

44
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE CARTEOLOL

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
Q U I M I C O
p r e s e n t a
HECTOR DEL RIO MORENO



México, D. F.

1991

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.

INDICE

	Página
1.0.- Introducción	1
2.0.- Generalidades	3
3.0.- Discusión	18
4.0.- Parte Experimental	32
4.1.- Amalgama de sodio	33
4.2.- Terbutilurea	34
4.3.- Terbutilamina	35
4.4.- 1,3-Ciclohexanodiona	36
4.5.- 2-Cianoetil-1,3-ciclohexanodiona	37
4.6.- 2,5(1H,3H)-4,6,7,8-tetrahidroquinolinadiona	38
4.7.- 5-Hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril	39
4.8.- 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril	40
4.9.- Clorhidrato de carteolol	41
5.0.- Resultados y Conclusiones	42
6.0.- Bibliografía	44

I N T R O D U C C I O N

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos tienen una gran utilidad en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares como son : hipertensión, angina de pecho y arritmias cardiacas (1).

Desde el primer compuesto que produjo un bloqueo selectivo de los receptores beta adrenérgicos, el dicloroisoproterenol, un gran número de compuestos de este tipo han sido sintetizados tratando de encontrar una droga que posea características más específicas como agente bloqueador beta adrenergico , además de que posea una mayor potencia con una actividad más significativa sin provocar alteraciones cardiacas negativas (1).

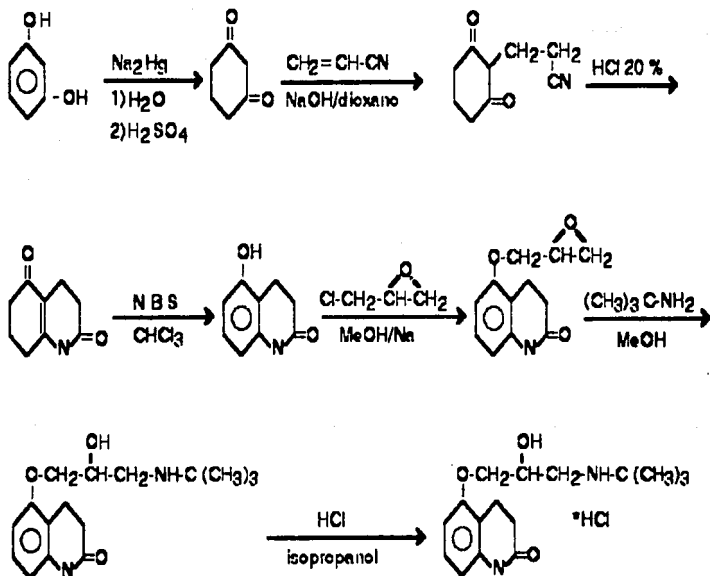
A mediados de los setentas, una compañía farmacéutica japonesa encontró que un compuesto sintetizado por ellos, el clorhidrato de carteolol, tiene mayores propiedades farmacológicas que los compuestos mencionados anteriormente que han venido usándose como agentes bloqueadores beta adrenérgicos.

Actualmente el clorhidrato de carteolol es un fármaco ampliamente utilizado en Japón y Europa para combatir la angina de pecho, las arritmias cardiacas y la hipertensión.

En México no se cuenta con este fármaco, pero, al ver sus ventajas farmacológicas frente a los ya existentes es importante tenerlo en nuestro país y, ya que su importación sería obviamente costosa y problemática, es necesario investigar la posibilidad de sintetizarlo en el país a partir, en lo posible, de materias primas de fácil adquisición en el país.

Es por lo anterior, que esta tesis tiene por objetivo el estudio de una ruta de síntesis accesible para obtener el clorhidrato de carteolol en nuestro país.

La ruta de síntesis propuesta es la siguiente :



GENERALIDADES

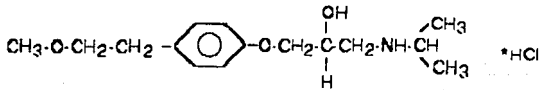
La semejanza estructural entre los bloqueadores beta adrenérgicos es muy estrecha ya que poseen una amina con un sustituyente isopropilo, unido por una cadena a un anillo aromático con diferentes sustituyentes y usándose en forma de clorhidratos.

La posición de estos grupos en el anillo y su naturaleza, al parecer determinan la cardioselectividad y su actividad (3).

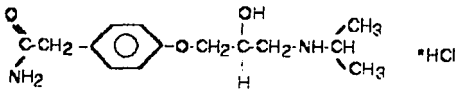
El clorhidrato de propanolol fue el primer antagonista beta adrenérgico que se usó ampliamente en la clínica (1), y sigue siendo el de más uso en México y en los Estados Unidos, aunque existen otros productos que también tienen un gran uso como son, entre otros, el clorhidrato de mepindolol, el clorhidrato de metoprolol, el clorhidrato de atenolol, el clorhidrato de nadolol y el clorhidrato de carteolol.

Las fórmulas estructurales de estos compuestos son las que se encuentran en las siguientes hojas.

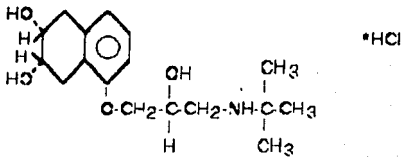
CLORHIDRATO DE METOPROLOL



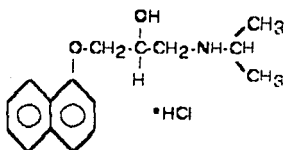
CLORHIDRATO DE ATENOLOL



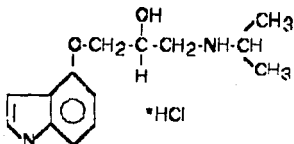
CLORHIDRATO DE NADOLOL



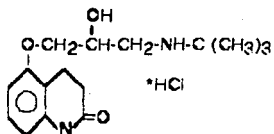
CLORHIDRATO DE PROPANOLOL



CLORHIDRATO DE PINDOLOL



CLORHIDRATO DE CARTEOLOL



CARACTERISTICAS

1.- Características del clorhidrato de carteolol (4,5)

Es un polvo cristalino, blanco, inodoro, de sabor amargo, muy soluble en agua, poco soluble en metanol, casi insoluble en ácido acético glacial y etanol, prácticamente insoluble en anhídrido acético, cloroformo, éter y benceno.

El pH de una solución (1:100) es de 5.5.

2.- Información fisicoquímica del compuesto (4,5)

Nombre genérico : clorhidrato de carteolol.

Nombre químico : clorhidrato de 5-(3-ter-butilamino-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril.

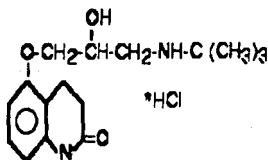
Otro nombre : clorhidrato de 5-(2-hidroxi-3-(ter-butilamino)propoxi)-3,4-dihidro-2-hidroxiquinolina.

Fórmula molecular : $C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

Peso molecular : 328.84

Punto de fusión : 277°C (desc)

Fórmula estructural :



FARMACOLOGÍA

Esta sustancia es un beta bloqueador que desarrollaron en forma propia los fabricantes farmacéuticos japoneses.

La acción bloqueadora sobre el receptor beta de la adrenalina es fuerte y de prolongada duración, reprime en forma especial las excitaciones anormales del corazón. Clínicamente también es reconocida su acción benéfica como medicamento en síntomas de alta presión arterial, síntomas neviosos del corazón, arritmias y angina de pecho.

Esta sustancia ha tenido efectos y resultados benéficos en síntomas de alta presión arterial (síntomas leves y medianos), síntomas nerviosos del corazón, arritmias (taquicardia paroxística, taquicardia arritmica, bradicardia, extrasístole auricular, extrasístole ventricular), angina de pecho.

Los compuestos que se usaron para comparar la actividad beta adrenérgica del clorhidrato de carteolol, contra los ya existentes fueron : el clorhidrato de pindolol y el clorhidrato de propanolol. La actividad fue evaluada mediante la inhibición de la depresión cardiaca y la respuesta cronotrópica positiva del isoproterenol, monitoreando ésto mediante los efectos en la presión sanguínea (PS) y el ritmo cardiaco (RC).

De estos resultados se concluyó que la potencia del **clorhidrato de carteolol**, es la más alta, además de presentar un tiempo mayor de actividad, como se observa en la siguiente tabla (3).

ACTIVIDAD ANTAGONISTA CONTRA ISOPROTERENOL

* de inhibición en la presión sanguínea PS y el ritmo cardiaco RC

COMPUESTO	DOSIS mg/Kg	EFECTO	TIEMPO (minutos)						
			10	30	60	120	240	360	480
CLORHIDRATO DE CARTEOLOL	10	PS	83.3	76.3	70.0	61.5	50.8	43.5	31.0
		RC	85.9	80.2	75.6	67.8	54.6	47.5	46.3
CLORHIDRATO DE PINDOLOL	10	PS	69.8	55.4	51.5	50.2	40.3	30.4	24.5
		RC	65.5	55.5	46.3	41.0	34.2	27.8	11.6
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL	100	PS	80.1	63.7	57.9	44.3	10.4	---	---
		RC	75.3	57.1	42.6	25.6	5.6	---	---

Instrucciones para su uso y dosis (6,7,8)

Normalmente el clorhidrato de carteolol, en los adultos, se empieza con una dosis de 10 a 15 mg/día, cuando el resultado no es suficiente se aumenta gradualmente hasta llegar a 30 mg/día, la dosis se reparte en 2 ó 3 tomas al día por vía oral. La dosis se aumenta o disminuye de acuerdo con la edad y el padecimiento.

Cuidados en su empleo (6,7,8)

1.- Cuidados generales

En el caso de que el suministro sea por un período prolongado deben realizarse periódicamente pruebas del funcionamiento del corazón como son las pulsaciones, presión sanguínea, electrocardiograma, rayos X, etc.

Sobretudo cuando las pulsaciones se hacen más pausadas, o cuando se presenta una baja de presión sanguínea, se debe disminuir o suspender la dosis. También se debe usar la atropina de acuerdo a las necesidades. Se debe tener cuidado sobretudo con el funcionamiento del hígado, los riñones y el líquido sanguíneo.

Se han notificado casos de pacientes con angina de pecho que emplean compuestos semejantes (clorhidrato de propanolol) y cuando se les suspenden las dosis en forma repentina, los síntomas empeoran o les provoca infarto del miocardio, por lo que cuando se requiera interrumpir el medicamento se deberá llevar a cabo la disminución de la dosis en forma gradual y observando al paciente con cuidado. Además de estar atentos con los pacientes para que éstos no vayan a suspender el medicamento sin la indicación y supervisión del médico. Para todos aquellos que no padecen angina de pecho, ya sea que manifiesten arritmia o, sobretudo, los de edad avanzada, deben considerar las mismas precauciones en su suministro.

En caso de requerirse de alguna operación es recomendable suspender el medicamento 24 horas antes.

En caso de que se vaya a suministrar el medicamento a un paciente con las células color café inflamadas se empleará en forma simultánea con una sustancia alfabloqueadora.

El clorhidrato de carteolol no se deberá suministrar a los siguientes pacientes :

- a) con posibilidades de asma bronquial o espasmo bronquial
- b) con diabetes cetoacidótica o metabolismo acidótico.
- c) con alto grado de bradicardia (bloqueo de primero y segundo grado)
- d) con ataque cardíaco
- e) con falla del corazón derecho por alta presión sanguínea pulmonar
- f) con falla del corazón por congestiónamiento
- g) a mujeres embarazadas o con probabilidad de que lo estén

Suministrar con precaución a los siguientes pacientes :

- a) con probabilidad de falla del corazón por congestiónamiento (sobre todo si se emplea con digitalina)
- b) con aparición de síntomas de hipoglucemia, con diabetes no controlable o en estados de largo período sin alimentación que puedan provocar una hipoglucemia
- c) con serios disfuncionamientos del hígado y riñones
- d) con problemas circulatorios terminales (como el síndrome de Reynaud o síntomas de arritmia intermitente)
- e) en edad avanzada

Efectos colaterales (6,7,8)

- 1) Sistema Circulatorio. Se pueden presentar vértigos, tambaleos,

mareos al pararse, excepcionalmente bradicardia, palpitaciones, jadeo, presión sanguínea baja, tendencias de fallas del corazón y dolores del pecho.

2) Sistema Nervioso Central. A veces se pueden presentar dolores de cabeza y pesadez, ocasionalmente falta de sueño, temblores, zumbidos en el oído, golpeteos, inseguridad, pesadillas y hormigueo en el oído.

3) Aparato Digestivo. Se pueden llegar a presentar malestares estomacales, náuseas, en forma ocasional diarrea, anorexia, dolor de estómago, estreñimiento e inflamación intestinal.

4.- Aparato Respiratorio. En forma ocasional se pueden presentar dificultad para respirar, síntomas de sofocación, tos y flemas.

5.- Ojos. Ocasionalmente se puede presentar parpadeo. Existen también informes de que se ha presentado disminución del líquido lagrimal debido al suministro de sustancias beta bloqueadoras. Cuando aparezcan estos síntomas suspender el suministro.

6.- Piel. Se puede presentar eretismo apareciendo a veces pequeñas erupciones y ocasionalmente comezón. En caso de que se manifiesten, se recomienda suspender el suministro.

7.- Otros. Se manifiesta a veces sensación de hastío, pérdida de fuerza en forma ocasional, hinchazón, sensación de cansancio, escasez de orina. En forma ocasional también calambres y dolores musculares, algunas veces, se observa elevación del nivel de la creatina fosfoquinasa. Cuando se manifiesten estos síntomas se

recomienda suspender el suministro.

Suministro a mujeres embarazadas o que estén amamantando (6.7,8)

Por no estar comprobada la seguridad en relación al suministro durante el embarazo, no se les debe administrar a mujeres embarazadas o que probablemente lo estén.

Existen informes de pruebas realizadas en animales en que se transmite a través de la leche materna por lo que no se les debe administrar a mujeres que estén amamantando, a menos que se juzgue que el beneficio es mayor que el riesgo.

Suministro a niños (6.7,8)

No se ha comprobado la seguridad en relación a niños (se ha empleado poco en niños), por lo que se recomienda precaución.

Acción recíproca (6.7,8)

Cuando se usa en forma simultánea con sustancias que tienen acción antihipertensiva, el sistema nervioso del gran simpático (reserpina y otras), en ocasiones puede producir una acción represora excesiva, por lo que debe disminuirse y suministrarse con precaución.

Cuando se use en forma simultánea con sustancias hipoglucémicas, la acción hipoglucemiante puede ser muy fuerte, por lo que debe suministrarse con precaución.

Cuando se usa en forma simultánea con sustancias competitivas del ión calcio (clorhidrato de diltiazem, verapamilo, lactato de prenilamina, etc.) producen acción sinérgica.

Es posible que haya un reforzamiento del fenómeno de Ribaund, después de interrumpir el suministro de la clonidina.

Cuando se usa en forma simultánea con diisopiramidol,

procaïnamida, adimarina, aparece en ocasiones una excesiva acción represora en el funcionamiento del corazón, por lo que debe disminuirse la dosis y proporcionarse con precaución.

En pruebas clínicas, algunas veces eleva la actividad de la transaminasa.

Características y acción medicinal (9 a 17)

1.- Acción bloqueadora en los cuerpos receptores beta de la adrenalina.

El clorhidrato de carteolol muestra su fuerte acción bloqueadora en los cuerpos receptores beta de la adrenalina. Esta es la principal acción farmacológica de esta sustancia que se usa en tratamientos de alta presión sanguínea, soplos del corazón, arritmias y angina de pecho.

2.- Acción prolongada.

En un perro anestesiado, la acción bloqueadora del clorhidrato de carteolol, dura muchas horas en el cuerpo receptor beta de la adrenalina.

En las pruebas de movimiento (ejercicios), en un adulto sano y en un paciente con presión alta y con trepidaciones, el efecto represor del clorhidrato de carteolol en el número de palpitations y en la elevación de la presión dura varias horas en ambos casos.

3.- Acción estimulante endógena de los nervios parasimpáticos.

En un perro anestesiado y con el tórax abierto, la dosis de clorhidrato de carteolol que bloquea a los receptores beta de la adrenalina, presenta una acción débil en las alteraciones negativas en cuanto a duración y potencia, cuando se suministra

en altas dosis se presenta congestión del corazón, esto se pone de manifiesto claramente en el tratamiento con tranquilizantes como la reserpina, que se usa a dosis bajas.

Está comprobado que en un adulto sano y en un paciente con alta presión sanguínea y palpitaciones, cuando están en reposo, el clorhidrato de carteolol no tiene influencia en el número de palpitaciones y es débil la acción represora en el funcionamiento del corazón en ambos casos.

4. - Acción abatidora de la presión.

El efecto abatidor de la presión del clorhidrato de carteolol, se presenta, dando un patrón de baja depresión en forma lenta y duradera en pacientes con alta presión sanguínea.

En ratas que en forma natural presentan alta presión sanguínea (SRH), se detiene el engrosamiento del corazón y de los vasos sanguíneos.

5. - Acción en relación a la arritmia en experimentos con perros.

El clorhidrato de carteolol muestra una acción antiarrítmica en las arritmias producidas por la adrenalina liberada en las arterias coronarias ligadas y en la arritmia producida por la aconitina.

6. - Acción antiangina de pecho.

En un perro con la arteria coronaria ligada, el clorhidrato de carteolol, ha comprobado una actividad distribuidora apropiada del torrente sanguíneo del corazón al canalizar la sangre por el lado de la corona cardiaca y la actividad represora que evita el violento metabolismo del glicógeno que se produce al disminuir la sangre del miocardio.

La dinámica del fármaco en el cuerpo (18 a 23)

En el caso de que se suministre a un adulto sano por vía oral de 10 a 30 mg de clorhidrato de carteolol, éste es absorbido rápidamente y la concentración en la sangre llegará a su nivel más alto en una hora más o menos y bajará a la mitad después de aproximadamente 5 horas.

El 70% es evacuado por la orina sin sufrir cambios, una porción se hidroxila y se excreta como 8-hidroxycarteolol. No se ha detectado una acción farmacológica tóxica en los productos de metabolismo.

Aplicación clínica (24 a 29)

Se puso en práctica en 229 instituciones y se mencionan un total de 1903 casos, los exámenes clínicos incluyen pruebas dobles comparativas al azar que llevaron en forma conjunta diversas instituciones y a grandes rasgos es como sigue.

1.- Síntomas de alta presión sanguínea.

El rendimiento efectivo de este fármaco en síntomas de alta presión sanguínea fue de 67.4% (463/687). En las pruebas dobles comparativas al azar su utilidad fue confirmada.

2.- Síntomas nerviosos del corazón.

El rendimiento efectivo de este fármaco en síntomas nerviosos del corazón fue de 73.5% (83/113). En las pruebas dobles comparativas al azar su utilidad fue confirmada.

3.- Arritmias.

El rendimiento efectivo de este fármaco en las arritmias (taquicardia paroxística, taquicardia arritmica, contracciones extrasistólicas auriculares y ventriculares) fue de 72.1% (592/821). En las pruebas dobles comparativas al azar su actividad fue confirmada, comparandolo con el clorhidrato de propanolol.

4.- Síntomas de angina de pecho.

El rendimiento efectivo de este fármaco en síntomas de angina de pecho fue de 83.6% (163/195). En las pruebas dobles comparativas al azar, su utilidad fue confirmada, comparándolo con el clorhidrato de propanolol.

5.- Efectos secundarios y alteraciones de las valoraciones de las pruebas clínicas.

De un total de 13,626 casos se informó de efectos secundarios en 279 (2.05%). Los principales efectos secundarios fueron : mareos, temblores, vahído al pararse, pesadez, dolor de cabeza y otros. También como valores anormales en las pruebas clínicas se informó de un elevado valor de la creatinfosfoquinasa del suero sanguíneo y una elevada actividad de la transaminasa.

Pruebas no clínicas (30 al 35)

1.- Toxicidad aguda

Clorhidrato de carteolol, valor de la LD₅₀ (mg/Kg)

ANIMAL	SEXO	VIA DE ADMINISTRACION			
		INTRAVENOSA	ORAL	SUBCUTANEA	ABDOMINAL
Ratones	Macho	54.5	810	600	380
	Hembra	62.6	810	638	375
Ratas	Macho	158	1380	2410	400
	Hembra	153	1330	1950	390
Conejos	Macho	112	740	----	---
	Hembra	127	780	---	---

2. - Toxicidad crónica y a mediano plazo.

En ratas Wistar, la cantidad máxima inocua de clorhidrato de carteolol suministrado por vía oral fue de 150 mg/Kg/día durante 12 semanas y de 75 mg/Kg/día durante 12 meses.

3. - Pruebas de reproducción.

Se suministró por vía oral clorhidrato de carteolol a ratones ICR antes de la preñez, al inicio y durante la organogénesis, en el parto y durante el amamantamiento. También a ratas SD y conejos blancos únicamente durante la organogénesis. En dosis de 15 mg/Kg/día y no se observó ninguna anomalía.

4. - Propiedad cancerígena.

Se suministró el clorhidrato de carteolol mezclado en el alimento a ratones BALB durante 80 semanas y a ratones ICR y ratas SD durante 24 meses. En este largo periodo no se observó ninguna característica cancerígena.

5. - Toxicidad en los ojos.

Se administró clorhidrato de carteolol por vía oral de 3 a 150 mg/Kg/día durante 6 meses a perros BEAGLE, y no se observó toxicidad en los ojos.

6. - Distribución en el cuerpo.

Se suministró por vía oral 6.6 mg/Kg de clorhidrato de carteolol marcado con carbono 14 a perros BEAGLE, y como resultado de una minuciosa revisión del autorradiograma de cuerpo entero, se comprobó que, excepto en el cerebro, se distribuye con rapidez en todos los órganos.

DISCUSION

La ruta de síntesis propuesta se escogió después de hacer una investigación bibliográfica y experimental, además de la disponibilidad de material y reactivos. En nuestro esfuerzo por preparar el clorhidrato de carteolol se buscó una secuencia de reacciones que se obtuviera de reactivos de fácil disponibilidad, que involucrara el menor número de pasos y el mayor rendimiento posible en cada paso.

La síntesis propuesta parece tener una aplicabilidad general ya que los reactivos de partida y los subsecuentes reactivos y solventes, son accesibles y de bajo costo.

La síntesis de 1,3-ciclohexanodiona a partir de resorcinol utilizando como catalizador Ni/Raney en NaOH y un reactor para alta presión de hidrogenación (1600 lb) parecer ser la más adecuada a nivel industrial por el alto rendimiento reportado, del 95%.

En el laboratorio la síntesis más viable resultó ser a partir de resorcinol pero utilizando la amalgama de sodio al 2% como catalizador, la cual se prepara goteando mercurio a sodio fundido en atmósfera inerte de tolueno, dando un rendimiento de amalgama de 100% prácticamente.

El rendimiento de 1,3-ciclohexanodiona a partir de amalgama de sodio está reportado de 40% y el experimental fue de 28%, el principal problema que presenta esta reacción es la agitación, ya que al ir agregando la amalgama ésta se deposita en el fondo y se van formando prácticamente 2 fases y el mercurio que se va liberando así como la amalgama que se encuentra fundida, se mezclan y aún con agitación mecánica (aspas) no hay un buen contacto entre el catalizador de amalgama con la muestra. En un inicio el rendimiento sin agitación fue solo de 8%, después se consiguió un agitador mecánico pero solo se logro aumentar hasta

28% el rendimiento de cristales blancos, el punto de fusión del producto obtenido es de 104 - 105°C igual al reportado, por lo que se considera suficiente para su caracterización y para utilizarse en la siguiente reacción.

La siguiente reacción es la obtención de la 2-cianoetil-1,3-ciclohexanodiona.

Aunque la posición 2 de la 1,3-ciclohexanodiona es activa para la cianoacetilación ésta no se da en las condiciones normales que se investigaron en un principio para cianoacetilaciones. Esto es debido a que la reacción involucra sustancias básicas (Na, NaOH) y la molecula de la 1,3-ciclohexanodiona tiene un alto grado de acidez efectivo que tiende a neutralizarlas, es por ésto que se requieren de condiciones vigorosas de reacción para que ésta se efectúe. Además de que se requieren reactivos muy puros.

El acrilonitrilo se destila antes de ser usado porque normalmente está algo polimerizado en los frascos que tienen cierto tiempo de almacenaje, ésto se nota porque en lugar de ser un líquido claro muy fluido se torna de color café y está muy viscoso.

El NaOH deberá ser lo más puro posible y estar en frascos con N₂ ya que al entrar en contacto con el aire se carbonata dando problemas cuando se lleva a cabo el reflujo de la mezcla acuosa de NaOH con dioxano.

El rendimiento reportado es bajo, del 28%, pero como las condicines vigorosas de reacción son muy importantes, se probó aumentando la presión de la reacción a 60 lb/pulgz obteniéndose un rendimiento del 38% de cristales amarillo claro, 10% más que el reportado. El tiempo de reacción se varió hasta 24 hrs a reflujo pero no se consiguió un rendimiento mayor. El punto

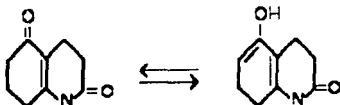
de fusión del producto obtenido es de 203 - 204 °C igual al reportado, por lo que se consideró suficiente para su caracterización y seguir con el siguiente paso.

Obtención de 2,5(1H,3H)-4,6,7,8-tetrahidroquinolinadiona. En esta reacción se debe tener mucho cuidado con la concentración del HCl que se utiliza para catalizar la reacción ya que si se usa más del 20%, el compuesto se hidroliza completamente hasta el ácido, por lo que no se obtendría el producto deseado. También es importante mantener la temperatura entre 25 y 30 °C, ya que una temperatura más alta provocaría la hidrólisis y una más baja precipitaría el reactivo lo que ocasionaría que la reacción no se llevara a cabo. Por otro lado, al adicionar el reactivo al ácido al 20% y a temperatura ambiente, como indica la técnica reportada, éste no se solubiliza, la reacción no se lleva a cabo, por lo que primero se debe adicionar el reactivo al agua calentando hasta que esté totalmente disuelto, posteriormente se enfria a una temperatura entre 25 y 30 °C, una vez que alcance esta temperatura se le adiciona lentamente HCl concentrado (36%) hasta obtener una solución al 20% del ácido. La técnica original recomienda guardar la solución a temperatura ambiente por 48 hrs, en este estudio se mantuvo en un baño de agua a temperatura de 26 - 28 °C y con agitación magnética por las mismas 48 hrs, pero después de 24 hrs ya no hay un aumento significativo en el rendimiento, el cual fue de 42% de cristales blancos. El rendimiento es bajo ya que aún en las condiciones suaves en las que se mantiene la reacción, no se puede evitar que parte se hidrolice hasta el ácido, disminuyendo así el rendimiento.

El producto obtenido da un punto de fusión de 199 - 200 °C, igual al reportado por lo que se consideró suficiente para su

caracterización y seguir con el siguiente paso.

Obtención de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril. El compuesto en solución obtenido en el paso anterior tiene tautomerismo cetoenólico por lo que se encuentra en equilibrio



por lo que la NBS bromo tanto la posición 7 como la 8, posteriormente se calienta para eliminar el Bromo y formar el anillo aromático. El principal problema en esta reacción fue el de conseguir NBS lo suficientemente pura ya que ésta debe presentarse en cristales blancos y el que se utilizó ya estaba muy colorido (café).

Debido a esto se piensa que es posible aumentar el rendimiento obtenido con NBS recién cristalizado.

El producto obtenido dio un punto de fusión de 209 - 210 °C , igual al reportado por lo que se consideró suficiente para su caracterización y continuar con los pasos siguientes.

Obtención de 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril. El metanol se usó anhidro, el sodio se agrega en pequeñas porciones ya que se libera H₂ , posteriormente se disuelve en la mezcla el 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril y se agrega gota a gota, mediante embudo de adición la epiclorohidrina, cuando ésta ha sido agregada completamente se lleva la mezcla a ebullición (50 - 55 °C). Se tomaron pruebas en esta parte para ver el tiempo de

reacción a 3, 6, 12 y 24 hrs sin observarse mejoría del rendimiento después de 6 hrs.

Después de filtrar el NaCl insoluble que se forma, es necesario eliminar el metanol ya que el producto es muy soluble en éste, por lo que se evapora en rotavapor, al residuo se le agrega acetona y se calienta ligeramente para solubilizarlo completamente, se deja reposar a 20 °C por 24 hrs para obtener los cristales del producto, si la mezcla se enfriara más, se obtendrían también cristales de la 5-hidroxi -3,4-dihidrocarbostiril que no reaccionó.

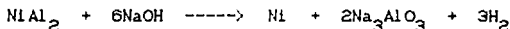
Los cristales se filtran y se recrystalizan de etanol, obteniéndose un rendimiento del 45% de cristales blancos, que comparado con el 48% reportado, es muy bueno. El punto de fusión obtenido es de 172 - 173 °C, igual al reportado por lo que se consideró suficiente para su caracterización y seguir con el paso siguiente.

Obtención del clorhidrato de carteolol. El matraz donde se hace la mezcla de 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril, terbutilamina y metanol, se cubre con papel aluminio, si no se protege de la luz, la solución se torna de color café, esto es se descompone y el rendimiento baja mucho. La mezcla se dejó reflujar hasta 24 hrs tomando muestra a las 4, 8, 20 y 24 hrs, después de 8 hrs no se notó mejoría en el rendimiento observable en cromatoplaqa. Se obtiene un residuo ligeramente amarillo al cual se le agregan 10 ml de acetona y se agita hasta disolución completa, se le agregan 5 ml de una solución de HCl anhidro en isopropanol, la cual se prepara agregando H_2SO_4 concentrado a NaCl seco y el vapor de HCl producido se pasa primero por H_2SO_4 concentrado para secarlo completamente y luego se burbujea en isopropanol recién destilado por 5 min, para saturarlo. La mezcla con el isopropanol

se agita y se deja reposar a temperatura ambiente , después de 12 hrs se obtienen cristales blancos los cuales se filtran y recristalizan . Esta cristalización se intentó hacer con etanol como lo marca el método en la bibliografía, pero el producto es poco soluble en etanol caliente y el rendimiento así obtenido fue del 27%. Se intentó con etanol-agua (3:1) y se obtuvo un rendimiento del 50% de cristales blancos con el punto de fusión de 277 - 278 °C (con descomposición), igual al reportado, y el análisis elemental de CHN y Cl dió en porcentaje C = 58.20%, H = 7.65% , N = 8.47%, Cl = 10.59% y por diferencia O = 15.09% lo que corresponde a $C_{15.80} H_{24.92} N_{1.97} Cl_{1.0} O_{3.07}$ que coincide con el reportado que es $C_{16} H_{24} N_2 O_3 \cdot HCl$, además de cumplir con las características fisicoquímicas reportadas por lo que se consideró suficiente para su identificación.

A continuación se presentan algunas reacciones investigadas en la bibliografía que no se llevaron a cabo experimentalmente pero que consideramos conveniente mostrarlas en el presente trabajo.

Ni/Raney (37)



Una solución de 380 g de hidróxido de sodio en 1.5 l de agua destilada, contenido en un matraz de 4 l, equipado con un agitador eficiente, es enfriada en un baño de hielo a 10 °C. A esta solución se le van agregando en pequeñas porciones 300 g de una aleación de níquel-aluminio con agitación constante y manteniéndola en baño de hielo para que la temperatura no llegue a más de 25 °C. Cuando se ha terminado de agregar la aleación (aproximadamente 2 horas), se detiene la agitación, se saca el

matraz del baño de hielo y se espera a que su contenido adquiera la temperatura ambiente. Una vez que la producción de hidrógeno se hace lenta, se calienta la mezcla en baño maría hasta que nuevamente sea lenta la producción de hidrógeno (Centré 8 y 12 horas). El calentamiento no debe ser muy rápido al principio porque las mezclas se pueden derramar.

Durante este tiempo de calentamiento el volumen de la solución se debe mantener constante adicionando agua destilada si es necesario.

Después del calentamiento se deja que el níquel sedimente y la mayoría del líquido se decanta. Se agrega nuevamente agua destilada para tener el volumen original, se resuspende el níquel con agitación, otra vez se deja sedimentar y se decanta el líquido. El níquel se transfiere a un matraz de 2 l con la ayuda de agua destilada, la cual nuevamente es decantada. Se le agrega una solución de 50 g de hidróxido de sodio en 500 ml de agua destilada, se resuspende el catalizador, se deja sedimentar y se decanta el álcali.

El níquel se lava resuspendiéndolo en agua destilada y decantando ésta hasta que los lavados sean neutros al papel litmus y luego 10 veces más para remover completamente el álcali (se requieren de 30 a 40 enjuagues). El procedimiento de lavado se repite 3 veces con 200 ml de etanol al 95% y 3 veces con etanol absoluto. El catalizador se guarda en recipientes perfectamente cerrados y totalmente llenos de etanol absoluto.

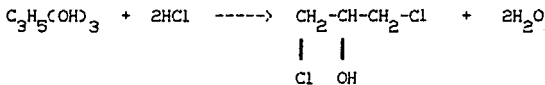
El Ni/Raney obtenido pesa aproximadamente 150 g.

El producto es altamente reactivo por lo que debe ser conservado siempre en líquido.

Para preparar el catalizador en metilciclohexano, el catalizador que fue preparado como se indicó anteriormente y lavado con agua

para quitar el exceso de álcali, pero al cual no se le agregó etanol, se cubre con 1 l de metilciclohexano el cual ha sido destilado en un baño de aceite hasta que se haya eliminado toda el agua del hidrocarburo, se debe ir agregando metilciclohexano cada vez que se requiere de tal forma que el níquel siempre permanezca cubierto del solvente.

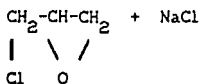
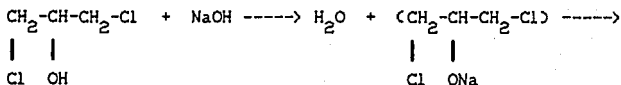
Glicerol α,γ -diclorohidrina (38)



Colocar en un matraz previamente pesado, 1000 g de glicerol y 20 g de ácido acético, colocarlo en baño de aceite entre 100 y 110 °C, el matraz es equipado con un tapón de 2 orificios. Por uno de éstos se introduce un tubo de vidrio que casi toque el fondo del matraz y se conecta a un generador de HCl, por el otro orificio del tapón se introduce un tubo de vidrio que se conecta a una trampa de HCl (agua + carbonato de sodio).

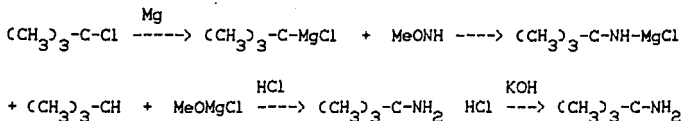
Se pasa una corriente de HCl seco a través de la mezcla, la absorción de gas es muy rápida al principio y se va haciendo lenta poco a poco hasta el fin de la reacción. El matraz es pesado y el punto final de la reacción se determina cuando hay un incremento de peso de 875 g (25% más del teórico). El producto es enfriado y se traspasa a un matraz de 4 l, se alcaliniza con carbonato de sodio sólido, adicionando un poco de agua de vez en cuando. Se separa la fase orgánica y es destilada en vacío con columna fraccionada, la fracción colectada entre 68 y 75 °C a 14 mm de Hg es la clorohidrina, dando un 70% de rendimiento.

Epiclorohidrina (39)



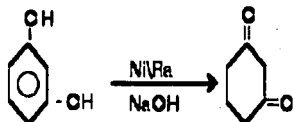
En un matraz de 5 l provisto con agitación mecánica, un condensador a reflujo y un embudo de adición, se colocan 3 l de éter anhidro y 1290 g de glicerol α,γ -diclorohidrina. El matraz se coloca en un baño de hielo y se van adicionando en pequeñas porciones y con agitación continua 440 g de NaOH finamente molido, mientras la temperatura es mantenida entre 25 y 30 °C, la adición requiere cerca de 20 min. Una vez terminada la adición se reemplaza el baño de hielo por agua entre 40 y 45 °C, posteriormente la mezcla se pone a reflujo por 4 horas, durante el reflujo hay que desprender de la orilla del matraz el producto que se adhiere. La mezcla es enfriada, la solución etérea se filtra y el sólido se lava 2 veces con 250 ml de éter seco. El éter del filtrado y el de los lavados se junta y se destila en baño de agua entre 40 y 60 °C, el residuo es destilado con una columna fraccionadora y las porciones que destilan entre 100 y 140 °C se colectan y se redestilan en columna fraccionada recuperando la porción que destila entre 115 y 117 °C, la cual es la epiclorohidrina, dando un rendimiento del 76% del teórico.

Terbutilamina (41)



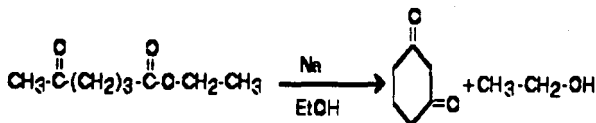
Una solución de 141 g de orto-metilhidroxilamina en 300 ml de éter anhidro fue adicionada gradualmente y con agitación a una solución de cloruro de terbutilmagnesio (obtenido a partir de 609 g de terbutilo más 170 g de magnesio en 3 l de éter). La temperatura de la reacción se mantiene entre -10 y -15 °C (con hielo seco). Después de que la adición fue completa se mantiene la temperatura en -10 °C por una hora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción finalmente se refluja por 2 horas. la solución se enfría a 0 °C y se trata con una solución de 3 l de HCl 5 N. Las fases se separan y la solución acuosa es evaporada a presión reducida hasta obtener un pequeño volumen. El residuo conteniendo clorhidrato de terbutilamina, cloruro de magnesio y un poco de cloruro de amonio, es alcalinizado con una solución de KOH al 50%. La solución así obtenida es destilada y se colecta la fracción que destila entre 35 y 70 °C. La amina cruda se seca con lentejas de KOH y es redestilada, colectándose la fracción entre 40 y 45 °C, obteniéndose 153 g de terbutilamina.

1,3-ciclohexanodiona (42)



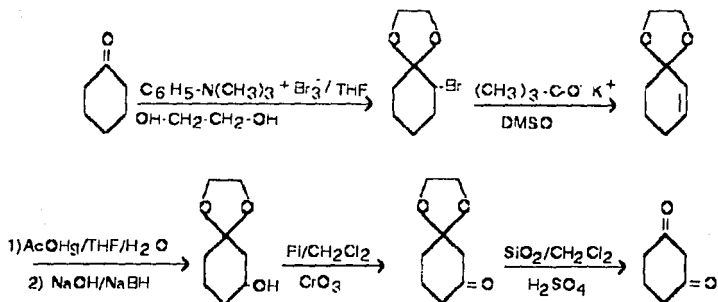
Se disuelven 2 moles de resorcinol (220.2 g), en una solución de NaOH al 23% recién preparada. La solución así obtenida es puesta en una bomba para hidrogenación a la cual se le agregan 40 g de catalizador Ni/Raney. La hidrogenación es llevada a cabo bajo una presión inicial de 1900 lb de hidrógeno con agitación. La reacción es poco exotérmica por lo que se calienta ligeramente para mantener una temperatura entre 45 y 50 °C. La hidrogenación es llevada a cabo hasta que se ha consumido un exceso del 10% de hidrógeno sobre la cantidad teórica (2.0 moles). Al llegar a este punto la agitación es detenida y la bomba es enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es puesta en un matraz y el catalizador es removido por filtración, el cual se lava con 3 porciones de 50 ml de agua. El filtrado y el agua de lavado son tratados con 33.5 ml de HCl (para una neutralización parcial), se agita y se acidifica poco a poco hasta obtener un pH aproximado de 1. La 1,3-ciclohexanodiona así obtenida se extrae con 6 porciones de 50 ml cada una de cloroformo, se elimina el cloroformo evaporándolo a presión reducida y se cristaliza de benceno, obteniéndose un rendimiento del 95%.

1,3-ciclohexanodiona (44)



En un recipiente seco de 2 l. de 3 bocas y fondo redondo, equipado con un agitador, un embudo de adición de 500 ml y un refrigerante para reflujo, protegidas las salidas con cloruro de calcio, se colocan 400 ml de alcohol absoluto y a través del refrigerante se adicionan lentamente 23 g (1 mol) de sodio limpio, mientras se mantiene la solución a ebullición. Una vez que el sodio se ha disuelto, se agrega lentamente a través del embudo de adición, 158 g de etil- α -acetilbutirato. La solución es reflujaada con agitación por 2 horas. Después de este tiempo se adiciona una solución de 125 g (2.2 moles) de hidróxido de potasio en 575 ml de agua y la mezcla es reflujaada con agitación por 6 horas más. Mientras esta mezcla está caliente es acidificada justo al vire ácido del papel tornasol con HCl 1:2. Se destila el alcohol y el residuo que queda en el recipiente se hierve con cerca de 15 g de carbón activado. Al filtrado caliente se le agregan 100 ml de HCl 1:2 para acidificarlo totalmente y se hierve por 15 min. Se deja enfriar hasta que la dicetona cristaliza y se filtra, del filtrado se extrae toda la dicetona residual con 3 porciones de 100 ml de éter, se evapora el éter. Las 2 porciones de la dicetona que se obtienen se filtran y se cristalizan de benceno obteniéndose un rendimiento del 60%.

1,3-ciclohexanodiona (45)



A una solución de 10 mmol de ciclohexanona en 12 ml de tetrahidrofurano y 12 ml de etilenglicol, se le adicionan, con agitación, 20 mmol de tribromuro de fenil trimetilamonio, una vez que se ha homogenizado esta mezcla se agita a temperatura ambiente por 20-30 hrs, una vez terminado el tiempo de agitación, se vacia la mezcla en 250 ml de una solución fría de carbonato ácido de sodio al 10% y 25 ml de tiosulfato de sodio al 5%. Esta mezcla se extrae con 2 porciones de 100 ml de éter. El extracto orgánico es lavado con 3 porciones de 100 ml de agua y secado con sulfato de sodio anhidro. El solvente se evapora en rotavapor y el α -bromoacetal es purificado por destilación o cromatografía, dando un rendimiento del 89% (punto de fusión 90 - 95 °C).

Se prepara una solución de 13.36 g de terbutóxido de potasio (30 mmol), disolviéndolo en 20 ml de DMSO seco, la solución se prepara a 40 °C. A la solución resultante se le agrega lentamente el α -bromoacetal manteniendo la temperatura a 30 °C, esta dehidrobrominación da un rendimiento del 80%.

A una suspensión de 4.76 g (15 mmol) de acetato mercúrico en 15 ml de una solución 1:1 de THF-agua, fueron adicionados 15 mmol del acetal olefinico y agitada la suspensión por 3 horas a 30°C. La mezcla se enfría a 0°C y se le agregan 15 ml de NaOH al 10%, seguido por una solución de 0.281 g (7.5 mmol) de borohidruro de sodio en 15 ml de NaOH al 10%, se agita por 1 hora. La mezcla de reacción se satura con NaCl y se agita con 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica es removida y la capa acuosa es extraída con 6 porciones de acetato de etilo, se lava con una solución salina y se seca con sulfato de magnesio. El solvente se elimina en rotavapor quedando aproximadamente 2.4 g (75%).

A una solución de 13.22 g (167.4 mmol) de piridina en 50 ml de diclorometano, se le adicionana 8.3 g (83.7 mmol) de trióxido de cromo y 12 g de celita a 0°C. Se agita 15 min y se le agregan 13.95 mmol de una solución del hidroxiacetal en 5 ml de diclorometano y se agita por 30 min a temperatura ambiente, se adicionan 150 ml de éter seco y se filtra a través de celita y sulfato de magnesio, el residuo se lava con éter. El filtrado se evapora y el exceso de piridina se elimina en rotavapor, obteniéndose 86% de cetoacetal en forma de aceite.

A una suspensión de 4.2 g de silica gel en diclorometano, se le agrega 0.42 ml de ácido sulfurico al 25% con agitación, cuando se desvanece la turbidez se adiciona 0.75 g de cetoacetal y se agita por 6 horas. Después de este tiempo se agrega bicarbonato de sodio en polvo hasta que no haya efervecencia. La mezcla es filtrada y el residuo de silica gel se lava con una mezcla 1:19 de metanol-diclorometano, el filtrado se evapora obteniéndose 0.5 g (93%) de 1,3-ciclohexanodiona (punto de fusión 105 - 106°C).

P A R T E E X P E R I M E N T A L

El curso de las reacciones químicas se siguieron por cromatografía en capa fina en placas de 3 x 10 cm impregnadas con sílica gel.

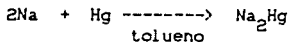
Se revelaron con luz ultravioleta y vapores de yodo.

Todos los puntos de fusión se determinaron en un calorímetro diferencial de barrido Perkin-Elmer, System 4.

El análisis elemental CHN se realizó en un equipo ANTEK.

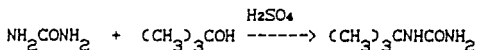
El análisis de cloro total se realizó en un equipo Houston-Atlas.

Amalgama de sodio (36)



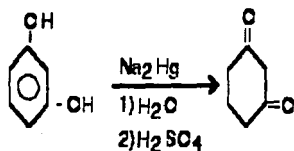
La amalgama de sodio al 2% se prepara poniendo 14.1 g de sodio limpio en un matraz erlenmeyer de 500 ml y cubriendo el sodio con 20 ml de tolueno. Se calienta el matraz hasta que el sodio funde y se retira el calentamiento. Al sodio fundido se le agregan 750 g (55 ml) de mercurio, el cual se agrega lentamente goteándolo mediante un embudo de adición. La amalgama fundida que se va formando se agita mecánicamente. En caso de que la amalgama solidificara antes de terminar la adición del mercurio, se calienta nuevamente hasta que funde. Se enfría el matraz y la amalgama de sodio se guarda en tolueno hasta que sea usada (la amalgama así formada funde a 50 °C)

Terbutilurea (40)



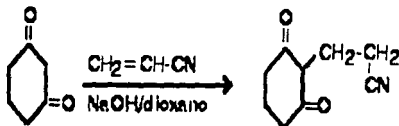
En un matraz de bola de 3 bocas de 500 ml, equipado con un agitador magnético, un embudo de separación de 200 ml y un termómetro, se colocan 193 g de ácido sulfúrico concentrado (105 ml. 1.98 moles). Se introduce el matraz en un baño de hielo y se le agregan, muy lentamente, 60 g de urea finamente pulverizada, la temperatura se debe mantener entre 20 y 25 °C, después se agregan 148 g de alcohol terbutílico (188 ml, 2 moles), gota a gota por medio del embudo manteniendo la temperatura ente 20 y 25 °C. Cuando la adición ha sido completa, se agita la mezcla por 30 min, después se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente agitar la mezcla con 1.5 Kg de hielo picado y agua en un matraz de 4 l. La mezcla se hace alcalina al rojo Congo, adicionando lentamente con agitación una solución de NaOH (160 g en 750 ml de agua), la mezcla se mantiene a 25 °C mediante un baño de hielo, la mezcla se agita dentro del baño hasta que la temperatura sea de 15 °C, en este punto se colecta el precipitado en un embudo de Büchner lavando el precipitado con 2 porciones de 100 ml de agua fría, secándolo lo más posible. El precipitado se transfiere a un matraz de 2 l y se le agregan 500 ml de agua. La mezcla se calienta a ebullición y se filtra rápidamente a través de un embudo Büchner previamente calentado. El filtrado se enfría en un baño de agua hielo con agitación ocasional y el precipitado blanco se filtra y se deja secando al aire durante toda la noche, obteniéndose 39 g de terbutilurea (punto de fusión 180 - 182 °C).

1,3-ciclohexanodiona (43)



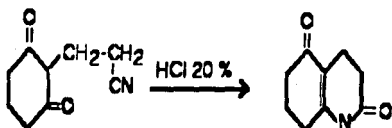
En un matraz bola de 300 ml se ponen a reflujo y con agitación mecánica fuerte, 10 g de resorcinol y 100 ml de agua. Una vez estando a reflujo se introduce una corriente de dióxido de carbono (40 ml/min) y se adicionan muy lentamente (2 horas), 500 g de amalgama de sodio al 2%. Después de que se agregó toda la amalgama de sodio se deja la mezcla a reflujo con agitación mecánica y con flujo de dióxido de carbono durante 12 horas más. Se enfría y se continúa con el flujo de dióxido de carbono y la agitación mecánica por 4 horas más. Se separa el mercurio liberado por decantación, se extrae el resorcinol que no reaccionó con 4 porciones de 50 ml de éter. Se acidifica la solución con 20 ml de H₂SO₄ 1:1, se deja reposar durante 20 min para que precipite la dicetona. Se filtra y se extrae con 3 porciones de 50 ml de éter el producto que no cristalizó del filtrado. Se evapora el éter, se juntan las dos porciones y se cristaliza de benceno, dando un rendimiento de cristales blancos del 29% (punto de fusión 105 °C).

2-cianoetil-1,3-ciclohexanodiona (46,47)



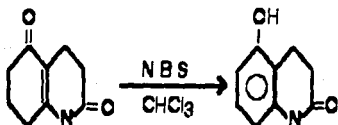
En un reactor de vidrio adaptado para reflujo, se colocan 8 ml de agua con 1.2 g de NaOH, se agita hasta que el NaOH esté completamente disuelto. Se agregan 3.5 g de 1,3-ciclohexanodiona y se agita hasta que se disuelve toda la dicetona, se adicionan 10 ml de dioxano (destilado y sin peróxidos), la mezcla se pone a reflujo y mediante un embudo de adición se agregan poco a poco (goteo lento), 5 g de acrilonitrilo, la mezcla se deja reflujiendo por 4 horas a 60 lb de presión, se enfría y se acidifica con HCl. El producto es extraído con 4 porciones de 5 ml de cloroformo, se evapora el cloroformo al vacío y el producto se recrystaliza de agua dando un rendimiento del 38% de cristales ligeramente amarillentos (punto de fusión 203-204°C).

2,5(1H,3H)-4,6,7,8-tetrahidroquinolinadiona (48)



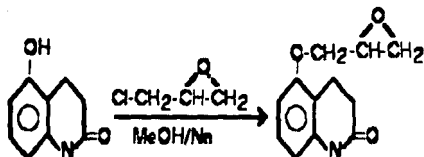
En un matraz bola de 100 ml se agregan 20 ml de HCl al 20% y 2g de 2-cianoetil-1,3-ciclohexanodiona. Se colocan en un baño de agua entre 25 y 30°C y se mantiene con agitación magnética por 48 horas, la solución se refluxa por 2 horas, se enfría y se neutraliza con hidróxido de amonio, se filtra y el precipitado obtenido se cristaliza de agua dando un rendimiento del 42% de cristales blancos (punto de fusión 199-200°C).

5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril (49.50)



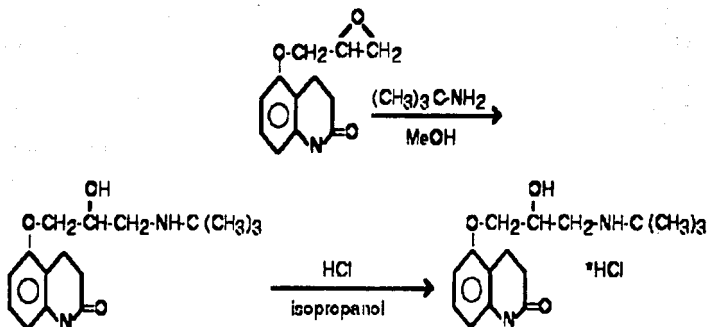
En un matraz bola de 100 ml adaptado para reflujo y agitación magnética, se colocan 20 ml de cloroformo y se agrega 1 g de 2,5C(1H,3H)-4,6,7,8-tetrahidroquinolinadiona. A la mezcla se le agrega poco a poco 2 g de N-bromosuccinamida, se agita por 1 hora entre 20 y 25°C, y posteriormente se pone a reflujo por 2 horas más, se evapora el cloroformo en rotavapor, el residuo se cristaliza de etanol dando un rendimiento del 58% de cristales blancos (punto de fusión 209-210°C).

5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril (3)



A una solución de 0.23 g de sodio (0.01 mol) en 30 ml de metanol se le adicionan 1.63 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril, la mezcla se agita y cuando todo el 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril se a disuelto se le agregan 2.79 g (0.03 mol) de epiclorohidrina, la mezcla es puesta a reflujo (50-55°C) con agitación magnética por 6 horas, se enfría la mezcla y se filtra para eliminar el NaCl insoluble. El filtrado se evapora a sequedad en rotavapor. Al residuo se le agregan 10 ml de acetona y se deja reposar a temperatura ambiente por 24 horas. Los cristales así formados se filtran y se recristalizan de etanol obteniéndose un rendimiento del 45% de cristales blancos (punto de fusión 172-173°C).

Clorhidrato de 5-(3-terbutilamino-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril (clorhidrato de carteolol) (3)



A 30 ml de metanol se le adicionan 1.8 g (0.008 mol) de 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril y 2.9 g (0.04 mol) de terbutilamina, la mezcla se somete a reflujo con agitación magnética por 8 horas. La mezcla se evapora a vacío en rotavapor. Al residuo se le agregan 10 ml de acetona y 5 ml de una solución saturada de HCl anhidro en isopropanol. La mezcla se agita por 1 hora y se deja reposar a temperatura ambiente 12 horas. Los cristales así formados se filtran y se recrystalizan de etanol-agua 3:1, obteniéndose un rendimiento del 50% de cristales blancos (punto de fusión $277-278^\circ\text{C}$).

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La ruta propuesta para sintetizar el clorhidrato de carteolol, dió los siguientes resultados experimentales, con respecto a los reportados en la bibliografía.

A) 1,3-ciclohexanodiona

rendimiento reportado : 40%

rendimiento experimental : 28%

B) 2-cianoetil-1,3-ciclohexanodiona

rendimiento reportado : 28%

rendimiento experimental : 38%

C) 2,5-(1H,3H)-4,6,7,8-tetrahidro quinolinadiona

rendimiento reportado : 55%

rendimiento experimental : 42%

D) 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostiril

rendimiento reportado : 80%

rendimiento experimental : 58%

E) 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostiril

rendimiento reportado : 48%

rendimiento experimental : 45%

F) Clorhidrato de Carteolol

rendimiento reportado : 50%

rendimiento experimental : 50%

En general los rendimientos experimentales fueron un poco más bajos que los reportados en la bibliografía.

No se tiene el precio del clorhidrato de carteolol de venta al público en los países donde se produce por lo que no se puede determinar que tan conveniente es esta ruta de síntesis propuesta en relación al costo.

El objetivo principal de sintetizarlo a partir de compuestos de fácil acceso en el país sí se logró.

B I B L I O G R A F I A

- 1) L. Goodman, A. Gilman
Bases Farmacológicas de la Terapéutica
5a ed. México 196-197 (1978)
- 2) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
PLM (1989)
- 3) K. Nakagawa, N. Murakami, S. Yoshizaki
J. Medical Chemistry 17 (5), 529-533, (1974)
- 4) Takenaka Takeshiro
J. Eur. J. Clinical Pharmacology 25, (1), 95-101, (1983)
- 5) Hashimoto Toraroku
JPN. J. Pharmacology 26, 504-506, (1976)
- 6) Takenaka Takeshiro
J. New. Cardiovasc. Drugs 2, 19-39, (1986)
- 7) Igawa Takeshiro
8o Congreso Internacional de Farmacología, Tokio 1981
- 8) Yabuchi Yoichi
J. Arzneim. Forch. Drug. Res. 33, (2), 286-304, (1983)
- 9) Yabuchi Yoichi
JPN. J. Pharmacology 24, 851-853, (1974)

- 10) Takenaka Norio
JPN. J. Pharmacology 21, 221-230, (1975)
- 11) Nakagawa Kazuyuki
J. Med. Chem. 18, (4), 525-530, (1975)
- 12) Niki Toshihara
J. Shinzo, 7, (10), 1151-1158, (1975)
- 13) Kondo Teruo
JPN. J. Pharmacology, 27, 313-318, (1977)
- 14) Kondo Teruo
JPN. J. Pharmacology, 27, 475-478, (1977)
- 15) Taira Norio
JPN. J. Pharmacology, 28, 473-483, (1978)
- 16) Sato Akira
RIN. SEIJINBYO, 6, (5), 815-824, (1976)
- 17) Ikeda Masao
RIN. SEIJINBYO, 8, (11), 1793-1806, (1978)
- 18) Yabuchi Yoichi
Clin. Exp. Pharmacology Physiol., 4, 543-559, (1977)
- 19) Ishihara Takabuni
Arzneim. Forch. Drug. Res., 27, (11), 2055-2059, (1977)

- 20) Ichihara Kazuo
JPN. J. Pharmacology, 27, 474-478, (1977)
- 21) Morita Seiji
Arzneim. Forch. Drug. Res., 27, (11), 2380-2383, (1978)
- 22) Morita Seiji
Arzneim. Forch. Drug. Res., 29, (6), 1641-1645, (1978)
- 23) Uchido Minoru
Igaku No Ayumi, 95, (5), 571-577, (1976)
- 24) Minura Goro
Igaku No Ayumi, 115, (3), 158-167, (1980)
- 25) Sato Akira
J. Horumon To Rinsho, 25, (8), 907-915, (1977)
- 26) Toyama Seichi
J. Cli. Pharmacol. Ther., 30, (5), 605-610, (1981)
- 27) Yamauchi Yuichi
Iganaku No Ayumi, 103, (11), 834-845, (1977)
- 28) Kirikazu
Igaku No Ayumi, 113, (8), 508-524, (1980)
- 29) Kimura Noboru
Igaku No Ayumi, 100, (12), 910-925, (1977)

- 30) Toyama Seichi
Igaku No Ayumi, 102, (4), 230-251, (1979)
- 31) Tanaka Nobuyuki
Oyo Yakuri, 11, (2), 159-171, (1976)
- 32) Fujimuro Hajime
Oyo Yakuri, 12, (5), 703-730, (1976)
- 33) Tanaka Nobuyuki
J. Toxicol. Sci., 4, 447-458, (1979)
- 34) Imagawa Minoru
J. Toxicol. Sci. 4, 59-78, (1979)
- 35) Tanaka Nobuyuki
J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, (2), 424-430, (1983)
- 36) Org. Synt. coll. Vol. III, 554-555
- 37) Org. Synt. coll. Vol. III, 176-183
- 38) Org. Synt. 2, 24-31, (1928)
- 39) Org. Synt. 3, 48-50, (1928)
- 40) Org. Synt. coll. Vol. III, 148-150
- 41) J. A. C. S., 70, 2290-2291, (1948)

42) Org. Synt. coll. Vol. II, 200-204

43) Ber, 34, 28-41, (1901)

44) Ber, 7, 554, (1874)

45) Synthetic Communications, 14, (4), (1984)

46) J. Chem. Soc., 739, (1955)

47) Chem. Abs., 49, 6143d

48) Tetrahedron letters, 21, 2205, (1985)

49) Japan, 71, 39692, (1971)

50) Japan, 71, 38789, (1971)

51) R.T. Morrison, R.H. Boyd

Organic Chemistry
5a. ed., Boston, 1987
Ed. Allyn and Bacon

52) Solomons, T. W. Grahn

Organic Chemistry
2a ed., New York, 1980
Ed. Wiley

53) Vogel's, Furniss, Tatchell
Practical Organic Chemistry
5a ed. New York, 1989
Ed. Longman S.T.

54) Hendrickson, Cram, Hammond
Organic Chemistry
3a ed. , 1970
Ed. McGraw-Hill

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

55) R. M. Acheson
Química Heterocíclica
1a ed. , México, 1981
Ed. Publicaciones Cultural

56) L. A. Paquette
Principles of Modern Heterocyclic Chemistry
1a ed. , New York, 1968
Ed. W. A. Benjamin

57) T. L. Gilchirst
Heterocyclic Chemistry
1a ed. , New York, 1987
Ed. Longman S. T.

58) The Merck Index
10a ed. , New Jersey, 1983
Merck Co.