

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

ESTUDIO SINTETICO PARA OBTENER 3 - METIL TALIDOMIDAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO
JUAN JAIME NAVA MARTINEZ

MEXICO D. F.

JUNIO 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

CONTENIDO

	PAG.
INTRODUCCION.....	1
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	4
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
III. OBJETIVOS.....	18
IV. HIPOTESIS.....	19
V. RUTAS SINTETICAS ESTUDIADAS.....	20
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	26
A. Información general.....	26
B. Material.....	27
C. Reactivos.....	28
D. Equipo.....	30
E. Procedimiento experimental.....	31
1. Ruta 1.....	31
a. Levulinato de etilo.....	31
b. 4-ciano-4-valerolactama.....	32
c. Acido 2-metilglutámico.....	32
d. Anhídrido 2-ftalimido-2-metilglutámico...33	

2. Ruta 2.....	34
a. Ruta 2.1.....	34
1) Acido N-benciloxicarbonil-2-metilglu- támico.....	34
b. Ruta 2.2.....	35
1) N-(1-feniletil)-2-aminopropionato de etilo.....	35
2) N-(benciloxicarbonil)-N-(1-feniletil) 2-aminopropionato de etilo.....	36
c. Ruta 2.3.....	37
1) Clorhidrato de 2-aminopropionato de metilo.....	37
2) N-(benciliden)-2-aminopropionato de metilo.....	38
d. Ruta 2.4.....	39
1) 2-nitropropionato de metilo.....	39
2) 4-carbometoxi-4-nitropentanonitrilo...	40
3) 3-amino-3-metilpiperidona.....	41
3. Ruta 3.....	42
a. Ruta 3.1.....	42
1) Ftalimida.....	43
2) N-carboetoxiftalimida.....	43
3) Ftaloil alanina.....	44
4) Ftaloil alaninato de metilo.....	45
b. Ruta 3.2.....	46
1) Ftalimida de potasio.....	46

2) Ftaloil alaninato de metilo.....	47
c. 4-carbometoxi-4-ftalimidopentanonitrilo..	48
VII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	53
VIII. CONCLUSIONES.....	60
IX. REFERENCIAS.....	62

INTRODUCCION

La talidomida es un derivado del ácido glutámico (alfa-(N-ftalimido)glutarimida) que fue descubierto en 1953 por la firma farmacéutica Ciba. La compañía discontinuó la elaboración del fármaco cuando los efectos farmacológicos no fueron los deseados.

A pesar de la decisión de Ciba, Química Grünental, una compañía farmacéutica de la República Federal de Alemania, sintetizó el fármaco en 1954 y promovió su desarrollo. Esta compañía lanzó la talidomida al mercado inicialmente como un anticonvulsivante para tratar la epilepsia; el fármaco resultó ineficaz para este propósito, pero también provocaba sueño, lo que motivo su distribución en el mercado como un agente hipnótico, sedante y tranquilizante; se promovió sobre todo como un potente sedante para dormir aunque a veces atontaba.

La talidomida pronto fue el medicamento más popular usado en Alemania Occidental, su uso se extendió en hospitales e instituciones mentales. A finales de los cincuentas, 14 compañías farmacéuticas comercializaron la talidomida en 46 países. Sin embargo el fármaco nunca alcanzó los estantes farmacéuticos en los Estados Unidos, gracias a la farmacóloga Frances Kessel, una evaluadora de

fármacos de la FDA, quien detuvo el proceso de aprobación para comercializar el fármaco en Estados Unidos, requiriendo información adicional al conocer reportes de que la talidomida irritaba los nervios en conejos adultos, lo que podría impedir el desarrollo y producir deformidades en fetos de conejo.

Más tarde en 1961, William B. McBride de Australia y Widulind Lenz de Alemania Occidental, simultáneamente comentaron la probable asociación entre la talidomida y los numerosos casos de focomelia y otras anomalías congénitas. Subsecuentemente la talidomida fue retirada del mercado de todo el mundo aunque algunas compañías todavía producen el fármaco con fines experimentales. Química Grünental paró su producción en 1985. ¹

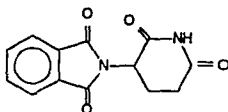
En la actualidad se usa en el tratamiento del eritema nodoso leproso y se han reportado estudios favorables en el tratamiento de enfermedades como dermatosis inflamatoria (prurigo actínico y lupus eritematoso discoide), ulceración necrosa discoide, síndrome de Behcet y más recientemente en úlcera esofageal en pacientes con SIDA. Por lo anterior, se ha investigado la obtención de análogos de la talidomida, buscando eliminar el efecto teratógeno.

En el presente trabajo se evaluaron diferentes rutas sintéticas para obtener derivados de la talidomida metilados

en la posición 3, esperando encontrar diferencias en las propiedades teratógenas entre los enantiómeros separados que debido a la presencia del metilo en la posición 3 no pueden racemizarse.

FUNDAMENTACION DEL TEMA:

La talidomida (2,6-dioxo-3-ftalimidopiperidina) es un polvo blanco cristalino, inodoro e insípido, soluble en dioxano, DMF y piridina, poco soluble en agua, etanol, metanol, acetona, acetato de etilo, y ácido acético glacial. Es un fármaco de origen sintético cuya fórmula estructural es la siguiente:



La talidomida fue introducida al mercado en Alemania Occidental bajo el nombre de Contergan con muy pocas restricciones para su obtención y rápidamente pasó a ser uno de los fármacos favoritos como sedante e hipnótico. Sin embargo, se había comprobado que producía neuritis periférica en animales de experimentación y este efecto secundario también se observó en algunas personas; en consecuencia, la talidomida no salió al mercado en Estados Unidos. En 1961, Lenz en Hamburgo y McBride en Sidney, señalaron una frecuencia elevada de anomalías congénitas en criaturas nacidas de madres que habían tomado talidomida a comienzos del embarazo en los años que siguieron a 1959; en consecuencia el fármaco se retiró del mercado en noviembre de 1961, permaneciendo accesible para realizar

investigaciones bajo estricto control medico. Por esas fechas se calculó que había causado unos 10 000 casos de malformaciones. ²

La única indicación actual de la talidomida lo constituye la reacción leprosa, generalmente el eritema nodoso leproso, que se produce espontáneamente en la lepra lepromatosa, y por el uso de los fármacos quimioterapéuticos. En este sentido, cabe señalar que los fármacos más comunmente utilizados son los corticosteroides, pero no son muy eficaces y muchas veces son los pacientes quienes se vuelven dependientes a ellos, pues al suprimirlos el proceso es recidente. La talidomida constituye el fármaco de elección en la reacción leprosa aguda, pero debe emplearse únicamente en hombres o mujeres que han pasado la etapa reproductiva, siendo la dosis usual de 100 mg, 4 veces al día hasta la desaparición del cuadro sintomático.

La talidomida no posee acción quimioterapéutica en la lepra, ni desde el punto de vista clínico ni bacteriológico, sin ningún cambio en los índices bacteriológico y morfológico en los pacientes leprosos. En cambio posee una potente acción antiinflamatoria específica en el eritema nodoso leproso, con rápida desaparición de los signos cutáneos y de la fiebre, y los dolores generalizados. En

cuanto al mecanismo de acción es desconocido y todas las hipótesis al respecto carecen de base.

Para evitar confusiones entre el eritema nodoso leproso y la lepra, se indica a continuación una breve explicación de qué es la lepra y sus diferentes manifestaciones.

La lepra, enfermedad de Hansen o hanseniasis es una enfermedad infecciosa crónica transmisible, producida por el *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen, bacteria acidorresistente semejante al bacilo tuberculoso. Ataca a todo el organismo, mostrando predilección por la piel, mucosas y nervios periféricos. ³

La lepra afecta en todo el mundo a 20 millones de personas, 60% de las cuales corresponde al continente asiático. En México, se calculan 70 mil casos, la mayoría de ellos concentrados en Jalisco, Sinaloa, Guanajuato, Michoacan, Colima y Guerrero. ⁴

En la actualidad, la lepra se clasifica en 5 grupos:

a) Lepra lepromatosa. Se trata de una forma maligna, estable, con examen bacteriológico fuertemente positivo (gran cantidad de bacilos en los macrófagos), lesiones cutáneas infiltradas y nerviosas simétricas.

b) Lepra tuberculoide. Es una forma benigna, estable, con examen bacteriológico raramente positivo, con lesiones cutáneas eritematosas sobreelevadas (granulomas con células gigantes de Langhans) y a veces lesiones nerviosas asimétricas.

c) Lepra indeterminada. Es una forma intermedia generalmente inicial y habitualmente de carácter benigno, inestable, con examen bacteriológico raramente positivo, con manchas cutáneas y pocas lesiones neuríticas. Puede evolucionar a cualquiera de las formas precedentes.

d) Lepra dimorfa o límitrofe. Se trata de una forma generalmente maligna, muy inestable, con examen bacteriológico fuertemente positivo, con pápulas, nódulos o placas y lesiones de nervios periféricos. Puede resultar de la transformación de la lepra tuberculoide y es capaz de evolucionar a la lepra lepromatosa.

e) Reacción leprosa. Se denomina así a las manifestaciones agudas que se presentan generalmente en la lepra lepromatosa que aparece por diversas causas (gripe, embarazo, fatiga, fármacos quimioterapéuticos), caracterizándose por nódulos eritematosos en la piel, acompañados por cambios sistémicos incluyendo fiebre, pérdida de peso, insomnio, iritis,

neuritis, inflamación de nódulos linfáticos, orquitis epididimo aguda y proteinuria.³

Los fármacos quimioterapéuticos que se utilizan para el tratamiento de la lepra son dapsona, rifampicina, clofazimina, acedapsona y amitiozona ^{3,6}

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la reacción leprosa son corticosteroides, clofazimina y talidomida. Los corticosteroides son menos activos y más tóxicos que la talidomida. La clofazimina aún se encuentra en estudio para confirmar su eficacia. Como ya se dijo anteriormente, en este caso es de elección la talidomida ya que los resultados que se obtienen son espectaculares al mejorar rápidamente: en 3 a 4 días cede la fiebre, los dolores, mientras que las manifestaciones secundarias van desapareciendo. En cuanto a la frecuencia de estos resultados benéficos se tiene: a) Con la talidomida se han tratado numerosos casos, pudiendo citarse por ejemplo 19 pacientes en que se obtuvo un 69% de éxito; b) En 12 casos en los que se administraron placebos, no se observaron resultados benéficos en ninguno; c) En 12 pacientes tratados con corticosteroides se obtuvo un 25% de resultados satisfactorios.^{3,12}

En 1985 es reportado el uso de la talidomida para el tratamiento de la enfermedad huésped contra trasplante (graft-versus-host disease, GVHD), la causa de muerte más común tras haber transplantado médula ósea. Gordon G. reporta que cuando la talidomida se administró el mismo día del trasplante de médula ósea a ratas, éstas nunca desarrollaron el GVHD, manteniéndose estables al completar la terapia. Por el contrario, la mitad de estos animales que no recibieron el tratamiento fueron atacados por la enfermedad.¹

Aproximadamente de 2000 casos de trasplante de médula ósea que se han desarrollado cada año en los Estados Unidos, el 60% de estos casos se han complicado con el GVHD, muriendo más de la mitad a causa de la enfermedad. Es lamentable limitar este tipo de trasplante a pacientes con donadores histocompatibles, siendo aproximadamente un cuarto de los receptores elegibles.

En 1987, Rogelsang B.G. y sus colegas deciden probar la talidomida en pacientes con GVHD que no habían respondido a otros tratamientos. Aunque pronto averiguaron que pacientes con GVHD agudo no lograron absorber el fármaco cuando fue administrado oralmente, debido a daños intestinales. Por lo anterior, los trabajos en laboratorios se han encausado en

obtener una forma del fármaco que pueda ser administrada vía intravenosa.

Los pacientes con GVHD crónico (aquellos que han sobrevivido más de 100 días) aparentemente pueden absorber la talidomida y por eso desde 1987 más de 100 pacientes han sido tratados con el fármaco en California, Canadá, Australia, algunas ciudades de Europa y de América del Sur. De estos pacientes, aproximadamente la mitad ha respondido a la terapia satisfactoriamente, aunque deben continuar algunos años más, de seguro sanarán por completo, pero algunos pacientes llegan a descontinuar la terapia.

A pesar de que los estudios demuestran que el valor terapéutico de la talidomida es extraordinario y ésta representa esperanza de vida a la comunidad médica, para el público representa peligro y miedo, siendo que si se tienen los cuidados adecuados se le puede aprovechar.¹

En cuanto a la toxicidad de la talidomida, aunque no se cuenta con la dosis letal se encontró en la literatura que tiene un amplio margen de seguridad, ya que dosis de hasta 14 g ingeridos con intentos suicidad no producen más que sueño, lo que cede espontáneamente; entre las reacciones adversas que presenta, la más importante es su efecto teratógeno, además de polineuritis, glositis, cansancio,

obnubilación, constipación, diarrea, sequedad de boca y nariz, rubicundez facial.^{3,4}

La talidomida también se ha estudiado para el tratamiento de otras enfermedades como prurigo actínico, lupus eritematoso discoide, estomatitis aptosa, síndrome de Behcet, gangrena pioderma, colitis ulcerativa, síndrome de Weber-Christian, prurigo nodularis, neuralgia posterpética, úlcera esofageal específica en pacientes con SIDA, ulceración faringeal hiperálgica y artritis reumatoide. En la mayoría de ellos se han obtenido resultados favorables pero no se ha permitido su uso en la terapéutica por el efecto teratógeno.^{7,8,9,10,11}

El principal efecto teratógeno de la talidomida es la dismelia, o sea la ausencia de parte de una extremidad. Las formas más comunes fueron la focomelia (extremidades en forma de foca), en la cual manos o pies están unidos al tronco por un solo hueso, amelia, hemimelia, aqueiria (ausencia de manos), aposdia (ausencia de pies) y adactilia (falta de dedos). Estos efectos se ejercen de la tercera a sexta semana del embarazo.

El mecanismo de acción teratógena de la talidomida no se ha aclarado por completo. Está comprobado que ella (o un metabolito suyo) interfiere con las vitaminas riboflavina y

piridoxina, precursoras de coenzimas, pero no sabemos cuáles sean los papeles que desempeñen las enzimas de nucleótido de flavina o de piridoxal en la organogénesis de la extremidad. Se ha sugerido que un trastorno de la actividad nerviosa, resultante de la misma acción que origina neuritis en el adulto, puede perturbar el desarrollo del músculo esquelético, pues se considera que los nervios ejercen un efecto trófico sobre el desarrollo muscular. Otra hipótesis admite que la talidomida suprime el rechazo del embrión deformado; ya que se ha comprobado que inhibe respuestas inmunes que intervienen en el rechazo de homoinjertos de piel en la rata; sin embargo, esto no explica la naturaleza específica de las anormalidades. Otra pista acerca de su mecanismo de acción teratógena es el hecho de que reacciona fuertemente con las poliaminas espermina, espermidina y putrescina, y estas substancias desempeñan cierto papel regulando las actividades de DNA y RNA.

Fabro y cols. encontraron que los enantiómeros administrados al conejo oralmente no presentaron diferencia teratógena entre uno y otro enantiómeros³¹. Blachke y cols. comprobaron en cambio que en ratones y ratas la aplicación intraperitoneal sólo el enantiómero R es teratógeno³². La diferencia de los resultados en cuanto a la administración oral e intraperitoneal se atribuye a que

la talidomida tiene un H ácido en el C-3 que fácilmente se racemiza.¹⁴

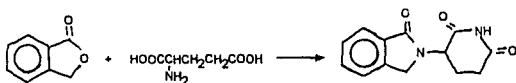
La talidomida se hidroliza espontáneamente, y también sufre metabolismo siguiendo vías diversas. Sin embargo, los datos existentes indican que es necesario el compuesto original para producir un efecto teratógeno administrado a la madre, porque los derivados que se encuentran en la orina tienen poca o ninguna actividad y no cruzan fácilmente la barrera placentaria. La talidomida penetra en el embrión en cantidades apreciables, pero luego es desintegrada.

El isómero (R) de la talidomida origina un producto de desintegración derivado de la L-glutamina. Se ha sugerido que este derivado, o el correspondiente derivado L-glutámico, podría interferir con el metabolismo del glutamato. Por otra parte, observaciones efectuadas con una serie de análogos de la talidomida sugieren que el poder teratógeno corresponde al núcleo ftalimida.²

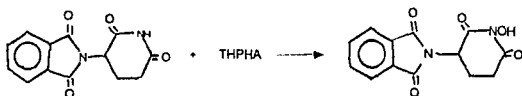
En el presente trabajo estudiamos la obtención de 3-metiltalidomidas a través de diferentes rutas sintéticas. para evitar la posibilidad de racemización "in vivo"

Los derivados de la talidomida que se han obtenido y se ha estudiado su actividad teratógena son:

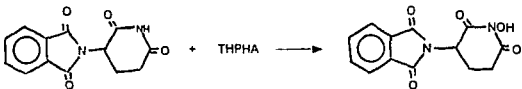
1. FM12. 2-(2,6-dioxopiperidina-3-il) ftalimidina Se obtiene a partir de ftalida y ácido glutámico, estableciéndose que es más estable y más teratógeno que la talidomida.¹²



2. N-hidroxitlidalomida. Obtenido a partir de anhídrido ftalil glutámico y o-tetrahidropirrolina hidroxilamina, encontrándose que tiene del 28-46% de actividad teratógena. El de la talidomida es 20-23%.¹³



3. Alquiltalidomidas. Obtenido a partir de 3-alquil-3-aminopiperidona y anhídrido ftálico con oxidación posterior con ácido metacloroperbenzoico, no encontrándose reportado aún si tiene actividad teratógena.¹⁴



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Ningún otro medicamento ha provocado tantos cambios en los procesos de regulación de medicamentos a través del mundo, una reputación que debería impedir su uso terapéutico por siempre, pero, una serie de eventos oportunos seguidos por un cuerpo extensivo de investigadores han descubierto un nuevo lado del fármaco nunca imaginado: la talidomida es un potente inmunosupresor que carece de los efectos tóxicos de los esteroides.

Este otro lado de la talidomida fue descubierto por el dermatólogo J. Sheskin en Jerusalén en 1965 al tratar a pacientes con lepra lepromatosa con eritema nodoso leproso con talidomida, observando una disminución dramática de las lesiones en la piel dentro de las 12 hrs siguientes a la administración del fármaco, desapareciendo totalmente después de 2 días.

Después de su reporte se publicaron precipitadamente artículos del valor de la talidomida en el tratamiento de enfermedades como prurigo actínico, lupus eritematoso discoide, estomatitis aptosa, síndrome de Behcet, gangrena pioderma, colitis ulcerativa, síndrome de Weber-Christian, prurigo nodularis, neuralgia posterpética, úlcera esofageal

específica en pacientes con SIDA, ulceración faríngea hiperálgica y artritis reumatoidea.^{7,8,9,10,11}

Mediante estudios de teratogenicidad realizados sobre los enantiómeros puros de la talidomida, se ha concluido que el isómero (S) es inactivo y el (R) es teratogénico. Aunque se ha obtenido el enantiómero (S) puro, se encontró que al administrarlo para evaluar su actividad farmacológica se racemiza dentro del cuerpo, por lo que no se elimina el efecto teratogénico.



Al plantear este proyecto consideramos que al eliminar el hidrógeno del centro quiral y sustituirlo por un grupo metilo, la talidomida no podrá racimizarse y el isómero (S) podrá ser evaluado farmacológicamente, con lo que se podría concluir sobre la carencia o no de actividad teratogénica de uno de sus enantiómeros.

Se propone utilizar anhídridos ftálicos sustituidos en posición 3 y 4 debido a que el fragmento ftálico y su metabolismo tienen un papel importante en la actividad teratogénica de acuerdo a estudios que demuestran la

disminución del efecto teratígeno de análogos que presentan modificación en dicho fragmento. 15,16

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar experimentalmente diferentes rutas sintéticas para obtener 3-metilalidomidas y seleccionar la más factible de desarrollar.

Objetivos particulares:

1. Sintetizar ácido-2 metilglutámico para condensarlo con anhídrido ftálico.

2. Estudiar diferentes rutas de síntesis de 3-amino-3-metilpiperidona para su posterior condensación con anhídrido ftálico:

2.1. A partir de α -feniletilamina con 2-bromopropionato de etilo.

2.2. Por formación de base de Schiff con 2-aminopropionato de metilo y benzaldehido

2.3. Partiendo de 2-nitropropionato de metilo con acrilonitrilo.

3. Sintetizar ftaloil alaninato de metilo y condensarlo con acrilonitrilo para obtener 4-carbometoxi-4-ftalimidopentanonitrilo.

4. Caracterizar todos los derivados obtenidos por métodos espectroscópicos.

HIPOTESIS

Es posible seleccionar una estrategia sintética para obtener derivados de la talidomida con un grupo metilo en la posición 3 al evaluarse diferentes rutas, permitiendo la resolución de los enantiómeros con posible separación de la actividad teratógena de la actividad terapéutica.

RUTAS SINTETICAS ESTUDIADAS

Se evaluaron tres rutas sintéticas diferentes como se indica a continuación:

RUTA 1

Consistió en la síntesis de ácido 2-metilglutámico a partir del ácido levulínico y de los anhídridos ftálicos sustituidos en posición 3 y 4 con grupos nitro, por métodos descritos en la literatura. (fig. 1)

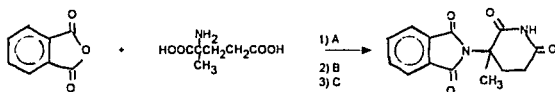


FIG.1. Ruta 1. Síntesis de 3-metil talidomidas por reacción de ácido 2-metil glutámico (III) con anhídrido ftálico.

A = Calentamiento a temperatura de reflujo

B = $(\text{H}_2\text{CCO})_2\text{O}$; C = $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO}$

RUTA 2

Se cambió la estrategia sintética de utilizar el ácido libre por la condensación de la 3-amino-3-metilpiperidona con anhídrido ftálico (fig. 2), estudiando la preparación de esta piperidona por 4 diferentes alternativas sintéticas.

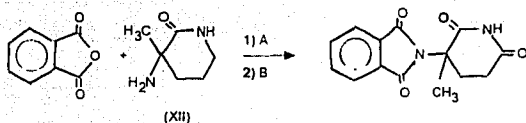


FIG.2. Ruta 2. Síntesis de 3-metil talidomidias a partir de 3-amino-3-metil piperidona (XII) con anhídrido ftálico

A = Calentamiento a temperatura de reflujo
B = Oxidación

Ruta 2.1. Ciclación del ácido 2-metilglutámico protegido en el grupo amino con el grupo benciloxicarbonilo. En este caso se obtiene la 3-amino-3-metilglutarimida. (fig. 3)

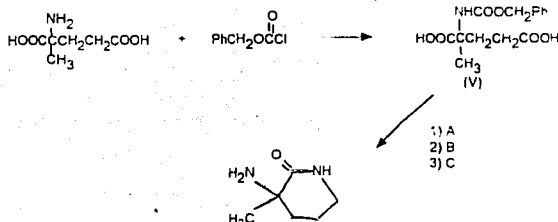


FIG.3. Ruta 2.1. Síntesis de 3-amino-3-metil glutarimida a partir de ácido 2-metil glutámico (III)

A = $(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$; B = H^+ y C = $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO}$

Ruta 2.2. Condensación de la α -feniletilamina con 2-bromopropionato de etilo, protección con cloroformiato de bencilo, seguido por condensación con acrilonitrilo, ciclación reductiva y desprotección de la amina. (fig. 4)

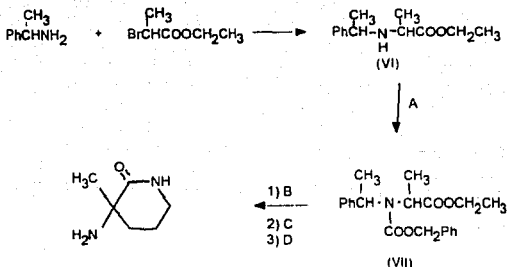


FIG.4. Ruta 2.2. Síntesis de 3-amino-3-metil piperidona a partir de la condensación de alfa-feniletilamina con 2-bromopropionato de etilo

A = PhCH_2OCCl ; B = $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ /TRITON B
 C = H_2 /CAT ; D = H^+

Ruta 2.3. Esterificación de la ácido 2-aminopropiónico, formación de base de Schiff con benzaldehído, condensación con acrilonitrilo, desprotección de la amina y ciclación reductiva.¹⁴ (fig. 5)

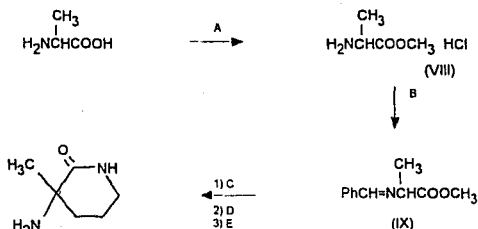


FIG.5. Ruta 2.3. Síntesis de 3-amino-3-metil piperidona a partir de ácido 2-amino propiónico
 A = PhCHO /TEA; B = $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ /TRITON B
 C = H^+ ; D = H_2 /CAT.; E = Oxidación

Ruta 2.4. Obtención del 2-nitropropionato de metilo, condensación con acrilonitrilo y ciclación reductiva. (fig. 6)

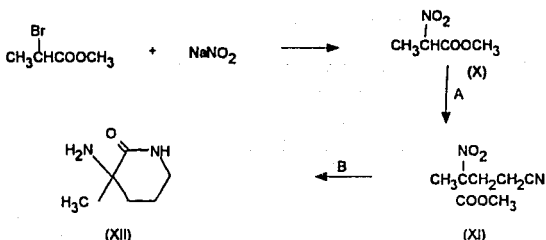


FIG.6. Ruta 2.4. Síntesis de 3-amino-3-metil piperidona (XII) a partir de 2-bromopropionato de metilo
 A = $\text{CH}_2=\text{CHCN}/\text{TRITON B}$; B = H_2/CAT .

RUTA 3

Se planteó una nueva alternativa que implicó la preparación de ftaloilalaninato de metilo, el cual se sometió a condensación con acrilonitrilo en medio básico vía la formación del enolato intermedio (fig. 7). La preparación de N-ftaloilalaninato de metilo se hizo por dos diferentes alternativas sintéticas.

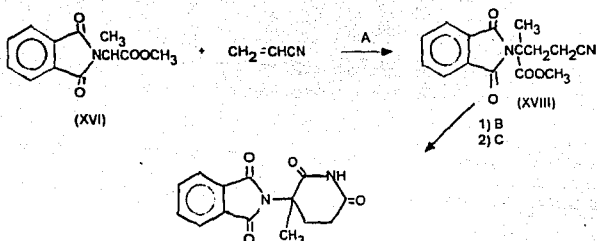


FIG. 7. Ruta 3. Síntesis de 3-metil talidomidas a partir de N-ftaloil alaninato de metilo (XVI) con acrilonitrilo
 A = LDA ; B = H₂/CAT. y C = Oxidación

Ruta 3.1. A partir de la N-carboetoxiftalimida por condensación con alanina y posterior esterificación con metanol catalizada con ácido. (fig. 8)

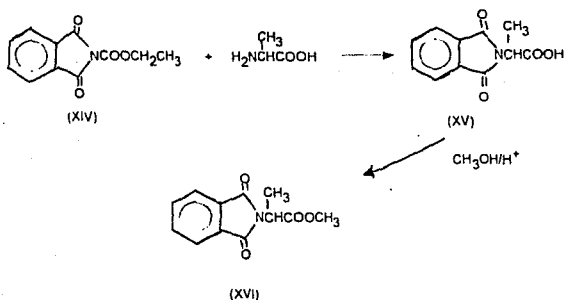


FIG.8. Ruta 3.1. Síntesis de N-ftaloil alaninato de metilo (XVI) a partir de N-carboetoxiftalimida (XIV) con alanina

Ruta 3.2. A partir de la ftalimida de potasio y reacción con 2-bromopropionato de metilo **17,18** (fig. 9)

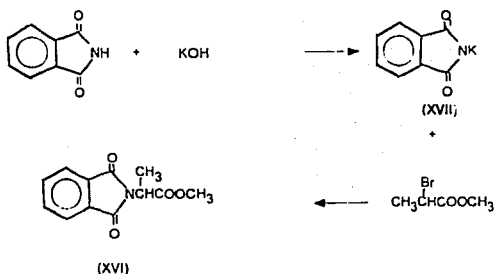


FIG. 9. Ruta 3.2. Síntesis de N-ftaloil alaninato de metilo (XVI) por condensación de ftalimida de potasio (XVII) con 2-bromopropionato de metilo

PARTE EXPERIMENTAL

Información general

Los espectros de RMN de ^1H se determinaron en espectrómetro Varian EM-360 a 60 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (m) múltiple.

Los disolventes empleados en las reacciones se destilaron antes de utilizarlos.

El tetrahidrofurano se secó sobre sodio con benzofenona como indicador.

Todo el material de vidrio utilizado en las reacciones se secó en la estufa por lo menos 2 hrs a 150°C o con mechero antes de ser usados cuando se requerían condiciones controladas de humedad.

Material

El de uso común en un laboratorio de química orgánica:

Anillo de fierro

Barras magnéticas

Columnas cromatográficas

Embudo buchner

Embudo Coors

Embudo de filtración talle corto

Embudo de separación diferentes capacidades

Equipo de destilación

Mantillas de calentamiento

Matraces bola y de tres bocas de diferentes capacidades

Matraces erlenmeyer de 50 y 125 ml

Matraces kitazato de 50 y 125 ml

Pinzas de 3 dedos con nuez

Pipetas graduadas

Soporte universal

Tapones de vidrio

Termómetros

Reactivos utilizados en las diferentes rutas

Acido acético	J.T. Baker
Acido bromhídrico	Merck
Acido levulínico	Merck
Acido sulfúrico	Mallinkroft
Acrilonitrilo	Merck
Alfa-feniletilamina	Aldrich
Anhídrido ftálico	J.T. Baker
Benceno	J.T. Baker
Benzaldehido	J.T. Baker
Benzofenona	Sintetizado en MPSM-I
Bicarbonato de sodio	J.T. Baker
Bromopropionato de etilo	Sintetizado en L-329
Bromopropionato de metilo	Aldrich
Butil litio 1.6 M	Merck
Cianuro de potasio	J.T. Baker
Cloroformiato de bencilo	Sigma
Cloruro de amonio	J.T. Baker
Cloruro de metileno	J.T. Baker
Cloruro de tionilo	J.T. Baker
Diisopropilamina	Merck
Dimetilformamida	J.T. Baker
Etanol	J.T. Baker
Eter etílico	J.T. Baker
Floroglucinol	J.T. Baker

Hidróxido de amonio	J.T. Baker
Cloroformiato de etilo	Sigma
Piridina	Merck
Hidróxido de potasio	J.T. Baker
L-alanina	Aldrich
Metanol	J.T. Baker
Nitrito de sodio	J.T. Baker
Platino sobre carbono 5%	Engelhard
Rodio sobre carbono 5%	Engelhard
Silicagel 60 para columna	Merck
Tamaño partícula 0.063-0.200 mm	
Sodio metálico	Merck
Sulfato de magnesio anhidro	J.T. Baker
Tetrahidrofurano	Merck
Trietilamina	Merck
Tritón B	Merck
Urea	Syntex

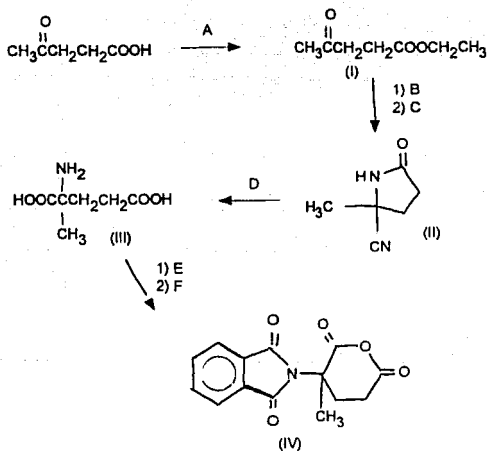
Equipo

Aparato hidrogenador	Parr	
Baño de ultrasonido	Perkin-Elmer	
Bomba para vacío	Koblenz	CGP134
Bomba para vacío	Koblenz	DGP144
Campana de extracción	Clase	2510
Espectrofotómetro de RMN	Varian	EML-360
Espectrofotómetro de IR	Pye Unicam	SP-1050
Estufa	Felisa	239
Estufa calibrada a 60°	Mapsa	HDP-334
Lámpara de luz ultravioleta	Ultraviolet	UVS-11
Parrilla de agitación	Corning	PC-353
Parrilla de agitación y calentamiento	Thermolyne	1000
Potenciómetro digital	Beckman	3500
Recirculador de agua	Lauga	K2RD
Refrigerador	American	14 pulg
Reostato	Staco	2PF1010
Rotavapor	Büchi	

Procedimiento experimental

RUTA 1

Esquema general de síntesis:



A = EtOH, C_6H_6 , H_2SO_4 ; B = KCN, NH_4Cl
C = NH_4OH ; D = HBr ; E = Anhidrido ftálico
F = $(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$

Levulinato de etilo (I)

Se calentó a temperatura de reflujo una mezcla de 120 g (0.96 mol) de ácido levulínico, 126 ml de etanol, 105.6 ml de benceno y 1.6 ml de ácido sulfúrico contenidos en matraz

bola de 250 ml, adaptado con trampa de Dean Stark invertida y agitación magnética por 15 hrs; se eliminó disolvente en rotavapor y se destiló a presión reducida, el producto destiló a 116-118°C/13-16 mmHg, obteniéndose 136.86 g (rendimiento 91.87%) ¹⁹

4-ciano-4-metilvalerolactama (II)

Se disolvieron 135 g (0.93 mol) de levulinato de etilo (I) en 470 ml de etanol, por otro lado se disolvieron 74.5 g de cloruro de amonio y 94.5 g de cianuro de potasio en 590 ml de agua. Se mezclaron ambas soluciones en matraz bola de 2 lt y se dejó a temperatura ambiente por 48 hrs, posteriormente se adicionaron 540 ml de hidróxido de amonio y se dejó 40 hrs más a temperatura ambiente. Se concentró en rotavapor hasta sequedad y se recrystalizó con acetato de etilo, obteniéndose 60.95 g (52.43 % de rendimiento) de producto con p.f. 130-132°C (reportado 143-144°C), se recrystalizó con metanol, obteniéndose 44.6 g (38% de rendimiento) con p.f. 142-143°C.

IR (KBr) N-H 3250 cm^{-1} , C=N 2250 cm^{-1} , C=O 1700 cm^{-1}

Acido 2-metilglutámico (III)

Se colocaron 27 g (0.21 mol) de 4-ciano-4-metilvalerolactama (II) y 405 ml de ácido bromhídrico en matraz bola de 1 lt y se calentó a temperatura de reflujo

por 3.5 hrs agitando magnéticamente. Se concentró en rotavapor hasta sequedad a presión reducida, se adicionaron 54 ml de agua y se ajustó el pH de 3.2 a 3.5 con hidróxido de amonio al 28%. Se adicionaron 270 ml de etanol, se enfrió y filtró con vacío, se recrystalizó con agua y se secaron los cristales a 60°C, obteniéndose 15.7 g (44.8 % de rendimiento) con p.f. 165-167°C (reportado 168-170°C). ²⁰
RMN¹H(60 MHz, DMSO) δ 1.3 (s, 3H, -CH₃), 1.65-2.6 (m, 6H, CH₂-CH₂, -NH₂) 5.9 (s, 1H, -COOH).

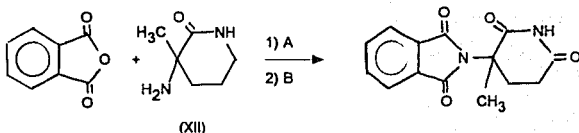
Anhídrido 2-ftalimido-2-metilglutámico (IV)

Se colocaron 1 g (6.75 mmol) de anhídrido ftálico y 1.09 g (6.77 mmol) de ácido 2-metilglutámico(III) en un matraz bola de 25 ml, se adicionó 1 ml de dimetilformamida y se calentó a temperatura de reflujo con agitación magnética por 14 hrs. Se adicionaron 1.2 ml de anhídrido acético y se calentó a temperatura de reflujo por 15 min (temp. baño de aceite 110-115°C). Se enfrió y adicionó 5 ml de éter etílico, se filtró con vacío y secó a 60°C.

Se repitió el mismo procedimiento con los anhídridos 3 y 4-nitroftálico, los cuales fueron sintetizados en el laboratorio por procedimientos descritos en la literatura²⁸.

ruta 2

Esquema general de síntesis:



A = CH_3Cl /Calentamiento a temp. de reflujo
B = Oxidación

Ruta 2.1.



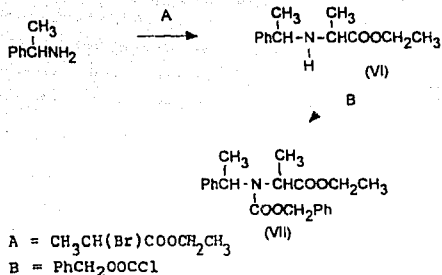
A = PhCH_2OCCl

Ácido N-benciloxicarbonil-2-metilglutámico (V)

Se colocaron en un vaso de precipitados de 100 ml 2.5 g (15.52 mmol) de ácido 2-metilglutámico(III), se añadió 35 ml (35 mmol) de una solución de bicarbonato de sodio 0.1 M y se agitó a 15°C hasta la disolución total del ácido. Se adicionaron gota a gota 2.91 g (17.07 mmol) de cloroformiato de bencilo, manteniendo el pH en 9 con solución saturada de bicarbonato de sodio, se enfrió a 0°C y se extrajo con éter etílico el exceso de cloroformiato de bencilo. Se ajustó el

pH a 1 con ácido clorhídrico al 10%. Se hizo placa sin observarse reacción.

Ruta 2.2.



N-(1-feniletil)-2-aminopropionato de etilo (VI)

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 5.01 g (30 mmol) de 2-bromopropionato de etilo, 3.63 g (30 mmol) de alfa-feniletilamina, 3.03 g (30 mmol) de trietilamina y 20 ml de benceno. Se agitó y calentó a temperatura de reflujo por 38 hrs. Se transfirió la reacción a un embudo de separación de 125 ml y se adicionaron 20 ml de agua, se agitó y se separaron las fases. Se lavó una vez la fase orgánica con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

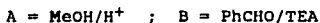
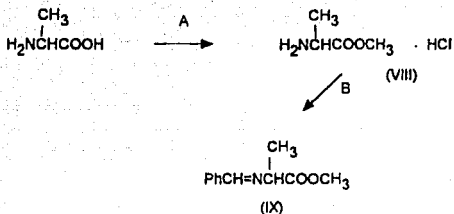
hasta sequedad. Se obtuvieron 5.33 g (80.2% de rendimiento) de un aceite que es el producto deseado.

RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.6 (m, 9H, -CH₂-CH₃, -CH₃, -CH₃), 1.9 (s, 1H, -NH), 2.9-3.5 (c, 1H, -CHPh), 3.5-4.4 (m, 3H, -OCH₂-, -CH-CO), 7.2 (s, 5H, -Ph-)

N-(benciloxicarbonil)-N-(1-feniletil)-2-aminopropionato de etilo (VII)

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 1 g (5.15 mmol) de N-(1-feniletil)-2-aminopropionato de etilo(VI), 0.52 g (5.15 mmol) de trietilamina y 10 ml de cloruro de metileno, se mezclaron y enfrió a 0°C con baño de hielo. Se adicionaron gota a gota 1.1 g (6.44 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se hizo placa y no se observó reacción aún cuando se dejó 24 hrs agitando a temperatura ambiente.

Ruta 2.3.



Clorhidrato de 2-aminopropionato de metilo (VIII)

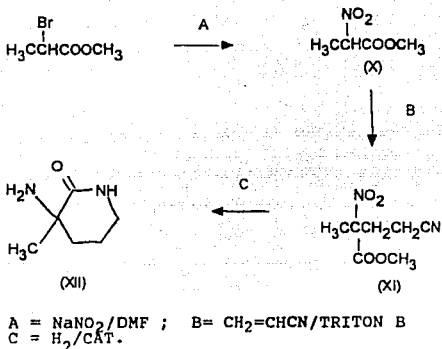
En un matraz bola de 50 ml se colocaron 40 g (0.44 mol) de L-alanina y se adicionaron 115 ml de metanol, se agitó y enfrió a 0°C y se adicionaron gota a gota 24.6 ml (40.29 g, 0.34 mol) de cloruro de tionilo. La agitación se continuó por 4 hrs más a temperatura ambiente; luego otras 2 hrs a 40°C, se concentró en rotavapor a presión reducida, se adicionaron 20 ml de tetrahidrofurano seco y se enfrió en baño de hielo con cloruro de sodio para cristalizar. Se formó un sólido amorfo que se dispersó en THF, se filtró con vacío, se secó en desecador con vacío por 24 hrs, obteniéndose 23 g (37% de rendimiento) de producto con p.f. 108° (reportado 108°C) 22

RMN¹H (60 MHz, DMSO) δ 1.4-1.65 (d, 3H, -CH₃), 3.8 (s, 3H, -OCH₃), 3.8-4.3 (c, 1H, -CH-), 8.9 (s, 1H, -NH-). (Espectro 1)

N-(benciliden)-2-aminopropionato de metilo (IX)

En un matraz bola de 250 ml se colocaron 6 g de sulfato de magnesio anhidro y 150 ml de cloruro de metileno, 10.05 g (71.99 mmol) de clorhidrato de 2-aminopropionato de metilo (VIII) y 25 ml (179 mmol) de trietilamina. Se agitó por 10 min y se adicionó gota a gota por 20 min 7.9 g (74.52 mmol) de benzaldehido. Se colocó una trampa de humedad y se agitó 4 hrs. Se filtró y se calentó a temperatura de reflujo 2.5 hrs con trampa de Dean Stark invertida. Se adicionaron 3 g más de sulfato de magnesio anhidro y se calentó a temperatura de reflujo otras 2 hrs. Se dejó todo el fin de semana agitando a temperatura ambiente. Se eliminó disolvente y se trató de eliminar el benzaldehido destilándolo con alto vacío, pero no se logró, por lo que se repitió el experimento con la mitad de benzaldehido observándose siempre benzaldehido y un producto más polar por cromatografía en capa fina.¹⁴

Ruta 2.4.



2-nitropropionato de metilo (X)

En un matraz de 3 bocas de 1 lt se mezclaron 17.9 g (0.259 mmol) de nitrito de sodio, 17.9 g (0.151 mmol) de floriglucinol y 250 ml de dimetilformamida. Se adicionaron 16.7 ml (25 g, 0.149 mmol) de bromopropionato de metilo agitando magnéticamente. Se colocó una trampa de humedad y se taparon las otras bocas. Se introdujo el matraz a un baño maría y se agitó por 2 hrs. Se vertió la reacción en 300 ml de agua fría y 125 ml de éter etílico contenidos en un embudo de separación; después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa 6 x 50 ml con éter etílico. Se reunieron los extractos y se lavó con agua 1 x 40 ml. Se secó la fase etérea sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró en rotavapor. Se transfirió el líquido amarillo

residual a un matraz pequeño y se destiló a presión reducida, el producto destiló a 59°C/0.9-1.0 mmHg, calentando con baño maría a 70°C, obteniéndose 6.55 g (32.9 % de rendimiento). 23

IR (Película) N-O 1570 cm^{-1} , C=O 1760 cm^{-1} , C-H 2970 cm^{-1} .
RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.7-1.95 (d, 3H, -CH₃), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 5.1-5.5 (c, 1H, -CH).

4-carbometoxi-4-nitropentanonitrilo (XI)

En un matraz bola de 50 ml se mezclaron 3 g (22.55 mmol) de 2-nitropropionato de metilo (X), 2.2 ml (1.79 g, 33.82 mmol) de acrilonitrilo y 15 ml de tetrahidrofurano, se enfrió a 0°C y se adicionaron 0.15 g de tritón B al 40% en metanol. Se agitó 1 hr a 0°C y 24 hrs a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.01 N, se extrajo con éter etílico 3 x 10 ml. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (40 g), eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1, se obtuvieron 2.95 g de aceite (70.4 % de rendimiento). 24

IR (Película) C-N 1580 cm^{-1} , C=O 1730 cm^{-1} , C \equiv N 2250 cm^{-1} , C-H 2975 cm^{-1} . (Espectro 2)

RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (s, 3H, -CH₃), 2.55 (s, 4H, -CH₂-CH₂), 3.85 (s, 3H, -OCH₃). (Espectro 3)

3-amino-3-metilpiperidona (XII)

Procedimiento general: Se colocaron 1 g (5.37 mmol) de 4-carbometoxi-4-nitropentanonitrilo (XI), 0.1 g de catalizador y 10 ml de disolvente en el aparato de hidrogenación. El tiempo de reacción promedio fue de 24 hrs. Con presión de 50 Lb/cm² se utilizó reactor.

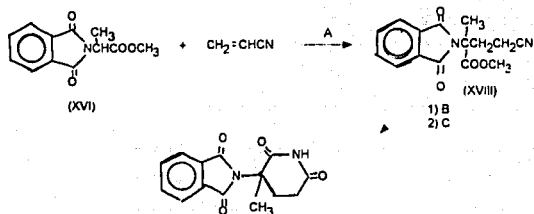
Los disolventes, catalizadores y condiciones de presión y temperatura empleados se indican en la tabla I.

<u>CATALIZADOR</u>	<u>DISOLVENTE</u>	<u>PRESIÓN</u>	<u>TEMPERATURA</u>
Níquel Raney	Isopropanol	60 Lb/cm ²	60°C
Platino/C 5%	Metanol	60 Lb/cm ²	60°C
Platino/C 5%	Metanol	60 Lb/cm ²	Ambiente
Platino/C 5% ¹⁴	Ácido acético	50 kg/cm ²	Ambiente
Rodio/C 5% ²⁵	Metanol	60 Lb/cm ²	Ambiente
Rodio/C 5%	Metanol	60 Lb/cm ²	60°C
Rodio/C 5%	Metanol	50 kg/cm ²	Ambiente

Tabla I. Catalizadores y disolventes utilizados para tratar de obtener 3-amino-3-metilpiperidona (XII) con diferentes condiciones de presión y temperatura

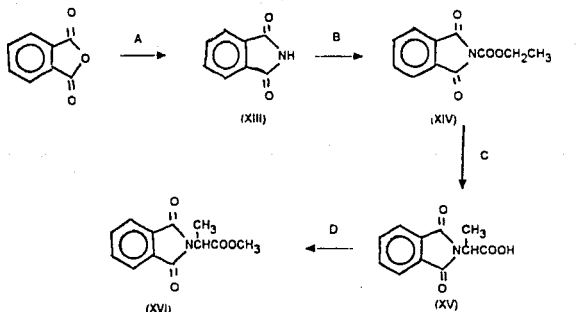
ROTA 3

Esquema general de síntesis:



A = LDA ; B = H₂/CAT. y C = Oxidación

Ruta 3.1



A = (H₂N)₂CO ; B = H₃CCH₂OCCl ; C = H₂NCH(CH₃)COOH
 D = MeOH / HCl

Ftalimida (XIII)

Se mezclaron íntimamente moliendo en mortero 100 g (0.66 mol) de anhídrido ftálico con 20.2 g (0.32 mol) de urea, se transfirió la mezcla a un matraz bola de 500 ml. Se calentó a una temperatura de 130-135°C con mantilla, al fundir todo el sólido la reacción comenzó a efervescer y la temperatura se fue elevando. Cuando el burbujeó por desprendimiento de CO₂ fue constante (aprox. a los 5 min.) se quitó el calentamiento, la temperatura alcanzada fue de 195°C e inmediatamente solidificó la mezcla de reacción, incrementándose el volumen. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionó 40 ml de agua para dispersar el sólido. Se filtró a vacío y se lavó con poca agua. Se secó 6 hrs a 100°C, obteniéndose 91.46 g (92.5% de rendimiento) de ftalimida con p.f. 227-230°C (Aldrich 235-236°C), se comparó por placa con un estándar.²⁶

N-carboetoxiftalimida (XIV)

En un matraz bola de 100 ml se mezclaron 4.9 g (33.3 mmol) de ftalimida (XII), 4.1 ml (4.01 g, 50.8 mmol) de piridina y 48 ml de cloruro de metileno, se enfrió la mezcla a 0°C. Se adicionaron gota a gota 4.8 ml (5.51 g, 50.8 mmol) de cloroformiato de etilo sin permitir que la temperatura subiera a más de 5°C. Se agitó 2.5 hrs a temperatura ambiente. Se acidificó con 25 ml de una solución

de ácido clorhídrico al 5%. Se transfirió a un embudo de separación y después de separar las fases se lavó la fase orgánica con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en rotavapor. Se enfrió y filtró con vacío recuperándose 0.56 g de ftalimida, las aguas madres se concentraron hasta sequedad. Se recrystalizó dos veces con isopropanol y se dejaron secar los cristales a temperatura ambiente, obteniéndose 2.31 g (35.7 % de rendimiento) con p.f. 77-79°C.

RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.55 (t, 3H, -CH₃), 4.2-4.6 (c, 2H, -CH₂-), 8.0 (s, 4H, -Ph-)

Ftaloil alanina (XV)

En un vaso de precipitados de 50 ml se disolvieron 2.36 g (26.48 mmol) de L-alanina en 48 ml de agua, se adicionaron 28.1 ml (26.48 mmol) de carbonato de sodio al 10% y 6.0 g (27.39 mmol) de N-carboetoxiftalimida (XIV). Se agitó por 15 hrs a temperatura ambiente. Se filtró la solución y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico al 10%. Se filtró el sólido con vacío y se secaron los cristales a 60°C, obteniéndose 3.74 g (67.2% de rendimiento) con p.f. 148-150°C (reportado 152°C) 27

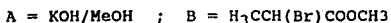
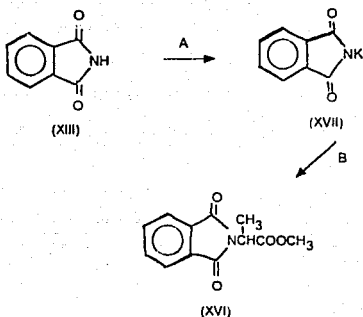
RMN¹H (60 MHz, CDCl₃-DMSO) δ 1.55-1.7 (d, 3H, -CH₃), 4.7-5.1 (c, 1H, -CH-), 7.8 (s, 4H, -Ph-), 10 (s, 1H, -COOH)

Ftaloil alaninato de metilo (XVI)

En un matraz bola de 50 ml se disolvieron 2 g (9.85 mmol) de ftaloil alanina (XV) en 40 ml de metanol. Se introdujo el matraz en un baño maría. Se burbujeó ácido clorhídrico seco generado con cloruro de sodio y ácido sulfúrico, colocando una trampa con ácido sulfúrico, el burbujeó se hizo por 20 min aprox. tapándose posteriormente el matraz. Se dejó el fin de semana en reposo. Se calentó a temperatura de reflujo por 90 min y se concentró en rotavapor hasta sequedad. Se adicionaron 10 ml cloruro de metileno y se transfirió a un embudo de separación, se adicionaron 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de separar las fases se lavó una vez con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró en rotavapor hasta sequedad. Se obtuvieron 1,6 g de aceite (75.1% de rendimiento)

RMN^1H (60 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55-1.75 (d, 3H, $-CH_3$), 3.75 (s, 3H, $-OCH_3$), 4.8-5.2 (c, 1H, $-CH-$), 7.6-8.05 (m, 4H, $-Ph-$).

Ruta 3.2



Ftalimida de potasio (XVII).

En un matraz bola de 1 lt se calentó a temperatura de reflujo 20 g (0.136 mol) de ftalimida (XIII) en 600 ml de metanol con agitación magnética hasta que se disolvió. Se adicionaron 30.6 ml (0.136 mol) de una solución caliente de hidróxido de potasio 4.436 N (en metanol al 75%) agitando durante la adición. Se enfrió sin quitar la agitación, se filtró con vacío. En las aguas madres se colocaron otros 20 g (0.136 mol) de ftalimida, se le adicionaron otros 50 ml de metanol y se colocó 15 min en el baño de ultrasonido, se calentó a temperatura de reflujo hasta casi disolución de la ftalimida. Se adicionaron otros 30.6 ml (0.136 mol) de hidróxido de potasio 4.436 N. Se enfrió con agitación, se

filtró con vacío, se reunieron las dos fracciones y se secó a 60°C toda la noche, obteniéndose 32 g (64% de rendimiento) de cristales color verdoso claro. ²⁸

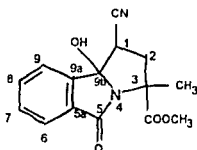
Ftalcoil alaninato de metilo (XVI)

En un matraz bola de 100 ml se dispersaron 15 g (0.081 mol) de ftalimida de potasio (XVII) en 60 ml de dimetilformamida, alternando con calentamiento y baño de ultrasonido; se enfrió a temperatura inferior a 30°C y se adicionaron gota a gota 9.1 ml (13.62 g, 0.081 mol) de 2-bromopropionato de metilo. Se agitó aprox. 5 min y se colocó 15 min en baño de ultrasonido, la reacción cambio de color verdoso claro a blanco. Se agitó por 50 min. Se concentró en rotavapor con alto vacío, recolectando dimetilformamida en matraz conectado con trampa de hielo seco entre el rotavapor y la bomba. Se adicionaron 90 ml de cloruro de metileno, se vertió en 90 ml de agua contenidos en embudo de separación, se mezcló y se separaron las fases. Se extrajo 2 x 30 ml con cloruro de metileno, se juntaron los extractos y se lavó 2 x 30 ml con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró en rotavapor. Se adicionó metanol y se enfrió para cristalizar. Se filtró con vacío y se dejó secar a temperatura ambiente, obteniéndose 15.72 g (85.4% de rendimiento) con p.f. 65-67°C (65-67°C reportado).²⁹

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.71 (d, 3H, -CH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 4.95-5.0 (c, 1H, -CH-), 7.74-7.89 (m, -Ph-).
(Espectro 4)

4-carbometoxi-4-ftalimidopentanonitrilo (XVIII)

En lugar del compuesto XVIII se obtuvo el siguiente:



Denominado: 5H,1,2,3,9a-tetrahidro-1-ciano-9b-hidroxi-3-metil-3-metoxicarbonil pirrolo (2,1-a) isoindol-5-ona
(XVIII.1)

Se tapó un matraz bola de 25 ml con septum, papel parafilm y papel PVC, se purgó con nitrógeno (contenido en un globo con aguja). Con una jeringa de vidrio de 10 ml se transfirieron 10 ml de THF anhidro al matraz. Se adicionaron 0.65 ml (3.25 mmol) de diisopropilamina con jeringa de vidrio de 1 ml y se enfrió en baño de hielo a 0°C agitando magnéticamente. Se adicionaron 3 ml (4.8 mmol) de butil litio 1.6 molar con una jeringa de 5 ml y se agitó por 30 min. Posteriormente se enfrió a -78°C con hielo seco y acetona.

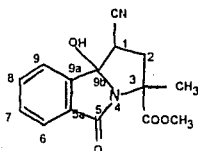
Por otro lado en un matraz bola de 10 ml se colocó 1 g (4.405 mmol) de ftaloil alaninato de metilo (XVI), se tapó con septum y purgó con nitrógeno, se adicionaron 2 ml de THF anhidro y se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Se inyectó esta solución a el primer matraz enfriado a -78°C , se dejó agitando 1.5 hrs a esta temperatura (la reacción se puso café), se adicionaron entonces 0.5 ml (5.3 mmol) de acrilonitrilo en 2 ml de THF anhidro (preparado en las mismas condiciones que la solución anterior). Se dejó 30 min más en el baño de hielo y posteriormente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente agitando por 20 hrs más (al quitar el baño de hielo la solución se fue aclarando hasta amarillo limón). Se quitó el nitrógeno y se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación, se adicionaron 25 ml de solución saturada de cloruro de amonio y 50 ml de acetato de etilo. Debido a que se formó una emulsión muy estable se filtró con vacío, aislándose un sólido que se mandó a IR, observándose que es poliacrilonitrilo. Se lavó la fase orgánica una vez con 25 ml de agua para neutralizar, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose 1 g de mezcla de reacción que se pasaron por columna de sílica gel (20 g), eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1, obteniéndose 0.14 g (7.9% de rendimiento) del producto con punto de fusión $210-212^{\circ}\text{C}$. 30

IR (KBr) 1705 cm^{-1} (C=O amida), 1770 cm^{-1} (C=O éster), 2250 cm^{-1} (C≡N). (Espectro 5)

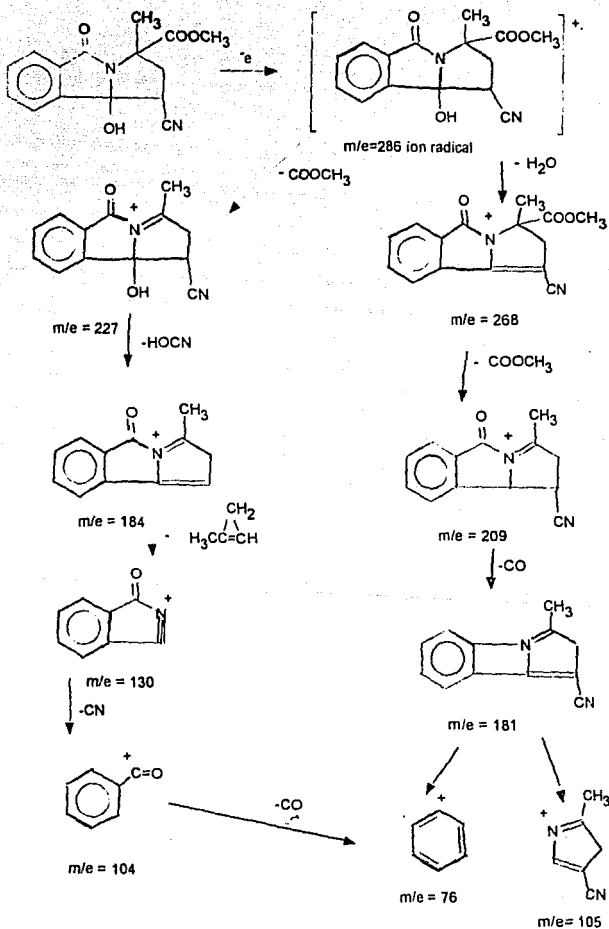
RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.8 (s, 3H, -CH₃), 2.8-3.45 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 3.7 (s, 3H, -OCH₃), 7.6-7.9 (m, 4H, -Ph-) (Espectro 6)

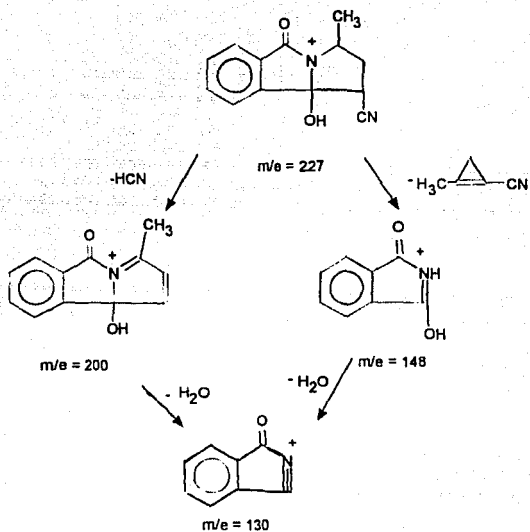
RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.8 (s, 3H, -CH₃), 2.8-3.05 (m, 2H, -CH₂-), 3.25-3.35 (m, 1H, -CH-), 3.45 (s, 1H, OH), 3.7 (s, 3H, -OCH₃), 7.6-7.8 (m, 4H, -Ph-). (Espectro 7)

RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) δ 24.5 (-CH₃), 35.8 (-CH₃, C-2), 44.9 (-CH-, C-1), 52.9 (-OCH₃), 62.7 (C-CH₃, C-3), 94.7 (-C-OH, C-9b), 116.4 (CN), 122.7 (Ph, C-9), 124.5 (Ph, C-6), 131.1 (Ph, C-7), 131.5 (Ph, C-5a), 133.7 (Ph, C-8), 143.7 (Ph, C-9a), 167.9 (-CON-, C-5), 172.0 (-COO-). (Espectro 8)



Masas: A continuación se presentan los iones principales:
(Espectro 11)





DISCUSIÓN DE RESULTADOS

ruta 1

Se preparó el ácido 2-metilglutámico (III) mediante el procedimiento descrito en la literatura a partir de ácido levulínico, el cual, mediante esterificación y tratamiento con cianuro de potasio, cloruro de amonio e hidróxido de amonio produjo la 4-ciano-4-metilvalerolactama (II), que por hidrólisis con ácido bromhídrico concentrado nos dá el producto con un rendimiento global de 15.6% .

Por otro lado se obtuvieron los anhídridos ftálicos sustituidos con grupos nitro en posición 3 y 4, por los métodos descritos en la literatura²⁸, con un rendimiento de 33% para el 4-nitroftálico y 88% para el 3-nitroftálico.

Se intentó condensar el ácido 2-metilglutámico con anhídrido ftálico y con los anhídridos 3 y 4 nitroftálicos, pero con ninguno se logró la condensación, debido a que el ácido 2-metilglutámico descompone, recuperándose los anhídridos impuros. En algunos casos se observó burbujeó, por lo que se piensa que el ácido 2-metilglutámico se descarboxiló.

RUTA 2

En vista que con la ruta 1 no se obtuvieron los resultados deseados, se cambió la estrategia sintética de condensar el ácido libre por la condensación de la 3-amino-3-metilpiperidona (XII) o la 3-amino-3-metilglutarimida con los anhídridos ftálicos correspondientes.

2.1. Se intentó proteger la amina del ácido 2-metilglutámico con cloroformiato de bencilo pero no hubo reacción.

2.2. Se logró la condensación de α -feniletilamina (α -FEA) con 2-bromopropionato de etilo, obteniéndose N-(1-feniletil)-2-aminopropionato de etilo (VI). Para poder continuar con la secuencia sintética se tenían que sustituir los dos protones de la α -FEA por lo que se intentó sustituir el segundo protón del compuesto anterior (VI) con cloroformiato de bencilo y aunque se buscaron las condiciones adecuadas no se logró que reaccionara. Por lo anterior se hizo reaccionar la α -FEA con cloroformiato de bencilo, obteniéndose N-benciloxicarbonil- α -feniletilamina (VI.I), éste se trató de condensar con 2-nitropropionato de etilo sin ocurrir reacción, aún cuando se usó butil litio como base.

2.3. Se esterificó el ácido 2-aminopropiónico (L-alanina) de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura²²,

posteriormente, con el objeto de formar una imina con benzaldehído, se hizo reaccionar el clorhidrato de 2-aminopropionato de metilo (VIII) con benzaldehído en diferentes disolventes, observándose en placa que se obtenía un producto más polar que benzaldehído, además de éste. Entonces se colocó un mol del éster con 0.5 mol de benzaldehído, obteniéndose el mismo resultado. Se trató de desplazar el equilibrio de la reacción eliminando agua, por lo que se trabajó sobre sulfato de magnesio anhidro, sin variar los resultados obtenidos anteriormente. Se repitió la reacción secando previamente el material en la estufa a 150°C por 1 día y calentando a temperatura de reflujo con un Soxhlet con mallas sintéticas como desecantes, utilizando cloruro de metileno, pero aún así no se logró obtener en forma pura la imina. Se intentó purificar destilando el benzaldehído sin obtener los resultados esperados, ya que en placa se siguió observando benzaldehído. Se intento continuar con la mezcla el siguiente paso, es decir la condensación con acrilonitrilo pero no hubo reacción.

2.4. Se obtuvo el 2-nitropropionato de metilo (X) a partir de 2-bromopropionato de metilo, se logró condensar con acrilonitrilo, obteniéndose 4-carbometoxi-4-nitropentano-nitrilo (XI), Para la ciclación reductiva y tratar de obtener 3-amino-3-metilpiperidona (XII), se utilizaron diferentes catalizadores (ver tabla 1); los que redujeron

tanto al nitro como al nitrilo fueron el platino sobre carbono al 5% con ácido acético¹⁴ y rodio sobre carbono al 5% con metanol²⁵, ambas reacciones se llevaron a cabo en el reactor a 50 kg/cm². Se piensa que la mayor parte del compuesto reducido en lugar de ciclarse se dimeriza ya que en placa se ve un compuesto muy polar localizado en el punto de aplicación, al tratar de purificar por columna se llegó a obtener menos de 10 mg del que se piensa era el compuesto. Al hacer IR al compuesto más polar se ve la banda correspondiente al éster y a la amida, sin verse nitrilo ni nitro, lo que confirma la dimerización. En RMN¹H se ve metoxilo.

Al utilizar como catalizador platino sobre carbono al 5% y metanol como disolvente únicamente se redujo al nitro a amino, obteniéndose 4-amino-4-carbometoxipentanonitrilo (XII.I) con un rendimiento del 35%, éste compuesto se hizo reaccionar con anhídrido ftálico, pero la reacción fue muy compleja y al tratar de purificar por columna se descompone, ya que cuando apenas iba saliendo el producto menos polar, se ve en placa el producto más polar localizado en el punto de aplicación, por lo que no se logró purificar.

Con níquel Raney no hubo reducción del nitro ni del nitrilo.

Cuando se utilizó platino sobre carbono al 5% y rodio sobre carbono al 5% con presiones de 60 Lb/cm² a temperatura ambiente no hubo reducción, a la misma presión y calentamiento a 60°C se obtiene una mezcla compleja.

RUTA 3

En vista de que con las alternativas propuestas en la ruta 2 no se obtuvieron los resultados esperados, se propuso otra alternativa que tendría al grupo amino ya protegido en forma de ftalimida sustituida y que permanecería en el producto final. Esta ruta comprendió la preparación de ftaloilalaninato de metilo (XVI) que se sometió a condensación con acrilonitrilo en medio básico vía la formación del enolato intermedio, para que posteriormente se pueda llevar a cabo la ciclación reductiva y oxidación para llegar a los productos de interés.

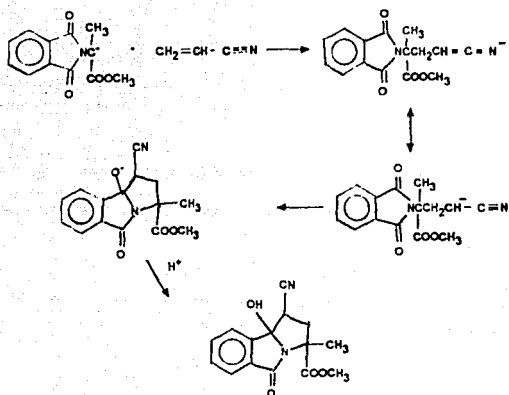
3.1. A partir de la ftalimida (XIII) se obtuvo la N-carboetoxiftalimida (XIV), la cual es condensada con alanina para dar ftaloilalanina (XV) que posteriormente es esterificada, obteniéndose ftaloilalaninato de metilo (XVI) con un rendimiento global de 16.6%.

3.2. A partir de ftalimida (XIII) con hidróxido de potasio se genera la ftalimida de potasio (XVII), la cual con 2-

bromopropionato de metilo da el ftaloilalaninato de metilo (XVI) con un rendimiento global de 50.5%.

Bajo atmósfera de nitrógeno y en condiciones anhidras se formó el enolato intermedio del ftaloilalaninato de metilo con litio diisopropilamina (LDA), el cual se hizo reaccionar con acrilonitrilo, inicialmente se pensó que se había obtenido 4-carbometoxi-4-ftalimidopentanonitrilo (XVIII) de acuerdo a RMN ^1H a 60 MHz, pero cuando se hizo el espectro en un aparato de 200 MHz se observaron acoplamientos que no corresponden a los esperados si se tuvieran los metilenos del compuesto XVIII, por lo que se le hicieron estudios espectroscópicos adicionales que comprendieron RMN ^{13}C , APT, Hetcor y masas.

Después de analizar los espectros obtenidos se llegó a la conclusión de que ocurre una ciclación intramolecular debido al equilibrio que genera el nitrilo y las condiciones básicas con que se trabajan, como se observa a continuación:



CONCLUSIONES

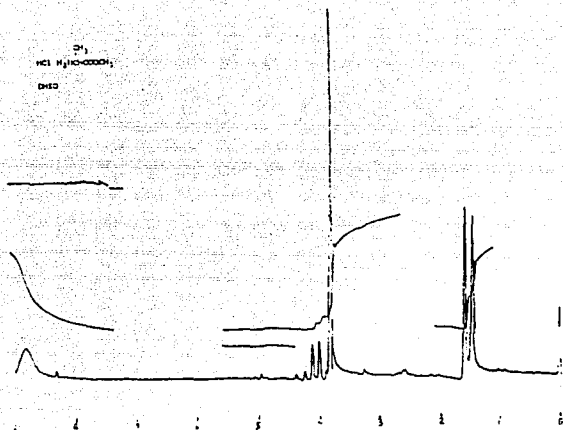
De acuerdo con las rutas estudiadas se concluye que:

- a) No es posible la condensación del ácido 2-metilglutámico con anhídrido ftálico por la descomposición del primero.
- b) Debido a la baja reactividad del grupo amino del ácido 2-metilglutámico no se logró protegerlo para ciclar y obtener la 3-amino-3-metilglutarimida.
- c) Sólo es posible sustituir uno de los protones de la alfa-feniletilamina ya que al tratar de sustituir el segundo protón no hay reacción de acuerdo a las condiciones experimentadas.
- d) No es posible obtener en forma pura el N-benciloxicarbonil-2-aminopropionato de metilo por ser una imina bastante inestable.
- e) La síntesis de 3-amino-3-metilpiperidona a partir del 4-carbometoxi-4-nitropentanonitrilo se descarta por ocurrir dimerización.

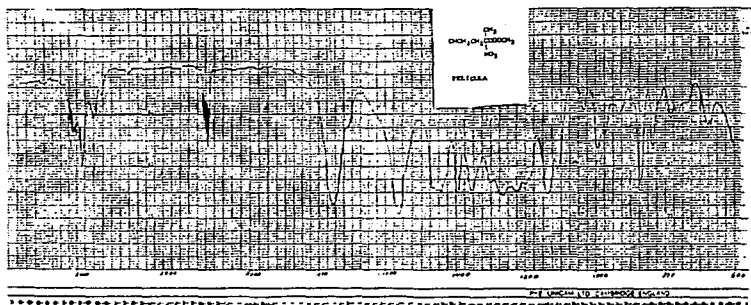
f) La condensación de ftaloil alaninato de metilo con acrilonitrilo no es recomendable por ocurrir una ciclación intramolecular difícil de evitar. Se sugiere utilizar 1-bromo-3-(N-benciloxicarbonil)aminopropano en lugar de acrilonitrilo para evitar la ciclación.

Es importante aclarar que el compuesto XVIII.1 podría ser evaluado farmacológicamente para tratar de aprovecharlo, ya que es un sistema tipo alcaloide teóricamente inestable.

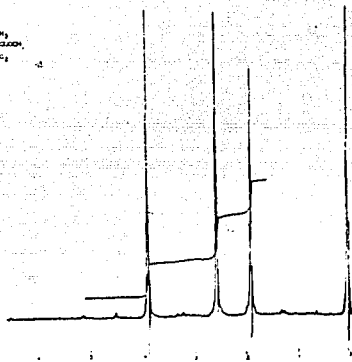
ESPECTRO 1



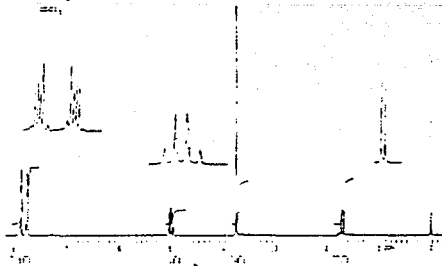
ESPECTRO 2



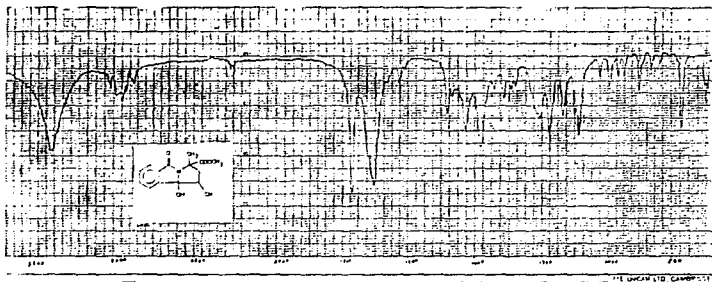
ESPECTRO 3



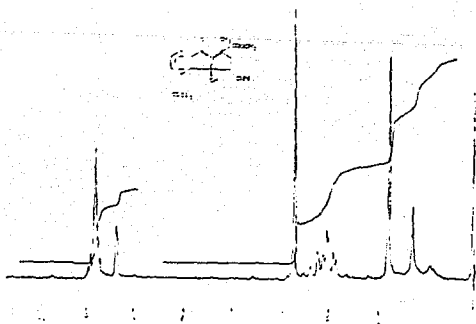
ESPECTRO 4



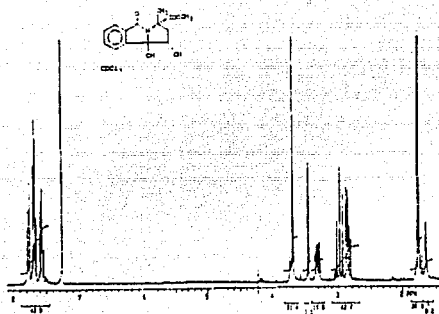
ESPECTRO 5



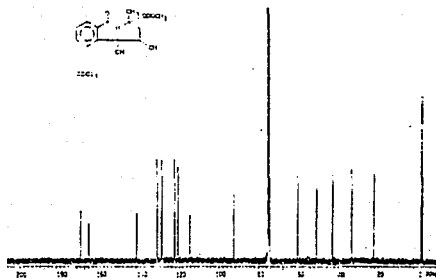
ESPECTRO 6



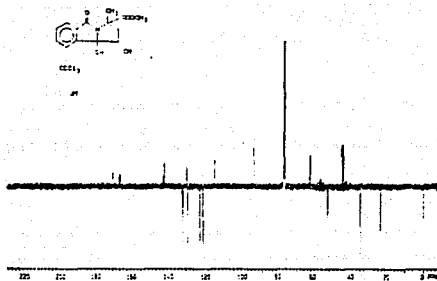
ESPECTRO 7



ESPECTRO 8

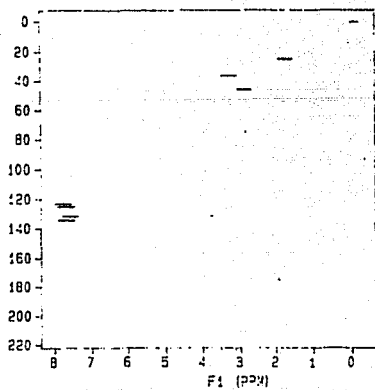


ESPECTRO 9

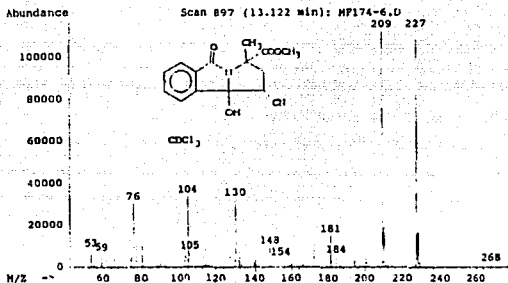


ESPECTRO 10

F2 (PPM)



ESPECTRO 11



REFERENCIAS

1. Randall, T., Thalidomide's Back in the News, but in More Favorable Circunstancias. Thalidomide Has 37-Years History, *JAMA*, 263 (11): 1467-1474 (1990)
2. Bowman, W.C., "Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas", Ed. Interamericana, México, pp. 20.39 y 20.40 (1984).
3. Litter, M., "Farmacología Experimental y Clínica", 7a. ed., Ed. Ateneo, México, pp. 1601-1616 (1986)
4. Quezada, F., 20 millones de personas padecen lepra en el mundo, *Gaceta UNAM*, 17 de septiembre de 1991.
5. Rodríguez, C.R.; "Vademecum Académico de Medicamentos", tomo 2, Ed. UNAM (1984)
6. Goddman, G.A.; et al., "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 7a. ed., Ed. Iberoamericana, México, pp. 1154, 1155 (1989)
7. Barnhill, R.I.; et al., *Therapy*, 7(8): 317-323 (1982)

8. Youle, M.; Hawkins, D.; Gazzard, B., Thalidomide in hyperalgiic pharyngeal ulceration of AIDS, *Lancet*, 335 (8705):1591(1990).
9. Youle, M.; Clarbourn, J.; Farthing, C., Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody, *Br.Med.J.*, 298 (Feb):432(1989).
10. Radeff, B.; et.al., Recurrent aphthous ulcer in patient infected with human immunodeficiency virus:succesful treatment with thalidomide, *J.Am.Acad.Dermatol.* (3p):523-5 (1990).
11. Gunsler,V., Thalidomide a therapy for the immunological consequences of HIV infection? *Med.Hypotheses*, 30(2):105-9 (1989).
12. Blaschke, G., *Arzneimittelforschung*, 39(3):293-4 (1989)
13. Schmahl, H.J.;et.al., *Toxicol.Lett.*, 45(1):23-33 (1989)
14. Knabe, J., Omlor, G., Synthese der Racemate und der Enantiomere von 3-Alkylthalidomidanaloga und Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration, *Arch.Pharm.*, 322: 499-505 (1989)]

15. Fabro, S.; et. al., *Life Sci.*, 3:987-992 (1964)
16. Gordon, G.B.; et. al., *Proc. Natl. Aca. Sci.*, 78, 2545 (1981)
17. "Organic Synthesis", vol. I, 2a. ed., Ed. Board, pp.335-336 (1941)
18. Billman, H.J.; Harting, F.W., *Amino Acids V. Pthalyl Derivatives*, *J. Am. Chem. Soc.*, 70:1473-1474 (1948)
19. Frank, Arvan, Richter, and Vanneman, *J. Am. Chem. Soc.*, 66:5 (1944) en *Preparation of Organic Intermediates*, Shirley A.D. (1951) p.157
20. Gal, E.A., Avakian, S., Martin, J.V., *JACS*, 76:4181-4182 (1954)
21. Rizo, Z.B., Natal, C.V.; *Síntesis y Resolución del Par Enantiómerico 1-benzoil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolin-4-ona*, Tesis de Licenciatura, ENEP-Zaragoza, (1991)
22. Zahn, H., Schüssler, H., *L-Threonyl-L-propyl-L-lysyl-L-alanine*, *Ann*, 641:176-83 (1961) en *Chemical Abstracts*, 55:18615d (1961)

23. **Organic Synthesis**, vol.VI, John Wiley & Sons, pp.454-456, USA (1988)
24. Ono, N.; Tamura, R.; Kaji, A., 1-Benzyl-1,4-dihidronicotinamide as a Reagent for Replacing Aliphatic Nitro Groups by Hydrigen, **J.Am.Chem.Soc.**, 105:4020 (1983)
25. Rylander, N.P., "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, London, p.146 (1979)
26. Furniss, S.B., Hannaford, J.A., Smith, W.G.P., Tatchell, R.A. "Vogel's. Practical Organic Chemistry", Longman Scientific & Technical, 5a. ed., pp.1065-1066 (1989)
27. Nofjens, G.H.L., Synthesis of phtaloyl amino-acids under mild conditions, **Nature**, 185 (4709):309 (1960)
28. Gilman, H., Blatt, A.H., "Organic Synthesis". vol. I, 2a.ed., John Wiley & Sons, USA, pp. 119-120, 410 (1932)
29. Stork, G.; Leong, A.Y.W.; Touzin, A.M., Alkylation and Michael Addition of Glycine Ethyl Ester, Use in α -Amino Acid Synthesis and as Acyl Carbanion. Equivalent, **J.Org.Chem.**, 41 (21):3492 (1976)

30. Fitt, J.J.; Geschwend, W.H., α -Alkylation and Michael Addition of Amino Acids- a Practical Method, *J.Org.Chem.* **42** (15):2640 (1977)

31. Fabro, S.; Smith, R.L.; William, R.T., *Nature*, **215**, 296 (1967)

32. Blaschke, G; Kraft, H.P.; Fickenscher; Köhler, F., *Arzneim. Forsch.*, **29**, 1640 (1979)