

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ACIDOS 3-HETEROARIL-4-CICLO
HEXILFENILACETICOS, CON ACTIVIDAD
ANTIINFLAMATORIA POTENCIAL

214

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
HECTOR MANUEL LUNA CONTLA

MEXICO, D. F.

- 1975 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. Tesi

ADQ. 1975

FECHA

PROC. M7 005 204



QUINDIO

Jurado asignado originalmente según el tema.

PRESIDENTE..... Profa. MA. DEL CONSUELO HIDALGO
MONDRAGON

VOCAL..... Dra. ELVIRA SANTOS DE FLORES

SECRETARIO..... Dr. ANGEL GUZMAN SANCHEZ

1er. SUPLENTE... Profa. MA. LUISA GARCIA PADILLA

2º SUPLENTE..... Dra. CARMEN RIVERA DE REYES

Sitio donde se desarrolló el tema..... SYNTAX, S. A.

Nombre y firma del sustentante Héctor Manuel
Luna Contla.

Nombre y firma del asesor del tema Elvira Santos
de Flores.

Nombre y firma del supervisor tecnico .. Joseph M.
Muchowski.

Esta tesis se efectuó en los -
laboratorios de Química Orgáni-
ca de la División de Investiga-
ción de los Laboratorios Syn--
tex S. A., México, D. F.

Reconocimiento al Dr. J. M. Mu-
chowki por su valiosa dirección
y enseñanzas y por la multitud-
de impedimentos por los cuales-
me es mas satisfactoria la pre-
sentación de esta tesis.

Dedicada con admiración a los-
futuros tésistas que transiten
por los laboratorios de inves-
tigación de Syntex S. A.

Agradecimiento a todas las per
sonas que de una forma u otra
hayan intervenido en la elabo
ración de esta tesis, la men--
sión traeria como consecuencia
la exclusión.

A la persona que mas intervino-
y que mas fue afectada por la-
elaboración de esta tesis

M. E.

A mi madre y hermanos.

INDICE.-

Introducción	1
Generalidades	5
Discusión	10
Parte Experimental	27
Conclusión	38
Bibliografía	39

INTRODUCCION 1

INTRODUCCION.-

Del título del presente trabajo se desprende la pregunta: ¿ Que es un antiinflamatorio ? La respuesta - inmediata, aproximadamente 30 años atrás, sería: "todo - agente que alivie la inflamación". Pero al paso del --- tiempo, es clara la obsolescencia de tal definición. El - problema de saber qué es un antiinflamatorio, se inicia - al primer intento de tratamiento de esta enfermedad.

El estudio de tales agentes terapéuticos empezó en Inglaterra, cuando McLagan utilizó la Salicina para - el tratamiento del reumatismo en los años 1874 a 1876; - siguiéndole Stricker y Riess en Alemania, que utilizaron el ácido salicílico con el mismo fin en 1876¹. Desde -- ese momento empezó a manifestarse la falta de conocimien - to en el proceso inflamatorio, ya que en el caso del --- reumatismo es solo una manifestación de la mencionada -- enfermedad.

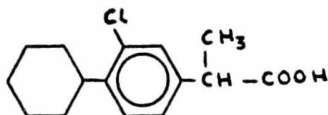
Los acontecimientos anteriormente narrados pa - saron inadvertidos a la curiosidad científica y fué hasta 1949, cuando se descubrió la propiedad antiinflamatoria - de la cortizona y su uso en el tratamiento del reumatis - mo². Con esto empezó la investigación en el campo de --

los antiinflamatorios esteroidales, derivados de la cortisona.

Este aspecto de los antiinflamatorios acaparó la atención hasta 1960, aproximadamente, cuando se utilizaron los salicilatos y otros fármacos analgésico-antipiréticos en el tratamiento de la inflamación, asociada a enfermedades del tejido conectivo. Desde ese momento y hasta ahora existe gran interés sobre los antiinflamatorios no esteroides, encaminados principalmente para evitar los efectos laterales indeseables de la terapia ---- esteroidal³. Paralelamente corrió la investigación sobre el mecanismo de la inflamación. Tratando con ello de obtener alguna información sobre los agentes químicos, con las características más adecuadas para antagonizar dicho proceso y obtener mejores resultados terapéuticos.

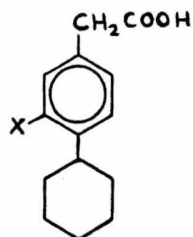
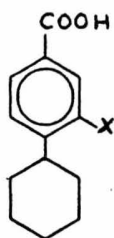
La investigación en este campo se dirigió primeramente, hacia los compuestos analgésico-antipiréticos - implicados en la terapia antireumática y los cuales presentan cierta actividad antiinflamatoria y buscan desdoblarse, con derivados químicos adecuados su actividad antiinflamatoria específica.

El objetivo del presente trabajo consistió en la síntesis de varios derivados de una molécula que, posiblemente, presente actividad antiinflamatoria. Esta suposición deriva de los datos obtenidos por otros investigadores³⁻⁶ con moléculas semejantes. En este caso se ha observado actividad antiinflamatoria en ácido fenilacéticos, con un grupo alquílo voluminoso en la posición-para, siendo el ciclohexilo un buen ejemplo. Cabe mencionar que en estos ácidos un grupo metilo en la posición-alfa incrementa la actividad de 2 a 4 veces⁷. También se ha observado incremento de la actividad al colocar un halógeno en la posición-meta, encontrándose que el cloro da la mayor actividad. Con estas observaciones se llegó al ácido α -metil-p-ciclohexil-m-cloro-fenilacético, el cual, en algunas pruebas en animales, tiene mayor actividad que la Indometacina.



Pero, este ácido no presentó una actividad antiinflamatoria adecuada en el hombre, posiblemente debido a cierta toxicidad.

Se ha observado que la presencia de un grupo en la posición-meta (al carboxilo), aumenta la actividad -- antiinflamatoria y también se ha observado actividad en algunas moléculas heterocíclicas, tales como ditiolanos, benzotiolanos, etc.⁸ Por lo anterior, el desarrollo del presente trabajo consistió en la síntesis de derivados heterocíclicos (pirrol, furano y tiofeno) en la posición meta de los ácidos p-ciclohexilbenzoico y p-ciclohexilfenilacético. Estos ácidos se someterán, posteriormente,-



X
1-pirril
2-tenil
2-furil

a ensayos farmacológicos, con el fin de probar su grado de actividad antiinflamatoria.

GENERALIDADES.-

Debido a que la síntesis de los compuestos antes mencionados, es con el objeto de buscar agentes anti-inflamatorios, es necesario hacer una breve exposición acerca de la inflamación. La inflamación puede ser definida como una serie de respuestas de un tejido localizado a estímulos externos, los cuales pueden ser biológicos, químicos y físicos. Además aparte del estímulo externo, parece existir un factor endógeno, que consiste en la reacción autoinmune.

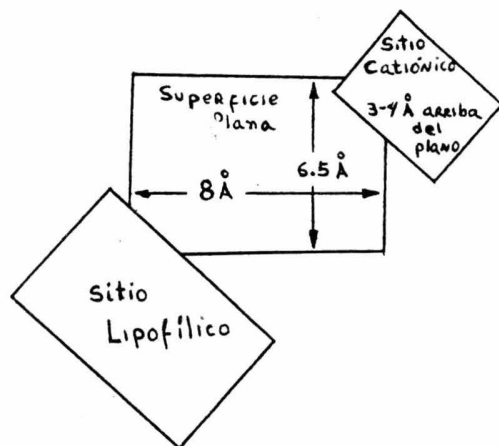
Se conoce que la inflamación sirve para disminuir el daño en enfermedades alérgicas o traumáticas, pero en enfermedades reumáticas es detrimento al huésped. La inflamación se considera como un proceso formado por tres fases sucesivas^{1,3}. La primera está caracterizada por un incremento en la permeabilidad vascular con edema o hinchazón. La segunda está caracterizada por la infiltración celular y la fagocitosis. Finalmente, la tercera es la proliferación de fibro blastos, sintetizando tejido conectivo nuevo para reparar la lesión y aislar al agente nocivo (si es que existe).

Para el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado una gran diversidad de compuestos, los cuales pertenecen a variados grupos estructurales, como salicilatos, antranilatos, pirazonas, fenilacetamidas, indoxoles, ácidos arilacéticos, etc.³ Debido a lo anterior se han publicado numerosos resúmenes^{1,3} y artículos^{4,5,10,11}, tratando de explicar la relación entre la estructura y la acción farmacológica. Con los trabajos antes mencionados se ha podido llegar a la conclusión de que, a pesar de la diversidad estructural, se pueden encontrar puntos en común a esas estructuras, y estos son:

- a) La mayoría son ácidos² o compuestos con grupos con alta densidad electrónica.
- b) Tener un pKa de 4 a 6.^{1,2}
- c) Presentar un sistema 1-3 oxoenolizable.^{1,2}
- d) En el caso de ácidos benzoicos, un grupo hidroxilo en el anillo bencénico.²
- e) Un grupo lipofílico en una posición adecuada en la molécula, para proporcionar al compuesto cierto carácter lipofílico.
- f) La mayoría poseen un grupo aromático.

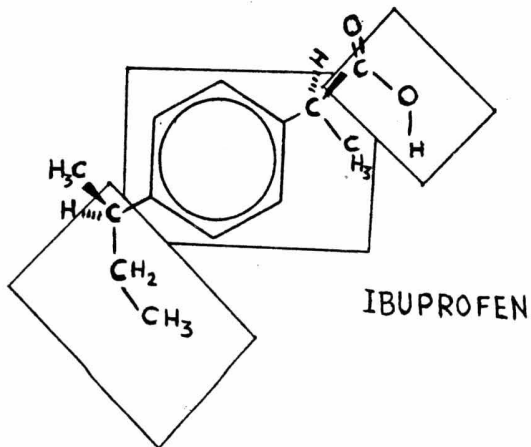
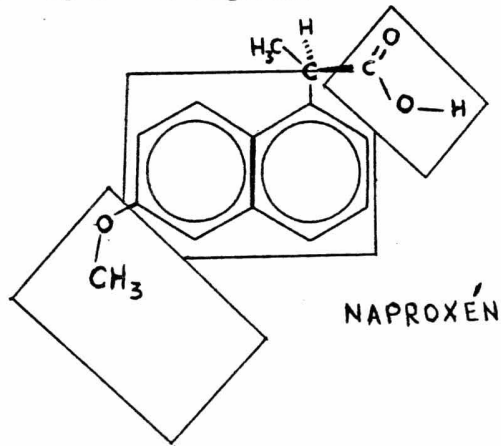
GENERALIDADES 7

Con las observaciones anteriores se ha pensado en la existencia de un receptor, para estos agentes antiinflamatorios. Este modelo fue diseñado para explicar la actividad de los antiinflamatorios análogos a la Indometacina^{3,12} y derivados del ácido α -naftilacético sustituido en la posición-6.



Este receptor consistiría posiblemente de un sitio catiónico arriba del plano, el cual sería el sitio de posible unión del grupo ácido, una superficie plana - el enlace con un sistema aromático y otra área también en el plano para la unión de un grupo lipofílico^{12,13}. (Este modelo se puede observar en la figura de arriba)

El modelo de posible receptor es consistente a los antiinflamatorios no esteroides de amplio uso clínico actual, como el Naproxén y el Ibuprofen. Como se indica en las siguientes figuras:

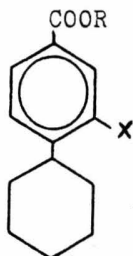


Por lo anterior, se puede explicar mejor el por
que de la síntesis de los productos del presente trabajo.



I

- a) $\frac{X}{Br}$
 b) COOH



II

- | | |
|--------------------|--------------------------------|
| a) $\frac{R}{H}$ | $\frac{X}{NO_2}$ |
| b) CH ₃ | NO ₂ |
| c) CH ₃ | NH ₂ |
| d) CH ₃ | 1-pirril |
| e) CH ₃ | N ₂ BF ₄ |
| f) CH ₃ | 2-furil |
| g) CH ₃ | 2-tenil |
| h) CH ₃ | OH |
| i) CH ₃ | F |
| j) H | 1-pirril |
| k) H | 2-furil |
| l) H | 2-tenil |

DISCUSION 11

DISCUSION.-

Para la síntesis del compuesto (IIc), del cual se efectuó la síntesis de los derivados heterocíclicos, se preparó el p-bromociclohexilbenceno (Ia), en la forma descrita por Marvel y Himel¹⁴. De este compuesto (Ia) se preparó el ácido p-ciclohexilbenzoico según el método descrito por Bodroux y Thomassin¹⁵.

El siguiente paso fué la nitración del ácido -- (Ib) por una reacción de sustitución electrofílica aromática. La posición de sustitución estará influenciada por los sustituyentes en el anillo, predominando el efecto inductivo negativo (desactivante) del carboxilo y --- orientando la sustitución a la posición meta, respecto - al carboxilo y la orientación orto-para por el efecto inductivo positivo (activante) del ciclohexilo, dando el - producto (IIa).

Después se efectuó una hidrogenación catalítica a baja presión del compuesto (IIb), sobre el grupo -- nitro (con óxido de platino como catalizador), con el -- fin de obtener la amina correspondiente (IIc). Este pro ducto (IIc) fué identificado por los siguientes datos:

ir; 3478 cm^{-1} (N-H), 3384 cm^{-1} (N-H), 1705 cm^{-1} (carbonilo del éster); $\text{rmn}_{\delta}^{\text{CHCl}_3}$, 7.0-7.66 (m, 3H, protones aromáticos), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (s, 2H, NH_2) y un análisis de nitrógeno. El resto de los datos Obtenidos se encuentran en las tablas 1 y 2.

Del compuesto (IIc) se partió para la síntesis de los derivados heterocíclicos, que es el objetivo del presente trabajo.

Se conoce ampliamente la síntesis de Paal-Knorr de pirroles a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos -- con amoniaco o aminas primarias. También se conoce la síntesis de Clauson-Kaas¹⁵ y la modificación a esta síntesis hecha por Gross¹⁶, de síntesis de pirroles a partir de tetrahidrofuranos 2-5-disustituidos. Observando lo anterior, se utilizó el método de Clauson-Kaas, para llegar al producto (IIId), únicamente haciendo una pequeña modificación en el método experimental descrito por Gross, para mejorar el rendimiento del producto (IIId). Gross utilizó un exceso de reactivo (2-5 dimetóxitetrahidrofurano) y la modificación hecha consistió en utilizar en la reacción cantidades estequiométricas de la amina (IIc) y

DISCUSION 13

del reactivo, se calentó a 100°C, se añadió una porción de ácido p-toluensulfónico (APTS), se subió la temperatura a 120°C y luego se añadió mas APTS hasta que la ~~reacción se completó~~. Con esta modificación se logró un incremento en el rendimiento, del producto (IIId), del 78% al 90%.

El compuesto (IIId) fué indentificado por rmn, mostrando un triplete centrado en 6.73 ppm, 2H ($J_{2,3}=2, J_{2,4}$ = 1.6, $J_{2,5}$ 1.2) y otro triplete centrado en 6.3 ppm, 2H ($J_{2,3}=2.6, J_{3,4}=1.4, J_{3,4}=1.8$) respectivamente para los protones α - γ - β del sistema del pirrol. Las asignaciones anteriores fueron hechos sobre la base de las constantes de acoplamiento conocidas¹⁷ ($J_{2,3}=2-3, J_{2,4}$ = 1.5-2.5, $J_{3,4}=1-2$) para el sistema del pirrol.

La síntesis de los otros derivados (furano y tiofeno), se efectuó por medio de una reacción de sustitución sobre el heterocicló.

Para la reacción de sustitución fué necesaria la síntesis de la sal de diazonio de la amina, (IIe). El tipo de reacción de sustitución que se empleó fué la reportada por Johnson¹⁸, con la modificación experimen-

tal descrita por Muchowski¹⁹, quien utilizó el t-butóxido de potasio como base y t-butanol como disolvente, en la presencia de un gran exceso de furano o tiofeno (sustratos para la sustitución), en medio no acuoso. El método usado por Johnson es una modificación a la reacción de Gomberg²⁰.

En este tipo de reacciones de sustitución se espera que la sustitución se efectúe en las dos posiciones (2 y 3) de estos heterocícl^os, pero en el caso del furano se ha observado solamente en la posición-2 y en el --tiofeno en ambas, pero predominando en la posición-2. La sustitución en la posición-2 es la más probable debido, a que al formarse un posible intermediario en la sustitución, este será más estable, que el formado en la --sustitución en la posición-3²¹.

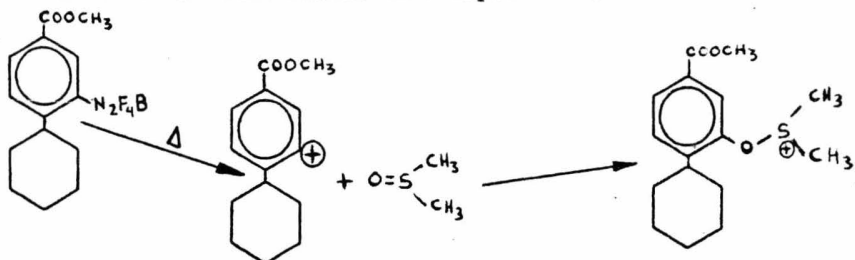
Por este método, descrito por Muchowski¹⁹, se -obtuvo satisfactoriamente el producto (IIf), mostrando -las siguientes señales en el espectro de rnm: un doblete centrado en 7.43 ppm, H-5 ($J_{3,5} = 1.2$), un doblete en 7.25 ppm, H-3 ($J = 1.6$) y un doblete en 6.44 ppm, H-4 ($J = 1.2$), para el anillo de furano.

Las asignaciones anteriores se hicieron en base a las -- constantes de acoplamiento conocidas¹⁷ ($J=$ 1.3-2, $J=$ 0-1, $J=$ 3.1-3.8), para el sistema del furano. ^{4,5} ^{3,5}
^{3,4}

Para el caso de la sustitución en el tiofeno, - el método de Muchowski no fué satisfactorio, ya que el - rendimiento fue muy bajo (16.4%). Por esto se utilizó - el método descrito por Kaul y Zollinger²¹, quienes efectuaron la reacción suspendiendo la sal de diazonio en -- dimetilsulfóxido y el sustrato para la sustitución (tiofeno) y calentando a 50°C. Esta reacción, por las ob---servaciones de Kaul y Zollinger, procede por un mecanismo radical y como es de esperarse la sustitución se debe efectuar en las dos posiciones (2 y 3). Se ha publicado que la relación productos es de 19:1, respectivamente -- para las posiciones 2 y 3,²³ en el caso del tiofeno. Con lo anterior se puede decir que la sustitución, es practi---camente en la posición-2, lo cual está de acuerdo con -- los resultados experimentales obtenidos.

Esta reacción, también es consistente con un - mecanismo catiónico; lo que se explica fácilmente debido a que la liberación de nitrógeno, de la sal de diazonio,

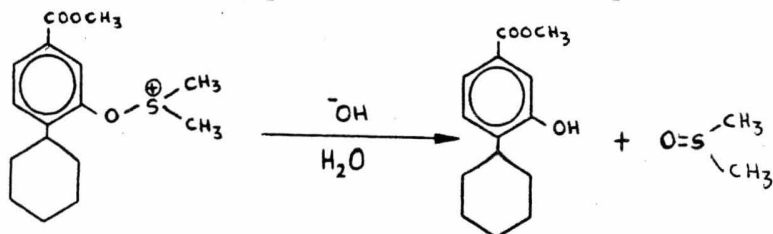
produce un catión. Además, porque las formas resonantes del tiofeno, al igual que en furano, presentan en las -- posiciones 2 y 5 mayor susceptibilidad al ataque electrofílico. Otra evidencia, de posibilidad de mecanismo catiónico, fué la presencia de otros dos compuestos. El primero es el 3-hidroxicompuesto (IIh), posiblemente producido por la interacción del catión, derivado de la descomposición de la sal de diazonio, y el dimetilsulfóxido, formando un intermediario del tipo:



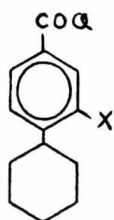
Ref. 24

se conoce que este tipo de intermediarios es estable en ausencia del álcali y agua²⁴. La adición de agua y es

te intermediario, produce el fenol correspondiente:



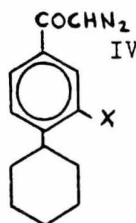
El otro producto es el 3-fluoro compuesto (III), cuya presencia se explica facilmente. Se conoce ampliamente la reacción de Balz-Schiemann²⁵, de obtención de -compuestos fluorados arílicos a partir de sales de diazo



III

X

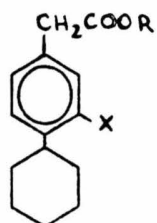
- a) 1-pirril
- b) 2-furil
- c) 2-tenil
- d) NO₂



IV

X

- a) 1-pirril
- b) 2-furil
- c) 2-tenil
- d) NO₂



V

X

R

- a) 1-pirril CH₃
- b) 2-furil CH₃
- c) 2-tenil CH₃
- d) NO₂ CH₃
- e) NH₂ CH₃
- f) 1-pirril H
- g) 2-furil H
- h) 2-tenil H

nio aromática, por intervención del calor. Se puede -- observar que en la reacción efectuada, se presentan con diciones semejantes a las de una reacción de Balz-Sch^{ie}mann²⁵.

La obtención de los ácidos fenil acéticos se efectuó por la, muy general, reacción de Arndt-Eistert, a partir de los ácidos correspondientes. Esta reacción implica tres pasos principales:

- a) La formación de un cloruro de ácido, partiendo del ácido libre, por cualquier método, según las necesidades y características de cada compuesto.
- b) La formación de una diazocetona, partiendo del cloruro de ácido, generalmente haciéndolo reaccionar con una solución de diazometano.
- c) Formación del ácido o algún derivado del ácido homólogo superior, por medio del rearreglo del Wolf de la diazocetona.

Para la obtención de los cloruros de ácido se

empleó el siguiente método de preparación, disolviendo - el ácido en benceno o tolueno y poniéndolo a reflujo con cloruro de tionilo. Este método funcionó perfectamente con los derivados de tiofeno y furano, pero el derivado del pirrol presentó un comportamiento anómalo, obteniéndose un producto resinoso probablemente debido a la polimerización del pirrol. Por lo que se cambió al método - sugerido por Ackrell²⁷, el cual consiste en formar una - sal con una amina (trietilamina) y luego hacerla reaccionar con cloruro de tionilo, obteniéndose el cloruro de - ácido correspondiente. Pero el producto (Va) se obtuvo mejor efectuando la extensión de la cadena con el compuesto nitrado (IIa) primeramente y después reducirlo a la - amina (Ve), efectuando la reacción de Clauson-Kass, llegando al producto (Va).

La diazocetonas fueron preparadas por los procedimientos normales y los datos obtenidos se encuentran - en la tabla 4. La identificación de estos compuestos se realizó por los espectros de ir y rmn.

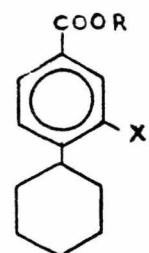
El rearreglo de Wolf se efectuó catalizado por benzoato de plata, formando los ésteres metflicos de los

ácidos homólogos superiores (Va-d). Después se efectuó la hidrólisis de estos ésteres, para obtener los ácidos correspondientes. Los datos de los ésteres y los ácidos homólogos superiores se encuentran en las tablas 5 y 6.

Respecto a la actividad antiinflamatoria de estos compuestos, se puede decir, que en varias pruebas -- con animales de laboratorio, los tres compuestos sintetizados, presentaron menor actividad que la fenilbutazona.

Tabla 1

Datos experimentales de los derivados 3-sustituídos de los ácidos benzoicos



No.	R	X	Rendimiento (%)	P. de fusión o P. de ebullición (°C)	Análisis Calculado				Análisis Obtenido			
					% C	% H	% N	% S	% C	% H	% N	% S
IIa	H	NO ₂	90	174°-175°	62.64	6.07	5.62	----	62.89	6.03	5.47	----
IIb	CH ₃	NO ₂	95	aceite ^a	63.86	6.51	5.32	----	63.90	6.52	5.07	----
IIc	CH ₃	NH ₂	90	100°-102°	72.07	8.21	6.00	----	71.89	8.32	5.95	----
II d	CH ₃	1-pirril	80	197°-199°/0.7	76.29	7.47	4.97	----	76.20	7.49	4.74	----
IIe	CH ₃	N ₂ F ₄ B	80	78°-80°	----	----	----	----	----	----	----	----
II f	CH ₃	2-furil	40	aceite ^b	----	----	----	----	----	----	----	----
II g	CH ₃	2-tenil	45	aceite ^c	----	----	----	----	----	----	----	----
II h	CH ₃	OH	21	Aceite ^d	----	----	----	----	----	----	----	----
II i	CH ₃	F	11.8	aceite ^e	----	----	----	----	----	----	----	----
II j	H	1-pirril	85	198°-199°	75.81	7.11	5.2	----	75.79	7.19	5.64	----
II k	H	2-furil	90	116°-118°	75.53	6.71 ^f	----	----	73.53	7.00	----	----
III	H	2-tenil	90	195°-196°	68.11	6.01	----	10.68	68.35	6.37	----	10.13
II m	H	OH	95	187°-187.5°	70.89	7.32	----	----	70.66	7.42	----	----
II n	H	F	95	169°-170°	70.24	6.81	----	----	70.3	6.93	----	----

a Purificado por tlc [Silice; hexano, benceno (70 : 30)]

b Purificado por tlc [Silice; hexano, acetato de etilo (80:20)]

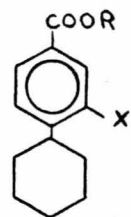
c Purificado por tlc [Silice; hexano, benceno (50:50)]

d Purificado por tlc [Silice; hexano, acetato de etilo (70:30)]

f Calculado para C₁₇H₁₈O₂ S: 0.75 H₂O

Tabla 2

Datos espectrométricos de los derivados 3-sustituídos de los ácidos benzoicos

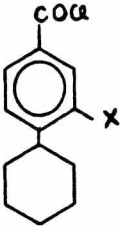


No.	R	X	Ultravioleta		Infrarrojo	Resonancia Magnética Nuclear	
			λ max	(m μ)		δ (ppm)	J (Hz)
IIa	H	NO ₂	226	18 500	17,25,1618,1444,1368	11.72(s,1H),8.41(d,1H, J=2),8.28(dd,1H, J=14y J=8),7.2(d,1H, J 8),2.1-1.05(m,11H)	
IIb	CH ₃	NO ₂	230	29 000	1736, 1300	8.37(d,1H,J=1.6),8.09(dd,1H,J 2y8(,7.59 (d,1H,J 8),3.95(s,3H),2.05-1.1(m,11H)	
IIc	CH ₃	NH ₂	226 320	25 700 2 700	3478,3384,1705,1613	7.5-7.0(m,3H),3.83(s,3H),3.68(s,2H),2-1.2 (m,11H)	
II d	CH ₃	1-pirril	204 233	23 000 20 900	1718,1613	8.08(d,1H,J=2),7.82(s,1H),7.44(dd,1H, J=1yJ=8 6.73(t,2H,J 1),6.3(t,2H,J=1),3.84(s,3H),1.9-1.1 (m,11H)	
II f	CH ₃	2-furil	202.5 240	25 700 19 500	1727,1440	8.12(d,1H,J=2),7.85(dd,1H,J=1.6y14),7.43(dd. 1H,J=1.6 J=3),7.25(d,1H,J=2),7.11(s,1H);6.44 (d,1H,J=7.2);3.84(s,3H);2.1-1.1(m,11h)	
II g	CH ₃	2-tenil	240	23 000	1724,1605	8.07-7.81(m,2H),7.5-6.89(m,4H),3.88(s,3H), 2-1.1(m.11H)	
II h	CH ₃	OH	216 249 300	26 300 12 200 4 340	3390,1712,1441	7.6(d,1H,J=2),7.3(dd,2H,J=1.6yJ=14),6.39(s, -3H),2.1-1.2(m,11H)	
II i	CH ₃	F	238 275.5 284	28 900 1 420 3 630	1715,1572,1299	7.8-7.05(m,3H),3.86(s,3H),2.1-1.1(m,11H)	
II j	H	1-pirril	204 228	21 450 20 000	2678,2550,1693	9.58(s,1H),8-7.15(m,3H),6.44(t,2H,J=1.2),-6. 24(t,2H,J=1.6),2-1(m,11H)	
II k	H	2-furil	238	18 850	2670,2550,1699,1619	11.73(s,1H),7.47(t,1H,J=1),7.28(d,1H,J=2)-6.44 (d,1H,J=1.4),2.1-1.1(m,11H)	
II l	H	2-tenil	236-7	15 300	2667,2550,1689,1605	10.2(s,1H),8.1(d,1H,J=2),7.98(d,1H,J=2),-7.50 -6.95(m,4H),2.1-1.2(m,11H)	
II m	H	OH	212 246 296	23 450 9 340 3 470	3413,2660,2610,1634	8.42(s,1H),8.11(s,1H),7.6-7.1(m,3H),5.62(s,1H) ,2.17-1.1(m,11H)	
II n	H	F	235 274	24 320 3 390	2667,2558,1669,1435,1223	11.96(s,1H),7.9-7.1(m,3H),2.05-1.1(m,11H) ^a	

^a τ F¹⁹: -118.92 ppm

Tabla 3

Datos obtenidos de los cloruros de ácido

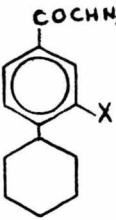


No. X

No.	X	Rendi- miento (%)	Punto de ebullición (°C/mm)	Método Prep.	Infrarrojo (cm ⁻¹)
IIIa	1-pirril	50	191/2	A y B	1818, 1449
IIIb	2-furil	60	130/1.3	A y B	1776, 1601
IIIc	2-tenil	62	145/0.25	A y B	1773, 1605
III d	NO ₂	70	155/0.35	A	1798, 1616 1536

Tabla 4

COCHN₂ Datos obtenidos de las diazocetonas

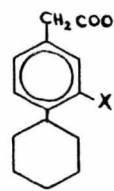


No.	X	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Análisis calculado			Análisis obtenido			Infrarrojo (cm ⁻¹)	Ultravioleta λ max (mμ)			Resonancia Magnética Nuclear δ (ppm) J (Hz)	
				%C	%H	%N	%C	%H	%N						
IVa	1-pirril	79	líquido ^a	73.69	6.33	14.23	73.53	6.69	13.57	2114	219 17 450 252 15 150 297 16 250	7.64(dd, 1H, J 1.8y8), 7.5(d, 1H, J4), 6.67(q, 2H J1.8), 6.24(q, 2H, J1.8), 5.8 (s, 1H), 1.92-1.1(m, 11H)			
IVb	2-furil	79	95°-96°	73.45	6.12	9.52	73.15	6.37	9.58	2112	268 14 800 293 13 500	7.86(d, 1H, J2), 7.69(dd, 1H, J2y8 7.45(d, 2H, J3), 7.25(d, 1H, J3), 6.45 (s, 2H), 5.88(s, 1H), 2-1.1(m, 11H)			
IVc	2-tenil	75	semisólido	-----	-----	-----	-----	-----	-----	2110	-----	7.8-6.9(m, 6H), 5.83(s, 1H), 2.1-1.1(m, 11H)			
IVd	NO ₂	65	137°-138°	61.53	5.83	15.32	60.95	5.61	14.87	2132	248 16 600 300 13 490	7.95(t, 1H, J1), 7.25(d, 1H, J15), 7.27 (d, 1H, J12), 5.9(s, 1H), 2.05-1.1(m, 11H)			

^a Purificado por tlc [Silice; hexano, acetato de etilo (70 : 30)]

Tabla 5

Datos experimentales de los compuestos fenilacéticos



No.	R	X	Rendimiento (%)	Pf. δ Pe. (°C)	Análisis Calculado				Análisis Obtenido			
					%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
Va	CH ₃	1-pirril	50	líquido ^a	—	—	—	—	—	—	—	—
Vb	CH ₃	2-furil	80	líquido ^b	—	—	—	—	—	—	—	—
Vc	CH ₃	2-tenil	72	líquido ^c	—	—	—	—	—	—	—	—
Vd	CH ₃	NO ₂	83	líquido	—	—	—	—	—	—	—	—
Ve	CH ₃	NH ₂	71	líquido ^d	72.84	8.52	5.66	—	72.63	8.74	5.48	—
Vf	H	1-pirril	67	99°-100°	76.29	7.42	4.94	—	75.77	7.66	4.65	—
Vg	H	2-furil	75	resinoso ^e	76.03	7.09	—	—	73.41	7.52	—	—
Vh	H	2-tenil	70	118°-119°	71.93	6.71	—	10.65	71.8	6.72	—	10.59

^a Purificado por tlc [Silice;hexano, acetato de etilo (80:20)]

^b Purificado por tlc [Silice;hexano, benceno (50:50)]

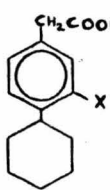
^c Purificado por tlc [Silice;hexano, benceno (50:50)] de etilo (80:20) y

^d Purificado primeramente por tlc Silice,hexano, acetato
Luego Silice;hexano, benceno (50:50).

^e Pureza de 97.3%, por medio de una titulación ácido-base

Tabla 6

Datos espectrométricos de los derivados de los Ácidos fenilacéticos



No.	R	X	Ultravioleta λ_{max} (m μ)		Infrarrojo ₁ (cm ⁻¹)	Resonancia Magnética Nuclear δ (ppm), J (Hz)
Va	CH ₃	1-pirril	208	22 900	1742, 1613	7.29(q, 2H, J=2), 7.1(d, 1H, J=1.6), 6.68(dd, 2H, J=2), 6.21(dd, 2H, J=3.2), 3.66(s, 3H), 3.56(s, 2H), 1.92-1(m, 11H)
Vb	CH ₃	2-furil	---	2 ---	1745	7.46-7.1(m, 4H), 6.33(q, 2H, J=2), 3.56(s, 3H), 3.51(s, 2H), 2.06-1(m, 11H)
Vc	CH ₃	2-tenil	---	-- ---	1734, 1515, 925	7.53-7.2(m, 6H), 3.63(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2-1.1(m, 11H)
Vd	CH ₃	NO ₂	---	-- ---	1733, 1587, 1527	7.6-7.2(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.62(s, 2H), 2-1.1(m, 11H)
Vf	H	1-pirril	207.5	22 400	2667, 1709, 1613	9.66(s, 1H), 7.1(m, 3H), 6.62(dd, 2H, J=2.8), 6.21(dd, 2H, J=3.6), 3.58(s, 2H), 1.95-1(m, 11H)
Vg	H	2-furil	219 269	15 250 9 120	2667, 2564, 1720 1504	9.33(s, 1H), 7.6-7(m, 4H), 6.36(t, 2H, J=2), 3.48(s, 2H), 2.03-1.08(m, 11H)
Vh	H	2-tenil	205.6	21 460	2550, 1712, 935	9.18(s, 1H), 7.37-6.59(m, 6H), 3.55(s, 2H), 2.13-1.05(m, 11H)
Vi	H	NO ₂	----	-- ---	2660, 2560, 1684 1529	8.72(s, 1H), 7.65-7.15(t, 3H), 3.62(s, 2H), 2.2-1.06(m, 11H)

PARTE EXPERIMENTAL. -

Para la determinación de los puntos de fusión de los compuestos sintetizados, se usó un aparato ---- Mel-Temp. Los puntos de fusión no están corregidos.

Los datos espectrométricos se efectuaron en el Departamento Analítico de la División de Investigación de Syntex, S. A. Se utilizó para los espectrogramas de infrarrojo los aparatos Perkin-Elmer mod. 21 y mod. 267, las muestras preparadas en solución clorofórmica o en pastilla de bromuro de potasio. Los espectrogramas de ultravioleta fueron hechos en un aparato Perkin-Elmer mod. 402, en solución metanólica. Los -- espectrogramas de resonancia magnética nuclear, fueron hechos en un espectrometro de rmn Varian T-60.

Los análisis elementales de los compuestos -- sometidos a investigación, fueron efectuados por Micro-Tech Laboratories Inc., en Skokie, Illinois, USA.

Acido 3-nitro-4-ciclohexil benzoico (IIa)

En un matraz de fondo redondo se mezclaron con agitación, ácido sulfúrico concentrado (180 ml, 2 moles) y ácido nítrico (67%, 150ml, 3.6 moles).-- Se enfrió esta mezcla a 0°C y se añadió poco a --- poco con fuerte agitación el ácido p-ciclohexilbenzoico (.1 mol), manteniendo la temperatura abajo de 5°C. Después de terminada la adición, se dejó agitando -- aproximadamente 3 hrs., se agregó hielo picado a la mezcla de reacción y se obtuvo un sólido café, el -- cual se filtró al vacío y se lavó con agua fría hasta neutralidad. El producto se recristalizó de metanol-agua. Se obtuvo el producto en un rendimiento - de 90%. Los datos de este producto se encuentran en las tablas 1 y 2.

3-Nitro-4-ciclohexil-benzoato de metilo (IIb)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un refrigerante y protegido de la humedad con un tubo de cloruro de calcio, se colocó el ácido (IIa) (.1mol) y se añadió metanol (1 mol). Se agitó esta mezcla hasta completa disolución y se añadió ácido sulfúrico - concentrado (10% peso en volúmen) y esta solución se

puso a reflujo. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina (tlc) y la reacción duró aproximadamente 24 hrs. Terminada la reacción se dejó enfriar, se añadió un volumen igual de agua y se alcalinizó con una solución saturada de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con éter (3X70 ml)., los extractos etéreos se unieron y se secaron con sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a sequedad a presión reducida y se obtuvo un líquido amarillo oscuro. Este producto se purificó por tlc [silice; hexano, acetato de etilo (80:20)], obteniéndose un líquido amarillo claro. Los datos de este producto se encuentran en las talblas 1 y 2.

3-Amino-4-ciclohexil-benzoato de metilo (IIc)

En un frasco de hidrogenación perfectamente limpio y seco, se colocó el éster (IIb) (no más de 10g de éster) disuelto en metanol anhidro (100 ml). A esta solución se le pasó una corriente de nitrógeno por 5 min. y se añadió óxido de platino (10% del peso del éster). Esta mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y a una presión inicial de 55 --

lb/in². El progreso de la reacción se determinó por la absorción de hidrógeno (1 lb/in² \approx .01 mol de H₂). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre Celita, la Celita y el frasco se lavaron con cloroformo, el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un sólido que se recristalizó de benceno-hexano obteniéndose unos --- cristales rosa pálido, en un rendimiento de 90%. Los datos de este producto se encuentran en las tablas 1 y 2.

3-(1-pirril)-4-ciclohexil-benzoato de metilo (IIId)

Para la reacción se utilizó un aparato para destilación, en la bola se colocó la amina (IIc) (1 eq.) y el 2-5 dimetóxitetrahidrofurano (1 eq.) Esta mezcla se calentó a 100°C., con agitación y se añadieron unos cristales de APTS, luego la temperatura se subió a 120°C. La reacción se siguió por la cantidad de metanol destilado. Ya completada la reacción se dejó enfriar, se aciduló con una solución de ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter. Estos extractos etéreos se unieron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad a presión reduci

da obteniéndose un líquido. Este líquido se purificó por tlc [Silice;hexano, acetato de etilo (80:20)] y se obtuvo un líquido amarillo en un rendimiento - de 85%. Los datos de este producto se encuentran - en las tablas 1 y 2.

Tetrafluoroborato de
2-ciclohexil-5-carboximetilbencendiazonio (IIe)

En un matraz de fondo redondo se suspendió la amina (IIc) (8.5g) en una solución de ácido clorhídrico al 30% (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se le agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.97 g en 10 ml de agua), sin que la temperatura suba de 5°C. Terminada la adición se agitó $\frac{1}{2}$ hr. más, se añadió una solución de fluoroborato de sodio (4.75 g en 10 ml de agua), sin que la temperatura suba de 5°C. Terminada la adición se -- agitó $\frac{1}{2}$ hr. más. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con acetato de etilo frío y luego se lavó con éter. Este sólido se secó en un desecador sobre potasa toda la noche y se obtuvieron cristales amarillo claro con un punto de fusión de 78-80°C., - en un rendimiento de 80%. Este producto presentó --

las siguientes absorciones en el infrarrojo:- 2252,
1739, 1605 cm^{-1} .

4-Ciclohexil-3-(2-furil)-benzoato de metilo (IIf)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un embudo de adición, un termómetro y un tubo de cloruro de calcio, se colocaron el furano -- (11.7 ml) y la sal de diazonio (1 g). Esta mezcla - se puso a agitar y se le añadió, por medio del embudo, una solución de t-butóxido de potasio en t-butanol -- (5.6 ml, con una concentración de 60.4 mg. de t-butó xido de potasio por ml de t-butanol), sin que la tem peratura suba de 18°C. El progreso de la reacción - se siguió por indicación externa, utilizando β -naftol alcalino, para observar la presencia de sal de diazo nio. Terminada la reacción se vació sobre una solu ción saturada de cloruro de sodio (200 ml), se agitó $\frac{1}{2}$ hr. y esta mezcla se extrajo con éter (5 X 30 ml). Los extractos etéreos se unieron, se secaron con sul fato de sodio, se evaporaron a sequedad, a presión - reducida obteniéndose un líquido rojo. Este líquido se disolvió en tetracloruro de carbono anhidro ----- (100 ml), se le pasó una corriente de cloruro de ---

hidrógeno por una hora. Esta solución se evaporó a la mitad de su volúmen y se filtró sobre Celita, se percoló en alumina y se evaporó a sequedad, a presión reducida. El líquido resultante se purificó - por tlc [Silice; hexano, benceno (50:50)] y se obtuvo un producto líquido en un rendimiento de 40%. Los datos de este producto se encuentran en las tablas 1 y 2.

Reacción de la sal de diazonio de la amina (IIe)
y el tiofeno

En un matraz de fondo redondo equipado con un refrigerante y protegido con un tubo de cloruro de calcio, se colocó la sal de diazonio (1 g) y el tiofeno (25 ml), después se añadió dimetilsulfóxido-anhidro (15 ml) y esta mezcla se puso a agitar, a -- 50°C. El curso de la reacción se siguió por indicación externa, con β -naftol alcalino; la reacción -- duro 20 hrs. Terminada la reacción se vació sobre -- una solución de cloruro de sodio saturada (250 ml), -- se dejó agitando $\frac{1}{2}$ hr. y se extrajo con éter (5 X 50 ml). Los extractos etéreos se unieron, se secaron -- con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a -- presión reducida, resultando un líquido rojo oscuro.

Este líquido resultó ser una mezcla de 4 productos, los que se separaron por tlc. Primeramente se separaron los productos menos polares en Silice, [Hexano, benceno (50:50)] y luego los más polares en Silice - [hexano, acetato de etilo (80:20)]. Los menos polares fueron los productos (IIg) y (IIIi) y los más polares fueron (IIc) y (IIh), los datos de estos se encuentran en las tablas 1 y 2.

Preparación de los ácidos fenilacéticos

1.- Preparación de los cloruros de ácido.- Debido a las diferentes características de los ácidos sometidos a la reacción, hubo la necesidad de emplear dos métodos diferentes de preparación y son los siguientes:

A) En un matraz de fondo redondo, con un refrigerante y protegido con un tubo de cloruro de calcio, se disolvió el ácido deseado (1 g) en benceno anhidro. Enfriado se añadió el cloruro de tionilo (20 eq.) y se calentó a reflujo de 3 a 5 horas. Terminada la reacción, se evaporó a presión reducida, eliminando el benceno y el cloruro de tionilo, se volvió a di-

solver en benceno y a evaporarse a sequedad. Esto se repitió hasta la completa eliminación del cloruro de tionilo. El cloruro de ácido líquido se purificó -- por medio de una destilación evaporativa, al alto -- vacío.

B) En un matraz de fondo redondo, perfectamente seco, protegido con un tubo de cloruro de calcio, se disolvió el ácido en éter (10 ml por 1g. de ácido). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió, con agitación-trietilamina anhidra (1.1 eq.) se dejó agitando a -- temperatura ambiente 15 min. La reacción se volvió a enfriar, se añadió, con fuerte agitación, cloruro de tionilo (1.1 eq.) y se dejó agitando a temperatura ambiente 15 min. Esta mezcla de reacción se filtró, por medio de un vidrio poroso y el cloruro de ácido en el filtrado se utilizó sin posterior purificación. Los datos de los cloruros de ácido obtenidos se en--cuentran en la tabla 3.

2.- Preparación de las diazocetonas.- Para la preparación de las diazocetonas, se utilizó una solución

de diazometano de éter (5 eq.). El cloruro de ácido preparado por el método A), se disolvió en éter y se vació sobre la solución de diazometano. El cloruro de ácido preparado por el método B), se utilizó filtrándolo directamente sobre la solución de diazometano. La solución de reacción (en ambos casos) se dejó agitando de 15 a 20 hrs., a temperatura ambiente. Terminado ese tiempo, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida a una temperatura no mayor de 30°C. Se obtuvo un líquido que cristalizó después. La diazocetona se purificó por tlc [Silice; hexano, - acetato de etilo (70:30)] y se recrystalizó de éter. Los datos de las diazocetonas se encuentran en la tabla 4.

3.- Preparación del éster homólogo superior.- En un matraz de fondo redondo se disolvió la diazocetona en benceno o dioxano (anhidros) (cantidad mínima), se añadió metanol anhidro (aproximadamente 25 ml. por lg. de diazocetona) y una porción de benzoato de plata (aproximadamente 0.5 g. por lgde diazocetona). Esta mezcla se calentó y se agitó sin llegar a ebulli

ción. Se continuó agitando y añadiendo benzoato de plata y calentando hasta completada la reacción. El progreso de la reacción se siguió por tlc. Terminada la reacción se filtró sobre Celita, hasta eliminar todo el benzoato de plata. La solución se evaporó a presión reducida y el líquido resultante se purificó por tlc [Silice; hexano, benceno (50: 50)]. Los datos de los ésteres se encuentran en las tablas 5 y 6.

Hidrólisis de los ésteres a los ácidos correspondientes

En un matraz de fondo redondo se disolvió el éster en metanol (5 ml. por lg. de éster) y se añadió una solución de hidróxido de potasio (50%, 10 ml. por lg. de éster). Esta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente de 15 a 20 hrs. Después de este tiempo se añadió el doble de su volumen de agua y se efectuó una extracción ácido-base con éter. El ácido se recristalizó de metanol-agua. Los datos obtenidos de los ácidos se encuentran en las tablas 5 y 6.

CONCLUSION.-

En el presente trabajo se sintetizaron los siguientes compuestos:

- 1.- Acido 3(1-pirril)-4-ciclohexil fenilacético.
- 2.- Acido 3(2-furil)-4-ciclohexil fenilacético.
- 3.- Acido 3(2-tenil)-4-ciclohexil fenilacético.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- M. W. Whitehouse. Progress in Drug Research Vol. 8 Ed. por E. Jucker, Birkhauser Verlag Basel. (1965) pp. 321-429.
- 2.- S. S. Adams and R. Cobb. Progress in Medicinal Chemistry Vol. 5. Ed. por G. P. Ellie y G. B. West, Butterworths, Londo (1965) pp. 59-125.
- 3.- W. E. Coyne. "Medical Chemistry" Vol. II 3° Ed. Ed. por A. Burger, Wiley Interscience (1970) pp. 945-969.
- 4.- G. J. Durant, G. M. Smith, R. G. W. Spicket; J. Med. Chem. 8, p. 598 (1965)
- 5.- M. Vincent, G. Remond, J-C Poinant. J. Med. Chem., 15, 75 (1971).
- 6.- L. C. Ruiz Pérez, J. Goiz Durán y C. F. Navarro. Prensa Med. Mex., 36 (9/10), 448 (1971).
- 7.- A. P. Roszkowski, W. H. Rooks, J. Tomolonia & L. M. Miller; J. Pharmacol. Exp. Ther., 179, 114 (1971).
- 8.- J. Maillard, M. Langlois, P. Delaunay, Vo Van Tri, C. Guillonneaud, J. Lannoy, R. Morin, M. J. Lefebvre, C. Marvel y A. M. Verro. Chim. Ther., 8, 487 (1974); Chem. Abstr., 81 13447 y (1974).
- 9.- J. H. Fried, I. T. Harrison, B. Lewis, J. Riegel, W. Rooks y J. Tomlonis; Scand. J. Reumatology, suppl. 2, p. 7 (1970).

- 10.- Tsung Ying Shen, P. D. Conrad, W. V. Ruyle; U.S. Pat. No. 3,526,653 (1970).
- 11.- R. A. Scherrer, Annual Reports in Medical-Chem. (1975), Ed por C. K. Cain, Academic Press, N. Y. pp. 224.
- 12.- Andrejus Korolkovas "Essentials of Molecular Pharmacology", Wiley-Interscience. N. Y. (1970) pp. 195-6.
- 13.- C. S. Marvel and C. M. Himel; J. Amer. Chem. Soc. 62, 1550 (1940).
- 14.- D. Bordoux et R. Thomassin; Bull. Soc. Chim. France, 1411 (1939).
- 15.- H. Gross, Chem. Ber., 95, 2270 (1962)
- 16.- J. W. Emsley, J. Feeney and L. H. Sutcliffe. "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" Vol. 2, Pergamon Press (1960) p. 901,
- 17.- A. W. Johnson, J. Chem. Soc., 895 (1946).
- 18.- J. M. Muchowski, Ph. D. Thesis Dept. of Chemistry University of Ottawa, Ottawa, Canada (1962) pp. 149-163.
- 19.- M. Gomberg and W. E. Bachmann; J. Amer. Chem. Soc., 46, 2339 (1924).
- 20.- L. A. Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry." W. A. Benjamin Inc. (1968).
- 21.- B. L. Kaul and H. Zollinger; Helv. Chim. Acta. 51, 2132 (1968).
- 22.- C. E. Griffin and K. R. Martin; Chem. Comm., 154 (1965).

- 23.- R. K. H. Sheit and B. W. Kampe; Agnew.Chemie.,
4, 787 (1965).
- 24.- H. Suschitzky; Advances in Fluorine Chemistry,
4, Ed por M. Stacey, J. C. Taplow and A. G.
Sharpe Butterworth Scientific Publications,
London (1965) pp. 1-23.
- 25.- W. E. Cachmann and W. S. Struve; Org. Reactions.
Vol. 1, (1942), pp. 38-53.
- 26.- J. Ackrell; Comunicación personal.