

00570
2es.
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE 1 - Y 2 - NAFTOL Y DERIVADOS
DE INTERES FARMACEUTICO

T E S I S
DE MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA - QUIMICA FARMACEUTICA)
P R E S E N T A :
Q. F. B. AIDA SOLIS OBA

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN



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.

RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de 1- y 2-naftol, N-metil-m-toluidina, tolnaftato, benzoato de 2-naftilo y salicilato de 1- y 2-naftilo; también el aislamiento, identificación y síntesis de un producto secundario en la síntesis de propranolol. Estos estudios se presentan en cuatro capítulos.

En el primer capítulo se describe la síntesis de 1- y 2-naftol, de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura. En el caso del 1-naftol, el naftaleno se sulfonó con ácido sulfúrico a 50-75°C, el producto resultante se fundió con hidróxido de sodio o de potasio a 290-320°C. Los rendimientos obtenidos son altos, pero se obtiene mezcla de 1- y 2-naftol. Otro método para obtener 1-naftol fue la sulfonación de naftaleno con ácido clorosulfónico en tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano a 0°C, en este caso el rendimiento es bajo pero la pureza es muy alta. En el caso del 2-naftol, la sulfonación del naftaleno se llevó a cabo con ácido sulfúrico a 160-180°C dando excelentes rendimientos del ácido 2-naftalensulfónico. El ácido o su sal fueron fundidos con hidróxido de sodio o potasio a 310-320°C, para dar en altos rendimientos casi exclusivamente 2-naftol.

El segundo capítulo trata la síntesis de N-metil-m-toluidina, precursor del tolnaftato; se evaluaron dos patentes, ambas emplean m-toluidina como materia prima. Una describe la síntesis en tres pasos: N-acetilación, N-metilación e hidrólisis para dar lugar al producto deseado. La otra es un proceso continuo que involucra N-formilación, N-metilación e hidrólisis. El segundo método parece ser mejor debido al rendimiento obtenido y a un menor tiempo de trabajo.

En el tercer capítulo se describe la síntesis de tolnaftato; primero, se hace reaccionar 2-naftol con tiofosgeno y luego con N-metil-m-toluidina. Se siguieron dos procesos, en uno de ellos se aislaron los intermediarios formados y el otro se llevó a cabo de manera continua. Este segundo procedimiento parece ser mejor debido al mayor rendimiento, pureza y menor tiempo de trabajo. También se prepararon el benzoato de 2-naftilo y salicilato de 1- y 2-naftilo, por reacción de ácido benzóico o ácido salicílico con 1- o 2-naftol y oxiclورو de fósforo, el rendimiento y pureza obtenidos fueron excelentes.

En el cuarto capítulo se describe el aislamiento, identificación y síntesis de un producto secundario en la síntesis de propranolol, según una patente rusa, se obtuvieron dos productos con el mismo valor de R_f , que corresponden al 3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirano y 2-hidroximetil-2,3-dihidro-2H-nafto[1,2-b]furano.

A B S T R A C T

In this thesis are described the synthesis of 1- and 2-naphthol, N-methyl-m-toluidine, tolnaftate, 2-naphthylbenzoate, and 1- and 2-naphthylsalicylate; also, the isolation, identification and synthesis of an unknown by product obtained in the synthesis of propranolol. These studies are presented in four chapters.

In the first chapter are described the synthesis of 1- and 2-naphthol, according to known procedures described in the literature. In the case of 1-naphthol, naphthalene was sulfonated with sulfuric acid at 50-75°C, the resulting products were fused with sodium or potassium hydroxide at 290-320°C. In all cases the yields were high, but the products were mixtures of 1- and 2-naphthol. Another approach to 1-naphthol was the sulfonation of naphthalene with chlorosulfonic acid in carbon tetrachloride or 1,2-dichloroethane at 0°C, in this case the yields were low and the purity high. In the case of 2-naphthol, sulfonation of naphthalene with sulfuric acid at 160-180°C, gave excellent yields of 2-naphthalenesulfonic acid. The acid or its sodium salt were fused with sodium or potassium hydroxide at 310-320°C, to give in high yields almost pure 2-naphthol.

The second chapter deals with the synthesis of N-methyl-m-toluidine, a precursor of tolnaftate; two patents were evaluated, both used m-toluidine as starting material. One describes the synthesis in three steps: N-acetylation, N-methylation and hydrolysis to obtain the desired product. The other is a continuous process which involves N-methylation and hydrolysis. The second method appears to be better due to the high yields and shorter working time.

In the third chapter is described the synthesis of tolnaftate; first, 2-naphthol is reacted with thiophosgene and later with N-methyl-m-toluidine. Two approaches were followed, one isolating the intermediates and the other without isolating intermediates, this second procedure appears to be superior due to the higher yield, purity and shorter working time. 2-Naphthylbenzoate and 1- and 2-naphthylsalicylate were also prepared by reacting benzoic acid or salicylic acid with 1- or 2-naphthol and phosphorous oxychloride, the yield and purity were excellent.

In the fourth chapter is described the isolation, identification and synthesis of an unknown side product in the synthesis of propranolol according to a russian patent, two products with the same Rf value were obtained, wich correspond to 3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran and 2-hydroxymethyl-2,3-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]furan.

I N D I C E

Introducción.....	1
<u>Capítulo 1.</u> Estudio preliminar de la síntesis de 1- y 2- naftol.....	3
1. Métodos sintéticos de 1- y 2-naftol.....	3
1.1. 1-naftol.....	3
1.2. 2-naftol.....	7
2. Ensayos preliminares sobre la síntesis de 1- y 2-naftol.....	8
2.1. 1-naftol.....	9
2.2. 2-naftol.....	11
3. Resultados.....	13
4. Discusión de resultados	
4.1. 1-naftol.....	20
4.2. 2-naftol.....	22
5. Conclusiones.....	24
<u>Capítulo 2.</u> Estudio preliminar de la síntesis de N-metil-m-toluidina.....	25
1. Métodos sintéticos.....	25
2. Ensayos preliminares sobre la síntesis de N-metil-m-toluidina.....	27
3. Resultados.....	30
4. Discusión de resultados.....	34
5. Conclusiones.....	35
<u>Capítulo 3.</u> Estudio preliminar de la síntesis de 1- y 2-naftol de interés farmacéutico.....	36

1. Tolnaftato	
1.1. Métodos sintéticos.....	36
1.2. Ensayos preliminares de la síntesis de tolnaftato.....	39
1.3. Purificación de tolnaftato.....	40
1.4. Resultados.....	42
1.5. Discusión de resultados.....	46
1.6. Conclusiones.....	47
2. Benzoato de 2-naftilo, salicilato de 1- y 2-naftilo	
2.1. Métodos sintéticos.....	48
2.2. Resultados.....	50
2.3. Discusión de resultados.....	51
2.4. Conclusiones.....	51
<u>Capítulo 4. Estudios sobre el aislamiento, elucidación estructural y síntesis de un producto secundario en la síntesis de propranolol.....</u>	52
1. Aislamiento, caracterización física y espectroscópica.....	52
2. Síntesis.....	58
3. Discusión de resultados.....	65
4. Conclusiones.....	68
<u>Capítulo 5. Parte experimental.....</u>	69
1-naftalensulfonato de sodio.....	71
1-naftol.....	73
2-naftalensulfonato de sodio.....	75

2-naftol.....	76
m-acetotoluidida.....	77
N- metil-m-acetotoluidida.....	78
N-metil-m-toluidina.....	79
Clorotionoformiato de 2-naftilo.....	81
Tolnaftato.....	83
Salicilato de 1- y 2-naftilo, benzoato de 2-naftilo...	85
Eter 1-naftil alilico (compuesto I).....	87
2-(2-propenil)-1-naftol (compuesto II).....	88
Acetato de 2-(2-propenil)-1-naftilo (compuesto III)...	89
3-(1-acetoxi-2-naftil)-1,2-epoxipropano (compuesto IV).....	90
2-hidroximetil-2,3-dihidro-2H-nafto[1,2-b]furano (compuesto V).....	91
Espectros.....	92
Bibliografia.....	124

I N T R O D U C C I O N

Los naftoles (1- y 2-) son intermediarios importantes en la industria química, ya que a partir de ellos se han preparado colorantes, productos químicos agrícolas, fármacos, perfumes y tensoactivos ^(1,2). Dada la gran utilidad que tienen dichos intermediarios como materias primas y como no se fabrican en el país, resulta interesante el estudio sobre la síntesis de estos compuestos y algunos derivados.

Por otro lado, en los estudios preliminares sobre la síntesis de propranolol ⁽⁴⁷⁾ no se ha identificado un producto secundario, que de lograrlo, permitiría establecer las condiciones de reacción que lleven a un propranolol de alta pureza.

Dado el interés de los comentarios anteriores, los objetivos del presente trabajo son:

1.- Establecer las bases para el desarrollo de una tecnología, que sea factible de escalarse a nivel industrial, en la cual se emplee materia prima nacional, que sea segura, con altos rendimientos y pureza, que sea de bajo costo y que produzca niveles de contaminación mínimos o nulos, por medio de un estudio preliminar sobre la síntesis de:

- a) 1- y 2- naftol.
- b) N-metil-m-toluidina, intermediario en la síntesis de tolnaftato.
- c) Derivados de los naftoles con propiedades farmacológicas, específicamente, tolnaftato (antifúngico) ⁽³⁾, salicilato de 1-naftilo (antiséptico y antirreumático), salicilato de 2-naftilo (antiséptico gastrointestinal y genitourinario) y benzoato de 2-naftilo (antiséptico intestinal) ^(1,4,5)

2.- Aislamiento, identificación y síntesis de un producto secundario en la preparación del propranolol (antiarrítmico y antihipertensivo derivado del 1-naftol⁽⁶⁾).

El estudio realizado en este trabajo se divide en cinco capítulos en los primeros cuatro capítulos se tratan los incisos a, b y c del punto número 1, y el punto número 2, señalados con anterioridad; posteriormente, en el capítulo cinco la parte experimental correspondiente a los puntos anteriores, los espectros de IR y RMN, así como la bibliografía.

CAPITULO 1

Estudio Preliminar de la Síntesis de 1- y 2- naftol (16,17).

Antes de realizar la síntesis de los naftoles (1-, 2-), se hizo un estudio sistemático de los diversos métodos sintéticos reportados en la literatura, ^(1,2,7,) de los cuales se seleccionaron aquellos que cumplen con los objetivos mencionados con anterioridad. Posteriormente, se realizó el estudio preliminar de síntesis de cada uno de los naftoles siguiendo los métodos seleccionados, con el propósito de comprobar lo reportado y tener las bases suficientes para crear un método propio. Estos estudios se detallan a continuación.

1. Métodos sintéticos de 1- y 2-naftol.

De los diversos métodos sintéticos reportados en la literatura ^(1,2,7,9), se eligieron aquellos que emplean como materia prima nافتالeno, el cual se somete en un primer paso a sulfonación y en un segundo paso a fusión alcalina, para dar lugar al producto deseado.

La obtención del 1- o 2-naftol depende del primer paso, ya que según la temperatura a la que se lleve a cabo la reacción de sulfonación se favorecerá el isómero en 1 o 2; es decir, a bajas temperaturas de reacción predomina el producto de sustitución en 1 y a altas temperaturas en 2. Durante la fusión alcalina del sulfonato no ocurre isomerización.

En primer término se tratarán los métodos sintéticos del 1-naftol y posteriormente los del 2-naftol.

1.1. 1-Naftol.

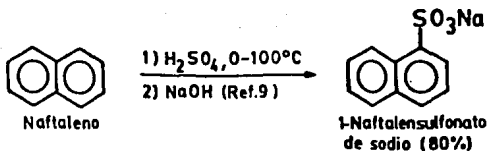
Para la obtención del ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio, se encontraron tres técnicas diferentes, a partir de nafta

leno, dos de ellas emplean ácido sulfúrico como agente sulfonante, (9,10) y el tercero emplea ácido clorosulfónico (12-14).

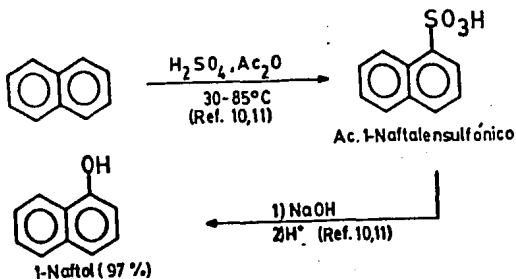
Método I: Usando un exceso de ácido sulfúrico concentrado a temperaturas menores de 100°C, con posterior neutralización del ácido formado, según los métodos tradicionales (9).

La cantidad de ácido sulfúrico depende de la temperatura de reacción, a menor temperatura mayor cantidad de ácido sulfúrico, pero a mayor temperatura en que se emplea menor cantidad del ácido se favorece el isómero en la posición 2. Los rendimientos reportados son del 80% (9).

La ventaja que posee este método es la sencillez del proceso y no ser contaminante, la desventaja es el empleo de un exceso de ácido sulfúrico, y el consumo de una mayor cantidad de base en la neutralización.

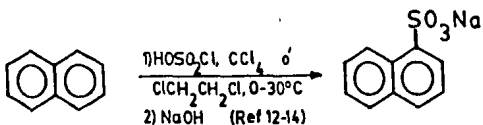


Método II: Usando cantidades equimolares de ácido sulfúrico concentrado, anhídrido acético y naftaleno, a temperaturas de 30 a 85°C. No se reporta rendimiento para el ácido 1-naftalensulfónico formado, ya que no se aísla sino que directamente se somete a la fusión, y después de esta se reporta un 97% de 1-naftol ^(10,11). Este método ofrece el atractivo del alto rendimiento, una pureza muy alta, uso de cantidades equimolares de todos los reactivos y recuperación total del ácido acético formado.



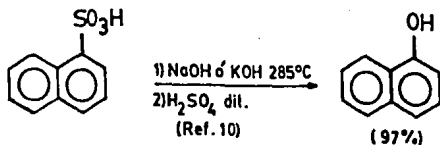
Método III: Usando ácido clorosulfónico en diferentes disolventes orgánicos a temperaturas menores de 30°C. posteriormente se neutraliza el ácido formado, se reportan rendimientos muy buenos ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

la ventaja que ofrece este método es el trabajar a bajas temperaturas y de esta manera no se favorece la formación del isómero en 2-. La desventaja es que el ácido clorosulfónico es más caro que el ácido sulfúrico.



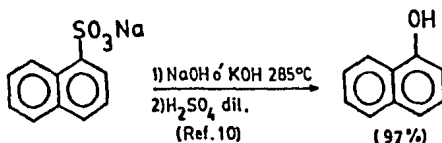
El segundo paso en la obtención del 1-naftol es la fusión alcalina del ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio, con posterior neutralización empleando HCl o H₂SO₄. Para dicho paso se encontraron las siguientes técnicas:

Método IV: Fusión del ácido naftalensulfónico con hidróxido de sodio o potasio a temperaturas de 280-310°C. Se reporta un rendimiento del 97% con una pureza dependiente de la que posea el ácido 1-naftalensulfónico precursor (10,11), ya que durante la fusión no ocurre isomerización.



Método V: Este método es semejante al anterior, pero en lugar de emplear el ácido libre se emplea su sal de sodio. La cantidad de hidróxido de sodio o potasio es menor ⁽¹⁵⁾.

Rendimiento y pureza similares a los descritos en el método anterior.



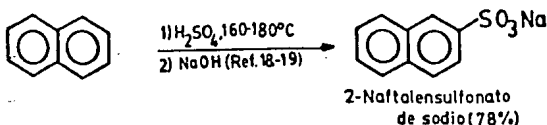
El método IV tiene la ventaja sobre el V, que el no tener que aislar el ácido formado e inmediatamente someterlo a fusión, implica menos tiempo de trabajo, pero no es posible su purificación ni su almacenamiento, en cambio la sal si puede ser recristalizada, y una vez seca puede ser almacenada.

1.2. 2-Naftol.

Para la obtención de ácido 2-naftalensulfónico o su sal de sodio; se encontraron dos técnicas, que solo difieren en la cantidad de H_2SO_4 empleada, siendo el método de trabajo igual, por lo que se resumen en un sólo método.

Método VI: Un autor menciona que se requieren 2.17 moles de ácido sulfúrico concentrado por mol de naftaleno ⁽¹⁸⁾, y otro autor ⁽¹⁹⁾ indica solo 1.4 moles, en ambos casos se trabaja a temperaturas de 160-180°C. Se reportan rendimientos del 78% y una pureza muy elevada ^(18,19).

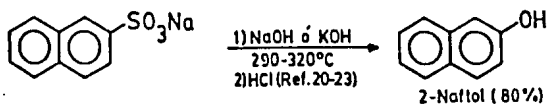
El método mas atractivo es el que emplea 1.4 equivalentes de H_2SO_4 , pero los dos se deben probar para poder decidir la cantidad óptima de H_2SO_4 .



Después de la obtención del 2-naftalensulfonato de sodio, éste se somete a fusión alcalina por medio de la siguiente técnica:

Método VII: La fusión del 2-naftalensulfonato de sodio con hidróxido de sodio o potasio, se realiza a temperaturas entre 290-320°C. La neutralización del 2-naftolato de sodio se lleva a cabo empleando ácido clorhídrico. Se reporta un rendimiento del 80% de producto (20-23) puro.

Este método se observa sencillo y el rendimiento es bueno.



2. Ensayos preliminares sobre la síntesis de 1- y 2-naftol.

Después de estudiar los métodos sintéticos de 1- y 2-naftol (1,2,7-9) reportados en la literatura, y de seleccionar los más

adecuados para los propósitos de este trabajo, se procedió a realizar los ensayos preliminares sobre la síntesis de 1- y 2-naftol. Las síntesis seleccionadas en ambos casos, constan de dos pasos, el primero es la sulfonación del naftaleno y el segundo es la fusión alcalina del sulfonato correspondiente, para dar lugar al producto deseado.

2.1. 1-Naftol.

El ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio se obtuvieron según los métodos I, II y III; La fusión del sulfonato para dar lugar al 1-naftol se llevó a cabo según los métodos IV y V.

Método I (9)

Las materias primas de las cuales se parte en este Método son naftaleno y ácido sulfúrico concentrado.

El ácido sulfúrico concentrado se calienta a temperaturas que varían desde 50°C hasta 75°C, según la temperatura es la cantidad en exceso de ácido sulfúrico que se debe emplear; al ácido sulfúrico se adiciona el naftaleno finamente pulverizado, dejándose en agitación de 1 a 3 horas; se trata con agua, se filtra el naftaleno que no reaccionó y la solución acuosa se neutraliza con hidróxido de sodio. El 1-naftalensulfonato de sodio, se separa por filtración al vacío y se seca en una estufa a 80-100°C hasta peso constante. Los resultados de estos estudios se encuentran en la tabla 1 (pag. 13).

Método II (10)

En este método se emplean como materias primas naftaleno, ácido sulfúrico concentrado y anhídrido acético.

El naftaleno se disuelve mol a mol en anhídrido acético a 60°C, y sobre dicha solución se gotea una mol de ácido sulfúrico concentrado, por un lapso de 60 min. Después de la adición se separa el ácido acético formado, por medio de una destilación a presión reducida. La miel resultante es sometida directamente a la fusión alcalina.

Se reprodujo tal cual esta técnica, y se efectuaron algunas modificaciones: neutralización del ácido para obtener la sal, ya que esta es más fácil de manipular y almacenar; en la cantidad de ácido sulfúrico y anhídrido acético; en el orden de adición de los reactivos; y el tiempo y la temperatura de reacción. Los resultados se encuentran en la tabla 2 (pag. 14).

Método III (11-14)

En éste método se emplean naftaleno, ácido clorosulfónico y un disolvente orgánico clorado, como 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono.

El naftaleno se disuelve en el disolvente orgánico, esta solución se adiciona sobre el ácido clorosulfónico a temperaturas de 0-30°C, la agitación se continúa hasta que ya no se observa evolución de cloruro de hidrógeno. La mezcla se trata con agua, y se separan las capas, la acuosa se extrae con el disolvente orgánico. La capa acuosa, se neutraliza con hidróxido de sodio para obtener el 1-naftalensulfonato de sodio. Al igual que los métodos anteriores, se reprodujo la técnica y se efectuaron modificaciones en el tiempo y temperatura de reacción. Los resultados de estos estudios se encuentran en la tabla 3 (pag. 15).

Método IV (10)

Según el procedimiento descrito por esta patente, una mol del ácido 1-naftalensulfónico obtenido por el método II, se adiciona sobre 3 moles de hidróxido de potasio, previamente fundido a 180°C, con agitación vigorosa. La temperatura de la mezcla se aumenta a 285°C y se mantiene por 10 min; posteriormente, se enfría y se diluye con agua, se neutraliza con ácido sulfúrico diluido y se enfría en baño de hielo. El 1-naftol precipita en estas condiciones y se separa por medio de filtración.

En el trabajo realizado en esta tesis, se siguió la técnica descrita y en algunos casos se empleó hidróxido de sodio para llevar a cabo dicha fusión, se efectuaron variaciones en la cantidad de base empleada. Los resultados se encuentran en la tabla 4 (pag. 16).

Método V (15)

Una mol de la sal sódica del ácido 1-naftalensulfónico obtenida por los métodos I, II y III, se adiciona sobre 2 moles de hidróxido de sodio o de potasio, previamente fundidos. El resto del procedimiento es igual al anterior, también se varió la cantidad de base empleada. Los resultados se encuentran en la tabla 5 (pag. 17).

2.2. 2-Naftol

El 2-naftalensulfonato de sodio se sintetizó según el método VI, y este producto se sometió a fusión alcalina según el método VII para obtener el 2-naftol.

Método VI (18,19)

En este método las materias primas empleadas son naftaleno y ácido sulfúrico concentrado.

1 mol de naftaleno se calienta hasta fusión, posteriormente a $160 \pm 5^\circ\text{C}$, y a esa temperatura se adicionan gota a gota 2.17 moles de ácido sulfúrico concentrado ⁽¹⁹⁾, o 1.4 moles de dicho ácido ⁽¹⁹⁾, se agita por 5 minutos ⁽¹⁸⁾, o por 75 minutos ⁽¹⁹⁾, se deja enfriar y se vierte sobre agua helada. Se filtra para eliminar la dinaftil sulfona formada. Las aguas madres se neutralizan parcialmente con NaHCO_3 , se calientan a ebullición y se satura con NaCl . Se filtra el 2-naftalensulfonato de sodio formado y se seca en la estufa. Se reprodujo el método según se describe, y de acuerdo a los resultados se efectuaron algunas modificaciones a la temperatura y tiempo de reacción, así como la forma de neutralización del naftolato de sodio. Los resultados se muestran en la tabla 6 (pag. 18).

(20-23)
Método VII

El 2-naftalensulfonato de sodio obtenido por el método VI, se adiciona sobre 9.77 moles de KOH por mol de sal, o 17.04 moles de NaOH por mol de sal, previamente fundidos, se eleva la temperatura de la mezcla hasta $300-320^\circ\text{C}$ por 5-10 min, se forma una solución de color pardo. Sin dejar que solidifique completamente la mezcla, se vierte sobre hielo, y se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado. Después de reproducir el método descrito, se efectuaron modificaciones: en algunos casos se empleó mezcla de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; en la cantidad de base empleada. Los resultados se pueden observar en la tabla 7 (pag. 19).

3. Resultados

Los resultados obtenidos en los ensayos preliminares de la síntesis de 1- y 2-naftol, se detallan en las siguientes tablas:

TABLA 1

(9)

OBTENCION DE 1-NAFTELENSULFONATO DE SODIO POR EL METODO 1

REACCION	NAFTELENO	H ₂ SO ₄	a	TEMP	TIEMPO	b	PRODUCTO	RENDIM
No.	g (moles)	g (moles)(eq)		°C	min	SAL	g (moles)	%
1	76.00 (0.59)	61.22 (0.59) (1.00)		50-70	180	S1	80.14 (0.347)	58.6
2	99.45 (0.77)	104.11 (1.06) (1.36)		55-65	60	S2	SAL HUMEDA
3	65.41 (0.51)	70.00 (0.71) (1.40)		70	60	S3	100.00 (0.434)	85.0
4	63.92 (0.49)	73.3 (0.74) (1.49)		75	120	S4	SAL HUMEDA
5	64.08 (0.50)	140.0 (1.43) (2.85)		55-60	60	S5	266.80 (1.15)	231.0 c

a : A temperaturas más bajas, antes de terminar la adición del naftaleno, se petrifica la reacción y se tiene que incrementar la cantidad de ácido considerablemente, por ello en la reacción 1 se empezó a 50°C. y se tuvo que calentar hasta 70°C.

b : Clave de la sal obtenida para su identificación en la tabla 5.

c : Por haber usado un gran exceso de H₂SO₄, las sales obtenidas al neutralizar la mezcla de reacción son difíciles de eliminar; por consiguiente, el rendimiento no es un valor representativo.

TABLA 2

(10)

SINTESIS DEL ACIDO 1-NAFTELENSULFONICO O SU SAL DE SODIO POR EL METODO II

REACCION	a		ACID		H ₂ SO ₄		TEMP	TIEMPO	b	c	
No.	g (moles)	g(moles (eq))	g(moles (eq))	g (moles)(eq)	°C	min			SAL	g (moles)	%
1	128.0 (1.00)	102.0 (1.00) (1.00)	103.02 (1.05) (1.05)	70	60	AC1	-----	----			
2	109.34 (0.85)	87.1 (0.85) (1.00)	83.72 (0.85) (1.00)	35-45	60	S6	SAL HUMEDA	----			
3	50.0 (0.39)	39.78 (0.39) (1.00)	38.22 (0.39) (1.00)	40-50	60	S7	SAL HUMEDA	----			
4	128.0 (1.00)	102.0 (1.00) (1.00)	102.9 (1.05) (1.05)	70	60	AC2	-----	----			
5	64.0 (0.50)	50.43 (0.50) (1.01)	58.8 (0.60) (1.20)	65-70	180	S8	112.76 (0.49)	65.62			
6	64.0 (0.50)	51.93 (0.51) (1.02)	51.45 (0.51) (1.05)	65-75	30	S9	SAL HUMEDA	----			
7	64.0 (0.50)	51.93 (0.51) (1.02)	51.45 (0.51) (1.05)	65-75	60	AC3	-----	----			
8	105.0 (0.82)	86.56 (0.85) (1.03)	83.73 (0.85) (1.04)	45	120	S10	SAL HUMEDA	81.90			
9	64.00 (0.50)	54.57 (0.54) (1.08)	49.5 (0.55) (1.10)	70	180	S11	84.2 (0.36)	76.66			
10	128.86 (1.00)	123.73 (1.21) (1.20)	120.67 (1.23) (1.23)	60	300	S12	222.11 (0.96)	87.59			

a : El naftaleno pulverizado se disolvió en anhídrido acético y se adicionó sobre H₂SO₄ (reacciones 2, 3-7 y 9), en el resto de las reacciones a la solución se adicionó el H₂SO₄.

b : Clave del producto obtenido para su identificación en las tablas 4 y 5

c : Los productos obtenidos son el ácido libre (reacciones 1,4,7) y su sal de sodio (el resto de las reacciones), la sal en algunos casos se secó en la estufa (reacción 5, 9, 10) y en otros casos inmediatamente después de la neutralización se sometió a fusión.

TABLA 3

(11-14)

OBTENCION DE 1-NAFTELENSULFONATO DE SODIO POR EL METODO III

REACCION	a	b			c		d
No.	NAFTELENO g (moles)	AC. CLOROSULFONICO g (moles)	TEMP °C	TIEMPO min	SAL	NAFTELENO RECUPERADO g (moles)	RENDI MIENTO %
1	154.00 (1.20)	140.24 (1.20)	20-30	30	S13	103.87 (0.811)	32.37
2	82.80 (0.65)	75.38 (0.65)	20-30	30	S14	64.88 (0.506)	21.64
3	38.51 (0.30)	35.00 (0.30)	20-30	30	S14	27.99 (0.218)	27.30
4	30.80 (0.24)	28.00 (0.24)	< 40	30	S14	20.00 (0.156)	35.00
5	57.77 (0.45)	52.34 (0.45)	0-10	60	S15	37.60 (0.293)	34.91

a : En las reacciones 1-3 se empleó tetracloruro de carbono como disolvente y en las reacciones 4 y 5 1, 2-dicloroetano. La solución naftalénica se adiciona sobre el ácido clorosulfónico.

b : Se empleó 1 mol de ácido clorosulfónico por mol de naftaleno.

c : Clave de la sal obtenida para su identificación en la tabla 5.

d : Rendimiento calculado en base al naftaleno recuperado.

TABLA 4

(10)

FUSION DEL AC 1-NAFTALENSULFONICO POR EL METODO IV

REACCION	a	b	c	d
No.	AC 1-NAFTALEN SULFONICO	NaOH g (moles)(eq)	PRODUCTO g (moles)	RENDI MIENTO %
1	ACIDO 3	84,0 (2.1) (1.40)	45.04 (0.32)	63.19
2	ACIDO 1	200,00(5.0) (1.66)	98.92 (0.69)	68.69
3	ACIDO 2	200,00(5.0) (1.66)	99.00 (0.69)	68.75

a : El Ac 1-naftalensulfónico libre, en solución acuosa, se adiciona sobre la base previamente fundida. El origen de este ácido está en la tabla 2.

b : Por cada mol de ácido 1-naftalensulfónico se requieren 3 moles de base (1 eq). La cantidad de base empleada se calculó en base al naftaleno empleado en la reacción anterior (tabla 2).

c : Los tres productos muestran mezcla de los isómeros 1- y 2-. La cantidad de 2-naftol es mucho menor en el producto 1, el cual fue destilado de bulbo a bulbo a vacío y recrystalizado de ECL, que en los productos 2 y 3 que son crudos.

d : Rendimiento global, que comprende tanto la sulfonación como la fusión.

TABLA 5

(15)

OBTENCION DE 1-NAFTOL POR EL METODO V

REACCION	a	b	c	d	
No.	PRODUCTO A FUNDIR g (moles)	B A S E g (moles)(eq)	PRODUCTO g (moles)	RENDI MIENTO %	RENDIMI. GLOBAL %
1	S1 80.14 (0.35)	K 86.52(1.40) (2.00)	28.34 (0.20)	63.70	37.32
2	S2 SAL HUMEDA	K 120.00(2.14) (1.78)	57.47 (0.40)	66.30
3	S3 100.00 (0.43)	K 73.10(1.30) (1.50)	41.39 (0.29)	56.25	47.81
4	S4 SAL HUMEDA	K 84.15(1.50) (1.50)	45.00 (0.31)	62.67
5	S5 266.80 (1.15)	K 84.15(1.50) (1.50)	20.00 (0.14)	27.75	27.75
6	S9 SAL HUMEDA	N 84.00(2.10) (1.50)	45.50 (0.32)	63.19
7	S11 SAL HUMEDA	N 58.40(1.46) (1.95)	23.00 (0.16)	43.75
8	S12 222.00 S8 22.00	N 732.33(18.30)(8.60)	108.20 (0.75)	70.89	62.10
9	S10 SAL HUMEDA	K 188.12(3.36) (2.50)	42.04 (2.92)	71.30
10	S8 63.35 (0.28)	K 46.20(0.82) (1.50)	26.10 (0.18)	65.90	43.24
11	S13 56.09 (0.39)	K 74.00(1.32) (1.70)	30.70 (0.21)	54.73	17.71
12	S14 92.48 (0.40)	K 112.00(2.00) (2.50)	46.05 (0.32)	79.74	22.31
13	S15 36.14 (0.16)	K 43.96(0.79) (2.50)	13.80 (0.09)	61.03	21.30

a : Los Productos S1-S5 fueron obtenidos por el método I (tabla 1), S6-S10 por el método II (tabla 2) y S11-S13 por el método III (tabla 3).

b : K= KOH, N= NaOH; por cada mol de sal se requieren 2 moles de base.

c : Por cromatoplaça se observa mezcla de los isómeros 1- y 2-naftol, hasta un 40% de 2-naftol en las reacciones 1-5, menor cantidad en las reacciones 6-10, y prácticamente solo 1-naftol en las reacciones 11-13.

d : Los productos de las reacciones 1, 2, 6, 7 y 13 se destilaron de bulbo a bulbo a vacío y recrystalizaron de CCl₄ pero aún se observa la mezcla de isómeros, excepto el producto de la reacción 13 que está puro.

TABLA 6

(18, 19)

SINTESIS DE 2-NAFTALENSULFONATO DE SODIO POR EL METODO VI

REACCION No.	a	b	TEMP. °C	TIEMPO MIN.	c	RENDIM %
	NAFTALENO g (moles)	H ₂ SO ₄ g (moles)			PRODUCTO g (moles)	
1	10.00(0.08)	16.60 (0.17)	160	5	14.04(0.06)	78.40
2	10.35(0.08)	11.09 (0.11)	175-180	75	15.19(0.07)	82.75
3	200.00(1.56)	211.60 (2.16)	170-175	75	346.88(1.50)	96.59
4	300.00(2.34)	321.40 (3.28)	165-175	90	420.71(1.93)	78.00
5	302.20(2.36)	324.00 (3.30)	165-175	90	467.99(2.03)	86.14
6	300.00(2.34)	323.84 (3.30)	175	120	443.91(1.93)	82.30
7	200.00(1.56)	214.30 (2.18)	170-175	75	340.00(1.47)	96.89
8	64.08(0.50)	74.52 (0.76)	158-160	65	109.83(0.48)	87.72
9	128.16(1.00)	144.11 (1.39)	160-165	95	170.72(0.74)	74.14

a : El naftaleno se fundió y llevó a la temperatura de 150-160°C.

b: Se empleó ácido sulfúrico concentrado en las reacciones 3, 4, 8 y 9 y al 95% para el resto de las reacciones. En la reacción 1 son 2.17 eq, y en el resto 1.4 eq.

c : Las sales de las reacciones 4, 8, y 10 se obtuvieron por neutralización parcial con bicarbonato de sodio y posterior saturación con NaCl, el resto se obtuvo por neutralización con NaOH.

TABLA 7

(20-23)

OBTENCION DE 2-NAFTOL POR EL METODO VII

REACCION No.	a	BASE	b,c		d,e	d
	PRODUCTO A FUNDIR g (moles)		B A S E g (moles)(eq)		PRODUCTO g (moles)	RENDIM %
1	216.17(0.94)	N	600.00(15.00)	(7.97)	98.40(0.68)	72.69
2	150.00(0.65)	N	450.00(11.25)	(8.65)	81.71(0.57)	87.20
3	106.00(0.44)	N	300.00(7.50)	(8.52)	32.52(0.22)	51.27
4	100.00(0.43)	N	300.00(7.50)	(8.72)	42.00(0.29)	67.74
5	150.00(0.65)	N	450.00(11.25)	(8.65)	55.70(0.39)	59.44
6	100.00(0.43)	K/N	120.00(2.14)	(2.48)	42.70(0.30)	68.88
			150.00(3.75)	(4.36)		
7	100.00(0.43)	K/N	120.00(2.14)	(2.48)	38.69(0.27)	62.42
			120.00(3.75)	(4.36)		
8	100.00(0.43)	K	240.00(4.28)	(4.97)	41.06(0.28)	66.23
9	100.00(0.43)	K	240.00(4.28)	(4.97)	40.80(0.28)	65.81
10	50.00(0.23)	K	120.00(2.14)	(4.65)	17.65(0.12)	53.22
11	43.60(0.19)	K	32.00(0.57)	(1.50)	22.00(0.15)	80.32
12	121.00(0.53)	K	88.30(1.57)	(1.48)	61.40(0.42)	80.36

a : El origen de estos productos está en la tabla 6. Las reacciones se llevaron a cabo siguiendo el método descrito.

b : N= NaOH, K= KOH, K/N= mezcla de KOH y NaOH.

c : Por cada mol de sal se requieren 2 moles de base (1 equivalente).

d : Los productos de estas reacciones solo contienen trazas de 1-naftol que se elimina por cristalización.

e : La purificación se llevo a cabo destilando de bulbo a bulbo y recristalizando de tolueno.

4. Discusión de resultados.

4.1. Obtención de 1-naftol.

Los ensayos preliminares sobre la síntesis de 1-naftol efectuados en este trabajo constan de dos pasos, el primero es la sulfonación del naftaleno que se realizó por tres métodos diferentes; el segundo paso es la fusión alcalina del ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio, para el cual se probaron dos métodos, en seguida se discuten los resultados obtenidos en estos estudios:

4.1.1. Obtención del ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio.

Método I.

Este método resultó ser el menos prometedor de los tres, ya que requiere de un exceso de ácido sulfúrico para poder trabajar a temperaturas menores de 50°C, y temperaturas elevadas para cantidades equimolares con el naftaleno. En ambos sentidos son desventajas, porque el exceso de ácido sulfúrico no se recupera, y se emplea una mayor cantidad de base para la neutralización, formándose sales inorgánicas, difíciles de eliminar (reacción 5 tabla 1); en el otro caso a mayor temperatura se favorece la formación del isómero en la posición 2 del naftaleno. (tabla 1)

Los rendimientos obtenidos son regulares (ver tabla 1) y la concentración del isómero en 2 es alta.

Método II

Según la patente en la cual se basa este método, los rendimientos son excelentes y la pureza muy elevada, pero no se logró llegar

al resultado por ellos reportado (96%), lo máximo que se logró fue 87.59% (reacción 10, tabla 2). Aunque este método es mejor que el anterior, ya que se recupera todo el ácido acético formado, las cantidades de anhídrido acético y ácido sulfúrico pueden ser equimolares sin disminución del rendimiento (reacciones 1-4 tabla 2), es posible trabajar a temperaturas menores de 50°C (reacciones 2,3 y 8 tabla 2) sin problemas de solidificación, la cantidad del isómero en 2, aunque menor que en el caso anterior, es bastante considerable.

Método III

Probablemente el método mas atractivo para seguir estudiando sea este, ya que aun cuando los rendimientos son muy bajos (ver tabla 3) prácticamente no se obtiene el isómero en 2, ya que las temperaturas de reacción son bajas, pudiéndose trabajar a 0°C (reacción 5 tabla 3), se podría tratar de encontrar las mejores condiciones para obtener buenos rendimientos.

4.1.2. Obtención de 1-naftol.

Métodos IV y V.

Los rendimientos obtenidos para este paso son mucho mas consistentes con los reportados, que para el paso anterior, variando entre 63 y 68.75 % para el método IV, y del 54 al 80% para el método V. Esto indica que aun cuando se emplearon en la fusión tanto hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezcla de ambos, el rendimiento no depende tanto de la fusión, sino mas bien la forma en que se prepare el ácido 1-naftalensulfónico o su sal de sodio, como se observa en las tablas 4 y 5; mas específicamente en la reacción 5 de la tabla 5, en dicha reacción se sometió a fusión un naftalensulfonato de

sodio con exceso de sales inorgánicas, las cuales dificultaron la fusión y por ello se obtuvo un bajo rendimiento.

Los productos de fusión resultantes de los precursores obtenidos por los Métodos I y II, constituyen una mezcla de 1- y 2-naftoles, siendo el producto mayoritario el 1-naftol, el cual no se puede separar de su isómero en 2 ni por destilación de bulbo a bulbo ni por recristalización con tetracloruro de carbono, aun cuando se obtiene un sólido blanco en ambos casos. En cambio cuando se parte de los precursores obtenidos por el método III resulta, por la purificación mencionada, un sólido blanco libre de 2-naftol. (tablas 4 y 5).

Tanto el Método IV como el V dan buenos resultados, la ventaja del método IV es la de ser un método continuo, pero la fusión es mucho mas problemática, porque es una reacción muy violenta.

4.2. Obtención de 2-naftol.

Al igual que la síntesis de 1-naftol, esta síntesis consta de 2 pasos, el primero es la sulfonación del naftaleno a altas temperaturas para el cual se probó una técnica; y el segundo paso es la fusión alcalina del 2-naftalensulfonato de sodio, y también se trabajó una técnica. En seguida se discutirá cada uno de los métodos mencionados:

4.2.1. Obtención de 2-naftalensulfonato de sodio.

Método VI

Como se puede observar en la Tabla 6, los rendimientos son muy buenos y muy similares a los reportados. El uso de 1.4 equivalentes de H_2SO_4 por mol de naftaleno da rendimientos muy buenos, por lo que no es necesario usar 2.17 equivalentes (tabla 6); según los re

sultados obtenidos, las temperaturas que dan mejores resultados son de 170-180°C (reacciones 2, 3, y 7 de la Tabla 6); es posible que el tiempo de reacción sea disminuido, según se puede concluir observando en la tabla 6 la reacción 1 (tiempo de 5 minutos) y el resto de las reacciones (mas de 65 minutos), ya que el rendimiento no varía apreciablemente.

4.2.2. Obtención de 2-naftol.

Método VII

Los rendimientos para la fusión del 2-naftalensulfonato de sodio obtenidos por el método IV son muy buenos (reacciones 1, 2, 11 y 12 de la tabla 7), puede usarse con igual resultado tanto hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezcla de ambos (ver las reacciones mencionadas). Las cantidades de base reportadas, pueden ser reducidas considerablemente, en la literatura se estipulan mas de 8 equivalentes de base por mol de sal, y como se puede observar en las reacciones 11 y 12 de la Tabla 7, bien pueden emplearse 1.5 equivalentes con muy buenos resultados. Aunque se obtienen trazas del isómero 1-naftol, este es eliminado al purificar el producto por destilación de bulbo a bulbo a presión reducida y recristalizando de tolueno, obteniéndose un sólido cristalino blanco, puro (ver tabla 7).

5. Conclusiones.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la síntesis de 1- y 2-naftol, por los diversos métodos estudiados, podemos concluir que, en la obtención de 1-naftol se obtuvieron rendimientos mas bajos a los reportados, además de mezclas de los isómeros 1 y 2, con predominio del isómero en 1; especialmente interesante para seguir estudiando es el método III, que emplea ácido clorosulfónico, ya que el producto final contiene muy poco isómero en 2, el cual se elimina al purificar el producto por destilación de bulbo a bulbo a vacío y recristalización con CCl_4 , dando lugar al 1-naftol puro. En el caso del 2-naftol si se lograron reproducir tanto el rendimiento como la pureza reportados, aunque se obtiene mezcla de isómeros, se puede eliminar el isómero en el 1 por cristalización.

CAPITULO 2

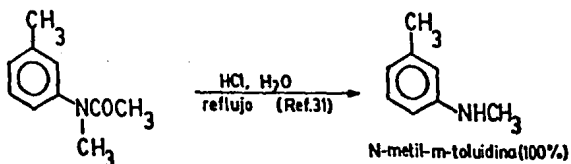
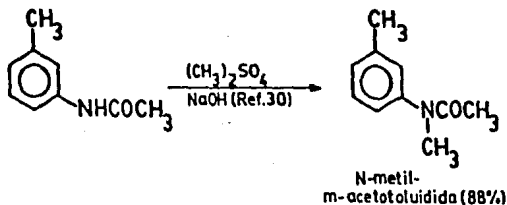
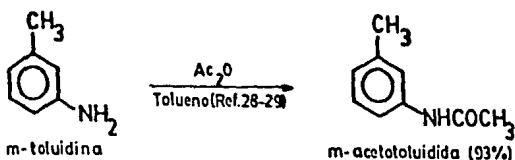
Estudio preliminar de síntesis de N-metil-m-toluidina.

La N-metil-m-toluidina (27) es uno de los intermediarios en la síntesis de tolnaftato, la cual, no es de fácil adquisición comercial, por otro lado, debido a que el precursor de esta amina es la m-toluidina de producción nacional, se consideró el estudio de la síntesis del intermediario siguiendo los diversos métodos ya conocidos de alquilación de aminas (24,25). Debido a que otra parte del grupo realizó diversos métodos de síntesis de la N-metil-m-toluidina, (26) en esta parte se discutirán los métodos que no fueron estudiados con anterioridad.

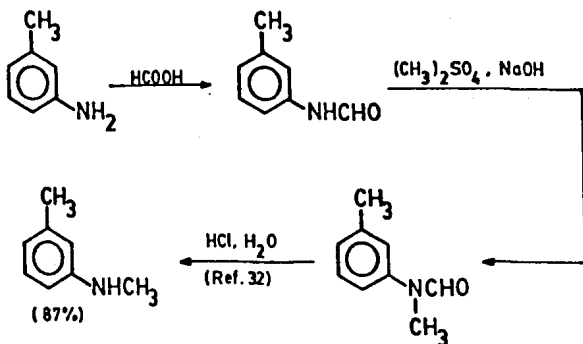
1. Métodos sintéticos.

Después de estudiar los diversos métodos reportados en la literatura para la síntesis de la N-metil-m-toluidina (24,25), y las síntesis realizadas con anterioridad por nuestro grupo (26), se decidió estudiar dos métodos similares entre sí (30,32), ambos parten de m-toluidina, y reportan rendimientos y pureza elevados.

Método I: Este método involucra tres pasos, el primero es la N-acetilación de la m-toluidina con un rendimiento del 93% (28,29), el segundo, es la N-metilación del producto de la reacción anterior para el cual se reporta un rendimiento del 88% (30); el último paso, es la hidrólisis de la amida para dar lugar a la N-metil-m-toluidina con un rendimiento del 100% (31). Este método es atractivo ya que es sencillo, los rendimientos de cada paso son muy buenos, y el rendimiento global es del 81.84%.



Método II: Este método es similar al anterior, pero no se aislan los intermediarios, en primer lugar se lleva a cabo la N-formilación de la m-toluidina, posteriormente se efectúa la N-metilación del producto anterior, y por último la hidrólisis de la amida para dar lugar a la N-metil-m-toluidina, el rendimiento reportado es del 87%⁽³²⁾. Las ventajas de este método son el rendimiento elevado, y el ser un proceso continuo, lo cual implica menos tiempo de trabajo y menos pérdida de los intermediarios por manipulaciones.



2. Ensayos preliminares sobre la síntesis de N-metil-m-toluidina.

Los estudios efectuados sobre los ensayos preliminares de la síntesis de la N-metil-m-toluidina, que se llevaron a cabo según los métodos mencionados en el inciso anterior, se describen a continuación:

(28-32)

Método I

a) Acetilación de m-toluidina: una mol de m-toluidina se disuelve en tolueno caliente, una vez formada la solución, se enfría en baño de hielo, y se gotea una mol de anhídrido acético de tal manera que no hierva la solución, los cristales formados se separan por filtración al vacío y lavan varias veces con agua helada ⁽²⁸⁾. Los resultados de estos estudios se encuentran en la tabla 8 (pag. 30).

b) N-metilación de m-acetotoluidina: a 1 mol de la m-acetotoluidina, obtenida por el método I a, se adicionan 2.2 moles de sulfato

de dimetilo, y posteriormente 5 moles de hidróxido de sodio acuoso a 35°C, después de la adición se agita por una hora mas. La mezcla se vierte sobre un volumen igual de agua helada, el sólido obtenido se separa por filtración y lava varias veces con agua ⁽³⁰⁾. Los resultados de este paso se encuentran en la tabla 9 (pag. 31).

c) Hidrólisis de la N-metil-m-acetotoluidida:

Al sólido obtenido por el método I b, se le adiciona ácido clorhidrico concentrado, y se somete a reflujo hasta completar la hidrólisis (6-8 horas). La mezcla fría se neutraliza con bicarbonato de sodio, y se extrae con éter, el cual se lava con agua y seca con sulfato de sodio anhidro; el éter se evapora a sequedad, y el residuo se somete a una destilación a presión reducida, recogiénose la fracción que destila a 73.5°C /10mm Hg ⁽³¹⁾. Los resultados de este método se encuentran en la tabla 10 (pag. 32).

⁽³²⁾
Método II

A 3 moles de m-toluidina se adicionan 4 moles de ácido fórmico, calentándose espontáneamente la solución. Con cuidado se agregan 100 ml de benceno, se lleva a cabo una destilación azeotrópica de benceno y agua, esta última se forma durante el curso de la reacción. Posteriormente, se enfria y neutraliza con hidróxido de sodio al 30%, la mezcla fría se trata con 1.25 moles de sulfato de dimetilo, después se adicionan lentamente 4 moles de hidróxido de sodio acuoso a 25°C. Se agita durante una hora mas después de la adición. Se separan dos fases, la fase acuosa se extrae con benceno, y este extracto bencénico se reúne con la fase orgánica anterior.

Los extractos orgánicos son tratados con 450 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se destila el benceno; después de destilar todo el benceno, la mezcla se somete a reflujo por 90 minutos. Se enfría y neutraliza con hidróxido de sodio, el producto se extrae con éter y se separa por destilación a presión reducida ⁽³²⁾. En este caso no se llevó a cabo la neutralización, sino que se dejó como producto final al clorhidrato de la N-metil-m-toluidina; se efectuaron variaciones en la cantidad de ácido fórmico. Los resultados de este método se encuentran en la tabla 11 (pag. 33).

3. Resultados.

En este inciso se presentan tabulados los resultados obtenidos en los ensayos preliminares de la síntesis de N-metil-m-toluidina.

TABLA 8

(28)

N-ACETILACION DE m-TOLUIDINA POR EL METODO 1a

REACCION	m-TOLUIDINA	ANHIDRIDO ACETICO	^a TIEMPO	PRODUCTO	RENDIM
No.	g (moles)	g (moles)(cc)	horas	g (moles)	%
1	100.00 (0.93)	97.38(0.95) (1.02)	15.00	113.92 (0.76)	81.95
2	528.12 (4.93)	530.72(5.20) (1.03)	15.00	692.00 (4.64)	94.25

a : Se siguió el método tal como se describe, pero en el tiempo estipulado, por cromatoplaça se observa que la mayor parte de la materia prima no ha sido acetilada, por lo que se deja reaccionar toda la noche.

TABLA 9

(30)

N-METILACION DE m-ACETOTOLUIDIDA POR EL METODO 1b

REACCION No.	a		b		TIEMPO min	c	
	m-ACETOTO LUIDIDA g (moles)	(CH) ₃ SO 3 2 4 g (moles)(eq)	TEMP °C	PRODUCTO g (moles)		RENDIM %	
1	8.95 (0.06)	16.70 (0.13)	32-35	45	7.52 (0.05)	76.88	
2	30.15 (0.20)	56.05 (0.44)	32-35	45	32.31 (0.20)	98.15	

a : El origen de este producto se encuentra en la tabla 8.

b : Se emplearon 2.2 equivalentes, y se siguió el método descrito sin variaciones.

c : El producto fue recrystalizado de ciclohexano, los puntos de fusión son los siguientes : Producto 1, pf= 75-76°C; Producto 2, pf= 79°C.

TABLA 10

(31)

HIDROLISIS DE N-METIL-m-TOLUIDIDA POR EL METODO 1c

REACCION No.	a		b		c	
	PRODUCTO A HIDROLIZAR g (moles)	HCl g (moles)	PRODUCTO g (moles)	RENDI- MIENTO %	RENDIMI- GLOBAL %	
1	30.00 (0.20)	7.33 (0.20)				
2	30.00 (0.20)	7.33 (0.20)	23.10 (0.19)	95.00	87.88	

a : El origen de este producto se encuentra en la tabla 9.

b : Siguiendo el método descrito se recuperó casi todo el producto sin hidrolizar, por lo cual, al mismo producto, se le adicionó etanol y se destiló el acetato de etilo formado.

c : Rendimiento de las 3 reacciones del método 1.

TABLA 11

(32)

SÍNTESIS DE N-METIL-m-TOLUIDINA POR EL METODO II

REACCION No.	m-TOLUIDINA		AC. FORMICO		a		b	
	g (moles)	g(moles) (eq)	(CH ₃) ₂ SO	g (moles)	g (moles)	g (moles)	%	
1	32.10 (0.30)	21.96(0.42) (1.41)	47.30 (0.37)	26.77 (0.22)	73.76			
2	50.00 (0.47)	33.64(0.65) (1.38)	73.67 (0.58)	48.10 (0.40)	85.11			
3	100.00 (0.93)	51.55(1.12) (1.20)	147.34 (1.17)	99.40 (0.82)	87.95			

a : Se emplearon 1.25 equivalentes de (CH₃)₂SO.

3 2 4

b : El proceso se llevo a cabo como se describe, excepto que no se lleva a cabo la neutralización sino que se dejó como producto final el clorhidrato, que es un sólido cristalino blanco. El producto 1 fue recrystalizado de metanol, rendimiento del 78.79%, pf 147-149°C; Los productos 2 y 3 fueron recrystalizados de isopropanol, rendimientos 98.03% y 90%, pf 145-149°C y 147-150°C respectivamente.

4. Discusión de resultados.

La síntesis de la N-metil-m-toluidina, se llevó a cabo siguiendo dos métodos sintéticos diferentes, los resultados obtenidos en cada caso se discuten a continuación:

Método I

La reproducción de este método, que consta de tres pasos, presentó varios problemas: El primer paso es la N-acetilación de la m-toluidina que requirió de un tiempo de reacción mucho muy prolongado, pero el rendimiento obtenido es muy bueno, según se observa en la reacción 2 de la tabla 8; el segundo paso es la N-metilación del producto anterior, y no ofreció problemas, lográndose un rendimiento mayor al reportado, reacción 2 tabla 9; la hidrólisis no dio el resultado esperado, ya que siguiendo el método descrito se recuperó prácticamente todo el producto sin hidrólizar, reacción 1 tabla 10, el producto recuperado se volvió a tratar pero por un método diferente, empleando etanol y ácido clorhídrico, después del cual se obtuvo la N-metil-m-toluidina con un rendimiento y pureza elevados, reacción 2 tabla 10.

Método II

Este método resultó ser mucho mejor que el anterior, presenta la ventaja de requerir un tiempo de trabajo mucho menor por ser un proceso continuo, y el rendimiento y pureza de N-metil-m-toluidina son similares a los reportados en la patente, según se puede observar en la tabla 11.

Se efectuaron variaciones en la cantidad de ácido fórmico empleado, en la patente se indican 1.3 moles por mol de m-toluidina, en la reacción 1 tabla 11 se empleó un 10% mas de lo estipulado, y en la reacción 3 de la misma tabla un 6% menos, y no se observaron cambios ni en el rendimiento ni en la pureza.

La amina se trabajó como clorhidrato ya que es mas estable y mas fácil de purificar.

Para llevar a cabo la purificación del clorhidrato se efectuaron recristalizaciones con metanol e isopropanol, observandose que se obtiene un producto cristalino blanco en ambos casos, pero el sólido tiene mejor aspecto y mejor punto de fusión cuando se recristaliza de metanol, aún cuando el rendimiento de la recristalización es mejor cuando se emplea isopropanol, ver resultados en tabla 11.

5. Conclusiones.

El mejor método para la obtención de la N-metil-m-toluidina es el método II. Este método es el más atractivo para seguir siendo estudiado, y llegar a un método óptimo, ya que, como se puede observar en la tabla 11, es posible emplear una cantidad de ácido fórmico menor a la reportada.

CAPITULO 3

Estudio preliminar de la síntesis de derivados de 1- y 2-naftol de interés farmacéutico.

Este capítulo trata sobre el estudio preliminar de la síntesis de algunos derivados de 1- y 2-naftol con interés farmacéutico, estos son tolnaftato, salicilato de 1- y 2-naftilo y benzoato de 2-naftilo.

El orden de presentación es el siguiente: en primer lugar se tratará el estudio sobre la síntesis de tolnaftato; y, posteriormente, en forma conjunta la de los salicilatos de 1- y 2-naftilo y el benzoato de 2-naftilo, ya que los tres siguen un esquema sintético muy similar.

1. Tolnaftato.

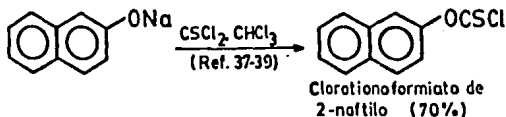
El tolnaftato es un sólido cristalino blanco, pf 110-111°C⁽³³⁾; se emplea en las dermatomycosis como el "pie de atleta, tiña crural y circinada"⁽³⁴⁾. Parece no haber absorción sistémica después de la aplicación tópica de tolnaftato⁽³⁵⁾. Las reacciones tóxicas y alérgicas conocidas son mínimas^(3,34,35).

1.1. Métodos sintéticos de tolnaftato.

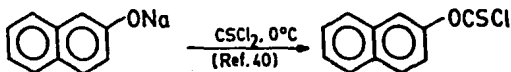
La síntesis de tolnaftato se llevó a cabo siguiendo una patente británica⁽³⁶⁾, en la cual se reporta un alto rendimiento (90%), de un producto blanco, puro, por un método sencillo y rápido. Todo esto lo hace muy atractivo para ser probado en el laboratorio. En dicho método se emplean N-metil-m-toluidina, y clorotionoformiato de 2-naftilo, para dar lugar al producto deseado.

Debido a que el clorotionoformiato de 2-naftilo no está disponible comercialmente, es necesario sintetizarlo. En la literatura (37-39) se reporta un método sintético en el cual se emplean tiosfosgeno y 2-naftol, el cual fue probado en el laboratorio, además de un método no reportado en la literatura (40).

Método I: Al tiosfosgeno en cloroformo se adiciona el 2-naftolato de sodio acuoso a temperatura ambiente. Se reporta un rendimiento del 70% (37-39).



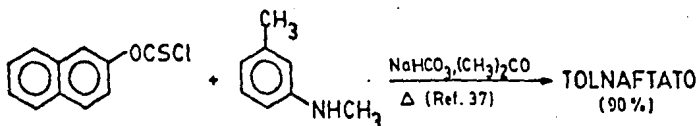
Método II: Este método es una modificación del anterior, y no se encuentra reportado en la literatura. (40) Al tiosfosgeno, a 0°C, se adiciona el 2-naftolato de sodio acuoso.



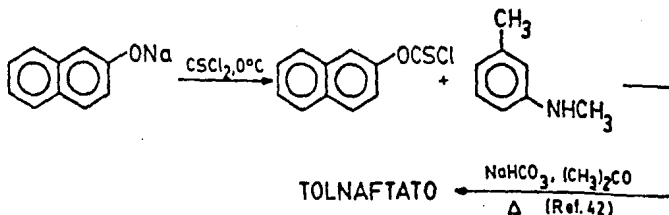
Ambos métodos tienen la desventaja de emplear tiosfosgeno, el cual es muy tóxico ⁽⁴¹⁾, pero con las debidas precauciones no debe haber problema con ninguno de los dos métodos.

El siguiente paso es la obtención del tolnaftato, por reacción del clorotioformiato de 2-naftilo con la N-metil-m-toluidina, se trabajaron los siguientes métodos:

Método III: La N-metil-m-toluidina en acetona, se hace reaccionar con el clorotioformiato de 2-naftilo en presencia de NaHCO_3 , a reflujo; se reporta un rendimiento del 90% de un producto blanco puro ⁽³⁶⁾.



Método IV: Variante del método anterior, en el cual se efectúan de manera continua el método II y el III. El tiosfosgeno se hace reaccionar con el 2-naftolato de sodio y sobre esa mezcla se adiciona la N-metil-m-toluidina en acetona ^(36, 42).



1.2. Ensayos preliminares de la síntesis de tolnaftato.

En este inciso se describen los estudios preliminares de la síntesis de tolnaftato. En primer término la síntesis del clorotio noformiato de 2-naftilo (métodos I y II); posteriormente, la del tolnaftato (métodos III y IV). En ambos casos se efectuaron las síntesis según los métodos descritos en el punto anterior.

Método I (37-39)

Una mol de tiosfogeno se disuelve en 4-5 volúmenes de cloroformo, y se le adiciona gota a gota una mol de 2-naftol, en solución de hidróxido de sodio al 5%, a temperatura ambiente. Después de terminar la adición, se separa la capa clorofórmica, se lava con agua y se seca con sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido color naranja que corresponde al producto deseado. En este caso, después de la adición del 2-naftolato de sodio, se dejó la mezcla de reacción en agitación por un lapso variable de tiempo. Los resultados se encuentran en la tabla 12 (pag. 42).

Método II (40)

A una mol de tiosfogeno, en baño de hielo, se adiciona gota a gota una solución de 1 mol de 2-naftol en hidróxido de sodio al 5%.

Después de la adición se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido obtenido se separa por filtración y se lava con agua. Se variaron la cantidad de tiosfogeno empleada y el tiempo de reacción. Los resultados de este método están en la tabla 12 (pag.42).

Método III (36)

A una mezcla de 1 mol de N-metil-m-toluidina y una cantidad equivalente de NaHCO_3 en acetona, agitada a $0-10^\circ\text{C}$ se adiciona 1 mol de clorotionoformiato de 2-naftilo en pequeñas porciones, después de la adición la mezcla se refluja 30 minutos; se deja enfriar y vierte sobre agua fría, se forma un sólido que se separa por filtración. Los resultados de este estudio se encuentran en la tabla 13 (pag. 43).

Método IV (36,42)

A una mol de tiofosgeno en baño de hielo, se adiciona gota a gota una solución de una mol de 2-naftol en hidróxido de sodio al 5%. Después de la adición se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Sobre esta mezcla se adiciona una solución de una mol de N-metil-m-toluidina en acetona, y posteriormente una mol de NaHCO_3 , después se refluja por 30 minutos. Se deja enfriar, se vierte sobre agua fría, el sólido formado se separa por filtración. Los resultados se encuentran tabulados en la tabla 14 (pag. 44).

1.3. Purificación de tolnaftato.

El tolnaftato obtenido por los métodos III y IV presenta un color amarillo, y debe ser blanco ⁽³⁶⁾, por lo que se sometió a dos métodos de purificación:

En el primero se llevó a cabo la recristalización en varios disolventes y decoloración con carbón activado. Los resultados de estas pruebas se encuentran en la tabla 15 (pag. 45).

En el otro método:

Se mezcla el tolnaftato con etanol, calentando suavemente, y se lleva hasta disolución agregando una pequeña cantidad de acetona, el pH de esta solución es de 6, se neutraliza con hidróxido de sodio diluido. Se deja enfriar y se forman cristales blancos, cuyo pf es de 110-111°C. Los resultados se encuentran en la tabla 15 (pag. 45).

1.4. Resultados

Los resultados de los ensayos preliminares de la síntesis de tolnaftato, se presentan en las siguientes tablas:

TABLA 12

(37-40)

OBTENCION DE CLOROTIIONOFORMIATO DE 2-NAFTILO POR LOS METODOS I Y II

a	b	c	d			
REACCION	2-NAFTOL	TIOFOSGENO	TEMP	TIEMPO	PRODUCTO	RENDIM
No.	g (mmoles)	g (mmoles)(eq)	°C	min	g (mmoles)	%
1	9.52 (66.10)	7.54 (66.10) (1.0)	16	15	12.88 (57.90)	87.60
2	1.96 (11.80)	1.35 (11.80) (1.0)	6	30	2.38 (10.70)	90.67
3	1.79 (10.80)	1.36 (11.90) (1.1)	12	20	2.15 (9.70)	89.81
4	1.79 (10.80)	1.36 (11.90) (1.1)	12	20	2.10 (9.40)	87.03
5	1.96 (11.80)	1.35 (11.80) (1.0)	18	30	2.22 (10.00)	84.74
6	1.96 (11.80)	1.35 (11.80) (1.0)	11	30	2.04 (9.20)	77.97

a: Las reacciones 1 y 2 se llevaron a cabo siguiendo el método I, y las reacciones 3-6 según el método II.

b: Esta temperatura es en la cual se llevó a cabo la adición del 2-naftolato de sodio, la agitación se efectuó a temperatura ambiente.

c: Tiempo de agitación de la mezcla de reacción.

d: El punto de fusión de los productos 1 y 2 es de 72-74°C, y de los productos 3, 4, 6 es de 71-73°C, del 5 es 66-71°C.

TABLA 13

OBTENCION DE TOLNAFTATO POR EL METODO III

REACCION No.	CLORO	N-METIL-	NaHCO	PRODUCTO	RENDIM
	DE 2-NAFTILO	m-TOLUIDINA	3	a	%
	g (mmoles)	g (mmoles)	g (mmoles)	g (mmoles)	
1	2.21 (9.90)	1.20 (9.90)	0.830 (9.90)	2.58 (8.40)	85.02
2	2.01 (9.00)	1.08 (9.00)	0.990 (9.00)	2.08 (6.70)	75.41

as: Los productos de las reacciones 1 y 2 son crudos y presentan color amarillo,
el producto 2 se recristalizó de etanol pero no se eliminó el color amarillo.

TABLA 14

OBTENCION DE TOLNAFTATO POR METODO IV.

REACCION	2-NAFTOLATO DE SODIO	TIOFOSGENO	N-METIL- m-TOLUIDINA	NaHCO 3	PRODUCTO ^a	RENDIM
No.	g (mmoles)	g (mmoles)	g (mmoles)	g (mmoles)	g (moles)	%
1	1.96 (11.80)	1.35 (11.80)	1.42(11.80)	1.0 (11.80)	3.44 (11.20)	94.95
2	1.96 (11.80)	1.35 (11.80)	1.42(11.80)	1.0 (11.80)	3.47 (11.30)	95.80
3	1.96 (11.80)	1.35 (11.80)	1.42(11.80)	1.0 (11.80)	3.55 (11.50)	98

a: Productos crudos de color amarillo.

TABLA 15

PURIFICACION DE TOLNAFTATO.

REACCION No.	DISOLVENTE (ml)	b	DESCRIPCION DEL PRODUCTO OBTENIDO	a	pf °C	RENDIM %
1	ETANOL	(15)	CRISTALES AMARILLOS	0.910	109-111	91
2	TOLUENO	(3.5)	POLVO AMORFO AMARILLO	-----	-----	--
3	ISOPROPANOL	(6)	CRISTALES AMARILLOS	0.870	108-110	87
4	METANOL	(20)	CRISTALES AMARILLOS	0.880	109-111	88
5	CICLOHEXANO	(3)	POLVO AMARILLO	0.940	-----	94
6	ACETONA, CARBON ACTIVADO, ETANOL		CRISTALES CREMA	0.928	110-111	85
7	ACETONA, ETANOL NEUTRALIZACION CON NaOH DIL.		CRISTALES BLANCOS	0.900	110-111	90

a: En todos los casos se empleó 1 g de tolnaftato.

b: En el caso No. 6 el tolnaftato se disolvió en acetona, se trató con carbón activado, se filtró y evaporó a sequedad, el residuo se recrystalizó de etanol como en el caso No. 1.

1.5. Discusión de resultados.

1.5.1. Obtención de clorotionoformiato de 2-naftilo.

Por los métodos I y II se obtienen rendimientos muy buenos, superiores a los reportados (tabla 12). Pero al emplear el método II se tiene que usar un ligero exceso de tiosgenio; ya que una cantidad equivalente al naftol, da lugar a un rendimiento menor que con un exceso de 0.1 equivalentes (reacciones 5 y 6 de la tabla 12).

El método II es mas conveniente que el I, ya que se evita el consumo de disolvente, y se acorta el tiempo de trabajo, porque ya no se tiene que efectuar la destilación para eliminarlo y así obtener el producto deseado.

1.5.2. Obtención del tolnaftato.

En este caso se observan claramente en los resultados de las tablas 13 y 14, que es mucho mejor el método IV que el III, porque el IV es un método continuo, en el que se evitan las pérdidas por manipulaciones, y los rendimientos obtenidos son excelentes.

El problema que se presenta en ambos métodos es que el producto obtenido es amarillo, y debe ser blanco, y ni aun recristalizado en diversos disolventes se logra eliminar el color. El empleo de carbón activado en la recristalización, da lugar a un producto crema, que al recristalizar por segunda ocasión da lugar a un producto crema (tabla 15).

Pero empleando otro método, es decir neutralizando una solución de tolnaftato-etanol-acetona, se obtiene un producto blanco, pf 110-111°C (tabla 15).

1.6. Conclusiones.

La manera mas conveniente de preparar el tolnaftato es por un proceso continuo. En el matraz que se forma el clorotioformiato de 2-naftilo se adiciona la N-metil-m-toluidina, para dar posteriormente el producto. Se evita de esta manera el aislar al compuesto clorado, el cual tiene un olor desagradable e irritante; por otro lado, el tiosfogeno jamás se pone en contacto con el medio externo, evitando así problemas de intoxicación. Los rendimientos del proceso continuo son excelentes.

2. Salicilato de 1- y 2-naftilo y benzoato de 2-naftilo.

El benzoato de 2-naftilo es un sólido cristalino blanco, pf 107-110°C que tiene actividad como antiséptico intestinal (1,43).

El salicilato de 2-naftilo es un sólido cristalino blanco, cuyo pf es de 95°C, y tiene actividad como antiinfectivo gastrointestinal y genitourinario (1,44).

El salicilato de 1-naftilo es un sólido cristalino blanco, pf = 83°C, presenta actividad como antiinfectivo gastrointestinal y antirreumático (1,44).

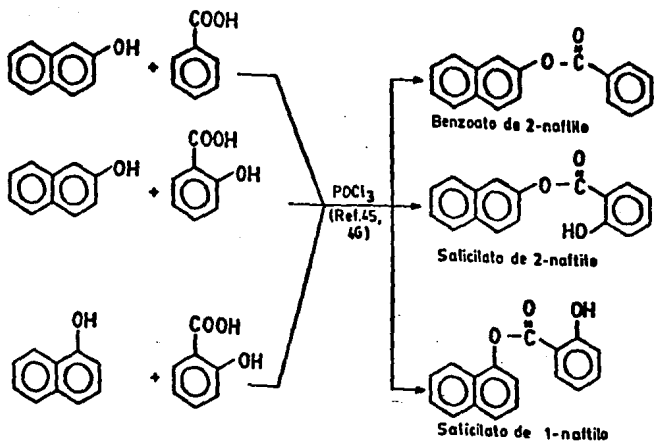
2.1. Métodos Sintéticos.

El método para llevar a cabo la síntesis del benzoato de 2-naftilo y de los salicilatos de 1-naftilo, es el mismo, por ello se trata en un solo inciso.

Estos tres fármacos tienen la característica de ser ésteres, y después de estudiar los métodos tradicionales para la síntesis de ésteres aromáticos se eligió el siguiente método:

(45,46)
Método V

A temperatura ambiente se mezcla una mol del naftol (1- o 2- según sea el caso) con una mol de ácido benzóico o ácido salicílico y 1.4 equivalentes de POCl_3 . Esta mezcla se calienta hasta que se forme una solución homogénea, y se continúa el calentamiento hasta que ya no se observe evolución de cloruro de hidrógeno. Posteriormente se vierte sobre una solución de bicarbonato de sodio, el sólido obtenido es separado por filtración y recrystalizado. Los resultados se encuentran en la tabla 16.



2.2. Resultados

Los resultados en la síntesis de salicilato de 1- y 2-naftilo y benzoato de 2-naftilo, se presentan en la siguiente tabla:

TABLA 16

(45,46)

OBTENCION DE BENZOATO DE 2-NAFTILO, SALICILATO DE 1- Y 2-NAFTILO.

REACCION	a	b	c	d	e	
	NAFTOL	ACIDO	POCL	TEMPERATURA	PRODUCTO	RENDIM
No.	g (moles)	g (moles)	g (moles)	°C	g (moles)	%
1	20.00 (0.1388)	17.00 (0.1388)	4.96(0.0323)	100-110	31.51(0.127)	91.43
2	72.00 (0.5000)	69.00 (0.5000)	38.33(0.2490)	105-110	95.00(0.359)	71.89
3	72.00 (0.5000)	69.00 (0.5000)	38.33(0.2490)	110-120	125.47(0.474)	94.95

a: En la reacción 2 se empleó 1-naftol y en las reacciones 1 y 3, 2-naftol.

b: Se empleó ácido benzóico en la reacción 1, y ácido salicílico en las reacciones 2 y 3.

c: La cantidad de POCL es de 1.4 equivalentes por mol de ácido.

3

d: La temperatura indicada es a la cual la mezcla se encuentra como un líquido homogéneo.

e: El producto de la reacción 1 se recrystalizó de isopropanol, es blanco y cristalino y tiene un pf de 104-104.5°C. Los productos de las reacciones 2 y 3 se recrystalizaron de tolueno, tienen un pf de 93-94°C, 84-86°C respectivamente, y son polvos blancos.

2.3. Discusión de resultados

El método empleado para la síntesis de estos ésteres da excelentes resultados, como se aprecia en la tabla 16. No se presentó ningún problema ni para la obtención ni para la purificación.

2.4. Conclusiones.

En vista de que los resultados obtenidos son excelentes, se considera que el método seleccionado es el adecuado.

CAPITULO 4

Estudios sobre el aislamiento, elucidación estructural y síntesis de un producto secundario en la síntesis del propranolol.

En el estudio sobre la síntesis del propranolol, llevado a cabo en el departamento de Farmacia de la DPg de la Facultad de Química, ⁽⁴⁷⁾ se observó que además del producto deseado, se obtenía un gran porcentaje de productos secundarios, ya que al someter la mezcla de reacción a un análisis por cromatografía en placa fina y revelar con yodo, se apreciaban 4 productos secundarios además del propranolol, 3 de ellos se sometieron a un estudio de aislamiento, elucidación estructural y síntesis en un trabajo anterior ⁽⁴⁷⁾, pero quedó uno sin estudiar, y este último es el objeto del presente trabajo.

1. Aislamiento, caracterización física y espectroscópica.

La síntesis del propranolol se efectuó con base a una patente Rusa ⁽⁴⁸⁾. Se prepara una solución acuosa mol a mol de hidróxido de sodio al 10% y 1-naftol, se enfría a 10-15°C y se agregan tres equivalentes de epiclorhidrina, la mezcla se mantiene en agitación 2 horas a no más de 35°C, apreciándose la formación de 2 capas, que son separadas. La capa orgánica se disuelve en etanol al 50%, se enfría a 10-15°C y se le adicionan 3 equivalentes de isopropilamina en etanol, dejándose en agitación toda la noche a temperatura ambiente, después de este tiempo la mezcla se vierte sobre agua fría, y el producto se separa por filtración, lava y seca, se reporta un rendimiento de 97-98% de propranolol.

Se reprodujo exactamente esta técnica en el laboratorio y solo se logró obtener 60-70% del producto deseado puro, aún cuando el ren

dimiento para el producto crudo oscila entre 80-90% ⁽⁴⁷⁾.

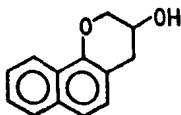
Después de efectuar el análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en placa fina (eluyendo con una mezcla de tolueno-acetato de etilo 90:10), y revelar con yodo, se observan 4 manchas que no corresponden al propranolol, de las cuales 3 fueron estudiadas con anterioridad ⁽⁴⁷⁾, quedando el producto que tiene un r_f de 0.18 en este sistema, sin estudiar.

Para aislar dicho producto, las aguas madres que resultan, después de obtener el propranolol, se diluyen con éter dietílico y lavan con HCl al 10 % para eliminar restos de compuestos básicos, después se lava con agua y seca con sulfato de sodio anhidro. La solución etérea se concentra a sequedad, obteniéndose un líquido viscoso de color oscuro el cual se destila de bulbo a bulbo a presión reducida. El destilado muestra ser, por cromatografía en placa fina, el compuesto desconocido ligeramente impurificado con otros compuestos de menor polaridad. Para obtener una muestra analítica, el destilado se somete a una purificación por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno.

Las fracciones que contienen al compuesto buscado se juntan, concentran a sequedad y cristalizan en poco ciclohexano. Se obtienen agujas blancas, una sola mancha por cromatografía en placa fina.

Este compuesto, denominado A, se sometió a un análisis espectro de IR, RMN y Masas.

De acuerdo con los datos espectroscópicos obtenidos, se propone la siguiente estructura para el compuesto A.



3-Hidroxil-3,4-dihidro-
2H-nafto[1,2-b]pirano

A continuación se describen los datos espectroscópicos que apoyan la designación de la estructura anterior.

En el espectro de IR (Espectro 14), se observan las bandas características del grupo -OH (3300, 1120 para un alcohol secundario); del grupo aromático (3070, 1610, 1590, 1520, 800); de éter aromático (1220, 1075); y de un alcano (2950, 2830, 1440).

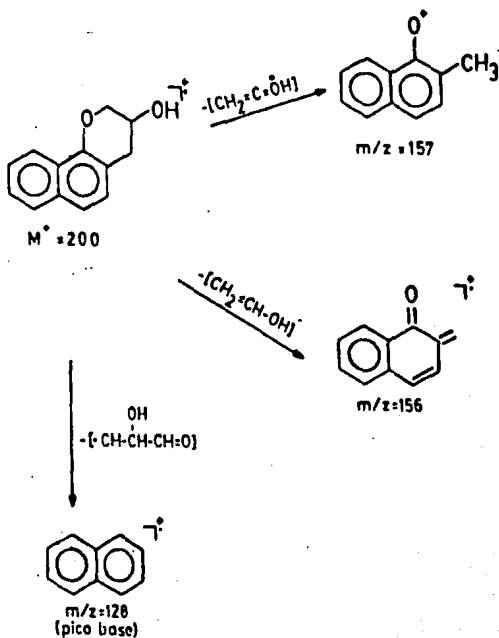
La estructura propuesta se comparó con compuestos relacionados estructuralmente reportados en la literatura ⁽⁵⁶⁾, posteriormente se efectuó la asignación de las señales que se observan en el espectro de RMN (Espectro 15, fig. 1).

	-OH	2.3, s, 1H
	Ha	2.78, dd(J=4,18 Hz), 1H
	Hb	3.17, dd(J=4,18 Hz), 1H
	Hc, d, e	4.3-4.6, m, 3H
	protones	
	aromáticos	7-8.2, m, 6H

Fig. 1 : asignación de las señales de RMN al compuesto A.

Al irradiar la señal en 4.3-4.6 las señales correspondientes a Ha y Hb se transformaron en dos dobletes, lo cual está de acuerdo con la estructura propuesta, ya que He se acopla con Ha y Hb para dar lugar al desdoblamiento de las señales, observandose señales doble de doble (Espectros 15 y 16).

De acuerdo al EMIE (espectro 13) se propone el siguiente patrón de fragmentación para el compuesto A.

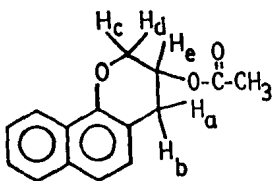


Con el fin de tener mas información sobre el compuesto A, se procedió a efectuar la acetilación del alcohol ⁽⁴⁹⁾, el cual se trató con anhídrido acético y piridina, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando diferentes mezclas de hexano: acetato de etilo, como eluyente. Se obtuvo un aceite amarillo transparente, por cromatografía en placa fina presenta una sola mancha $rf = 0.58$, y el del alcohol $rf = 0.52$, empleando como eluyente hexano 40: acetato de etilo 10. También se sometió a un estudio espectroscópico de IR, RMN y Masas.

En el espectro de IR (Espectro 17) ya no se observa la banda en 3300 correspondiente al -OH, y ahora se observa una banda en 1730 que corresponde al carbonilo del acetato.

En el espectro de Masas se observa un ion molecular de 242, que corresponde al peso molecular del compuesto A acetilado.

En el espectro de RMN del derivado acetilado (compuesto B, espectro 17), el multiplete en 4.3-4.6 se transforma en dos señales, una en 4.1-4.6 (m, 2H) y otra en 5.2-5.4 (m, 1H) (fig 2); estos datos también concuerdan con la estructura propuesta, ya que al acetilar un grupo hidroxilo los protones sobre el carbono adyacente al grupo acetilo, se desplazan a campo mas bajo que en el alcohol ⁽⁵⁸⁾

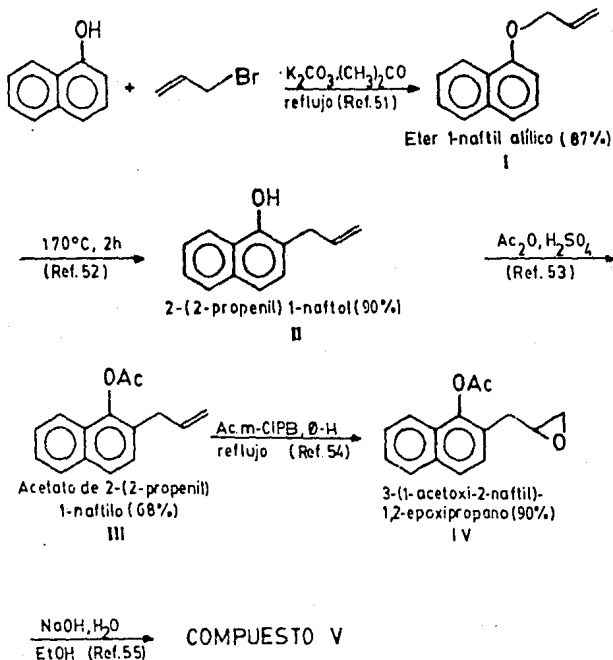


-CH ₃	2.1, s, 3H
Ha	3.88, dd(J=5,16Hz), 1H
Hb	3.25, dd(J=5,16Hz), 1H
Hc,d	4.1-4.6, m, 2H
He	5.2-5.4, m, 1H
protones aromáticos	7-8.2, m, 6H

Fig. 2 : asignación de las señales de RMN al compuesto B.

2. Síntesis.

Para comprobar la estructura propuesta para el compuesto A, se propuso la siguiente ruta sintética:



Sin embargo, al llevar a cabo la secuencia antes descrita se obtuvo un producto diferente al compuesto A, que se denominó compuesto V y cuya estructura se discute posteriormente.

Cada uno de los intermediarios fue aislado, purificado y sometido a un análisis espectroscópico de IR, RMN y Masas.

La preparación de cada uno de los intermediarios y los resultados espectroscópicos se describen a continuación:

(50)
Compuesto I: Eter 1-naftil alílico

Para la preparación de este compuesto se mezclan cantidades equivalentes de bromuro de alilo (preparado según la referencia 50), 1-naftol y carbonato de potasio, en acetona; esta mezcla se refluja por 15 horas (51). El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna, y se obtiene un aceite transparente amarillo.

En cromatoplaqa, eluida con una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1, revelada con yodo, se observa una sola mancha con $rf=0.43$.

El espectro de Masas muestra un ion molecular en 184, lo cual concuerda con el peso molecular del compuesto esperado.

El espectro de infrarrojo concuerda con el reportado en la literatura (51). (Espectro 19)

En el espectro de RMN se observa la señal que corresponde al doble enlace alílico en 5.9-6.4 y 5.1-5.6 ppm; y la señal correspondiente al naftaleno se encuentra en 7.15-8.4 ppm. (Espectro 20)

(52)
Compuesto II. 2-(2-propenil)1-naftol

La obtención del compuesto II se lleva a cabo por medio de la transposición del compuesto I, calentandolo a 170°C por 2 horas en atmósfera de nitrógeno (52). El producto es purificado por destilación de bulbo a bulbo a vacío, obteniendo un aceite amarillo claro.

La cromatografía en placa fina, en la cual se emplea como eluyente la misma mezcla que en el caso anterior, revelada con yodo, muestra una mancha roja, con un $rf=0.57$.

El EM presenta un ion molecular de 184, coincidente con el anterior ya que solo ocurrió una transposición.

El espectro de IR muestra las siguientes bandas características: banda ancha en 3500 correspondiente al grupo -OH; banda múltiple en 3200-3000 característica del grupo aromático y de dobles ligaduras olefinicas. (Espectro 21)

En el espectro de RMN se observan las siguientes señales: en 5.7 ppm un singulete que desaparece con agua deuterada, lo cual indica la presencia del grupo -OH; en 5.9-6.35 y 5.1-5.4 las señales características de la doble ligadura olefinica; y ,en 7.2-8.3 la señal correspondiente al grupo aromático. (Espectro 22)

(53)

Compuesto III. Acetato de 2-(2-propenil)-1-naftilo

La acetilación del compuesto II, se llevó a cabo empleando una cantidad equivalente de anhídrido acético y una gota de ácido sulfúrico (53); se obtiene un aceite amarillo claro después de destilar el producto crudo, de bulbo a bulbo a vacío.

Por cromatoplaça, empleando el mismo eluyente que para el compuesto I y revelando con yodo, se observa una mancha que tiene el mismo rf que el compuesto II, pero no es de color rojo sino café.

El EM presenta un ion molecular de 226, lo cual concuerda con el peso del producto esperado.

El espectro de IR es similar al anterior, pero ya no se observa la banda ancha en 3500 del -OH, y ahora se aprecia la banda característica del grupo carbonilo en 1770. (Espectro 23)

El espectro de RMN también es muy parecido al anterior, pero ya no se observa el singulete en 5.7 ppm, y ahora se observa un singulete en 2.45 que integra para 3 protones, y corresponde al metilo del grupo acetilo. (Espectro 24)

Compuesto IV. 3-(1-acetoxi-2-naftil) -1, 2-epoxipropano

El compuesto IV se obtiene por epoxidación del compuesto III, empleando 2.68 equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se lleva en benceno, a reflujo por 2 horas ⁽⁵⁴⁾. El producto es purificado por cromatografía en columna. Se obtiene un aceite amarillo, que por cromatoplaça, eluida con hexano-cloroformo-acetato de etilo 50:35:15, presenta un $r_f = 0.33$ y el compuesto III tiene un $r_f = 0.61$.

El EM presenta un ion molecular de 242.15, el peso molecular del compuesto IV.

El espectro de IR presenta las siguientes bandas: en 2000 y 1075 características del grupo epóxido (Espectro 25).

En el espectro de RMN se observan las señales correspondientes al epóxido en 2.5-3.2 ppm (Espectro 20).

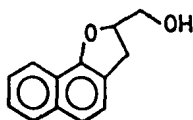
Compuesto V.

El compuesto IV se somete a hidrólisis con hidróxido de sodio al 30% y etanol, reflujo la mezcla por 30 minutos ⁽⁵⁵⁾. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna, pero no se obtiene un sólido, como se esperaba, sino un aceite rojizo.

Por cromatoplaça, eluida con el sistema que se empleó en el caso del compuesto IV y revelada con yodo, se observa una mancha que presenta el mismo r_f que el producto secundario en la síntesis del propranolol ($r_f = 0.29$). Otra cromatoplaça, trabajada en las mismas condiciones pero revelada con sulfato cérico, muestra al compuesto V como una mancha que revela de color azul, y al producto secundario como una mancha café rosáceo.

El compuesto V se sometió a un estudio espectroscópico de IR,

RMN y Masas, en base a los resultados obtenidos se propone la siguiente estructura.



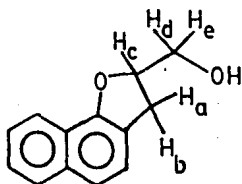
2-Hidroximetil-2,3-dihidro-
2H-nafto[1,2-b]furano

V

A continuación se describen los datos espectroscópicos que apoyan la designación de la estructura anterior.

En el espectro de IR (espectro 28) se observan las señales características del grupo -OH (3380, 1050 para un alcohol primario); grupo aromático (3060, 1600, 1580, 1520, 800), éter aromático (1258, 1060); y de un alcano (2930, 2830, 1460).

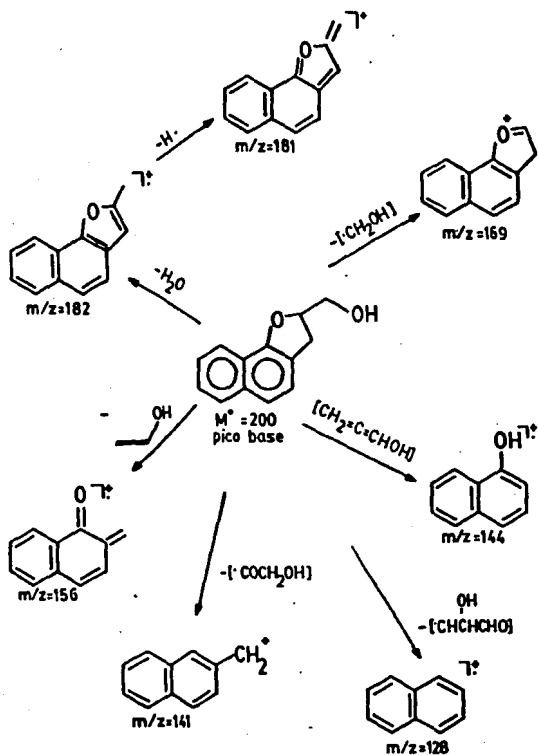
La estructura del compuesto V se comparó con estructuras semejantes reportadas en la literatura (57), y en base a ello se llevó a cabo la asignación de las señales que aparecen en el espectro de RMN (espectro 29) (fig. 3).



OH	2.4, s, 1H
Ha,b	2.87-3.4, m, 2H
Hd,e	3.67-3.8, m, 2H
Hc	4.83-5.2 m, 1H
protones aromáticos	7.15-8.1, m, 6H

Fig. 3 : asignación de las señales de RMN para el compuesto V.

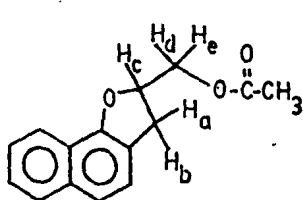
De acuerdo al EMIE (espectro 27) se propone el siguiente patrón de fragmentación para el compuesto V.



El compuesto V también se sometió a una reacción de acetilación, en las condiciones descritas para la acetilación del compuesto A. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, empleando diferentes mezclas de hexano-acetato de etilo, obteniéndose un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos obtenidos, para este compuesto, se describen a continuación:

En el espectro de IR ya no se observa la banda en 3380 característica del grupo -OH, y ahora se aprecia una banda en 1740 correspondiente al carbonilo del grupo acetilo.

En el espectro de RMN del derivado acetilado (compuesto VB, espectro 31), se observa que la señal en 3.67-3.77 se desplazó hasta 4.3-4.7, lo cual es de esperarse para los protones sobre el carbono adyacente al grupo acetilo (fig. 4).



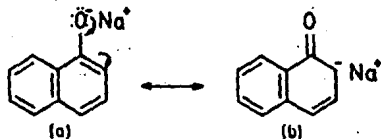
CH ₃	2.3, s, 3H
Ha,b	2.9-3.2, m, 2H
Hd,e	4.3-4.7, m, 2H
Hc	5.0-5.4, m, 1H
protones aromáticos	7.2-8.0, m, 6H

Fig. 4 : asignación de las señales de RMN para el compuesto VB.

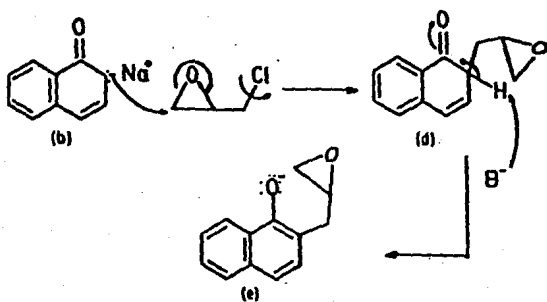
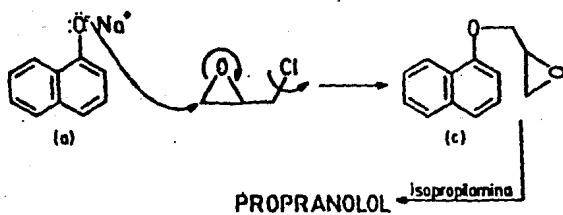
3. Discusión de Resultados.

En vista que los resultados espectroscópicos del compuesto V son diferentes a los del compuesto A, se repitió la síntesis de este último según la patente rusa ⁽⁴⁸⁾, obteniéndose los mismos resultados hasta la cristalización del compuesto A en ciclohexano. Sin embargo, al concentrar las aguas madres ciclohexánicas hasta sequedad, se obtiene un líquido viscoso rojizo, que por cromatografía en placa fina muestra una mancha con r_f idéntico al del compuesto V y al del compuesto A, pero que revelada con sulfato cérico da una mancha color azul, idéntica a la del compuesto V, y el color de la mancha del compuesto A, es café-rosácea; por otro lado, los datos espectroscópicos (IR, RMN y masas) del producto de este líquido viscoso son idénticos a los del compuesto V.

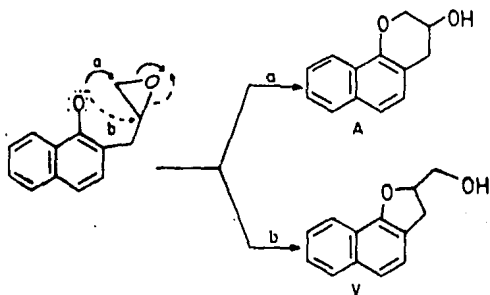
La formación de estos productos puede explicarse considerando que en dicho proceso se emplea 1-naftolato de sodio, el cual puede actuar como nucleófilo ambientado por tener la carga negativa en el oxígeno o en el carbono, según las estructuras de resonancia (a) y (b), respectivamente:



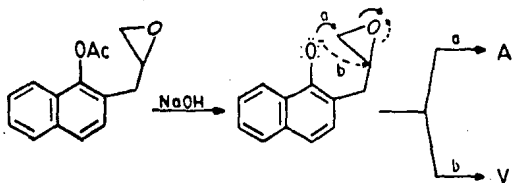
Ambos nucleófilos pueden reaccionar con epiclorhidrina para dar por el lado del oxígeno, el epóxido (c) que con la isopropilamina lleva al propranolol y, por el lado del carbono, el epóxido (d) que en el medio básico dará el naftolato (e).



El naftolato (e) a su vez puede reaccionar intramolecularmente con el epóxido, por ataque del oxígeno al carbono 1 (ruta a) o bien al carbono 2 (ruta b), para dar los compuestos A y V respectivamente.



Algo similar ocurre en la ruta sintética propuesta, ya que el compuesto IV al hidrolizarse se forma un naftolato idéntico al (e), el cual puede ciclizar intramolecularmente para dar A y V.



La formación de un producto o el otro, depende de las condiciones de reacción, la ruta (a) procede vía un carbocatión incipiente primario, mientras que la ruta (b) el incipiente carbocatión es secundario.

La hidrólisis del compuesto IV para dar lugar al naftolato (e), se lleva a cabo con hidróxido de sodio en agua y etanol, es decir en un medio prótico, el cual favorece al carbocatión secundario sobre el primario, por tanto se forma preferentemente el compuesto V. En el caso de la reacción de la patente rusa, se tiene un medio formado por un disolvente prótico, agua, y un disolvente polar aprótico, epiclorhidrina, que también actúa como reactivo; en estas condiciones se pueden formar tanto el carbocatión primario incipiente como el secundario, para dar lugar a ambos compuestos, A y V.

4. Conclusiones.

En la síntesis de propranolol según la patente rusa, se forman dos productos secundarios que poseen el mismo r_f , pero propiedades fisicoquímicas diferentes. Uno de ellos es un sólido cuya estructura concuerda con la del 3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-nafto [1,2-b]pirano; y el otro es un líquido rojizo, cuya estructura concuerda con la del 2-hidroximetil-2,3-dihidro-2H-nafto[1,2-b]furano.

CAPITULO 5

Parte experimental

Instrumentación: Los espectros de infrarrojo (IR), se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 337, en película o en pastilla de bromuro de potasio; los valores están dados en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrofotómetro marca Varian Em 390, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y deuterocloroformo (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm). Las abreviaciones empleadas son: s= singulete, d= doblete, t= triplete, c= cuarteto, m= multiplete.

Los espectros de masas se determinaron en un Espectrómetro modelo 5988A, Hewlett Packard, con un sistema acoplado gases masas.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Buchi 530, y no están corregidos.

Para las destilaciones al vacío se empleó una bomba marca Welch mod. 1402, que ejerció una presión de 2-3 mm Hg.

Las destilaciones de bulbo a bulbo se hicieron en un Kugelrohr Aldrich, 120 V.

La concentración de las soluciones se llevó a cabo en evaporador rotatorio marca Buchi RE 111, con vacío de la mesa de laboratorio.

Cromatografía en columna y en placa fina: La cromatografía en columna se realizó sobre sílica gel 60 de Merck (0.063-0.2 mm). La cromatografía en placa fina se efectuó sobre placas de 2.5×10 cm

recubiertas de sílica gel GF254 de Merck. Los compuestos cromatografiados fueron revelados con luz ultravioleta, por exposición a vapores de yodo y en algunos casos con sulfato cármico. Los eluyentes empleados son los siguientes: Sistema 1, Hexano 50: cloroformo 35: acetato de etilo 15; sistema 2, hexano 90: acetato de etilo 10; sistema 3 hexano 75: acetato de etilo 25.

Reactivos y disolventes: Los reactivos y disolventes se emplearon como se obtienen comercialmente, ya sea grado reactivo o grado industrial. Excepto el ácido clorosulfónico, que se destiló fraccionalmente antes de emplearse.

1-naftalensulfonato de sodio.

Método I.

Las reacciones indicadas en la tabla 1 se llevaron a cabo por el procedimiento general que se describe a continuación:

En un matraz de 250 ml de dos bocas, equipado con embudo de adición de polvos, termómetro y agitador magnético, se colocan 70 g (0.714 moles, 1.4 equivalentes) de ácido sulfúrico al 95 %, se calientan en baño de aceite a 50-60°C, y se adicionan poco a poco 65.41 g (0.51 moles) de naftaleno finamente pulverizado. La mezcla se agita por 60 minutos a 60°C; posteriormente, se agregan 90 ml de agua y filtra para eliminar el naftaleno no reaccionado y la dinaftilsulfona formada. El filtrado se lleva a pH 7-8 con hidróxido de sodio al 30 %, en baño de hielo; se forma un sólido color crema, el cual se separa por filtración al vacío y se seca en la estufa. El producto seco pesa 100.00 g y corresponde al 85 % de rendimiento.

Método II

Las reacciones de la tabla 2, se efectuaron de acuerdo al siguiente procedimiento.

En un matraz de 250 ml de dos bocas, equipado con termómetro, embudo de adición y agitador magnético, se colocan 83.72 g (0.854 moles, 1.0 equivalente) de ácido sulfúrico concentrado y se calientan a 65-75°C; aparte se hace una solución de 109.34g (0.854 moles) de naftaleno en 87.1 g (0.854 moles) de anhídrido acético, esta solución se gotea sobre el ácido sulfúrico. La mezcla se agita por 60 minutos a 70°C; el ácido acético formado durante la reacción, se elimina por destilación a presión reducida. La miel resultante, que

corresponde al ácido 1-naftalensulfónico puede ser sometida directamente a la fusión alcalina, o puede ser llevada a pH 7-8 con hidróxido de sodio, de manera análoga al método anterior, para dar lugar al 1-naftalensulfonato de sodio. Los rendimientos obtenidos, varían del 65 al 87.59 %.

Método III.

Las reacciones de la tabla 3, se realizaron según el procedimiento que a continuación se describe:

28 g (0.24 moles) de ácido clorosulfónico, se colocan en un matraz de 500 ml de tres bocas, provisto de termómetro, agitador magnético, embudo de adición, trampa anhidra, conectada en serie con un frasco lavador vacío y uno con agua. A 30°C se agrega poco a poco una solución formada por 30.80 g (0.24 moles) de naftaleno y 10 volúmenes de tetracloruro de carbono (o 1.2-dicloroetano), se continúa la agitación por 30 minutos más. Se observa la formación de dos fases, las cuales se separan, la orgánica se extrae con 50 ml de agua, los extractos acuosos se reúnen y llevan a pH 7-8 con hidróxido de sodio al 30 %, dando lugar a un sólido que se separa por filtración al vacío y se seca en la estufa. La capa orgánica se concentra a sequedad y se recupera el naftaleno que no reaccionó, el rendimiento se calculó en base a dicho naftaleno y osciló entre 21 y 35%.

1-naftol.

Métodos IV y V

Las reacciones indicadas en las tablas 4 y 5 se llevaron a cabo por el siguiente método general:

En un crisol de acero inoxidable se colocan 84 g (2.1 moles, - 2.1 equivalentes) de hidróxido de sodio, los cuales se calientan con mechero hasta que fundan, entonces se adicionan poco a poco y con agitación vigorosa 115.1 g (0.5 moles) de 1-naftalensulfonato de sodio; la mezcla se continúa calentando hasta 285-290°C, y se mantiene en esa temperatura por 10 minutos. Posteriormente, la mezcla se deja enfriar un poco y sin permitir que solidifique completamente, se vierte sobre 500 ml de agua helada, formándose una solución. Esta solución se lleva a pH 6-7 con ácido sulfúrico al 50 %, se forma un precipitado que corresponde al 1-naftol. El 1-naftol se separa por filtración al vacío y se lava varias veces con agua, queda un sólido café claro, de olor característico. Este sólido se somete a una destilación de bulbo a bulbo a vacío, dando como resultado un sólido de color crema, que se recristaliza de tolueno, se obtiene un sólido cristalino blanco. Este sólido presenta un $pf = 93-95^{\circ}C$; por cromatoplaça, eluida con el sistema 1, muestra un $rf = 0.51$ que es igual al del 1-naftol Aldrich, pero también se observa otra mancha con un $rf = 0.39$, que corresponde al 2-naftol, excepto en el producto de la reacción 13 de la tabla 5 que solo presenta la mancha del 1-naftol.

Se puede emplear el ácido 1-naftalensulfónico en lugar de su sal de sodio, pero por cada mol de ácido se deben emplear como mi

nimo 3 moles de hidróxido de sodio. Este último puede ser sustituido por hidróxido de potasio. En ambos casos se sigue el procedimiento descrito. Los rendimientos obtenidos en estas reacciones son del 43 al 79.74 %.

2-naftalensulfonato de sodio.

De acuerdo al siguiente método general se efectuaron las reacciones indicadas en la tabla 6:

En un matraz de 500 ml de tres bocas, equipado con embudo de adición, condensador, termómetro y agitador magnético, se colocan 200 g (1.56 moles) de naftaleno, y calientan en un baño de aceite hasta que funden. Posteriormente, se eleva la temperatura a 170-175°C y se agregan poco a poco 214.30 g (2.18 moles, 1.4 equivalentes) de ácido sulfúrico al 95 %, de tal manera que la temperatura se mantenga en el intervalo mencionado, una vez terminada la adición se continúa la agitación por 75 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y vierte sobre 1.5 l de agua helada, el 2-naftalensulfonato de sodio es soluble en agua pero no así el naftaleno no reaccionado ni la dinaftilsulfona formada, estos últimos se eliminan de la solución por medio de una filtración al vacío. El filtrado se coloca en baño de hielo y se lleva a pH 7-8 con hidróxido de sodio al 30 %, el sólido formado se separa por filtración y se seca en la estufa. Ya seco el producto pesa 340.00 g que representan el 96.89 % de rendimiento

2-naftol.

Las reacciones de la tabla 7 se llevaron a cabo de acuerdo al siguiente método general:

32 g (0.57 moles, 1.5 equivalentes) de hidróxido de potasio se colocan en un crisol de acero inoxidable, y calientan con mechero hasta fusión, entonces se agregan 43.60 g (0.19 moles) de 2-naftalensulfonato de sodio con agitación vigorosa. Se continúa el calentamiento hasta llegar a 310-320°C manteniéndose a esa temperatura por 10 minutos. Se deja enfriar y antes de que solidifique completamente se vierte sobre 150 ml de agua helada. La solución se coloca en un baño de hielo y neutraliza con ácido sulfúrico al 50%, se forma un sólido que se separa por filtración al vacío y se lava varias veces con agua. Este sólido se purifica por destilación de bulbo a bulbo a vacío y luego recristaliza de tolueno, dando lugar a un sólido cristalino blanco. Para llevar a cabo la fusión también se pueden emplear hidróxido de sodio o mezcla de hidróxido de sodio y potasio. Los rendimientos varían del 43 al 98.58%.

El producto obtenido y una muestra de 2-naftol de Técnica Química por cromatoplaca, eluida con el sistema 1, muestran una sola mancha $rf = 0.39$. El pf del sólido obtenido es de 120-121°C.

m-acetotoluidina.

Las reacciones de la tabla 8 se llevaron a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento.

En un matraz de bola de 500 ml se disuelven 100 g (0.933 moles) de m-toluidina en 100 ml de tolueno. En seguida se adicionan 97.38 g (0.954 moles, 1.02 equivalentes) de anhídrido acético, lentamente y con precaución ya que la reacción es exotérmica. Se deja reaccionar toda la noche, en condiciones anhidridas; posteriormente se agregan 100 ml de agua helada y neutraliza con bicarbonato de sodio, las fases se separan y la orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y concentra a sequedad por medio del rotavapor. El residuo solidifica después de enfriarlo, se resuspende en agua helada, se filtra al vacío y se lava con agua hasta que no se perciba olor a ácido acético. Se obtiene 113.92 g (rendimiento 81.95%) de un sólido blanco. Este sólido por cromatoplaca, eluida con el sistema 1, muestra una sola mancha $r_f = 0.1$, el de la m-toluidina es de 0.39.

ESTE LIBRO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

N-metil-m-acetotoluidida.

Siguiendo el método que a continuación se describe, se lleva
ron a cabo las reacciones indicadas en la tabla 9:

8.95 g (0.06 moles) de m-acetotoluidida se colocan en un
matraz de bola de 100 ml, se le agregan 16.7 g (0.132 moles, 2.2
equivalentes) de sulfato de dimetilo, con agitación vigorosa. Pos-
teriormente se agrega lentamente una solución formada por 12 g
(0.3 moles, 5 equivalentes) de hidróxido de sodio y 15 ml de agua,
de tal forma que la temperatura no suba de 35°C. La mezcla se agita
por 45 minutos, a medida que transcurre el tiempo se forma un sólido
el cual se separa por filtración al vacío, y se lava varias veces
con agua. Se recristaliza de ciclohexano, obteniéndose 32.31 g
(rendimiento 90.15 %) de un sólido cristalino blanco, $pf = 79^{\circ}C$. En
cromatoplaca, eluida con el sistema 1, se observa una sola mancha
 $rf = 0.19$. En IR muestra: 3030 (C-H anillo aromático); 2970 (-CH₃);
1660 (C=O); 1665, 1615, 1500 (C=C, anillo aromático); 1430, 1390,
1360 (-CH₃); 1310 (C-N); 1145, 1090, 1500, 800, 720 (C-H aromático).
Espectro 1 RMN: s, 1.9, 3H, Ar-CH₃; s, 2.4, 3H, CH₃CO; s, 3.3, 3H,
CH₃N; m, 6.95-7.4, 4H, protones del anillo aromático. Espectro 2.

N-metil-m-toluidina.

Método I.

Según el siguiente método se llevaron a cabo las reacciones de la tabla 10.

En un matraz de bola de 250 ml de dos bocas, equipado con un condensador en posición de destilación, embudo de adición y agitador magnético, se colocan 30 g (0.20 moles) de N-metil-m-ace~~to~~toluidida y se le agregan 80 ml de ácido clorhídrico concentrado y 80 ml de etanol, la mezcla se calienta a la temperatura de ebullición del acetato de etilo, el cual se destila a medida que se va formando en el curso de la reacción, posteriormente se destila el etanol. La mezcla residual se vierte sobre hielo y se forma un sólido blanco que se separa por filtración a vacío. Este sólido corresponde al clorhidrato de la N-metil-m-toluidina, se recristaliza de metanol absoluto, obteniéndose 23.10 g (rendimiento 95%) de un sólido cristalino blanco, $pf = 146-147^{\circ}C$. Para obtener la amina libre, el clorhidrato disuelto en agua se neutraliza con hidróxido de sodio diluido, y extrae con cloroformo, este se concentra a sequedad dando lugar a un aceite amarillo, el cual se purifica por destilación fraccionada a presión reducida. La amina presenta un $rf = 0.63$, y solo se observa una sola mancha al eluir la cromatopla~~ca~~ ca con el sistema 1. La amina libre muestra en IR: 3430 (N-H); 3030 (C-H anillo aromático); 2930 (Ar-CH); 2830 (N-CH); 1620 (N-H); 1605, 1505 (C=C); 1455, 1425, 1390 (CH); 1360, 1190 (C-N); 1175, 1085, 1000, 775, 700 (C-H aromático) Espectro 3. RMN: s, 2.2, 3H, Ar-CH; s, 2.6, 3H, CH N; s, 3.3, 1H, NH; m, 6.2-7.3, 4H, protones del anillo aromático. Espectro 4.

Método II.

Las reacciones de la tabla 11 se llevaron a cabo de acuerdo al siguiente método:

100 g de m-toluidina (0.934 moles) se colocan en un matraz de bola de 500 ml de tres bocas, equipado con un condensador en posición de destilación, embudo de adición, termómetro y agitador magnético. Cuidadosamente y bajo agitación vigorosa, se adicionan gota a gota 51.55 g (1.12 moles, 1.2 equivalentes) de ácido fórmico, la mezcla de reacción se calienta espontáneamente; posteriormente, se agregan 35 ml de benceno, y se calienta para destilar azeotrópicamente el benceno y el agua que se forma en el curso de la reacción. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y lleva a pH 7-8 con una solución de hidróxido de sodio al 30 %. La mezcla neutra se coloca en un baño de hielo y trata con 147.34 g (1.168 moles, 1.25 equivalentes) de sulfato de dimetilo; posteriormente, con 50 g de hidróxido de sodio en 64 ml de agua. Se agita por 2 horas, formándose 2 fases, las cuales se separan. La acuosa se extrae con 150 ml de benceno. En un matraz de un litro se reúnen la capa orgánica y el extracto bencénico, se les agregan 138 ml de ácido clorhídrico concentrado y 138 ml de etanol; la mezcla se calienta hasta destilar todo el disolvente, el residuo se pasa a un vaso de precipitados formándose un sólido cristalino, al enfriar. Este sólido corresponde al clorhidrato de la N-metil-m-toluidina, que se recristaliza de metanol, dando lugar a 99.40 g de un sólido cristalino blanco (rendimiento 87.95 %), $p_f = 147-149^\circ\text{C}$. Para obtener la amina libre se sigue el mismo procedimiento descrito en el método I.

Clorotionoformiato de 2-naftilo.

Método I.

Las reacciones 1 y 2 de la tabla 12 se efectuaron según el método general siguiente:

En un matraz de 100 ml de dos bocas, equipado con embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se colocan 1 ml (11.80 mmoles) de tiofosgeno y 4-5 volúmenes de cloroformo, la solución se enfría en baño de hielo y agregan 1.96 g (11.80 mmoles) de 2-naftol en hidróxido de sodio acuoso (0.472 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua) de tal forma que la temperatura se mantenga por debajo de 16°C. Posteriormente, se separan las capas formadas, la acuosa se desecha y la clorofórmica se lava varias veces con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra a sequedad. El residuo sólido de color naranja se pasa a un Buchner y se lava varias veces con agua para eliminar los restos de tiofosgeno. El producto tiene un olor pungente característico, se deja secar a 25°C dando 2.38 g (90.85 % de rendimiento) de un sólido color naranja, $pf = 72-74^{\circ}C$ (reportado ⁽³⁷⁾ $72-74^{\circ}C$). La cromatografía en placa fina muestra el compuesto puro, $rf = 0.75$ (sistema 1).

Método II.

Las reacciones 3-6 de la tabla 12 se efectuaron de acuerdo al siguiente método:

1 ml (11.80 mmoles) de tiofosgeno se coloca en un matraz de 100 ml de dos bocas, provisto de embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se enfría a 5°C en un baño de hielo. Posteriormente se agrega poco a poco 11.80 mmoles de 2-naftolato de sodio en

25 ml de agua, de tal forma que la temperatura no exceda de 18°C. Después de la adición se agita por 30 minutos a temperatura ambiente, formándose un sólido de color naranja, el cual se separa por filtración al vacío y lava varias veces con agua fría. El sólido seco pesa 2.22 g (rendimiento 83.98 %), tiene un $pf = 71-73^{\circ}C$, y por cromatografía en placa fina se observa una sola mancha, $rf = 0.74$, en el sistema 1.

Tolnaftato.

Método III.

Las reacciones de la tabla 13 se efectuaron según el siguiente método:

En un matraz de 100 ml de 3 bocas, con termómetro, embudo de adición de polvos, refrigerante y agitador magnético, se colocan 1.12 g (9.20 mmoles) de N-metil-m-toluidina, 0.776 g (9.20 mmoles), de NaHCO₃ y 20 ml de acetona; con agitación vigorosa, en baño de hielo, se agregan 2.08 g (9.20 mmoles) de clorotionoformiato de 2-naftilo, de tal forma que la temperatura no exceda de 25°C. Después de la adición la mezcla se refluja por 30 minutos; posteriormente se evapora la acetona. Al residuo se le agregan 30 ml de agua helada y se agita por varios minutos; el sólido formado se separa por filtración y lava con agua, obteniéndose un polvo amarillo. La purificación del tolnaftato se llevó a cabo por dos métodos, en el primero 7 g de tolnaftato se disuelven en 20 ml de acetona, se agrega carbón activado y refluja 5 min. la mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad, el residuo se recristaliza en 100 ml de etanol, se obtiene 5.95 g (85%) de cristales color crema. En el segundo método 1 g de tolnaftato y 15 ml de etanol se calientan suavemente, y agregan unas gotas de acetona para formar una solución, la cual tiene un pH = 6, se lleva a pH neutro con NaOH al 5%, se deja enfriar, se obtienen 0.9 g (90%) de cristales blancos. Ambos productos tienen pf 110-111, al eluirlos por cromatoplaca con el sistema 1, se observa una sola mancha $r_f = 0.74$, el cual es coincidente con el de una muestra de Tolnaftato USP.

En el caso de emplear el clorhidrato de la N-metil-m-toluidina, se emplean 2.2 equivalentes de NaHCO_3 , y el proceso es el mismo.

IR: 3030 (C-H anillo aromático); 2920 (CH₃); 1600, 1595, 1500 (C=C anillo aromático); 1470, 1380 (CH₃); 1220 (C-N); 1180, 1165 (Ar-O-C, C=S); 810, 710 (C-H aromático); 755 (C-S) Espectro 5.
RMN: s, 2.4, 3H, Ar-CH₃; s, 3.73, 3H, N-CH₃; m, 7.1-7.9, 11H, protones de los anillos aromáticos, espectro 6.

Método IV.

En un matraz de 100 ml de 3 bocas, equipado con embudo de adición (de polvos y líquidos), condensador, termómetro y magneto, se coloca 1 ml de tiosfeno (11.8 mmoles), se agrega poco a poco 1.96 g (11.8 mmoles) de 2-naftolato de sodio en 25 ml de agua, a 25°C. La mezcla se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregan 1.42 g (11.80 mmoles) de N-metil-m-toluidina, 1.0 g (0.0118 moles) de NaHCO_3 y 15 ml de acetona.

La mezcla se lleva a reflujo por 30 minutos. El sólido formado se separa por filtración al vacío y se lava varias veces con agua obteniéndose un sólido amarillo, que se purifica de la manera descrita en el método III. El sólido puro pesa 3.55 g (98%), de color blanco, cristalino, con pf 110-111°C, y rf= 0.74 al eluirse la placa con el sistema 1. Los espectros de IR y RMN son idénticos a los descritos en el método III.

Si se emplea el clorhidrato de la N-metil-m-toluidina, se deben agregar 2.2 equivalentes de NaHCO_3 .

Salicilato de 1- y 2-naftilo, benzoato de 2-naftilo.

Estos tres compuestos se sintetizaron de acuerdo al siguiente método:

En un matraz de 100 ml de dos bocas, equipado con termómetro, y trampa anhidrida, conectada a un frasco lavador vacío y uno con agua, se colocan 20 g (0.1388 moles) de 1- ó 2-naftol, 19.15 g (0.1388 moles) de ácido salicílico ó 16.96 g (0.1388 moles) de ácido benzóico y 9.93 g (0.064 moles, 1.4 equivalentes) de POCl_3 , la mezcla se calienta hasta que se fundan los componentes, y se mantiene así por 90 minutos. Posteriormente se vierte sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se agita por unos minutos, formándose un sólido, el cual se separa por filtración y lava varias veces con agua.

Productos obtenidos:

Salicilato de 1-naftilo: Este producto se recristaliza de tolueno, se obtienen 26.38 g (71.89 % de rendimiento) de un sólido blanco, pf 84-86°C, rf= 0.44 (sistema 2) IR: 3240 (ar-OH) 3020 (C-H aromático); 1695 (C=O); 1610, 1595, 1498 (C=C aromático); 1300, 1160 (C-O-C); 1195 (C-OH); 1080, 1050, 780, 760, 750 (C-H aromático) RMN; m, 7.3-8.4, 12H, protones aromáticos, espectros 7 y 8.

Salicilato de 2-naftilo: Este producto se recristaliza de tolueno, se obtienen 34.85 g (94.95 % de rendimiento) de un sólido blanco, pf= 93-94°C, rf= 0.42 (sistema 2). IR: 3220 (ar-OH); 3030 (C-H aromático); 1680 (C=O); 1615, 1590, 1510 (C=C aromática); 1300 1170 (C-O-C); 1205 (C-OH); 1070, 810, 760, 745 (C-H aromático). RMN: m, 6.9-8.1, 12H, protones aromáticos, espectros 9 y 10.

Benzoato de 2-naftilo: Este producto se recristaliza de iso_ propanol, se obtienen 31.51 g (rendimiento 91.43 %) de un sólido cristalino blanco, pf= 104-104.5, rf= 0.66 (sistema 1). IR: 3030 (C-H aromático); 2730 (C=O); 1630, 1600, 1510 (C=C aromática); 1260 1150, (C-O-C); 1450, 1235, 1060, 995, 745, 705 (C-H aromático) Espectro 11. RMN: m, 7.35 - 8.4, 12H protones aromáticos, s, 9.42, 1H, desaparece con D O, -OH, Espectro 12.

2

Eter 1-naftil alílico (compuesto I).

En un matraz de bola de 200 ml se colocan 5 g (34.7 mmoles) de 1-naftol, 4.8 g (34.7 mmoles) de carbonato de potasio y 100 ml de acetona. A temperatura ambiente, se adicionan poco a poco 5.04 g (41.64 mmoles, 1.2 equivalentes) de bromuro de alilo. Posteriormente la mezcla se somete a reflujo por 15 horas. Una vez fría la mezcla, se filtra para eliminar las sales inorgánicas, y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo resultante se disuelve en éter y lava con hidróxido de sodio al 2.5 % para eliminar restos de 1-naftol. Posteriormente, se lava con agua; la fase orgánica concentrada a sequedad, deja un aceite café, el cual se purifica por filtración en columna con sílica gel, eluyendo con hexano-acetato de etilo 90:10. Se obtienen 5.55 g de un aceite amarillo, rendimiento del 87 %, en cromatoplaaca eluida con el sistema 3, se observa una sola mancha $r_f = 0.43$. IR: 3530 (ar-OR); 3100, 3020 (C-H vinílico); 3040 (C-H aromático); 2950 (-CH₂ alifático); 1670, 1650 (C=C, vinílico); 1610, 1590, 1528 (C=C, aromático); 1480 (-CH₂-); 1400, 1310 (C-H vinílico); 1250 (C-O); 1210, 1160, 1110 (C-H aromático); 1010, 930 (vinilo terminal); 810, 740 (C-H aromático) Espectro 19. RMN: m, 4.6-4.7, 2H, -CH₂-; m, 5.2-5.85, 2H, CH=; m, 5.95-6.4, 1H, -CH=; m, 6.7-8.4, 7H, protones aromáticos. Espectro 20. EM: ion molecular 184.

2-(2-propenil)-1-naftol (compuesto II).

5.55 g (30.0 mmoles) de éter 1-naftil alílico se colocan en un matraz de bola de 25 ml y se calientan en un horno Kugelrohr a 175°C por 2 horas, en atmósfera de Nitrógeno. Después de ese tiempo, se obtiene una miel oscura, que se purifica por filtración en columna, empleando como eluyente hexano-acetato de etilo 85:15. Se reúnen las fracciones que muestran por cromatoplaça una sola mancha $r_f = 0.59$ (sistema 1), se concentran a sequedad. El producto es un aceite amarillo claro que se obscurece por exposición a la luz, pesa 5.0 g y corresponde al 90 % de rendimiento. Por cromatoplaça, eluida con el sistema 1, se observa una sola mancha de color rojo al revelar con yodo, $r_f = 0.59$. IR; 3530 (ar-OH); 3100, 3020 (C-H, vinílico); 3040 (C-H aromático); 2950 (-CH₂-); 1670, 1650 (C=C vinílico); 1610, 1590, 1525 (C=C aromático); 1470 (-CH₂-); 1400, 1310 (C-H vinílico); 1250 (C-O); 1210, 1160, 1110, (C-H aromático); 1010, 930 (vinilo terminal); 810, 760 (C-H aromático). Espectro 21 RMN: m, 3.5, 3.65, 2H, -CH₂-; m, 5.15-5.55, 2H, =CH; m, 5.9-6.35, 1H, -CH=; s, 5.5, 1H, desaparece con D₂O, -OH; m, 7.2-8.3, 6H, protones aromáticos. Espectro 22. EM: ion molecular =184.

Acetato de 2-(2-propenil)-1-naftilo (compuesto III).

En un matraz de bola de 25 ml con agitador magnético y trampa anhidra se colocan 5.0 g (27.0 mmoles) del compuesto II, se adicionan 2.8 g (1.02 equivalentes) de anhídrido acético y una gota de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se vierte sobre 10 ml de agua helada, neutraliza con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con 2 porciones de 10 ml de CH₂Cl₂, se reúnen los extractos orgánicos, lavan varias veces con agua y secan con sulfato de sodio anhidro; posteriormente, se concentran a sequedad. El producto se purifica por destilación de bulbo a bulbo a vacío, dando como resultado 4.14 g de un aceite amarillo transparente, rendimiento 68%. Por cromatografía eluida con el sistema 1, se observa una mancha R_f = 0.59, el mismo del compuesto II, pero este revela de color rojo y el compuesto III revela de color café. IR; 3070, 2980, 2970 (C-H vinílico); 3020 (C-H aromático); 2930, 2870 (-CH₂-); 1765 (-C=O); 1645 (C=C vinílico); 1610, 1585, 1515 (C=C, aromático); 1440 (CH₂-); 1370 (C-H vinílico, -CH₃); 1200 (C-O); 1175, 1070 (C-H aromático y vinílico); 1050, 915 (vinilo terminal); 815, 760, 745 (C-H aromático) Espectro 23. RMN: s, 2.35, 3H, -CH₃; m, 3.35-3.7 2H, -CH₂-; m, 5.0-5.25, 2H, =CH₂; m, 5.75-6.2, 1H, -CH=; m, 7.23-7.9, 6H, protones aromáticos. Espectro 24. EM: ion molecular 226.

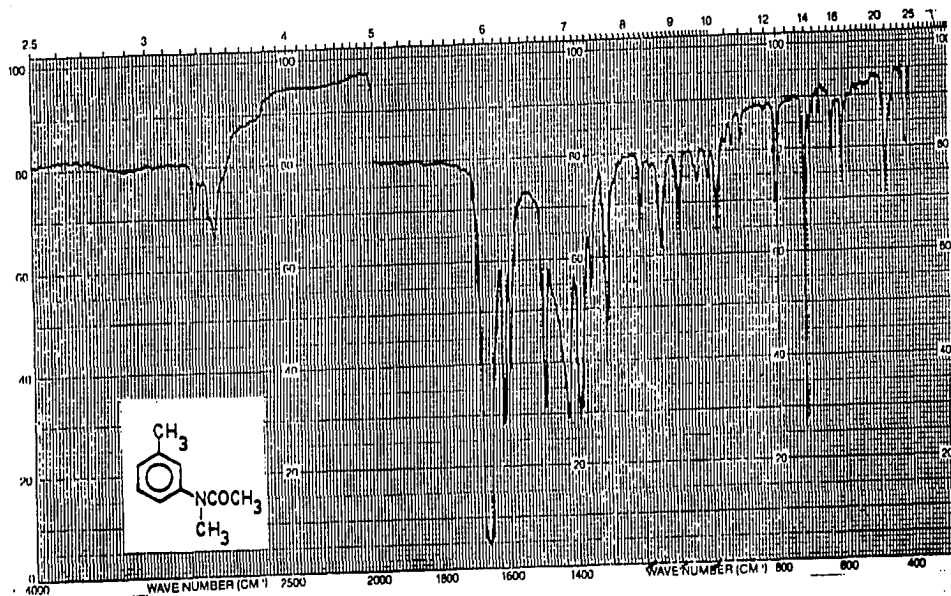
3-(1-acetoxi-2-naftil-1,2-epoxipropano (compuesto IV).

3.4 g (15.04 mmoles) del compuesto III se colocan en un matraz de bola de 200 ml de 2 bocas equipado con embudo de adición, condensador y agitador magnético, se le adicionan 6.95 g (40.0 mmol, 2.68 equivalentes) de ac. m-cloroperbenzóico en 80 ml de benceno, poco a poco, después de la adición la mezcla se refluja por 2 horas, enfría y filtra para separar el ácido m-cloroperbenzoico no reaccionado y el ácido-m-clorobenzóico formado. El benceno se lava con hidróxido de sodio al 5 %, y luego con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro. El benceno se evapora a sequedad por medio del rotavapor, quedando un residuo viscoso que se purifica por filtración en columna, empleando hexano-acetato de etilo 75:25. Se reúnen las fracciones que muestren por cromatoplaaca un producto con $rf = 0.33$ en el sistema 1 y concentran a sequedad. El residuo es un aceite amarillo, que pesa 3.3 g (90 % de rendimiento). IR: 3070, 3010 (C-H aromático, epóxido); 2920 (-CH alifático); 1770 (C=O); 1610, 1580, 1530 (C=C aromático); 1440, 1375 (-CH₂, -CH₃); 1265, 1210 (C-O-C); 1175, 1075, 1010 (C-H aromático); 910 (epóxido); 820 (C-H aromático, epóxido); 750 (C-H aromático) Espectro 25. RMN: s, 2.4, 3H, CH₃; m, 2.43-2.55, 2H, CH alifático; m, 2.6-2.8 2H, CH del epóxido; m, 3.03-3.25, 1H, CH del epóxido; m, 7.36-7.86, 6H, ² protones aromáticos. Espectro 26. EM: ion molecular 242.15.

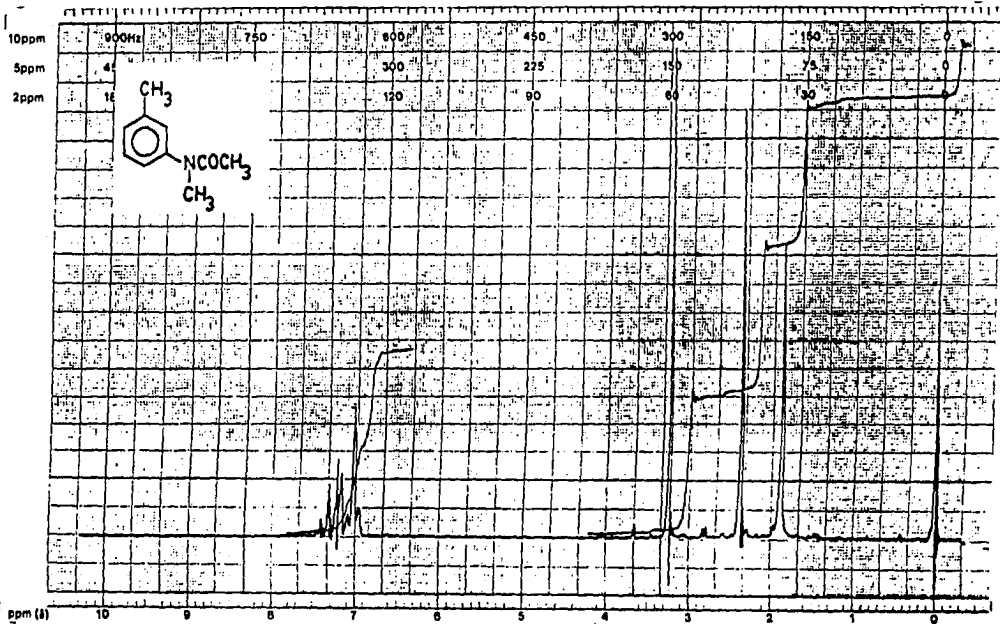
Compuesto V.

En un matraz de bola de 50 ml se colocan 3.6 g (15.04 mmoles) del compuesto IV, se le adicionan 0.60 g (15.04 mmoles) de hidróxido de sodio en 0.6 ml de agua y 3 ml de etanol, se agita la mezcla por 30 minutos. Posteriormente, se extrae con 50 ml de cloruro de metileno, la capa orgánica se lava varias veces con agua hasta pH neutro, seca con sulfato de sodio anhidro y concentra a sequedad. El residuo es un aceite, que se purifica por destilación de bulbo a bulbo a vacío. Se obtiene un aceite rojizo, $r_f = 0.29$ (sistema 1). IR: 3380 (-OH); 3060 (C-H aromático); 2930, 2830 (C-H alifático); 1600, 1580, 1520 (C-C aromático); 1460, 1445 (-CH₂-alifático); 1285, 1060 (C-O-C); 1050 (-OH primario); 800 (-CH aromático) 775 (-CH alifático) Espectro 28. RMN: s, 2.4, 1H, desaparece con D₂O, -OH; m, 2.87-3.4, 2H, -CH₂ bencílico; m, 3.67-3.77, 2H, -CH₂-O-; m, 4.83-5.15, 1H, CH-OH; m, 7.15-9.87, 6H, protones aromáticos. Espectro 29. EMIE: 200 (M⁺, 100); 181 (38); 169 (22); 156 (47); 144 (24); 141 (48); 128 (52). Espectro 27.

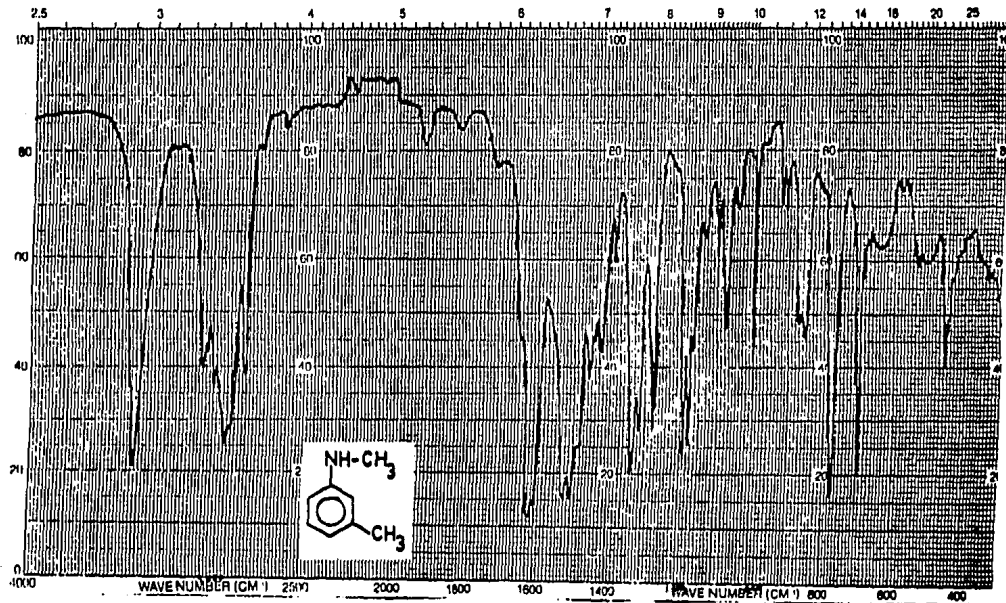
ESPECTROS



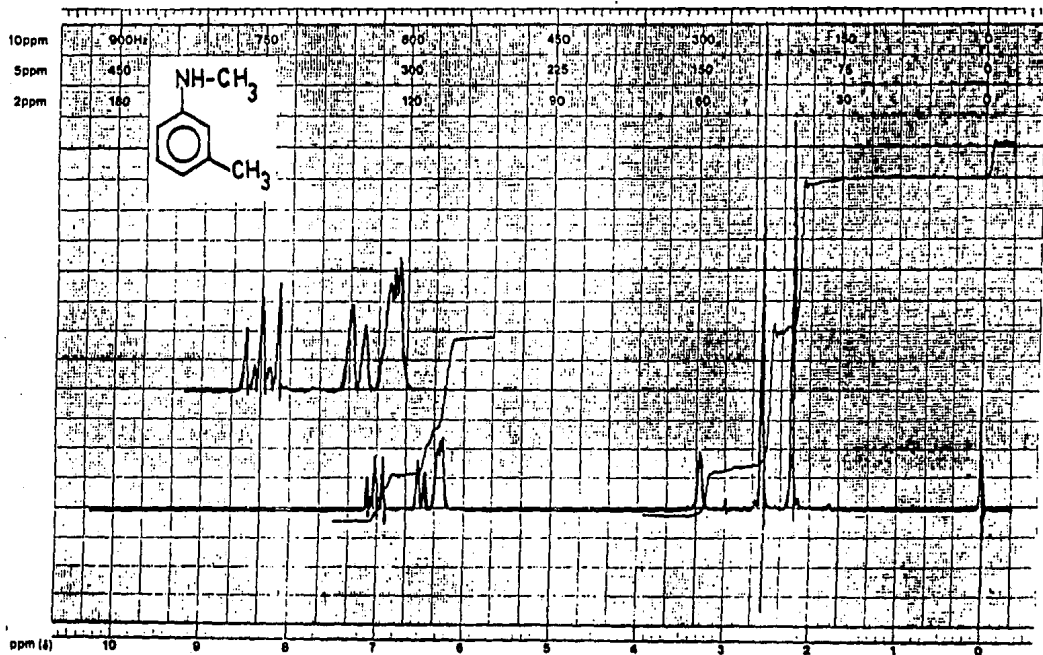
ESPECTRO 1



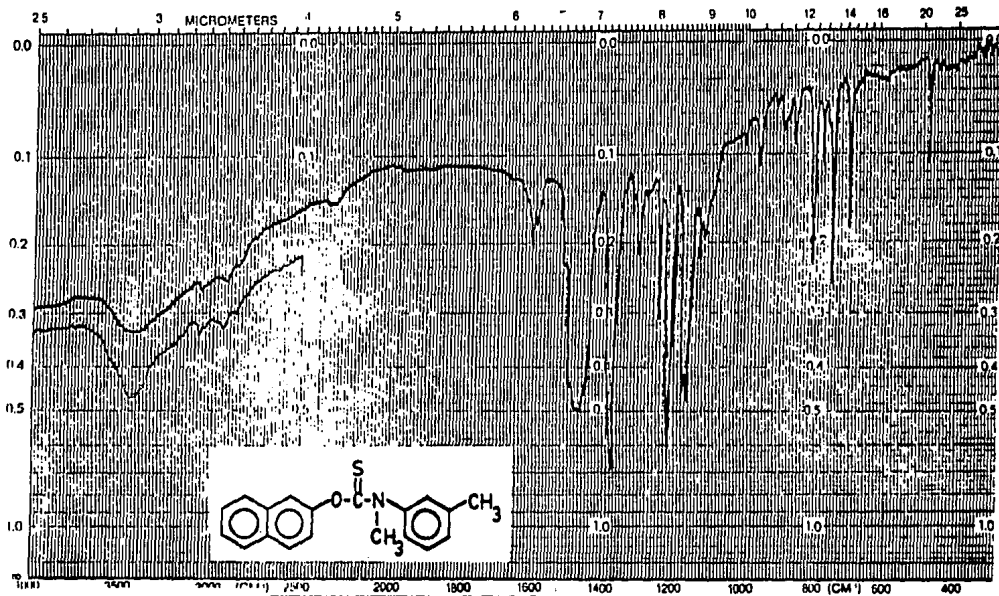
ESPECTRO 2



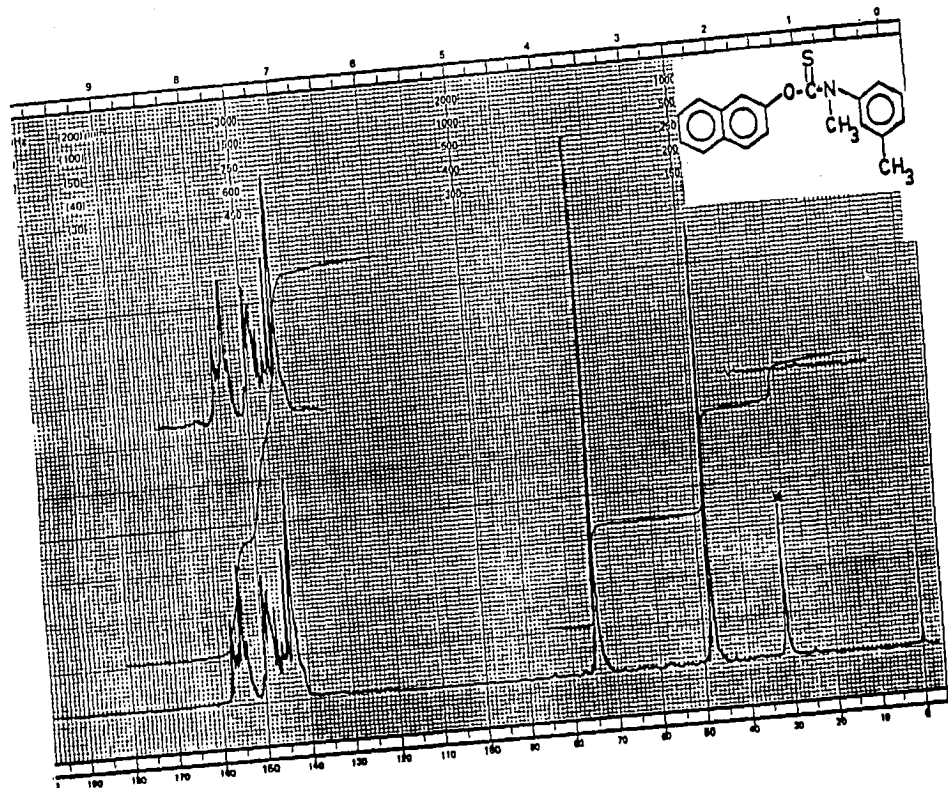
ESPECTRO 3



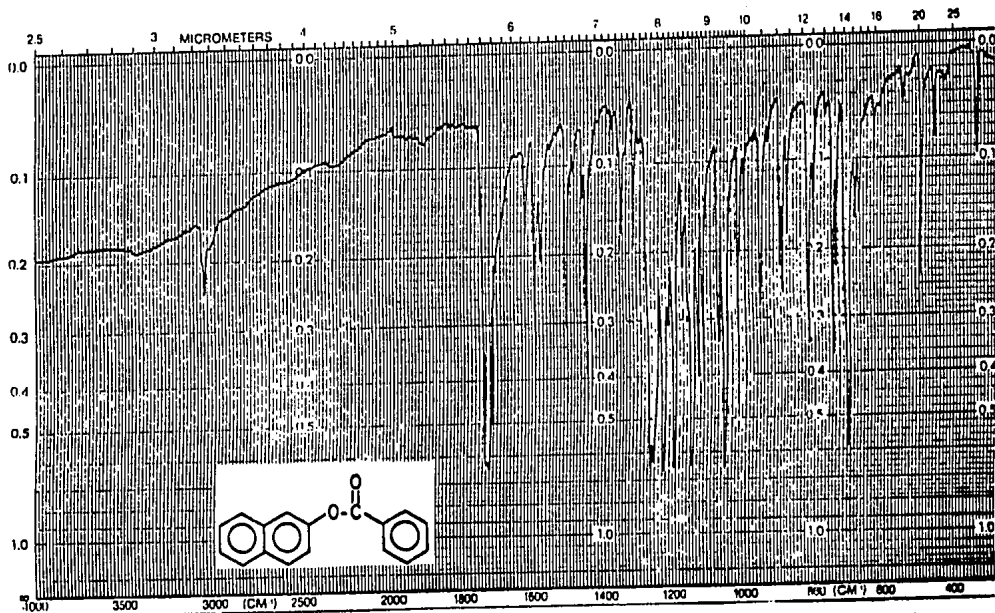
ESPECTRO 4



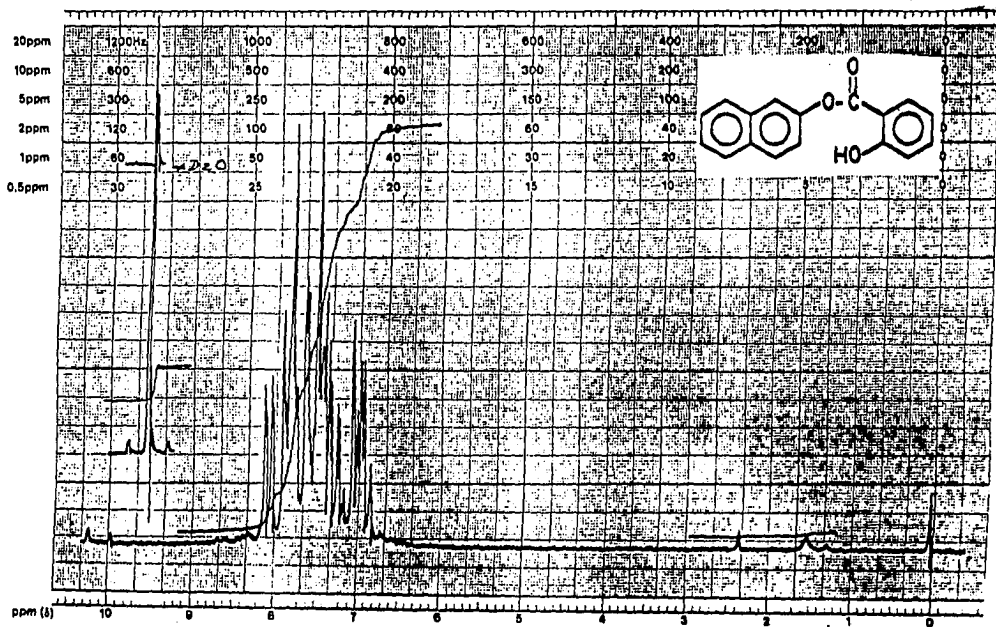
ESPECTRO 5



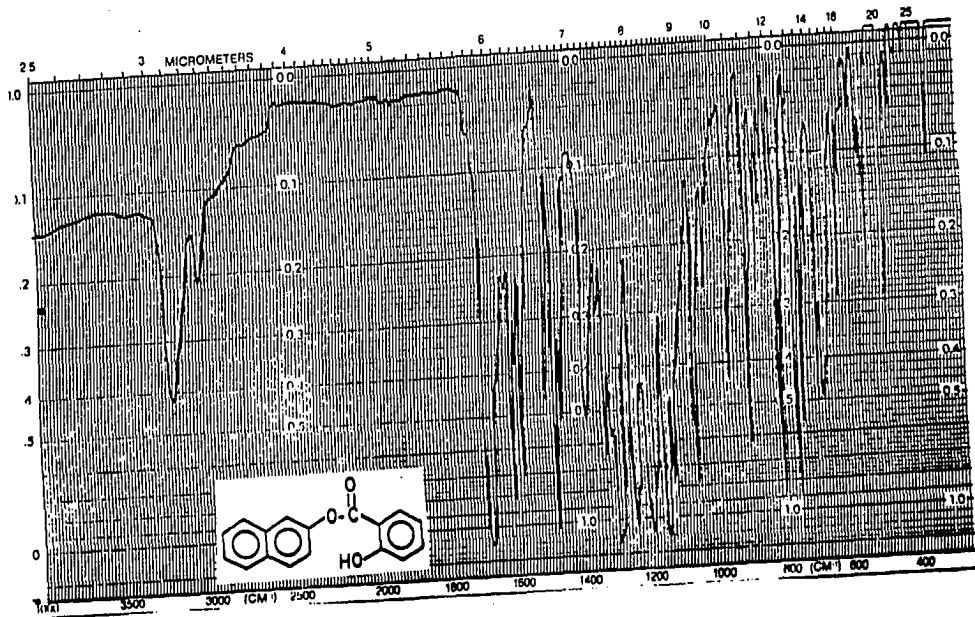
ESPECTRO 6



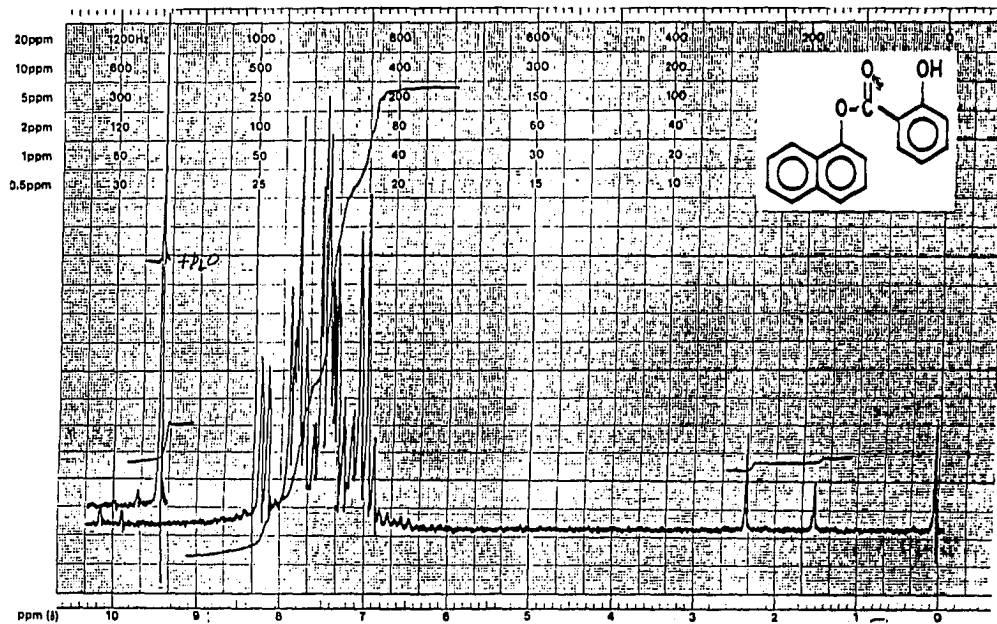
ESPECTRO 7



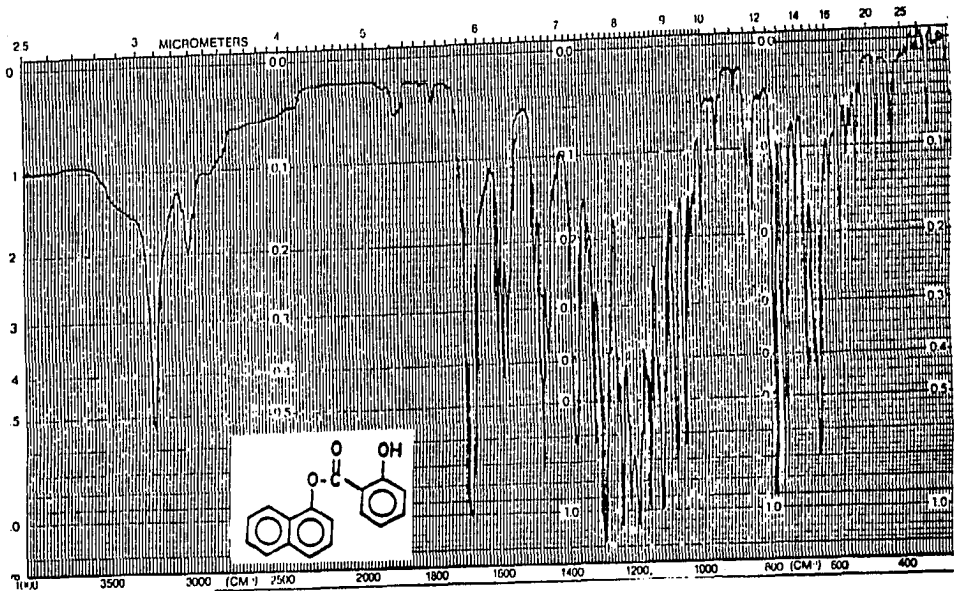
ESPECTRO 8



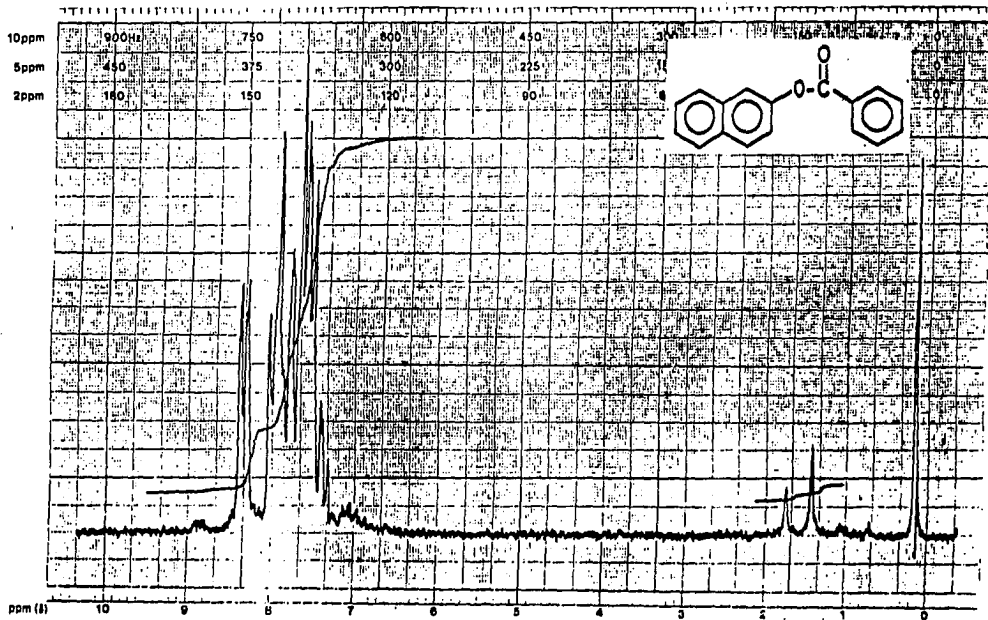
ESPECTRO 9



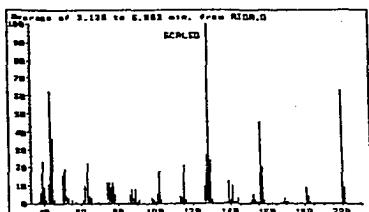
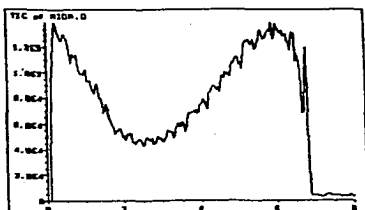
ESPECTRO 10



ESPECTRO 11

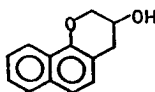


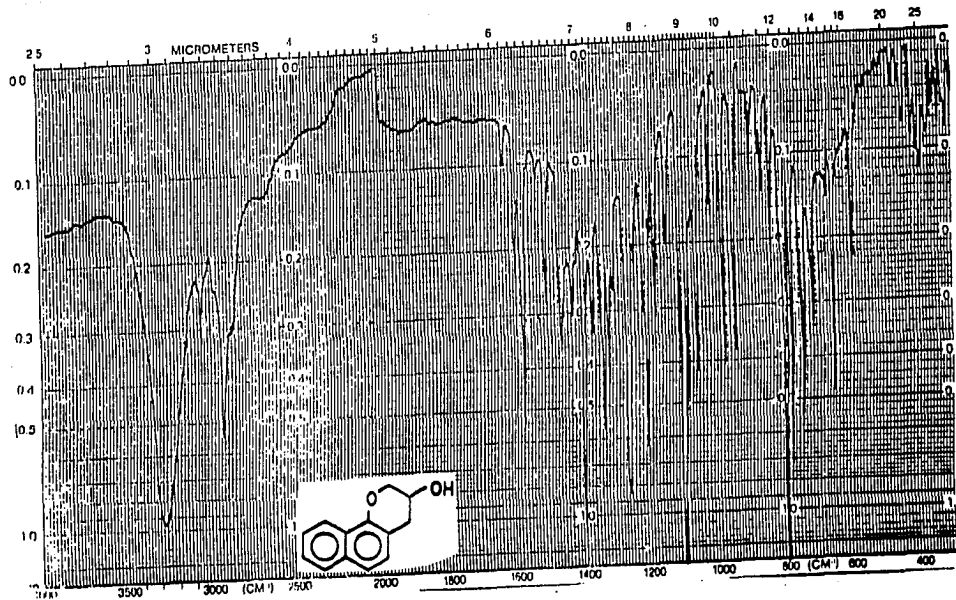
ESPECTRO 12



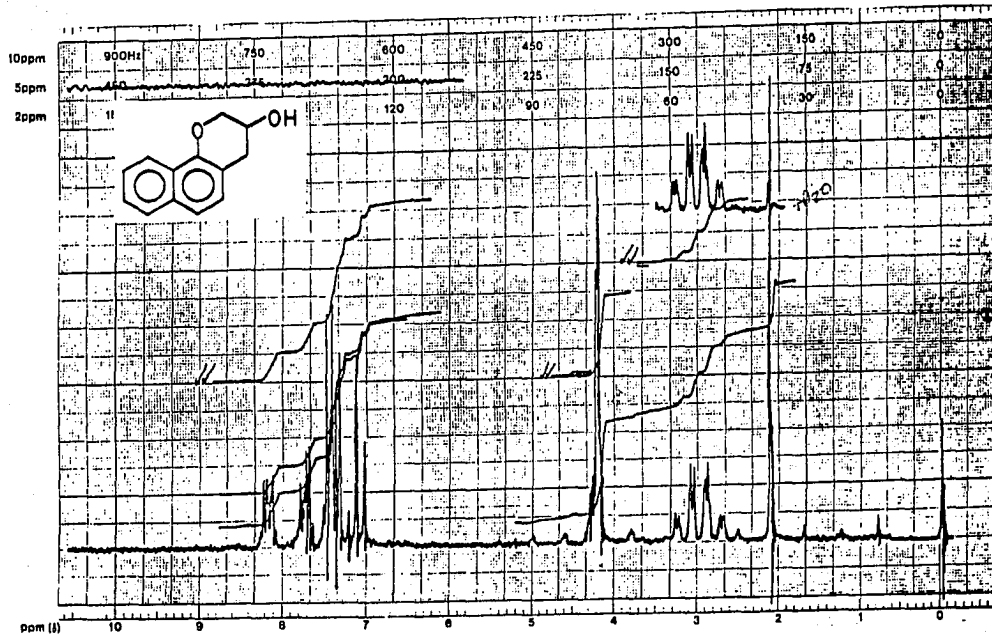
Average of 3.126 to 6.883 min. from AIDA.D
 ROSOL DEPTO. DE FARMACIA S.L.L.

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
37.00	1	65.00	3	103.00	2	150.00	1
38.00	6	69.00	1	111.00	1	151.00	2
39.00	23	74.00	12	113.00	4	152.00	5
40.00	9	75.00	12	114.00	3	153.00	2
41.00	2	76.00	9	115.00	21	154.00	1
42.00	11	77.00	12	116.00	2	155.00	1
43.00	62	78.00	5	125.00	19	156.00	45
44.00	36	85.00	1	127.00	27	157.00	20
45.00	2	86.00	5	128.00	120	158.00	2
50.00	16	87.00	8	129.00	24	160.00	1
51.00	19	88.00	3	130.00	2	169.00	3
52.00	4	89.00	8	137.00	1	170.00	1
53.00	3	90.00	1	138.00	1	171.00	1
55.00	2	91.00	2	139.00	13	181.00	9
57.00	1	98.00	3	140.00	2	182.00	4
61.00	2	99.00	2	141.00	10	183.00	1
62.00	10	100.00	1	142.00	1	200.00	63
63.00	22	101.00	5	143.00	1	201.00	9
64.00	4	102.00	10	144.00	3		

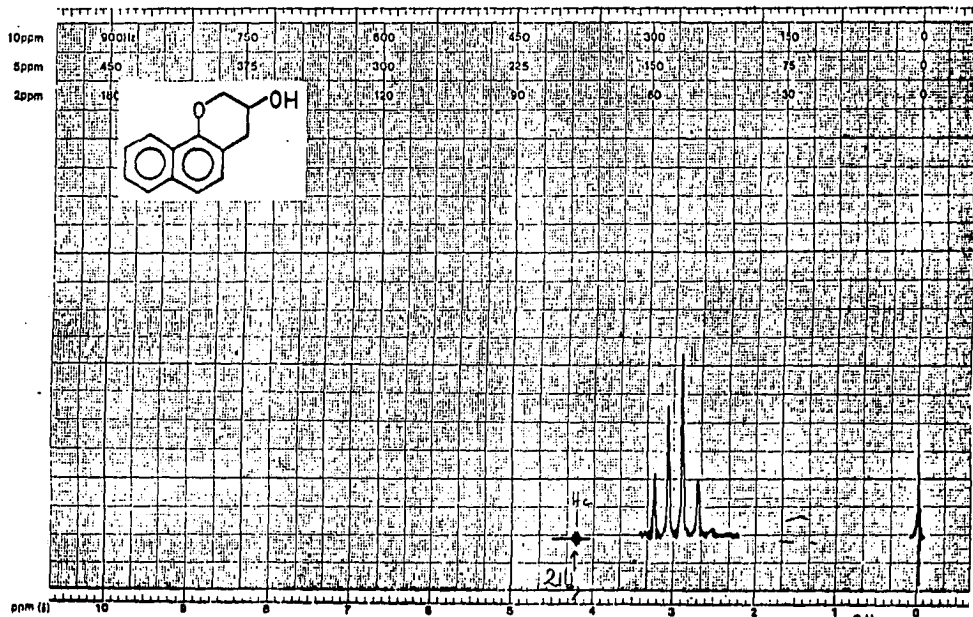




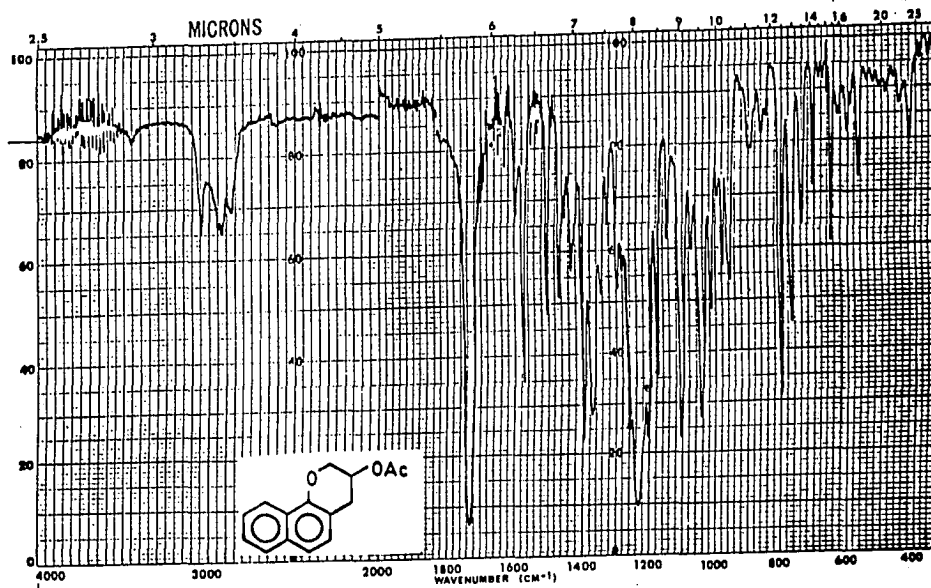
ESPECTRO 14



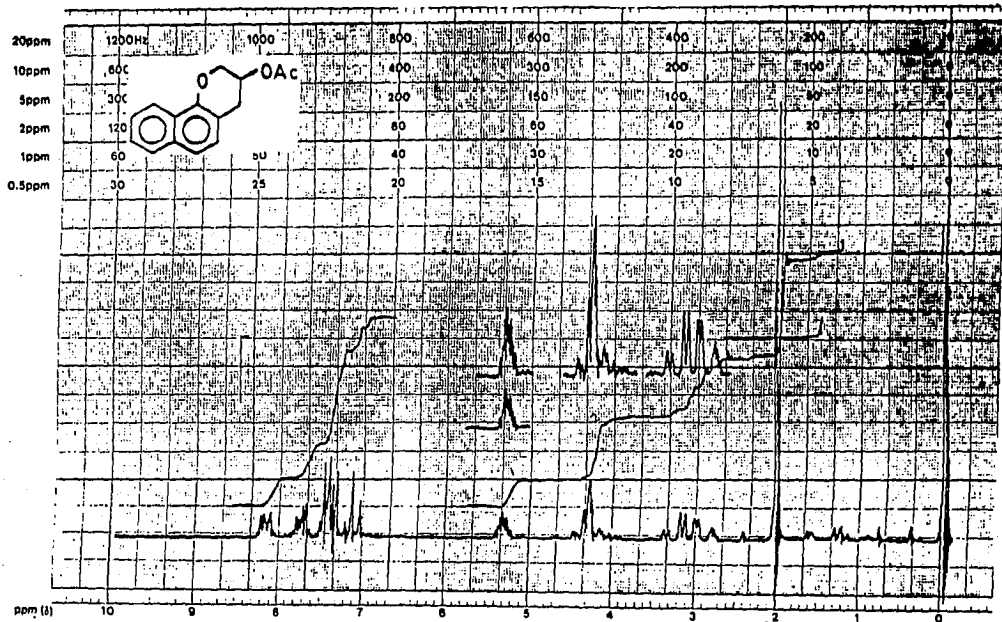
ESPECTRO 15



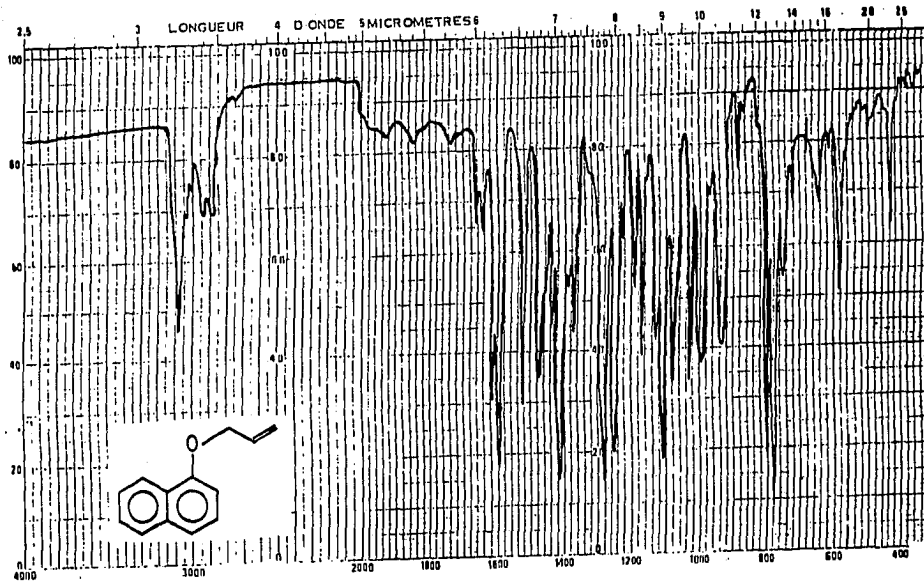
ESPECTRO 16



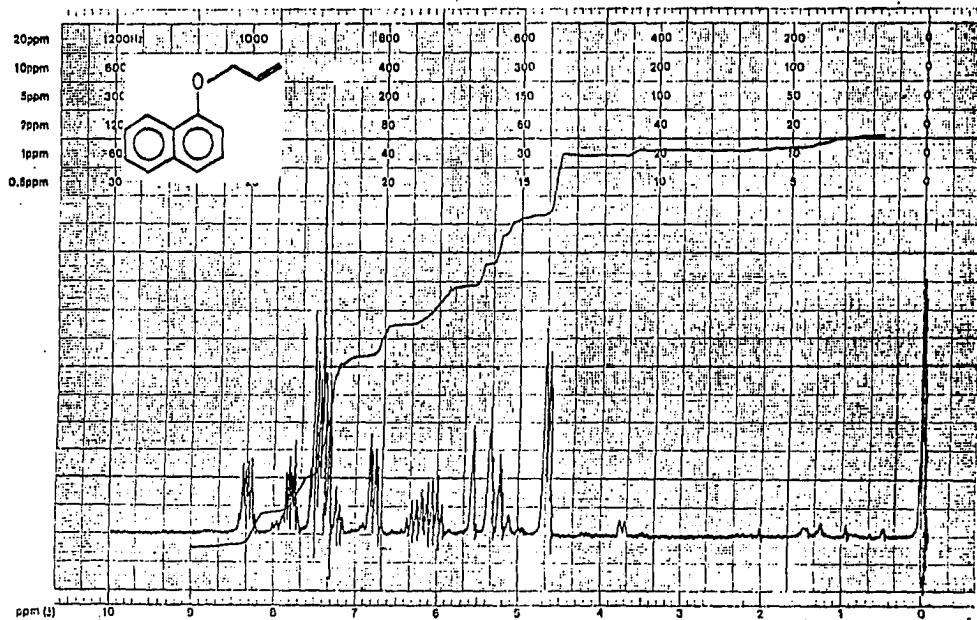
ESPECTRO 17



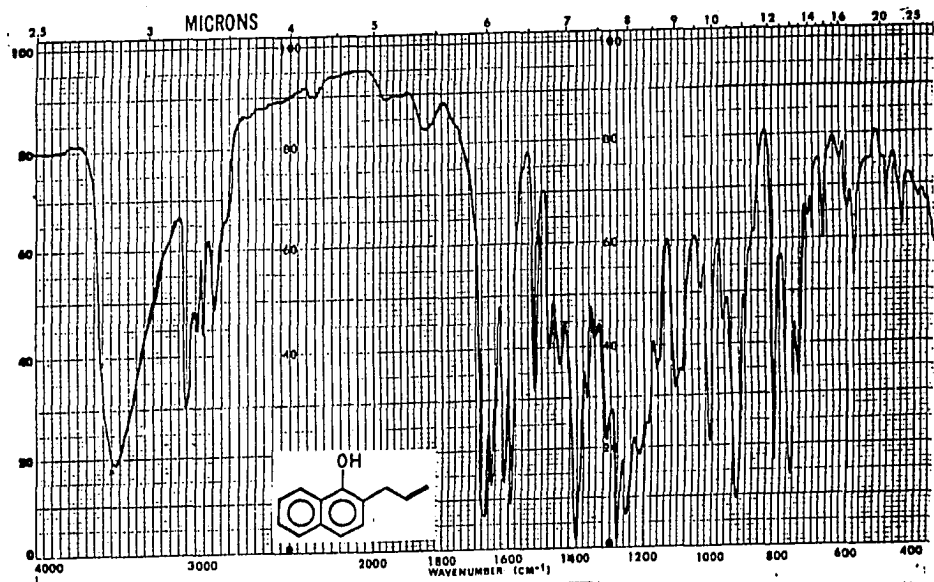
ESPECTRO 18



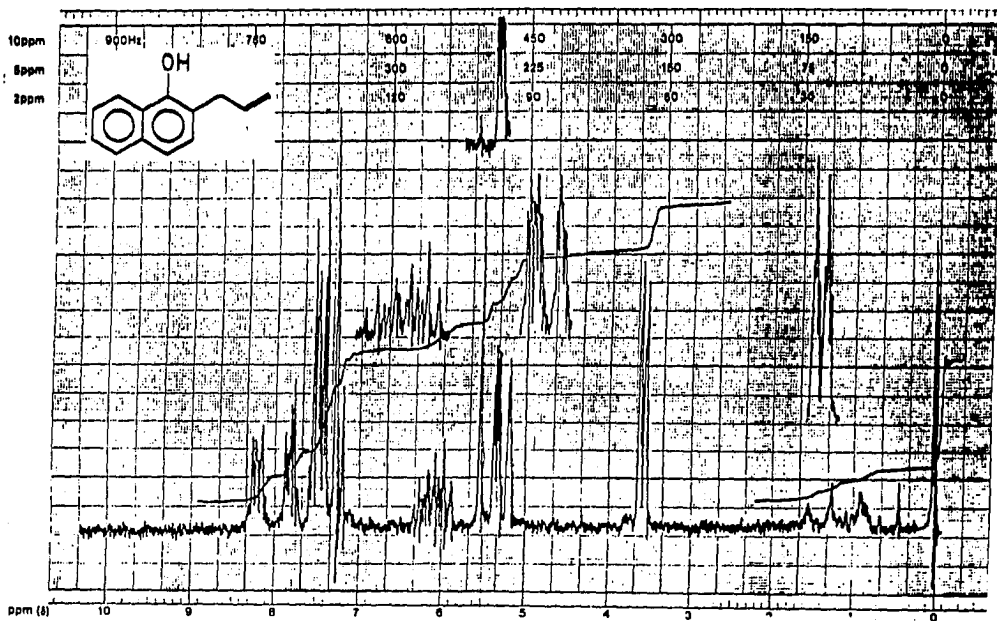
ESPECTRO 19



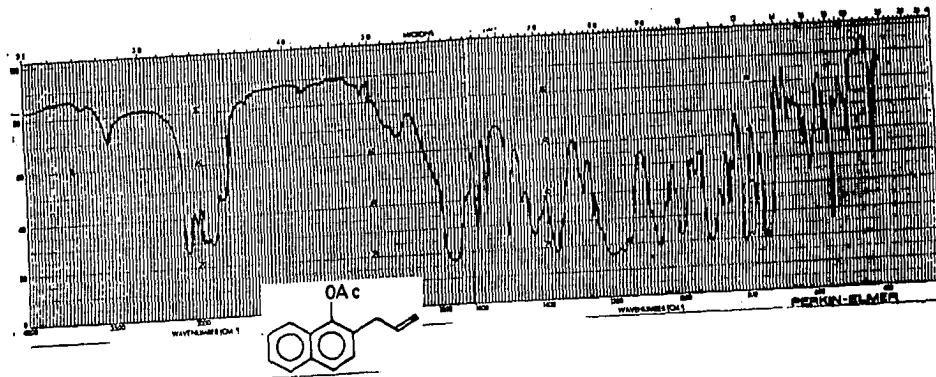
ESPECTRO 20



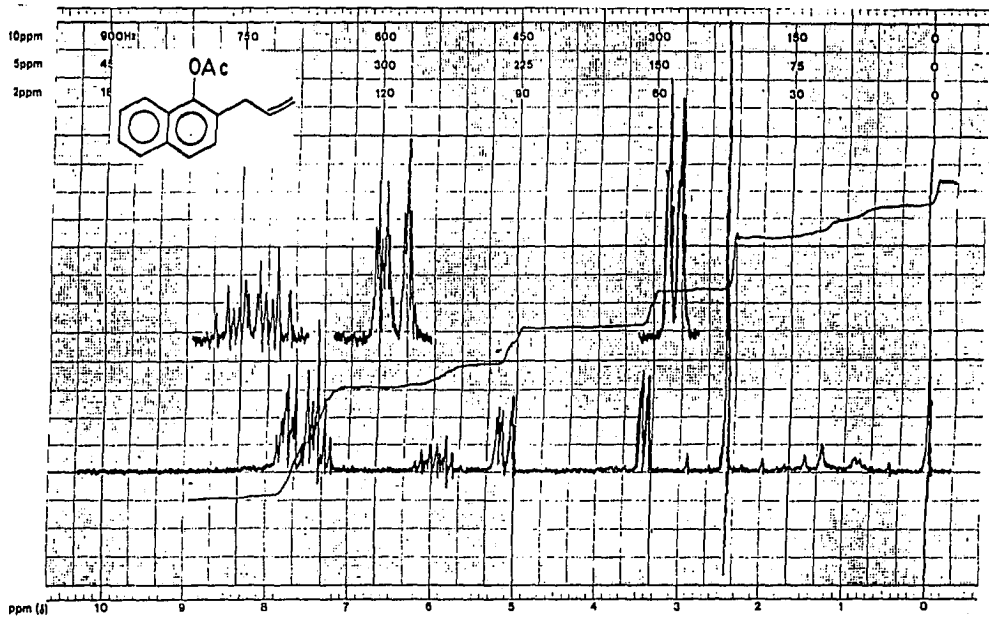
ESPECTRO 21



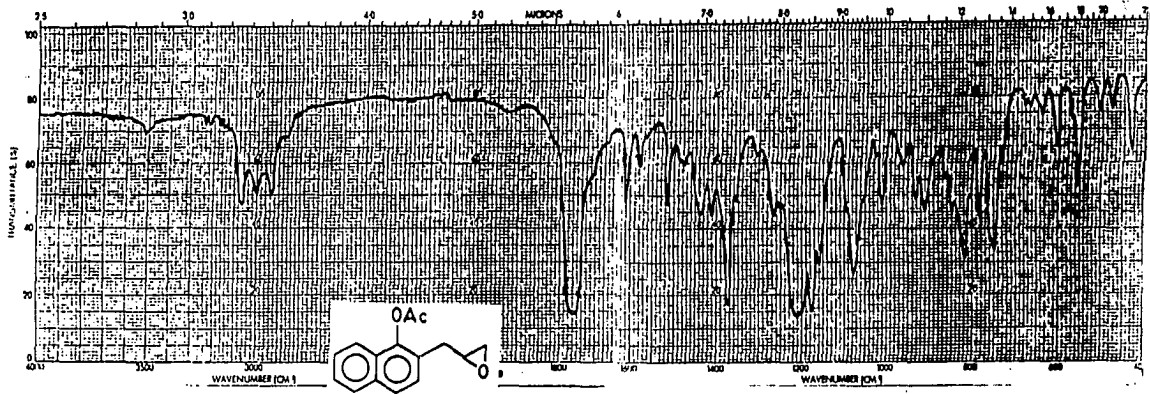
ESPECTRO 22



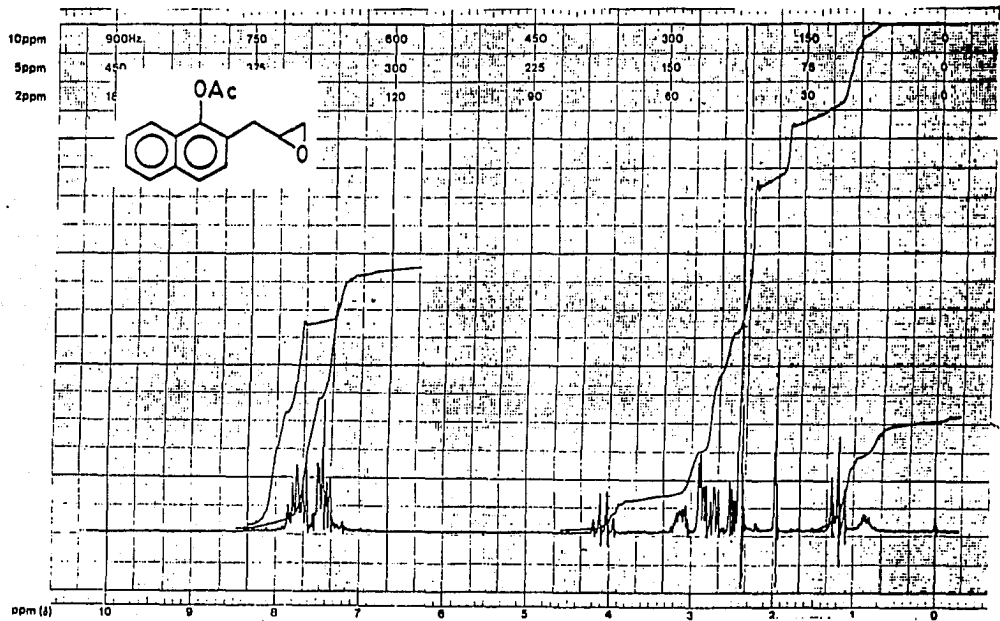
ESPECTRO 23



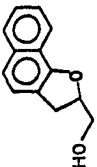
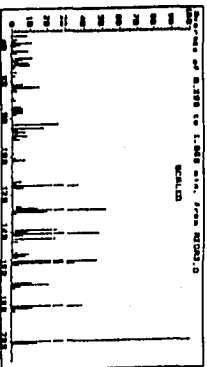
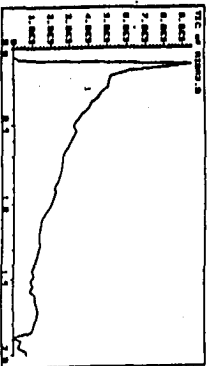
ESPECTRO 24



ESPECTRO 25

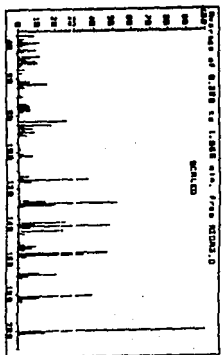
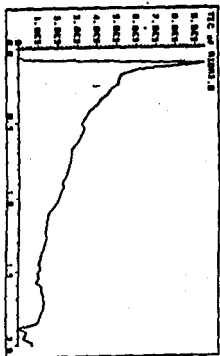


ESPECTRO 26



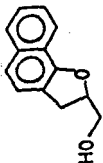
Average of 0.293 to 1.065 min., from 0.293.D
 II NOSINE DEPTO. DE FRUCTICIA

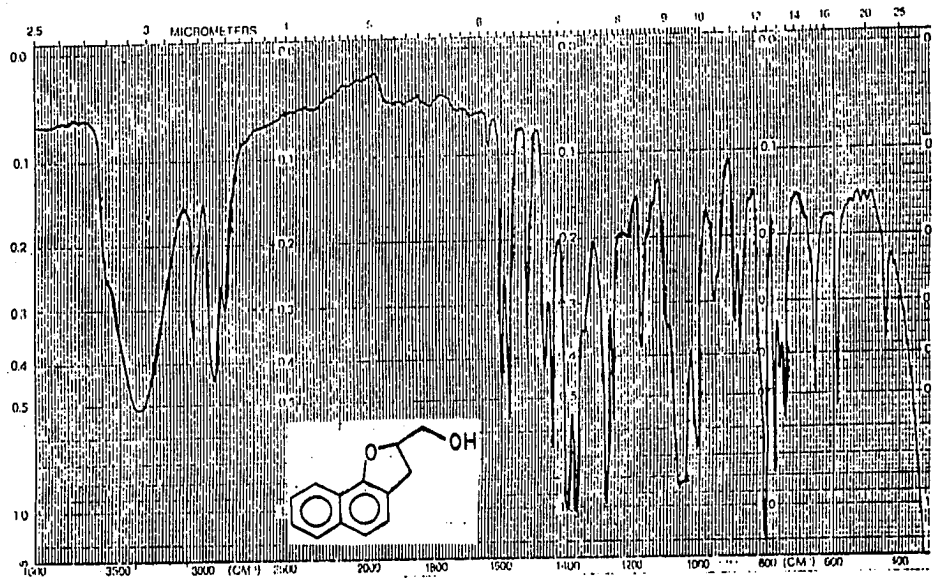
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
35.00	9	63.00	15	161.00	2	151.00	3
37.00	3	64.00	2	162.00	7	152.00	5
38.00	2	65.00	3	163.00	3	153.00	7
39.00	11	67.00	1	164.00	5	154.00	3
40.00	5	70.00	2	165.00	2	155.00	47
41.00	2	74.00	5	166.00	35	156.00	33
42.00	1	75.00	5	167.00	5	157.00	33
43.00	3	76.00	5	168.00	5	158.00	4
44.00	3	77.00	6	169.00	14	159.00	1
47.00	11	78.00	2	170.00	12	160.00	11
48.00	6	83.00	26	171.00	35	161.00	22
49.00	4	85.00	18	172.00	20	170.00	5
50.00	2	86.00	3	173.00	2	171.00	2
51.00	19	87.00	7	174.00	25	172.00	38
52.00	2	89.00	3	175.00	8	173.00	11
53.00	1	89.00	9	176.00	8	174.00	2
54.00	2	90.00	2	177.00	48	175.00	2
57.00	2	91.00	4	178.00	6	176.00	180
58.00	2	92.00	4	179.00	2	177.00	180
59.00	1	93.00	1	180.00	3	178.00	14
61.00	1	94.00	1	181.00	1	179.00	1
62.00	6	95.00	1	182.00	1	180.00	2
				183.00	1	181.00	2
				184.00	1	182.00	2
				185.00	1	183.00	2
				186.00	1	184.00	2
				187.00	1	185.00	2
				188.00	1	186.00	2
				189.00	1	187.00	2
				190.00	1	188.00	2
				191.00	1	189.00	2
				192.00	1	190.00	2
				193.00	1	191.00	2
				194.00	1	192.00	2
				195.00	1	193.00	2
				196.00	1	194.00	2
				197.00	1	195.00	2
				198.00	1	196.00	2
				199.00	1	197.00	2
				200.00	1	198.00	2



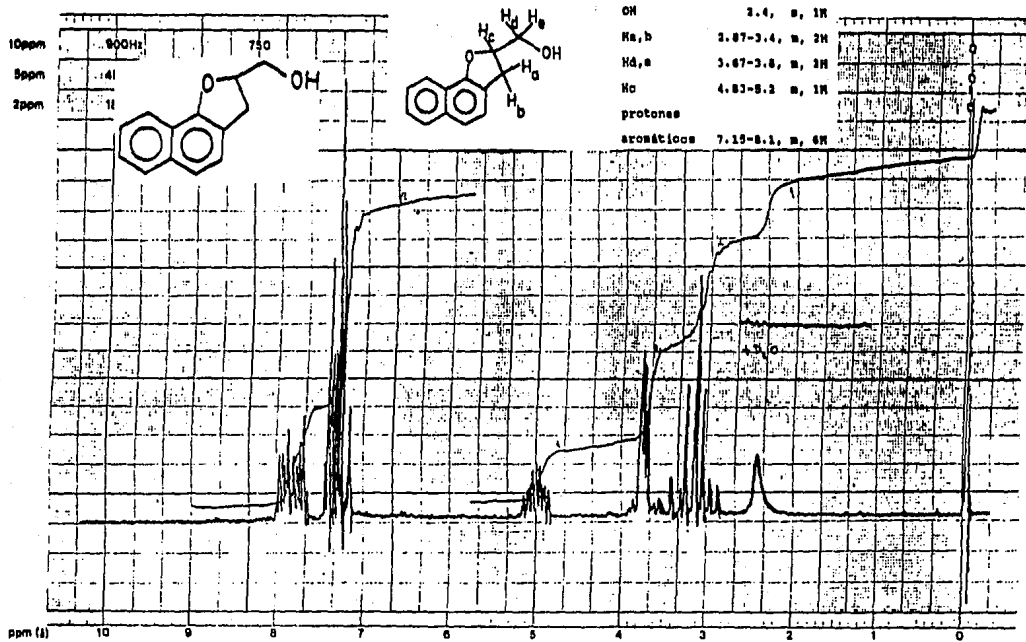
Average of 9.299 to 1.865 min. from ATOX2.0
 II NOSTRAT DEPTO. DE FARMACIA

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
35.00	9	53.00	15	191.00	2	151.00	3
37.00	3	54.00	2	182.00	7	152.00	5
38.00	2	55.00	3	183.00	1	153.00	7
39.00	11	59.00	1	113.00	5	154.00	3
40.00	5	78.00	2	114.00	2	155.00	47
41.00	2	74.00	5	115.00	35	157.00	33
42.00	1	75.00	6	116.00	6	158.00	4
43.00	9	76.00	5	125.00	5	165.00	1
44.00	3	77.00	6	127.00	14	168.00	11
47.00	11	78.00	2	128.00	52	169.00	22
48.00	6	83.00	5	129.00	20	178.00	5
49.00	4	85.00	18	130.00	2	171.00	2
50.00	9	86.00	3	137.00	1	181.00	38
51.00	18	87.00	7	139.00	25	182.00	11
52.00	2	89.00	3	140.00	8	183.00	2
53.00	1	89.00	8	141.00	48	184.00	2
55.00	3	90.00	2	142.00	6	208.00	180
57.00	2	91.00	4	144.00	24	201.00	14
59.00	1	90.00	1	145.00	3	202.00	1
52.00	6	99.00	1	150.00	1		

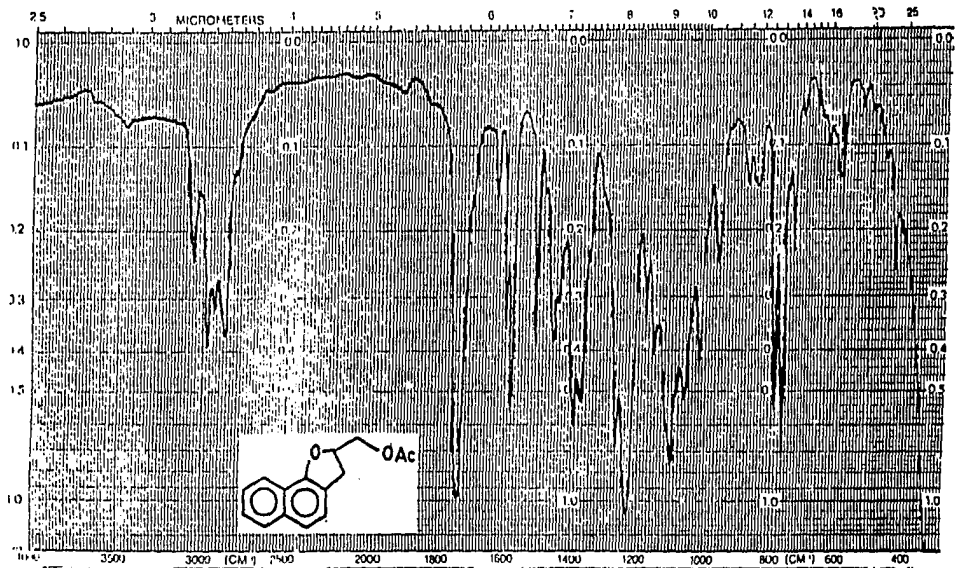




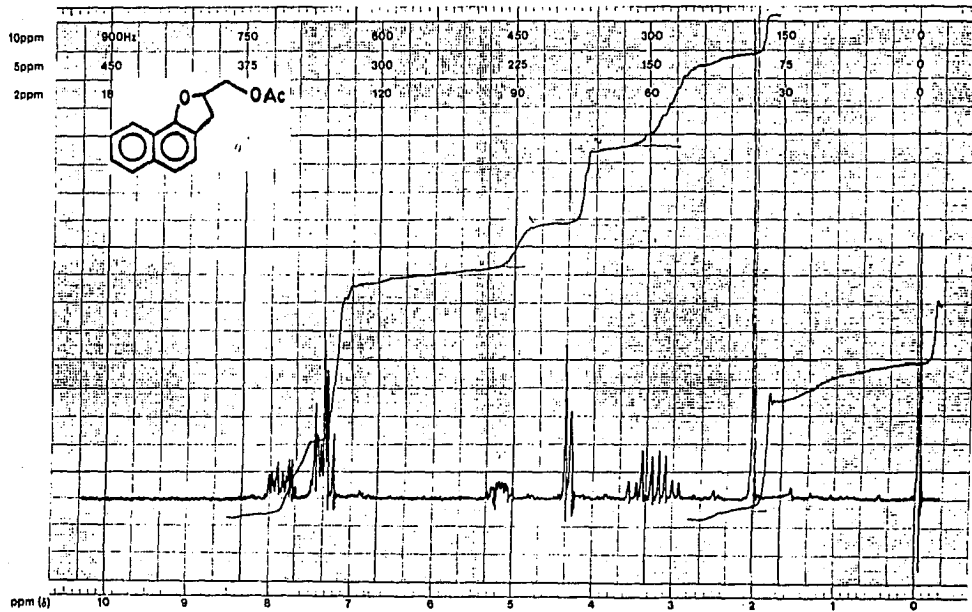
ESPECTRO 28



ESPECTRO 29



ESPECTRO 30



ESPECTRO 31

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kirk, Othmer. "Encyclopedia of Chemical Technology". 3a. edición Wiley Interscience E.U. 1981. Vol. 15, p 733-735.
- 2.- Kirk, Othmer. "Enciclopedia de Tecnología Química". 1a. edición en español. UTEHA, México. 1962. Vol. XI, p 116-117.
- 3.- A. Goodman y Gllman. "Las bases farmacológicas de la Terapéutica". 7a. edición. Editorial Panamericana. Argentina. 1986. p 930.
- 4.- "The Merck Index". 9a. edición. Merck and Co. Inc. Rahway, EU. 1976. f p, 6237.
- 5.- Ref. 4, p 6238
- 6.- Ref. 3, p 199-203.
- 7.- "Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis". John Wiley and Sons. Inc. E.U. 1972. vol 16, p 229.
- 8.- Ref. 4., p 830.
- 9.- Ref. 1, vol. 15, p 720.
- 10.-S. Aliev, Patente EU. 4237325 (1980).
- 11.-CA: 96, 85280w (1982).
- 12.-CA: 95, 24643x (1981).
- 13.-CA: 95, 24644a (1981).
- 14.-CA. 95, 24645b (1981).
- 15.-Ref. 1, vol. 15 p 732.
- 16.-Ref. 1, vol. 15, p 229-230.
- 17.-Ref. 1, vol. 15, p 722.
- 18.-A. Vogel. "Textbook of Practical Organic Chemistry", 4a. edición. Ed. Longman. EU. 1978, p 643.

- 19.-F. Giral, C. A. Rojahn. "Productos Químicos y Farmacéuticos". Ed Atlante. México. 1956. vol 2, p 1373.
- 20.-F. Giral, C. A. Rojahn. "Productos Químicos y Farmacéuticos". Ed Atlante. México. 1965. vol 2, p 1330.
- 21.-Ref. 19, p 1330.
- 22.-Ref. 18, p 739.
- 23.-Ciba Limited, Patente de Suiza 649945 (1951).
- 24.-R. Brehme, Synthesis, 113 (1976).
- 25.-Tien- Yau- Luh, Synth. Comm. 9(8), 757 (1979).
- 26.-Estudios preliminares realizados por la Q.F.B. Concepción González Sarabia en su trabajo de tesis de Maestría en Farmacia.
- 27.-"Dictionary of Organic Compounds". 5a. Edición Ed. Chapman and Hall. Estados Unidos. 1982. vol 3, D-05533.
- 28.-Ref. 19, p 860.
- 29.-"Beilstein Handbuch der Org. Chemie", obra principal, vol XII, p. 860.
- 30.-E. Akerblom, Patente de Francia 2081393 (1972).
- 31.-Ref. 18, p 495.
- 32.-R. Brehme, Patente de Alemania 1174446 (1976).
- 33.-Ref. 4. P. 9212
- 34.-M. Litter. "Farmacología". 5a. edición. Ed. El Ateneo. Argentina. 1975. p 1498, 1499.
- 35.-E. Jawetz, F. Meyers. "Review of Medical Pharmacology". 5a. edición. Ed. Lange Medical Publications. Estados Unidos. 1976. p. 570.

- 36.-Nippon Soda, Patente de Inglaterra 967897 (1962).
- 37.-H. Rivier, Helv. Chim. Acta. 6, 605-617 (1923).
- 38.-M. Bogemann, S. Petersen "Methoden der Organischen Chemie".
2, 807-808 (1955).
- 39.-H. Rivier, Bulletin de la Societé Chimique France. (3), 35,
837-842 (1906).
- 40.-Comunicación personal del Dr. Rafael Castillo B.
- 41.-"The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data" 1a.
Edición. Ed R.E. Leng. Estados Unidos. 1985. p 1705.
- 42.-Comunicación personal del Dr. Rafael Castillo B.
- 43.-Ref. 4, 6237.
- 44.-Ref. 4, 6238
- 45.-G. Dondi, Patente de Francia 2441606 (1980).
- 46.-"Org. Syn Coll. Vol". IV, p 178 (1963).
- 47.-Navarro, N. "Estudios sobre la síntesis de propranolol y
preparación de análogos". Tesis de Maestría. 1987. Facultad
de Química, UNAM.
- 48.-I. B. Simon, Patente de Rusia 318561 (1976).
- 49.-Ref. 18, p 503.
- 50.-Castillo R. "Synthesis and Biological Activity of Farnesyl
Pyrophosphate Analogs". Tesis Doctoral. U.California. 1970.
- 51.-C. González, E. Ezcurra, Rev. Cub. Farm. 7, 135-138 (1973).
- 52.-S. Tarbell, Org. React 2, 1 (1944).
- 53.-G. Dondi, Patente de Francia 2441606 (1980).
- 54.-A. Schering, Patente de Francia 1,465571 (1967) CA: 67,
82329j (1967)

55.-Ref. 18, p 493.

56.-A. R. Katritzky, editor. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry". 1a. edición. Ed. Pergamon Press. Inglaterra. 1984. v. 3, p 577.

57.-Ref. 56, v. 4, p 570.

58.-J. Nathan y E. Díaz. "Introducción a la resonancia magnética nuclear". 1a. edición. Ed. Limusa. 1970. p 155.