

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

PREPARACION DE
2-METIL-5-DIMETILAMINO-PENTANOL-1

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
LUCIA LOPEZ ANAYA

176



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS. Tesis
ADQ. 1974
FECHA
PROC. M. t. 1200 167



QUIMIO

Con profunda gratitud

y cariño:

A mis padres.

A mis hermanos:

Clara

Arturo y

Rodolfo.

A mis maestros y compañeros

A mis amigos

A la Sra. Q. Yeta Shaderman de G.
y a la Srita. Q.F.B. Ma. del Socorro
Salas T. por su guía y orientación brin
dada para el desarrollo de este traba-
jo.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. FRANCISCO GIRAL GONZALEZ.
VOCAL: Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.
SECRETARIO: Q.F.B. MA. DEL SOCORRO SALAS T.
1er. SUPLENTE: Q.F.B. MARIA LUISA GARCIA PADILLA.
2o. SUPLENTE: Q.F.B. CARMEN REYNA BORDES.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA
FACULTAD DE QUIMICA DE LA U.N.A.M.

SUSTENTANTE: LUCIA LOPEZ ANAYA.
ASESOR DEL TEMA: Dr. FRANCISCO GIRAL GONZALEZ.
SUPERVISOR TECNICO: Q. YETA SHADERMAN RABINOVICH.

I N D I C E

- I. INTRODUCCION.
- II. PARTE TEORICA.
- III. PARTE EXPERIMENTAL.
- IV. CONCLUSIONES.
- V. BIBLIOGRAFIA.

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

Hace mucho tiempo que la industria farmacéutica ha aprovechado las sustancias que se encuentran en las plantas para utilizarlas en medicina. Una de las finalidades es extraer de las plantas sustancias biológicamente inactivas en gran cantidad y a precio reducido que mediante reacciones químicas se transformen en medicamentos. Este es el caso de las hormonas sexuales o corticosuprarrenales que se producen a partir de sapogeninas esteroides.

En el proceso de degradación de estas sapogeninas se desecha una cadena lateral, que mediante reacciones químicas puede ser de importancia farmacológica.

El objeto de este trabajo fué el extraer dicha cadena lateral y posteriormente llevar a cabo las reacciones químicas necesarias para llegar a una estructura tal que al ser unida a diferentes núcleos pueda dar origen a nuevos medicamentos.

II. PARTE TEORICA

PARTE TEORICA.

Los esteroides son moléculas orgánicas que se encuentran en la fracción insaponificable de los aceites de plantas y animales y que se caracterizan estructuralmente por la presencia de un sistema cíclico de fenantreno saturado, que lleva además, un anillo pentagonal condensado en la posición 1,2 ; por consiguiente, se trata de derivados oxhidrilados de perhidro-1,2-ciclopentano-fenantreno.

Existen una serie de compuestos relacionados entre si debido a su estructura esteroide; entre estos compuestos encontramos a los glucósidos cardíacos.

Los principios activos de la digital se encuentran en la planta en cantidades muy pequeñas y van acompañados de un grupo de glucósidos esteroides, las saponinas esteroides.

El término saponina se aplica a dos grupos de glucósidos vegetales que forman soluciones acuosas coloidales productoras de espuma jabonosa cuando se sacuden. Las saponinas tienen también la cualidad de hemolizar los glóbulos rojos de la sangre a diluciones muy elevadas y todas ellas son muy tóxicas para los peces. Uno de los grupos está constituido por los glucósidos triterpenoides sumamente abundantes. Del segundo grupo son ejemplos prominentes los glucó-

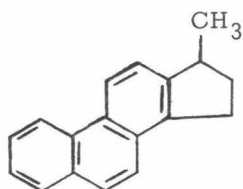
sidos, mucho más raros y más costosos que se encuentran en la digital, juntamente con los glucósidos cardíacos; al igual que éstos, las saponinas de la digital han resultado ser derivados del perhidro-1,2-ciclopentano fenantreno, es decir esteroides. (1)

Los grupos más estudiados del grupo de las saponinas esteroides son las tres substancias que se hallan en las semillas de la digital acompañando a los glucósidos activos del corazón, es decir, las saponinas denominadas, digitonina, gitonina y tigonina. Los sistemas cíclicos y la naturaleza de los grupos funcionales de los derivados exentos de azúcares (sapogeninas) han sido establecidos gracias a las investigaciones de Windaus Jacobs y Tschesche; la estructura de la -cadena ha sido esclarecida merced a los trabajos efectuados por Marker. (2)

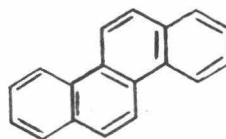
La primera saponina de la que se tienen antecedentes fué aislada en 1875 por Schmiedeberg de Digitalis purpurea, y a la que se le dió el nombre de digitonina. Posteriormente en una muestra de lo que se sospechaba digitonina pura, Windaus y Schnekenburger encontraron un segundo glucósido en un 10-20 % al que nombraron gitonina. Siguiendo con las investigaciones Windaus descubrió un conjunto de productos de degradación distintos de la digitonina y la gitonina, y sospechó la existencia de otras saponinas en las semillas de digil

tal. Si bien no se han separado otras saponinas de esta fuente, si se aisló a partir del extracto hidrolizado de las hojas de *Digitalis purpurea* por Jacobs y Fleck un nuevo aglucón, cuyo glucósido correspondiente, la tigonina, fué aislada por Tschesche en extractos de hojas de *Gigitalis lanata*. (2)

En 1927, Diels realizó la deshidrogenación con selenio de la colesteroína produciendo, entre otras substancias, el hidrocarburo aromático, denominado "hidrocarburo de Diels", y el criseno.



-metil-1,2-ciclopentano
fenantreno (Hidrocarburo de
Diels).



Criseno

El hidrocarburo de Diels se produce también al deshidrogenar - con selenio otros esteroides a los ácidos biliares; precisamente la for mación de semejante hidrocarburo ha constituido la base fundamental para atribuir la estructura esteroide a otros varios productos naturales, como lo demuestran las fórmulas del criseno e hidrocarburo de Diels.

En 1940 y debido a un trabajo efectuado por Marker, al realizar la síntesis de la testosterona a partir de las sapogeninas de la zarzaparrilla se extendió el descubrimiento de nuevas saponinas a otras plantas.

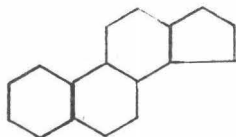
Con el objeto de encontrar nuevas materias primas mucho más baratas para la posible fabricación de hormonas sexuales sintéticas se proyectó un estudio metódico de las plantas que pudieran contener saponinas, estando antes de acuerdo con Marker para el aprovechamiento industrial de sus métodos de síntesis.

Los estudios llevados a cabo en unas 300 plantas cuyo contenido en saponinas se ignoraba dieron por resultado el encuentro de 13 nuevas sapogeninas.

Los trabajos de Marker sobre sapogeninas nuevas se ha desarrollado en México desde el año de 1944, debido a la gran abundancia que existe en nuestro país de plantas portadoras de sapogeninas ya que una buena parte de dichas sustancias sirven como materia prima para la síntesis de hormonas sexuales.

La mayoría de las sapogeninas esteroides descubiertas tienen un grupo oxhidrilo en 3 y configuración iso en la cadena lateral, algunas de ellas poseen un oxhidrilo o un carbonilo en posición 12 como en los ácidos biliares, y otras parecen contener un oxhidrilo en 17.

Las investigaciones realizadas por Jacobs y Simpson sobre la deshidrogenación de la sarsasapogenina y la gitogenina hallaron como producto el hidrocarburo de Diels y sugirieron entonces como estructura básica de los compuestos esteroides la del perhidro-1,2-ciclopentano fenantreno.



Ciclo pentano perhidro fenantreno.

Al continuar las investigaciones sobre la degradación de la tigenina a ácido etio-alo-bitiánico se logró establecer tanto la estructura del sistema cíclico, como la de la cadena lateral de ocho átomos de carbono y se aceptó que las sapogeninas esteroides tienen una molécula con veintisiete átomos de carbono con una estructura superponible a la del colesterol.

Hoy día se admite la formulación de Marker, designada en una serie de investigaciones relacionadas inicialmente con el ácido sarsasapónico.

La cadena lateral, de ocho átomos de carbono en las sapogeninas contiene dos átomos de oxígeno que, según las demostraciones

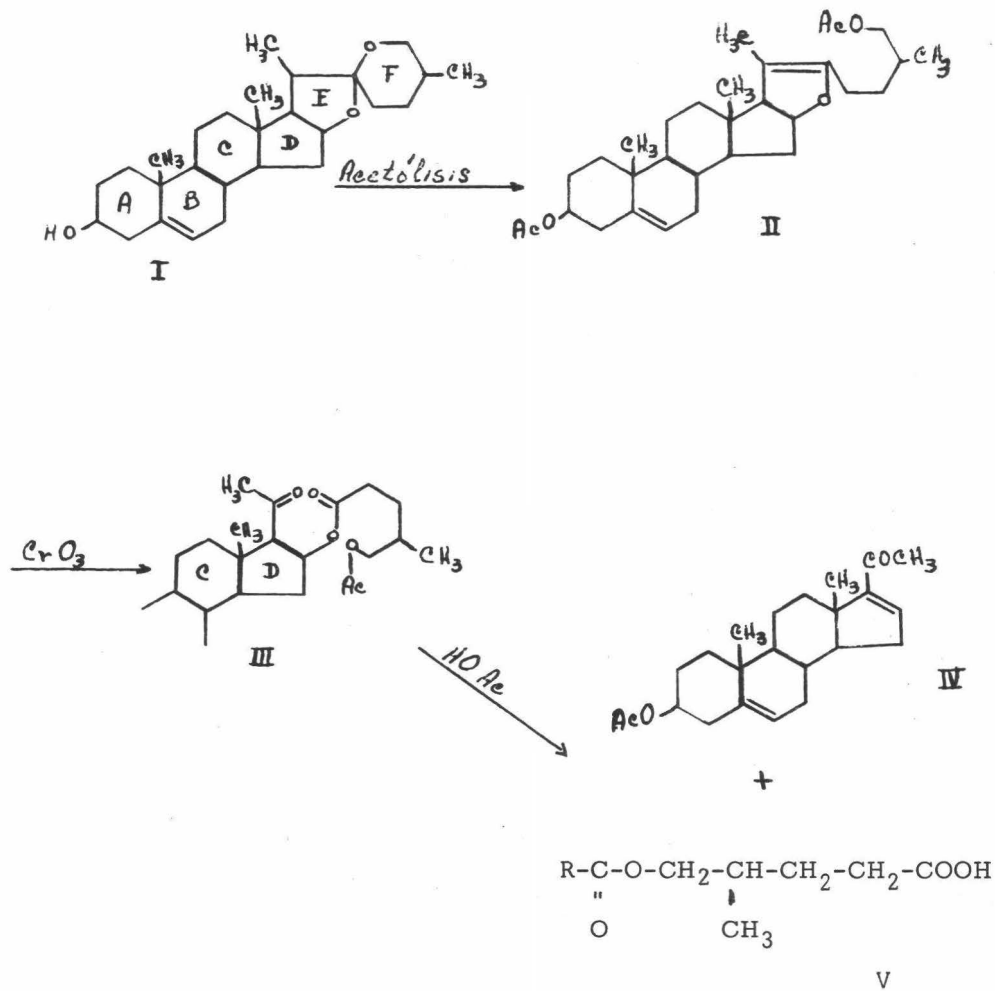
de Marker se encuentran simultáneamente unidas al carbono en la posición 22, en forma tal que producen una agrupación ceto-espiro-cetálica. Algunos miembros de la serie, según ha encontrado Marker (sarsapogenina), se isomerizan al tratarlos prolongadamente con ácido clorhídrico alcohólico, dando los correspondientes iso derivados, que tienen configuración epímera en C 22.

El principal inconveniente para la fabricación de hormonas esteroideas consiste en partir de materias primas saturadas, pues el mal rendimiento es consecuencia de la necesidad de introducir después el doble enlace. Por ello el éxito definitivo lo obtuvo Marker al utilizar como materia prima la diosgenina que ya tiene el doble enlace en 5,6 y desarrollando métodos eficaces para su degradación a compuestos en C 21 y C 19.

La degradación de Marker incluye la exclusión de un fragmento de seis átomos de carbono en la cadena lateral:

Al calentar la diosgenina (I) con anhídrido acético a 200 °C; se abre el anillo piranoide (f) hexagonal de la cadena lateral, formándose un doble enlace en 20-22 para dar la seudodiosgenina, o derivado furostadiénico (II), que mediante una oxidación con ácido crómico se convierte en el 3-acetato-16-(γ -metil- δ -acetoxi-valerianato) de --pregnen (5)-diol-3, 16-ona-20 diacetato de diosona (III), el cual por

hidrólisis con deshidratación (o simple pirólisis) dá el acetato de 16-dehidro-pregnenolona (IV), que es la substancia clave para transformaciones diversas que conducen a los distintos tipos de hormonas sexuales o corticosuprarrenales.



La cadena de seis átomos de carbono que es eliminada al formarse el acetato de 16-dehidro-pregnenolona es el ácido γ -metil- δ -oxi-valeriánico (V) esterificado con diversos ácidos según sea el proceso que se haya empleado; del cual la mayor parte queda en las --aguas de precipitación (aguas verdes) y de lavado en solución prácticamente saturada.

Ya que este ácido queda en las aguas de lavado y precipitación de la 16-dehidro-pregnenolona, unicamente basta con separarlo de ahí utilizando un disolvente no miscible con el agua. Después de llevar a cabo una serie de observaciones se llegó a la conclusión de que el mejor disolvente a usar era el éter isopropílico, por dar un producto más puro y por las ventajas de su uso, tales como el punto de ebullición, su poca miscibilidad con el agua, económico y el que prácticamente no se emulsiona con ella.

Después de aislado el disolvente, queda un aceite de color café claro, el cual purificado por destilación al vacío nos dá el ácido γ -metil- δ -oxi-valeriánico pero esterificado con diversos ácidos, y además una fracción de punto de ebullición menor, que es la γ -metil- δ -valerolactona, cuya formación se debe a una hidrólisis del ester, dando lugar al ácido-8-metil-8-oxi-valeriánico, el cual se

puede polimerizar o ciclar por esterificación intramolecular formando la correspondiente lactona.

Existen varias posibilidades de aplicación en donde no únicamente se encontraría uno, sino varios productos con actividad lo bastante útil como para que se pueda obtener industrialmente; por lo tanto podrían surgir en México nuevas industrias químicas supeditadas a la industria de las hormonas esteroideas.

El ácido γ -metil- δ -oxi-valeriánico después de ser purificado al vacío fué clorado con SOCl_2 obteniéndose además un buen rendimiento (88.8 %).

Después de obtenido el cloruro del ácido γ -metil- δ -butiroxi-valeriánico se preparó la dimetil amida del ácido correspondiente, en este producto se obtuvo un rendimiento mucho menor (60.83 %). Con un punto de ebullición de 215-220 °C/5 mm.

Se procedió a preparar a partir de la dimetilamida del ácido γ -metil- δ -butiroxi valeriánico el 2-metil-5-dimetil-amino-pentanol-1 efectuando una reducción con hidruro de litio y aluminio en éter etílico anhidro con rendimiento del 47.7 %. El producto tiene un punto de ebullición de 95-100 °C/40 mm.

Del aminoalcohol se preparó el 1-bromo-2-metil-5-dimetil amino pentano HBr, utilizando para ello el bromuro de tionilo que se pre

paró en el laboratorio. El producto obtenido es un sólido blanco, deli-
cuescente, muy difícil de purificar e inestable del que no se pudieron
obtener análisis alguno, pero que se utilizó inmediatamente para con-
densarlo con 6-metoxi-8-amino-quinolina y obtener así el pamoato de
8-(-5-dimetil amino-2-metil pentil) amino-6-metoxiquinolona del que se
obtuvieron buenos análisis y datos espectrográficos.

III. PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los microanálisis elementales fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt en el "Mikroanalytisches laboratorium im Max Planck Institut für Kohlenforschung" de Mülheim, Alemania.

Las rotaciones se determinaron en un tubo de 1 dm a la línea D del sodio, empleando cloroformo como disolvente.

Los espectros de absorción en el I.R. se determinaron en la Facultad de Química, U.N.A.M.

Los espectros de RMN se hicieron en el departamento de RMN del Instituto de Química.

Extracción del ácido

γ -metil- δ -butiroxi valerianico

El ácido queda en las aguas de precipitación (aguas verdes) y de lavado del acetato de 16-dehidro-pregnenolona en solución prácticamente saturada y se extrajo de ahí con éter isopropílico en un perforador. El extracto etereo se concentró primero a B.M. y presión normal, posteriormente a vacío hasta consistencia oleosa.

Este aceite se destiló al vacío en columna de rectificación, obteniéndose las siguientes fracciones.

1a. Fracción.

Punto de ebullición: 36-65 °C/6 mm.

Descripción: Líquido transparente, amarillo, con olor característico.

2a. Fracción.

Punto de ebullición: 68-145 °C/6 mm.

Descripción: Líquido transparente, amarillo con olor característico.

3a. Fracción.

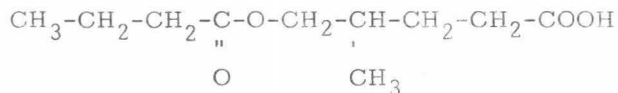
Punto de ebullición: 160-165 °C/6 mm.

Descripción: Líquido transparente, amarillo, de consistencia

oleosa, con olor característico.

A esta tercera fracción destilada varias veces corresponde al ácido empleado, sus constantes y análisis se describen a continuación.

Fórmula:



Punto de ebullición: 160-165 °C/6 mm.

Análisis elemental.

% encontrado: C 59.21 H 8.78 O 31.82

% calculado para: C₁₀H₁₈O₄

C 59.38 H 8.97 O 31.64

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 3.8$ (CHCl₃)

Espectro de I.R. Determinado en película: 1720 cm⁻¹

(R-COOH), 1740 cm⁻¹ (R-COO-R), 1190 cm⁻¹ (R-COO-R).

Obtención del cloruro del ácido

γ-metil-δ-butirosi valeriánico

Cantidades empleadas:

297.0 g. del ácido γ-metil-δ-butirosi valeriánico.

176.0 g. de cloruro de tionilo.

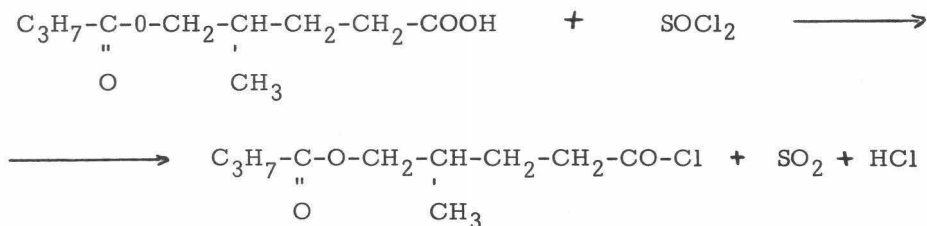
200.0 ml. de benceno.

Procedimiento:

En un matraz equipado con agitador magnético, refrigerante y embudo de separación con trampas de cloruro de calcio se colocó el ácido, sobre el cual fué goteado lentamente y con agitación el SOCl_2 que fué colocado en un embudo de separación.

Terminada la adición se agregaron 200 ml. de benceno, se hirvió a reflujo durante una hora. Posteriormente se destiló el exceso de SOCl_2 a B.M. y después el benceno al vacío hasta eliminarlo totalmente. El cloruro del ácido se destiló al alto vacío (0.05 mm) en baño de aceite.

Reacción:



Rendimiento: 288.8 g. (88.8 %).

Punto de ebullición: 110-113 °C/0.05 mm.

El cloruro del ácido γ -metil- δ -butiroxi valerianico se utilizó directamente como intermediario de síntesis por lo cual no se dan

datos espectrográficos ni análisis.

Obtención de la dimetil amida del
ácido γ -metil- δ -butiroxi valerianico

Cantidades empleadas:

289.0 g del cloruro del ácido γ -metil- δ -butiroxi valerianico.

59.0 g de dimetil amina.

600.0 ml. de piridina.

Procedimiento:

En un matraz de 3 litros se colocó la dimetilamina y 600 ml. de piridina seca, se le acondicionó un embudo de separación en donde se había colocado el cloruro del ácido, todo el sistema seco y habiendo utilizado trampas de cloruro de calcio.

El matraz en el que se encontraba la amina fué colocado en un baño de hielo, habiéndose goteado el cloruro del ácido lentamente y agitando a intervalos, terminada la adición se tapó el matraz con un tapón de corcho y fué colocado en B.M. a una temperatura de 60-70 ° durante 3 horas.

El precipitado así obtenido se filtró a través de papel filtro, se lavó perfectamente con benceno, las aguas de lavado se unieron a las del filtrado y fueron lavadas con solución de HCl al 5 % hasta

Preparación de 2-metil-5-dimetilamino pentanol-1

Cantidades empleadas:

183.0 g de la dimetil amida del ácido γ -metil- δ -butiroxi
valeriánico.

61.0 g de LiAlH_4

600.0 ml de éter etílico.

200.0 ml de acetato de etilo.

Procedimiento:

En un matraz de 5 litros de 3 bocas equipado con condensador de reflujo y embudo de separación perfectamente secos, utilizando trampas de cloruro de calcio se colocó el LiAlH_4 con 400 ml. de éter etílico anhidro.

En el embudo de separación se colocó la amida también disuelta en 200 ml. de éter etílico seco, se goteó lentamente de tal manera que existió un reflujo suave. Terminada la adición se hirvió a reflujo durante 45 horas, al termino de las cuales se le agregaron 200 ml. de acetato de etilo gota a gota hasta que la reacción no hubo sido demasiado fuerte, se le adicionaron 300 ml. de agua lentamente y siempre manteniendo la agitación; por último, le fueron adicionados 600 ml. de una solución de HCl 6 N.

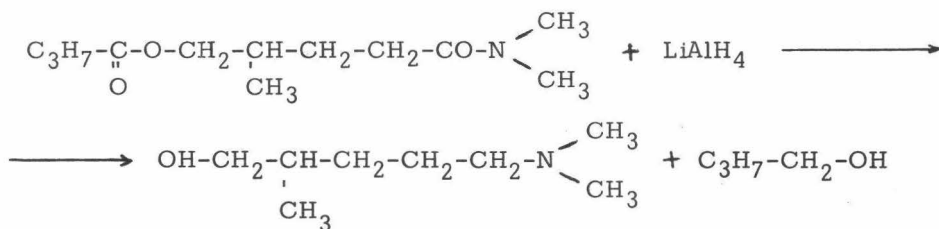
La mezcla se pasó a un embudo de separación grande en donde se separó la porción etérea. La mezcla acuosa fué alcalinizada lenta-

mente y agitando con solución concentrada de hidroxido de sodio.

La mezcla entonces se extrajo con éter etílico en un perforador durante 40 horas.

El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló el éter a B.M. El residuo se destiló al alto vacío (40 mm) en baño de aceite.

Reacción:



Rendimiento: 55.0 g (47.7 %).

Punto de ebullición: 95-100 °C/40 mm.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 8.8$ (CHCl₃).

Espectro de I.R. Determinada en película: 3400 cm⁻¹ (OH)

2775, 2825 cm⁻¹ (R-N₂), 1100 cm⁻¹ (-C-N₂).

Análisis elemental.

% encontrado: C 66.32 H 13.36 N 9.74

% calculado para: C₈H₁₉ON

C 66.15 H 13.19 N 9.64

R.M.N.: 5.1 (s, 1H: OH desaparece con D₂O, 3.2 (d, 2H: -CH₂-OH),
 2.1 (s, 8H: CH₂-N y N(CH₃)₂), 1.4 (m concentrado a 1.4,
 5H: cadena), 0.95 (d, 3H del metilo en C₂).

Del aminoalcohol se preparó el derivado bromado, en forma de bromhidrato, utilizando para ello bromuro de tionilo el cual se preparó en el laboratorio.

Preparación del bromuro de tionilo

1. Obtención del HBr. Se goteó lentamente Br₂ sobre tetralina, produciéndose una corriente de HBr.



2. La corriente de HBr se burbujea en SOCl₂ enfriado en hielo seco. se obtiene un líquido rojizo, el cual es destilado al alto vacío en baño de aceite.



Punto de ebullición: 50-56 C/25 mm.

Preparación del

1-bromo-2-metil-5-dimetilamino pentano·HBr

Cantidades empleadas:

56.0 g de 2-metil-5-dimetilamino pentanol-1

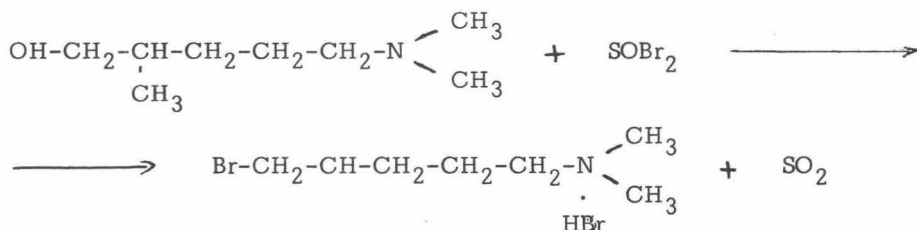
79.0 g de SOBr₂.

Procedimiento:

El aminoalcohol se mezcló con un poco de benceno, después se colocó en un matraz de dos bocas, se acondicionó un embudo de separación donde fué colocado el bromuro de tionilo, recién destilado, goteándose lentamente con agitación y en baño de hielo; y en otra se colocó un condensador de reflujo.

Terminada la adición fué destilado el benceno primero a B.M. y posteriormente a vacío; el sólido obtenido se recrystalizó en acetona-éter (1:1).

Reacción:



Punto de fusión: 114-117 °C.

El producto obtenido es un sólido blanco, delicuescente sumamente difícil de purificar e inestable por lo que no pudieron ser obtenidos análisis elementales.*

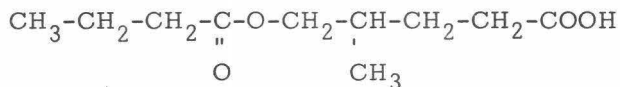
*Nota: Este compuesto fué utilizado para condensarlo con la 6-metoxi-8-amino quinolina y obtener así el pamoato de 8-(-5-dimetilamino-2-metil pentil) amino-6-metoxiquinolina del que se obtu

vieron buenos análisis y datos espectrográficos. Esta investigación fué llevada a cabo en forma paralela en este laboratorio.

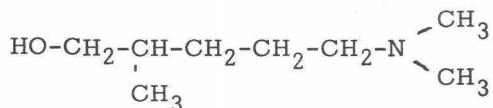
IV. CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES:

- 1.- Se extrajo de las aguas verdes el ácido: γ -metil- δ -butiroxi valeriánico.



- 2.- Con cloruro de tionilo se preparó el cloruro del ácido γ -metil- δ -butiroxi valeriánico, obteniéndose un rendimiento del 88.8 %.
- 3.- El cloruro del ácido se condensó con dimetilamina, obteniéndose la dimetil amida del ácido γ -metil- δ -butiroxi valeriánico, con un rendimiento del 60.8 %.
- 4.- Por reducción con LiAlH_4 se obtuvo el: 2-metil-5-dimetilamino pentanol-1.



- 5.- Del aminoalcohol se preparó el 1-bromo-2-metil-5-dimetilamino pentano $\cdot\text{HBr}$, sólido blanco, sumamente inestable y difícil de purificar.

V. BIBLIOGRAFIA

V. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

1. Fieser L. F., M. Fieser. Química Orgánica, 3a. Ed. en español, Ed. Grijalbo, S.A., Barcelona, 1966.
2. Fieser L. F., M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corporation, N. Y., 1959.
3. Giral F., A. C. Rojahn, Productos Químicos y Farmacéuticos, 8a. Ed., Ed. Atlante, S.A., México, 1946.
4. Giral Barnes José. Estudio Químico e Industrial de la Cadena Lateral de Sapogeninas Esteroides. Facultad de Química. Tesis. 1960.
5. Cope A., Organic Syntheses, Collective Volume IV, 339, Wiley & Sons Inc., Londres. 1955.
6. Fieser L. F., Fieser M., Reagents for Organic Syntheses, Wiley & Sons Inc., Londres, 1955.
7. Elderfield R. C., et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1579 (1946).
8. Buehler C.A. y Pearson D., Survey of Organic Syntheses, J. Wiley N. Y. London Lydney, Toronto, 1970.
9. The Merck Index of Chemicals and Drugs, Eight edition, Merck & Co., Inc. Roway, N. Y., U.S.A.
10. Silverstein and Bassler, Espectrometric Identification of Organic Compounds, John Wiley & Sons. U.S.A., 1964.

11. Clerck W. Simon, *Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos Tomo I*, Ed. Alhambra, España 1970.
12. Shaderman Ravinovich Yeta, *Síntesis de nuevos antipalúdicos derivados de la 6-metoxi-8-amino-quinolina*. Facultad de Química. Tesis de maestría, 1973.