

00570

3
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE TOLNAFTATO Y PREPARACION DE ANALOGOS"

TESIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS (FARMACIA)

OPCION QUIMICA FARMACEUTICA

PRESENTA

MARIA DE LA CONCEPCION GONZALEZ SARAVIA COSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN DE TESIS

En esta tesis se describen los ensayos preliminares de la síntesis del Tolnaftato y sus materias primas N-metil-m-toluidina y clorotionoformiato de 2-naftilo. Para la síntesis de la N-metil-m-toluidina se ensayaron la metilación de la m-toluidina vía sulfonamida y vía acetamida; esta última dió los mejores resultados. La síntesis del clorotionoformiato de 2-naftilo se intentó vía isotiocianatos y vía tiofosgeno. Se obtuvieron excelentes resultados y un nuevo procedimiento empleando el último reactivo. Para la síntesis del tolnaftato se condensó el clorotionoformiato de 2-naftilo con la N-metil-m-toluidina en presencia de NaHCO_3 y acetona en caliente. El producto se obtuvo fácilmente con buen rendimiento y pureza.

En una segunda parte se sintetizaron el 1-Bromo, 6-Bromo y 1,6-dibromotolnaftato sustituido en el anillo del naftaleno. Para la síntesis de estos compuestos se partió del 1-bromo, 6-bromo y 1,6-dibromo-2-naftol, los cuales se hicieron reaccionar de manera semejante al 2-naftol en la síntesis del tolnaftato. Los productos nuevos se obtuvieron con altos rendimientos como sólidos blancos con p.f. bien definidos y cuyas estructuras se confirmaron por espectroscopía de I.R., RMN y masas.

ABSTRACT

In this thesis are described the preliminary assays of the synthesis of tolnaftate and its raw materials N-methyl-m-toluidine and 2-naphtyl chlorotionoformiate. For the synthesis of N-methyl-m-toluidine, were assayed the sulphonamide and acetamide methylation paths of m-toluidine; the last one gave the best results. 2-naphtyl chlorotionoformiate synthesis was intended by isothiocyanates and tiophosgene paths. The results obtained were excellent and a new method was developed employing tiophosgene. For the synthesis of tolnaftate, 2-naphtyl chlorotionoformiate and N-methyl-m-toluidine were condensed in presence of NaHCO_3 and hot acetone. The product was obtained easily with good yield and purity.

In a second part, 1-bromine, 6-bromine and 1,6-dibrominetolnaftate naphtalene ring substituted were synthesized. For the synthesis of these compounds, the starting materials were 1-bromine, 6-bromine and 1,6-dibromine-2-naphtol, which were reactioned in a similar manner of 2-naphtol in the synthesis of tolnaftate. The new products were obtained with high yield as white solids with well defined melting point and their structures were confirmed by I.R., M.N.R. and Mass spectroscopy.

2.2.1.2.	SEGUNDO PASO. PREPARACION DE N-	
	METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA. (13).....	23
2.2.1.2.1.	METODO A. CON SOSA ACUOSA.....	24
2.2.1.2.2.	METODO B. CON POTASA ACUOSA.....	24
2.2.1.2.3.	METODO C. CON TOLUENO Y SODIO....	24
2.2.1.3.	TERCER PASO. HIDROLISIS DE LA N-	
	METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA. (13).....	25
2.2.2.	METODO 2. VIA N-ACIL-m-TOLUIDINA (14a)....	25
2.2.2.1.	FORMILACION DE m-TOLUIDINA.....	27
2.2.2.1.1.	CON ORTOFORMIATO DE METILO.....	27
2.2.2.1.2.	CON ANHIDRIDO ACETICO-FORMICO....	29
2.2.2.1.3.	CON ACIDO FORMICO.....	29
2.2.2.2.	ACETILACION DE m-TOLUIDINA (14b)....	30
2.2.2.2.1.	METODO A. CON ACIDO SUL-	
	FURICO COMO CATALIZADOR.....	30
2.2.2.2.2.	METODO B. CON ACIDO ACETICO	
	COMO DISOLVENTE.....	31
2.2.2.2.3.	METODO C. CON ATMOSFERA DE	
	NITROGENO Y CALOR.....	31
2.2.2.2.4.	METODO D. SIN DISOLVENTE.....	31
2.2.2.2.5.	METODO E. NEUTRALIZANDO AL	
	FINAL CON AMONIACO DILUIDO.....	32
2.2.2.2.6.	METODO F. NEUTRALIZANDO AL	
	FINAL CON AMONIACO CONCENTRADO...	32
2.2.2.2.7.	METODO G. CRISTALIZANDO AL	
	FINAL CON ETANOL.....	32
2.2.2.3.	METILACION DE N-ACETIL-m-TOLUIDINA.....	32
2.2.2.3.1.	METODO A. CON YODURO DE METILO...	33
2.2.2.3.2.	METODO B. CON SULFATO DE DI-	
	METILO.....	33

2.2.2.4. HIDROLISIS DE N-ACETIL-N-METIL-m-TOLUIDINA (14b). OBTENCION DE N-METIL-m-TOLUIDINA. (15).....	34
2.2.2.5. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	34
2.3 SINTESIS DE TOLNAFTATO.....	36
2.3.1. METODO A. SEGUN LA TECNICA DE LA PATENTE..	36
2.3.2. METODO B. SEGUN EL PROCEDIMIENTO DESARROLLADO EN 2.1, METODO D.....	37
2.3.3. METODO C. SIN AGUA INICIALMENTE.....	37
2.3.4. METODO D. REACCION CONTINUA.....	38
2.3.5. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	39

SEGUNDA PARTE.

DISEÑO Y SINTESIS DE ANALOGOS BROMADOS DE TOLNAFTATO.....	47
2.4. INTRODUCCION.....	47
2.5. SINTESIS DE LOS NAFTOLES BROMADOS <u>21</u> Y <u>23</u>	50
2.6. SINTESIS DE LOS CLOROTIONOFORMIATOS DE NAFTILO BROMADO.....	52
2.7. SINTESIS DE LOS ANALOGOS BROMADOS DEL TOLNAFTATO.....	53
2.8. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	55

3. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
3.1. INSTRUMENTACION.....	57
3.2. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA Y COLUMNA.....	58
3.3. DISOLVENTES.....	58
3.4. SINTESIS DE CLOROTIONOFORMIATO DE 2-NAFTILO.....	59
3.5. SINTESIS DE N-FENIL-N-METILTIOCARBAMATO DE 2-NAFTILO (8).....	60
3.6. SINTESIS DE N-TOSIL-m-TOLUIDINA (12).....	61
3.7. SINTESIS DE N-METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA (13).....	62
3.8. CLORHIDRATO DE N-METIL-m-TOLUIDINA (3).....	64
3.9. SINTESIS DE 3-METILFORMANILIDA (14a).....	66
3.10. SINTESIS DE 3-METILACETANILIDA (14b).....	68
3.11. SINTESIS DE N-METIL-M-TOLUIDINA (15).....	69
3.12. SINTESIS DE N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 2-NAFTILO (1).....	70
3.13. SINTESIS DE 1-BROMO-2-NAFTOL (21).....	71
3.14. SINTESIS DE 6-BROMO-2-NAFTOL (22).....	72
3.15. SINTESIS DE 1,6-DIBROMO-2-NAFTOL (23).....	72
3.16. SINTESIS DE CLOROTIONOFORMIATO DE 1-BROMO- 2-NAFTILO (24).....	73
3.17. SINTESIS DE CLOROTIONOFORMIATO DE 6-BROMO- 2-NAFTILO (25).....	74
3.18. SINTESIS DE CLOROTIONOFORMIATO DE 1,6-DIBROMO- 2-NAFTILO (26).....	74
3.19. N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1-BROMO-	

2-NAFTILO (18).....	75
3.20. N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 6-BROMO- 2-NAFTILO (19).....	76
3.21. N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1,6-DIBROMO- 2-NAFTILO (20).....	76
4. ESPECTROS.....	78
5. BIBLIOGRAFIA.....	104

Capítulo 1

1. Introducción General.

Los hongos son microorganismos eucarióticos que se distinguen por carecer de actividad fotosintética y motilidad. Poseen pared celular, mitocondrias y una gran adaptabilidad al medio ambiente por sus diferentes sistemas para obtener alimento⁽¹⁾.

Debido a esta última característica, algunos hongos son patógenos para el hombre y difíciles de combatir. Son los microorganismos patógenos más insidiosos que hay, pero no presentan la virulencia de las bacterias. Es importante el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos debido al incremento que se ha observado en infecciones debido, principalmente, a causas iatrogénicas (empleo de antibióticos de amplio espectro, esteroides, fármacos inmunosupresores y/o citotóxicos) que han favorecido el crecimiento y desarrollo de hongos oportunistas patógenos.⁽²⁾ Entre los agentes fungicidas más empleados a nivel mundial se encuentra el tolnaftato,⁽³⁾ que es efectivo contra las infecciones en piel, pelo y uñas producidas por *Epidermophyton* spp. (pie de atleta) en concentraciones que van de 0.08 (fungicida) a 0.008 (fungistático) $\mu\text{g/ml}$; *Microsporium* spp. (rodetes inflamados en cuero cabelludo, uñas, piel) en una concentración de 3 $\mu\text{g/ml}$; contra

Trycophyton spp (tiñas) se encontró que tiene una fuerte y selectiva acción a una concentración de 0.625 $\mu\text{g/ml}$ (62.5 ng/ml).

No presenta efectos secundarios y no se ha detectado toxicidad, aún en dosis masivas administradas a animales. Se mantiene activo aún después de 14 días de la aplicación. Tópicamente se considera semejante a la griseofulvina oral contra T. mentagrophytes⁽²⁾.

Se han reportado solamente 2 casos de reacción adversa,⁽²⁾ que consistió en dermatitis por contacto en ambos casos. En un estudio donde se probó en 64 pacientes,⁽²⁾ sólo en uno se formó eritema transitorio, ninguno presentó sensibilización eczematosa al aplicarse solución de tolnaftato al 1 % . La forma común de administración es en solución, crema o polvo al 1 % tópicamente. Puede utilizarse profilácticamente para Tinea pedis (pie de atleta). En infecciones persistentes, como onycomicosis, puede administrarse combinado con griseofulvina, siendo el tratamiento normalmente efectivo. Si la infección es reciente, el tolnaftato se administra solo. Es menos efectivo si la infección presenta lesiones hiperqueratóticas. En estos casos se administra en combinación con ácido salicílico al 10 % en ungüento. Otros agentes que se utilizan en infecciones de la piel son los políenicos, imidazoles y griseofulvina;^(2,3) sin embargo, todos éstos presentan cierta toxicidad o efectos secundarios en el huésped.

1.1. Objetivos.

Los objetivos de este trabajo son los siguientes :

a) Realizar el estudio preliminar de la síntesis de tolnaftato con la idea de establecer las bases del desarrollo de un proceso de fabricación nacional, con las siguientes características :

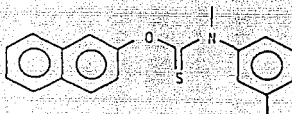
1. Sencillo
2. Ergonómico
3. Rápido
4. Bajo costo
5. Altos rendimientos en el proceso global de síntesis
6. Alta pureza del producto final
7. Utilización, hasta donde sea posible, de materias primas nacionales
8. Control en la contaminación ambiental que pudiera provocar el proceso de síntesis.
9. Propio

b) Realizar la preparación de análogos en los cuales se sustituye el β -naftol por bromonaftoles.

Los compuestos preparados en esta parte se someterán posteriormente a pruebas de actividad biológica, antifúngica y antihelmíntica.

1.2. Antecedentes sobre la síntesis de tolnaftato.

El tolnaftato (1) ⁽⁶⁾ es el éster O-2-naftalenil del ácido metil (3-metilfenil) carbamotiónico; éster O-2-naftílico del ácido m,N-dimetiltiocarbanílico; m,N-dimetiltiocarbanilato de 2-naftilo; N-metil-N-(3-tolil)tionocarbamato de 2-naftilo. Su peso molecular es de 307.43, su fórmula molecular es C₁₉H₁₇NOS y su punto de fusión es de 110.5 - 111.5 °C.



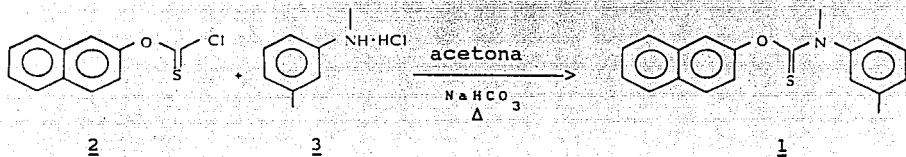
TOLNAFTATO

Cristaliza de alcohol. Es insoluble en agua, parcialmente soluble en metanol, etanol, cloroformo en una proporción de 1:1.5. Este fármaco se administra tópicamente y su presentación como medicamento es en crema (tubos al 1% con 15 g) o solución (frascos de 10 ml al 1 %). Puede desarrollarse hipersensibilidad, pero no presenta efectos secundarios. Esto es importante, ya que se aplica de 2-3 veces por día durante 4 semanas o más si hay lesiones hiperqueratóticas.^(3,5)

La síntesis de este compuesto fué realizada por los investigadores japoneses Yokinobu Miyazaki, Koichi Hashimoto

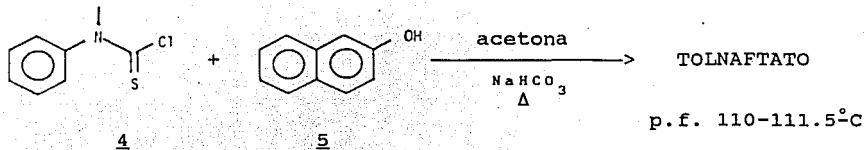
y Teruhisa Noguchi. Fué patentada por la Japan Soda Co, en el año de 1964⁽⁷⁾. En la patente se describen 2 procedimientos que emplean derivados del tiosfogeno. En uno de ellos (ver el esquema 1), el clorotioformiato de 2-naftilo (2) se hace reaccionar en caliente con N-metil-m-toluidina (3) en acetona con bicarbonato de sodio, después de reflujar 30 minutos, la mezcla fría se trata con agua, dando el tolnaftato en un 90 %.

Esquema 1. Síntesis de tolnaftato a partir de (2).



En el otro procedimiento (ver el esquema 2), el cloruro de N-metil-N-(m-tolil)tiocarbamoilo (4) se hace reaccionar con 2-naftol en condiciones semejantes a las anteriores para obtener el tolnaftato con p.f. 110-111.5 °C.

Esquema 2. Síntesis de tolnaftato a partir de (4).



A pesar que en los procedimientos anteriores se parte de intermediarios derivados del tiofosgeno, el cual es muy tóxico, no existe otro procedimiento reportado para la síntesis del tolnaftato.

1.3 Orden de presentación de este trabajo.

El capítulo 2 contiene el desarrollo del trabajo experimental y consta de 2 partes. La primera trata sobre los ensayos preliminares de la síntesis de tolnaftato, discusión de resultados y conclusiones; en la segunda parte se describe la síntesis de los análogos bromados en el naftaleno y se discuten los resultados obtenidos.

El capítulo 3 contiene las técnicas de las preparaciones realizadas, seguidas de los espectros obtenidos en el capítulo 4.

Finalmente, en el capítulo 5 se encuentra la lista de referencias consultadas.

Capítulo 2.

Desarrollo del trabajo experimental.

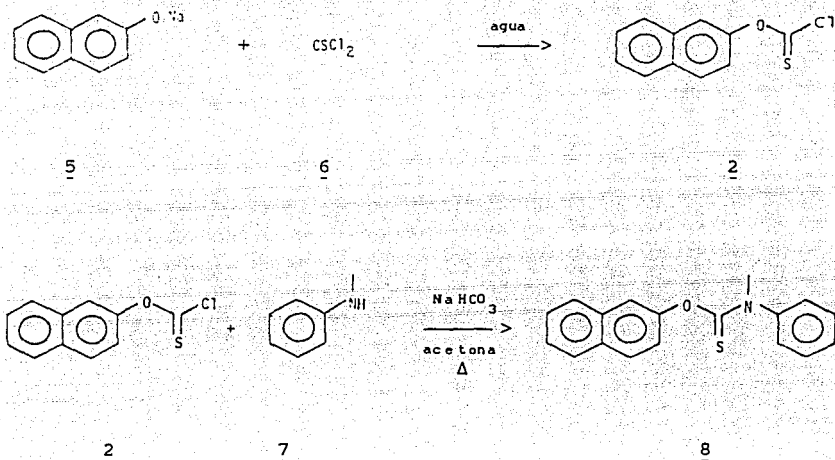
Primera Parte. Ensayos Preliminares Sobre La Síntesis de tolnaftato.

Considerando el procedimiento de síntesis reportado por los investigadores japoneses,^(7b) el cual se describió con anterioridad, se decidió realizar el estudio sintético para ver si era posible hacer mejoras. Para este estudio se realizaron varias reacciones modelo con N-metil-anilina en vez de N-metil-m-toluidina. Posteriormente se procedió a la síntesis de la N-metil-m-toluidina y por último a la de tolnaftato. Adicionalmente, se hicieron intentos de síntesis de tiocarbamatos por otros métodos. A continuación se describe el trabajo realizado y los resultados obtenidos, así como las conclusiones a las que se llegaron.

2.1 Preparación de N-fenil-N-metiltiocarbamato de 2-naftilo (8).

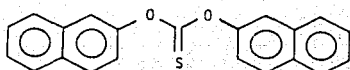
Antes de abordar la síntesis de tolnaftato se realizaron los estudios modelo con N-metil-anilina en vez de N-metil-m-toluidina. La secuencia de reacciones estudiadas se muestra en el esquema 3.

Esquema 3. Síntesis de N-fenil-N-metiltiocarbamato de 2-naftilo.



De una manera general, el compuesto 8 se preparó haciendo reaccionar cantidades equivalentes de tiosfogeno (6) con el naftolato de sodio (5) en solución acuosa. El clorotioformiato de 2-naftilo (2), formado con altos rendimientos en todas las pruebas (> 90 %), se identificó por su punto de fusión que fué concordante con el reportado en la literatura.⁽⁸⁾ La siguiente parte de la preparación de 8 consistió en la reacción del cloruro 2 con cantidades equivalentes de N-metilanilina y bicarbonato de sodio en un disolvente orgánico. El producto crudo se aisló y purificó

por recristalización en tolueno. Los cristales blancos se identificaron por el punto de fusión coincidente con el reportado⁽⁹⁾ y por sus espectros. En el de RMN (No. 1) se observó un singulete a 3.75 p.p.m. que integra para 3H (N-CH₃) y una señal múltiple entre 7-8 p.p.m. que integró para 11 H, correspondiente a los protones aromáticos. El espectro (No. 2) de IR mostró la bandas de tioureidos a 1510-1450 y 1310 cm⁻¹. En la primera prueba se logró aislar e identificar un producto secundario de reacción, el cual resultó ser el tiocarbonato de binaftilo (9), con punto de fusión de 213-215°C. El espectro (No. 3) de RMN se observó un solo tipo de señal múltiple a 7.2 - 8 p.p.m. El espectro (No. 4) de IR mostró una banda intensa a 1250 cm⁻¹, característica de los tiocarbonatos.



9

En la práctica, se realizaron los siguientes estudios para la preparación de 9 .

2.1.1. Método A. Directo.

A una solución de 2-naftolato de sodio en agua-acetona a 4-5 °C, se le goteó con jeringa una cantidad equivalente de tiofosgeno (6) y se agitó en frío durante 10 minutos.

Posteriormente, se adicionó la N-metilanilina (7), el bicarbonato de sodio y más acetona. La mezcla se llevó a reflujo suave durante 2 horas, enfrió y trató con HCl al 10%, el producto crudo que precipitó consistió de una mezcla del compuesto 8 deseado y una impureza identificada como el tiocarbonato 9. El compuesto 8 recristalizado de tolueno dió un 59.3%.

2.1.2. Método B. En dos pasos, aislando el cloro-tionoforniato (2).

Al tiosfosgeno enfriado a 4-5 °C se le adicionó, con agitación, una solución equivalente de naftolato de sodio acuoso, se agitó en las mismas condiciones durante 10 minutos y el sólido rosa formado se separó por filtración al vacío, lavó varias veces con agua helada y secó. El rendimiento fué casi cuantitativo y su p.f. concordante con el reportado.^(7b) Por c.c.f. mostró una mancha principal, por lo que se empleó crudo para la siguiente reacción.

En un segundo paso, se adicionó el compuesto 2 a la N-metilanilina en acetona con bicarbonato de sodio y se mantuvo en agitación durante 45 minutos, el producto formado se separó por filtración en Büchner, lavó con agua helada y secó; posteriormente se recristalizó de tolueno seco dando 8 como cristales blancos en un 85%.

2.1.3. Método C. En dos pasos, como en 2, pero con tolueno.

La reacción se realizó de manera idéntica a la anterior, en el segundo paso se empleó tolueno anhidro en vez de acetona. La mezcla de reacción se calentó hasta 84°C por un lapso de una hora. La parte toluénica se lavó con agua, secó y concentró para dar el producto crudo, el cual se recrystalizó de tolueno para dar g en un 89.7 %.

2.1.4. Método D. Sin aislar el clorotionoformiato (2).

En este estudio se preparó una suspensión acuosa del clorotionoformiato 2 de manera idéntica a la obtenida por el método 2. La suspensión se adicionó en frío a una mezcla de N-metilánilina y bicarbonato de sodio en acetona; posteriormente se agitó 45 minutos a 60°C . El producto crudo se precipitó con agua, separó y purificó lavándolo con etanol helado dando g en un 95.98% de rendimiento.

2.1.5. Método E. Precipitando g con agua.

Se realizó de manera semejante a la anterior y al término de la reacción se precipitó g con agua fría. El producto crudo se recrystalizó de tolueno, dando un rendimiento de 92.17%.

2.1.6. Método F. Con reflujo en acetona.

Se realizó de manera semejante a la anterior, pero reflujo por 10 minutos después de mezclar los ingredientes. El producto se precipitó por adición de agua fría, separó por filtración al vacío, secó y recristalizó de tolueno seco dando g en un 89.68 % de rendimiento.

Los resultados de estas pruebas se encuentran tabulados en la tabla número 1.

TABLA 1. Preparación de N-fenil-N-metiltiocarbamato de 2-naftilo (8).

REACCION ^a	METODO	RENDIMIENTO (%)	P.F. (°C) ^b
1	A	59.30	127-9
2	B	85.00	127-9
3	C	89.70	128-9
4	D	95.98	128-9
5	E	92.17	128-9
6	F	89.68	127-9

^a En todos los casos se hicieron más de 2 pruebas en escala 0.011 molar.

^b El p.f. reportado^(7b) para 8 es de 131-132 °C.

2.1.7. Conclusiones.

A pesar que el compuesto 8 se puede obtener con buenos rendimientos empleando los diversos métodos B-F, el más conveniente es el D ya que no se aísla el clorotionoformiato de 2-naftilo, que es inestable y tóxico, obteniéndose los rendimientos y pureza más altos del compuesto 8.

Encontrado el procedimiento anterior, se procedió a aplicarlo en la síntesis del tolnaftato, empleando N-metil-m-toluidina en vez de N-metilanilina.

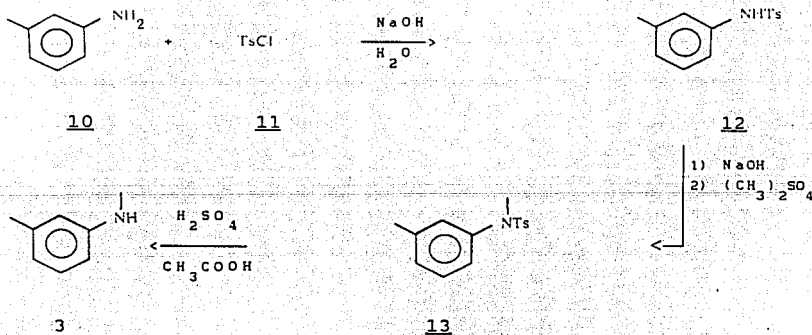
2.2 Síntesis de N-metil-m-toluidina (13).

Debido a que la N-metil-m-toluidina no es accesible comercialmente, se realizó un estudio sobre la síntesis de esta materia prima. Para ello se siguieron los métodos siguientes.

2.2.1. Método 1. Vía N-tosil-m-toluidina.

Este es un procedimiento semejante al ya muy conocido para la síntesis de N-metil-anilina a partir de anilina⁽⁸⁾. Las reacciones involucradas se muestran en el esquema 4.

Esquema 4. Síntesis de N-metil-m-toluidina vía N-tosilos.



La m-toluidina se trató con cloruro de tosilo en medio básico, formando la N-tosil-m-toluidina (12). Esta se

metiló en medio básico con sulfato de dimetilo dando 13, que finalmente se hidrolizó con una mezcla de ácido sulfúrico-ácido acético en caliente dando 3, que se llevó al clorhidrato con HCl gas. El compuesto 12 se obtuvo con excelentes rendimientos, una muestra purificada se identificó por su punto de fusión concordante con el reportado en la literatura.⁽⁹⁾ Su espectro de RMN (No 5) presentó dos singletes a 2.22 y 2.32 p.p.m. que integran para 3H cada uno, asignables a los metilos aromáticos del p-tosilo y m-tolilo, respectivamente; de 6.77 a 7.73 presentó las señales de los protones aromáticos y el NH, esta parte integró para 9H. En el espectro de IR (No 6) se observaron las bandas características de las sulfonamidas monosustituídas⁽¹⁰⁾; esto es, a 3270 cm^{-1} la del NH asociado, a 1317 cm^{-1} la del estiramiento asimétrico del SO_2 que se superpone con la frecuencia del C-N ($1360 - 1250\text{ cm}^{-1}$) y a 1159 cm^{-1} la del estiramiento simétrico del SO_2 .

Por otro lado, el compuesto 13 también se logró obtener con buenos rendimientos en todos los ensayos se purificó una muestra para el punto de fusión, el cual dió un rango de 1°C en la mayoría de los casos. Su espectro de RMN (No 7) ahora mostró tres singletes; los de 2.29 y 2.39 p.p.m. integraron para 3H cada uno, asignables a los metilos aromáticos del p-tosilo y m-tolilo, respectivamente; el de 3.13 p.p.m. integró también para 3H y se asignó a los hidrógenos de N-CH_3 ; por último, los protones aromáticos se mostraron como señal múltiple de 6.72 a 7.56 p.p.m.,

integrando para 8 hidrógenos. En el espectro de IR (No 8) desapareció la señal a 3270 cm^{-1} del NH y se conservaron las bandas de estiramiento asimétrico del SO_2 que apareció a 1352 cm^{-1} y la del estiramiento simétrico que se mostró a 1170 cm^{-1} .

Por último, la m-toluidina y su clorhidrato fueron los más difíciles de obtener por las condiciones drásticas de hidrólisis seguido de tratamiento con HCl gas. Los rendimientos fueron buenos en la mayoría de los ensayos. Una muestra purificada del clorhidrato dió punto de fusión bien definido. Su espectro de RMN (No 9) mostró un singulete a 2.33 p.p.m. que integró para los 3H del m-tolilo; a 3.0 p.p.m. se observó otro singulete que integró para los 3H de N-CH_3 ; los protones aromáticos se concentraron como señales múltiples de 7.1 a 7.56 p.p.m. con integración para 4H y la señal de los protones de la sal apareció como un singulete expandido entre 12.5-13.12 p.p.m., integrando para 2H. El espectro de IR (No 10) mostró las bandas características de los clorhidratos⁽¹¹⁾ entre 2700 y 2250 cm^{-1} ($>\text{NH}_2^+$), una de ellas bien definida a 2248 cm^{-1} ; por otro lado, desaparecieron las bandas de estiramiento del grupo SO_2 a 1370 - 1330 y 1180 - 1160 cm^{-1} .

En la práctica se estudiaron las reacciones de formación de la N-tosil-m-toluidina (12) y m-toluidina (3).

2.2.1.1. Primer paso. Preparación de N-tosil-m-toluidina.

La condensación de la m-toluidina con el cloruro de tosilo se realizó de diversas maneras, los métodos estudiados fueron los siguientes.

2.2.1.1.1. Método A. Con agua y sosa.

La m-toluidina suspendida en agua en un embudo de separación se trató en forma alternada y en pequeñas porciones, agitando fuertemente, con el cloruro de tosilo y sosa acuosa al 10 %. El sólido obtenido se separó por filtración, lavó con agua, secó y pesó.

2.2.1.1.2. Método B. Con piridina.

La m-toluidina se disolvió en piridina y luego se incorporó el cloruro de tosilo, poco a poco y con agitación vigorosa. El producto se extrajo con acetato de etilo y recuperó por evaporación del disolvente.

Los resultados de estos estudios se muestran en la tabla 2, (página 41).

2.2.1.2. Segundo paso. Preparación de N-metil-N-tosil-m-toluidina (13).

Para la síntesis del compuesto 13 se partió del compuesto 12

preparado con anterioridad, cuya base conjugada se trató con sulfato de dimetilo. Los métodos estudiados fueron los siguientes.

2.2.1.2.1. Método A. Con sosa acuosa.

El compuesto 12, suspendido en agua, se trató en sosa acuosa al 10 % y se le incorporó el sulfato de dimetilo. El sólido formado se separó por filtración. Las aguas del filtrado se trataron con más sosa y sulfato de dimetilo, los sólidos obtenidos se juntaron, lavaron con agua y secaron.

2.2.1.2.2. Método B. Con potasa acuosa.

Es igual al anterior, pero se cambia la sosa por potasa.

2.2.1.2.3. Método C. Con tolueno y sodio.

El compuesto 12 se disolvió en tolueno anhidro y se trató con un equivalente de sodio en caliente, a la solución resultante se le adicionó el sulfato de dimetilo. Para obtener 13, se lavó con agua, secó y concentró.

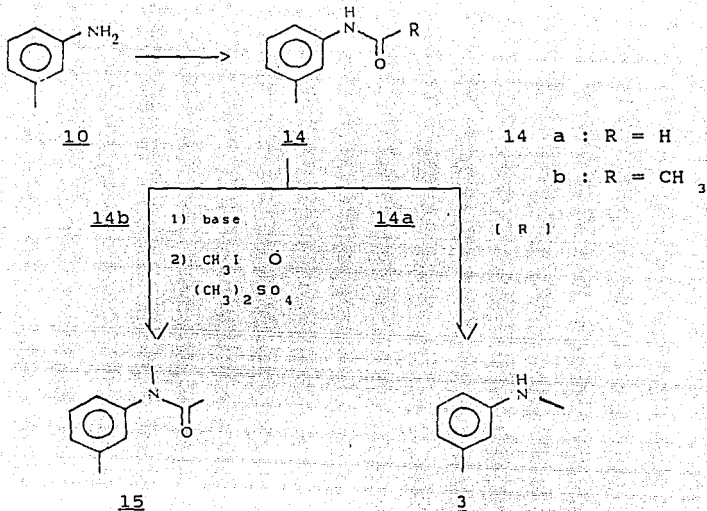
Los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la tabla 3 (página 42).

2.2.1.3. Tercer paso. Hidrólisis de N-metil-N-tosil-m-toluidina.

Para la obtención del compuesto 3 se estudió una sola reacción consistente en calentar 13 con una mezcla de ácido sulfúrico-ácido acético, según técnicas conocidas para la hidrólisis de sulfonamidas.^(8, 12) Al término de la reacción, la mezcla se enfrió y diluyó con agua, se neutralizó y llevó posteriormente a pH 12 con sosa concentrada. La amina se extrajo con éter, lavó con agua y secó con sulfato de sodio anhidro (ver tabla 4, página 43). El extracto seco se diluyó con éter anhidro y posteriormente se le pasó una corriente de HCl gas generado con ácido sulfúrico sobre cloruro de amonio- HCl conc.⁽¹³⁾ También se emplearon otros disolventes, como se aprecia en la tabla 4 (página 43).

2.2.2. Método 2. Vía N-acil-m-toluidina.

El otro enfoque de síntesis de 3 consistió en formar un derivado N-acilo de la m-toluidina que fuese más fácil de eliminar que el N-tosil de las reacciones anteriores. Para este estudio se planeó realizar las reacciones mostradas en el esquema 5.

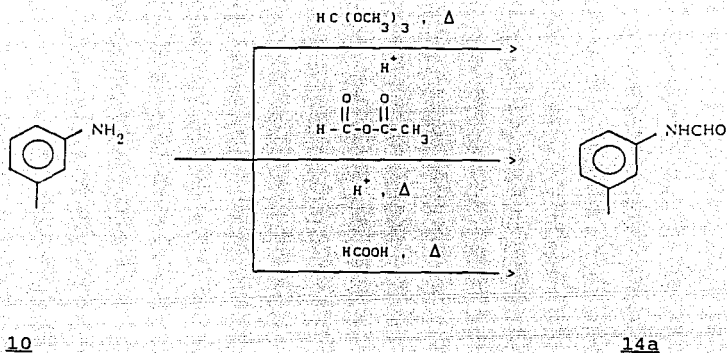


Esquema 5. Síntesis de N-metil-m-toluidina vía N-acilación

En el caso del derivado N-formilo (14a), se podría reducir para dar directamente 3, reacción que ha sido descrita para la preparación de aminas secundarias N-metiladas⁽¹⁴⁾. En cambio, el derivado N-acetilado (14b) se podría someter a la reacción de N-metilación estudiada con el derivado N-tosilo (12) con la ventaja de que el intermediario 15 sería más fácil de hidrolizar.

En la práctica se estudió la N-formilación de la m-toluidina para dar 14a por tres procedimientos diferentes, según se

aprecia en el esquema 6.

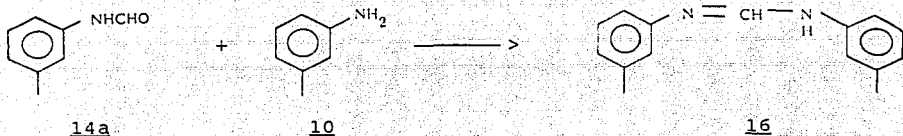


Esquema 6. Métodos estudiados para la formilación de m-toluidina.

2.2.2.1. Formilación de m-toluidina.

2.2.2.1.1. Con ortoformiato de metilo ⁽¹⁵⁾.

En este procedimiento la m-toluidina se hirvió a reflujo con un exceso de ortoformiato de metilo y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico; posteriormente se destiló el metanol formado y luego, a presión reducida, la N-formil-m-toluidina (14a) y un producto secundario de reacción (16), que resulta de la reacción de 14a y 10, con pérdida de agua :



La N-formil-m-toluidina (14a) se separó por destilación lenta de bulbo a bulbo a presión reducida, luego se destiló 16 al incrementar la temperatura. La cromatografía en placa fina de 14a mostró ser una mancha principal acompañada de la materia prima m-toluidina, en pequeña proporción; en cambio, la fracción correspondiente a 16 mostró ser una sola mancha.

El compuesto 14a no se pudo obtener libre de la m-toluidina. El aceite obtenido dió un espectro de RMN (No 11a) en donde se apreció claramente la presencia de m-toluidina. En 2.4 p.p.m. apareció un singulete de metilo aromático y otro a 2.6 p.p.m., uno de la formamida y otro de la m-toluidina. También se apreció la señal de los protones del NH₂ a 3.33 p.p.m.; los aromáticos entre 6.76 p.p.m. y 7.48 p.p.m., además de la señal del protón del formilo a 8.27 p.p.m. .

El compuesto 16 fué un sólido, su espectro de RMN (No 12) confirmó su estructura ya que mostró una sola señal a 2.3 p.p.m. para los metilos aromáticos con integración de 6 H; los protones aromáticos con integración de 8 H aparecieron entre 6.78 y 7.32 p.p.m.; el protón del metino apareció a

8.23 p.p.m. con integración de 1 H lo mismo que el protón sobre el nitrógeno que se expandió desde 8.5 hasta 9.2 p.p.m. y que desapareció con D_2O .

los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la tabla 5 (página 44).

2.2.2.1.2. Con anhídrido acético-fórmico.

En este estudio, se formó "in situ" el anhídrido acético-fórmico por reacción de anhídrido acético con un equivalente de ácido fórmico a 55 - 65 ° C durante 2 horas; posteriormente se adicionó la m-toluidina, gota a gota, y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a 25 ° C. Después de una hora de reacción se extrajo con éter, lavó con agua, solución saturada con bicarbonato, solución diluida de HCl y agua. Por evaporación del disolvente se obtuvo un aceite que mostró ser, por c.c.f., una mezcla con poca m-toluidina y el compuesto buscado (14a). En otra prueba (2) no se empleó ácido sulfúrico como catalizador y el aceite se destiló de bulbo a bulbo. Los resultados de estos dos ensayos se encuentran en la tabla 6 (página 45).

2.2.2.1.3. Con ácido fórmico.

En esta formulación se hirvió a reflujo una mezcla de m-toluidina y ácido fórmico durante una hora, luego se extrajo con éter y el extracto se lavó con sosa al 5 %, HCl

al 5 % y agua. El producto aceitoso se obtuvo después de secar, concentrar y destilar de bulbo a bulbo. Al igual que en los otros ensayos, 14a resultó ser muy inestable (ver espectro de RMN No 11b). Por estos motivos no se consideró conveniente continuar con el estudio de la reducción para obtener 3 . Los resultados obtenidos se encuentran tabulados en la tabla 7 (página 45).

2.2.2.2. Acetilación de m-toluidina.

En el caso de la acetilación de la m-toluidina se llevó a cabo empleando anhídrido acético como agente acetilante y ácido sulfúrico o acético como catalizador. El producto blanco de la reacción se obtuvo con buenos rendimientos y pureza identificándose por su punto de fusión, concordante con el reportado en la literatura⁽⁹⁾ y sus espectros. El de RMN (No 13) mostró un singulete a 2.08 p.p.m., 3H del acetilo; a 2.25 p.p.m. el singulete, 3H, del metilo aromático; los protones aromáticos, 4H, aparecieron entre 6.75 y 7.4 p.p.m. y el protón del NH, 1H, apareció entre 7.8 y 8.3 p.p.m. .

En la práctica se estudió la acetilación siguiendo los siguientes métodos.

2.2.2.2.1. Método A. Con ácido sulfúrico como catalizador.

A la m-toluidina se le adicionó el anhídrido acético y el

ácido sulfúrico, se homogenizó y dejó en reposo a 25 °C durante 30 minutos. El producto se obtuvo por precipitación en agua con hielo.

2.2.2.2.2. Método B. Con ácido acético como disolvente.

Se preparó una mezcla de m-toluidina y anhídrido acético en ácido acético glacial, agitó y dejó en reposo 30 minutos. El producto acetilado se obtuvo de la misma manera que en el método A.

2.2.2.2.3. Método C. Con atmósfera de nitrógeno y calentamiento.

Se realizó de manera semejante al método B pero en atmósfera de nitrógeno, a 40 °C durante 30 minutos y a 25 °C otros 30 minutos.

2.2.2.2.4. Método D. Sin disolvente.

En este ensayo se mezclaron la m-toluidina, el anhídrido acético y el catalizador (ácido sulfúrico) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó 90 minutos a 25 °C y precipitó el producto en agua con hielo.

2.2.2.2.5. Método E. Neutralizando al final con hidróxido de amonio diluido.

Se goteó la amina sobre el anhídrido con el ácido sulfúrico, luego se agitó a 25 ° C durante 2 horas y trató con hidróxido de amonio acuoso al 50 % .

2.2.2.2.6. Método F. Neutralizando al final con hidróxido de amonio concentrado.

Igual que en el método E pero con 1 hora de agitación y posterior tratamiento con hidróxido de amonio concentrado.

2.2.2.2.7. Método G. Cristalizando al final con etanol.

La amina se adicionó al anhídrido acético con el ácido sulfúrico a 5 ° C y se agitó 30 minutos, luego 15 minutos más a 25 ° C; posteriormente, se disolvió en etanol a reflujo, obteniéndose el producto cristalino al enfriar.

Los resultados de estos estudios se encuentran tabulados en la tabla 8 (página 46).

2.2.2.3. Metilación de N-acetil-m-toluidina.

Una vez preparada la acetamida (14b) se procedió a metilarla empleando yoduro de metilo o sulfato de dimetilo.

Los estudios realizados se describen a continuación.

2.2.2.3.1. Método A. Con yoduro de metilo.

En este ensayo se disolvió 14b en tolueno anhidro en caliente, luego se incorporó un equivalente de sodio en trocitos y se reflujo por 2 horas. Se enfrió a 35 ° C e incorporó una solución de un equivalente de yoduro de metilo en tolueno anhidro, gota a gota y agitación vigorosa; posteriormente se hirvió a reflujo durante 8 horas. La mezcla fría se lavó con sosa al 10 %, agua y eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido residual se recrystalizó de etanol dando 85.10 % de cristales blancos con p.f. 62-64 ° C . Por cromatografía en placa fina, el compuesto 15 resultó ser un solo compuesto, el cual se empleó para la reacción de hidrólisis posterior.

2.2.2.3.2. Método B. Con sulfato de dimetilo.

En este procedimiento se mezclaron cantidades equivalentes de 14b , sulfato de dimetilo y carbonato de potasio anhidro en acetona anhidra. La mezcla se dejó en reposo a 25 ° C durante 15 días con lo cual se formó una masa cristalina, se decantó el sobrenadante adicionó poco etanol y agua, enfrió y filtró al vacío. El sólido crudo se recrystalizó de etanol dando cristales blancos con un p.f. de 59-60 ° C y un rendimiento de 72.95 % . Estos cristales fueron idénticos a los obtenidos por el método A y se emplearon para la

reacción de hidrólisis.

2.2.2.4. Hidrólisis de N-Acetil-N-metil-m-toluidina.

Obtención de N-metil-m-toluidina.

Para la obtención del compuesto 3, se mezclaron 14b, etanol y HCl concentrado y la mezcla se agitó a 30 °C durante 48 horas. Posteriormente se lavó con cloroformo y neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. la amina se extrajo con éter, secó y eliminó el disolvente al rotavapor. El aceite obtenido se identificó como 3 por cromatografía en capa fina al tener un R.f. idéntico a una muestra auténtica en varios sistemas.

2.2.2.5. Discusión y Conclusiones.

Se realizó un estudio extenso sobre los diversos métodos de metilación de aminas primarias para obtener aminas secundarias. El primero de ellos vía sulfonamida⁽⁸⁾, da excelentes resultados de los productos intermedios 12 y 13 con rendimientos casi cuantitativos como se aprecia en las reacciones A-3 (tabla 2, página 41) y A-4 (tabla 3, página 42), respectivamente. Sin embargo, el método 1 se hace impráctico desde el punto de vista industrial por las grandes cantidades de ácido sulfúrico y acético que se requieren para la hidrólisis y las grandes cantidades de base que se requieren para neutralizar y obtener 3. En el

otro procedimiento estudiado, vía formamida, se obtienen bajos rendimientos por cualquiera de los métodos estudiados; además, en ningún caso logró obtenerse pura la formamida 14a por su fácil descomposición. Algo que no se estudió fue hacer la reacción de metilación de 14a sin aislamiento de este intermediario. Los mejores resultados se obtuvieron vía la acetamida 15, ya que ésta puede obtenerse de manera cuantitativa (método F, tabla 8, página 46) y se podrían mejorar el método de metilación y el de hidrólisis.

2.3 Síntesis de tolnaftato (1).

Después de haber realizado los estudios de la reacción modelo 2.1 y la preparación de la N-metil-m-toluidina, se procedió a la síntesis del tolnaftato. Primeramente se reprodujo el método patentado; ^(7b) posteriormente se hicieron modificaciones según los resultados obtenidos en 2.1. A continuación se detallan estos estudios.

2.3.1. Método A. Según la técnica de la patente. ^(7b)

El clorhidrato de N-metil-m-toluidina se suspendió en acetona con poca agua y se le adicionó 2 equivalentes de bicarbonato de sodio en frío (5°C). A la mezcla formada se le incorporó un equivalente de clorotionoformiato de 2-naftilo en pequeñas porciones a 5-10°C, con agitación vigorosa; luego, se calentó hasta llegar al reflujo donde se mantuvo durante 30 minutos. La mezcla fría se vació sobre agua con hielo y el sólido formado se separó por filtración al vacío. Por recristalización de etanol se obtuvieron 82.12 % de cristales con un punto de fusión concordante con el reportado. ^(7b) Por cromatografía en placa fina mostró ser un compuesto de R.f. idéntico al de una muestra extraída de un producto comercial de Tolnaftato. Su espectro de RMN (No 14) mostró el singulete del metilo aromático, 3H, a 2.26 p.p.m. y el del metilo sobre el nitrógeno, 3H, a 3.7 p.p.m.; los

protones aromáticos, 11 H, aparecieron como señal compleja de multiplete entre 7 y 7.94 p.p.m. . El espectro de IR (No.15) mostró las bandas de grupos aromáticos 3100-3000, 1600, 1500, 800, 745 y 695; bandas de metilo a 2920, 2850; bandas de grupo =C-O-C a 1240 y 1210; y las bandas características del grupo -N-C=S a 1110 (I), 1460 (II) y 1365 (III).

2.3.2. Método B. Según el procedimiento desarrollado en 2.1, Método D.

Una mezcla del clorhidrato de 3 y dos equivalentes de bicarbonato de sodio en acetona se enfrió a 5-10°C y trató con una suspensión acuosa de clorotionoformiato de 2-naftilo, preparado por reacción de un equivalente de tiofosgeno con una solución acuosa equivalente de naftolato de sodio, según el procedimiento descrito en 2.1 método D. La mezcla de reacción se llevó hasta 50-60°C donde se mantuvo por dos horas. Se enfrió y vació sobre agua, el sólido se separó por filtración al vacío y lavó con agua, recristalizándose de etanol. Los cristales obtenidos en un 80 % de rendimiento fueron idénticos a los obtenidos por el método A.

2.3.3. Método C. Sin agua, inicialmente.

Se mezclaron cantidades equivalentes de clorhidrato de 3 y

clorotionoformiato 2 con 2 equivalentes de bicarbonato de sodio en acetona anhidra. Se agitó a temperatura ambiente 2 h sin haber reacción; luego se adicionó un equivalente de carbonato de potasio y calentó a 60°C durante 20 horas, tampoco hubo reacción. Se goteó entonces, en las mismas condiciones, 10 ml de agua y a los 15 minutos ya no había materia prima. El calentamiento se prolongó otros 15 minutos y luego se enfrió a 25°C, el sólido formado se separó por filtración al vacío lavando con acetona. El residuo y el sólido obtenido al concentrar la acetona se juntaron, suspendieron en HCl diluido y luego se filtró al vacío, lavando con agua. Por recristalización de etanol se obtuvieron 87.32 % de producto con p.f. de 101-104°C. Este sólido se sometió a una nueva recristalización de etanol con carbón activado aumentando el p.f. a 108-109°C. Por cromatografía en placa mostró una mancha con R.f. idéntico al de Tolnaftato.

2.3.4. Método D. Reacción continua.

Se preparó una solución de naftolato de sodio en agua-acetona y se le goteó una solución equivalente de 2 en acetona a 0-10°C. Posteriormente, se incorporaron un equivalente de clorhidrato de 3 y dos y medio de bicarbonato de sodio, se calentó a 50-60°C durante 2 h. Se destiló la acetona y se adicionó tolueno caliente, las fases se separaron y la toluénica se concentró al vacío. El residuo

se recristalizó dos veces de etanol dando 67.26 % de un sólido con p.f. de 108-109°C y un R.f. idéntico al del Tolnaftato.

2.3.5. Discusión y conclusiones.

Los cuatro métodos estudiados para la síntesis de Tolnaftato dieron buenos resultados en general. El producto no se obtuvo en forma pura en ninguna prueba, incluyendo el obtenido por el procedimiento de la patente. En todos los casos fué necesario purificar el producto crudo por recristalización de etanol y decoloración con carbón activado. El producto purificado mostró el p.f. y R.f. semejantes a una referencia comercial, identificándose complementariamente por su espectro de RMN y el de IR.

Cabe mencionar que la coloración amarillenta de los productos crudos puede deberse a la calidad del tiosfogeno, ya que esta sustancia es muy fácil de descomponerse y no se destiló previamente.

De los métodos estudiados, el B no dió los resultados esperados como en 2.1, probablemente por haber empleado el clorhidrato en acetona, ya que se comprobó en el método C que si no hay agua no se neutraliza la sal dando la posibilidad al clorotionoformiato de descomponerse en

acetona acuosa. El método C resultó el más prometedor, ya que los rendimientos fueron altos y habría que estudiarlo con la incorporación de agua desde el principio. El método continuo también resulta prometedor a pesar del bajo rendimiento.

Este método tiene la ventaja de realizar la síntesis sin aislar el intermediario 2. Es probable que un ajuste del tiosfeno en la síntesis de 2 y la eliminación de la extracción con tolueno de un producto crudo con alto rendimiento.

TABLA 2. OBTENCION DE N-TOSIL m-TOLUIDINA (12)

METODO REACCION	m-TOLUIDINA (mmoles,eqs)	TsCl (mmoles)	DISOLVENTE (ml)	NaOH (mmoles)	TIEMPO (h)	Temp (C)	Rend. (%)	p.f. (C)
A-1	21 (0.97)	21.5	AG (5)	41	0.33	20	88.21	109.5-111
A-2	63 (2.86)	22.0	AG (5)	41	0.33	20	60.62	109.5-111
A-3	38 (0.99)	38.27	AG (20)	83	24.0	20	99.54	110-111
B-4	54.5 (1.51)	36.00	PIR (50)	----	72.0	20	92.55	109-111
B-5	54.5 (1.51)	36.00	PIR (25)	----	192.0	20	85.10	109-111
B-6	54.5 (1.51)	36.00	PIR (25)	----	24.0	65	96.17	110-111.5
B-7	54.5 (1.51)	36.00	PIR (25)	----	0.75	65	83.89	110-112
B-8	11.18 (1.00)	11.18	PIR (50)	----	0.50	65	96.45	110-111.5
B-9	22.36 (1.00)	22.36	PIR (100)	----	0.50	65	89.54	109-110.5
B-10	44.72 (1.00)	44.72	PIR (100)	----	1.00	65	90.59	109.5-111

* AG = agua, PIR = piridina .

El punto de fusión reportado para este compuesto es de 114 C

TABLA 3. OBTENCION DE N-METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA (13)

METODO	12	BASE	SULFATO DE DIMETILO	DISOLVENTE	TIEMPO	TEMP.	REND.	p.f.
reaccion	(mmoles)	(meqs)	(meqs)	(ml)	(h)	(C)	(%)	(C)
A-1	18.00	2.27	1.38	AG (20)	0.75	20	83.72	58-60
A-2	34.00	17.94	1.01	AG (350)	0.50	20	79.11	58-60
A-3	53.70	2.00	1.02	AG (43)	10.50	20	60.62	58-60
A-4	291.80	2.03	1.08	AG (1250)	10.50	20	98.34	58-60
C-5	18.20	1.16	1.09	T (210)	25.00	20	38.80	55-60
B-6	32.50	1.32	1.01	T (400)	23.00	100	73.74	55-60
B-7	32.50	1.32	1.01	T (400)	2.00	100	80.00	56-60
B-8	19.10	2.27	1.14	T (250)	1.00	100	81.53	58-59
B-9	31.80	1.50	2.02	T (260)	1.00	100	95.88	58-59.5
B-10	24.20	1.98	1.00	T (300)	4.00	100	96.10	58-60
B-11	31.80	1.50	2.02	T (300)	0.66	100	88.90	58-60
B-12	38.27	1.61	2.03	T (325)	1.00	100	95.62	58-60
B-13	129.70	1.84	1.00	T (200)	1.00	100	73.10	58-60
B-14	340.00	0.93	0.83	T (534)	1.08	100	84.47	58-60

* AG = agua, T = tolueno

TABLA 4. FORMACION DEL CLORHIDRATO DE N-METIL-m-TOLUIDINA

DISOLV	VOL/g AMINA	AMINA TOSILADA (mmoles)	METODO	TIEMPO (horas)	TEMP (C)	REND. (%)
eter	2	30.6	A	12.5	4.0	149.98
HCl conc	1	3.0	A	12.5	4.0	---
MeOH	1	3.0	A	12.5	4.0	94.0
IPrOH	1.25	184.6	A	13.0	4.0	70.7
IPrOH	0.90	3.0	A	12.5	4.0	96.0
eter	1	148.3	B	13.0	4.0	94.6

A = CLORURO DE SODIO Y ACIDO SULFURICO

B = CLORURO DE AMONIO Y ACIDO SULFURICO

TABLA 5. FORMILACION DE m-TOLUIDINA CON ORTOFORMIATO DE -METILO

REACCION	m-TOLUIDINA (mmoles)	ORTOFORMIATO DE METILO (mmoles)	ACIDO SULFURICO (mmoles)	TEMP. (C)	TIEMPO (min.)	METANOL DESTILADO (ml)	REND. (%)
1	9.24	12.86	0.0188	100	30	1	----
2	9.24	12.86	0.0188	144	40	1	36.23
3	9.24	25.72	0.0188	105	30	1	----
5	9.24	4.57	0.0188	150	30	0.56	57.97
6	9.24	12.86	0.0188	100	30	----	----

TABLA 6. FORMILACION DE m-TOLUIDINA CON ANHIDRIDO ACETICO-FORMICO

REACCION	m-TOLUIDINA (mmoles)	ANHIDRIDO ACETICO-FORMICO (mmoles)	REND. (%)
1	800	800	71.28
2	300	400	74.11

TABLA 7. FORMILACION DE m-TOLUIDINA CON ACIDO FORMICO

REACCION	m-TOLUIDINA (mmoles)	ACIDO FORMICO (mmoles)	REND. (%)
1	50	1000	31.06
2	50	1000	25.00

TABLA 8. ACETILACION DE m-TOLUIDINA.

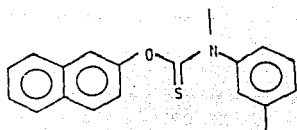
METODO	m-TOLUIDINA (mmoles)	ANH.ACETICO (mmoles)	ACIDO SULFURICO	TEMP. (C)	TIEMPO (min.)	REND. (%)
A	6.70	6.70	1 ML	25	60	0.00
B	9.24	31.74	----	25	60	67.87
C	9.24	10.58	4 GOTAS	40	30	67.87
D	9.24	10.58	1 GOTA	25	90	87.59
E	92.40	105.8	10 GOTAS	25	120	89.34
F	92.40	105.8	10 GOTAS	25	60	100.00
G	277.2	317.4	30 GOTAS	4-25	45	92.46

Segunda parte.

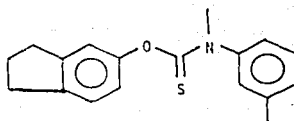
Diseño y síntesis de análogos bromados de tolnaftato.

2.4. Introducción.

Considerando la gran aceptación internacional que ha tenido el tolnaftato (1) en el tratamiento del pie de atleta, resulta interesante la preparación de compuestos relacionados con su estructura. No es de extrañarse que el tolindato (17) también tenga la misma acción antifúngica,⁽¹⁷⁾ lo que sugiere que su estructura conserva las partes esenciales para la actividad biológica.



(1)

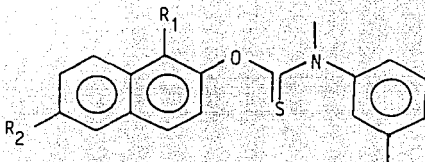


tolindato (17)

Este compuesto tiene una estructura análoga a la del tolnaftato. La modificación se tiene al cambiar uno de los anillos del 2-naftol por un anillo de 5 miembros saturado.

Esta modificación permite suponer que la parte farmacofórica, esencial para la actividad biológica, radica en el grupo del tiocarbamato y que la parte que se cambió

juega un papel haptofórico, susceptible de alteración.⁽¹⁸⁾ Con estos antecedentes se diseñaron los compuestos 18-20 en los cuales se conserva la estructura total del tolnaftato, introduciendo bromo en la parte susceptible de alteración del naftilo.



18 R₁ = Br, R₂ = H

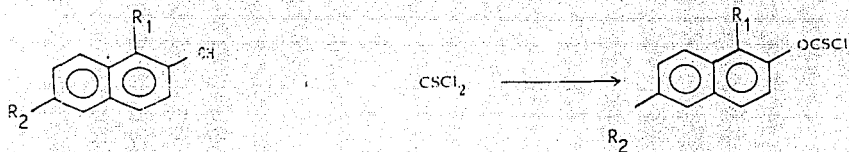
19 R₁ = H, R₂ = Br

20 R₁ = Br, R₂ = Br

Se espera que con estos cambios se logre una mayor liposolubilidad⁽¹⁹⁾ y que si el tiocarbamato es esencial para la actividad antifúngica, ésta se vea incrementada por una mayor absorción por parte del microorganismo.

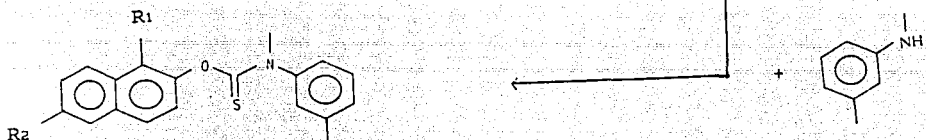
Para la preparación de los compuestos 18-20 se siguió un procedimiento semejante al encontrado para la síntesis del tolnaftato, el cual se encuentra en el esquema No. 7 de reacción.

Esquema no. 7 Síntesis de análogos bromados de tolnaftato.



21-23

24-26



18-20

18, 21 Y 24 R₁ = Br, R₂ = H

19, 22 Y 25 R₁ = H, R₂ = Br

20, 23 Y 26 R₁ = Br, R₂ = Br

Primeramente se prepararon los naftoles bromados 21-23 y

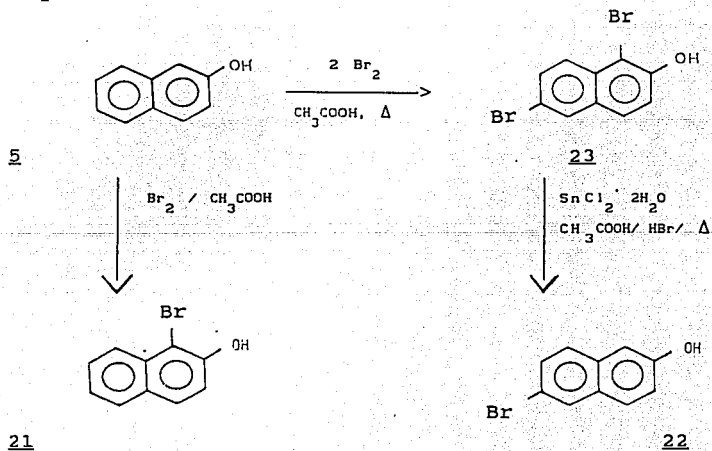
posteriormente los análogos 18-20 via los clorotioformatos 24-26.

A continuación se describe el trabajo realizado y los resultados obtenidos.

2.5. Síntesis de los naftoles bromados 21-23.

Los naftoles bromados 21- 23, que se utilizaron como materia prima, se prepararon en el laboratorio siguiendo procedimientos conocidos⁽²⁰⁾ con ligeras modificaciones, según se aprecia en el esquema No. 8.

Esquema no. 8 Síntesis de bromonaftoles.



En el caso del compuesto 21, el 2-naftol se suspendió en ácido acético y se le goteó una solución equivalente de bromo en ácido acético a 37°C. Posteriormente la mezcla de reacción se vació sobre agua con hielo con lo que precipitó un producto amarillo verdoso el cual se separó por filtración al vacío, lavó con agua y secó dando un 95% de un polvo oscuro. Este producto cuando se destiló de bulbo a bulbo y recristalizó de hexano dió cristales con una sola mancha por cromatografía en placa fina y un p.f. concordante con el reportado en la literatura.^(21a)

El compuesto 23 se preparó de manera semejante al anterior. Después de adicionar dos equivalentes de bromo se llevó a ebullición y enfrió a 50°C, se vació sobre agua fría y separó el producto sólido por filtración al vacío, lavó con agua y secó dando un 85% de un producto esponjoso con ligera coloración crema. El producto crudo se recristalizó de benceno dando cristales con una sola mancha por c.c.f. y un punto de fusión concordante con el reportado.^(21c)

En el caso del compuesto 22, se desarrolló un procedimiento novedoso de reducción selectiva con cloruro estanoso dihidratado. En este procedimiento, se adicionó una solución del cloruro en agua y HBr a una solución del compuesto dibromado (23) a 100°C, se calentó con agitación por una hora, enfrió y vació sobre agua fría. El sólido formado se separó por filtración y lavó con agua dando un 93% del

compuesto esperado, una sola mancha por cromatografía en placa fina y un p.f. concordante con el reportado en la literatura.^(21b)

2.6 Síntesis de los clorotionoformatos de naftilo bromado.

Los clorotionoformatos 24-26 del esquema No 7 se prepararon de acuerdo al siguiente procedimiento general.

Una solución del naftol bromado (21-23) en sosa acuosa se goteó sobre una cantidad equivalente de tiosfosgeno mezclado con poca agua helada y enfriando con baño de agua-hielo. Después de la adición se retiró el enfriamiento y agitó durante 30 minutos. Los productos obtenidos se trabajaron de la manera siguiente.

El producto resultante de 1-bromo-2-naftol se extrajo con cloruro de metileno, el extracto se lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida dando un 94.92% de aceite rojizo el cual se empleó crudo para la reacción siguiente.

Cuando se empleó el 6-bromo-2-naftol se obtuvo un sólido rojizo, el cual se separó por filtración al vacío y lavó varias veces con agua fría. El polvo seco (94.65%) anaranjado obscuro se empleó como tal en la reacción siguiente.

El producto obtenido a partir de 1,6-dibromo-2-naftol

también fué un sólido coloreado (92.12%) que se aisló de igual manera que el clorotionoformiato anterior. Este compuesto no se purificó, utilizándose inmediatamente en la siguiente reacción.

2.7 Síntesis de los análogos bromados del tolnaftato.

Para la preparación de los análogos bromados del tolnaftato (18-20) se adicionó el clorotionoformiato bromado (24-26) crudo a una mezcla fría de N-metil-m-toluidina en acetona con bicarbonato de sodio en cantidades equivalentes; posteriormente, se llevó a reflujo durante 30 minutos. Los productos de cada reacción se obtuvieron al vaciar la mezcla fría correspondiente sobre agua con hielo. En los tres casos se obtuvieron sólidos amarillos los cuales se purificaron con etanol y carbón activado.

El derivado bromado en 1 (18), obtenido de 24 en un 89%, presentó cristales blancos con p.f. definido y una sola mancha por cromatografía en placa fina. Su espectro (No 16) de RMN presentó un singulete a 2.33 p.p.m., 3H, correspondiente al metilo aromático; un singulete 3.71 p.p.m., 3H del N-CH₃ y una señal múltiple entre 6.97 y 8.2 p.p.m., 10 H aromáticos. El espectro (No. 17) de IR mostró la señal del tioureido a 1460 cm⁻¹ y el C=S a 1153 cm⁻¹. El espectro (No. 18) de masas no mostró el ión molecular sino un pico base a 306, correspondiente a M/Z - 79.9 (bromo).

El derivado bromado en 6 (19), obtenido de 25 en un 84% de rendimiento, también fué un producto cristalino blanco con un p.f. definido y una sola mancha por cromatografía en placa fina. Su espectro (No 19) de RMN mostró un singulete a 2.33 p.p.m., 3 H del metilo aromático; un singulete a 3.60 p.p.m., 3 H del N-CH₃ y una señal múltiple entre 6.94 y 7.82 p.p.m., 10 H aromáticos. El espectro (No 20) de IR mostró la banda del tioureido a 1491 cm⁻¹ y el C=S a 1154 cm⁻¹. El espectro de masas (No 21) presentó un M⁺ M/Z 386 (1%) y un pico base a 148, correspondiente a la pérdida de bromonaftoxi y metilo.

Por último, el compuesto 20, obtenido de 26 en un 78%, fué un sólido cristalino blanco, con un punto de fusión bien definido y una sola mancha por cromatografía en placa fina. Su espectro (No 22) de RMN presentó un singulete a 2.33 p.p.m., 3 H, correspondiente al metilo aromático; un singulete a 3.68 p.p.m., 3H del N-CH₃ y una señal múltiple entre 6.95 y 7.95 p.p.m., 10 H aromáticos. El espectro (No 23) de IR mostró la banda del tioureido a 1489 cm⁻¹ y el C=S a 1152 cm⁻¹. El espectro (No 24) de masas por ionización química mostró un MH⁺ de M/Z a 466 (100%) de abundancia.

2.8 Discusión y conclusiones.

La preparación de los bromonaftoles (21-23) se realizó siguiendo los procedimientos normales reportados en la literatura.⁽²⁰⁾ En el caso del 6-bromo-2-naftol se modificó la técnica empleando cloruro estañoso dihidratado en vez de estaño, obteniéndose el producto con excelente rendimiento y pureza.

El paso siguiente, la formación de los clorotionoformiatos (24-26), fué también un procedimiento nuevo que consistió en la adición del naftolato acuoso sobre el tiofosgeno frío. En los 3 casos no se purificaron los productos por la toxicidad aparente, mal olor y alta reactividad. En los 3 casos los rendimientos fueron buenos y la pureza razonable para emplearlos en el siguiente paso.

Los análogos bromados del tolnaftato (18-20) se prepararon con relativa facilidad. Los productos crudos obtenidos con alto rendimiento, presentaron coloración amarilla probablemente por el tiofosgeno que no se purificó. Para obtener los productos blancos se tuvieron que decolorar con carbón activado. La confirmación de la estructura de estos compuestos se realizó por sus espectros de RMN, IR y Masas, los cuales, fueron muy semejantes a los correspondientes espectros del tolnaftato. En los espectros de RMN (No 16, 19 y 22) se apreciaron claramente los protones unidos a los

metilos (2.33 p.p.m. aromático y 3.6-3.7 p.p.m., N-CH₃) y a los anillos aromáticos (7-8 p.p.m.). En todos los casos la integración fué concordante con la estructura. Los espectros de IR (No 17, 20 y 23) son similares entre sí y al espectro IR del tolnaftato, se apreciaron las señales de C-H aromático (aprox. 3030 cm⁻¹); CH₃ (~2920 cm⁻¹); C=C (1600-1500 cm⁻¹); -CSN= (~ 1460 cm⁻¹) y C=S (~ 1150 cm⁻¹).

Por último, los espectros de masas (No 18, 21 y 24) complementaron la información que confirmó la estructura de cada compuesto. Para el derivado 1-bromado (18) no se logró apreciar el ión molecular; el pico base a 306 es concordante con la pérdida de bromo, también se apreció el M⁺⁺² de este ión a M/Z 308 (6%) que implica la presencia del azufre. En el caso del derivado bromado en 6 (19), sí se apreció el M⁺ a M/Z 386 (1%) y su M⁺⁺² a 388 (1%). El compuesto dibromado (20) fué analizado por ionización química, lo que permitió apreciar el M⁺ a M/Z 466 (100%), también se apreciaron los picos característicos de los compuestos dibromados a M/z 464 (46%) y 468 (50%).

3. Parte experimental.

3.1. Instrumentación.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer mod. 599-B en película o en pastilla de bromuro de potasio. Las señales se obtuvieron en cm^{-1} . Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se determinaron en un espectrofotómetro Varian mod. EM 390 usando deuterocloroformo como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en p.p.m. (δ). Los símbolos de las señales son: s=singulete, d= doblete, t=triplete, c=cuarteto y m= multiplete. Los espectros de masas por impacto electrónico (70 eV) e ionización química (isobutano) se determinaron en un espectrofotómetro/cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5988 A. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi con baño de aceite de silicón mod. 530 y no están corregidos. Las soluciones se concentraron en un rotavapor marca Büchi mod. RE 111, con vacío de mesa. Las destilaciones de bulbo a bulbo se llevaron a cabo en un Kugelröhr Büchi, para pequeñas cantidades y Aldrich, para escala preparativa.

3.2. Cromatografía en Capa Fina y Columna.

El seguimiento de las reacciones, así como la pureza de los productos se determinó en placas de gel de sílice 60 analíticas con indicador F254 de la casa Merck. Previamente, las placas se almacenaron en un desecador sobre gel de sílice por un lapso mínimo de 24 horas. La visualización de los compuestos se realizó con luz UV o vapores de yodo. Como eluyentes se usaron los sistemas siguientes:

I. Hexano-Cloroformo-Acetato de etilo, 50:35:15

II. Cloroformo-Metanol; 80:20, 5 ml con 2 gotas de hidróxido de amonio.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice 60 F254 (0.063 mm) de la casa Merck.

3.3. Disolventes.

A menos que se especifique, los disolventes empleados en las reacciones y recristalizaciones fueron de grado reactivo, previamente purificados y secados.

Los reactivos provinieron del almacén de la Facultad de Química y fueron grado Q.P. o técnico. En el caso de N-metil-anilina se purificó por destilación a presión

reducida después de haberla calentado con potasa.

3.4. Síntesis de clorotionoformiato de 2-naftilo.

En un matraz de bola de 100 ml con 2 bocas 14/20, equipado con termómetro y agitación magnética, se introdujo 1 ml (1.508 g, 0.0118 mol) de tiofosgeno en un lugar bien ventilado (campana). El matraz se sumergió en un baño de hielo-agua y cuando la temperatura interna llegó a 4°C se le goteó una solución de 1.5737 g (0.0109 mol) de 2-naftol en 30 ml de NaOH al 1.744% (g/v) en un lapso de 15 min., manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se agitó a 8°C durante 20 minutos, luego se filtró y lavó varias veces con agua helada. El sólido color rojizo se dejó secar al aire hasta peso constante dando 2.42 g (100%) p.f. 72-74 °C (ref 7b). Por cromatografía en placa fina dió una mancha principal (Rf 0.57, sistema I). Este producto se empleó sin purificar en las reacciones siguientes.

NOTA: Cuando a la solución de sosa se le adicionó el tiofosgeno, se logró aislar el tiocarbonato de 2-naftilo como producto secundario. Su p.f. fué de 213-215 °C. En el IR se apreciaron las siguientes bandas : 3100, 1610, 1520, 1450, 900-650 (arilo), 1310-1000 muy intensa, 1280 y 1270 intensas (C-O); 1250-1225 intensa (tiocarbonato); 1230 intensa (C=S).

3.5. Síntesis de N-fenil-N-metilcarbamato de 2-naftilo (g).

A una solución de 1.09 g (0.0102 mol) de N-metilanilina en 25 ml de acetona se le adicionaron 1 g (0.0119 mol) de bicarbonato de sodio y 2.47 g (0.0111 mol) del clorotioformiato 2 a 5-10°C. Posteriormente, la mezcla se llevó a reflujo suave durante 60 min, enfrió y trató con agua hasta precipitación total. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría, etanol frío, secó al aire y recristalizó de tolueno dando 2.76 g (85%) de cristales blancos, una sola mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.45, sistema I), p.f. 127-9 °C (ref. 7b 131-132 °C); RMN (No 1) 3.75 (s, 3H, -CH₃), 7-8 (m, 11H, aromáticos); IR (No 2) bandas fuertes a 3000, 3100, 1610, 1510, 1450, 900 y 650 (arilos); 1310, 1250 y 3230 (C-O-C); 1250 y 1080 (=C-O), 2950, 2670, 1450, 1395 (-NCH₃), 1970, 1480 y 1390 (-N-C=S).

En otro estudio se preparó una suspensión acuosa del clorotioformiato 2 a partir de 1 ml de tiofosgeno y se adicionó en frío una solución equivalente de N-metil anilina en acetona y suspendida una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio. Se llevó a reflujo durante 45 minutos, enfrió y trató con agua hasta precipitación total. Se filtró y lavó con agua helada y etanol frío, se obtuvo el compuesto g en un 95.98% con un p.f. de 127-9°C.

3.6. Síntesis de N-tosil-m-toluidina (12)

Las reacciones reportadas en la tabla 2 (página 41) se realizaron de acuerdo a los siguientes procedimientos.

Método A.- con agua y sosa.

En un embudo de separación de 125 ml se colocaron 4 g (0.038mol) de m-toluidina y 20 ml de agua. Alternadamente y en pequeñas proporciones, se fueron adicionando 7 g (0.03827mol) de cloruro de tosilo y sosa al 10 % (~ 33 ml), agitando fuertemente después de cada adición. La mezcla se dejó en agitación durante 24 h, se neutralizó con HCl al 10% y el sólido obtenido se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta pH neutro y secó al aire dando 9.88 g (99.54%). Este producto se empleó sin purificar para las reacciones siguientes; sin embargo una muestra analítica se logró por recristalización en etanol. El producto 12 se obtuvo como cristales blancos, una mancha por c.c.f. (R.f. 0.21 sistema III), p.f. 110-111.5 (Lit. 114), RMN (No 3) 2.22 (S, 3H, p-tosilo-CH₃); 2.32 (S, 3H, m-tolilo-CH₃); 6.77-7.73 ppm (m, 9H; aromáticos NH). IR (No 4) 3270 cm⁻¹ (N-H), 1317 cm⁻¹ (SO₂), 136-1250 cm⁻¹ (C-N), 1159 cm⁻¹ (SO₂).

Método B.-con piridina.

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 1.19 g (11.18 mmol)

de m-toluidina y 50 ml de piridina, la solución se enfrió con un baño de hielo-agua y se le incorporaron 2.05 g (11.18 mmol) de cloruro de tosilo. Posteriormente, la mezcla agitada se llevó a 65°C por un lapso de 30 min. La mezcla fría se diluyó con 100 ml de agua y neutralizó con HCl al 50%. La mezcla neutralizada se extrajo con acetato de etilo y los extractos se concentraron en el rotavapor. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua fría hasta pH neutro y secó al aire. Se obtuvieron 2.82g (96.45%) de un sólido blanco idéntico al obtenido por el método A. Este sólido se empleó como tal en las reacciones siguientes.

3.7. Síntesis de N-metil-N-tosil-m-toluidina (13).

Las reacciones reportadas en la tabla 3 (página 42) se realizaron de acuerdo a los siguientes procedimientos.

Método A y B.- Con sosa o potasa acuosa.

Una solución de 12 en sosa o potasa se trató con sulfato de dimetilo, gota a gota y agitación vigorosa, a 20°C. El sólido formado se separó por filtración al vacío. Las aguas madres se trataron con más sulfato de dimetilo y base hasta consumo de la materia prima. El producto reunido se lavó con agua hasta pH neutro y secó al aire. Este producto mostró alta pureza por lo que se empleó como tal para las

reacciones siguientes. Una muestra analítica se logró por recristalización en etanol. Los cristales blancos purificados mostraron una sola mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.395, sistema III) y un p.f. de 58-60 grados. RMN (No 5) 2.29 (s, 3H, p-tolilo-CH₃); 2.39 (s, 3H, m-tolilo-CH₃); 3.13 (s, 3H, N-CH₃); 6.72-7.56 (m, 8H, aromáticos). IR (No 6), 3000, 2000-1600, 1500, 810, 780, 700 (grupos fenilo sustituidos en orto y para); 1350, 1170 (sulfonamida);

Método C.- Con tolueno y sodio.

En un matraz de bola de 1000 ml con 3 bocas 24/40 equipado con agitación magnética, condensador en posición de reflujo en cuyo extremo hay una trampa anhidra, termómetro y adaptador para paso de corriente de nitrógeno, se colocaron 260 ml de tolueno anhidro y 1.1g (47.8 m at-g, 1.5eq.) de sodio metálico en trozos pequeños. Se calentó bajo corriente suave de nitrógeno hasta 80°C y adicionaron 8.31g (31.8 mmoles) de la sulfonamida 12, prolongando el calentamiento por 15-30 minutos; posteriormente, se adicionaron 8.13 g (6.1 ml, 64.5 mmoles, 2.03 eq) de sulfato de dimetilo, gota a gota y con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se reflujo durante una hora y filtró en caliente a través de un Büchner. El residuo con restos de sodio se trató con etanol-agua (60:40). El filtrado frío se lavó varias veces con agua hasta pH neutro, secó con sulfato de sodio anhidro,

filtró y concentró al rotavapor. El residuo se recrystalizó de etanol dando 8.39 g (95.88%) de cristales blancos, una sola mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.39, Sistema III) y punto de fusión 58-59.5 grados.

3.8 Clorhidrato de N-metil-m-toluidina (3).

a) Por hidrólisis de la sulfonamida 12 .

Las reacciones reportadas en las tablas 4 y 5 (páginas 43 y 44) se hicieron de acuerdo al siguiente procedimiento general:

En un matraz de bola de 100 ml con 2 bocas, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclan cuidadosamente el ácido acético con el ácido sulfúrico y se le incorpora la N-metil-N-tosil-m-toluidina y calienta por los tiempos y temperaturas reportadas. En el mejor de los casos, 1.96g (7.30 mmoles) de 13 en la mezcla ácida, se calentaron 7 horas a 50°C a una hidrólisis total. La mezcla fría se diluyó con agua, se llevó a pH 12 con sosa en granallas. La amina se extrajo con éter o cloroformo, lavó con agua hasta pH neutro, secó y concentró a presión reducida dejando un aceite de color ámbar oscuro.

Por cromatografía en placa fina mostró ser un compuesto principal con R.f. 0.70. El aceite se llevó al clorhidrato pasándole una corriente de HCl gas seco, filtrando al vacío; p.f. 122-123°C. RMN (No 9) 2.35 (S, 3H, CH₃ del fenilo); 3.0 (S, 3H, N-CH₃); 7.1-7.6 (m, 4H, aromáticos); 8,5 (S, ancho, 2H, =NH₂⁺). IR (No 10) 3000-3200 banda grande, intensa; 1470 intensidad media; 2010 débil (grupo amonio); 1500 media. 2000-1650 sobretonos; 780 media; 690 media, todas agudas (fenilo, sustitución 1,3); 580 media, aguda (cloro); 1460 ancha, media (metilo); 1470 media; 1120 media (grupo Ar-NH-C).

b) Por hidrólisis de la acetamida 15 .

En un matraz de bola de 500 ml, equipado con agitación magnética y trampa Dean-Stark, se mezclaron 100 ml de benceno, 100 ml de etanol, 100 ml HCl y 100 g de N-acetil-N-metil-m-toluidina. La mezcla se calentó a reflujo y destiló el acetato de etilo y exceso de disolventes hasta casi su totalidad. El residuo se trató con 25 ml de H₂O y 200 ml de benceno y volvió a destilar azeotrópicamente hasta la eliminación del agua. La mezcla se pasó a un vaso de precipitado y dejó cristalizar. Por filtración al vacío se obtuvieron 87.36g (91%) de cristales blancos idénticos a los obtenidos con anterioridad.

3.9 Síntesis de 3-metilformanilida (14a).

a) Con ortoformiato de metilo (tabla 6, página 45).

En un matraz de bola de 2 bocas, equipado con termómetro, refrigerante en posición normal y agitación magnética, se colocaron 5.36g (50 mmoles) de m-toluidina, 7.96g (75 mmoles) de ortoformiato de metilo y una gota de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calentó poco a poco hasta llegar a 100°C con lo que destilaron 4.29g de metanol. Luego se aumentó la temperatura externa durante 40 min. hasta llegar a 135°C; se dejó enfriar y destiló a presión reducida (8 mm Hg) dando 2 fracciones, una a 50°C rica en 3-metilformanilida y otra arriba de 60°C, rica en el producto de condensación doble (16). Las 2 fracciones se purificaron por destilación de bulbo a bulbo. El compuesto deseado 14a se obtuvo con un 54% de rendimiento, siempre acompañado de algo de m-toluidina. Una muestra analítica se logró por extracción de una solución bencénica con HCl diluido. En cromatografía en placa fina mostró una sola mancha R.f. 0.038 (sistema I). RMN (No 11a), IR (No 11b).

El producto de condensación doble resultó ser un sólido con p.f. 122-123°C. Por cromatografía en placa fina presentó una sola mancha de R.f. 0.363 (sistema I). RMN (No 12), 2.25 (S, 6H, 2 CH₃); 6.85-7.35 (m, 8H, aromáticos); 8.2 (S, 1H,

CH=N); 8.85 (S; ancho, 1H, NH, intercambia con D2O). IR (No 12a) bandas a 3100-3300, 1600, 1520, 900, 780, 700 (fenilos m-disustituídos); bandas a 3450 débil, 1480 media, 1150 media (Ar-NHC), bandas a 2920 fuerte, 2890 fuerte (metilo); banda 1680 intensa, ancha (-C=N-); banda a 3300-2800 ancha, intensa (-NH-); banda 1320 fuerte, ancha (-C-N-).

b) Vía anhídrido acético-fórmico (tabla 7, página 45).

En un matraz de bola de 250 ml, equipado con embudo de adición y trampa anhidra se mezclaron 43.89g (0.43 mol) de anhídrido acético y 20.98g (0.456 mol) de ácido fórmico, luego se calentó a 55-65°C por 2 horas y enfrió a 25°C. Enseguida se gotearon 32.15g (0.30 mol) de m-toluidina, procurando mantener la temperatura por abajo de 50°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 250 ml de éter y lavó con agua fría, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida. El aceite residual se destiló de bulbo a bulbo dando 30g (70.11%) de N-metil- m-toluidina ligeramente contaminada con m-toluidina.

c) Con ácido fórmico (tabla 8, página 46).

En un matraz de bola de 250 ml se mezclaron 32.15g (0.30 mol) de m-toluidina, 21.6g de ácido fórmico (0.47 mol) y 10 ml de benceno, luego se calentó y destiló el agua azeotrópicamente durante 30 min. La mezcla fría se diluyó con 100 ml de benceno y lavó con agua helada (3 por 50 ml). La solución bencénica se secó con Na_2CO_3 anhidro y concentró a presión reducida dando 36.1g de un aceite ámbar oscuro, el cual se destiló a presión reducida dando 24.13g (59.51%) de un aceite amarillo paja. Por cromatografía en placa fina muestra ser esencialmente N-metil-m-toluidina con algo de m-toluidina.

3.10 Síntesis de 3-metilacetanilida (14b).

En un matraz de bola de 100 ml, equipado con embudo de adición y trampa anhidra se mezclaron 9.9g (92.40 mmoles) de m-toluidina con 10 gotas de H_2SO_4 concentrado. Enseguida se gotearon 10.80g (105.8 mmoles) de anhídrido acético procurando mantener la temperatura a 25°C. La mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones por una hora, luego se neutralizó con NH_4OH . El sólido blanco formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua hasta pH neutro y dejó secar al aire dando 13.78g (100%), p.f.

66-68°C, una sola mancha por cromatografía en placa fina, R.f. 0.40 (sistema I). RMN (No 13) 2.1 S, 3H, (CH₃ del fenilo); 2.25 S, 3H (acetilo); 6.8-7.4 m, 4H (aromáticos) y 8.15 S, 1H (intercambio con D₂O, NH). IR (No 13a) bandas 3080-3000 intensidad variable, 1570 media, 1500 media 780 media, 690 media, todas agudas (fenilo m-sustituído); bandas 1670 intensa, ancha (I), 1620 intensa, ancha (II), 1260 media, aguda (banda I>II -N-C=O primaria); bandas 2920 intensa, 1450 intensa, 1360 media (-metilo); 2850 débil, 2730 débil (-N-metilo).

3.11 Síntesis de N-acetil-N-metil-m-toluidina (15).

a) Con yoduro de metilo.

En un matraz de bola de 100 ml, equipado con embudo de adición y trampa anhidra se disolvieron 4.47g (0.03 mol de 3-metilacetanilida en 25 ml de tolueno anhidro, se incorporaron 0.69 g (0.03 at-g) de sodio en trocitos recién cortados y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla fría se trató con 1.86 ml (4.25g 0.03 mol) de yoduro de metilo disueltos en 10 ml de tolueno anhidro y luego se calentó a 90°C por 8 horas. La mezcla fría se lavó con agua, sosa al 10% (2x20 ml) y agua, luego se secó con sulfato de sodio anhidro y concentró al vacío. El producto creado se recrystalizó de etanol dando 4.16g (85.10%) de cristales

blancos con p.f. 62-64°C, una sola mancha por cromatografía en placa fina, R.f. 0.45 (sistema I).

b) Con sulfato de dimetilo.

En un matraz de bola se mezclaron 0.3g (2 mmoles) de 3-metilacetanilida, 0.256g (0.193 ml, 2mmoles) de sulfato de dimetilo, 0.281g (2 mmoles) de carbonato de potasio y 10 ml de acetona. Se mezcló y dejó en reposo sin agitación durante 15 días a 25°C. El sólido formado se separó por filtración y lavó con 0.3 ml de etanol, seco pesó 0.24g (72.95%) de un sólido idéntico al obtenido con anterioridad, p.f. 59-60°C.

3.12 Síntesis de N-metil-N-(3-tolil)tiocarbamato de 2-naftilo (1).

En un matraz de bola de 100 ml con bocas, equipado con condensador en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 1.27g (8.1 mmoles) del clorhidrato de 1, 1.36g (16.2 mmoles) de bicarbonato de sodio, 60 ml de acetona destilada y 1.8g (8.1 mmoles) de clorotionoformiato 2. Se agitó a temperatura ambiente 2h sin haber reacción, se incorporaron 1.11g de carbonato de potasio en 10 ml de agua y calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y filtró, el filtrado se concentró al vacío y el concentrado se diluyó con agua y neutralizó con HCl diluido. El sólido crema obtenido se

separó por filtración al vacío, lavó con agua y recristalizó de etanol con decoloración con carbón, dando 2.16g (87.32%) de cristales blancos con p.f. 108-109° y una mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.65, sistema I), ambos idénticos a una muestra de referencia, RMN (No 14) 2.35 S, 3H, (CH₃ arílico); 3.75 S, 3H (N-CH₃); 7-8 m, 11H (aromáticos). IR (No 15) 3100-3000, 1600, 1500, 800, 745, 695 (aromáticos); 2920, 2850 (metilo; bandas a 1450,1380 aparecen fusionadas con bandas de otros grupos de señal más intensa); 1240, 1210 (=C-O-C-).

3.13 Síntesis de 1-bromo-2-naftol (21).

En un matraz de bola de 3 bocas de 500 ml, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo, embudo de adición y agitación magnética, se suspendieron 46g (0.3191 mol) de 2-naftol en 230 ml de ácido acético glacial y trataron a 37°C con una solución de 51g (0.3191 mol) de bromo en 25.5 ml de ácido acético. Se agitó durante 30 min y vació sobre 1500g de agua con hielo. El sólido amarillo verdoso que precipitó se separó por filtración al vacío y lavó con agua repetidas veces, después se dejó secar al aire dando 68g (95%) de un polvo oscuro el cual se destiló de bulbo a bulbo y recristalizó de hexano dando 61g, p.f. 77.5-78.5°C (Lit. ^(21a) 75-78°C); R.f. 0.52, sistema I).

3.14. Síntesis de 6-bromo-2-naftol (22).

Para preparar este compuesto se empleó un equipo semejante al anterior. En este caso 43.25g (0.3 mol) de 2-naftol en 120 ml de ácido acético glacial, se trataron con 95.89g (0.6 mol, 2 eqs) de bromo disueltos en 15ml de ácido acético glacial y la mezcla se llevó a 100°C en donde se mantuvo por 5 min. Posteriormente, se adicionó gota a gota una solución de 70g (0.31 mol) de cloruro estanoico dihidratado en 35 ml de agua y 20 ml de HBr al 85% a 100°C. El calentamiento se prolongó una hora más y dejó enfriar, luego se vació sobre 1000g de agua fría. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua y secó para dar 62.8g (93%) de un polvo blanco con fuerte olor fenólico. P.f. 126-127°C (Lit^(21b) 127-128°C), R.f. 0.44, sistema I).

3.15 Síntesis de 1,6-dibromo-2-naftol (23).

El compuesto 23 se preparó de una manera idéntica al 22, excepto que no se trató con cloruro estanoico. Se partió de 43.25g (0.3 mol) de 2-naftol en 120 ml de ácido-acético glacial con adición posterior de 95.89g (0.6 mol, 2 eqs) de

bromo en 15 ml de ácido acético glacial. Después de calentar a 100°C por 5 min se enfrió a 50°C y vació sobre 1000 ml de agua fría. El sólido formado se separó por filtración al vacío, lavó con agua y secó al aire para dar 77g (85%). Por recristalización de benceno se obtuvieron 62.53g de cristales con p.f. 105-106°C (Lit.^(21c) 106 °C); R.f. 0.50, sistema I.

3.16. Síntesis de clorotionoformiato de 1-bromo-2-naftilo (24).

En un matraz de bola de 2 bocas de 50 ml, equipado con embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se colocaron 1 ml (1.5g, 0.0131 mol) de tiofosgeno y 1 ml de agua, luego se goteó una solución de 2.92g (0.0131 mol) de 1-bromo-2-naftol disueltos en 10.48 ml de agua con 0.52g (0.0130 mol) de sosa, a 5-15 °C. Posteriormente, se retiró el baño frío y agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El aceite rojizo que se formó se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml), los extractos combinados se lavaron con agua, secaron con Na₂SO₄ anhidrido y concentraron a presión reducida dando 3.62g (94.92%). Este aceite rojizo mostró ser esencialmente un solo compuesto por cromatografía en placa fina (R.f. 0.45, sistema IV) y se usó como tal en las reacciones subsecuentes.

3.17. Síntesis de clorotionoformiato de 6-bromo-2-naftilo (25).

El compuesto 25 se preparó con equipo y técnica similares a los de la preparación anterior del compuesto 24. Se partió de 0.64 ml (0.96g, 0.0083 mol) de tiofosgeno en 1 ml de agua y trató con 1.86g(0.0083 mol) de 6-bromo-2-naftol disueltos en 6.64 ml de agua con 0.332g (0.0083 mol) de sosa. En este estudio se obtuvo un sólido rojizo que se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó secar al aire. El polvo seco de color anaranjado oscuro pesó 2.38g (94.65%), una mancha principal por cromatografía en placa fina (R.f. 0.52, sistema IV) y p.f. 87-89°C, se empleó como tal en reacciones posteriores.

3.18. Síntesis de clorotionoformiato de 1,6-dibromo-2-naftilo (26).

Este compuesto también se sintetizó con equipo y técnica empleados para preparar los clorotionoformiatos anteriores. Se partió de 0.757 ml (1.14g, 0.0099 mol) de tiofosgeno en 1 ml de agua y trató con 3.0 g (0.0099 mol) de 1,6-dibromo-2-naftol disueltos en 7.92 ml de agua con 0.396g (0.0099 mol) de NaOH. También se obtuvo un sólido coloreado

que se separó por filtración al vacío, lavó con agua y dejó secar al aire. El polvo seco de color anaranjado oscuro, pesó 3.47g (92.12%), una mancha principal por cromatografía en placa fina (R.f. 0.51, sistema IV) y P.f. 84-85°C, se empleó sin purificar en reacciones posteriores.

3.19. Síntesis de N-metil-N-(3-tolil)tiocarbamato de 1-bromo-2-naftilo (18).

En un matraz de bola de 50 ml, equipado con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se mezclaron 1.45g (0.012 mol) N-metil-m-toluidina, 1.0 g (0.012mol) de bicarbonato de sodio, 20 ml de acetona y 3.62g (0.012 mol) de clorotioformiato 24. La mezcla se llevó a reflujo por 30 min, se enfrió a 25°C y vació sobre 100 g de agua con hielo. El sólido amarillo claro que se formó se separó por filtración al vacío y recristalizó de etanol decolorando con carbón activado. Los cristales blancos, 4.13g (89%), mostraron una sola mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.40, sistema IV) y un P.f. de 131-132°C. RMN (No. 16) 2.33 S, 3H (metilo arílico); 3.71 S, 3H (N-CH3); 6.97-8.2 m, 10H (aromáticos). IR (No. 17) 1460 (tioureido); 1153 (C=S). EM (No. 18) 306 M/Z (79.9).

3.20. Síntesis de N-metil-N-(3-tolil)tiocarbamato de 6-bromo-2-naftilo (19).

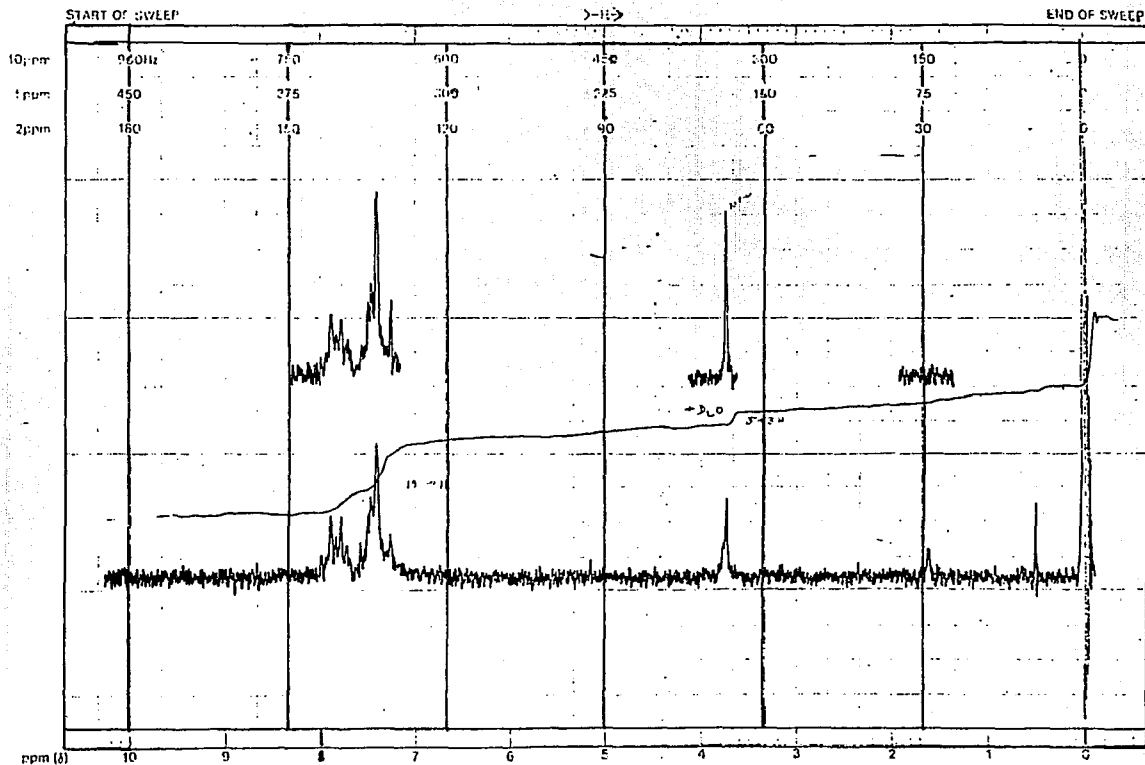
Este compuesto se preparó y purificó de manera idéntica al compuesto anterior 18. Se partió de 0.956g (0.0079mol) de N-metil-M-toluidina, 0.663g (0.0079 mol) de bicarbonato de sodio, 13.26 ml de acetona y 2.38g (0.0079 mol) de clorotionoformiato 25. Los cristales blancos obtenidos, 2.56g (84%), mostraron una sola mancha por cromatografía en placa fina (R.f. 0.41, sistema IV) y un p.f. de 117-118°C. RMN (No 19) 2.33 S,3H (metilo arílico). IR (No 20) 1491 (tioureido), 1154 (C=S). MS (No. 21) M+ de M/2 386 (1%), 148 (100%).

3.21. Síntesis de N-metil-N-(3-tolil)tiocarbamato de 1,6-dibromo-2-naftilo (20).

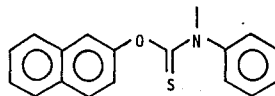
Este compuesto se preparó y purificó de manera idéntica a los compuestos anteriores 18 y 19. Se partió de 1.105 g (0.0091 mol) de N-metil-m-toluidina, 0.766g (0.0091 mol) de bicarbonato de sodio, 15.32 ml de acetona y 3.47g (0.0091 mol) de clorotionoformiato 25. Los cristales blancos obtenidos, 3.02g (78%), mostraron una sola mancha por

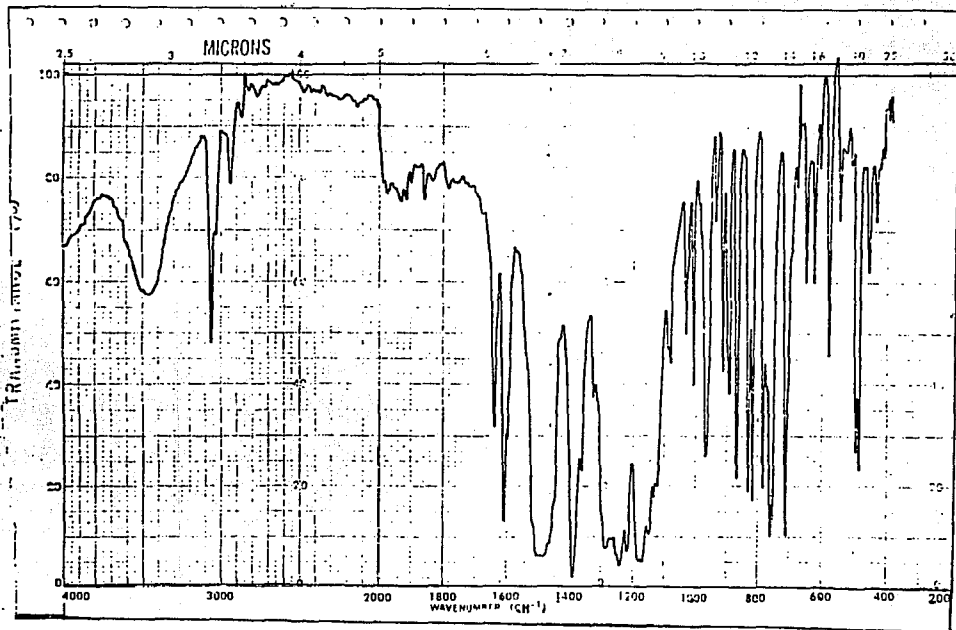
cromatografía en placa fina (R.f. 0.45, sistema IV) y un p.f. de 127-128°C. RMN (No 22) 2.33 S, 3H (metilo arílico); 3.68 S, 3H (N-CH₃); 6.95-7.95 m, 9H (aromáticos). IR (No. 23) 1489 (tioureido); 1152 (C=S). MS (No. 24) de ionización química de MH⁺ de M/Z 466 (100 %).

4. ESPECTROS.

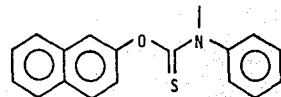


N-FENIL-N-METIL-TIONOCARBAMATO DE 2-NAFTILO





N-FENIL-N-METIL-TIONOCARBAMATO DE 2-NAFTILO.



100-21021

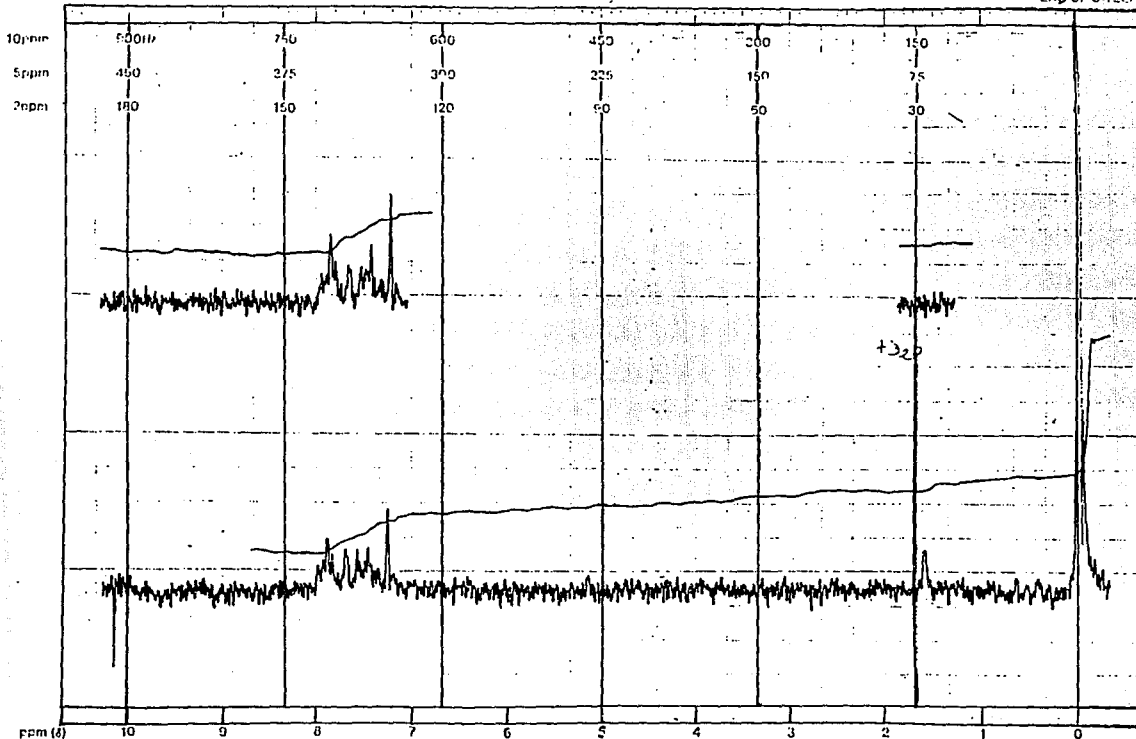
100-21021-01

Varian Instrument Division

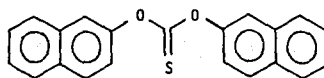
Peris. Sinc. Condens.

START OF SWEEP

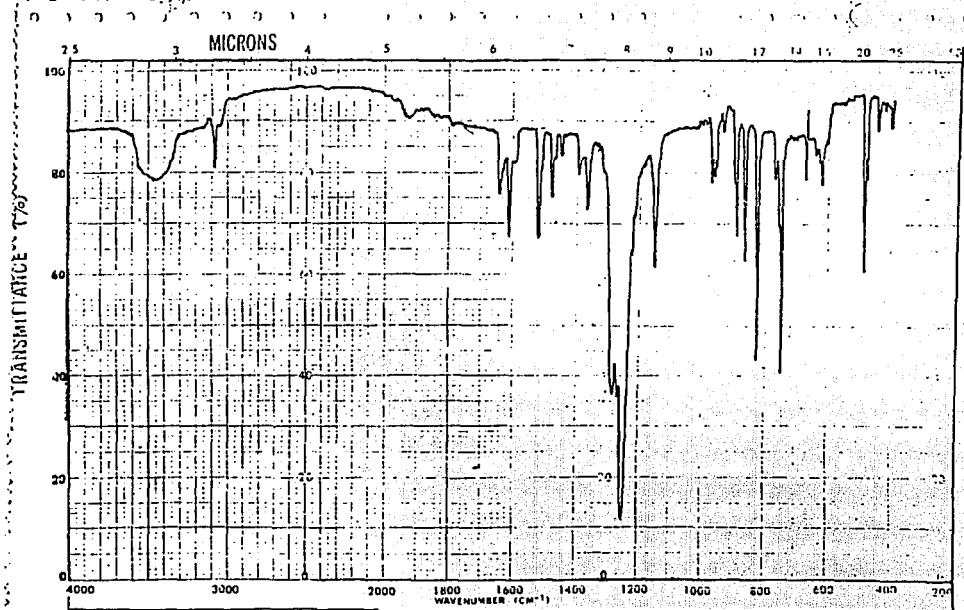
END OF SWEEP



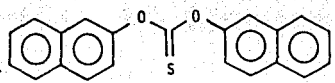
TIOCARBONATO DE BINAFTILO



FM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

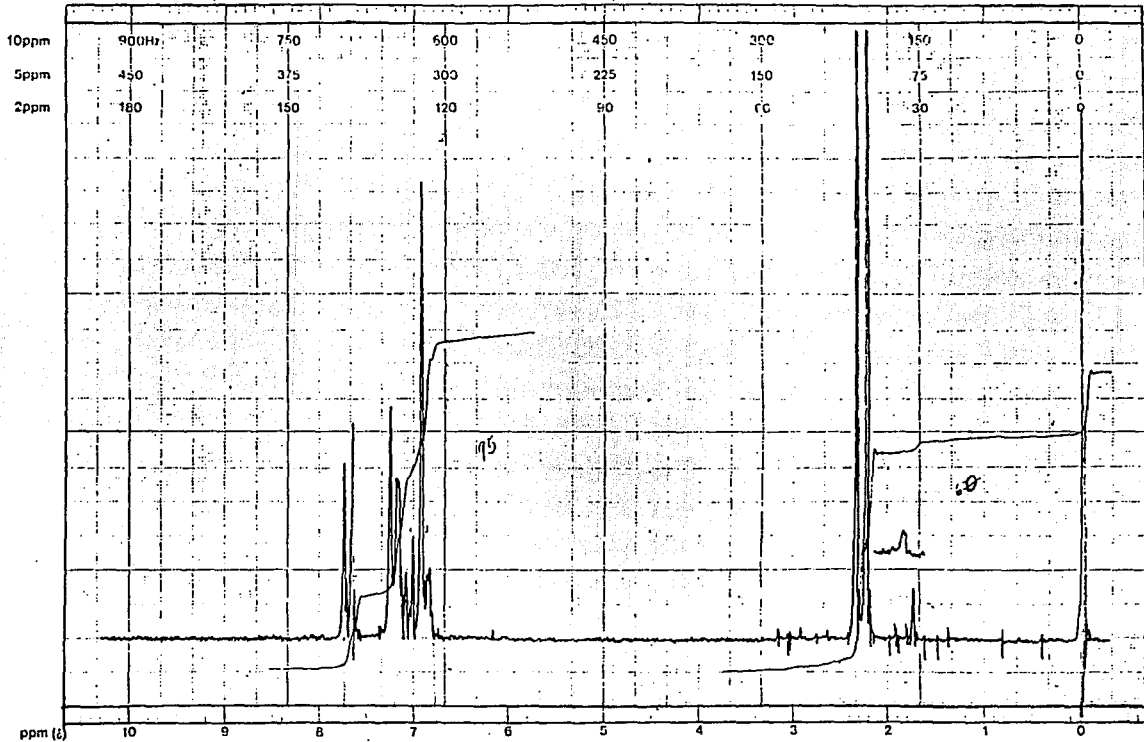


TIOCARBONATO DE BINAFTILO



START OF SWEEP

END OF SWEEP

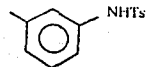


radio altor, millior-3

varian instrument division



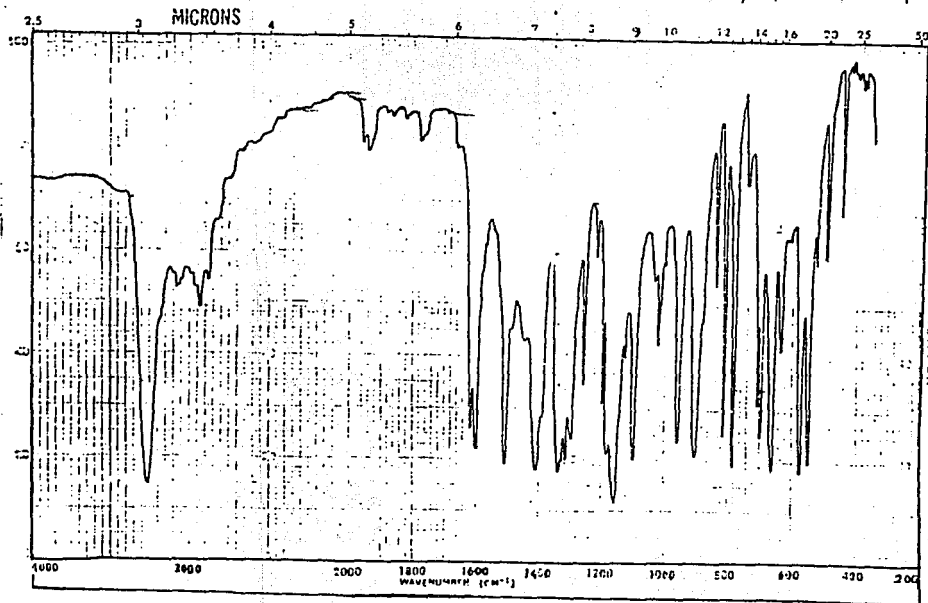
N-TOSIL-m-TOLUIDINA



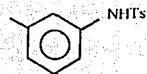
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

10.167
1955

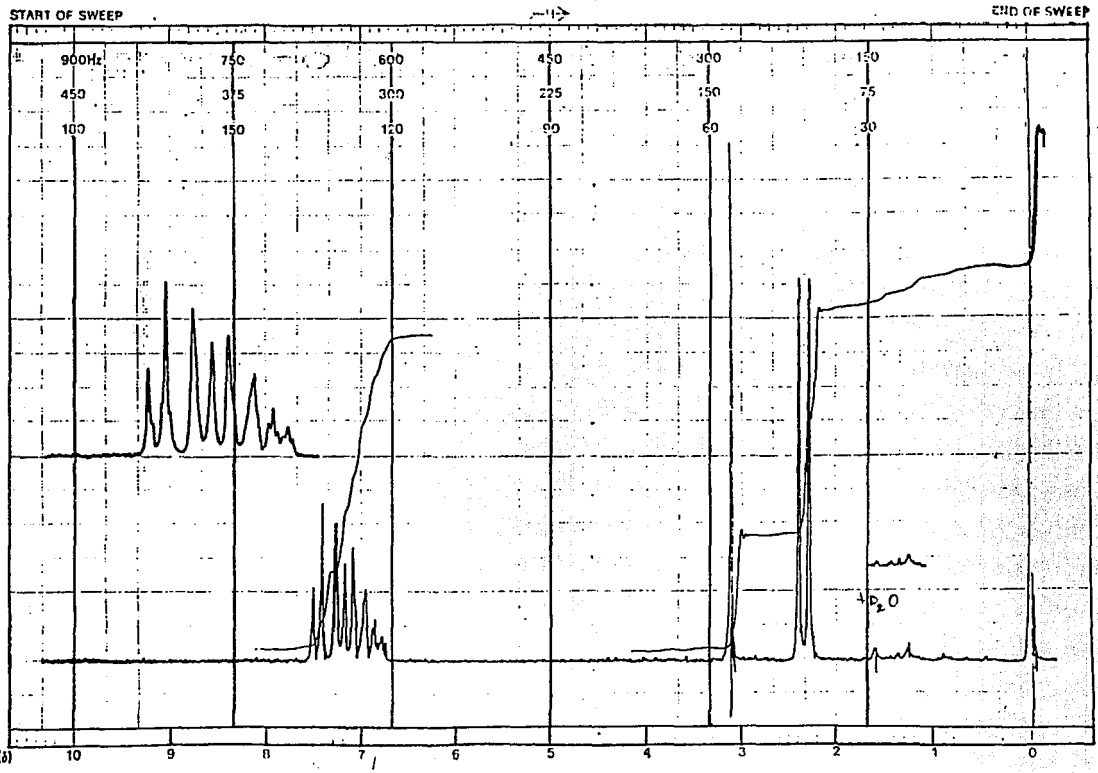
5



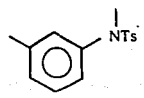
N-TOSIL-m-TOLUIDINA



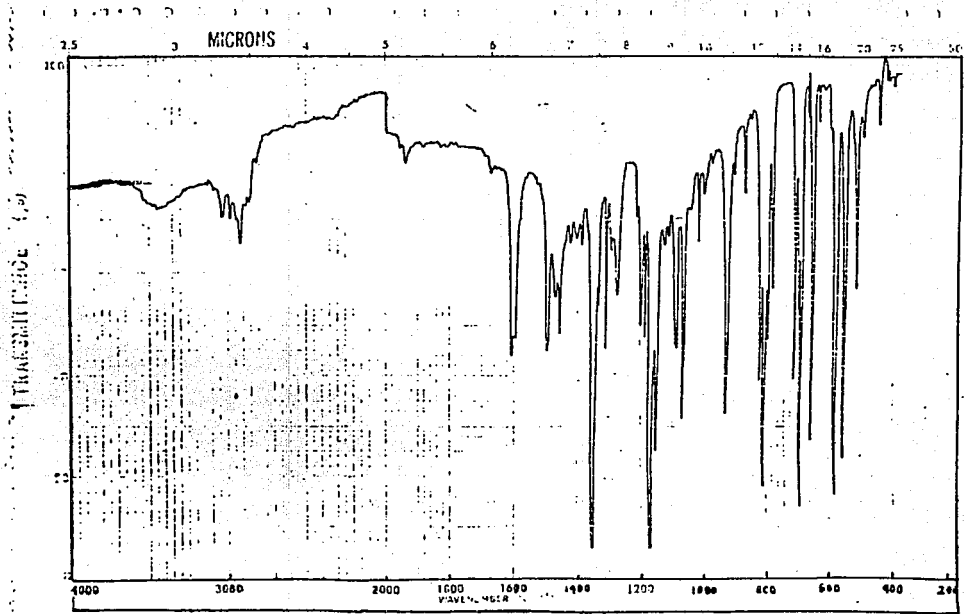
varian instrument division
palo alto, california



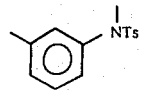
N-METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA



TM-3-00 NMR NMR SPECTROGRAPH



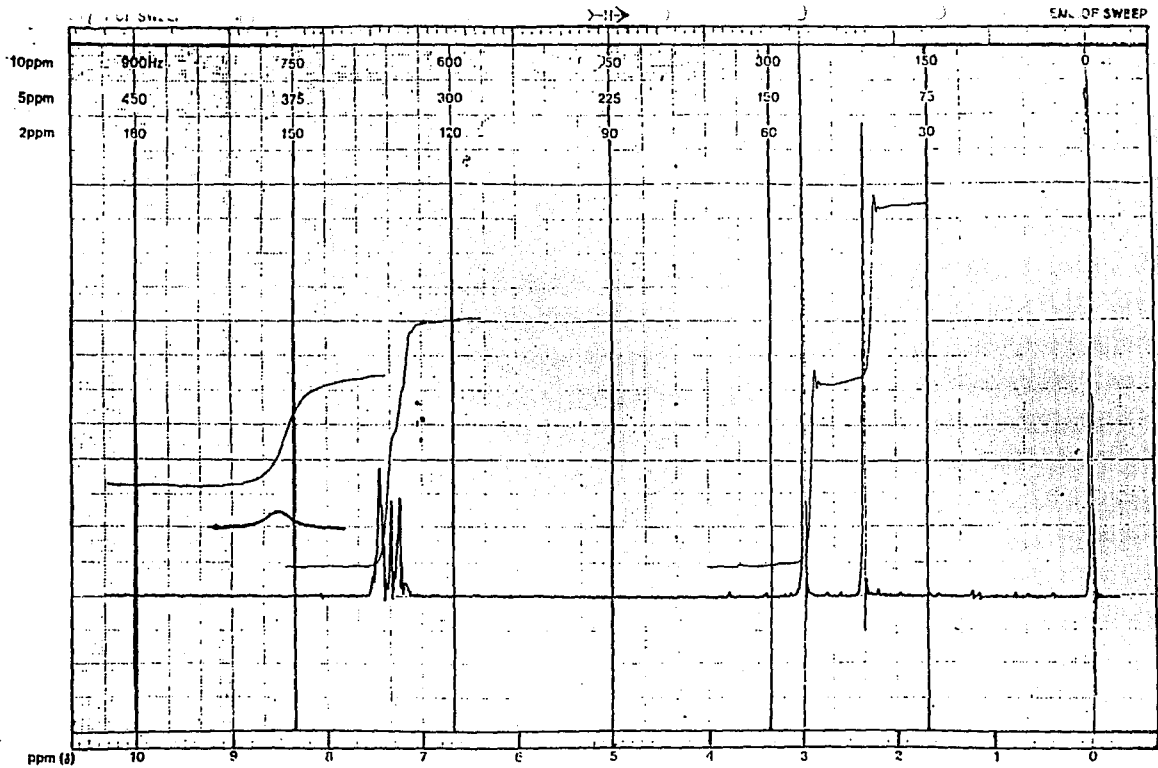
N-METIL-N-TOSIL-m-TOLUIDINA



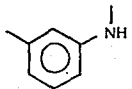
varian instrument division



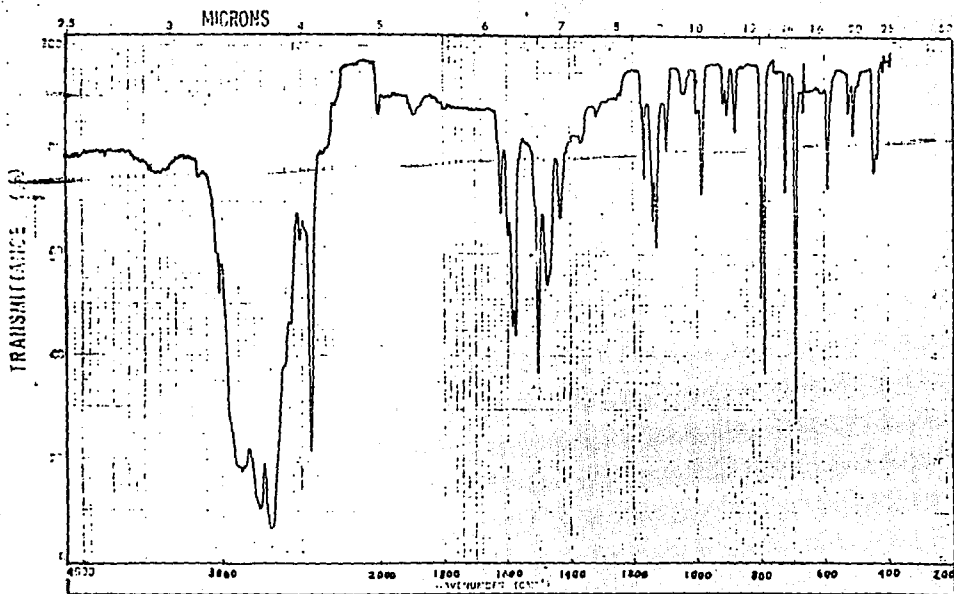
patent pending



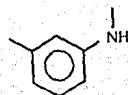
N-METIL-m-TOLUIDINA



EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER

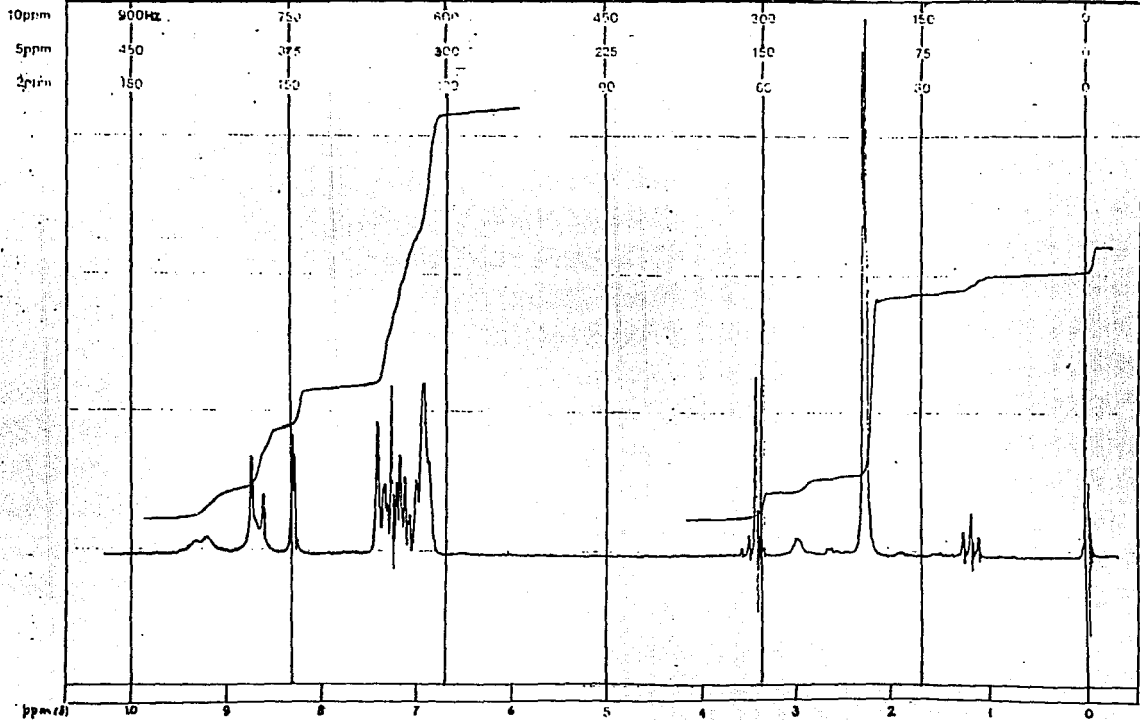


N-METIL-m-TOLUIDINA

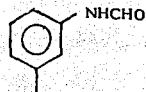


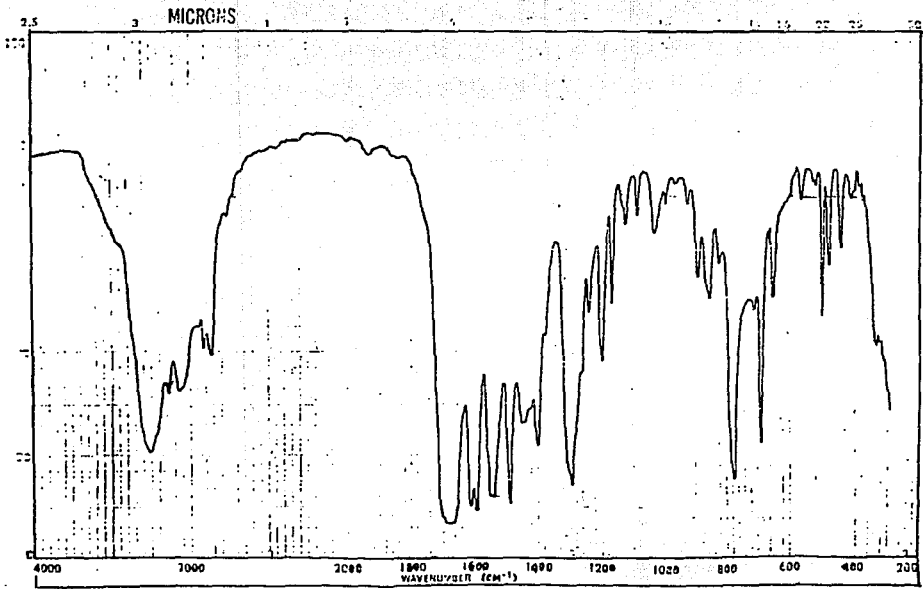
START OF SWEEP

END OF SWEEP

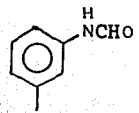


N-FORMIL-m-TOLUIDINA





N-FORMIL-m-TOLUIDINA

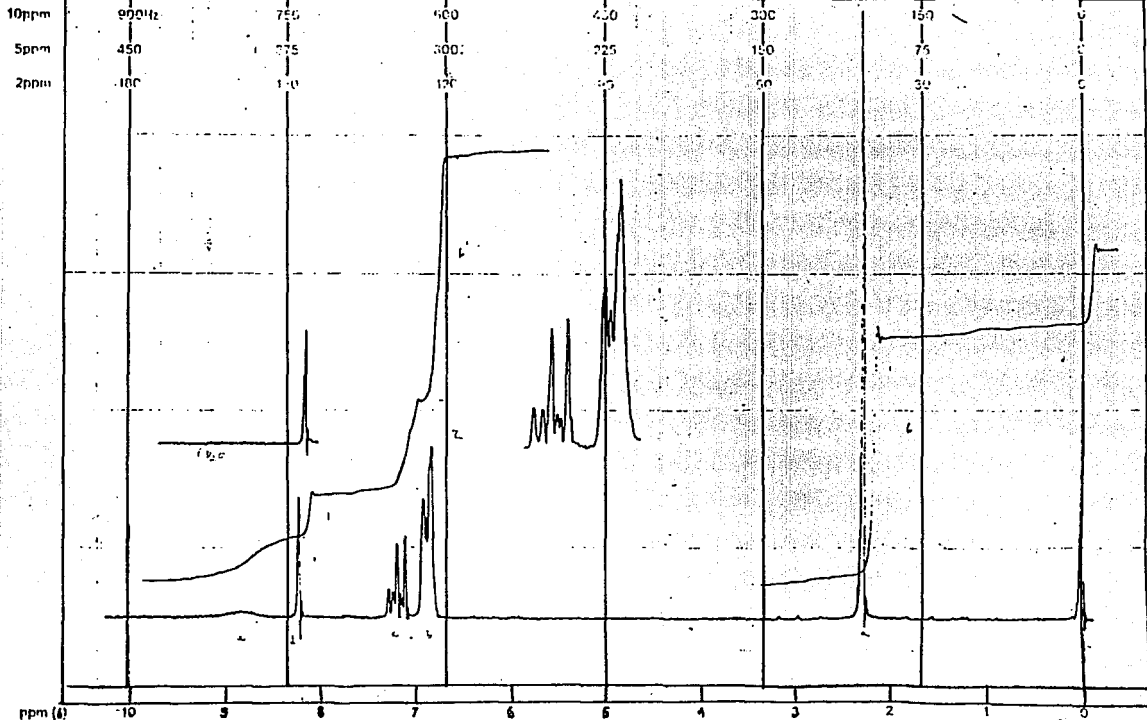


11C

START OF SWEEP

S:1

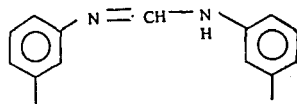
END OF SWEEP

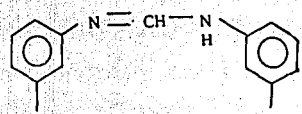
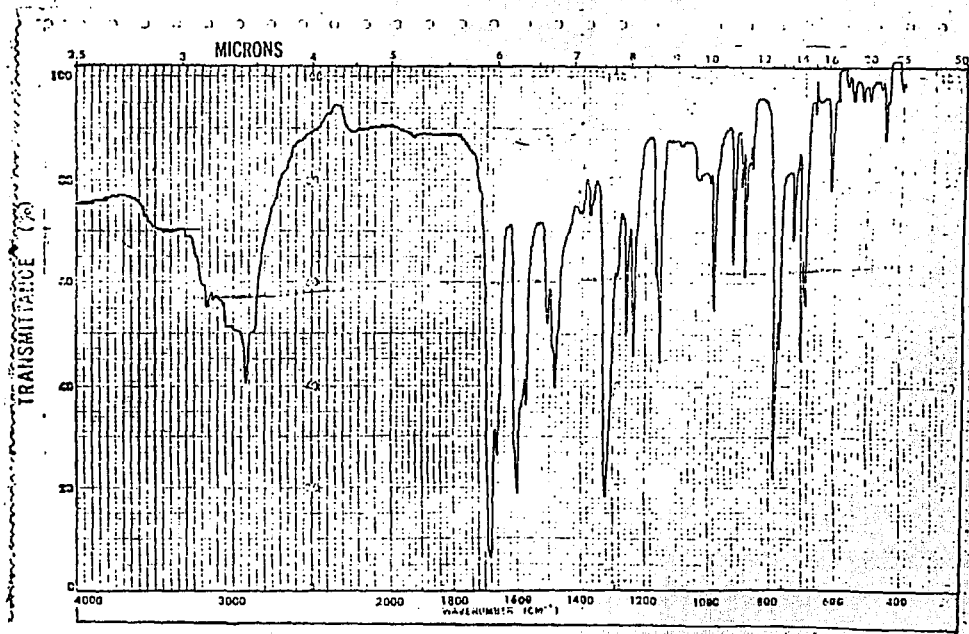


palo alba, californica

varian instrument division

EM-500 60 MHz NMR SPECTROMETER

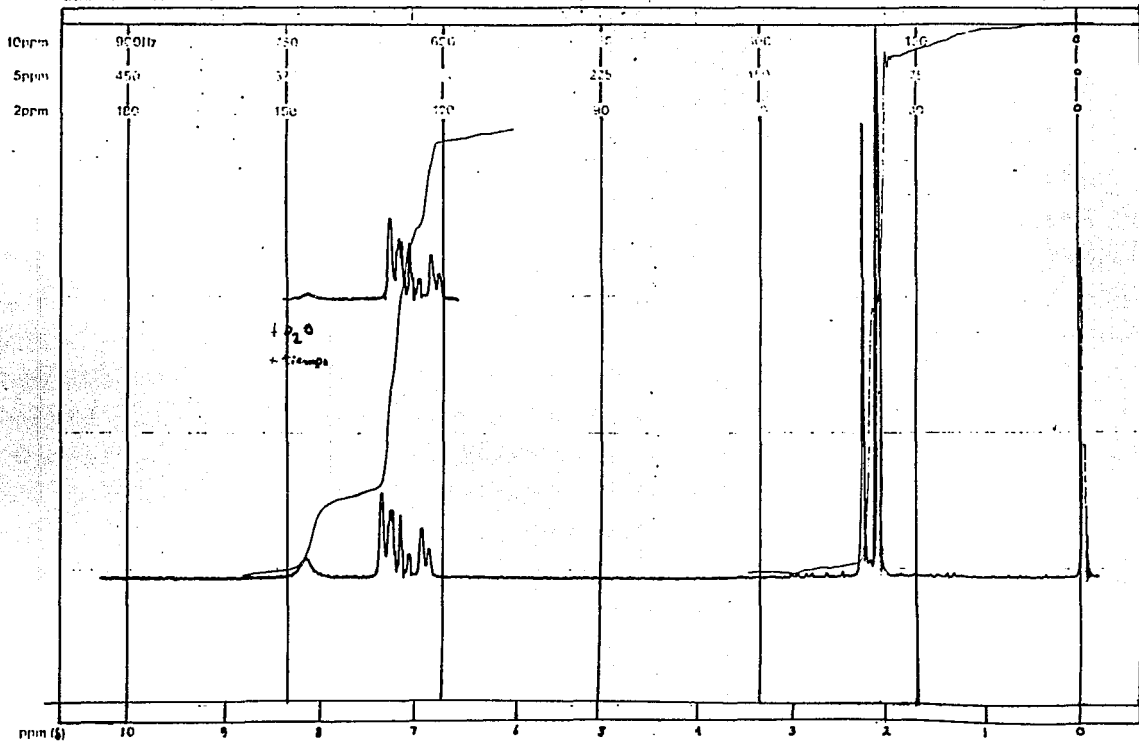




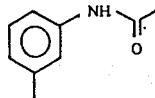
12A

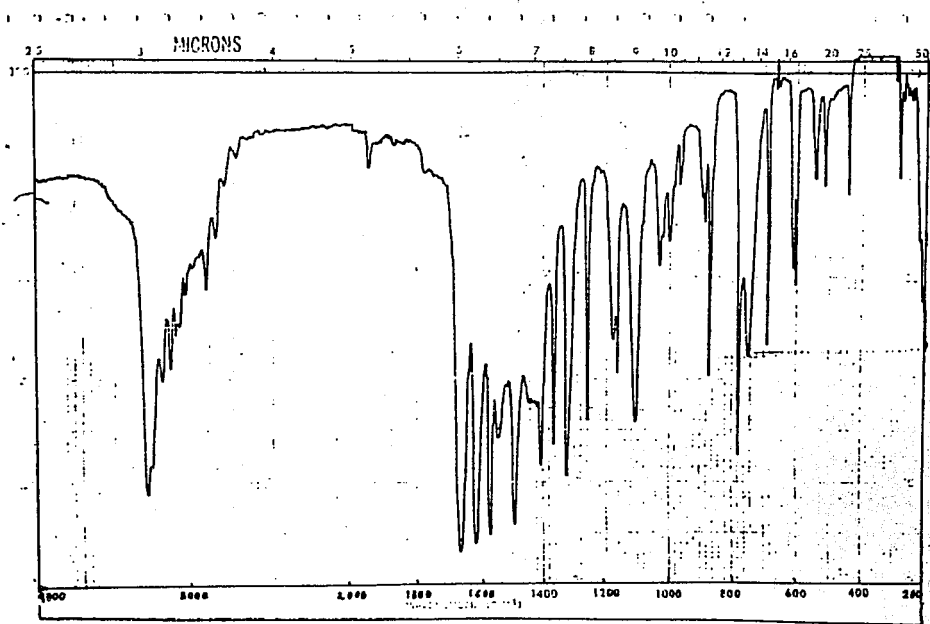
START OF SWEEP

END OF SWEEP

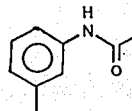


N-ACETIL--m-TOLUIDINA





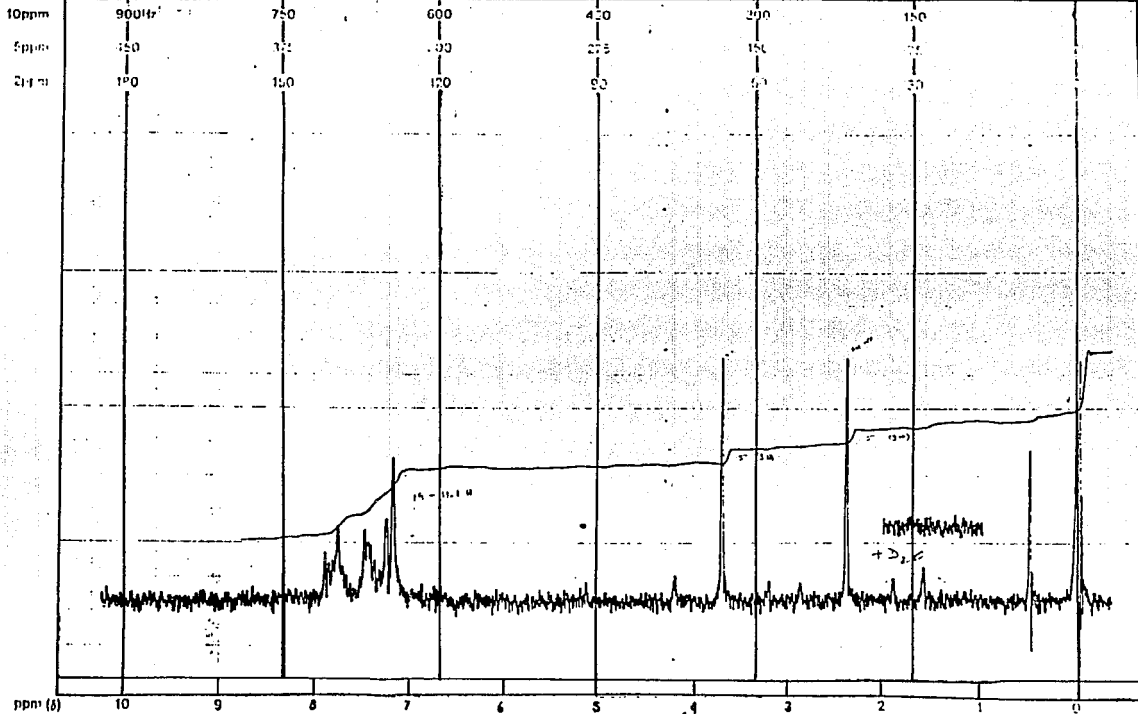
N-ACETIL--m-TOLUIDINA



13A

START OF SWEEP

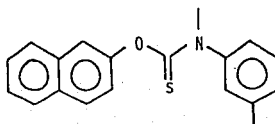
END OF SWEEP

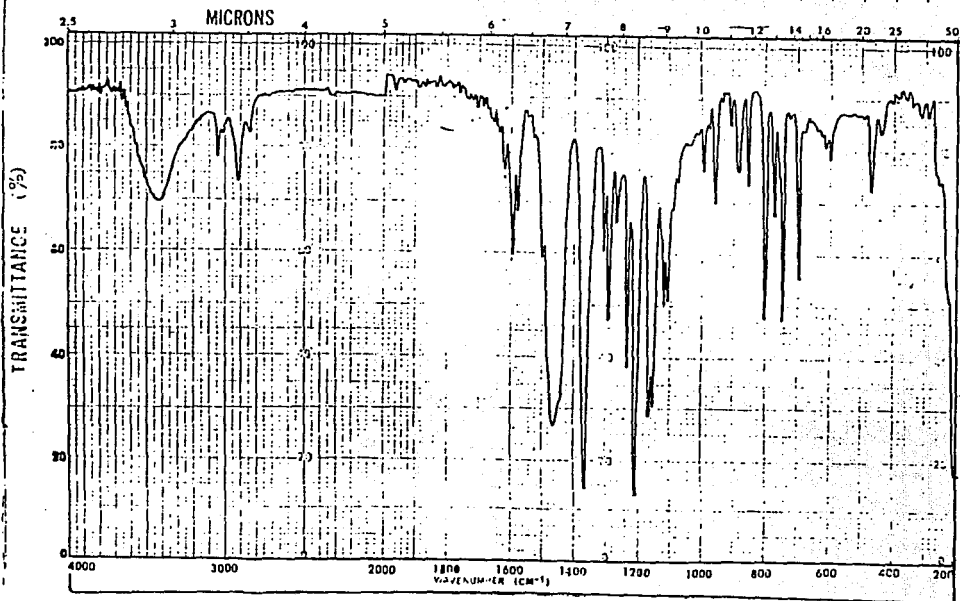


PerkinElmer Instrument Division

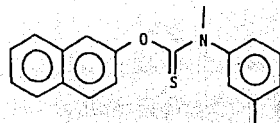
EM-250 30 MHz NMR SPECTROSCOPIC CUR

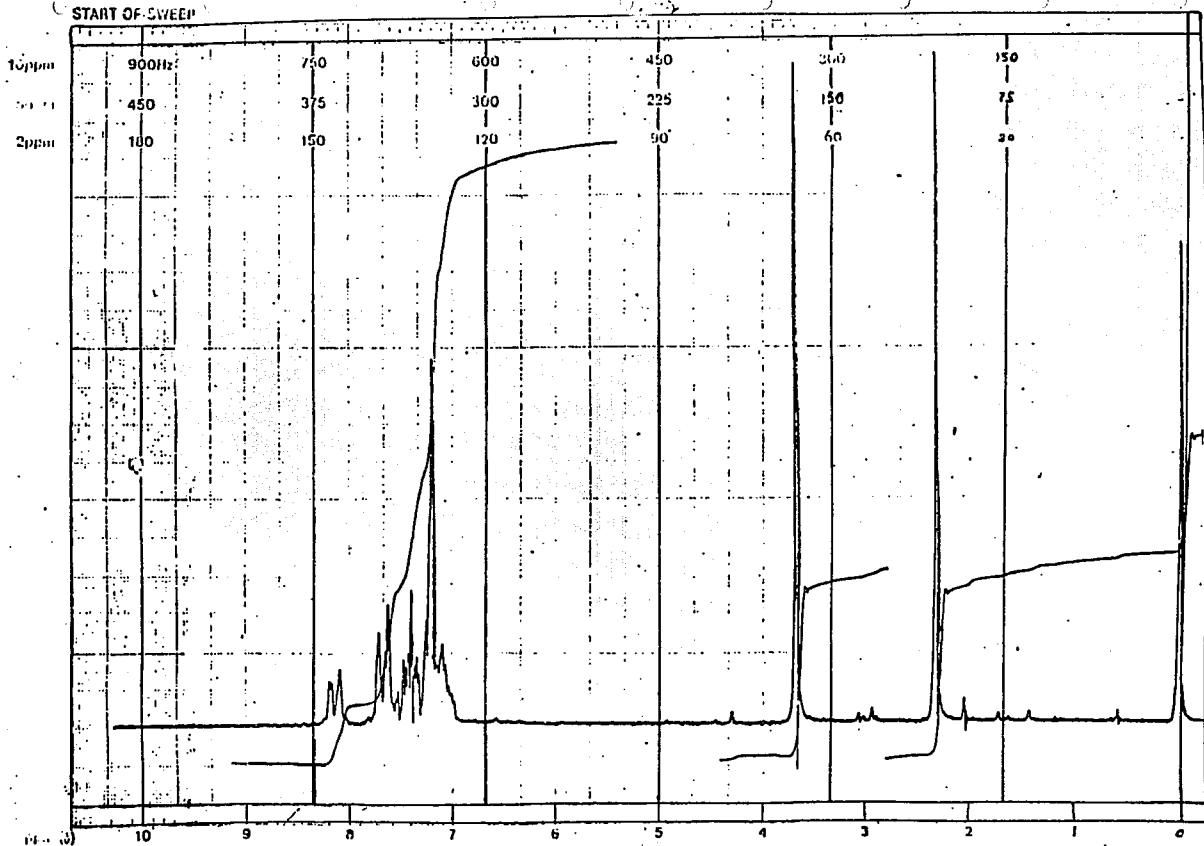
TOLNAFTATO



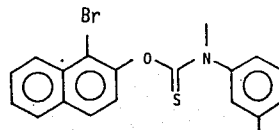


TOLNAFTATO



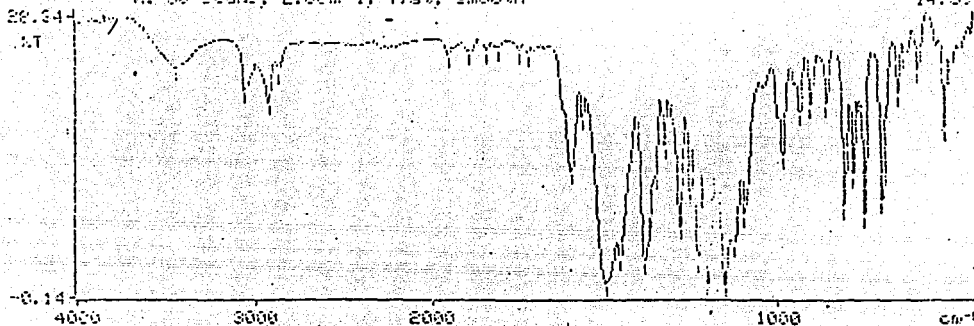


N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1-BROMO-2-NAFTILO



N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1-BROMO-2-NAFTILO

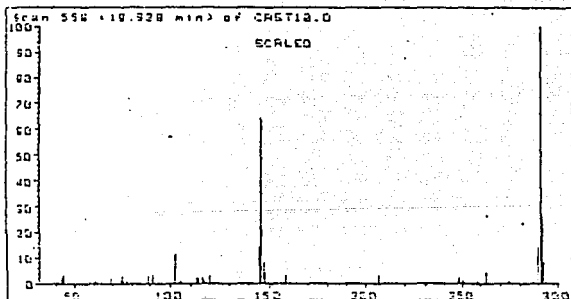
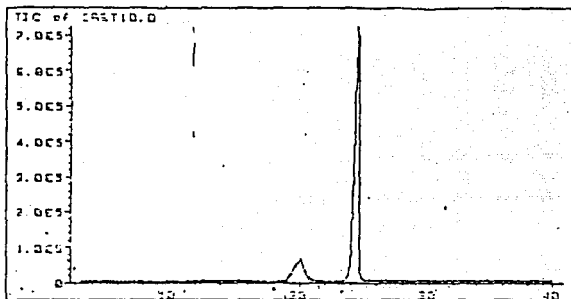
NI: 30 scans, 2.3cm-1, flat, smooth



PEAK X	4000.0	450.0							
PEAK X	4000.0	450.0							
threshold	0.70%: band								
cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%		
3422.1	33.41	3047.2	21.02	2921.6	19.89	2635.6	23.21		
2242.4	24.28	1952.5	24.54	1881.4	24.91	1634.1	25.12		
1723.2	24.90	1597.3	12.58	1564.8	17.86	1501.0	1.37		
1460.5	3.93	1389.6	3.54	1324.5	15.24	1264.6	6.91		
1253.7	4.33	1231.4	3.27	1201.2	1.26	1171.5	1.16		
1096.3	8.12	882.3	13.64	937.4	18.18	803.1	19.60		
862.5	19.62	806.6	9.17	781.0	12.16	765.6	18.79		
748.9	6.35	703.8	8.37	658.7	20.45	629.1	24.58		
600.6	23.15	550.0	25.68	526.3	17.28	508.8	23.03		
484.6	25.04	455.1	26.68						

38 peaks found

N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1-BROMO-2-NAFTILO



Scan 558 (19.928 min) of CAST10.D

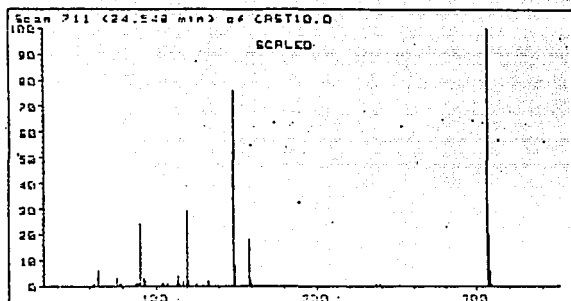
RCB-131-132

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
41.40	1	88.90	3	145.05	14	250.05	1
43.00	2	91.00	3	145.95	64	258.20	1
44.00	3	102.05	11	147.05	8	263.05	4
61.00	1	105.05	1	147.95	4	274.20	1
66.00	2	113.20	2	148.95	1	290.00	14
74.00	1	114.05	2	158.15	3	291.15	100
76.00	3	116.05	2	207.00	3	292.15	26

N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1-BROMO-2-NAFILO

Scan 558 (19.828 min) of CAST10.D
RCB-131-132

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
41.40	1	88.90	3	145.05	14	250.05	1
43.00	2	91.00	3	145.95	64	258.20	1
44.00	3	102.05	11	147.05	8	263.05	4
61.00	1	105.05	1	147.95	4	274.20	1
69.00	2	113.20	2	148.95	1	290.00	14
74.00	1	114.05	2	158.15	3	291.15	100
75.00	3	116.05	2	207.00	3	292.15	26
75.90	1	117.05	1	247.20	1	293.00	8
77.00	1	119.95	3	248.05	2	294.25	1
77.90	1						

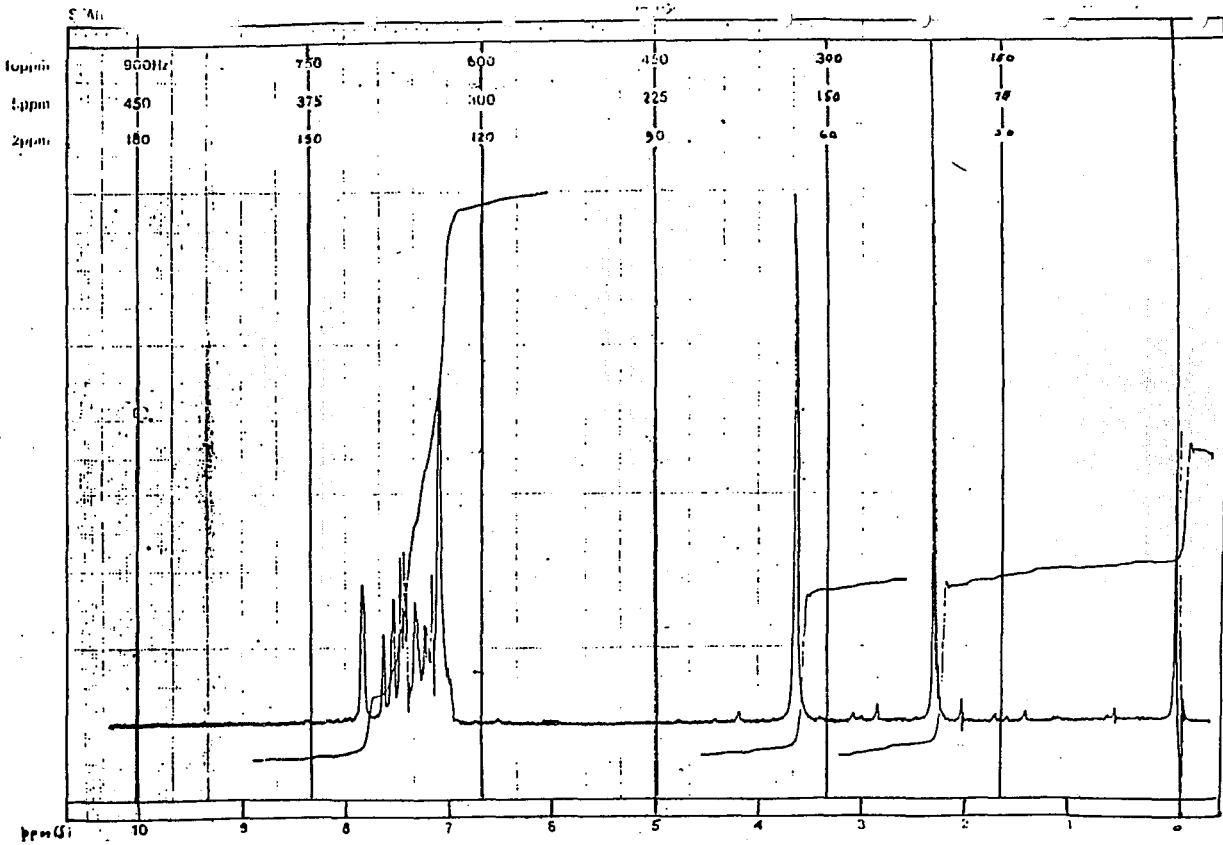


Scan 711 (24.548 min) of CAST10.D
RCB-131-132

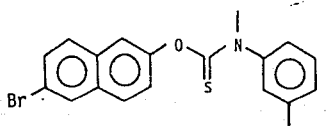
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
63.00	1	92.00	3	119.05	1	159.00	3
65.00	6	93.05	2	120.05	29	160.00	1
77.00	3	104.05	1	121.05	2	235.95	1
78.00	1	105.05	1	126.05	1	238.95	1
79.00	1	107.05	1	133.05	2	306.15	100
88.00	1	113.05	2	148.05	76	307.15	20
89.00	1	114.05	4	149.05	8	308.15	6
90.00	1	115.05	1	158.00	18	309.15	1
91.00	24	118.05	2				

palo alto, california

varian instrument division



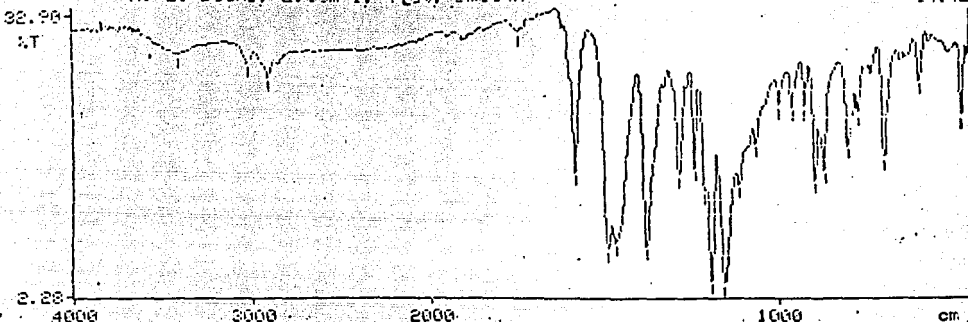
N-METIL-N-(3-TOLLIL)TIOCARAMATO DE 2-BROMO-2-NAFTILO



N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 6-BROMO-2-NAFTILO

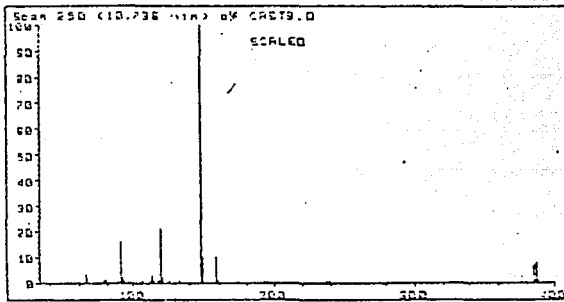
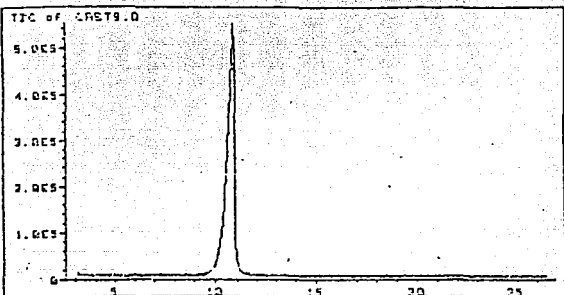
X: 20 scans, 2.0cm-1, flst, smooth

14:42



PEAK X 4000.0 450.0		PEAK X 4000.0 450.0		threshold 1.00%: band					
cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%
3676.0	30.78	3421.1	28.84	3040.3	27.79	2919.0	26.29		
1752.6	31.18	1588.5	15.76	1491.1	7.55	1468.4	8.14		
1379.6	7.44	1286.0	15.28	1239.5	16.35	1210.1	13.07		
1190.8	3.95	1153.9	3.71	1112.6	14.33	1063.7	18.68		
1000.2	23.39	963.0	23.03	924.0	23.23	894.9	14.04		
869.6	16.17	802.1	18.18	775.2	22.19	703.1	16.40		
654.6	27.95	601.0	25.78	514.3	29.04	473.2	21.94		
28 peaks found									

N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 6-BROMO-2-NAFTILO

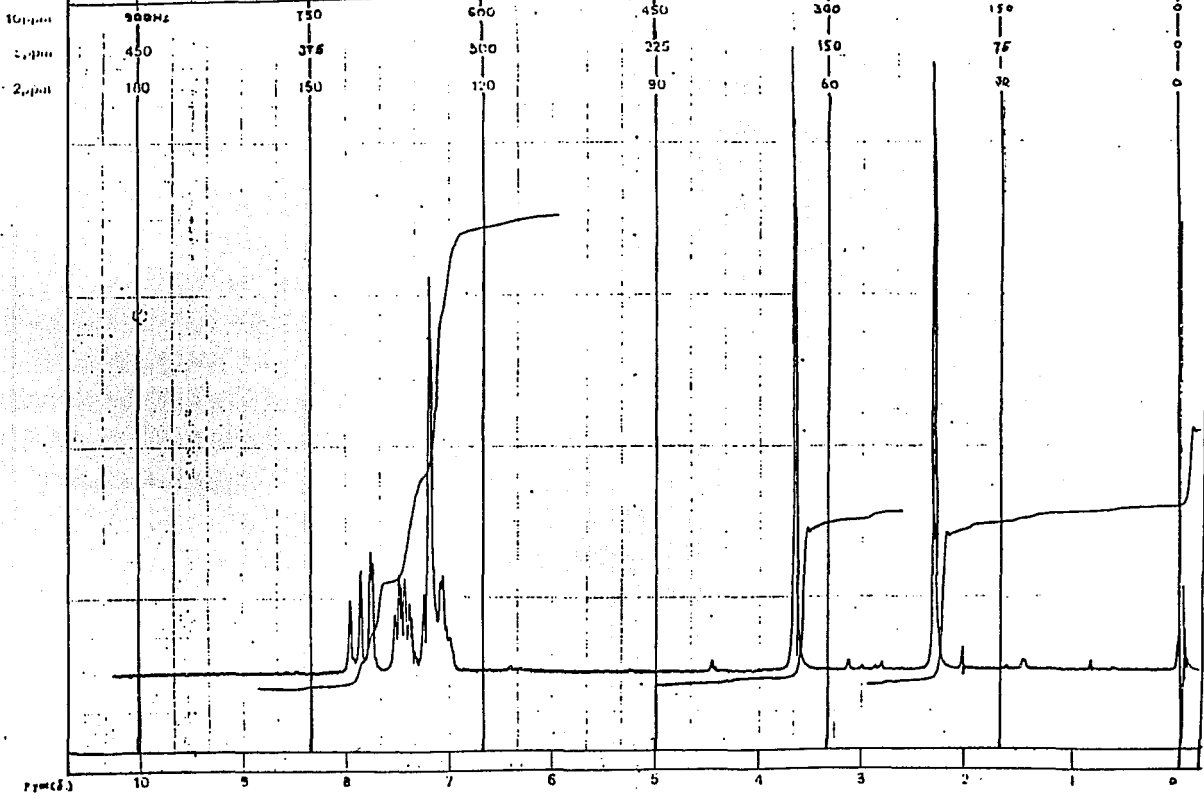


Scan 250 (10.736 min) of CAST9.D
RCB-117-118

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
65.00	3	107.05	1	126.05	1	194.90	1
77.00	1	113.05	1	133.05	1	238.95	1
78.00	1	113.95	3	148.05	100	238.95	1
79.00	1	115.05	1	149.05	10	384.95	7
89.00	1	118.05	1	158.00	10	385.95	1
91.00	16	119.20	1	159.00	1	386.95	8
92.00	2	120.05	21	192.90	1	387.95	1
93.05	1	121.05	2				

START OF SWEEP

--II-->

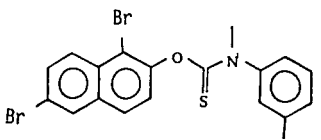


paslo a.l.c. california

varian instrument division



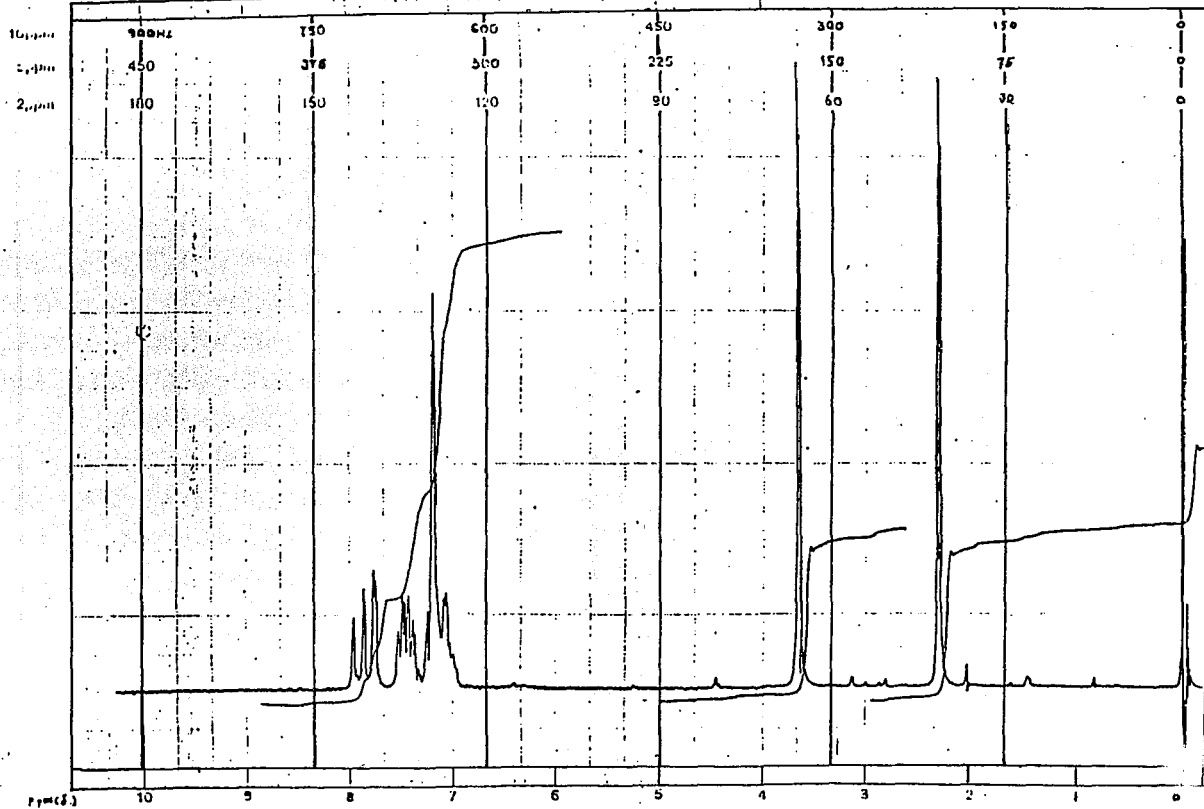
N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1,6-DIBROMO-2-NAFTILO



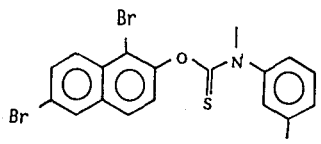
varian instrument division
palo alto, california

START OF SPECTRUM

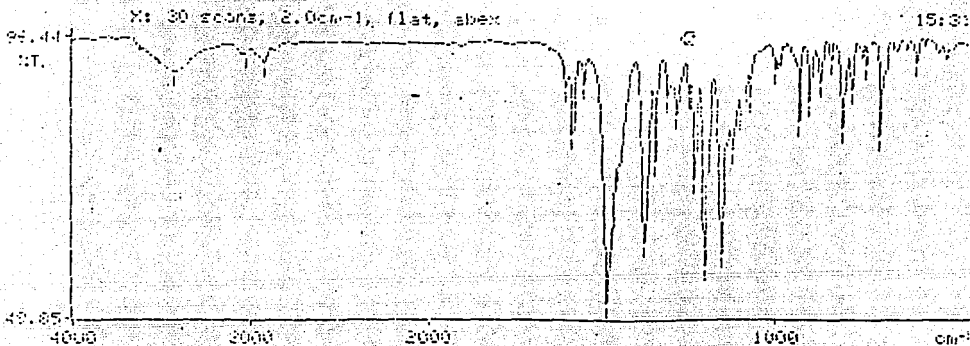
--11-->



N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1,6-DIBROMO-2-NAFTILO



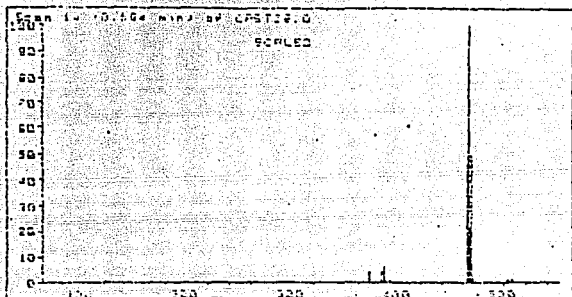
N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1,6-DIBROMO-2-NAFTILO



4000.0		450.0					
cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%	cm-1	%
3437.2	90.34	2723.1	91.71	1536.1	77.42	1527.6	88.30
1459.5	51.77	1583.4	61.36	1349.1	76.33	1315.7	86.47
1297.3	82.35	1251.9	84.06	1233.2	72.01	1203.8	57.31
1189.0	71.71	1152.4	60.57	1121.2	77.94	1096.8	82.86
1070.9	88.29	1002.0	85.02	935.6	81.03	908.3	85.36
876.6	88.74	844.5	90.85	810.9	81.03	784.8	86.39
787.1	92.16	744.1	91.87	705.3	79.69	665.3	92.81
692.9	92.03	515.6	93.10				

30 peaks found

N-METIL-N-(3-TOLIL)TIOCARBAMATO DE 1,6-DIBROMO-2-NAFTILO



Scan 11: 0.166 min) of CASTIS.0
PCE-127-128 IQ. CON ISOBUTANO

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
122.05	1	384.05	4	454.05	46	489.05	3
164.05	2	386.05	6	466.05	100	502.05	1
251.05	1	387.05	1	467.05	21	504.05	2
372.05	4	388.05	2	468.05	53	506.05	2
371.05	1	391.05	1	469.05	19	508.05	1
371.05	4						

5. BIBLIOGRAFIA

1.a. Davis, B., et. al. "Tratado de Microbiologia" 2a ed. cap. 43 : "Hongos", Ed. Salvat, México, 1978.

1.b. Laskni y Lechwater "Handbook of Microbiology" 2 nd. ed vol II CRC Press 1978 p. 153, 161, 175.

2. D'Arcy, P. F. y Scott, E. M. "Antifungal Agents" Prog. Drug Res., 22 : Ed. E. Jucker ed Birkhäuser AG, Basel 1978.

3. Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6th ed, Ed. Macmillan Pub. USA 1980 p.983

4.a. Kastrup "Drug Facts and Comparisons 1984 edition p.1726 Ed J. B. Lippincott Co. USA.

4.b. Remington's Pharmaceutical Sciences 17th ed p. 1230 Ed Mac USA 1985.

7. The Merck Index (9th ed.) Merck & Co., Inc. 1976 p. 9212

8.a CA 59 : 15826d (1963), b) CA 60 : P 2871b (1964), c) CA 60 : P 6979d (1964), d) CA 61 : 2221a (1964), e) CA 61 : 1133g (1964), f) CA 62 : P 2746bcd (1965), g) CA 63 : 4227bcd (1965), h) CA 63 : 2848d (1965), i) CA 63 : 3496c (1965), j) CA 63 : 3519d (1965), k) CA 65 : 8666d (1966) l) CA 67 : P 73447u, m) CA 67 : P 73448v.

8.b. Reserve Copy. Patent Specification. Complete

Specification Published Aug. 26, 1964 : "Aryl N-Substituted
Thiocarbamates and Processes of Manufacturing the
same." (Japanese).

10. Giral F. y Rojhan C. A. "N-metil anilina"; "Productos
Quimicos y Farmacéuticos", vol II, p 851 ed Atlante (1956)
México).

11. Shriner, R.; Fuson, R.C. y Curtin, D.Y. "Identificación
Sistemática de Compuestos Orgánicos", Ed Limusa, México
(1974), p.349

12. Rao, C. N. y Venkataraghavan R., "The C=S stretching
frequency and the "-N-C=S" bands" in the Infrared"
Spectrochimica acta 18, 541 (1962).

13. Nakanishi, K. y Solomon, P. "Infrared Absorption
Spectroscopy" 2nd ed p. 34, ed Holden Day, Inc USA 1977.

14. Carpenter, P. "A convenient method for sulphonamide
cleavage" J. C. S. Chem. Comm. p.664 (1973).

15. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry
"Hydrogen Chloride" 4th ed ed Longmans, p.297 London (1978).

16. Hendrickson, J. Bergeron, R. "the Protection and

Monoalkylation of Amines" Tetrahedron Letters 5, 345-348 (1970).

17.a. Roberts, R. M., Vogt, P. "Ortho esters, imidic esters, and amidines. VII N-alkylformanilides from alkyl orthoformates and primary aromatic amines; rearrangement of alkyl, N-aryl formimidates" J.A.C.S. 78, 4778 (1956).

17.b. Roberts, R. and DeWolfe, R., "ortho esters, imidic esters and amidines IV. The mechanism of Reaction of Aniline with Ethyl orthoformate" J.A.C.S. 76, 2411 (1954).

19. Shriner, R., Fuson, R. C. y Curtin, "the systematic identification of organic compounds. A laboratory manual." 5th ed Ed John Wiley & Sons USA p.65

20. Von Günther D. Ulbricht J., "Untersuchungen ber Stilbene. III. Milt. Die Darstellung von N-dialkyl-4-aminostilbenen mit ungleichen Substituenten" Annalen 598, 174-179 (1956).

21. Merck Index, 10th Ed 1983, p.1362

22. Korolkovas, A. "Essentials of Molecular Pharmacology" Ed John Wiley & Sons, USA 1970.

23. Lednicer, D. "The Organic Chemistry of Pharmaceutical Compounds" vol 2, p. 208. ed John Wiley & Sons, USA.

24.a.

Org. Syn. Coll Vol III p. 132

24.b.

Beil. 6, 650.

25.a. Dictionary Of Organic Compounds, 5th Ed Ed Chapman &
Hall, USA 1982, compuesto B-02896;

25.b. idem, compuesto No B-02905;

25.c. idem, compuesto No D-019309.