

40  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE ETOXIQUIN:

" 6 - ETOXI - 2,2,4 - TRIMETIL - 1,2 -  
DIHIDROQUINOLINA "

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**Q U I M I C O**

**P R E S E N T A :**

**HECTOR**

**RAMOS**

**CAMACHO**



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

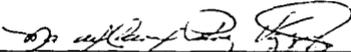
**Jurado Asignado:**

**Presidente:** Prof. José Manuel Méndez Stivalet  
**Vocal:** Prof. Fernando León Cedeño  
**Secretario:** Prof. María del Carmen Pérez Vázquez  
**1<sup>er</sup> Suplente:** Prof. José Gustavo Avila Zárraga  
**2<sup>do</sup> Suplente:** Prof. Blas Flores Pérez

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio 223, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado Edificio B. Facultad de Química, UNAM.

**Asesor:**

  
\_\_\_\_\_  
Q. María del Carmen Pérez Vázquez

**Sustentante:**

  
\_\_\_\_\_  
Héctor Ramos Camacho

***A mis padres Héctor y Francisca  
porque a ellos les debo lo que soy  
por su apoyo y comprensión.***

***A mis hermanos Sandra, Ma. de la Luz y Oscar  
por los valores compartidos  
dentro de la familia.***

***A mis sobrinos Fernando, Elizabeth,  
Diana y Lucy.***

***A Edith, por la vida compartida  
y la que falta.***

## AGRADECIMIENTOS

*A mi asesor la Q. María del Carmen Pérez Vázquez por sus consejos y apoyo.*

*A todos mis compañeros de la facultad.*

*Al departamento de Química Orgánica de Posgrado.*

*A todos aquellos que de una u otra forma contribuyeron para lograr esta meta.*

## **CONTENIDO.**

<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Objetivo</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Antecedentes</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1. Antioxidantes</b> .....	<b>4</b>
<b>3.2. Período de inducción</b> .....	<b>5</b>
<b>3.3. Sinergismo</b> .....	<b>5</b>
<b>3.4. Concentración del antioxidante</b> .....	<b>6</b>
<b>3.5. Clasificación comercial de los antioxidantes</b> .....	<b>6</b>
<b>3.5.1. Aminas</b> .....	<b>6</b>
<b>3.5.2. Fenoles</b> .....	<b>8</b>
<b>3.5.3. Fosfitos</b> .....	<b>9</b>
<b>3.5.4. Sulfuros</b> .....	<b>10</b>
<b>3.5.5. Sales metálicas de ditioácidos</b> .....	<b>10</b>
<b>3.5.6. Antioxidantes enlazados químicamente</b> .....	<b>11</b>
<b>3.6. Antioxidantes utilizados en alimentos</b> .....	<b>11</b>
<b>3.7. Antioxidantes utilizados en veterinaria</b> .....	<b>15</b>
<b>3.8. Mecanismo de acción de los antioxidantes</b> .....	<b>16</b>

<b>4. Generalidades del producto</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1. Especificaciones</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2. Métodos descritos para la síntesis del Etoxiquin</b> .....	<b>24</b>
<b>5. Resultados y discusión</b> .....	<b>29</b>
<b>6. Parte experimental</b> .....	<b>44</b>
<b>6.1. Metodología de síntesis a presión normal</b> .....	<b>45</b>
<b>6.2. Metodología de síntesis en condiciones a presión (reactor cerrado)</b> .....	<b>47</b>
<b>7. Aspectos económicos</b> .....	<b>48</b>
<b>8. Conclusiones</b> .....	<b>49</b>
<b>9. Bibliografía</b> .....	<b>50</b>
<b>10. Anexo</b> .....	<b>54</b>

## **1. INTRODUCCION.**

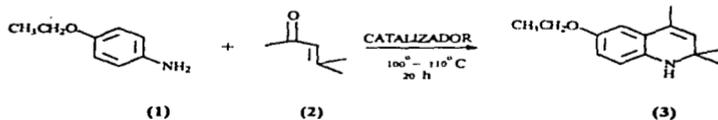
La 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina conocida comercialmente como "Etoxiquin" se ha utilizado desde los años 60's, como un agente antioxidante de alimentos tanto en Europa como en Japón. Se le han encontrado propiedades que le permiten actuar en la conservación de aceite de pescado y de alimento para animales. Entre otras aplicaciones que presenta este compuesto, son como agente antidegradador de hule y como herbicida. De acuerdo a datos económicos, el producto es de importación y no se produce en México. Se observa que en años recientes se ha consumido de manera considerable, alrededor de 50 toneladas en 1995, lo cual implica un gasto en divisas por un valor de \$1,516,000<sup>00</sup> (\$224,000<sup>00</sup> U S D) por lo que es importante buscar alternativas sintéticas viables para tratar de disminuir las importaciones que causan una fuga de divisas, y más ahora en estos momentos en los que la situación del país es difícil. Una vez realizado el estudio de la síntesis del "Etoxiquin", se va a evaluar económicamente el proceso, en función de las mejores condiciones obtenidas durante la experimentación y se verá la posibilidad de transferirlo a un potencial cliente interesado.

De acuerdo con las síntesis descritas en la literatura, que en su gran mayoría son patentes europeas y japonesas, se observa que la materia prima utilizada es la p-fenetidina, la cual al hacerla reaccionar con acetona, en presencia de un catalizador, en fase vapor, permite obtener el etoxiquin.

El estudio realizado se llevó a cabo en fase líquida, para adaptar la síntesis a las condiciones del laboratorio, utilizando como materias primas la p-fenetidina y el óxido de mesitilo (el cual se forma a partir de la acetona en medio ácido o básico), y empleando diferentes catalizadores como el ácido sulfúrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido sulfanílico, el tricloruro de aluminio, el tonsil (arcilla montmorillonita), la amberlita (resina sulfonada), la zeolita ZSM-5 y la zeolita Y (sólidos inorgánicos). En algunos casos la reacción se llevó a cabo en condiciones de presión utilizando a la p-fenetidina, a la acetona como agente de ciclocondensación y como catalizador el ácido p-toluensulfónico.

## 2. OBJETIVO.

Llevar a cabo una serie de estudios sobre la síntesis de la 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (3) (etoxiquin), utilizando diferentes catalizadores, a partir de la 4-etoxianilina (p-fenetidina) (1) y del óxido de mesitilo (2)



ESQUEMA 1

### **3. ANTECEDENTES.**

#### **3.1. Antioxidantes.**

Los antioxidantes son sustancias que disminuyen la rapidez de la oxidación de los materiales por el oxígeno atmosférico. Este tipo de compuestos consumen el oxígeno presente asegurando un menor envejecimiento y aumentando la duración de dichos materiales.<sup>1,2,3</sup>

Una propiedad importante de los antioxidantes es la gran eficacia que presentan en concentraciones muy bajas, alrededor del uno por ciento y aun menores. Estos compuestos se encuentran naturalmente en casi todos los materiales orgánicos crudos, no saturados. Los antioxidantes se añaden a muchos productos manufacturados.

Los antioxidantes presentan una amplia variedad de aplicaciones, teniendo una importancia especial en los productos del petróleo como en los polímeros, en los plastificantes, en las parafinas, en los combustibles industriales y de motores, en los aceites para turbinas y transformadores. También se encuentran en preparados para evitar el eritema solar (inflamación en la piel causada por los rayos UV provenientes de la luz solar), en aceites de corte, en materiales de empaque, en anticorrosivos, en alimento para ganado, en forrajes, en soluciones para ondular el cabello, en jabones, en concentrados vitamínicos, en insecticidas, en productos de caucho fabricados con caucho natural y sintético, en intermediarios de colorantes, en aceites esenciales, en productos de hortalizas, verduras y frutas rebanadas, en envolturas de gelatina, para carnes y otros muchos.

### **3.2. Período de inducción.**

El propio antioxidante se oxida y se destruye gradualmente en el proceso de romper las cadenas de reacción. Esta es la razón por la cual los antioxidantes solo protegen a un material oxidable durante un período de tiempo limitado, el cual se llama "período de inducción". Al terminar este período, después de que ha desaparecido todo el antioxidante, la oxidación prosigue con tanta rapidez como en un material no protegido.

Hay casos en los que los antioxidantes no se consumen en el curso de la oxidación y se supone que sirven solamente para formar compuestos de adición laxos con las moléculas activadas del sustrato. Sin embargo, estos casos son poco numerosos y se observa que la acción es "sinérgica" y no antioxiigénica, es decir, que aumenta la acción de otros antioxidantes naturales que están presentes, pero cuya existencia no ha sido reconocida.

### **3.3. Sinergismo.**

En algunos casos los antioxidantes actúan sinérgicamente, es decir, la combinación de dos o más proporciona una mayor protección contra la oxidación de la que se esperaría por efecto de cada uno de ellos por separado. Un ejemplo es el ácido fosfórico con antioxidantes fenólicos. Otro ejemplo es la combinación ternaria del ácido p-aminobenzoico, el ácido ascórbico y los tocoferoles. Aunque se han propuesto diversas teorías para tratar de explicar la acción sinérgica en casos especiales, el fenómeno en general no se ha comprendido totalmente. Se nombran sinergistas a las sustancias como el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico y la cefalina, las cuales no presentan propiedad antioxiigénica cuando se utilizan solas, pero que refuerzan la acción antioxidante de otras sustancias.

### **3.4. Concentración del antioxidante.**

La protección que proporciona un antioxidante se incrementa en proporción directa a su concentración (entre ciertos límites). Sin embargo, existe un punto donde las nuevas adiciones disminuyen la protección, tal vez por una tendencia del antioxidante a oxidarse directamente, sin intervenir en el mecanismo de la reacción en cadena del sustrato oxidable. Por ejemplo, en los tocoferoles de los aceites vegetales, la acción progresiva del antioxidante si se emplea más allá de una concentración óptima, conduce a una regresión hacia la estabilidad original del sistema. En mezclas para fabricar caucho suele emplearse hasta el 1 o 2% de un antioxidante, pero en otras aplicaciones los antioxidantes se emplean en concentraciones de 0.05 a 0.1%.

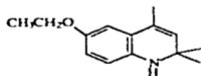
### **3.5. Clasificación comercial de los antioxidantes.**

Se han desarrollado varios antioxidantes para aplicaciones específicas, las cuales se presentan en función de su estructura química, dentro de los grupos funcionales más representativos de estos compuestos se encuentran las aminas, los fenoles, los fosfitos, los sulfuros, las sales metálicas y determinados antioxidantes enlazados químicamente (copolimerizados con elastómeros).

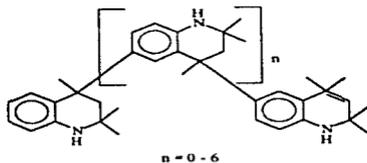
#### **3.5.1. Aminas.**

Las aminas son las más efectivas como antioxidantes en hules y son usadas en gran cantidad. Estas pueden ser clasificadas como productos de condensación de aminas y cetonas, diarilaminas, diarildiaminas y diarilaminocetonas. Se presentan tanto como sólidos, o bien como líquidos.

Los productos de condensación de aminas y cetonas son de bajo costo. Estos productos son antioxidantes generales, los cuales proporcionan una buena protección térmica. Algunos ejemplos de estos compuestos son la 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (3) y la 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina polimerizada (4).



(3)

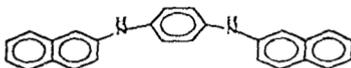


(4)

Las diarildiaminas incluyen a la N,N'-difenil-p-fenilendiamina (5) y a la N,N'-di-β-naftil-p-fenilendiamina (6). Estos compuestos dan una mayor protección al material en la ruptura por flexión. Así mismo, proporcionan una buena protección como antioxidantes en muchos sustratos.

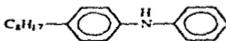


(5)

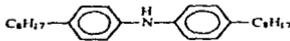


(6)

Las diarilaminas incluyen a las difenilaminas alquiladas como la mono-octildifenilamina (7) y la dioctildifenilamina (8)



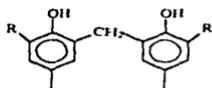
(7)



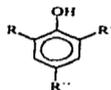
(8)

### 3.5.2. Fenoles.

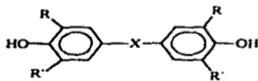
Los antioxidantes fenólicos son menos coloridos que las aminas, por lo que son muy usados gracias a esta propiedad. La mayoría de los antioxidantes que se utilizan en la actualidad son de este tipo, e incluyen tanto a las hidroquinonas alquiladas como a los fenoles (9) - (12) (donde R, R' y R'' son diferentes grupos alquilo). Los bisfenoles (9) y (11) (donde X = CH<sub>2</sub>, CR''<sub>2</sub>) son productos de condensación de fenoles con cetonas y aldehídos, mientras que los sulfonados son obtenidos de fenoles sustituidos y dicloruro de azufre (11) (donde X = S). En aplicaciones a alta temperatura se prefiere utilizar a los fenoles polinucleares mas que a los monofenoles por su bajo intervalo de sublimación



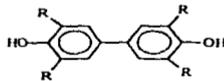
(9)



(10)



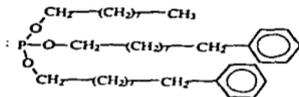
(11)



(12)

### 3.5.3. Fosfitos.

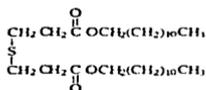
Estos compuestos son utilizados para proteger a los hules durante su proceso de producción y almacenamiento, así como en combinación con otros antioxidantes como los fenoles para proteger a los plásticos. Un ejemplo de esto es la mezcla de trialquilfosfitos como el fosfito de nonil-di(nonilfenilo) (13).



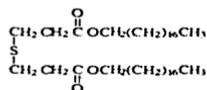
(13)

### 3.5.4. Sulfuros.

Los antioxidantes más importantes de este tipo son el tiodipropionato de dilaurilo (14) y el tiodipropionato de diestearilo (15) En general son usados junto con los fenoles en plásticos, para dar combinaciones sinérgicas



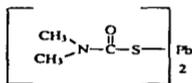
(14)



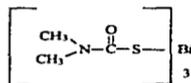
(15)

### 3.5.5. Sales metálicas de ditiocáidos.

Estas sustancias son principalmente ditiocarbamatos combinados con algún metal, como por ejemplo el Robac LMD (dimetilditiocarbamato de plomo) (16) y el Robac BiDD (dimetilditiocarbamato de bismuto) (17) Son utilizados con fenoles para hules, productos de petróleo y plásticos.



(16)



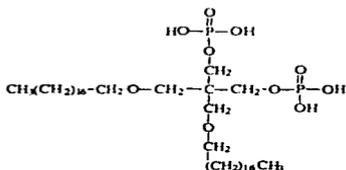
(17)

### 3.5.6. Antioxidantes enlazados químicamente.

Recientemente se han desarrollado antioxidantes que están copolimerizados en cadenas elastoméricas. La principal ventaja de tales sistemas es la baja capacidad de extracción del antioxidante en donde el elastómero está en contacto con disolventes capaces de extraer a los antioxidantes convencionales. Dos ejemplos de estos antioxidantes son el Aminox (ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico) (18) y el Weston 618 (difosfato de di(estearil)pentaeritritol) (19).



(18)



(19)

### 3.6. Antioxidantes utilizados en alimentos.

Cuando se desea estabilizar un producto alimenticio contra la rancidez oxidativa, se debe escoger entre los muchos compuestos que sirven para este propósito.

La industria de alimentos se basa en siete aspectos para elegir el antioxidante ideal según sea el caso.

- 1.- El compuesto de oxidación no debe ser tóxico, aún en dosis mayores que las que normalmente serían ingeridas en el alimento. Esto es importante, con el objeto de asegurar que no causará efectos fisiológicos dañinos.
- 2 - Debe ser activo a concentraciones muy bajas para evitar que le de un mal sabor al alimento y que acelere la velocidad de oxidación, según sea el caso.
- 3 - Las propiedades sensoriales (sabor, olor y color) del alimento, deben mantenerse sin alteración después de adicionarle el aditivo.
- 4 - Su distribución en el alimento debe ser uniforme, es decir, debe ser soluble en el material que se va a emplear.
- 5 - El efecto debe ser persistente, esto es, su acción no debe estar limitada y tiene que transmitirla a los productos que se deriven del producto inicial.
- 6 - Debe ser fácil de identificar y medir, para poder llevar un control sobre su uso.
- 7.- El costo del antioxidante debe ser mínimo y de fácil disponibilidad en el mercado.

Los antioxidantes son conservadores químicos y su uso está regulado por la Ley Federal de Medicamentos, Alimentos y Cosméticos de la Food and Drug Administration (FDA) y el Departamento de Regulación de Agricultura, ambas dependencias de los Estados Unidos. En México es la Secretaría de Salud, a través de la Reglamentación Sanitaria, quien dicta las disposiciones correspondientes. Para que un antioxidante pueda ser incorporado legalmente como un conservador de alimentos, deberá declararse en el marbete del producto la indicación de que es un conservador. Si el compuesto químico es inocuo, puede incorporarse como conservador en alimentos no sujetos a normas, siempre y cuando no implique daño alguno o bien que permita que el producto sea mejor o que incremente su valor. Los antioxidantes

solamente pueden usarse en alimentos sujetos a normas, si estas lo reconocen como un ingrediente legítimo. Si el antioxidante es una sustancia tóxica y perjudicial, se deberá indicar que su uso es necesario y que no se puede prescindir de él en la buena práctica de fabricación. Las autoridades correspondientes de cada país, dictan disposiciones para limitar la cantidad de la sustancia que puede contener un alimento, con el fin de que no sea un riesgo para la salud pública. El fabricante y el distribuidor tienen la responsabilidad de recabar las pruebas oportunas acerca de la inocuidad del antioxidante que se proponen utilizar.

Una selección cuidadosa del antioxidante adecuado puede incrementar la vida de anaquel del producto.

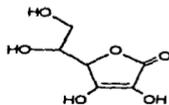
En los productos alimenticios se emplean los antioxidantes para impedir el enranciamiento, conservar las vitaminas, impedir los cambios en el color y el sabor de los alimentos. Se recomienda el ácido ascórbico (20) (vitamina C) para estabilizar el color y el sabor en la cerveza y en los jugos de frutas enlatados o embotellados.

La manteca de cerdo, es muy deficiente en antioxidantes naturales, y las sustancias que se le adicionan son el propilgalato (21), el ácido nordihidroguayaretico (NDGA) (22) y el  $\gamma$ -tocopherol (23) los cuales presentan niveles óptimos de actividad antioxidante, el butilhidroxianisol (BHA) (24) aumenta la estabilidad de una grasa hasta en concentraciones de 0.02%, el butilhidroxitolueno (BHT) (25) proporciona estabilidad creciente al aumentar su concentración por lo menos hasta 0.5%. Estos dos antioxidantes también evitan la rancidez en los productos lácteos. Numerosas mantequillas se estabilizan con mezclas de BHA (24), BHT (25) y ácido cítrico (26).

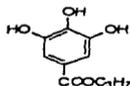
Frecuentemente se usan mezclas de antioxidantes en las grasas comestibles. Se ha encontrado que el BHA (24) es sinérgico con el propilgalato (21), las mezclas antioxidantes que llevan

propilgalato, se usan generalmente en las grasas que han de almacenarse por periodos de tiempo largos

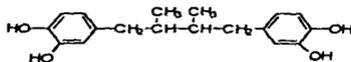
Entre los muchos productos alimenticios en los que se utilizan antioxidantes, figuran las grasas animales, pimientos, hortalizas y verduras deshidratadas, cereales preparados, premezclas de pastelería, frutas escarchadas, pasteles de carne y aves congelados, papas fritas, nueces y esencias cítricas



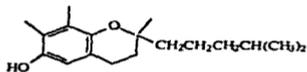
(20)



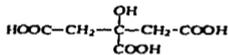
(21)



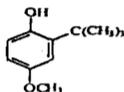
(22)



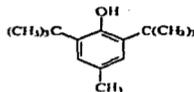
(23)



(26)



(24)



(25)

### 3.7. Antioxidantes utilizados en veterinaria.

Los antioxidantes se emplean en los alimentos para animales para retardar la oxidación de las vitaminas A y E, de los pigmentos xantófilos y la pérdida de caroteno, para proteger de la rancidez y estabilizar a las grasas animales y a los aceites vegetales, los cuales son comúnmente utilizados para aumentar la densidad energética de dichos alimentos

Las regulaciones de la FDA para alimentos de consumo humano, también son aplicables para los de consumo animal. Sólo el BHT (25) y el BHA (24) son usados en grandes cantidades (porcentuales)

La 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (3) y la N,N'-difetil-p-fenilendiamina (5) son buenos protectores del caroteno en la harina de la alfalfa deshidratada. También presentan actividad protectora para evitar la encefalomacia de las aves. El contenido de vitamina A y de caroteno en el alimento para aves adicionado con grasas animales tratadas con antioxidantes, resultó ser más alto que el observado cuando no contenían grasa o ésta no era una grasa estabilizada. Cuando en la grasa se usó una concentración de 0.02% de la 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (3), resultó ser este compuesto el antioxidante más activo en todos los ensayos, seguido de cerca por la N,N'-difetil-p-fenilendiamina (5), el BHT (25) y el BHA (24) con BHT (25).

En alimento para aves no está permitido el uso de la N,N'-difeníl-p-fenilendiamina (5) y sólo se permite emplear la 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (3) El BHT puede usarse en las grasas añadidas al alimento o como ingrediente seco, hasta en una concentración de 0 015%

### **3.8. Mecanismo de acción de los antioxidantes.**

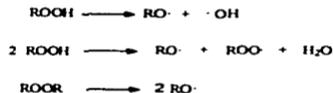
El mecanismo por el cual la materia orgánica se oxida, involucra una reacción en cadena a través de radicales libres. Se puede observar que el mecanismo se divide en tres etapas

#### **Iniciación.**

La formación de radicales libres se inicia principalmente a altas temperaturas. Los sustratos sensibles a la oxidación pueden reaccionar directamente con el oxígeno, particularmente a altas temperaturas. En los materiales poliméricos, se pueden producir radicales alquilo por ruptura homolítica en la cadena, debido a que durante el moldeo y extrusión se requieren temperaturas elevadas.

En la manufactura de polímeros comerciales, estos generalmente se obtienen con trazas de hidroperóxidos. El enlace peróxido es relativamente débil por lo que sufren rupturas homolíticas y permiten la formación de radicales. De esta manera la descomposición de los hidroperóxidos se convierte en la fuente principal de radicales libres.

La absorción de luz UV también produce radicales por ruptura homolítica en hidroperóxidos y en compuestos carbonílicos



La reacción directa del oxígeno con compuestos orgánicos para producir radicales libres es muy lenta a temperaturas moderadas. Sin embargo a temperaturas elevadas los antioxidantes donadores de hidrógeno (AH), particularmente con potenciales oxido-reducción bajos pueden reaccionar con oxígeno, especialmente a temperaturas elevadas.



### Propagación.

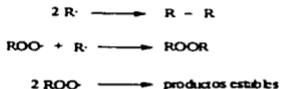
Las reacciones de propagación pueden repetirse varias veces antes de la conversión de los radicales alquilo o peróxido a especies estables. La descomposición homolítica de hidroperóxidos producida por las reacciones de propagación, se incrementan en proporción a la iniciación de la producción de radicales.

La velocidad de la reacción del oxígeno con radicales alquilo para formar radicales peróxido es mucho mayor que la reacción de los radicales peróxido con átomos de hidrógeno del sustrato para formar radicales. Así mismo la reacción depende de la energía de disociación y del impedimento estérico de los diferentes enlaces carbono-hidrógeno

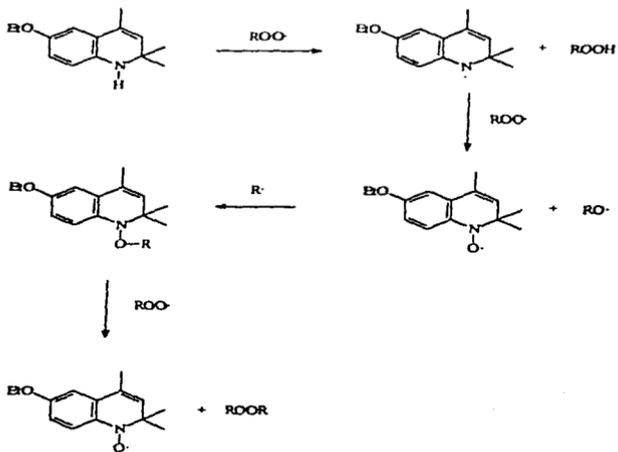


#### Terminación.

En la conversión de los radicales peróxido y alquilo a especies estables disminuye la velocidad conforme se incrementa la longitud de la cadena. Las reacciones de terminación son significativas cuando la concentración del oxígeno es baja. En polímeros con secciones cruzadas y gruesas, la oxidación es controlada por la difusión de oxígeno en dichas secciones.



Mecanismo de acción del etoxiquin (3) como antioxidante.



#### 4. GENERALIDADES DEL PRODUCTO.

**ETOXIQUIN (6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (3)).**

**CAS [91-53-2].**

**FM:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO      **PM:** 217.34 g/mol

**Prop:** p eb 125°C d<sub>20</sub> 1.030 η<sub>D</sub> 1.57

**Sinónimos:** 1,2-dihydro-6-ethoxy-2,2,4-trimethylquinoline • 1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-ethoxy-quinoline • EMQ • EQ • 6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline • Ethoxiquine • Santoquine • Santoquin • 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline • Niflex • Nix-Scald • Santoflex A • Santoflex AW • Stop-Scald • USAF B-24 • 2,2,4-trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline.

El etoxiquin (3) es un líquido aceitoso, de color amarillo claro cuando es recién preparado, pero tiende a polimerizarse y a oscurecerse con la exposición del aire o luz. Es insoluble en agua, soluble en disolventes orgánicos, aceites y grasas.

Es inflamable cuando se expone al calor o al fuego, y puede reaccionar con materiales oxidantes. Cuando se descompone por calentamiento, emite gases tóxicos de NO<sub>x</sub>. Es moderadamente tóxico por ingestión y venenoso por vía intraperitoneal.

LD<sub>50</sub> (oral en ratas) = 800 mg/Kg

Se emplea ampliamente como antioxidante en alimentos para consumo humano, como para consumo de animales domésticos. También se ha empleado como agente antidegradador de hules y como herbicida.

El uso principal que se le da al etoxiquin (3) es como un antioxidante para alimento de animales, forraje deshidratado y en algunos usos especializados como conservador de hules. En general presenta baja actividad antioxidante en grasas animales y vegetales, en comparación con otros antioxidantes.

El modo de aplicación es en forma directa en el alimento, pero también se le puede utilizar en los empaques de los alimentos.

#### **4.1. Especificaciones que se dan para su uso en alimentos, de acuerdo a la Food and Drugs Administration (FDA).**

##### **Utilización en alimentos de consumo humano.**

- a) El etoxiquin (3) puede ser usado como antioxidante para la preservación de color en la producción de chile y pimiento en polvo, en niveles que no excedan las 100 p p m
- b) En alimentos preparados para productos comestibles de animales, el orden de proporción de aditivo utilizado es el siguiente
  - En grasa y carne cruda de animales (excepto aves de corral) 5 p p m
  - En grasa de aves de corral 3 p p m
  - En huevos de ave de corral 0.5 p p m
  - En leche cero tolerancia
- c) En manzanas y peras 3 p p m

**Se utiliza en alimento de animales, de acuerdo a los siguientes aspectos:**

- a) Es un preservativo químico para retardar la oxidación de carotenos, xantófilos y vitaminas A y E en alimento para animales y en productos de pescado. Se adiciona para prevenir el desarrollo de peróxidos orgánicos en alimentos enlatados para mascotas.
- b) La máxima cantidad permitida de aditivo para ser usado y permanecer en forma efectiva en el artículo tratado, no debe exceder las 150 p.p.m.
- c) Para asegurar el uso adecuado del aditivo, la etiqueta debe mencionar si el aditivo contiene algún intermediario premezclado, así como los siguientes requerimientos:
  - 1 - El nombre del aditivo, etoxiquin (3)
  - 2 - Se debe mencionar la concentración
  - 3 - Indicar el uso adecuado, así como la concentración contenida en el producto terminado.
- d) En algunos alimentos para animales la etiqueta debe mencionar "Etoxiquin, preservativo" o "Etoxiquin adicionado para retardar la destrucción por oxidación de carotenos, de xantófilos y de las vitaminas A y E."

**Para su incorporación en forrajes deshidratados deben cumplirse las siguientes condiciones.**

- a) Se debe adicionar a forrajes deshidratados preparados a partir de alfalfa, cebada, maíz, avena, sorgo y trigo. Estas mezclas de forraje son utilizadas únicamente para alimento de animales.
- b) Se deben utilizar aditivos semejantes como preservativos químicos para retardar la destrucción natural ocurrida por la oxidación de carotenos y de las vitaminas A y E en forrajes.

c) El aditivo se adiciona al forraje deshidratado en una mezcla de aceite que contenga únicamente al aditivo adecuado a la aplicación requerida

d) La cantidad máxima de aditivo permitida para ser usada en forma efectiva y sin algún riesgo en forraje deshidratado, no debe exceder de 150 p p m

e) Para asegurar el uso adecuado del aditivo, la etiqueta del empaque del producto debe contener la siguiente información

1 - El nombre específico del aditivo

2 - La forma en que debe ser incorporado el aditivo en el forraje deshidratado

f) La etiqueta de algunos forrajes deshidratados o no deshidratados tratados con el aditivo, debe incluir la siguiente información

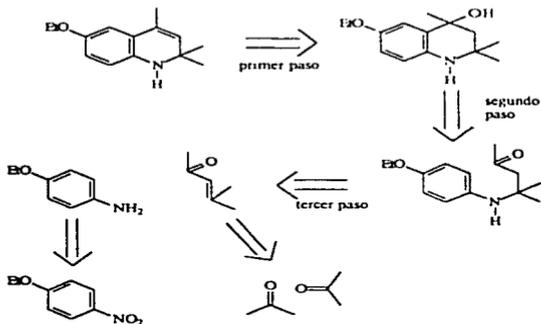
1 - "Etoxiquin como preservativo" o " Etoxiquin adicionado para retardar la destrucción de caroteno y de la vitamina E "

2.- Debe mencionar "Aplicar sólo en alimento para animales "

**En el caucho se emplea como antioxidante en una proporción del 1 al 2%.**

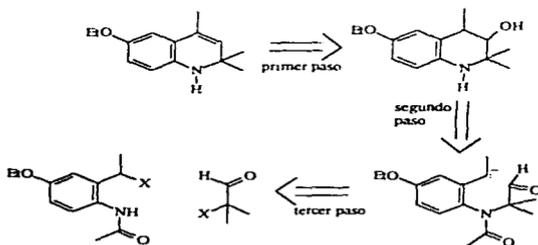
#### 4.2. Métodos descritos para la síntesis de etoiquin (3).

Haciendo un estudio retrosintético se puede observar que los pasos que mejor favorecen la formación del producto (3) son



En el primer paso para llegar a la formación de la doble ligadura, forzosamente debe ocurrir la deshidratación de un alcohol, después en el segundo paso ocurre la ciclización por ataque al grupo carbonilo por movimiento de los electrones del grupo amino a través del anillo aromático y en el tercer paso se llega a la adición-1,4 por medio del ataque del grupo amino a la doble ligadura del compuesto carbonílico, siendo los intermedios la p-fenetidina y el óxido de mesitilo. Por medio de una reducción del p-nitrofenetol se obtiene a la p-fenetidina y para llegar al óxido de mesitilo es posible su obtención mediante la autocondensación de la acetona.

Por otro lado, si en el primer paso para llegar a la doble ligadura, el alcohol estuviera en la posición 3, esto implicaría que en el segundo paso debería ocurrir la formación de un anión sobre el átomo de carbono en la posición 4. Para que la formación del anión sea posible debe haber algún grupo saliente en ese átomo de carbono, pero además se tendría que proteger el grupo amino, debido a que el proton de este grupo es ácido y este reaccionaría con el anión, evitando de esta manera la ciclización. Por el otro lado de la molécula (posiciones 2 y 3) se tendría un grupo aldehído, el cual también debería tener algún grupo saliente en la posición  $\alpha$  para lograr la adición-1,2 mediante el ataque del grupo amino en el tercer paso.

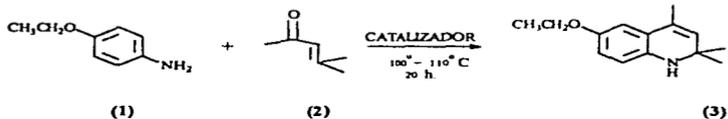


Esta aproximación sintética implicaría la utilización de otras materias primas, de las cuales se tendría que verificar su disponibilidad y manejo en las condiciones de laboratorio, con lo que posiblemente se tendría un mayor número de pasos en la obtención del producto, por lo que esta alternativa no es viable.

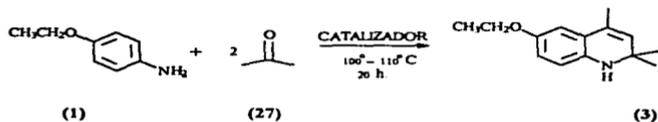
Por estos motivos la reacción estudiada se llevó a cabo a partir de la p-fenetidina (1) y del óxido de mesitilo (2)

Se realizó una revisión bibliográfica en Chemical Abstracts (via terminal) de 1966 a 1995, y se encontraron 28 publicaciones sobre la síntesis de etoxiquin (3), de las cuales 24 son patentes y 4 son artículos

En estas 28 publicaciones la síntesis del etoxiquin (3) se lleva a cabo a través de las siguientes rutas sintéticas



ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

Se puede observar que las materias primas usadas son la p-fenetidina (1), la acetona (27) o bien el óxido de mesitilo (2) y los catalizadores que se utilizan son el ácido p-toluensulfónico<sup>18, 20, 22, 27, 29, 37</sup>, el ácido sulfanílico<sup>11, 20, 27, 35</sup>, el ácido clorhídrico<sup>22</sup>, el ácido bromhídrico ó yodhídrico<sup>23</sup>, y en algunos casos se utilizan ácidos de Lewis como tricloruro de aluminio<sup>33</sup>. En otros casos se utilizan otro tipo de catalizadores como los soportes inorgánicos sólidos<sup>27, 30</sup>, o bien se utilizan agentes inhibidores de la polimerización (isobutilpirocatecol)<sup>13, 31</sup>, éteres (alquenil alquil éteres)<sup>15</sup>, agentes activadores (isopropenil etil éter  $\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OEt}$ , trifluoruro de boro en éter  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , tricloroetileno  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$  y 1,2-dicloroetileno  $\text{ClCH}=\text{CHCl}$ )<sup>14, 15, 30</sup> y en algunos casos, además del catalizador se utilizan disolventes (benceno y tolueno)<sup>14, 19, 29, 37</sup>. Los rendimientos obtenidos varían entre 70 y 90 %.

Las condiciones de reacción varían en cuanto a la temperatura, el tiempo de reacción y la presión. En algunos casos se mencionan temperaturas entre 95° y 120°C<sup>17, 22, 23, 25, 30</sup>, con tiempos de reacción entre 10 y 20 horas en condiciones de presión normal. Otros describen síntesis a temperaturas entre 140° y 160°C a presión normal<sup>12, 20, 24, 28, 29, 31</sup> y en condiciones a alta presión durante 3 a 5 horas<sup>16, 32</sup>. Por último se describen síntesis en condiciones de temperatura que varían entre 170° a 200°C a presión normal y con tiempos de reacción de 4 a 8 horas<sup>10, 11, 13, 20, 33, 34</sup>.

Todos los procesos se llevan a cabo con la acetona (27) o bien el óxido de mesitilo (2) en fase vapor y el sustrato líquido.

En la revisión bibliográfica efectuada, se observa que entre los años 60's y 70's es cuando hubo mas estudios en cuanto a la síntesis del etoxiquin (3) La síntesis más reciente que se describe en la literatura es de 1993, la cual es una patente China, en la que se siguen empleando la p-fenetidina y la acetona como materias primas, y como catalizador ácido p-toluensulfónico, utilizando tolueno como disolvente La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre 120° - 240°C. El producto se obtiene con un 88% de rendimiento<sup>37</sup>.



Se emplearon la p-fenetidina (1) y el óxido de mesitilo (2) como materias primas

En general la reacción se lleva a cabo en fase vapor en cuanto a la acetona o el óxido de mesitilo y en fase líquida con respecto al sustrato. En este trabajo y debido al equipo disponible en el laboratorio, se decidió estudiar la reacción en fase líquida, por lo que se seleccionó la p-fenetidina como sustrato y el óxido de mesitilo, ya que este último tiene mayor punto de ebullición que la acetona.

Se utilizó tamiz molecular en la mezcla de reacción para absorber el agua formada y desplazar así el equilibrio hacia la 1,2-dihidroquinolina.

Se realizó un experimento únicamente con las materias primas, en ausencia de catalizador considerado como "blanco", obteniéndose el etoxiquin con un rendimiento del 17%, lo que indica que se requiere forzosamente un catalizador.

Los catalizadores que se emplearon para la ciclocondensación son ácidos tales como el ácido sulfúrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido sulfanílico, así como un ácido de Lewis (el tricloruro de aluminio), una arcilla montmorillonita (Tonsil), una resina de intercambio iónico (amberlita IR 120) y sólidos inorgánicos (silicatos sintéticos como zeolita ZSM-5 y zeolita Y).

Las condiciones bajo las cuales se obtuvieron los mejores resultados desde el punto de vista del % de conversión fueron las siguientes:

Relaciones molares p-fenetidina y óxido de mesitilo 1:2, catalizador ácido sulfanílico 10% con respecto a (1), a 100°C durante 20 horas a presión atmosférica, dando un % de conversión del 86%.

Al llevar a cabo la separación del producto, se presentaron problemas durante el proceso de aislamiento, debido a la descomposición del mismo por la acción de la temperatura, lo cual provocó su polimerización, aún manteniendo una atmósfera inerte ( $N_2$ )

### TABLA DE RESULTADOS.

En la siguiente tabla se describen las condiciones de reacción y los resultados de identificación del producto (espectros de IR y RMN) así como el % de conversión de materia prima a producto (% CONV) y el rendimiento (% REND) obtenido en todos los experimentos que se realizaron

En todos los experimentos realizados las únicas constantes fueron, el tiempo de calentamiento a reflujo de 20 horas y la relación molar de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), de 1 2, en algunos casos esto no se cumple, y se señala oportunamente en dicha tabla

REACCION No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-2	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 4% con respecto a (1), a 60°C	√	√	48.16	27.43
E-3	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) catalizador el ácido p-toluensulfónico 4% con respecto a (1), a 100°C.	X	—	57.29	—
E-4	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 54°C	√	—	74.28	64.01
E-5	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 62°C, relación molar 1 4.	X	—	55.17	7.62

**TABLA DE RESULTADOS (continuación).**

REACCION No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-6	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 110°C, relación molar 1 6	—	—	42.88	—
E-7	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 60°C, relación molar 1 8.	—	—	40.03	—
E-8	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el Tonsil 10% con respecto a (1), a 100°C	√	—	0.23	4.35
E-9	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador la Amberlita IR 120, 10% con respecto a (1), a 100°C	—	—	0.26	—
E-10	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), 5 h en reactor cerrado a 120°C.	√	—	36.88	27.00

**TABLA DE RESULTADOS (continuación).**

REACCIÓN No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-11	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 100°C en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> )	X	---	---	---
E-12	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 100°C en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> )	✓	---	---	11.96
E-13	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 10% con respecto a (1), a 100°C en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> )	X	---	---	10.68
E-14	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 12% con respecto a (1), a 100°C en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> )	X	X	33.71	51.37

**Nota:** Las reacciones E-12 y E-13, se realizaron en las mismas condiciones que en la E-11 teniéndose mayor cuidado en la separación, para tratar de aumentar el rendimiento del producto.

**TABLA DE RESULTADOS (Continuación).**

REACCION No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-15	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 12% con respecto a (1), 5 h, a 150°C en reactor	---	---	---	5.51
E-15'	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 12% con respecto a (1), 6 h, a 125°C en reactor cerrado	X	---	---	---
E-16	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido sulfúrico, 8% con respecto a (1) en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> ), a 60°C.	---	---	---	---
E-17	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido sulfúrico 3.6% respecto a (1) en atmósfera inerte (N <sub>2</sub> ) a 90°C	X	---	1.55	10.47
E-18	p-fenetidina (1) y acetona (27), catalizador el ácido p-toluensulfónico 18% con respecto a (1), 6 h, a 170°C en reactor cerrado. Se trabaja con dos lotes	---	---	---	---

**TABLA DE RESULTADOS (Continuación).**

REACCION No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-19	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido p-toluensulfónico 8% con respecto a (1), 5 h, a 170°C en reactor cerrado	—	—	36.11	—
E-20	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido sulfanílico 10% con respecto a (1), 5h, a 170°C	√	—	51.77	13.70
E-21	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido sulfanílico 10% con respecto a (1), a 70°C.	X	X	49.57	18.00
E-22	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el ácido sulfanílico 10% con respecto a (1), 20 h, a 110°C.	X	—	6.44	9.32
E-23	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador el tricloruro de aluminio 3% con respecto a (1), a 70°C	X	—	83.62	11.35

**TABLA DE RESULTADOS (Continuación).**

REACCION No.	CONDICIONES	IR	RMN	% CONV.	% REND.
E-24 <sub>0</sub>	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), sin catalizador, esta reacción se llevo a cabo como "blanco", a 70°C	—	—	1 68	—
E-24 <sub>1</sub>	Se adiciona como catalizador el ácido sulfanilico 10% con respecto a (1) y se lleva a 100°C	—	—	85 80	—
E-25	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador la zeolita ZSM-5 10% con respecto a (1), a 70°C.	X	—	5 32	0 96
E-26	p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), catalizador la zeolita Y en forma ácida 10% con respecto a (1), a 80°C.	X	—	12.27	16.93

**Nota:**

√ = Identificación positiva.

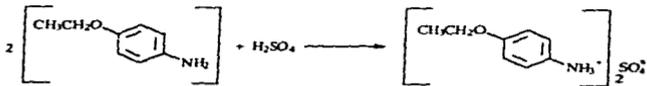
X = Producto contaminado con materia prima.

— = Identificación no efectuada.

Los resultados obtenidos utilizando los diferentes catalizadores fueron los siguientes

**Reacciones utilizando ácido sulfúrico como catalizador.**

Se efectuaron dos reacciones con relaciones molares de p-fenetidina (1) y de óxido de mesitilo (2) 1:2. Las condiciones de reacción en ambos casos fueron a 60° (E-16) y 90°C (E-17), y se utilizaron 8 y 3.6% de catalizador con respecto a (1) respectivamente, durante 20 horas. En el primer caso se observó que el catalizador resultó ser un ácido muy fuerte dando como resultado la formación de la sal (sulfato de p-fenetidina) **esquema 3**. Por esta razón en el segundo caso se disminuyó la cantidad del catalizador, gracias a lo cual en esta ocasión se separaron dos fracciones a través de una destilación fraccionada a presión reducida. Desafortunadamente se obtuvieron rendimientos muy bajos, alrededor del 10%, y en ambas fracciones se detectó la presencia de materia prima.



**ESQUEMA 3**

**Reacciones utilizando ácido p-toluensulfónico como catalizador.**

Con este catalizador se llevaron a cabo el mayor número de experimentos. La reacción se llevó a cabo utilizando dos condiciones de reacción diferentes

a) A presión normal y con temperaturas entre 60° y 120°C durante 20 horas (E-2, E-3, E-4, E-11, E-12, E-13, E-14). Las relaciones molares p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) fue de 1:2 y en algunos casos de 1:4 (E-5), 1:6 (E-6) y 1:8 (E-7). La cantidad de catalizador utilizado fue de 4 y 10% con respecto a (1), obteniéndose un % de conversión de materia prima a producto del orden del 40 a 75%. Los rendimientos obtenidos varían del 15 al 70%. Los métodos de separación también se variaron, observándose que la separación más favorable fue por medio de una destilación fraccionada a presión reducida.

b) A alta presión (reactor cerrado) a 120° (E-10) y a 170°C (E-15, E-15') durante 5 horas, con relaciones molares de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) 1:2. En algunos casos se utilizó acetona (27) como la materia precursora del óxido de mesitilo, en las mismas relaciones molares 1:2 (E-18). La cantidad que se utilizó del catalizador fue del 4 y 8% con respecto a (1), dando una conversión del 36% y observándose rendimientos muy bajos (abajo del 10%). En estos casos se presentaron dificultades para llevar a cabo la separación del producto por medio de una destilación fraccionada a presión reducida.

#### **Reacciones utilizando ácido sulfanílico como catalizador.**

Se llevaron a cabo estos experimentos utilizando relaciones molares de la p-fenetidina (1) y del óxido de mesitilo (2) de 1:2, la cantidad del catalizador fue de 8 y 10% con respecto a (1), a temperaturas de 70° - 100°C durante 20 horas (E-22 y E-24) y a 170°C durante 5 horas (E-20). El % de conversión fue de alrededor del 85 y 57% respectivamente, con rendimientos del 10 y 20%, estos bajos rendimientos se obtuvieron debido a problemas que se presentaron durante la técnica de separación.

#### **Reacciones utilizando tricloruro de aluminio como catalizador.**

En este caso se utilizó como catalizador un ácido de Lewis (E-21). La relación molar de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2), fue de 1:2 a 70°C durante 20 horas a presión normal y con 3% de  $AlCl_3$  con respecto a (1), dando un % de conversión del 83%, y obteniéndose el etoxiquin (3) con un rendimiento del 12%. La separación del producto fue mediante una destilación fraccionada a presión reducida, pero también se presentaron dificultades para lograr la separación del producto.

**Reacciones utilizando sólidos inorgánicos (silicatos) como catalizadores.**

En este caso se utilizaron como catalizadores la zeolita ZSM-5 (E-25) y la zeolita Y (E-26), en ambos casos al 10% con respecto a (1). Las relaciones molares de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) de 1:2 y empleando temperaturas de 70° y 80°C durante 20 horas a presión normal, dando un % de conversión de 5 y 12% respectivamente. La separación se llevó a cabo por medio de una destilación fraccionada a presión reducida, pero se presentaron problemas para lograr la separación del producto.

**Reacciones utilizando una arcilla montmorillonita como catalizador.**

Se utilizó como catalizador el Tonsil en una proporción del 10% con respecto a (1), y empleando relaciones molares de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) de 1:2 a 100°C durante 20 horas a presión normal (E-8), dando un % de conversión del 3%. La separación se llevó a cabo por una destilación tipo "flash" y se obtuvo el etoxiquin (3) con un rendimiento del 4.5%.

**Reacciones utilizando una resina de intercambio catiónico como catalizador.**

En este caso se utilizó la amberlita IR 120 como catalizador en una proporción del 10% con respecto a (1). Las relaciones molares que se utilizaron de p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) fueron de 1:2 a una temperatura de 100°C, durante 20 horas a presión normal (E-9). En este caso se obtuvo un % de conversión del 0.26%, y por esta razón no se procedió a separar y purificar al producto.

### Seguimiento e identificación del producto.

El seguimiento de la reacción se llevo a cabo por Cromatografía en Capa Fina, usando como eluyente, hexano / acetato de etilo en una relación 70/30. El producto, a diferencia de la materia prima, presenta fluorescencia por lo cual se detecto al revelar las cromatoplas con una lampara de UV a 254nm.

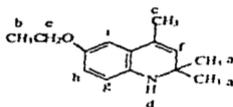
La identificación del producto se hizo por espectroscopia de IR y RMN-<sup>1</sup>H. El % de conversión y el rendimiento se obtuvieron por cromatografía de gases.

### Espectroscopia de IR.

GRUPO FUNCIONAL	BANDA DE ABSORCIÓN (cm <sup>-1</sup> )
N-H	3362
-CH=CH-	3010
-CH <sub>1</sub> y -CH <sub>2</sub> -	2968
anillo aromático	1580 - 1498
-C-O-C-	1256 - 1156
-CH <sub>1</sub> y -CH <sub>2</sub> -	1384
C-N	1360, 1250
sustitucion aromática	866, 804

Véase el espectro 3 del anexo

### Espectroscopia de RMN - <sup>1</sup>H.



PROTON	TIPO DE SEÑAL	DESPLAZAMIENTO (p.p.m.)	INTEGRACION (H)
a	singlete	1.2	6
b	tripleto ( $J = 7\text{Hz}$ )	1.3	3
c	singlete	1.9	3
d	singlete	3.2	1
e	cuadruplete ( $J = 7\text{Hz}$ )	3.9	2
f	singlete	5.3	1
g-h	( $J_{\text{meta}} = 8\text{Hz}$ )	6.3	
h-i	multipleto ( $J_{\text{meta}} = 3\text{Hz}$ )	6.6	3
i-g	( $J_{\text{para}} = 11\text{Hz}$ )	6.7	

Véase el espectro 4 del anexo

### Cromatografía de Gases.

COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCION (min)
óxido de mesitilo	1.4
p-fenetidina	4.9
etoxiquin	10.4

Véase los cromatogramas 2 y 5 del anexo

## **6. PARTE EXPERIMENTAL**

### **DATOS GENERALES**

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT IR 1600, empleando la técnica de película

Los espectros de resonancia magnética nuclear protonica ( $^1\text{H}$ ) se obtuvieron en un espectrofotómetro Varian EM-390, utilizando cloroformo como disolvente, agua deuterada como intercambiador de protones y tetrametilsilano como referencia interna

Los cromatogramas se obtuvieron en un cromatografo de gases Hewlett Packard 5890 Ser II, columna DB-5 de 30m X 0.25mm DI X 0.25 $\mu\text{m}$  de espesor de película, utilizando un detector de ionización de flama y acetona como disolvente

Las materias primas p-fenetidina (1) y óxido de mesitilo (2) fueron previamente purificadas mediante destilación simple a presión reducida y por destilación simple a presión atmosférica respectivamente.

## OBTENCIÓN DEL ETONIQUIN

### 6.1. Metodología de síntesis a presión normal.

**Método General** Se calienta una mezcla de p-fenetidina (1) (5g, 36 mmol ) con un catalizador ácido y se agita hasta llegar a 100 °C. Una vez que se llega a esta temperatura, se adiciona poco a poco óxido de mesitilo (2) (8 ml, 72 mmol ) en una relación molar de 1:2. Algunos experimentos se realizaron con relación molar 1:4, 1:6 y 1:8. Al término de la adición se continúa la agitación y el calentamiento a 100°C, durante 20 horas con calentamiento a reflujo. Se filtra en caliente la mezcla de reacción y se procede a separar el producto por medio de una destilación fraccionada a presión reducida (50 a 60 mmHg). Se obtuvieron 5g de producto lo cual representa el 64% de rendimiento (E-4).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3362, 3010, 2968, 1580 - 1498, 1256 - 1156, 1384, 1360, 1250, 866, 804

**RMN-<sup>1</sup>H (p.p.m.):** 1.2 (s, 6H), 1.3 (t, 3H), 1.9 (s, 3H), 3.2 (s, 1H), 3.9 (c, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.2 a 6.7 (m, 3H).

**C.G. (min):** 1.4, 4.9, 10.4.

Los catalizadores ácidos utilizados por este método fueron:

CATALIZADOR	% (EN PESO) RESPECTO A p-fenetidina (1)
Acido sulfúrico	8 y 3.6
Acido p-toluensulfónico	4 y 10
Acido sulfanílico	8 y 10
Tricloruro de aluminio	3
Tonsil (arcilla montmorillonita)	10
Amberlita (resina sulfonada)	10
Zeolita ZSM-5	10
Zeolita Y	10

**Tratamiento previo de los catalizadores utilizados.**

En el caso del ácido p-toluensulfónico y el ácido sulfónico el tratamiento que se les dio fue el de colocarlos en la estufa a 100°C y a 120°C respectivamente para tenerlos en forma activada (forma anhidra)

En el caso del tricloruro de aluminio, se purificó a través de sublimación

Para el caso de la zeolita ZSM-5 se activó colocándola en la mufla a 350°C, durante 4 horas y después en la estufa a 120°C

Para la zeolita Y, se realizó un intercambio iónico para tenerla en su forma ácida, utilizándose una disolución de  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (1M) y agitando durante 1 hora a temperatura ambiente en una relación de 1g / 10 ml para después filtrar y lavar. Este proceso se repitió 3 veces. Después se dejó secar a 120°C en la estufa y finalmente se colocó en la mufla a 350°C, durante 4 horas y después en la estufa a 120°C

**La separación del producto se realizó por los siguientes métodos:**

- a) Cromatografía en columna tipo flash con corriente de  $\text{N}_2$
- b) Destilación tipo flash
- c) Destilación por arrastre de vapor
- d) Destilación fraccionada a presión reducida (50 a 60 mmHg)
- e) Destilación simple a presión reducida (50 a 60 mmHg)

La mejor separación se logró con la destilación fraccionada a presión reducida, utilizando trampas para vacío

## **6.2. Metodología de síntesis en condiciones a presión (reactor cerrado).**

En las mismas proporciones molares 1:2 de p-fenetidina (1), óxido de mesitilo (2) o acetona (27) en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador (10% con respecto a (1)), la reacción se llevó a cabo a una temperatura de 170°C durante 5 horas en un reactor de teflón dentro de una cámara de acero inoxidable.

Se utilizaron tres diferentes métodos para la separación del producto:

- a) Extracción ácido-base usando ácido acético y cloruro de metileno
- b) Destilación fraccionada a presión reducida (50 a 60 mmHg)
- c) Cromatografía en columna tipo flash usando corriente de N<sub>2</sub>

### **Seguimiento e identificación del producto.**

El seguimiento de la reacción se hizo por CCF, el Rf del producto fue de 0.83 y el Rf de la p-fenetidina (1) de 0.5 (se utilizó hexano / acetato de etilo en relación 70 : 30 como eluyente), el Rf del óxido de mesitilo no se observa, debido a que se eluye junto con el disolvente. El producto, a diferencia de la materia prima, presenta fluorescencia, lo cual se detectó al revelar las cromatoplasmas con una lámpara de UV a 254nm.

## 7. ASPECTOS ECONOMICOS.

De acuerdo con datos económicos de comercio exterior en México, desde 1993 hasta 1995, se observa una tendencia constante de importación para el etoiquin (3) del orden de \$210,000<sup>000</sup> U.S.D En 1995 se observaron los siguientes datos de importación de p-fenetidina (1), como de etoiquin (3) tanto de la cantidad importada, así como su valor

Producto	Cantidad (Kg.)	Valor (en miles de pesos)
p-fenetidina	188,080	4,995
etoiquin	50,130	1,516

El precio por kilo de la p-fenetidina (1) es de \$ 26 55 y del etoiquin (3) es de \$ 30 24. Lo que no es favorable para la síntesis del etoiquin Esta situación es común en algunos productos intermedios para proteger la competencia en el mercado internacional

El estudio de esta síntesis es parte de un proyecto más amplio, en el cual se contempla la obtención de diferentes intermediarios de uso común con interés comercial, en donde el objetivo ha sido aumentar el rendimiento en los primeros pasos de la síntesis y lograr la integración completa del proceso, esperando aumentar la disponibilidad de productos nacionales y así tener una alternativa para la obtención de productos de alto valor agregado

Desafortunadamente la situación económica por la que atraviesa el país desfavorece la posibilidad de continuar con un escalamiento del proceso, debido al alto costo de la materia prima comparado con el precio de producto final, a pesar de que los rendimientos obtenidos son aceptables dentro de los descritos en la literatura y en condiciones de reacción más suaves.

## 8. CONCLUSIONES.

- La síntesis con mayor rendimiento desde el punto de vista de % de conversión de materia prima a producto fue en las siguientes condiciones p-fenetidina (1), óxido de mesitilo (2) con relaciones molares 1:2 en presencia de ácido sulfámico al 10% con respecto a (1) a 100°C a presión atmosférica durante 20 horas, obteniéndose el 86% de conversión
- Un factor importante es la adición del óxido de mesitilo ó acetona la cual debe de ser en fase vapor para incrementar los rendimientos. Esto está limitado por la disponibilidad del equipo para efectuarlo en el laboratorio bajo estas condiciones
- Se deben adecuar las condiciones para trabajar la reacción en fase vapor para tratar de igualar las condiciones que se describen en la literatura, y así poder tener mejores rendimientos
- El método de purificación que dio los mejores resultados, fue por medio de destilación fraccionada a presión reducida (50 a 60 mmHg), obteniéndose el 64% de rendimiento
- El uso de trampas de vacío en la destilación fraccionada a presión reducida favoreció la recuperación del producto
- Para conservar el producto obtenido fue necesario mantenerlo bajo una atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), en recipientes ámbar y a 10°C
- Se debe seguir el estudio sistemático de las principales variables independientes de la reacción, así como de la separación del producto, para tratar de lograr mejores resultados en la obtención del etoxiquin (3) siempre y cuando haya un interés comercial que lo soporte

## 9. BIBLIOGRAFIA.

- <sup>1</sup> Raymond E Kirk, Donald E Othmer *Enciclopedia de Tecnología Química*. Vol 2 UTEHA México (1961) pp 597, 598, 606, 607, 609, 613
- <sup>2</sup> Raymond E Kirk, Donald E Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol 3 John Wiley & Sons USA (1978) pp 128, 139,140
- <sup>3</sup> Raymond E Kirk, Donald E Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol 3 John Wiley & Sons USA (1992) pp 424 -426, 429 - 431
- <sup>4</sup> Thomas E Furia *Handbook of Food Additives*. CRC PRESS USA (1975). pp 196, 197
- <sup>5</sup> Garrido F Ma de la Luz. *Importancia de los Antioxidantes en la Industria Alimenticia*. Trabajo Monográfico de Actualización UNAM (1990) pp 10-14
- <sup>6</sup> Martindale *The Extra Pharmacopoeia*. Twenty-seventh Edition The Pharmaceutical Press London (1977) pp 780, 1279
- <sup>7</sup> Lewis, Richard J *Food Additives Handbook*. Van Nostrand Reinhold New York (1989). pp 382.
- <sup>8</sup> *Code Federal Regulations*. 21 Food and Drugs Parts 100 to 199 Revised as of April 1, 1977. Chapter I Food and Drugs Administration, Department of Health Education, and Welfare pp 361.
- <sup>9</sup> *Code Federal Regulations*. 21 Food and Drugs Parts 500 to 599 Revised as of April 1, 1977. Chapter I Food and Drugs Administration, Department of Health Education, and Welfare pp 476-477
- <sup>10</sup> Dezzo, Ambrus et al *1,2-Dihydroquinolines derivatives*. Hung 152,568 1966. (CA 64.11183g)

- <sup>11</sup> Taranenko, A S et al *Synthesis of 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline*. *Sin Issled Eff Stabil Polim Mater*, Voronezh 1964. 180-4 (CA 67 2988k)
- <sup>12</sup> Dieter, Wittstock et al *Preparation of 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline and apparatus therefore*. *Ger (East)* 55,659 1967. (CA 68 87203u)
- <sup>13</sup> Ambrus, Dezso et al *2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinoline*. *Hung* 157, 370 1970 (CA 73 45371v)
- <sup>14</sup> Povarov, L S et al *2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinolines*. *Ger Offen* 1,932,022 1971. (CA 74 76340j)
- <sup>15</sup> Mikhailov, B M et al *6-Alkoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolines*. *U S S R* 287,943. 1970. (CA 74 125472q)
- <sup>16</sup> Ghimpu, Petre et al *2,2,4-Trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline*. *Rom* 51715 1971. (CA 74 141570a)
- <sup>17</sup> Monter Sarabia, Concepción *2,2,4-Trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline*. *Span*. 369,261 1971. (CA 76 3714r)
- <sup>18</sup> Gono, Tsuneo et al *Quinoline derivatives*. *Japan* 71 36,625 1971. (CA 76 14363b)
- <sup>19</sup> Povarov, L S et al *Substituted 1,2-dihydroquinolines*. *Brit* 1,256,725 1971. (CA 76 72420d)
- <sup>20</sup> Monroy, Heliodoro *1,2-Dihydroquinolines*. *S African* 71 02,702 1971. (CA 77 88336n)
- <sup>21</sup> Ambrus, Dezso et al *2,2,4-Trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline*. *Hung Teljes* 4296 1972. (CA 77 75141v)
- <sup>22</sup> Sawatari, Kenichi et al *Ethoxyquin*. *Japan* 73 12,744 1973. (CA 79 31928u)
- <sup>23</sup> Fujirana, Kunihiko et al *6-Ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline*. *Japan Kokai* 73 49,774 1973. (CA 79 105097w)

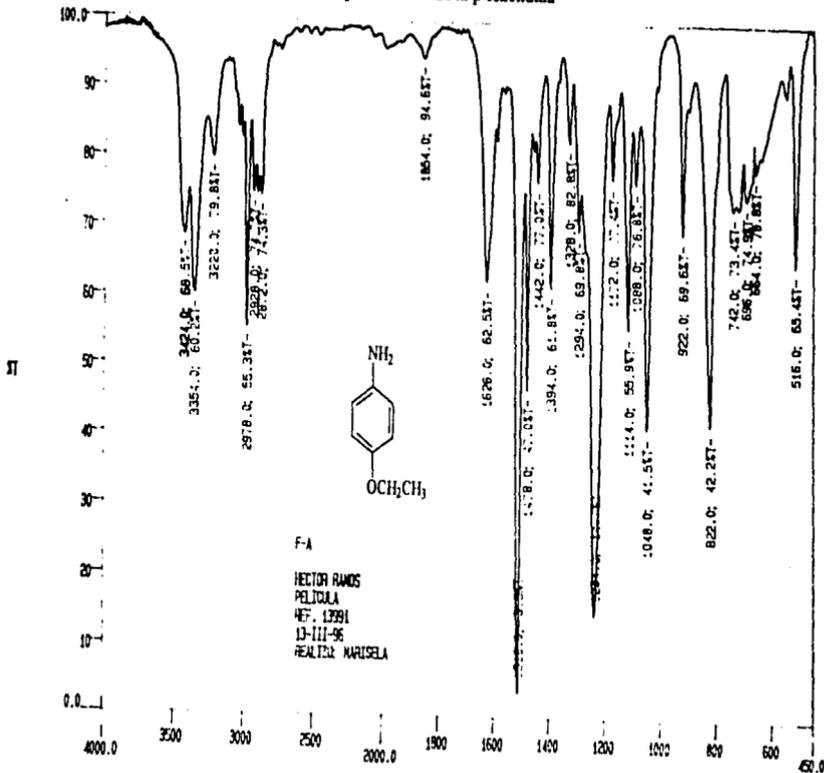
- <sup>24</sup> Monroy, Heliodoro *Apparatus and method for manufacturing 1,2-dihydroquinolines*. Fr Demande 2,183,194 1974. (CA 80 120800j)
- <sup>25</sup> Monroy, Heliodoro *Apparatus for the production of 1,2-dihydroquinolines*. Fr Demade 2,183,194 1974. (CA 81 135928x)
- <sup>26</sup> Inome, Hiroshige et al *6(or 8)-Alkoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline*. Japan Kokai 74 35,308 1974. (CA 81 135993u)
- <sup>27</sup> Ventura Ferrero, Jose Maria *Secondary amines from primary amines by condensation with aldehyde, ketones or phenols*. Span 389,908 1973. (CA 82 31270k)
- <sup>28</sup> Monroy, Heliodoro *Apparatus for the manufacture of 1,2-dihydroquinolines*. Can 944,135 1974. (CA 82 43196d)
- <sup>29</sup> Takimoto, Kooji *2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinolines*. Japan Kokai 77,116,478 1977. (CA 88 105165c)
- <sup>30</sup> Villarodona Trias, Antonio *2,2,4-Trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline*. Span 454,336 1977. (CA 89 59837u)
- <sup>31</sup> Vitau, Marin et al *1,2-Dihydroquinolines derivatives*. Rom 64,834 1978. (CA 92 2394h)
- <sup>32</sup> Paneulescu, Petre et al *2,2,4-Trimethyl-6-ethoxy-1,2-dihydroquinoline*. Rom 65,302 1978. (CA 92 76315b)
- <sup>33</sup> Grzywa, Edward et al *6-Substituted 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinolines*. Pol. pl 114.622 1982. (CA 98 89192h)
- <sup>34</sup> Evans, David Lane et al *Liquid hydroquinoline-type antioxidants*. Eur. Pat Appl. EP 147,378. 1985. (CA 103 161671e)

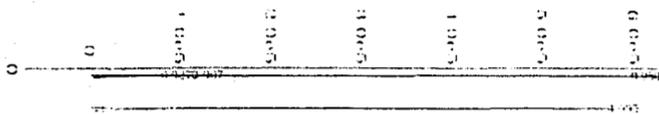
- <sup>34</sup> Evans, David Lane et al *Liquid hydroquinoline-type antioxidants*. Eur. Pat. Appl. EP 147,378 1985. (CA 103 161671e)
- <sup>35</sup> Vaidanich, V.G et al *Recirculating technological system for production of technical-grade-6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline*. Izv. Vyssh Uchebn Zaved, Khim khim, Tekhnol 1989. 32(1), 104-6 (Russ) (CA 112 57407g)
- <sup>36</sup> De Koning, A J et al *Synthesis of several ethoxiquin analogs and their evaluation as antioxidants in fish oil*. Fatt Wiss Technol (1991), 93(10), 378-22 (CA 116 57680q)
- <sup>37</sup> Li, Hougen *Preparation of santoquin*. Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuominguhu CN 1,068,818 1993. (CA 119 117143r)

## **10. ANEXO.**

- 1.- Espectro de IR de la p-fenetidina**
- 2.- Cromatograma de la p-fenetidina**
- 3.- Espectro de IR del etoxiquin**
- 4.- Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del etoxiquin.**
- 5.- Cromatograma del etoxiquin**

# 1.-Espectro de IR de la p-fenetidina





5-

-----  
 Area Percent Report  
 -----

File Name : C:\NPCHEM\1\DATA\E0000004.D  
 Operator : ELBA Page Number : 1  
 Instrument : ANALYZER1 Vial Number : 1  
 Sample Name : Materia prima Injection Number :  
 Run Time Bar Code : Sequence Line :  
 Acquired on : 16 Apr 96 12:57 PM Instrument Method: CINAM.MTH  
 Report Created on: 17 Apr 96 10:08 AM Analysis Method : CINAM.MTH

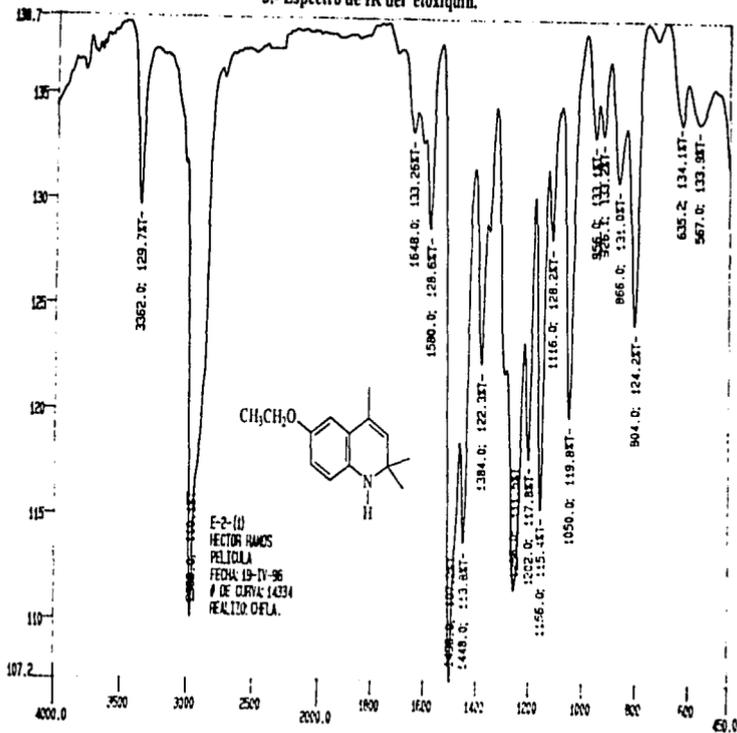
Sig. 1 in C:\NPCHEM\1\DATA\E0000004.D

PK#	Ret Time	Area	Height	Type	Width	Area %
1	0.907	39439	110420	BV	0.015	0.2987
2	0.927	56158	40148	VV	0.012	0.1687
3	0.950	3.00537E+007	2.6543E+007	VB	0.030	90.2723
4	4.995	3082971	588308	BB	0.092	9.2603

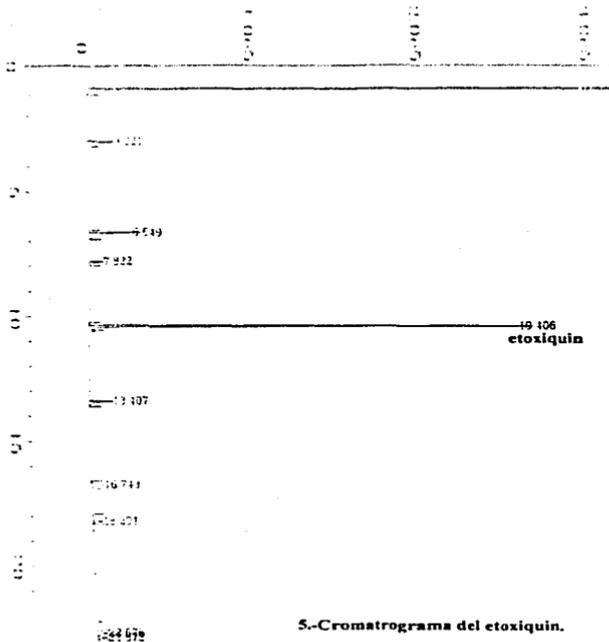
Total area = 3.32922E+007

-----  
 2.-Cromatograma de la p-fenetidina.  
 -----

### 3.- Espectro de IR del etoquin.







5.-Cromatograma del etoxiquin.