

7/1/87

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

“ ZARAGOZA ”



ADAPTACION DE LA TECNOLOGIA QUIMICA PARA LA
OBTENCION DE (\pm) NAPROXEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
ROGELIO GUINTO PEÑA

MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción	1
2. Fundamentación del tema.	
2.1 Antecedentes de los Agentes Antiinflamatorios	3
2.2 Relación Estructura-Actividad	7
2.3 Rutas Sintéticas de (dl) Naproxén	10
3. Planteamiento del Problema	16
4. Objetivos	17
5. Hipótesis	18
6. Material y Método	
6.1 Reactivos	19
6.2 Equipo	20
6.3 Método	21
7. Desarrollo.	
7.1 Consideración previa	22
7.2 Desarrollo del Trabajo	23
7.3 Resultados	28
8. Discusión	31
9. Conclusiones	35
10. Propuestas y Recomendaciones	36
11. Espectros	38
12. Bibliografía	52

1. INTRODUCCION

La necesidad de desarrollar mejores fármacos de acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica, en los últimos años ha llevado al descubrimiento de los agentes antiinflamatorios derivados del ácido arilpropiónico, entre los cuales el ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico conocido genéricamente como Naproxén (Syntex), es uno de los que ha tenido mayor demanda en el Sector Salud de varios países.

El Naproxén por sus marcados efectos antiinflamatorios, a preferido con respecto a otros fármacos clásicos del mismo grupo, por presentar mayor tolerancia por los pacientes, como por ejemplo la aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroidal.

Para seleccionar un proceso industrial de producción de un fármaco se requiere de una gran cantidad de información tanto técnica como de mercado, sin embargo, para el caso específico del Naproxén prácticamente toda la información técnica es confidencial o se publica únicamente a través de patentes, lo que aunado al número de posibilidades para sintetizarlo dificulta este proceso de selección.

Bajo este marco, se iniciará el proceso para obtener la información técnica a través de la experimentación a nivel de laboratorio por las diferentes alternativas planteadas. Lograda la síntesis del fármaco, hasta entonces se tendrán los primeros elementos para continuar con la optimización y el escalamiento del proceso.

Todo lo anterior plantea el gran esfuerzo técnico, económico y de alto riesgo al que se debe enfrentar la Industria Químico Farmacéutica Nacional para desarrollar o adaptar la tecnología de un fármaco. Sin embargo, esta actividad debe visualizarse en términos de formar una infraestructura de recursos físicos y humanos que permita a mediano plazo generar tecnología para otros fármacos.

Es por eso que empresas químico farmacéuticas deben desarrollar o adaptar tecnología química eficiente, para la producción de compuestos antiinflamatorios-antipiréticos, debido a la gran demanda. De esta forma se partirá de la materia prima disponible y de bajo costo, beneficiando por un lado a la Industria Farmacéutica, la cual tendrá mayores utilidades y por otro lado, el país disminuirá su dependencia del exterior en este tipo de productos tan importantes para la salud de sus habitantes.

Los métodos químicos para la preparación de los derivados del ácido 6-substituido-2-naftilpropiónico que inician generalmente, a partir del 2-hidroxinaftaleno presentan diferentes rutas de síntesis, la mayoría de éstos llegan a la obtención de la mezcla racémica de la cual el agente activo farmacológicamente es el enantiómero dextrorrotatorio, por lo que es necesario adicionalmente, resolver la mezcla mediante el uso de una amina ópticamente activa.

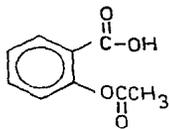
2- FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1 Antecedentes de los Agentes Antiinflamatorios

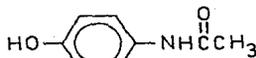
Los fármacos que alivian el dolor, generalmente se dividen en analgésicos opiáceos y no opiáceos¹. Los opiáceos incluyen aquellos que provienen del opio, tales como la morfina (I) y codeína (III), así como sus derivados semisintéticos (hidromorfona (II) y oximorfona (IV)). Otros fármacos que se clasifican dentro de este grupo son los opioides quienes actúan de la misma forma que los anteriores uniéndose a los receptores opiáceos pero su origen es sintético, ejemplo de éstos se tienen a los derivados de la fenilpiperidina (meperidina (V), &-prodina (VI), anileridina (VII)), derivados del morfinano (levorfanol, butorfanol), derivados del difenilheptano (metadona (X), propoxifeno (XI)), derivado del benzomorfan (pentazocina (XII)) y un derivado de la propionamida (propiram) (XIII).

Los no opiáceos además de presentar su acción analgésica, presentan actividad antipirética-antiinflamatoria. Estos, generalmente, no presentan alguna relación química y son preparados por medio de síntesis. Los compuestos más conocidos de este grupo son: la aspirina (XIV) (ácido acetil-salicílico) y el acetaminofen (XV), los cuales pertenecen a los grupos solicitados y derivados del para amino fenol respectivamente. Los otros grupos que caen en esta clasificación, son los derivados del ácido arilpropiónico, los cuales han sido investigados extensamente en cuanto a su preparación química y farmacológica; los fármacos de este grupo más conocidos son: fenoprofén (XVII), ibuprofén (XVIII), naproxén (XIX) y zomepirac (XX) entre otros. Estos son llamados no opiáceos debido a que no se unen a receptores opiáceos al ejercer su acción, alivian el dolor y la fiebre aunque algunos tienen una acción antiinflamatoria como en el caso de los derivados del ácido 2-naftilpropiónico, los cuales en sus efectos secundarios son menos dañinos que los observados en fármacos que contienen nitrógeno en su estructura molecular con actividad antiinflamatoria.

AGENTES ANALGESICO-ANTIPIRETTICOS NO OPIACEOS :

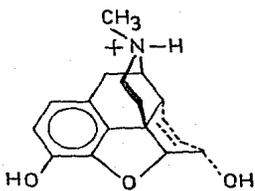


XIV

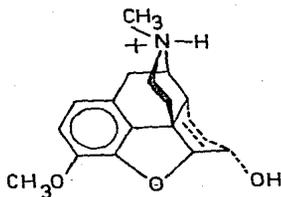


XV

AGENTES OPIACEOS:

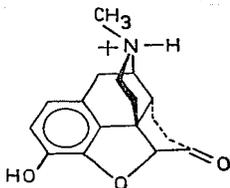


I

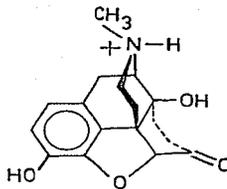


II

AGENTES OPIACEOS

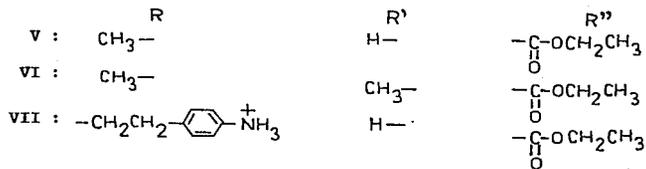
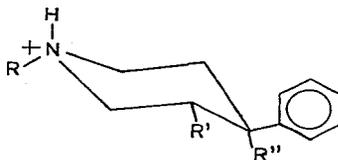


III

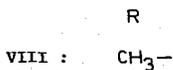
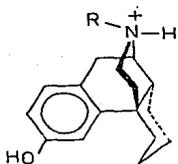


IV

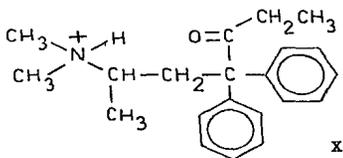
AGENTES OPIOIDES



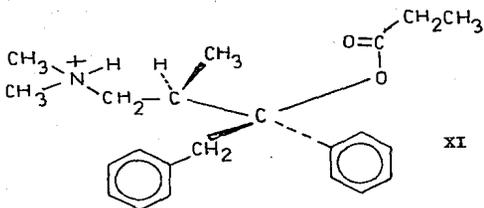
Derivados de la fenilpiperadina



Derivados del Morfinao

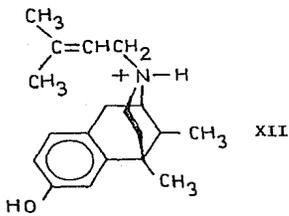


X



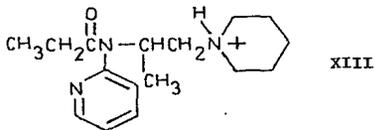
XI

Derivados del Difenilheprano



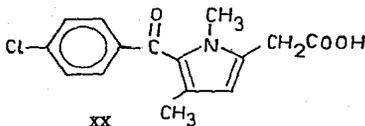
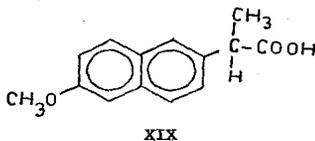
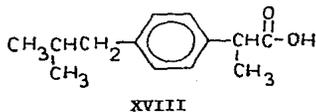
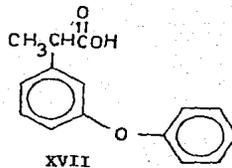
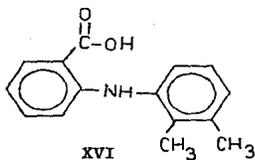
XII

Derivado del Benzomorfono



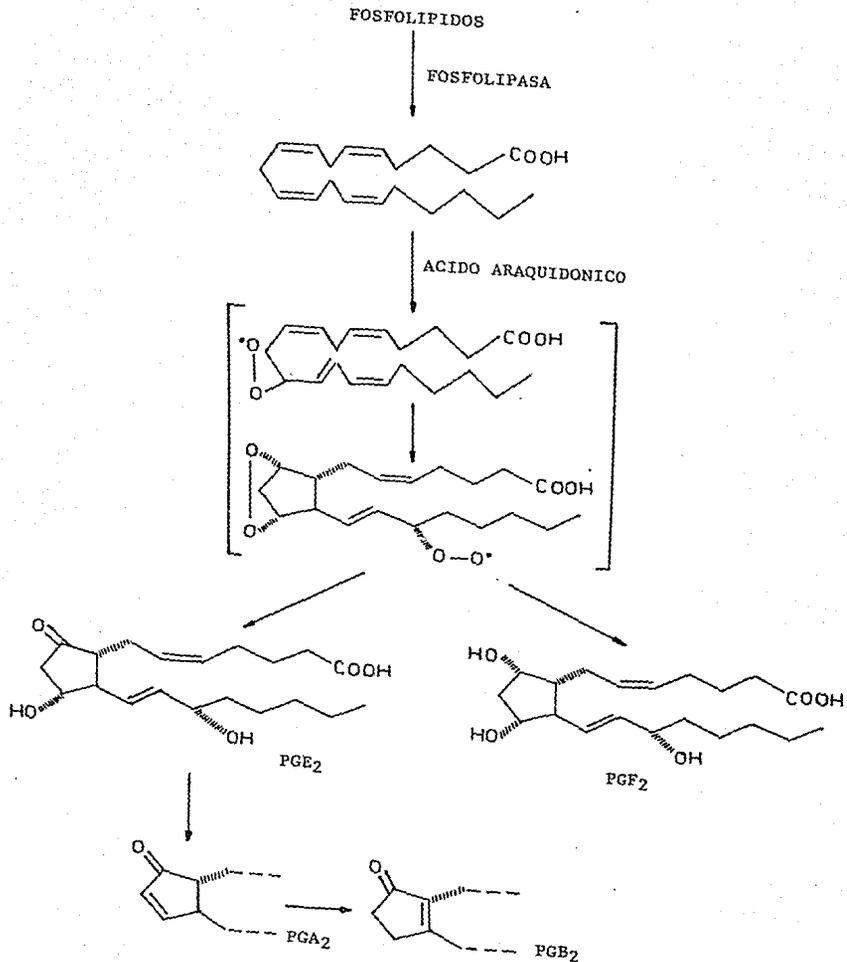
XIII

Derivado de Propionamida



2.2. RELACION ESTRUCTURA - ACTIVIDAD

Las conclusiones a las que han llegado las investigaciones sobre el mecanismo de acción de los agentes antiinflamatorios todavía no son muy claras, pero se piensa que la acción antiinflamatoria se efectúa debido a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, ésta es iniciada desde ácidos grasos insaturados y se da de la siguiente manera:



Las prostaglandinas se originan de ácidos grasos esenciales, en el hombre se derivan del ácido linoleico que se ingiere de la dieta, éste se esterifica para formar un fosfolípido en células lipídicas y debido a la acción de la enzima fosfolipasa el ácido araquidónico es liberado. Este al ser liberado inmediatamente se metaboliza a través de dos vías diferentes: la oxigenación por la ciclooxigenasa y por la oxigenación de la lipooxigenasa². La vía de la ciclooxigenasa la cual es la más importante, es inhibida por fármacos analgésicos no opiáceos. La reacción de la oxigenación del ácido araquidónico es llevada a cabo en un receptor quien encaja perfectamente con los agentes antiinflamatorios resultando mejor el ajuste de la molécula de los fármacos al receptor, para los derivados de ácido α -metilarilacéticos, éstos al ajustarse al receptor lo hacen de manera que la parte iónica de la molécula quede fuera de la cuenca de aquél, compitiendo así con el ácido araquidónico, bloqueando de este modo la acción de la ciclooxigenasa³.

Por otro lado Ian T. Harrison⁴ ha descrito que la actividad antiinflamatoria es aumentada en los derivados del ácido 6-sustituido-2-naftil acético por la sustitución de grupos lipofílicos tales como Cl-, -OCH₃ y -SCH₃ en la posición 6 del naftilo. Esta actividad es además mejorada por la sustitución del metilo en el carbono alfa al carboxilo. Estos compuestos presentan enantiomería y entre ellos los d-enantiómeros son más activos que los L-enantiómeros. Todas estas particularidades mencionadas son presentadas por el d-Naproxén.

2.3 Rutas Sintéticas de (dl) Naproxén

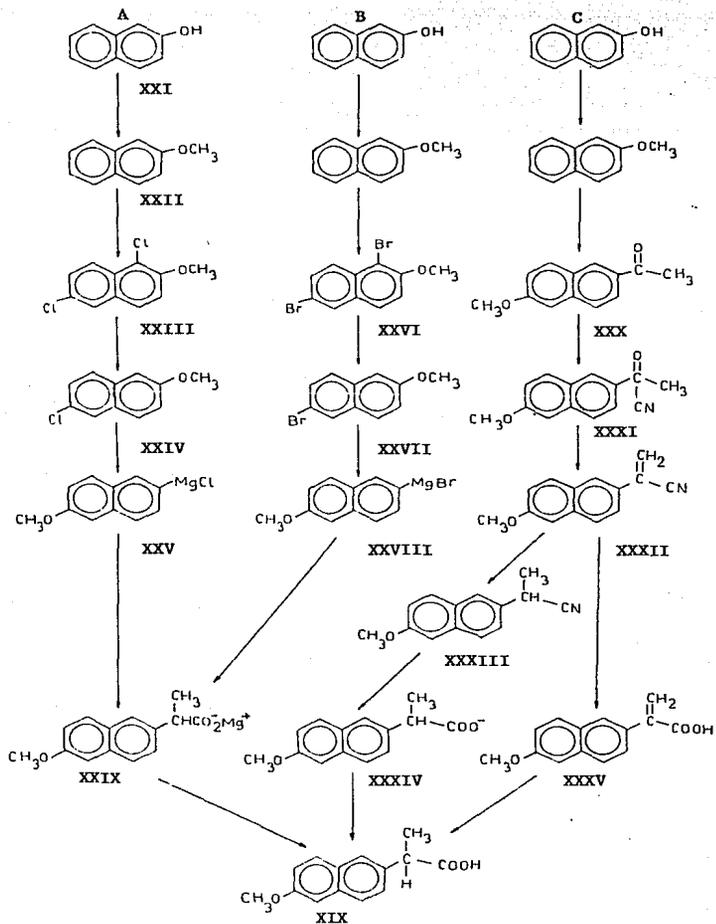
En la literatura química se pueden encontrar reportados, un sin número de métodos de síntesis para el ácido (6-metoxi-2-naftil) α -metil acético, los cuales se dan como patentes. Algunos de ellos se esquematizan y se analizan en seguida:

Las rutas A y B son síntesis muy similares, en las que su principal diferencia radica en que emplean halógenos Cl_2 y Br_2 respectivamente, en la reacción de halogenación para el compuesto (XXII)^{5,6,7,10}. Este proceso químico es diferente debido a que los halógenos antes mencionados, presentan diferentes estados físicos, de allí que la técnica para realizar la reacción sea distinta. Posteriormente las rutas se siguen de manera similar, se realiza una reducción química con estaño metálico⁷ en el carbono 1 a los compuestos (XXIII) y (XXVI), de aquí se transforman en reactivos de Grignard en presencia de magnesio metálico¹⁰ con fórmula (XXV) y (XXVIII), a éstos se les introduce un α -haloester de alquilo obteniéndose el correspondiente ester y por último el producto final (XIX) se libera a la forma ácida mediante una hidrólisis.

El compuesto acilado (XXX), en la alternativa C es obtenido a partir de 2-metoxinaftaleno (XXII)^{11,12} por una reacción Friedel-Crafts^{13,14,15} con cloruro de acetilo y un ácido de Lewis en un disolvente especial como el nitrobenzono que orienta principalmente en la posición 6 del compuesto (XII), sin embargo los rendimientos que se obtienen son bajos para esta reacción. El intermediario (XXX) se puede hacer reaccionar con cianuro de dietilaluminio en un disolvente inerte para formar la cianohidrina de fórmula (XXXI), éste es posteriormente deshidratado por bisulfato de potasio para formar el acrilonitrilo correspondiente (XXXII), sin embargo también pueden ser usados otros agentes deshidratantes como:

...

ROTA:

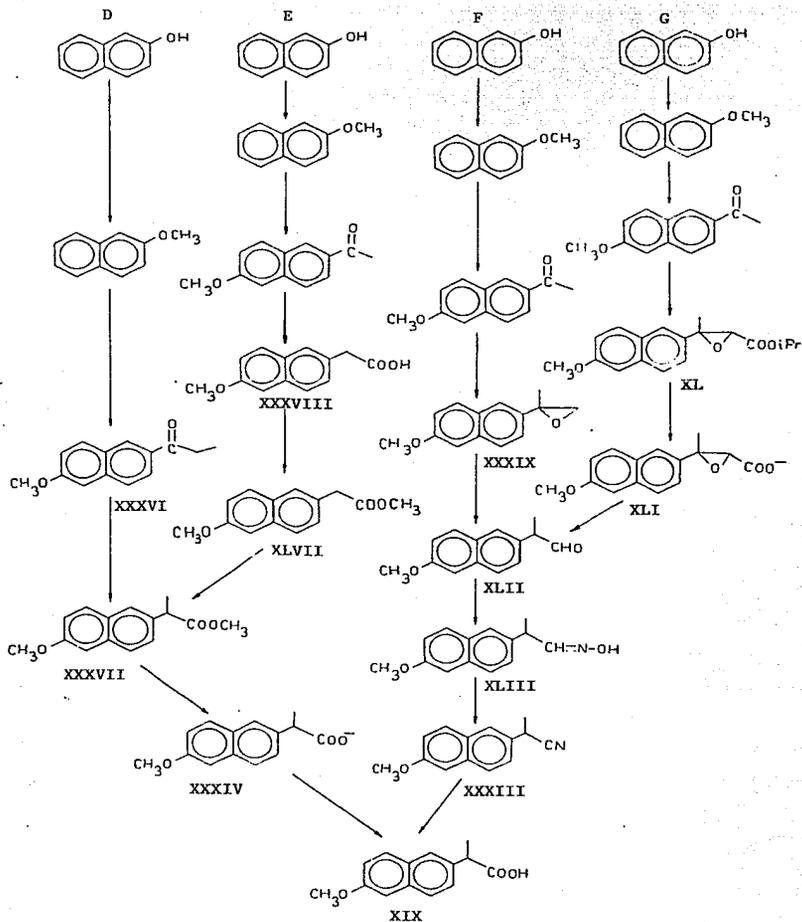


t-butanol, n-butanol, etilenglicol, etc. Si la hidrólisis es alcalina, la sal formada es acidificada para formar el ácido carboxílico correspondiente (XIX). En esta ruta puede hidrolizarse el nitrilo (XXXIII), para formar el derivado del ácido acrílico (XXXV), antes de realizar la hidrogenación sin que haya alguna diferencia notable.

Una alternativa muy atractiva para la síntesis de (dl) naproxén (XIX) puede ser la ruta D. Esta síntesis parte, así como las otras rutas, del 2-naftol (XXI) el cual es metoxilado para formar el compuesto (XXII), este es acilado en la posición 6 mediante una reacción Friedel-Crafts para la introducción de un propionilo produciendo el compuesto (XXXVI) en esta reacción nos encontramos el mismo problema de la acilación, de emplear nitrobenzoceno para la orientación en el carbono 6 del naftilo dando un rendimiento de entre 62 al 80%, mayor que aquella. Esta cetona (XXXVI) puede ser transformada al correspondiente α -metilnaftilacetato de metilo con fórmula (XXXVII) de acuerdo a síntesis reportadas con nitrato de talio en presencia de ortoformiato de metilo en medio ácido; la ventaja de esta síntesis sobre las demás es que puede ser la alternativa más corta obteniéndose el (+) naproxén en tan solo tres pasos, sin embargo existe el problema que el compuesto de talio, metal pesado, es muy tóxico por lo tanto el compuesto debe de tratarse con sumo cuidado tanto en el manejo como para eliminarlo totalmente después de la reacción y del producto final. Otro catalizador para la realización de esta reacción sería el tetra-acetato de plomo.

El ácido 2-naftilacético (XIX) también puede ser preparado por una reacción WilgerodtKindler del compuesto acilado (XXX) empleando morfolina y azufre en medio ácido para la obtención del derivado del ácido naftilacético (XXXVIII), en la ruta E. Posteriormente para preparar el ácido (XIX) se hace una esterificación mediante el uso de metanol y ácido sulfúrico (XLVII), seguida de una metilación en posición α con hidruro de sodio y yoduro de metilo, el ester (XXXVII) obtenido puede ser hidrolizado con hidróxido de sodio y por último obtener el producto final (XIX)²⁵. Este es un método de síntesis que exige extremos cuidados durante el proceso, debido a sustancias muy reactivas y peligrosas.

RUTA:



Para la ruta F16,17, el compuesto acetilado (XXX) es reaccionado con metiluro de dimetilsulfonio o metiluro de dimetiloosulfonio y así formar el óxido 2-(6-metoxi-2-naftil) propileno (XXXIX), también pueden catalizar a esta reacción bases fuertes o alcoholóxidos de sodio o potasio, ésta se debe llevar en una atmósfera de un gas inerte. Este compuesto puede ser convertido al propionaldehído respectivo (XLII) por varios métodos:

- a) Por calentamiento del compuesto a 220°C en ausencia de catalizador.
- b) A 120°C en presencia de un ácido de Lewis, entre los que pueden ser usados están: trifloruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de estaño y trifluoruro eterato de boro.

El siguiente intermediario de esta ruta es la propionoxima (XLIII), que se obtiene fácilmente por medio de la reacción del propionaldehído (XLII) se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina por medio de una catálisis básica, aunque este compuesto puede ser aislado y purificado, no se requiere la purificación y así continuar la siguiente reacción en el mismo medio de la anterior. La propionoxima (XLIII), se deshidrata para la preparación del propionitrilo (XXXIII) por calentamiento arriba de 100°C, este intermedio es tratado de la manera anteriormente dicha para proporcionar el ácido carboxílico (XIX) 16,17.

La ruta de síntesis G desarrollada en el presente trabajo, es muy similar a lo anterior en las que su principal diferencia puede observarse entre los intermedios (XXXIX) el cual contiene un epóxido y el de fórmula (XLI) que es un epoxiester o ester glicídico, por ser distintos son preparados en condiciones distintas, el primero como ya se mencionó arriba y el segundo mediante una reacción de Darzens 26,27 con cloroacetato de isopropilo catalizada por isopropóxido de sodio. Ambos compuestos pueden ser convertidos al propionaldehído respectivo (XLII). El ester glicídico (XL) conforme a una

descarboxilación a través de una saponificación ²⁸ y en medio ácido a una temperatura del punto de ebullición del disolvente ²⁷ ; las condiciones para la conversión de los intermedios posteriores son las mismas que se emplean en la ruta F.

Los métodos anteriores de síntesis de (dl) naproxén son en su mayoría, rutas largas encontrándose en algunos procesos difíciles de realizar en cuanto a su control, manejo y a las condiciones de reacción. A menudo se requieren condiciones de reacción anhidras como es el caso de las reacciones de acilación Friedel-Crafts; en la reacción de Grignard y en la reacción de Darzens para la formación del ester glicídico. Otro aspecto que se observa en éstas, es el rendimiento que se obtiene en algunos intermedios, en casi todas ellas van por la vía de la acetilación, reacción de bajo rendimiento de alrededor del 40-45% ²⁹, ésta es para dichas alternativas la etapa que provoca que el rendimiento final sea bajo. Sin embargo la alternativa que puede ofrecer buenos resultados es la ruta D; en ella también se sintetiza un intermediario acilado, reacción de propionilación la cual da un resultado mayor en la obtención del producto 18,19 casi al doble que la reacción de acetilación, además de presentar un número reducido de intermediarios y aparentemente la reacción de eterificación catalizada con un compuesto altamente electrófilo daría excelentes resultados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de producción de fármacos de gran consumo por parte del Sector Salud, hace que la Industria Farmacéutica Mexicana investigue, adapte o desarrolle la tecnología para la producción de principios activos. Con ésto se trata de disminuir la dependencia exterior de fármacos, crear una infraestructura tecnológica en esta área, incrementar la disponibilidad de los medicamentos que puedan ser producidos y equilibrar la derrama de divisas.

El efecto benéfico que ocasiona la adquisición y adaptación de una tecnología química para la producción de un compuesto, es la de dar inicio a acciones que forman parte de una tecnología desde el nivel laboratorio hasta la etapa industrial, así como la asimilación, optimización y desarrollo de procesos químicos; esto es, teniendo en cuenta que se tienen los medios necesarios para efectuar todo lo anterior como es una base tecnológica, el equipo industrial y la disponibilidad de la materia prima.

Todo ésto puede darse en esta síntesis química del ácido (dl) 2 - (6-metoxi-2-naftil) propiónico , para ello se ponen a prueba todas las reacciones químicas que sean necesarias para la adopción de la tecnología de dicho compuesto.

4. OBJETIVOS

En este trabajo se propuso realizar los siguientes objetivos planteados:

- a) Adaptación de un método de síntesis a nivel laboratorio de (dl) naproxén.
- b) Preparación de los intermediarios: 2-metoxinaftaleno; 2-acetil-6-metoxi naftaleno; 2,3-epoxi-3-(6-metoxi-2-naftil) butirato de isopropilo; 2,3-epoxi-3-(6-metoxi-2-naftil) butirato de sodio; 2-(6-metoxi-2-naftil)propionaldehído; 2-(6-metoxi-2-naftil) propionoxima y 2-(6-metoxi-2-naftil) propionitrilo y su aislamiento para su identificación.
- c) Preparación del ester cloroacetato de isopropilo para su uso en reacción de Darzens.
- d) Identificación de todos los intermediarios antes señalados por espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear al 2-(6-metoxi-2-naftil) propionoxima y 2-acetil-6-metoxinaftaleno.
- e) Identificación del agente analgésico-antiinflamatorio por espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear, ultravioleta y por sus constantes físicas.

5. HIPOTESIS

Una ruta de síntesis de (+) naproxén, puede ser posible a partir de la eterificación del 2-naftol para obtener el 2-Metoxi-naftaleno, éste mediante una acilación puede transformarse al 2-acetil-6-metoxinaftaleno, mismo que si se hace reaccionar con un α -haloester en medio básico, se podrá obtener el correspondiente ester glicídico, que saponificándolo y descarboxilándolo en medio ácido se llega al respectivo aldehído, el cual se puede transformar a la oxima con hidroxilamina. Este intermedio puede deshidratarse por la acción de una base fuerte y calor para obtener el correspondiente nitrilo, el cual a su vez se saponifica a naproxén sódico, liberándose a naproxén racémico mediante una acidulación.

6. MATERIAL Y METODO6.1 Reactivos

Acetona	Industrial
Acido clorhídrico	Industrial
Acido monocloroacético	Industrial
Acido sulfúrico	Industrial
Agua destilada	
Benceno	Industrial
N-Butanol	Monterrey
Bicarbonato de sodio	Baker Analyzed
Carbón activado	
Celita	
Cloruro de acetilo	Merck
Cloruro de aluminio	Industrial
Cloruro de metileno	Industrial
Cloruro de sodio	Industrial
Clorhidrato de hidroxilamina	Baker Analyzed
Hidróxido de sodio	Industrial
Isopropanol	Industrial
Metanol	Industrial
2-Naftol	Industrial
Nitrobenceno	Merck
Nitrógeno	
Sodio metálico	
Sulfato de dimetilo	Aldrich
Tolueno	Industrial

6.2 EQUIPO

Espectrofotómetro I.R.	Perkin-Elmer	1420
Espectrofotómetro u.v. y visible	Bausch & Lomb	Spectronic 2000
Espectrofotómetro R.M.N.	Varian	EML-360
Rotavapor	Büchi	011
Balanza analítica	Mettler	AE100
Balanza granatoria	Ohaus	
Lámpara de luz u.v.	U.L.	399-Y
Estufa	Felisa	291
Instrumento para medir el punto de fusión	Mettler	FP61
Cromatoplacas	GF ₂₅₄	Merck

6.3 METODO

El método de síntesis se realiza de acuerdo al descrito por la tecnología que se adapta a las necesidades y recursos de la empresa donde se realizó este trabajo.

La síntesis de los intermediarios están basadas en la bibliografía que se presenta al final y que hace referencia en el momento en que se requiere, las cuales pueden mostrar el método de síntesis para los mismos compuestos (como el compuesto 2-metoxinaftaleno y 2-acetil-6-metoxinaftaleno) y compuestos similares (en el caso de los intermediarios posteriores).

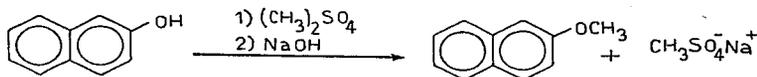
Para todos los compuestos preparados aquí, se identifican por espectroscopía infrarroja, los puntos de fusión son tomados para los dos primeros intermediarios de fórmula (XXII) y (XXX) y para el producto final. La espectroscopia RNM es hecha a los compuestos (XXXIV), (XXX), (XLII) y (XIX). El naproxén racémico obtenido, también es identificado por espectroscopía u.v.

7. DESARROLLO

7.1 Consideración Previa

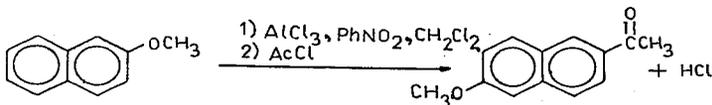
En esta parte del trabajo se presentan los métodos de preparación de los compuestos intermedios. A causa de que éstos están basados en una tecnología, no es posible detallarla con cantidades y pormenores exactos de los reactivos y procesos empleados, para así tratar de protegerla de esa manera.

La forma en que se estructura el proceso de síntesis, está hecha de tal manera que ésta sea aprovechada industrialmente para la obtención del naproxén racémico. De esta forma se seleccionan reactivos y disolventes tomando en cuenta los más baratos y menos tóxicos posible, además de ser útiles para esta síntesis.

7.2 Desarrollo del Trabajo-2-Metoxinaftaleno (Nerolina) (XXII)

En un matraz de tres bocas de 500 ml. provisto de condensador para reflujo, termómetro y embudo de adición, se colocan los siguientes reactivos: Una parte de 2-naftol por una de sulfato de dimetilo y cinco de acetona.

Con agitación se adicionan una solución acuosa de hidróxido de sodio al 36%. El progreso de la reacción es seguida por cromatografía en placa fina eluida en tolueno-acetato de etilo y revelado con luz u.v. a 254 nm. Terminada la adición, se sube la temperatura hasta que finalice la transformación y la acetona es eliminada por destilación en rotavapor.

-2-Acetil-6-metoxinaftaleno (XXX)

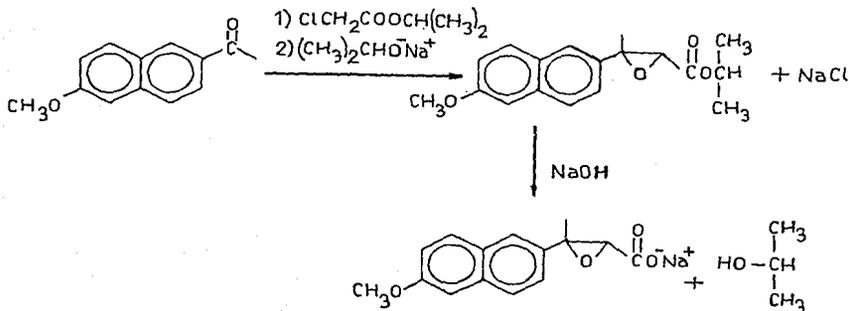
...

En un matraz de tres bocas de un litro de capacidad provisto de agitación, trampa para gases y termómetro, se cargan una parte de nitrobeneno por trece de cloruro de metileno. La mezcla es enfriada y se cargan una y media parte de cloruro de aluminio anhidro por una de 2-metoxinaftaleno. Una vez terminada la adición de los reactivos anteriores se adiciona media parte de cloruro de acetilo.

La reacción es seguida por cromatoplasca eluida en los sistemas hexano-acetato de etilo o tolueno acetato de etilo. Con el primero se puede observar una desaparición de la materia prima con el segundo se distinguen bien los dos isómeros, es revelado por luz u.v. a 254 y 360 nm.

La mezcla de reacción se adiciona con agitación a una mezcla formada por agua, hielo, ácido clorhídrico y cloruro de metileno. La fase orgánica es separada y secada con sulfato de sodio anhidro y se elimina el cloruro de metileno, por destilación. El residuo es recristalizado en metanol.

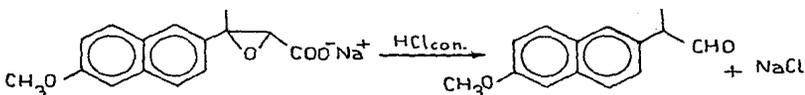
-2,3-Epoxi-3-(6-metoxi-2-naftil) butirato de sodio (XLI)



En un matraz de 250 ml. de capacidad, se colocan 13 partes de isopropanol por una de sodio y se pone a reflujo hasta disolución total del metal. Al mismo tiempo en un matraz de tres bocas de 500 ml. de capacidad provisto de termómetro y entrada de nitrógeno, se colocan una parte de 2-acetil-6-metoxinaftaleno por una y media de cloroacetato de isopropilo, se purga el sistema con el gas y se enfría sobre un baño de hielo. Se adiciona la solución del isopropóxido de sodio al matraz de reacción, lentamente. Terminada la adición se mantiene en agitación por diez horas.

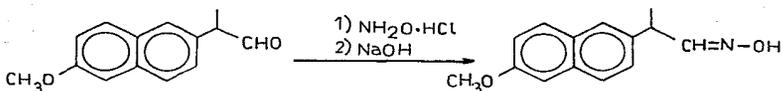
La reacción puede ser seguida por cromatografía en placa fina, mediante el sistema de elución tolueno-acetato de etilo, revelada por luz u.v. a 254 nm. A temperatura ambiente se adiciona una solución de hidróxido de sodio al 30%. Se observa la formación de un precipitado, el producto obtenido se utiliza tal cual para la siguiente etapa.

-2-(6-metoxi-2-naftil)-Propionaldehído (XLIII)



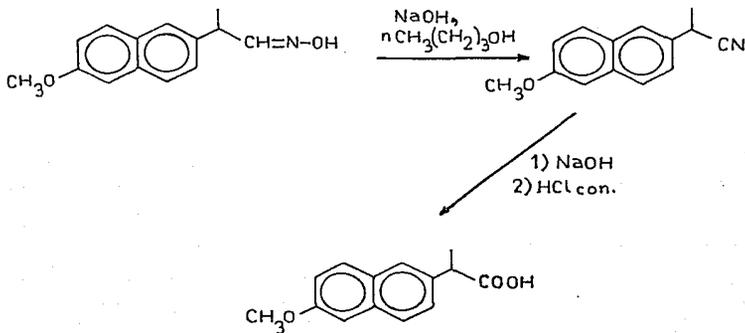
En un matraz de 500 ml. de tres bocas provisto de termómetro y refrigerante, se adicionan 15 ml. de agua, se adiciona ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 4.5 a 5. La mezcla es llevada a reflujo, terminada la reacción, la fase orgánica es lavada con agua y es usada para la siguiente fase.

-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionoxima (XLIII)



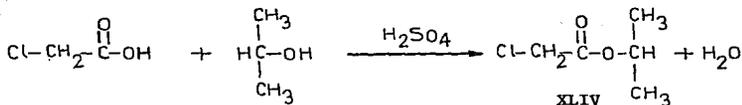
A la solución orgánica del paso anterior, se le adiciona una solución de clorhidrato de hidroxilamina al 40%. Con agitación se adiciona una solución de hidróxido de sodio al 30% a temperatura ambiente. Terminada la adición, la mezcla se sigue agitando durante una hora. La reacción es seguida por cromatoplasca eluidas por el sistema tolueno-acetato de etilo, revelada por luz u.v. a 250 nm. La fase orgánica es separada y lavada con agua, se concentra hasta sequedad en rotavapor.

-Acido (dl)-6-metoxi- α -metil-2-naftil acético [(dl) naproxén](XIX)



El residuo del proceso anterior se disuelve en butanol y se calienta a una temperatura de reflujo. El control de la reacción se realiza por cromatoplasas eluidas por el sistema tolueno-acetato de etilo revelada por luz u.v. a 254 nm. La muestra es acidificada con ácido clorhídrico y extraída con acetato de etilo. El producto precipitado es filtrado y lavado con un poco de n-butanol. Las aguas madres butanólicas y de los lavados se concentran por destilación, el residuo se disuelve en agua y tolueno, se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico y se lleva a pH 8 con bicarbonato de sodio. Se separan las fases y se adiciona el precipitado filtrado anteriormente a la fase acuosa. La fase toluénica es eliminada y la acuosa es decolorada con carbón activado y celita, se filtra. Se adiciona un poco de tolueno y se lleva a pH 2 con ácido clorhídrico. Se deja reposar en frío por varias horas, el precipitado se filtra lavándolo hasta pH neutro. El naproxén crudo se recrystaliza en tolueno.

- Cloroacetato de Isopropilo (XLIV)



En un matraz de 500 ml. de capacidad, equipado con una trampa Dean Stark y refrigerante para reflujo, se colocan una parte de ácido cloroacético por una y media de isopropanol, 1 parte de ácido sulfúrico y 5 de benceno. Calentar hasta obtener un reflujo suave y se mantiene de esta manera durante 13 horas. Posteriormente se destilan 60 ml. de la mezcla de reacción, el residuo se agita en una mezcla de hielo-agua; la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se destila.

7.3 RESULTADOS

Los resultados obtenidos son resumidos en las tablas siguientes:

COMPUESTOS AISLADOS

COMPUESTO	PUNTO DE FUSION			RENDIMIENTO		
	Crudo	Recristalizado	Reportado	Crudo	Recrist.	Reportado
XXII	71°C	72.8°C	(72-75°C) ¹¹	98.9%	86.4%	
XXX	-	102.9°C	(104-105°C) ¹⁵	-	40.6%	(45-48%) ¹⁵
XIX	150°C	154.6°C	(150-151°C) ⁴	57%	45.4%	
XLIV	P.eb. 145°C (lit. 149.5) ³⁰	D25 1.0858 (lit. 1.0812) ³⁰			79%	

Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

DATOS DE LOS ESPECTROS INFRARROJOS

COMPUESTO	KBr max Cm^{-1}									
	C-O	C=C	C-H _{sat.}	C=O	C=N	N-O	C=N	O-H	Cl	ESPECTRO No.
XXII	1218	1592	2924							1
XXX	1168	1614	2934	1668						2
XL	1204	1596	2967	1731						3
XLI	1203		2967	1600						4
XLII	1263	1598	2967	1715						5
XLIII	1214	1596	2958					3246		6
XXXIII	1210	1598	2956				2231			7
XIX	1227	1598	2978	1705	1637	923		3000		8
XLIV			3000	1745					765	9

DATOS DE LOS ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

COMPUESTO	p.p.m. (Cloroformo y Agua Deuterada)										Espectro No.	
	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
XXX		2.7 -CH ₃	3.9 -OCH ₃				7.7 ----- Arom.	8.3				10
XLIII	1.6 -CH ₃			4 -OCH ₃			6.8 ----- Arom.	7.8		10.2		12 -OH
XIX	1.7 -CH ₃			4 -OCH ₃			7 ----- Arom.	7.8		10		13 -OH

8. DISCUSION

La ruta de síntesis desarrollada es una tecnología, que fué adquirida para su adaptación a los medios con que cuenta la empresa donde se hizo posible la realización de este trabajo. Esta ruta de síntesis adaptada puede dividirse en tres etapas: la primera es la formación de 2-metoxinaftaleno ; la segunda es una reacción de acilación para la obtención del 2-acetil-6-metoxinaftaleno; y la última que es la más larga y laboriosa, que parte del compuesto obtenido en la segunda etapa hasta la obtención del (+) naproxén sin aislar los intermediarios formados en esta última etapa de la síntesis.

La síntesis química del naproxén racémico por este método trata de formar el ácido propiónico en la posición 6 del 2-metoxinaftil y que éste a su vez quede en el carbono alfa del ácido carboxílico. Esto puede lograrse de la siguiente manera: una vez obtenido 2-metoxi-naftaleno, se acila en el carbono 6 mediante una reacción Friedel-Crafts, que para obtener el metilo en la posición alfa y el carbono del carboxilo del compuesto final se realiza una reacción de condensación de Darzens; formando un ester glicídico haciéndose reaccionar la cetona anterior con un α -haloester en presencia de una base.

Con alcali acuoso, el ester glicídico es hidrolizado al correspondiente epoxiácido, el cual es descarboxilado bajo condiciones ácidas para obtener el correspondiente compuesto carbonílico. De este compuesto se forma la respectiva oxima y por deshidratación se obtiene el propionitrilo, del cual mediante una saponificación se obtiene el naproxén sódico que se libera a la forma ácida por una acidificación.

Los pasos más difíciles de esta síntesis son: la acilación Friedel-Craft y la reacción de Darzens; la primera se debe a que el rendimiento es pobre y se obtienen dos productos en la reacción, la cual tiene que recrystalizarse para separarlos, y el segundo es a causa de que en esta reacción las condiciones deben de ser estrictamente anhidras y la transformación de la materia prima a producto no se lleva a cabo totalmente.

El producto de la primera etapa puede ser recrystalizada de etanol, sin embargo la recrystalización puede ser omitida puesto que el punto de fusión del intermediario (XXII) crudo, cae dentro del rango del reportado en la literatura¹¹, además porque en cromatoplacas se observa una sola mancha del producto crudo, esto nos indica que el producto se obtiene en un alto grado de pureza.

Este se distinguió en el espectro infrarrojo, principalmente por la aparición de la banda de alargamiento C-H saturado cerca de 3000 cm^{-1} y por la desaparición de la originada por el -OH del 2-naftol a 3253 cm^{-1} .

En el segundo paso que es una reacción Friedel-Craft, el compuesto (XXII) se acila en la posición 6, este es posible por el uso del nitrobenzeno como disolvente, el cual ayuda a orientar al grupo acilo hacia dicha posición; las acilaciones reportadas para el compuesto (XXII) son hechas todas en nitrobenzeno como disolvente único, sin embargo, en este trabajo se realizaron las acilaciones en una mezcla de nitrobenzeno y cloruro de metileno; los resultados obtenidos son comparables a los que se dan cuando usan solamente nitrobenzeno.

...

La ventaja de esta técnica es que se utiliza una mínima cantidad de nitrobenceno con respecto a las reportadas, facilitando ésto la elaboración de la reacción, ya que el nitrobenceno es un disolvente de alto punto de ebullición que dificulta el manejo del proceso, principalmente la separación del producto de la reacción. Este último se tiene que recrystalizar puesto que en cromatografía en capa fina se observa la aparición de dos productos, observándose el compuesto deseado 2-acetil-6-metoxinaftaleno (XXX) en mayor proporción que el otro isómero, el primero fluoresce a la luz ultravioleta a $360 \text{ m}\mu$. Este se identificó por espectroscopía I.R., dando una banda originada por el carbonilo a una longitud de onda de 1670 cm^{-1} y una señal, en espectroscopía R.N.M., del metilo adyacente al carbono carbonílico a 2.7 ppm .

Paralelamente se preparó el cloracetato de isopropilo mediante una reacción de esterificación normal de un ácido carboxílico y un alcohol, separando el agua formada en la reacción por el método efectivo de arrastre de ésta por tolueno o benceno, obteniéndose así un rendimiento del 79%. Este compuesto se identificó por espectroscopía I.R. observándose las bandas características del carbonilo a 1760 cm^{-1} , C-H saturado a 3000 cm^{-1} y C-Cl a 765 cm^{-1} .

Los intermediarios que se obtienen a partir del compuesto (XXX) hasta el naproxén racémico, no son aislados durante esta etapa del proceso debido a que estas reacciones pueden ser realizadas en el mismo disolvente para que con ésto se facilite el manejo de los intermediarios durante el proceso, así como la eliminación del proceso de purificación hasta la obtención del compuesto final. Esto es hasta la obtención de la propionoxima (XLIII), la cual necesita un disolvente con un punto de ebullición más alto para su hidrólisis, por lo que se cambia el disolvente anterior por butanol.

...

Sin embargo para comprobar que efectivamente se obtuvieron estos intermedios, en un experimento se fueron aislando uno por uno de cada reacción. De esta manera a ellos se les hicieron espectros de infrarrojo. Para el compuesto 2,3-epoxi-3-(6-metoxi-2-naftil) butirato de isopropilo (XL) se caracterizó por presentar picos a 1731 cm^{-1} -- originados por el carbonilo de ester y a 3000 cm^{-1} por los metilos. La sal 2,3-epoxi-3-(6-metoxi-2-naftil) butirato de sodio (XLI) se identificó por mostrar una banda ancha a 1600 cm^{-1} propia de los carboxilatos, el compuesto 2-(6-metoxi-2-naftil) propionaldehído (XLII) se aisló y se trató de purificar vía adición bisulfítica, pero no se mejoró su calidad debido a que mostró trazas del compuesto acilado (XXX); en su espectro de I.R. se observa el pico característico del carbonilo a 1715 cm^{-1} . La 2-(6-metoxi-2-naftil) propionoxima (XLIII) fué separada y purificada por recristalización en tolueno, este compuesto presenta una banda intensa originada por -OH a 3400 cm^{-1} , mientras en R.M.N. nos da señal en 1.6, 4 y 10.2 ppm originadas por los protones de metilo, metoxilo y del hidroxilo respectivamente. Con la deshidratación del compuesto anterior (XLIII) se obtiene 2-(6-metoxi-2-naftil) propionitrilo (XXXIII), el cual también puede ser producido haciendo reaccionar el aldehído (XLII) con hidroxilamina en ácido fórmico³¹, siendo de esta manera en la que se aisló este compuesto; en I.R., la absorción del grupo -CN se presentó en 2231 cm^{-1} . Este último fué saponificado con hidróxido de sodio para obtener naproxén sódico para posteriormente liberar a esta sal, con ácido fuerte, a naproxén racémico (XIX). Las bandas principales que aparecen en su espectro de I.R. fueron las absorbidas a 2978 cm^{-1} por el -OH del carbonilo, característica del naproxén racémico y por el carbonilo del ácido a 1705 cm^{-1} . En espectroscopía RNM nos presenta señales a 10 ppm originada por el protón ácido y en 1.7 ppm por el metilo en alfa. Y el espectro de ultravioleta muestra una banda con longitud de onda máxima de 230 nm. correspondiente al sistema del carbonilo (espectro No. 13).

9. CONCLUSIONES

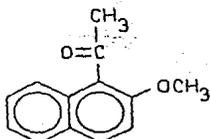
Con respecto a los resultados obtenidos en la síntesis del ácido (\pm) 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico (XIX), se logró la obtención de cada uno de los intermediarios de la ruta propuesta (G), identificándolos principalmente por sus constantes físicas, por espectroscopía infrarroja y resonancia magnética nuclear. Además se comprobaron las condiciones de las reacciones de este método de síntesis lográndose así su adaptación a nivel de 1 kg.

Esta tecnología para la obtención del naproxén racémico es poco competitiva debido al consumo de muchas materias primas, demasiadas operaciones, tiempos prolongados de proceso y bajo rendimiento global del naproxén racémico, lo cual hace que esta alternativa sea poco atractiva desde el punto de vista técnico y económico. Sin embargo es una síntesis química que puede escalarse a nivel industrial, teniendo en cuenta que uno de sus principales problemas es el costo de la mano de obra por el gran número de operaciones y que no existen fabricantes de este fármaco en México.

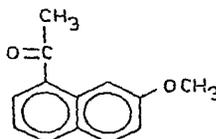
10. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

Hemos visto que esta ruta de síntesis del naproxén racémico presenta algunas desventajas con respecto a otras, principalmente en rendimiento de unos de sus intermediarios y por consiguiente en el producto final. Para tratar de mejorar este rendimiento bajo se propone para la reacción de acilación Friedel-Crafts lo siguiente:

Durante la formación del producto 2-acetil-6-metoxinaftaleno (XXX) también se da la formación de sus isómeros 1-acetil-2-metoxinaftaleno (XLV) en mayor proporción que el 1-acetil-7-metoxinaftaleno (XLVI), el cual se forma en una mínima proporción, para evitar o disminuir la formación de esos isómeros el compuesto (XXII) puede ser halogenado en el carbono 1 del naftaleno (ref: 5,6,7,10), esta reacción procede selectivamente en dicha posición con cierta facilidad, llevándose a cabo en un disolvente inerte, prefiriéndose para estas reacciones el ácido acético, cloruro de metileno y monoclorobenceno ¹⁷.

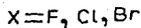
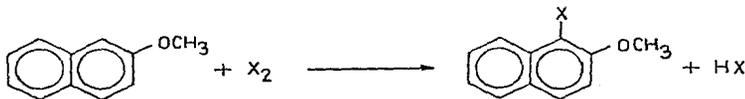


XLV

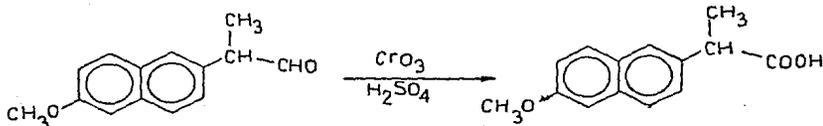


XLVI

Bloqueada la posición 1 del compuesto (XXII), la cual es la más activa, la acetilación posterior será casi selectiva en el carbono 6, realizándose esta sin la necesidad de un disolvente especial como es el nitrobenzeno, facilitándose de esa manera la separación del intermediario y mejorándose así el rendimiento debido a la ausencia del isómero (XLV). La reducción del halógeno puede realizarse mediante una hidrogenación catalítica Níquel/Raney.



Por otro lado, esta ruta de síntesis puede acortarse por medio de una síntesis de un solo paso partiendo del propionaldehído (XLII) hasta el (dl) naproxén, sin pasar por los intermediarios propionoxima (XLIII) y propionitrilo (XXXIII) de este método, mediante una oxidación. Esto puede ser llevado a cabo mediante el reactivo de Jones formado por una solución de ácido crómico y ácido sulfúrico en agua ¹⁹.

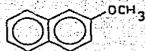
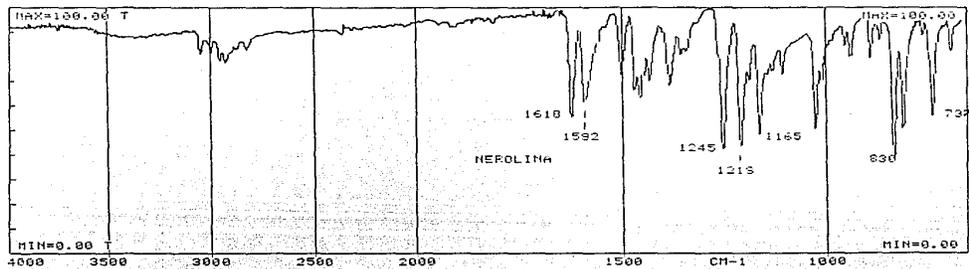


El medio y las condiciones de la reacción serían semejantes como las reportadas en la literatura, las cuales usan frecuentemente acetona como medio de la reacción y efectuando la adición del reactivo de Jones a la mezcla de la reacción en frío.

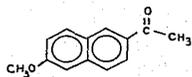
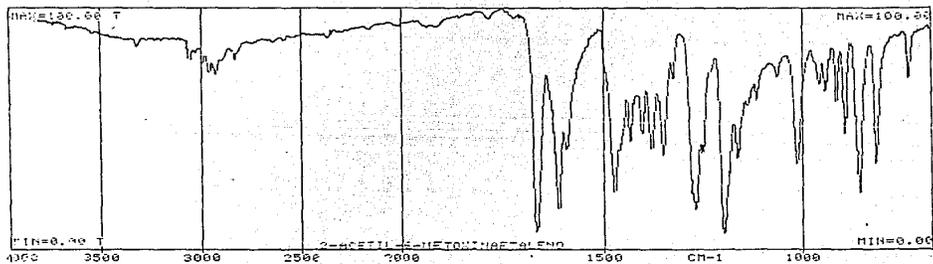
11. ESPECTROS

A continuación se anexan los espectros de I.R., R.N.M. y u.v. que se utilizaron para la identificación de los intermediarios en esta síntesis.

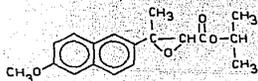
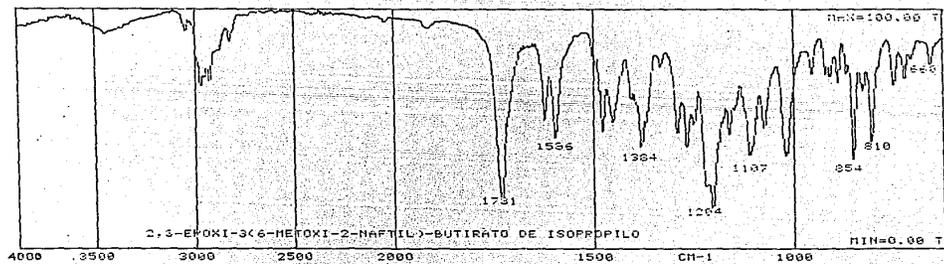
ESPECTRO No. 1



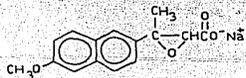
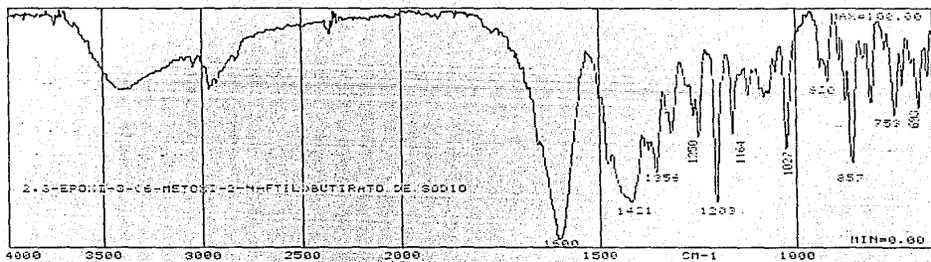
ESPECTRO No. 2



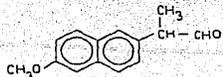
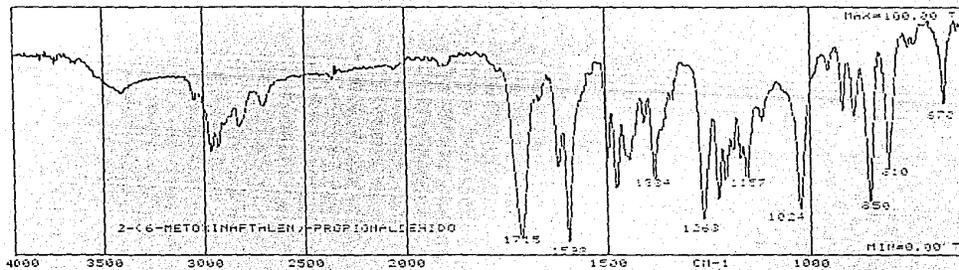
ESPECTRO No. 3



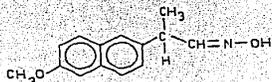
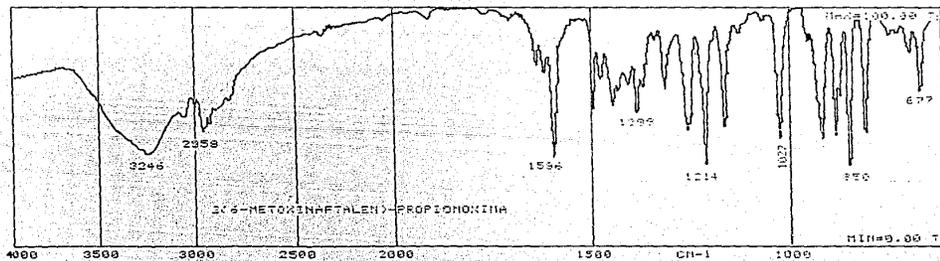
ESPECTRO No. 4



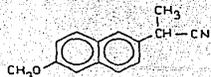
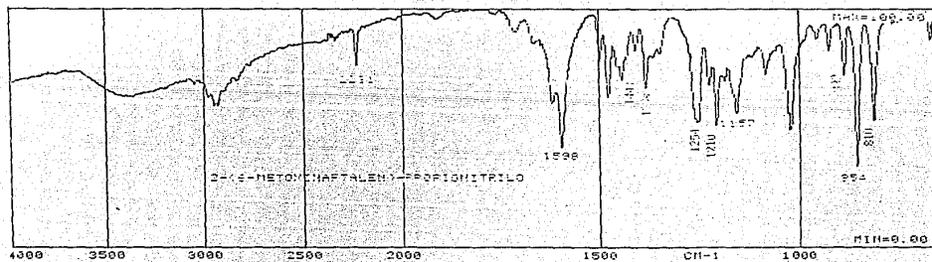
ESPECTRO No. 5



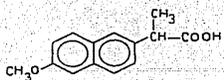
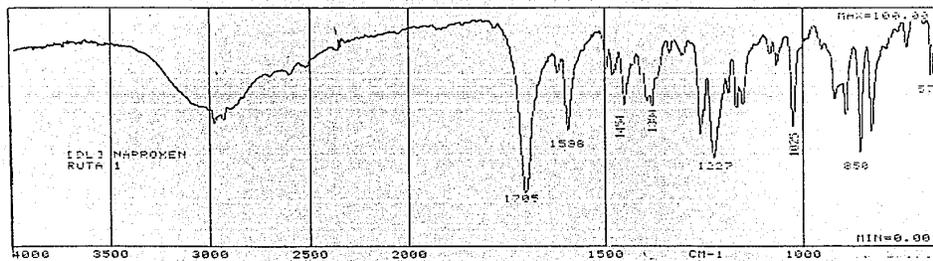
ESPECTRO No. 6



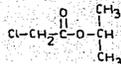
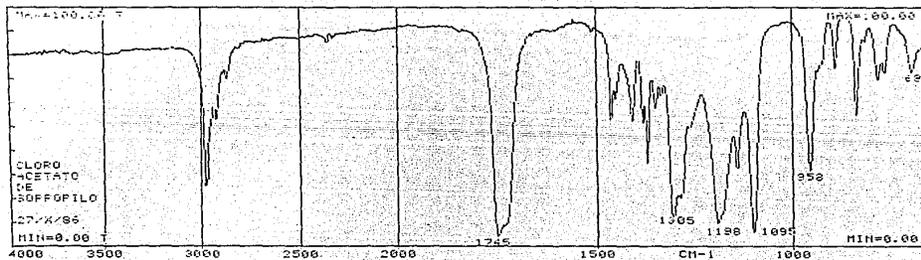
ESPECTRO No. 7



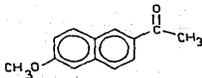
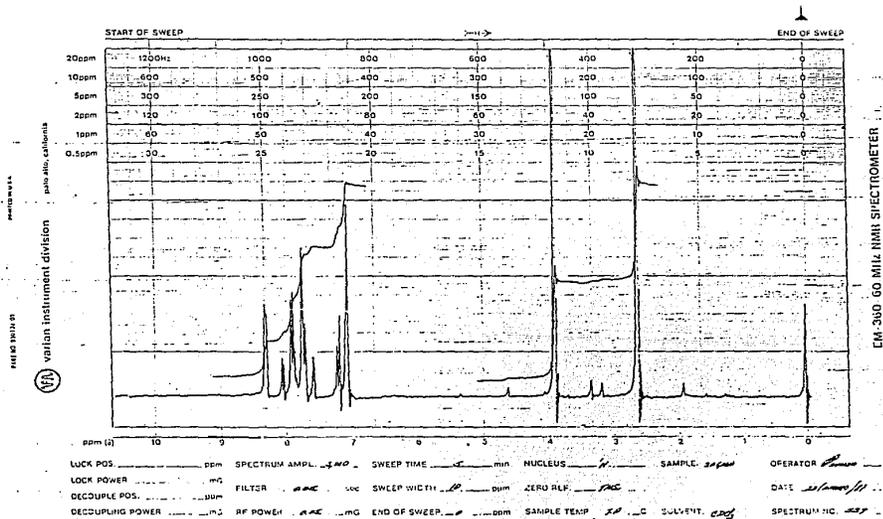
ESPECTRO No. 8



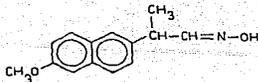
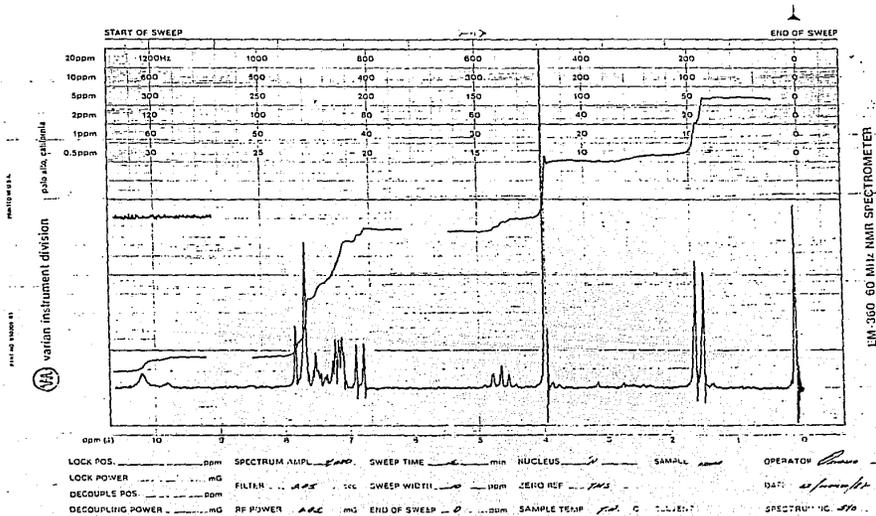
ESPECTRO No. 9

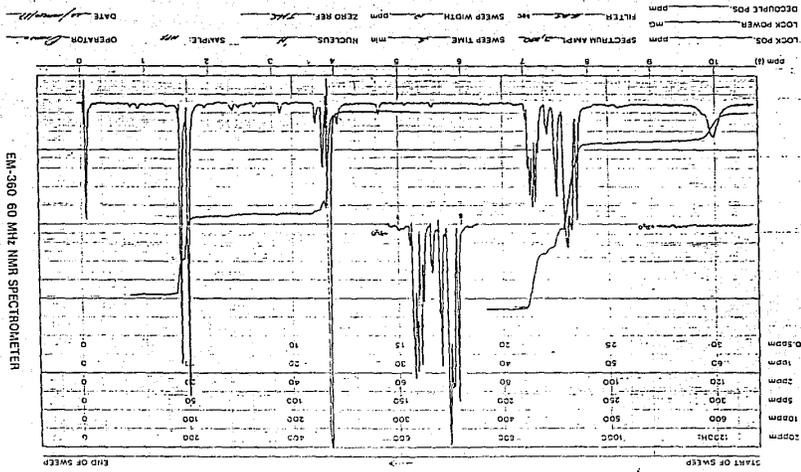
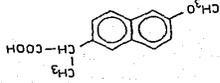


ESPECTRO No. 10

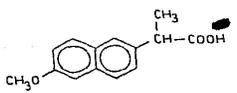
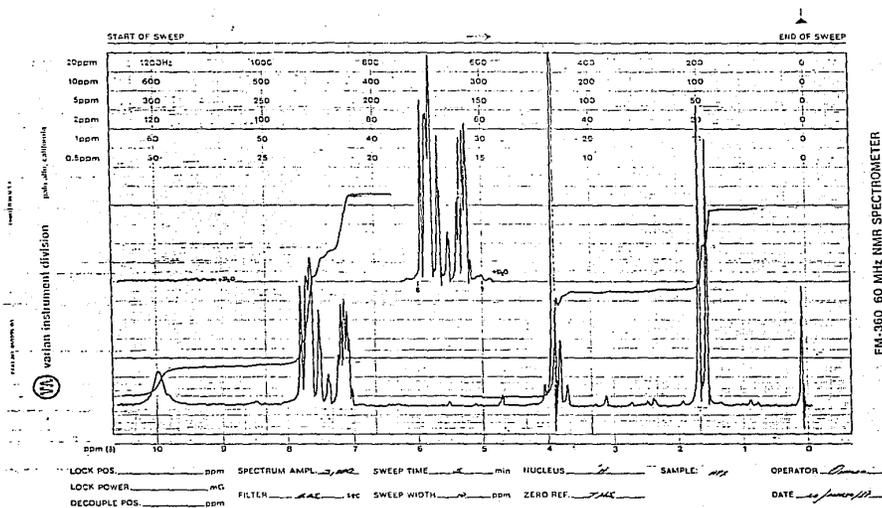


ESPECTRO No. 11



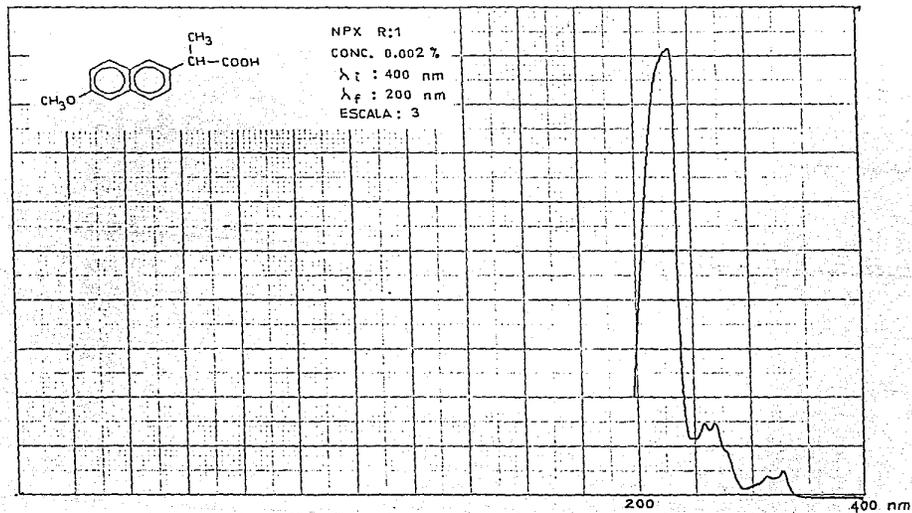


ESPECTRO No. 12



ESPECTRO No. 13

HOUSTON INSTRUMENT
P.O. BOX 10000, HOUSTON, TEXAS
CHART NO. 81015-II
PRINTED IN U.S.A.



12. BIBLIOGRAFIA

- 1- AMA DRUG EVALUATIONS, fourth edition, John Wiley & Sons, New York 1980, pp. 55-81.
- 2- Goodman, A.G.; Gilman, A., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Sexta ed., Edit. Panamericana, Méx. 1982. pp. 676-704, 661-670
- 3- Scherrer Whitehouser. Antiinflammatory Agents Chemistry and Pharmacology, Academic Press, New York, 1974 Vol. I pp. 29-43.
- 4- Harrison, I.T., et. al., J. Med. Chem., 13, 203 (1970)
- 5- Koelch, C.F., Org. Syn., Coll., Vol. 3, 132 (1955)
- 6- Quelet, R., Paty, M., Bull. Soc. Chim. Fr., 9, 57 (1942)
- 7- Fries, Schimmelschmidt, Ber., 58, 2840 (1925)
- 8- Ann. 484, 293 (1930)
- 9- William, A.D. J. Chem. Soc., 77, 33 (1900)
- 10- Robinson, R., Slater, S.N., J. Chem. Soc., 376, (1941)
- 11- Hazzard, B.J., Organicum Practical Handbook of Org. Chem. Pergamon, Press, pp. 208-209 (1973)
- 12- Davis, W.A., J. Chem. Soc., 77, 33 (1900)
- 13- Girdler, R.B., et.al., J. Chem. Soc., (c) 181, (1966)
- 14- Bassilios, H.F., et.al. Bull. Soc. Chim. France, [5] 21, 72 (1954).
- 15- Arsenijevic, L., Arsenijevic, L., Horeau A., Org. Syntheses. 53, 5 (1973).
- 16- Sánchez, A.F.; Syntex. Co.; U.S.; 2-(5'-halo-6'-Methoxynaphth-2'-yl)-Acrylic Acid; 3,944,968; Appl. 648,337; Jan. 12, 1976.
- 17- S. Alvarez, F.; Syntex. Co.; U.S.; 2-(6'-methoxynaphth-2'-yl)propylene oxide and 5'-halo derivatives; 3,637,767; Jan. 25, 1972.

- 18- Haworth, R.D., Sheldrick, G. J. Chem. Soc. 136, 864 (1934).
- 19- Vogel's. Textbook of Practical Org. Chem. 4th. Ed. Longmans, London, N.Y. (1978).
- 20- McKillop, A, et.al. J. Amer. Chem. Soc., 95, 3340 (1973)
- 21- Taylor, E., et. al. J. Amer. Chem. Soc. 98, 3037 (1976)
- 22- Myrboh, B., Ila, H., Junjappa, H, Chem. commun, 126 (1981).
- 23- Fujii, K., Nakao, K, Yamauchi, T. Chem. commun 156 (1982)
- 24- Carmack, M., Spielman, M.A. Org. Reactions., 3, 83 (1946)
- 25- Kenyon, W.G., Kaiser, E.M., Hauser, C.R., J. Org. Chem., 30, 2937 (1965).
- 26- Ballester, M.; Chem. Rev. 55, 283 (1955)
- 27- Stork, G., Schulenberg, J., J. Amer. Chem. Soc., 84, 289 (1962).
- 28- Morris, H.H., Lusth, L.M. J. Amer. Chem. Soc., 76, 1237 (1954).
- 29- Girdler, R.B., Gore, P.H., Hoskins, J.A., J. Chem. Soc., (C), 181, (1966)
- 30- Huntress, E.H., Organic Chlorine Compounds, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1948.
- 31- Olah, G.A., Keumi, T., Synthesis 2, 112 (1979)