139 Bis

615.4(04)

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL

ANESTESICOS DERIVADOS
DEL ACIDO PARA-AMINO BENZOICO

TESIS QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA

Margarita Sánchez y Granados

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEXICO
QUIMICA

MEXICO, D. F. - 1952.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS
U N I V E R S I D A D N A C I O N A L

ANESTESICOS DERIVADOS
DEL ACIDO PARA-AMINO BENZOICO

TESIS QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA

Margarita Sánchez y Granados

MEXICO, D. F. - 1952.

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD NACIONAL DE QUIMICA MEXICO

A MIS PADRES.

AL SR. LIC. ROGERIO DE LA SELVA
CON MI AGRADECIMIENTO POR SU VALIOSA AYUDA.

A LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS,
A SUS SEÑORES MAESTROS Y AL DR. JOSE GIRAL Y PEREIRA, EL CUAL DIRIGIO ESTE TRABAJO.

ANESTESICOS DERIVADOS DEL ACIDO PARA-AMINO BENZOICO

I. Acido p-amino benzoico, importancia fisiológica y terapéutica. Métodos de preparación. Propiedades físicas, químicas y reacciones específicas.

II. Obtención de esteres anestésicos del ácido p-amino benzoico. Ester metílico, ester etílico (anestesina), ester butílico (butesina), su Picrato, ester amílico y ester del metoxi-etileno-glicol.

III. Propiedades generales de los esteres anteriores. Identificación y reacciones específicas.

IV. Conclusiones.

V. Bibliografía.

CAPITULO I

Acido para-amino benzoico, propiedades físicas y químicas. importancia fisiológica y terapéutica. método de preparación y reacciones específicas.

El ácido p-amino benzoico NH_2-C_6H_4-COOH, es conocido desde hace mucho tiempo. Se le encuentra libre en la naturaleza o unido a proteínas y péptidos, en los vegetales y animales. [1] Woods, en 1940, lo encontró en la levadura de cerveza y observó su acción antisulfa. [3] En 1941, Asbacher observó que es factor cromotriquio para las ratas [3] y de crecimiento para los pollos,[2] por lo que se le considera como Vitamina. [1]

Se le conoce también como Vitamina B_x, Factor Cromotriquio, [1] Factor antigrís del cabello, Vitamina Anticanicie, Factor tricromogenético, [4] Factor '**P**' de crecimiento de bacterias, [2] y P.A.B.A.

Propiedades físicas y químicas

El ácido p-amino benzoico se encuentra, cuando está puro, en forma de cristales aciculares blancos.[5] Algunos autores lo describen de color rojo amarillento.[20] Es poco soluble en agua fría (una parte en 200), muy soluble en agua hirviendo y espe-

cialmente en la mezcla alcohol-éter. Su espectro de absorción es de 3,000 Å. Su punto de fusión de 186° C.[5]

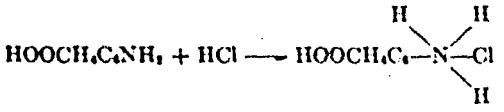
Tiene las propiedades del radical ácido, cambia de color a los indicadores, puede titularse acidimétricamente y se une con las bases para formar sales metálicas:

$$H_2NC_6H_4COOH + HONa \longrightarrow H_2NC_6H_4COONa + H_2O$$

Con los alcoholes forma esteres, la mayor parte anestésicos [17]

$$H_2NC_6H_4COOH + HOC_2H_5 \longrightarrow H_2NC_6H_4COOC_2H_5 + H_2O$$

Posee las propiedades de las aminas fenólicas uniéndose a los ácidos para dar sales con nitrógeno pentavalente: [20]



Se diazota con nitrito de sodio en medio ácido: [20]

$$HOOCH_4C_6NH_2 + O = N - OH \longrightarrow HOOCH_4C_6N = N - OH + H_2O$$

Se combina con los aldehidos: [20]

$$HOOCH_4C_6NH_2 + O = HC - R \longrightarrow HOOCH_4C_6N = HC - R + H_2O$$

Importancia fisiológica y terapéutica

El ácido p-amino benzoico tiene acción antioxidante e inhibe los efectos tóxicos de los arsenicales y antimoniales, e impide la acción destructora de la adrenalina.[6] Ejerce acción protectora

sobre las hormonas sexuales inhibiendo su inactividad por el hígado. Influye sobre otras vitaminas hasta modificar su acción; por su efecto anticanicie se ha ensayado solo o asociado con otras vitaminas del complejo "B" con buenos resultados.[2] Aumenta también la pigmentación de la mucosa de la boca, vagina y ano; la dosis para lograr estos efectos es de 200 mgs. diarios.[7]

Se acetila fácil y rápidamente *in vivo*; cantidades excesivas dadas por vía oral o parenteral se convierten, en el cuerpo humano y en organismos animales, en el acetato correspondiente, el cual es eliminado por la orina.[2] En dosis de 1 a 2 gs. por kilogramo de peso produce hiperglicemia moderada. Destruye las reservas de glicógeno en el hígado.[2]

Es un metabolito esencial en una cadena de síntesis necesarias para el crecimiento de las bacterias; no se sintetiza y debe darse con la dieta.[8] Los microorganismos más importantes que lo necesitan son: *Brucella abortus, streptococus hemolyticus, clostridium acetobutylicum, neurospora crassa, lactobacillus arabinosus* y *acetobacter suboxydans.*[2]

A pesar de su acción inhibidora sobre los bacteriostáticos, actúa como bactericida sobre los siguientes gérmenes: *Pseudomonas,*[9] *proteus vulgaris*[10] y *B. coli communis.*[1]

El ácido p-amino benzoico inhibe también las propiedades bacteriostáticas de las sulfas. Se supone que este ácido es componente normal de un fermento indispensable para el crecimiento de las bacterias y que es desplazado de la superficie celular por la acción de las sulfas.[2] El ácido p-amino benzoico y las sulfas son antagónicos; puede considerarse al uno como la antivitamina del otro; se supone que este antagonismo sea debido a la análoga estructura de dichos compuestos.[2] En los enfermos febricitantes el ácido p-amino benzoico no ejerce acción inhibidora para las sulfas; por lo contrario, las sinergiza. En el caso concreto de la sulfadiazina sólo tiene acción cuando se encuentra en exceso.[10]

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA
QUIMICA

Este mismo efecto lo tienen sus derivados, especialmente los esteres anestésicos (procaína, novocaína, anestesina, butesina, etc.). Inhibe la acción antipalúdica de algunas sulfas;[12] no así la de la quinina, atebrina y plasmoquina.[13]

El ácido p-amino benzoico no es tóxico al organismo ni aun en grandes cantidades;[11] su deficiencia puede ocasionar en el hombre asma;[14] en los polluelos retraso en el crecimiento,[15] y en las ratas hembras disminución en la lactación.[16]

Métodos de preparación y reacciones específicas

El ácido p-amino benzoico puede prepararse por diferentes métodos.

1. Por hidrólisis de cualquiera de sus esteres o de sus derivados N-acilados, lo mismo en medio ácido que en alcalino, por ebullición y reflujo.[5]

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOC_2H_5 + H - OH \longrightarrow p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + C_2H_5 - OH$$

2. Por la acción del cianuro cuproso sobre la p-bromo anilina y saponificación del nitrilo resultante.[5]

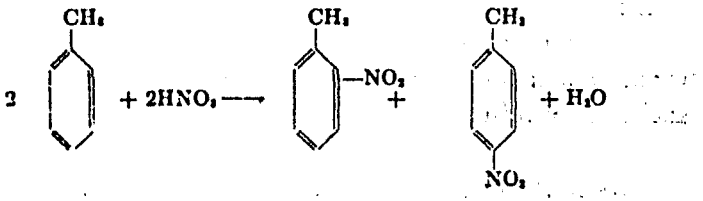
$$p\text{-}H_2NC_6H_4 - Br + CuCN \longrightarrow p\text{-}H_2NC_6H_4 - CN + CuBr$$
$$p\text{-}H_2NC_6H_4 - CN + 2H - OH \longrightarrow p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + NH_3$$

3. Por reducción del ácido p-nitro benzoico con sulfato ferroso en medio amoniacal con precipitación de hidróxido de fierro.[5]

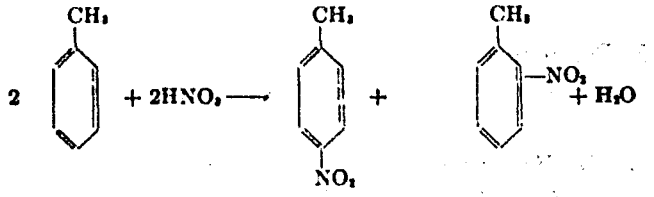
$$p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + NH_4OH + \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COONH_4 + H_2O$$
$$p\text{-}O_2NC_6H_4COONH_4 + 6FeSO_4 + 12NH_4OH + 4H_2O \longrightarrow$$
$$6Fe(OH)_3 + (NH_4)_2SO_4 + p\text{-}H_2NC_6H_4COONH_4$$
$$p\text{-}H_2NC_6H_4COONH_4 + CH_3COOH \longrightarrow p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + CH_3COONH_4$$

El método número tres fué el que se siguió en este trabajo, por resultar más sencillo y dar mayor rendimiento. Como se dijo, hay que partir del ácido p-nitro benzoico, el cual a su vez fué obtenido a partir del p-nitro tolueno. Para la obtención de este último se conocen varios métodos:

1. Basado en la acción de la mezcla sulfonítrica sobre el tolueno, a temperatura relativamente alta, utilizando ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico de D-1.42. Por este procedimiento se obtienen 2/3 partes de orto-nitrotolueno (1,2 metil-nitro-benceno) y 1/3 de para-nitrotolueno (1,4 metil-nitro-benceno).[18]

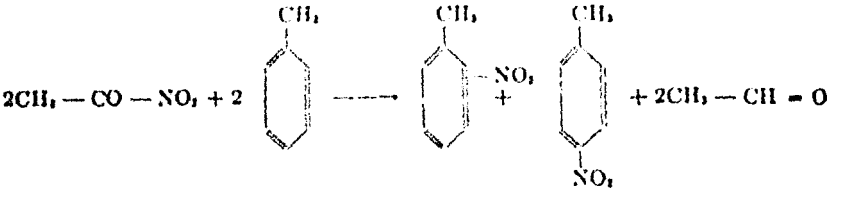


2. Tratando el tolueno con ácido nítrico fumante de D-1.5 y controlando la temperatura entre los 30° y 40° C; con este método se obtiene mayor cantidad de para-nitrotolueno (67%) que de orto-nitrotolueno (33%).[19]



3. Por la nitración del tolueno con nitrito de acetilo, el que

tiene gran especificidad por la posición orto. Por este método se obtiene hasta 90% de orto-nitrotolueno.[5]



Por dar mayor rendimiento de p-nitrotolueno el método seguido fué el número dos, utilizando el siguiente procedimiento:

En un matraz de 1,000 cc. se colocan 120 cc. de tolueno, agregando cuidadosamente y poco a poco 275 cc. de ácido nítrico fumante; la reacción es muy violenta, aumentando la temperatura, la que debe controlarse entre los 30° y 40° C, pues si hay aumento se desprenden gran cantidad de vapores rojos con formación de cantidades considerables de di- y tri-nitrotolueno. Para descender la temperatura se sumerge el matraz en agua helada, se agrega más ácido nítrico al bajar la temperatura y se agita fuertemente. Al avanzar la nitración la reacción pierde violencia; en el comienzo de ésta hay formación de dos capas que posteriormente se homogeinizan en una sola de color rojo vino. La nitración se efectúa en tres horas; después de terminada se deja en reposo durante seis horas.

El compuesto obtenido está impurificado con ácido nítrico, por lo que hay que lavar con agua destilada. Al iniciarse este lavado la temperatura se eleva con desprendimiento de vapores rojos y separación de dos capas, una inferior, de color amarillo (ácido nítrico), y otra superior, de color anaranjado y de aspecto lechoso (nitro-tolueno). Se desecha la capa inferior y se continúa lavando hasta que el agua no dé reacción ácida.

La sustancia obtenida se pasa a un matraz Erlenmayer de 250 c.c. y se le agrega sulfato de sodio anhidro para desecarla. Se deja reposar durante 18 horas y se filtra, obteniéndose un líquido anaranjado cristalino, que es la mezcla de los isómeros *orto* y *para*. Se separan por medio de destilación fraccionada con columna de rectificación y refrigerante de aire, utilizando baño de arena. Al llegar a la temperatura de 212° C empieza a destilar un líquido amarillo paja de olor a almendras amargas, que es el isómero *orto;* cuando llega a los 225° C destila el isómero *para*; se continúa la destilación durante tres horas. La sustancia obtenida se deja enfriar y se separa un líquido, restos del isómero *orto*, y una masa de color amarillo claro, isómero *para*; se filtra al vacío, la porción sólida se disuelve en alcohol caliente y por evaporación de éste se obtienen cristales en forma de agujas de color amarillo pálido, untuosas al tacto. Se determinó su punto de fusión que se inició a los 55° C, fundiendo totalmente a los 56.5° C. Es insoluble en agua y soluble en alcohol y éter.

Rendimiento:		*% obtenido*:
Mezcla bruta	143 g.	-
Mezcla lavada y seca	130 g.	72.7
Isómero orto	15 g.	8.4
Isómero para	90 g.	50.4

Preparación del ácido para-nitro benzoico o ácido 4-nitro-bencen carboxílico

Al igual que en el caso del compuesto anterior, se conocen varios métodos para su preparación, que son:

1. Basado en la oxidación que sufre el grupo metilo por medio de un oxidante enérgico, como el permanganato de potasio en medio neutro o alcalino.[5]

$$p\text{-}O_2NC_6H_4CH_3 + 2\ KMnO_4 \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + 2MnO_2 + KOH + H_2O$$

2. Basado también en el uso de un oxidante, dicromato de sodio con ácido sulfúrico concentrado y ebullición muy prolongada. Este método es de poco rendimiento.[19]

$$p\text{-}O_2NC_6H_4CH_3 + K_2Cr_2O_7 + 4H_2SO_4 \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + K_2SO_4 + Cr_2(SO_4)3 + 5H_2O$$

3. Es igual que los anteriores, sólo que el oxidante usado es el ácido nítrico.[5]

$$p\text{-}O_2NC_6H_4CH_3 + HNO_3 \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + NH_3$$

4. Se utiliza cloro en condiciones que favorezcan su entrada en la cadena lateral, y no en el núcleo, el derivado tri-clorado obtenido se hidroliza obteniéndose el ácido correspondiente.[5]

$$p\text{-}O_2NC_6H_4CH_3 + 3Cl_2 \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4CCl_3 + 3HCl$$
$$p\text{-}O_2NC_6H_4CCl_3 + 2\ H-OH \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + 3HCl$$

De estos procedimientos se utilizó el primero por resultar más conveniente, ya que el permanganato de potasio es un oxidante muy enérgico.

En un matraz de 2 lts. se colocan 750 c.c. de agua destilada, 125 g. de permanganato de potasio, 100 c.c. de hidróxido de sodio 10 N, y 40 g. de p-nitrotolueno. Se calienta a reflujo hasta obtener la desaparición del color violeta del permanganato (2 horas), formándose gran cantidad de óxido de manganeso. Se deja enfriar y se filtra. El filtrado de color anaranjado se trata

con ácido clorhídrico concentrado hasta lograr la reacción azul congo, precipitándose una sustancia de color café rojizo con aspecto de flóculo. Se filtra al vacío y se lava con poca agua, se disuelve en sosa normal con formación de un líquido de color café rojizo que se decolora con carbón animal. Esta operación tuvo que repetirse varias veces con diferentes carbones para obtener decoloración. Se filtra y precipita con ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose un precipitado de color ligeramente café. Se filtra al vacío y se trata el precipitado con alcohol caliente para cristalizarlo, agregándole agua para disminuir su solubilidad. Por evaporación se obtienen escamas de color amarillo en lugar de cristales. Se determina su punto de fusión que se inicia a los 242° C y termina a los 243° C.

Se presenta en forma de escamas o agujas de color amarillo pálido, casi blancas, de punto de fusión de 241° C a 242° C. 1 g. se disuelve en 2,380 cc. de agua, en 110 cc. de alcohol, en 12 cc. de metanol, 150 cc. de cloroformo y 45 cc. de éter y en 20 cc. de acetona. Es muy soluble en ácido acético glacial. Poco soluble en benceno y en sulfuro de carbono e insoluble en bencina.[20]

Rendimiento	*% obtenido*
15 g.	31.2

Una vez obtenido el ácido p-nitro benzoico, se procedió a la preparación del ácido para-amino benzoico.

$$p\text{-}O_2NC_6H_4COOH + NH_4OH \longrightarrow p\text{-}O_2NC_6H_4COONH_4 + H_2O$$

$$p\text{-}O_2NC_6H_4COONH_4 + 6FeSO_4 + 12NH_4OH + 4H_2O \longrightarrow 6Fe(OH)_3 + (NH_4)_2SO_4 + p\text{-}H_2NC_6H_4COONH_4$$

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COONH_4 + CH_3COOH \longrightarrow p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + CH_3COONH_4$$

En un matraz Erlenmayer se colocan 5 g. de ácido p-nitro benzoico y 7.5 cc. de amoníaco diluído con 7.5 cc. de gua des-

tilada y se calienta suavemente hasta lograr la disolución completa.

En un matraz de 1 lt. se disuelven 70 g. de sulfato ferroso en 140 cc. de agua destilada, se calienta a ebullición y se agrega poco a poco y agitando la solución caliente del ácido p-nitro benzoico, se hierve durante 30 minutos. Se agita la mezcla obtenida, formándose abundante precipitado de color café de hidróxido férrico, y se agrega amoníaco en exceso. Se filtra y se lava el precipitado con agua caliente para arrastrar el ácido p-amino benzoico que pudiera haberse quedado.

El filtrado y las aguas de lavado se concentran a baño de María hasta la mitad del volumen. Se filtra. A la solución transparente obtenida se le agregan 10 cc. de ácido acético glacial y se agita. Transcurridos 20 minutos cristaliza en forma de agujas, de color ligeramente amarillento; se deja enfriar en el refrigerador durante 24 horas y se filtra al vacío. Se recristaliza en alcohol, con formación de agujas de color ligeramente amarillento, de punto de fusión de 185° C a 187° C.

Rendimiento	*% teórico*
3.5 g.	57

Las reacciones más usuales de identificación del ácido p-amino benzoico son con el grupo amino fenólico:

a) Con todos los aldehidos produce compuestos de condensación. Con el p-dimetil amino benzaldehido forma un compuesto de color amarillo dorado, reacción muy sensible que sirve para identificar hasta una gamma del ácido p-amino benzoico en 1 cc. de solución.[24]

$$p\text{-}(CH_3)_2NC_6H_4CH = O + H_2NC_6H_4COOH \longrightarrow p\text{-}(CH_3)_2NC_6H_4CH = NC_6H_4COOH + H_2O$$

b) Se combina con el furfural y da un compuesto de color rojo púrpura, reacción también muy sensible, ya que se aprecian hasta 5 gammas de este ácido.

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + C_4H_3 = O - CH = O \longrightarrow C_4H_3O - CH = NC_6H_4COOH + H_2O$$

c) Se combina con el ácido nitroso y produce el compuesto di-azoado, que es poco coloreado:

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + HO - N = O \longrightarrow HO - N = N - C_6H_4COOH + H_2O$$

Este puede reaccionar con los polifenoles o naftoles, originando colores diversos y muy sensibles. Uno de ellos, con el alfanaftol, da una coloración rojo fuerte; con el timol da coloración violácea.

d) Con el reactivo de Marshall, que contiene dimetil alfanaftil amina, da coloración púrpura, muy sensible, previa diazotación del ácido p-amino benzoico.[25]

e) Con el reactivo de Bratton-Marshall, que la l-naftil etileno diamina da una coloración violeta extraordinariamente sensible, como en el caso anterior, previa diazotación del ácido p-amino benzoico.

Su determinación cuantitativa se puede hacer por procedimientos químicos y biológicos. Por los primeros, mediante determinaciones colorimétricas, utilizando especialmente las reacciones descritas en los apartados *d*) y *e*). Los métodos biológicos se fundan en el aumento de las colonias en medios especiales de los diversos organismos. Los más usados son: *Clostridium acetobutylicum, neurospora crassa, lactobacillus arabinosus, Acetobacter suboxydans*, etc.[2]

CAPITULO II

Obtención de esteres anestésicos del ácido para-amino benzoico. ester metílico, ester etílico o anestesina, ester butílico o butesina, picrato de butesina, ester amílico y ester del metoxi-etileno-glicol.

Preparación del ester metílico.

El procedimiento está basado en la estereficación del alcohol respectivo y el ácido p-amino benzoico. Como se sabe, toda esterificación es una reacción incompleta entre un ácido y un alcohol, con formación de agua:

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + HO - R \rightleftharpoons p\text{-}H_2NC_6H_4COOR + H_2O$$

No está aclarado si la molécula de agua se forma con el OH del ácido y el H activo del alcohol o con el oxidrilo alcohólico y el hidrógeno del carboxilo; contra lo admitido generalmente, parece que la primera hipótesis es la que tiene lugar.[5]

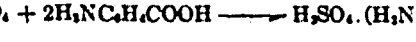
Como la reacción es reversible y hay formación de agua, es necesario añadir algún deshidratante para romper el equilibrio y que la reacción continúe, aunque nunca es completa. En esta preparación se utilizó, como deshidratante, ácido sulfúrico concentrado.

Se colocan en un matraz a reflujo 50 cc. de alcohol metílico

y 10.3 g. de ácido para-amino benzoico, hasta su disolución completa. Se deja enfriar y, con mucha precaución, por la boca del refrigerante se agregan 2 cc. de ácido sulfúrico, gota a gota; con las primeras gotas la reacción es muy intensa, disminuyendo a medida que se agrega más ácido, con formación de un precipitado blanco de sulfato de aminoácido; terminada la adición se vuelve a poner a reflujo durante tres horas, al cabo de las cuales se pasa a un vaso de precipitado de 500 cc. que contienen 100 cc. de agua destilada y 75 g. de hielo; el vaso va colocado dentro de una mezcla frigorífica, con objeto de que el ester formado no se funda al elevarse la temperatura por disolución del exceso de ácido sulfúrico en el agua; el sulfato de ester queda en forma de precipitado blanco, abundante. Se trata con sosa Solvay hasta reacción alcalina, disminuyendo la cantidad de precipitado. Se coloca en el refrigerador durante dos horas para que acabe de formarse la base libre. Se filtra al vacío y se lava el precipitado con agua destilada. Se purifica disolviéndolo en el mismo filtro con partes iguales de alcohol y agua en caliente. Para cristalizarlo se le añade un poco de agua fría, hasta opalinidad de la solución, y se deja en el refrigerador durante 12 horas. Se filtra y se pone en un desecador de ácido sulfúrico al vacío, obteniéndose pequeños cristales blancos de p-amino benzoato de metilo, de punto de fusión, de 162° C., poco solubles en agua y alcohol, solubles en alcohol caliente. Pequeñas cantidades colocadas en la punta de la lengua producen insensibilidad local.[5]

Rendimiento	*% obtenido*
10 g.	88.4

Reacciones:



$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOH)_2 + 2CH_3OH \longrightarrow 2H_2O + H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOCH_3)_2$$

$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOCH_3)_2 + Na_2CO_3 \longrightarrow 2H_2NC_6H_4COOCH_3 + Na_2SO_4 + CO_2 + H_2O$$

Preparación del ester etílico, anestesina, benzocaína o p-amino benzoato de etilo.

Esta esterificación sigue las normas generales ya mencionadas, pero utiliza como deshidratante el ácido clorhídrico gaseoso y seco, el cual se obtuvo de la manera siguiente:

En un matraz de 250 cc. se colocan 62.5 de ácido clorhídrico comercial; dentro del matraz se pone un tubo de ensaye con la boca hacia arriba, se tapa el matraz con un tapón de hule que tenga dos perforaciones, y en una de ellas se coloca un tubo de desprendimiento de gases y en el otro un embudo de separación con 50 cc. de ácido sulfúrico concentrado (el extremo del embudo debe quedar dentro del tubo de ensaye). Se deja caer el sulfúrico poco a poco, llenando primero el tubo y después dejándolo escurrir por las paredes para que quede en contacto con el ácido clorhídrico, que es desalojado de la solución acuosa en forma de gas, el cual se hace pasar por un frasco lavador con ácido sulfúrico para secarlo.[5]

En un matraz de 250 c.c. se disuelven 10 g. de ácido paraamino benzoico en 50 c.c. de alcohol etílico y se satura la solución con ácido clorhídrico gaseoso y seco. Una vez saturada la solución se coloca a reflujo durante una hora; al enfriarse cristaliza el clorhidrato de anestesina, el cual se filtra al vacío, lavando con un poco de alcohol. Para obtener la base libre se disuelve en agua y se alcaliniza con carbonato de potasio, usando como indicador fenolftaleína, operación en la que se desprende abundante CO_2. Se enjuaga el precipitado y se seca sobre plato poroso en desecador de vacío con $CaCl_2$.

Se presenta en forma de cristales blancos o polvo cristalino. Un gramo se disuelve en 2,500 c.c. de agua; muy soluble en alcohol, cloroformo y éter; soluble también en ácidos diluídos. Su punto de fusión es de 88° C.

Rendimiento:	% obtenido
9.5 g.	70

Reacciones:

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + C_4H_9OH + HCl \longrightarrow p\text{-}HCl.H_2NC_6H_4COOC_4H_9 + H_2O$$

$$2HCl.H_2NC_6H_4COOC_4H_9 + K_2CO_3 \longrightarrow 2H_2NC_6H_4COOC_4H_9 + 2KCl + CO_2 + H_2O$$

Preparación del ester butílico, butesina o p-amino benzoato de n-butilo. Se prepara en la misma forma que el ester metílico, utilizando el alcohol correspondiente.

En 50 c.c. de alcohol butílico se disuelven 7.5 g. de ácido p-amino benzoico, deshidratando con 5 c.c. de ácido sulfúrico concentrado, precipita el sulfato de aminoácido. Se coloca a reflujo durante tres horas y al cabo de este tiempo se pasa al vaso de precipitado colocado dentro de la mezcla frigorífica, obteniéndose el sulfato de butesina en forma de precipitado blanco cristalino, abundante. Para la obtención de la base pura se trata con sosa Solvay hasta reacción alcalina. Se filtra al vacío y se lava el precipitado con agua destilada. Para purificarlo se disuelve con partes iguales de alcohol y agua caliente. Se cristaliza añadiendo agua fría hasta opalinidad de la solución y se deja reposar en el refrigerador durante doce horas.

Se presenta en forma de cristales blancos o polvo cristalino. Su punto de fusión es de 56° C. Casi insoluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo, éter, benceno y ácidos diluídos.

Rendimiento:	% obtenido
7.5 g.	74.2

Se presenta en forma de cristales blancos o polvo cristalino. Un gramo se disuelve en 2,500 c.c. de agua; muy soluble en alcohol, cloroformo y éter; soluble también en ácidos diluídos. Su punto de fusión es de 88° C.

Rendimiento:	% obtenido
9.5 g.	70

Reacciones:

$$p\text{-}H_2NC_6H_4COOH + C_2H_5OH + HCl \longrightarrow p\text{-}HCl.H_2NC_6H_4COOC_2H_5 + H_2O$$

$$2HCl.H_2NC_6H_4COOC_2H_5 + K_2CO_3 \longrightarrow 2H_2NC_6H_4COOC_2H_5 + 2KCl + CO_2 + H_2O$$

Preparación del ester butílico, butesina o p-amino benzoato de n-butilo. Se prepara en la misma forma que el ester metílico, utilizando el alcohol correspondiente.

En 50 c.c. de alcohol butílico se disuelven 7.5 g. de ácido p-amino benzoico, deshidratando con 5 c.c. de ácido sulfúrico concentrado, precipita el sulfato de aminoácido. Se coloca a reflujo durante tres horas y al cabo de este tiempo se pasa al vaso de precipitado colocado dentro de la mezcla frigorífica, obteniéndose el sulfato de butesina en forma de precipitado blanco cristalino, abundante. Para la obtención de la base pura se trata con sosa Solvay hasta reacción alcalina. Se filtra al vacío y se lava el precipitado con agua destilada. Para purificarlo se disuelve con partes iguales de alcohol y agua caliente. Se cristaliza añadiendo agua fría hasta opalinidad de la solución y se deja reposar en el refrigerador durante doce horas.

Se presenta en forma de cristales blancos o polvo cristalino.

Su punto de fusión es de 56° C. Casi insoluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo, éter, benceno y ácidos diluídos.

Rendimiento:	% obtenido
7.5 g.	74.2

Reacciones:

$$H_2SO_4 + 2H_2NC_6H_4COOH \longrightarrow H_2SO_4.(H_2NC_6H_4COOH)_2$$

$$H_2SO_4.(H_2NC_6H_4COOH)_2 + 2C_4H_9OH \longrightarrow H_2SO_4.(H_2NC_6H_4COOC_4H_9)_2 + H_2O$$

$$H_2SO_4.(H_2NC_6H_4COOC_4H_9)_2 + Na_2CO_3 \longrightarrow$$

$$2H_2NC_6H_4COOC_4H_9 + Na_2SO_4 + CO_2 + H_2O$$

Obtención del picrato de butesina, o picrato del ester n-butílico del ácido p-amino benzoico. En un matraz de 250 c.c. se disuelven 4 g. de butesina en 100 c.c. de agua adicionada de 15 c.c. de ácido clorhídrico 2N y se calienta suavemente. Por separado se disuelven 2.5 g. de ácido pícrico en 100 c.c. de agua caliente. Esta solución caliente se vierte sobre la primera. Se cristaliza por enfriamiento y reposo, se filtra al vacío y se lava con agua. Se obtiene polvo amarillo cristalino de sabor amargo y de punto de fusión 110° C. Soluble en alcohol, benceno, cloroformo y éter. Poco soluble en agua 1 g. en 2 000 c.c. de agua, se utiliza en forma de pomada como antiséptico y analgésico, en quemaduras, úlceras y lesiones de la piel.

Rendimiento:	% obtenido
6 g.	67

Reacciones:

$$2H_2NC_6H_4COOC_4H_9 + C_6H_3O_7N_3 \longrightarrow (H_2NC_6H_4COOC_4H_9)_2C_6H_3O_7N_3$$

Preparación del p-amino benzoato de amilo. Se prepara siguiendo el mismo método que los anteriores, sólo que se hace con alcohol amílico. En 50 c.c. de alcohol se disuelven 8 g. de ácido p-amino benzoico y se agregan, gota a gota, 6 c.c. de ácido sulfúrico; se coloca a reflujo, se precipita por enfriamiento y se

obtiene el sulfato del ester amílico. Por tratamiento con sosa Solvay se obtiene la base pura. Se filtra al vacío, se purifica el precipitado, disolviéndolo en partes iguales de alcohol y agua calientes, se cristaliza añadiendo agua fría hasta opalinidad de la solución y se retiene en el refrigerador durante 12 horas. Se obtienen escamas de color blanco amarillento. Colocando una pequeña cantidad en la lengua produce una fuerte insensibilidad. Su punto de fusión es de 49° C.

Rendimiento:	% obtenido
8 g.	66

Reacciones:

$$H_2SO_4 + 2H_2NC_6H_4COOH \longrightarrow H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOH)_2$$

$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOH)_2 + 2C_5H_{11}OH \longrightarrow H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOC_5H_{11})_2 + 2H_2O$$

$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOC_5H_{11})_2 + Na_2CO_3 \longrightarrow$$
$$2H_2NC_6H_4COOC_5H_{11} + Na_2SO_4 + CO_2 + H_2O$$

Preparación del ester del metoxi-etileno-glicol. Se trató de prepararlo, siguiendo las técnicas ya descritas para la obtención de los esteres anteriores. Por esterificación del alcohol y el ácido p-amino benzoico, utilizando como deshidratantes el ácido clorhídrico gaseoso y seco y el ácido sulfúrico concentrado.

Por ninguno de estos métodos fué posible obtenerlo, ya que al enfriar la solución, después del reflujo, en lugar del precipitado correspondiente se formó una capa aceitosa de color café en la superficie del líquido. Esta substancia fué separada y tratada con alcohol, éter y carbonato de potasio, sin obtener resultado alguno.

obtiene el sulfato del ester amílico. Por tratamiento con sosa Solvay se obtiene la base pura. Se filtra al vacío, se purifica el precipitado, disolviéndolo en partes iguales de alcohol y agua calientes, se cristaliza añadiendo agua fría hasta opalinidad de la solución y se retiene en el refrigerador durante 12 horas. Se obtienen escamas de color blanco amarillento. Colocando una pequeña cantidad en la lengua produce una fuerte insensibilidad. Su punto de fusión es de 49° C.

Rendimiento:	% obtenido
8 g.	66

Reacciones:

$$H_2SO_4 + 2H_2NC_6H_4COOH \longrightarrow H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOH)_2$$

$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOH)_2 + 2C_5H_{11}OH \longrightarrow H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOC_5H_{11})_2 + 2H_2O$$

$$H_2SO_4(H_2NC_6H_4COOC_5H_{11})_2 + Na_2CO_3 \longrightarrow$$

$$2H_2NC_6H_4COOC_5H_{11} + Na_2SO_4 + CO_2 + H_2O$$

Preparación del ester del metoxi-etileno-glicol. Se trató de prepararlo, siguiendo las técnicas ya descritas para la obtención de los esteres anteriores. Por esterificación del alcohol y el ácido p-amino benzoico, utilizando como deshidratantes el ácido clorhídrico gaseoso y seco y el ácido sulfúrico concentrado.

Por ninguno de estos métodos fué posible obtenerlo, ya que al enfriar la solución, después del reflujo, en lugar del precipitado correspondiente se formó una capa aceitosa de color café en la superficie del líquido. Esta substancia fué separada y tratada con alcohol, éter y carbonato de potasio, sin obtener resultado alguno.

CAPITULO III

Propiedades generales de los esteres anteriores. identificación y reacciones específicas

La importancia de los anestésicos locales estriba en el hecho de que su acción anestésica es seguida del restablecimiento total de la función nerviosa, sin que la celdilla o fibra nerviosa sufra cambios en su estructura. Cuando se aplica sobre el tejido nervioso en concentración adecuada actúa interrumpiendo la corriente nerviosa y esta acción se ejerce sobre cualquier porción o fibra de este sistema; en troncos nerviosos mixtos se provoca parálisis sensorial y motora de la región inervada.[21]

Se sabe poco sobre el mecanismo de acción de los anestésicos locales, suponiéndose que fundamentalmente actúan en la misma forma que lo hacen los anestésicos generales. Está comprobado que en los nervios mixtos las fibras sensitivas son afectadas antes que las motoras, siendo la sensación de dolor la primera en desaparecer seguida por la de frío, calor y sensibilidad al tacto.[21]

Los anestésicos locales son destruídos por el hígado, y la mayor o menor velocidad con que esto se efectúa determina su toxicidad. En la práctica esto depende de la relación que hay entre las velocidades de absorción y eliminación. Cuando el hígado está lesionado, los anestésicos son destruídos lentamente,

eliminándose parcialmente por la orina, y sólo una pequeña parte es eliminada normalmente por el riñón.[21]

Estos medicamentos se utilizan en forma de sales, generalmente clorhidratos solubles en agua. La forma básica de estos compuestos es liposoluble. Hay suficientes pruebas para suponer que es la base libre la que actúa sobre el tejido nervioso, la cual queda en libertad dentro de los tejidos por la ligera alcalinidad de los líquidos del organismo. Siendo la mayoría de los anestésicos locales aminas terciarias, la reacción dentro de los tejidos podría indicarse en términos generales de la manera siguiente:

$$\underset{\text{Sal ácida}}{R_3N.HCl} + NaHCO_3 \longrightarrow \underset{\text{Base libre}}{R_3 - N} + NaCl + H_2CO_3$$

La adición de álcalis a las soluciones de anestésicos aumenta su potencia anestésica. La solución se enturbia posteriormente con separación de la base libre. Es por esto que en la práctica no se utilizan soluciones alcalinizadas previamente, sino que dependen de la habilidad de los líquidos tisulares para liberar la base activa. En áreas donde existen infecciones agudas es difícil producir anestesia local debido a que los anestésicos se enfrentan a las reacciones ácidas de esos tejidos.[21]

La actividad farmacológica de la mayoría de los anestésicos locales reside en su estructura fundamental R-COOR-N$\begin{matrix} R \\ \diagup \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$. Por su fórmula de constitución son esteres de alcohol-aminas y ácidos aromáticos. Para la acción anestésica no es necesaria la presencia de la amina terciaria, ya que esteres más sencillos son también activos, como los derivados del ácido p-amino benzoico. La actividad anestésica aumenta con la longitud de la cadena del alco-

hol, siendo estos compuestos muy poco solubles, por lo que su uso es limitado, como se observará en la siguiente tabla.[21]

Efecto de la longitud de la cadena en la actividad anestésica:

	Conc. mínima en moléc.
p-Amino benzoato de metilo	0.00042
p-Amino benzoato de etilo	0.00013
p-Amino benzoato de propilo	0.00004
p-Amino benzoato de n-butilo	0.00002
p-Amino benzoato de n-pentilo o amilo ..	0.000022

Identificación y reacciones específicas

p-Amino benzoato de metilo. Se identifica por medio de la reacción de Hankin o reacción general. Para la identificación de los anestésicos, a una solución de para-amino benzoato de metilo en ácido clorhídrico al 0.5% se le agregan unas gotas de reactivo de Fehling, obteniéndose un precipitado blanco que, transcurridos unos minutos, da cristales en forma de bastones muy visibles.[20]

El para-amino benzoato de metilo por ebullición en solución alcalina se hidroliza separándose el alcohol y el ácido correspondientes. Este último se identifica por medio de las reacciones ya descritas en el Capítulo I.[22]

p-Amino benzoato de etilo. Reacciona con el indofenol, a una solución de 0.01 g. de benzocaína disuelta en 2 c.c. de agua. Se le agregan unas gotas de solución de cloro hipoclorito de calcio, formándose un precipitado rojo ladrillo que al agregar fenol da coloración verde, la cual cambia a azul por la adición de unas gotas de amoníaco.[20]

Se identifica por medio de la reacción de Rosenthaler. A una

solución de benzocaína en ácido acético glacial se le agrega peróxido de plomo, dando coloración roja.[20]

Puede identificarse también disolviendo 0.020 g. de para-amino benzoato de etilo en 10 c.c. de agua acidulada con ácido clorhídrico, y agregando gotas de nitrito de sodio al 10% y 2 c.c. de una solución de 100 mg. de beta-naftol en 5 c.c. de sosa se forma un precipitado rojo naranja.[23]

La solución de para-amino benzoato de etilo al 2% en agua acidulada con unas gotas de ácido clorhídrico precipita por la adición de yodo.[23]

p-Amino benzoato de n-butilo. Se identifica por medio de la reacción de Rigel William, a una solución de 1 mg. de clorhidrato de butesina en 1 c.c. de agua; se le agregan unas gotas de ácido clorhídrico, solución de nitrito de sodio y amoníaco concentrado, se forma un color amarillo intenso.[20]

Tratando una solución de p-amino benzoato de butilo al 1% en ácido clorhídrico, con 200 mg. de beta naftol disueltos en 100 c.c. de sosa al 10%, se forma un precipitado de color rojo escarlata.[22]

Si a una solución al 1% de p-amino benzoato de n-butilo en ácido clorhídrico 0.1 N se le agregan unas gotas de yodo, se agita y deja reposar durante diez minutos. Agitando ocasionalmente se forma un precipitado café que cambia a prismas de color café rojizo.[22]

Una solución de p-amino benzoato de n-butilo en alcohol no debe enturbiarse por la adición de ácido nítrico diluído y unas gotas de nitrato de plata. Esta reacción se utiliza para todos los anestésicos obtenidos.[23]

p-Amino benzoato de amilo. Fué identificado por medio de las reacciones que identifican al p-amino benzoato de metilo.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

1. Para la obtención de los esteres anestésicos derivados del ácido p-amino benzoico se hizo primero el estudio de las propiedades físicas, químicas y los métodos de preparación de este compuesto, seleccionando para su obtención el método de mayor sencillez y rendimiento.

2. Los esteres anestésicos preparados se caracterizan por su poca solubilidad en el agua en comparación con la de otros grupos de anestésicos locales; sin embargo, es esta propiedad la que determina su utilidad, ya que su absorción lenta disminuye la toxicidad y prolonga su acción.

3. En el Capítulo II quedaron anotados los métodos de preparación utilizados y el rendimiento obtenido de dichos compuestos.

4. Se hizo el estudio de las propiedades físicas y químicas, así como de las reacciones de identificación de los esteres anteriores, las que se describen en el capítulo correspondiente.

CAPITULO V

BIBLIOGRAFÍA

[1] Fisher G. *Ann.* 127, 142 (1863).

[2] Ansbacher S. *Vitamins and Hormones*, Vol. II, 217.

[3] György P. and Poling C. E. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 45, 271 (1941).

[4] Bacharach A. L. *Food*, 10, 219 (1941).

[5] Rojahn C. A., Giral F. *Productos Quimicos y Farmacéuticos*, Vol II.

[6] Sandground J. H. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 49, 184 (1942).

[7] Friedgood H. B. *New Engl. J. Med.* 227, 788 (1942).

[8] Fildes P. Lancet. 238, 955 (1940).

[9] Oxford A. E. *Biochem. J.* 36, 438 (1942)

[10] Martin G. J. *Am. J. Physiol.* 136, 124 (1942).

[11] Strauss E. Lowell F. C. and Findland M. J. *Clin. Investigation.* 22, 189 (1941).

[12] Marshal E. K. Jr., Litchfield J. T. Jr. and White H. J. J. *Pharmacol.* 75, 89 (1942).

[13] Mayer J. and Riley E. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 50, 152 (1942).

[14] Martin G. J. and Ansbacher S. P. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 48, 118 (1941).

[15] Ansbacher S. *Science* 93, 164 (1941).

[16] Lunde G. and Kringstad H. *Norsk Pelsdyrbl.* 13, 500 (1939).

[17] Kern C. J. Antoshkiw T. and Maiese M. R. *Analytical Chemistry.* Vol. 20, N° 10, 885 (1948).

[18] Hauben J. *Die Methoden der Organischen Chemie.* IV, 182 (1941).

[19] Fourno E. y Madinaveitia A. *Sintesis de Medicamentos Orgánicos.* 364 (1921).

[20] *Merck Index.* 707, 755, 888, 880 (1940).

[21] Goodman L. and Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 286, 287, 289, 290, 291, 303 (1943).

[22] *The National Formulary.* 98 (1950).

[23] *The Pharmacopeia of the United States of America.* 270 (1947).

[24] Tauber H. y Laufer S. *J. Am. Chem. Soc.* 63, 1488 (1941).

[25] Eckert H. *J. Biol. Chem.* 148, 194 (1943).