



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

3

275

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO SOBRE ALTERNATIVAS DE SINTESIS'
DEL 4-(2'-METOXIETIL)FENOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

JULIA BARAJAS GOMEZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. Gloria Pérez Cendejas
Vocal: Prof. Fernando León Cedeño.
Secretario: Prof. María del Carmen Pérez Vázquez.
1er. Suplente: Prof. José Gustavo Avila Zaraga.
2do. Suplente: Prof. Blas Flores Pérez.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 204 de la División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química. UNAM.

Asesor del tema:


Q. María del Carmen Pérez Vázquez.

Sustentante:


Julia Barajas Gómez.

Dedicatorias:

A mis padres Mary y Donato por todo su amor y comprensión.

A mis hermanos Delfina, Angel, Angelina, Rocío, Donato, Armando y Daniel por que de alguna manera siempre estuvieron conmigo.

A mis cuñados Arturo, More, Alejandro, Beto, Lety, Yola y Sandra.

A mis sobrinos.

A Jesús por ser mi contralón.

A mis familiares.

Agradecimientos:

- A mi asesora Q. María del Carmen Pérez Vázquez por ser mi mamá científica y además una verdadera amiga
- Al padrino de la generación de los químicos 91 Q. Fernando León Cedeño por su gran apoyo y asesoramiento en la realización de ésta tesis.
- A mis compañeros Químicos de la generación 91 por todo lo que hemos hecho y lo que nos falta por hacer.
- A los zonzos (mis grandes amigos), especialmente a: Yamilet, Agueda, Ruth, Diana, Vanessa, Zittali, Lulu, Javiera, Gerardo, Enrique, Armando, Sergio, Leonardo, José Luis, Jorge, Julio y Martín porque aún tenemos mil cosas que hacer.
- A todas las personas que de alguna manera contribuyeron en la realización de éste trabajo.

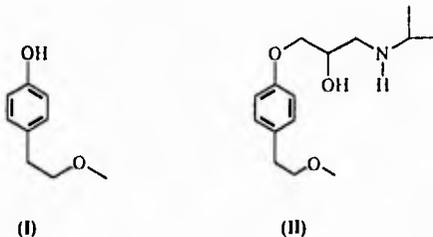
INDICE.

	PAGINA
CAPITULO I INTRODUCCION.	1
CAPITULO II ANTECEDENTES.	3
CAPITULO III DISCUSION Y RESULTADOS	10
CAPITULO IV DESARROLLO EXPERIMENTAL.	20
- Ruta 1	21
- Ruta 2	24
- Ruta 3	27
- Ruta 4	29
CAPITULO V EVALUACION ECONOMICA.	33
CAPITULO VI CONCLUSIONES.	40
CAPITULO VII BIBLIOGRAFIA.	41
ESPECTROS.	

CAPITULO I

INTRODUCCION

El objetivo de este estudio, fue el de sintetizar un compuesto, el cual pueda integrarse a alguna cadena productiva de farmoquímicos, y que además esté incluido en el cuadro básico de medicamentos del Sector Salud a nivel nacional. Para llevar a cabo este objetivo, se sintetizó el 4-(2'-metoxietil)fenol (I), el cual es un intermediario del metoprolol (II), cuya actividad terapéutica es cardiovascular, específicamente como agente β -bloqueador.



En el Capítulo II, de este trabajo se presentan los antecedentes que motivaron la realización de este estudio, haciéndose referencia a las rutas sintéticas ya publicadas para obtener el compuesto (I).

En el Capítulo III se discuten con detalle los resultados obtenidos.

En el Capítulo IV de este trabajo, se describe con detalle el desarrollo experimental de las 4 rutas seleccionadas. El desarrollo experimental consistió en realizar cada una de las reacciones de las rutas sintéticas propuestas en este trabajo, modificando las principales variables independientes: temperatura, concentración, tiempos y uso de catalizadores; el aislamiento y la purificación de los diferentes productos se llevó a cabo por medio de cromatografías, destilaciones y cristalizaciones. La caracterización de los productos y subproductos se realizó por

espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y por la determinación de puntos de fusión. Se evaluaron los rendimientos y las purezas de los productos

En el Capítulo V se da un bosquejo económico con los resultados de la ruta que resultó químicamente factible, para ver la posibilidad de hacer un balance económico con base a insumos y de acuerdo a los resultados de este balance poder saber si dicha ruta es viable para continuar la investigación a una escala mayor.

En el Capítulo VI se presentan las conclusiones obtenidas, fundamentadas en los resultados del estudio integral.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

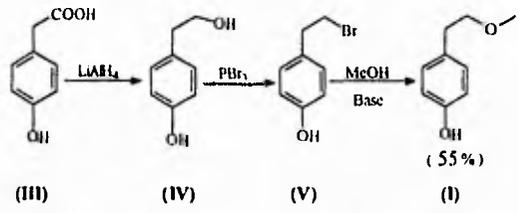
En el Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, se está realizando un proyecto sobre la Síntesis de 4-(2'-metoxietil)fenol (I), el cual es un compuesto intermediario de la síntesis de metoprolol (II), el cual es un fármaco con actividad terapéutica del grupo de los cardiovasculares, específicamente como β -bloqueador.

El objetivo de este proyecto es el de desarrollar una ruta alterna a las rutas de síntesis ya reportadas, así como de patentes actualmente vigentes, para obtener el intermediario en el menor número de pasos de síntesis y considerando una disposición de materias primas de fácil adquisición en nuestro país, así como (de ser posible) con un precio competitivo.

Se realizó una actualización de la revisión bibliográfica sobre la síntesis del 4-(2'-metoxietil)fenol (I), por lo que se tiene el panorama desde 1908 hasta 1994 sobre la síntesis de este intermediario. Se cuenta con más de 28 referencias sobre la síntesis del intermediario y sus materias primas, así como del tipo de reacciones involucradas en las diferentes rutas sintéticas.

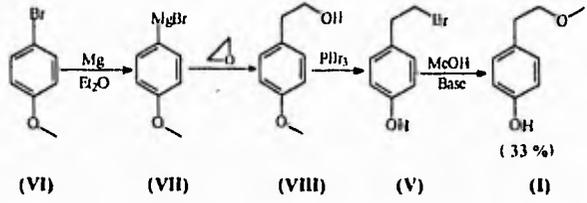
Se analizó la información y se observó que las diferentes rutas sintéticas publicadas, concurren en 6 patentes vigentes para la síntesis del 4-(2'-metoxietil)fenol (I), a partir de diferentes materias primas como son: el ácido 4-hidroxifenilacético (III), el 4-bromoanisol (VI), el alcohol 2-feniletílico (IX), la 4-hidroxifenil-metil cetona (XV) y el fenol (XIII), involucrando reacciones de reducción catalítica, alquilación de Friedel y Crafts, diazoación, halogenación, metilación, formación de reactivos de Grignard, nitración y transposiciones entre otras. En estas rutas el número de pasos de síntesis varía de 3 a 6, con rendimientos globales del 23 al 64%. Tres de ellas se presentan en los esquemas A, B y C.

ESQUEMA A)



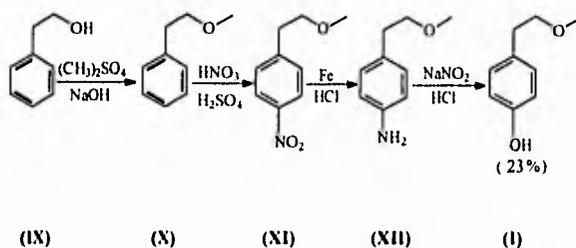
Esta ruta parte del ácido 4-hidroxifenilacético (III), el cual se reduce con hidruro doble de litio y aluminio para dar el alcohol 4-hidroxifeniletílico (IV), este último se bromo en presencia de tribromuro de fósforo para dar el derivado halogenado, 4-(2'-bromoetil)fenol (V), el cual a través de una reacción de metilación con metanol en medio básico permite obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (I). El rendimiento global de la ruta fue del 55%.⁽¹⁾

ESQUEMA B)



En esta síntesis se utiliza como materia prima el 4-bromoanisol (VI), el cual en presencia de magnesio y éter etílico (en condiciones anhidras) da lugar al reactivo de Grignard correspondiente: el bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (VII), éste en contacto con óxido de etileno produce el alcohol 4-metoxifeniletílico (VIII), el alcohol obtenido es bromado con tribromuro de fósforo para dar el derivado halogenado 4-(2'-bromoetil)fenol (V), finalmente el derivado halogenado sufre una reacción de metilación en presencia de metanol en medio básico, para dar lugar al 4-(2'-metoxietil)fenol (I). El rendimiento global de esta ruta sintético fue del 33%.⁽²⁾

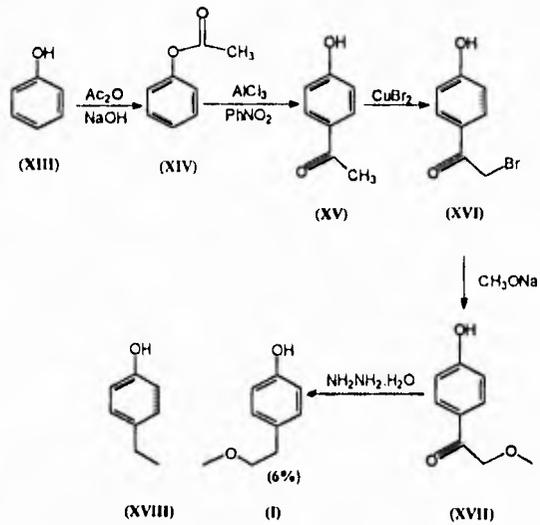
ESQUEMA C)



En esta ruta sintética se utiliza como materia prima el alcohol 2-feniletílico (IX), el cual a través de una reacción de metilación con el sulfato de dimetilo en medio básico, da el 2-feniletilmetil éter (X), el cual es tratado con la mezcla sulfonítrica para dar el derivado nitrado, 4-(2'-metoxietil)nitrobenzoceno (XI), éste es reducido en presencia de fierro metálico y ácido clorhídrico para obtener la 4-(2'-metoxietil)anilina (XII), la cual a través de una diazoación, seguida de una hidrólisis ácida, permite obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (I).⁽¹⁾

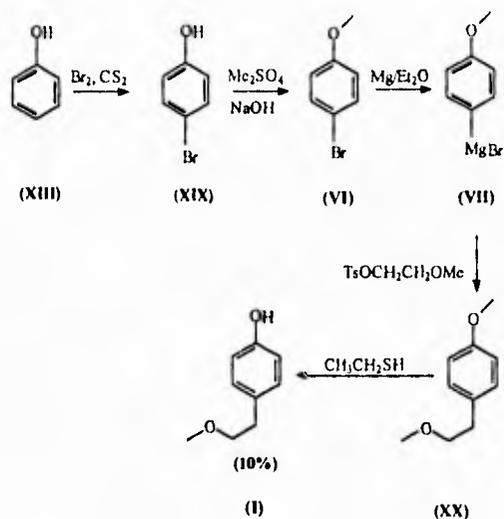
Como antecedente experimental en el Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, se han planteado 3 esquemas de síntesis originales, los cuales se desarrollaron experimentalmente a nivel laboratorio, identificados como Esquema D, Esquema E y Esquema F.

ESQUEMA D)



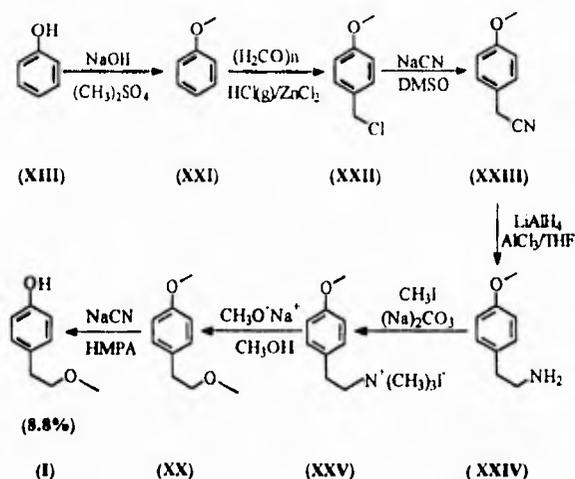
La síntesis utiliza como materia prima el fenol (XIII), el cual a través de una reacción de acetilación y una transposición de Fries permite obtener la 4-hidroxifenil-metil cetona (XV), la cual al ser tratada con bromuro cúprico da la α -bromo cetona correspondiente (XVI), que en presencia de metóxido de sodio produce la 4-hidroxifenil-metoximetilfen cetona (XVII), y por la reacción de reducción de Wolf Kishner se obtiene el producto deseado, el 4-(2'-metoxietil)fenol (I). Esta ruta comprende 5 pasos de síntesis y se obtuvo un rendimiento global del 6%. Además el bromuro cúprico encarece sensiblemente este proceso.⁽⁴⁾

ESQUEMA E)



La materia prima en esta síntesis es el fenol (XIII), el cual es bromado para obtener el 4-bromofenol (XIX), el cual se metila con sulfato de dimetilo para obtener el 4-bromoanisol (VI). Este se hace reaccionar con magnesio metálico en éter anhidro para formar el reactivo de Grignard: el bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (VII). La reacción entre el reactivo de Grignard formado y el tosilato del 2-metoxietilo da el 4-(2'-metoxietil)anisol (XX), este último sufre una reacción de demetilación selectiva con el etilmercaptano para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (I). El rendimiento global de esta ruta fue del 10% y su balance económico también es desfavorable.¹⁵⁾

ESQUEMA F)



Este esquema comprende 7 pasos de síntesis a partir de fenol (XIII), el cual se metila con sulfato de dimetilo en medio básico para obtener el anisol (XXI), éste es alquilado con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico y cloruro de zinc para obtener el cloruro de 4-metoxibencilo (XXII). Este se trató con cianuro de sodio en dimetilsulfóxido para obtener el cianoderivado correspondiente (XXIII), el cual se reduce con hidruro doble de litio y aluminio en presencia de tricloruro de aluminio y tetrahidrofurano para obtener el 4-(2'-aminoetil)anisol (XXIV), seguido de la metilación con yoduro de metilo para obtener la sal cuatemana de amonio (XXV), que en presencia de metóxido de sodio en metanol da lugar al 4-(2'-metoxi)anisol (XX), y finalmente se somete a una demetilación selectiva en presencia de cianuro de sodio y hexametilfosforamida para llegar al 4-(2'-metoxi)fenol (I). En esta ruta sintética se obtuvo un rendimiento global del 6.2% y su balance económico no es favorable.⁽⁶⁾

Con la finalidad de mejorar los rendimientos obtenidos hasta el momento y disminuir el número de pasos de síntesis, se plantearon 4 rutas adicionales, partiendo de materias primas de fácil adquisición, utilizando reactivos más sencillos y con menos pasos de síntesis para tratar de obtener el producto a través de una ruta sintética económicamente competitiva. El estudio de estas rutas alternativas, es el objetivo principal de este trabajo.

CAPITULO III

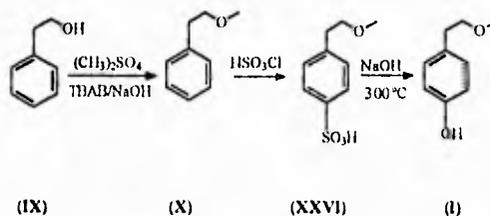
DISCUSION Y RESULTADOS

El 4-(2'-metoxietil)fenol (I), es una molécula aromática con dos grupos funcionales, el fenol y la cadena alquímica etenificada. Con base en ésto se propuso la síntesis a partir de materias primas que tuvieran incluidas alguno de estos grupos funcionales, tales como el fenol, el alcohol 2-feniletílico, así como el ácido 4-hidroxifenilacético, en el cual ya están presentes ambos grupos.

RUTA 1

En esta ruta sintética se propuso el siguiente esquema de síntesis para la obtención del 4-(2'-metoxietil)fenol (I).

ESQUEMA G)



Al desarrollar experimentalmente esta ruta sintética, se logró llegar hasta el ácido 4-(2'-metoxietil)benzensulfónico (XXVI), ya que al llevar a cabo la fusión alcalina, se descompuso la cadena alquímica del 2-metoxietilo, lo que impidió llegar al producto deseado.

El primer intermediario obtenido fue el feniletil-metil éter (X), el cual se obtuvo por metilación del 2-feniletanol (IX), con un rendimiento del 83%. El producto se identificó por espectroscopía de infrarrojo:

IR (Película); cm^{-1} 3000-2826 (C-H), 2735 (-OCH₃), 2000-1600 (sobretonos de monosustitución aromática), 1603 (Ar-H), 1495 (Ar-H), 1200-1115 (C-O-C), 748 y 699 (monosustitución aromática); todas estas son las bandas de absorción características para el éter obtenido (X).

Continuando con el desarrollo de la ruta sintética del Esquema G, el otro producto intermedio que se sintetizó fue el ácido 4-(2'-metoxietil)bencensulfónico (XXVI), el cual se obtuvo con un rendimiento del 81%. Este producto se identificó por espectroscopia de infrarrojo:

IR (Pastilla); cm^{-1} 3440 (-OH de ácido), 3000-2882 (C-H), 1602-1496 (Ar-H), 1290-1229 (C-O-C), 1117-1030 (-SO₃H), 826 (disustitución para en el anillo aromático), lo cual corrobora la estructura del producto (XXVI).

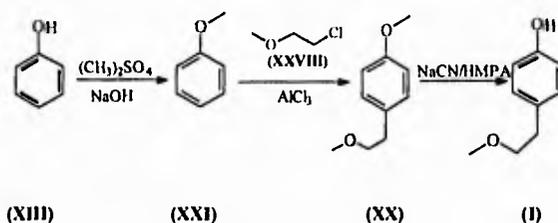
Comentarios.- La fusión alcalina se llevó a cabo en las condiciones mencionadas para tratar de llevar a cabo la desulfonación-hidroxilación, pero se observó la descomposición de la cadena alifática (2-metoxietilo). Para comprobar esto se realizó una fusión alcalina del éter metílico del 2-feniletanol (X) sin sulfonar, y los resultados fueron los mismos, llevándose a cabo la descomposición de la cadena alifática y formándose fenol como único producto de la reacción.

Debido a que la fusión alcalina del derivado sulfonado no se llevó a cabo en forma satisfactoria, como consecuencia de la descomposición de la cadena alifática lo que ocasionó la obtención de los productos de descomposición con el grupo funcional fenol, se llegó a la conclusión de que la síntesis del 4-(2'-metoxietil)fenol (I) vía sulfonación no es una ruta sintética viable.

RUTA 2

En esta ruta se propuso el siguiente esquema de síntesis:

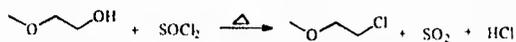
ESQUEMA H)



Los productos obtenidos en esta ruta sintética fueron el anisol (XXI) y el 2-cloroetil-metil éter (XXVIII). El primer paso en esta ruta sintética, consistió en la metilación del fenol con sulfato de dimetilto en medio alcalino, para formar el anisol (XXI). El rendimiento obtenido del anisol fue del 50% y el producto se caracterizó por espectroscopia de infrarrojo:

IR (Película) cm^{-1} : 3000-2957 (C-H), 2838 (metoxilo), 2000-1650 (sobretonos de monosustitución aromática), 1600 (Ar-H), 1498 (Ar-H), 1248 (C-O-C), 1040 (C-O-C), 784 y 692 (monosustitución en el anillo aromático), las cuales son bandas características del anisol.

Siguiendo con la ruta sintética del Esquema H, el otro producto obtenido fue el 2-cloroetil-metil éter (XXVIII), el cual se sintetizó a partir del alcohol 2-metoxietílico (XXVII), el cual se hizo reaccionar con cloruro de tionilo para obtener el producto con un rendimiento del 88.5%. El producto fue identificado por espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear (H):



(XXVII)

(XXVIII)

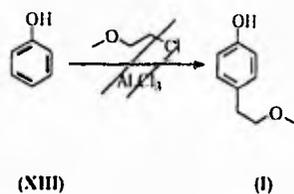
IR (Película); cm^{-1} : 3000-2860 (C-H), 2830 (metoxilo), 1126 (C-O-C), 800-600 (C-Cl).

RMN- ^1H (δ (ppm), CDCl_3 , TMS como referencia interna): 3.3 (s, 3H), 3.6 (s, 4H). Los desplazamientos químicos están de acuerdo a la estructura de la molécula, en 3.3 ppm se presenta el singlete del metoxilo - OCH_3 y en 3.6 el singlete debido a los metilenos unidos tanto al cloro como al oxígeno. Los espectros experimentales corresponden a los reportados para el 2-cloroetil-metil éter (XXVIII).^(7,8)

Comentarios.- El peso determinante de esta ruta fue la reacción de alquilación Friedel Crafts, en donde se observó experimentalmente que la reacción no es favorable, ya que gran parte del anisol permanece sin reaccionar y otra parte se demetila para generar el fenol.

El tricloruro de aluminio es un agente de demetilación a temperaturas elevadas, (mayores de 80 °C) y con un calentamiento a reflujo de 1 a 3.5 horas. Para evitar el uso de estas temperaturas, se realizaron una serie de reacciones de alquilación a bajas temperaturas, y se llevó a cabo la purificación sin efectuar la destilación, para impedir la posible reacción de demetilación al efectuar esta operación. Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, ya que no se llevó a cabo la alquilación, recuperándose el anisol con una pureza del 93.9%.

De acuerdo a estos resultados, se modificó la ruta sintética del Esquema H, proponiendo ahora la alquilación con el 2-cloroetil-metil éter sobre el fenol mismo.



Quando se trató de llevar a cabo la reacción con el fenol ésta no procedió.

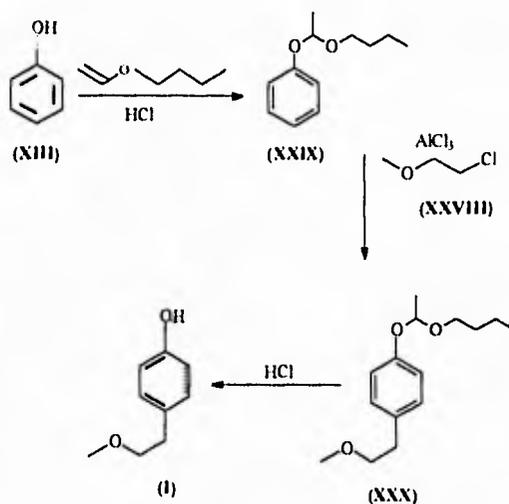
Los productos de reacción que se obtuvieron fueron: anisol sin reaccionar 80 %, fenol (proveniente de la demetilación ocasionada por el tricloruro de aluminio) 13 % y el alcohol 2-metoxietílico (regenerado) 3 %.

Con base en estos resultados, se llegó a la conclusión de que la formación del 4-(2'-metoxietil)fenol (I) mediante la Ruta 2, no se considera viable.

RUTA 3

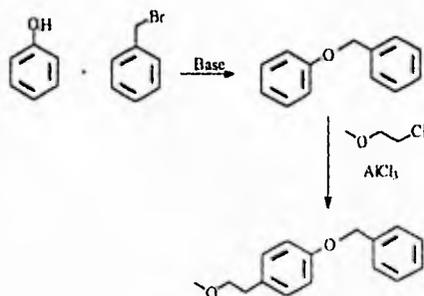
En esta ruta se propuso el siguiente esquema de síntesis.

ESQUEMA I)



En esta ruta sintética se utiliza como materia prima el fenol (XIII), el cual se protege con el n-butil-vinil éter y una vez que se forma el acetal mixto (XXIX), se lleva a cabo una alquilación Friedel y Crafts (en las mismas condiciones que las señaladas en la RUTA 2 (Esquema H)). Sin embargo, la reacción de protección de fenol no se llevó a cabo, ya que se obtuvieron productos de polimerización entre el grupo fenólico y el vinil éter.

Con base en estos resultados se buscaron otros agentes de protección⁽⁹⁾, uno de ellos puede ser el bromuro de bencilo en medio alcalino, con otras condiciones de reacción en las que se evita la polimerización entre el grupo vinilo del éter y el fenol.



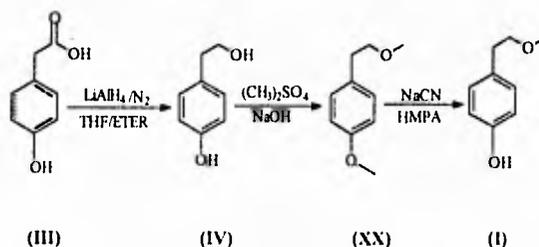
El fenol protegido se somete a una reacción de alquilación Friedel Crafts, la cual es similar a la probada en la RUTA 2. Por analogía de las estructuras de las moléculas en estudio, se puede deducir que el comportamiento será repetitivo y por lo tanto el producto esperado no será obtenido.

Comentarios.- La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se observó una mezcla compleja de productos. El producto obtenido fue una mezcla café-rojiza viscosa y densa, que probablemente corresponda a un producto de polimerización entre el fenol y el grupo vinilo del éter.

RUTA 4

Esta ruta consistió en el siguiente esquema de síntesis:

ESQUEMA J)



La reducción del ácido 4-hidroxifenilacético (III) con hidruro doble de litio y aluminio, permiten obtener el primer compuesto, el alcohol 4-hidroxifenilético (IV), con un rendimiento del 81% (punto de fusión de 94-95°C). Este producto se identificó por sus propiedades espectroscópicas:

IR (Pastilla); cm^{-1} 3390 (Ar-OH), 3146 (R-OH), 3000- 2800 (C-H), 1612 (Ar-H), 1512 (Ar-H), 1232 (C-O), 1054 (C-O), 818 (disustitución para en el anillo aromático). (Espectro 4a).

RMN- ^1H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna) 2.7 (t, 2H, metileno del C-2); 3.7 (t, 2H, metileno del C-1); 4.3 (s que desaparece con D_2O , 1H, grupo OH de alcohol); 6.8 (d-d, 4H, del anillo aromático); 7.5 (s, que desaparece con D_2O , 1H grupo OH fenol), todo esto concuerda con la estructura del compuesto (IV). (Espectro 4b).

La reacción de alquilación del compuesto (IV) con sulfato de dimetilo en medio básico, permitió obtener el 4-(2-metoxietil)anisol (XX), con un rendimiento del 57%. Este compuesto se

caracterizó mediante sus propiedades espectroscópicas (infrarrojo y de resonancia magnética protónica):

IR (Película), cm^{-1} : 2938-2834 (C-H), 1612 (Ar-H), 15214 (Ar-H), 1248 (C-O-C), 1116 (C-O-C), 1038 (C-O-C), 830 (para disustitución en el anillo aromático) (Espectro 4c).

RMn^{-1}H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna): 2.8 (t, 2H, metileno del C-2); 3.3 (s, 3H, metilo del metoxilo en C-1); 3.5 (t, 2H, metileno del C-1); 3.7 (s, 3H, metoxilo en C-4); 7.9 (d-d, 4H del anillo aromático). Todo esto coincide con la estructura del compuesto (XX). (Espectro 4d).

La reacción de demetilación selectiva del compuesto (XX) con cianuro de sodio en hexametilfosforamida, permitió obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (I), con un rendimiento del 84%, el cual se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas de infrarrojo y de resonancia magnética protónica:

IR (Película), cm^{-1} : 2938-2834 (C-H), 1612 (Ar-H), 15214 (Ar-H), 1248 (C-O-C), 1116 (C-O-C), 1038 (C-O-C), 830 (para disustitución en el anillo aromático). (Espectro 4e).

RMn^{-1}H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna): 2.8 (t, 2H, metileno en C-2); 3.3 (s, 3H, metoxilo en C-1); 3.6 (t, 2H, metileno en C-1); 5.6 (s, que desaparece con D_2O , 1H grupo OH fenol); 7.9 (d-d, 4H del anillo aromático). (Espectro 4f).

Comentarios.- La RUTA 4 resultó ser químicamente viable, además de que es posible optimizar los rendimientos aquí reportados, lo que repercutirá en la mejora del rendimiento químico global de la ruta sintética.

La reacción de metilación del alcohol 4-hidroxifeniletílico presentó diversos problemas para incrementar el rendimiento del producto dimetilado, esto debido a la difícil formación del alcóxido, la cual se favoreció al incrementar la alcalinidad del medio, así como al no utilizar el

catalizador de transferencia de fase bromuro de tetra n-butilamonio (TBAB) para llevar a cabo la dimetilación en un solo paso.

La purificación del 4-(2'-metoxietil)fenol (I) fue demasiado complicada, la molécula es higroscópica, lo que dificultó la obtención de los espectros de IR con una resolución aceptable.

Después de utilizar agentes desecantes y trabajar en condiciones anhidras, se logró obtenerlo libre de agua.

CAPITULO IV

DESARROLLO EXPERIMENTAL

En el presente capítulo se describe la parte experimental de cada una de las rutas sintéticas propuestas para la obtención del 4-(2'-metoxietil)fenol (I). Se señala la metodología empleada para cada una de las reacciones, los rendimientos obtenidos y la identificación de los productos.

Las rutas se denominaron como se indica a continuación:

RUTA 1.- Metilación del alcohol 2-feniletílico, sulfonación y fusión alcalina.

RUTA 2.- Obtención de anisol y alquilación de Friedel y Crafts.

RUTA 3.- Protección de fenol y alquilación Friedel y Crafts.

RUTA 4.- Reducción del ácido 4-hidroxifenilacético, metilación y demetilación selectiva.

Las determinaciones de las estructuras de los diferentes compuestos sintetizados, así como sus constantes físicas, fueron determinadas mediante los siguientes aparatos:

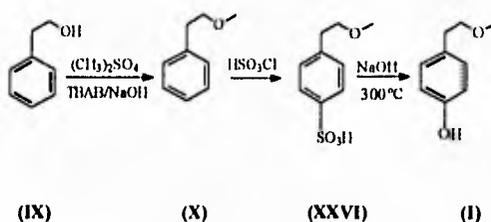
Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron mediante un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 559-B de rejilla, en pastilla de bromuro de potasio o en película. Las longitudes de onda de absorción de las bandas características se dan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ($\text{RMN-}^1\text{H}$), se determinaron mediante un espectrómetro VARIAN EM-390, se utilizó cloroformo deuterado y tetrametilsilano como referencia interna. Las abreviaturas utilizadas fueron: s=singuleto; d=doblete; t=tripleto; d-d=doble de dobles. Los desplazamientos químicos se dan en ppm.

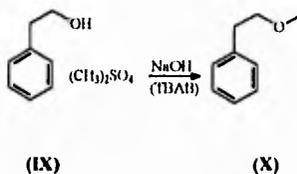
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato FISHER JOHNS a una velocidad de calentamiento de $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

RUTA 1

En esta ruta se propuso el siguiente esquema de síntesis para la obtención del 4-(2'-metoxietil)fenol (I) (ESQUEMA G).



Reacción 1.1.- Metilación del alcohol 2-feniletílico (IX), con sulfato de dimetilo. Obtención del éter metílico del 2-fenil etanol (X).



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 500 ml con tres bocas con juntas esmeriladas 24/40, acondicionado con un agitador electromecánico, un termómetro y un embudo de adición, se colocaron 42.5 g (1.06 mol) de hidróxido de sodio, 50 ml de agua, 61.0 g (0.50 mol) del alcohol 2-feniletílico (IX), 0.6 g (1.86 mmol) de bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) y 200 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 250 r.p.m., para formar una suspensión, se enfrió en un baño de hielo a 10 °C y manteniendo esta temperatura se le adicionaron, gota a gota y con agitación constante, 68 ml (0.61 mol) de sulfato de dimetilo. Terminada la adición se dejó agitando durante 4 horas mas, a temperatura ambiente. Se

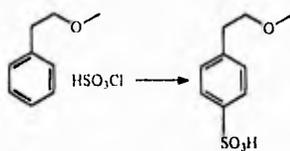
interrumpió la agitación y se observó la separación de fases, se verificó que el pH fuera alcalino y se separó la fase orgánica, ésta se lavó con tres porciones de 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 porciones de 20 ml cada una). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación simple a presión reducida.

El producto se purificó por destilación fraccionada a presión reducida, presentando el producto un punto de ebullición de 189-190 °C a 760 mm Hg y 100- 105 °C a 25 mm Hg.

IR (Película); cm^{-1} 300-2826, 2735, 2000-1600, 1603, 1495, 1200, 1115, 746, 699.

Rendimiento.- Se obtuvieron 56.7 g de éter (X) correspondiente a un 63.29 %.

Reacción 1.2.- Sulfonación del éter metílico del 2-fenil etanol. Obtención del ácido 4-(2'-metoxietil)bencensulfónico (XXVI).



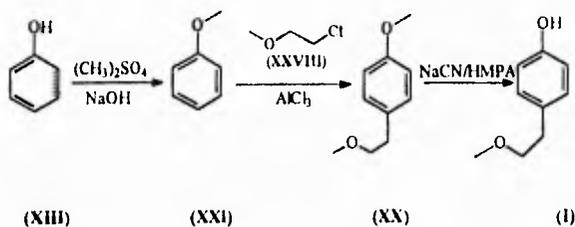
(X)

(XXVI)

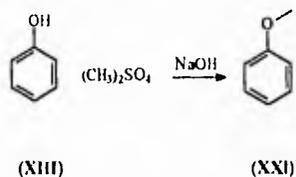
Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml con tres bocas con juntas esmeniladas 14/20, provisto de un refrigerante para reflujo, un agitador electromecánico y un termómetro, se colocaron 2.0 g (14.68 mmol) del éter metílico del 2-fenil etanol (X) y 1.2 ml (18.02 mmol) de ácido clorosulfónico. Esta mezcla se mantuvo con agitación constante a 250 r.p.m. y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución de hidróxido de sodio en metanol al 15%, hasta pH 7.5-8 y se aisló por extracción con

RUTA 2

En esta ruta se propuso el siguiente esquema de síntesis (ESQUEMA H):



Reacción 2.1.- Obtención de anisol (XXI) a partir de fenol (XIII) con sulfato de dimetilo en medio alcalino.



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 500 ml con tres bocas con juntas esmeriladas 14/20, se adaptó un embudo de adición, un agitador electromecánico y un refrigerante recto de agua en posición de reflujo. Se colocó una solución de 21 g (0.52 mol) de hidróxido de sodio en 200 ml de agua, así como 47 g (0.50 mol) de fenol puro. Se agitó la mezcla y se enfrió hasta 10 °C en un baño de hielo. Se adicionaron 63 g (0.50 mol) de sulfato de dimetilo, gota a gota, y con agitación vigorosa (250 r.p.m.) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación. Se dejó enfriar la mezcla y se le adicionaron 50 ml de agua.

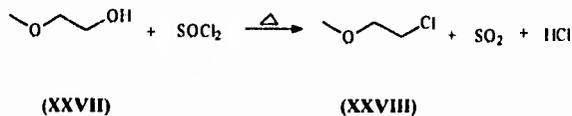
se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo (3 porciones de 30 ml cada una). La capa orgánica se lavó con ácido sulfúrico al 10% (dos porciones de 10 ml cada una) y posteriormente con agua (hasta alcanzar un pH neutro en los extractos acuosos). La solución se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación simple a presión reducida.

El producto se purificó por destilación fraccionada a presión atmosférica, registrándose un punto de ebullición de 151- 153 °C.

IR (Película) cm^{-1} 3000-2957, 2836, 2000-1650, 1600, 1498, 1248, 1040, 764, 692.

Rendimiento: Se obtuvieron 27.53 g de anisol, equivalentes a un rendimiento del 49 %.

Reacción 2.2.- Reacción de halogenación del alcohol 2-metoxietílico (XXVII) con cloruro de tionilo.



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3 bocas con juntas esmeriladas 14/20, provisto de un condensador tipo Dewar, un termómetro y un embudo de adición, se colocaron 10 ml (0.13 mol) de cloruro de tionilo con agitación magnética y sobre un baño de hielo para mantener la temperatura de la reacción a 5 °C. En el embudo de adición se colocaron 10 ml (0.12 mol) del alcohol 2-metoxietílico (XXVII), el cual se adicionó lentamente con agitación durante una hora. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se rearmó el aparato para llevar a cabo una destilación fraccionada y purificar así el producto. El producto destiló, a presión atmosférica, a una temperatura de 75 °C.

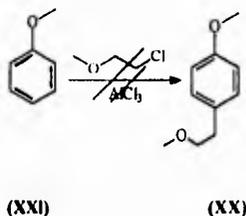
IR (Película); cm^{-1} : 3000-2860, 2830, 1126, 800-600

RMN- ^1H (δ (ppm), CDCl_3 , TMS como referencia interna): 3.3 (s, 3H), 3.6 (s, 4H).

Rendimiento.- Se obtuvieron 11g de producto, equivalentes al 88.56%.

Pureza.- Por cromatografía de gases se determinó una pureza del 99 %.

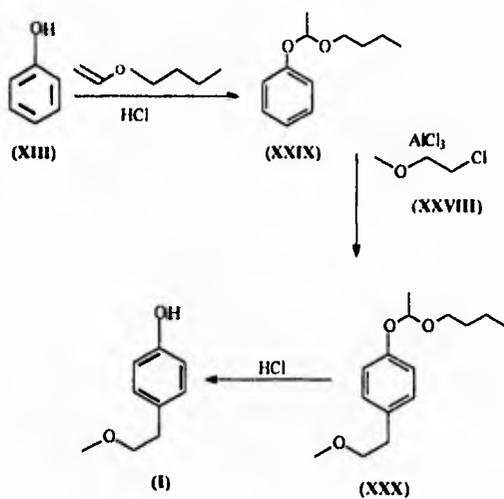
Reacción 2.3.- Reacción de alquilación Friedel Crafts entre el anisol y el 2-cloroetil-metil éter.



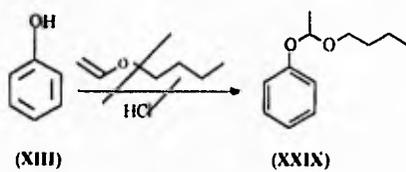
Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3 bocas con juntas esmeriladas 14/20, provisto de un condensador para reflujo, un termómetro y un embudo de adición, se colocaron 0.7 g (5.2 mmol) de tricloruro de aluminio y 2 ml (18.0 mmol) de anisol. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo a 5 °C con agitación. Se adicionaron a través del embudo de adición, 1.5 ml (15.0 mmol) del 2-cloroetil-metil éter con agitación constante durante 20 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 0 y 5 °C. Se continuó la agitación durante 1 hora. Se desactivó el cloruro de aluminio adicionando 2 g de hielo finamente picado y se adicionaron 10 ml de agua y 10 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%. Se rearmó el equipo para realizar una destilación simple y separar sólidos. Al destilado obtenido se realizaron tres extracciones con éter etílico (10 ml cada una). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación simple a presión reducida.

RUTA 3

En esta ruta se propuso el siguiente esquema de síntesis (ESQUEMA I):



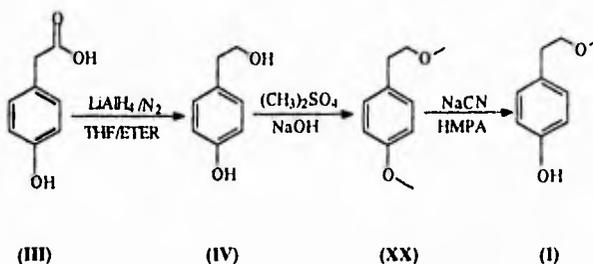
Reacción 3.1.- Protección de fenol con *n*-butil-vinil éter.



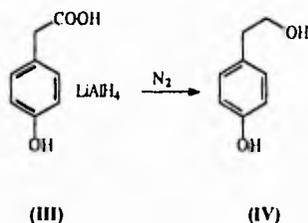
Metodología.- En un matraz de fondo redondo con 3 bocas con juntas esmeriladas 14/20, provisto con agitación magnética, un termómetro y un embudo de adición, se colocaron 2 g (21.00 mmol) de fenol (XIII) y 4.1 ml (31.80 mmol) de n-butil-vinil éter y se adicionaron 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado como catalizador para iniciar la reacción. La temperatura de la reacción se incrementó inmediatamente y se moderó por enfriamiento con un baño de hielo. Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Se diluyó con éter y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5%. La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación simple a presión reducida.

RUTA 4

Esta ruta consistió en el siguiente esquema de síntesis (ESQUEMA J):



Reacción 4.1.- Reducción del ácido 4-hidroxifenilacético (III), con hidruro doble de litio y aluminio. Obtención del alcohol 4-hidroxifeniletílico (IV).



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, con dos bocas con juntas esmeriladas 14/20, se colocaron 1.25 g (32.89 mmol) de hidruro doble de litio y aluminio y 10 ml de éter etílico anhidro, la mezcla se agitó y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron entonces, lentamente y con agitación constante, 2.00 g (13.15 mmol) de ácido 4-hidroxifenilacético (III) disueltos en 10 ml de éter etílico, (la reacción es violenta por la evolución de hidrógeno, la adición del ácido debe hacerse cuidadosamente). Después de 5 minutos de iniciada la reacción se

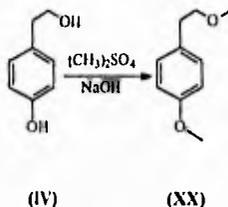
agregaron 10 ml más de éter etílico, la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se le adicionaron a la mezcla de reacción 5 ml de metanol en éter y 5 ml de ácido sulfúrico al 5%, la mezcla se filtró al vacío y el filtrado se enjuagó con 10 ml de éter etílico, posteriormente se extrajo con éter (5 porciones de 5 ml cada una). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida.

El producto obtenido (IV), se purificó por recristalización de hexano:acetato de etilo (85:15), obteniéndose 1.460 g, lo que corresponde a un rendimiento del 81 %, de un sólido blanco cristalino con p.f. = 94-95 °C.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3390, 3146, 3000-2800, 1612, 1512, 1232, 1054, 818.

RMN^1H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna) 2.7 (t, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.3 (s que desaparece con D_2O , 1H); 6.8 (d-d, 4H); 7.5 (s, que desaparece con D_2O , 1H).

Reacción 4.2.- Metilación del alcohol 4-hidroxifeniletílico (IV), con sulfato de dimetilo en medio básico. Obtención del 4-(2'-metoxietil)anisol (XX).



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, con tres bocas con juntas esmeriladas 14/20, provisto de agitación magnética, un termómetro, un refrigerante y un embudo

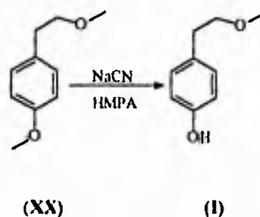
de adición, se colocaron 1 g (7.24 mmol) de alcohol 4-hidroxifenilético (IV), 1 g (25 mmol) de hidróxido de sodio y 1 ml de agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 24 h, posteriormente se adicionaron 1.4 ml (14.4 mmol) de sulfato de dimetilo, lentamente, durante 30 minutos. Terminada la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo, el cual se mantuvo durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se adicionó agua y se llevó a pH 7 con ácido clorhídrico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con éter (5 porciones de 5 ml cada una). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación simple, a presión reducida.

El producto obtenido (XX), se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 0.679 g de un líquido amarillo, lo cual representa un rendimiento del 57 %.

IR (Película), cm^{-1} : 2938-2834, 1612, 15214, 1246, 1116, 1036, 830.

RMn^{-1}H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna): 2.8 (l, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.5 (l, 2H); 3.7 (s, 3H); 7.9 (d-d, 4H).

Reacción 4.3.- Demetilación selectiva del 4-(2'-metoxietil)anisol (XX). Obtención del 4-(2'-metoxietil)fenol (I).



Metodología.- En un matraz de fondo redondo de 100 ml, con tres bocas esmeriladas 14/20, provisto de agitación magnética, un termómetro y un refrigerante, se colocaron 0.56 g

(3.37mmol) de 4-(2'-metoxietil)anisol (XX), 0.86 g (17.5 mmol) de cianuro de sodio y 20 ml de hexametilfosforamida (HMPA), la mezcla se agitó vigorosamente durante 8 horas a una temperatura de 185 °C, se dejó enfriar y se agregaron 10 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla de reacción se aisló por extracción con éter etílico (5 porciones de 10 ml cada una), y la fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

El producto (I), se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 0.428 g correspondientes a un rendimiento del 84 %.

IR (Película); cm^{-1} 3226, 3000-2832, 1614, 1514, 1234, 1094, 824.

RMn^{-1}H (δ (ppm) CDCl_3 , TMS, como referencia interna): 2.8 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.6 (t, 2H); 5.8 (s, que desaparece con D_2O , 1H); 7.9 (d-d, 4H).

CAPITULO V

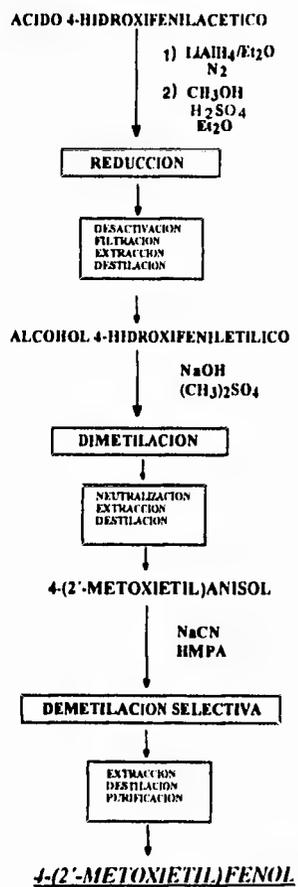
EVALUACION ECONOMICA

La importancia del desarrollo de un producto tiene dos aspectos fundamentales, el químico-técnico y el económico. Ambos aspectos contribuyen con la calidad y el precio del producto en el mercado, es decir con la competitividad.

En el capítulo IV de este trabajo se presentó el aspecto químico técnico de esta investigación a nivel laboratorio, la síntesis del 4-(2'-metoxietil)fenol, y con base en los resultados obtenidos con los mejores rendimientos logrados, se presenta una estimación económica, considerando únicamente los costos de los insumos, para tener un panorama general de la situación económica del producto en estudio.

El proceso a evaluar corresponde a la RUTA 4, la cual utiliza como materia prima el ácido 4-hidroxifenilacético, el cual se reduce con hidruro doble de litio y aluminio para formar el alcohol 4-hidroxifenilético. Este se dimetila con sulfato de dimetilo en medio alcalino y posteriormente se demetila selectivamente para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol. Se presenta el diagrama de bloques del proceso desarrollado.

DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO



**ESTIMACION DE COSTOS " BASE INSUMOS " DEL PROCESO DESARROLLADO A
NIVEL LABORATORIO.**

Se presenta una ESTIMACION de los costos, de acuerdo a los resultados obtenidos en la parte experimental, con el objeto de tener una visión económica, para ver si la ruta tiene posibilidades de ser rentable a una escala mayor para continuar con el desarrollo tecnológico.

Para hacer la evaluación económica del proceso, tomando en cuenta los costos de los reactivos a escala comercial, se realizó una búsqueda de proveedores en el "Fine Chemicals Database", de 1991 a 1995. Se seleccionaron los proveedores de los compuestos a nivel internacional ya que si se quiere escalar, deben comprarse cantidades en lotes tipo piloto y en consecuencia los precios deben ser menores.

Se solicitaron precios a estos proveedores, sin embargo no se obtuvo respuesta ya que estos precios solo los proporcionan con fines comerciales. A continuación se presenta la lista de proveedores por reactivo:

ACIDO 4-HIDROXIFENILACETICO

- WAKO CHEMICALS USA, INC.
- AMERICAN TOKYO KASEI, INC.
- CRECENT CHEMICAL CO. INC. (RIEDEL)
- PFALTZ & BAUER, INC.
- LANCASTER SYNTHESIS LTD.
- EASTMAN KODAK COMPANY
- JANSSEN CHIMICA
- FLUKA CHEMICAL CORP.
- FAIRFIELD CHEMICAL COMPANY
- CHEM SERVICE, INC.
- SIGMA CHEMICAL COMPANY
- ALDRICH CHEMICAL CO., INC.

ALCOHOL 4-HIDROXIFENILETILICO.

- JANSSEN CHIMICA
- ALDRICH CHEMICAL CO. INC.

HEXAMETILFOSFORAMIDA (HMPA).

- AMERICAN TOKYO KASEI, INC.
- STREM CHEMICALS, INC.
- PFALTZ & BAUER, INC.
- JANSSEN CHIMICA
- FLUKA CHEMICAL CORP.
- ALFA PRODUCTS
- CHEM SERVICE, INC.
- SIGMA CHEMICAL COMPANY
- ALDRICH CHEMICAL CO., INC.

SULFATO DE DIMETILO.

- AMERICAN TOKYO KASEI, INC.
- CRESCENT CHEMICAL CO., INC.
- RHONE PDULENC
- PFALTZ & BAUER, INC.
- MALLINCKRODT, INC.
- EASTMAN KODAK COMPANY
- JANSSEN CHIMICA
- GFS CHEMICAL COMPANY
- FLUKA CHEMICAL CORP.
- EM SCIENCE (EM)
- CHEM SERVICE, INC.
- SIGMA CHEMICAL COMPANY
- ALDRICH CHEMICAL CO., INC.

HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO.

- STREM CHEMICALS, INC.
- JANSSEN CHIMICA
- FLUKA CHEMICAL CORP.
- EM SCIENCE (EM)

Como se puede observar, los compuestos son ampliamente distribuidos a nivel internacional. Estos proveedores distribuyen los productos en las cantidades necesarias para escalamientos a nivel piloto e superiores.

Debido a la falta de datos de los precios de los productos a una mayor escala, se hizo el balance tomando los precios de reactivos de los catálogos para uso en laboratorio.

TABLA I

REACTIVOS NECESARIOS PARA LA OBTENCION DE 1 KG. DE 4-(2'-METOXIETIL)FENOL.

REACTIVOS	Cantidades utilizadas experimentalmente. (g)	Cantidades necesarias para un kilogramo producto final. (kg)
Acido 4-hidroxifenilacético	2.00	2.84
LiAlH ₄	1.25	1.85
Alcohol 4-hidroxifeniletílico	1.00	(1.92)
Sulfato de dimetilo	1.90	3.66
NaOH	1.00	1.93
4-(2'-metoxietil)anisol.	0.88	(1.30)
NaCN	0.86	2.00
HMPA	20.00	48.70
Eter etílico	150 ml	350 litros
Metanol	5 ml	12 litros
Acetato de Etilo	15 ml	35 litros
Hexano	235 ml	550 litros

TABLA II

PRECIOS DE REACTIVOS ALDRICH PARA LA OBTENCION DE 1 KG. DE 4-(2'-METOXIETIL)FENOL.

REACTIVOS	Costos de reactivos Aldrich, 1995 por presentación en dólares .	Precio por kilogramo en N\$, considerando: 1 dólar = N\$8.5	Costo total de las cantidades necesarias para un kilogramo producto final. N\$
Acido 4-hidroxifenilacético	100 g = 85.25	4241	11240
LiAlH ₄	1000 g = 373.80	2430	4009
Alcohol 4-hidroxifeniletílico	(25 g = 128.40)	(33384)	(84097)
Sulfato de dimetilo.	1 litro = 27.90 (d = 1.33)	138	499
NaOH	12 kg. = 92	50	97
4-(2'-metoxietil)anisol.	(---)	(---)	(---)
NaCN	500 g = 19.95	259	519
HMPA	500 g = 92	1198	5585 ^(I)
Eter etílico	1 litro = 23.40	1 litro = 152	5321 ^(II)
Metanol	18 litros = 78.80	1 litro = 28	35 ^(II)
Acetato de Etilo	2 litros = 26.00	1 litro = 85	296 ^(II)
Hexano	16 litros = 116.30	1 litro = 43	2350 ^(II)
4-(2'-metoxietil)fenol	---	---	29946 ^(II) 5989 ^(II)

(I) Se considera solo un 10% del costo de los disolventes, ya que todos deben ser reciclados.

(II) Se considera que el costo real del producto debe ser aproximadamente la quinta parte del balance obtenido de Aldrich.

TABLA III

PRECIOS DE REACTIVOS JANSSEN PARA LA OBTENCION DE 1 KG. DE 4-(2'-METOXIETIL)FENOL.

REACTIVOS	Costos de reactivos Janssen 1994 por presentación en dólares .	Precio por kilogramo en N\$, considerando: 1 dólar = N\$6.5	Costo total de las cantidades necesarias para un kilogramo producto final. N\$
Acido 4-hidroxifenilacético	100 g = 59.60	3874	10268
LiAlH ₄	100 g = 53.60	3484	5749
Alcohol 4-hidroxifenilético	(25 g = 99.80)	(25917)	(49820)
Sulfato de dimetilo.	1 litro = 26.20 (d = 1.33)	128	489
NaOH	1 kg = 14.7	96	184
4-(2'-metoxietil)anisol.	(--)	(--)	(--)
NaCN	1 kg = 23.80	155	309
HMPA	500 g = 92	1196	5491 ⁽ⁱ⁾
Eter etílico	5 litro = 56.20	1 litro = 73	2557 ⁽ⁱⁱ⁾
Metalol	25 litros = 72.90	1 litro = 19	23 ⁽ⁱⁱ⁾
Acetato de Etilo	25 litros = 181.00	1 litro = 47	165 ⁽ⁱⁱ⁾
Hexeno	25 litros = 127.90	1 litro = 33	1828 ⁽ⁱⁱ⁾
4-(2'-metoxietil)fenol	---	---	27134 ⁽ⁱⁱ⁾ 5427 ⁽ⁱⁱⁱ⁾

(i) Se considera solo un 10% del costo de los disolventes, ya que todos deben ser reciclados

(ii) Se considera que el costo real del producto debe ser aproximadamente la quinta parte del balance obtenido de Janssen.

DISCUSION DE LA EVALUACION ECONOMICA.

De acuerdo a la tendencia del consumo del producto final, (Metoprolol) del cual es un intermedio el producto en estudio (el 4-(2'-metoxietil)fenol), se puede estimar el valor del intermedio de una manera indirecta, ya que los precios tanto del intermedio como del producto son difíciles de obtener de las empresas, debido a la confidencialidad comercial.

El Metoprolol corresponde a un producto del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud, con clave 572, se presenta en cajas de 20 tabletas con 100 mg del principio activo.

La cantidad vendida en unidades de presentación en 1994 en México fue de 7,296,688 correspondientes a N\$29,187,034, lo cual equivale a USD \$8,339,152 (Dic. 94).

El consumo de metoprolol correspondiente a 1994 fue de 14,593 kg. Si se considera que el 50% del valor lo proporciona el principio activo, corresponde a aproximadamente USD \$300 el kilogramo. Por lo que el intermediario correspondería cuando menos a un 70% del valor del principio activo, es decir del orden de USD \$210 el kilogramo.

De acuerdo a los precios de Aldrich, los reactivos con porcentaje de participación mas alta en el costo del producto son en principio, la materia prima es decir el ácido 4-hidroxitifenilacético, 37.5%; la hexametilfosforamida, 18.6%; el éter, 17.7% y el hidruro doble de litio y aluminio, 13.3%. El valor tan alto del ácido utilizado como materia prima pone en desventaja la ruta, ya que resultó ser mas caro con respecto al valor estimado del intermediario. Los otros reactivos de costo elevado pueden ser sustituidos por análogos de menor precio y de mayor uso industrial así como menor peligrosidad, tal es el caso del hexametilfosforamida por el clorhidrato de piridonio y el hidruro de litio y aluminio por el aducto de boro y dimetilsulfuro, o bien por una hidrogenación catalítica.

Evaluando la estimación de costos de este proceso, se contempla una desventaja en el precio del Intermediario obtenido con respecto al del mercado, siendo 4 veces mayor respecto al costo del intermediario. Por esta razón no se considera económicamente viable, a pesar de haberse disminuido el número de pasos y mejorado los rendimientos respecto a las rutas presentadas en los antecedentes de este estudio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

- 1) Se logró sintetizar el 4-(2'-metoxietil)fenol a través de una ruta sintética nueva, partiendo del ácido 4-hidroxifenilacético en solo tres pasos (RUTA 4).
- 2) El rendimiento global de las rutas probadas anteriormente varió de 6.2 a 14.6% como máximo y el obtenido en la RUTA 4 fue de 32%, la cual es factible aún de optimizar.
- 3) Los reactivos utilizados en la síntesis desarrollada, son reactivos de uso común a nivel industrial a excepción del hexametilfosforamida (HMPA), por ser un compuesto de alto costo y cancerígeno.
- 4) De acuerdo a los datos obtenidos en trabajos anteriores y a los aquí obtenidos, se constató que las rutas probadas fueron químicamente viables, pero de acuerdo al bosquejo económico aquí presentado, no superan en el aspecto económico a las ya patentadas, por lo que la posibilidad de algún escalamiento a nivel planta piloto queda descartado y con esto se finaliza el estudio de síntesis de dicho intermediario.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Kurt, T.; Kerstin, W. *Helv. Chem. Acta.* (1973), Vol. 56 (7), 2475.
- 2) Edwar, R.; Robson, D. *J. Chem. Soc.* (1959), 3714-3722.
- 3) Rutkowska-Olma, E.; Sazala, W.; Kulawinek, J.; *Biul. Inf. Barwniki Srodki Pomocnlze.* (1988), 32(3), 55-61.
- 4) Franco, K., Tesis FES Cuautilan. (En trámite)
- 5) Méndez, D.; *Sintesis del 4-(2'-metoxietil)fenol.* UNAM México D.F. 1995.
- 6) Menes, M.; *Sintesis de 4-(2-metoxietil)fenol. Intermediario en la sintesis del metoprolol. (Bloqueador β -1-adrenérgico).* UNAM. México D.F. 1994.
- 7) *The Aldrich Library of NMR Spectra.*
2th Edition.
Aldrich Chemical Company.
USA (1993) pag 179
- 8) *The Aldrich Library of FT-IR Spectra.*
1th Edition.
Aldrich Chemical Company.
USA (1985) pag 209
- 9) T.W.Greene, P.G.M. Wust
In Protective Groups in Organic Synthesis.
2nd Edition.
John Wiley & Sons, Inc.
New York. (1991). Capítulos 2 y 3
- 10) Gurjar, M.; Shreerang, V.; Joshi, S; *Synthetic Communications.* (1990), 20(22), 3489-4396.
- 11) Bhaskar, J. V.; Mariappan, P.; *J. Org. Chem.* (1991), 58, 5964-5965.
- 12) Vogel, A.I.
TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY.
5th Edition.
Longman Scientific Technical.
Great Britain. (1989) pag 558, 579, 585, 832.

- 13) Calvin A. B. & Donal S. P.
SURVEY OF ORGANIC SYNTHESSES.
Wiley-Interscience
USA (1970). - pag 252, 300.

- 14) **The Merck Index.**
11th Edition.
Merck and CO.; INC.
USA (1989).

- 15) **Dictionary of Organic Compounds.**
15th Edition.
Chapman and Hall.
Great Britain (1988). pag 4622, 4623.

- 18) **CRC Handbook of Chemistry and Physics.**
74th Edition.
Advisory Board.
USA (1994).

- 17) **Catalog Handbook of Fine Chemicals.**
Aldrich Chemical Company, Inc.
USA (1994-1995).

- 18) **The Janssen Chimie Catalog/Handbook of Fine Chemicals for Research and Industry.**
Janssen Chimie.
Belgium. (1993-1994).

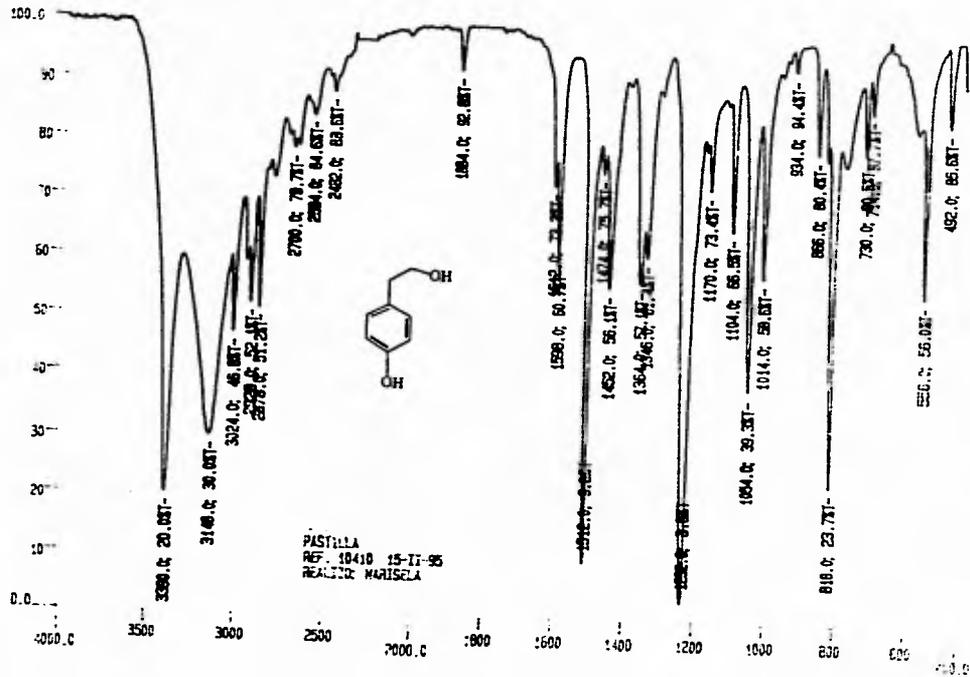
TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

ESPECTROS

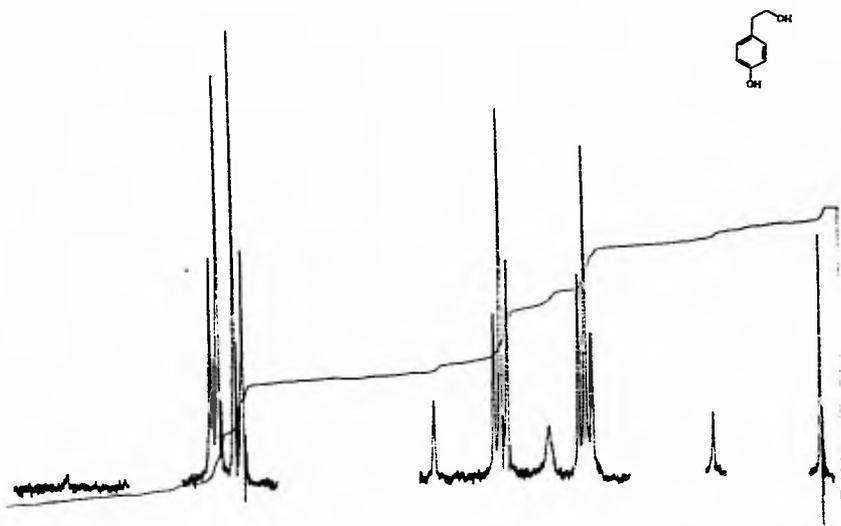
4a

11

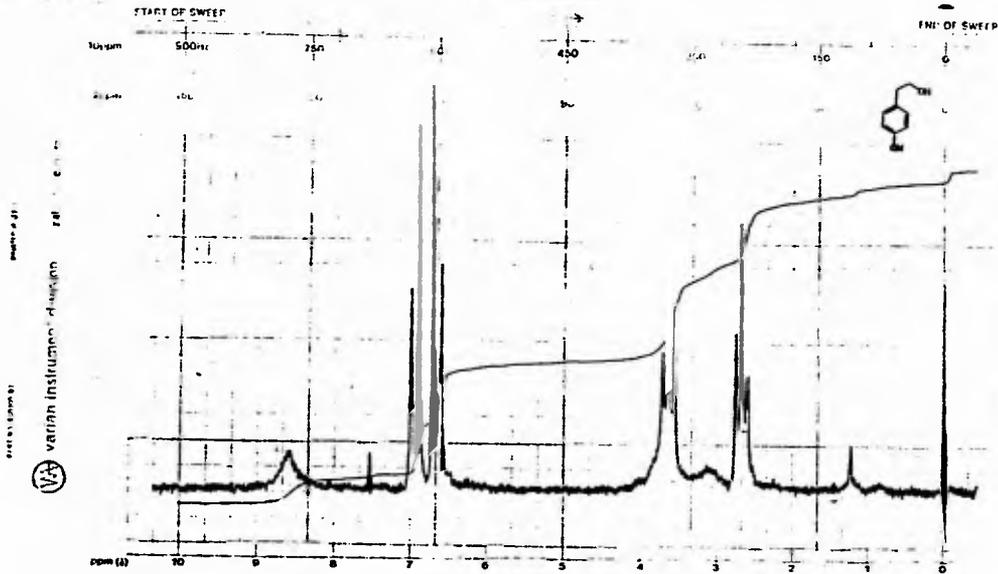


CX-1

4b



25-8-79
+101 20 832



Varian Instrument Division

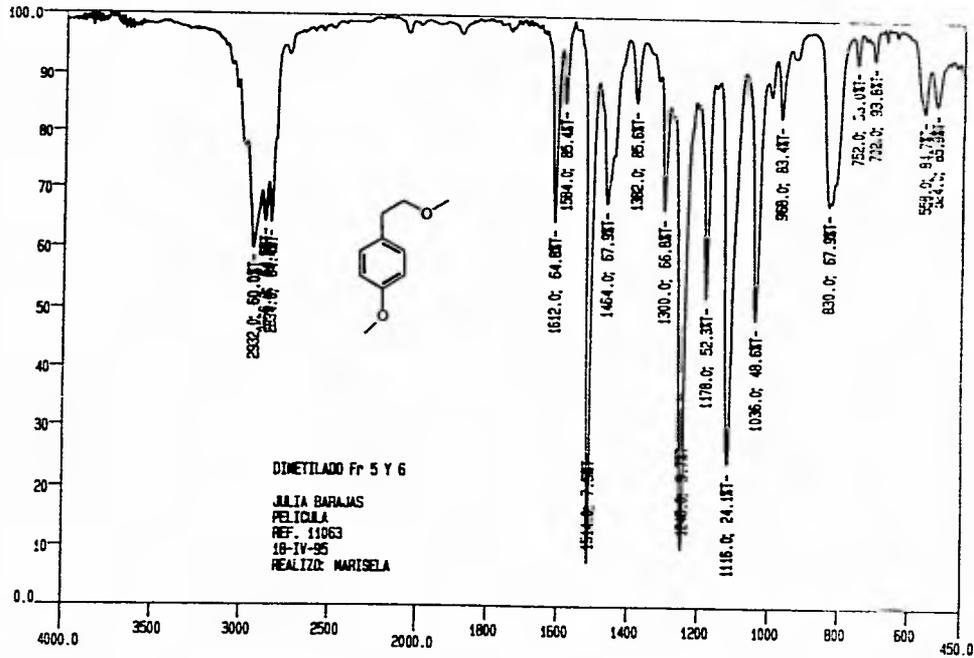
LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE Solen OPERATOR *By...*
 LOCK POWER ... mG FILTER SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. FN2 DATE 25-5-71
 DECOUPLE POS. ppm DECOUPLING POWER ... mG RF POWER. mL. END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A SURVINT C303 JMS SPECTRUM NO 30 272

EM-3000 100 MHz SPECTROMETER

FALLA DE OROFIN

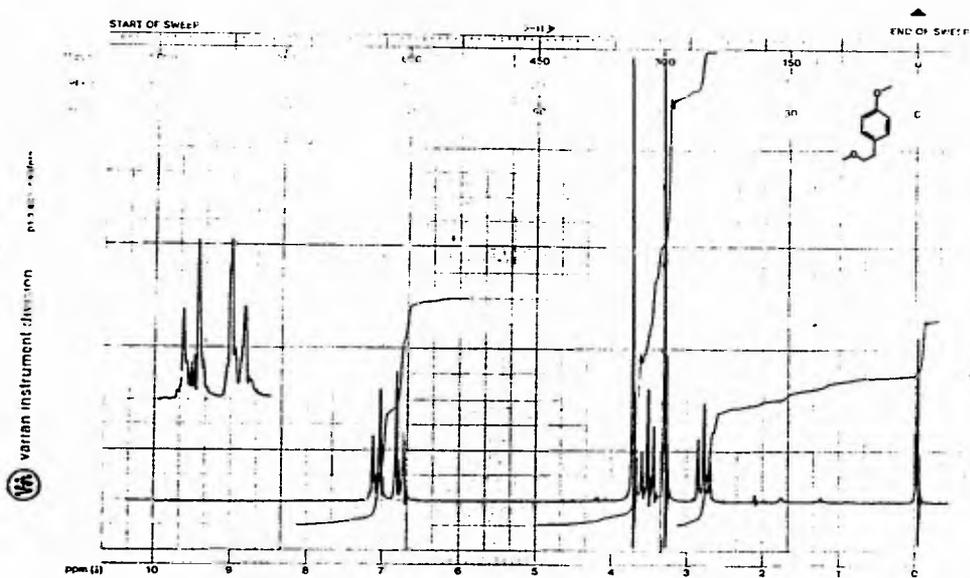
4c

KT



4d

FALLA DE ORIGEN



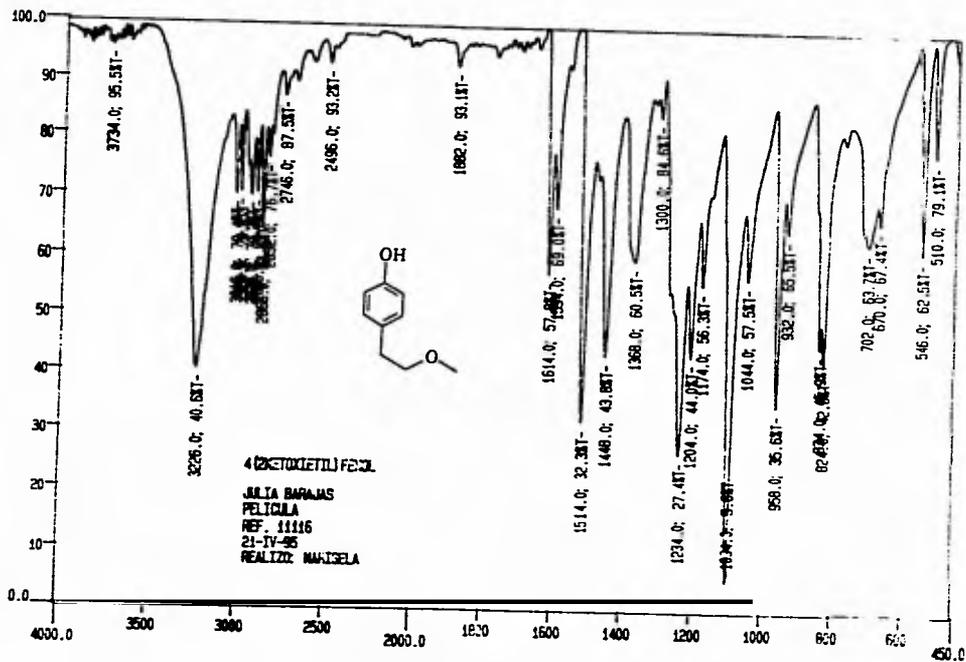
LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL. 32400 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ^{13}C SAMPLE: OPERATOR *Edg...*
LOCK POWER mG FILTER 0.0 sec SWEEP WIDTH 0 ppm ZERO REF TMS DATE 20 Jul 77
DECOUPLE POS ppm DECOUPLING POWER mG RF POWER 0.45 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP A C SOLVENT CDCl_3 SPECTRUM NO 2017
Receptor de 10 ppm, 100 MHz + 2.0

EM 380 DC 100 MHz SPECT METER

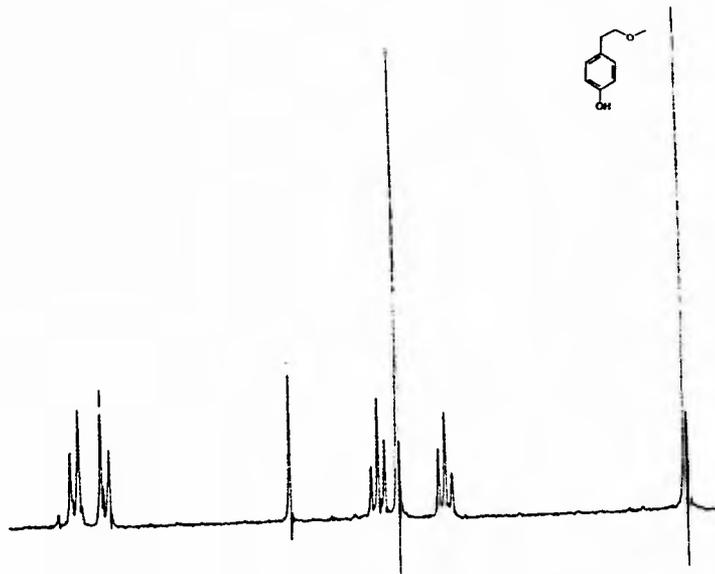
FALLA DE ORIGEN

4e

BT



4f

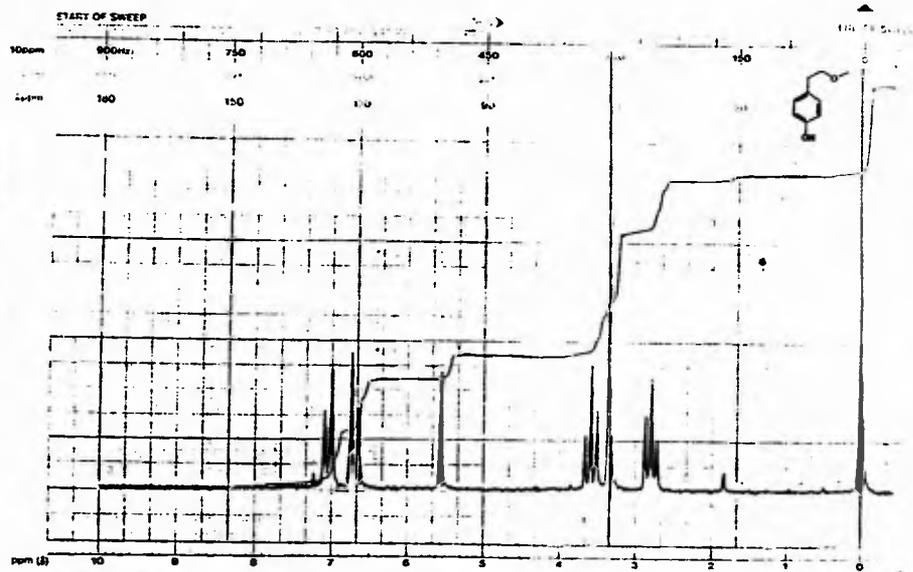


120

06 2014

FALLA DE ORIGEN

Varian Instrument Division



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 1.5 MHz SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: _____ OPERATOR _____
LOCK POWER _____ mW FILTER 8.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 2/11/55
DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.65 mW END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP R C SOLVENT CDCl₃ SPECTRUM NO. 28146
..... 10 12

EM-300 900 MHz 300 MHz

FALLA DE ORIGEN

