

2ij: 23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**EVALUACION DE LA SINTESIS DE
o-HIDROXI-ANISOL**

T E S I S

Que para obtener el Título de

QUIMICO

P r e s e n t a

JOSE ALFREDO VAZQUEZ MARTINEZ

México, D. F. 1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES
 - 2.1 HIDROXILACIÓN EN SISTEMAS AROMATICOS
 - 2.2 PREPARACIÓN DE FENOLES A PARTIR DE SALES DE DIAZONIO.
 - 2.3 METILACIÓN SELECTIVA DE CATECOL.
 - 2.4 OBTENCIÓN DE FUENTES NATURALES.
3. DISCUSION Y RESULTADOS
 - 3.1 SELECCIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS. DESARROLLO EXPERIMENTAL.
 - 3.2 ESTUDIO ECONÓMICO PREELIMINAR
4. PARTE EXPERIMENTAL
5. CONCLUSIONES
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. INTRODUCCION

El presente trabajo forma parte de una serie de -- proyectos sobre adaptación y desarrollo de tecnología que se están llevando a cabo en la Facultad de Química de la UNAM como una consecuencia directa de la crisis económica por la que actualmente atravieza el país.

El o-hidroxianisol ⁽¹⁾ es utilizado principalmente -- en la industria farmacéutica, en donde se usa como mate-- ria prima en la síntesis de algunos fármacos ampliamente utilizados tales como: eter gilcérico de guayacol, sali-- cilato de guayacol, carbonato de guayacol, metocarbamol, etc. ⁽²⁾, en la industria de los polímeros donde se uti-- liza como inhibidor y antioxidante en procesos de polime-- rización, y en la industria de los saborizantes para pro-- ducir Vainillina y Eugenol.

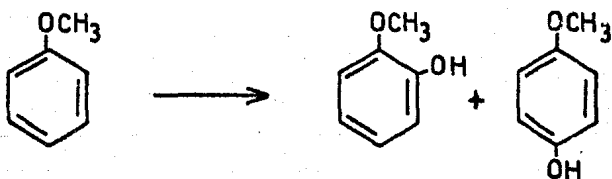
En la actualidad, la mayor parte del o-hidroxiani-- sol que se consume en el mundo es de origen natural ⁽³⁾, siendo Francia uno de los principales países productores. En México, a pesar de que existe la fuente (GUAYACUM SANC-- TUM) de la cual se obtiene esta sustancia, su explotación solo se puede pensar a largo plazo debido a una serie de problemas de tipo jurídico y planificar un cultivo racional consumiría algunos años, por lo que es necesario eva-- luar las posibilidades de producir sintéticamente el -- o-hidroxianisol como una alternativa de corto plazo para México.

Se discute en este trabajo la ruta más factible es-- cogida de las informadas con potencial de aplicación in-- dustrial en nuestro país.

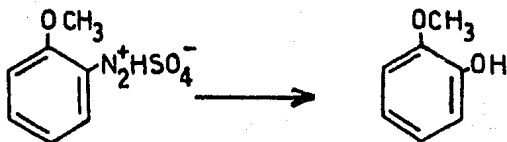
2. ANTECEDENTES

Para la síntesis de o-hidroxianisol, se han informado un gran número de métodos, los cuales consisten, - fundamentalmente, en tres tipos de reacciones:

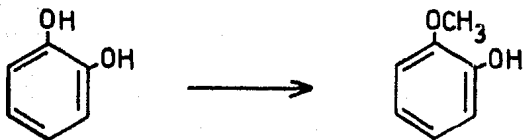
A) Hidroxilación de anisol.



B) Hidrólisis de la sal de diazonio de la o-anisidina.

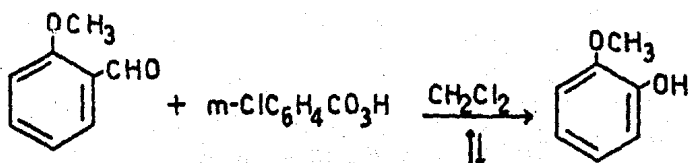


C) Metilación selectiva de catecol.



D) Obtención de fuentes naturales.

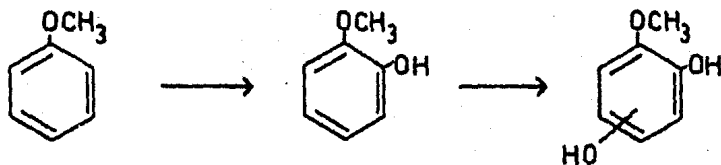
Aunque se han informado otros métodos para la preparación de metoxifenoles a partir de metoxibenzaldehídos⁽⁴⁾, estos no serán abordados por estar fuera de los objetivos de este trabajo.



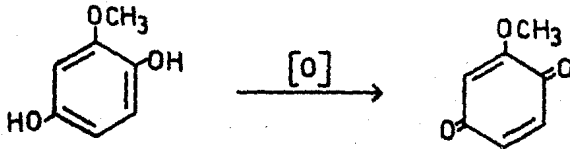
2.1 HIDROXILACIÓN EN SISTEMAS AROMÁTICOS

En sus reacciones típicas, el anillo aromático sirve como fuente de electrones⁽⁵⁾, y los compuestos con los que reacciona son deficientes en electrones, es decir, son electrófilos.

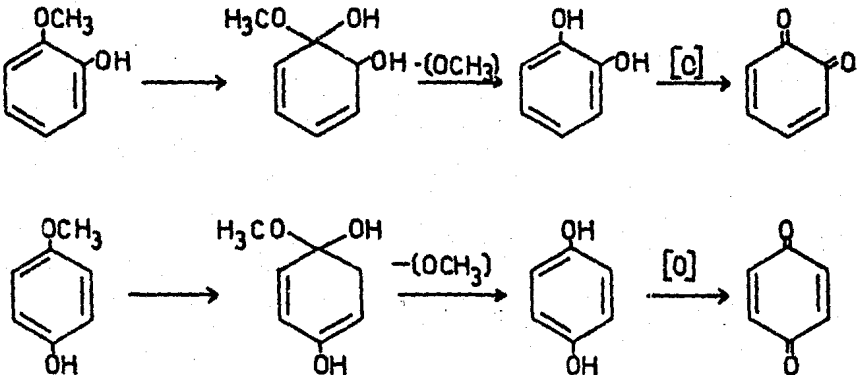
Existen muy pocos informes sobre la hidroxilación directa de núcleos aromáticos por un proceso electrofílico. En general, se obtienen resultados muy pobres, en parte debido a que la introducción de un grupo "-OH" activa el anillo para un ataque posterior conduciéndolo así, a la formación de anillos polihidroxilados:



Es común, también, la formación de quinonas en el proceso⁽⁶⁾, debido a la oxidación de las partes fenólicas de los productos formados:



No se descarta la posibilidad de ataque en posiciones ya sustituidas con la eliminación de grupo $-OCH_3$, lo cual explicaría con mayor facilidad la formación de quinonas⁽⁷⁾; sobre todo para el isómero para:



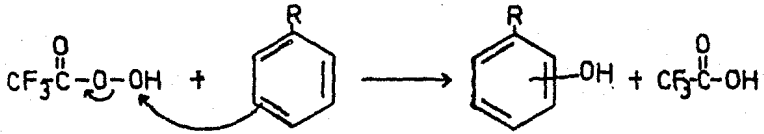
La hidroxilación en anillos aromáticos se ha informado que procede en dos formas⁽⁸⁾:

- a) Por entidades electrofílicas como "OH⁺" y
- b) Por radicales libres como "HO." y "HOO."

a) Hidroxilación por entidades electrofílicas.

En 1964, Davidson y Norman⁽⁹⁾ informaron que era

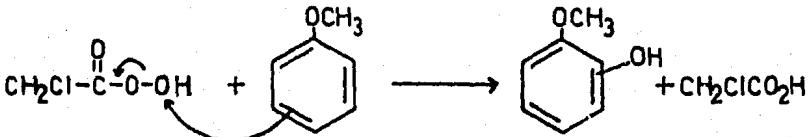
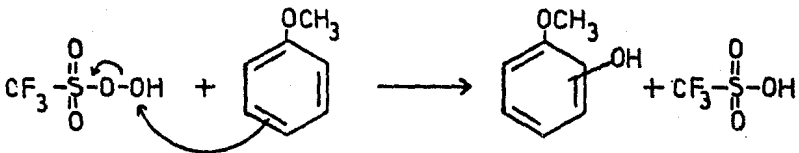
posible hidroxilar compuestos aromáticos con ácido trifluoroperoxiacético (un peroxiácido) en donde el ataque ocurre por medio de la especie electrofílica "OH⁺" como se indica a continuación⁽¹⁰⁾:



(R= Me, OMe, etc.)

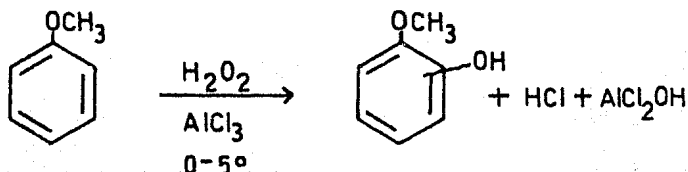
El producto consiste en una mezcla isomérica de compuestos aromáticos polihidroxilados.

Cuando el peroxiácido es ácido peroxicloroacético y el compuesto aromático es anisol, se obtiene 57% de hidroxianisoles (80:20, o:p)⁽¹¹⁾. También se ha informado de la hidroxilación de anisol con peróxido de hidrogeno en $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, conteniendo una pequeña cantidad de H_3PO_4 , obteniéndose mezclas de o- y p-hidroxianisoles⁽¹²⁾



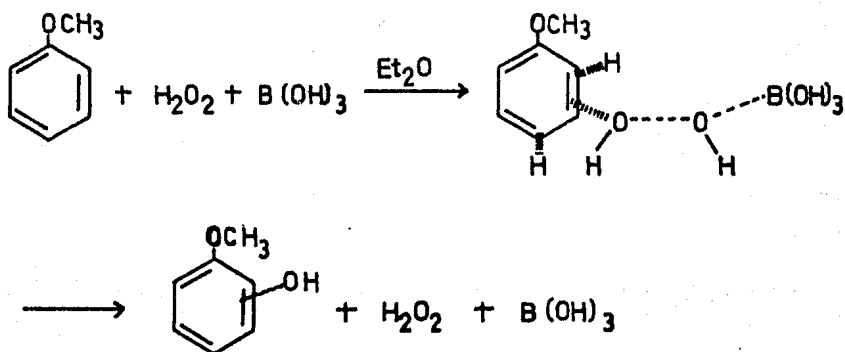
La hidroxilación de aromáticos se lleva a cabo, - también, con H_2O_2 en presencia de ácidos de Lewis tales como BF_3 ó $AlCl_3$ (13).

En 1971, Kurz informó la hidroxilación de anisol con $H_2O_2-AlCl_3$, obteniendo un rendimiento de 70% de la mezcla de isómeros (14):



Cuando la misma reacción se llevo a cabo en presencia de urea a -20° , se obtuvo un rendimiento de 85% de o- y p-hidroxianisoles (2:1) (15).

Más adelante, en 1978, Ogata informó de la hidroxilación de anisol con H_3BO_3 , HBO_2 y B_2O_3 obteniendo rendimientos de 54.6% (56:44. o:p), 35.7% (51:49, o:p) y 84.5% (55:45, o:p) respectivamente (13).

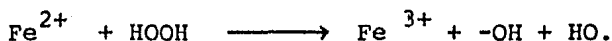


La hidroxilación en compuestos aromáticos se puede llevar a cabo, también, con H_2O_2 en altos rendimientos - en medios superácidos a baja temperatura (16).

El anisol fue hidroxilado con H_2O_2 al 30% en presencia de $HF/Me-C_6H_4SO_3H$ a 20° ⁽¹⁷⁾. Cuando el sistema fue H_2SO_4 98%, H_3PO_4 90% y H_2O_2 95-6% a 45° , se obtuvo un rendimiento de 46.7% de o-hidroxianisol ⁽¹⁸⁾.

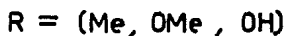
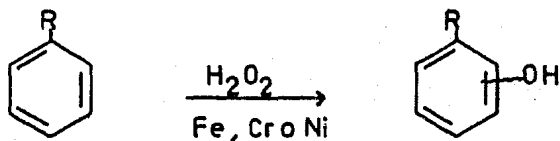
b) Hidroxilación por radicales libres

En 1957 ⁽⁷⁾ se conocía que el reactivo de Fenton - generaba radicales hidroxilo por la reacción:



los cuales atacan facilmente los nucleos aromáticos. Debido a que los fenoles mismos sufren posteriores sustituciones, la hidroxilación usualmente dá mezclas.

También es posible llevar a cabo la hidroxilación con H_2O_2 en presencia de otros metales tales como Fe, Cr y Ni obteniéndose una mezcla isomérica del compuesto aromático hidroxilado ⁽¹⁹⁾.



Cuando la hidroxilación se lleva a cabo con compuestos de Fe^{3+} tales como $Fe(ClO_4)_3$, $Fe(NO_3)_3$, $FeCl_3$ 6 $Fe(acac)_3$ (acac= acetiacetona) se obtienen rendimientos moderados ⁽²⁰⁾ y se piensa que la reacción involucra la especie "HO." ⁽²¹⁾. En presencia de Cu^{2+} , se piensa que la hidroxilación involucra el radical "HOO." ⁽²²⁾.

Para el caso particular del anisol, es posible llevar a cabo la hidroxilación sobre zeolitas sintéticas que contengan metales de transición ⁽²³⁾. Opcionalmente, la - hidroxilación puede realizarse en presencia de un solven-

te como tolueno, para incrementar la solubilidad del H_2O_2 -anisol⁽²⁴⁾.

Se ha hidroxilado compuestos aromáticos tratándolos con H_2O_2 bajo presión en presencia de un catalizador formado por una solución alcalina que contiene NaCN ó KCN⁽²⁵⁾.

El o-hidroxianisol fue preparado por oxidación de anisol con peróxido de 4-metil-2-pentanona y $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ⁽²⁶⁾.

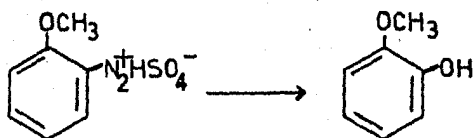
De igual manera, se ha informado la hidroxilación de anisol con H_2O_2 - H_2O en presencia de un sulfonato ó carboxilato de metálfталocianina⁽²⁷⁾.

Recientemente, Tezuka⁽²⁸⁾ informó que la fotodescomposición de α -azohidroperóxido, en un medio orgánico anhidro, generaba el radical "OH⁺". Cuando se utilizó anisol como sustrato, se obtuvo un rendimiento de 32% de la mezcla de o- y p-hidroxianisoles.

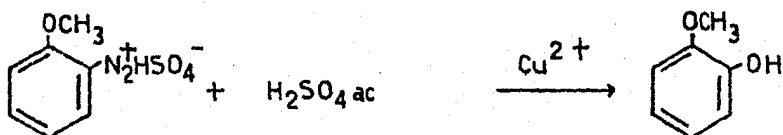
Finalmente, Matsuura y Omura⁽²⁹⁾ informaron que la fotólisis de H_2O_2 diluído, dá radicales hidroxilo, los cuales hidroxilan compuestos aromáticos como anisol.

2.2 PREPARACIÓN DE FENOLES A PARTIR DE SALES DE DIAZONIO.

Es ampliamente conocido que el grupo $-\text{N}_2^+$ de la anisidina puede ser reemplazado por un número de grupos (-CN, -Cl, Br, -OH, etc.)⁽⁶⁾. La mayoría de las reacciones son sustituciones nucleofílicas, pero algunas son reacciones por radicales libres como la reacción que se estudia en este trabajo.



En general, los fenoles pueden ser preparados calentando la sal de diazonio correspondiente con ácido sulfúrico acuoso. También pueden ser preparados en presencia de sales de cobre⁽⁶⁾.



Cuando el sulfato de o-metoxifenildiazonio es hidrolizado en solución ácida, se obtienen rendimientos muy bajos. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de sales de cobre(II)⁽⁴⁴⁾, se obtienen rendimientos más altos. Cuando la sal es sulfato de cobre, se obtienen rendimientos de más de 50%⁽⁴⁵⁾.

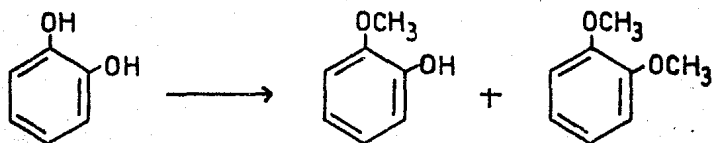
Se han realizado algunas modificaciones al proceso y cuando la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un solvente tal como tolueno, el rendimiento se eleva al 80%⁽⁴⁶⁾. Cuando el proceso de hidrólisis y extracción del producto es continuo, pueden obtenerse rendimientos de más de 90% de producto⁽⁴⁷⁾.

También se ha informado⁽⁴⁸⁾ que cuando se utiliza vapor en vez de agua, para la dil. del diazo compuesto resultante de la transformación de la o-anisidina en la sal de diazonio correspondiente (16-20°) se reduce el tiem-

po de reacción y el consumo de CuSO_4 .

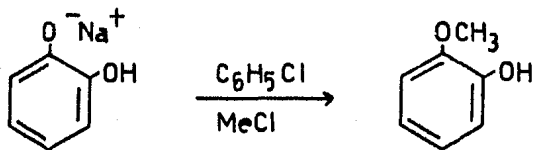
2.3 METILACIÓN SELECTIVA DE CATECOL

Bajo condiciones adecuadas, es posible llevar a cabo la metilación selectiva de catecol, conduciendolo así, a la formación de o-hidroxianisol con una producción pequeña de veratrol.

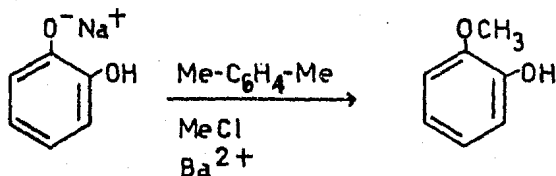


La forma más sencilla de hacerlo, es utilizando $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ como agente metilante en medio básico, obteniéndose rendimientos de más de 70% (30). Se ha observado que la utilización de solventes orgánicos aumenta considerablemente el rendimiento del producto mono-metilado (31)

Algunas modificaciones a este método, consisten en la utilización de MeCl como agente metilante. Así, el o-hidroxianisol se preparó con la sal de sodio del catecol disuelta en $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ y tratada con MeCl , dando 75% de rendimiento (32) (33).

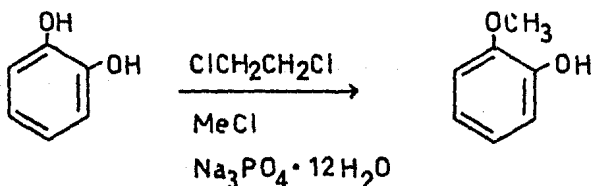


Esta reacción se puede llevar a cabo, también, en presencia de Ba^{2+} y utilizando xileno como disolvente ⁽³⁴⁾



Se han informado rendimientos de más de 90% de la metilación de catecol ^{(35) (36) (37)} cuando esta se lleva a cabo con MeCl utilizando xileno como disolvente y agregando NaOH, Na_2CO_3 y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.

La metilación selectiva de catecol con MeCl en presencia de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ da 92% de o-hidroxianisol con una conversión de 87.6% ⁽³⁸⁾.



El MeI puede ser utilizado en lugar de MeCl y los rendimientos de o-hidroxianisol también son altos ⁽³⁹⁾.

Otra modificación importante es la utilización de MeOH como agente metilante, obteniéndose rendimientos de aproximadamente 90% con casi 50% de conversión ^{(40) (41) (42) (43)}.

2.4 OBTENCIÓN DE FUENTES NATURALES.

La obtención a partir de fuentes naturales ha sido informada en la literatura, pero por las razones expuestas solo se mencionarán las síntesis.

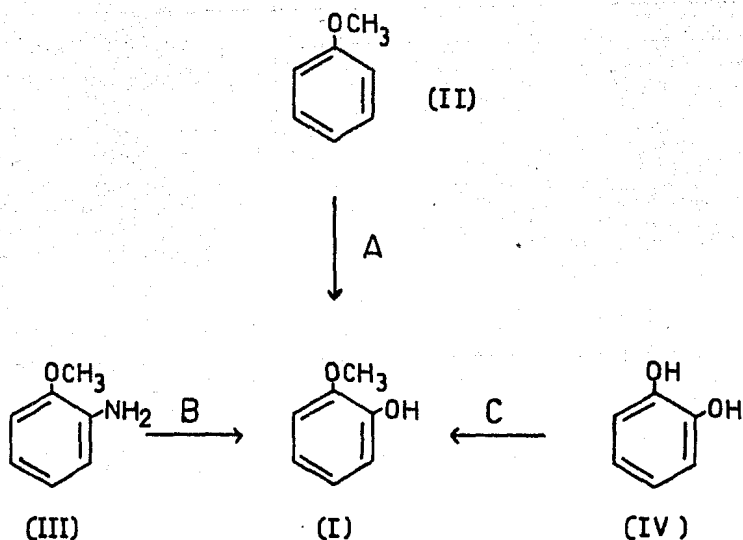
El o-hidroxianisol fue separado por tratamiento alcalino en varios pasos de los aceites resinosos sedimentados del Ashinsk Wood⁽⁴⁹⁾.

También se ha informado la obtención de o-hidroxianisol por diferentes tratamientos sobre lignina^{(50) (51) (52) y (53)}.

3. DISCUSION Y RESULTADOS

3.1 SELECCIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

En base a la información obtenida de la literatura pueden plantearse tres rutas generales para la síntesis de o-hidroxianisol (I)

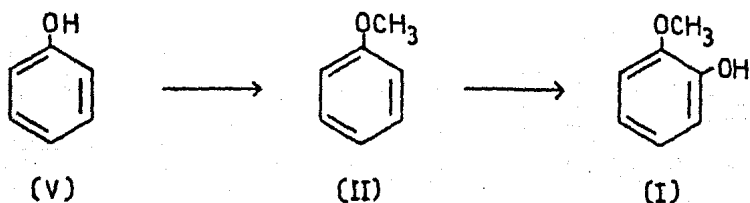


De las tres rutas sintéticas anteriores, la ruta C se descarta debido al alto costo del equipo, y a que parte del catecol (IV) que se produce, se obtiene a partir de o-hidroxianisol (I) que es extraído fácilmente de fuentes naturales como se señala anteriormente⁽³⁾.

RUTA A

Utiliza como materia prima anisol(II), el cual puede ser preparado a partir de fenol(V), que es un producto de facil acceso y disponibilidad en el mercado nacional, y de sulfato de dimetilo⁽⁵⁴⁾. También se puede utilizar MeOH y MeCl como agentes metilantes.

La secuencia completa de reacciones, hasta la obtención de o-hidroxianisol(I), sería la siguiente:



Tomando en cuenta la disponibilidad de la materia prima y el equipo utilizado, se seleccionaron y se ensaron 4 reacciones de hidroxilación.

a) Hidroxilación con $\text{H}_2\text{O}_2\text{-H}_3\text{BO}_3$ ⁽¹³⁾

Se ha informado que la hidroxilación de anisol(II) ocurre con $\text{H}_2\text{O}_2\text{-H}_3\text{BO}_3$ a 100° utilizando eter como disolvente. Podría pensarse que la reacción es efectuada por la especie "OH+" generada por la coordinación del H_2O_2 con el ácido bórico. El complejo así formado adquiere fuerte electrofilicidad.

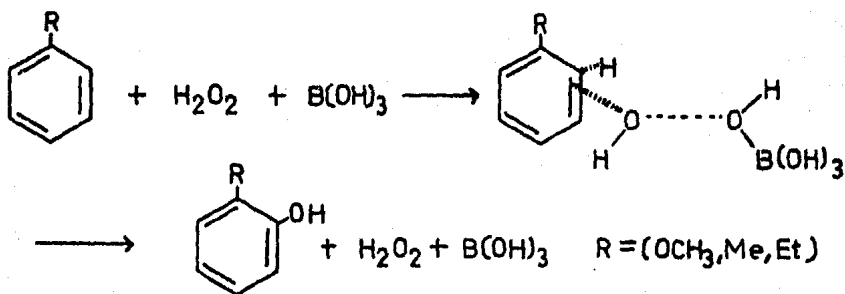


Tabla 1

a) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - H_3PO_4 .

Exp.	H_2O_2	H_3BO_3	T °C	tiempo	% Rend.
1	6 mmol 30% conc.	15 mmol	100°	1h	17.93
2	6 mmol 70% conc.	15 mmol	100°	1h	20.96
3	6 mmol 30 % conc.	15 mmol	100°	1h	18.52
4	6 mmol 70% conc.	15 mmol	100°	1h	18.98

La reacción se efectúa de la misma forma cuando el ataque es en la posición "para" respecto a R.

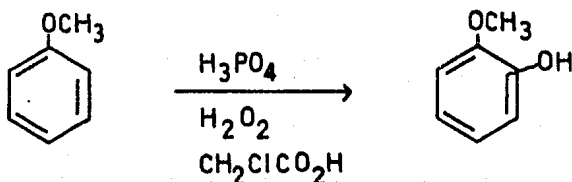
Se llevaron a cabo algunas modificaciones al método informado las cuales fueron: Uso de H_2O_2 al 30 y al 70% y tiempos de reacción de 1 y 2h no encontrándose diferencias en cuanto al rendimiento de la reacción. Tabla 1.

El producto de reacción consiste principalmente en una mezcla de hidroxianisoles, productos de oxidación y anisol sin reaccionar el cual se recupera.

b) Hidroxilación con H_2O_2 - CH_2ClCO_2H .

La hidroxilación de anisol con H_2O_2 - ácido monocloroacético, se llevó a cabo en la forma indicada con tres modificaciones importantes: uso de H_2O_2 al 30 y al 70% de concentración y utilización de H_3PO_4 concentrado, H_2O_2 y CH_2ClCO_2H en una relación 2:1 respecto a las cantidades informadas. Los rendimientos del isómero orto fueron de 9.9, 16.40 y 14.29% con una conversión de 46.24, 50.22 y 56.20% respectivamente.

Reacción:



c) Hidroxilación con H_2O_2 - CF_3CO_2H (10)

Esta reacción se efectuó como una modificación a la anterior, aunque ya se había informado de la posibilidad

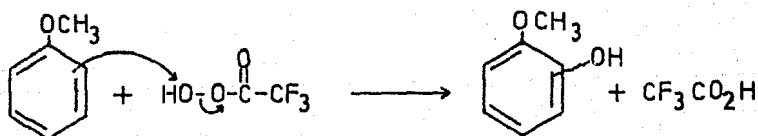
Tabla 2.

b) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$

Exp.	H_2O_2	$\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$	H_3PO_4	T °C	tiempo	% Rend.
1	0.1 mol 30%conc	0.1 mol	1 g	70°	4h	9.90
2	0.1 mol 70% conc	0.1 mol	1 g	70°	4h	16.40
3	0.1 mol 70% conc	0.1 mol	1 g	70°	4h	14.29

de hidroxilar compuestos aromáticos con ácido trifluoroperoxiacético⁽⁸⁾ el cual es normalmente preparado "in situ" por el tratamiento de ácido trifluoroperoxiacético con H_2O_2 .

En este caso, al igual que en el anterior, el ataque ocurre por medio de la especie "OH+" generada por el ataque del compuesto aromático sobre el oxígeno del grupo -OH como se indica a continuación:



La reactividad del ácido trifluoroperoxiacético - como agente hidroxilante electrofílico es fácilmente explicable debido a que el anión trifluoroacetato es un grupo saliente bueno debido al efecto inductivo de los tres átomos de fluor y a una aromatización posterior del anillo por eliminación de un H^+ .

Para esta reacción se utilizó H_2O_2 al 30 y al 70% en una relación de 2:1 respecto a la cantidad informada. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

d) Hidroxilación con H_3PO_4 conc., H_2SO_4 conc. y H_2O_2 .

En esta reacción se varió el tiempo de reacción y - la concentración de H_2SO_4 , H_3PO_4 y H_2O_2 . El tiempo de - reacción informado es de 1h y la concentración de H_3PO_4 , H_2SO_4 y H_2O_2 de 0.1, 0.1 y 0.5 moles respectivamente. En la tabla 4 se encuentran las condiciones y los resulta--

Tabla 3

c) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Exp.	H_2O_2	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	H_3PO_4	T °C	tiempo	% Rend.
1	0.1 mol 30% conc	0.1 mol	1 g	70 °C	4h	7.43
2	0.1 mol 70% conc	0.1 mol	1 g	70 °C	4h	11.38
3	0.1 mol 70% conc	0.1 mol	1 g	70 °C	4h	11.38

Tabla 4

d) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - H_2SO_4 - H_3PO_4 .

Exp.	H_2O_2 70%	H_3PO_4	H_2SO_4	T °C	tiempo	% Rend.
1	0.5moles	0.1 mol	0.1 mol	45°	1h	13.69
2	1.0 mol	0.2 mol	0.2moles	45°	1h	13.69
3	0.5 mol	0.1 mol	0.1 mol	45°	1 1/2h	13.69
4	0.5 mol	0.1 mol	0.1 mol	45°	2h	15.73
5	1.0 mol	0.2 mol	0.2 mol	45°	2h	14.67

dos obtenidos en los experimentos realizados.

Como puede observarse, los rendimientos parciales para los 4 diferentes sistemas hidroxilantes son bajos - como lo son en general para las reacciones de hidroxilación⁽⁶⁾. Cuando se considera la conversión a productos, el % de rendimiento es bueno ya que el anisol que no reacciona se recicla nuevamente.

a) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 -ácido bórico

Exp.	% Rendimiento	% Conversión	% anisol recup.
1	4.96	25.35	74.65
2	8.75	22.85	77.15
3	5.91	25.32	74.65
4	7.18	27.82	72.17

b) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - CH_2ClCO_2H .

Exp.	% Rendimiento	% Conversión	% anisol recup.
1	9.90	46.24	53.76
2	16.40	50.22	49.78
3	14.29	56.20	43.80

c) Hidroxilación de anisol con $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Exp.	% Rendimiento	% Conversión	% anisol recup
1	7.43	46.24	53.76
2	11.38	50.22	49.78
3	11.38	50.22	49.78

d) Hidroxilación de anisol con $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_3\text{PO}_4$.

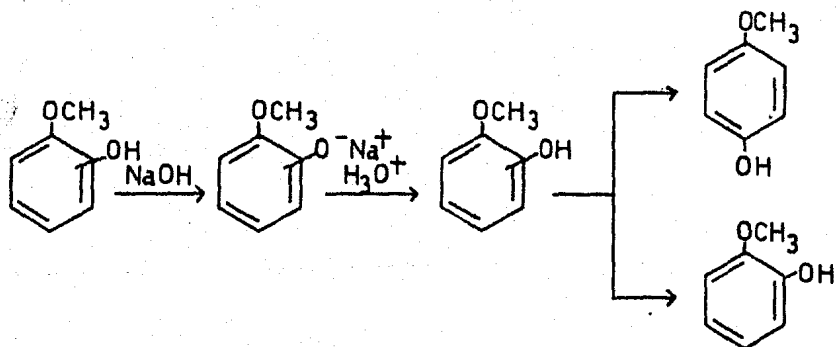
Exp.	% Rendimiento	% Conversión	% anisol recup
1	13.69	50.22	49.78
2	13.69	50.22	49.78
3	13.93	50.22	49.78
4	15.73	50.22	49.78
5	14.67	54.22	45.78

El aislamiento del producto para los 4 sistemas se hizo de la misma manera. Una vez terminada la reacción, se lavó con salmuera, se separó y se seco con Na_2SO_4 para posteriormente efectuar una destilación a presión reducida; la razón es que el o-hidroxianisol se descompone fácilmente con la temperatura e incluso con la luz en el seno de la reacción, debido a lo cual es deseable que la reacción se efectúe en un medio oscuro.

La diferencia entre los puntos de ebullición del

o-hidroxianisol (204-206°), el p-hidroxianisol (243°) y el anisol (155-56°) - todos a 760 mmHg - permiten una buena separación por destilación y se utilizó una columna Vigraux de 15 cm de longitud para una mejor eficiencia. De la destilación se colectaron las fracciones correspondientes al anisol (35-37°) y al o-hidroxianisol (45-47°) a 4 mmHg.

Se ensayó, también el aislamiento del producto aprovechando la propiedad ácida que le confiere la parte fenólica de la molécula, permitiendo su separación del anisol. Se agregó solución de NaOH para formar la sal de sodio correspondiente y así tener los fenolatos en la fase acuosa. Una posterior acidificación libera los productos que se pueden separar y luego una destilación.

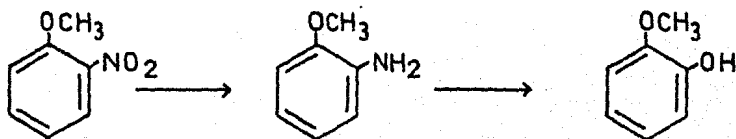


Este método resultó ser menos conveniente, ya que aproximadamente un 30% del producto se perdió durante la operación debido a que el o-hidroxianisol es ligeramente soluble en agua.

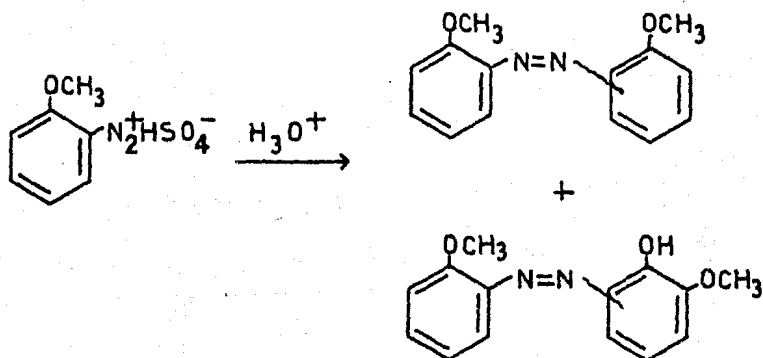
La identificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en capa fina y con sus espectros de IR y RMN.

Ruta B

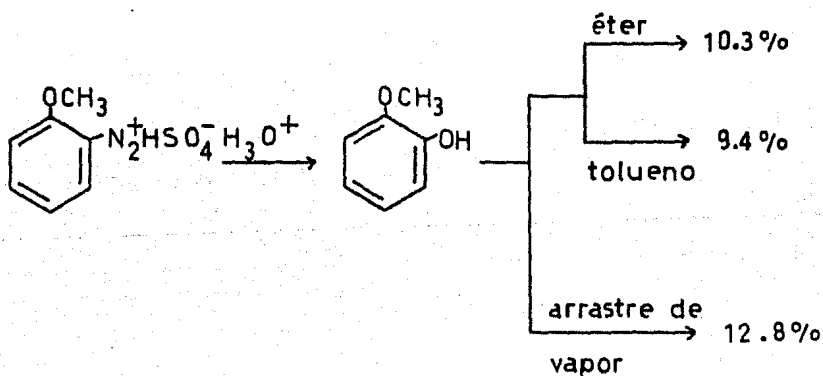
La materia prima que se utiliza en esta ruta es la o-anisidina (III) la cual puede ser preparada fácilmente por reducción del o-nitroanisol.



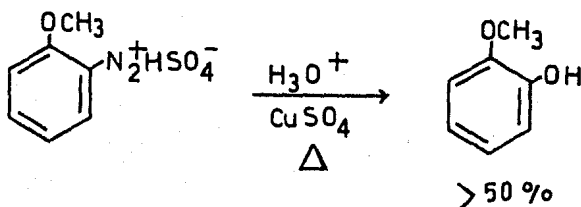
La reacción consiste en la formación de la sal de diazonio de la o-anisidina y la posterior hidrólisis de ésta. La hidrólisis ácida produce bajos rendimientos debido quizás a la descomposición del producto una vez que se forma, además que en éste tipo de soluciones ácidas, una de las reacciones de competencia es la reacción de la sal de diazonio con nucleófilos tales como el o-hidroxianisol mismo⁽⁵⁵⁾.



Un factor importante en el rendimiento es la extracción y purificación del producto del seno de la reacción. Por este motivo, para la hidrólisis ácida se ensayaron dos métodos: extracción con solventes orgánicos - (éter y tolueno) y destilación por arrastre de vapor, - obteniéndose los mejores resultados por el segundo método.



Cuando la descomposición térmica se llevó a cabo en presencia de una sal de cobre, aumentó el rendimiento de la reacción, lo cual concuerda con lo informado en la literatura ⁽⁶⁾.



Se conoce que el papel que juega el ion cúprico en esta reacción es el de transferir la especie radical hidroxilante. ⁽⁵⁰⁾.



Para esta reacción se ensayaron métodos de extracción con solventes orgánicos, destilación por arrastre de vapor y una extracción continua liquido-liquido "in situ". A medida que el producto se va formando es removido con un disolvente para evitar posteriores reacciones indeseables obteniéndose los mejores resultados en el último caso. Esto se logró llevando a cabo la descomposición en presencia de tolueno y éter como solventes en un aparato como se ilustra.

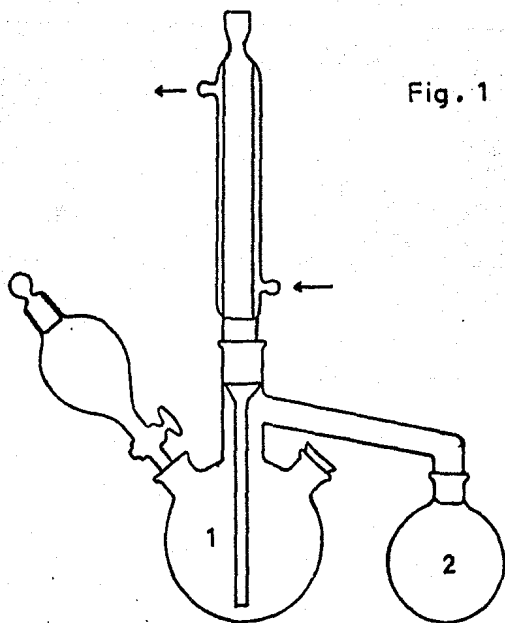
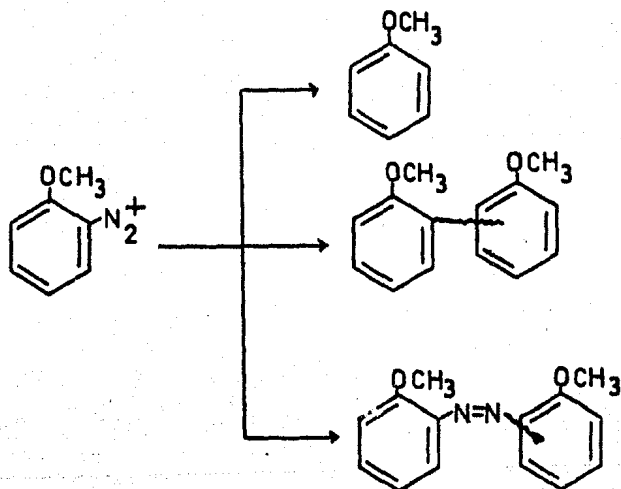


Fig. 1

Una reacción colateral de importancia que se puede llevar a cabo durante el proceso, es la reacción del radical con una especie cuprosa para formar un intermedio organocobre el cual puede dar por protólisis un areno, autocopularse para formar un biarilo ó adición a la sal de diazonio sin reaccionar para formar un azoareno⁽⁵⁵⁾.



La caracterización del producto se hizo en forma igual a la ruta A.

A continuación se presenta una tabla en la cual aparecen diferentes experimentos, condiciones a las que se llevaron a cabo y los rendimientos obtenidos en cada caso. Ver tabla 5.

Como se puede observar, los rendimientos más altos se obtienen cuando la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en presencia de CuSO_4 y el producto es extraído en forma continúa del seno de la reacción.

Las reacciones colaterales se presentan en todos los casos y gran parte del producto se pierde durante el proceso, lo cual disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción.

Tabla 5.

Ruta B. Hidrólisis de la sal de diazonio de la o-anisidina.

Exp.	Condiciones de reacción	Método de extracción	% Rendimiento
1	H ₂ SO ₄ / H ₂ O a ebullición	extracción con éter	10.30
2	H ₂ SO ₄ / H ₂ O a ebullición	extracción con tolueno	9.40
3	H ₂ SO ₄ / H ₂ O a ebullición	destilación por arrastre de vapor	12.80
4	CuSO ₄ /H ₂ SO ₄ / H ₂ O a ebullición	extracción con éter	23.45
5	CuSO ₄ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O a ebullición	extracción con tolueno	26.56
6	CuSO ₄ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O a ebullición	destilación por arrastre de vapor	38.42
7	CuSO ₄ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O a ebullición	extracción conti- nua con éter	42.20
8	CuSO ₄ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O a ebullición	extracción conti- nua con tolueno	55.37

3.2 ESTUDIO ECONÓMICO PRELIMINAR.

Los mejores rendimientos obtenidos en cada una de las rutas ensayadas fueron los siguientes:

Ruta A

Sistema hidroxilante	% Rend.	% Conversión
$H_2O_2 - H_3BO_3$	8.75	22.85
$H_2O_2 - CH_2ClCO_2H$	16.40	50.22
$H_2O_2 - CF_3CO_2H$	11.38	50.22
$H_2O_2 - H_2SO_4 - H_3PO_4$	15.73	50.22

Ruta B

El mejor rendimiento se obtuvo cuando la hidrólisis de la sal de diazonio de la o-anisidina se llevó a cabo en presencia de Cu^{2+} y el producto se extrajo en forma continua con tolueno del seno de la reacción. Rendimiento: 55.37% .

A continuación se presenta un breve estudio económico de cada una de las síntesis en que se obtuvieron los mejores rendimientos.

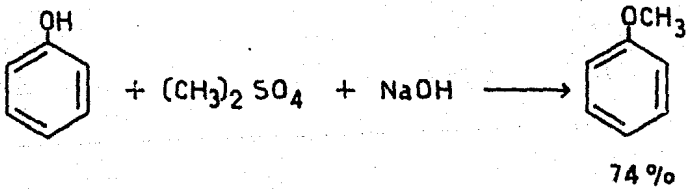
Ruta A.

La materia prima fundamental es el anisol, el cual se prepara a partir de fenol y sulfato de dimetilo en medio básico.

El fenol se encuentra disponible en el mercado nacional y el sulfato de dimetilò puede ser preparado con buenos resultados a partir de reactivos de producción nacional, además el producto en el mercado internacional es barato.

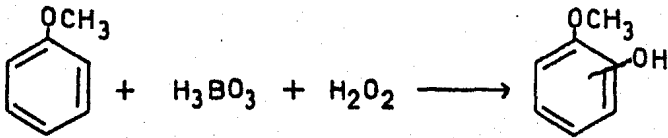


Rendimiento: 80%



Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$ Kg producto
metanol	200	34	0.63	126.98
oleum (25%)	55	80	0.79	174.60
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$	301.58			
fenol	443	94.11	1.17	520.09
$(\text{CH}_2)_2\text{SO}_4$	301.58	126	1.57	475.33
NaOH	120	40	0.50	59.97
anisol	978.30			

Reacción a)

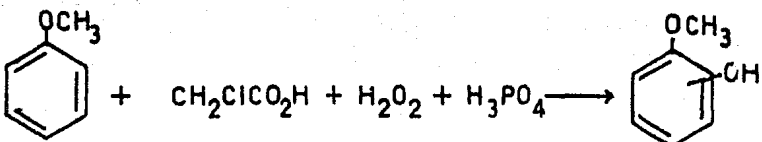


Rendimiento: 8.75%

Conversión: 22.85%

Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$ Kg producto
anisol	978.30	108.14	2.27	2225.4
H ₃ BO ₃	900.00	61.81	5.59	5121.2
H ₂ O ₂	276.00	34	3.11	859.1
o-hidroxianisol				8205.70

Reacción b)



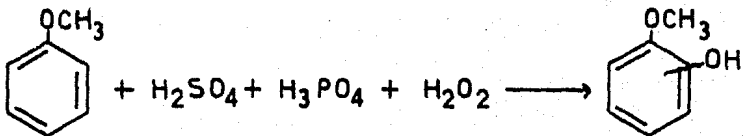
Rendimiento: 16.40%

Conversión: 50.22%

Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$ Kg producto
anisol	978.30	108.14	2.66	2609.61
$\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$	1233.00	94.50	4.64	5723.09
H_2O_2	276.00	34	1.67	460.92
H_3PO_4	300.00	98	4.81	1444.08
<hr/>				
o-hidroxianisol	10237.70			

La reacción c) no se discutirá debido a que el $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ que se utiliza es un producto de importación lo cual haría económicamente incosteable la síntesis.

Reacción d)

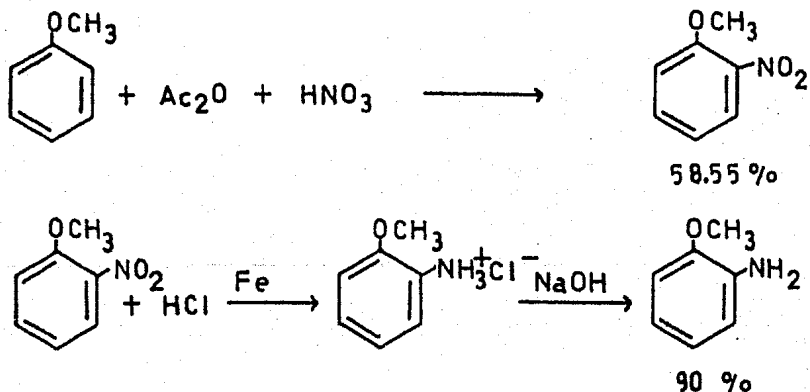


Rendimiento: 15.73%

Conversión: 50.22%

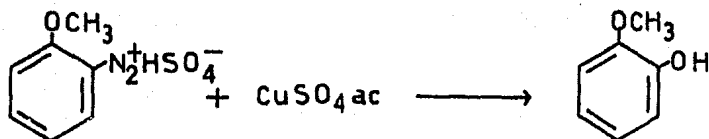
Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$ Kg producto
anisol	978.30	108.14	2.78	2720.75
H ₂ SO ₄	200	98.08	5.02	1004.54
H ₃ PO ₄	300	98	5.01	1505.58
H ₂ O ₂	276.00	34	1.74	480.55
o-hidroxianisol	5711.42			

La materia prima es la o-anisidina. La secuencia - de reacciones para la obtención de o-anisidina a partir de anisòl es la siguiente:



Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$ Kg producto
anisol	978.30	108.14	0.78	767.33
Ac_2O	364.60	102	0.74	269.80
HNO_3	398	63	0.45	181.88
o-nitroanisol	1219.01			
o-nitroanisol	1219.01	153.14	1.38	1684.65
Fe	20	55.84	0.33	6.70
HCl	190	36.5	2.57	489.76
NaOH (50%)	120	40	0.72	86.64
o-anisidina	2267.75			

Hidrólisis de la sal de diazonio de la o-anisidina.



Reactivo	\$/Kg	PM	$\frac{\text{Kg reactivo}}{\text{Kg producto}}$	\$/Kg producto
o-anisidina	2267.75	123.14	1.80	4081.95
NaNO ₂	402.5	69	1.01	406.02
H ₂ SO ₄	200	98	1.43	287.06
CuSO ₄	400	159.50	2.33	932.00
<hr/>				
o-hidroxianisol	5707.03			

De acuerdo a los resultados anteriores, las rutas económicamente más viables y por lo tanto las que se proponen, son la reacción d) de la ruta A y la hidrólisis de la sal de diazonio de la o-anisidina en presencia de Cu²⁺ (ruta B).

Si consideramos como punto de partida de estas dos reacciones el anisol, la segunda reacción involucraría las siguientes operaciones:

Nitración

Separación del o-hidroxianisol por destilación

Reducción del o-nitroanisol
Purificación de la o-anisidina
Formación de la sal de diazonio
Hidrólisis de la sal de diazonio
Extracción del producto
Purificación del producto por destilación

Si se parte de o-anisidina el número de operaciones se reduce a la formación de la sal de diazonio y a las operaciones posteriores por lo cual se recomienda la reacción de hidroxilación a pesar de los bajos rendimientos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

En la identificación del producto por cromatografía en capa fina, se utilizó gel de sílice GF-254 tipo Sthal y vapores de Yodo ó luz ultravioleta como reveladores.

Para los espectros de infrarrojo (IR), las frecuencias se dan en cm^{-1} .

Los desplazamientos en los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) están dados en partes por millón (δ ppm) y los símbolos descriptivos de los parámetros son: s= singulete, m= multiplete .

RUTA A. RECCIONES DE HIDROXILACION

a) Hidroxilación de anisol con $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{H}_3\text{BO}_3$,

Experimento 1

40 g de anisol fueron mezclados con 1 ml de H_2O_2 al 30%. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente y calentada a 100° . Entonces se adicionó 1g de H_3BO_3 y se continuó la agitación a esa temperatura durante 1h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con 5 porciones de éter de 20 ml cada una. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., se evaporó el disolvente y se destiló a presión reducida (4.0 mmHg) colectándose 30ml (29.86g) de anisol sin reaccionar y 0.5g de producto puro.

En el fondo del matraz queda un residuo de apariencia chiclosa.

IR(cm^{-1}) : 3600 (Ar-OH), 3030 (Ar), 2950y 2850 (-CH₃),
1600 (Ar-), 1500 (Ar-), 1450 (-CH₃), 1240
(Ar-O-CH₃) y 740 (benceno o-sustituido).

RMN (δ ppm): 3.8 (s, 3H -OCH₃)
5.8 (s, H -OH)
6.8 (m, 4H -Ar)

Para los experimentos 2-4 se siguió el mismo procedimiento que en experimento 1 y solo se indican las modificaciones efectuadas y los resultados obtenidos.

Experimento 2.

H₂O₂ al 70% . Se obtuvieron

0.8g de producto destilado y se recuperaron -
30.86g de anisol.

Experimento 3.

H₂O₂ al 30%

Tiempo de reacción: 2h

Se obtuvieron 0.6g de producto puro y se recuperaron 28.87g de anisol.

Experimento 4.

H₂O₂ al 70%

Tiempo de reacción: 2h

Se obtuvieron 0.8g de producto destilado y se recuperaron 28.87g de anisol.

b) Hidroxilación de anisol con H₂O₂- CH₂ClCO₂H .

Sólo se indica el procedimiento para el experimento 1 y del 2-3 solamente se indican las modificaciones efectuadas y los resultados obtenidos.

Experimento 1.

En un matraz bola de 2 bocas de 100ml provisto de termómetro y refrigerante en posición de reflujo, se colocó una mezcla de 50g de anisol, 4.72g de ácido monoclórico

acético y 1 ml de H_3PO_4 al 85%. La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 70° . Por medio de un embudo de adición, se agregaron gota a gota 6 ml de H_2O_2 al 30% cuidando que la temperatura se mantuviera siempre cerca de 70° (cuidado reacción exotérmica) y se agitó a ésta temperatura durante 4h. Transcurrido este tiempo, se lavó con 2 porciones de 20 ml de agua con sal, se llevó a pH 5-6 con NaOH apro. 10% y se extrajo 5 veces con porciones de 20 ml de éter cada una. La fase orgánica se se-
có con Na_2SO_4 anh. y se destiló a presión reducida (3.7-4.0 mmHg) colectándose 26.88g de anisol y 2.29g de producto destilado.

IR (cm^{-1}): 3600(Ar-OH), 3030(Ar-), 2950 y 2850($-CH_3$),
1600(Ar-), 1500(Ar-), 1450(CH_3-), 1240
(Ar-O- CH_3) y 740(aromático o-sustituido)

RMN (δ ppm): 3.8 (s, 3H $-OCH_3$)
5.8 (s, H $-OH$)
6.8 (m, 4H $-Ar$)

Experimento 2.

H_2O_2 al 70%

Se obtuvieron 4.12g de producto destilado y se recuperaron 24.89g de anisol.

Experimento 3.

12 ml H_2O_2 al 70%

9.44g de ácido monocloroacético

2 ml de H_3PO_4 al 85%

Se obtuvieron 4.01g de producto puro y 21.90g de anisol sin reaccionar.

c) Hidroxilación de anisol con H_2O_2 - CF_3CO_2H .

Experimento 1.

En un matraz bola de 2 bocas de 100 ml provisto de termómetro y refrigerante en posición de reflujo, se colocó una mezcla de 50g de anisol, 7.7 ml de ácido tri---fluoroacético y 1 ml de H_3PO_4 al 85%. La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 70° . Por medio de un embudo de adición, se agregaron gota a gota 6 ml de H_2O_2 al 30% cuidando que la temperatura se mantuviera siempre cerca de 70° y se agitó a esta temperatura durante 4h. Transcurrido este tiempo, se llevó a pH 5-6 con NaOH aprox. 10% y se extrajo 5 veces con porciones de 20 ml de éter cada vez. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh. y se destiló a presión reducida (3.7-4.0 mmHg) obteniéndose 1.72g de producto destilado y 26.88g de anisol sin reaccionar.

IR (cm^{-1}) : Ver experimentos anteriores

RMN (δ ppm): Ver experimentos anteriores

Experimento 2.

H_2O_2 al 70%

Se obtuvieron 2.86g de producto destilado y 24.89g de anisol sin reaccionar.

Experimento 3.

15.4 ml de CF_3CO_2H , 2 ml de H_3PO_4 al 85% y 12 ml de H_2O_2 al 70%.

Se obtuvieron 2.86g de producto destilado y 24.89g de anisol sin reaccionar.

d) Hidroxilación de anisol con $H_2O_2 - H_2SO_4 - H_3PO_4$.

Experimento 1.

En un matraz bola de dos bocas de 100ml provisto de termómetro y refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 50g de anisol, 5.5ml de H_2SO_4 al 98% (0.1 mol) y 5.81 ml de H_3PO_4 al 85% (0.1 mol) . La mezcla se calentó a 45° y por medio de un embudo de adición se agregaron 15.5 ml de H_2O_2 al 70% (0.5 mol). La mezcla se agitó a 45° durante 1h, se transfirió a un embudo de separación separando las fases. La fase orgánica (superior) se lavó 3 veces con porciones de 20 ml de agua con sal cada vez. La fase acuosa original (inferior) se llevó a pH 5-6 con NaOH aprox. 10% y se extrajo con 3 porciones de 20 ml de éter cada una. Las fases orgánicas mezcladas (anisol y fase etérea) se secaron con Na_2SO_4 anh. y se destilaron a presión reducida (3.5-4.0 mmHg) obteniéndose 3.44g de producto destilado y 24.89g de anisol sin reaccionar.

IR (cm^{-1}): Ver experimentos anteriores

RMN (δ ppm): Ver experimentos anteriores

Experimento 2.

11.0 ml de H_2SO_4 al 98%, 11.62 ml de H_3PO_4 al 85% y 31 ml de H_2O_2 al 70% agitados a 45° durante 1h. Se obtuvieron 3.44g de producto destilado y 24.89g de anisol sin reaccionar.

Experimento 3.

El tiempo de reacción fué de 1 1/2 h, obteniéndose 3.5g de producto destilado y 28.89g de anisol sin reaccionar.

Experimento 4.

El tiempo de reacción fué de 2h, obteniéndose 3.95g de producto destilado y 24.89g de anisol sin reaccionar.

Experimento 5.

11.0 ml de H_2SO_4 al 98%, 11.62 ml de H_3PO_4 al 85% y 31 ml de H_2O_2 al 70% agitados a 45° durante 2h.

Se obtuvieron 3.67g de producto destilado y 22.89g de anisol sin reaccionar.

IR (cm^{-1}) : Ver experimentos anteriores

RMN (δ ppm): Ver experimentos anteriores.

RUTA B. REACCIONES DE HIDROLISIS DE LA SAL DE DIAZONIO DE LA o-ANISIDINA.

Experimento 1.

En un vaso de precipitados de 250 ml, se disolvieron 12.4 ml de o-anisidina en una mezcla de 14 ml de H_2SO_4 concentrado y 94 ml de agua.

Aparte, se preparó una solución de 6.9 g de $NaNO_2$ en 20 ml de agua, la cual se adicionó lentamente a la solución de o-anisidina manteniendo la temperatura entre $0-5^\circ$. Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó a la temperatura indicada durante 10 minutos más para asegurar la completa formación de la sal de diazonio.

La sal de diazonio se vertió, lo más rápidamente posible, sobre una solución de 48.69 ml de H_2SO_4 concentrado en 44.26 ml de agua, previamente calentada a ebullición, agitando durante 10 minutos. Posteriormente, se extrajo el producto con 5 porciones de éter de 50 ml cada una, se evaporó el disolvente y se destiló a presión reducida (4.0 mmHg) obteniéndose 1.41g de o-hidroxianisol destilado.

IR (cm^{-1}): 3600(Ar-OH), 3030(Ar-), 2950 y 2850 ($-CH_3$)
 1600(Ar-), 1500(Ar-), 1450 ($-CH_3$), 1240
 (Ar-O CH_3) y 740 (Ar-o-sustituido)

RMN (δ ppm): 3.8 (s, 3H -OCH₃)
 5.8 (s, H -OH)
 6.8 (m, 4H -Ar)

Experimento 2.

Se repitió el experimento 1, sólo que se utilizó -tolueno en lugar de éter para hacer las extracciones. Se obtuvieron 1.28g de producto puro. (9.40%)

Experimento 3.

Se repitió el experimento 1 hasta donde dice: "... sobre una solución de 48.69 ml de H₂SO₄ concentrado en 44.26 ml de agua, previamente calentada a ebullición. Inmediatamente después de terminada la operación se comenzó a pasar vapor a tavez de la solución continuandose hasta que no se observo producto en el destilado. Este producto se volvió a destilar a presión reducida obteniéndose 1.75g de producto puro. (12.80%)

Experimento 4.

La sal de diazonio se preparó como en el experimento 1 y se virtió lo más rápidamente posible sobre una solución de 53.16g de CuSO₄.5H₂O en 83 ml de agua, previamente calentada a ebullición, y se agitó durante 10 minutos más. Posteriormente se extrajo el producto del seno de la reacción con 5 porciones de éter de 50 ml cada una, se evaporó el disolvente y se destiló a presión reducida (aprox. 4.0 mmHg) obteniéndose 3.21g de producto puro. (23.45%)

Experimento 5.

Se repitió el experimento 4, utilizándose tolueno en lugar de éter para hacer las extracciones. Se obtuvieron

3.64g de producto puro.

Experimento 6.

Se repitió el experimento 4 hasta la reacción de hidrólisis. Una vez terminada la adición de la solución diazoadada, se comenzó el arrastre con vapor hasta que no se observó producto en el destilado. El producto se redestiló a presión reducida (aprox 4.0 mmHg) obteniéndose 5.26g de producto puro. (38.42%)

Experimento 7.

La preparación de la sal de diazonio se llevó a cabo como en el experimento 4.

Para la reacción de hidrólisis se colocaron en el matraz 1 de la figura 1 la solución hidrolizante, preparada como en el experimento 4 y aproximadamente 200 ml de éter. La solución diazoadada, se adicionó por el embudo lo más rápidamente posible calentando simultáneamente el matraz 2 con el propósito de extraer el producto una vez que se formaba. La extracción continúa se llevó a cabo durante 6 h . Después de concluida, se evaporó el éter y se destiló el producto a presión reducida (aprox. 4.0 mmHg) obteniéndose 5.78g de producto puro. (42.20%)

Experimento 8.

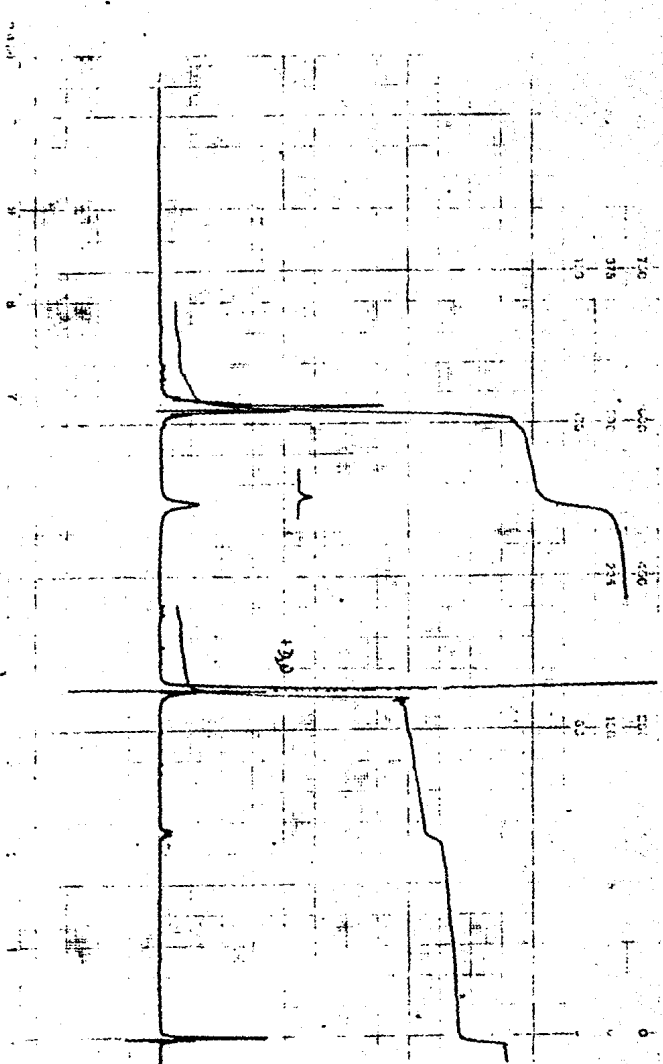
Se repitió el experimento 7, utilizando tolueno en lugar de éter. Se obtuvieron 7.59g de producto puro. (55.37%)



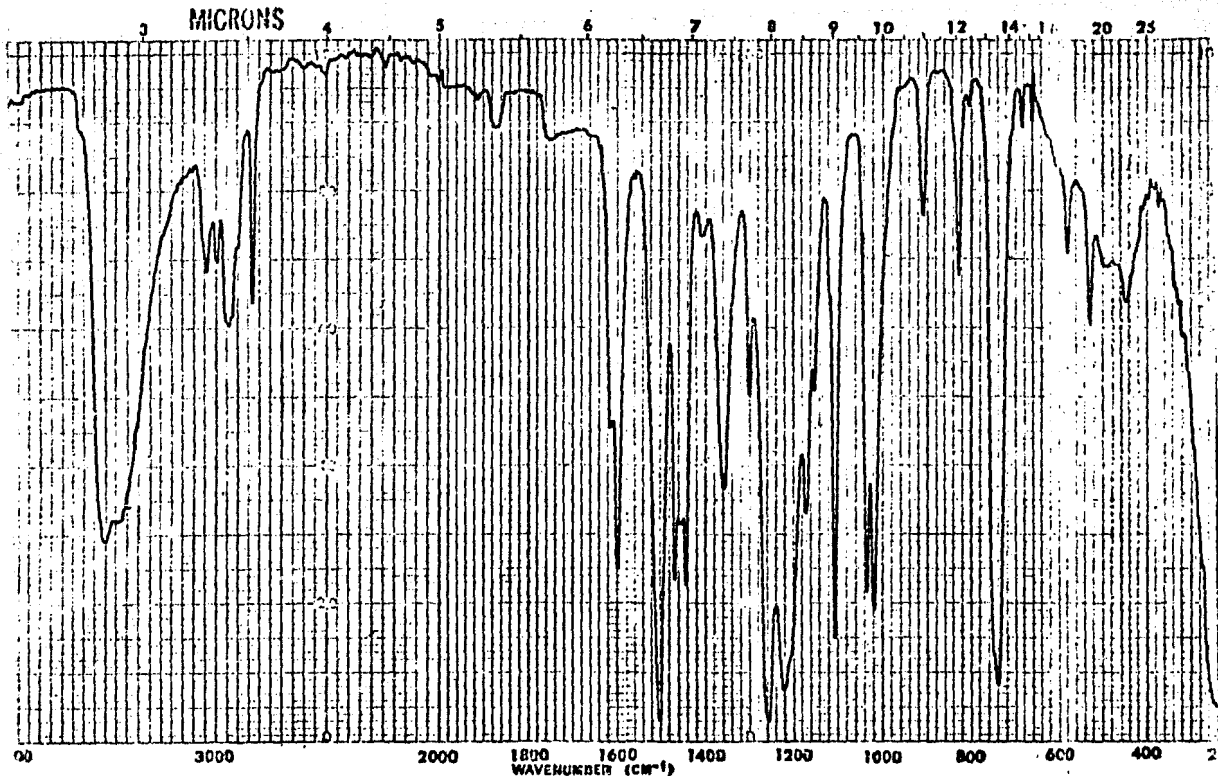
Varian Instrument Division

Palo Alto, California

NAME: *Diethylamine*
 CONCENT: *10%*
 SOLVENT: *CCl4*
 PULS: *10*
 SWEEP: *1000*
 SPECTRUM AMPL: *2.84m* SWEEP TIME: *5*
 MAG: *0.07* SEC: *10* MIN: *1*
 FILTER: *0.07* SEC SINGLET AMPL: *10* MIN: *1*
 SENS: *0.07* MAG INT: *10* MIN: *1*
 GAIN: *1000*
 DATE: *22-7-61*



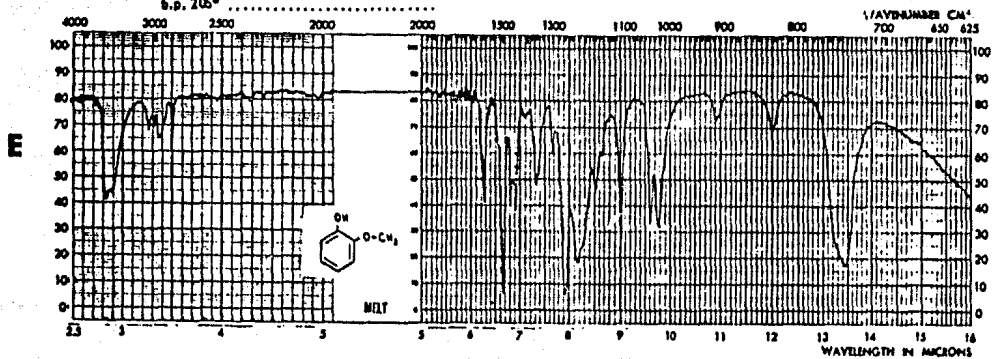
EM-230 90 MHz NMR SPECTROMETER

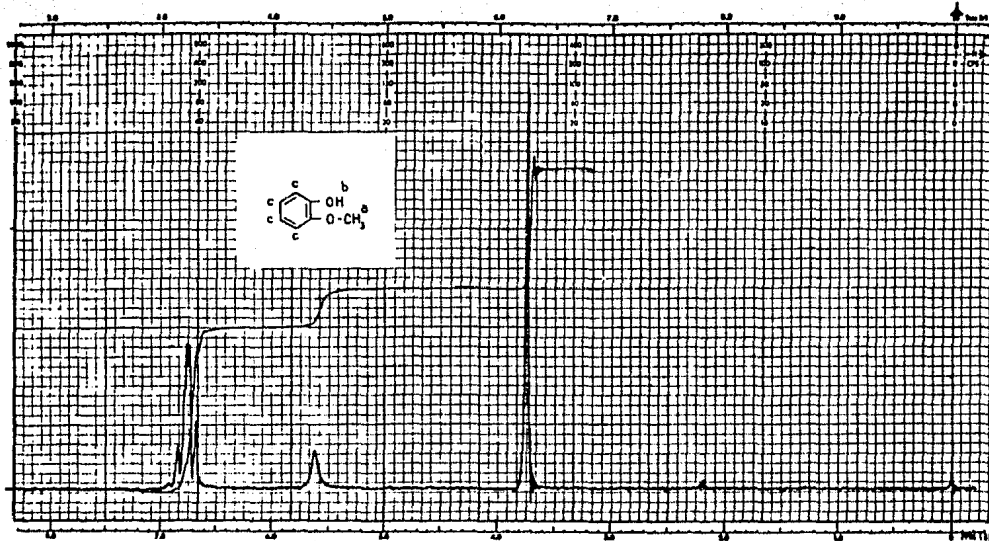


SAMPLE <chem>Cc1ccc(O)cc1</chem> Guayacal Gabriel Stude	SOLVENT <u>—</u> CONC. <u>—</u> CELL PATH <u>—</u> REFERENCE <u>conc</u> PERKIN-ELMER	SCAN <u>12</u> SLIT <u>N</u> OPERATOR <u>L. Arisaka</u> DATE <u>21. V. 85</u> No. 5102-1000	SINGLE B. <u>—</u> T.D. SPEED. <u>—</u> ORD. EXP. <u>—</u> T.CONST <u>1</u> REF. No. <u>12053</u>	REMARKS <i>Poleoda</i>
--	---	---	---	---------------------------

Espectros de IR y RMN del o-hidroxianisol informados
en la literatura.

G1896-J Galaxol
 $2-(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ M.W. 124.14 n_D 1.5429 m.p. 13-15°
b.p. 205°





o-METHOXYPHENOL

IR 90

$C_7H_8O_2$ Mol. Wt. 124.14 M. P. 27-28°C
 Source: The Matheson Co., Inc., E. Rutherford, N. J.

Filter Bandwidth: 4 cps
 Sweep time: 250 sec
 Sweep width: 500 cps
 Sweep offset: - cps
 Spectrum amp: 8
 Integral amp: 80 (spec. amp. 4)
 Conc. ~50mg/0.5ml CCl_4

ASSIGNMENTS

a	3.73	f	_____
b	5.61	g	_____
c	6.68-6.88	h	_____
d	_____	i	_____
e	_____	j	_____

5. CONCLUSIONES.

- 1.. Se presenta la evaluación de varias síntesis de o-hidroxianisol.
2. Se presenta la evaluación económica de las diferentes rutas sintéticas y la más viable a las condiciones de México.
3. Se presenta la espectroscopía comparativa del producto final.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- (1) Su nombre trivial Guayacol
- (2) Burger, Química Médica
Ed. Aguilar, S.A., Madrid 1954.
- (3) The Merck Index 10th Ed.
- (4) Godfrey, I.M. et al. J Chem. Soc. Perkin Trans.
I, 74 11 1353-54
- (5) Morrison, R.T. Química Orgánica
Fondo Educativo Interamericano, EUA, 1976. 3a Ed.
- (6) March, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions,
Mechanisms and Structure. Mc Graw-Hill Kogakusha
Int. Stud. Ed. 1968.
- (7) Dermer, O.C. and Edmison, M.T. Chemical Reviews.
57 I 101-105 (1957).
- (8) Cason, Organic Reactions, 4 305-361(1948)
- (9) Davidson, A.J. J. Chem. Soc. 1964, 5404.
- (10) Appelman, E. et al. Tetrahedron, 33 2119-22(1977).
- (11) CA 80: 145769u
- (12) CA 86: 189493
- (13) Ogata, Y. Bull. Chem. Soc. Jap. 52 2 635-36(1979)
- (14) Kurz, M.E. J. Org. Chem. 36 213184-7(1971).
- (15) CA 80: 120535b.
- (16) Olah, G. J. Org. Chem. 43: 5 865-67(1978).
- (17) CA 81: 49423b
- (16) CA 75: 63402b
- (19) CA 77: 61547v

- (20) CA 94: 121021g
(21) CA 97: 38299v
(22) CA 86: 105557r
(23) CA 100: 22409a
(24) CA 96: 199290e
(25) CA 86: 5146n
(26) CA 87: 201076z
(27) CA 77: 164239a
(28) Tezuka, T. et al. J. Am.Chem.Soc. 103 11 3045-49(1981).
(29) Matsuura, T. SYNTHESIS, March, (1984)173-184.
(30) CA 52: 12911g
(31) CA 45: 8996d y 52: P12911i
(32) CA 66: 1357e
(33) CA (1934) 2726¹
(34) CA (1934) 3418³
(35) CA 85: 192360s
(36) CA 80: 145758q
(37) CA 77: 61558z
(38) CA 84: 150338q
(39) CA 78: 158918a
(40) CA 96: 34843z
(41) CA 86: 120967t
(42) CA 89: 129249e
(43) CA 89: 197162w
(44) US Pat. 1,623,949
(45) Giral, productos Químicos y Farmaceuticos
Ed. Atlante, S.A. México, 1946.Parte II

- (46) CA 27: 312⁹
- (47) CA (1963) 11338^d
- (48) CA 66: 37561x
- (49) CA 74: 64786w
- (50) CA 78: 147480a
- (51) CA 80: 67782b
- (52) CA 86: 5151k
- (53) CA 89: 26259d
- (54) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry
Longman, London, 1978.
- (55) Lewin, A. J.Org.Chem. 32(1967) 3844-49.