



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**DESARROLLO DE UN PROCESO
AMBIENTALMENTE AMIGABLE PARA LA OBTENCIÓN
DE METOMIDATO Y ETOMIDATO**

T E S I S

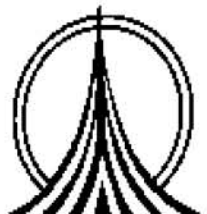
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

TORRES NAVA THALIA NOVA

Director de Tesis: M. en C. Maria Patricia Shirley Demare Negrete

Asesor de Tesis: Dr. José Ignacio Regla Contreras



2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A LA MEMORIA DE

*MARIA DE LA PAZ MORALES ARGUETA E IVONNE GRACIELA
SERNA DELGADO.*

*GRACIAS POR DARLE A MI VIDA UNA NUEVA LUZ DE
ESPERANZA, SU PARTIDA ME ENSEÑO QUE SIEMPRE HAY UNA
OPORTUNIDAD DE LUCHAR POR NUESTROS SUEÑOS, EN
AGRADECIMIENTO LES DEDICO ESTA PEQUEÑA PARTE DE MI...
GRACIAS POR ENSEÑARME NUEVAMENTE A VIVIR.*

A mí Madre Soledad Nava Palma:

Como una muestra de mi amor, respeto y admiración porque tus sueños sembrados en mí y tu apoyo no fueran en vano. Eres la luz de mi vida y el regalo más grande que Dios me ha dado, gracias por darme el honor de ser tu hija.

A mí Padre Lic. Psí. Roberto Torres Morales:

Gracias por ser el pilar de mi vida porque tus esfuerzos y confianza en mí me han impulsado a no caer y tratar de ser día a día alguien mejor.

A mí hermana MVZ Ghisleen Aletta Torres Nava, gracias por el apoyo y por aguantar mi mal humor y desvelos.

A la M. en C. María Patricia Shirley Demare Negrete y al Dr. José Ignacio Regla Contreras por su apoyo y comprensión pero sobre todo por creer en mí a pesar de las adversidades.

Al TIDM David Eleno

Gracias corazón por dame tu apoyo para poder llevar a cabo este sueño, sabes que eres una persona muy importante en mi vida.

Al departamento de RMN del Cinvestav-IPN, muy especialmente al Q.F.B. Rodrigo González Olvera.

Al QFB José Luis Olivares Romero, sin cuyo apoyo y entrega no se hubiera podido llevar a cabo la primera parte del presente trabajo.

Al departamento de RMN del Instituto de Química UNAM

A mis compañeras de laboratorio María del Refugio Zarate y Leticia Romero Ponce.

A mis compañeros de trabajo DG Lorena Rosales Sosa, MVZ Gastón Mendoza Sánchez y MVZ María Esther Islas Alfaro, por todas las facilidades y el apoyo que me dieron para concluir este proyecto.

A mis sinodales Q. Guadalupe Miranda Jimeno, Q.F.B. Evangelina Mercado Marín y Dr. Adolfo Natalio Reyes Ramírez por sus comentarios y consejos.

A los QFB María de Jesús Chávez Carpinteyro y Alfredo Barrera Islas por su amistad, respeto y compañerismo a lo largo de toda la carrera, ustedes saben que los amo y que siempre pienso en ustedes aunque estemos lejos.

A la empresa Productos Farmacéuticos Chinoín S.A. de C.V. el apoyo brindado para la realización de este proyecto

A la FES Zaragoza y a la UNAM mi alma mater, quienes me abrieron sus brazos cobijándome en su seno, dándome a beber de la savia del conocimiento, permitiéndome alcanzar un sueño que ha muchos no se les ha permitido tener.

A todas y cada una de las personas que de alguna manera colaboraron para llevar a término este proyecto mil gracias.

*Sinceramente
Thalia Nova Torres Nava*



TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MARCO TEORICO	4
	A. IMIDAZOLES	
	1. Basicidad de los imidazoles	5
	2. Carácter ácido	5
	3. Métodos de síntesis	6
	B. ANESTESIA	
	1. Definición y objetivos de la anestesia general	13
	2. Fases de la anestesia general	14
	3. Hipnóticos	16
	C. METOMIDATO	17
	D. ETOMIDATO	18
	E. SÍNTESIS REPORTADAS DE METOMIDATO Y ETOMIDATO	21
	F. DESULFURACIÓN OXIDATIVA	23
	1. Desulfuración oxidativa con ácido nítrico	24
	2. Desulfuración oxidativa con peróxido de hidrógeno	26
	G. QUÍMICA VERDE	
	1. Antecedentes	30
	2. Definición de la Química Verde	33
	3. Los doce principios de la Química Verde	34
	4. Herramientas útiles en Química Verde	36
	H. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA	40
	1. Contaminación del aire y efluentes gaseosos	41
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
IV.	OBJETIVOS	48



Tabla de Contenido

V.	HIPÓTESIS	49
VI.	DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	
	A. MÉTODOS	50
	B. TÉCNICAS EXPERIMENTALES	51
	C. MATERIALES	51
	D. PARTE EXPERIMENTAL	55
VII.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
VIII.	CONCLUSIONES	80
IX.	SUGERENCIAS	82
X.	ANEXO 1	83
XI.	ANEXO 2	88



I. INTRODUCCIÓN

El Etomidato es un fármaco anestésico no barbitúrico derivado del imidazol, que produce rápidamente hipnosis sin la pérdida total del conocimiento y sin liberación de histamina, además de producir mínima o ninguna depresión cardiovascular en pacientes normales o en aquellos con enfermedades coronarias, asimismo afecta mínimamente la presión arterial. Debido a lo anterior, el Etomidato es ampliamente usado en pacientes con enfermedad cardiovascular y también es útil para procedimientos breves, como la terapia electro-convulsiva, la anestesia durante la inyección del bloqueo retrobular y en anestesia ambulatoria.¹

Su análogo, el Metomidato, se emplea en medicina veterinaria como un anestésico general inyectable de acción rápida y corta duración² que induce sueño sin narcosis en animales previamente medicados. Se utiliza en aves de presa, cerdos y peces exóticos. En combinación con otros fármacos como la Azaperona permite mantener la anestesia en la mayoría de las intervenciones quirúrgicas.

Godefroi y colaboradores^{3,4} describieron en 1965 la síntesis y cualidades terapéuticas de los ésteres metílico y etílico del ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico. Las estructuras de Metomidato (**6a**) y Etomidato (**6b**) se muestran en la Figura 1.

Un paso clave en la manufactura de estos fármacos por el método reportado por Godefroi es la desulfuración oxidativa, con ácido nítrico concentrado, del grupo mercapto en la posición 2 del anillo imidazólico de los precursores **5a** y **5b** (Figura 1).

¹ Montoya, F.J. **Etomidato** (en línea disponible en: <http://anestesiaweb.ens.aubc.mx/farmacos/etomidato.htm>; accesado el 23 de mayo del 2003).

² Callear, J.F.F., Van Gestel J.F.E. *Journal of Small Animal Pract.*, **1978**, 19:401.

³ Godefroi, E. F.; Van der Eijcken, Van Heertum and Niemegeers *J.Med. Chem.* **1965**, 65:220-223.

⁴ Godefroi, E. F.; Van der Eijcken, *Patente US* 3,354,173 Nov. 21 de **1967**.



Esta reacción es un proceso altamente exotérmico y por lo tanto difícilmente controlable, que además origina gases tóxicos (óxidos nitrosos) lo que obliga a tomar medidas para aminorar los riesgos inherentes a la reacción además del empleo de sistemas eficientes de extracción de gases.

A principios de los años noventa, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica (EPA) se dio a la tarea de difundir la necesidad de “prevenir en lugar de reparar” el daño en el ambiente y fue así que se dio paso al nacimiento de la Química Verde (*Green Chemistry*), la cual surgió como respuesta a la demanda de procesos químicos que ocasionaran un menor daño al medio ambiente. Así, la Química Verde busca el diseño de productos o procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y producción de sustancias peligrosas. De esta manera, en vez de limitar el riesgo mediante el control en la exposición de productos químicos peligrosos, la química verde intenta reducir, y preferentemente eliminar la peligrosidad y así excluir la necesidad de controlar la exposición.

Siguiendo este fin, los promotores de la Química Verde abogan por el uso de materiales de partida de baja toxicidad y que no generen residuos tóxicos. En este contexto, uno de los agentes oxidantes que se consideran ideales para este fin es el peróxido de hidrógeno, el cual puede ser utilizado para llevar a cabo la oxidación de una gran variedad de grupos funcionales. Las ventajas en el uso de este oxidante son su casi nula toxicidad (en concentraciones menores al 60%), su bajo precio y la obtención de procesos sintéticos más limpios y ambientalmente amigables.

En el presente trabajo se logró desarrollar un proceso a nivel laboratorio para la síntesis de Metomidato y Etomidato, introduciendo una alternativa más segura y ambientalmente aceptable que la descrita en la literatura para la desulfuración de los correspondientes precursores 2-mercapto (**5a** y **5b**).



I. Introducción

Tomando en cuenta los principios de la química verde⁵, se desarrolló una metodología que emplea peróxido de hidrógeno en lugar de ácido nítrico como oxidante.

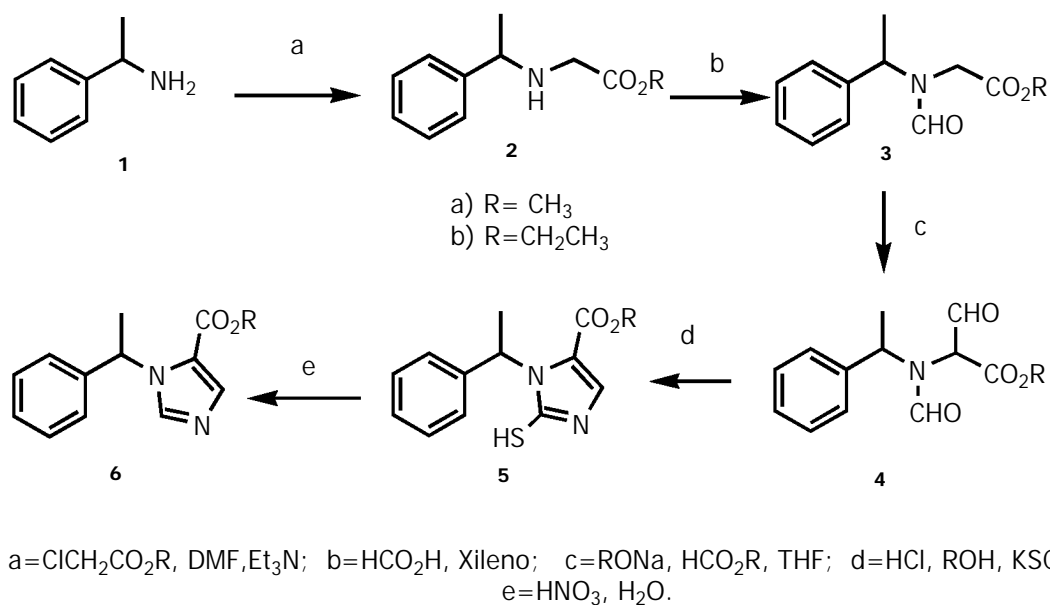


Figura 1. Ruta Sintética descrita para la obtención de Metomidato y Etomidato.³

⁵ Anastas, P.; Warnes J. *Teoría y Practica de la Química Verde*. New York : Oxford University Press, **1998**; disponible en línea en disponible en <http://academic.scranton.edu/faculty/CANNM1/introspan.html> accesado el 29 de Noviembre de 2004



II. MARCO TEÓRICO

A. IMIDAZOLES

El término imidazol se refiere a un anillo de 5 miembros que posee un nitrógeno ácido pirrólico (posición 1) y un nitrógeno básico piridínico (posición 3), lo que muestra la naturaleza anfotérica presente en este tipo de compuestos. Debido a lo anterior, los imidazoles pueden ser vistos cualitativamente como piridinas o como pirroles.⁶ (Figura 2).

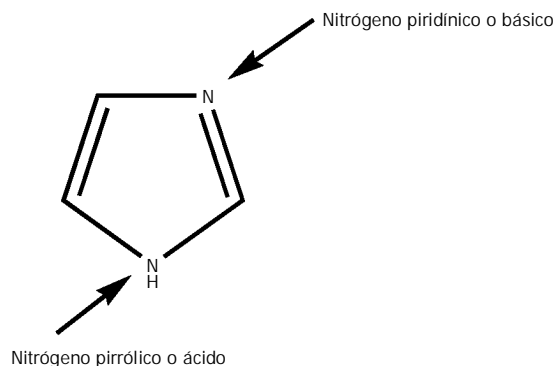


Figura 2. Estructura del imidazol mostrando su naturaleza anfotérica

El imidazol fue obtenido por primera vez en 1858 a partir del glioxal y amoníaco, por lo que fue llamado glioxalina. En la naturaleza los imidazoles se encuentran escasamente, sin embargo muchos de ellos son muy importantes para los sistemas vivos. Algunos ejemplos de imidazoles naturales son: histidina, vitamina B₁₂, biotina, y los alcaloides de la pilocarpina. Otros imidazoles son agentes terapéuticos muy útiles, como es el caso del metronidazol.

⁶ *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and uses of Heterocyclic compounds, Vol. 5 Parte 4A*, Editor Kevin T. Potts, Pergamon Press, Gran Bretaña, **1984**:375.



1. BASICIDAD EN LOS IMIDAZOLES

El imidazol es una base monoacídica que tiene la habilidad de formar sales cristalinas con ácidos. La naturaleza básica de los imidazoles es dada por el nitrógeno "piridínico".

La introducción de grupos metilo en el anillo imidazólico aumenta la basicidad, esto es explicable en términos de las propiedades del grupo metilo para desplazar la densidad electrónica hacia el nitrógeno piridínico.⁷

La adición de grupos electro-atrayentes, como fenilo y nitro, disminuye la fuerza básica del anillo imidazólico, aumentando su carácter ácido.

2. CARÁCTER ÁCIDO

Con la adición de algunas bases, los imidazoles exhiben propiedades débilmente ácidas. Forman sales con metales, como se muestra en la Figura 3. La naturaleza ácida del imidazol depende de la presencia de sustituyentes en el nitrógeno pirrólico.

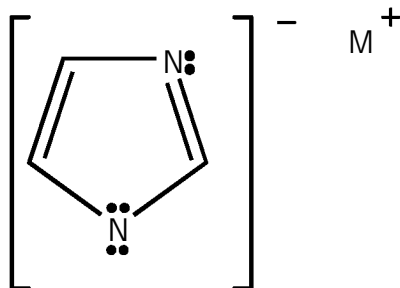


Figura 3. Formación de sales con metales

⁷ *The Chemistry of Heterocyclic compounds a series of monographs. Imidazole and its derivatives* Part. 1, Vol. 6, Editors Weissberger A., Hofmann K., Interscience Publishers Inc., New York, **1953**: 13-14, 33.



La presencia de sustituyentes alquilo en el anillo imidazólico incrementa la fuerza básica de la molécula y la introducción de un grupo fenilo aumenta el carácter ácido del imidazol, ya que el grupo fenilo actúa como grupo electrofílico, lo que permite su intervención en la resonancia con el anillo imidazólico.⁸ (Figura 4)

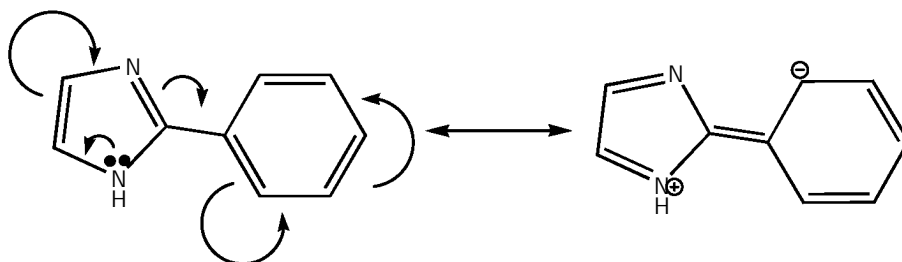


Figura 4. Efecto de la presencia de grupos fenilo en el anillo de imidazol

El tautomerismo no se presenta en imidazoles *N*-alquilados porque el hidrógeno ácido ha sido remplazado.

3. METODOS DE SÍNTESIS

La primera síntesis de imidazol fue desarrollada en 1858 por Debus.⁹ Con un proceso similar a la síntesis de la lophina, a partir de amoníaco, glicoxal y formaldehído, Debus obtiene un nuevo compuesto, la glicoxalina (Figura 5).

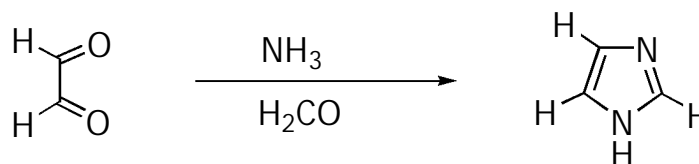


Figura 5. Síntesis reportada por Debus⁹

⁸ Elderfield R.C. *Heterocyclic Compounds Vol. 5*, Ed. Jhon Wiley and Sons, Inc., USA, **1957**: 202

⁹ Debus, H. *Ann.*, **1858**, 107:199.



Treinta años más tarde, de forma simultánea, Japp⁷ y Radziszewski⁷ modificaron el proceso de Debus, obteniendo imidazoles 2-alkilsustituidos.

Mediante esta modificación, utilizando un α -cetoaldehído se obtienen imidazoles monosustituidos en posición 2, 4 ó 5 (Figura 6).

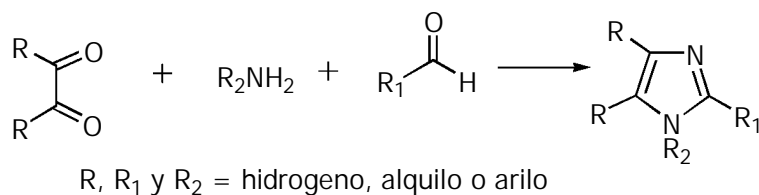


Figura 6. Síntesis de Japp⁷ y Radziszewski⁷

Hoy en día no existe un método general, de aplicación amplia, para la síntesis del anillo imidazólico, pero se utilizan diversas reacciones de ciclación para producir imidazoles sustituidos de manera específica, algunos de los cuales son:

Método de Weidenhagen⁸

El proceso se realiza entre una aciloína y un aldehído, calentados con hidróxido de amonio al 25% en presencia de acetato cúprico. Las sales cúpricas oxidan la aciloína hasta un compuesto dicarbonílico, que reacciona con amoníaco y un aldehído para formar el imidazol como sal de cobre. Para liberar el producto, la sal de cobre es tratada con sulfuro de hidrógeno (Figura 7).

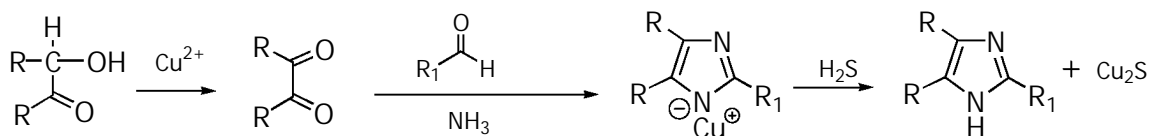


Figura 7. Método de Weidenhagen⁸



Método de Davidson, Weiss and Gelling⁷

Este método se basa en la reacción de las aciloinas con ácidos orgánicos en presencia de sales de amoníaco para formar imidazoles (Figura 8). La aciloina puede ser reemplazada con α -aminocetonas, α -hidroxicetonas, acetoaldehídos, dicetonas y α -clorocetonas, para obtener imidazoles 4 ó 5 sustituidos.

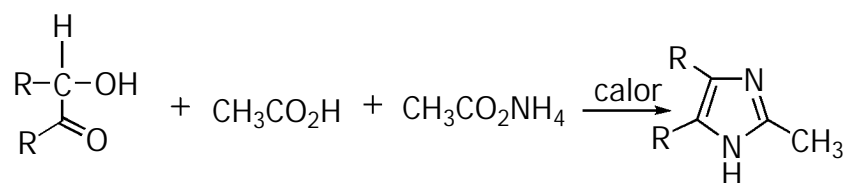


Figura 8. Método de Davidson, Weiss and Gelling⁷

Método de Maquene⁸

Este método es considerado como una modificación al proceso de Debus, en el cual el ácido dinitrotartárico es tratado con hidróxido de amonio y un aldehído. Maquene sugiere que el ácido α,β -dicetosuccínico es un intermediario de esta reacción. (Figura 9).

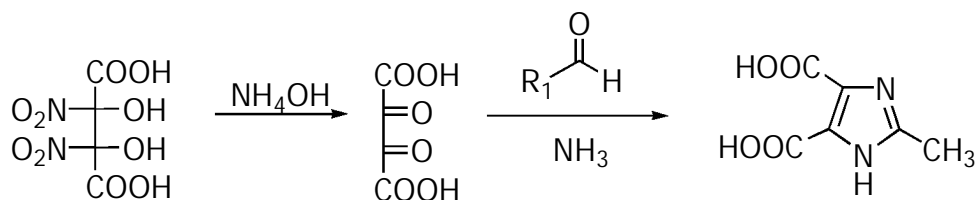


Figura 9. Método de Maquene⁸



Método de Wallace⁸

Se lleva a cabo a partir de *N,N*-dialquioxamidas y pentacloruro de fósforo para obtener 5-cloroimidazoles. El cloro puede ser reducido con ácido yodhídrico para obtener *N*-alquilimidazoles. (Figura 10).

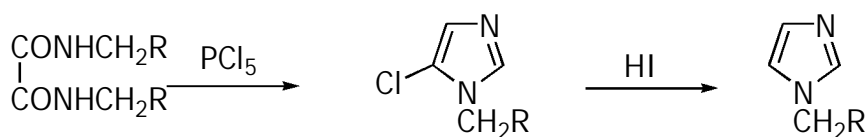


Figura 10. Método de Wallace⁸

Método de Hantzsch⁷

Involucra una α -halocetona con clorhidrato de amidina en presencia de hidróxido de sodio. Se obtienen imidazoles 2,4-alquilados (Figura 11).

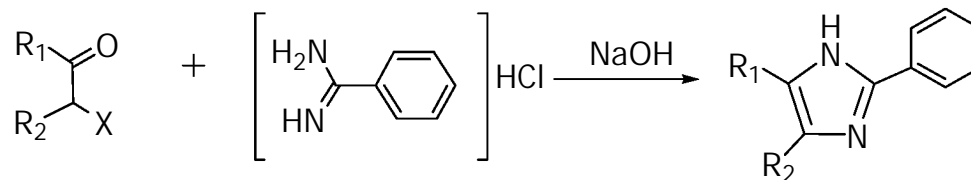


Figura 11. Método de Hantzsch⁷

Síntesis a partir de α -aminonitrilos y aldehídos⁸

La reacción entre aldehídos y α -aminonitrilos procede rápidamente, pero es restringida para la preparación de imidazoles 2,4-disustituidos (Figura 12).

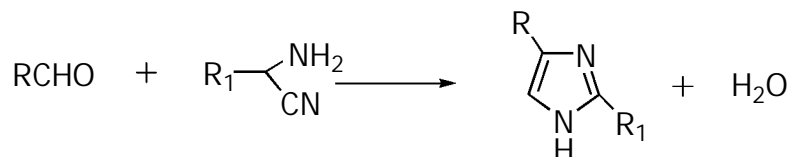


Figura 12. Síntesis con α -aminonitrilos y aldehídos⁸

Síntesis de 2,4,5-triarilimidazoles⁸

Mediante la reacción de aldehídos aromáticos con amoníaco (Figura 13).

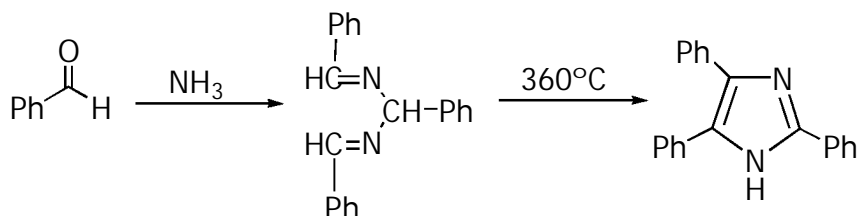


Figura 13. Síntesis de 2,4,5-triarilimidazoles⁸

Síntesis de Brederick¹⁰

En la que una α -aminocetona o una α -halocetona se calienta con un exceso de formamida en presencia de ácidos orgánicos para obtener imidazoles 4 ó 5 sustituidos (Figura 14).

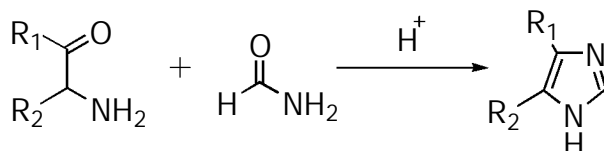


Figura 14. Síntesis de Brederick¹⁰

¹⁰ Brederick, R. Gompeer, H. N en *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Editor Foerst W. Ed Nueva York: Academic Press, 1964:241.



Método de Marckwald^{6,7,8,11}

Se lleva mediante la reacción de α -aminocetonas o α -aminoaldehídos con tiocianato de potasio o alquilisotiocianatos para obtener 2-mercaptoimidazoles (Figura 15). El grupo tiol es fácilmente oxidado con una gran variedad de oxidantes (Anexo 1).

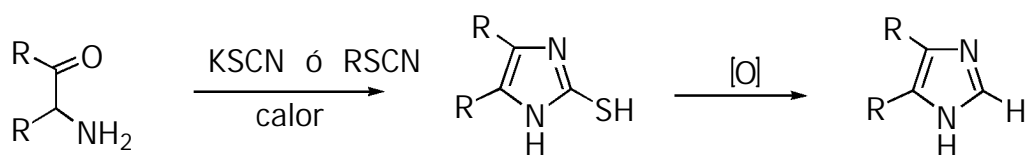


Figura 15. Método de Marckwald^{6,7,8,11}

Método de Windaus y Knoop⁷

La reacción se realiza a partir de D-glucosa, hidróxido de zinc y amoníaco. (Figura 16).

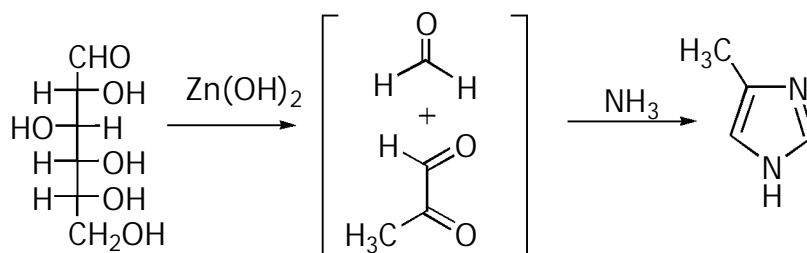


Figura 16. Método de Windaus y Knoop⁷

Método a partir de oxazoles⁷

Un oxazol es tratado con amoníaco a 220-230°C por espacio de 60 h para obtener imidazoles 2,4-sustituídos (Figura 17).

¹¹ Marckwald, W., *Ber.*, **1892**, 25: 2354.

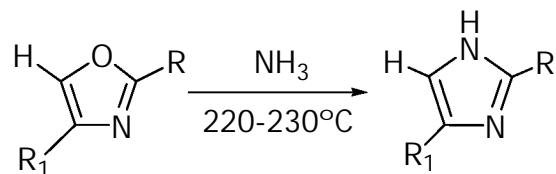


Figura 17. Método a partir de oxazoles⁷

Método de Robinson-Gabriel⁷

Es la síntesis de imidazoles a partir de un compuesto 1,4-dicarbonílico con acetato de amonio y ácido acético (Figura 18).

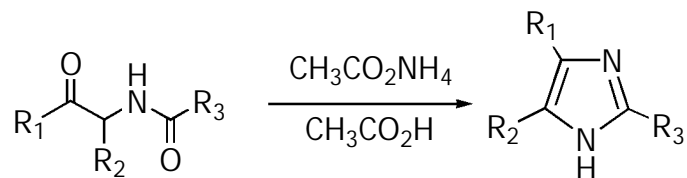


Figura 18. Método de Robinson-Gabriel⁷

Además de los descritos anteriormente, se han reportado diversos métodos para la síntesis de imidazoles sustituidos.¹²

¹² Grimmett M.R. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and uses of Heterocyclic Compounds, Vol. 5 Parte 4A*, Editor Kevin T. Potts, Pergamon Press, Gran Bretaña, **1984**:457-496.



B. ANESTESIA

1. DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE LA ANESTESIA GENERAL

El nombre anestesia deriva del vocablo griego "a aisthesis", siendo su definición la privación total o parcial de la sensibilidad, producida por causas patológicas o provocadas con alguna finalidad.

La anestesia general se puede definir como un estado funcional alterado que se caracteriza por pérdida de la conciencia, analgesia de cuerpo completo, amnesia y cierto grado de relajación muscular, producida de forma reversible por la presencia de determinado fármaco en el cerebro¹³.

Con la anestesia general se trata de realizar manipulaciones quirúrgicas de muy diversa índole con la mínima molestia para el paciente. Es fundamental que la anestesia consiga los siguientes efectos:

- insensibilidad al dolor
- pérdida de los reflejos que perturban la intervención o suponen riesgo para el paciente; estos reflejos son de carácter tanto somático como vegetativo.
- amnesia completa
- relajación de la musculatura esquelética que puede llegar a parálisis completa.
- pérdida de conciencia.

De todos estos efectos, son esenciales la analgesia, la pérdida de reflejos y la relajación muscular. Un anestésico general potente es capaz de conseguir todos estos efectos si se administra a una dosis suficiente; pero es preciso tener en cuenta que cada uno de estos efectos se origina en localizaciones distintas del

¹³ **Anestesia General** (en línea disponible en: http://anestesiaweb.ens.uabc.mx/residentes/anestesia_general.htm accesado el 19 de julio de 2003).



II. Marco Teórico

SNC, y que son funciones que se deprimen con concentraciones diferentes de un mismo anestésico.

En consecuencia, para obtener todos los efectos en grado óptimo y con un solo anestésico, se requeriría una concentración tan elevada que supondría un riesgo excesivo de provocar depresión de centros bulbares esenciales, de la presión arterial o del ritmo cardiaco. Por esto, en la actualidad se aplican simultáneamente o secuencialmente fármacos que de forma individual, alcanzan uno o varios de esos objetivos.

En la medicina veterinaria la anestesia tiene un amplio uso en todo tipo de animales, su principal objetivo es aliviar el dolor y producir la relajación para el acto quirúrgico.¹⁴ Es utilizada sobre los animales para una amplia variedad de procedimientos: sujeción, exámenes, cirugía, control de ataques convulsivos, eutanasia y sacrificio humanitario en animales de abasto.

2. FASES DE LA ANESTESIA GENERAL

Para conseguir el estado de anestesia general se debe proceder a una hipnosis del paciente con ciertos fármacos, denominados hipnóticos, (para provocar la desconexión del individuo con el medio que le rodea) que pueden ser inhalatorios, intramusculares o intravenosos.

Fase I. Estado de analgesia o movimiento voluntario. La analgesia perdura desde la inducción hasta la inconsciencia. No afecta las funciones reflejas. No es útil para llevar a cabo cirugía, excepto en el caso de óxido nitroso. En el caso de los barbitúricos, dosis muy bajas aumentan la captación al dolor. Este efecto desaparece al aumentar la dosis.

¹⁴ Ametller E. *Educación quirúrgica gráfica*. México: UNAM, 1982: 11.



Fase II. Estado de delirio o movimiento involuntario. Se caracteriza por la pérdida de control sobre la actividad voluntaria. Hay muchos movimientos involuntarios: micción, taquicardia e hipertensión. Esta fase es de peligro para el paciente y el médico. Las pupilas están dilatadas y aumenta la frecuencia cardiaca. (En anestesia veterinaria, además de los movimientos involuntarios nombrados, también se presentan: defecación, vómito, chillidos, deglución y salivación)

Fase III. Estado de anestesia quirúrgica. Cesa la hiperactividad; la respiración se torna rítmica y está regulada por los músculos intercostales y el diafragma; se pierden los reflejos conjuntival, laríngeo y faríngeo. Se efectúa la relajación muscular por la acción que el anestésico ejerce sobre los centros espinales. También se le conoce como fase de mantenimiento, ya que suele coincidir con la intervención.

Se administran, generalmente, una serie de fármacos hipnóticos (intravenosos y/o inhalatorios), relajantes y analgésicos que mantienen al paciente anestesiado. Si toda la intervención se desarrolla con fármacos intravenosos se considera que es una anestesia total intravenosa (ATIV).

Al término de esta fase sobreviene la etapa de despertar que consiste, fundamentalmente, en la supresión de los fármacos anestésicos, recuperando la conciencia del paciente. Esta recuperación varía según la eliminación del fármaco por el paciente.

Fase IV. Estado de parálisis medular. Esta es la fase a la cual no se desea llegar, ya que ello es consecuencia de un mal estudio previo del paciente y sus dosis por parte del anesthesiólogo, en esta fase se presentan los siguientes efectos: paro respiratorio, midriasis marcada, hipotermia marcada con sudoración fría, taquicardia e hipotensión, hemoconcentración, pérdida del



II. Marco Teórico

reflejo anal y vesical y sobreviene la muerte si no se toman medidas de emergencia.

3. HIPNÓTICOS

Los hipnóticos son medicamentos que causan una pérdida parcial o total de la conciencia parecida al sueño normal y profundo. No producen analgesia, aunque sí impercepción transitoria al dolor. Sin embargo, no son aptos para procedimientos quirúrgicos, pues es posible adquirir conciencia después de varios estímulos.¹⁵ Dentro de este grupo se incluyen sedantes, analgésicos y anestésicos.

Son depresores no selectivos del sistema nervioso central y pertenecen a una categoría de fármacos que retardan la función normal del cerebro. La mayoría actúan en el cerebro afectando al neurotransmisor del ácido gamma-aminobutírico,¹⁶ (GABA) disminuyendo la actividad del cerebro, aumentando la actividad del GABA y produciendo un efecto soñoliento o de calma. En dosis más altas, algunos depresores del SNC se pueden utilizar como anestésicos generales.

Los hipnóticos sedantes constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que difieren en su estructura y sin embargo, tienen efectos muy similares. Se administran por vía oral o intravenosa y dependiendo de la dosis, producen diferentes efectos. Dosis bajas disminuyen la intranquilidad, la tensión emocional y la ansiedad sin mermar notoriamente la percepción sensorial y el estado de alerta; dosis medias provocan calma o somnolencia (sedación); dosis altas, sueño (hipnosis farmacológica) y dosis mayores producen inconsciencia, anestesia quirúrgica, coma y depresión fatal en las funciones respiratoria y cardiaca.

¹⁵ Fuentes V. Farmacología y terapéutica veterinarias. México: Interamericana, **1985**: 283-293.

¹⁶ Tantelíal L., Kosek P., Mody I., Macluer M. B. *Anesthesiology*, **1993**, 78:757.



En veterinaria son fármacos usados para deprimir moderadamente el SNC en los animales, a fin de disminuir su respuesta ante los estímulos (dolor, picazón, en exámenes rectales o vaginales o bien para facilitar la sujeción aplicada por el veterinario). Los hipnóticos no anulan el dolor, pero entorpecen su percepción. En pequeñas dosis producen generalmente acción sedante, de tal manera que se utilizan para tranquilizar a animales excitados.

La mayoría de los hipnóticos tienen poco efecto sobre la circulación, respiración y el metabolismo cuando se administran en dosis adecuadas.

C. METOMIDATO

El Metomidato (**6a**), éster metílico del ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico, es un derivado del imidazol, anestésico e hipnótico no barbitúrico de rápida y corta duración, relajante muscular, recomendado para la anestesia en aves de presa¹⁷ y peces; hipnótico de corta duración y relajante muscular, para cerdos. Se comercializa como mezcla racémica, en forma de clorhidrato de metomidato, en solución inyectable, bajo el nombre de Hypnodyl ó Hipnomidate.

La dosis de metomidato varía entre especies, desde 8.8 mg/Kg hasta 16 mg/Kg. Se han producido algunos casos de muerte tras el empleo repetido de dosis de 10 mg/Kg y superiores; no debe usarse 3 horas antes del sacrificio de animales destinados para el consumo humano.

El Metomidato induce sueño sin narcosis con neuroleptoanalgesia¹⁸ en animales previamente medicados. Se administra intramuscularmente en aves, peritonealmente e intravenosamente en cerdos, peces, y mamíferos.

¹⁷ a) Cooper J.E *Vet Rec*, **1970**, 87:751 .

b) Cadle and Martín; *Vet Rec.*, **1976**, 98 :91.

¹⁸ *Prontuario de Especialidades Farmaceuticas Veterinarias* 15va edición, Rosentein R. Editor, México **1995**: 478,525.



Provoca somnolencia profunda con duración de 20 a 60 minutos sin efecto analgésico. En combinación con otros fármacos como la azaperona¹⁹ produce anestesia general que permite casi todas las intervenciones quirúrgicas, la duración de la anestesia oscila entre 70 y 165 minutos. En las aves, no se deben administrar otros fármacos junto con metomidato; en ocasiones el mantenimiento de la anestesia puede requerir el uso suplementario de un anestésico por inhalación. En cerdos, no debe utilizarse como anestésico sin premedicación con tranquilizantes. Hoy en día farmacológicamente es usado en: caza de avestruces, anestesia general en peces (peces exóticos^{20,21}), en medicina humana como trazador radioactivo para tumores corticales²² y eutanasia para animales de experimentación.²³

D. ETOMIDATO

El Etomidato (**6b**), éster etílico del ácido 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico, se introdujo para uso clínico en humanos en 1972. Se utiliza en su forma enantiopura, ya que el isómero (*R*) es el de mayor actividad (17 veces) con respecto a su isómero (*S*)²⁴ su estructura se muestra en la Figura 19.

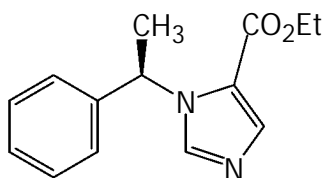


Figura 19. Estructura del Etomidato

¹⁹ Gomy J.L. *Revue Med Vet.*, **1992**, 123:923.

²⁰ Heasman, M., O'Connor W, *Aquaculture*, **1995**, 131: 231.

²¹ Massee K., Rust M., *Aquaculture*, **1995**, 134:351.

²² Bergström M; Bonasera T, *J Nuc Med.*, **1998**, 39:982.

²³ Banister K, M.D.; Baumans V. M.D; *Lab. Animal*, **1977**, 31:1.

²⁴ Tomlin S.; Jenkins A. *Anesthesiology*, **1998**, 88: 708.



II. Marco Teórico

Es una base débil soluble en solución acuosa a un pH < 3, sin embargo su núcleo imidazólico es el responsable de que a pH fisiológico sea altamente liposoluble. Es insoluble en agua, por lo que se utiliza como vehículo el propilenglicol para poder ser administrado.

El Etomidato es un hipnótico de corta y rápida acción, indicado para la inducción de la anestesia endovenosa o por inhalación. Es un fármaco de amplio uso en la cirugía corta o ambulatoria y en pacientes con enfermedades coronarias o cardiacas, debido a sus propiedades:

- Estabilidad hemodinámica
- Mínima depresión respiratoria
- Protección a la isquemia (disminución o detención total de la circulación arterial en una parte del organismo) cerebral
- Protección a la isquemia miocárdica
- Recuperación rápida
- Alto margen de seguridad
- Mínimo efecto acumulativo

El mecanismo o mecanismos por los que el Etomidato produce hipnosis en el SNC no son conocidos con seguridad; sólo se sabe que aumenta las vías inhibitorias del GABA en el SNC. Debido a su capacidad de disminuir la presión intracraneal, se usa como agente inductor en los procedimientos neuroquirúrgicos. Es también útil para procedimientos breves como la terapia electroconvulsiva y para dar anestesia durante la inyección del bloqueo retrobulbar. También se usa en: enfermedad respiratoria, hipertensión craneal, pacientes politraumatizados, trauma craneoencefálico, trauma espinal, falla renal, falla hepática, cirugía intraocular y pacientes predispuestos a hipertermia maligna.



II. Marco Teórico

No se usa para la sedación prolongada o anestesia debido a la supresión corticoadrenal. No hay información adecuada para las dosis pediátricas apropiadas, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes.²⁵

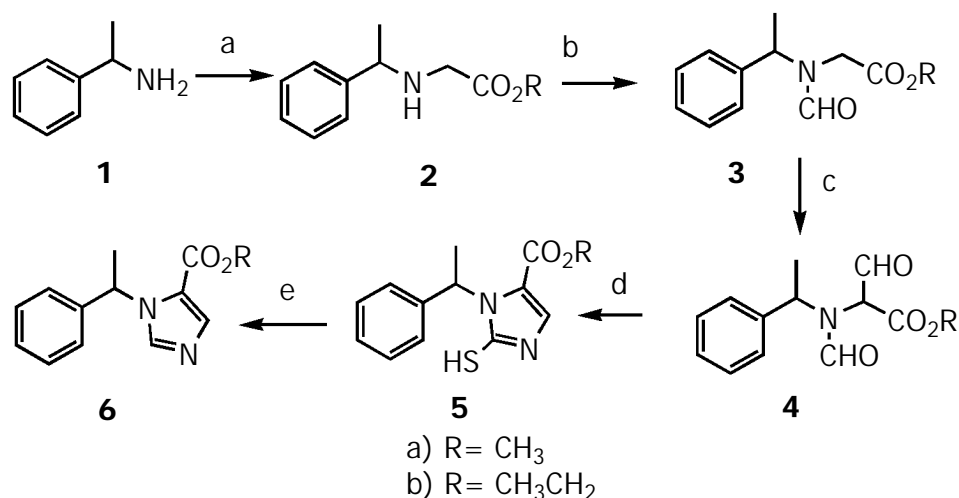
Puede producir movimientos de los ojos y mioclonias. Se asocia con una incidencia alta (del 30-40% en algunos estudios) de náuseas y vómitos. Produce dolor en el punto de inyección IV, su incidencia depende de la dosis, del ritmo de la inyección, del tamaño de la vena y de la premedicación. Se ha informado de incidencias de tromboflebitis debido a su uso.

²⁵ Zuñiga A.E., Tesis Licenciatura, UNAM, México: **1987**.



E. SÍNTESIS REPORTADAS DE METOMIDATO Y ETOMIDATO

1964. Godefroi y colaboradores reportaron la preparación y actividad hipnótico-anestésica de una serie de ésteres de ácidos 1-arilalquilimidazol-5-carboxílicos, entre los que figuran Metomidato y Etomidato, a partir de la feniletilamina racémica. Así mismo, patentaron sus hallazgos para la empresa Janssen Pharmaceutica.^{3,4,26,27,,28} (Figura 20).



a=CICH₂CO₂R, DMF, Et₃N; b=HCO₂H, Xileno; c=RONa, HCO₂R, THF;
d=KSCN, HCl, ROH, H₂O; e=HNO₃, H₂O.

Figura 20. Proceso de síntesis patentado por Godefroi^{3, 4, 26, 27, 28}

1976. Roevens y colaboradores^{29,30a,30b} patentan, también para Janssen, un proceso alternativo que involucra, como materia prima, el *N*-(1-feniletil)-aminoacetonitrilo para la obtención de Metomidato y Etomidato, así como la resolución y racemización del etomidato con (*R*)-feniletilamina (Figura 21).

²⁶ Godefroi, Janssen, Van der Eycken, Van Heertum and Niemegeers *Patente Belg.* 662473, Janssen Pharmaceutica, **1964** en *CAS* **1966**, 65:3886b.

²⁷ Godefroi *Patente Belga.* 662474, Janssen Pharmaceutica, **1964** en *CAS* **1966**, 65:8921e.

²⁸ Godefroi *Patente US* 3336326, Janssen Pharmaceutica, **1967**.

²⁹ Roevens L., Heykants J., Helsen W., *Patente US* 3991072, **1976**.

³⁰ a) Roevens L., Heykants J., Helsen W., *Patente US* 4038286, **1977**. b) Roevens L., Heykants J., Helsen W. *Patente Ger. Offen.* 2609573, **1976**, en *CAS* **1976**, 85:192739x.

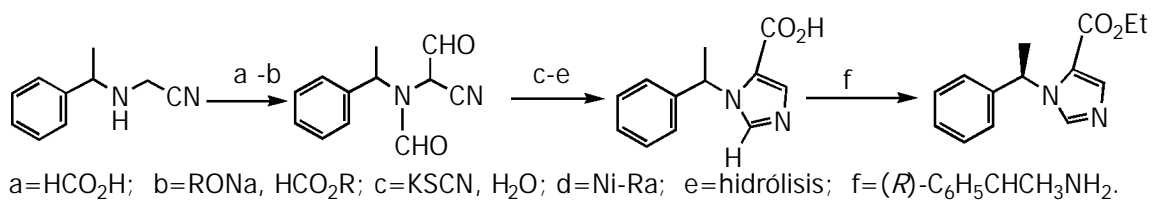


Figura 21 Ruta Sintética descrita por Roevens^{29, 30a,30b}

1978. Científicos de la URSS, describen la síntesis y farmacología de los enantiómeros del Etomidato y algunos análogos, partiendo de ambos enantiómeros de la α-feniletilamina^{31,32}

1982-1984. Científicos de la Republica Federal Alemana patentan la síntesis de Metomidato, Etomidato y sus análogos, describiendo un proceso similar al descrito por Godefroi y una resolución con (R)-feniletilamina parecida al trabajo de Roevens.^{33,34,35}

1995. En una publicación de la República Popular China, se describe una modificación del proceso de obtención del Metomidato empleando tolueno como disolvente.³⁶

³¹ Kuznetsova, E.A., Sinyagina, E.D., Burov, Y.V. *Khim.-Farm. Zh.*, **1978**, 12:53 en *CAS 1978*, 88:190681k.

³² Kuznetsova, E.A., Sinyagina, E.D., Burov, Y.V. *Khim.-Farm. Zh.*, **1978**, 12:69 en *CAS 1978*, 89:16705g.

³³ Kazmirowski, H., Knoll, Manfred, Gottfried, *Patente DD 0151626*, **1981** en *CAS 1982*, 96:181285x.

³⁴ Kazmirowski, H., Knoll, Manfred, Gottfried, *Patente DD 205683*, **1984** en *CAS 1984*, 101:90960u.

³⁵ Kazmirowski, H., Knoll, Manfred, Gottfried, *Patente DD 215780*, **1984** en *CAS 1985*, 103:196081q.

³⁶ Zhu X., Dong Z., *Zhongguo Yiyao Gongyiy Zazhi*, **1994**, 25:246 en *CAS 1995*, 122:55952e.



F. DESULFURACIÓN OXIDATIVA

Como se ilustra en la Figura 22 la oxidación de sulfuros puede dar lugar a compuestos con diferentes estados de oxidación del átomo de azufre.

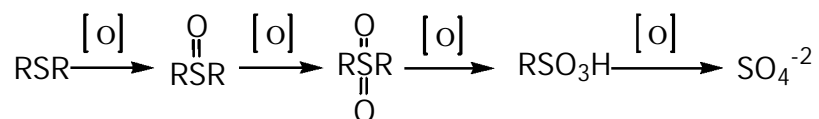


Figura 22. Oxidación del grupo sulfuro.

El proceso, dependiendo del tipo de oxidante y de las condiciones de reacción, puede dar lugar a sulfóxidos, sulfonas, ácidos sulfónicos e incluso hasta sulfatos. Se suelen formar disulfuros como productos secundarios. La mayor parte de los métodos reportados para la oxidación de sulfuros son aplicables a la oxidación de tioles.

La oxidación de tioles conduce al ácido sulfínico inestable, que lleva al correspondiente compuesto desulfurado, por lo que se le conoce como desulfuración oxidativa³⁷ (Figura 23).

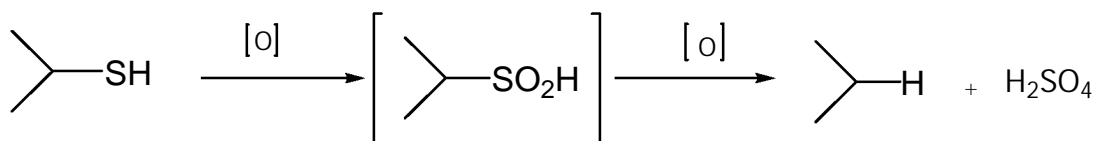


Figura 23 Oxidación del grupo tiol.

³⁷ Fieser, L. F.; Fieser, F. *Reagents for Organic Synthesis*. New York: Wiley, 1967:734.



En la Tabla 1 (Anexo 1) se resumen los principales agentes desulfurantes para grupos sulfuro y tiol.

1. DESULFURACIÓN OXIDATIVA CON ÁCIDO NITRICO

El ácido nítrico es un líquido incoloro o amarillo pálido, de olor sofocante. Es soluble en agua, generando calor. No es combustible, pero puede acelerar el quemado de materiales combustibles y causar ignición. Es corrosivo de metales y tejidos. Cuando contiene NO_2 disuelto se conoce como ácido nítrico fumante y su color es café-rojizo. Tiene un punto de ebullición de 86°C y punto de fusión de -42°C .

Se descompone con cierta facilidad, generando óxidos de nitrógeno. Reacciona con álcalis, óxidos y sustancias básicas, generando sales.³⁸ Por ser un fuerte oxidante, su contacto con material combustible hace que se incremente el riesgo de fuego o incluso explosión. Con agentes reductores poderosos, también hace explosión.

Entre los inconvenientes del ácido nítrico como oxidante se encuentra su alta reactividad y la gran cantidad de gases tóxicos que genera (óxidos de nitrógeno), razón por la que pertenece a la lista de sustancias reguladas por la EPA.

El ácido nítrico es empleado para la oxidación de una gran variedad de grupos funcionales.³⁹ La oxidación de tioles con ácido nítrico es generalmente utilizada en síntesis orgánica para eliminar el grupo mercapto, aunque también ha sido empleada para la preparación de ácidos sulfónicos.³⁷ Su mecanismo de reacción⁴⁰ se muestra en la Figura 24.

³⁸ **Hoja de seguridad Ácido Nítrico** (en línea disponible en: <http://www.fquim.unam.mx/sitio/uploads/pdfs/hoja6.pdf> accesado el 13 de julio del 2003).

³⁹ March J., Smith M. *March's Advanced Organic Chemistry* 5th. Edición. USA: Wiley Interscience Publication **2001**: 1540.

⁴⁰ Chang J., Woong Lee K., Nam D., Kim W. and Shin H. *Organic Process Research & Development*, **2002**, 6:674-676.

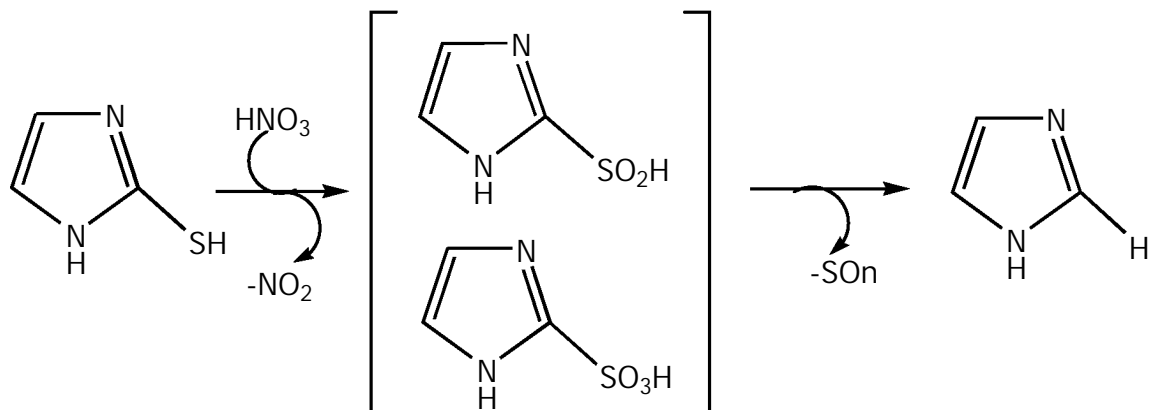


Figura 24. Mecanismo de reacción en la oxidación del grupo sulfuro con ácido nítrico.⁴⁰

En 1865 Mäcker⁴¹ describió la oxidación de un sulfuro a sulfóxido con ácido nítrico. En 1892, Marckwald¹¹ describió por primera vez el empleo de ácido nítrico diluido para el reemplazo de un grupo tiol por hidrógeno en imidazoles. A partir de ese momento el uso del ácido nítrico a varias concentraciones fue ampliamente extendido para llevar a cabo la oxidación de grupos sulfuro y la desulfuración oxidativa de tioles, sin embargo, la reacción se llevaba a cabo en un tiempo muy largo.

No fue sino hasta 1949 que se utilizó por vez primera un catalizador para acelerar la oxidación con HNO_3 ⁴², con lo que se permitió disminuir en muchos casos los productos secundarios (disulfuros) que mermaban los rendimientos de la reacción. El catalizador más ampliamente usado para la desulfuración oxidativa de tioles es el nitrito de sodio.

⁴¹ Mäcker C. *Ann.*, **1865**, 136:891.

⁴² Jones R G. *Journal of American Chemical Society*, **1949**, 71:644.



Debido a que el ácido nítrico libera óxidos de nitrógeno tóxicos al ser sometido a calentamiento, y que la oxidación de tioles es una reacción altamente exotérmica, la desulfuración oxidativa es un proceso que conlleva grandes riesgos ambientales y de seguridad.

2. DESULFURACIÓN OXIDATIVA CON PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

El peróxido de hidrógeno es un líquido incoloro, inestable que se comercializa en soluciones acuosas que van desde el 3% hasta el 90%. Es ligeramente ácido, dependiendo de la concentración a la cual se encuentre, a mayor concentración de peróxido de hidrógeno menor será su comportamiento ácido. Tiene un comportamiento muy interesante, ya que puede actuar como oxidante o como reductor, dependiendo del pH del medio en el que se encuentre. En solución ácida con oxidantes fuertes se comporta como reductor. En solución alcalina, es un oxidante energético. (Figura 25).

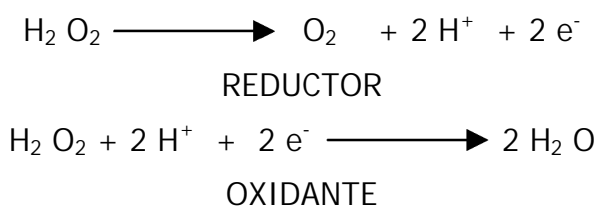


Figura 25. Comportamiento de óxido-reducción del peróxido de hidrógeno

Entre las ventajas del empleo del peróxido de hidrógeno como oxidante, las más importantes son su fácil manejo, bajo precio, alta eficiencia y su inocuidad ambiental, por lo que se le considera un "Oxidante Verde". Esto último lo ha convertido en una de las sustancias más aceptadas para procesos químicos industriales. Los riesgos inherentes al empleo de esta sustancia son:



- a) descomposición a oxígeno y agua con desprendimiento de calor,
- b) generación de presión debido al desprendimiento de oxígeno,
- c) descomposición debida a contaminación,
- d) formación de mezclas explosivas con compuestos orgánicos,
- e) formación de mezclas explosivas en fase gaseosa.

Su empleo, almacenamiento y transportación es relativamente seguro en concentraciones menores a 60%.⁴³

En la actualidad, el peróxido de hidrógeno es empleado en numerosos procesos industriales que involucran la oxidación de compuestos orgánicos, como por ejemplo: epoxidación de alquenos, hidroxilación de olefinas, oxidación de alcoholes, oxidación de compuestos carbonílicos, oxidación de compuestos organo-nitrogenados, oxidación de compuestos organo-sulfurados,^{44,45} halogenación y preparación de hidroxiquinonas.^{35,38}

El uso del peróxido de hidrógeno en reacciones de desulfuración oxidativa se basa en su capacidad de oxidar tioles hasta sulfato a bajas temperaturas. La velocidad de estas reacciones depende de las características estructurales del tiol, como se observa en la Figura 26



Figura 26. Orden de reactividad de grupos tiol.

⁴³ Jones C.W. in *Applications of Hydrogen peroxide and derivatives*. Editor Clark J. Reino Unido: The Royal Society in Chemistry **1999**: 14-35, 146-147.

⁴⁴ D'amico, J.J.; Bartram, T.W., *Journal Organic Chemistry*, **1960**, *25*: 1336.

⁴⁵ Sato K., Hyodo M. Auki M., *Tetrahedron*, **2001**, *57*:2469-2476.



En 1908, Hinsberg⁴⁶ reportó por primera vez la oxidación de grupos sulfuro a sulfóxido con peróxido de hidrógeno al 30% con tiempos de reacción largos a temperatura ambiente.

En los años siguientes, variados fueron los estudios de la oxidación de grupos sulfuro con peróxido de hidrogeno para obtener un método fácil, limpio y que diera buenos rendimientos.

En 1941 Buchman, Reims y Sargent⁴⁷ publicaron un artículo en el que discuten la aplicación del peróxido de hidrógeno en la desulfuración oxidativa de mercaptotiazoles y el papel del ácido clorhídrico como promotor de la reacción. Basándose en estudios previos,⁴⁸ desarrollaron condiciones de reacción para un método eficiente de desulfuración oxidativa, aminorando la generación del producto lateral, disulfuro. Sin embargo, la reacción requería de altas temperaturas y cantidades importantes de ácido clorhídrico, los rendimientos no eran muy buenos y la reacción podía tardar varios días.

En el año de 1963 se publicaron los primeros trabajos relacionados con el empleo de catalizadores en esta reacción, con lo que se pudo disminuir considerablemente el tiempo de reacción, aumentar los rendimientos y permitir llevar acabo la reacción a temperatura ambiente.⁴⁹ Estos catalizadores son sales de vanadio, molibdeno y tungsteno, y siguen siendo usados para este tipo de reacciones, en ocasiones como complejos metálicos, mucho más sofisticados y selectivos pero también costosos.

Chang y colaboradores⁴⁰ proponen un mecanismo de reacción que involucra el consumo de tres equivalentes de peróxido de hidrógeno, como se observa en la Figura 27.

⁴⁶ Hinsberg O. *Ber.*, **1908**, 41:2836.

⁴⁷ Buchman, E. R.; Reims, A.O.; Sargent, H., *Journal Organic Chemistry*, **1941**, 6: 764.

⁴⁸ Ochiai and Nagasawa *J.Pharm.Soc.Japan*, **1939**, 59:43.

⁴⁹ Schultz H., Freyermuth H., Buc S. *J.Org.Chem.*, **1963**, 28:1140.

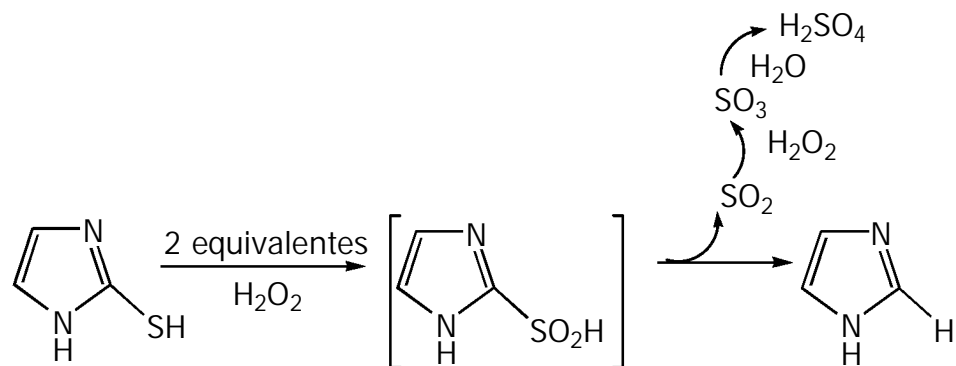


Figura 27. Posible mecanismo de oxidación del grupo mercapto ó tiol con peróxido de hidrogeno.⁴⁰



G. QUIMICA VERDE

1. ANTECEDENTES

Se puede considerar que los problemas de contaminación ambiental empiezan a ser evidentes a partir de la llamada revolución industrial, donde un cambio en la manera de producción provoca un aumento explosivo en la actividad industrial, en la población, y en la fabricación en serie de productos para el bienestar de los humanos, dando lugar a la generación de grandes volúmenes de materiales de desecho. El destino de estos materiales ha provocado en el transcurso del tiempo los problemas de contaminación ambiental que distinguen a la sociedad moderna.⁵⁰

Fue en la década de los setenta cuando se le empezó a dar importancia al medio ambiente. Poco a poco las sociedades civiles y los gobiernos manifestaron, en mayor o menor grado, lo que se podría denominar una conciencia ecológica, sobre todo desde el momento en que se empiezan a presentar daños irreversibles y generalizados en la población o en el medio ambiente, es decir, cuando el costo social y económico de la contaminación se vuelve comparable a otros factores del desarrollo.

A partir de entonces se buscaron estrategias destinadas a controlar la contaminación, las cuales han pasado por distintas etapas. Inicialmente se consideró suficiente diluir los contaminantes presentes en efluentes y/o residuos hasta llegar a las concentraciones exigidas por la legislación. Pero el continuo crecimiento (tanto en cantidad como en variedad) de contaminantes liberados al medio ambiente, la necesidad creciente de controlar mejor esta liberación y la presión ejercida por los movimientos ambientalistas hicieron necesario tratar los

⁵⁰ Ruiz S. M.E, Cruz N. X., González O.E. *Educación Química*, **1992**, 3:71-73. a) Disponible en línea en <http://www.unep.org/> accesado en septiembre de 2005. b) Disponible en línea en <http://www.aga.org.ar/iyq1.htm> accesado en septiembre de 2005. c) Disponible en línea en <http://www.epa.gov/oppt/> accesado en septiembre de 2005.



II. Marco Teórico

efluentes y residuos. Surgieron así los tratamientos conocidos usualmente como “end of pipe” diseñados para disminuir la concentración de los contaminantes en residuos y/o efluentes sin modificar el proceso en el cual son generados. Este tipo de tratamientos tiene asociados costos adicionales que en algunos casos son muy importantes. Como no siempre los beneficios derivados de estos costos son evidentes para las empresas, no llama la atención que usualmente las acciones destinadas a controlar los problemas ambientales se limiten a las mínimas exigidas por la legislación.

A principios de la década del 90 surgieron en el mundo y casi simultáneamente distintas estrategias preventivas. Las más conocidas son:

- Producción más limpia, desarrollado en 1989 por el PNUMA^{50a} (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente) en su “Programa de la Producción más Limpia”.
- Ecoeficiencia, desarrollado en 1990 por el Consejo Mundial para el Desarrollo Sustentable.
- Prevención de la contaminación, introducido en la legislación de Estados Unidos en 1990 en el “Acta de prevención de la contaminación”.^{50b}

Las tres se basan esencialmente en la misma idea: *integrar la reducción de la contaminación al proceso de producción e incluso al diseño del producto* recurriendo (para prevenir la contaminación) a la *revisión y modificación de los procesos con la finalidad de eliminar todas las salidas que no sean productos terminados o materiales reciclables*. Se diferencian principalmente en los objetivos de las organizaciones que las impulsaron.

Las primeras estrategias preventivas que se pusieron en práctica en el mundo se centraron en minimizar la generación de contaminantes introduciendo mejoras en la gestión (control de emisiones fugitivas, mejoras en



II. Marco Teórico

procedimientos, etc.) Estos cambios son los más rápidos y fáciles de implementar y son los que tienen mejor relación costo/beneficio pero en la medida en que se van imponiendo se hacen necesarios desarrollos que tengan en cuenta la introducción de cambios tecnológicos. En esta etapa los químicos juegan un rol fundamental, ya que es necesario diseñar nuevos productos y procesos en los que se tengan en cuenta no solamente los rendimientos económicos sino también los costos ambientales.

Como consecuencia de la promulgación en 1990 en los Estados Unidos del Acta de prevención de la contaminación (que fue la primera ley ambiental de ese país que se centró en la reducción de la contaminación desde la fuente en lugar de la remediación o captura de contaminantes), la American Chemical Society desarrolló el concepto de química verde o química sustentable para referirse al *diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias peligrosas para la salud humana o el medio ambiente.*

Poco después de haberse aprobado la Ley de Prevención de la Contaminación, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas (OPPT) de la EPA empezó a promover entre las empresas el desarrollo de productos y procesos químicos nuevos o la mejora de los existentes para disminuir el peligro a la salud humana y al medio ambiente. Así, la EPA se dio a la tarea de "prevenir en lugar de tratar" el daño ecológico causado, lo que dio paso al concepto de Química Verde como la esencia de la ideología de la EPA.

En 1991, la OPPT puso en marcha el programa modelo de asistencias a la investigación llamado: "Rutas Sintéticas Alternativas para la Prevención de la Contaminación".^{50c,50d} Este programa proporcionó, por primera vez, ayuda económica para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. De este modo se dio paso al nacimiento e implementación del "Programa de Química Verde", el cual ha



II. Marco Teórico

forjado colaboraciones con numerosos socios, representados por el medio académico, la industria y otros organismos gubernamentales así como no gubernamentales.

La meta del Programa de Química Verde de la EPA es promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras que posean buenos fundamentos, tanto científicos como económicos.

2. DEFINICIÓN DE QUÍMICA VERDE

La Química Verde es el diseño de productos químicos y procesos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias tóxicas. La química verde es un acercamiento altamente eficaz a la prevención de la contaminación porque aplica soluciones científicas innovadoras a las situaciones ambientales del mundo real.

Las tecnologías de química verde pueden ser clasificadas en una o más de las tres áreas de enfoque siguientes:

- a. La utilización de rutas sintéticas alternativas basadas en química verde.
- b. La utilización de condiciones de reacción alternativas basadas en química verde.
- c. El diseño de sustancias químicas que sean menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras con respecto a su potencial de accidentes.

Este método innovador de prevención de la contaminación a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos, representa el enfoque central del Programa de Química Verde de la EPA, iniciativa que forma parte de su Programa de Diseño para el Medio Ambiente.



3. LOS DOCE PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE

Los Doce Principios de la Química Verde, propuestos por Anastas y Warner,⁵¹ deben ser considerados por quien pretenda diseñar un proceso químico ambientalmente inocuo.

1. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
2. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
3. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. El diseño de productos químicos deberá buscar eficacia y menor toxicidad.
5. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.
6. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
7. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

⁵¹ Anastas, P.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35:686-694.



8. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos protectores, modificación temporal de procesos físicos/químicos). Ya que estas etapas requieren de reactivos y reacciones adicionales que pueden generar residuos.
9. Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Análisis en tiempo real para la prevención de la formación de residuos tóxicos. Será necesario el desarrollo futuro de metodologías analíticas que lleven a cabo una monitorización y control en los procesos químicos, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

El químico que pretenda diseñar un producto o proceso verde, deberá tratar de maximizar, hasta donde sea posible, todos los principios simultáneamente, aunque seguramente tendrá que ponderar aquellos que resulten más importantes.



a. HERRAMIENTAS UTILES EN QUÍMICA VERDE

a) Catalizadores

El término catalizador fue introducido en 1836 por Berzelius para explicar varias reacciones de descomposición y transformación. Berzelius asumía que los catalizadores podían tener afinidad con sustancias químicas. La definición más acertada en aquella época la dio Wilhelm Ostwald: "Un catalizador es una sustancia que cambia la velocidad de la reacción química sin que el mismo aparezca en los reactivos ni en los productos".⁵²

Hoy en día, un catalizador es definido como una sustancia que acelera la reacción química, no es consumido durante la misma, no afecta el equilibrio y puede ser recuperado al final de la reacción sin haber sufrido ninguna modificación. En teoría, los catalizadores ideales no son consumidos durante la reacción, sin embargo, este no es siempre el caso en la práctica. La función general de un catalizador consiste simplemente en suministrar un mecanismo adicional por medio del cual los reactivos puedan transformarse en productos, este mecanismo alternativo tiene una energía de activación menor que la energía de activación del mecanismo en ausencia del catalizador, de manera que la reacción catalizada es más rápida.⁵³

Los catalizadores siguen un proceso cíclico en donde los reactivos se enlazan con el catalizador y los productos se liberan del catalizador regenerando su estado inicial tal como se muestra en la Figura 28.

⁵² Hagen J. *Industrial Catalysis a Practical Approach*. Alemania: Wiley-UCH **1999**:1.

⁵³ Castellan G. *Fisicoquímica*. 2da Edición. México: Adisson Wesley Longman, **1998**:877-878.

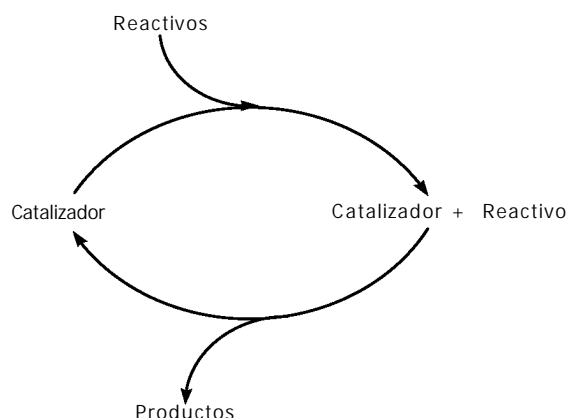


Figura 28. Proceso cíclico de un catalizador

El término catalizador+reactivo es un complejo catalítico intermediario que en muchos casos es altamente reactivo y difícilmente detectable.

Es fundamental aceptar que al inicio de este nuevo milenio la Química Verde es una de las áreas mayormente estudiadas y desarrolladas, en donde los catalizadores juegan un papel muy importante para su desarrollo, ya que se les consideran como los pilares fundamentales para el perfeccionamiento de los procesos químicos.

b) Economía de átomos

Una síntesis química eficiente debe generar un producto de alta pureza y con alto rendimiento, ser catalítica y tener pocas etapas, además de garantizar seguridad para el medio ambiente y los trabajadores.

En 1991, el químico Barry M. Trost de la Universidad de Stanford inventó el concepto de "economía de átomos", publicando en la revista *Science* uno de los artículos pioneros de este concepto.⁵⁴

⁵⁴ Trost, B.M., *Science*, **1991**, *254*:1471.



II. Marco Teórico

La economía atómica o eficiencia atómica, es un concepto que aborda la eficiencia máxima de un proceso químico desde el punto de vista molecular, es decir, la masa atómica de los reactivos utilizados es “totalmente” incorporada en el producto final. La ventaja de un proceso de estas características sería una menor generación de residuos y una utilización más efectiva de materias primas, que en algunos casos son de costo elevado.

La eficiencia de una reacción química es determinada en función de su rendimiento en porcentaje, calculado con base en el reactivo limitante. En general un rendimiento del 90% resulta excelente, 60% es un rendimiento razonable y 20% o menos es un rendimiento bajo. Este cálculo de eficiencia o rendimiento no considera todo el material (productos laterales y subproductos) obtenidos durante una reacción o proceso químico.

Aritméticamente el porcentaje de la economía de átomos es calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\%Ea_{exp} = (\text{rendimiento de la reacción} / \text{masa total de todos los productos}) * 100$$

Como se observa en esta ecuación, se toman en cuenta todas las sustancias producidas estequiométricamente en el proceso (residuos, subproductos y producto principal.)

c) Disolventes en Química Verde

El empleo de disolventes en la industria química es de gran importancia para permitir y facilitar el contacto de los reactivos entre sí y de éstos con el catalizador.

La recuperación, tratamiento, y/o descarte de disolventes generalmente tiene grandes implicaciones económicas y ambientales.



La toxicidad, inflamabilidad, almacenamiento, transporte y los límites de exposición permitidos para los disolventes⁵⁵ son también cuestiones sujetas a grandes presiones de los órganos reguladores de las actividades químicas y de la propia sociedad.

Por lo anterior, la química verde se ha dado a la tarea de desarrollar nuevos e innovadores procesos que eliminen o reduzcan el uso de disolventes para minimizar daños al medio ambiente y a la sociedad.

d) El agua en las reacciones Verdes

El agua es un disolvente barato, altamente disponible, no inflamable, no tóxico y no contamina el medio ambiente. Además de los aspectos económicos y ambientales, el agua presenta muchas propiedades fisicoquímicas que pueden ser útiles en la síntesis orgánica, como su alta polaridad y su capacidad de solvatar iones. Sin embargo, es poco usada como disolvente en reacciones químicas, debido, entre otras razones, a la baja solubilidad de gran parte de los compuestos orgánicos, a la incompatibilidad con los intermediarios, catalizadores y reactivos y al riesgo de provocar reacciones laterales, como hidrólisis.

Como se mencionó antes, uno de los principales problemas en la industria química se relaciona con la utilización de disolventes orgánicos en su proceso.

La sustitución de disolventes orgánicos por agua como medio de reacción es de gran interés, ya que minimiza el impacto ambiental y el riesgo de accidentes, además de bajar costos.

En la actualidad, muchos investigadores de este ramo han vuelto sus ojos hacia este "disolvente universal".

⁵⁵ **Lista de Sustancias reguladas por la EPA** (en línea disponible en: <http://www.epa.gov/swercepp/rules/listrule.html> accesado el 17 de mayo 2004).



H. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La atmósfera es una cubierta protectora; sin ella la temperatura terrestre alcanzaría más de 75° C durante el día y más de 130° C bajo cero en la noche.

Actúa como un regulador térmico, además de traer lluvia de los océanos, calor de los desiertos, trópicos y ecuador y frío de los polos. Gracias a ella hay cielos brillantes y puestas de sol multicolores.

La contaminación atmosférica es la alteración de la composición de la atmósfera, se define como la condición atmosférica en la que ciertas sustancias alcanzan concentraciones o niveles lo suficientemente elevados sobre su nivel ambiental normal como para producir riesgos, daños o molestias a las personas, ecosistemas o bienes.

La atmósfera de una ciudad se contamina al introducir en ella sustancias (que arrojan los procesos industriales y los vehículos automotores) distintas de aquellas que la componen modificando las cantidades en que se hallan sus componentes.

Por ejemplo, las industrias contaminan la tropósfera arrojando en ella partículas suspendidas de cemento, alquitrán, plomo, bromo, cadmio, zinc; los automóviles la contaminan con monóxido de carbono, dióxido de azufre, ozono, partículas suspendidas de plomo.

La atmósfera se contamina a consecuencia de:

- Actividades humanas como la producción industrial, transporte privado y público de personas y materiales, labores domésticas, actividades consideradas como fuentes artificiales de contaminación.
- Factores naturales, como erosiones e incendios forestales, considerados como fuentes naturales de contaminación.



- Las condiciones geográficas y urbanísticas de una ciudad.

1. CONTAMINACIÓN DEL AIRE Y EFLUENTES GASEOSOS

La contaminación del aire es un proceso que se inicia a partir de las emisiones de contaminantes a la atmósfera; para minimizarla es necesario, por un lado, el control de las emisiones atmosféricas (niveles de emisión) y por otro lado el control y la vigilancia de la presencia de los contaminantes en el aire en distintos puntos receptores (niveles de inmisión).

Un contaminante es una sustancia presente en la atmósfera en concentraciones superiores a las naturales. En general, son liberados por una fuente, proceso conocido como emisión; ya en la atmósfera se desplazan, transforman, acumulan y degradan. Como resultado de estos procesos, en un punto determinado se da una determinada concentración de cada contaminante. Esta concentración (cantidad de contaminante por metro cúbico de aire) que es independiente de la fuente de procedencia, se conoce como nivel de inmisión.

Estos niveles de inmisión determinan el efecto de un contaminante sobre la salud o el medio ambiente. Fruto de los estudios científicos, se han establecido unos valores de referencia para los niveles de inmisión para cada contaminante.

Mientras que no se superen, se puede considerar que la calidad del aire es buena.

Al tratar el problema de la contaminación atmosférica, hay que tener presente que aunque hay cierta relación entre emisión e inmisión, estos parámetros no son necesariamente equivalentes, porque entre los dos hay un proceso de transporte y dispersión a través de la atmósfera que puede dispersar o concentrar los contaminante o incluso modificar su naturaleza.



II. Marco Teórico

Los Efluentes Gaseosos son sustancias contaminantes (gases, aerosoles, material particulado, humos negros, nieblas y olores) que se vierten a la atmósfera a través de conductos o como emanaciones difusas. Desde el punto de vista de su origen, los contaminantes químicos se pueden dividir en dos grupos:

Primarios: Son los emitidos directamente desde los focos contaminantes.

Secundarios: Se originan en la atmósfera por reacción entre dos o más contaminantes primarios o con constituyentes normales del aire.

Ejemplos de cada uno de éstos y sus efectos a la salud se encuentran descritos en las Tablas 2 y 3.



Tabla 2. Clasificación de efluentes gaseosos

Clase	Primarios	Secundarios
Compuestos que contienen azufre	SO ₂ SO ₃ H ₂ S	SO ₃ H ₂ SO ₄ Sulfatos
Compuestos que contienen nitrógeno	NO NO ₂ NH ₃	NO ₂ nitratos
Compuestos orgánicos	Hidrocarburos alifáticos Hidrocarburos aromáticos Derivados oxigenados Derivados halogenados	cetonas aldehídos ácidos
Óxidos de carbono	CO CO ₂	- -
Compuestos halogenados	HCl HF	- -
Formados en reacciones fotoquímicas	-	O ₃ Formaldehído Hidroperóxidos orgánicos Nitratos de peroxiacetilo



II. Marco Teórico

Tabla 3. Principales contaminantes y sus efectos en la salud			
Contaminante	Descripción	Orígenes	Efectos
Ozono (O ₃)	Contaminante gaseoso secundario Contaminación fotoquímica	Emisiones de vehículos en combinación con otros vapores. Formado de otros contaminantes en el aire en presencia de luz solar	Lesiones pulmonares Irritación de ojos Problemas con el aparato respiratorio Daña la vegetación
Bióxido de azufre (SO ₂)	Compuesto gaseoso constituido de azufre y oxígeno	Centrales termoeléctricas Refinerías	Irritación de ojos Lesiones pulmonares Mata la vida acuática Forma lluvia ácida Daña los bosques Deteriora los edificios y monumentos
Óxidos de nitrógeno (NOx)	Varios compuestos gaseosos constituidos de nitrógeno y oxígeno	Vehículos Centrales termoeléctricas	Lesiones pulmonares Forman lluvia ácida Deterioro de edificios y monumentos Dañan los bosques Forman contaminación fotoquímica
Monóxido de carbono (CO)	Gas sin olor ni color	Vehículos que queman gasolina, fogatas y quema de leña, cartón, etc.	Dolores de cabeza, confusión, Muerte, Lesiones cardiacas
Partículas suspendidas totales y PM10	Partículas muy pequeñas de hollín, polvo u otras materias incluso gotitas minúsculas de líquido	Motores diesel Centrales termoeléctricas Industrias Tolvaneras	Lesiones pulmonares Irritación de ojos Daño a los cultivos Reduce la visibilidad Tiñen edificios y monumentos
Plomo (Pb)	Elemento metálico	Vehículos que queman gasolina con plomo Refinerías de metal	Lesiones cerebrales y renales Cultivos y ganados contaminados



II. Marco Teórico

Los efectos de cada contaminante varían según la magnitud de su concentración y de los periodos de exposición, y pueden traducirse a normas internacionales y nacionales que reflejan los límites permisibles para la salud (Tabla 4).

Tabla 4. Límites permisibles de contaminantes del aire		
Contaminante	Nivel de tolerancia*	Norma anual**
Ozono (O ₃)	0.11 ppm en 1 hr	
Monóxido de Carbono (CO)	11 ppm en 8 hr	
Bióxido de Nitrógeno (NO ₂)	0.21 ppm en 1 hr	
Bióxido de Azufre (SO ₂)	0.13 ppm en 24 hr	0.03 ppm
Partículas suspendidas totales (PST)	260h micro-g/m ³ en 24 hr	75 µg/m ³
Partículas menores a 10 micras (PM ₁₀)	150 µg/m ³ en 24 hrs	50 µg/m ³
Plomo (Pb)	1.5 µg/m ³ promedio en 3 meses	

*Valor máximo tolerable para la salud, según la norma mexicana publicada en el Diario Oficial de la Federación en diciembre de 1994.

** Según la norma anual, el promedio de todas las mediciones registradas en el año tendrá como límite, las cifras que aparecen en esta columna.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El enorme problema que causa la gran cantidad de gases tóxicos emitidos a la atmósfera, contribuye a la generación de *smog* y en consecuencia a la producción de lluvia ácida, la ruptura de la capa de ozono y los cambios climáticos.^{56,57} Muchos de estos gases son generados durante los procesos químicos llevados a cabo por la industria farmoquímica. Entre las soluciones que se han planteado está la creación de organismos encargados de vigilar, mediante normas establecidas, que no se sobrepase la cantidad permitida de desechos eliminados al medio ambiente. Uno de estos organismos lo constituye la EPA, que dio a conocer en 1991 el nacimiento de la Química Verde, rama de la química orgánica que estudia el desarrollo de nuevos procesos ambientalmente amigables, de tal forma que se previene el uso y generación de productos tóxicos, pretendiendo así dar un mejor panorama para el futuro de nuestro planeta.

Entre los gases que más afectan al medio ambiente, están los óxidos de nitrógeno, los cuales ocupan el segundo lugar dentro de los gases que contribuyen a la contaminación del aire,⁵⁸ por lo que pertenecen a la Lista de Sustancias reguladas por la EPA.⁵⁹ Estos gases son despedidos durante la reacción de desulfuración oxidativa de mercaptanos con ácido nítrico, siendo un ejemplo de este tipo de reacciones el último paso del proceso patentado de síntesis para la manufactura de los fármacos hipnótico-anestésicos Metomidato (**6a**) y Etomidato (**6b**).^{3,4,6,27,28}

Por otro lado, estos fármacos, que poseen valiosas cualidades terapéuticas, fueron descubiertos, patentados y comercializados por la compañía farmacéutica Janssen,

⁵⁶ Dickinson R., Cicerone R., *Nature* **1986** 319:109

⁵⁷ Dowdeswell, E., *La destrucción de la capa de ozono* (en línea, disponible en http://www.medioambiente.gov.ar/faq/capa_ozono/default.htm#presentacion; accesado el 14 de agosto del 2003).

⁵⁸ Reimer R.A., Slaten C.S., Seapan M., Lower M.W., Tomlinson P.E., *Environ Prog* **1994** 13:134

⁵⁹ **List of Regulated Substances and Thresholds for Accidental Release Prevention** (en línea disponible en: <http://www.epa.gov/swercepp/rules/listrule.html>; accesado el 5 de Julio del 2003)



III. Planteamiento del Problema

de tal modo que su producción y comercialización ha sido monopolizada por esta empresa, llevando a un alto precio de Etomidato, y por otro lado, a un desabasto internacional de Metomidato, fármaco que fue discontinuado hace algunos años por razones estratégicas de la empresa.

El presente proyecto buscó la solución de estos problemas mediante el desarrollo de un proceso de síntesis, en escala de laboratorio, de Metomidato y Etomidato que involucrara métodos ambientalmente amigables, haciendo uso de los principios de la Química Verde.

Para el desarrollo de esta metodología se consideraron los siguientes parámetros:

1. Empleo de materias primas accesibles en el país
2. Un proceso sintético con un número reducido de pasos
3. Rendimientos altos
4. Uso de reactivos inocuos para el medio ambiente
5. Minimizar el uso y generación de sustancias tóxicas

La tecnología desarrollada en el laboratorio podría ser utilizada por una empresa farmoquímica para llevar a cabo la producción de estos fármacos en escala industrial, lo que permitiría, para el Etomidato, una disminución de su costo y para el caso del Metomidato, su comercialización.



IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar, a nivel laboratorio, un proceso tecnológicamente viable y ambientalmente amigable para la síntesis de Etomidato y Metomidato.

B. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Reproducir y evaluar, en escala de 1 g, los procesos descritos en la literatura química para la preparación de Metomidato (**6a**) y Etomidato (**6b**).
2. Evaluar diferentes métodos para la desulfuración oxidativa del grupo mercapto ó tilo de los precursores **5a** y **5b**.
3. Optimizar el método de desulfuración oxidativa que ofrezca mejores rendimientos y mejores ventajas tecnológicas y ambientales.
4. Optimizar y escalar a 25 g el proceso desarrollado para la síntesis de **6a** y **6b**.
5. Identificar y caracterizar espectroscópicamente los productos e intermediarios obtenidos.



V. HIPÓTESIS

Es posible llevar a cabo la desulfuración oxidativa del éster metílico del ácido 1-(1-Feniletíl)-2-mercapto-1H-imidazol-5-carboxílico (**5a**) y del éster etílico del ácido 1-(1-Feniletíl)-2-mercapto-1H-imidazol-5-carboxílico (**5b**) con peróxido de hidrógeno, lo que nos permitirá desarrollar un proceso ambientalmente amigable para la síntesis de Etomidato y Metomidato, que podrá, eventualmente, ser implementado en la industria.



VI. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

A. MÉTODOS

1. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en fuentes secundarias y primarias en relación con la síntesis de Metomidato y Etomidato, así como respecto a las reacciones de desulfuración de tioles, recuperando las publicaciones que apoyaron el presente trabajo.
2. Se analizó cada una de las rutas descritas en la literatura para la síntesis de los compuestos anteriormente mencionados y se reprodujo la metodología que se consideró idónea, introduciendo algunas modificaciones con la intención de optimizar cada paso de la síntesis.
3. Se analizaron los métodos de oxidación de grupos tiol encontrados en la literatura, seleccionando aquellos que permitieran generar un proceso ambientalmente amigable.
4. Se realizó una serie de ensayos para establecer las condiciones de reacción para la oxidación con peróxido de hidrógeno de los correspondientes tioles precursores de Metomidato y Etomidato.
5. Los intermediarios obtenidos en cada etapa de la síntesis fueron identificados por sus propiedades físicas y por espectroscopia de RMN ^1H y RMN ^{13}C .



B. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer Johns o en un Büchi SMP-20 y no están corregidos.
- El curso de las reacciones se siguió por CCF, empleando como fase estacionaria gel de sílice GF₂₅₄ y como reveladores radiación ultravioleta y vapores de yodo.
- Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C fueron obtenidos en espectrómetros Gemini a 200 MHz y JEOL Eclipse+40 a 400 MHz en el Instituto de Química de la UNAM y el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN. Se utilizaron como disolventes CDCl₃ y D₂O; TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ¹H, se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, y (c) cuarteto.

C. MATERIALES

1. REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS

- a. Ácido clorhídrico R.A.
- b. Ácido fórmico R.A.
- c. Ácido nítrico R.A.
- d. Ácido sulfúrico R.A.
- e. Bromoacetato de etilo R.A.
- f. Bromoacetato de metilo R.A.
- g. Carbonato de potasio R.A.
- h. Cloroacetato de etilo R.A.
- i. Cloroacetato de metilo R.A.



IV. Desarrollo de la Investigación

- j. Cloruro de sodio.
- k. Feniletilamina R.A.
- l. Formiato de etilo R.A.
- m. Formiato de metilo R.A.
- n. Hidróxido de sodio grado industrial
- o. Hidruro de sodio R.A.
- p. Sodio R.A.
- q. Nitrito de sodio R.A.
- r. Peróxido de hidrógeno 39%.^a R.A.
- s. Tiocianato de potasio R.A.
- t. Tungstato de sodio dihidratado R.A.

2. DISOLVENTES GRADO TÉCNICO ^b

- a. Acetato de etilo.
- b. Acetona.
- c. Cloruro de metileno.
- d. Etanol.
- e. Etanol anhidro R.A.
- f. Hexano.
- g. Metanol.
- h. Metanol anhidro R.A.
- i. Tolueno.

3. CRISTALERÍA

- a. Capilares de vidrio.

^a El peróxido de hidrógeno fue valorado con KMnO_4 0.1 N

^b Los disolventes fueron purificados por destilación fraccionada



VI. Desarrollo de la Investigación

- b. Columnas de vidrio de diferente diámetro y longitudes.
- c. Columna Vigreux 24/40.
- d. Embudo Buchner de porcelana.
- e. Embudos de adición de diferentes capacidades.
- f. Embudos de separación de diferentes capacidades
- g. Embudos de vidrio tallo largo y tallo corto.
- h. Frascos viales de 10 mL.
- i. Matraces redondos de diferentes capacidades.
- j. Matraces Kitazato de diferentes capacidades.
- k. Pipetas graduadas de 0.1, 1.0, y 5.0 mL.
- l. Pipetas Pasteur.
- m. Probetas de diferentes capacidades.
- n. Refrigerantes 24/40, 19/22, rectos y de serpentín.
- o. Termómetro de alcohol de -10 a 50 °C.
- p. Termómetro de mercurio de -10 a 150 °C.
- q. Trampa Dean Stark
- r. Trampas para humedad.
- s. Trampas de hielo seco.
- t. Vasos de precipitados de diferentes capacidades

4. MATERIAL ESPECIAL

- a. Cromatofolios de Silicagel F₂₅₄ (Merck)

5. EQUIPO

- a. Agitador mecánico.
- b. Agitador magnético
- c. Aparato de puntos de fusión Fischer Johns.



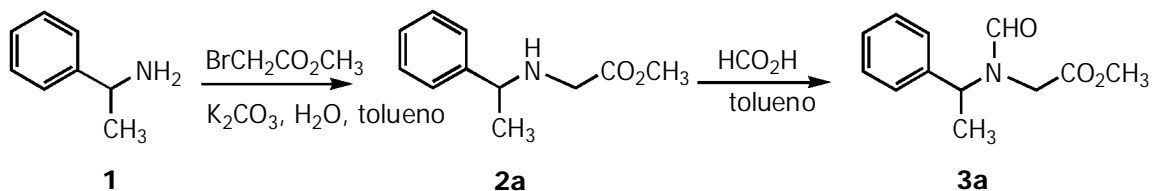
VI. Desarrollo de la Investigación

- d. Aparato de puntos de fusión Büchi SMP-20.
- e. Balanza analítica Sartorius 2462.
- f. Balanza semianalítica Mettler PB300.
- g. Bomba de alto vacío.
- h. Canastilla de calentamiento.
- i. Estufa.
- j. Lámpara de UV 254/366 nm UVGL-58 Mineralight.
- k. Manómetros de mercurio.
- l. Placas de calentamiento y agitación.
- m. Recirculador de agua Lauda K2RD.
- n. Refractómetro Atago.
- o. Reóstatos.
- p. Rotavapor Buchi 461.



D. PARTE EXPERIMENTAL

N-feniletil-*N*-formilglicinato de metilo (**3a**)



En un matraz redondo de 3 bocas de 100 mL, provisto con agitación magnética, se colocaron 5 mL de tolueno y se adicionaron 5 g (41.3 mmoles) de feniletilamina (**1**) seguida de la adición de 11.40 g (82.5 mmoles) de carbonato de potasio disueltos en 15 mL de agua. La solución se enfrió hasta que la temperatura interna llegó a $-5\text{ }^\circ\text{C}$.

Por separado, se disolvieron 6.31 g (41.3 mmoles, 3.8 mL) de bromoacetato de metilo en 5 mL de tolueno; esta solución fue adicionada al matraz de reacción en un periodo de 1.5 horas, a tal velocidad que la temperatura interna no pasara de $0\text{ }^\circ\text{C}$. (El embudo de adición se lavó con 5 mL de tolueno, adicionándolos al matraz de reacción).

Una vez terminada la adición, la agitación se mantuvo por 24 horas entre $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se monitoreó mediante CCF en un sistema metil terbutil éter (MTBE) al 100 % ó acetato de etilo-hexano 2:1), hasta observar una concentración de feniletilamina menor al 1%.^c

Al término de la reacción se dejó elevar la temperatura a $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$, y en este punto se suspendió la agitación, permitiendo la separación de fases.

^c La mezcla de reacción se comparó contra una muestra de feniletilamina con una concentración de 1% utilizando capilares graduados.



VI. Desarrollo de la Investigación

La fase orgánica se lavó con agua (4 x 15 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro guardando una muestra de 0.2 mL de esta solución (**2a**) como referencia.

A la solución restante se adicionaron 3.78 g (82.5 mmoles, 4.0 mL) de ácido fórmico al 96%. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo por una hora y posteriormente se colocó una trampa Dean Stark y se continuó el reflujo por 3 horas, hasta que cesó la generación de agua y el monitoreo por CCF (acetato de etilo-hexano 2:1) indicó completa desaparición de **2a**.

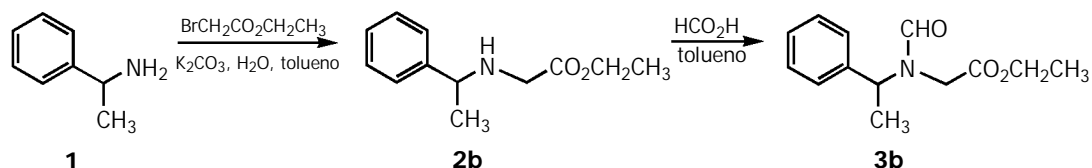
La reacción se lavó con agua (3 x 15 mL) y con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 mL); la fase orgánica (solución de **3a**) fue secada con sulfato de sodio anhidro guardando una pequeña muestra.

La solución se empleó en la siguiente reacción como si se hubiera obtenido el 100% de rendimiento, secando la reacción mediante destilación simple del 50% del tolueno original.



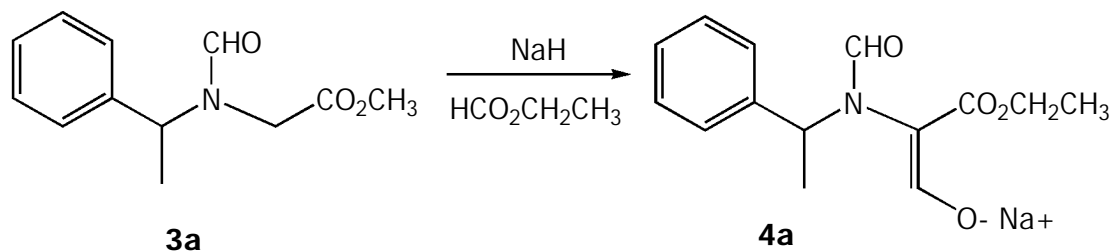
VI. Desarrollo de la Investigación

N-Feniletil-*N*-Formilglicinato de etilo (**3b**)



Se procedió de manera similar a la descrita para la obtención del éster metílico (**4a**), empleando 5 g (41.1 mmoles) de feniletilamina (**1**), 6.89 g (41.3 mmoles, 4.6 mL) de bromoacetato de etilo para obtener el producto **2b** y 3.8 g (82.52 mmoles, 3.24 mL) de ácido fórmico al 96%, para obtener una solución del producto **3b**, el cual fue tratado de manera similar a **3a** para eliminar el agua de la reacción, secando mediante destilación simple con tolueno.

Sal de sodio de *C*-formil-*N*-feniletil-*N*-formilglicinato de metilo (**4a**)



En un matraz de tres bocas de 100 mL provisto de agitación magnética y termómetro se suspendieron 1.79 g (44.97 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en 25 mL de tolueno anhidro enfriando la suspensión entre 0 y 5 °C.

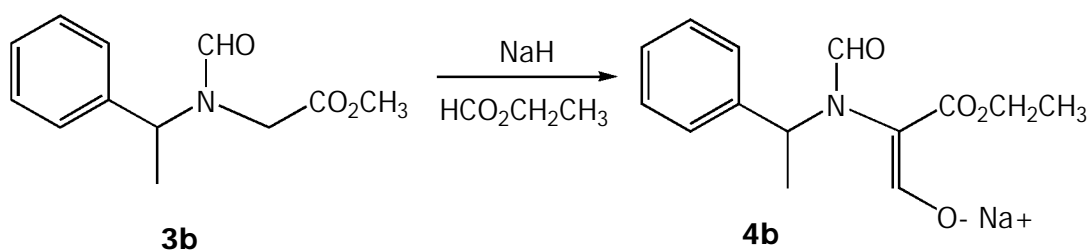


VI. Desarrollo de la Investigación

Por separado y en un embudo de adición se mezcló la solución de **3a**, obtenida en el paso anterior, con 12.4 g (206.3 mmoles, 13.5 mL) de formiato de metilo. El contenido del embudo fue adicionado a la suspensión de hidruro de sodio a una velocidad tal que la temperatura interna no pasara de 2 °C (se liberó gradualmente hidrógeno) en aproximadamente 2 horas.

Terminada la adición, se mantuvo la temperatura entre 0 y 5 °C durante 10 horas y entre 5 y 8 °C por 6 horas más, monitoreando la reacción por CCF, empleando como fase móvil AcOEt-Hexano (70:30) hasta la completa desaparición de **3a**. La reacción se enfrió a -3 °C por 1 hora, el precipitado blanco formado fue filtrado, lavado con 50 mL de tolueno anhidro y secado con vacío a 45 °C hasta peso constante. Se obtuvieron 8.95 g (80%) de la sal sodica *C*-formil-*N*-feniletilil-*N*-formilglicinato de metilo (**4a**), como cristales blancos con un punto de fusión de 204-206 °C.

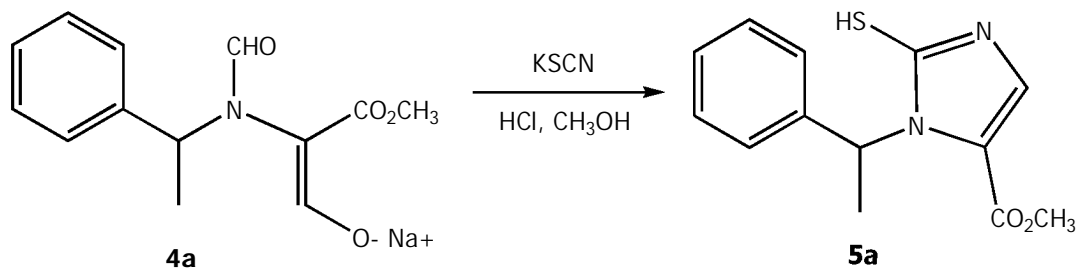
Sal de sodio de *C*-formil-*N*-feniletilil-*N*-formilglicinato de etilo (4b**)**



Se procedió de manera similar a la descrita para la preparación de **4a**, empleando 15.35 g (207.23 mmoles 16.73 mL) de formiato de etilo. La sal obtenida (**4b**) fue extraída con agua (4 x 10 mL) y trabajada en el siguiente paso considerando un rendimiento del 100%.



Ester metílico del ácido 2-mercapto-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico (5a)



En un matraz redondo de tres bocas de 250 mL provisto de agitación mecánica se colocaron 47 mL de agua, 47 mL de metanol y 9.0 g (32.9 mmoles) de **4a**, agitando hasta completa disolución.

La solución fue enfriada entre -5 y 0 °C para adicionarle 5.4 mL (2.4 g, 65.7 mmoles) de ácido clorhídrico al 37%, a tal velocidad que la temperatura no pasara de 0 °C en un tiempo de 30 minutos.

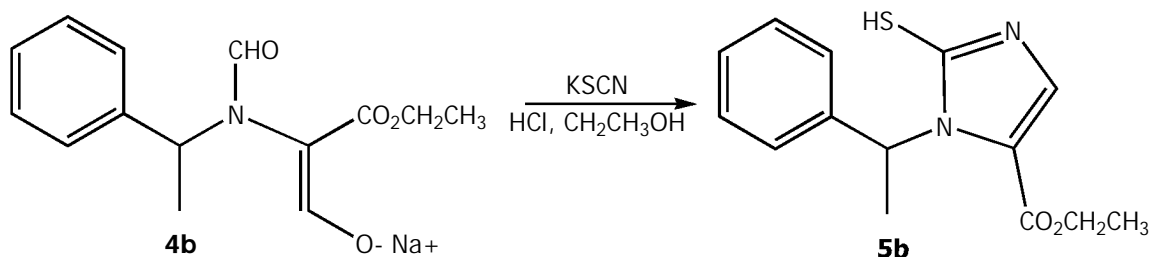
Terminada la adición se agregaron 13.16 g (36.2 mmoles) de tiocianato de potasio permitiendo que la temperatura subiera hasta 25 °C.

Se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, siguiendo el progreso de la reacción mediante CCF (fase móvil 100% MTBE), hasta la completa desaparición de **4a**. Pasado este tiempo, la reacción se calentó a reflujo por 2 h para posteriormente enfriarla a 0 °C durante 1 hora. El precipitado formado fue filtrado y lavado con agua de hielo hasta lograr un pH de 5 en el agua de lavado.

El producto fue secado con vacío a 50 °C, obteniendo 8.10 g (93.6%) de 2-mercapto metomidato (**5a**) como cristales blancos con punto de fusión de 158 - 160 °C (Lit.³ 133 - 134 °C). El producto fue caracterizado por espectroscopia en RMN¹H y RMN¹³C.

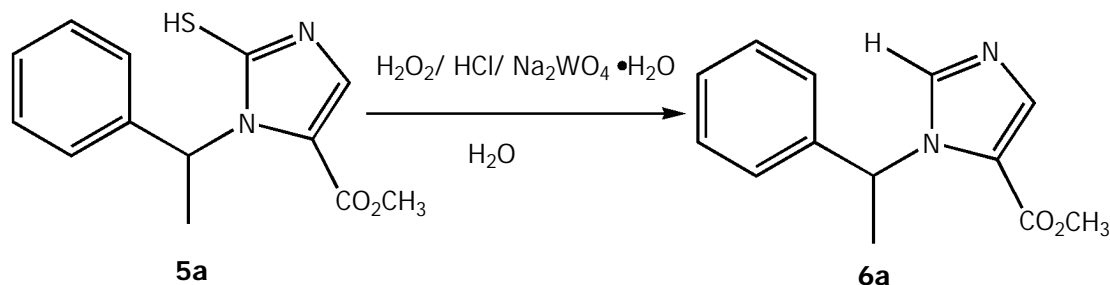


Ester etílico del ácido 2-mercapto-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico (5b)



Se procedió de manera similar para la obtención de **5a** empleando la solución acuosa con aproximadamente 4.3 g (47.7 mmoles) de (**4b**). Se obtuvieron 8.01 g (71.31 %) de cristales blancos de 2-mercapto etomidato (**5b**) con punto de fusión de 122-124 °C. El producto fue caracterizado por espectroscopia en RMN^1H y RMN^{13}C .

Metomidato (6a)



En un matraz de tres bocas de 250 mL, provisto de agitación magnética, se suspendieron 8.10 g (30.7 mmoles) de **5a** en 160 mL de agua, se adicionaron 70 mg (0.2 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado y 5 mL (61.5 mmoles) de ácido clorhídrico al 37 %. La mezcla fue calentada a 35° C, y a esta temperatura se inició la adición gradual de 9.7 mL (110.7 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 39%, manteniendo la reacción entre 35-40 °C.



VI. Desarrollo de la Investigación

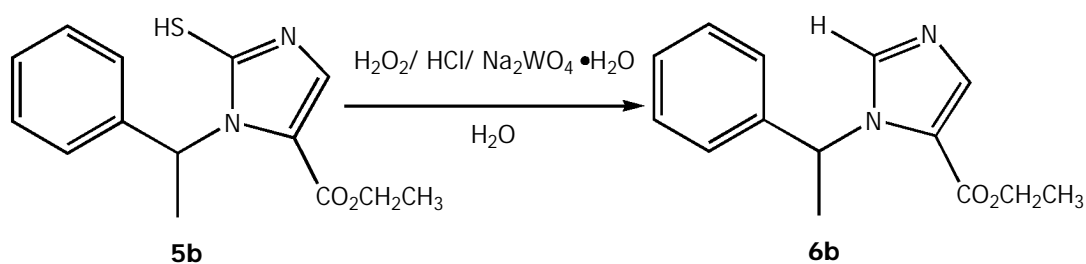
Terminada la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 horas para posteriormente realizar seguimiento cromatográfico, empleando como fase móvil MTBE (100%) hasta la completa desaparición de **5a**.

El peróxido de hidrógeno en exceso fue eliminado con aproximadamente 26 mL de una solución saturada de bisulfito de sodio, monitoreando con papel de KI-almidón.

La reacción fue filtrada sobre celita, enfriada y alcalinizada con NaOH al 50% hasta un pH de 7-8. Los cristales blancos obtenidos fueron filtrados, secados y pesados.

Se obtuvieron 6.4 g (94.6 %) de metomidato base (**6a**) como cristales blancos con punto de fusión de 69-70 °C.

Etomidato (6b)



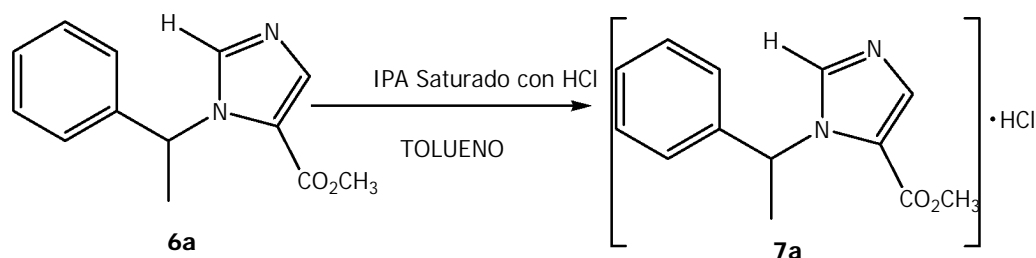
Se procedió con la misma metodología que la descrita para el Metomidato (**6a**), empleando 8 g (29.4 mmoles) de 5b, 160 mL de agua, 68 mg (0.22 mmoles) de tungstato de sodio, 4.9 mL (58.9 mmoles) de ácido clorhídrico al 37% y 10.2 mL (117.7 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 39%.



VI. Desarrollo de la Investigación

Se obtuvieron 6.12 g (85.2%) de cristales blancos de etomidato base (**6b**) con un punto de fusión de 60-61 °C (desc.) (Lit.⁶⁰ 64°C) .

Clorhidrato de Metomidato (**7a**)

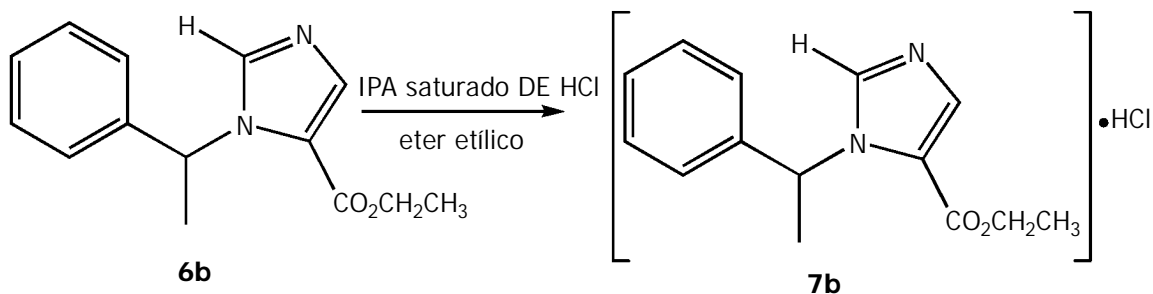


En un vaso de precipitados de 100 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 6.4 g (27.9 mmoles) de metomidato base (**6a**) en 30 mL de tolueno. La solución fue enfriada entre 0 y 5 °C para adicionar 5.7 mL de una solución saturada de HCl en alcohol isopropílico. Los cristales blancos obtenidos fueron filtrados, lavados con tolueno frío y secados a 50 °C con vacío. Se obtuvieron 7.3 g (97.4%) de clorhidrato de metomidato (**7a**) con un punto de fusión de 170-171 °C (Lit.³ 173-174 °C). El producto fue caracterizado por espectroscopia en RMN¹H y RMN¹³C.

⁶⁰ Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2ª Edición Moffat Editor, The Pharmaceutical Presss, Londres ,**1986**: 608.



Clorhidrato Etomidato (7b)



En un vaso de precipitados de 100 mL, provisto de agitación magnética se disolvieron 6.12 g de etomidato base (**6b**) en 12 mL de éter etílico.

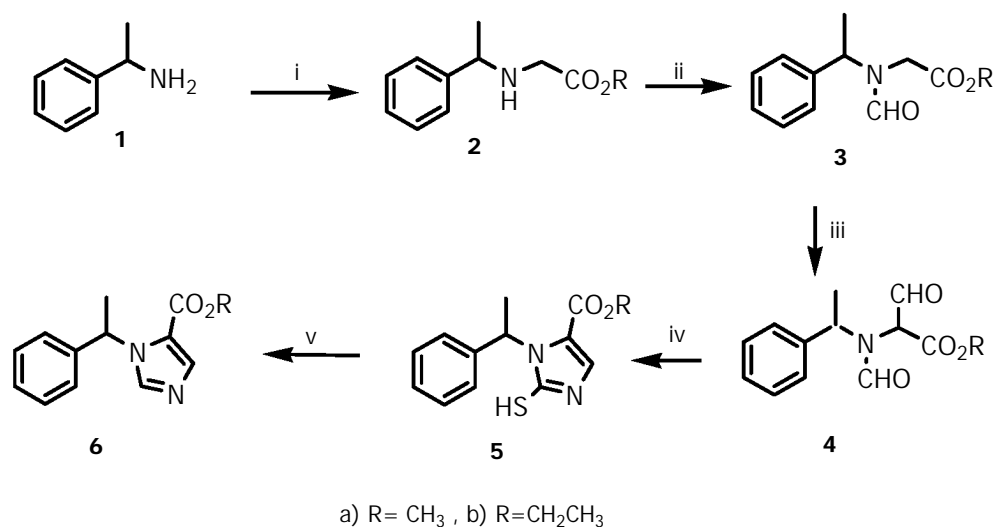
La mezcla es enfriada entre 0 y 5°C para posteriormente adicionar 5.18 mL de una solución saturada de HCl en IPA. Los cristales blancos obtenidos fueron filtrados, lavados con éter etílico frío y secados a 50 °C con vacío. Se obtuvieron 5.27 g (75%) de clorhidrato de etomidato (**7b**) con punto de fusión de 140-142 °C (Lit.³ 142-143 °C). El producto fue caracterizado por espectroscopia en RMN¹H y RMN¹³C.



VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como resultado de la experimentación encaminada a desarrollar un proceso de obtención de Metomidato, dentro de un convenio de investigación y desarrollo tecnológico entre la UNAM y una empresa farmoquímica, se observaron varios inconvenientes que nos convencieron de la necesidad de adecuar y modificar la tecnología descrita en la literatura³ (Esquema 1) para la síntesis de este fármaco, sobre todo en uno de los pasos, que involucraba riesgos de seguridad y ambientales.

Partiendo de esta necesidad, se estableció como objetivo principal del presente trabajo el desarrollo de un método más seguro y ambientalmente amigable para la oxidación de los compuestos mercaptometomidato (**5a**) y mercaptoetomidato (**5b**), que son transformados en Metomidato y Etomidato respectivamente.



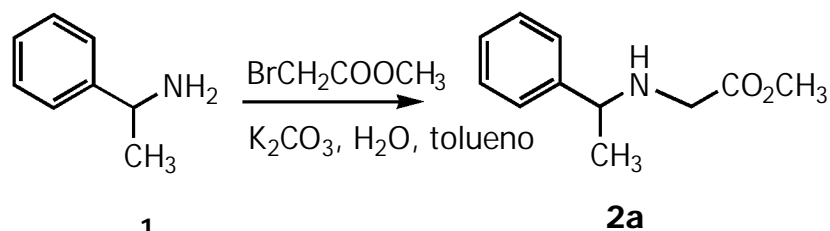
Método de Godefroi i=CICH₂CO₂CH₂CH₃, DMF, Et₃N; ii=HCO₂H, Xileno; iii=RONa, HCO₂R, THF; iv=HCl, ROH, KSCN, H₂O; v= HNO₃, H₂O.

Método desarrollado i=BrCH₂CO₂R, tolueno-agua, K₂CO₃; ii= HCO₂H, tolueno; iii= NaH 60%, tolueno, HCO₂R; iv= ROH, KSCN, H₂O; v= H₂O₂, NaWO₄·H₂O, HCl.

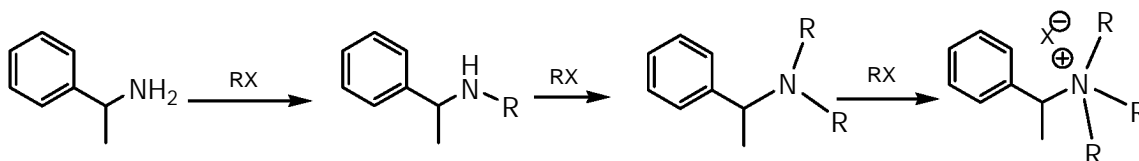
Esquema 1. Síntesis de Metomidato.^{3,4}



N-feniletil glicinato de metilo (2a)



Para la preparación de **2a**, Godefroi y col.³ describen un procedimiento que consiste en la alquilación de α -feniletilamina (**1**) con cloroacetato de etilo, empleando dimetilformamida (DMF) como disolvente y trietilamina como base. Sin embargo, al reproducir esta metodología en el laboratorio, se obtuvo un producto de baja pureza, con rendimientos menores a los reportados. El problema, según se comprobó, es la sobre-alquilación de **1**, que condujo a la amina terciaria como producto lateral. Como es conocido, la alquilación de aminas primarias producen aminas secundarias, las cuales pueden reaccionar nuevamente con otra molécula de halogenuro de alquilo para dar lugar a la amina terciaria y aún a la sal cuaternaria de amonio (Esquema 2).



Esquema 2. Alquilación de α -feniletilamina

Esta reacción lateral limita las aplicaciones de la alquilación de aminas. Para tratar de minimizar las reacciones no deseadas, se estudió la modificación de algunas variables del procedimiento. A continuación se describen los principales hallazgos:



VII. Resultados y Discusión

1. Reemplazo de cloroacetato de etilo por bromoacetato de metilo (para Metomidato). Está descrito que los bromuros de alquilo son mucho más reactivos que los correspondientes cloruros, debido a que el grupo saliente (bromuro) es una base más débil (más estable) que el cloruro.

Esta tendencia aumenta al aumentar el número atómico, porque los átomos son más grandes, con más electrones a mayores distancias del núcleo. Los electrones están débilmente sujetos y el átomo es más polarizable llevando a cabo la ruptura del enlace más fácilmente.⁶¹

2. El uso de bromoacetato de metilo en cantidades casi estequiométricas permitió llevar a cabo la reacción a una menor temperatura de reacción, incrementando así la selectividad de la reacción y por tanto el rendimiento del producto de monoalquilación (**2a** y **2b**).

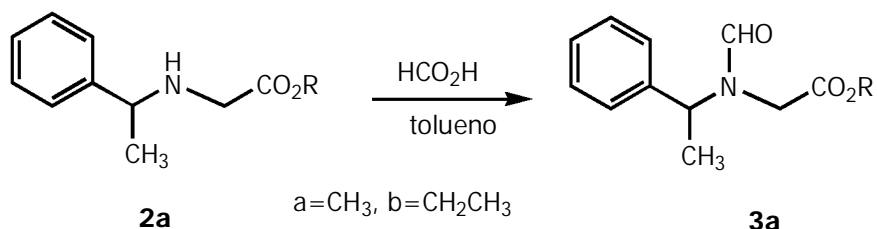
3. Se encontró que el empleo de una mezcla bifásica tolueno-agua como disolvente, en lugar de DMF como se describe en el artículo, nos permitió llevar a cabo la reacción de SN_2 de la feniletilamina con el bromoacetato de metilo en la fase orgánica y en la fase acuosa la disolución de subproductos solubles en agua, además de hacer innecesaria la destilación a presión reducida descrita en la fuente original para eliminar el disolvente.

Las modificaciones antes mencionadas para la obtención de **2a** nos permitieron disminuir el número de operaciones empleadas, mejorar el rendimiento, aminorar los riesgos ecológicos y disminuir potencialmente los costos de producción.

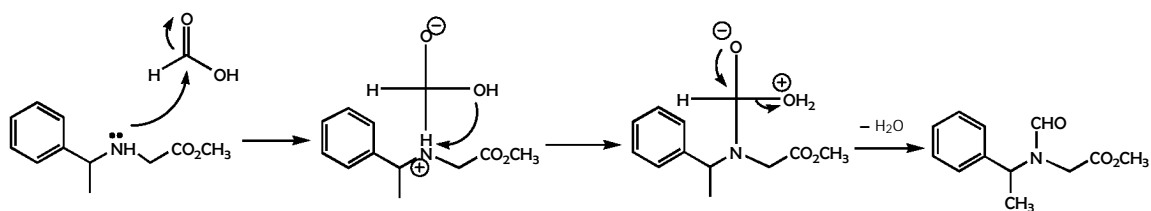
⁶¹ Wade, L.H.Jr., Química Orgánica 2da Edición, Prentice Hall Hispanoamericana, México 1993:198-199, 972-973, 1082-1083.



***N*-feniletil-*N*-formilglicinato de metilo (3a)**



El compuesto **2a**, disuelto en tolueno, es llevado como producto crudo a la siguiente reacción para obtener directamente la amida **3a** mediante la condensación con ácido fórmico.⁶¹ La reacción inicial de un ácido carboxílico con una amina da una sal de carboxilato de amonio; calentando esta sal a temperaturas mayores de 100°C se elimina el agua y se forma una amida (Esquema 3). El uso de la trampa de Dean Stark durante la reacción nos permitió colectar el agua formada como producto secundario de la reacción.



Esquema 3. Mecanismo de reacción para la formación de la amida

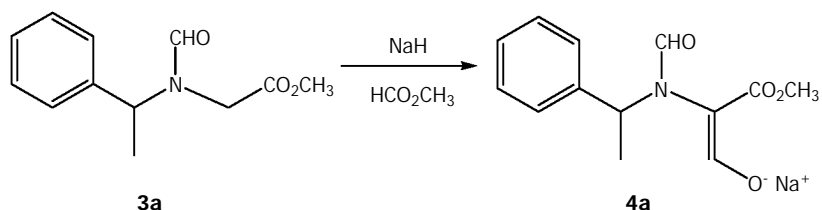
Los intermediarios **2a** y **3a** son líquidos y fueron empleados sin purificación en el siguiente paso de la síntesis. Lo anterior es una estrategia altamente recomendable para un proceso productivo, ya que reduce el número de operaciones con lo que se hace más eficiente el proceso y se disminuyen los costos.



VII. Resultados y Discusión

Las condiciones desarrolladas para la síntesis de los intermediarios **2a** y **3a** se adaptaron sin cambios importantes para la síntesis de los análogos **2b** y **3b** cambiando únicamente el agente alquilante, bromoacetato de metilo por bromoacetato de etilo.

Sal sódica de *C*-formil-*N*-feniletil-*N*-formilglicinato de metilo (**4a**).



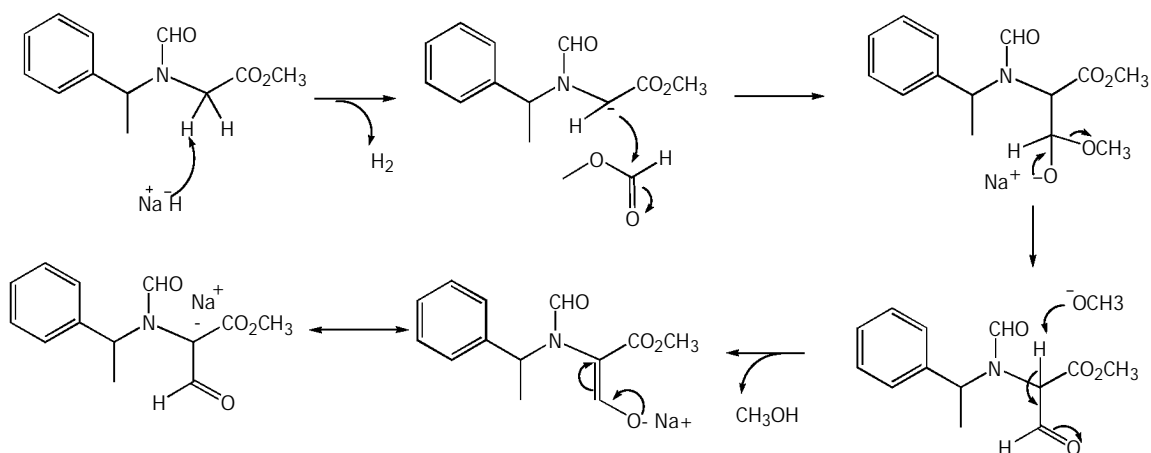
El siguiente paso consistió en una reacción de condensación cruzada de Claisen⁶² entre **3a** y formiato de etilo. En la metodología descrita por Godefroi y col.³ se utiliza metóxido de sodio como base y THF como disolvente.

Se compararon los resultados de esta reacción con el empleo de metóxido de sodio comercial y de hidruro de sodio. Se encontró que el NaH al 60 % en aceite mineral, utilizado bajo condiciones anhidras, permitió obtener con mejor rendimiento y pureza el producto **4a**, enolato del correspondiente β -formil éster (Esquema 4).

Por otro lado, el THF es un disolvente costoso y cancerígeno, por lo que es preferible evitar su uso en escala industrial; además, el proceso de secado de este disolvente es particularmente tedioso y peligroso. Por estas razones, se consideró una vez más la conveniencia de emplear un disolvente que no tuviera estos inconvenientes. El intermediario **3a** se encontraba disuelto en tolueno, por lo que esta solución, después de una simple destilación para secarla por eliminación azeotrópica de agua, fue empleada en esta reacción. Lo anterior representa otra mejora sustancial al proceso original.



VII. Resultados y Discusión



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la condensación cruzada de Claisen

Los aspectos clave de la reacción fueron:

1. El orden de adición. La condensación cruzada de Claisen se llevó a cabo iniciando con la suspensión del hidruro de sodio en tolueno anhidro para posteriormente agregar la solución de **3a** en formiato de metilo.
2. Una adición lenta y una temperatura de reacción de 0-5 °C nos permitió un mayor control de la reacción altamente exotérmica y evitó las reacciones secundarias que se producen a mayores temperaturas con los consiguientes riesgos de seguridad.
3. Las condiciones anhidras son necesarias para que la reacción genere altos rendimientos; los reactivos y el material usado estaban perfectamente secos y se emplearon trampas de humedad.

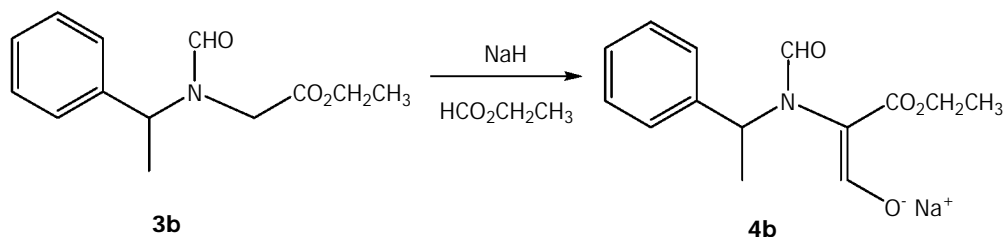


VII. Resultados y Discusión

4. El producto no es estable a temperatura ambiente por más de unas pocas horas, por lo que es importante utilizarlo de inmediato en el siguiente paso de la síntesis.

5. Las modificaciones realizadas nos permitieron obtener la sal de sodio del *C*-formil-*N*-feniletil-*N*-formilglicinato de metilo (**4a**), con un rendimiento del 72% a partir de **1**. Las constantes físicas de este producto no han sido reportadas en la literatura.

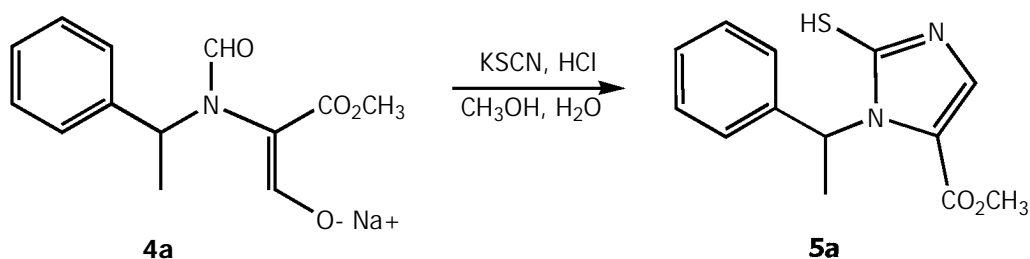
Sal sódica de *C*-formil-*N*-feniletil-*N*-formilglicinato de etilo (**4b**)



Para la síntesis del producto **4b** se emplearon las mismas condiciones de reacción descritas para la obtención de **4a**. El producto se extrajo con agua y la solución fue empleada inmediatamente en la siguiente reacción, considerando un rendimiento estequiométrico.



Ester metílico del ácido 2-mercapto-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico (5a).

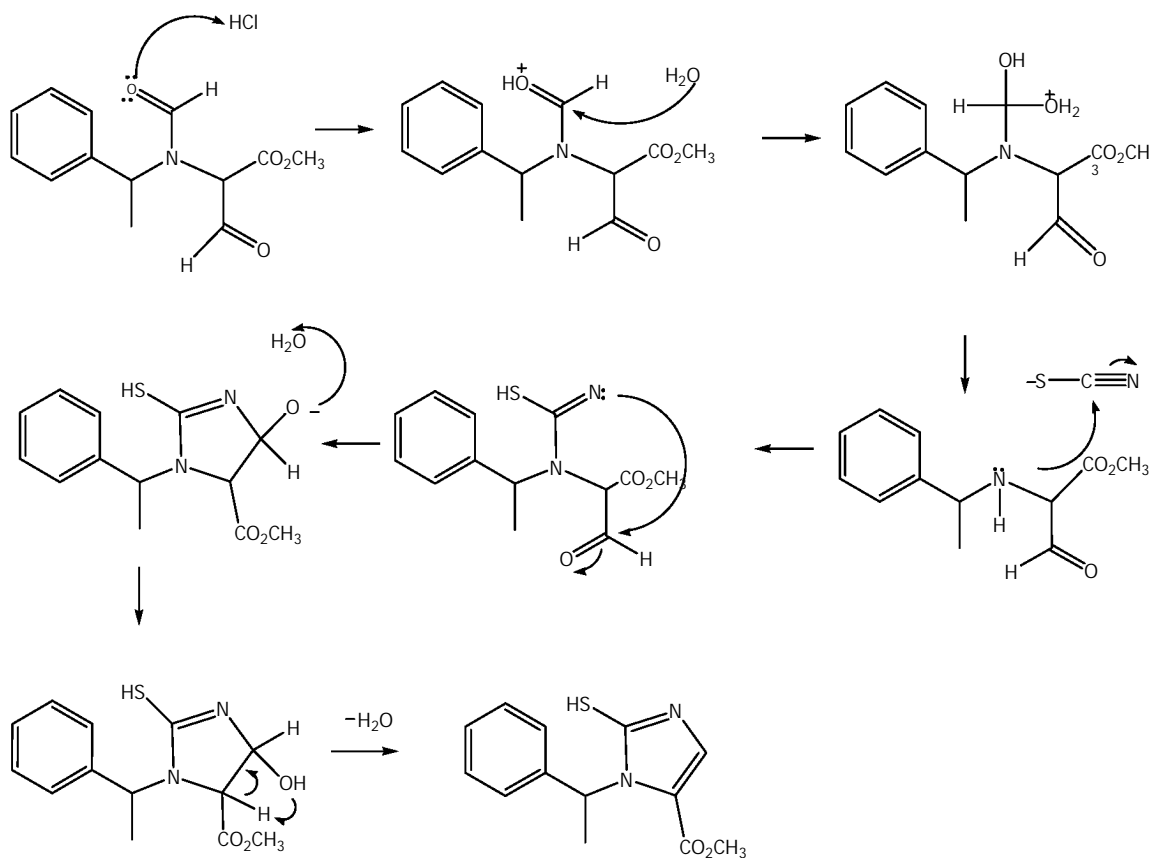


El procedimiento para la preparación de **5a** mediante la reacción de ciclización de Marckwald fue también modificado con el objeto de controlar la exotermia y por tanto aminorar los riesgos durante el curso de la reacción.

La ciclización de Marckwald consiste en la reacción entre un compuesto α -aminocarbonyl y tiocianato de potasio o isotiocianato de alquilo para obtener 2-mercaptoimidazoles. En el esquema 5 se ilustra el mecanismo propuesto para esta reacción.



VII. Resultados y Discusión



Esquema 5. Mecanismo de reacción para la ciclización de Marckwald ^{6,7,8}

Godefroi realizó esta transformación adicionando el ácido clorhídrico a una solución de **4a** en metanol-agua; la exotermia de la reacción mantiene la temperatura a 40 °C durante 0.5 horas, para posteriormente adicionar una solución de tiocianato de potasio. El producto **5a** es aislado por filtración después de dejarlo en agitación toda la noche.

Las modificaciones realizadas en nuestro desarrollo fueron:

1. La adición lenta del ácido clorhídrico a **4a**, manteniendo la temperatura de -5 a 0 °C, con lo que se logró controlar la exotermia de la reacción.



VII. Resultados y Discusión

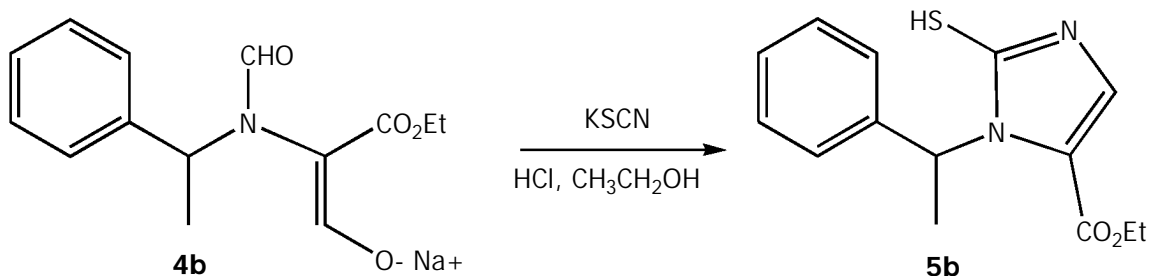
2. Después de la adición del tiocianato de potasio, se dejó subir lentamente la temperatura hasta 25 °C.

3. Se precisó que la reacción requiere de 16 horas a t.a., tiempo en el cual el producto cristalizó. Se obtuvieron cristales blancos con punto de fusión de 158 a 160 °C (Lit.³ 133-134 °C) con un rendimiento del 93.6 % a partir de **4a** (Lit.³ 63 % desde **3a**).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.98 (d, 3H, *J*=7), 3.62 (s, 3H), 6.74 (c, 1H, *J*=7), 7.19-7.36 (m, 5 H), 7.50 (s, 1H), 12.4 (b, 1H). (Anexo 2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz) δ: 16.47, 51.78, 55.19, 121.31, 124.11, 126.2, 126.9, 128.01, 139.51, 157.83, 164.22. (Anexo 2).

Ester etílico del ácido 2-mercapto-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico (**5b**).



El éster etílico del ácido 2-mercapto-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico (**5b**) fue sintetizado de manera similar a **5a**, empleando etanol en lugar de metanol. El producto fue obtenido con un rendimiento del 71.3 % como cristales blancos con un punto de fusión de 122-124 °C (No reportado en la literatura).

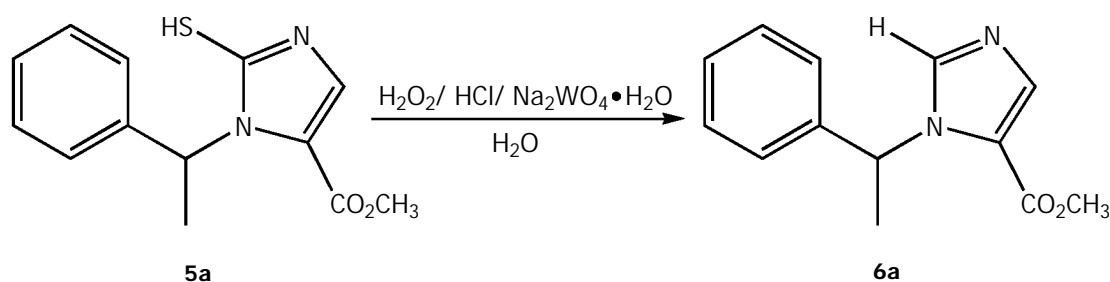
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.17 (t, 3H, *J*=7.4), 1.2 (d, 3H, *J*=7), 4.07 (c, 2H, *J*=7.4), 6.73 (c, 1H), 7.19 – 7.35 (m, 4H, *J*=4), 7.51 (s, 1H). (Anexo 2).



VII. Resultados y Discusión

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 13.89, 16.58, 55.30, 60.99, 121.86, 123.95, 126.26, 126.96, 128.07, 139.64, 157.55, 164.13. (Anexo 2).

Metomidato base (6a)



El último paso en las síntesis de **6a** y **6b**, y que constituyó el objetivo fundamental de este proyecto, consistió en la desulfuración del tiol en posición 2 del anillo imidazólico.

El último paso del proceso descrito por Godefroi comprende la desulfuración del intermediario **5a** empleando ácido nítrico concentrado. Esta reacción se realiza adicionando lentamente la materia prima (**5a**) al ácido nítrico disuelto en agua, con cantidades catalíticas de nitrito de sodio. La reacción exotérmica puede salirse de control si la temperatura se eleva por arriba de 38 °C. En esta reacción se observaron grandes inconvenientes, aun a escala de laboratorio (1-5 g), debido a los altos riesgos que conlleva la gran exotermia y la generación de gases tóxicos de óxidos de nitrógeno.

Analizando lo anterior e imaginándonos la desulfuración a una escala mayor (como las usadas en la industria farmoquímica) nos llevó a la conclusión de que dicha reacción no era viable para escala industrial o semi-industrial, pues



VII. Resultados y Discusión

requeriría estrictos controles, además de una inversión económica considerable para el tratamiento de los residuos peligrosos.

En la práctica se comprobó el riesgo inminente que dicha reacción presenta, pues durante uno de los primeros experimentos para llevar a cabo la desulfuración se observó una exotermia tan grande (aun con el uso de un baño de agua fría) que dio como resultado la pérdida total de la reacción.

Para lograr un método más conveniente para la desulfuración de **5a** y **5b**, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de los métodos de desulfuración oxidativa de tioles en fuentes de información primaria, ponderando los métodos congruentes con los principios de la Química Verde.⁵¹

El método elegido como primera opción por razones ecológicas, y que probó ser viable después de algunas pruebas preliminares, fue el que emplea peróxido de hidrógeno al 30-40 % y tungstato de sodio⁴⁰ como catalizador, aunque también pueden emplearse sales de vanadio y molibdeno.^{62,63}

Las principales características del método desarrollado para la obtención de Metomidato y Etomidato son las siguientes:

1. La baja toxicidad del peróxido de hidrógeno en concentraciones menores al 60%; su fácil manejo, bajo precio, alta eficiencia y su inocuidad ambiental, que lo han hecho acreedor al título de "Oxidante Verde".
2. La concentración idónea⁴⁷ del peróxido de hidrógeno para la desulfuración oxidativa es de entre 30-40 %. En nuestro caso se usó un peróxido al 39 %, previamente estandarizado con permanganato de potasio al 0.1 N. Se demostró la importancia de emplear 3 equivalentes de H₂O₂, lo cual llevaría el subproducto

⁶² Bortolini, O.; Di Furia, F.; Modena, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103:3924-3926.

⁶³ Bortolini, O.; Di Furia, F.; Modena, G., *Journal of Molecular Catalysis*, **1981**, 11:107-118.



VII. Resultados y Discusión

de la oxidación hasta ácido sulfúrico. Lo anterior refuerza el mecanismo de reacción propuesto por Chang.⁴⁰ (Figura 28).

3. En la práctica se sabe que el H₂O₂ en condiciones ácidas incrementa su poder oxidante,^{43,47} por lo que se usaron 2 equivalentes de ácido para llevar a cabo la reacción. Además, el uso de ácido clorhídrico inhibe la formación de disulfuros, una reacción lateral reportada para este tipo de reacciones.^{43,47}

4. Debido a la presencia del grupo éster en la estructura de estos compuestos, se consideró conveniente mantener la temperatura lo más baja posible.

5. El tungstato de sodio dihidratado cataliza la reacción permitiendo emplear temperaturas moderadas y tiempos más cortos⁶⁴. Después de varios experimentos se determinó la conveniencia de emplear este catalizador en proporción del 0.75 % con relación a la materia prima. (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto de la cantidad de catalizador en la reacción			
Proporción de catalizador ¹	Punto de fusión	Rendimiento	Exotermia
1.5%	72-73 °C	88.12 %	***
0.75%	72-73 °C	90.86 %	***
0.37%	69-70 °C	85.84 %	*

¹ La cantidad de catalizador fue calculada con base a la cantidad de materia prima

² En todos los casos el tiempo de adición fue de 30-45 minutos

6. Se encontró que el agua es un medio conveniente para esta oxidación, aunque tuvieron que emplearse volúmenes cercanos a 20 veces la cantidad de materia prima para obtener una suspensión manejable.

⁶⁴ Miyauchi, H.; Nakamura, T.; Ohashi, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69: 2625-2632.

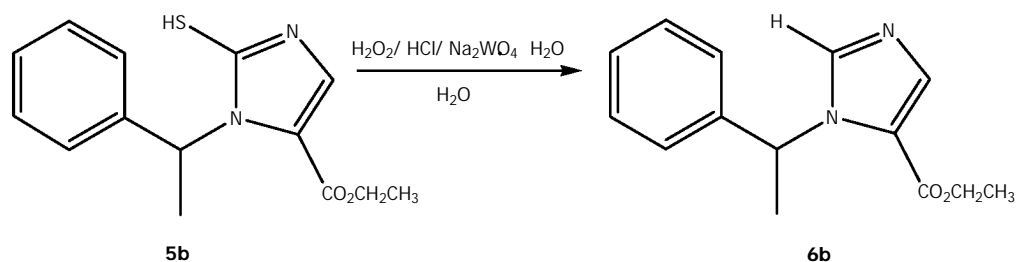


VII. Resultados y Discusión

7. Temperatura y tiempo de reacción. La temperatura idónea es de entre 35-40°C. De acuerdo con los ensayos realizados, a mayor temperatura se incrementa el riesgo de exotermia y como consecuencia, se incrementa el riesgo de seguridad y el daño al producto.

8. El producto obtenido fue metomidato base como finos cristales color blanco con un punto de fusión de 69-70 °C (no reportado en la literatura), y un rendimiento del 94.6 % (Lit.³ 83 %).

Etomidato base (6b)



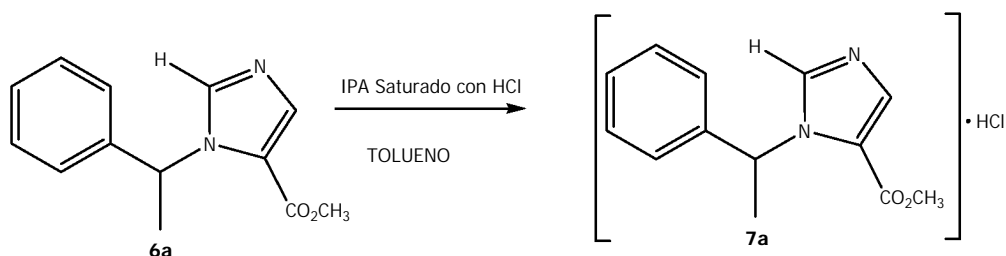
Para la desulfuración del mercaptoetomidato se siguió la misma ruta que la utilizada para **6a**. Los reactivos y métodos utilizados, así como el proceso total es el mismo. Se obtuvo Etomidato base como cristales blancos con un punto de fusión de 60-61 °C (Lit.⁶⁰ 64 °C), y un rendimiento del 85.2 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.29 (t, 3H, *J*=7), 1.85 (d, 3H, *J*=7), 4.14- 4.37 (m, 2H, *J*=2.4), 6.36 (c, 1H, *J*=7), 7.38-7.16 (m, 5H, *J*=2.2), 7.77 (d, 2H, *J*=3.6). (Anexo 2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz) δ: 14.11, 22.07, 55.24, 60.32, 122.51, 126.12, 127.84, 128.70, 137.73, 139.57, 140.98, 160.09. (Anexo 2).



Clorhidrato de Metomidato (7a)



Para obtener el clorhidrato, se adicionó una solución saturada de HCl(g) en isopropanol a una solución de metomidato base en tolueno anhidro, siendo estas condiciones más seguras que las descritas en la literatura (HCl/metanol/éter etílico). El clorhidrato se obtuvo como cristales blancos con punto de fusión de 170-171 °C (desc.)^a (Lit.³ 173-174 °C), y rendimiento del 97.4 % (Lit.³ 92 %)

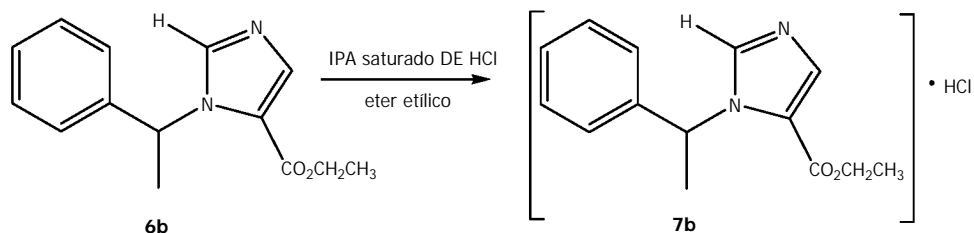
RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1.95 (d, 3H, *J*=6.9), 3.85 (s, 3H), 6.44 (c, 1H, *J*=6.9), 7.45 - 7.30 (m, 5H, *J*=7.32), 8.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). (Anexo 2).

RMN ¹³C (D₂O, 400 MHz) δ: 21.41, 53.15, 59.27, 126.49, 127.78, 129.0, 129.4, 137.3, 139.4, 149.03, 159.33. (Anexo 2).

^a El p.f. fue determinado en aparato Büchi, colocando la muestra a 166 °C.



Clorhidrato de Etomidato (7b)



Para la obtención del clorhidrato de etomidato se siguió la metodología de Godefroi, la cual emplea éter etílico e isopropanol saturado de HCl, al no encontrarse una combinación de disolventes que mejorara lo descrito. Se obtuvo un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 140-142 °C (Lit.³ 142-143 °C) y rendimiento del 75 %.

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1.93 (t, 3H, *J*=7.0), 1.94 (d, 3H, *J*=6.6), 4.30 (d, 2H, *J*=7.0), 6.43 (c, 1H, *J*=6.6), 7.44 - 7.29 (m, 5H, *J*=6.6), 8.228 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). (Anexo 2).

RMN ¹³C (D₂O, 400 MHz) δ: 13.36, 21.03, 21.46, 50.95, 59.30, 63.30, 126.40, 127.64, 128.95, 129.37, 131.84, 137.17, 139.48, 160.31. (Anexo 2).



VIII. CONCLUSIONES

1. Se logró desarrollar a nivel laboratorio un proceso tecnológicamente viable y ambientalmente amigable para la síntesis de Etomidato y Metomidato.
2. Se reprodujeron y evaluaron, en escala de 1 g, los procesos descritos en la literatura química para la preparación de Metomidato (**6a**) y Etomidato (**6b**).
3. Se evaluaron diferentes métodos para la desulfuración oxidativa del grupo mercapto de los compuestos **5a** y **5b**.
4. Se optimizó el método de desulfuración oxidativa que nos ofreció mayores ventajas tecnológicas y ambientales, así como mejores rendimientos.
5. Se reprodujo el proceso mejorado para la síntesis de **6a** y **6b** en escala de 25 g.
6. Se identificaron y caracterizaron espectroscópicamente (RMN¹H y RMN¹³C) los productos obtenidos **5a**, **5b**, **6b**, **7a** y **7b** (Anexo 2).
7. Se logró desarrollar condiciones de reacción más convenientes que las descritas en la literatura para la desulfuración oxidativa de los precursores mercaptometomidato (**5a**) y mercaptoetomidato (**5b**) empleando peróxido de hidrógeno, permitiéndonos desarrollar un proceso ambientalmente amigable para la síntesis de Metomidato y Etomidato mediante el uso de los principios de la llamada Química Verde⁴⁵, de tal modo que :
 - Se evitó la producción de un residuo tóxico que exigiría un tratamiento muy costoso.
 - Se logró el uso de disolventes menos peligrosos.



VIII. Conclusiones

- La transformación se realizó a temperatura moderada y presión ambiente. (585 mmHg)
- Se empleó un catalizador para aumentar la velocidad de reacción.
- Se eligieron materias primas que minimizaran el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.



IX. SUGERENCIAS

1. Llevar a cabo la síntesis a escalas mayores de las utilizadas para observar el comportamiento de cada paso de esta. Realizar el escalamiento del proceso a nivel de kilolab y planta piloto.
2. Emplear los resultados del presente trabajo para llevar a cabo la oxidación de grupos mercapto de otras sustancias para aminorar los riesgos ecológicos que este tipo de reacciones presentan.
3. Implementar el uso de procesos ambientalmente amigables para la síntesis de productos farmoquímicos primero a nivel laboratorio para posteriormente ser llevados a escalas mayores mediante convenios realizados por la UNAM y la industria farmoquímica.

X. ANEXO 1

AGENTES DESULFURANTES EN QUÍMICA ORGÁNICA

TABLA 1. Principales agentes desulfurantes usados en química orgánica						
Agente desulfurante	Catalizadores	Esquema de reacción	Condiciones de reacción	Tipo de reacción	Rendimiento	Ref.
HNO ₃	Nitrito de sodio	$\begin{array}{l} \text{SH} \longrightarrow \text{SS} \\ \text{SH} \longrightarrow \text{H} \\ \text{SH} \longrightarrow \text{SO}_3\text{R} \end{array}$	Diluido 1:2, altas Temp., proceso muy violento	Oxidación	Variable	1
HNO ₃ al 10%	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{H}$	reflujo	Oxidación	74%	2
Ácido nitroso	—	$\begin{array}{l} \text{SH} \longrightarrow \text{SS} \\ \text{SH} \longrightarrow \text{SO}_2\text{R} \end{array}$	H ₂ SO ₄ y anhídrido acético	Oxidación	Variable	3
Clorito de sodio	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	THF, 10-20 minutos, 10°C	Oxidación	90-97%	4
Cl ₂	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	THF, 10-25 minutos	Oxidación	75-90%	4
Cloruro de tionilo	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	THF, 5-25 minutos	Oxidación	80-96%	4
Cloruro férrico	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	THF, 5-10 minutos	Oxidación	73-93%	4, 5

¹ a) Reid, E.E. *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur Vol. I y II* USA: Chemical Publishing Co. Inc 1960: 115-375, b) Brintzinger, H.; Langheck M. *Chem Ber*, **1953**, 86:557.

² a) Pyman, F.L., *Journal of Chemical Society*, **1911**, 99:668-682, b) Märcker C., *Ann*, **1965**, 136:891.

³ Kühle E. *The Chemistry of the sulfonic acids* Alemania: George Thieme Publishers **1973**: 38-41.

⁴ Ramadas K., Srinivasan, N., Janarthanan N., Pritha R., *Oppi Briefs*, **1996**, 28(3):352-355.

⁵ Alper H., Prince, T.L., *Angew Chem.*, **1980**, 92:323.

Agente desulfurante	Catalizadores	Esquema de reacción	Condiciones de reacción	Tipo de reacción	Rendimiento	Ref.
Fe(CO) ₁₂ Co (CO) ₈	de transferencia de fase	$\begin{array}{l} \text{SH} \longrightarrow \text{H} \\ \text{SH} \longrightarrow \text{SS} \\ \text{SH} \longrightarrow \text{SO}_2\text{R} \end{array}$	Ácidas y bifásicas, t.a., benceno	Reducción	65-100%	6
Halógenos y sus compuestos	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SO}_2\text{R}$	Condiciones anhidras con eter y piridina	Oxidación	Altos	7
Mo(CO) ₆ W(CO) ₆	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{H}$	CH ₃ COOH/ THF reflujo con clorobenceno	Reducción	70-78 %	8
Hidrógeno	Ni-Raney, MoS ₂ , Fe, Cu, Cr, Zn, Cd, Zr, Ti, Th, Al, Va	$\text{SH} \longrightarrow \text{H}$	300 lb/pulg ² 200°C, benceno o etanol	Reducción	Alto	1
LiAlH ₄	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{H}$	Con NiBr ₂ (PPh ₃) ₂ y organometálicos de níquel	Reducción	50-80%	9
I ₂ y HI	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	DMSO 3h t.a. 5h	Oxidación	93-96%	10
NaIO ₄	—	$\text{SH} \longrightarrow \text{SS}$	5-20 minutos en THF	Oxidación	73-97%	4

⁶ Alper, H., Sibtain, F., *Journal Organometalic Chemistry*, **1985**, 285:225.

⁷ Uemura S., Oxidation of Sulfur, Selenium and Tellurium in Compressive Organic Synthesis Selective, Strategy an Efficciency in Modern Organic Chemistry. Editor Trost B., Reino Unido: Editorial Board 1991: 758-780

⁸ a) Luh, T.-Y., Wong, C.S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50:5413, b) Ng, C.T., Wang, X., Luh, T.-Y., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53: 2136

⁹ Ho, K.K.M., Lam, C. H., Luh, T.-Y., *J.Org. Chem.*, **1989**, 54: 4474.

¹⁰ Tetsuo, A., Takeshi, A., Naomichi, F., Shigeru O., *Bulletin or the Chemical Society of Japan.*, **1976**, 49(5): 1441

Agente desulfurante	Catalizadores	Esquema de reacción	Condiciones de reacción	Tipo de reacción	Rendimiento	Ref.
CO	Co (CO) ₈	SH → H	62 atm, 185-190°C en benceno	Reducción	48-84%	11
NaH	Complejos de Niquel	SH → H	63-65°C de 0.5-89 horas, THF	Reducción	76-98%	12
(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	—	SH → SS	5 min.- 12hrs en THF	Oxidación	80-93%	4
NaNO ₂ /ácido	—	SH → SS	10-25 minutos en THF	Oxidación	75-92%	4
Óxidos y peroxiácidos orgánicos	—	SH → SS	30-90°C con NaOH	Oxidación	Altos	7
Óxidos (MnO ₂ , CrO ₃ , PbO ₂ , FeO ₃ , CoO ₃ , CuO). Carboxilatos (Aco) ₃ Tl	—	SH → SS SH → SO ₂ R SH → SO ₃ R	Bajas temperaturas 5 h	Oxidación	Variable depende del oxidante	7
Oxígeno molecular	As, Cu, Sb, Zn, Cd, Fe, Cu II, Fe III y Co II	SH → H SH → SS	condiciones básicas en acetonitrilo, benceno y DMS	Oxidación	65-80%	1a 7
NaBO ₃	—	SH → SS	2 horas a t.a. con agua, metanol	Oxidación	75-96%	13

¹¹ Shim, S.C., Antebi, S., Alper, H., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26: 1935

¹² Becker S., Fort, Y., Vanderesse, R., Caubere, P., *Journal Organic Chemistry*, **1989**, 54: 4848-4853

¹³ Mc Killop , A.; Kounçu.; *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31(35): 5007-5010

Agente desulfurante	Catalizadores	Esquema de reacción	Condiciones de reacción	Tipo de reacción	Rendimiento	Ref.
Periodato	_____	SH \longrightarrow SO ₂ R SH \longrightarrow SS	Hidróxido de sodio al 10%	Reducción	73-94%	14
KMnO ₄	_____	SH \longrightarrow SO ₂ R SH \longrightarrow SS	Oxidación heterogénea en cloruro de metileno	Oxidación	83-97%	15
H ₂ O ₂ al 30%	_____	SH \longrightarrow SS	15-25 minutos, THF	Oxidación	87%	4
H ₂ O ₂ al 30%	_____	SH \longrightarrow SS	Ácido sulfúrico/H ₂ O 85-95°C	Oxidación	70-95%	16
H ₂ O ₂ al 30%	_____	SH \longrightarrow H	HCl/H ₂ O	Oxidación	87%	17
H ₂ O ₂ al 30%	_____	SH \longrightarrow H SH \longrightarrow SS	Solución alcalina Solución ácida 2.8 partes Solución ácida 16 partes Solución neutra(NaOH)	Oxidación	10-76%	18 45 42
H ₂ O ₂ al 30%	NaWO ₄ ·2 H ₂ O	SH \longrightarrow H	40-80°C 6-12 h, etanol-agua	Oxidación	64%	38,19

¹⁴ Narasaka, K.; Hayashi, M.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.*; **1972**: 291

¹⁵ Noureldin, N.A.; Caldwell, M.; Hendry, J.; Lee, D.G., *Synthesis*, **1998**: 1587-1589

¹⁶ a) Gracia, A.; Fall, C., *Patente USA 2024575*, diciembre 17, **1935** b) Märcker, C., *Ann*, **1965**, 136:891

¹⁷ Spielgerberg, H.; Switzerland, B., *Patente USA 2179984*, Noviembre 13, **1939**

¹⁸ a) Buchman, E. R.; Reims, A.O.; Sargent, H., *Journal Organic Chemistry*, **1941**, 6: 764 b) D'amico, J.J.; Bartram, T.W., *Journal Organic Chemistry*, **1960**, 25: 1336

¹⁹ Chang J., Woong Lee K., Nam D., Kim W. and Shin H. *Organic Process Research & Development* **2002** 6:674-676

Agente desulfurante	Catalizadores	Esquema de reacción	Condiciones de reacción	Tipo de reacción	Rendimiento	Ref.
H ₂ O ₂ al 30%	W, Mo y V	SH \longrightarrow SO ₂ R	2 eq H ₂ O ₂ , CH ₃ COOH, t.a.	Oxidación	60-63%	20
H ₂ O ₂ al 30%	NaWO ₄ -2 H ₂ O	SH \longrightarrow SO ₂ R	2.3 eq. de H ₂ O ₂ , HCl, tolueno	Oxidación	≈ 98%	21
(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	—	SH \longrightarrow SS	THF, 10-20 minutos	Oxidación	72-90%	4
O ₂	—	SH \longrightarrow H SH \longrightarrow SS	Luz UV	Oxidación		22
TiCl ₄ CuCl ₂	—	SH \longrightarrow H		Reducción	76-80%	23
Trietilborohidruro de sodio	—	SH \longrightarrow H	Con FeCl ₂ , solo, y con alúmina	Reducción	60-94%	6
Mn, K ₂ S ₂ O ₈ , NBS, NCS, azodicarboxamina	Diversos	SH \longrightarrow H SH \longrightarrow SS SH \longrightarrow SO ₂ R SH \longrightarrow SO ₃ R SH \longrightarrow SO ₄ H ₂	Dependen del tipo de reactivo desulfurante utilizado	Oxidación	Variable	1a 7

²⁰ Schultz, H.S.; Freyermuth, H.B.; Buc, S.R., *Journal Organic Chemistry*, **1963**, 28: 1140

²¹ Miyauchi, H.; Nakamura, T.; Ohashi, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69: 2625-2632

²² a) Abdou, W. M.; Sidky, M.M.; Wamhoff, H.Z.; *Naturforsch, Teil B 42*, **1987**: 1153 b) Crank, G. Mursyidi, A., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **1992**, 64:263

²³ Mukaiyama, T.; Hayashi, M.; Narasaka, K.; *Chem. Lett.*, **1973**: 291

XI. Anexo 2

Espectros de RMN¹H y RMN¹³C de los compuestos sintetizados

Espectro de RMN¹H a 200 MHz para el mercapto metomidato (**5a**)



ABREVIATURAS

ATIV	Anestesia Totalmente Intravenosa
Atm	Atmósferas
CA	<i>Chemical Abstracts</i>
CCF	Cromatografía en Capa Fina
DMF	Dimetilformamida
Ea	Economía de átomos
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
GABA	Ácido Gamma Amino Butírico
IV	Intravenoso
mL	Mililitros
MTBE	Metil Terbutil Éter
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics
pH	Potencial de Hidrógeno
PNUMA	Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente
R.A.	Reactivo Analítico
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SN ₂	Sustitución Nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema Nervioso Central
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
IPA	Alcohol isopropílico