

300618

24  
24



**UNIVERSIDAD LA SALLE**

ESCUELA DE QUIMICA

Incorporada a la U. N. R. M.

**SINTESIS ORGANICA DEL BENZOATO DE  
POLIETILENGLICOL MONOMETIL ETER  
( BENZONATATO )**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
INGENIERO QUIMICO  
P R E S E N T A  
**ERNESTO RIVERA GARCIA**

DIRECTORA DE TESIS : Q. F. B. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA 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.

## INDICE GENERAL

<b>INTRODUCCION</b>	1
<b>ANTECEDENTES</b>	2
2.1 LOS AGENTES ANTITUSIVOS	2
2.1.1 DEFINICION Y ACCION FARMACOLOGICA	2
2.1.2 LOS AGENTES ANTITUSIVOS OPIACEOS	3
2.1.3 OTROS AGENTES ANTITUSIVOS	6
2.2 INVESTIGACIONES REALIZADAS EN BUSCA DE NUEVOS AGENTES ANTITUSIVOS	7
2.2.1 LOS ESTERES DE ACIDOS GRASOS Y POLIETILENGLICOLES	7
2.2.2 TRABAJOS EXPERIMENTALES DE MAX MATTER Y COLABORADORES	8
2.3 EL BENZONATATO	12
2.3.1 DESCRIPCION	12
2.3.2 FARMACOLOGIA	12
2.3.3 VIAS DE ADMINISTRACION	15
2.3.4 SINTESIS DEL BENZONATATO	16
2.3.4.1 BUTILACION DEL ACIDO P-AMINOBENZOICO	17

2.3.4.2 ESTERIFICACION DEL ACIDO P-N-BUTIL AMINOBENZOICO CON POLIETILENGLICOL METIL ETER	19
2.3.4.3 PREPARACION DE LA CADENA POLIMERICA (Ref. 7)	22
2.3.4.4 SINTESIS TRADICIONAL DEL BENZONATATO	24
<b>III RESULTADOS Y DISCUSION</b>	<b>26</b>
3.1 OTRAS ALTERNATIVAS DE SINTESIS PARA EL BENZONATATO	26
3.1.1 PROPIEDADES DEL OXIDO DE ETILENO	26
3.2 METODOS PROPUESTOS DE SINTESIS	30
3.3 ESTERIFICACION SIMPLE	34
3.4 METODO 1	36
3.5 METODO 2	38
3.6 METODO 3	39
3.7 METODO 4	41
<b>IV CONCLUSIONES</b>	<b>42</b>
<b>V.- TECNICAS EXPERIMENTALES</b>	<b>43</b>
5.1 ESTERIFICACION SIMPLE	43
5.2 METODO 1	44
5.3 METODO 2	45
5.4 METODO 3	45
5.5 METODO 4	46

**VI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

**47**

**VII ESPECTROS**

**49**

## **I.- INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

Dadas las diversas afecciones del tracto respiratorio y la frecuencia con que se presentan, la aparición de medicamentos antigripales, antitusivos, y mucolíticos entre otros, se ha incrementado notablemente en los últimos años.

La Tos en particular, ya sea como sintoma o como afección central, constituye uno de los problemas más frecuentes en personas de todas las edades y en ocasiones puede conducir al ahogamiento o a la fatiga. Es por ésto que la creación de nuevos fármacos para su supresión, así como la diversificación de sus formas de suministro adquiere cada vez mayor importancia.

Como se sabe, existen en el mercado diversos agentes antitusivos, que son producidos por firmas farmacéuticas de prestigio internacional. Uno de los antitusivos más comerciales es precisamente el benzonatato, conocido como "Tessalon" de CibaGeigy Co, que se vende en forma de perlas y supositorios. Dicho fármaco se introdujo por primera vez en 1958, su precio comercial es razonable y su método de preparación eficaz, pero eso no obsta para dejar de buscar otras vías alternativas de síntesis que puedan traernos un beneficio, al aumentar el rendimiento, simplificar el proceso o bien al disminuir el costo de producción. Es precisamente ésto último lo que se persigue en el presente trabajo, buscar nuevas vías de preparación con el objeto de mejorar las ya establecidas para beneficio de la empresa y los consumidores.

## **II.- ANTECEDENTES**



## ANTECEDENTES

### 2.1 LOS AGENTES ANTITUSIVOS

Para su mejor estudio, el tracto respiratorio se divide en vías aéreas superiores: cavidades nasales, faringe y traquea; y vías aéreas inferiores: bronquios y bronquiolos. Las enfermedades que se pueden presentar en éste pueden ser desde un resfrío hasta infecciones pulmonares.

La farmacoterapia de las enfermedades respiratorias, se basa en una alteración fisiológica específica. Entre los fármacos más empleados encontramos; los broncodilatadores encargados de relajar el músculo liso bronquiolar y abrir las vías aéreas bloqueadas; los agentes mucolíticos, alteradores de las características de los líquidos del tracto respiratorio, que actúan sobre las vías aéreas inferiores; los anticongestivos nasales y los antitusivos, que contrariamente a los anteriores, ejercen su efecto sobre las vías aéreas superiores. Los primeros inducen a la constricción de los vasos dilatados, en tanto que los otros se encargan de abatir la tos.<sup>3</sup>

#### 2.1.1 DEFINICION Y ACCION FARMACOLOGICA

La Tos es un mecanismo protector, mediante el cual se eliminan del tracto respiratorio, materiales extraños irritantes y secreciones, por lo que no es recomendable su completa supresión. Sin embargo cuando ésta se manifiesta en forma violenta y prolongada, puede ser dolorosa y fatigante. Los agentes antitusivos a este respecto, deprimen el reflejo tusígeno de los tejidos faríngeos irritados, que una vez suscitado es transportado por vía vagal y hasofaríngea hasta una región interna de bulbo raquídeo. Dichas vías están constituidas por nervios periféricos que llegan al abdomen, músculos torácicos y diafragma.<sup>3</sup>

En cuanto al mecanismo de acción antitusiva, podemos decir que la tos puede ser inhibida por reducción de la cantidad de secreciones respiratorias o por eliminación de la irritación del tracto respiratorio. Algunos fármacos actúan en el sitio irritado, mientras que otros, lo hacen directamente sobre el centro bulbar de la tos, inhibiendo la activación de la rama eferente de respuesta ya que algunos intusivos actúan mediante una acción anestésica local, mientras que otros lo hacen por mecanismos centrales. <sup>3</sup>

Las drogas que pueden afectar de modo directo o indirecto al mecanismo tusígeno son muy diferentes. Se conocen varias de éstas, que disminuyen la tos a consecuencia de sus acciones centrales. Entre ellas se incluyen los analgésicos opiáceos, así como muchos otros agentes de diferente naturaleza. Las consideraciones básicas para elegir un agente de acción central en un paciente son: su eficacia antitusígena en la tos patológica y la incidencia y tipo de los efectos colaterales que habrá de causar. Los antitusivos opioides pueden crear dependencia como consecuencia del tratamiento médico, no obstante la cantidad de personas que la han adquirido por este conducto es muy pequeña.

En la gran mayoría de las situaciones que requieren supresión de la tos, la consideración principal es la no propensión al abuso. <sup>4</sup>

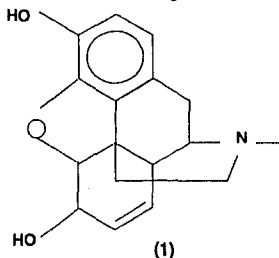
### 2.1.2 LOS AGENTES ANTITUSIVOS OPIACEOS

El término opiáceo se emplea para designar, un grupo de drogas que son en grado variable semejantes a los aislados del opio, o a la morfina, por sus propiedades. Los opiáceos se emplean principalmente como analgésicos, pero poseen muchos otros efectos farmacológicos. <sup>4</sup>

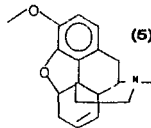
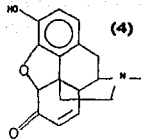
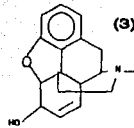
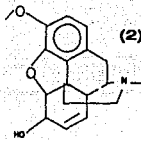
El opio ya era conocido desde el tiempo de los Sumerios. La misma palabra opio deriva del griego jugo, pues la droga se obtiene del zumo de la amapola, **papaver somniferum**. En el

XVI Paracelso popularizó su uso en Europa como analgésico. El opio contiene más de veinte alcaloides diferentes. En 1806 Sertürner aisló y describió un alcaloide del opio al que llamó morfina, por morfeo dios griego del sueño. Posteriormente se descubrieron otros alcaloides del opio, como la codeína, por Robiquet en 1832 y la papaverina por Merck en 1848. A mediados del siglo XIX el uso de alcaloides puros en lugar de preparados de opio crudo comenzó a difundirse en el mundo médico. <sup>4</sup>

La estructura de la morfina propuesta originalmente por Gullarn y Robinson en 1925 es la siguiente:



Muchos derivados semisintéticos se obtienen mediante modificaciones relativamente simples de la molécula de morfina (1). La codeína (2) es la metil-morfina con sustitución metílica en el OH fenólico. Además de la codeína, otros agentes del mismo tipo como la hidrocodona (3), hidromorfona (4) y el Dextrometorfan (5) son empleados, siendo este último el más comercial. Esto se debe a que las anteriores por tener efectos analgésicos más fuertes producen somnolencia, cambios de estado de ánimo y embotamientos sin pérdida de la conciencia. <sup>4</sup>



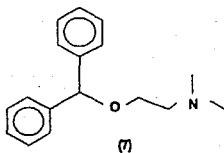
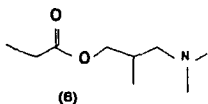
El dextrometorfán (d-3-metoxi-N metilmorfinano) es el d-isómero del análogo codeínico del levorfanol, pero a diferencia del l-isómero no tiene propiedades analgésicas ni adictivas. La droga actúa centralmente elevando el umbral de la tos. su efectividad en los pacientes con tos patológica, se ha demostrado en estudios controlados, donde se comprobó que era exactamente igual a la de la codeína. A diferencia de ésta, produce menos perturbaciones, subjetivas o gastrointestinales. En dosis terapéuticas, la dosis no inhibe la actividad ciliar y su efecto antitusivo persiste por cinco o seis horas. Su toxicidad es muy baja pero en dosis muy elevadas pueden producir depresión del sistema nervioso central. La dosis media para adultos de bromhidrato de dextrometorfán va de 15 a 30 mg de 3 a 4 veces al día, pero lo mismo que en el caso de la codeína a veces se requieren dosis mayores. Esta droga suele ser de venta libre y figura en jarabes, pastillas o en combinaciones con antihistamínicos y otros agentes. <sup>4</sup>

Por último la Noscapina, un alcaloide natural del opio del grupo de las bencilisquinolinas, excepto por su efecto contral en dosis terapéuticas. La dosis adulta media va de 15 a 30 mg de 4 a 6 veces al día, pero han utilizado dosis medias de 60 mg. Es el ingrediente principal de varias mezclas comerciales y se adquiere en tabletas. <sup>4</sup>

### 2.1.3 OTROS AGENTES ANTITUSIVOS

Además de los agentes antitusivos opiáceos, se han desarrollado varias drogas carentes de efecto analgésico que no guardan ninguna relación estructural con los derivados de la morfina. La mayoría de los agentes no opiáceos que se ofrecen en la actualidad como antitusivos son eficaces en la tos inducida por una gran variedad de factores: El napsilato de levopropoxifeno (6), en dosis orales de 50 a 100 mg parece suprimir la tos aproximadamente en el mismo grado que 30 mg de dextrometorfán. A diferencia del dextropropoxifeno, éste posee poca o ninguna actividad analgésica. <sup>4</sup>

Otras drogas que se han utilizado como antitusivos de acción central son el carbetapentano, caramigeno, clofenadiol, glaucina y difenhidramina. Cada una de ellas pertenece a una categoría diferente sin relación con los opiáceos. Todavía no se ha aclarado el mecanismo de acción del antihistamínico difenhidramina (7). Aunque son comunes los efectos sedantes, puede ocurrir una excitación paradójica en lactantes. Un inconveniente puede ser la sequedad de las membranas mucosas por los efectos anticolinérgicos y el espesamiento del moco. La glaucina, un alcaloide del **Glaucim-Flavum**, se emplea como antitusivo en Europa Oriental; esta droga suprime la tos probablemente mediante una acción central. <sup>4</sup>



En general la toxicidad de estos agentes es baja, pero los estudios clínicos han demostrado ser aún insuficientes para determinar si merecen consideración como alternativas de agentes mejor estudiados. 4

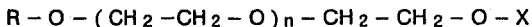
## 2.2 INVESTIGACIONES REALIZADAS EN BUSCA DE NUEVOS AGENTES ANTITUSIVOS

### 2.2.1 LOS ESTERES DE ACIDOS GRASOS Y POLIETILENGLICOLES

A mediados de la década de los cincuentas, Max Matter y colaboradores, trabajando para Ciba Geigy Co, experimentaron la síntesis y farmacología de ésteres de ácidos grasos y polietilenglicoles. Los ésteres de ácidos grasos y polietilenglicoles, fueron preparados por esterificación directa del ácido o algún derivado funcional de éste, con el polietilenglicol o el monometil éter del polietilenglicol en presencia de un catalizador. 6

Los ésteres de polietilenglicol monoalquil éteres se consideran componentes de gran importancia, dadas sus propiedades activas superficiales, por lo que se emplean como agentes mojantes, detergentes y emulsionantes. No obstante, su uso no se ve restringido a esto. Los trabajos experimentales realizados, demostraron que ciertos grupos ésteres de ácidos carboxílicos isocíclicos y polietilenglicoles, poseen una excelente actividad farmacológica, propia de anestésicos locales de infiltración, espasmolíticos, analépticos o bacteriostáticos. 6

Los componentes a los que nos referimos, presentan la siguiente estructura:



Donde

R = H o un radical alquilo de 1 a 6 carbonos.

n = factor que puede variar de 4 a 50.

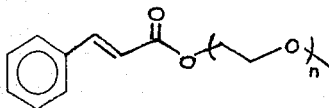
x = un radical carboxilo conteniendo al menos un anillo isocíclico.

Algunos compuestos espasmolíticos, tuberculostáticos o bien desinfectantes fueron preparados de la misma manera con excelentes resultados. A continuación describiremos brevemente la preparación de aquellos cuya actividad farmacológica es más apreciable.<sup>6</sup>

### 2.2.2 TRABAJOS EXPERIMENTALES DE MAX MATTER Y COLABORADORES

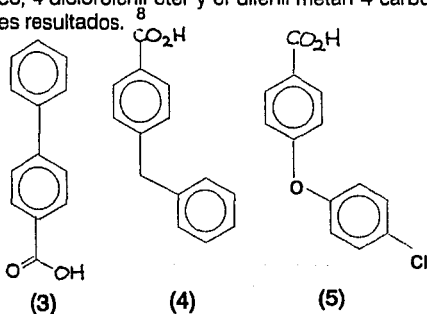
Se hizo reaccionar una mezcla de los ácidos calmógrico e hidnocárpico con polietilenglicol monometil éter, en ácido sulfúrico a 65C, bajo corriente de nitrógeno, obteniéndose una mezcla de ésteres que una vez filtrada y lavada, presenta la apariencia de un aceite amarillo con propiedades tuberculostáticas. La reacción anterior también procedió en medio básico llevándose a cabo en propanol, empleando NaOH al 80% como catalizador, sólo que el producto se obtuvo en forma de una masa blanca y suave.<sup>6</sup>

Por otro lado, el éster correspondiente del ácido B benzoilacílico se obtuvo de manera similar, poniendo éste en reacción con un polietilenglicol monometil éter de peso molecular aproximado 300, en benceno y ácido sulfúrico. Como resultado, se obtuvo un aceite café claro soluble en 5 veces su volumen en agua. El producto se purificó disolviéndose en agua y filtrándose con carbón activado en celita. Este compuesto presenta actividad desinfectante apreciable.<sup>6</sup>



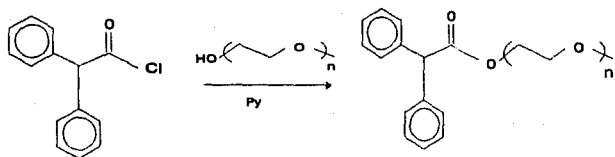
(2)

De la misma manera se esterificaron los ácidos: difenil 4 carboxílico, 4'diclorofenil éter y el difenil metan 4 carboxílico con excelentes resultados.<sup>8</sup>

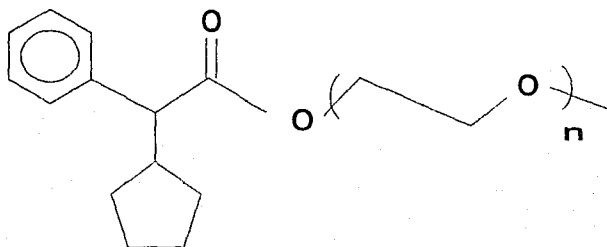


La misma reacción pudo efectuarse con un polietilenglicol monometil éter, de peso molecular aproximado 350, obteniéndose un aceite amarillo con propiedades tuberculostáticas, aunque también se pudieron emplear otros poliéteres como el polietilenglicol ciclohexil éter. Paralelamente se puso a reaccionar el cloruro de difenil acetato con polietilenglicol monometil éter de peso molecular promedio 500 en piridina a 100C, obteniéndose un producto que se enfrió y neutralizó obteniéndose un aceite incoloro con actividad espasmolítica que se atribuye a la ausencia de grupos básicos.<sup>8</sup>





Asimismo, se pudo preparar su análogo más cercano, empleando el ácido fenil ciclopentano carboxílico.<sup>8</sup>



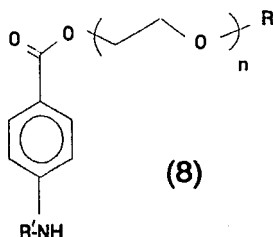
Los ésteres de polietilenglicol monometil éter, diferentes de los p-n-butil aminobenzoatos, farmacológica y estructuralmente, también ofrecen una buena alternativa para la preparación de agentes espasmolíticos y tuberculostáticos de considerable importancia.<sup>6</sup>

Continuando con sus trabajos experimentales, Matter encontró ciertos compuestos de actividad farmacológica potencial, particularmente, nos referimos a aquellos donde R es una cadena alifática con no más de 6 carbonos o un radical

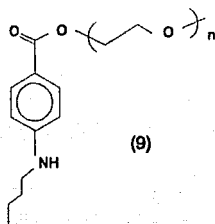
fenilo, n es un factor que va de 4 a 50 y X es un radical p-n alquil aminobenzoato, poseen una importancia especial.<sup>7</sup>

Los ésteres del ácido p-n-alquil aminobenzoico y polietilenglicol monometil éter, presentan actividad farmacológica propia de anestésicos locales que podemos atribuir a la combinación de las propiedades de los compuestos que lo forman, por lo que se les ha destinado a usarse como intermediarios en la preparación de medicamentos.<sup>7</sup>

El Benzonatato pertenece a un grupo de ésteres cuya estructura se muestra a continuación:



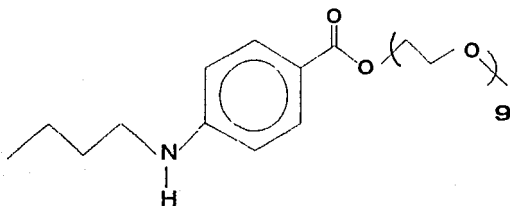
Donde R puede ser un grupo alquilo (preferentemente metil) de 1 a 6 carbonos o hidrógeno, R' puede ser un grupo (preferentemente butil o amil) de 1 a 6 carbonos, y n es un factor que va de 4 a 50 (adoptando valores preferentemente de 7 a 18). No obstante las propiedades farmacológicas adquieren aún mayor importancia en ésteres del ácido p-n-butil aminobenzoico.<sup>9</sup>



## 2.3 EL BENZONATATO

### 2.3.1 DESCRIPCION

El p-n butil aminobenzoato de nonaetilenglicol monometil éter, conocido como Benzonatato es un compuesto orgánico de peso molecular 603, que contiene no menos del 95% de la sustancia propiamente dicha. Su fórmula condensada es  $C_{30}H_{53}NO_{11}$ , y presenta la siguiente estructura:



(10)

El Benzonatato es un líquido viscoso, amarillo pálido de olor característico, fácilmente soluble en alcohol benceno y cloroformo, además de ser miscible en agua en todas proporciones. Se debe conservar en recipientes herméticamente cerrados, protegido de la luz. <sup>1</sup>

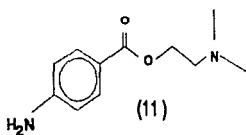
### 2.3.2 FARMACOLOGIA

El Benzonatato, como todo agente antitusivo, suprime la tos cuando es molesta, fatigante y no productiva. Se le emplea con frecuencia en irritaciones del tracto respiratorio y para combatir la irritación crónica de las vías aéreas. <sup>2</sup>

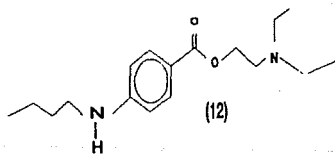
Este compuesto está químicamente relacionado con la Tetracaína. Se cree que actúa mediante dos mecanismos: la

anestesia selectiva de los receptores del pulmón y la supresión central de la tos sin disminución de la respiración. Además presenta la estructura típica de un anestésico local. Está formado por una fracción aromática, una cadena lateral intermedia y una fracción amina. La primera confiere a la sustancia propiedades lipofílicas, en tanto que la amina es totalmente hidrofílica. El grupo ester determina las características de degradación metabólica, ya que los ésteres son hidrolizados en el plasma por la pseudocolinesterasa, a diferencia de otros anestésicos locales que presentan grupos amida, los cuales se hidrolizan en el hígado.<sup>3</sup>

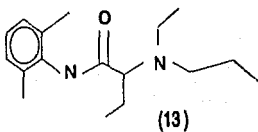
### A) Anestésicos locales más empleados



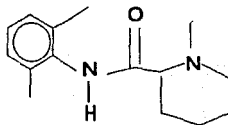
Procaina



Tetracaína

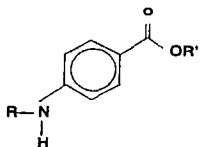


Etidocaína

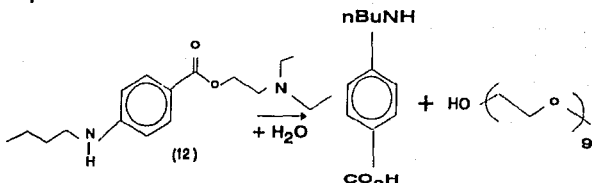


Mepicaina

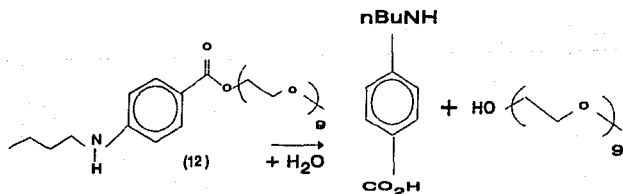
## B) Estructura básica de un anestésico local



## C) Hidrólisis de la Tetracaina por la pseudocolinesterasa



## D) Hidrólisis del Benzonatato por la pseudocolinesterasa



El 80% del ácido p-n butil aminobenzoico generado por la hidrólisis es excretado por la orina. En el caso de la tetracaina sucede algo parecido. sólo que también se elimina un 30% del dietil aminoetanol producido. En el caso de ambos compuestos sólo un 2% del anestésico es eliminado íntegramente. La hidrólisis también se lleva a cabo en el líquido cefalorraquídeo con una velocidad 150 veces menor que en el plasma, ya que

existe poca esterasa; sin embargo, la alcalinidad lo hace posible.<sup>3</sup>

Los anestésicos locales de tipo ester como la Tetracaina o el Benzonatato pueden inducir reacciones alérgicas que se manifiestan en forma de erupciones cutáneas. En el caso particular del Benzonatato, pueden presentarse náuseas, congestión nasal y ardor ocular, por los efectos anestésicos sobre otras regiones. Si se administra en forma de perlas, deben deglutirse enteras, ya que si se deshacen en la boca habrá un efecto anestésico ligero sobre las mucosas bucal y lingual. El efecto se inicia con rapidez y permanece largo tiempo; es muy bien tolerado ya que no deprime el centro respiratorio y no produce euforia.<sup>3</sup>

### 2.3.3 VIAS DE ADMINISTRACION

Partiendo del hecho que el benzonatato es un líquido viscoso, soluble en agua en todas proporciones, éste se administra por vía oral en forma de cápsulas blandas o perlas, que son intermediarias entre las formas orales líquidas y las formas orales sólidas. Para este tipo de formas farmacéuticas se pueden presentar cuatro casos:

Principio activo disuelto. a) En un vehículo graso.

b) En un vehículo hidromiscible PEG.

Principio activo en suspensión. a) En un vehículo graso.

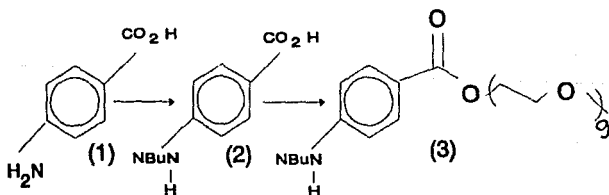
b) En un vehículo hidromiscible

Nuestro compuesto de interés se sitúa en el segundo caso. Al problema de biodisponibilidad del principio activo en solución se añade el de la apertura de la cubierta gelatinosa. Dicha apertura tiene lugar en menos de 10 min. En el caso particular del Benzonatato el principio activo se solubiliza con polietilenglicoles hidromiscibles y se absorbe en función de sus caracteres de absorbilidad propios.<sup>5</sup>

El Benzonatato puede ser suministrado también en forma de supositorios. Estos se definen como preparaciones medicamentosas sólidas, a las que se da mediante excipientes lipófilos o hidrófilos, una forma y dureza que facilitan su introducción en el recto. El principio activo es liberado por fusión a la temperatura corporal o por disolución en el líquido rectal. El peso de un supositorio para adulto es de 3 g, para un niño de 2 g y para un lactante de 1 g. El Benzonatato se administra en supositorios de 100 mg para adultos, y de 50 mg para niños menores de siete años tres veces al día.<sup>2</sup>

### 2.3.4 SINTESIS DEL BENZONATATO

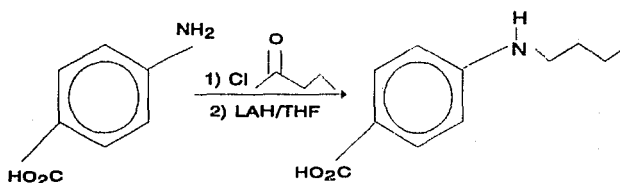
La síntesis del p-n butil aminobenzoato de nonaetilenglicol monometil éter, se lleva a cabo siguiendo la siguiente secuencia de reacciones;



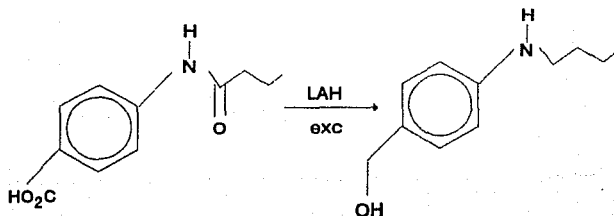
Comunmente se parte del ácido p-aminobenzoico (1), el cual se alquila para obtener el ácido p-n butil aminobenzoico (2). La n-alkilación, puede llevarse a cabo por diferentes vías, seguidas de esterificación.

### 2.3.4.1 BUTILACION DEL ACIDO P-AMINOBENZOICO

El ácido p-aminobenzoico se puede hacer reaccionar en presencia de cloruro de butanoilo a temperatura ambiente para darnos la amida correspondiente (4) en un rendimiento cercano al 80%. La reacción se lleva a cabo con rapidez en disolventes como benceno. Posteriormente se lleva a cabo una reducción del grupo amida con LAH en THF seguido de hidrólisis ácida.<sup>11</sup>

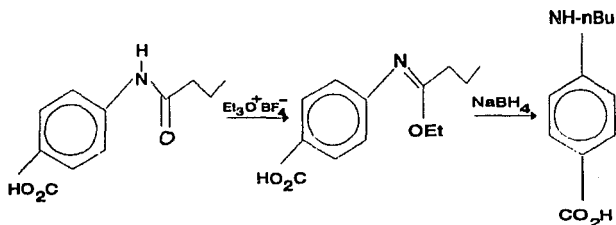


Se sabe que las amidas pueden ser reducidas a aminas con LAH o por hidrogenación catalítica, aunque para éste último se requieren temperaturas y presiones elevadas. No obstante el LAH puede reducir otros grupos presentes en la molécula. En nuestro caso particular un exceso accidental de LAH puede reducir el grupo carboxilo al alcohol correspondiente.<sup>11</sup>

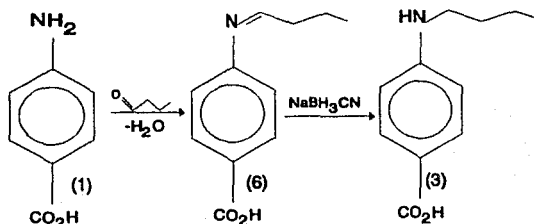




El  $\text{NaBH}_4$  no reduce amidas por sí solo <sup>12</sup>, sin embargo, sí lo hace en presencia de otros agentes. El borano es un buen reductor para todos los tipos de amidas. <sup>13</sup> Otra vía recomendable para la reducción del grupo amida por su excelente rendimiento es el tratamiento de ésta con trietiloxonio fluoroborato para dar el imino fluoroborato del éter (5). Posteriormente éste se reduce con  $\text{NaBH}_4$  en etanol. <sup>14</sup>

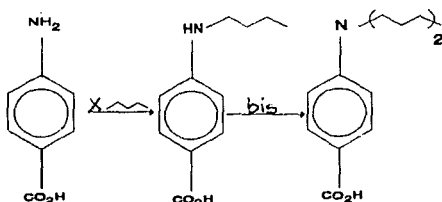


Una alternativa de alquilación viable consiste en la condensación del ácido p-aminobenzoico con butiraldehído para formar la imina correspondiente (6). Esta se reduce posteriormente en presencia de  $\text{LiBH}_4\text{CN}$  o  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , ya que estos compuestos llevan a cabo la reducción de los grupos imino, más rápidamente que la de los grupos carbonilo y con mayor selectividad. <sup>15</sup>



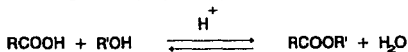
La última posibilidad para llevar a cabo la alquilación es hacer reaccionar el ácido p-aminobenzoico (PABA) en una solución alcohólica de yoduro o bromuro de butilo. No obstante, esta

alternativa es la menos recomendable, ya que se corre el riesgo de sufrir una polialquilación. Para evitar ésto en lo posible, se puede agregar un exceso de PABA, pero aún así no es muy viable.<sup>16</sup>



#### 2.3.4.2 ESTERIFICACION DEL ACIDO P-N-BUTIL AMINO BENZOICO CON POLIETILENGLICOL METIL ETER

La esterificación puede llevarse a cabo en presencia de ácido sulfúrico como a continuación se señala:

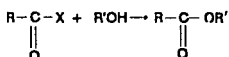


La esterificación de ácidos carboxílicos y polietilenglicoles o cualquier alcohol en medio ácido es reversible; no obstante puede llevarse a cabo si el medio y las condiciones empleadas desplazan el equilibrio hacia la derecha.

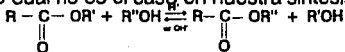
Existen varias maneras de lograr esto: 1) Adicionando un exceso de uno de los reactivos, frecuentemente el alcohol. 2) Con extracción del ester o agua generada por destilación azeotrópica. 3) Retirando el agua por destilación azeotrópica o bien mediante el uso de un agente deshidratante. Cuando el alcohol empleado en la esterificación es metanol, lo más común es desplazar el equilibrio por adición de un exceso de éste. Cuando el alcohol es de dimensiones mayores, como en nuestro caso, es preferible retirar el agua generada durante la reacción. Los catalizadores más comunes para este fin son  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y ácido p-toluen sulfónico (TsOH),<sup>17</sup> aunque algunos ácidos como el fórmico y el trifluoroacético no requieren de catalizador.<sup>21</sup>

ácidos como el fórmico y el trifluoroacético no requieren de catalizador.<sup>21</sup>

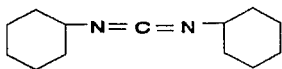
En otros casos se prefiere esterificar el cloruro de ácido o anhídrido correspondiente con el polietilenglicol metil éter en presencia de piridina, de acuerdo a la reacción de Schotten-Baumann. No obstante se prefiere emplear 4 (N, N dimetilamino) piridina dada su mayor eficacia.<sup>18</sup>



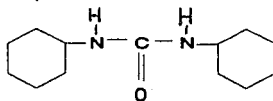
Otra vía posible es la transesterificación empleando un ester simple del ácido carboxílico en lugar del derivado del ácido. La reacción se puede catalizar en presencia de un ácido o una base. Esto constituye un equilibrio de reacción que puede ser desplazado en la dirección deseada. En muchos casos ésteres pequeños pueden ser convertidos en ésteres superiores, mediante la reacción antes citada, con extracción del alcohol menor, tan pronto como es formado. La transesterificación tiene lugar mediante un mecanismo idéntico al de la hidrólisis de ésteres. Sin embargo, la reacción no procede cuando el alcohol es terciario, lo cual no es el caso en nuestra síntesis.<sup>19</sup>



Otra alternativa de esterificación es tratar el ácido p-n butil aminobenzoico y el polietilenglicol metil éter en presencia de un agente deshidratante orgánico tal como la dicitohexilcarbodiimida (DCC), la cual es convertida posteriormente a dicitohexilurea (DHU).<sup>20</sup>



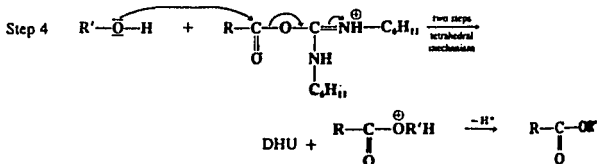
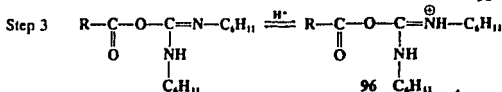
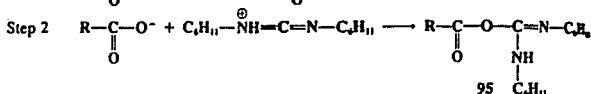
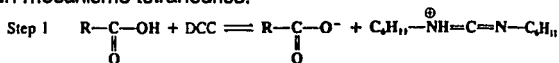
DCC



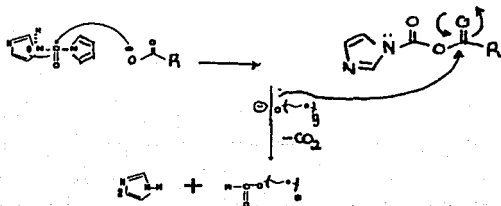
DHU

El mecanismo se explica a continuación: El ácido es convertido en un compuesto con un mejor grupo saliente; de

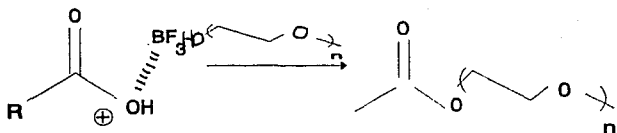
El mecanismo se explica a continuación: El ácido es convertido en un compuesto con un mejor grupo saliente; de cualquier modo la reacción en su paso final, procede mediante un mecanismo tetrahédrico.<sup>20</sup>



No obstante existen limitaciones en el uso de DDC. El rendimiento varía y en ocasiones se obtienen N acilureas como productos secundarios. Muchos otros agentes deshidratantes pueden ser usados, tales como el alquil formato en trietilamina, sales de piridina, clorosulfonil isocianato (ClSO<sub>2</sub>NCO), clorosilanos, MeSO<sub>2</sub>Cl en Et<sub>3</sub>N, Ph<sub>3</sub>PCl<sub>4</sub> en Et<sub>3</sub>N y N, N' carbonildiimidazol. Para la reacción con éste último se propone el siguiente mecanismo.<sup>21</sup>



Finalmente podemos recurrir a esterificar con ayuda de  $\text{BF}_3$  el cual convierte al ácido en  $\text{R} - \text{CO}^+ \text{BF}_3 \text{OH}$  el cual es fácilmente atacado por el alcohol dando buenos rendimientos.<sup>22</sup>

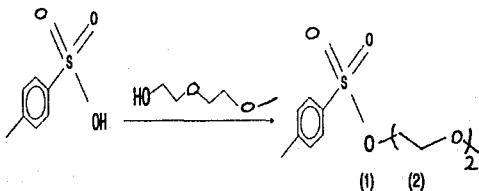


Hasta ahora hemos descrito las posibles vías para esterificar partiendo del ácido y el nonaetilenglicol monometil éter, ahora pasaremos a describir la preparación de la cadena polimérica empleada en esta síntesis según el método tradicional.

#### 2.3.4.3 PREPARACION DE LA CADENA POLIMERICA (Ref. 7)

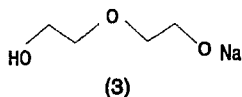
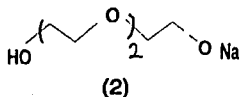
La cadena polimérica de nonaetilenglicol monometil éter involucrada en la síntesis, puede ser preparada con buenos rendimientos mediante un proceso laborioso de varias etapas.

Primeramente se hace reaccionar cierta cantidad de dietilenglicol monometil éter con ácido p-toluen sulfónico, con el fin de obtener el tosilato correspondiente (1).

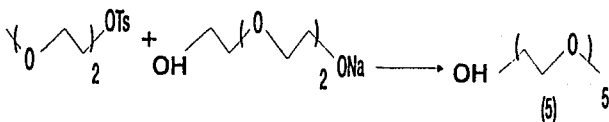


Paralelamente y por separado se hacen reaccionar cierta cantidad de trietilenglicol y el doble de dietilenglicol en diferentes

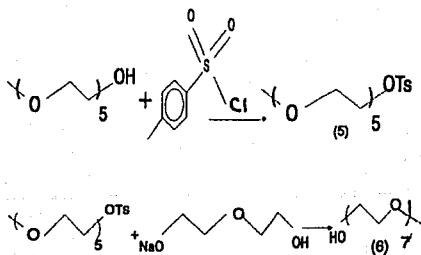
recipientes con sodio metálico para obtener los alcóxidos respectivos (2) y (3).



El tosilato obtenido (1) se hace reaccionar con el alcóxido (2) previamente preparado. Una vez concluida la reacción el producto se lava purifica y concentra obteniéndose una cantidad apreciable de pentaetilenglicol monometil éter (4).



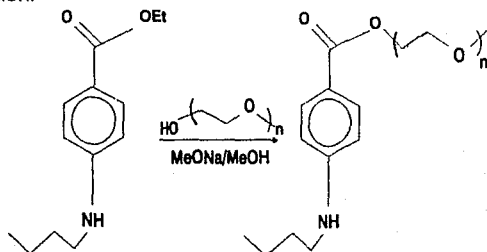
El Pentaetilenglicol monometil éter anteriormente preparado se toсила con cloruro de p-tolensulfonilo en piridina para formar el tosilato correspondiente (5). Este último se pone en contacto con una nueva cantidad del alcóxido preparado (2) obteniéndose así un nuevo lote de heptaetilenglicol monometil éter (6).



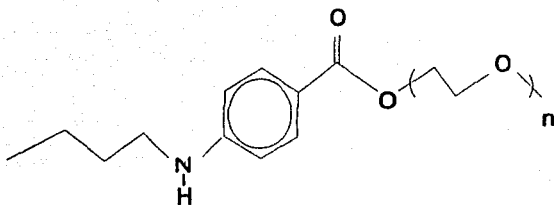
El heptaetilenglicol monometil éter formado se somete a la operación anterior. El producto es lavado purificado y concentrado, obteniéndose finalmente el nonaetilenglicol monometil éter necesario para nuestra síntesis.

#### 2.3.4.4 SINTESIS TRADICIONAL DEL BENZONATATO (Ref 10)

El p-n-butilaminobenzoato de etilo y una mezcla de polietilenglicol monometil éter se ponen a reaccionar a 180 - 220 C y una presión de 0.01 mmHg, en un recipiente cerrado. A éste se conecta un tubo ajustable para destilar al vacío, a fin de secar la mezcla previamente calentada por 1 hr, a 100 - 105 C. Posteriormente se introduce xileno bajo la superficie de la mezcla al vacío a una presión de 12 mmHg. Se hace pasar una corriente de vapor de éste mismo a través de todo el aparato para remover las últimas trazas de humedad y otras impurezas volátiles. Una vez fría la mezcla se agrega una solución al 10% de metóxido de sodio en metanol. Se hace pasar nuevamente una corriente de Xileno al vacío a una temperatura de 100 - 105 C para extraer el metanol y el etanol formados durante la reacción.

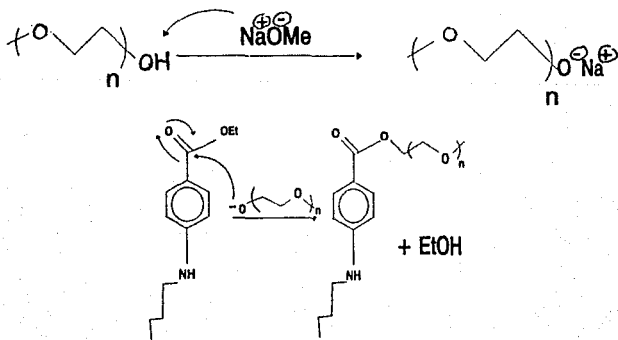


La reacción continua bajo estas condiciones hasta que el producto de reacción es fácilmente soluble en agua fría, lo cual ocurre después de 2 a 3 horas. Al cabo de este lapso se obtiene un éster en forma cuantitativa con la siguiente fórmula:



Donde  $n$  adopta valores de 7 a 9 conteniendo aun cierto exceso de polietilenglicol monometil éter. El ester es lavado secado y filtrado quedando en forma de un aceite ligeramente amarillo soluble en casi todos los disolventes orgánicos, a excepción de los hidrocarburos alifáticos. El nuevo ester precipita de las soluciones acuosas cuando se calienta a  $42\text{ C}$ , pero se redissuelve enfriando.

La transesterificación procede mediante el siguiente mecanismo:





### **III.- RESULTADOS Y DISCUSION**

### III RESULTADOS Y DISCUSION

#### 3.1 OTRAS ALTERNATIVAS DE SINTESIS PARA EL BENZONATATO

Una vez conocidas las vías de síntesis empleadas para la obtención del Benzonatato, procederemos a presentar otras posibles alternativas con el fin de innovar las ya establecidas.

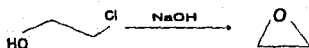
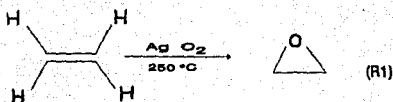
Tomando como centro de interés la cadena polimérica, prepararemos ésta mediante una reacción con óxido de etileno, empleando un grupo iniciador que se encuentre presente en la estructura final del producto. Este método constituye una alternativa viable que podría remplazar el uso de tosيلات, simplificando el número de etapas involucradas en la síntesis.

La reacción de polimerización se debe efectuar con excelente agitación y bajo estricta estequiometria a fin de evitar en lo posible la formación de productos secundarios. Siendo el óxido de etileno u oxirano la materia prima clave en la síntesis que se llevará a cabo, procederemos a describir sus propiedades para mejor comprensión de su comportamiento químico y manejo en la parte experimental.

##### 3.1.1 PROPIEDADES DEL OXIDO DE ETILENO

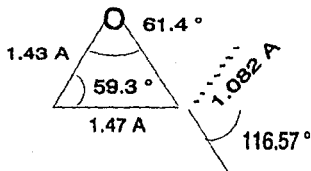
El oxirano u oxido de etileno (1) también conocido como 1,2 o betha epoxietano e incluso como oxaciclopropano, es un compuesto orgánico de fórmula  $C_2H_4O$  y peso molecular 44.05. Su composición es C 54.33%, H 9.15% y O 36.32%.<sup>1</sup>

Industrialmente se prepara por oxidación directa del etileno ( $R_1$ ) o por tratamiento de la etilenclorhidrina en presencia de sosa ( $R_2$ ):



El oxirano es un gas incoloro, flamable a temperatura y presión ambiente; presenta estado líquido a temperaturas inferiores a los 12°C. Su densidad a 10°C es 0.882; su punto de ebullición es 10.7°C y solidifica a -111°C. Es soluble en agua alcohol y éter.<sup>23</sup>

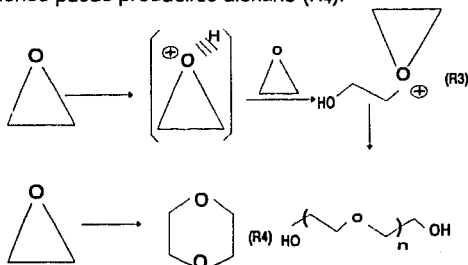
Los datos estructurales muestran que la longitud del enlace se encuentran entre las distancias aceptadas para C-C en el etano (1.54 Å) y el etileno (1.35 Å), el ángulo H-C-H está entre el tetraédrico y el de 120 grados en el etileno. La tensión en el anillo se detecta por la frecuencia de la energía vibracional C-H en el infrarrojo que está a 1500 cm<sup>-1</sup>. Se ha estimado por datos de combustión que la energía de tensión es de 117 kJ/mol.<sup>23</sup>



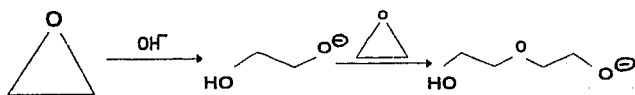
El oxirano es un reactivo de laboratorio, estable y bien conocido que, bajo su punto de ebullición (10.7°C) se obtiene en ampolletas de vidrio selladas o en cilindros metálicos. Debe tenerse cuidado en su manipulación debido a que la aplicación de soluciones a la piel, aun al 1% por periodos de 15 min producen severas quemaduras.<sup>23</sup>

El oxirano se polimeriza lentamente cuando permanece en reposo con hidróxido de sodio o cloruro de zinc; con cloruro estánico la reacción es más rápida. Los peróxidos y la luz

ultravioleta no producen polimerización, la cual debe llevarse a cabo por mecanismos iónicos. La polimerización catalizada por ácidos es probablemente efectiva (R<sub>3</sub>), sin embargo bajo otras condiciones puede producirse dioxano (R<sub>4</sub>).<sup>23</sup>

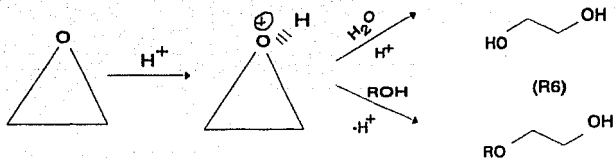


La polimerización alcalina se lleva a cabo por la adición de un ión hidroxilo como se ve a continuación (R<sub>5</sub>).

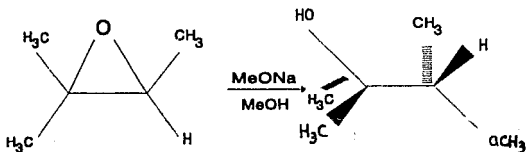


(R<sub>5</sub>)

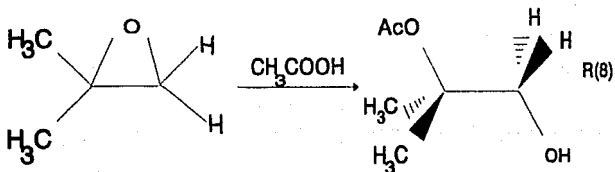
El oxirano puede convertirse en etilenglicol por adición de agua, preferentemente en presencia de cantidades catalíticas de ácidos o en la fase vapor. El glicol que se forma primeramente se combina con el oxirano no utilizado para obtener algo de dietilenglicol (4) como subproducto. La reacción con el agua tiene gran importancia comercial. El uso de alcoholes en lugar de agua, produce los monoéteres correspondientes (R<sub>6</sub>).<sup>23</sup>



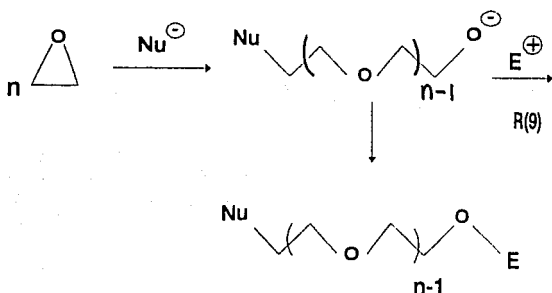
El óxido de etileno como todos los anillos de tres miembros monoheteroatómicos es extremadamente susceptible a reacciones de apertura del anillo debido a que se libera la energía de tensión del mismo. Es por ésto que el oxirano se puede convertir en otros compuestos funcionalizados tales como alcoholes, ésteres, éteres y lactonas. La apertura del anillo puede ser nucleofílica o electrofílica. La ruptura nucleofílica procede mediante una inversión de la configuración. En el caso de anillos de tres miembros asimétricos, la ruptura del anillo puede efectuarse en dos puntos pero con frecuencia el nucleófilo ataca al átomo de carbono menos impedido (R7).<sup>24</sup>



Las reacciones de epóxidos por apertura electrofílica se presentan en medios ácidos, pero la preferencia de ataque se ve afectada de manera inversa (R8).<sup>25</sup>



En nuestro caso particular, dado que se emplea el oxirano no sustituido, se puede propiciar cualquiera de las aperturas anteriores, procurando que la polimerización tenga lugar en forma estequiométrica (R<sub>9</sub>).<sup>24</sup>

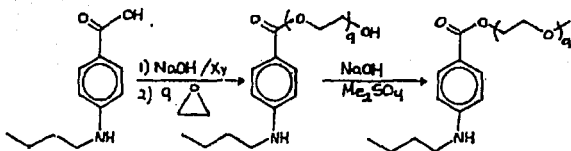


La alcoholisis de epóxidos para la formación de polietilenglicoles alquil éteres puede ser catalizada en medio ácido, básico o alúmina, de manera similar a la preparación de  $\beta$  hidroxietéres, pero con un ligero exceso.<sup>24</sup>

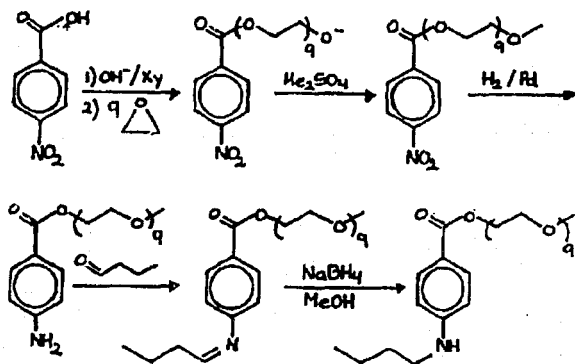
### 3.2 METODOS PROPUESTOS DE SINTESIS

Ya esclarecidos la reactividad y mecanismo de apertura nucleofílica, se dan a conocer a continuación las diferentes estrategias de síntesis contempladas de manera hipotética para posteriormente dar a conocer los resultados obtenidos en cada una de ellas al ser llevadas a la fase experimental.

Métodos 1.- Se puede hacer reaccionar un mol de ácido p n butil aminobenzoico con 9 mol de óxido de etileno a temperatura ambiente en presencia de una base fuerte como NaOH para obtener el p-n-butil aminobenzoato de nonaetilenglicol. Este puede metilarse posteriormente con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  en presencia de una solución acuosa de sosa al 50% para llegar al producto deseado (Esquema I).

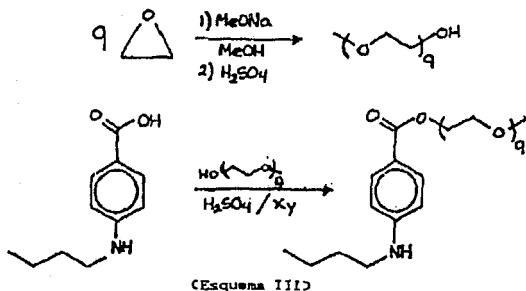


Método 2.- Se pensó en una vía alternativa análoga a la síntesis anterior, empleando ácido p-nitrobenzoico en caso de no contar con el p-n-butil aminobenzoico. Esta vía se resume en el siguiente esquema (Esquema II).



Como se puede apreciar este método contempla tres pasos adicionales: Una reducción catalítica de nitrocompuesto, una condensación de Mannich y una reducción posterior de la imina correspondiente.

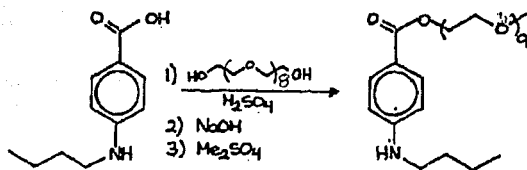
Método 3.- Esta vía contempla primeramente la formación de la cadena de polietilenglicol metil éter vía óxido de etileno empleando metóxido de sodio como iniciador. Una vez preparada ésta se esterifica con ácido p-n-butil aminobenzoico en presencia de ácido sulfúrico para obtener el compuesto esperado (Esquema III).



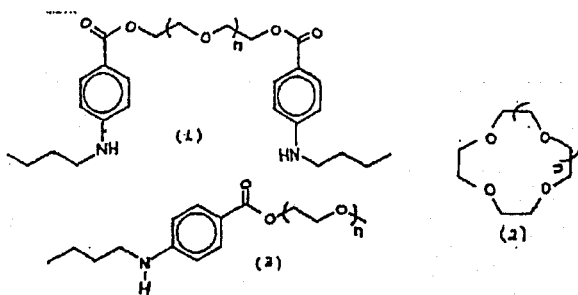
Método 4.- De manera análoga al método anterior se puede preparar una cadena de nonaetilenglicol mediante una reacción de 9 moles de óxido de etileno en una solución de NaOH 1 M a temperatura ambiente. El polietilenglicol resultante puede ser esterificado con ácido p-n-butil aminobenzoico y posteriormente metilado con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  o MeI como se muestra a continuación (Esquema IV).







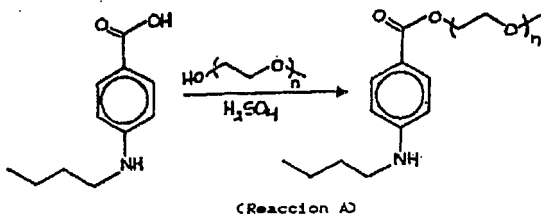
No obstante esta opción como es de suponer, debe realizarse con estricta medida del agente deshidratante y perfecto mezclado, ya que de lo contrario se podrían formar diversos productos secundarios no deseados tales como di-p-n butil aminobenzoatos de polietilenglicol (1), éteres corona (2) y p- n butil aminobenzoatos de polietilenglicol con n mayor de 9 (3).



Dichas vías de síntesis previamente planeadas, se llevaron a la fase experimental obteniéndose los resultados que a continuación se presentan. Para establecer una buena comparación se presenta primeramente el método tradicional de esterificación simple como patrón referencial.

### 3.3 ESTERIFICACION SIMPLE

Como ensayo preliminar experimental, se efectuó una esterificación simple catalizada en medio ácido (reacción A) a fin de caracterizar los compuestos análogos al Benzonatato con n diferentes de 9.



La reacción se efectuó de la siguiente forma: Se hicieron reaccionar ácido p-n butil aminobenzoico con polietilenglicol monometil éter de peso molecular aproximado 350, en presencia de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, con extracción continua del agua generada. El producto purificado se cuantificó obteniéndose un rendimiento del 70%. El producto se sometió a pruebas de solubilidad en algunos disolventes, al igual que una muestra referencial de Benzonatato, obteniéndose los siguientes resultados (tabla1).

	Xy	Φ	DMC	AcOEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>
BENZONATATO	sol	sol	sol	sol	sol	sol	ins
PRODUCTO	sol	sol	sol	sol	sol	sol	ins

El producto mostró ser soluble en la gran mayoría de disolventes orgánicos a excepción de los hidrocarburos alifáticos, al igual que el Benzonatato.

El producto se analizó por cromatografía en capa fina con un sistema AcOEt: Heptano:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1:1 con dos corridas, obteniéndose 6 manchas con Rf's de 0.207, 0.3, 0.39, 0.49, 0.62 y 0.67. Un nuevo análisis en capa fina contra una muestra de Benzonatato referencial, empleando el mismo sistema pero con tres corridas, dió 5 y 6 manchas para el producto y la referencia respectivamente con los siguientes Rf's (tabla 2).

	Rf <sub>1</sub>	Rf <sub>2</sub>	Rf <sub>3</sub>	Rf <sub>4</sub>	Rf <sub>5</sub>	Rf <sub>6</sub>
BENZONATATO	0.198	0.245	0.283	0.350	0.470	0.600
PRODUCTO	0.198		0.283	0.360	0.470	0.600

Analizando los espectros IR de las materias primas:

Acido p-n-butil aminobenzoico: Espectro IR-1; (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2950, 2550, 1670, 1600, 1570, 1500, 1430, 1300, 1170, 960, 850, 750, 650, 550.

Polietilenglicol monometil éter PM 350: Espectro IR-2: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3460, 2865, 1115.

Se pudo apreciar en el espectro del producto (Espectro IR-3) la presencia de las señales a 2865 y 1115  $\text{cm}^{-1}$ , también presentes en el espectro IR-2, debidas a los enlaces C-C y al enlace C-O de los éteres respectivamente. Asimismo se aprecian las señales a 1700, 1610, 1540, 1450, 1350, y 1275  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al p-n butil aminobenzoato, también presentes en el Espectro IR-1.

Finalmente comparando el espectro del producto (Espectro IR-3) con el de una muestra referencial de Benzonatato (Espectro IR-4), podemos apreciar que las señales aparecen exactamente a los mismos números de onda para ambos

compuestos, con lo que se confirma que presentan los mismos grupos funcionales.

Analizando los espectros RMN para las materias primas se apreciaron los siguientes desplazamientos:

Acido p-n-butil aminobenzoico: Espectro RMN-1; (DMSO; ppm): 1 (m,3H) (a); 1.53 (m,4H) (b); 3.16 (t,1H) (c); 6.53 (d,2H) (d); 7.83 (d,2H) (e).

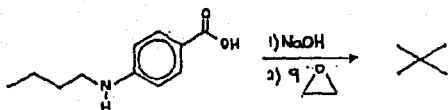
Polientilenglicol monometil éter PM 350: Espectro RMN-2; (DMSO; ppm): 3.33, 3.6.

El producto de la esterificación mostró las señales propias de ambos compuestos: Espectro RMN-3; (DMSO;ppm) 1(m,3H) (a); 1.51 (m,4H) (b); 3.23 (m,3H) (c); 3.6 (m,13H) (d); 4.33 (t,2H) (e); 6.43 (d,2H) (f); 7.75 (d,2H) (g) ( Ver asignaciones en el Espectro RMN-3).

Comparando el Espectro del producto obtenido con el espectro referencial del Benzonatato: Espectro RMN-4; (DMSO; ppm): 1 (m,3H) (a); 1.5 (m,4H) (b); 3.24 (m,3H) (c); 3.5 (m,18.2H) (d); 4.25 (t,2H) (e); 6.4(d,2H) (f); 7.7 (d,2H) (g) ( Ver asignaciones en el Espectro RMN-4), apreciamos que las señales se presentan a los mismos desplazamientos con diferencias despreciables. Sin embargo, el número de hidrógenos debidos a la presencia de metilenos de polietilenglicol fue apreciablemente menor en el producto que en la referencia.

### 3.4 METODO 1

De acuerdo al esquema I se procedió a sintetizar el p-n butil aminobenzoato de nonaetilenglicol como a continuación se señala (Reacción B).



(Reacción B)

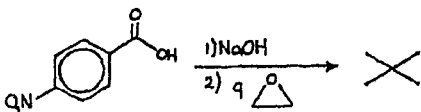
Se hicieron reaccionar ácido p-n-butil aminobenzoico y óxido de etileno frío a 0°C en relación molar 1:9 a 20°C y 585 mmHg. El producto se neutralizó y secó abteniéndose un compuesto sólido café oscuro diferente en aspecto al compuesto que se esperaba obtener. El compuesto se sometió a análisis en cromatografía de capa fina contra una muestra de ácido p-n butil aminobenzoico, en un sistema Heptano :CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH 1:1:0.2 obteniéndose dos manchas con Rf's de 0.28 y 0.36. Se corrió otra placa en un sistema Heptano: AcOEt: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:0.5:0.5 obteniéndose dos manchas con Rfs mayor de 0.08 y 0.4. En ambos casos las manchas con Rf mayor confirmaban la presencia de materia prima. El producto ya purificado se sometió a pruebas de solubilidad, mostrando ser soluble únicamente en alcoholes de cadena corta y agua.

Se tomó espectro IR al compuesto en cuestión: Espectro IR-5; (KBR; cm<sup>-1</sup>): 3400, 2950, 2850, 1615, 1550, 1420, 1380, 1270, 1175, 1142, 1100, 850, 787, 695.

El Espectro IR del producto (Espectro IR-5) mostró una banda ancha a 3400 cm<sup>-1</sup> característica de un grupo OH de alcohol alifático y un alargamiento ancho a 1270 cm<sup>-1</sup> característico del enlace C-O de algunos ésteres, no obstante, no se apreció el pico característico de los éteres en el rango de 1200- 1000 cm<sup>-1</sup>, lo cual confirmó que el producto esperado no se formó.

### 3.5 METODO 2

De acuerdo al Esquema II, se procedió a preparar el p-nitro benzoato de nonaetilenglicol monometil éter mediante la siguiente reacción (Reacción C):



(Reacción C)

Se hicieron reaccionar ácido p-nitro benzoico y óxido de etileno en relación molar 1:9 a 20°C, obteniéndose un producto sólido amarillo pálido. El compuesto se sometió a análisis en cromatografía en capa fina dando una sola mancha con Rf de 0.42 en un sistema Heptano: AcOEt 3:2. El producto se sometió a pruebas de solubilidad, con lo que se observó que únicamente era parcialmente soluble en metanol, siendo totalmente insoluble en acetato de etilo, acetona, agua, xileno y cloruro de metileno, a diferencia del ácido p-nitro benzoico (PNBA) que es totalmente soluble en metanol y acetona.

Analizando los espectros IR y RMN del PNBA (Espectros IR-6 y RMN-5) se observaron las siguientes señales:

Espectro IR-6; (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3145-2765, 1700, 1600, 1549, 1430, 1350, 1290, 1115, 1015, 945, 780, 800, 715.

Espectro RMN-5; (DMSO;ppm): 8.3 (t,2H) (a); 8.43 (s,2H) (s) (Ver asignaciones en el Espectro respectivo).

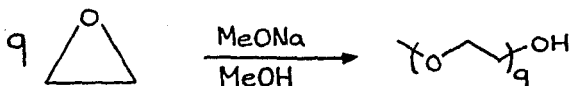
El espectro IR del producto obtenido (Espectro IR-7) mostró las siguientes señales:

Espectro IR-7; (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1595, 1400, 1350, 1325, 1110, 1025, 875, 815, 723.

En este último se pudo apreciar la presencia de dos señales a 3400 y 1325  $\text{cm}^{-1}$ , características de los enlaces C-OH y C-O de los ésteres. No obstante no se logró apreciar la señal característica de los éteres en el rango de 1200 - 1000  $\text{cm}^{-1}$ , lo cual conduce a la idea de que la polimerización no procedió por este método.

### 3.6 METODO 3

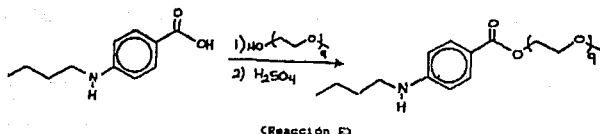
De acuerdo al Esquema III, se procedió a preparar la cadena de nonaetilenglicol monometil éter según la siguiente reacción (Reacción D):



(Reacción D)

Se hicieron reaccionar metóxido de sodio y óxido de etileno frío en relación molar 1:9 a 25°C y 585 mmHg con posterior neutralización. La reacción se llevó a cabo con un rendimiento del 83%. El producto purificado mostró las señales esperadas en su espectro IR: Espectro IR-8; ( $\text{cm}^{-1}$ ) a 3500 y 1100. El espectro RMN: Espectro RMN-6; (DMSO; ppm) mostró las señales respectivas a los metilenos y al hidroxilo a 3.33 (s) y 3.6 (s), con lo cual se caracterizó al producto.

Cierta cantidad del polietilenglicol monometil éter obtenido se esterificó con ácido p-n-butil aminobenzoico en relación molar 1:1 empleando ácido sulfúrico como catalizador (Reacción E).



La esterificación se llevó a cabo con un rendimiento del 70.19%. El espectro IR del producto (Espectro IR-9) mostró máximas a los mismos números de onda que el espectro de la muestra referencial de Benzonatato (Espectro IR-4).

El espectro RMN del producto: Espectro RMN-7; (DMSO; ppm) presentó las siguientes señales: 1.02 (m,3H) (a); 1.5 (m,4H) (b); 3.23 (m,3H) (c); 3.5 (m,16.9H) (d); 4.25 (t,2H) (e); 6.35 (d,2H) (f); 7.63 (d,2H) (g) ( Ver asignaciones en el espectro respectivo). Los desplazamientos aparecen a las mismas ppm que en el espectro de una muestra referencial de Benzonatato (Espectro RMN-4) con lo cual se caracterizó al producto. No obstante se pudo apreciar una pequeña diferencia en el número de hidrógenos, debidos a la cantidad de metilenos presentes en la cadena. El análisis del producto contra la muestra referencial de Benzonatato en cromatografía de capa fina empleando el sistema AcOEt: Heptano:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1:1 con tres corridas mostró la presencia de 6 manchas con los siguientes Rf's (Tabla 3):

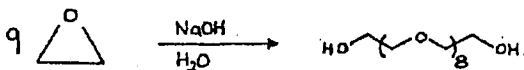
	1	2	3	4	5	6
BENZONATATO	0.198	0.240	0.283	0.350	0.470	0.600
PRODUCTO	0.198	0.240	0.281	0.347	0.470	0.600

Con esto se observó que el producto era realmente el esperado.



### 3.7 METODO 4

De acuerdo al esquema IV y limitándonos a la obtención del nonaetilenglicol mediante la siguiente reacción (Reacción F)



(Reacción F)

Se hicieron reaccionar NaOH y óxido de etileno en relación molar 1:9 en condiciones ambientales, con posterior neutralización, obteniéndose una cantidad apreciable de nonaetilenglicol con un rendimiento del 92%.

El espectro IR del producto: Espectro IR-10; ( $\text{cm}^{-1}$ ) mostró máximas a 3412, 2950, 1650, 1460- 1356, 1090, 900. Donde las señales a 3412 y 1090  $\text{cm}^{-1}$  confirmaron la formación del producto esperado.

El espectro RMN del producto: Espectro RMN-8; (DMSO; ppm) confirmó la presencia del mismo mostrando tres señales a 3.08 (s), 3.63 (s), 4.53 (s) debidas al metilo, los metilenos y el hidrógeno del hidroxilo.

## **IV.- CONCLUSIONES**

## IV CONCLUSIONES

1. Se obtuvo un análogo estructural del Benzonatato con una cadena de aproximadamente 7 monómeros de etilenglicol con un rendimiento razonable (70%)
2. De las diferentes alternativas de síntesis, sólo una condujo al compuesto esperado. El p-n-butyl aminobenzoato de nonaetilenglicol monometil éter fue preparado por esterificación simple en medio ácido de la cadena de nonaetilenglicol monometil éter, previamente preparada, con ácido p-n-butyl aminobenzoico con buen rendimiento (70.19%).
3. La cadena de nonaetilenglicol monometil éter se obtuvo polimerizando nueve mol de óxido de etileno, empleando metóxido de sodio como iniciador.
4. De manera similar, se preparó una cadena de nonaetilenglicol empleando hidróxido de sodio como iniciador. Ambas reacciones se llevaron a cabo con un rendimiento apreciable (92%).

## **V.- TECNICAS EXPERIMENTALES**

## V.- TECNICAS EXPERIMENTALES

### CONDICIONES GENERALES

Todo el material utilizado en las reacciones se limpió previamente con acetona y se seco en el horno de microondas a temperatura media alta (  $90^{\circ}\text{C}$  ) por espacio de 20 min.

Para las destilaciones al vacío se utilizó una bomba con una presión de alrededor de 1 mmHg.

Las cromatografías en capa fina se realizaron empleando cromatoplasmas de sílica gel con una altura de 5 cm y con un espesor de 0.25 mm. y se revelaron en una cámara de todo después de observar las absorciones en el UV.

Los espectros IR fueron hechos empleando pastilla de KBr para los compuestos sólidos, y celda para los compuestos líquidos en un aparato Nicolet 205 por el pasante de Ingeniero Químico Ernesto Rivera G.

Los espectros de RMN-H fueron obtenidos en un aparato Varian FT-80 A de 80 MHz por el pasante de Ingeniero Químico Ernesto Rivera G. empleando como disolvente DMSO.

#### 5.1 ESTERIFICACION SIMPLE

En un matríz de tres bocas de 500 ml, la primera libre para adicionar reactivos, la segunda con una trampa de extracción conectada a un refrigerante y la tercera con un termómetro, se adicionaron 100 ml de xileno y 5 g de ácido p-n butil aminobenzoico proviendo de calentamiento y agitación.

Transcurridos 10 minutos, se adicionaron 9 ml de una mezcla de polietilenglicol monometil éter de PM 350. Una vez

homogeneizada la mezcla, se agregaron 1.5 ml de ácido sulfúrico concentrado, con lo que la reacción comenzó a transcurrir. El calentamiento prosiguió hasta una temperatura de 125°C. A medida que la reacción transcurría, se hicieron extracciones continuas del agua generada con parte del xileno empleado como disolvente. Al cabo de una hora, se adicionaron otros 100 ml de xileno, prosiguiendo la reacción hasta completar un tiempo de 2 horas.

En el fondo del matr az se depositó un residuo espeso de color café oscuro. El producto se redisolvió en 100 ml de xileno y se lavó en un embudo de separación con tres lavados de 100 ml cada uno de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% en peso, limpiando el producto de impurezas y del exceso de polietilenglicol monometil éter. El producto quedó en la fase xil nica, la cual se separó y destiló al vació, quedando un residuo aceitoso ligeramente amarillo. El producto totalmente seco se cuantificó obteniéndose 7.6 g lo cual condujo a un rendimiento del 70%.

## 5.2 METODO 1

En un matraz Erlenmeyer de 500 ml se agregaron 100ml de benceno y una solución de 2g de sosa disuelto en el menor volumen de metanol posible; el matraz se sometió a agitación a temperatura ambiente. Cuando la mezcla se homogeneizó se agregaron 10 g de ácido p-n butil aminobenzoico. Nuevamente se esperó a que el mezclado fuera perfecto y se comenzaron a adicionar lentamente 23.3 ml de óxido de etileno frío, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó de un día a otro. El producto se depositó en un embudo de separación y se neutralizó con HCl 1N; se extrajo la fase acuosa, quedando el producto en la fase bencénica. Esta se destiló al vació quedando un residuo pegajoso que al ser secado en el horno de microondas a temperatura media tomó la apariencia de un polvo fino café, ligeramente más oscuro que el ácido p-n butil aminobenzoico.

Como la cromatografía en capa fina confirmó la presencia de materia prima el producto se lavó disolviéndose en acetona y filtrándose, separándose así la materia prima sin reaccionar. Se obtuvieron 8.1g del compuesto en cuestión.

### 5.3 METODO 2

A un matraz Erlenmeyer de 500ml con 100 ml de Benceno se agregó una solución de 2.4g de NaOH disuelto en la menor cantidad de MeOH, agitando hasta homogeneizar. Se adicionaron 10g de ácido p-nitro benzoico; como se vió que éste era muy insoluble se dió la máxima agitación posible. Al cabo de 10min. se adicionaron 27ml de Oxido de Etileno frío poco a poco de 3 en 3ml por espacio de 5 min. y la reacción se dejó en agitación hasta completar 45 min. en condiciones ambientales. Una vez cumplido este lapso la mezcla de reacción se dejó de un día a otro, viéndose la aparición de un precipitado amarillo pálido aparentemente más claro que el PNBA en forma de un aglomerado. Este se filtró, secó y trituró. El análisis en cromatografía de capa fina mostró la presencia de un sólo producto. Se obtuvieron 7.4g de un producto en cuestión, diferente al esperado.

### 5.4 METODO 3

En un matraz Erlenmeyer de 500ml se preparó una solución al 10% en peso de metóxido de sodio en MeOH empleando 10g del primero. Una vez homogénea la solución con perfecta agitación, se agregaron 83 ml de óxido de etileno frío a 0° C de 2 en 2ml. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por espacio de 45min. y se dejó de un día a otro.

La mezcla se neutralizó agregando gotas de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. Una vez neutralizada, se filtró para separar el Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> formado durante la neutralización. El producto, bastante turbio, se redisolvió en metanol y se agregaron 2 g de carbón activado. Se calentó a reflujo a 80° C

durante 30 min. se filtró y se concentró en un rotavapor. Se obtuvieron 60ml. de nonaetilenglicol monometil éter (66g), lo cual condujo a un rendimiento del 83%.

En un equipo idéntico al descrito en la esterificación simple se pusieron a reaccionar 5g de ácido p-n butil aminobenzoico con 11.1ml del polietilenglicol monometil éter obtenido, con un exceso del 10% , en xileno, con extracción continua del agua generada, empleando 2.553ml de  $H_2 SO_4$  concentrado como catalizador. La reacción transcurrió bajo las mismas condiciones que la esterificación anterior, y se suspendió al cabo de dos horas. El producto se lavó conforme a la técnica antes descrita, se destiló al vacío y se concentró obteniéndose 10.95 g, lo cual condujo a un rendimiento de esterificación del 70.19%.

#### 5.5 METODO 4

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se preparó una solución de NaOH al 5% disolviendo 5 g de NaOH en 95 ml de agua, agitando perfectamente. A esta mezcla se adicionaron lentamente 56.3 ml de óxido de etileno frío en condiciones ambientales de 2 en 2 ml por espacio de 10 min. con agitación. Se observó que la reacción ocurrió de manera lenta y se observó burbujeo por espacio de 5 min aproximadamente. Al cabo de 30 min se suspendió la agitación y se dejó la mezcla de reacción de un día a otro.

La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N y el producto se destiló al vacío quedando un residuo transparente aceitoso (polietilenglicol), con NaCl precipitado. El producto se filtró y se le hizo determinación de porcentaje de humedad en Karl Fisher obteniéndose un resultado del 3%. El producto se redisolvió en 100 ml de metanol y se secó con  $Na_2 SO_4$  anhidro. Posteriormente se concentró en el rotavapor. Se obtuvieron 44.7 ml (49.22 g) lo que condujo a un rendimiento del 92%.



## **VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## VI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Index Merck; Merck & Co. Rahway N.Y. U.S.A.; 7a. Edición.
2. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas; PLM 1985; pag 788.
3. Goth W. Clark B., Craig D. & Johnson, A.R.; Farmacología Clínica; Ed. Médica Panamericana; 12a. Edición; pags 271-271, 328-333, 405-407.
4. Goodman Gilman A, Rall T.W., Murad F.; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Ed. Médica Panamericana; 7a. Edición; pags, 477-479, 505-506.
5. Aiache J.M., Devissaguet J. Ph, Guyot-Hermann A.M; Biofarmacia; Ed. El manual Moderno; pags. 346-357, 368.
6. Matter Max et al; United States Patent Office 2,714,607 (1958); Berna, suiza Ciba Pharmaceutical Products.
7. Matter Max et al; United States Patent Office 2,714,608 (1958); Berna, suiza Ciba Pharmaceutical Products.
8. Matter Max et al; United States Patent Office 2,714,609 (1958); Berna, suiza Ciba Pharmaceutical Products.
9. Matter Max et al; United States Patent Office 2,714,610 (1958); Berna, suiza Ciba Pharmaceutical Products.
10. Sitting Marshall; Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia; Noges Data Co. (1979); pags 56, 57.
11. Challis & Challis; The Chemistry of amides; Interscience N.Y. (1970); pags 795, 801.
12. Satoh, Suzuki, Mayaji; Tetrahedron Lett.; 4555 (1969).

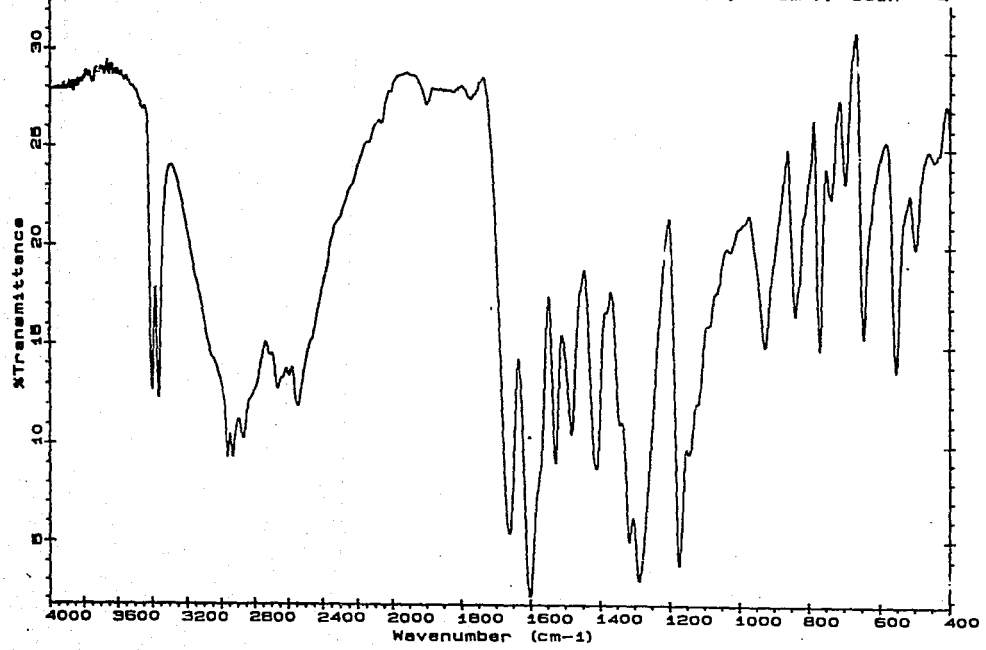
13. Rahman Basha & Ahmed; Tetrahedron Lett.; 219 (1976).
14. Bosch E; Tetrahedron Lett.' 61 (1968).
15. Morrison & Boyd; Química Orgánica; Ed. fondo Educativo Interamericano; 4a. Edición; pags. 550-552, 813-823, 896,898.
16. Dahr M.L. et al; Journal of the Chemical society; 2093 (1948).
17. Fieser L.F. & Fieser M. Organic Chemistry; 174 91956).
18. Weygand C.; Organic Preparations; 180 (1945).
19. Bittner Barneys & Felix; Tetrahedron Lett.; 3871 91975).
20. Smith, Mofatt & Khorana; Journal o The American Chemical Society; 80, 6204 (1958).
21. March Jerry; Advanced Organic Cheistry; Johm Wiley & Sons (1985); pags 346-351, 364, 735-736;,1099.
22. Derevitzkaya K. et al; Tetrahedron Lett; 4269 (1970).
23. Acheson R.M.; Química Heterocíclica; Ed. Publicaciones Cultural S.A.; pags. 26-29.
24. Winterns R. Lucas H.J.; Journal of The American Chemical Society; 61, 1581 (1939).

## VII.- ESPECTROS

ESPECTRO IR-1

Nicolet 205 16 Jul 92 11:46:29

smooth 17 slope curve  
30 scans, 4 cm-1, Gain = 4

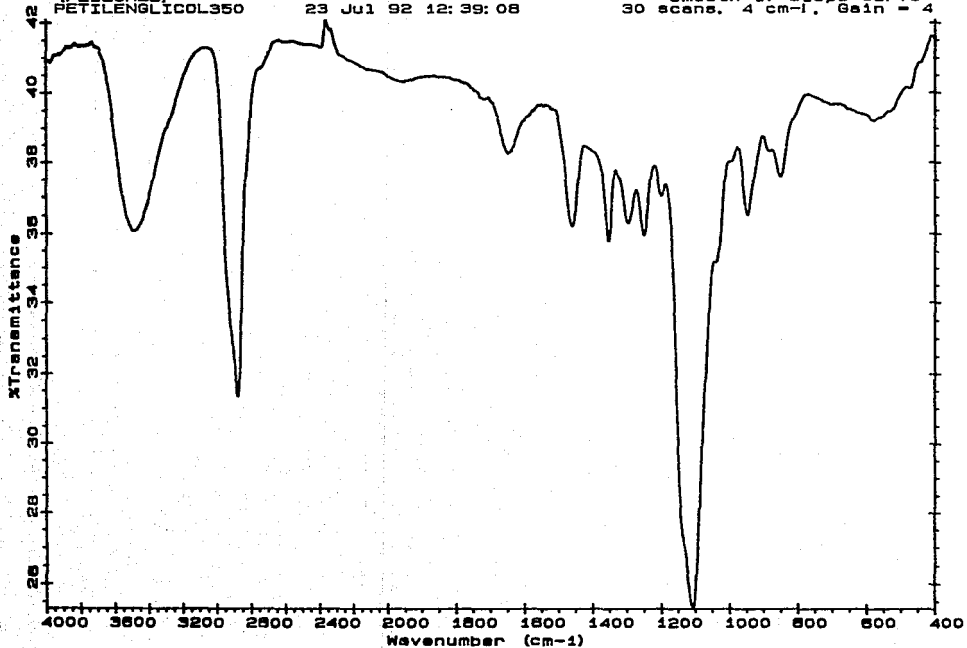


ESPECTRO IR - 2

{PLIEGME3}  
PETILENGLICOL350

23 Jul 92 12:39:08

smooth 17 slope curve  
30 scans, 4 cm-1, Gain = 4

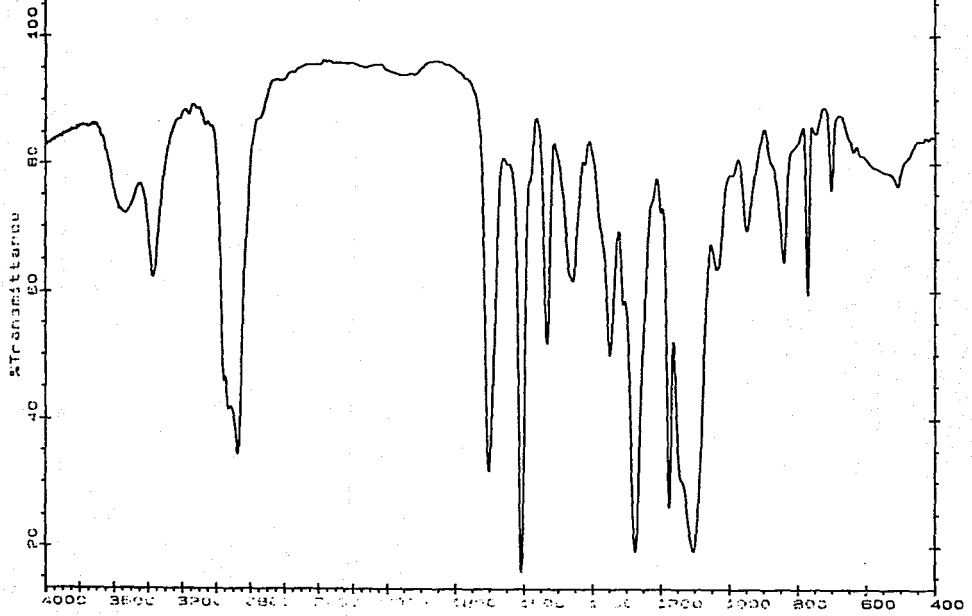


TESIS CON  
PALA EL ORIGEN

ESPECTRO IR-3

BENZONATATO-ESIM 11 Aug 92 14:33:33

smooth & slope level curve  
30 scans, 4 cm-1, Gain = 2

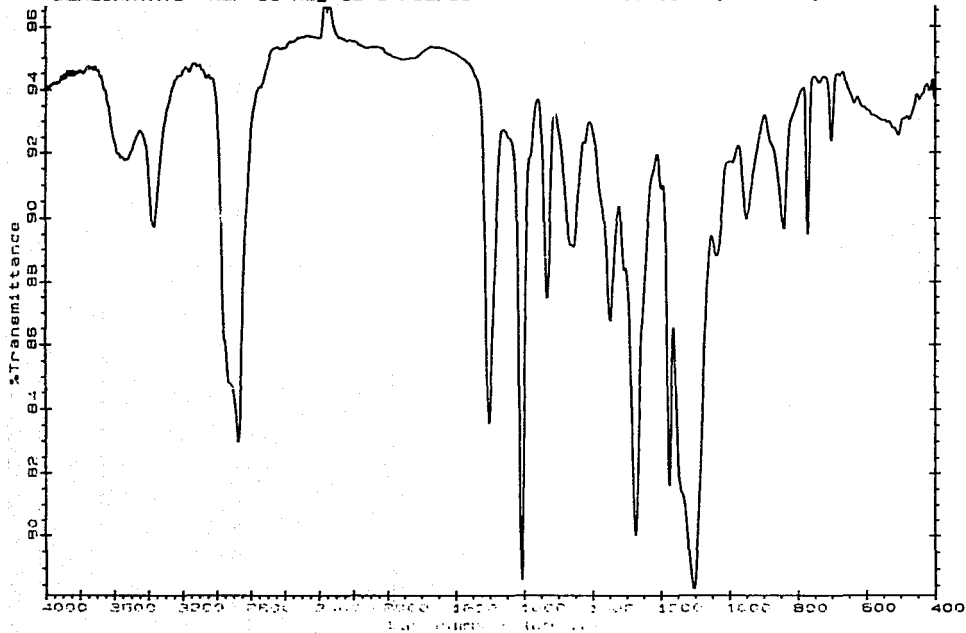


TESIS CON  
PALA DE CUIEN

ESPECTRO IR - 4

BENZONATATO - REF 11 AUG 92 14:12:58

smooth 9 slope level curve  
30 scans, 4 cm<sup>-1</sup>, Gain - 2

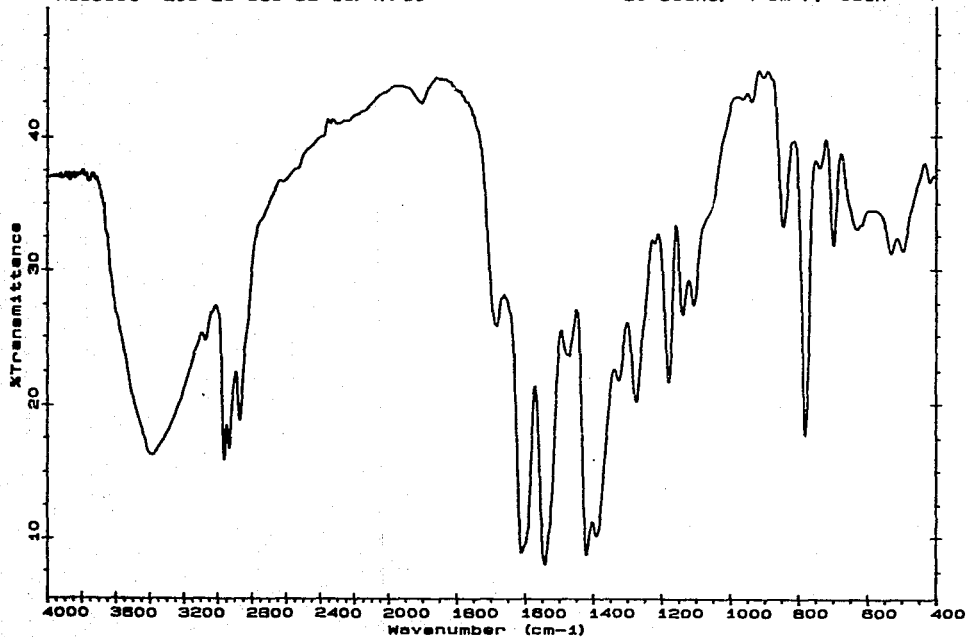




ESPECTRO IR-5

Nicolet 205 23 Jul 92 11:47:10

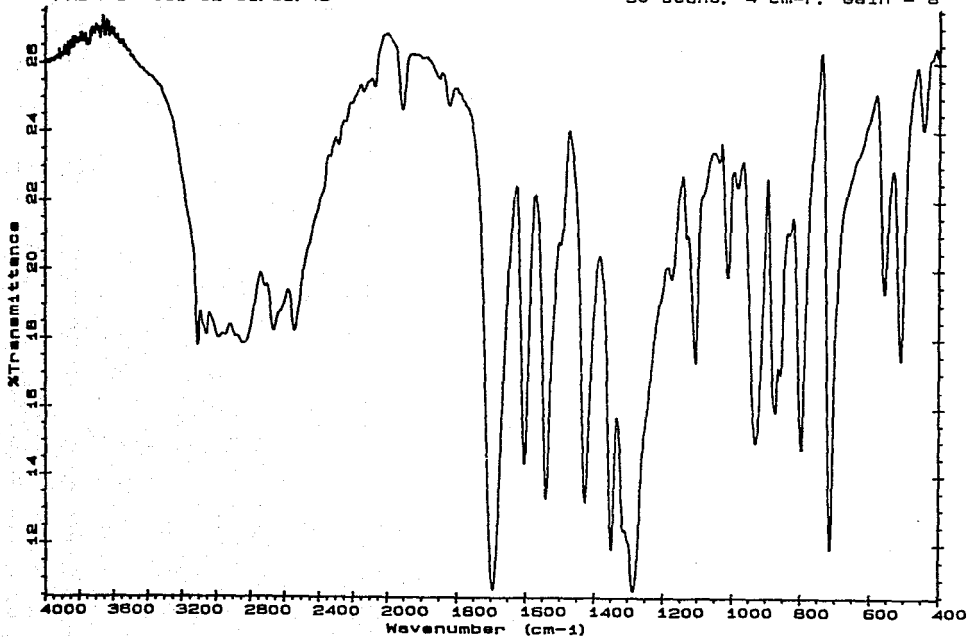
smooth 17 slope thickness 1.0000  
30 scans. 4 cm-1. Gain = 4



ESPECTRO IR-6

PNBA 16 JUL 92 11:18:49

smooth 17 slope level curve  
30 scans, 4 cm-1. Gain = 8

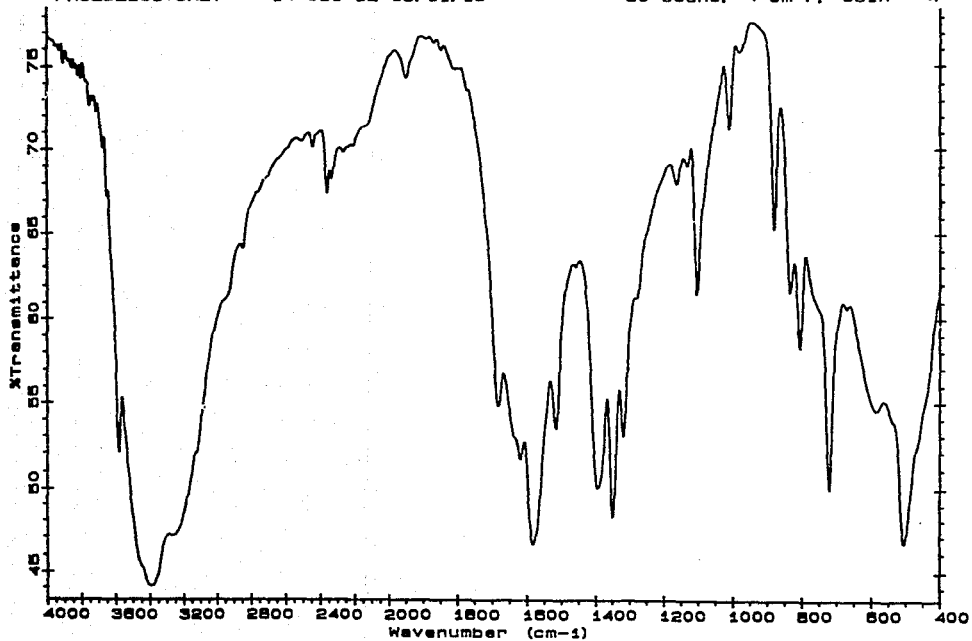


ESPECTRO IR-7

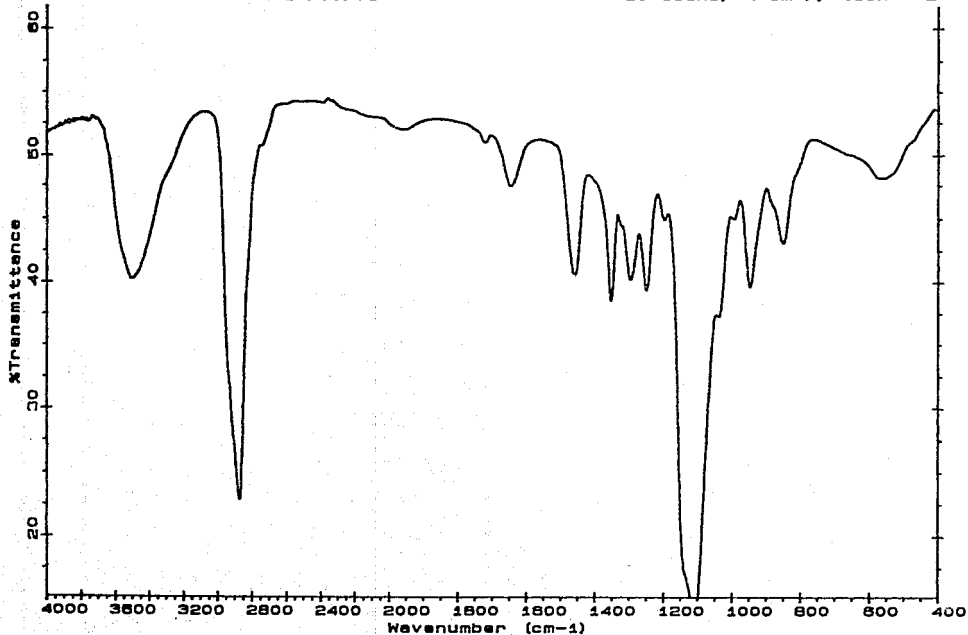
PN02BEICO+OXET

14 Jul 92 16: 11: 19

smooth 13 slope curve  
30 scans, 4 cm<sup>-1</sup>, Gain = 4



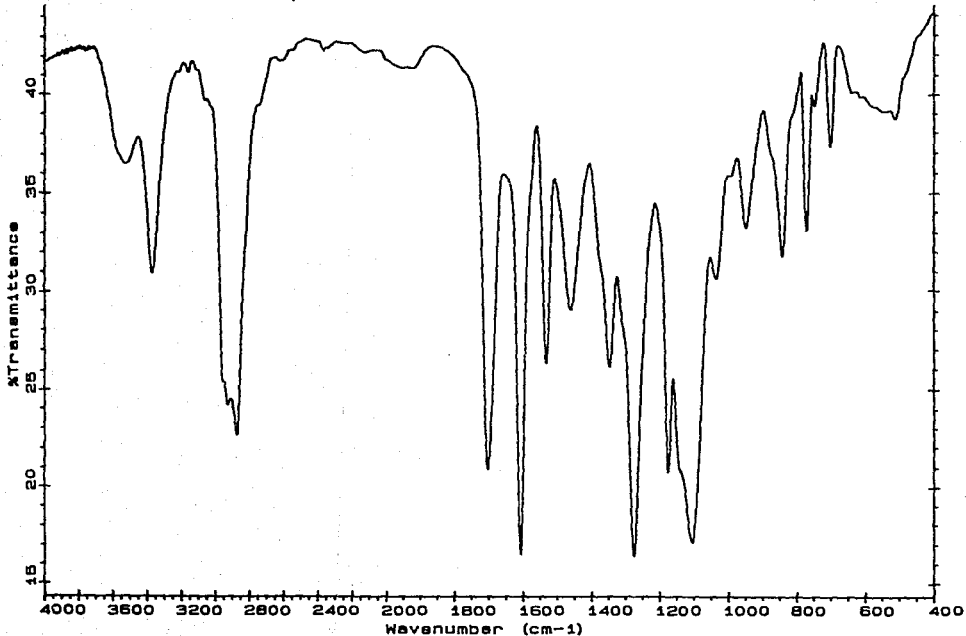
ESPECTRO IR-8 smooth 17 slope level curve  
30 scans, 4 cm-1, Gain = 2



ESPECTRO IR-9

smooth 17 slope curve  
30 scans. 4 cm-1. Gain = 2

BENZONATATO-M4 11 Sep 92 13:29:07



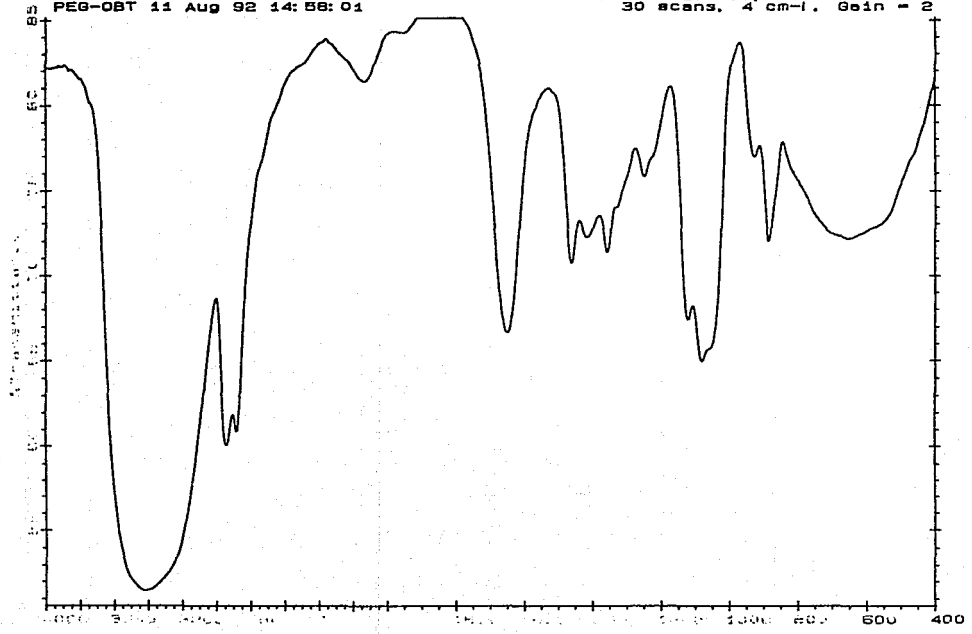
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

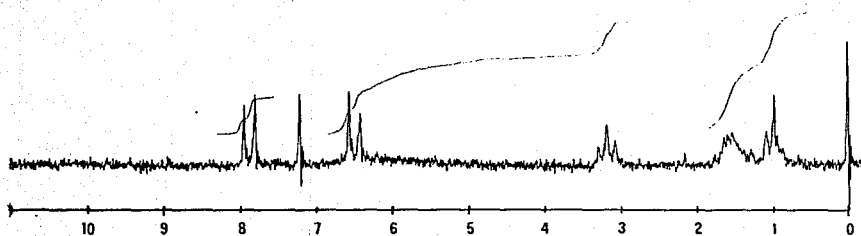
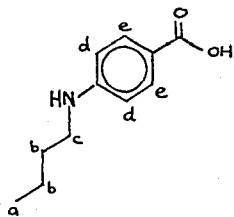
ESPECTRO IR-10

PEG-OBT 11 Aug 92 14:58:01

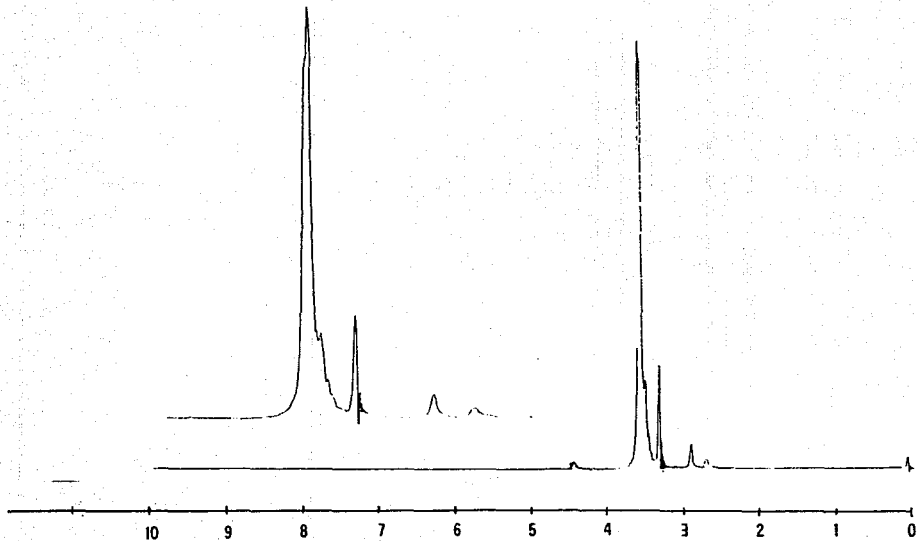
smooth 17 slope level curve  
30 scans, 4 cm-1, Gain = 2



ESPECTRO RMN 1

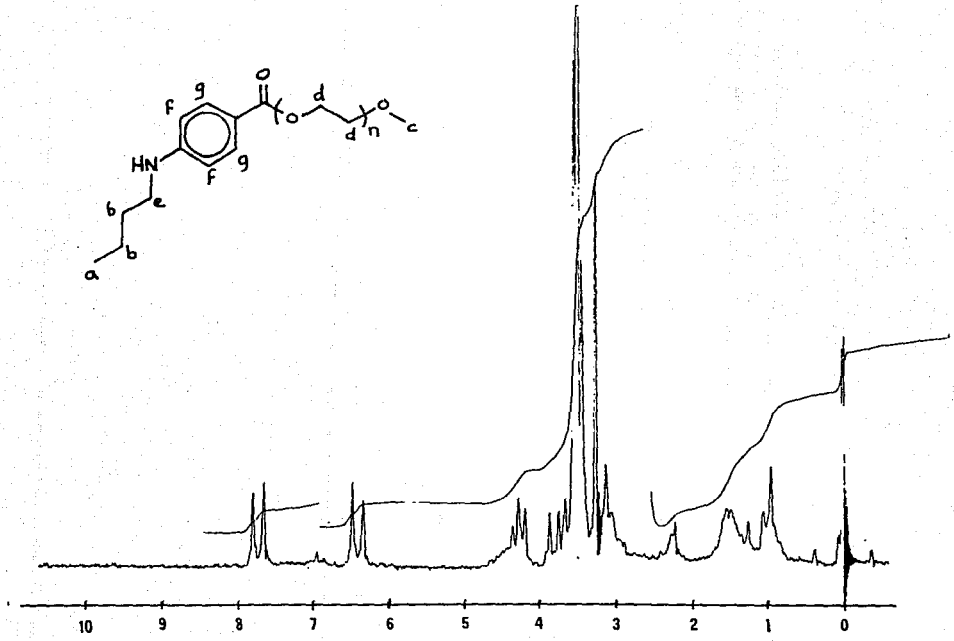
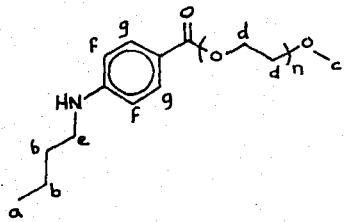


ESPECTRO RMN - 2

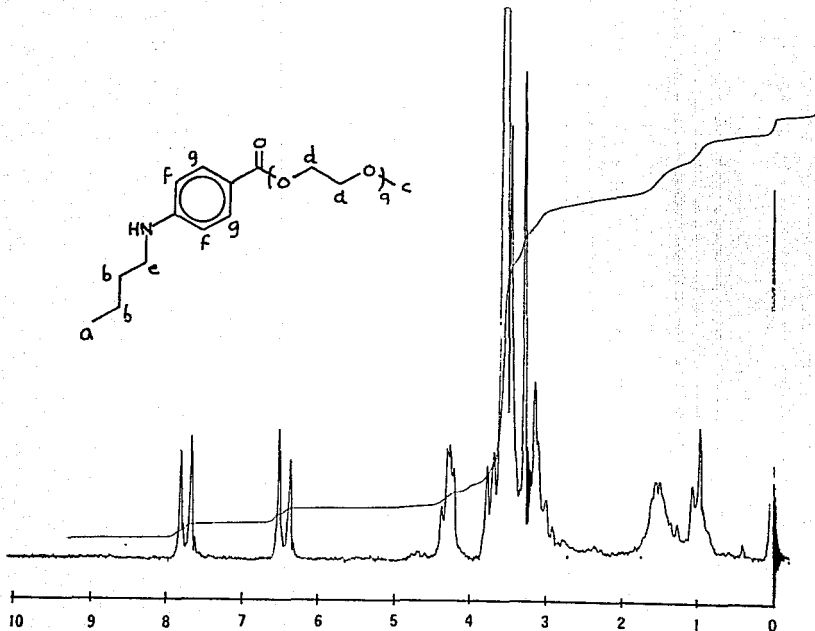
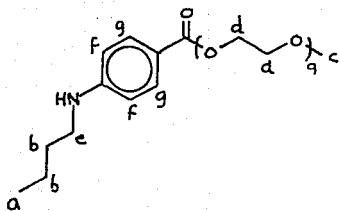




ESPECTRO RMN - 3



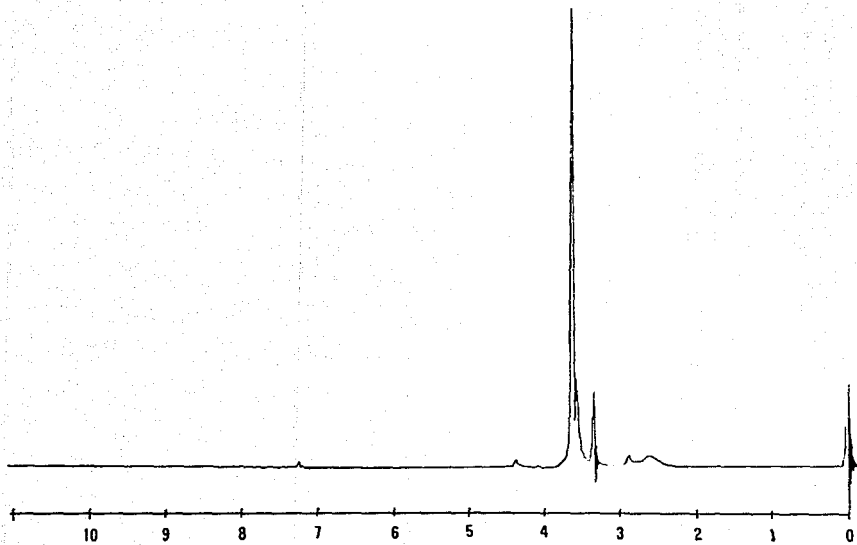
ESPECTRO RMN-4



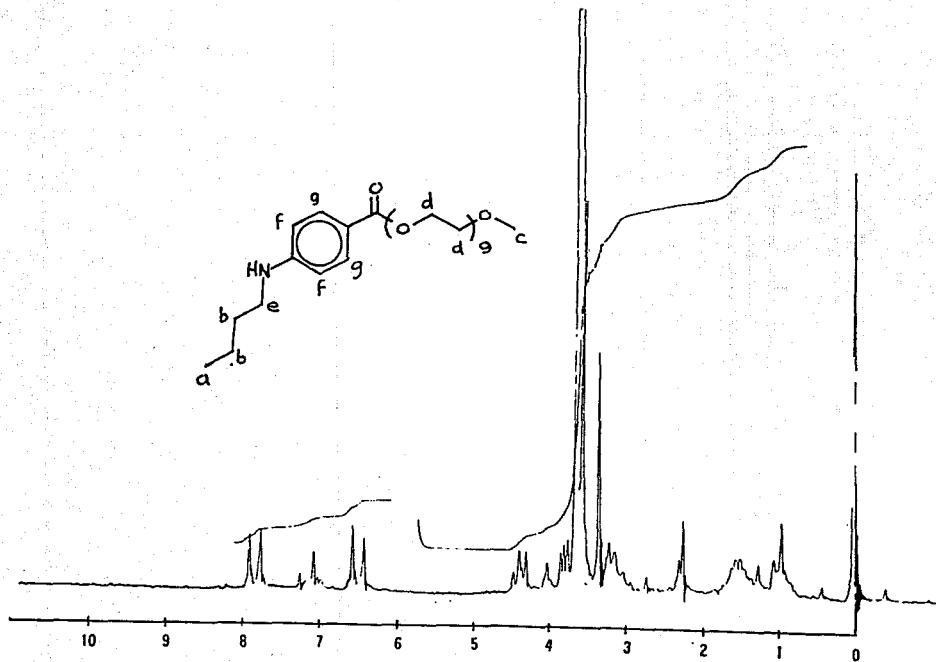
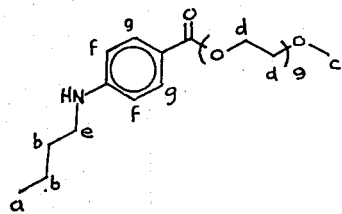
ESPECTRO RMN-5



ESPECTRO RMN-6



ESPECTRO RMH - 7



ESPECTRO RNN-8

