

63

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE LA
8-(5-DIETIL AMINO-2-METILPENTILAMINO)-
6-METOXI-QUINOLINA

GUILLERMINA EVANGELINA ORTEGA SANCHEZ

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1 9 7 8



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CLAS TESIS 1978
AGE M.T. ~~316~~ 316
REGNA _____
PROC _____
* _____



Hago patente mi agradecimiento a la Q.F.B. Socorro Salas T. y a todas las personas que me ayudaron y alentaron durante la realización de este trabajo.

A mis padres y abuela con cariño

A Daniel

A Nina

A Bruno

A mis maestros

A mis amigos

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Francisco Sánchez Viesca
Vocal: Q.F.B. Ma. Luisa Garcíá Padilla
Secretario: Q.F.B. Ma. del Socorro Salas T.
1er. Suplente: Q.F.B. Raquel Mariel de Herrera
2do. Suplente: Q.F.B. Ma. de los Angeles Rodríguez Arana

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Fitoquímica de la Facultad de Química de la U.N.A.M.

Sustentante: Guillermina E.Ortega Sánchez.
Asesor del tema: Dr. Francisco Giral González
Supervisor Técnico: Q. Yeta Shaderman de Govezensky

I N D I C E

=====

- I INTRODUCCION

- II PARTE TEORICA

- III PARTE EXPERIMENTAL

- IV CONCLUSIONES

- V BIBLIOGRAFIA

I INTRODUCCION

Con la aparición de plasmodios resistentes a los antipalúdicos sintéticos de mayor uso, se recurrió nuevamente al uso de la -- quina y a la búsqueda de nuevas sustancias sintéticas que no -- presentaran efectos secundarios de importancia.

Los antipalúdicos sintéticos que producen menos resistencia -- son las 8-aminoquinolinas, hecho que se ha demostrado al obtener difícilmente, formas resistente de P. vivax y P. knowlesi con -- pamaquina y sustancias análogas.

Este trabajo tuvo un doble objetivo; el primero, sintetizar un -- nuevo derivado de la 6-metoxi-8-aminoquinolina, con la mira de obtener un antipalúdico sintético que evite al máximo los efectos indeseables y cuyo uso no ocasione la aparición de plasmodios resistentes y el segundo utilizar los aminoalcoholes preparados en el Laboratorio de Química Farmacéutica, División de Estudios Superiores de la Facultad de Química.

Estos Aminoalcoholes se obtienen a partir de productos de desecho obtenidos de la degradación de las sapogeninas, paso intermedio de la fabricación de hormonas.

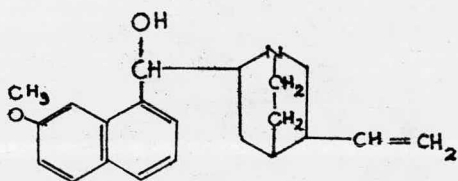
En esta tesis se informa de la síntesis de : la 8-(5-dietilamino-2-metilpentil)amino-6-metoxi-quinolina.

II PARTE TEORICA

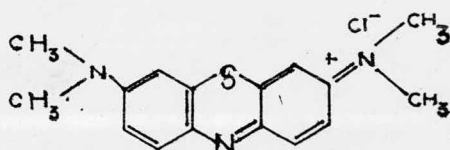
En este capítulo se reseñan algunos datos históricos acerca del desarrollo de los derivados de 8-aminocinolininas 6 sustituidas y la relación existente entre la estructura y actividad, mencionando su acción farmacológica.

Datos Históricos.

Durante la 2a. Guerra Mundial la escasez de quina (1), obligó a los investigadores a buscar sustitutos sintéticos. Los estudios se iniciaron con la molécula de azul de metileno (2), ya que Ehrlich en 1941 había observado poseía una débil actividad-plasmocida.



(1)

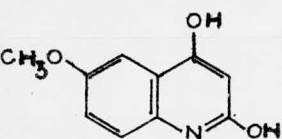


(2)

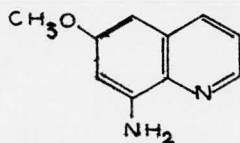
Al ir variando la estructura del azul de metileno se encontró que la cadena básica lateral, que corresponde a un grupo dialcoilaminoalcoholo, era el responsable de la acción terapéutica. Por lo que se consideró que su presencia era esencial en la-

molécula para que esta presentara alta actividad.

Ya en 1890 Einhorn, en Alemania, había encontrado que dos compuestos: la 2,4-dihidroxi-6-metoxiquinolina (3) y la 6-metoxi-8-aminoquinolina (4), tenían cierta actividad antipalúdica, Fué hasta 1930, en E.U.A., que Schulemann y Mietzsch encontraron que la 8--aminoquinolina poseía poca actividad esquizonticida, contra P.reticulum, por lo que se pensó que el grupo 6-metoxi del anillo --quinolínico era un factor importante en la actividad.



(3)



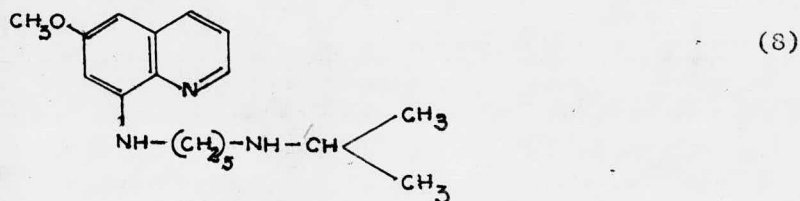
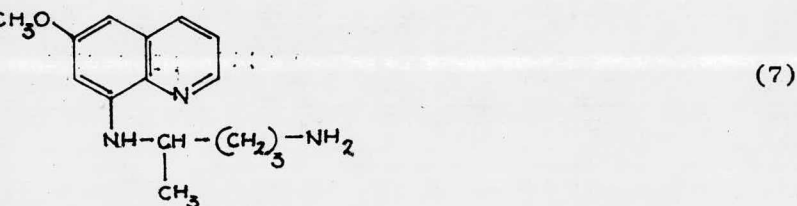
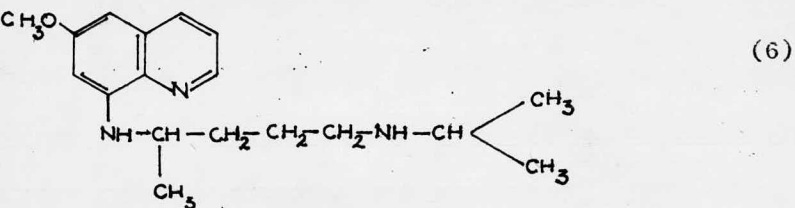
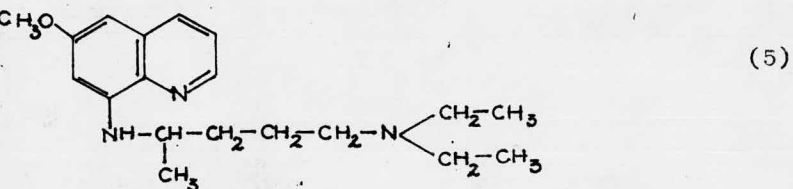
(4)

Se seleccionó en ese mismo año, el anillo quinolínico como unidad nuclear, tomando como base su presencia en la estructura de los alcaloides de la quina.

Ya para 1940 se sintetizaron un gran número de derivados de las 8-amino-quinolinas-6-sustituidas, de las cuales la plasmocina -- (5) fué seleccionada como el fármaco más adecuado.

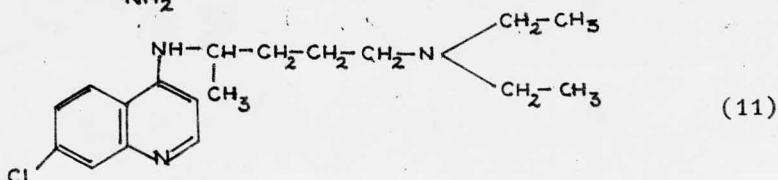
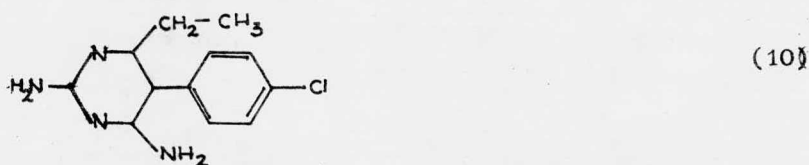
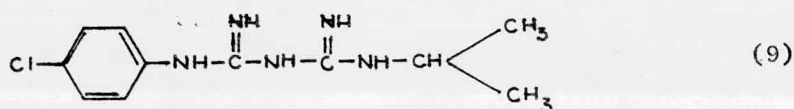
Posteriormente a este grupo se adicionaron cientos de compuestos de estructuras relacionadas, sintetizadas durante el programa de investigación antipalúdica en los Estados Unidos, que se inició en 1941, estos ensayos culminaron con la síntesis de la isopenta-

quina (6), primaquina (7), pentacina (8) y muchos derivados más de los cuales solo la primaquina (7) es usada actualmente.



Al principiar los años cincuentas, declinó el interés en el desarrollo de nuevos antipalúdicos, ya que se consideró que la quimioterapia del paludismo estaba resuelta por el gran número de fármacos de que se disponía.

Aunque no era una situación ideal, sólo quedaba el problema de la prevención de la parasitosis, así como evitar el empleo de varios fármacos durante el tratamiento. Pero la aparición de parásitos resistentes a los antipalúdicos sintéticos, como : la cloroguanida (9), pirimetamina (10) y la cloroquina (11), principalmente, trajo como consecuencia recurrir a la quinina (1), así como la investigación de nuevos fármacos con renovado esfuerzo, para solucionar estos problemas.



Relación estructura-actividad-toxicidad

La relación estructura química-actividad-toxicidad de las 8-aminoquinolinas sustituidas en 6, está analizada desde tres puntos - de vista:

- 1.- Variación de los grupos éter de la posición 6.
- 2.- Variaciones a la estructura del grupo alcoholaminoalcoholo en la posición 8.
- 3.- Introducción de otros sustituyentes nucleares.

1.- Variaciones de los grupos éter de la posición 6.

Schönhofer sostiene que el mejor sustituyente en la posición 6 - de la quinolina es un grupo metoxilo. La potencia de los 6-metoxi derivados es generalmente varias veces superior a los compuestos análogos no sustituidos en la misma posición, además opina que la potencia de los 6-metoxi derivados es debida a la resonancia incrementada del núcleo quinolínico éter sustituido. Este efecto - exalta la posibilidad de oxidación in vivo del anillo benzocíclico del sistema en las posiciones 5 y 7 para originar derivados - de la p- o la o-quinonimina, respectivamente.

2.- Variaciones del grupo alcohol-amino-alcoholamino.

La presencia de la cadena lateral en la posición 8 es imprescindible y este hecho es evidente al observar la inactividad presentada por la 6-metoxi-8-aminoquinolina.

Las propiedades de esta cadena están relacionadas con su longitud y estructura. Así una cadena de cinco átomos de carbono entre los grupos amino parece dar las mejores propiedades gametocidas de la serie, aunque Fourneau y col., prepararon una serie de 8-aminoquinolinas con cadenas hasta de 9 carbonos, que poseían buenos índices terapéuticos.

Se ha observado que los compuestos con número de carbonos impar en la cadena poseen mayor índice quimioterapéutico que los que tienen número par, explicándose esta alternativa como el resultado de los cambios irregulares en la toxicidad. Los valores encontrados se cree que tienen relación con las propiedades físicas de estos compuestos, que redundarán indiscutiblemente en la absorción, distribución, metabolismo y excreción, aunque no existan pruebas contundentes que lo afirmen o lo nieguen. 2

Con respecto a la toxicidad relacionada con el número de carbonos de la cadena lateral se observó que en las dietilaminas las cadenas de 2^a a 3 átomos de carbono son más tóxicas que las más largas. Las series con el grupo terminal 2-piperidil son más tóxicas que aquellos con cadenas de dos carbonos, disminuyendo con 3, 4, 6 y aumenta en el compuesto con 7 carbonos. En las series de aminas primarias, la toxicidad aumenta al aumentar la longitud de la cadena. 3, 4, 5.

Berkenehein indica que la estructura de la cadena lateral influye en la facilidad con la que se puede hidrolizar en la posición 8, in vivo.

Fourneau y col. encontraron que cualquier ramificación en la cadena es desventajosa, decreciendo la actividad, especialmente cuando aumenta la complejidad de la cadena carbonada. La interrupción de la cadena por grupos, éter, tioéter u oxhidrilo lo conducen generalmente a compuestos menos activos. No se ha encontrado una uniformidad en las variaciones estructurales del grupo aminoalifático. Algunas veces un compuesto aromático nos da como resultado compuestos con buena actividad y que son poco tóxicos teniendo un alto índice terapéutico contra *P. relictum* en canarios. 1.

No se ha encontrado una regularidad definida en las variaciones estructurales del grupo amino alifático, sin embargo, los grupos -dimetilamino y dietilamino han sido muy utilizados, así como también se han incorporado en las 6-metoxi-8-amino-alcohol-amino-quinolinas grupos monoalcoholamino. Se han ensayado grupos altamente activos que contienen grupos amino terminales secundarios o terciarios e incluso los grupos amino primarios terminales le confieren a la molécula una pronunciada actividad contra determinados plasmodios aviarios. Compuestos que contienen el grupo amino formando parte de un núcleo piperidínico tienen actividades relativamente bajas.

Con respecto a la toxicidad existe una tendencia cualitativa definida en los síntomas tóxicos en los mamíferos, en relación con la estructura de la cadena lateral en la posición 8. Si el N terminal es primario o secundario y está separado del grupo 8-amino por más de 4 átomos de carbono, el compuesto generalmente causa intoxicación tipo pamaquina. Si existen 2 o 3 átomos de carbono en el grupo amino terminal secundario o terciario, la regla general es que produzca reacción plasmocid. La reacción atípica, es más común en los compuestos con grupos alfa-piperidilo y diiso-butilamino final de la cadena lateral básica.

No se puede generalizar, ni hacer un esquema general de las causas que originan estas diferencias en el grado de toxicidad, pero parece ser que los factores principales son la posición y la naturaleza de los sustituyentes nucleares.

3.- Introducción de otros sustituyentes nucleares.

Los halógenos en la posición 3,4 ó 6 disminuyen la actividad.

Los derivados 5-Cl-6-metoxi tienen menor actividad y menor toxi

cidad que los 6-metoxi. Los compuestos con metilos en 5,6,y 7 tienen un bajo orden de actividad, sin embargo un metilo en 4 abate más la toxicidad que la actividad, a pesar de la poca actividad de los derivados con un grupo en posición 5 ó 7. La introducción de un grupo metoxilo en 5 a las 8-aminoquinolinas que no contengan otro sustituyente, aumenta la actividad. Se piensa que se forma el derivado 5-OH, que por oxidación da una iminoquinolina. Los grupos metoxilo en posiciones 2,4 ó 5 reducen la actividad. Parece ser que un grupo amino en 5 o anilino en 5 en una 6-metoxiquinolina reduce la toxicidad en mayor proporción que la actividad, así como, el grupo fenilo en 3.

De lo anterior podemos observar la gran discrepancia de criterio que existe entre los diferentes autores. Mientras que se afirma que los grupos metoxilo en las posiciones 2,4 y 5 disminuyen la actividad, se registra que la introducción de un grupo metoxilo en 5 a las 8-aminoquinolinas la aumenta.

Acción Farmacológica

Las 8-aminoquinolinas son altamente activas contra formas primarias eritrocíticas de *P. vivax* y *P. falciparum*, y no son activas para el tratamiento de ataques palúdicos agudos, son menos usados en la combinación con esquizonticidas sanguíneos de rápida acción. El gran valor clínico de las 8-aminoquinolinas radica en el tratamiento curativo del paludismo vivax causado por *P. vivax*. La primaquina es el medicamento de elección, para este propósito y las 8-aminoquinolinas son solo los compuestos que tienen suficiente actividad contra esquizontes tisulares secundarios.

La mayor desventaja en el uso de las 8-aminoquinolinas es su toxicidad, por lo que el uso de la pamaquina se abandonó durante la 2a. Guerra Mundial.

Los síntomas tóxicos pueden ser anorexia, náuseas, cianosis, dolor gástrico, dolor abdominal y espasmos, dolores de pecho y debilidad, pero el más serio efecto lateral es la anemia hemolítica en aquellas personas cuyas células no son usualmente susceptibles a hemólisis fármaco-inducidas. 6. El efecto prevalece particularmente en razas de piel oscura; el mecanismo de este efecto está íntimamente ligado con el modo de acción de las 8-aminoquinolinas contra plasmodio. El grado de toxicidad parece estar relacionado con el número de sustituyentes del grupo amino terminal. La pamaquina cruda, con grupo amino terciario, es más tóxica que la primaquina, con su nitrógeno terminal, mientras que la pentaquina e isopentaquina, con grupos amino secundarios terminales, son intermediarios en toxicidad.

La resistencia a las 8-aminoquinolinas, se ha producido difícilmente con primaquina en *P. vivax* y *P. knowlesi*, porque las 8-aminoquinolinas son solo agentes antipalúdicos que eliminan los estados tisulares posteriores de paludismos reincidentes.

6.

Los microanálisis elementales fueron hechos por el Dr. Bernhart en el "Mickroanalytisches laboratorium in Max Plank Institut -- fur Kohlenforschung" de Mulheim, Alemania. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer y no están corregidos. Las rotaciones se hicieron en un tubo de 1dm a la línea D del sodio (589 m μ), empleando como disolvente cloroformo en solución al 10%.

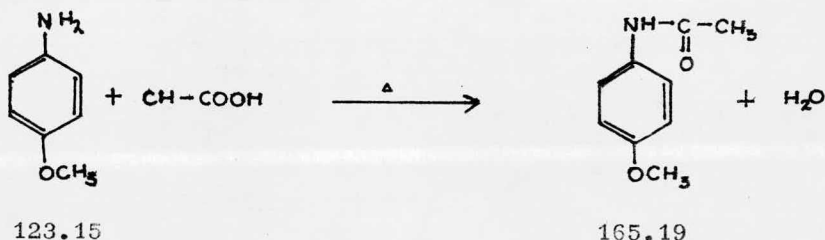
Los espectros de absorción en el I R se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337; los de absorción en UV, en un espectrofotómetro Perkin Elmer 202 automático de doble haz, en solución de metanol. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60 A, utilizando tetrametilsilano como referencia interna: los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro τ . Una parte de los espectros de RMN se hicieron en el departamento de RMN del Instituto de Química, en un aparato Hitachi Perkin Elmer RMU - 7H.

III PARTE EXPERIMENTAL

p-Acetanisidina, éter metílico del acetaminofenol, 1-acetilamino-4 metoxi-benceno, p-acetanisidina, p-metoxiacetanilida, p-acetaamino anisol, p-anisidida del ácido acético.

Se hirvió a reflujo durante 10 horas, p-anisidina con 4 veces su peso de ácido acético glacial, el líquido tomo color violeta. Se dejó enfriar y se precipitó con agua, cristalizandose de agua hirviendo. 7.

Reacción:



Rendimiento: 95 %

Características: Cristales blancos, de sabor débilmente amargo, solubles en alcohol, en alcalis o ácidos diluidos, insolubles en agua fría, solubles en agua -

caliente.

P.F.

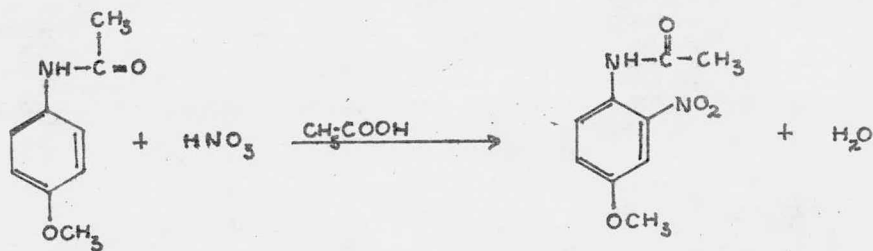
128° - 130°

Nitrometacetina, 2-nitro-4-metoxi-acetanilida, 3-nitro-4-acetamino anisol, 1-nitro-2-acetamino-5-metoxibenceno.

La metacetina se disolvió en 4 veces su peso de ácido acético --glacial y se colocaron en un vaso provisto de un agitador mecánico, el vaso se rodeó de hielo procurando que la temperatura fuera menor de 20°.

Se adicionaron 3 volúmenes de HNO₃ (D 1.2 - 1.3) con un volumen igual de agua, poco a poco y con agitación. Terminada la adición se agitó por media hora más. Se vertió el contenido del vaso en un exceso de agua. Precipitaron cristales amarillos que se filtraron al vacío, se lavaron con agua y se secaron. 5.

Reacción:



165.19

210.19

Rendimiento: 30 %

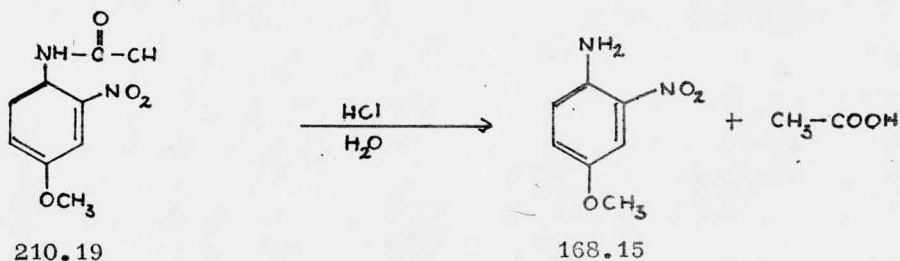
Propiedades: Agujas amarillas, insolubles en agua fría, solubles en agua caliente, alcohol, éter, benceno y ácido acético glacial.

P.F. 116° - 118°

2-Nitro-4-metoxianilina, 3-nitro-4-amino-anisol, 1-nitro-2-amino-5-metoxi-benceno, o-nitro-p-anisidina.

210 g (1 mol) de nitrometacetina se pusieron a hervir a reflujo con una mezcla de 250 ml de HCl y 750 ml de agua hasta que se disolvió totalmente. Aproximadamente después de 3 horas. Se vertió el contenido del matríz en 3 l de agua. Precipitaron cristales que se filtraron al vacío y lavaron con agua. 10.

Reacción:



Rendimiento: 95 %
Propiedades: Cristales pequeños de color rojo ladrillo claro, insolubles en agua.
P.F. 123°

6-Metoxi-8-nitroquinolina

Esta preparación se llevó a cabo con mucho cuidado en lo que respecta al control del tiempo y la temperatura especificada, debido a que la reacción de Skraup puede llegar a presentarse en forma violenta. En un matrás de 3 bocas se hizo una mezcla homogénea en el siguiente orden:

588 g de As_2O_5 en polvo

588 g de 2-nitro-4-metoxianilina

1200 ml de glicerina U.S.P.

Al matrás se le adaptó un agitador mecánico eficiente y un embudo de llave, en el que se pusieron 315 ml de ácido sulfúrico conc. (D 1.84). Con buena agitación mecánica se goteó el ácido sulfúrico sobre la mezcla de reacción de color naranja durante un periodo de 30' - 45'.

Durante esta adición la temperatura subió espontáneamente de 65° a 70°. Se quitaron el agitador mecánico y el embudo de llave y se colocó un termómetro en una de las bocas del matrás, por medio de un tapón de hule de tal modo que el bulbo del termómetro quedara abajo de la mezcla de reacción.

Un tubo de vidrio doblado en "U" de 10 mm de diámetro, se colocó en una segunda boca por medio de un tapón de hule, se unió a través de una trampa a la línea de vacío.

La tercera boca se cerró con un tapón y el matrás y su contenido se colocaron en un baño de aceite, de tal manera que fuera fácil de retirar si fuera preciso, se hizo el vacío y se aplicó calor lentamente de tal forma que la temperatura interna subiera lentamente hasta 105° ; la temperatura se mantuvo entre 105° - 110° hasta que se eliminó toda el agua del sistema, lo que tomó de 2 a 3 horas aproximadamente. Cuando la temperatura tendía a subir a más de 110° , se retiró el baño de aceite y se enfrió la mezcla; cuando el agua fué evaporada totalmente, se quitó el tubo de succión y se colocó en su lugar un agitador y el embudo de llave en la tercera boca.

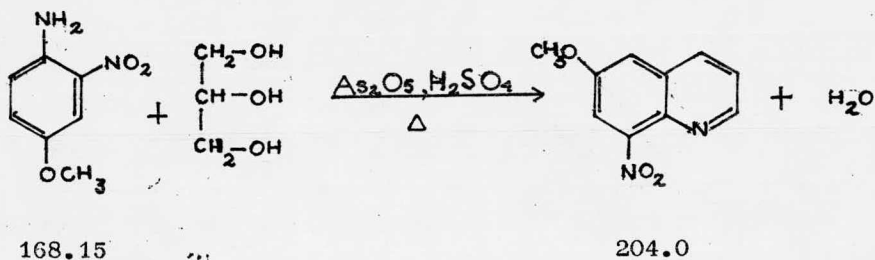
Se elevó la temperatura hasta 118° y se mantuvo constante entre 117° - 119° (estrictamente). Durante la segunda adición de 438 g de H_2SO_4 (D 1.84), se hizo gota a gota durante un periodo de - 2.30 a 3.30 h. La temperatura se mantuvo a 120° durante 4 horas y finalmente a 123° tres horas más.

La mezcla de reacción se enfrió por abajo de los 100° y se diluyó con 1.5 l de agua y se dejó enfriar durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se diluyó y vertió con agitación a una mezcla de 1.8 l de hidróxido de amonio conc. y 3.5 Kg de hielo.

La masa resultante se filtró a través de un Büchner y el filtrado se descartó. El precipitado color tierra se lavó con 4 porciones de 700 ml c/u de agua y después se transfirió a un vaso de precipitados de 3 l y se agitó durante 15 min con 1 l de metanol. La masa se filtró y el proceso se repitió. 8.

Se purificó el producto crudo, de color café oscuro, mediante la extracción de Soxhlet, con benceno. Al terminar la extracción se decoloró con carbón activado y se dejó cristalizar. 8.

Reacción:



- Rendimiento: 60 %
- Propiedades: Cristales pequeños color crema, insolubles en agua, solubles en ácidos, en alcohol, éter y benceno.
- P.F. 158°

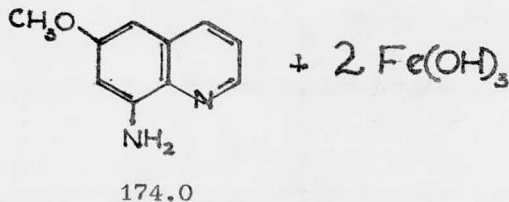
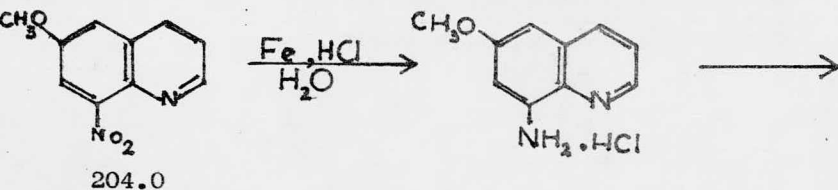
6-Metoxi-3-aminoquinolina., Aniquina.

350 g de hierro en polvo se mezclaron con 130 ml de agua, se agregaron a la mezcla 15 ml de HCl y una pizca de cobre, se calentó a B.M. a 40° - 45°. Agitando fuertemente a mano, se fueron agregando 300 g de 8-nitro-6-metoxiquinolina poco a poco en pequeñas porciones. La masa se calentó por si sola. Terminada la adición se calentó 1 h en B.M. a 70° - 80°. Se alcalinizó con carbonato de sodio, agitando hasta obtener una mezcla homogénea y se secó calentando en un baño de aceite a 120°.

La masa ya seca se extrajo con benceno, hasta arotarla (el benceno quedo claro), para lo cual se uso un extractor continuo durante 12 h.

Los extractos se reunieron y se secaron con carbonato de sodio anhidro, se filtro y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó a través de su derivado acetilado y del clórhidrato.

Reacción:



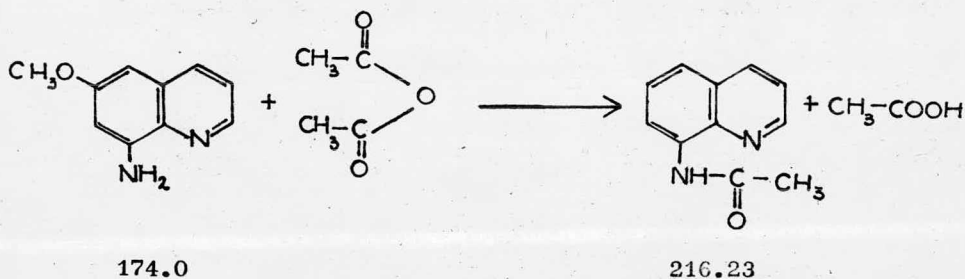
Rendimiento: 82 %

Propiedades: Líquido aceitoso, de color verde oscuro.

6-Metoxi-8-acetaminoquinolina.

En un matr az se sacudieron fuertemente, 200 g de la aminometoxiquinolina y 125 g de anhídrido acético. Se dejó durante la noche en el refrigerador y al día siguiente, la masa cristalina se filtró con vacío, se lavaron con agua y se cristalizaron con alcohol.

Reacción:



Rendimiento: 90 %

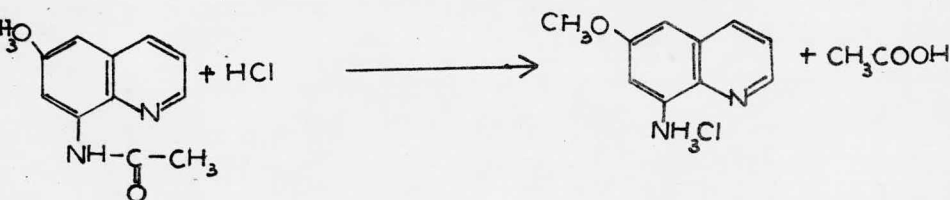
Propiedades: Agujas blancas insolubles en agua, solubles en -- alcohol.

P.F. 125^o - 126^o

Clorhidrato de 6-metoxi-8-aminocinolina, Clorhidrato de amiquina.

200 g de 6-metoxi-8-acetaminocinolina se hirvieron a reflujo durante 1 h con 250 ml de HCl conc. y 1250 ml de H₂O, el producto se disolvió después de 15 min, tomo la solución un color naranja que se intensificó a medida que se disolvía. Al cabo de 1 h se agregaron 10 g de carbón activado, se hirvió durante 5 min y se filtro por embudo de agua caliente. Al filtrado se agregaron 250 g de cloruro de sodio finamente molido, se calentó para disolver totalmente. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y después en el refrigerador, durante la noche. Al día siguiente se filtró a vacío el precipitado color naranja, se lavó con poca agua helada. Se dejó en desecador de vacío sobre potasa cáustica hasta peso constante.

Reacción:



216.23

Rendimiento: 90 %

Propiedades: Agujas finas, de color naranja claro, poco solu-

bles en agua fría, más solubles en agua hirviendo, solubles en alcohol, insolubles en éter.

P.F.

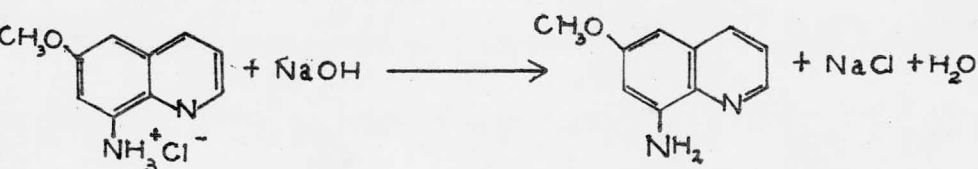
230° - 233°

6-Metoxi-8-aminoquinolina. Amiguina purificada.

En un mortero se hizo una papilla con 180 g de clorhidrato de 6-metoxi-8-aminoquinolina y 1 l de agua. Cuando estuvo completamente homogénea, se trasladó a un embudo grande de separación y se le agregó 1 l de éter y unos cuantos trozos de hielo. Agitando suavemente, se fué añadiendo NaOH 2 N, poco a poco, (se agregaba más hielo en el momento que se fundió el que tenía el embudo) hasta que la solución presentó reacción francamente alcalina. Se decantó el éter y se extrajo la capa acuosa varias veces hasta que los extractos eran incoloros. Los extractos étereos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el éter. 8.

El residuo aceitoso de color oscuro se destiló a vacío.

Reacción:



174.20

Rendimiento: 71 %

Propiedades: Líquido espeso, transparente, de color amarillo - muy claro y débil olor a amina. Insoluble en agua, soluble en alcohol, éter, benceno y ácidos minerales acuosos.

P.E. 140° / 0.5 mm de Hg

8-(5-Dietilamino-2-metil-pentil)-amino-6-metoxiquinolina.

En un matraz de 3 bocas de 250 ml provisto de un agitador mecánico, refrigerante y un termómetro, se colocaron 18.93 g (0.08 M) de 8-amino-6-metoxiquinolina recién destilada, 12.69 g (0.04 M) de bromhidrato de 1-bromo-2-metil-5-NN-dietilamino-pentano y 10 ml de agua.

La mezcla se calentó y agitó a 80-85°, por 76 h y después a 103° por 24 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 40 ml de agua. Posteriormente con una solución acuosa de NaOH al 10 % se llevó a pH de 4.5 y con una solución de acetato de sodio se ajustó el pH a 5.

La mezcla se calentó a 65° y se extrajo a esta temperatura con cuatro porciones de 50 ml de benceno, se secó y se destiló, para extraer el exceso de 8-amino-6-metoxi-quinolina que no reaccionó.

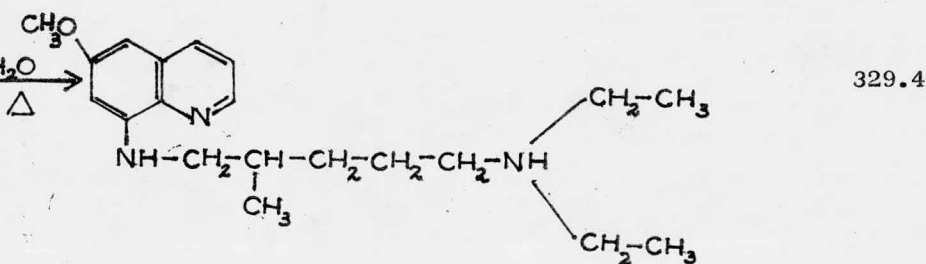
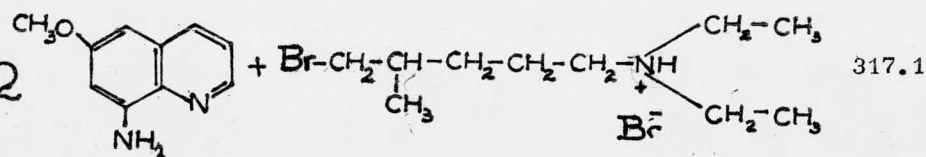
A la solución acuosa se añadió una solución de 10 g de NaOH en 20 ml de agua, hasta que la mezcla estaba fuertemente alcalina, se enfrió a 25° y se extrajo con cuatro porciones de 150 ml de éter.

Apareció una pequeña cantidad de emulsión negra entre las dos e capas ,la cual se separó.

los extractos etéreos se combinaron y se lavaron con tres por - ciones de 50 ml.de agua y se secaron con sulfato de magnesio an hidro.

Se filtró y se destiló al vacío en un matríz tarado, sobre baño - de vapor. Este residuo se destiló a presión no mayor de 0.3 mm - de Hg por dos veces. 5,14.

Reacción:



Rendimiento: 81.6 %

Propiedades: Líquido espeso, transparente, viscoso, de color amarillo claro con fluorescencia verdosa. Insoluble en agua, soluble en éter y cloroformo.

P.E. 150°-152° / 0.05 mm de μ g

MeOH_{max} λ = 267 m μ

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = + 3.7^\circ$ (CHCl₃)

Análisis Elemental:

% encontrado	C 72.4	H 9.34	O	N 12.54
% calculado	C 72.9	H 9.48	O 4.98	N 12.75
M ⁺	329			

Espectro de I.R.: determinación en película.

Presentó bandas características a:

cm ⁻¹	Grupo:
3380	N-H
3005	C-H arom.
2840	-OCH ₃ arom.

Espectro de R.M.N.

δ p.p.m.	9.14	Doblete de doblete centrado a 9.15, 1H: α H del anillo de quinolina). $J_{ac} = 1.5$ Hz $J_{ag} = 4$ Hz
	7.95	doblete de doblete centrado a 7.95, 1H: δ H de quinolina. $J_{cg} = 7.5$ Hz
	7.55	doblete de doblete centrado a 7.55, 1H: β H de quinolina. $J_{ag} = 4$ Hz , $J_{cg} = 7.5$ Hz
	6.35	doblete de doblete centrado a 6.35, 2H: H en C ₅ y C ₇ del anillo de quinolina, $J = 2.5$ Hz.
	3.85	(s, 3H: OCH ₃ arom).
	3.15	(m, centrado a 3.15, 2H del metileno unido al N en 8 del anillo).
	2.55	(m, centrado a 1.55, 6H: 2 metilenos unidos al N, que se sobrepone al metileno de la cadena unida al N).

- 3.15 (m, centrado a 3.15, 2H del metileno unido al N en 8 del anillo).
- 2.55 (m, centrado a 1.55, 6H:2 metilenos unidos al N que se superponen al metileno de la cadena unida al N).
- 1.5 (m, centrado en 15.5 H).
- 1.05 (d, 3H:metilo en C₂).
- 1.0 (t, 6H:2 metilos de la cadena dietil amino).

IV CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizó un nuevo derivado de la 6-metoxi-8-aminoquinolina: la 8-(5-dietilamino-2-metil-pentil)-amino-6-metoxiquinolina, con un rendimiento de 81.6 %
- 2.- Se sintetizó este compuesto con el objetivo de obtener un antipalúdico que evite efectos indeseables y la aparición de plasmodios resistentes.
- 3.- Se utilizaron para esta síntesis los aminoalcoholes obtenidos a partir de desecho.
- 4.- Para la síntesis de este producto se prepararon:

<u>Producto</u>	<u>Rendimiento</u>
1-acetilamino-4-metoxibenceno	95 %
4-nitro-2-acetamino-5-metoxibenceno	80 %
2-nitro-4-metoxi-anilina	95 %
6-metoxi-8-nitroquinolina	60 %
6-metoxi-8-aminoquinolina	76 %
6-metoxi-8-acetaminoquinolina	90 %
clorhidrato de 6-metoxi-aminoquinolina	90 %
6-metoxi-8-amino-quinolina	71 %

V BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Burger, A., Medicinal Chemistry., Vol I., 492, Wiley-Interscience, N.Y. (1970).
- 2.- Gilman, H.R., Quimioterapia., 2a. Ed. Vol III, John Wiley, N.Y. (1933)
- 3.- Applezweig, N., Steroids Drugs, Mc Grow Hill Book Inc. N.Y. (1934)
- 4.- Fieser, L.F. & M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis., Wiley and Sons Inc. Londres, (1955)
- 5.- Elderfield, R.C., et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1579 (1946).
- 6.- Goodman, L.S. and A. Gilman., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. 3a., Mc Millan, N.Y. (1955)
- 7.- Giral, F. y L. Calderon, Ciencia VI, 17 (1945)
- 8.- Mosher, H.S., W.H. Yanko, F.C. Withmore., Organic Synthesis, (1947).
- 9.- Giral, F. y C.A. Rojahn, Productos Químicos y Farmacéuticos. 8a. Ed., Ed. Atlante, S.A., Mexico, (1946)
- 10.- Salas, S., Azoicos de la 6 metoxiquinolina. Tesis. Facultad de Química. U.N.A.M., (1965)
- 11.- Shaderman, Y., Síntesis de Nuevos Antipalúdicos Derivados de la 6-metoxi-8-amino-quinolina., Tesis de Maestría. Facultad de Química. U.N.A.M. (1973)
- 12.- Silverstein, R.M. & G. Clayton Bassler., 2nd. Ed. Spectrometric Identification of Organic Compounds., John-Wiley & Sons, Inc., N.Y. (1967)
- 13.- Pasto, D.J. y S.R. Johnson., Determinación de Estructuras Orgánicas. Ed. Reverté, S.A. México (1974)

