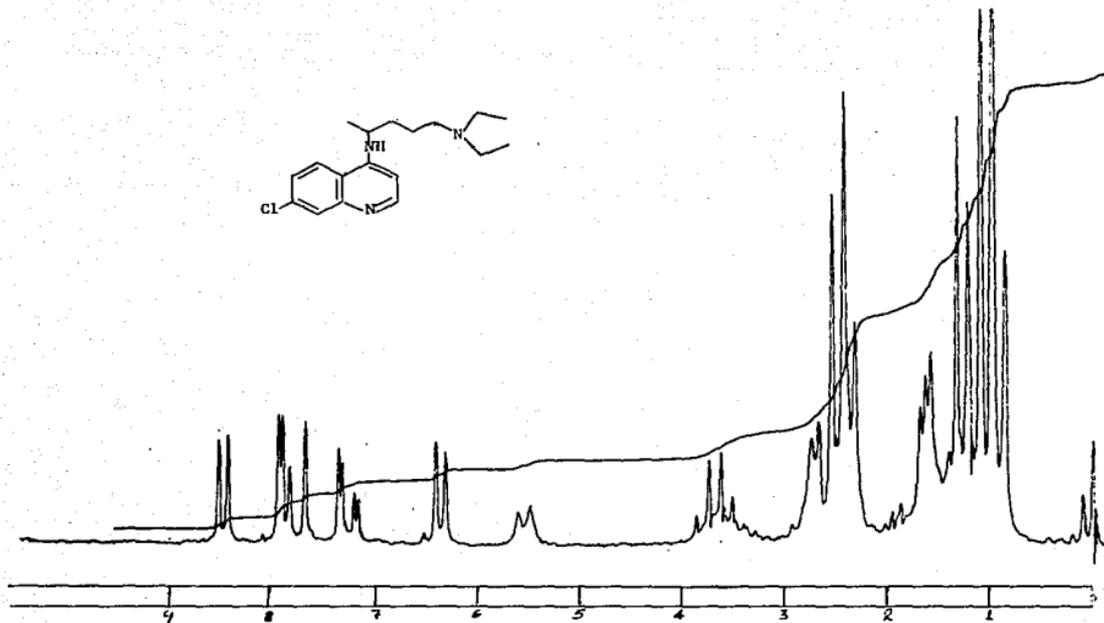
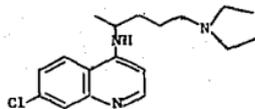


-54-

Espectro No. 13 $^1\text{H.N.N.}$ correspondiente a 4-aminopentil-1-diethylamina I



Espetro No 14 I.R. correspondiente a 7-cloro-4-(4-diethylamino-1-metilbutilamino)-quinolina II



Espectro No. 15 ^1H .N.M.N. correspondiente a 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-quinolina II

12. BIBLIOGRAFIA

1. Bowman W.C. y Rand M.J., Farmacología bases bioquímicas y patológicas, Ed. Interamericana, 2a. ed., México D.F., 1984, pp. 36.1-36.11
2. Control de enfermedades transmisibles, Secretaría de Salubridad y Asistencia, 4a. ed., México D.F., 1980, pp. 297-298
3. Pampana E. Eradicación de la malaria, Cap. 8, Ed. Limusa, México D.F., 1966, p. 245
4. Goodman S.L. y Gilman A.G., Bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Interamericana, 5a. ed., México D.F., 1978, pp. 875-895
5. Korolkovas A. y Burckhalter J.H., Compendio esencial de química farmacéutica, Ed. Reverté, Barcelona España, 1979, pp. 514-536
6. W. Burger's, Medicinal Chemistry, Ed. Manfred E. Wolf, JWI, 4a. ed. Tomo II, U.S.A., 1980, pp. 334-355
7. Enciclopedia Salvat Diccionario, Ed. Salvat, Tomo XI, México D.F. 1976 p. 2914
8. Garnhan P.C.C., Malaria parasites and other Haemosporida, Ed. Blackwell Oxford 1966.
9. Berhinger R.W., Studies on the chemoterapy of the human malaries. VI.- The physiological disposition antimalarial activity and toxicity of several derivatives of the 4-aminoquinoline., J. Chem. Invest. 27, 98, (1948).
10. Bolte J. y Lhome L., Synthetic models of DNA complexes. 2.- The problem of guanine specificity in chloroquine binding., J. Med. Chem., 20, 106, (1977)
11. Bolte J., Synthetic models of DNA complexes. 1.- Interaction of aminoquinoline with adenine and thymine, J. Am. Chem. Soc., 98, 613, (1972)

12. Schellenberg K.A. and Coatey G.R., The influence of antimalarial drugs on nucleic acid synthesis in Plasmodium gallinaceum and Plasmodium bergi, Bioch. Pharmac., 6, 143-145, (1960).
13. Allison J.L., O'Brien R.L. and Hahn F.E., DNA: reaction with chloroquine, Science, Wash. 149, 1111-1113, (1965)
14. Cohen S.N. and Yielding K.L., Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine, Proc. nat. Acad. Sci.; USA, 54, 521-527, (1965).
15. Macomber P.B., O'brien R.L. and Hahn F.E., Chloroquine: Physiological basis of drug resistance in Plasmodium berghei, Science, Wash., 152, 1374-1375, (1966)
16. Rollo I.M., Partition profiles and their possible relation to chloroquine-resistance in plasmodia, Fend. Proc. Fend. Am. Socs exp. Biol., 27, 537, (1968)
17. Vogel A.I., Physical properties and chemical constitution. XVI.- The parachors and refractivities of the halogens, J. Chem. Soc., 644-647, (1948).
18. Adkins H., Isbell N. and Wojcik B., Organic Synthesis Collective, Ed. John Wiley and Sons., Vol. II, 2a. ed., 1941, pp. 262-263.
19. Krapcho P.A. and Lovoy J.A., Decarbalkoxylations of geminal diesters, -keto esters and -cyano esters effected by sodium chloride in dimethyl sulfoxide, Tetrahedron Letters, 12, 957-960, (1973)
20. Windholz M., The Merck Index, an Encyclopedia of Chemical and Drugs, Ed. Merck & Co. Inc. 9a. ed., Rahway N.J. USA., 1976.
21. Mc. Kenzie B.F., Organic Synthesis Collective, Ed. John Wiley and Sons., Vol. I, 2a. ed. 1941, pp. 335-336.
22. Haskelberg L., Derivates of levulinic acid, J. Am. Chem. Soc., 70 2830-2831, (1948).

23. Giral F. y Cascajares M.L., Estudios sobre síntesis de medicamentos antipalúdicos, Ciencia Mex., 5, 105-107, (1944).
24. Greene W.L., The production of atebirin in Germany, Am. J. Pharm., 120, 39-45, (1948).
25. Peralta C.J., Estudio sintético de cloroquina, Tesis de licenciatura, E.N.C.B. (IPN), México D.F. 1986
26. Drake N.L. et. al., Synthetic antimalarials. The preparation and properties of 7-chloro-4-(4-diethylamine-1-metilbutilamine)-quinoline, J. Am. Chem. Soc., 68, 1214, (1946).
27. Elderfield R.C. et. al., Synthesis of 1-alkylamino-4-bromopentane derivatives and of other amino halides, J. Am. Chem. Soc., 68, 1579-1584 (1946).
28. Giral F. y Sosa B., Nuevo método de preparación de 5-dietilamino-2-pentanona, Ciencia Mex., 7, 398-399, (1946).
29. Hegedus B., A new synthesis of dl-tryptophan, Helv. Chim. Acat., 29, 1499-1507, (1946).
30. Joule A.J. and Smith F.G., Heterocyclic Chemistry, Ed. Van Nostrand Reinhold Co., 2a. ed., London, 1979, pp. 245-246.
31. Fieser M. and Fieser F.L., Reagents for organic synthesis, Vol. IV, Ed. John Wiley and Sons Inc., 1974, pp. 445-446.
32. Bhattacharia K.S., Pillai R.C. and Mathur M., Effect of chloroquine and some other antimalarials on the immune mechanism in experimental animals., J. Pharm. Pharmacol., 36, 268-269, (1984).
33. Elderfield R.C. et. al., A study of plasmochin and the occurrence of rearrangements in the preparation of certain plasmochin analogs, J. Am. Chem. Soc., 68, 1516-1523, (1946).

34. Brown H.C. and Heim P., Selective reductions. XVIII. The fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. A simple, convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines, J. Org. Chem., 38, 912-916, (1973)
35. Peralta C. J. et. al., Estudio sintético de cloroquina, Rev. Soc. Quim. Mex., 31, No. 4, 180, 1987