



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"

**"SINTESIS A NIVEL INDUSTRIAL DEL 1,1-BISTIOMETIL-  
2-NITRO-ETENO"**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
**P R E S E N T A :**  
**JOSE ALONSO HERNANDEZ CASTILLO**

**Director de Tesis: Dr. Armando García Luna**

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

Marzo de 1986.



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**INDICE.-**

INTRODUCCION . . . . .	1
GENERALIDADES . . . . .	5
ANTECEDENTES . . . . .	9
DISCUSION. . . . .	12
PARTE EXPERIMENTAL. . . . .	26
RESUMEN. . . . .	31
CONCLUSIONES. . . . .	33
BIBLIOGRAFIA. . . . .	34
ESPECTROSCOPIA. . . . .	38
AGRADECIMIENTOS. . . . .	46

" SINTESIS A NIVEL INDUSTRIAL DEL 1,1-BISTIOMETIL-2-NITRO-ETENO "

INTRODUCCION.-

La síntesis a nivel industrial del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno (fig.1), como uno de los intermediarios esenciales en la síntesis a nivel industrial de la Ranitidina (N-(2-((5(Dimetilamino)metil)furfuril)tio)etil)-N<sup>1</sup>-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina, (fig.2), es de gran importancia debido al progresivo aumento en el consumo de este fármaco a nivel mundial y específicamente en nuestro país. Solo en 1983 y 1984 se ha registrado un consumo de 6500 Kgs., calculándose que la misma cantidad será consumida en el presente año.

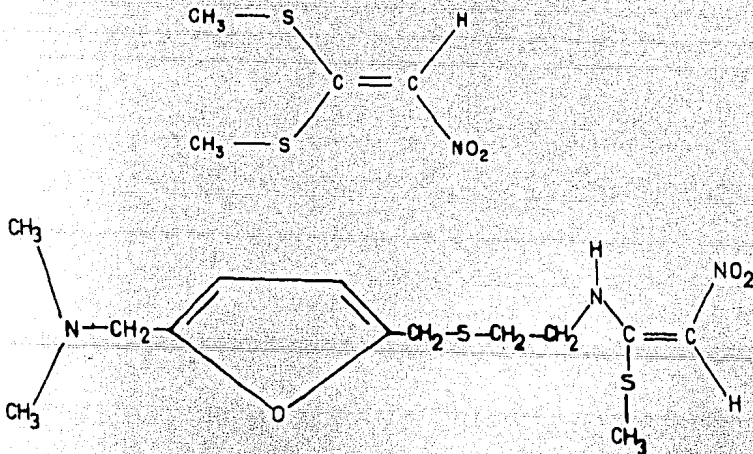


fig. 2

En 1983, el 50% del consumo total de este fármaco fué de importación, cifra -- que fué disminuida a un 30% en 1984. En el presente año, se proyecta sintetizar el 100% del consumo nacional de Ranitidina.

En consecuencia con las políticas de Gobierno en ayuda del desarrollo tecnológico, fueron ya cerradas las fronteras a la importación tanto del fármaco como de los intermediarios, entre ellos el 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno.

Ahora, la síntesis total de la Ranitidina en su penúltima etapa, es necesario contar con 2 intermediarios: El 2-(((5-Dimetilamino)-metil-2-furanil)metil)etanoamina ó DFTE (Nombres químico y comercial respectivamente, fig. 3) y el 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno ó Bis (Nombres químico y comercial respectivamente), requiriéndose -- 1.385 Kgs. de cada uno de los compuestos anteriores para la producción de 1 Kg. de Ranitidina, en base a ésto, y estimandose un consumo anual de 6500 Kgs. de Ranitidina, - se requieren 9002.5 Kgs. del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno también anualmente.

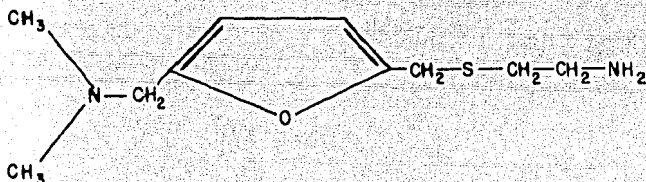


fig. 3

Realizando una relación de costos en base al producto, se determinó que cada - Kg. del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno se importa a razón de 45 Dls., significando una salida de divisas igual a 292,500 Dls. anualmente siendo esta cantidad equivalente a - \$131,625,000.00 aproximadamente, ésto sin tomar en cuenta la constante devaluación de nuestra moneda frente al dólar y más que nada el constante aumento en el consumo de és - ta droga en nuestro país, ya que diariamente se registran mas personas con problemas - gástricos, requiriendo un tratamiento principal a base de antihistaminicos antagonis - tas de los receptores  $H_2$  como lo es la Ranitidina.

Se estima que para 1988, la Ranitidina vendrá a sustituir totalmente a todos -

Ahora, la síntesis total de la Ranitidina en su penúltima etapa, es necesario contar con 2 intermediarios: El 2-(((5-Dimetilamino)-metil-2-furanil)metil)tioetanaoamina ó DFTE (Nombres químico y comercial respectivamente, fig. 3) y el 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno ó Bis (Nombres químico y comercial respectivamente), requiriéndose -- 1.385 Kgs. de cada uno de los compuestos anteriores para la producción de 1 Kg. de Ranitidina, en base a ésto, y estimándose un consumo anual de 6500 Kgs. de Ranitidina, - se requieren 9002.5 Kgs. del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno también anualmente.

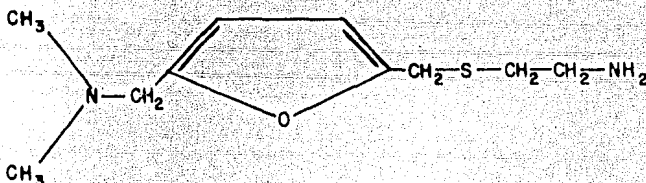


fig. 3

Realizando una relación de costos en base al producto, se determinó que cada - Kg. del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno se importa a razón de 45 Dls., significando una salida de divisas igual a 292,500 Dls. anualmente siendo esta cantidad equivalente a - \$131,625,000.00 aproximadamente, ésto sin tomar en cuenta la constante devaluación de nuestra moneda frente al dólar y más que nada el constante aumento en el consumo de és ta droga en nuestro país, ya que diariamente se registran mas personas con problemas - gástricos, requiriendo un tratamiento principal a base de antihistaminicos antagonistas de los receptores  $H_2$  como lo es la Ranitidina.

Se estima que para 1988, la Ranitidina vendrá a sustituir totalmente a todos -

los antihistamínicos antagonistas de los receptores  $H_2$ , entre ellos la Cimetidina (fig. -4), siendo éste el fármaco mas potente en la acción antes mencionada y cuyo consumo -- actual es de 9000 Kgs. por mes.

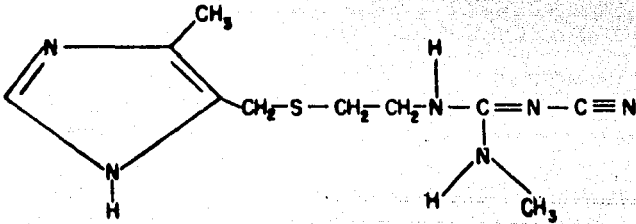
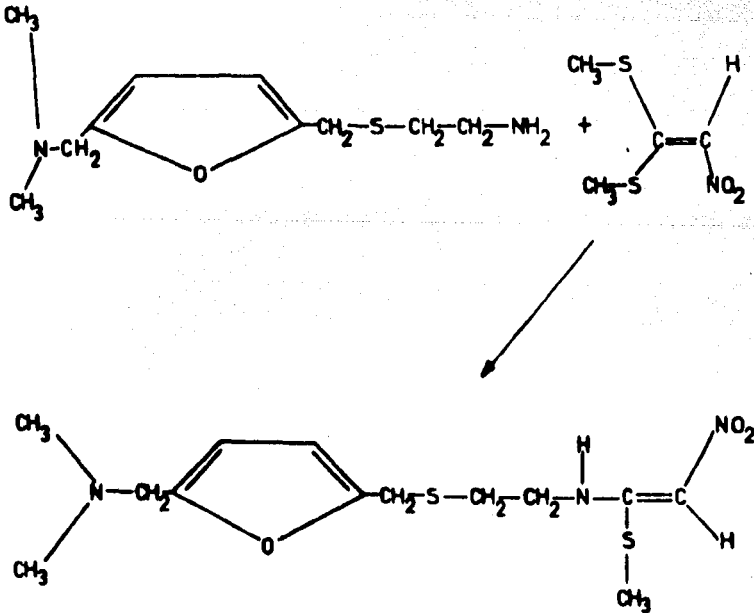


Fig.4

La síntesis total de la Ranitidina consta de 5 etapas, de las cuales, como se mencionó anteriormente, la penúltima etapa consiste en la condensación del DFTE y del-BIS, de acuerdo a la reacción siguiente;



Debido a su costo, el 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno es de los intermediarios -  
mas importantes para la síntesis total. Actualmente, este producto es importado y dis-  
tribuido en nuestro país acarreando con esto la salida de divisas, contribuyendo con-  
la crisis que actualmente nos afecta. Por lo contrario, si el fármaco se sintetizara  
totalmente en nuestro país, se generarían impuestos y se crearían nuevos empleos ali-  
viándose de cierto modo el problema antes mencionado.

El principal objetivo de esta tesis es efectuar la síntesis del 1,1-Bistio-me--  
til-2-nitro-eteno, determinando condiciones adecuadas de trabajo para su aplicación -  
a nivel industrial así como de los métodos analíticos incluyendo caracterización, ren-  
dimiento y pureza del compuesto en estudio.



GENERALIDADES.-

La histamina, junto con otras sustancias de estructura y actividad farmacológica muy diversas, se pueden agrupar porque comparten en común una existencia natural en el organismo. A este grupo de sustancias se les conoce con el nombre de Autacoides, palabra derivada del griego "autos" y "akos" (remedio ó medicina).

En general, los autacoides son agentes que el organismo emplea en sus funciones, durante las enfermedades o en estado de salud y son claramente parte integrante de los fenómenos fisiológicos y patológicos en que se funda el tratamiento con fármacos.

Su descubrimiento ha dado nuevas posibilidades de tratamiento utilizando sustancias que antagonizan su acción ó alteran de algún modo su metabolismo.

Dentro del grupo de los autacoides, es de nuestro interés la histamina (B-Imidazol, fig. 5). Dale y Laidlaw (1) realizaron varios estudios sobre la histamina, descubrieron inicialmente su actividad como estimulante uterino, posteriormente descubrieron entre otras cosas que la histamina estimulaba musculos lisos y que tenia acción depresora intensa, poco después descubrieron la acción de la histamina sobre la secreción gástrica y otras secreciones endócrinas.

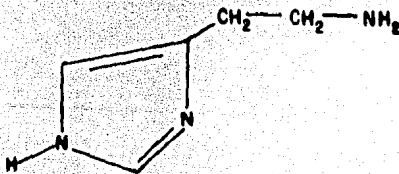


fig. 5

Los efectos atribuibles a estas acciones denominan la respuesta global del fármaco; sin embargo, hay otros de los cuáles quizá los mas conocidos sean la forma-

ción de edemas y estímulos en terminaciones nerviosas que son antagonizados fácilmente por los antihistaminicos. En este caso, Ash y Shild (2) consideran que participan receptores  $H_1$  (Sitios que presentan la acción de contracción de musculo liso principalmente en intestinos, bronquios, vasodilatación y aumento en la permeabilidad capilar), otro efecto considerable de la histamina es que eleva la secreción gástrica para la cuál se deberá utilizar otro tipo de fármacos, los que actúen a nivel de receptores  $H_2$  (Receptores que actúan como mediadores en la secreción gástrica). Keeton y Cols. (3) dedujeron de sus análisis que la histamina endógena podría ser el mediador final de la secreción gástrica provocada por acción nerviosa, mecánica o química. Uno de los impedimentos principales para el análisis había sido la falta de antagonistas para el efecto estimulante de la histamina y sus congéneres sobre la secreción gástrica. En fechas recientes, esta dificultad se ha contrarrestado con el descubrimiento de agentes de bloqueo de receptores  $H_2$ , los cuáles disminuyen la secreción gástrica no solo en respuesta a la histamina sino también a la alimentación y a la penta gastrina, brindan además un apoyo nuevo a la hipótesis de la histamina.

El primer fármaco del cuál se informó que tenfa actividad potente de bloqueo  $H_2$  fué la Burimamida, N-metil-N'-(4-(5-imidazolil)Butil)tiourea (4), (fig.6).

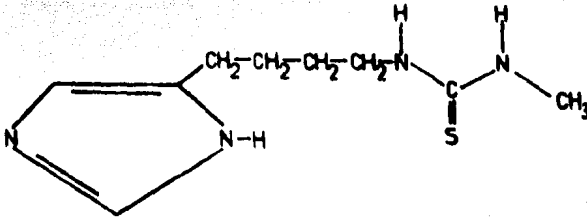


fig. 6

La utilidad del compuesto se ve limitada por su escasa absorción bucal. Ello motivó el descubrimiento de un análogo en el cuál el grupo metileno de la cadena lateral es substituido por un enlace tioeter lo que nos conduce a la Metiamida, N-metil-N'-2((5-metilimidazol-4-il)metiltio)-etiltiourea (fig.7), compuesto con tautómeropreferi

do del anillo imidazólico semejante al de la histamina, (5).

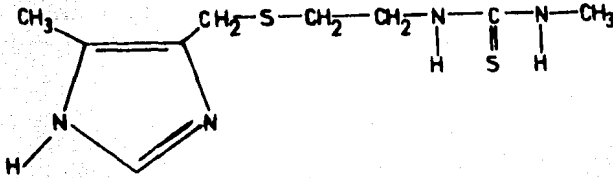


fig. 7

Después de estudios correspondientes, se descubrió que este compuesto causa -- efecto tóxicos en los riñones (6), por lo que se continuó con las investigaciones des cubriéndose posteriormente la Cimetidina (6), producto que ha tenido más importancia como antihistamínico en los últimos años introduciéndose en la terapia contra úlcera péptica y otro problema gastrointestinales asociados (6-11).

Sin embargo, realizando los estudios correspondientes de posibles reacciones -- adversas se reportaron los siguientes efectos secundarios: Bradicardia (12-13), Hipotensión (14), además de éstos se han presentado numerosos reportes que especifican -- las alteraciones a nivel S.N.C. (Sistema Nervioso Central), presentándose más frecuentemente confusión y/O delirio (15), otro de los efectos secundarios además de los ya mencionados se presentan en piel (16), Sistema endocrino (17), sistema sanguíneo (18-19) y a nivel gastrointestinal (20).

Todo esto influyó para que los estudios de investigación para encontrar el antihistamínico antagonista de los receptores  $H_2$  ideal continuara, fué así como en fechas recientes se descubrió la Ranitidina (21), compuesto con las características ya antes mencionadas.

En estudios comparativos de Cimetidina contra Ranitidina (como inhibidores potentes de la secreción gástrica), comparando dosis, tiempos de acción, todo en base al pH gástrico, se determinó que la Ranitidina es de 4 a 10 veces mas potente que la --

Cimetidina (22).

Las concentraciones de Ranitidina en suero indican que 0.08 mg/ml, son suficientes para reducir la secreción en un 50% comparando con 0.41 mg/ml de cimetidina - necesarios para el mismo efecto, en general se estima a la Ranitidina un fármaco superior a la Cimetidina y a muchas otras drogas actuales en cuanto a actividad antisecretora ácida se refiere.

ANTECEDENTES.-

Para la obtención del 1,1-Bisiotmetil-2-nitro-eteno, se han planteado diferentes modelos sintéticos; pudiéndose realizar la síntesis en dos pasos o en uno solo.

Para la obtención del 1,1-Bisiotmetil-2-nitro-eteno, en dos pasos es necesario la síntesis previa de la sal dipotásica (fig. 8), la cuál fué preparada por primera vez en 1919 por Erich Freund (23), utilizando para ello los siguientes reactivos: Nitrometano, Bisulfuro de carbono, y una solución de hidróxido de potasio en etanol, el parámetro más importante que se uso fué la temperatura, la cuál no debería de exceder de 25 °C, obteniendo un rendimiento del 55% en base al rendimiento teórico.

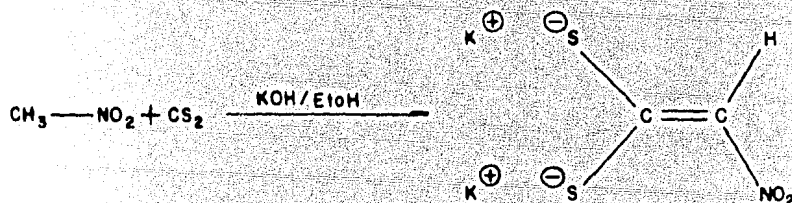
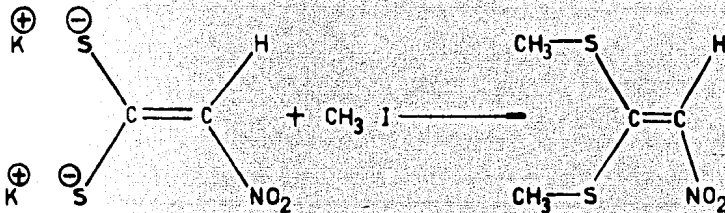


fig. 8

Los estudios de Erich Freund fueron continuados en el año de 1967 por diferentes grupos de investigadores, entre ellos: Jensen, Buchardt y Lohse (24), quienes se encargaron de realizar estudios más profundos sobre la molécula de la sal dipotásica, entre los estudios antes mencionados se encuentran: la determinación de las propiedades ácido-base, partiendo de sus resultados, proponen una titulación potenciométrica con Acido Clorhídrico 0.005 N., reportan además resultados obtenidos en R.M.P. (Resonancia Magnética Protónica), y la interpretación de las bandas en el espectro de I.R.

En el mismo año, Gompper y Shaefer (25) continúan los estudios reportando -- ellos la obtención del 1,1-Bisiotmetil-2-nitro-eteno partiendo de la sal dipotásica

utilizando Yoduro de Metilo como agente alquilante:



Reportan además los estudios de R.P.M., I.R. y U.V. sobre la molécula de nuestro interés y además sobre la misma molécula pero con diferentes substituyentes en el carbono 1, en base a esta publicación Isaksson, Sandstromy, Wennerberck (26) meses más tarde, pero en el mismo año, reportan resultados obtenidos en los estudios de R.M.P. - sobre el 1,1-Bisiotometil-2-nitro-eteno y otras moléculas, esto vino a reforzar de gran forma los resultados obtenidos por Gompper y Shaefer.

Más tarde en el año de 1973, ellos mismo realizaron y reportaron otros experimentos a los que titularon "Estudios Sobre Etilenos Polarizados" en los que integran - Rotaciones de la molécula, momentos dipolares, espectros de U.V. etc., en sí, un estudio más completo de las propiedades la molécula y compuestos análogos a ella (27).

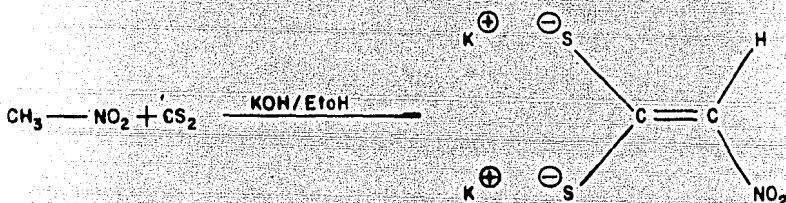
Gompper y Shaefer proponen relizar la síntesis en dos pasos, ésto es la obtención de la sal dipotásica, aislación y alquilación utilizando metanol como disolvente- y Yoduro de metilo como agente alquilante pudiendose obtener el 1,1-Bitiometil-2-nitro eteno en un solo paso, ésto es, sin la aislación previa de la sal dipotásica, reporta do también por Gompper y Shaefer.

Para este proyecto de síntesis se propone estudiar ambos métodos de obtención

tratando de llegar a un proceso con accesibilidad económica adecuada para la Empresa - (Quimsi, S. A.), ésto es estudiar la posibilidad de utilizar otro agente alquilante -- que nos haga de cierto modo más costeable el proceso, en base a ésto se propuso la utilización de Sulfato de dimetilo ya que en comparación con el Yoduro de metilo es 20 -- veces mas barato, en sí lograr la producción industrial de el producto con rendimiento y pureza adecuada de tal forma que convenga a los intereses de la Empresa.

DISCUSION.-

El método para preparar la sal dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno, utilizando para su preparación Nitrometano ( $\text{CH}_3\text{-NO}_2$ ) y Bisulfuro de Carbono ( $\text{CS}_2$ ) en medio básico fué descrito por primera vez por Erich Freund en 1919 utilizando Hidróxido de Potasio en Etanol al 80% obteniendo un rendimiento del 55% para la sal dipotásica según la reacción siguiente:



En base a estos antecedentes, el primer experimento lo realicé en las condiciones reportadas para hacerlo repetitivo, posteriormente se fueron haciendo variaciones en el procedimiento inicial para tratar de aumentar el rendimiento, variaciones como: Disolvente, Temperatura, Tiempo de reacción, Concentración de reactivos y cambio en el orden de adición de ellos, como se indica antes, estas variaciones fueron realizadas con el fin de obtener un producto con rendimiento y pureza más elevados.

Efecto del disolvente.-

La primera variación que se realizó fué el disolvente, para ésta se utilizaron diferentes alcoholes para la disolución de la potasa y como medio de reacción, -- los resultados obtenidos se reportan en la tabla núm. 1.

En estas pruebas, se observó que a medida que la cadena de carbono en los alcoholes aumentaba la disolución de la potasa era mas difícil, utilizandose para esto una mayor cantidad de alcohol lo cuál incrementa el costo del proceso, de esta prueba se determinó que el mejor disolvente es el etanol, ya que se obtuvo un rendimiento con 1.4% sobre lo reportado.



#### Efecto de la Temperatura.-

La segunda variable con la que se trabajó fué la temperatura obteniendo los resultados reportados en la tabla núm. 2 y gráfica núm. 1 en esta ocasión el rendimiento se incrementó en 3.43% sobre lo reportado; una vez encontrada la temperatura óptima de reacción y el solvente adecuado se procedió a variar el tiempo de reacción, resultados que se reportan en la tabla núm. 3 y gráfica núm. 2, en esta ocasión el tiempo óptimo de reacción resultó ser de 4 hrs., obteniendo un rendimiento de 3.42% sobre lo reportado.

#### Efecto del aumento de la concentración de reactivos.-

La siguiente variable con la cuál se trabajó fué la concentración de reactivos, para ésto se mantuvo el Nitrometano como reactivo limitante por ser el más caro en el proceso; se fueron variando las concentraciones de Bisulfuro de Carbono, manteniendo constante los parámetros óptimos ya encontrados, la concentración se fué incrementando en cada experimento en un 5% hasta tener un exceso de 25%, comparando resultados con el procedimiento original, el rendimiento varió tan solo en 0.2%, verificando con ésto que las concentraciones tanto de Nitrometano como de Bisulfuro de Carbono son en cantidades estequiométricas para obtener rendimientos de reacción aceptables.

Otro de los reactivos de los cuales se varió la concentración fué el Hidróxido de Potasio, necesitando con ésto una cantidad mayor de etanol para su disolución, en ésta ocasión la concentración se incrementó hasta un 10% sobre las cantidades estequiométricas, no habiendo un cambio considerable en el rendimiento, ya que éste también varió entre un 0.1 y 0.2% comparándolo con el original, esto es sin haber alteración de reactivos tanto de Bisulfuro de Carbono como de Hidróxido de Potasio en etanol; se realizaron dos experimentos, resultando éstos repetitivos.

En la tabla Núm. 1 se indica el efecto del Disolvente sobre el rendimiento y pureza en la reacción de Síntesis de la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno.

**TABLA NUM. 1**

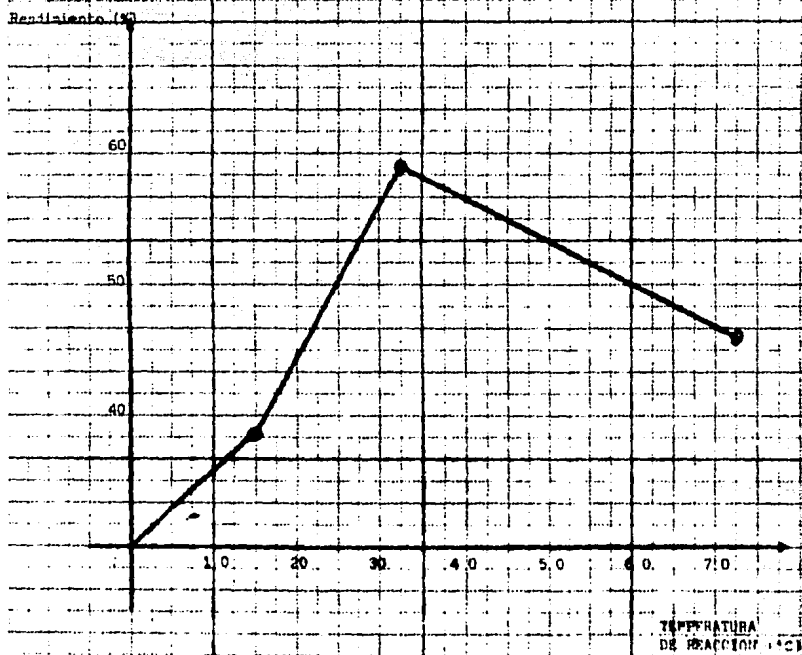
NUM. DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	SOLVENTE	RENDIMIENTO %	PUREZA %
3	Metanol	27.8%	92.35
5	Etanol	56.4%	88.13
3	Isopropanol	—	—

En la tabla Núm. 2 se indica el efecto de la temperatura sobre el rendimiento y pureza en la síntesis de la Sal Dipotásica.

**TABLA NUM. 2**

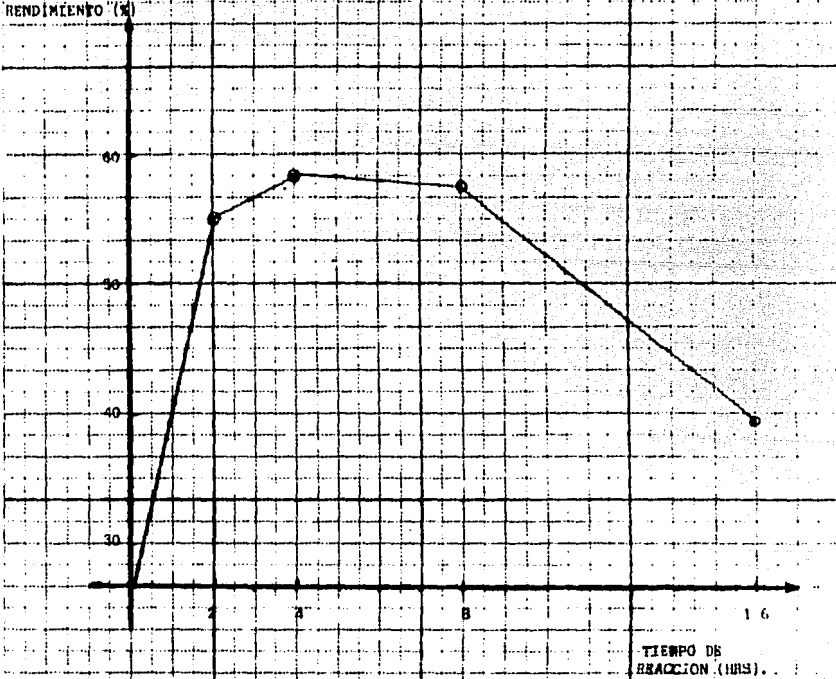
NUM. DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	TEMPERATURA °C	RENDIMIENTO %	PUREZA %
3	0 < T < 5	— PRODUCTO PASTOSO	—
3	10°	— PRODUCTO PASTOSO	—
3	15 > T < 20°	27.8 PRODUCTO PASTOSO	—
5	30 - 35	58.43	87.92
3	REFLUJO 72 °C	38.95	78.36

GRÁFICA N.º 1  
Efecto de la temperatura sobre el rendimiento en la reacción de síntesis de la Sal Dipotásica del 1,1-Di(1o)-2-nitro-eteno.

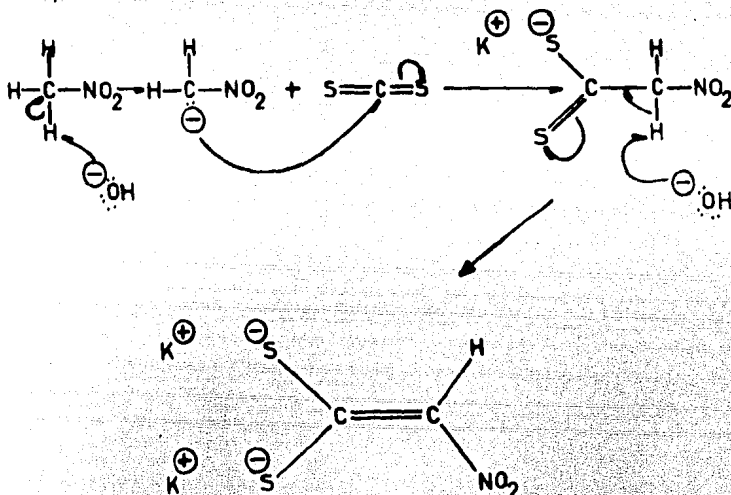


GRAFICA NUM. 2

Efecto del tiempo de reacción sobre el rendimiento en la síntesis de la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno.



Hubo una última variación efectuada, esto en base al mecanismo de reacción planteado:



La variación fué un cambio en el orden de adición de reactivos, haciendo reaccionar primeramente el Nitrometano y el Hidróxido de Potasio (Reacción Exotérmica) - y adicionando gota a gota el Bisulfuro de Carbono con agitación constante no habiendo formación del producto esperando después de 2 horas de agitación.

Se realizaron varios experimentos variando las temperaturas de reacción entre el Nitrometano y el Hidróxido de Potasio en Etanol, debido a la exotermicidad de la - reacción inicial, ésta se realizó en un baño de hielo, siendo la temperatura menor a  $0^\circ\text{C}$ , incrementando la temperatura  $5^\circ\text{C}$  consecutivamente, no obteniéndose el producto - deseado en ninguna de las pruebas.

Mediante la variación de parámetros antes indicados se determinaron las condi - ciones óptimas de reacción, obteniendo un producto con rendimiento superior al repor- tado y con pureza aceptable.

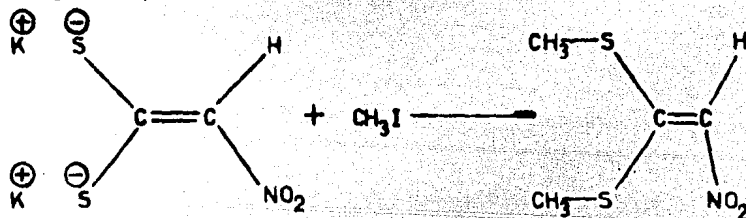
Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción para la obtención de

En la tabla Núm. 3 se indica el efecto del tiempo de reacción sobre el rendimiento y pureza en la síntesis de la Sal Dipotásica.

**TABLA NUM 3**

NUM. DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	TIEMPO DE REACCION (Hrs)	RENDIMIENTO %	PUREZA %
3	2	55.22	87.55
3	4	58.42	89.83
3	8	57.58	87.95
3	16	56.4	84.32

la Sal Dipotásica, se procedió a diseñar el modelo sintético más viable para la obtención del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno, habiendo ya sido preparado por Gompper y Shaefer en el año de 1967 partiendo de la sal dipotásica y utilizando para ello Yoduro de Metilo como agente Alquilante:



Nuevamente, el primer experimento se realizó en condiciones similares a las reportadas para hacer repetitivos los resultados; posteriormente, realizando un estudio de costos en base al agente alquilante que ellos utilizaron para la síntesis, se determinó que el Yoduro de Metilo resultaba incosteable para realizar la síntesis a nivel industrial ya que éste se importa a razón de 27 Dlr./Kg. siendo esta cantidad equivalente a \$12,150.00/Kg. aproximadamente.

En base a esto, se diseña un modelo sintético para el 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno integrando a éste un agente alquilante de accesibilidad económica mayor, se planteó la utilización de Sulfato de Dimetilo ( (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ), el cual se importa a razón de 1.31 Dls/Kg. siendo visiblemente más barato que Yoduro de Metilo, partiendo de esto, se realizó una reacción de alquilación utilizando sulfato de Dimetilo en condiciones similares a la reacción original, de ésta reacción, el rendimiento obtenido resultó ser inferior en un 22.3% comparándolo con el reportado por Gompper y Shaefer por lo que se procedió a realizar la optimización de la reacción con el fin de hacer similares los resultados en la utilización de ambos agentes alquilantes.

Para la optimización se fueron realizando variaciones tales como: Tiempo de Reacción, Temperatura, y Concentración de Reactivos.

Todas las variaciones realizadas fueron aplicadas similarmente para la utiliza

ción tanto de Yoduro de Metilo como de Sulfato de Dimetilo.

#### Efecto del Tiempo de Reacción.-

Se trabajó variando el tiempo de reacción obteniéndose los resultados reportados en la tabla núm. 4 y gráfica núm 3.

De la interpretación de la gráfica se determina el tiempo óptimo de reacción, resultando ser éste de 6 hrs.; obteniéndose un rendimiento máximo de 85.49% utilizando Yoduro de Metilo y de 80.20% al utilizar Sulfato de Dimetilo, realizando esta variación, el rendimiento aumenta visiblemente en relación con las condiciones iniciales y sobre pasando también el rendimiento reportado (79%).

#### Efecto de la Temperatura.-

Una vez determinado el tiempo óptimo de reacción se procedió a realizar los experimentos necesarios para encontrar la temperatura óptima de reacción, para esto, se continuó trabajando con ambos agentes alquilantes para realizar una comparación de resultados y verificar costeabilidad de producción a nivel industrial.

Nuevamente se realizaron tres experimentos por cada intervalo de temperatura variada, los resultados se reportan en la tabla núm. 5 y gráfica núm. 4.

En base a estos resultados, se determina una temperatura igual a 25°C como la temperatura óptima de reacción incrementándose el rendimiento en 1.3% al realizar esta variación, superando el reportado en 2.04% aún con la utilización de Sulfato de Dimetilo y en 6.72% utilizando Yoduro de Metilo.



En la tabla Núm. 4 se indica el efecto del tiempo de Reacción sobre el rendimiento y pureza en la reacción de síntesis del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno utilizando ambos agentes alquilantes (Yoduro de Metilo y Sulfato de Dimetilo).

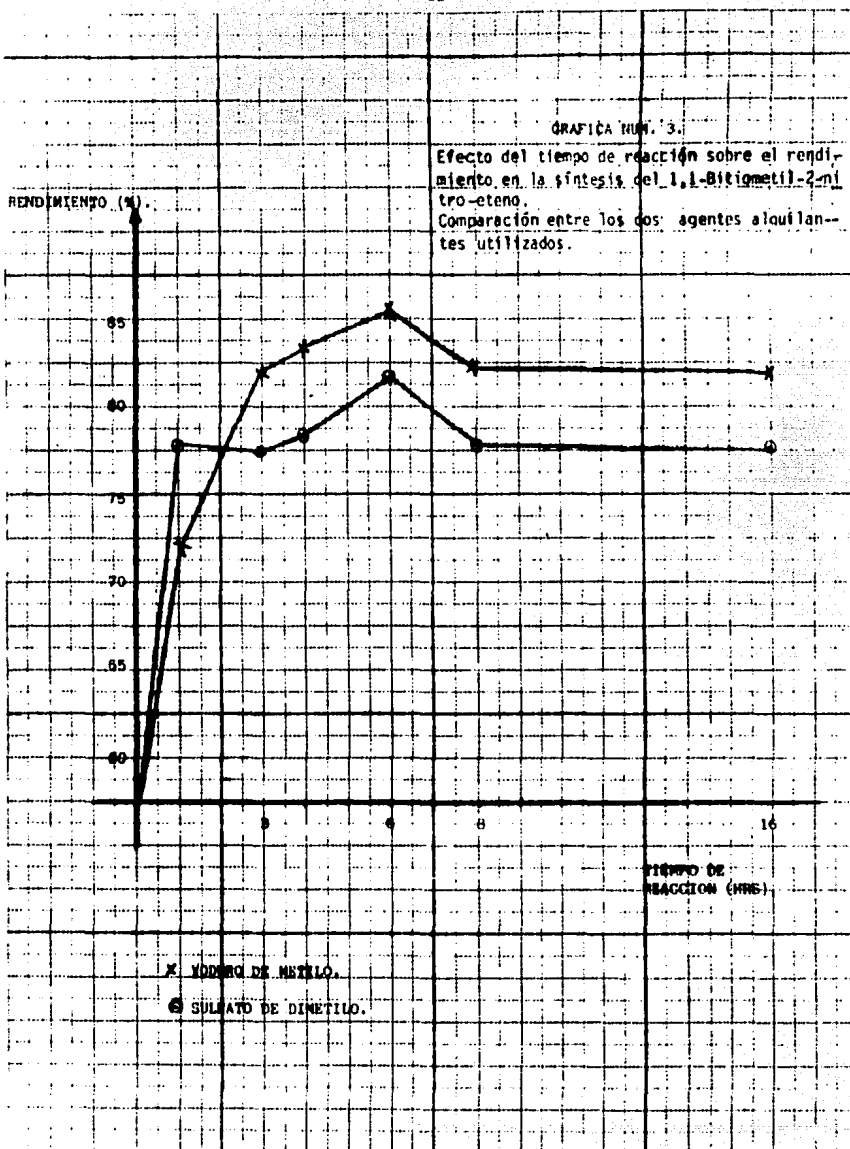
**TABLA NUM. 4**

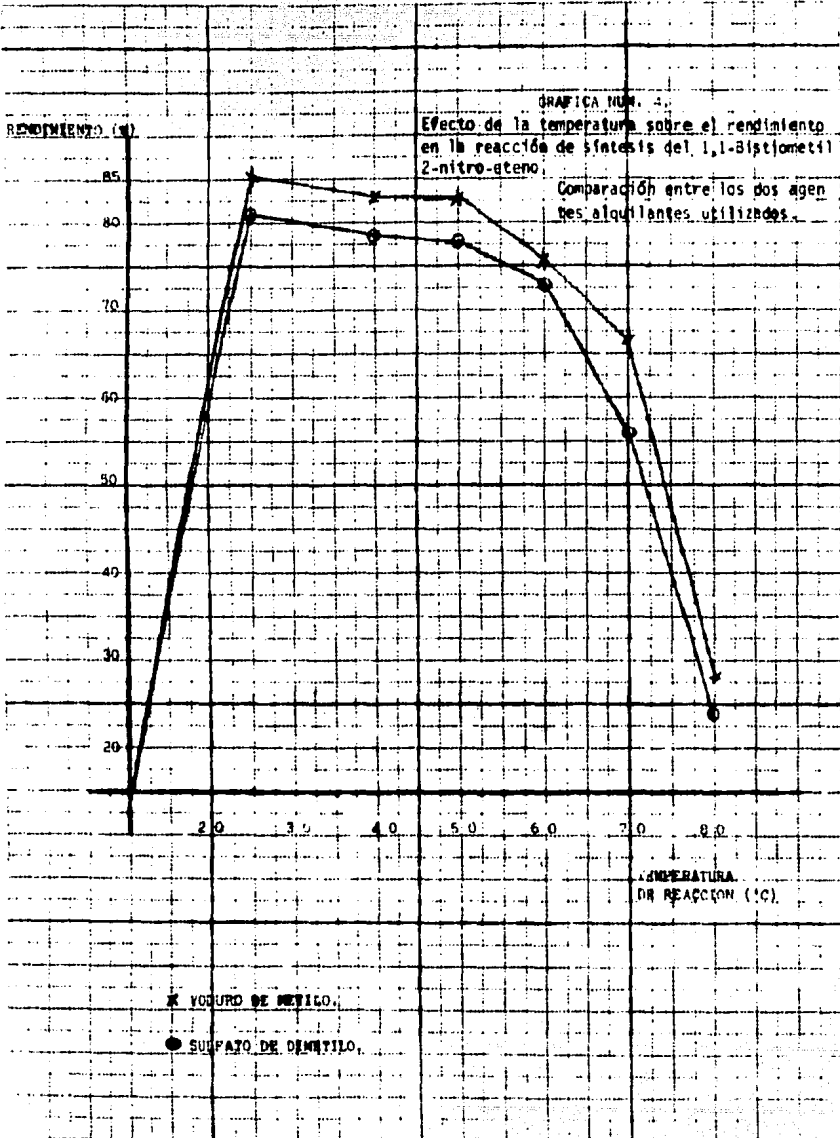
NUM. DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	TIEMPO DE REACCION (Hrs)	% RENDIMIENTO $C/CH_3I$	% RENDIMIENTO $C/CH_3)_2SO_4$	PUREZAS %	
				$C/CH_3I$	$C/CH_3)_2SO_4$
3	1	72.02	77.88	96.32	95.35
3	3	82.05	77.59	96.43	95.28
3	4	83.20	78.66	97.67	96.57
3	6	85.49	80.20	98.51	97.36
3	8	82.33	77.89	96.45	95.17
3	16	82.25	77.70	96.43	94.35

En la tabla Núm. 5 se indica el efecto de la temperatura sobre el rendimiento y pureza en la síntesis del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno.

**TABLA NUM. 5**

NUM DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	TEMPERATURA DE REACCION (°C)	% RENDIMIENTO $C/CH_3I$	% RENDIMIENTO $C/CH_3)_2SO_4$	PUREZAS %	
				$C/CH_3I$	$C/CH_3)_2SO_4$
3	10	—	—	—	—
3	25	85.72	81.04	98.57	97.95
3	40	83.20	78.65	97.74	96.31
3	50	83.17	77.95	97.58	96.17
3	60	75.42	73.28	97.21	95.88
3	70	66.45	56.18	95.46	95.32
3	80 (Reflujo)	27.83	24.13	91.35	93.22





La tercera variable con la que se trabajó fué la concentración de reactivos, para ésto la temperatura y tiempo de reacción se mantuvieron constantes; se fueron incrementando las concentraciones de ambos agentes alquilantes en una relación de 5% -- por cada experimento hasta tener un exceso de 20%, por cada incremento se realizaron 3 reacciones sin aumentar considerablemente el rendimiento, los resultados se reportan en la tabla Núm. 6.

Realizadas ya las variaciones y haciendo un análisis de resultados se determinaron las condiciones óptimas de reacción ya antes indicadas. En cuanto a la concentración de reactivos, se utilizaron cantidades estequiométricas ya que al incrementar las concentraciones en ambos casos, el aumento en el rendimiento fué mínimo.

Determinadas las condiciones óptimas de reacción tanto para la Sal Dipotásica como del 1,1-Bisfometil-2-nitro-eteno, se realizó un proceso continuo de síntesis -- (Sin aislación de la Sal Dipotásica), empleando en éste las condiciones óptimas integradas; el rendimiento obtenido resultó ser muy inferior al obtenido en la síntesis - en dos partes (26.3%), se realizaron cuatro reacciones más en condiciones similares - obteniéndose rendimientos bajos (promedio del 26.5%).

En base a los resultados obtenidos en los dos diferentes procedimientos realizados para la síntesis completa del 1,1-Bisfometil-2-nitro-eteno, se determinó que el proceso adecuado para obtener el producto con rendimiento y pureza aceptables para los intereses de la Empresa es la realización de la síntesis en dos pasos.

En la tabla Núm. 6 se indica el efecto del incremento de la concentración de reactivo alquilante sobre el rendimiento y pureza utilizando ambos agentes alquilantes.

**TABLA NUM 6**  $(CH_3)_2 SO_4$

NUM. DE EXPERIMENTOS REPETITIVOS	Δ EN CONC. DE REACT. etc. (%)	% RENDIMIENTO $C/CH_3I$	% RENDIMIENTO $C/(CH_3)_2SO_4$	PUREZAS %	
				$C/CH_3I$	$C/(CH_3)_2SO_4$
3	5	85.74	81.14	98.65	97.95
3	10	85.82	81.17	98.56	97.89
3	15	85.84	81.21	98.59	97.73
3	20	85.89	81.26	98.61	97.85

### PARTE EXPERIMENTAL.-

Los avances de las reacciones fueron seguidas por Cromatografía en capa fina utilizando como soporte: Cromatofolios al de Sílica Gel 60 S<sub>254</sub> de 2 mm. de espesor - y como eluyente, una mezcla de disolventes orgánicos: Benceno: Metanol (7:3) para la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno y Tolueno: Metanol (9:1) para el 1,1-Bis-tiometil-2-nitro-eteno.

Reveladores Empleados: Luz U.V., Vapores de Yodo y Vainillina.

Los Espectros de I.R. fueron efectuados en un aparato Perkin-Elmer modelo -- 1320 utilizando como disolvente KBr (pastilla).

La R.M.N.-<sup>1</sup>H se efectuó en un aparato Varian FT 80 utilizando H<sub>2</sub>O como disolvente para la sal dipotásica y DMSO para el 1,1-Bis-tiometil-2-nitro-eteno.

La R.M.N.-<sup>13</sup>C se efectuó en un aparato Varian FT 20 utilizando DMSO como disolvente.

Los espectros de U.V. se realizaron en un aparato Perkin-Elmer modelo 283 utilizando Metanol como disolvente.

La Espectrofotometría de Masas se realizó en un aparato Hewlett-Packard modelo 5985.

### Obtención de la Sal Dipotásica.-

Se mezclan 18.3 g. de Nitrometano (0.3 moles), 27.36 g. de Bisulfuro de Carbono (0.36 moles) y 30 ml. de Etanol Anhidro, se colocan a 5°C, posteriormente se adiciona lentamente y con agitación continua una solución de Hidróxido de potasio en Etanol anhidro (35.28 g. = 0.63 moles/150 ml.) manteniendo la temperatura después de la -

adición entre 30-35 °C, terminada ésta, la mezcla de reacción se continúa agitando -- durante 4 hrs., más en el intervalo de temperatura antes indicado, pasado el tiempo, el producto se filtra a presión reducida y se lava con metanol.

El crudo de reacción se purifica por recristalización de Agua: Etanol (1:5) - obteniendo como producto un polvo fino color café oscuro.

Rendimiento: 58.42% p.f.= 224-226 °C.

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{max}}$ : 3090 (C-H vinílico), 1380 ( $\text{NO}_2$ ), 1410 (HC=C), 1220 - ( $\text{H}_3\text{C-S}$ ). (Espectro Núm. 1.)

R.M.N.- $^1\text{H}$  (H<sub>2</sub>O)  $\delta_{\text{ppm}}$  = 8(1S, 1H, C=CH). (Espectro Núm. 2)

U.V. (metanol) ( $c=4.6 \times 10^{-1}$  g/l.)  $\lambda_{\text{max}}$  = 302 nm.  $\epsilon = 14,000$  (Espectro Núm. 3).

La sal dipotásica se descompone en masas sin vaporizar.

#### Métodos de determinación de pureza.-

Pesar aproximadamente 500 mg. de la sal dipotásica, pasarlo a un vaso de ppt. de 100 ml. adicionar 25 ml. de Ac. Clorhídrico 0.5 N. S. V.: titular potenciométricamente el exceso de HCL con una solución de NaOH 0.5 N. S. V.

Hacer Blanco correspondiente.

Tabular y graficar pH contra ml. de NaOH agregados, en base a la gráfica, determinar el punto de equivalencia y hacer cálculos correspondientes.

#### Cálculos:

$$\% \text{ de Pureza} = \frac{\text{P.M.} (100)}{2X} \left[ N_1(V_1+V_2 - \frac{N_1 V_1}{N_2}) - N_2 V_3 \right]$$

En donde:

P.M. = Peso Molecular de la Sal Dipotásica (213)

X = Masa exacta de la muestra.

N<sup>1</sup> = Normalidad del Acido Clorhídrico (Norm. real).

N<sub>2</sub> = Normalidad del Hidróxido de Sodio (Norm. real).

V<sub>1</sub> = Vol. de Ac. Clorhídrico agregado a la muestra.

V<sub>2</sub> = Vol. de Hidróxido de Sodio gastados en el blanco.

V<sub>3</sub> = Vol. de Hidróxido de Sodio gastados en la titulación.

Para corroborar los resultados obtenidos por la metodología antes indicada, - se utiliza un método Espectrofotométrico en base a un espectro de barrido y dado que se cumple la Ley de Lambert-Beer.

#### Procedimiento.-

Pesar aproximadamente 46 mg. de la sal dipotásica y pesarlos a un matríz volu métrico de 100 ml., disolver y aforar con metanol, tomar una alícuota de 10 ml. y pa-sarlos a otro matríz vol. de 100 ml. y aforar con metanol.

Preparar solución de referencia en las mismas condiciones.

Leer la A a 302 nm.

#### Cálculos.-

$$\% \text{ de la Sal} = \frac{\text{mg. de Ref.}}{\text{mg. de Prob.}} \times \frac{A \text{ prob.}}{A \text{ ref.}} \times 100.$$

#### Obtención del 1,1-Bis(1-metil-2-nitro-eteno).

Se mezclan 37.3 g. de la Sal Dipotásica (0.175 moles) con 50 ml. de agua y -- 100 ml. de metanol, posteriormente se adicionan lentamente y con agitación constante 44.1 g de Sulfato de Dimetilo (0.35 moles) terminada la adición, la mezcla de reac-ción se lleva a temperatura ambiente y se continúa la agitación por 6 hrs., después -



de las cuáles el producto se filtra a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica por recristalización de Acetona (1:8) obteniendo como producto unos cristales color amarillo claro.

Rendimiento: 81.56% p.f. = 124-126 °C.

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{max}}$  = 3140 (C-H, vinílico), 3000 (C-H, vinílico)  
2940 ( $\text{CH}_3$ ), 1420 (HC=C). (Espectro Núm. 4).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$  = 7.25 (1S, 1H, C=C-H), 2.65  
(1S, 3H, S- $\text{CH}_3$  cis); 2.55 (1S, 3H, S- $\text{CH}_3$  trans). (Espectro Núm. 5)

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$  = 165.5 (s, C-1); 125 (d, C-2)  
17 (q,  $\text{CH}_3$  cis); 14 (q,  $\text{CH}_3$  trans). (Espectro Núm. 6).

U.V. (Metanol) ( $c = 5.98 \times 10^{-2}$  g/l)  $\lambda_{\text{max}}$  = 355 nm.  $\epsilon = 98000$   
(Espectro Núm. 7).

Masas m/z (Intensidad Relativa)  $M^+$  165 (20), 148 (9), 134 (5), 86 (100).  
(Espectro Núm. 8).

En base a la propiedad de la molécula de absorción de luz U.V. y dado que se cumple la Ley de Lambert-Beer, se desarrolló un método de determinación de pureza por Espectrofotometría de U.V.

#### Procedimiento.-

Pesar aproximadamente 100 mg. de la muestra problema, pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml., disolver y aforar con cloroformo tomar alícuota de 1 ml., y pasarlo a otro matraz vol. de 100 ml., aforar con cloroformo.

Preparar solución de referencia en las mismas condiciones y leer la A a 353 nm.

#### Cálculos.-

$$\% \text{ de Pureza} = \frac{\text{mg. de Ref.}}{\text{mg. de Prob.}} \times \frac{A \text{ Prob.}}{A \text{ ref.}} \times 100.$$

Los resultados de purezas obtenidas tanto de la Sal dipotásica como del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno, se reportan en las tablas de rendimientos durante todo el proceso de optimización.

Con las condiciones óptimas de reacción, se experimentó a nivel plan piloto - tanto para la obtención de la sal dipotásica como del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno, - se realizaron 10 reacciones de cada una obteniéndose rendimientos y purezas similares a las obtenidas a nivel Laboratorio.

Posteriormente se realizó la síntesis a nivel industrial volviéndose a obtener resultados repetitivos y similares a los obtenidos en laboratorio.

RESUMEN.-

En base a la bibliografía consultada, se procedió a diseñar el proceso de síntesis más adecuado para el 1,1-Bis(1-metil-2-nitro-eteno), pudiéndose realizar su obtención en dos pasos o en uno solo.

Se estudiaron ambas posibilidades realizando primeramente experimentos para la obtención en dos pasos, síntesis de la Sal dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno como intermediario de reacción, aislación y análisis del mismo.

Primeramente se realizó la síntesis en las condiciones reportadas el rendimiento reportado, posteriormente se realizaron variaciones a las condiciones iniciales con el fin de aumentar el rendimiento y pureza del producto intermedio, las variaciones realizadas fueron las siguientes: Cambio de disolvente, temperatura, tiempo de reacción, concentración de reactivos y cambio en el orden de adición de los mismos. - Realizando estas variaciones se llegaron a determinar las condiciones óptimas de reacción y se incremento el rendimiento en un 3.42% sobre el reportado (55%).

En paralelo a los experimentos de optimización se fueron desarrollando métodos para Cromatografía en capa fina, purificación por recristalización y determinación de pureza tanto potenciométrica como espectrofotométricamente. Posteriormente se realizó la caracterización molecular de la Sal dipotásica por medio de métodos espectroscópicos (I.R., R.M.P.).

Determinadas las condiciones óptimas de reacción y métodos de análisis para la obtención de la Sal dipotásica, se procedió a determinar las condiciones óptimas para la síntesis del 1,1-Bis(1-metil-2-nitro-eteno), la cuál consiste en la alquilación de la Sal dipotásica, obtenida y aislada previamente; inicialmente se reportó realizar la alquilación con Yoduro de Metilo no resultando conveniente para la Empresa la utilización de este reactivo por su alto costo de importación por lo que se utilizó Sulfato

de Dimetilo; se realizó la optimización de la reacción trabajando comparativamente -- con ambos agentes alquilantes con el objeto de obtener un producto con rendimiento y pureza aceptables.

Las variaciones efectuadas fueron las siguientes: Tiempo de reacción, temperatura y concentración de reactivos; al término de la optimización, analizando los resultados, con la utilización de Sulfato de Dimetilo se obtiene en rendimiento igual a 81.04%, siendo inferior al que se obtiene utilizando Yoduro de Metilo (85.72%) pero aun mayor a lo reportado (79%) por lo que se decidió utilizar el Sulfato de Dimetilo en la alquilación de la Sal dipotásica a nivel industrial por su mayor accesibilidad-económica.

Posteriormente se realizaron reacciones continuas (Síntesis en un solo paso)- integrando las condiciones óptimas determinadas en las reacciones anteriores obteniéndose rendimientos muy inferiores al reportado (26.5%).

En base a los resultados obtenidos se determinó realizar la síntesis del --- 1,1-Bis(i)metil-2-nitro-eteno en 2 pasos ya que se obtienen rendimientos superiores - aún a los reportados, y con purezas aceptables.

CONCLUSIONES.-

De acuerdo a la bibliografía existente, se diseñó el modelo sintético mas adecuado para la síntesis del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno resultando ser éste en dos etapas, esto es, obtención de la Sal dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno, aislación y purificación para posteriormente realizar la alquilación para la preparación del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno.

En la segunda etapa (alquilación), se integró un agente alquilante diferente al reportado, substituyendo el Yoduro de Metilo por Sulfato de dimetilo lo cuál disminuyó considerablemente el costo del proyecto para la síntesis del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno ya que el Sulfato de dimetilo resulta ser 20 veces mas barato que el Yoduro de Metilo.

Se obtuvieron rendimientos superiores a los reportados tanto en la preparación del intermedio como del producto final aún con la integración del Sulfato de Dimetilo para la alquilación de la Sal dipotásica.

En general, se determinaron las condiciones adecuadas de trabajo para su aplicación a nivel industrial así como de los métodos analíticos incluyendo caracterización, rendimiento y pureza del compuesto en estudio siendo éste el principal objetivo de la presente tesis.

Al realizar la síntesis a nivel industrial del 1,1-Bistiometil-2-nitro-eteno se obtuvieron rendimientos y purezas similares a las obtenidas a nivel laboratorio.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Dale, H.H and Laidlaw, P.P.  
The Physiological action of -imidazolyl ethylamine  
J. Physiology Lond 1910; 41: 318-344.
- 2.- Ash, A.S.F. and Shild, H.O.  
Receptors mediating some actions of histamine  
Br. J. Phamac. Chemother 1966; 27: 427-439.
- 3.- Keeton, R.W.; Luckhardt, A.B. and Koch, F.C.  
Gastric Studies IV, The response of the stomach mucosa to food and gas--  
trin bodies as influenced by atropine.  
Am. J. Physiol. 1920; 51: 469-481.
- 4.- Black, J.W.; Ducan, W.A.M.; Durant, C.J.; Ganellin C.R. and Parsons, E.M.  
Definition and Antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-receptor  
S. Nature, Lond, 1972; 236: 385-390.
- 5.- Blach, J.W.; Ducan W.A.M.; Emmett J.C.; Ganellin, C.R.; Hesselbo, T.; --  
Parsons, E.M. and Wyllie, J.H.  
Metiamide and orally active Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist Agents actions.  
S. Nature, Lond. 1973; 3: 133-137.
- 6.- Wood; C.D. and Gabriel, A.  
A Theory of motion sickness based on pharmacological reactions Clin. Par-  
mac. Ther. 1970; 11: 621-629.
- 7.- Burland, W.L.; Ducan, W.A.M.; Hesselbo T.  
Pharmacologic evolution of Cimetidine A. new Histamine H<sub>2</sub>-receptor anta-  
gonist in helthy man.  
Br. J. Clin Pharmacol. 1975; 2: 481-486.

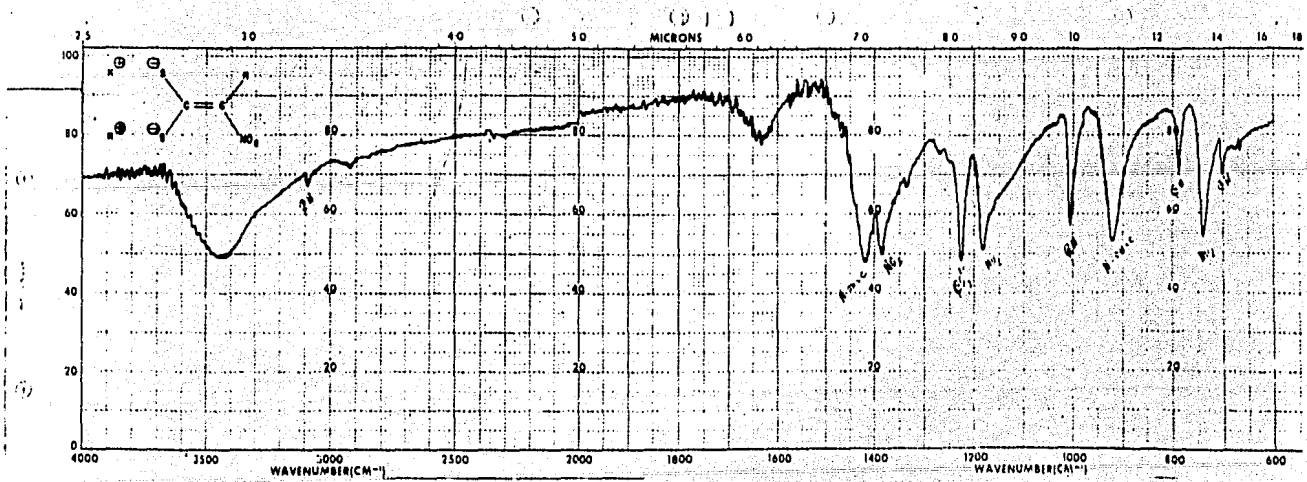
- 8.- Binder, H.H.; Cocco, A.; Brassley, R.J.  
Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer A multicenter double blind-study.  
Gastroenterology 1978; 74: 380-388.
- 9.- Winship, D.H.  
Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer Review and Comentary.  
Gastroenterology 1978; 74: 402-406.
- 10.- Engbert, E. Jr. Freston, J.M.; Graham, D.Y.  
Cimetidine, antiaacid and hospicalization in the treatment of benign gas--  
tric ulcer; A multicenter double blind study.  
Gastroeterology 1978; 74: 416-425.
- 11.- Fresten, J.W.;  
Cimetidine in the treatment of gastric ulcers  
Gastroenterology 1978; 74:426
- 12.- Stimmese, B.; Daoudal, P; Neidhart, A.  
Bradycardia au cours d'un traitement per cimetidine  
Houv Presse Med 1978; 7:4233 Letter.
- 13.- Jeffreys, D.B. Vale, J.A.  
Cimetidine and bradycardia.  
Lancet 1978; 1: 828 Letter.
- 14.- Mahon, W.A.; Kolton, M.  
Hipotension after intravenous Cimetidine  
Lancet 1978; 1: 828 Letter.
- 15.- Mc. Millan, M.A.; Ambis, D; Siegel, J.H.  
Cimetidine and mental confusion  
N. Engl. J. Med. 1978; 298: 284-285 Letter.

- 17.- Jeffreys, D.B.; Vale, J.A.  
Effect of cimetidine in glucose handling  
Lancet 1978; 1: 383 Letter.
- 18.- Corbett, C.I.; Holdsworth, C.D.:  
Fever, abdominal pain and Leucopenia during treatment with cimetidine.  
Br. Med J. 1978; 1: 753-754.
- 19.- Chang, K.H.; Morrison M.D.;  
Bone-marrow suppression with cimetidine.  
Ann Intern Med. 1979; 91: 580 Letter.
- 20.- Webster, J.; Petric; J.C.  
Erosive Gastritis and duodenitis during continuous cimetidine treatment.  
Br. Med J. 1978; 1: 20-21 Letter.
- 21.- Bradshaw J., Birtan R.T., Clitherow J.W., et al.  
Ranitidine, a new potent selective Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist.  
Br. J. Pharmacol. 1979; 66: 41-43.
- 22.- Konturek, S.J.; Obtowicz, W. Kwiwien, N; Sito, E; Zikos, B; and Olfksy, J.  
Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, -  
Sham-feeding, and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients.
- 23.- Erich Freund.  
Über die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Nitro-methan  
Ber. dtscn. chem. Ges. 1919; 52: 542-544.
- 24.- Kai Arne Lensen; Ole Buchardt and Christian Lønse.  
Studies of Thiocacids and their Derivatives.  
Acta Chemica Scandinavica 1967; 21:2797-2806.

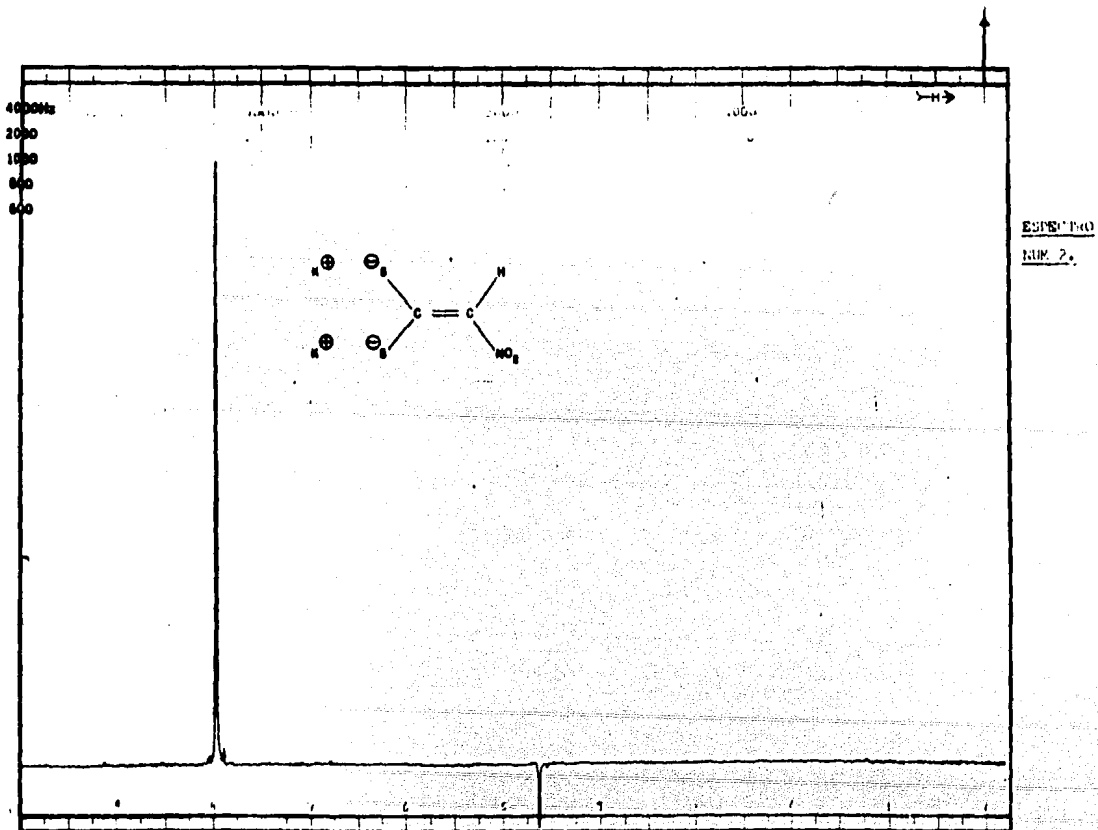


- 25.- Rudolf Gomper and Hartman Shaefer.  
Beitrage Zur Chemie der Dithiocarbon saurester and Ketenmercaptale.  
Chem Ber, 1967; 100: 591-604.
- 26.- Isaksson G.; Sandstrom J. and Wennerbeck I.  
The barrier to internal rotation around Carbon-Carbon double bonds in --  
Ketene Mercaptals and aminsals.  
Tetrahedron Letters, 1967; 2233-2237.
- 27.- Isaksson G.; and Sandstrom J.  
Studies of Polarized Ethylenes.  
Acta Chemica Scandinavica 1973; 27: 1183-1191.

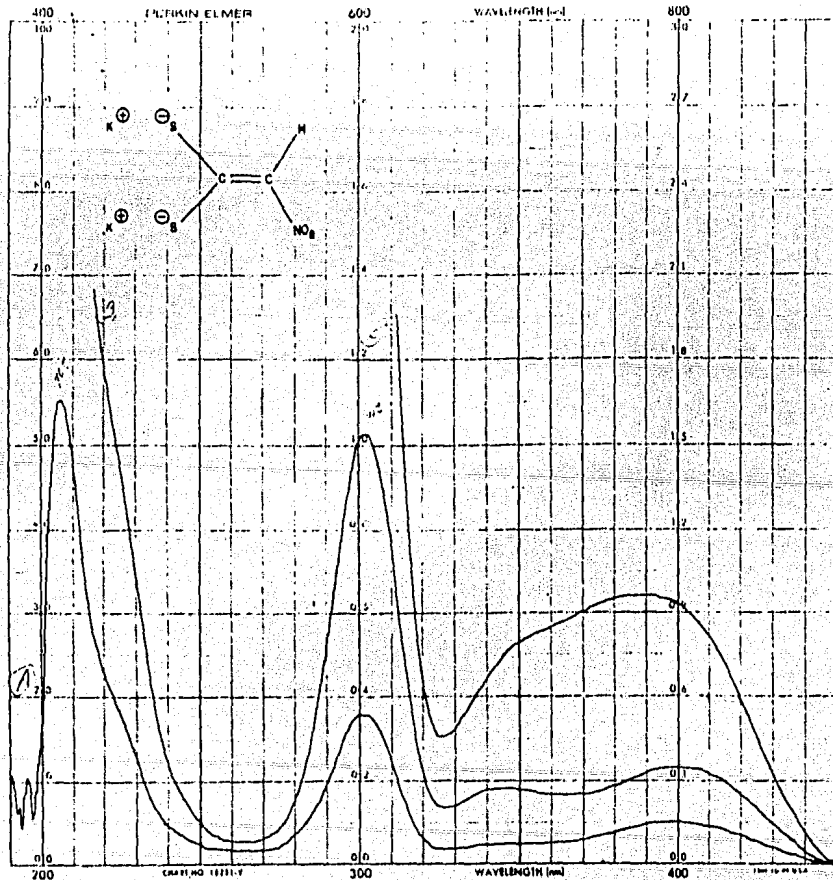
ESPECTRO NUM. 1



I.R. de la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno.

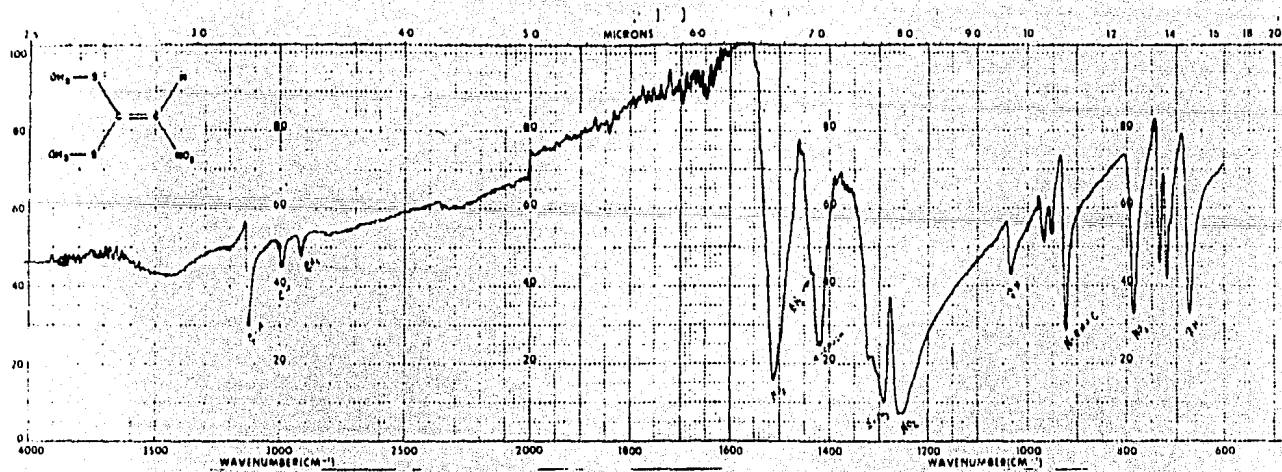


R.M.N. - <sup>1</sup>H de la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno.



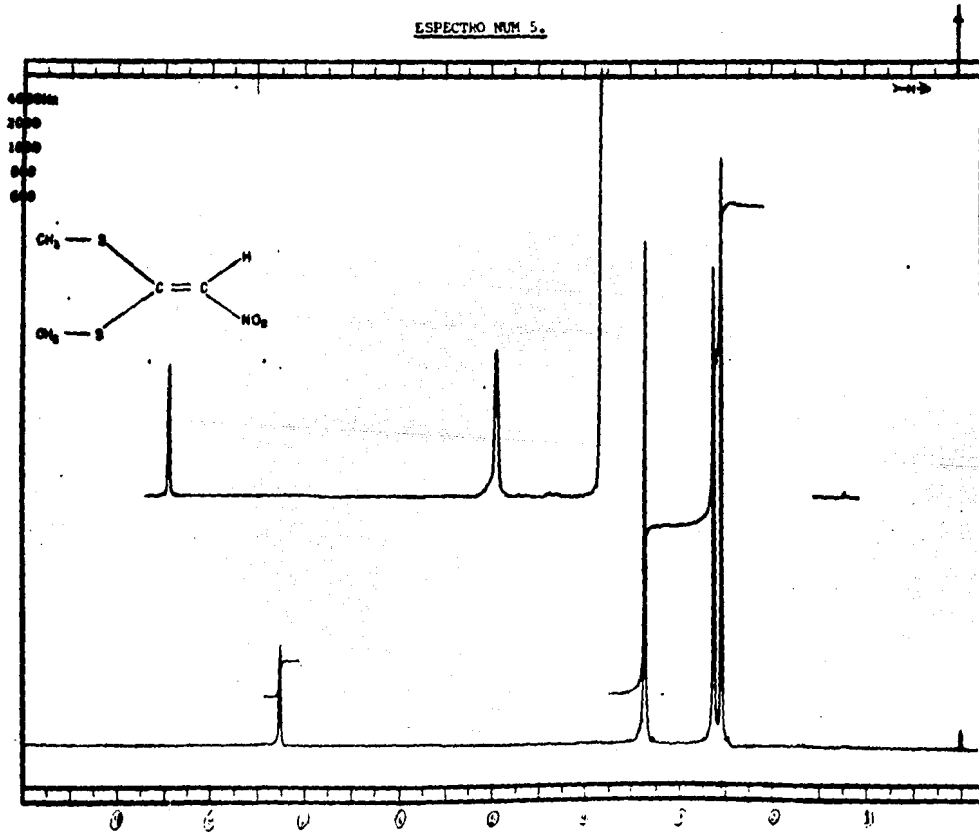
ESPECTRO N° 13.

U.V. de la Sal Dipotásica del 1,1-Ditio-2-nitro-eteno.

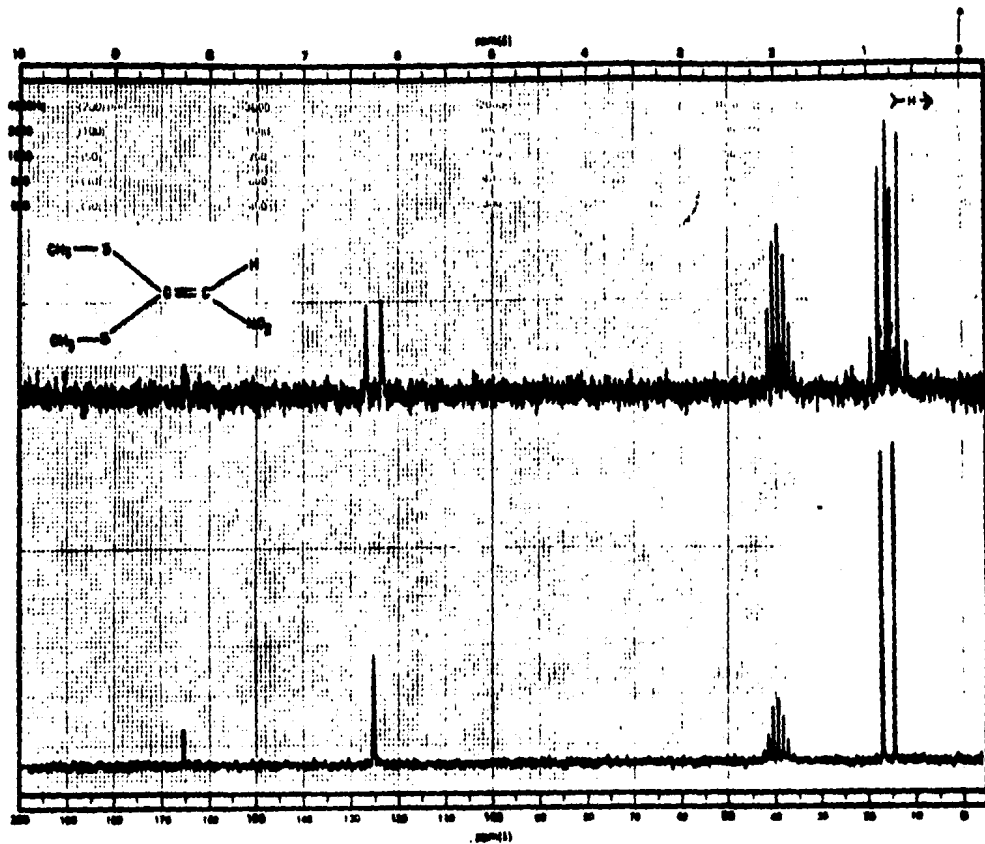


I R. del 1,1-Bis(metil)-2-nitro-eteno

ESPECTRO NUM. 5.

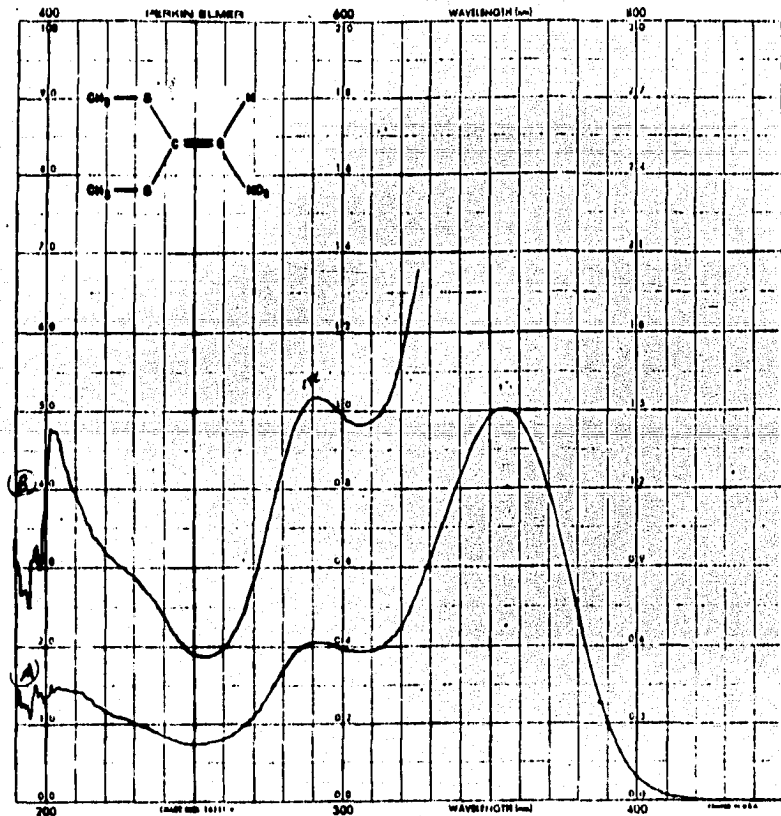


R.M.N. - <sup>1</sup>H del 1,1-Bis(metil)-2-nitro-eteno.



ESPECTRO  
 NUM 6.

R.M.N. -  $^{13}\text{C}$  del 1,1-Dimetil-2-nitro-etano.

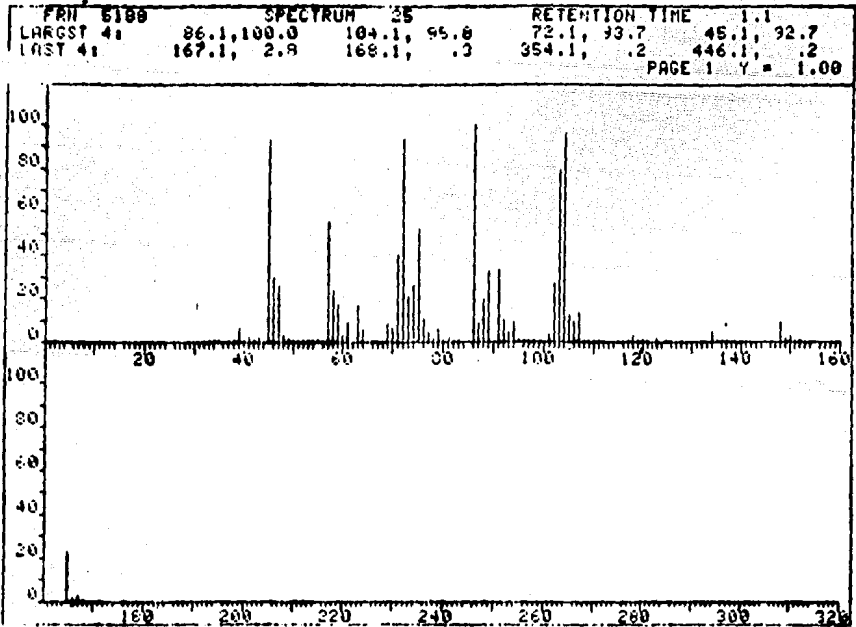


Espectro N°m 7.

U.V. del 1,1-Bis(metil)-2-nitro-eteno.



ESPECTRO Núm. 8



ANALISI Y. P. 12-4-62

Esp. de Masas del 1,1-Dicloroetil-2-nitro-eteno.

**AGRADECIMIENTO:**

Al Dr. Armando García Luna y al M.C. Enrique Angeles Anquiano por su valiosa Dirección y Asesoramiento de mi tesis, por su importante aportación tanto en la parte teórica como experimental.