

7
2 e j . 00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SINTESIS DE VERAPAMIL
SINTESIS DE CALIXARENOS Y OXACALIXARENOS**

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A :

Q. MARIA DEL RAYO SALINAS VAZQUEZ



1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SINTESIS DE VERAPAMIL

CONTENIDO:

	Página
OBJETIVOS.	8
INTRODUCCION.	9
ANTECEDENTES.	10
RESULTADOS.	16
PARTE EXPERIMENTAL.	24
CONCLUSIONES.	31
BIBILOGRAFIA.	32
ESPECTROS.	34

OBJETIVOS

-Obtención de verapamil mediante modificaciones u optimización de síntesis ya informadas.

-Obtención de algunos intermediarios a partir de materias primas de fácil acceso en el mercado nacional, probando las reacciones ya informadas, mediante la modificación de éstas, o bien, proponiendo nuevas alternativas.

-Las reacciones utilizadas deben involucrar una cantidad mínima de subproductos, de tal manera que la purificación del producto deseado no sea laboriosa o implique técnicas complicadas de purificación.

INTRODUCCION

El desarrollo de México requiere de la adaptación de tecnología que permita un crecimiento acorde con la dinámica del país. Un caso típico es el de la industria farmacéutica, en la cual se importan, en su gran mayoría, los principios activos usados o, en el mejor de los casos, se importan los intermediarios inmediatos al producto deseado, aparentándose así, que el producto se ha sintetizado en el país. Con esto lejos de solucionar el problema se crea un mecanismo de dependencia.

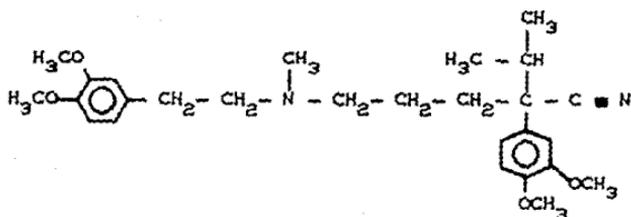
En México existe la infraestructura necesaria para desarrollar, no sólo las fases terminales, sino una integración desde etapas iniciales en la elaboración de un fármaco a partir de productos de origen nacional o accesibles en el país. Sin embargo la investigación en este sentido no ha sido adecuadamente desarrollada debido a los altos costos que implica a una empresa este tipo de proyectos.

La Universidad tiene entre sus funciones la de apoyar y contribuir a la resolución de problemas de interés prioritario, mediante la formación de recursos humanos de alto nivel que puedan ser útiles a la sociedad.

Como una respuesta a este problema, este trabajo presenta un estudio de alternativas para la síntesis de VERAPAMIL a nivel laboratorio con una posible aplicación a nivel industrial.

ANTECEDENTES

El área de la salud ha sido de importancia prioritaria para el país en los últimos años, en especial, los problemas de hipertensión arterial producidos no sólo por la localización geográfica de nuestra ciudad, sino además, por los problemas emocionales propios de una ciudad de sus dimensiones. Por esta razón se decidió por la investigación de la síntesis del α -[[(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-metilamino)-propil]-3,4-dimetoxi- α -(1-metil-etil)-bencenacetronitrilo conocido con el nombre de VERAPAMIL:



Este producto fue introducido al mercado en 1962 como un vaso dilatador coronario, pero fue hasta 1966 que se usó en el tratamiento de arritmias cardiacas.⁴

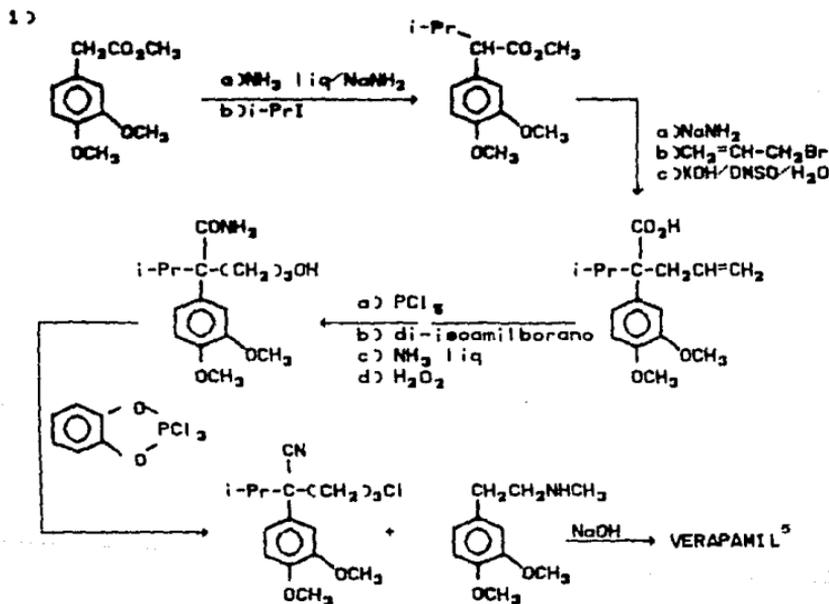
El verapamil tiene la acción farmacológica principal de bloquear los canales iónicos de calcio en las células cardiacas.² Como se sabe, el equilibrio iónico es muy importante en cualquier célula del organismo y aún más en el corazón, ya que de él depende su ritmo. Al bloquear los canales iónicos, el verapamil produce una disminución en el ritmo cardíaco y por lo tanto, disminución de la presión arterial, por lo que se utiliza en el tratamiento de arritmias.

En estudios recientes²³ en materia de fármacos antihipertensivos, se ha pronosticado un gran aumento en el mercado de estos bloqueadores de canales de calcio, ya que en su uso no se han observado los efectos secundarios como impotencia y

depresión nerviosa, que se presentan con el uso de otros antihipertensivos como β -bloqueadores y vaso dilatadores.

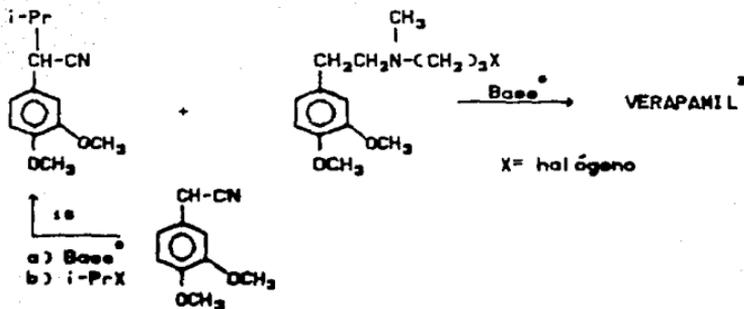
Los nombres comerciales con los que se conoce a este fármaco actualmente son: CALAN (Searle) y DILACORAN ó ISOPTIN (Knoll).

Las síntesis totales informadas para el VERAPAMIL hasta el momento pueden resumirse en tres principalmente, según el esquema I. 1, 4, 5



ESQUEMA I-A

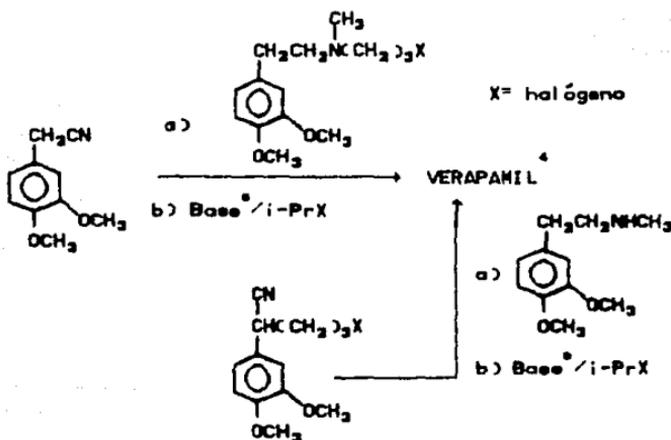
2)



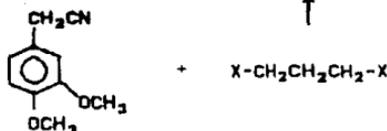
ESQUEMA I-B

3)

1)

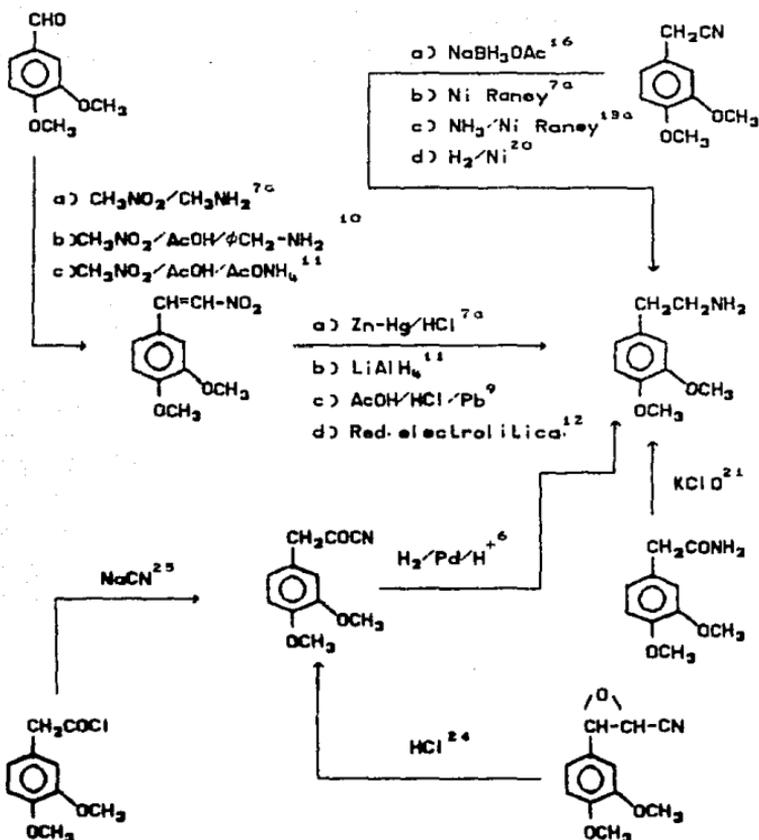


11)



Las bases marcadas con * se encuentran descritas en el texto

Esquema I. Resumen de síntesis informadas para la obtención de Verapamil.



Esquema II. Resumen de rutas sintéticas para la obtención de intermediarios en la síntesis de VERAPAMIL.

En base a esta información fué que se ensayó una ruta sintética no sólo de los pasos finales, sino desde materias primas nacionales o fácilmente accesibles en el país, como era nuestro objetivo. En esta ruta sintética se efectuaron modificaciones de reactivos y condiciones de reacción, en algunos casos, y en otros,

sólo se probaron las reacciones ya informadas y de las cuales no se tenía información de investigaciones previas en el laboratorio, por último, se probaron nuevas alternativas.

Tanto este trabajo, como algunos previos y otros posteriores generarán el proyecto total para la síntesis de Verapamil.

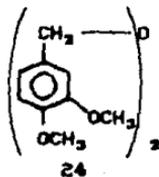
RESULTADOS

Las reacciones probadas en este trabajo, mostradas a continuación, se siguieron por CCF y espectroscopia IR y/o RMP según se consideró conveniente para confirmar si se había llevado a cabo la reacción. Las técnicas de purificación empleadas en algunas de las reacciones (como se verá en la parte experimental) no son las idóneas para un proceso industrial, pero los métodos de purificación podrán analizarse en detalle una vez que se hayan escogido las reacciones más viables.

En los esquemas III y IV están contenidos las rutas retrosintéticas para dos intermediarios claves de la síntesis: el homoveratronitrilo 6 y la N-metil-homoveratrilamina 16.

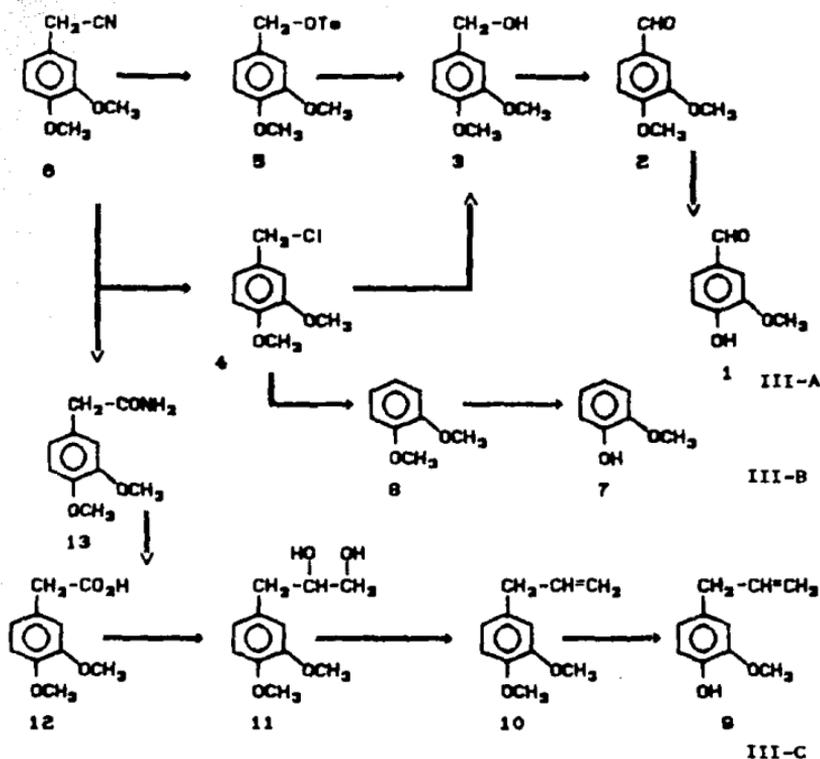
La ruta III-A (Esquema III) ya se ha informado en parte, en la literatura, sin embargo, al tratar de reproducir las reacciones de obtención del cloruro de homoveratrilo 4 y el homoveratronitrilo 6 se tuvieron problemas de subproductos en el primer caso, y bajo rendimiento en ambos casos.

Una de las alternativas en las que se pensó para la obtención del homoveratronitrilo 6 fué a partir del tosilato 5, pero al tratar de obtenerlo a partir del alcohol veratrilico 3 y cloruro de p-toluensulfonilo, se obtuvo el éter 24, formándose probablemente el tosilato como intermediario.



La primera modificación a la ruta III-A fué en la obtención del cloruro de homoveratrilo 4 a partir del alcohol 3. En la literatura se informa el uso de SOCl_2 ^{10,22} como agente halogenante, sin embargo, como ya se mencionó, se obtienen una gran cantidad de subproductos. Esto pudo evitarse al utilizar PCl_3 , con el cual sólo se obtiene un poco del éter 24 como subproducto. Este subproducto pudo identificarse tomando como

referencia para la CCF el éter obtenido e identificado previamente.



Esquema III. Rutas retrosintéticas para la síntesis del homoveratronicitrilo 6.

Otra modificación consistió en cambiar el disolvente utilizado en la obtención del homoveratronicitrilo 6 a partir del cloruro de veratrilico 4. En la literatura se menciona el uso de benceno¹³ como disolvente de la reacción, sin embargo al agregar la solución acuosa de KCN se forman dos fases lo que hace que el rendimiento sea muy bajo, aún a tiempos de reacción muy largos. Hasta 20 horas

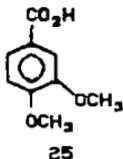
de calentamiento a reflujo). El disolvente por el que se optó fue la DMF, con ella el tiempo de reacción disminuye y el rendimiento aumenta considerablemente, sin necesidad de agregar reactivos de transferencia de fases.

En estas dos reacciones la espectroscopía de IR fue especialmente útil para comprobar la obtención del producto deseado. La banda a 3400 cm^{-1} , característica del alcohol verátrico 3, no se observa en el producto aislado de la reacción entre este alcohol y PCl_3 . En la obtención del homoveratronitrilo 6, el producto presenta la banda característica para nitrilos a 2260 cm^{-1} .

La ruta III-B fue otra alternativa. Como puede observarse, consiste en la clorometilación del veratrol 8. Esta reacción debe efectuarse en condiciones anhidras¹⁸ y se siguió su curso por medio de CCF. Sin embargo, los problemas que se presentaron en la purificación del producto se reflejaron en un bajo rendimiento.

Otra materia prima elegida por su bajo costo fue el metil eugenol 10, como se muestra en la ruta III-C. En ella el principal problema fue la obtención del ácido homoverátrico 12, ya que la oxidación de 10 daba una mezcla de productos de difícil purificación, o bien, el ácido 3,4-dimetoxibenzoico. Los agentes oxidantes que se usaron fueron:

$-\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$.- A temperatura ambiente no se llevaba a cabo la reacción, sin embargo, al calentar, el producto obtenido fue el ácido verátrico 25. Por medio de IR se pueden observar las señales correspondientes al ácido, pero por RMP no se observa la señal correspondiente a los protones bencílicos y el punto de fusión corresponde al del ácido 25.



$-\text{KMnO}_4$.- El producto de esta reacción fue principalmente el diol 11 el cual fue identificado por medio de cromatografía de

gases acoplado a espectrometría de masas, RMP o IR (estos datos se encuentran en la parte experimental). En este caso, por IR se observa una banda ancha a aproximadamente 3400 cm^{-1} para el producto lo que no se observa en la materia prima. En la RMP desaparecen las señales para protones vinílicos y en su lugar aparece un doblete donde se encuentran incluidos protones alifáticos y de hidroxilos, ya que el doblete se define bien después del intercambio con D_2O . El subproducto en este caso, fué el ácido 3,4-dimetoxibenzoico. El diol obtenido de esta reacción fué sometido a una oxidación con anhídrido crómico, sin embargo el producto principal de esta reacción fué de nuevo, el ácido 28.

-Acetato de plata.- Se obtiene una mezcla de tres productos: el diacetato del diol 11, el monoacetato de éste y la materia prima. Estos productos también fueron identificados por cromatografía de gases-espectrometría de masas. De ella se tienen los siguientes datos:

El diacetato presenta un tiempo de retención de 17.521 minutos y en su espectro de masas (EM) el M^+ es de 296.

Para el monoacetato el tiempo de retención es de 18.442 minutos y el M^+ es de 284 en el EM.

Por último, la materia prima presenta un tiempo de retención de 9.526 minutos y un M^+ de 178.

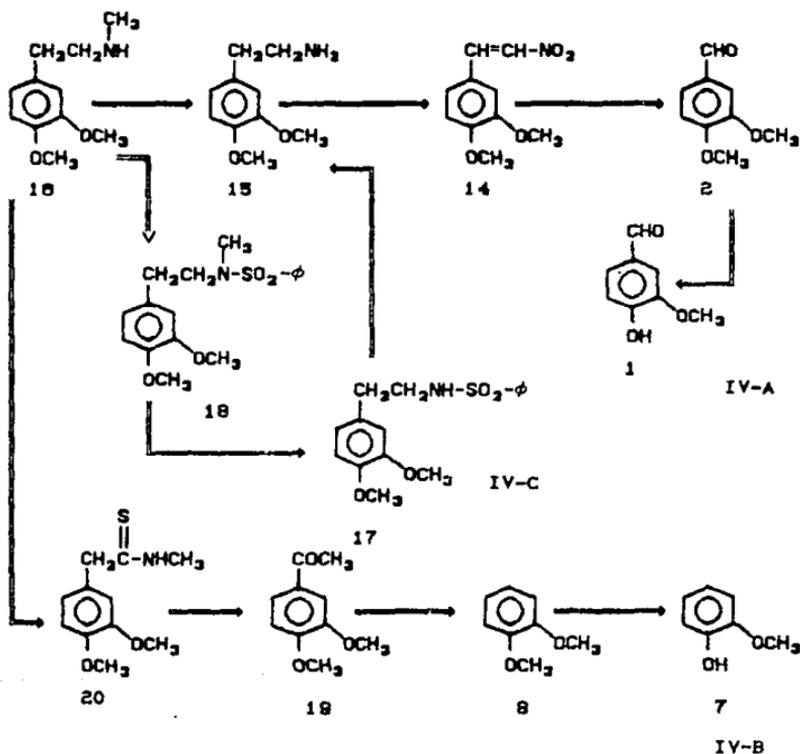
El problema fué, nuevamente, la oxidación del producto hidrolizado.

En resumen, la mejor ruta de las practicadas para la obtención del homoveratrilamino 8 fué la ruta III-A. Sin embargo, sería conveniente una mayor investigación alrededor de la obtención del ácido 12, especialmente si se considera el aspecto económico.

En el esquema IV, como puede observarse, se muestran las rutas sintéticas propuestas para la obtención de la N-metil-homoveratrilamina 16.

La primera de ellas, IV-A, dió buenos resultados hasta la obtención de la homoveratrilamina 15. El único problema que se presentó aquí fué precisamente en la obtención de la N-metil-homoveratrilamina 16. En esta reacción se efectuó la metilación de la amina usando MeI , como era de esperarse, no sólo

se obtiene la amina metilada sino también la dimetilada. Esta reacción se pensó como una alternativa a la reducción catalítica de la imina obtenida al hacer reaccionar la amina 15 con formaldehído, de la cual ya se tenían antecedentes. La metilación con MeI no ofrece ventajas sobre la reducción catalítica, debido a la purificación que implica la primera.



Esquema IV. Ruta retrosintética para la obtención de N-metil-homoveratrilamina 16.

Por otro lado, la reducción del nitroestireno 14 se llevó a

cabo utilizando LiAlH_4 para determinar si había alguna ventaja del uso de este agente reductor sobre la reducción por hidrogenación catalítica, la cual ya se había ensayado en investigaciones anteriores. Se encontró que la ventaja que ofrecía este agente reductor era el evitar el uso de hidrógeno y equipo sofisticado.

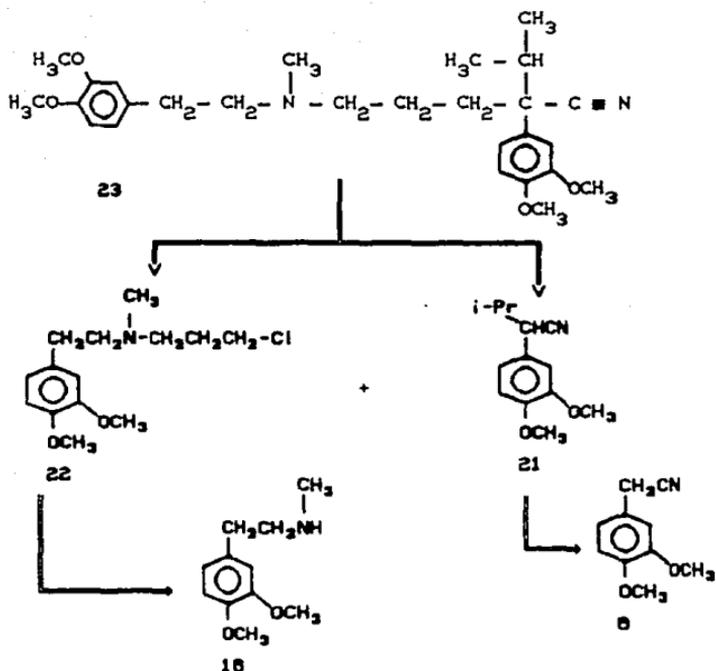
Otra opción presentada (ruta IV-C) fue la formación de la sulfonamida 17 y tratamiento de ésta con base y yoduro de metilo, hidrolizando posteriormente, pero sólo se logró obtener la sulfonamida. La espectroscopía IR fue importante en este caso ya que la presencia de la banda a 3300 cm^{-1} en el producto de la reacción de metilación indica que esta no se llevó a cabo.

En la otra ruta propuesta, es decir IV-B, también se presentó un problema de purificación en el último paso, la modificación de Kindler a la reacción de Wilgerodt. Esta reacción consiste en tratar la 3,4-dimetoxi-acetofenona 19 con metil amina en presencia de azufre. A pesar de los problemas, los buenos rendimientos en el resto de las reacciones que implica esta ruta, es decir, la obtención del veratrol 8 y la 3,4-dimetoxiacetofenona 19, son satisfactorios.

Debido a los buenos resultados en la obtención del homoveratronitrilo 6 sería conveniente una investigación más profunda de la reducción de éste, como otra alternativa en la obtención de 16.

Los problemas de purificación presentados en algunas de las reacciones descritas anteriormente pueden ser determinantes en el costo del proceso por utilizar, es por esto que si en investigaciones más profundas no es posible controlar el número de subproductos, estos procesos deben excluirse y optar por nuevas alternativas que favorezcan la utilización a nivel industrial del proceso.

La metilación de los fenoles (guayacol 7, eugenol 9 y vainillina 1) no presentó problemas y todos estos productos son de fácil acceso en el mercado nacional. En este caso la espectroscopía IR fue especialmente importante, ya que la desaparición de la banda ancha a 3400 cm^{-1} correspondientes a los fenoles, es una comprobación de que la metilación se llevó a cabo.

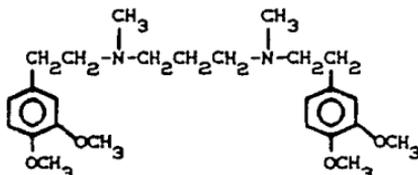


Esquema V.- Ruta retrosintética para los pasos finales en la síntesis de verapamil

La obtención del α -[isopropil-(3,4-dimetoxifenil)]-acetonitrilo 21 está descrita de diferentes formas en la literatura (Esquema I), todos ellas encaminadas a evitar la formación de subproductos especialmente polímeros. Estos diferentes métodos se basan en el orden que debe seguirse para agregar los reactivos en la mezcla de reacción. En este caso, una adición controlada de los reactivos fué suficiente para no obtener subproductos en cantidades apreciables. La espectroscopia IR indicó la presencia del isopropilo al aparecer un doblete en 1380 cm^{-1} y en el espectro de RMP se observa el septuplete y los dos dobletes correspondientes.

al metino y metilos del isopropilo, respectivamente.

En la obtención de la amina 22, un reactivo clave es el 1-cloro-3-bromopropano, ya que la diferencia de reactividad de los halógenos permite reacciones selectivas evitándose la formación de la amina 26 (formada al usar 1,3-dicloropropano), además de su bajo costo en el mercado. El espectro de RMP fué útil en este caso, ya que desaparece la señal para el protón de la amina y aparecen señales nuevas correspondientes a los metilenos.



28

Para el acoplamiento de la amina 22 (obtenida a partir de su clorhidrato) y el acetonitrilo 21, era necesario obtener una solución anhidra de ésta en tolueno, por lo que se utilizó butanol para ello. El butanol forma un azeótropo ternario con el agua y el tolueno y puede eliminarse por destilación. En esta reacción se utiliza NaNH_2 como base y el producto final se obtiene como clorhidrato. Los datos espectroscópicos de este producto pueden encontrarse en la parte experimental.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMP fueron obtenidos en un aparato Varian A-90 y los de IR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B. Los espectros de masas se obtuvieron mediante un sistema acoplado cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas HP 5890/5970.

3,4-dimetoxi-benzaldehído 2. - En un matraz bola de tres bocas de 500 ml provisto de un refrigerante, dos embudos de adición (uno de los embudos se coloca sobre el refrigerante) y agitación mecánica se colocan 100 g (0.66 moles) de vainillina 1. se calienta con agitación vigorosa en baño María hasta fundirla. A esta mezcla se agrega gota a gota una solución de 54 g de KOH en 100 ml de agua, después de lo cual se agregan 105 g (0.8mol, 79 ml) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ en un tiempo de aproximadamente 30 minutos. La reacción es exotérmica de tal manera que se regula el reflujo controlando la adición de sulfato de dimetilo. Después de la adición del reactivo se deja enfriar y se deja cristalizar en una cápsula de porcelana. El sólido de color blanco amarillento se filtra, se lava con agua fría y se seca por succión. Se obtiene un rendimiento del 95 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 9.85 (s, 1H, CH=O); 7.00 (d, 1H, ArH meta al CH=O); 7.45 (d, 2H, ArH's orto al CH=O). IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 2780 y 2900 (CH=O); 1680 (C=O); 1280 (C-O).

(3,4-dimetoxifenil)-metanol 3 - En un matraz Erlenmeyer de 500 ml con agitación magnética se colocan 50 g (0.3 moles) de veratraldehído 2, 200 ml de metanol y se agita hasta disolución del sólido. Se agregan a esta solución: 5 g (0.13 moles) de NaBH_4 poco a poco y la reacción se sigue por CCF. Después de 3 horas de agitación se evapora la mitad del disolvente y la mezcla se filtra. Se elimina el resto del disolvente y se obtiene un líquido ligeramente amarillo, el cual se purifica por destilación a presión reducida (298-297 °C a 732 mm de Hg). El producto debe almacenarse sobre K_2CO_3 anhidro. El rendimiento de la reacción es del 81 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 6.90 y 6.85 (ambos singuletes, 3H,

ArH); 4.50 (s, 2H, OCH₂); 3.80 (s, 6H, OCH₃); 3.20 (s, 1H, OH). IR (película) cm⁻¹: 3400 (OH); 1220 (C-O).

Cloruro de (3,4-dimetoxifenil)-metilo 4. - En un matraz bola de dos bocas de 50 ml con agitación magnética, un refrigerante con trampa de CaCl₂ y embudo de adición se colocan 10 g de alcohol veratrílico 3 y se le agregan gota a gota 7 ml (0.08 moles) de PCl₃. La solución se agita por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna usando hexano y AcOEt como eluyentes. Se obtiene un rendimiento del 58 %. RMP (CDCl₃) δ (ppm): 6.80 (m, 3H, ArH); 4.50 (s, 2H, CH₂Cl); 3.80 (s, 6H, OCH₃). IR (pastilla de KBr) cm⁻¹: 1240 (C-O).

2-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo 6. - En un matraz bola de dos bocas de 100 ml provisto de refrigerante, embudo de adición y agitación magnética se colocan 10 g (0.05 moles) de cloruro de (3,4-dimetoxifenil)-metilo 4, los cuales se disuelven en 50 ml de dimetilformamida (DMF), se añaden 3.5 g (0.053 moles) de KCN disueltos en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 4 horas y después de enfriarse se evapora el disolvente y el producto se purifica por CCFP usando como eluyente una mezcla de hexano-Acetato de etilo 70:30, o bien, cromatografía en columna usando hexano y AcOEt como eluyentes. El producto es un sólido café muy claro que se obtiene con un rendimiento del 73 %. RMP (CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (d, 3H, ArH); 3.90 (s, 6H, OCH₃); 3.75 (s, 2H, CH₂CN). IR (pastilla KBr) cm⁻¹: 2260 (CN); 1250 (C-O).

1,2-dimetoxibenceno 8. - En un matraz bola de 100 ml de 2 bocas, provisto de agitación magnética, un refrigerante y dos embudos de adición (uno de ellos se coloca sobre el refrigerante), se colocan 4.4 ml (5 g, 0.04 moles) de guayacol 7. Se calienta hasta aproximadamente 70 °C y se agrega gota a gota una solución acuosa de NaOH (1.6 g en 10 ml de agua) agitando vigorosamente por 30 minutos. Se mantiene el calentamiento por dos horas más agregando gota a gota 3.6 ml (5 g, 0.04 moles) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se deja enfriar, se lava varias veces con agua,

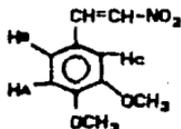
se seca y se destila a presión reducida. Se obtienen 5.1 g de un líquido amarillo claro (92 % de rendimiento). RMP (CDCl_3) δ (ppm): 3.75 (s, 6H, OCH_3); 6.75 (d, 3H, ArH). IR (película) cm^{-1} : 1250 (C-O).

3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propeno 10.- Se sigue el mismo procedimiento que para la obtención del veratrol 8, utilizando 4.7 ml (5 g, 0.03 moles) de eugenol 9, 1.2 g de NaOH en 10 ml de agua y 2.8 ml (3.8 g, 0.03 moles) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$. De la misma manera que para 8, la fase orgánica se destila a presión reducida obteniéndose un rendimiento del 98 % (5 g) de un líquido aceitoso de color amarillo. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 3.25 (d, 2H, ArCH_2); 3.71 (s, 6H, OCH_3); 5.02 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 5.87 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 6.6 (d, 3H, ArH). IR (película) cm^{-1} : 1250 (C-O).

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2-dihidroxi-propano 11.- En un matraz Erlenmeyer de 250 ml provisto de agitación magnética se coloca 1g (0.006 moles) de metil eugenol (10) y se agrega gota a gota una solución acuosa de KMnO_4 (5 g en 20 ml de agua) hasta que el color permanezca. La mezcla de reacción se filtra y se destila a presión reducida, se obtiene un líquido aceitoso amarillo claro con un rendimiento del 55 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 2.65 (d, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$ y dos OH, el doblete se define más después del intercambio con D_2O); 3.40-3.70 (m, 3H, ArCH_2 y CH-O); 6.70 (d, 3H, ArH). IR 3350 (OH). EM (m/z): M^+ = 212; 151: fragmento bencílico dimetoxilado; 137: fragmento fenílico dimetoxilado.

3,4-dimetoxibencen- β -nitro-estireno 14.- En un matraz bola de 250 ml provisto de refrigerante y agitación magnética se colocan 17.8g (8.8 ml, 0.16 moles) de nitrometano, 10g (0.16 moles) de veratraldehído 2, 12.8 g (0.16 moles) de acetato de amonio y 100 ml de ácido acético glacial. la mezcla se calienta a reflujo por 2 horas, después de lo cual se deja enfriar, precipitando un sólido de color amarillo muy intenso. Este sólido se filtra por succión y se lava con agua helada. Se recrystaliza de una mezcla $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$: 50-50. Se obtiene un rendimiento de 85 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm):

7.90 (d, 1H, CHNO_2); 7.50 (d, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 7.20 (dd, H_B); 7.05 (d, H_C); 6.90 (dd, H_A) estas tres últimas señales integran para 3 protones; 3.90 (s, 6H, OCH_3). IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 1260 (C-O); 1340 y 1440 (NO_2).

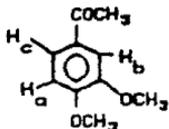


β -[3,4-(dimetoxibencen)1]-etanamina 15. - En un matraz Erlenmeyer de 250 ml provisto de agitación magnética se agregan 10 g (0.05 moles) del nitroestireno 14 disueltos en 100 ml de THF seco y 1 g (0.025 moles) de LiAlH_4 . La reacción se agita por 4 horas, protegiendo el matraz con una trampa para humedad. A la mezcla de reacción se agregan 2 ml de NaOH al 8 % y 3 ml de agua, la mezcla se filtra y se evapora el disolvente. La separación se efectúa por medio de CCFP obteniéndose un rendimiento del 61 % del producto deseado como un líquido amarillo muy claro. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (d, 3H, ArH); 3.90 (d, 6H, OCH_3); 2.95 y 2.75 (ambos tripletes, 4H, ArCH_2 y $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ respectivamente); 1.35 (s, 2H, NH_2). IR (película) cm^{-1} : 3300 (N-H), 1250 (C-O).

N-metil- β -(3,4-dimetoxibencen)-etanamina 16. - En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se colocan 10 g (0.055 moles) de homoveratrilamina 15 disueltos en 100 ml de tolueno. Se agregan gota a gota 3.8 ml (0.08 moles) de CH_3I a la mezcla; se agita por 3 horas después de lo cual se evapora el disolvente. Se obtiene una mezcla de las aminas alquiladas, las cuales se separan por CCFP, obteniéndose un 37 % de rendimiento de la amina deseada, como un líquido amarillo muy claro. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 6.70 (d, 3H, ArH); 3.75 (d, 6H, OCH_3); 2.70 (t, 4H, CH_2); 2.35 (s, 3H, NCH_3); 1.15 (s, 1H, NH). IR (película) cm^{-1} : 3300 (N-H), 1240 (C-O).

Bencensulfonamida de la β -(3,4-dimetoxifenil)-etanamina 17.- En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se coloca 1g (0.006 moles) de homoveratrilamina 15, 10 ml de solución acuosa de NaOH al 10 % y 1.6 g (1.1 ml, 0.009 moles) de cloruro de bencensulfonilo. La mezcla se agita vigorosamente hasta que las dos capas iniciales desaparecen y sólo se observa una turbia, se agrega una solución acuosa de HCl al 30 % hasta pH ácido, con lo cual precipita el producto deseado. El sólido blanco se filtra por succión y se lava con agua helada. IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 3300 (N-H).

3,4-dimetoxi-acetofenona 19.- En un matraz bola de 250 ml de tres bocas, provisto de agitación mecánica, refrigerante (con trampa para atrapar HCl) y embudo de adición (con trampa de CaCl_2), se colocan 10 g (0.07 moles) de veratrol 8 y 11 g (0.084 moles) de AlCl_3 . El matraz se mantiene en baño de hielo-NaCl y se agita la mezcla por 30 minutos ó hasta que ya no se observe desprendimiento de HCl. Después se agregan gota a gota 5.6 ml (7g, 0.07 moles) de anhídrido acético. La agitación se mantiene por una hora más después de añadido todo el anhídrido. A la mezcla de reacción se le agregan 15 ml de agua y se agita por 1 hora. Se separan las capas, la capa orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y manteniéndola a presión reducida. Se obtiene un líquido aceitoso café claro, el cual cristaliza muy lentamente. El rendimiento de la reacción es del 85 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 2.80 (s, 3H, COCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 6.80 (d, Ha); 7.20 (e, Hb); 7.45 (dd, Hc) estas tres últimas señales integran para 3 protones. IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 1873 (C=O); 1240 (C-O).



α -(isopropil-(3,4-dimetoxifenil))-acetonitrilo 21.- En un matraz bola de dos bocas de 100 ml provisto de refrigerante, embudo de adición y agitación magnética se colocan 5 g (0.03 moles) de

homoveratironitrilo 6, 1.17 g de NaNH_2 y 50 ml de tolueno. Se calienta a ebullición y luego se le agregan gota a gota 3 ml (0.03 moles) de cloruro de isopropilo. Se continúa el calentamiento por 3 horas, se enfría y cristaliza el producto, el cual se filtra por succión. Si es necesario, el producto puede purificarse por CCFP usando como eluyente una mezcla de AcOEt -Hexano en una proporción 2:8. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 6.90 (m, 3H, ArH); 3.90 (d, 1H, 1-Pr-CH-CN); 3.70 (s, 6H, OCH_3); 2.10 (q, 1H, Me_2CH); 0.95 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 2250 (CN); 1240 (C-O); 1380 (1-Pr).

Clorhidrato de N-metil-N-(3-cloropropil)- β -(3,4-dimetoxibencen)etanamina 22. - En un matraz bola de dos bocas de 250 ml provisto de refrigerante, embudo de adición y agitación magnética, se colocan 10 g (0.05 moles) de metil-homoveratrilamina 18, 50 ml de metanol y 5 g de NaHCO_3 . Se agregan gota a gota 5 ml (0.05 moles) de 1-bromo-3-cloro-propano. La reacción se calienta a reflujo por 2 horas, siguiéndola por medio de CCF. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra y el sólido obtenido se lava con 5 ml de tolueno y al filtrado se le burbujea cloruro de hidrógeno, obteniéndose 12.9 g del clorhidrato del producto 22. El rendimiento de la reacción es del 84 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 7.10 y 6.90 (ambos singuletes, 3H, ArH); 3.80 y 3.75 (ambos singuletes, 6H, OCH_3); 3.40 y 3.20 (ambos multipletes, 10H, CH_2); 2.90 (s, 3H, NCH_3). Estos datos corresponden a la amina libre.

α -(3-((2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-metil-aminolpropil)-3,4-dimetoxi-a-(1-metil-etil)-bencenacetonitrilo. VERAPAMIL. 23. - En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se colocan 10 g (0.03 moles) del clorhidrato de la amina 22 con 100 ml de tolueno y 1.3 g (0.03 moles) de NaOH , la mezcla se agita magnéticamente por 1 hora. Se agregan 10 ml de butanol, ya que éste forma azeótropo con agua que al destilarse deja una solución anhidra de la amina.

En un matraz bola de dos bocas provisto de refrigerante, embudo de adición y agitación magnética se colocan 7 g (0.03 moles) de α -isopropil- α -(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo 21 disueltos en 50

ml de tolueno y 1.4 g de NaNH_2 . La mezcla se calienta a reflujo y se le agrega gota a gota la solución de la amina 22. Después de la adición se continúa el calentamiento por 1 hora más. La mezcla se enfría, se filtra el sólido por succión y al filtrado se le burbujea cloruro de hidrógeno. El precipitado obtenido se filtra y se recrystaliza de una mezcla etanol-agua 1:1. Se obtiene un rendimiento del 82 %. RMP (CDCl_3) δ (ppm): 10.80 (s, 1H, NH^+); 7.50-7.90 (m, 6H, ArH); 3.80 (dos singuletes, 12H, OCH_3); 3.00 (s, 6H, CH_2); 2.60 (s, 3H, NCH_3); 2.10 (m, 7H, CH_2 y CHMe_2); 1.20 y 0.60 (dobletes, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). IR (pastilla de KBr) cm^{-1} : 2230 (CN); 1380 (i-Pr); 1260 (C-O).

PRECAUCION: Este producto debe trabajarse con máxima seguridad, pues provoca alteraciones del ritmo cardiaco.

CONCLUSIONES

Fue posible sintetizar el verapamil a partir de los siguientes intermediarios inmediatos : homoveratronitrilo, metilhomoveratrilamina y 1-cloro-3-bromopropano.

Fueron posibles las síntesis de algunos intermediarios probando reacciones ya informadas y nuevas alternativas, o bien, haciendo modificaciones de las primeras.

Se lograron modificaciones óptimas en la síntesis de los intermediarios: homoveratronitrilo 5 y el cloruro de veratril 4. En estos casos se utilizaron menor cantidad de operaciones unitarias y mayor rendimiento del producto deseado.

Se hicieron estudios comparativos para las obtenciones de la N-metilhomoveratrilamina 16 y la homoveratrilamina 14, para establecer ventajas o desventajas entre nuevas opciones y las estudiadas en investigaciones anteriores.

Es conveniente un estudio mas detallado alrededor de la síntesis del ácido homoverátrico 11 a partir de metil-eugenol 10 y de la N-metilhomoveratrilamina 16 a partir del veratrol 8 ya que los altos rendimientos de algunas de las reacciones involucradas y el bajo costo de las materias primas involucradas ofrecen buenas alternativas para la obtención de estos intermediarios.

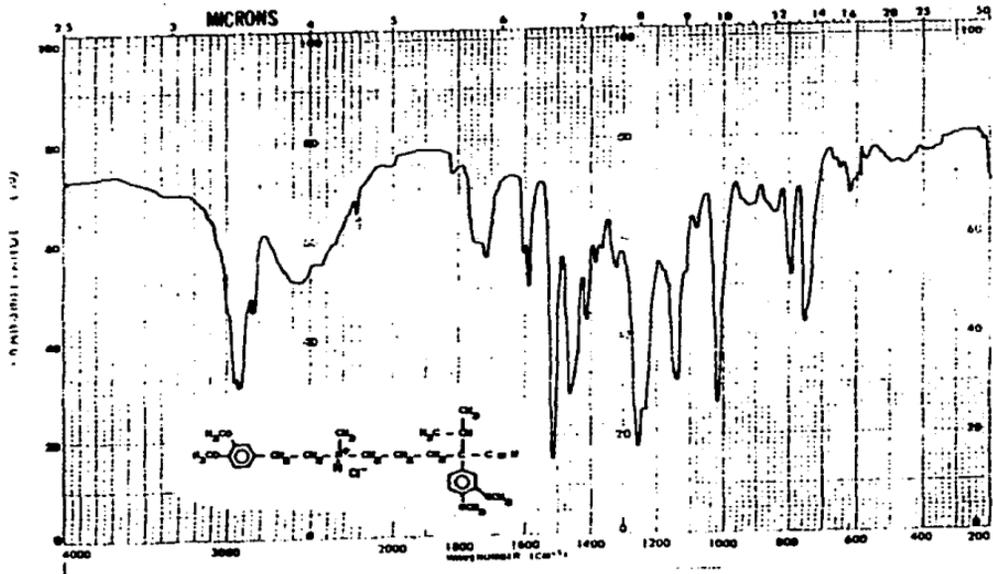
Es necesario un estudio más profundo de las técnicas de purificación de algunos de los productos obtenidos para poder usar esas reacciones a nivel industrial.

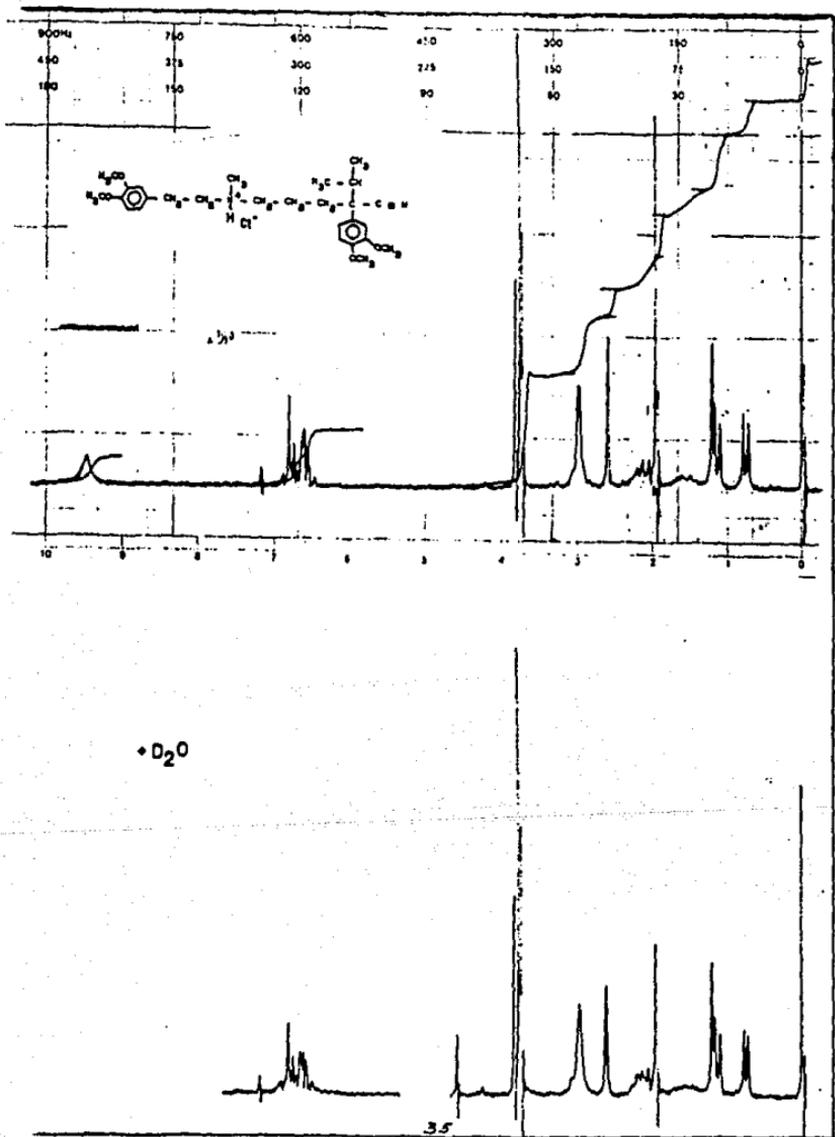
BIBLIOGRAFIA

- 1) MODELL, W. (ED.). Drugs of choice. 1980-81. The C.V. Mosby Company. E. U. 1980.
- 2) FRANCIS, J. E. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 10, 81 (1975).
- 3) Patente belga 615.061 (1962). C. A. 50, 13892d.
- 4) Patente belga 641.209 (1964). C. A. 52, 14596h.
- 5) RAMUZ, H., Helv. Chim. Acta, 58, 2050 (1975).
- 6) KINDLER, K.; HEDEMANN, B. y SCHARFE, E., Ann., 500, 215 (1948).
C. A. 43, 1025g (1949).
- 7) a) TSATSAS, G. Ann. pharm. franc., 10, 276 (1952).
C. A. 47, 3315g (1953)
b) BURCKHALTER, J. H. y JOHNSON, S. H., J. Am. Chem. Soc., 73, 4832 (1951). C. A. 47, 528 (1953).
- 8) JUNG, M. E. y LONG-MEI, Z., Tet. Lett., 24, 4533 (1983).
C. A. 100, 6012k (1984).
- 9) BAN, Y., J. Pharm. Soc. Japan, 74, 212 (1954).
C. A. 49, 1810d (1955).
- 10) DELABY, R.; TSATSAS, G. y JENDROT, M. C., Bull. soc. chim. France, 1830 (1956). C. A. 51, 7318e (1957).
- 11) a) GOVINDACHARI, T. R y LAKSLUNIKAMHAM, M. V., Proc. Indian Acad. Sci. 48 A, 406 (1957). C. A., 52, 11083b (1958).
b) PAUL, B. y ANAND, N., J. Soc. Ind. Research, 17 B, 219 (1958). C. A. 53, 22310h (1961).
- 12) a) TOMOTA, M. y NIIMI, J., Yakugaku Zasshi, 79, 1220 (1959).
C. A. 53, 5315a (1959)
b) NIIMI, J., Yakugaku Zasshi, 80, 123 (1960).
C. A. 54, 13157f (1960).
- 13) a) BIDE, A. E. y WILKINSON, P. A., J. Soc. Chem. Ind., 64, 84 (1945). C. A. 39, 3527⁶ (1945)
b) Patente norteamericana 2,895,319 (1954).
C. A. 49, 15963a (1955)
c) ANTHONY-BARBIER, A. M., J. recherches centre natl. recherche sci. Lab. Bellevue, 32, 319 (1955).
C. A. 51, 1981f (1957).

- d) WANJURT, A.; KLEIN, M. y SMITH, C. M., J. Org. Chem.
C. A. 56, 8829d (1982).
- 14) Patente norteamericana 2,734,908 (1956).
C. A. 50, 15537a (1958).
- 15) Patente norteamericana 2,738,285 (1957).
C. A. 51, 11385 (1957).
- 16) UMINO, N. y IWAKUMA, T., Patente japonesa 77 36,606 (1977).
C. A. 97, 134407n (1977).
- 17) TOKE, L.; SZABO, G. T.; SZABO, G.; NAGY, L. y GYARA, R., Patente norteamericana 4,334,103 (1982). C. A. 97, 72115s (1982).
- 18) a) CAI, S.; DING, X. YANG, M. Y ZHANG, Z., Huaxue Tongbao, 199 (1982). C. A. 97, 127540j (1982).
b) HEJA, G.; KORBONITS, D.; PALOSI, E.; GONCSI, C.; KISS, P.; KUN, J.; MOLNAR, L.; SZOMOR, T. y SZOVOBODA, G., Patente húngara 32,064 (1984). C. A. 102, 61953j (1985).
- 19) TAMURA, Y.; CHOI, H. D.; MIZUTANI, M.; UEDA, Y. y ISHIBASHI, H., Chem. Pharm. Bull., 30, 3574 (1982). C. A. 98, 88929s (1983).
- 20) TUSUPBEKOVA, G. K. y KIRILIUS, I. V., Khim. Farm. Zh., 19, 204 (1985). C. A. 102, 220506j (1985).
- 21) KINDLER, K. y PESCHKE, W., Arch. Pharm., 271, 431 (1933).
C. A. 28, 471² (1934).
- 22) SATOMI, M.; HASEGAWA, M.; WATANABE, K.; KOGA, H. y KAMIYA, M., Nippon Daigaku Yakugaku Kenkyu Hokoku, 16 (1965).
C. A. 95, 13594 (1966).
- 23) STINSON, C. S., Chem & Eng. News, Oct., 35 (1988).
- 24) UPJOHN Co., Patente japonesa 7455622 (1974).
C. A. 84, 150358w.
- 25) KINDLER, K., Arch. Pharm., 299, 70-8 (1934).
C. A. 25, 2981 (1931).
- 26) VOGEL, A., Textbook of practical organic chemistry, 4^a Ed. Gran Bretaña 1978. Longman.

34





SINTESIS DE CALIXARENOS Y OXACALIXARENOS.

CONTENIDO:

	Página
OBJETIVOS.	37
INTRODUCCION.	38
ANTECEDENTES.	39
RESULTADOS.	49
PARTE EXPERIMENTAL.	55
CONCLUSIONES.	57
BIBLIOGRAFIA.	58
ESPECTROS.	60

OBJETIVOS

-Obtención de un calixareno y un oxacalixareno, macrociclos con posible utilidad de anclas para canales iónicos.

-Los macrociclos sintetizados deben tener un eje de simetría C_3 , para poder generar una cavidad con coordinación octaédrica.

-El tamaño de la cavidad central de estos compuestos debe ser diferente para generar compuestos con especificidad hacia ciertos cationes metálicos.

INTRODUCCION.

Los calixarenos y oxacalixarenos son compuestos cíclicos formados por unidades fenólicas sustituidas en posición "para"¹. En el caso de los calixarenos, estas unidades se unen por metilenos y en el caso de los oxacalixarenos poseen, además, átomos de oxígeno entre algunos, o todos los metilenos de unión.

Dependiendo del número de estas unidades será el tamaño de la cavidad central del macrociclo. Esta cavidad les ha dado una gran importancia ya que gracias a ella, estos compuestos pueden formar complejos con cationes metálicos² o alojar moléculas pequeñas, generalmente del disolvente del cual se purifican³. Estas propiedades han hecho que estos compuestos puedan ser utilizados como modelos enzimáticos, después de una funcionalización adecuada.

Sin embargo el interés de este proyecto es darle una aplicación más a estos compuestos: como anclas para canales iónicos, es decir una molécula a la que, dedidamente funcionalizada puedan unirse cadenas de aminoácidos, que servirán para el transporte de iones metálicos a través de una membrana hidrofóbica.

Estas moléculas deben tener ciertas características:

a) Poseer un elemento de simetría C_2 de tal manera que al funcionalizarlas puedan generar un compuesto con coordinación octaédrica que forme un complejo con ciertos iones metálicos confiriéndoles un transporte de iones más específico.

b) Diferente tamaño de la cavidad que posean, lo que les dará también cierta especificidad.

ANTECEDENTES.

El nombre "CALIXARENOS" les fue asignado en 1978 por Gutsche⁴, como una forma de simplificar su nomenclatura, la cual hasta entonces era complicada. El nombre les fue asignado debido al parecido de los modelos de estos compuestos con un vaso griego (cáliz).

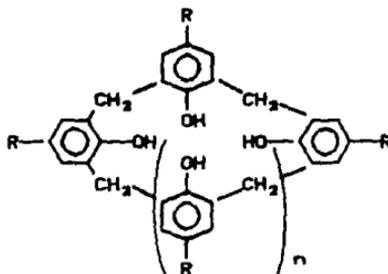
La palabra proviene de:

Calix : (griego) cáliz

Areno : que poseen anillos aromáticos

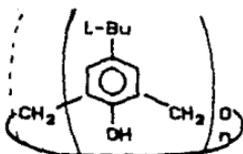
La estructura general de estos compuestos puede observarse en la Figura 1A, en donde "R" puede ser muy variado entre ellos: Me, t-Bu y fenilo⁵. Existen casos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo: Me/t-Bu⁶ y Me/fenilo⁴, o pueden ser sustituyentes más complejos como -NO₂, -SO₃H¹². Estos últimos pueden generar calixarenos solubles en agua al generarse una sal de amonio a partir del primero y la sal de sodio o amonio del segundo.

Para los "OXACALIXARENOS", se adiciona el prefijo "oxa" que indica la presencia de átomos de oxígeno entre algunas o todas las unidades del ciclo (Figura 1B).



n = 1 a 5

Figura 1A. Estructura general de calixarenos.



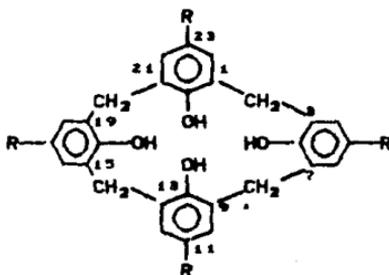
n° 3 ó 4 con 1,
2 ó 4 oxígenos

Figura 1B. Estructura general de los oxacalixarenos.

La nomenclatura de estos compuestos se simplifica al usar el nombre de calixarenos de la siguiente manera:

a) El número de unidades bencílicas que forman el ciclo se escriben entre corchetes y el número se coloca entre *CALIX* ; *ARENO*.

b) La numeración para la posición del sustituyente del fenol se designa según la Figura 2, pero si éste es el mismo en todos los anillos puede eliminarse la numeración. Lo mismo puede hacerse para la posición del OH.



R= L-Bu

Figura 2. Numeración para la nomenclatura de calixarenos.

Así, para el compuesto de la Figura 2 el nombre es:

5,11,17,23-tetra-ter-butyl-25,26,27,28-tetra-hidroxi-calix[4]areno
ó simplemente p-ter-butyl-calix[4]areno.

DESARROLLO SINTETICO.

Aunque los primeros informes⁵ de los calixarenos son inciertas se sabe que en 1871, Baeyer obtuvo un producto resinoso al hacer reaccionar fenol con formaldehído acuoso. Pero fué hasta principios de este siglo que Baekeland retomó las investigaciones acerca de esta reacción y encontró características especiales en esta resina, que al principio llamó "FENOPLASTO" y después dió el nombre comercial de BAKELITA.

El gran impacto que causó este producto provocó una gran investigación alrededor de este proceso. Una de ellas llevó al estudio del residuo insoluble en esta síntesis. Investigadores como Zinke-Ziegler⁶ y Cornforth⁷ supusieron la presencia de un producto único al hacer reaccionar fenoles sustituidos en posición para y formaldehído acuoso en presencia de KOH. Más tarde, de las investigaciones realizadas por Kammerer⁸ y Munch⁹ y luego por Gutsche^{1,9} se encontró que realmente se trataba de una serie de compuestos que sólo diferían entre sí por el número de unidades fenólicas que poseían en la estructura cíclica, y algunos otros contenían además, átomos de oxígeno entre algunas de las unidades fenólicas. Las mezclas de reacción contenían en mayor proporción al tetrámero, hexámero y octámero, y en mucho menor proporción al pentámero, heptámero y algún oxacalixareno.

En estudios más detallados de las condiciones de reacción⁹ se observó que al variar parámetros como: la naturaleza de la base, la relación base/fenol/formaldehído y la temperatura, variaba la relación de oligómeros cíclicos.

El descubrimiento de esta mezcla de productos llevó al desarrollo de diversas síntesis para estos compuestos. En la Figura 3 se muestran algunas de las síntesis informadas para los calixarenos.

Como puede observarse, la síntesis desarrollada por Hayes-Hunter-Kammerer implica una gran cantidad de pasos y los rendimientos, por lo general, son muy bajos, aunque no impliquen la formación de mezclas.

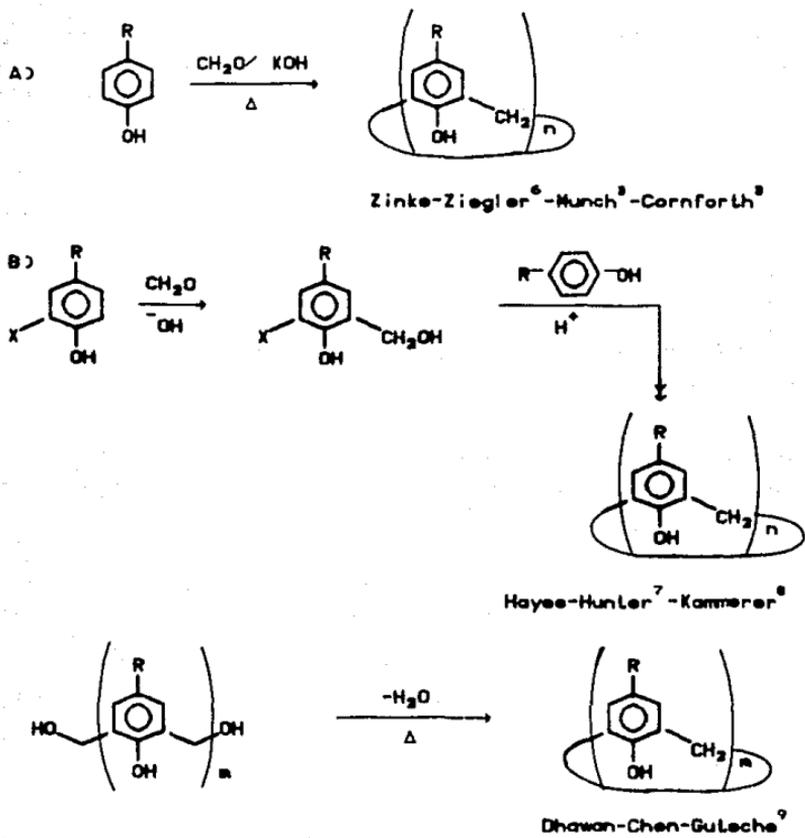


Figura 3. Resumen de síntesis para la obtención de calixarenos.

La primera evidencia de la formación de oxacalixarenos fué presentada por Gutsche y colaboradores³¹ al analizar la mezcla de productos de la reacción propuesta por Zinke. Alrededor de ellos, también se han desarrollado diversas síntesis como puede observarse en la Figura 4.

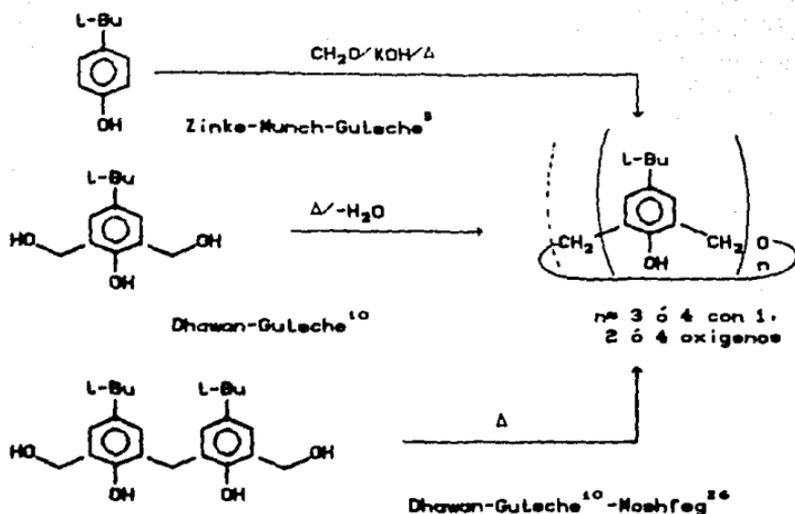


Figura 4. Resumen de síntesis para la obtención de oxacalixarenos.

FORMACION DE COMPLEJOS:

Los calixarenos, en especial los sustituidos en posición para con un t-butilo, han sido objeto de estudios de formación de complejos.

En estado sólido se ha observado la interacción de ellos con moléculas pequeñas, generalmente del disolvente del cual se purifican, como metanol, acetona o tolueno, entre otros.^{3, 10, 17}

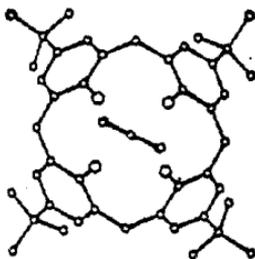
Los complejos formados por el p-t-butil-calix[6]areno son especialmente estables, ya que ni aún al ser sometidos a altas temperaturas y bajas presiones por tiempos prolongados, es posible romper el complejo. Esto debido, probablemente, a la flexibilidad intermedia que presenta el hexámero con respecto al tetrámero y al octámero³. Mientras el tetrámero es extremadamente rígido y pequeño, sin poder formar complejos fácilmente; el octámero es mas grande y demasiado flexible y pierde con facilidad las moléculas que se encuentran en su cavidad.

Este tipo de complejos pueden ser de dos tipos^{16, 17, 18} como se

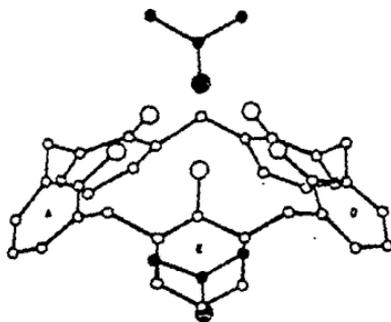
muestra en la Figura 5:

a) Complejos endo.- En los que la molécula pequeña se aloja en la cavidad del calixareno.

b) Complejos exo.- La molécula se acompleja al interactuar con los sustituyentes del calixareno fuera de la cavidad.



Complejo endo con tolueno



Complejo endo y exo con acetona

Figura 5. Estructura de complejos de calixarenos en estado sólido

En solución, se ha demostrado que estos compuestos pueden transportar iones de metales alcalinos a través de una membrana hidrofóbica^{2,19}, observándose un mayor transporte para el Cs⁺.

También en solución, se ha encontrado cierta interacción entre algunos p-alkil-calix[4]arenos y algunas aminas^{20,21}, sugiriendo para este tipo de complejos la estructura mostrada en la Figura 6. Esta estructura implica la formación de una sal de amonio cuaternaria entre la amina alojada en la cavidad del calixareno y el fenol.

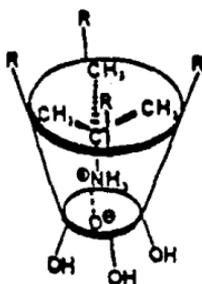


Figura 6. Complejo endo calix[4]areno-amina.

FUNCIONALIZACION:

Para poder utilizar a los calixarenos como modelos enzimáticos o anclas para canales iónicos es necesario que éstos estén funcionalizados adecuadamente. Esto puede llevarse a cabo de tres formas principalmente:

a) A través del grupo t-butilo, el cual puede transalquilarse con una relativa facilidad y generar un sitio potencial de funcionalización en el anillo aromático. Este es el método más utilizado en la actualidad^{22,23,24} para la funcionalización y algunos ejemplos de su utilidad pueden observarse en la Figura 7

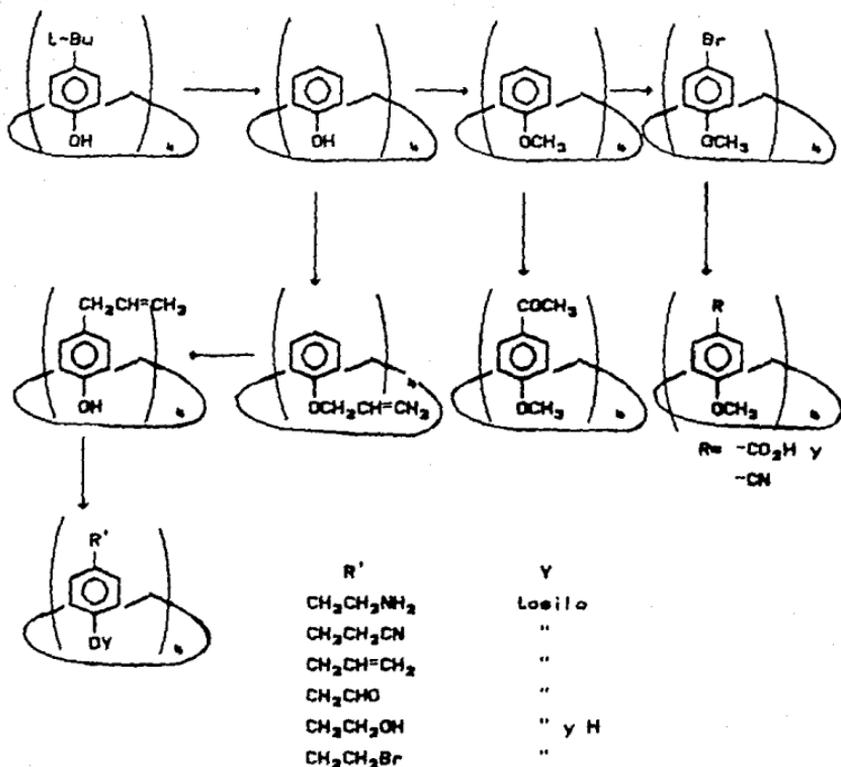
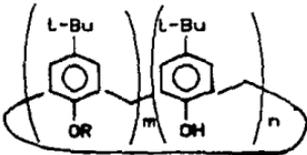


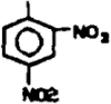
Figura 7. Ejemplos de funcionalización de calixarenos a través del grupo t-butilo.

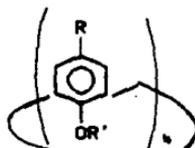
b) El hidroxilo del fenol es otro sitio de posible funcionalización del calixareno^{13,14}. Este tipo de funcionalización consiste en la formación de éteres o ésteres. Como puede observarse en la Figura 8, el volumen de estos sustituyentes, le resta movilidad al anillo, pudiéndose obtener calixarenos con estructuras fijas.

c) A través del anillo aromático que se use como sustituyente

del fenol, ya que presenta tres sitios potenciales para funcionalizarlos ²⁵, o sea las posiciones orto y para de este anillo.



R	m	n
	2	6
	7	1
	6	2
	7	1
	6	2



R= H, t-Bu o alilo

R' = MeO-, EtO-, propenil-O-,

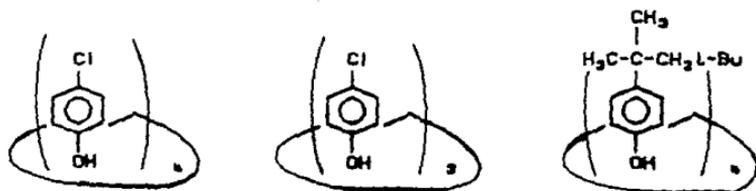
(CH₃)₃SiO- y bencilo

Figura 8. Esteres y éteres de calixarenos.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA:

Para algunos tipos de oligómeros lineales fenólicos ya se ha demostrado cierta acción bactericida, ^{26,27} como los compuestos tipo I de la Figura 9. Las bacterias sobre las que resultaron activos estos compuestos in vitro son: S. aureus, E. coli, C. albicans y Ps. aeruginosa. Los compuestos del tipo II de esta

misma figura presentan actividad biológica antituberculosa al ser probados en ratones.²⁸



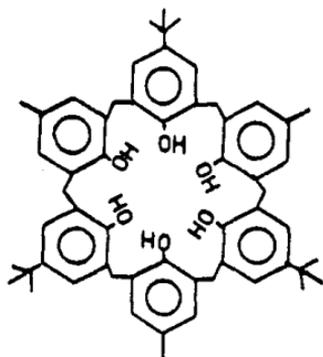
Tipo I. Bactericidas.

Tipo II.
Antituberculosos.

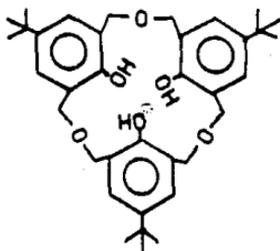
Figura 9. Estructura de algunos calixarenos con actividad biológica.

RESULTADOS

Las moléculas sintetizadas fueron las señaladas como estructuras 1 y 2. Como se observa ambas poseen un elemento de simetría C_3 y las posiciones sobre las que pueden llevarse a cabo la funcionalización son las que ocupan los t-butilos, y los hidroxilos, como ya se mencionó.



1



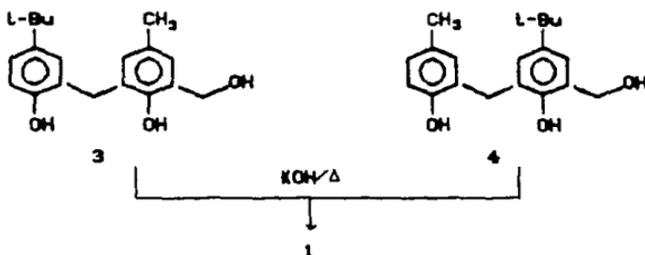
2

Todas las materias primas utilizadas fueron proporcionadas por investigaciones anteriores en el laboratorio.

Síntesis y purificación del hexámero:

El nombre completo de este compuesto es: 5,17,29-tri-t-butil-11,23,35-tri-metil-37,38,39,40,41,42-hexahidroxi-calix[6]areno, pero se usará simplemente el término "hexámero" para mencionarlo.

Para la síntesis del hexámero se utilizó el *Método Petrolite Modificado*⁹, el cual implica el uso de una cantidad mayor de base, aproximadamente una relación fenol/base de 1:1, en lugar de cantidades catalíticas de ella como utilizó Munch en su método. Con esta modificación no se evita que se forme la mezcla de oligómeros cíclicos y lineales, pero sí se favorece la formación del hexámero. La materia prima utilizada fué el compuesto 3.



La mezcla de reacción fué purificada por cromatografía en columna rápida y posteriormente por cromatografía en capa fina preparativa (CCFP). Con la primera cromatografía se lograron separar los oligómeros lineales (más polares) de los cíclicos, de esta manera se simplifica la purificación al quitar una gran cantidad de impurezas que interfieren con la purificación de los ciclos; es importante que el paso de la mezcla de reacción a través de la columna sea lo más rápida posible para evitar que los compuestos se oxiden en la sílica. La siguiente cromatografía se efectuó para la separación del hexámero deseado del resto de los ciclos.

Sabiendo que el orden de polaridad de los ciclos⁹ es tetrámero > hexámero > octámero para una gran variedad de sustituyentes hidrocarbonados en el anillo aromático y que el producto

principal de esta reacción es el hexámero, fue como se asignó la señal correspondiente al hexámero en CCF.

Los espectros de RMP para los compuestos aislados coinciden con las esperadas para un ciclo, es decir, señales sólo para la unidad que se repite. La confirmación de la presencia del ciclo se efectuó, cuando al colocar al compuesto de estructura 4 en las mismas condiciones de reacción, se obtuvo el producto 1b, el cual es el mismo producto obtenido a partir de 3 (1a). Esto puede observarse con los datos mostrados en la tabla I, donde además se muestran los datos de RMP para los otros ciclos aislados.

Producto	RMP CDCl ₃ (ppm)					IR (KBr)	P. f. (°C)
	ArC(CH ₃) ₃	ArCH ₃	ArCH ₂ Ar	ArH	ArOH		
1 a	1.27	2.21	3.83	6.94 7.16	10.40	3153	320-22
1 b	1.28	2.21	3.86	6.92 7.12	10.39	3169	
5	1.26	2.23	3.78	6.99 7.16	8.79		
6	1.28	2.20	3.86	6.97 7.20	10.20		

1a.-Producto 1 obtenido a partir de 3.

1b.-Producto 1 obtenido a partir de 4.

5.-Octámero.

6.-Tetrámero.

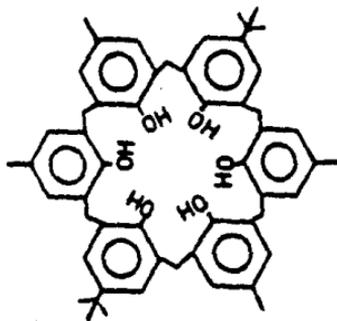
Debido a la facilidad de oxidación de la mezcla de reacción (como ya se mencionó) durante la purificación se pensó que después de la cromatografía en columna rápida podría metilarse la mezcla de ciclos, protegiendo de esta manera al fenol y evitar el problema de oxidación. Sin embargo como se muestra en la tabla II esta reacción no pudo llevarse a cabo a pesar de la variedad de condiciones de reacción usadas.

Las reacciones se siguieron por CCF y RMP, sin embargo no se observaron cambios que mostraran que la reacción de metilación se había llevado a cabo. La reacción en la que se usa MeI/NaH²² se ha

informado como un paso de la secuencia para la funcionalización de calixarenos, sin embargo no fué posible reproducirla.

TABLA II.				
Agente metilante	Base	Disolvente	Temperatura	Atmósfera
MeI	NaH	IHF-DMF	ambiente	N ₂ 22
MeI	KOH	DMSO	ambiente	N ₂ 15a
Me ₂ SO ₄	NaOH	H ₂ O	reflujo	N ₂ 15d
Me ₂ SO ₄	KOH	DMSO	ambiente	N ₂ 15b
MeI	K ₂ CO ₃	Acetona	ambiente	N ₂ 15c

El producto 1 no se ha informado en la literatura, sin embargo existen algunos compuestos de estructura parecida como el compuesto 7.



7

La obtención de este compuesto fue llevada a cabo por Kammerer y colaboradores^{8b} por medio de una síntesis en la que se va uniendo, paso a paso, cada unidad fenólica y después se efectúa la

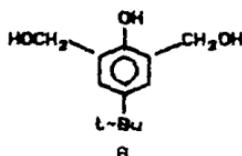
ciclización. En la tabla III se muestra una comparación de los datos espectroscópicos de 1b y 7.

TABLA III					
RMP CDCl ₃ (ppm)					P. f. (°C)
Producto	ArC(CH ₃) ₃	ArCH ₃	ArCH ₂ Ar	ArH	
1b	1.27	2.21	3.83	6.94 7.12	320-322
7 ^{8b}	1.2	2.15	3.87	6.9 7.17	360

Síntesis y purificación del trimero:

Al igual que en el caso anterior se utilizará el término "trimero" para mencionar a este compuesto cuyo nombre completo es: 7,15,23-tri-*t*-butil-2,3,10,11,18,19-hexahomo-3,11,19-trioxa-calix[3]areno.

Cuando el compuesto de estructura 8 se disolvió y calentó en xileno por varias horas se obtuvo el compuesto 2, entre algunos otros compuestos.



La purificación del compuesto 2, también presentó problema de oxidación. Para su purificación se efectuó una CCFP. El producto extraído de la sílica se recrystaliza después, obteniéndose así una mayor pureza. Por el tipo de señales del espectro de RMP se encontró que sólo uno de productos purificados era un ciclo. Los datos espectroscópicos y de punto de fusión de este compuesto concuerdan con los ya informados por DHAWAN y GUTSCHE¹⁰, con anterioridad (Tabla IV).

La comparación de las señales de los espectros de RMP de uno y

otro compuesto muestra ciertas diferencias debidas a los diferentes aparatos utilizados en la obtención de los espectros. Para el caso del producto 2 se usó un aparato Bruker HFX-10 y para el caso del trimero informado se usó un aparato Hitachi-Perkin-Elmer 24B.

TABLA IV.						
Producto	RMP CDCl_3 (ppm)				IR	P. f. ($^{\circ}\text{C}$)
	$\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$	ArCH_2Ar	ArH	ArOH		
2	1.24	4.72	7.12 7.25	8.57	3372 1074	220-22
Trimero informado ¹⁰	1.25	4.68	7.05	8.5		220-21

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMP fueron obtenidos en un aparato Bruker HFX-10 de Thompson-Packard y los de IR en un espectrofotómetro Nicolet MX-1.

5,17,29-tri-*t*-butil-11,23,35-tri-metil-37,38,39,40,41,42-hexa-hidroxi-calix[6]areno (1a): Una mezcla de 5 g del compuesto 3, 1.5 ml de solución acuosa de KOH 10M y 50 ml de xileno (secado a través de alúmina) se colocan en un matraz bola de dos bocas de 100 ml al que le es adaptada una trampa de Dean-Stark y un refrigerante. La mezcla se calienta lentamente hasta reflujo en un baño de aceite a 160-170 °C, el calentamiento se continua por 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y es diluida con 20 ml de AcOEt y lavada con 100 ml de HCl 1M. La capa orgánica se lava con agua y se seca con MgSO₄ anh., el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación se efectúa por medio de una cromatografía en columna rápida usando sílica gel y Hexano/AcOEt 97:3 como eluyente y AcOEt como disolvente de la muestra. La fracción no polar obtenida de esta columna es purificada por CCFP usando Hexano/AcOEt 95:5 como eluyente y placas de sílica gel. La placa se corre dos veces y el producto es extraído de la sílica con CHCl₃. Este procedimiento da un rendimiento de 8.92 % del hexámero 1a. Punto de fusión: 320-322 °C. RMP (CDCl₃) δ (ppm): 10.40 (s, 2H, ArOH); 7.12 (s, 2H, Ar₁H); 6.94 (s, 2H, Ar₂H); 3.83 (s, 4H, Ar₁-CH₂-Ar₂); 2.21 (s, 3H, ArCH₃); 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃). IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3153 (OH). IR (KBr) cm⁻¹: 3159 (OH).

Producto 1b (a partir de 4): Se siguió el mismo procedimiento anterior, incluso la purificación. Dando un rendimiento de 15.48% del hexámero. RMP (CDCl₃) δ (ppm): 10.39 (s, 2H, ArOH); 7.12 (s, 2H, Ar₁H); 6.92 (s, 2H, Ar₂H); 3.86 (s, 4H, Ar₁-CH₂-Ar₂); 2.21 (s, 3H, ArCH₃); 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃). IR (KBr) cm⁻¹: 3169 (OH).

En ambos casos se obtuvieron además el tetrámero y el octámero

cuyos datos de RMP se encuentran en la Tabla I.

7,15,23-tri-t-butil-2,3,10,11,18,19-hexa-homo-3,11,19-trioxacalix-
(3)areno (2). Una solución de 1 g de
2,6-bis(hidroximetil)-4-t-butil-fenol (8) y 10 ml de xileno (seco
sobre alúmina) es calentada a reflujo por 4 horas bajo atmósfera
de nitrógeno. La mezcla de reacción es enfriada y el disolvente se
evapora a presión reducida. El producto resinoso disuelto en CHCl_3
es aplicado en placas preparativas de sílica gel usando como
eluyente una mezcla Hexano/Acetato de Etilo 95:5. La placa se
corre dos veces y los productos se extraen de la sílica con CHCl_3 .
La reacción da un 8.94 % del trímero, el cual es obtenido como un
sólido blanco. La recristalización de este producto de CHCl_3 - CH_3OH
dió un sólido blanco con punto de fusión de 220-222 °C. RMP
(CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (s, 1H, ArOH); 7.12 (s, 2H, ArH); 4.72 (s,
4H, ArCH_2Ar); 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). IR (CDCl_3) cm^{-1} : 3372 (OH);
1074 (C-O).

CONCLUSIONES

- Los productos sintetizados fueron 1 y 2, ambos fueron identificados por medio de espectroscopía infrarroja y de RMP, así como por medio de su punto de fusión y polaridad en CCF.

- De las moléculas sintetizadas, el trimero podrá utilizarse como un ancla para canales iónicos de diámetro pequeño, mientras que el hexámero podrá utilizarse para iones más grandes, ambos al funcionalizarse a través del grupo *t*-butilo o el hidroxilo fenólico, generarán los ciclos con un elemento de simetría C_3 .

- La dificultad para metilar la mezcla de reacción (como una forma de optimizar la purificación de los ciclos) hace suponer que las reacciones de funcionalización (Esquema 7) también se dificultarán. Por esta razón se podría pensar, como una alternativa, en la funcionalización de los ciclos por medio del hidroxilo fenólico.

- En la obtención del hexámero 1 se obtienen además, otros ciclos, los cuales pueden ser aprovechados para generar compuestos con otras coordinaciones, simetrías y tamaño de cavidades, y por lo tanto, específicos para otros iones.

BIBLIOGRAFIA

- 1) NO, K. H. y GUTSCHE, C. D., *J. Org. Chem.*, **47**, 2713 (1982).
- 2) IZATT, R. M.; LAMB, J. D.; HAWKINS, R. T.; BROWN, P. R.; IZATT, S. R. y CHRISTENSEN, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1782 (1982).
- 3) GUTSCHE, C. D.; DHAWAN, B.; NO, K. H. y MUTHUKRISHNAN, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3782 (1981).
- 4) GUTSCHE, C. D. y MUTHUKRISHNAN, R. J., *Org. Chem.*, **43**, 4905 (1978).
- 5) GUTSCHE, C. D., *Acc. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983).
- 6) ZINKE, A. y ZIEGLER, E. *Ber.* **77**, 264 (1944).
- 7) HAYES, B. T. y HUNTER, R. F., *Chem. Ind.*, 193 (1956).
- 8) a) KAMMERER, H.; HAPPEL, G.; BOHMER, V. y RATHAY, D. *Monatsh. Chem.*, **109**, 767 (1978).
 b) KAMMERER, H. y HAPPEL, G., *Monatsh. Chem.*, **112**, 759 (1981).
- 9) DHAWAN, B.; CHEN, S. y GUTSCHE, C. D., *Makromol. Chem.*, **189**, 921 (1987).
- 10) DHAWAN, B. y GUTSCHE, C. D., *J. Org. Chem.*, **48**, 1536 (1983).
- 11) GUTSCHE, C. D.; MUTHUKRISHNAN, R. y NO, K. H., *Tet. Lett.*,
- 12) SHINKAY, S., *Pure & Appl. Chem.*, **58**, 1523 (1986).
- 13) MUTHUKRISHNAN, R. y GUTSCHE, C. D., *J. Org. Chem.*, **44**, 3962 (1979).
- 14) GUTSCHE, C. D.; DHAWAN, B.; LEVINE, J. A.; NO, K. H. y BAUER, L. J., *Tetrah.*, **30**, 409 (1983).
- 15) a) JOHNSTONE, R. A. W. y ROSE, M. E., *Tetrahedron* **35**, 2189 (1979).
 b) BENEDICT, D. R.; BIANCHI, T. A. y CATE, L. A., *Synthesis*, **428** (1979).
 c) *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 312 (1964).
 d) VOGEL, A. *Textbook of practical organic chemistry*. 4^a Edición. Longman. E.U. 1978.
- 16) McKERVEY, M. A. y SEWARD, E. M., *J. Org. Chem.*, **51**, 3581 (1986).
- 17) CORUZZI, M.; ANDRETTI, G. D.; BOCCHI, V.; POCHINI, A. y UNGARO, R., *J. Chem. Soc. Perkin II.*, 1133 (1982).
- 18) ANDRETTI, G. D., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1005 (1979).
- 19) IZATT, S. R.; HAWKINS, R. T.; CHRISTENSEN, J. J. y IZATT, R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 83 (1985).

- 20) BAUER, L. J. y GUTSCHE, C. D., J. Am. Chem. Soc., 107, 6063 (1985).
- 21) GUTSCHE, C. D.; IQBAL, M. y ALAM, I., J. Am. Chem. Soc., 109, 4313 (1987).
- 22) GUTSCHE, C. D. y LIN, L., Tetrahedron Lett., 42, 1633 (1983).
- 23) GUTSCHE, C. D. y PAGORIA, P. F., J. Org. Chem., 50, 5795 (1985).
- 24) GUTSCHE, C. D.; LEVINE, J. A. y SUJEETH, P. K., J. Org. Chem., 50, 5902 (1985).
- 25) GUTSCHE, C. D. y NO, K. H., J. Org. Chem., 47, 2708 (1982).
- 26) MOSHFEGH, A. A.; BADRI, R.; HOJJATIE, M.; KAVIANI, M.; NADERI, B.; NAZMI, A. H.; RAMEZANIAN, M.; ROOZPEIKAR, B. y HAKIMELAHI, G. H. Helv. Chim. Acta 65, 1221 (1982).
- 27) MOSHFEGH, A. A.; BELADI, E.; RADNIA, L.; HOSSEINI, A. S.; TOFIGH, S. y HAKIMELAHI, G. H., Helv. Chim. Acta, 65, 1295 (1982).
- 28) CORNFORTH, J. W.; MORGAN, E. D.; POTTS, K. T. y REES, R. J., Tetrahedron, 29, 1659 (1973).

