

2  
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

**"EVALUACION DE LA SINTESIS DE LIDOCAINA"**



EXAMEN PROFESIONAL  
FAC. DE QUIMICA

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**Q U I M I C O**  
**P R E S E N T A :**  
**PERLA AGUIRRE LAGUNES**

Asesor de la Tesis: M. en C. Eduardo Marambio D.



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. ANTECEDENTES
- III. DISCUSION Y RESULTADOS
- IV. PARTE EXPERIMENTAL
- V. CONCLUSIONES
- VI. BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

Al inicio de la década de los '80 México se ha visto envuelto en una serie de problemas económicos que a su vez han originado una gran falta de disponibilidad de moneda extranjera, necesaria para efectuar importaciones de materia prima fundamentales para el aparato productivo nacional.

La industria Farmacéutica es una de las más sensibles a este problema, debido a que un gran número de principios activos utilizados en productos farmacéuticos son importados.

El factor económico y la dependencia del exterior ha llevado al gobierno a insistir en el desarrollo de tecnología nacional en esta área.

Por ser la Industria Química Farmacéutica importante desde el punto de vista social y manejar volúmenes reducidos de productos de alto precio (alta densidad económica), desde 1979 se inicia, por parte del Gobierno Federal, una política de fomento y regulación de la industria farmacéutica e impulsar la producción de fármacos y brindar apoyos financieros y tecnológicos a la industria nacional, dando especial énfasis a los siguientes aspectos:

- Fortalecer la independencia económica del país, incrementando la producción nacional de materias primas.
- Establecer una sólida estructura tecnológica propia.
- En medicamentos satisfacer con fabricación nacional un mínimo del 83% del mercado.
- Incrementar el índice de integración nacional en la pro-

ducción de principios activos e intermediarios, de tal forma que se fabrique en México un mínimo del 60% de los requerimientos para la elaboración de medicamentos.

Un hecho concreto, es la formación a mediados de 1978, de un centro de investigación farmacéutica (CEMIFAR) con coparticipación estatal y de varias empresas.

La posición dominante de las empresas farmoquímicas en México se debe a su capacidad innovadora, resultado de la fuerte inversión en investigación y a la absorción de personal capacitado.

En relación con el personal ocupado, la industria farmacéutica ha mantenido el 30% del total de la industria química. Valores de 1975 indican que de 38 000 personas el 11% se dedican a la fabricación de materias primas y el 85% a la formulación, preparación y venta de medicamentos.

En México la importancia de la industria química farmacéutica se ha venido reduciendo con respecto al total de la industria química si se juzga por el valor de la producción, como se observa en la siguiente tabla I:

TABLA I

	<u>IND QUIMICA</u>	<u>NIVEL DE INTEGRACION</u>
	PRODUCCION TOTAL	MATERIAS PRIMAS DE
	FARMACEUTICA	IND. FARMACEUTICA
1950	30%	-----
1970	-----	1.7%
1975	20%	1.9%

Aunque se observa un valor bajo en el nivel de integración, éste no es malo, si se considera que con un 3% se habrá sustituido la mayor parte de las materias primas que se importan.

En los últimos años se tiene un avance importante en la sustitución de materias primas importantes, como se observa a continuación

	CONSUMO DE MATERIAS PRIMAS (MILLONES DE PESOS)	PRODUCCION EN EL PAIS (%)
1970	1548	59
1975	2628	66

En el estudio más documentado que se ha publicado hasta ahora sobre esta industria en México <sup>(1)</sup>, se dice que en 1976 había 144 empresas farmacéuticas con capital extranjero y que tenían 85% del mercado. Sin embargo, esta situación no sólo se observa en México sino que prevalece en la mayoría de los países en vías de desarrollo e incluso se da en países industrializados. Algunos datos se presentan a continuación:

<u>PAIS</u>	<u>CAPITAL</u> EMPRESAS TRANSNACIONALES
HOLANDA	90%
BELGICA	90%
INGLATERRA	73%
MEXICO	85%

La interpretación a este hecho es que ningún país puede cubrir con sus propias empresas el 100% de sus necesidades de productos químico-farmacéuticos y medicinas; debido principalmente a la enorme variedad de productos y a un cierto grado de especialización de las empresas en determinados grupos.

Las empresas extranjeras más grandes que operan en esta industria en México se establecieron de 1930 a 1950. Datos de 1977 (cuadro I) muestran el capital social de las 39 empresas que de acuerdo con la ANIQ <sup>(2)</sup> producen las principales materias primas químico-farmacéuticas. Cabe señalar que el capital y participación de las empresas transnacionales es muy superior, pero también hay que reconocer que las empresas nacionales son recientes con menos de 20 años de experiencia la mayoría, por lo que su participación en el futuro podría aumentar. Si se analiza la distribución geográfica de las empresas farmacéuticas, a la fecha en el D.F. y Edo. de México se concentra el 81% de los establecimientos de esta industria, que absorbieron 90% del personal y generaron 93% del valor de la producción.

#### CUADRO I

México: empresas que elaboran materias primas en la

Industria químicofarmacéutica, 1977

Razón social y productos principales	Año de consti-	CAPITAL SOCIAL <sup>a</sup>
TOTAL NACIONAL (39 firmas)		1 162.7
Fabricantes de antibióticos (14)		
Productos Ceden Richter (América). S.A.*	1934	30.0
(ampicilinas y cefalosporinas)		



Abbot lab. de México, S.A. *	1934	30.0
(eritromicinas)		
Pfizer, S.A. de C.V. *	1951	55.0
(tetraciclinas)		
Upjohn S.A. de C.V. *	1955	10.7
(lincomicina)		
Química Hoechst de México, S.A. *	1957	75.0
(tetraciclinas)		
Cyanamid de México, S.A. de C.V.*	1958	75.0
(tetraciclinas)		
Signa, S.A.	1961	8.5
(ampicilinas y cloranfenicoles)		
Termic, S.A.	1968	30.0
(ampicilinas, tetraciclina, cefalosporina, eritromicina)		
Fermentaciones y Síntesis, S.A.	1969	6.3
(ampicilina, cloranfenicol)		
Quinonas de México S.A.	1970	7.0
(ampicilinas)		
Productos Químicos Finos, S.A.	1970	6.0
(cloranfenicoles)		
Kemica Industrial, S.A.	1971	2.0
(ampicilinas y cloranfenicoles)		

Orsaba, S.A. de C.V. (ampicilinas)	1972	17.0
Sinbiotik, S.A. (cloranfenicoles)	1975	*
<b>Fabricantes de Hormonas</b>		
Syntex, S.A.	1943	100.0
Searle de México, S.A. de C.V.	1955	34.0
Beneficiadora e Industrializadora, S.A. de C.V.	1952	30.0
Steromex, S.A.	1954	27.5
Productos Químicos Naturales PROQUINA	1963	50.0
Diosynth, S.A. de C.V.	....	12.7
Instituto Bioterápico Mexicano	....	...
<b>Antibióticos y Analgésicos</b>		
Ciba-Geigy Mexicana, S.A.*	1944	345.0
Dow Química Mexicana, S.A.*	1959	38.3
Blordia Mexicana, S.A.*	1961	26.5
Polaquimia, S.A.	1955	15.5
Salicilatos de México	1952	8.9
Syntorgan, S.A.	1955	0.6
Teoquim, S.A.	1957	3.0
<b>Sociedad Mexicana de Química Industrial</b>		
Baquim, S.A.	1969	17.5
Aromáticos Petroquímicos, S. de R.L.	1970	6.0
Interquim, S. A.	1971	2.0

Productos Corso, S.A.	...	...
Bey-Mol, S.A de C.V.	...	10.5

---

a. Millones de pesos

\* Laboratorios con inversión mayoritaria o totalmente extranjera

Se trata de los 12 laboratorios más grandes con un capital social de 839 millones de pesos. 72.2% del total.

Fuente: ANIQ. Directorio de Empresas.

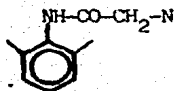
Algunas instituciones de enseñanza e investigación, entre ellas la UNAM, han tomado como propias las inquietudes que plantean las nuevas necesidades del país, en especial a la investigación aplicada para adaptar y desarrollar tecnología en el área farmacéutica.

Este trabajo tiene por objeto adaptar la tecnología para la fabricación de Lidocaina base, considerando la disponibilidad de materias primas y equipo en el mercado mexicano.

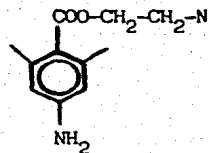
**ANTECEDENTES**

La Lidocaína<sup>(4)</sup>: 2(dietilamino-N-(2,6-dimetil-fenil)-acetamida (I) es un compuesto de fórmula general  $C_{14}H_{22}N_2O$  y de fórmula estructural:

LIDOCAINA



PROCAINA



La Lidocaína es un anestésico local y antiaritmico que se aplica en forma de inyectables, ungüento, por rocío, etc. Sustituye a la procaína, compuesto inestable en el organismo cuya toxicidad sobre el Sistema Nervioso Central, lo hace inconveniente, al contrario de la Lidocaína que es un compuesto que posee un grupo amida, haciéndolo estable y menos tóxico.<sup>(5)</sup>

En nuestro país, este producto tiene una alta demanda, ya que en 1981 el IMSS consumió 1,153 Kg, lo que causó un gasto de 31,609,150.25 millones de pesos y en 1982 fueron 987 Kg con un gasto de 14,040,399.95 millones de pesos.<sup>(3)</sup> Otro consumidor importante es el ISSSTE que consume alrededor del 20% de la cantidad del IMSS.

El IMCE (Instituto Mexicano de Comercio Exterior) informa que en 1981 se importaron 9,845 Kg (\$8,237,495 MN), en 1982 se importaron 8,548 Kg (\$17,684,172 MN) y en 1984 (hasta junio) se importaron 6,423 Kg (\$27,779,946).<sup>(3)</sup> Otros datos se observan en la tabla I:

TABLA I

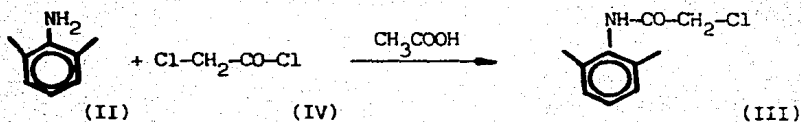
DATOS DE IMPORTACION DE LA LIDOCAINA

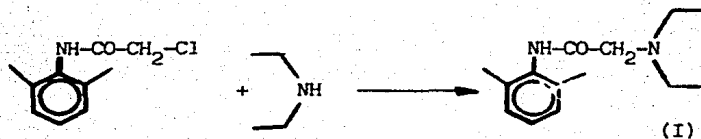
AÑO	TONELADAS	PRECIO (PESOS)
1974	4.260	832,212.00
1975	0.455	195,081.00
1976	4.845	933.807.00
1977	4.270	1'328,186.00
1978	2.951	1'577.970.00
1979	7.505	6'350,135.00
1980	7.166	7'317,087.00
1981	9.845	8'237,495.00
1982	8.548	17'684,172.00
1983	7.162	24'877,633.00
1984*	6.423	27'779,946.00

\* hasta junio de 1984.

FUENTE IMCE.

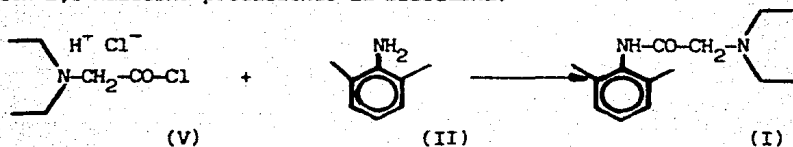
La revisión bibliográfica de la síntesis de la Lidocaína, señala que en 1944, Logfren y Lundqvist informan la primera síntesis; quienes emplearon 2,6-xilidina<sup>(II)</sup> y cloruro de cloroacetilo<sup>(IV)</sup> en ácido acético, para producir la 2,6-cloroacetil-xilidida<sup>(III)</sup> la cual con dietilamina en benceno da Lidocaína.





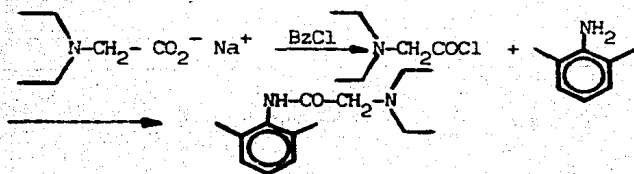
ESQUEMA 1

En 1954 Easson y Self<sup>(8)</sup> utilizaron como materia prima clorhidrato del cloruro de dietilamino acetilo y lo hicieron reaccionar con 2,6-xilidina produciendo la Lidocaína.



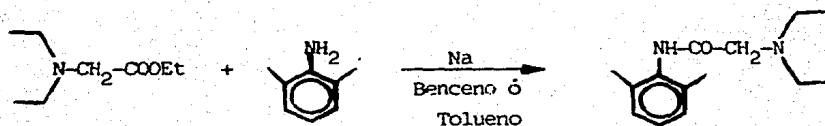
ESQUEMA 2

Un trabajo contemporáneo al anterior fue el de Kongsted<sup>(9)</sup> — hizo reaccionar dietilaminoacetato de sodio suspendido en tricloroetileno con cloruro de benzoilo para obtener el cloruro de dietilaminoacetilo que reacciona con la 2,6-xilidina para dar el producto deseado.



ESQUEMA 3

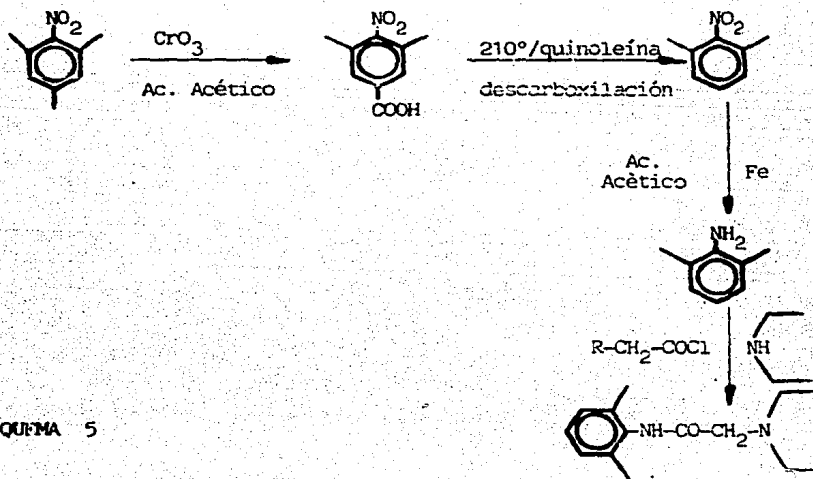
En 1956 Hardie y Stern<sup>(10)</sup>, utilizaron dietilaminoacetato de etilo, 2,6-xilidina y sodio metálico en benceno o tolueno como disolvente para obtener la Lidocaína.



ESQUEMA 4

En 1959 se informa que los autores Kudryashova y Khromov Borisov<sup>(11)</sup> obtuvieron la Lidocaína.

En 1960 Zhuravlev y Nikolaev<sup>(12)</sup>, obtuvieron la Lidocaína partiendo de nitromesitileno y oxidándolo con  $\text{CrO}_3$  en ácido acético para dar el 2,6-dimetilnitrobenzoico, que por descarboxilación a  $210^\circ\text{C}$  en quinoleína con  $\text{Cu}$  y  $\text{Cu-Cr}$  como catalizador produce 2,6-dimetilnitrobenzoceno, el cual con  $\text{Fe}$  y ácido acético acuoso dá 2,6-dimetil-anilina, ésta al hacerla reaccionar con cloroacetil derivados y  $\text{Et}_2\text{NH}$  en tolueno dá Lidocaína con un 85% de rendimiento.



ESQUEMA 5



En la literatura revisada no se encontró otra síntesis después del año 1960.

En el análisis de las posibles rutas sintéticas a desarrollar experimentalmente, se observó que la 2,6-xilidina y la dietilamina son compuestos accesibles en el mercado internacional, en cambio el cloruro de cloroacetilo es de mercado limitado, y su manejo y transporte no es fácil; por lo que se estimó necesaria hacer la revisión bibliográfica para la síntesis de este producto y considerar su potencial preparación.

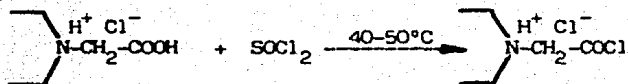
En la literatura se encontró que el cloruro de cloroacetilo se ha obtenido de las siguientes formas:

A partir de:

- a) CH<sub>3</sub>COOH.- con Cl<sub>2</sub>/S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub> (29), (32), (33), (35); SOCl<sub>2</sub> con catalizador de Me<sub>2</sub>NCOC1 a 85-95° (46).
- b) ClCH<sub>2</sub>COOH.- con SOCl<sub>2</sub> (13), (24); FeCl<sub>3</sub> (25); Cl<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>H. - H<sub>2</sub>O, AcOH, PdCl<sub>2</sub> y corriente de COCl (30); SCl<sub>2</sub> y DMF a 50° (36); ClHC=CCl<sub>2</sub> con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (41); SOCl<sub>2</sub> en carboraffin Z (50) CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> y PCl<sub>5</sub> a 100° (51).
- c) Cetena.- Con Cl<sub>2</sub> gas (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23); Cl<sub>2</sub> en carbonato de etileno (39), (40), (43); SOCl<sub>2</sub> en AcOMe (44); Cl<sub>2</sub> y MeO<sub>2</sub>CP(O)(OEt)<sub>2</sub> (47).
- d) ClCH<sub>2</sub>CHO.- por cloración fotoquímica (26), (37), (38).
- e) Cloruro de vinilo (31), (34).
- f) Tricloroetileno.- oxidación radioquímica (42); hidratación en presencia de FeCl<sub>3</sub> (49).

- g)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con CO y  $\text{AlCl}_3$  (900 atm y a  $150^\circ$  y  $200^\circ$ ) (15), (16); oxidación con  $\text{O}_2$  (14).
- h)  $\text{R-COOH}$ .- con  $\text{SOCl}_2$  en presencia de  $\text{Me}_2\text{NCONMe}_2$  o  $\text{Bu}_3\text{P}$  (45), (48); con  $\text{RPCl}_4\text{-AlCl}_3$  en presencia de  $\text{KCl}$  a  $120^\circ\text{-}130^\circ$  (28).
- i) Cloruro de acetilo.- cloración en presencia de  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  (52).

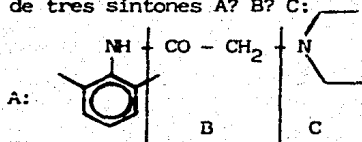
El clorhidrato del cloruro del dietilaminoacetilo, que también se necesita en esta síntesis se encontró que se sintetiza siguiendo las indicaciones de Self, A.D.H. y Easson, A.P.T. (53) a partir de  $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{COOH}\cdot\text{HCl}$  y  $\text{SOCl}_2$  a una temperatura entre  $40\text{-}50^\circ\text{C}$ .



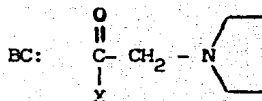
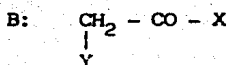
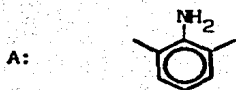
ESQUEMA 6

## DISCUSION Y RESULTADOS

De acuerdo a los antecedentes y efectuando un esquema retrosintético puede señalarse que la síntesis de la Lidocaína se puede efectuar a partir de tres sintones A? B? C:

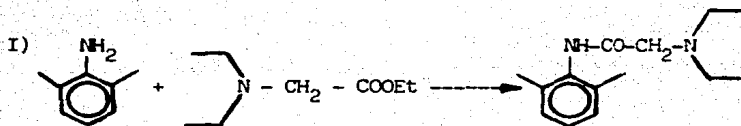


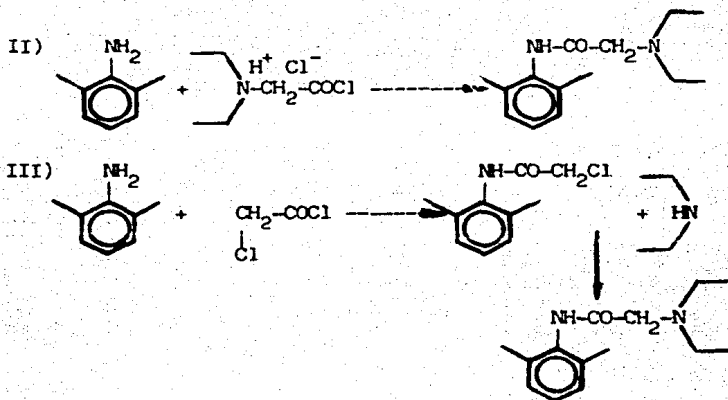
Estos tendrán la estructura general:



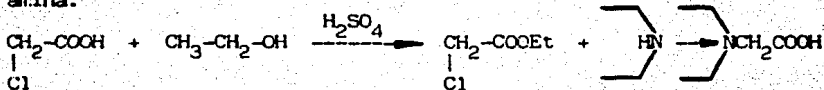
Al analizar este esquema se observa que el sintón B y/o BC - son las estructuras claves de las síntesis, ya que la 2,6-xilidina y la dietilamina son estructuras básicas.

Tomando en consideración la disponibilidad y/o preparación de intermedios, se seleccionaron las siguientes rutas para ensayar en el laboratorio:

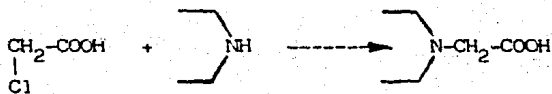




RUTA I) Para la reacción es necesario preparar previamente el dietilaminoacetato de etilo, al no tener referencias accesibles sobre su obtención, se hizo un análisis estructural, el cual señaló la posibilidad de obtenerlo haciendo reaccionar el ácido cloroacético — con dietilamina y el aminoácido resultante se esterifica con etanol en presencia de  $H_2SO_4$ . También puede prepararse a partir del ácido cloroacético esterificándolo con etanol para obtener el cloroacetato de etilo<sup>(6)</sup>, el que posteriormente se hace reaccionar con dietilamina.

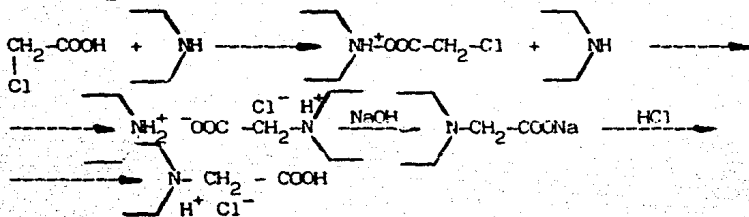


ESQUEMA 7



ESQUEMA 8

Se observó que el método señalado en el esquema 7 presentaba ventajas, ya que cuando se hace reaccionar el ácido cloroacético — con dos equivalentes de dietilamina queda el aminoácido en forma de sal de amonio y es necesario para su purificación agregar primero — NaOH, destilar la amina y posteriormente agregar HCl para formar el clorhidrato del aminoácido, necesario para la reacción siguiente — (con SOCl<sub>2</sub>). Como se observa en el esquema siguiente:



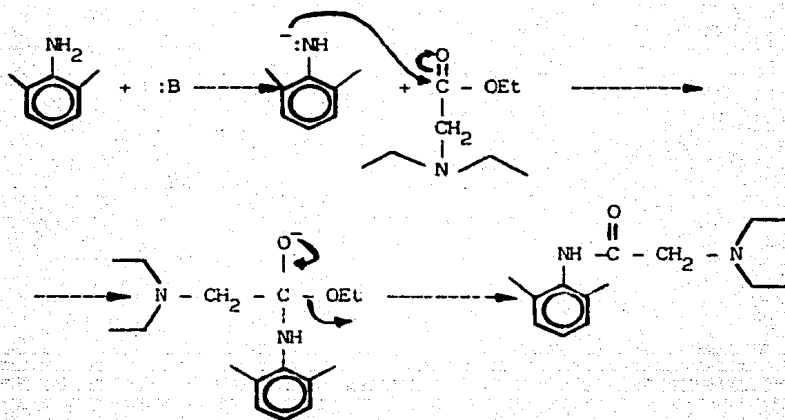
ESQUEMA 9

En cambio, la esterificación del ácido procede con un alto — rendimiento y el producto puede purificarse por destilación simple. El ataque con dietilamina al éster formado es regioespecífica, ya — que un estudio en cromatografía líquida de alta presión, no se ob— servó subproductos, además es fácilmente purificable por destila— ción a presión reducida.



ESQUEMA 10

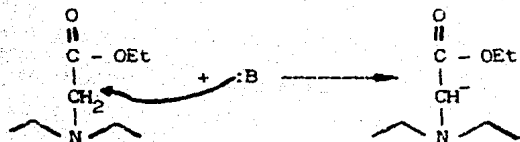
El producto obtenido se caracterizó por IR y RMP y se hizo reaccionar con 2,6-xilidina en presencia de una base fuerte como se observa a continuación:



ESQUEMA 11

Se utilizaron dos especies que podrían efectuar la reacción: el sodio metálico y la sodamida, esta reacción tiene el inconveniente que produce reacciones secundarias, ya que las especies básicas pueden reaccionar con los hidrógenos del dietilaminoacetato de etilo produciendo un anión que atacará de igual forma a la función éster. A esta causa se le atribuyó el bajo rendimiento del producto

deseado, cuando la reacción se efectúa en ausencia de disolvente, cuando éste está presente el rendimiento es ligeramente superior.



ESQUEMA 12

RUTA II) En esta ruta se necesita preparar el cloruro de cloroacetilo, el cual se sintetizó a partir del ácido cloroacético y como agentes clorantes el cloruro de benzoilo, cloruro de tionilo y cloruro de p-toluensulfonilo, con este último se obtuvieron mejores resultados ya que el rendimiento es muy parecido al del cloruro de benzoilo y tiene la ventaja de que es más barato y de fácil acceso en el mercado mexicano.

Con el cloruro de tionilo no se obtuvieron resultados positivos ya que en condiciones suaves la reacción no procede y en condiciones de reflujo existe la competencia en la cloración del metileno.

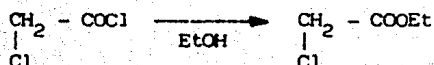
El cloruro de cloroacetilo obtenido se hace reaccionar con la 2,6-xilidina para formar la 2,6-cloroacetilxilidida; para esta reacción se varía las concentraciones en ácido acético glacial y de la 2,6-xilidina, se probó también cambio de disolvente, es decir, en lugar de ácido acético glacial se usó etanol; y sin disolvente.



TABLA III

2,6-Xilidina (moles)	Cloruro de Cloroacetilo (moles)	Disolvente	Relación Amina:Ac. Acético	Rendi- miento
1	1.0	sin		42%
1	1.0	Ac. acético	1:4	38%
1	1.0	"	1:6	48%
1	1.5	"	1:6	46%
1	1.0	etanol		43%

Bajo estas variables (como se observa en la tabla III) los mejores resultados se dan cuando el disolvente es el ácido acético — glacial debido a que el etanol compite con el cloruro de cloroacetilo para dar el  $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ .



ESQUEMA 13

Debe considerarse además que el producto resultante se obtiene de color café oscuro, lo que requiere de una purificación posterior, incrementando las operaciones, lo que también incide en una disminución de rendimiento.

La literatura informa que se usa acetato de sodio en solución para precipitar la 2,6-cloroacetilxilidida con la finalidad de tener un sistema tampón; debido al alto costo de este producto se en-

sayo la precipitación con salmuera con grandes ventajas de rendimiento y costo.

Otra ventaja en esta ruta es que al hacerla reaccionar la dietilamina con la 2,6-cloroacetilxilidida para formar la Lidocaína, se obtiene el clorhidrato de la dietilamina que es sólido e insoluble en tolueno, lo que permite separarlo por filtración, posteriormente se recupera agregándole NaOH y separando fases; en el tolueno queda la Lidocaína y al evaporar el disolvente queda listo para ser destilado a presión reducida.

Se pensó que al hacer reaccionar la 2,6-cloroacetilxilidida con una mol de dietilamina podría obtenerse el clorhidrato de la Lidocaína, ya que ésta tiene una función amina terciaria que sería más básica que la dietilamina. Experimentalmente se encontró que había una competencia, quedando principalmente Lidocaína base y precipitaba el clorhidrato de la dietilamina.

RUTA III) En este método se necesita sintetizar el clorhidrato del dietilaminoacetilo, que se obtiene a partir del ácido dietilaminoacético que a su vez se sintetizó a partir del ácido cloroacético o decloroacetato de sodio y dietilamina. (ver Ruta I).

El producto obtenido presenta una coloración café claro característico de los dietilaminoalquil derivados cuando se someten a medicos ácidos debido a procesos de descomposición, los productos así obtenidos son difíciles de purificar, haciendo que por aumento de operaciones unitarias se prefiera otro método.

Después de haber obtenido el clorhidrato del cloruro de dietilaminoacetilo según Easson y Self (esquema 6), se procedió a hacerlo reaccionar con la 2,6-xilitina dando como resultado la Lidocaína con un 40% de rendimiento.

A la Lidocaína obtenida se le efectuaron las pruebas para considerarlo aceptable grado USP:

- Descripción.-** Polvo cristalino, blanco, inodoro, sabor ligeramente amargo con sensación posterior de entumecimiento.
- Solubilidad.-** Muy soluble en agua y en alcohol; soluble en cloroforno, insoluble en éter.
- Identidad.-** Disolver aproximadamente 300 mg en 5 a 10 ml de agua en un embudo de separación, se adiciona 4 ml de hidróxido de amonio 6N, y se extrae con 4 porciones de cloroformo de 15 ml cada una, los extractos clorofórmicos reunidos se evaporan con ayuda de corriente de aire caliente y el residuo se seca al vacío sobre sílica gel durante 24 horas; el precipitado cristalino obtenido, funde entre 66° y 69° y da positivo a la identificación de la monografía de Lidocaína. Las soluciones acuosas de Lidocaína dan positivas las reacciones para cloruros.
- Temperatura de Fusión.-** Entre 74° y 79°
- Residuo de Ignición.-** No más del 0.1%

**Sulfatos.-** Se disuelven 200 mg en 20 ml de agua, se adiciona 2 ml de ácido clorhídrico 3N, se mezcla y se divide en dos partes. A una de ellas se le agrega 1 ml de cloruro de bario; no produce turbidez en presencia de la porción restante de la solución.

**Metales Pesados.-** Se disuelve 200 mg en 20 ml de agua, se adiciona 2 ml de ácido clorhídrico 3N, se mezcla y se satura la solución con ácido sulfhídrico: no aparece coloración ó precipitado.

**Valoración.-** Se disuelve aproximadamente 700 mg de la muestra en 50 ml de ácido acético glacial, se adiciona 10 ml de acetato de mercurio T.S. y dos gotas de cristal violeta S.R., se titula inmediatamente con ácido perclórico 0.1N T.S. y da un verde esmeralda como punto final y se hace un blanco con ácido perclórico 0.1N.

## PARTE EXPERIMENTAL

En el desarrollo del trabajo experimental, los cursos de las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina, usando como adsorbente Silica GEL GF<sub>254</sub> (Merck) y como reveladores vapores de yodo y luz ultravioleta, (lámpara de U.V.S.L. -25).

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns, y se informan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro Perkin Elmer 599B y fueron determinados en película sobre un cristal de KBr para líquidos y en pastilla de KBr para sólidos. Las frecuencias se especifican en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia magnética (rpm) fueron determinados en un espectrómetro Varian EM 390 de 90 MHz usando como referencia interna tetrametilsilano y como disolventes cloroformo deuterado y/o DMSO deuterado, el desplazamiento químico ( $\delta$ ), se expresa en ppm.

#### OBTENCION DEL CLORURO DE CLOROACETILO

a) En un matraz redondo de 100 ml, se colocan 35 ml de cloruro de benzoilo y 28 g de ácido cloroacético, se agita a temperatura ambiente por una hora y al terminar se efectúa una destilación simple, recogiéndose la fracción de 65° a 100°C.

Rendimiento: 50%

b) En un matraz redondo de 100 ml, se colocan 10 g de ácido cloroacético y 30 ml de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , se adapta un refrigerante en posición de reflujo, se calienta durante 1 a 24 hrs; al término de las cuales se adapta ahora un aparato de destilación y se obtiene 1.3 ml de un producto que destila entre 70° y 90°C.

Rendimiento: 20%

c) En un matraz redondo de 100 ml, se colocan 10 g de ácido cloroacético y 20.17 g de cloruro de p-toluensulfonilo, se agita a temperatura ambiente por una hora y al terminar se efectúa una destilación simple, recogiéndose la fracción que destila entre 65°-100° C.

Rendimiento: 57%

#### OBTENCION DEL CLOROACETATO DE ETILO

En un matraz redondo de 1000 ml se colocan 500 g de ácido cloroacético en benceno, 316 g de etanol y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, se adapta un aparato de Deans-Starck para eliminar humedad y se deja durante 36 hrs., se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$ .

Se destila y se recoge la fracción que tiene punto de ebullición

ción de 142°C/751 mm Hg.

RMP: 1

#### OBTENCION DEL DIETILAMINOACETATO DE ETILO

a) En un matraz redondo de 100 ml se colocan 7.21 g de ácido cloroacético en 30 ml de agua se calienta a reflujo y se adicionan 11.1 g (15.7 ml) de dietilamina, se mantiene el calentamiento por 2 hrs, y al terminar se agregan 5 g de NaOH (10 ml de una solución al 50% p/V), se destila el exceso de dietilamina (alrededor de 7 - ml) se enfría, se acidifica con HCl concentrado hasta pH= 1, se evapora el agua a sequedad, el residuo obtenido se extrae con etanol, se filtra y el líquido se transfiere a un matraz de 250 ml y se agregan 1.5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 120 ml de benceno, se adapta una trampa para recibir agua (Deans-Starck) y se calienta hasta que no exista separación de fases (± 24 hrs). Se enfría la solución bencénica, se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% hasta que no haya efervescencia, se lava con agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, quedando un residuo que se destila a presión reducida, recogién dose a 70°-75°C (15<sup>±</sup> 3 mm Hg) 2.8 g del producto deseado.

Rendimiento: 50%

b) En un matraz redondo de 250 ml se colocan 100 ml de cloroacetato de etilo, se disuelve en tolueno, se adiciona 166.25 ml de la dietilamina y se pone en baño de hielo, cuando se termina la adición se calienta a reflujo. Se filtra el clorhidrato de la die-



tilamina. Se destila a presión reducida y se obtienen 111.8 g.

Rendimiento : 74.4%

p.eb.: 40-42°C ( $5 \pm 2$  mm Hg)

IR: 1

R<sub>F</sub>: 2

#### OBTENCION DEL CLORHIDRATO DEL CLORURO DE DIETILAMINOACETILO

En un matraz redondo de 250 ml de dos bocas se colocan 15 g de ácido cloroacético, 22 g de dietilamina, 100 ml de agua y 13.4g de NaHCO<sub>3</sub> sólido, al terminar la adición se calienta hasta 60°C y se comienza a adicionar HCl concentrado hasta pH= 1, a continuación se evapora a sequedad a presión reducida, al residuo se agregan — dos porciones de 50 ml cada una de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra y una vez evaporado el disolvente se obtiene 16.5 g de un semisólido (bajo p.f. <30°C).

Rendimiento: 62%

#### OBTENCION DE LA 2,6-CLOROACETILXILIDIDA

a) En un matraz redondo de 250 ml se colocan 30 g de 2,6-xilidida y 120 ml de ácido acético glacial, la mezcla se enfría a 7-10° con un baño de agua fría, se adapta un embudo de adición con — rama lateral para compensación de presión, trampa de humedad y se agregan lentamente 26.4 g (18.6 ml, d=1.420) de cloruro de cloro— acetilo, la reacción se agita por dos horas, al término de las cuales se agregan 200 ml de una solución saturada de sal y se deja agitando durante media hora más. Se filtra el precipitado formado,

se lava con agua fría, se seca y se determina punto de fusión.

p.f.: 144-146°C

Rendimiento: 72%

b) En un matraz redondo de 50 ml se colocan 5 g de 2,6-xilidina, 30 ml de etanol y la mezcla se enfría entre 7-10°C, se le adiciona lentamente por medio de un embudo de adición con rama lateral para compensación de presión y trampa de humedad, 4.4 g de cloruro de cloroacetilo, cuidando que la temperatura no pase del intervalo marcado. Al final de la adición se deja reaccionando por dos horas, se le agrega 25 ml de una solución saturada de sal y se deja agitando durante una media hora más. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua fría, se seca y se determina punto de fusión.

p.f.: 144-146°C

Rendimiento: 42%

IR: 2

RMP: 3

#### OBTENCION DE LIDOCAINA

1) En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 13.1 g de dietilamino acetato de etilo con 10 g de 2,6-xilidina y 30.1 ml de tolueno como disolvente, se calienta a ebullición se adiciona poco a poco el sodio metálico y se deja reaccionar por dos horas. Se enfría se agrega etanol frío, se extrae con tolueno y se destila a presión reducida, se obtiene la Lidocaína a una temperatura de 160°C a  $5 \pm 2$  mm Hg.

Rendimiento: 42%

II) Siguiendo la técnica anterior se utilizó 13 g de dietilaminoacetato de etilo, 10 g de 2,6 xilidina y 3.5 g de sodamida, la cual fue adicionada lentamente; la reacción se calentó a 80°C, durante una hora, se enfría y se destila a presión reducida a una temperatura de 160°C a  $5 \pm 2$  mm Hg.

Rendimiento: 83%

III) Se colocan en un matraz redondo de 100 ml; 15.3 g del clorhidrato de cloruro de dietilaminoacetilo con 10 g de la 2,6-xilidina en tolueno, la mezcla se agita y se deja reaccionar por 20 min.; se separan las fases, se lavan, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se destila a presión reducida a 160°C a  $5 \pm 2$  mm Hg.

Rendimiento: 40%

IV) En un matraz redondo de una boca de 250 ml se colocan 30g de 2,6-cloroacetilxilidida, 160 ml de tolueno seco y 58 ml de dietilamina. La mezcla se calienta a reflujo por 5 horas, al término de las cuales precipita el clorhidrato de la dietilamina. La mezcla se enfría, se filtra y al filtrado se le evapora el disolvente en el rotavapor y se destila a presión reducida, recogiendo la Lidocaina a una temperatura de 159-161°C a  $5 \pm 2$  mm Hg.

p.f.: 66-69°C

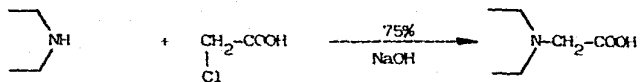
IR: 3

RMP: 4

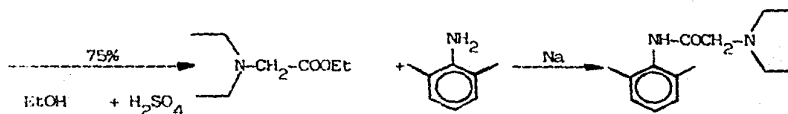
ANALISIS ECONOMICO

PRELIMINAR

RUTA I



PM (g/mol)	73	94.5	40	131
REQUERIMIENTO (g)	1176.1	1523	644.5	1583
COSTO (\$)	1576.8	1959.14	96.67	3632.61

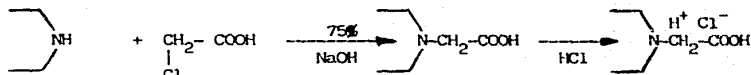


PM (g/mol)	46	98	159	121	23	234
REQUERIMIENTO (g)	1111.7	198	1441	1101.7	423.7	1000
COSTO (\$)	211.22	11.08	3854.91	11066.57	4130.60	19052.2

El costo de la Lidocaína considerando los rendimientos de las reacciones sería de \$ 19052.2 por kilogramo en esta ruta.

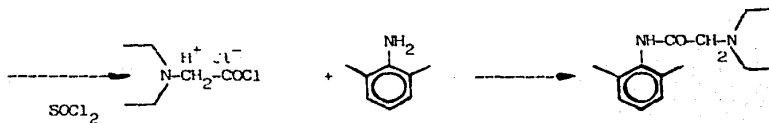
(37)

RUTA II



PM (g/mol)	73	94.5	40	131	36.5	167.5
REQUERIMIENTO (g)	952	1232.3	521.6	1281.9	315.0	1639.13
COSTO (\$)	1276.3	1585.0	78.24	2939.78	12.6	2952.38

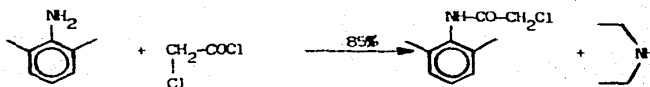
(8C)



PM (g/mol)	119	186	121	234
REQUERIMIENTO (g)	1631	1603.8	679.2	1000
COSTO (\$)	3176.37	6128.75	6822.56	12951.31

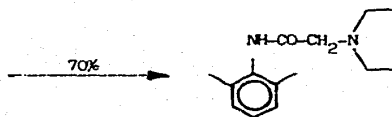
El costo por kilogramo de Lidocaina seria de \$ 12951.31

RU TA III



PM (g/mol)	121	113	197.5	73
REQUERIMIENTO (g)	738.7	1167	1205.7	445.7
COSTO (\$)	7420.24	7535.90	14956.14	597.54

(86)

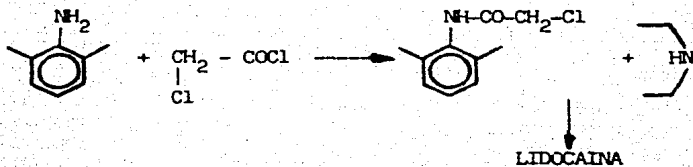


PM (g/mol)	234
REQUERIMIENTO (g)	1000
COSTO (\$)	15553.08

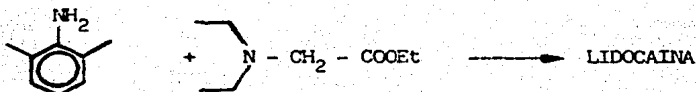
El costo de Lidocaina por esta ruta seria de aproximadamente \$ 15553.08 por kilogramo.

De los resultados obtenidos se infiere que las prioridades para el estudio económico y posibilidades de escalamiento son:

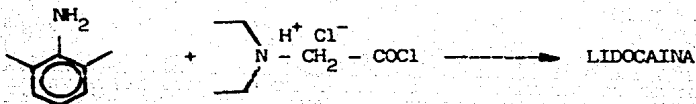
1.- RUTA III



2.- RUTA I



3.- RUTA II





## CONCLUSIONES

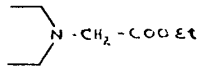
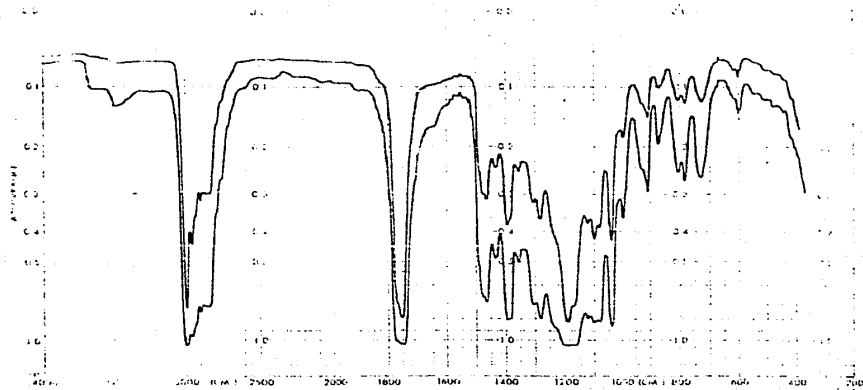
Se presenta la factibilidad de obtención de cloruro de cloroao cetilo, intermediario en la síntesis propuesta.

Se presenta el estudio de factibilidad de tres rutas para la obtención de Lidocaína.

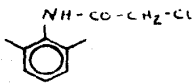
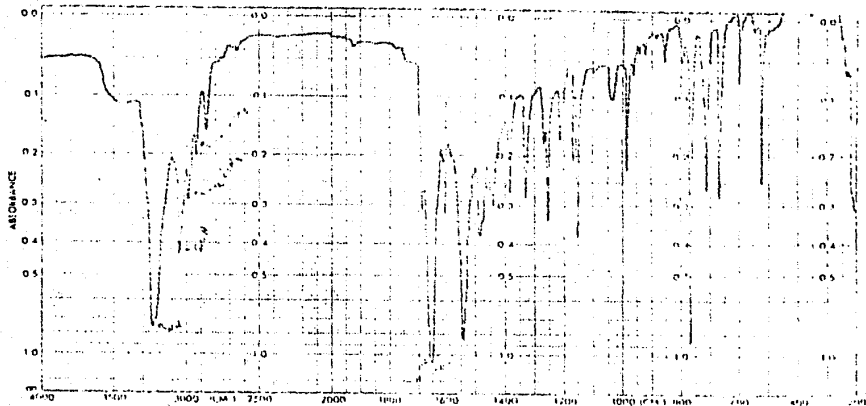
Se presenta un proceso optimizado para la obtención del fárma co señalado con escalamiento a 500 g.

Se presentan los parámetros para el control de calidad del — producto final según normas U.S.P.

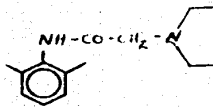
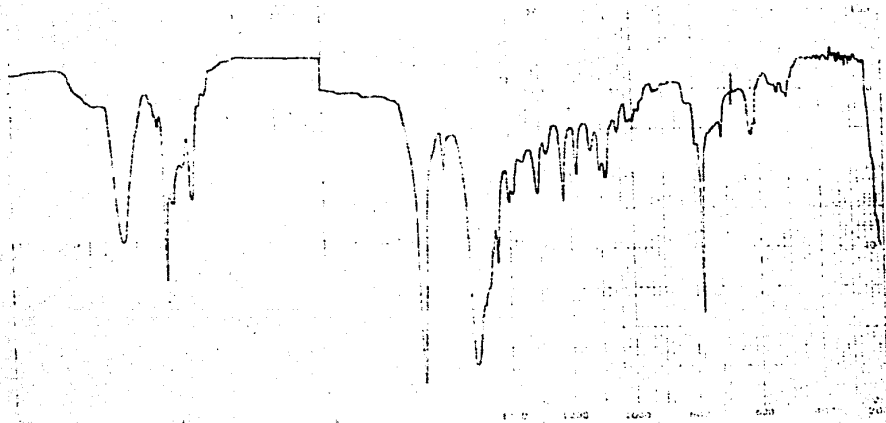
IR 1



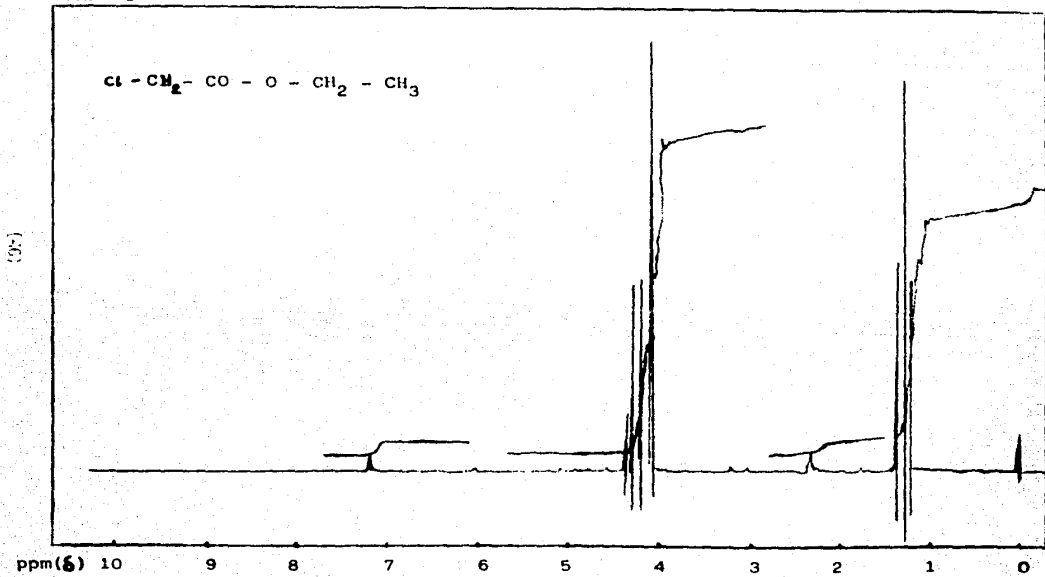
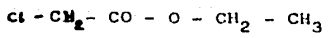
IA 2



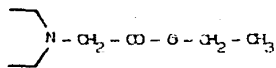
IR 3



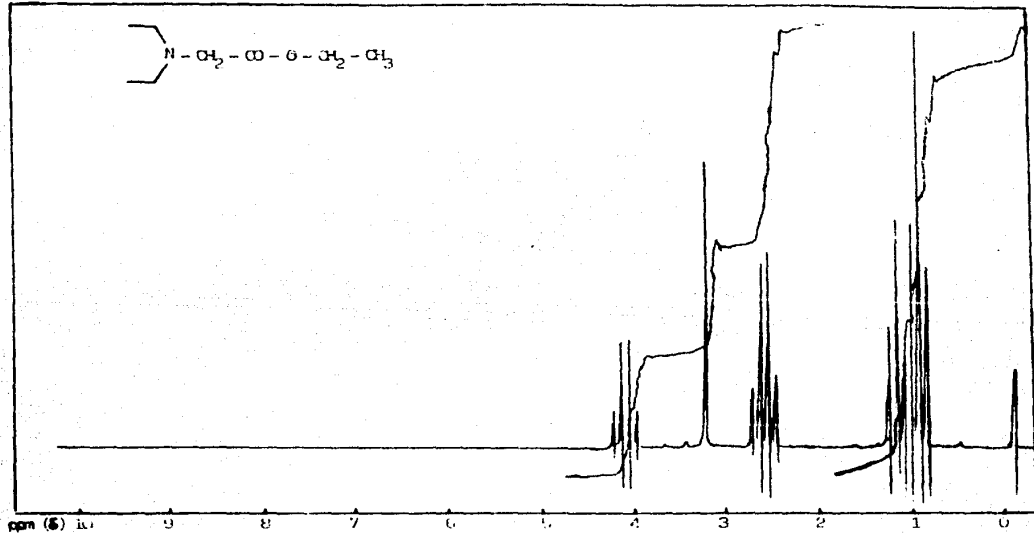
RMP 1



IMP 2



(47)



ppm (δ)

9

8

7

6

5

4

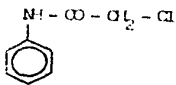
3

2

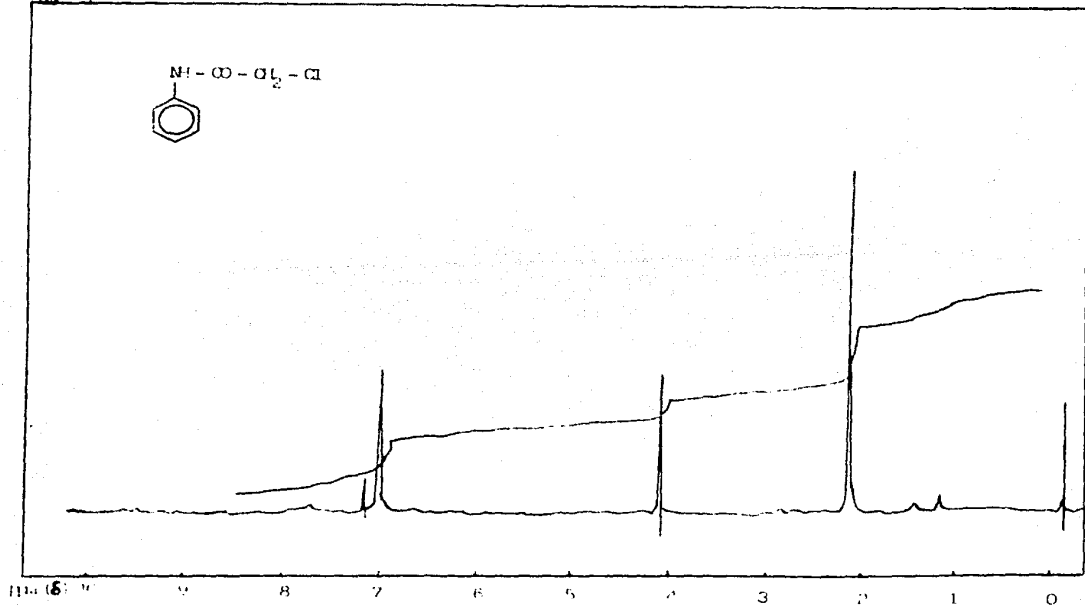
1

0

IMP 3

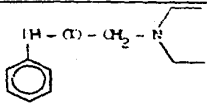


(30)

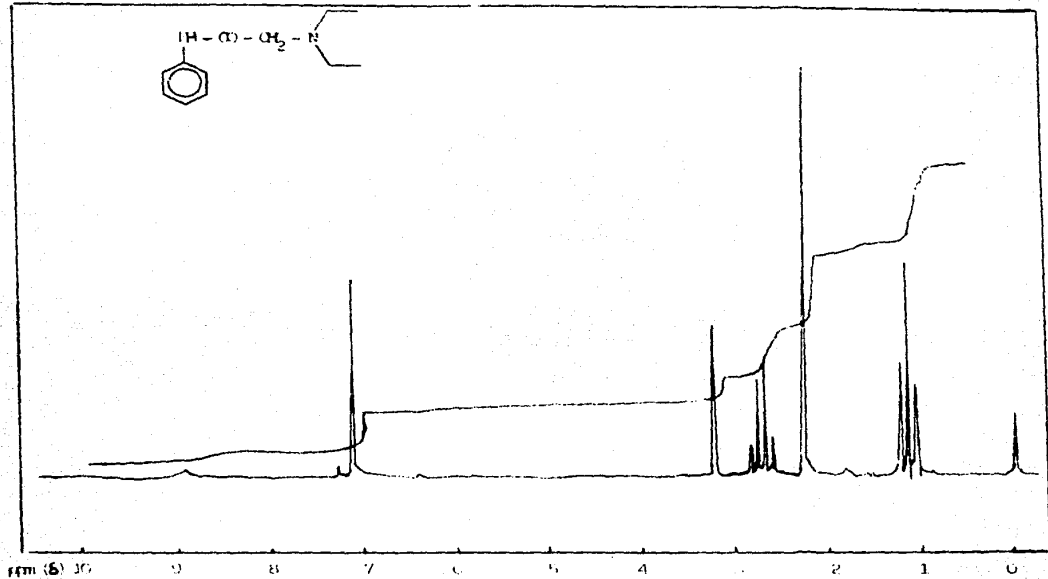




RP 4



(45)



**BIBLIOGRAFIA**

- ( 1 ) Giral, José B. et al.  
 Industria Química en México  
10 Industrias de Producto: I  
 Ed. Redacta. 1a. Ed. México 1978.
- ( 2 ) ANIQ. Anuario de la Industria Química Mexicana. 1984. Asociación Nacional de la Industria Química. México 1985.
- ( 3 ) IMCE (Instituto Mexicano de Comercio Exterior)
- ( 4 ) Merck Index 10a. Ed. Merck Co., Inc. 1983.
- ( 5 ) The Pharmacopeia of the U.S.A. XIX. 19th. Rev. Págs. 282-284.
- ( 6 ) Forness, B.  
 Vogel's. Textbook of Practical Organic Chemistry.  
 Longman. 4a. Ed.  
 London and New York
- ( 7 ) Logfren, N.M. y Lundqvist, B.J. (Astra). Alkyl-Glycinalides  
 U.S. 2,441,498. May 11, 1948.
- ( 8 ) Self, A.D. y Easson, A.P.T. (May & Baker Ltd.). Diethylamino-  
 acetyl Chloride Hydrochloride and diethylaminoaceto-2,6-xylidide.  
 Brit. 706,409. Mar 31, 1954.
- ( 9 ) Kongsted, L.K.F. ved A. Substituted Anilides. Dan 90,891. Oct  
 29, 1954.
- (10) Smith, I.P. y Stern, E.S. (Mac Farlan. Co. Ltd.). Process for  
 the Production of Diethylaminoaceto-2,6-Xilidide. Brit —  
 758,224. Oct 3, 1956.
- (11) Kudryashova, N.I. y Khromov-Borisov, N.V. Shynthesis of Xycal

- ne Med. Prom-SSSR, 13, 7, 32-35, (1959).
- (12) Zhuralev, S.V. y Nikolaev, E.V. Synthesis of Xylocaine. Zhur. Obsei. Khim. 30, 1155-7, (1960).
- (13) Barnett, E. de B. The Preparation of Chloroacetyl Chloride. Chem. News. 122, 220-1, (1921).
- (14) Consortium für Elektrochemische Industrie. Chlorinated Acetyl Chlorides. Ger. 340,872.
- (15) Theobald, C.W. (to E.I. du Pont de Nemours Co.). Preparation of Haloacetyl Halides. U.S. 2,378,048, June 12, 1945.
- (16) E.I. du Pont de (Nemours Co.). Haloacetyl Halides. Brit581,278 Oct. 1946.
- (17) Bruylants, A. et al (Univ. Louvain, Belg.). Bull. soc. chim. Belges. 58, 310-323, (1949).
- (18) Poral-Koshits, B.A. et al (Lensovet Technol. Inst. Leningrad). Chlorination of Ketene. Zhur. Obsei Khim. 26, 426-31, (1956).
- (19) Erickson, F.B. y Prill, E.J. (Monsanto Chem. Co., Dayton, O). Chloroacetyl Chloride from Ketene and Chlorine. J. Org. Chem. 23, 141-143, (1958).
- (20) Lacey, R.N. (to Distillers Co. Ltd.). An Industrial liquid-phase Chlorination Process of Ketene. Brit. 782,773, Sept 11, 1957.
- (21) Lacey, R.N. y Blades, A.E. (to Distillers Co Ltd). Chloroacetyl Chloride. U.S. 2,843,630, July 15, 1958.
- (22) Prill, E.J. (to Monsanto Chemical Co.). Monochloroacetyl Chloride. U.S. 2,889,365. June 2, 1959.

- (23) Lacey, R.N. (to Distillers Co. Ltd.). An Industrial liquid-phase Chlorination Process of Ketene. U.S. 2,867, Dec 2, 1958.
- (24) Bernardie, X. de, Use of Glass Reactors. Génie Chem. 85, 178—181, (1961).
- (25) Salov, B.V. y Sergeeva, M.M. Chloroacetyl Chloride. USSR — 144,475. Feb 15, 1962.
- (26) Chemische Werkw Witten, G.m.b.H. Carboxylic Acid Chlorides. Brit. 909,086. Oct 24, 1962.
- (27) Yasnitskii, B.G. y Zaitsev, A.P. Chloroacetyl Chloride. USSR 154,534. July 17, 1963.
- (28) Karavanov, K.V. et al. Complex Compounds of Alkyl and Polyalkyl Chlorophosphines with Aluminium Chloride. Probl. Organ. Sinteza Akad. Nauk. SSSR. Otd. Obsch. i. Tekhn. Khim. 291-2, (1965).
- (29) Imperial Chemical Industries Ltd. Chloro Aliphatic Acid Chlorides. Fr. 1,488,064. Jul 7, 1967.
- (30) Wolfung. (Knapsack A.G.). Monochloroacetyl Chloride. Ger. — Offen. 1,804,436. May 21, 1970.
- (31) Larsen, E.R. et al. (Dow Chemical Co.). Chloroacetyl Chloride from Vinylene Chloride. Ger. Offen. 2,009,314. Sep 24, 1970.
- (32) Zazaris, D.A. (Monsanto Co). Monochloroacetyl Chloride and Monochloroacetic acid. U.S. 3,576,860. Apr 27, 1971.
- (33) Strini, J.C. (Produits Chimiques Pechiney-Saint-Gobain). Carboxylic Acid Chlorides. Ger. Offen. 2,059,597. Jun, 1971.

- (34) Shinoda, K. et al (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.). Chloroacetyl Chloride from Vinyl Chloride. Japan 7100,008. Jan 5, 1971.
- (35) Strini, J.C. (Produits Chimiques Pechiney-Saint-Gobain).  $C_2$ -Chlorinated or Nonchlorinated Acid Chlorides and (or) their corresponding acids. Fr. 2,070,427. Oct 15, 1971.
- (36) Lippman, A.E. (Monsanto Co). Carboxylic Acid Chlorides. U.S. - 3,636,102. Jan 18, 1972.
- (37) Yasnitskii, B.G. and Zaitsev, A.P. Chloroacetyl Chloride. Metody Poluch. Khim. Reaktiv. Prep. 21, 85-87, (1970).
- (38) Hornhardt, H. (Merck Patent G.m.b.H.). Chloroacetyl Chloride. Ger. Offen. 2,120,194. Nov 2, 1972.
- (39) Gash, V.W. y Bissing, D.E. (Monsanto Co). Monohaloacyl Halides. Ger. Offen. 2,247,764. May 3, 1973.
- (40) Ibid 2,247,765.
- (41) Prill, E.J. (Monsanto Co). Acid Chlorides. U.S. 3,742,047. Jun 26, 1973.
- (42) Polvektov, V.A. et al. Radiation-Chemical Oxidation of Trichloroethylene. Radiats Khim. 2, 137-141, (1972).
- (43) Gash, V.W. y Bissing, D.E. (Monsanto Co.). Monohaloacyl Halides. Ger. Offen. 2,433,943. Feb. 6, 1975.
- (44) Greth, E. (Lonza A.-G). Chloroacetyl Chloride. Swiss. 605,547. Sep 29, 1978.
- (45) Suzuki, S. (Chevron Research Co.). Chloroacetyl Chloride. U.S.

4,129,595. Dec 12, 1978.

- (46) Antipanova, V.E. y Chalkina, V.T. Synthesis of Monochloroacetic Acid Chloride. Dokl Neftekhim. Sekts.-Bashk. Resp. Pravl. Vses. Khim. Ova. im. D.I. Mendeleeva. 13-14, (1976).
- (47) Jackson, B. and Zinsstag, Ch. (Lonza A.-G). Monohaloacetyl — Chloride. Swiss 603,528. Aug 15, 1978.
- (48) Suzuki, S. (Chevron Research Co.). Chloroacetyl Chloride. Ger. Offen. 2,909,444. Oct 11, 1979.
- (49) Correia, Y. y Dumas, G. (Rhone-Poulenc Industries S.A.). Monochloroacetyl Chloride and Monochloroacetic acid by Hidration of Trichloroethylene. Eur. Pat. Appl. 4,496. Oct 3, 1979.
- (50) Rauchschalbe, C. et al (Bayet A.-G). Carboxylic Acid Halides. Ger Offen. 2,943,433. Mar 7, 1981.
- (51) Weisz, I. et al. (Magyar Tudomanyos Akademia Kozponti Kemiai Kutato Intezet). Alkyl-, Aryl-, or Aralkyl Carboxylic Acid — Chlorides. Hung Teljes 19,746. Apr 28, 1981.
- (52) Ohorodnik, A. et al (Hoechst A.-G). Chloroacetyl Chloride by Chlorination of Acetyl Chloride. Eur. Pat. Appl. 22,185. Jan 14, 1981.
- (53) Self, A.D.H. and Easson, A.P.T.