

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**Síntesis de Aminoalcoholes con Actividad
sobre Sistema Nervioso**

140

TESIS

QUE PRESENTA

Silvia Guerrero Dávalos

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1974



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
ADQ. 1974
FECHA
PROC. M-6 135



JURADO

PRESIDENTE	PROF. FRANCISCO GIRAL GONZALEZ
VOCAL	PROF. MARIA LUISA GARCIA PADILLA
SECRETARIO	PROF. OFELIA ESPEJO DE OCHOA
1er. SUPLENTE	PROF. SOCORRO SALAS TAVARES
2do. SUPLENTE	PROF. FERNANDO ABADIA CLEMENTE

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA

SUSTENTANTE: SILVIA GUERRERO DAVALOS

ASESOR DEL TEMA: OFELIA ESPEJO DE OCHOA

Con todo cariño a mi padre y a mis hermanos

A la Dra. Ofelia Espejo de Ochoa
mi más sincero agradecimiento por su ayuda
y orientación que hicieron posible la
realización de este trabajo

La prueba farmacológica se realizó en el Departamento
de Farmacología de la Facultad de Medicina bajo
la dirección del Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza

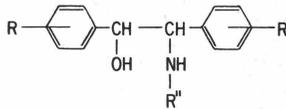
CAPITULOS

- I. INTRODUCCION
- II. PARTE TEORICA
- III. PARTE PRACTICA
 - a) Preparación química
 - b) Resultados de la prueba farmacológica
- IV. DISCUSION
- V. CONCLUSIONES
- VI. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

Uno de los objetivos de la Química Farmacéutica o Química Medicinal es la creación de fármacos nuevos diseñados de una manera racional basándose principalmente en las relaciones que existen entre la estructura química y la actividad farmacológica.

El presente trabajo consiste en la síntesis de 1,2 difenil etanol aminas y es la parte inicial de un proyecto de investigación más amplio en el que se pretende sintetizar una serie de aminoalcoholes con fórmula general (1):



en donde R, R' y R'' son diversos tipos de sustituyentes. Se espera que estos compuestos puedan tener acciones diversas sobre Sistema Nervioso ya sea por su relación con sustancias de tipo adrenérgico o con otro tipo de sustancias con actividad específica sobre Sistema Nervioso Central dependiendo de la naturaleza de R y R'.

Los compuestos sintetizados han sido probados en un estudio farmacológico inicial efectuado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina por los Sres. L. Rodríguez y Betancourt y R. Rodríguez Carranza, encontrándose que dos de ellos tienen una actividad analgésica comparable a la de aspirina y d-propoxifeno.

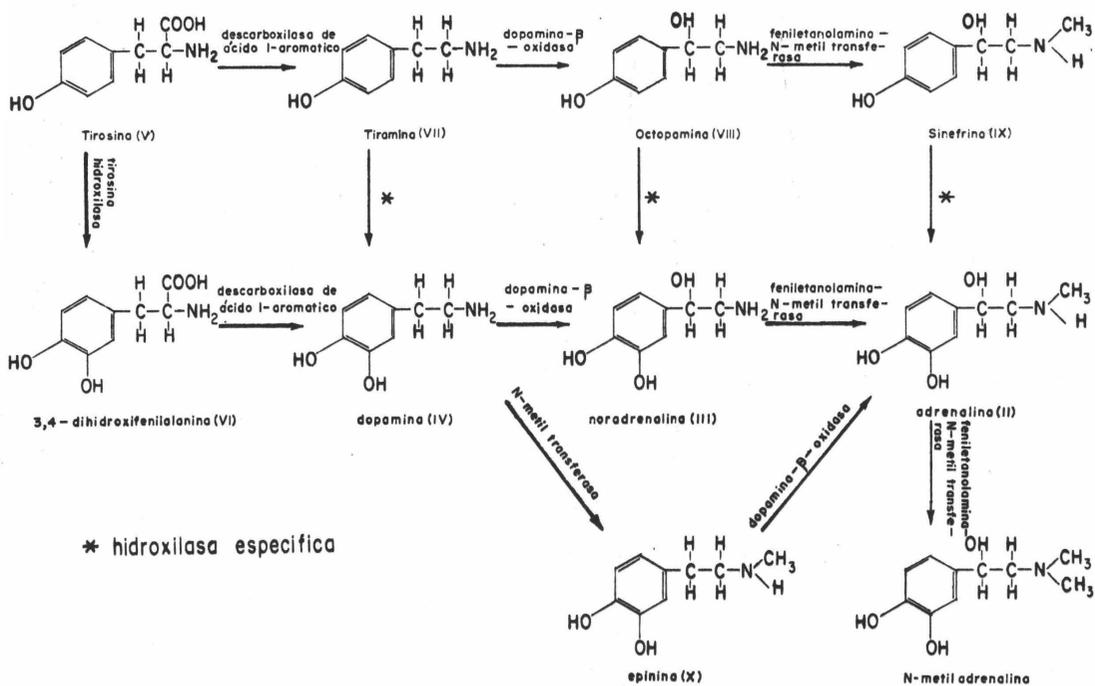
II. PARTE TEORICA

FORMACION DE CATECOLAMINAS EN EL ORGANISMO

Las catecolaminas se producen en el cerebro, en células cromafines y en los nervios y ganglios simpáticos a partir del aminoácido precursor tirosina (V) por una serie de reacciones enzimáticas postuladas por Blaschko en 1939 y confirmadas finalmente por Nagatsu en 1964 con la demostración de que la tirosina hidroxilasa estaba involucrada en la conversión de la L-tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) (VI).

La tirosina normalmente está presente en la circulación, ésta es tomada del torrente sanguíneo y concentrada dentro del cerebro y en otros tejidos con invación simpática por un mecanismo de transporte activo. Una vez dentro de la neurona periférica la tirosina es oxidada por la tirosina hidroxilasa para formar la 3,4-dihidroxifenilalanina y luego es descarboxilada por una descarboxilasa de ácido -l-aromático en presencia de fosfato de piridoxal hasta formar dopamina. La cadena lateral de esta amina es oxidada por la dopamina- β -oxidasa para formar noradrenalina. La metilación de la noradrenalina se efectúa en la médula suprarrenal por la enzima feniletanolamina-N-metil transferasa para formar adrenalina. (CUADRO No. 1)

La conversión de tirosina a noradrenalina y adrenalina fué demostrada primeramente en la médula suprarrenal; recientemente con la disponibilidad de los precursores radiactivos de alta actividad específica y las técnicas de separación cromatográfica se ha podido confirmar los mecanismos de formación de la noradrenalina en los nervios simpáticos, ganglios, corazón, en tejidos arteriales y venosos y en el cerebro.



CUADRO No. I

La tirosina en los mamíferos puede obtenerse de una dieta conteniendo fenilalanina por acción de una fenilalanina-hidroxilasa, encontrándose inicialmente en el hígado. Tanto la fenilalanina como la tirosina son constituyentes normales del cerebro de los mamíferos. Por lo tanto la biosíntesis de la noradrenalina se considera que se inicia generalmente con la tirosina, lo cual representa un punto de unión para muchos procesos biosintéticos importantes en tejidos animales.

A causa de que muchas enzimas involucradas en la síntesis no son específicas es lógico suponer la existencia de vías alternas para la formación de las aminas incluyendo varios metabolitos como tiramina (VII), octopamina (VIII), sinefrina (IX) y epinina (X) que pueden encontrarse naturalmente.

Estudios realizados utilizando sustratos marcados han demostrado la presencia de varios de estos metabolitos tanto in vivo como in vitro.

EVIDENCIAS DE LA PRESENCIA DE CATECOLAMINAS EN EL ORGANISMO

Se ha demostrado que la adrenalina (II) es liberada por la médula suprarrenal y que la mayoría de los nervios adrenérgicos ejercen su acción por medio de la noradrenalina (III).

En 1946 Euler¹ en Suecia y poco tiempo después Holtz en Alemania identificaron de una manera independiente la presencia de la noradrenalina en los nervios adrenérgicos iniciándose así una nueva era de investigación en el campo de las catecolaminas. En ese tiempo no era técnicamente posible evidenciar la presencia del transmisor en las partes terminales de las fibras adrenérgicas; sin embargo Euler predijo que la

noradrenalina se encontraba en altas concentraciones en la región terminal nerviosa de la cual se liberaba para actuar como neurotransmisor.

En la actualidad esta predicción ha sido plenamente confirmada mediante el uso de la técnica de fluorescencia histoquímica de Falck² y colaboradores.

En los ganglios simpáticos se ha encontrado una concentración de noradrenalina semejante a la que se encuentra en fibras postganglionares.

De todos los nervios estudiados se encontró que el nervio esplénico tiene el contenido más alto de noradrenalina; estos resultados están de acuerdo con las evidencias histoquímicas y fisiológicas que indican que este nervio está compuesto casi exclusivamente de pequeñas fibras adrenérgicas amielínicas. Este tejido es un excelente modelo para estudiar la síntesis y el almacenamiento de los neurotransmisores simpáticos.

La noradrenalina fue identificada como un constituyente normal en el cerebro de los mamíferos; sin embargo por varios años se creyó que la presencia de noradrenalina en el cerebro de los mamíferos solo reflejaba la innervación simpática de los vasos sanguíneos cerebrales.

No fue hasta 1954 que Vogt demostró que la noradrenalina no estaba uniformemente distribuida en el sistema nervioso central y que esta distribución no uniforme de ninguna manera coincidía con la densidad de los vasos sanguíneos en las regiones cerebrales. La localización selectiva de la noradrenalina en ciertas regiones del cerebro de los mamíferos sugirió que la noradrenalina podría ayudar a alguna función especializada, quizá como neurotransmisor central.

La distribución de la noradrenalina es similar en la mayoría de las especies de los mamíferos. La concentración más alta generalmente se encuentra en el hipotálamo y es frecuente encontrar más adrenalina en la materia gris que en la materia blanca.

La dopamina (IV) también se encuentra en el sistema nervioso central de los mamíferos y su distribución difiere de la noradrenalina, sugiriendo que la dopamina está presente no solamente como precursor de la noradrenalina, sino en realidad ésta representa un 50% del contenido total de catecolaminas del sistema nervioso central de la mayoría de los mamíferos.

Los niveles más altos de dopamina se encuentran en el neostriatum, en el tubérculo olfatorio y en otros centros cerebrales.

La concentración de la adrenalina en el sistema nervioso central de los mamíferos es relativamente baja, aproximadamente del 5 al 17% del contenido de la noradrenalina. Muchos investigadores han sugerido que estas estimaciones están sujetas a gran error y han tendido a minimizar la importancia de la adrenalina presente en el cerebro de los mamíferos; sin embargo recientemente se ha demostrado que ciertas regiones cerebrales como el bulbo olfatorio y el tubérculo olfatorio, contienen cantidades considerables de la enzima feniletanolamina-N-metil transferasa, y por lo tanto son capaces de sintetizar adrenalina in vivo.

LAS CATECOLAMINAS EN LOS TRASTORNOS EMOCIONALES

Se ha propuesto una hipótesis sobre el papel que juegan las catecolaminas

en los trastornos emocionales. Dicha hipótesis establece que las depresiones tienen su origen en una deficiencia de catecolaminas en receptores adrenérgicos centrales funcionalmente importantes. Aunque se ha llevado a cabo una cantidad apreciable de trabajo experimental con este propósito, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los experimentos en los cuales esta basada esta hipótesis derivan de animales "normales".

El ímpetu original para la formulación de esta hipótesis de las catecolaminas fue el hecho de encontrar que varios inhibidores de la monoaminooxidasa específicamente la iproniácida (XI) actúan clínicamente como antidepresores o elevadores de ánimo. Poco tiempo después se encontró que esta clase de compuestos producían un marcado incremento en los niveles de amina en el cerebro. De la misma manera la reserpina, un potente tranquilizador que causa una disminución de aminas cerebrales, produce a veces serios trastornos depresivos, clínicamente indistinguibles de la depresión endógena que llevan hasta el intento del suicidio al hombre. Si bien ambas clases de fármacos alteran de manera muy semejante los niveles cerebrales de catecolaminas y serotonina; el hecho de que un precursor de la biosíntesis de las catecolaminas específicamente la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) pudiera invertir la mayoría de los síntomas producidos por la administración de reserpina en animales, tiende a inclinar las opiniones en favor de la hipótesis de las catecolaminas. En general muchos estudios farmacológicos hacen aparecer a las catecolaminas como las aminas involucradas en las reacciones emocionales, sin embargo se ha realizado más trabajo con la noradrenalina que con otras sustancias propuestas como transmisores; pero de ningún modo la evidencia disponible sobre la participación de la noradrenalina deja fuera la posible actividad de la dopamina, de la 5-hidroxitriptamina o de otros transmisores.

Las tres clases de fármacos comunmente usadas en el tratamiento de varios trastornos depresivos son: los inhibidores de la monoaminooxidasa como la ipronia-cida (XI), los antidepresores tricíclicos como la imipramina (XII) y los estimulantes -psicomotores de los cuales la anfetamina (XIII) es el prototipo.

Todos los agentes farmacológicos parecen interactuar con las catecolaminas de una manera consistente, lo cual está de acuerdo con la posible función de las catecolaminas en las reacciones emocionales.

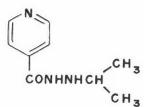
Las anfetaminas, aún considerando todas sus formas de acción (a.- imitación de la acción de la noradrenalina en el receptor, b.- inhibición del reabastecimiento de aminas, c.- inhibición de la monoaminooxidasa, d.- desplazamiento de la noradrenalina liberándola sobre los receptores), parecen ejercer una acción compatible con la hipótesis de las catecolaminas ya que el resultado neto de todas estas acciones podría ser un aumento temporal de la noradrenalina en el receptor o una acción estimulante directa en el receptor.

La administración de dosis altas o de dosis crónicas de anfetaminas, pueden producir una disminución eventual de la concentración de la noradrenalina del cerebro quizá debido a un desplazamiento de noradrenalina en la neurona y/o una inhibición de su síntesis. La disminución crónica puede relacionarse con la observación clínica del desarrollo de tolerancia a la anfetamina o bien con la conocida depresión postestimulativa o fatiga observada después de la administración de dosis crónicas de esta clase de fármacos.

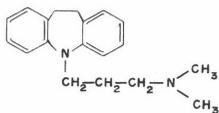
Los antidepresores tricíclicos pueden ejercer su acción inhibiendo el bombeo de catecolaminas de la membrana axonal; en favor de esta proposición los antidepre

sores tricíclicos potencian los efectos autonómicos periféricos de la noradrenalina exógena, siendo las respuestas adrenérgicas evocadas por estimulación pre y postganglionar de los nervios simpáticos y por los efectos centrales de la 3,4-dihidroxifenilalanina y la anfetamina. Además su acción es prevenida tanto por disminución selectiva de las aminos cerebrales con α -metil-para-tirosina como por administración de agentes de bloqueo adrenérgico. Estos resultados están de acuerdo con la hipótesis de las catecolaminas; sin embargo estos agentes no afectan a este sistema exclusivamente. En efecto algunos de los agentes tricíclicos, en especial la imipramina también potencian los efectos periféricos y centrales de la serotonina y también tienen acciones anticolinérgicas centrales periféricas.

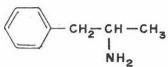
La acción de los inhibidores de la monoaminosidasa, también está de acuerdo con la hipótesis de las catecolaminas. Todos estos agentes inhiben una enzima responsable del metabolismo de la noradrenalina y de otras aminos (5-hidroxi-triptamina, dopamina, triptamina, tiramina). Esta inhibición da por resultado un marcado incremento en los niveles intraneuronales de noradrenalina.



XI IPRONIAIDA



XII IMPRAMINA



XIII ANFETAMINA

III. PARTE PRACTICA

a) PREPARACION QUIMICA

PUNTOS DE FUSION

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Fisher-Johns (las lecturas se dan en grados centígrados).

INFRARROJO

Los espectros de I.R. se determinaron en un Espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 337, utilizando pastilla de bromuro de potasio y aire como referencia.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de R.M.N. se determinaron a 60 MHz en un aparato Varian modelo A-60A utilizando cloroformo deuterado y dimetil sulfóxido como disolventes y tetra-metil-silano (T.M.S.) como referencia interna.

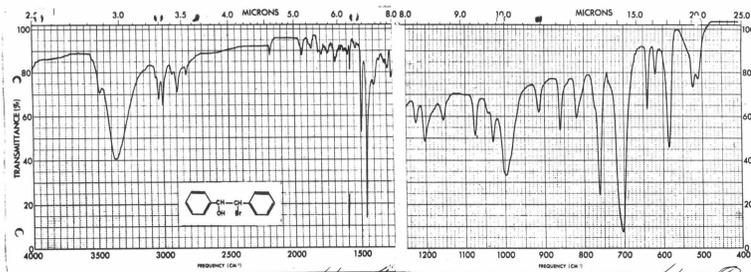
Método A. Obtención de (\pm) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol. (XIV)

Una solución de 9 g (50 mmoles) de trans-estilbeno en 285 ml de dimetil-sulfóxido y 2.25 ml (125 mmoles) de agua, bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con 17.8 g (100 mmoles) de N-bromosuccinimida a una temperatura menor de 20° con agitación constante durante 15 min.³ Después del tiempo indicado, la mezcla de reacción se vertió en un gran volumen de agua, el producto así obtenido fué extraído con éter. El extracto resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en hexano separándose los cristales de la bromidrina p.f. 75-80°. Se recrystalizó en hexano p.f. 79-83°. Se recrystalizó nuevamente en hexano p.f. 83°³ rendimiento: 9.2 (66.4%). El producto así identificado da prueba positiva de Beilstein.⁴

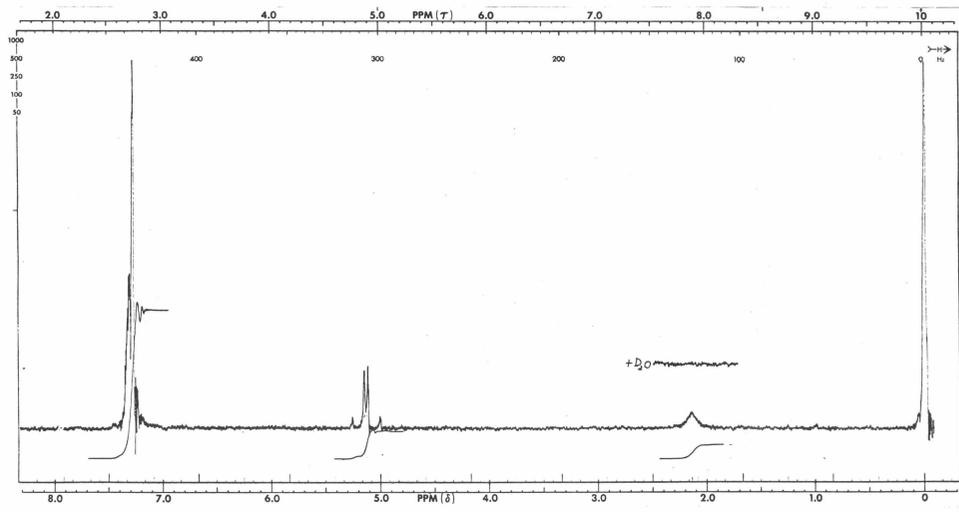
El espectro (No. 1) de I.R. se determinó en pastilla de KBr y presenta: a 3350 cm⁻¹ banda ancha correspondiente al OH y a 585 cm⁻¹ banda correspondiente al Br.

El espectro (No. 10) de R.M.N. se determinó en cloroformo deutero utilizando T.M.S. como referencia interna y presenta las siguientes bandas:

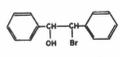
<u>d. ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>No. de protones</u>	<u>Grupo</u>
2.15	singulete	1	-OH intercambia con deuterio
5.15	dos dobletes j = 6 cps.	2	=CH-Br =CH-OH
7.31	multiplete	10	≡CH aromático



FREQUENCY (CM ⁻¹)		FREQUENCY (CM ⁻¹)	
CIP LPH PTH	1 11143 KBr	11143 N PASTILLA AIRE	R N PASTILLA



60 MHz NMR
 SPECTRUM NO. 13557
 OPERATOR: D. G. HESCO, DATE _____
 SAMPLE: 10



SOLVENT	CDCl ₃	---	---
TEMPERATURE	22	---	°C
PETER BANDWIDTH	4	---	Hz
R.F. FIELD	0.04	---	MHz
SWEEP TIME	10.0	---	sec
SWEEP WIDTH	50.0	---	Hz
SWEEP OFFSET	---	---	Hz
SPECTRUM AMP.	32	---	---
INTEGRAL AMP.	---	---	---
REMARKS:	---	---	---

Método B. Obtención de (±) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol. (XIV)

Una solución de 900 mg (5 mmoles) de trans-estilbeno, 1 g de acetato de sodio trihidratado en 50 ml de acetona, 12.5 ml de agua y 12.5 ml de ácido acético se trató con 1.38 g (10 mmoles) de N-bromoacetamida⁵, por dos horas. La mezcla obtenida se concentró a presión reducida y se diluyó con 150 ml de agua, se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua destilada y con dos porciones de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en hexano separándose los cristales de la bromidrina p.f. 79-80⁵ rendimiento: 680 mg (49.3%).

El espectro de I.R. es superponible con el espectro de I.R. (No. 1).

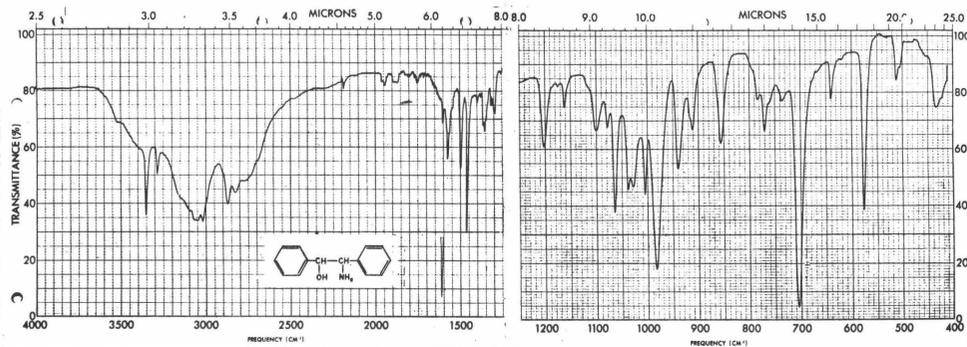
Obtención de (±) eritro-2-amino-1,2-difenil etanol. (XV)

Una mezcla de 1 g (3.65 mmoles) de (±) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol, 10 ml de etanol, 400 mg (5 mmoles) de nitrato de amonio^{δ,7} y 20 ml de amoníaco líquido⁸, se puso a reaccionar en tubo sellado en un horno de Carius a 120° por 8 hrs. Después del tiempo indicado la mezcla reaccionante se dejó enfriar, separándose un sólido blanco. Se evaporó a presión reducida el exceso de amoníaco. El sólido obtenido se disolvió en la mínima cantidad de etanol, se le adicionó 60 ml de sosa al 10%, precipitándose un sólido blanco, el cual se filtró y se lavó con agua destilada hasta obtener pH neutro, se puso a secar en desecador sobre cloruro de calcio. p.f. 155-162°. Se cristalizó en etanol-agua. p.f. 161-163°^{9,10,12} rendimiento: 557 mg (72.3%).

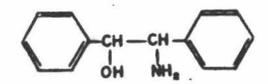
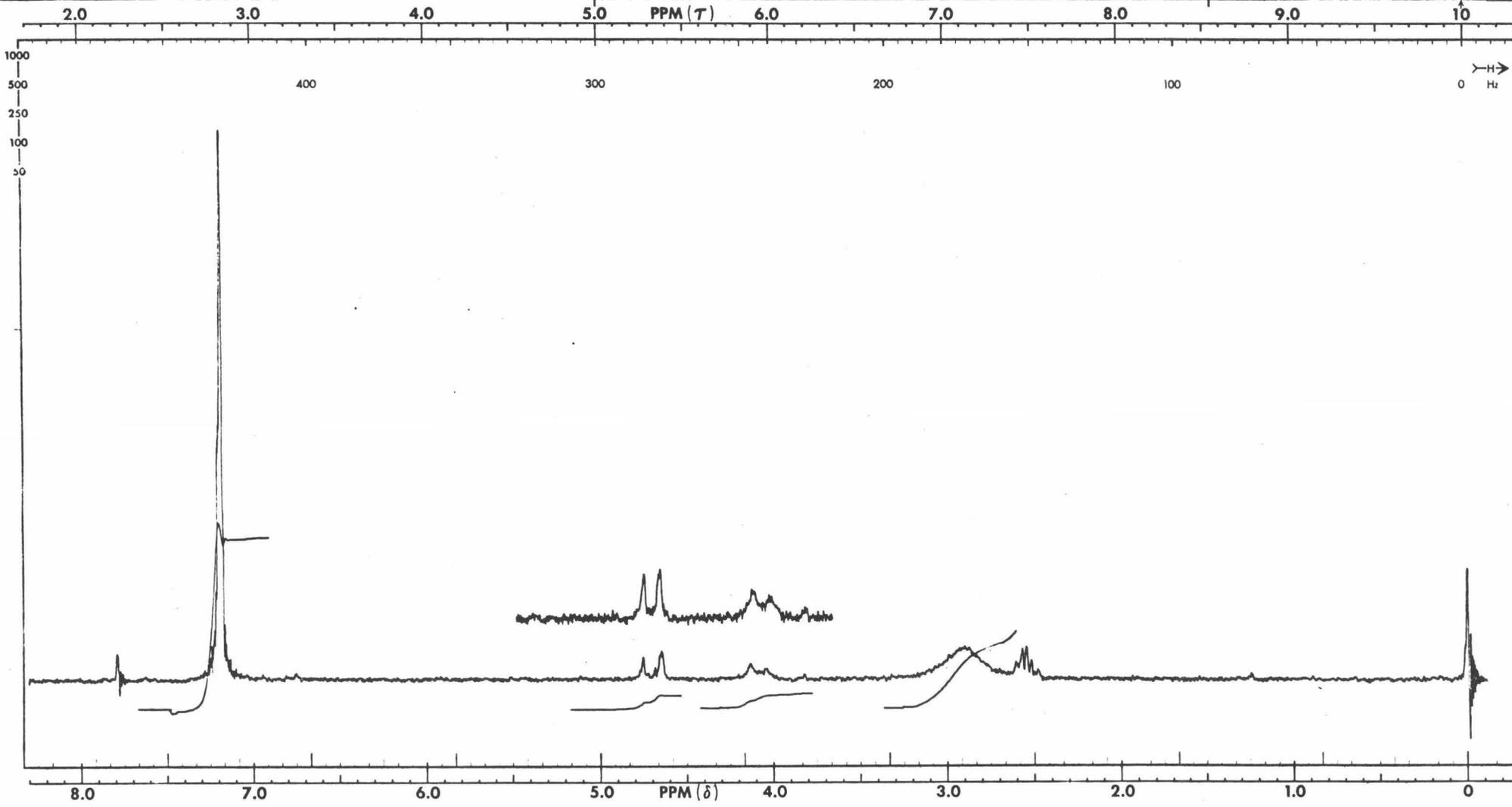
El espectro (No. 2) de I.R., se determinó en pastilla de KBr y presenta: a 3050 cm⁻¹ banda ancha correspondiente al OH, a 3350 y 3275 cm⁻¹ bandas correspondientes al NH₂.

El espectro (No. 11) de R.M.N., se determinó en cloroformo deuterado y dimetil sulfóxido, utilizando T.M.S como referencia interna y presenta las siguientes bandas:

<u>d. ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>No. de protones</u>	<u>Grupo</u>
2.9	singlete ancho		OH + H ₂ O del disolvente
4.1	doblete j = 6 cps	1	>CH-N
4.71	doblete j = 6 cps	1	>CH-O
7.31	múltiple	10	≡CH aromático



FRECUENCIA (CM ⁻¹)		FRECUENCIA (CM ⁻¹)	
MODELA: <u>2</u> COM.: ORDEN: SOLVENTE: <u>KB T</u>	CURVA Nº: <u>11326</u> COND.: BASE DE CERA: REFERENCIA: <u>AIRE</u>	VEL DE BARRIDO: <u>R</u> RESOLUCIÓN: <u>N</u> CONCENTRACION: <u>PASTILLA</u>	OPERADOR: FECHA: <u>19 IX 72</u>



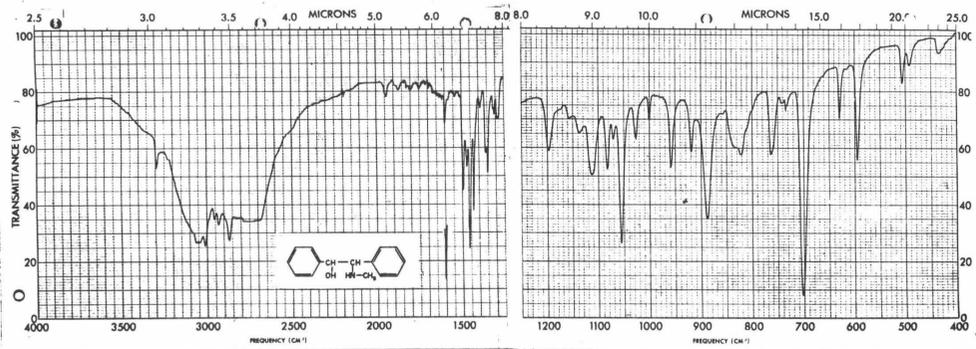
Obtención de (\pm) ~~eritro~~^{trio}-2-metil amino-1,2-difenil etanol. (XVI)

Una mezcla de 800 mg (3 mmoles) de (\pm) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol, 8 ml de etanol y 10 ml (75 mmoles) de metil amina al 40% en agua, se puso a reaccionar en tubo sellado en un horno de Carius a 120° por 8 hrs. El producto obtenido se evaporó a presión reducida para eliminar el exceso de metil amina, precipitándose un sólido blanco, el cuál se filtró y se puso a secar en desecador sobre cloruro de calcio. Se cristalizó en etanol. p.f. 136° ¹¹ rendimiento: 584 mg (88%).

El espectro (No. 3) de I.R. se determinó en pastilla de KBr y presenta: a 3050 cm^{-1} banda ancha correspondiente al OH-. a 3300 cm^{-1} banda correspondiente al=NH- y a $2850\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$ banda correspondiente al -CH_3 .

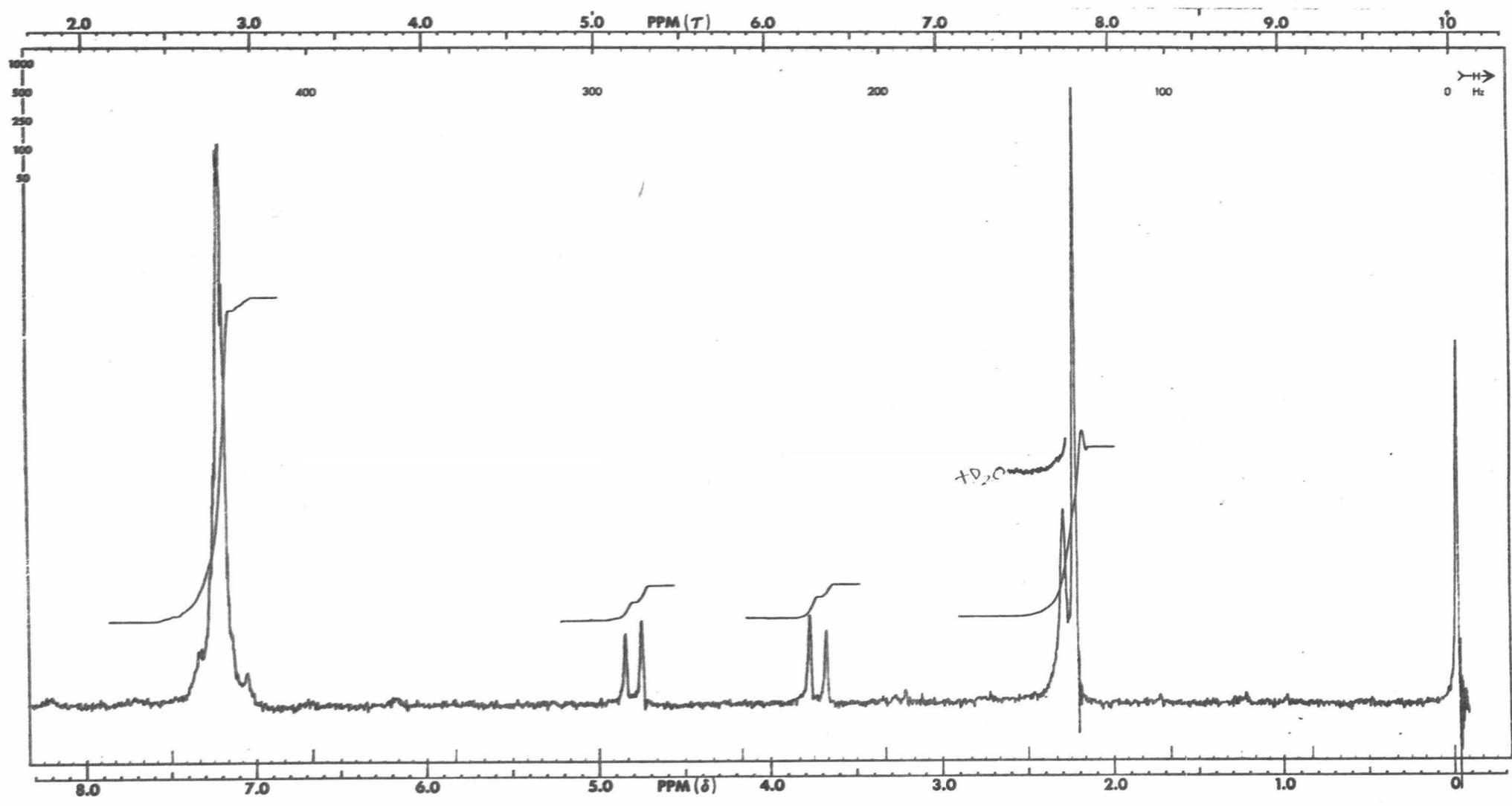
El espectro (No. 12) de R.M.N. se determinó en cloroformo deuterado y dimetil sulfóxido utilizando T.M.S. como referencia interna y presenta las siguientes bandas:

<u>d. ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>No. de protones</u>	<u>Grupo</u>
2.23	singulete	3	CH ₃ - N
2.3	singulete	2	NH, OH asociados
3.7	doblete j = 6 cps	1	>CH-N
4.8	doblete j = 6 cps	1	>CH-O
7.21	multiplete	10	\equiv CH aromático

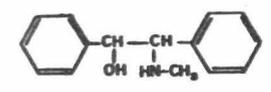


	MODELO: 3	CARTA Nº: 11292	Nº. DE SERVICIO: R	OPERADOR:
	ORDEN:	LABORIO DE CLER.:	SERVICIO: N	FECHA: 27-IX-72
	SOLVENTE: KBr	REFERENCIA: AIRF	DESCRIPCION: PASTILLA	

24



60 MHz NMR
 SPECTRUM NO. 4-257
 OPERATOR: J.S. DATE 2/1/72
 SAMPLE: 12



SOLVENT	D ₂ O	50°C	°C
TEMPERATURE	2		Hz
FILTER BANDWIDTH	7		mG
R.F. FIELD	0.5		Hz
SWEEP TIME	500		Hz
SWEEP WIDTH	500		Hz
SWEEP OFFSET			Hz
SPECTRUM AMP.	25		
INTEGRAL AMP.			
REMARKS:			



Obtención de (\pm) eritro-2-dietil amino-1,2-difenil etanol. (XVII)

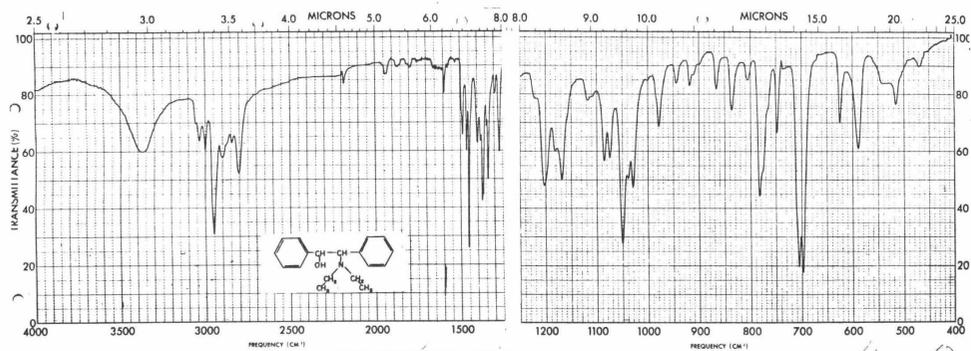
Una mezcla de 1.3 g (5 mmoles) de (\pm) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol, 10 ml de etanol y 20 ml (125 mmoles) de dietil amina se puso a reaccionar en tubo sellado en un horno de Carius a 120° por 8 hrs. El producto obtenido se evaporó a presión reducida para eliminar el exceso de dietil amina, se adicionaron 40 ml de sosa al 10% y se hizo una extracción con éter. El residuo obtenido de color café oscuro se disolvió en etanol, se decoloró la solución con carbón activado y se filtró a través del gel de sílice G. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se solidificó en un baño de hielo seco y acetona. El producto así obtenido se cristalizó en metanol-agua. p.f. 69-70^{12,13}°
rendimiento: 641 mg (50.9%).

El espectro (No. 4) de I.R. se determinó en pastilla de KBr y presenta: a 3350 cm^{-1} banda ancha corta correspondiente al OH, a 2800 cm^{-1} banda correspondiente al $-\text{CH}_3$ y a 2950 cm^{-1} banda correspondiente a $-\text{CH}_2-$

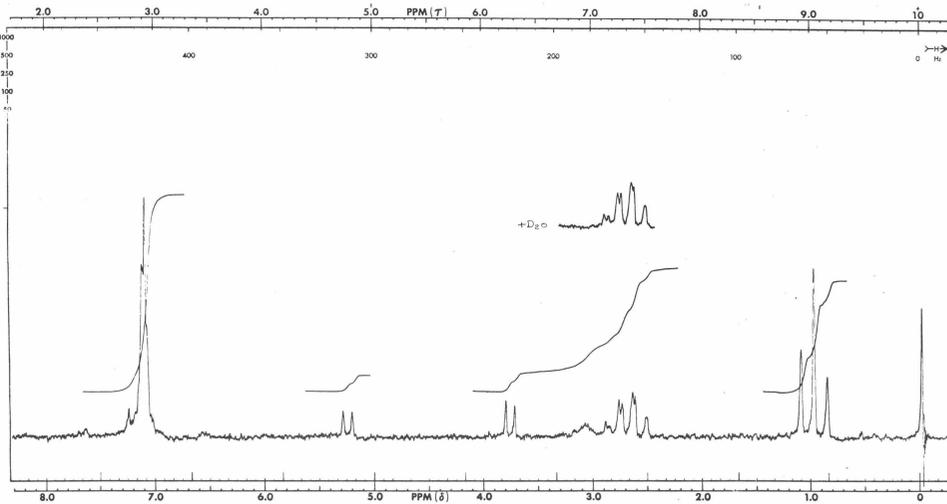
El espectro (No. 13) de R.M.N. se determinó en cloroformo deuterado utilizando T.M.S. como referencia interna y presenta las siguientes bandas:

<u>d.ppm</u>	<u>Multiplicidad</u> ^d	<u>No. de protones</u>	<u>Grupo</u>
0.98	triplete $j = 7.5$ cps	6	$-\text{CH}_3$
2.71	dos cuadrupletes $j = 7.5$ cps	4	$-\text{CH}_2-$
3.08	singulete ancho	1	$-\text{OH}$ intercambia con deuterio

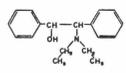
<u>d. ppm</u>	<u>Multiplicida</u>	<u>No. de protones</u>	<u>Grupo</u>
3.71	doblete j = 5 cps	1	>CH-N
5.26	doblete j = 5 cps	1	>CH-O
7.1	multiplere	10	>CH- aromático



LAB	SERIE: 4	CURVA Nº: 11403	Nº DE BARRIO: R	OPERADOR:
FIM	CONC:	REPESOR DE CELA:	SEÑAL: N	FECHA: 2-X-72
ORIGEN: KRT	EXTENSIVIDAD: AIRE	COMENTARIOS: PASTILLA		



50 MHz NMR
 SPECTRUM NO. 1166
 OPERATOR B. Paul DATE 1/14/72
 SAMPLE Chloro-Ester 13



SOLVENT	<u>CDCl3</u>	---	---
TEMPERATURE	<u>RT</u>	---	°C
FILTER BANDWIDTH	<u>17</u>	---	Hz
P.F. FIELD	<u>20</u>	---	MHz
SWEEP TIME	<u>500</u>	---	sec
SWEEP WIDTH	<u>500</u>	---	Hz
SWEEP OFFSET	<u>20</u>	---	Hz
SPECTRUM AMP.	<u>10</u>	---	---
INTEGRAL AMP.		---	---
REMARKS		---	---

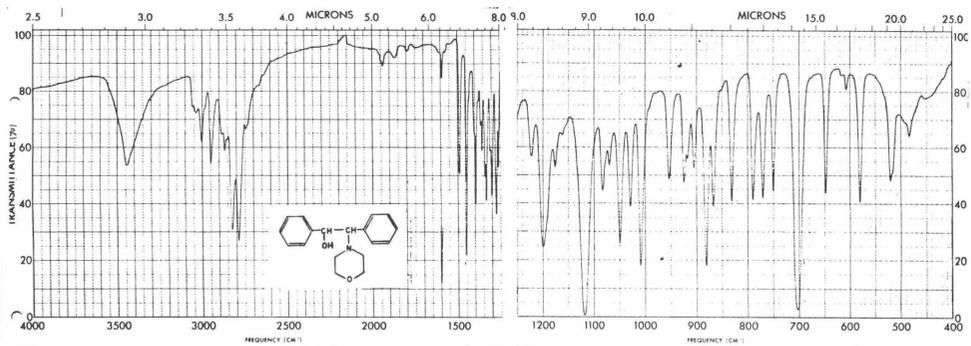
Obtención de (\pm) ⁴⁷³³eritro-2-N (tetrahidro oxazina) -1,2-difenil etanol. (XVIII)

Una mezcla de 1 g (3.65 mmoles) de (\pm) eritro-2-bromo-1,2-difenil etanol, 10 ml de etanol, 10 ml de tetrahidro oxazina (morfolina) se puso a reaccionar en tubo sellado en un horno de Carius a 120° por 8 hrs. El producto obtenido se evaporó a presión reducida para eliminar el exceso de morfolina, se le agregaron 40 ml de sosa al 10%, precipitándose un sólido blanco, el cuál se filtró, se lavó con sosa al 10% y con agua destilada hasta obtener pH neutro. Se puso a secar en desecador sobre cloruro de calcio p.f. 123-124°. Se recristalizó en etanol-agua p.f. 124° rendimiento: 691 mg (67.4%).

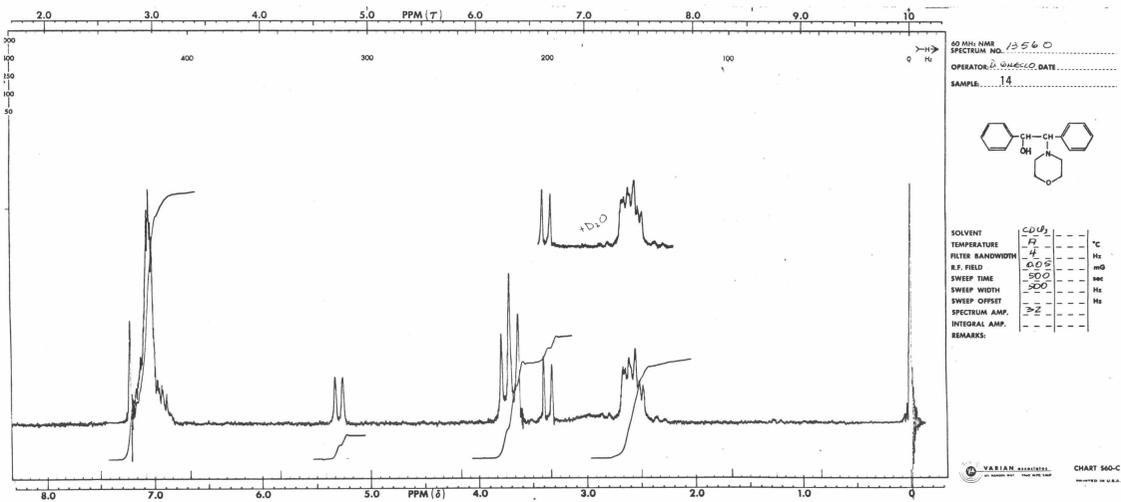
El espectro (No. 5) de I.R. se determinó en pastilla de KBr y presenta: a 3450 cm^{-1} banda ancha correspondiente al OH y a 2800 cm^{-1} banda correspondiente a $-\text{CH}_2-$.

El espectro (No. 14) de R.M.N. se determinó en cloroformo deuterado utilizando T.M.S. como referencia interna y presenta las siguientes bandas:

<u>d. ppm</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>No. de Protones</u>	<u>Grupo</u>
2.56	multiplete	4	$-\text{CH}_2\text{N}-$
2.85	singulete ancho		$-\text{OH}$ intercambia con deuterio
3.26	doblete $j=5$ cps	1	$>\text{CH}-\text{N}$
3.7	triplete $j=4.5$ cps	4	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
5.3	doblete $j=5$ cps	1	$>\text{CH}-\text{OH}$
7.05	multiplete	10	$\equiv\text{CH}$ aromático



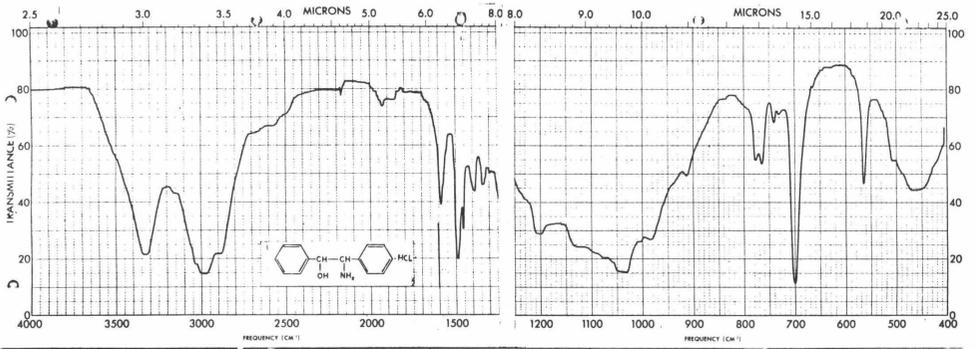
	IDENT. <u>5</u>	COD. INT. <u>11699</u>	PL. DE BARRIO. <u>R</u>	FECHA. <u>7-11-73</u>
	ORIGEN. _____	EXPOSOR DE CELDA. _____	RECOR. <u>N</u>	CONTRASTADOR. <u>PASTILLA</u>
	SOLENTE. <u>KB T</u>	REFERENCIA. <u>AIRF</u>		



Obtención de: Clorhidrato (\pm) eritro-2-amino-1,2-difenil etanol.

En un matraz de dos bocas provisto de un tubo para entrada de gases y un desecador con cloruro de calcio, se colocaron 400 mg (1.6 mmoles) de (\pm) eritro-2-amino-1,2-difenil etanol y 50 ml de éter anhidro, disolviéndose parte del producto, se trató de disolver en benceno y cloroformo anhidros, se hizo pasar por esta solución una corriente de ácido clorhídrico seco, enturbándose la solución rápidamente. Se observó que parte del producto no estaba disuelto, por lo que se evaporaron los disolventes a presión reducida, el producto obtenido se disolvió en etanol absoluto, se filtró y se le adicionaron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se trató de precipitar con éter anhidro, sin resultados. Se evaporó a sequedad y el producto obtenido se lavó varias veces con benceno anhidro, se secó en desecador sobre cloruro de calcio, p.f. ^{9,12} 218-220°. Se recristalizó en metanol-éter, rendimiento: 339 mg (70.4%).

El espectro (No. 6) de I.R. se determinó con el producto anhidro en pastilla de KBr y presenta: a 2500-2600 cm^{-1} banda ancha débil correspondiente al grupo $\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3^-$

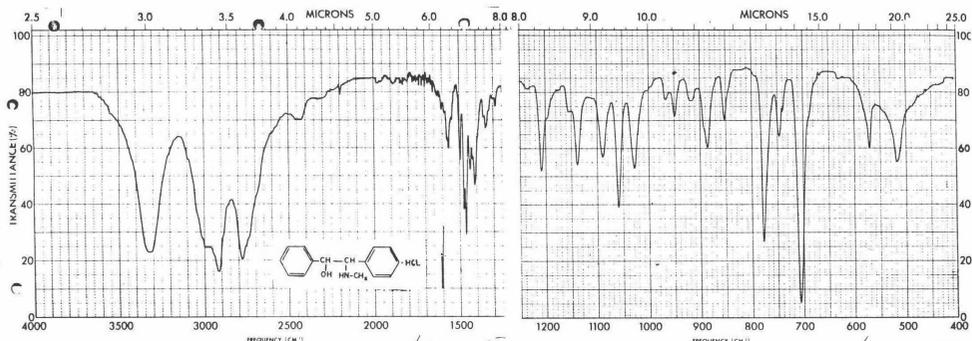


FREQUENCY (CM ⁻¹)		FREQUENCY (CM ⁻¹)	
NUMERO:	6	CODIGO DE:	11508
ORIGEN:		ESPESSOR DE CELDA:	
IDENTIFICACION:	KB T	REFERENCIA:	AIRE
		NO. DE SERIE:	R
		RECORRIDO:	N
		FECHA:	16-X-72
		CONTENIDOR:	PASTILLA

Obtención de: Clorhidrato (\pm) ³⁴⁴⁰eritro-2-metil amino-1,2-difenil etanol.

En un matraz de dos bocas, provisto de un tubo para entrada de gases y un desecador con cloruro de calcio, se colocaron 400 mg (1.77 mmoles) de (\pm) eritro-2-metil amino-1,2-difenil etanol disueltos en 50 ml de éter recién destilado, haciéndose pasar por esta solución una corriente de ácido clorhídrico seco. La solución se enturbia rápidamente precipitándose un sólido blanco que se filtra y se lava con éter anhidro. Se seca en desecador sobre cloruro de calcio. p. f. $235-240^{\circ}$.^{11,14}
rendimiento: 400 mg (86.3%).

El espectro (No. 7) de I.R. se determinó con el producto anhidro en pastilla de KBr y presenta: a 2775 cm^{-1} banda ancha correspondiente al grupo= $\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2$

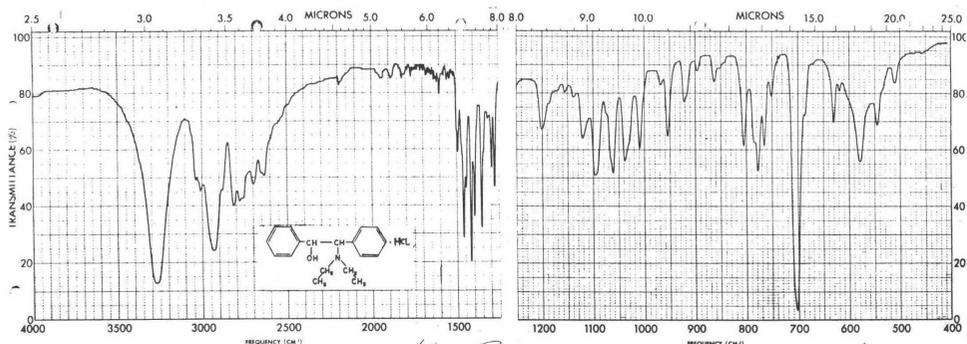


UN	NÚMERO: 7	CARTA Nº: 11175	FECHA DE EMISIÓN: R
RM	COM: _____	EMISOR DE CELDA: _____	OPERA-DOO: _____
	ORDEN: KBr	RECONSTRUCCIÓN: AIRE	MEDIO: N
			FECHA: 11-IX-72
			COMENTARIOS: PASTILLA

Obtención de: Clorhidrato (\pm) ^{+re0}eritro-2-dietil amino-1,2-difenil etanol.

En un matraz de dos bocas, provisto de un tubo para entrada de gases y un desecador con cloruro de calcio, se colocaron 500 mg (2.2 mmoles) de (\pm) eritro-2-dietil amino-1,2-difenil etanol disueltos en 50 ml de éter anhidro recién destilado, haciéndose pasar por esta solución una corriente de ácido clorhídrico seco. La solución se enturbia rápidamente precipitándose un sólido blanco que se filtra y se lava con éter anhidro. Se seca en desecador sobre cloruro de calcio. p.f. 216-218^o.¹² rendimiento: 490 mg (86.5%).

El espectro (No. 8) de I.R. se determinó con el producto anhidro en pastilla de KBr y presenta: de 2600-2800 bandas múltiples correspondientes al grupo $\equiv \overset{+}{\text{N}}\text{H}$

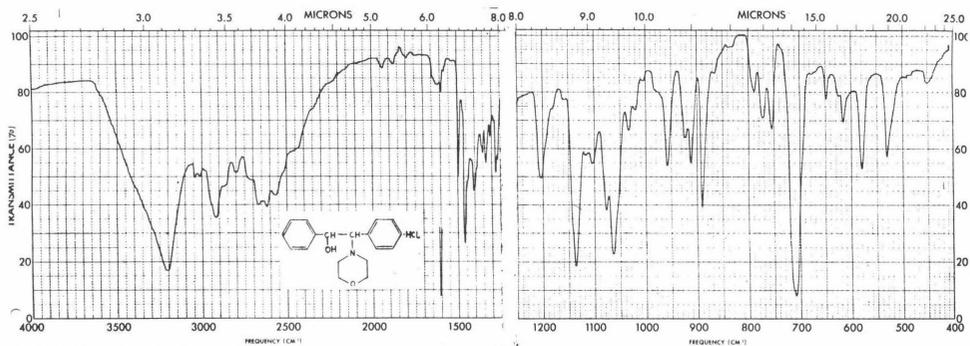


LAB	INSTRUMENT R	CURVA Nº 11485	VEL DE BARRIDO R	OFFSHOOT
FTM	CONC.	REFER EN CELDA	RESOLU N	INSTR 13-X-72
	ORIGEN KB-F	INTERFERENCIA AIRE	CONDICIONES	PASTILLA

Obtención de: Clorhidrato de (+) ^{trio}eritro-2-N (tetrahydro oxazina)-1,2-difenil etanol

En un matraz de dos bocas, provisto de un tubo para entrada de gases y un desecador con cloruro de calcio, se colocaron 600 mg (2.12 mmoles) de (+) eritro-2-N (tetrahydro oxazina)-1,2-difenil etanol disueltos en 50 ml de éter anhidro recién destilado, haciéndose pasar por esta solución una corriente de ácido clorhídrico seco, enturbiándose rápidamente la solución, precipitándose un sólido blanco que se filtró y se lavó con éter anhidro hasta obtener pH neutro. Se secó en desecador sobre cloruro de calcio p.f. 235-240°. Se recristalizó en metanol-éter, p.f. mayor de 230° rendimiento 579 mg (85.2%).

El espectro (No. 9) de I.R. se determinó con el producto anhidro en pastilla de KBr y presenta: de 2550-2750 bandas múltiples correspondientes al grupo $\equiv \overset{+}{\text{N}}\text{H}$.



FREC. (CM⁻¹)		FREC. (CM⁻¹)	
LABORATORIO	9	CURVA Nº	1174 B
FECHA		LINEA	
OPERA		FEJ DE BARRIO	N R
SOLVENTE	KBT	LABOR	N
	REFERENCIA	OPERA	1174
	AIRE	COMENTARIO	PASTILLA

oh

b) RESULTADOS DE LA PRUEBA FARMACOLOGICA

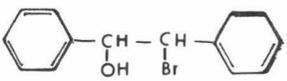
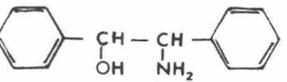
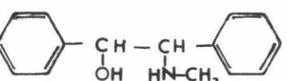
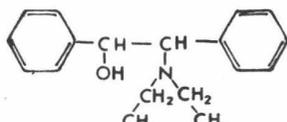
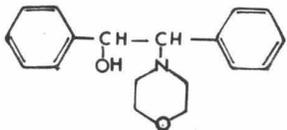
En un estudio inicial se determinó la actividad analgésica de todos los miembros de la serie por medio de la prueba del estiramiento corporal inducido por la acetilcolina. Se utilizaron ratones hembra de la cepa Taconic con peso comprendido entre 20 y 25 g, se distribuyeron al azar en grupos de 10 animales.

Los compuestos en estudio se administraron por medio de una sonda gástrica 30 min. antes de la inyección intraperitoneal de acetilcolina (3.2 mg/kg.). Posteriormente a la aplicación de la acetilcolina se colocaron en un cilindro de cristal y se determinó el número de estiramientos que presentó cada ratón, durante un período de observación de 2 min. La acetilcolina en la dosis señalada produce de inmediato una serie de movimientos en los que destacan una hiperextensión corporal que incluye el tren posterior. Estos movimientos se han considerado como indicadores de dolor en vista de que los analgésicos narcóticos y no narcóticos, en dosis relativamente bajas, son capaces de inhibirlos.

Para este estudio, los compuestos se suspendieron en metilcelulosa al 0.1% y se administraron en dosis de 100 mg/kg. Se consideraron activos aquellos compuestos que a la dosis señalada inhibieron la respuesta de la acetilcolina en 5/10 animales. Los resultados de este estudio se muestran en la siguiente tabla donde se incluyen resultados con dos sustancias de referencia. Como puede observarse los compuestos son: (\pm) eritro-2-amino-1,2-difenil etanol y (\pm) eritro-2-metil amino-1,2-difenil etanol; fueron los únicos que mostraron actividad antinociceptiva en las dosis señaladas. Se están realizando estudios cuantitativos para determinar la potencia analgésica y la selectividad de ambos compuestos.

Foto

TABLA 1

COMPUESTO.	% EFECTO (100 mg/kg p.o.)
ACIDO ACETIL SALICILICO.	50%
d-PROPOXIFENO.	80%
XIV 	10%
XV 	70%
XVI 	80%
XVII 	50%
XVIII 	0%

V. D I S C U S I O N

[Como se indicó en la introducción se efectuó la síntesis de 1,2 difenil etanol aminas en donde R y R' son hidrógenos y R'' corresponde a: H, $-CH_3$, $-(C_2H_5)_2$ y $-(C_2H_5O)_2$.]

[Es importante hacer notar la semejanza estructural de la adrenalina con este tipo de compuestos por lo que puede esperarse "a priori" que las sustancias sintetizadas tengan una actividad de tipo simpatomimético, específicamente como β -bloqueadores. Por otra parte la presencia de sustituyentes en los núcleos bencénicos específicamente la presencia de grupos OH y de uno o varios grupos metoxi haría que estas sustancias tuviesen semejanza con diversos tipos de sustancias existentes en la naturaleza que poseen actividades específicas sobre Sistema Nervioso, en las cuales la presencia de grupos metoxi es esencial para cierto tipo de actividad y el aumento de uno o más radicales metoxi parece potenciar la actividad farmacológica.]

Para la síntesis de estos aminoalcoholes se decidió partir de transestilbena por ser esta sustancia fácilmente accesible en forma comercial.

El transestilbena se transforma en bromidrina sustituyendo posteriormente el bromo por la amina correspondiente. Para algunas de las pruebas farmacológicas es necesario contar con una sustancia fácilmente soluble en agua por lo que se prepararon los correspondientes clorhidratos.

Se intentó efectuar la síntesis de la bromidrina a partir del transestilbena, con N-bromosuccinimida y H_2SO_4 en acetona acuosa sin obtener resultados positivos.

La síntesis se hizo empleando dos métodos: utilizando el método de Haus⁵ con N-bromoacetamida, ácido acético y acetato de sodio trihidratado en acetona acuosa, obteniéndose la bromidrina con un rendimiento de 49.3%. Utili³zando el método de Dalton (et al) con N-bromosuccinimida, dimetil sulfóxido y trazas de agua bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura menor de 20°, obteniéndose la bromidrina en 15 min con un rendimiento de 66.46 %. Como puede apreciarse este último método es mucho más conveniente ya que se efectúa en un mínimo de tiempo y con un porcentaje de rendimiento alto.

La síntesis de los aminoalcoholes trató de efectuarse por aminación directa a reflujo del derivado halogenado con una amina por tiempo prolongado sin obtener resultados positivos, por lo que se decidió hacer la aminación a presión elevada utilizando tubos sellados y calentando en un horno de Carius a 120° por 8 hrs. En todos los casos se empleó un gran exceso de amina en una proporción de 1:25. El aislamiento de los productos se llevó a cabo agregando una base para liberar las sales de amonio o amina formadas y eliminando el exceso de amina por evaporación, cristalizando el residuo en el disolvente apropiado.

En la obtención del 1.2 difenil amino etanol (XV) se emplea amoníaco líquido⁸ y NH_4NO_3 ^{6,7} para evitar la formación de aminas secundarias, al evaporar el exceso de amoníaco se separó un sólido blanco, se filtró, se disolvió en la mínima cantidad de etanol y se precipitó adicionando sosa al 10%. El sólido obtenido se cristalizó en etanol-agua obteniéndose un rendimiento de 72.3%.

En la obtención del 1,2 difenil-2-metil amino-etanol (XVI) al evaporar el exceso de metil amina se precipitó un sólido blanco que se cristalizó en etanol obteniéndose un rendimiento de 88 %.

En la obtención del 1,2 difenil-2-dietil amino-etanol (XVII) se eliminó el exceso de dietil amina y no precipitó con la adición de sosa al 10 %, por lo que se hizo una extracción con éter obteniéndose un residuo café oscuro que se decoloró con carbón activado y se filtró a través del gel de sílice G. El producto así obtenido se solidificó en un baño de hielo seco y acetona y se cristalizó en metanol-agua obteniéndose un rendimiento de 50.9 %.

En la obtención del 1,2 difenil-2-N (tetrahydro oxazina) etanol (XVIII) se eliminó el exceso de morfolina por evaporación, se adicionó sosa al 10 % precipitándose un sólido blanco que se recristalizó en etanol-agua obteniéndose un rendimiento de 67 %.

La obtención de los clorhidratos se hizo disolviendo el aminoalcohol en éter etílico anhidro recién destilado pasando una corriente de ácido clorhídrico seco por la solución, salvo en el caso del 1,2 difenil amino etanol que se obtuvo disolviendo en etanol absoluto y adicionando ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose en todos los casos un porcentaje de rendimiento alto.

Los espectros de I.R. y R.M.N. presentan las bandas características para cada caso, con lo que se verificó la obtención de dichos productos.

Las constantes físicas obtenidas en cada caso coinciden con las reportadas en la literatura; salvo en el caso del 1,2-difenil-2-N (tetrahydro oxazina)

etanol (XVIII) que es un compuesto nuevo y fue identificado por sus espectros.

El espectro (No. 5) de I.R. de este compuesto muestra a 3450 cm^{-1} banda ancha correspondiente al OH y a 2800 cm^{-1} una banda correspondiente a los grupos $-\text{CH}_2-$ del morfolil.

El espectro (No. 14) de R.M.N. muestra las siguientes bandas (ppm): a 2.56 una señal múltiple (4H) correspondiente a los grupos $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ del morfolil, a 2.85 una banda ancha que desaparece por intercambio con deuterio correspondiente al grupo OH, a 3.26 una señal doble (1H) $j=5$ cps correspondiente al grupo $-\text{CH}-\underset{\text{N}}{\text{C}}\text{H}-$, a 3.7 una señal triple (4H) $j=4.5$ cps. correspondiente a los grupos $-\text{O}-\text{CH}_2-$ del morfolil, a 5.3 una señal doble (1H) $j=5$ cps correspondiente al grupo $-\text{CH}-\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-$ y a 7.05 una señal múltiple (10H) correspondiente a los grupos CH aromáticos. O

Como puede apreciarse en el caso del grupo $-\text{N}-\text{CH}_2-$ a 2.56 se observa una señal múltiple debido a la interacción con el núcleo bencénico.

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Se realizó una prueba farmacológica inicial para saber que tipo de actividad presentan estos compuestos, dicha prueba se llevó a cabo en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. En un experimento para probar actividad analgésica, se llegó a la conclusión de que las sustancias: 1,2 difenil-2-amino etanol (XV), 1,2 difenil-2-metil amino etanol (XVI) y 1,2 difenil-2 dietil amino etanol (XVII) tienen actividad analgésica igual o superior a la de aspirina. El 1,2 difenil-2-N - - (tetrahidro oxazina) etanol (XVIII) no presentó actividad analgésica.

V . CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se sintetizaron los siguientes productos:

(±) ^{4,4'}eritro-2-amino-1,2 difenil etanol. (XV)

(±) ^{4,4'}eritro-2-metil amino-1,2-difenil etanol. (XVI)

(±) ^{4,4'}eritro-2-dietil amino-1,2-difenil etanol. (XVII)

(±) ^{4,4'}eritro-2-N(tetrahidro oxazina)-1,2 difenil etanol. (XVIII)

Clorhidrato (±) ^{4,4'}eritro-2-amino-1,2-difenil etanol.

Clorhidrato (±) ^{4,4'}eritro-2-metil amino-1,2-difenil etanol.

Clorhidrato (±) ^{4,4'}eritro-2-dietil amino-1,2-difenil etanol.

Clorhidrato (±) ^{4,4'}eritro-2-N(tetrahidro oxazina)-1,2 difenil etanol.

En el caso del (±) ^{4,4'}eritro-2-N(tetrahidro oxazina)-1,2-difenil etanol, por tratarse de un producto nuevo, se identificó su estructura química por sus espectros de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear.

Se realizó un estudio farmacológico inicial encontrándose que el (±) ^{4,4'}eritro-2-amino-1,2 difenil etanol (XV) y (±) eritro-2-metil amino-1,2 difenil etanol (XVI), tienen actividad analgésica superior a la de aspirina.

VI. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Euler, U.S. von; C.C. Thomas. Noradrenaline. Springfield, Ill. (1956).
- 2.- Falck, B. and A. Torp. Med Exp. 5, 429(1961).
- 3.- Dalton, D.R., J.B. Hendrickson and D. Jones. Chem. Comm., 17, 591-2 (1966).
- 4.- Shriner, R.L., R.C. Fuson y D.Y. Curtin. Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos, Ed. Limusa-Wiley, S.A., México(1966).
- 5.- House, H.O. J.Am.Chem.Soc., 77, 3070-5 (1955)
- 6.- Shatenshtein, A.I. (et al) J.A.Chem.Soc., 59, 432 (1937).
- 7.- Fellingner, L.L. and L.F. Audrieth. J.Am.Chem.Soc., 60, 579 (1938).
- 8.- Westphal, O. und D. Jerchel. Ber. 73, 1002-11 (1940)
- 9.- Nakazaki, M. Bull.Che.Soc.Japan., 36(9), 1206 (1963).
- 10.- Weijlard, J. (et al) J.Am.Chem.Soc., 73, 1217 (1951).
- 11.- Kita, A.S. and F. Keil. Ber 62B, 1142-51 (1929).
- 12.- Lutz, R.E., J.A. Freek and R.S. Murphey. J.Am.Chem.Soc., 70, 2015-23 (1948).
- 13.- Cope, A.C., P.A. Trumbull and E.R. Trumbull. J.Am.Chem.Soc., 80, 2844-9 (1958).
- 14.- Wheatley, W.B., W.E. Fitzgibbon and L.C. Cheney. J.Org.Che., 18, 1564-71 (1963).
- 15.- Barkley, L.B. (et al) J.Am.Chem.Soc., 76, 5017-19 (1954).