

33  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO SINTETICO DE LA  
2-DIFENILMETOXI-N,N-DIMETIL ETILAMINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

MARIO ALBERTO MALDONADO TAPIA

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## Indice.

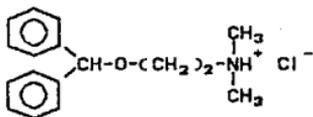
	página
Objetivos.....	6
1. Introducción.....	7
2. Generalidades.....	9
3. Parte Experimental.....	15
3.1 Reducción de la benzofenona.....	15
3.2 Cloración del difenilcarbinol.....	18
3.3 Obtención del clorhidrato de difenhidramina.....	19
4. Discusión de Resultados.....	23
4.1 Reducción de la benzofenona.....	23
4.2 Cloración del difenilcarbinol.....	30
4.3 Obtención del clorhidrato de difenhidramina.....	34
5. Análisis económico preliminar.....	39
6. Conclusiones.....	42
7. Espectroscopia.....	44
Bibliografía.....	45

### Objetivos.

- Estudiar el proceso de obtención del clorhidrato de difenhidramina, así como de los intermediarios involucrados en la síntesis antes mencionada: difenilcarbinol, cloruro de benzhidrilo y el éter 2-cloro etil benzhidrílico.
- Concluir sobre una ruta sintética para el clorhidrato de difenhidramina que se pueda adaptar a nuestro país.

## 1. Introducción.

Durante mucho tiempo México ha sido un país de importaciones. Importa de todo: aparatos electrodomésticos, ropa, juguetes, alimentos, tecnología e ideas. Con muchas excusas se justifica ese anhelo por lo extranjero: que si la mayor calidad, que si el menor precio y la que se enarbola en lo más alto es la falta de tecnología para producir en este país lo que se trae del extranjero. Esto hace prioritario el desarrollo de tecnología nacional, o en su defecto la adaptación de tecnología extranjera a las condiciones de la industria nacional. El trabajo que se presenta a continuación cae dentro de esta última categoría; nuestro objetivo principal es encontrar una ruta sintética para el clorhidrato de difenhidramina (estructura 1) que eventualmente se pueda adaptar a las condiciones de la Industria Farmacéutica Nacional. Para nosotros es de interés el estudio del clorhidrato de difenhidramina ya que es un fármaco usado como antihistamínico en nuestro país, forma parte del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud y no se sintetiza en México. Es un producto de importación. El clorhidrato de difenhidramina se usa como ingrediente activo de varios medicamentos de uso común en México (ver la tabla I) en el tratamiento de diversas enfermedades de tipo alérgico.



Estructura 1  
clorhidrato de difenhidramina

Con este estudio, se demuestra que se puede obtener a partir de una materia prima accesible en el mercado como es la benzofenona, y que el hecho de que se importe obedece más a un desconocimiento que a una falta de tecnología.

Nombre	Distribuidor	Reg SSA	Composición
Benadrex	Parke Davis	71428	clorhidrato de difenhidramina, cloruro de amonio, bromhidrato de dextrometorfán.
Didedram	Productos Mavi	0008M79	clorhidrato de difenhidramina.
Extasen	Squibb	63956	clorhidrato de difenhidramina, cloruro de amonio, cloroformo y mentol.
Expectorante de Benadryl	Parke Davis	34251	clorhidrato de difenhidramina, cloruro de amonio, citrato de sodio.
Histiacil	Columbia	38869	clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de efedrina, citrato de sodio, codeína.

Tabla 1  
 Medicamentos de venta en México  
 que contienen clorhidrato de difenhidramina<sup>(1)</sup>

## 2. Generalidades.

### 2.1 Farmacología.

Los antihistamínicos son sustancias que bloquean la acción de la histamina a nivel de los receptores celulares y que actúan también como anticolinérgicos, antiespasmódicos y bloqueadores adenergicos; poseen además propiedades anestésicas locales. Sin embargo, la acción antihistamínica es la predominante. Algunos antihistamínicos poseen efecto antiseratónico; pero, en clínica humana no está demostrada la acción de este mediador químico en la alergia.

Los antihistamínicos "bloquean" los efectos de la histamina administrada por vía parenteral y de la liberada endógenamente; tienen afinidad por receptores activables debido a la histamina y su combinación, que es reversible, resulta en el antagonismo de la histamina. Los antihistamínicos refuerzan la acción farmacológica de la noradrenalina y tienen efectos antieméticos.

#### 2.1.1 Indicaciones terapéuticas.

Se administran los antihistamínicos en las manifestaciones alérgicas que son consecuencia de las reacciones antígeno/anticuerpo de tipo inmediato en donde se libera histamina: urticaria, rinitis alérgica, algunos casos de jaqueca, la enfermedad de Ménière y el vértigo alérgico. Además algunas condiciones clínicas donde hay prurito, como en la dermatitis alérgica y la dermatitis de contacto.

También están indicados en perturbaciones no alérgicas en las que se libera histamina, como la urticaria tóxica y como sucede en algunas infecciones. Los antihistamínicos evitan y suprimen los síntomas provocados por liberación de la histamina ocasionada por sustancias o medicamentos tales como material de contraste yodado, por picaduras de insectos o por ingestión de alimentos en personas con hipersensibilidad a la histamina.

### 2.1.2 Efectos secundarios indeseables.

Los más frecuentes son somnolencia y sedación; su uso irrestricto propicia accidentes automovilísticos o en el trabajo. El efecto sedante va desde una disminución en la atención hasta incapacidad para concentrarse mentalmente. En los niños y en ciertos adultos ejercen acción paradójica que se manifiesta por agitación, "nerviosismo", delirio, temblor y convulsiones.

La producción de miastenia, anorexia, náusea, vómitos, constipación, diarrea, sequedad de boca, palpitaciones, hipertensión arterial, cefalgia y trastornos visuales es excepcional. Hay informes de urticaria, leucopenia y agranulocitosis. En el asma bronquial la sequedad que los antihistamínicos confieren a las expectoraciones dificultan la expectoración.

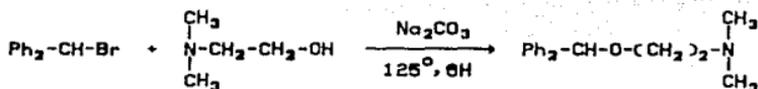
### 2.1.3 Contraindicaciones.

Crecimiento de próstata, glaucoma e hipertensión arterial. No deben administrarse al mismo tiempo que depresores del sistema nervioso central ni con inhibidores de la monoaminooxidasa.

Los principales antihistamínicos que se consumen en México son la difenhidramina (clave SSA 405 MF/MG), la clorfeniramina (clave SSA 402 MF/MG) y la hidroxicina (clave SSA 409 MF/MG); todos ellos incluidos en el cuadro básico de medicamentos del sector salud.

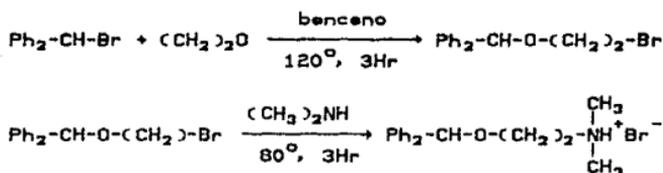
## 2.2. Antecedentes.

Las primeras investigaciones publicadas en las que se hace mención al clorhidrato de difenhidramina datan de 1945 <sup>(2)(3)(4)</sup>, en estos primeros estudios se demostró la efectividad de la difenhidramina y de sus derivados contra diversas enfermedades de tipo alérgico, y aunque se hace mención a que los productos usados son sintéticos, no se describe la ruta seguida. No es sino hasta 1947 que se informa en una patente norteamericana una vía sintética para la difenhidramina y sus derivados <sup>(5)</sup>. El esquema de reacción señalado en esta patente es el siguiente:



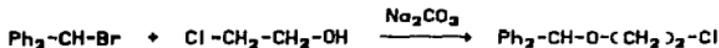
con un rendimiento del 88.36%. Varias modificaciones se le han hecho a esta técnica original, consistiendo principalmente en la sustitución del bromuro de benzhidrilo por cloruro de benzhidrilo<sup>(6)</sup>, variación tanto del tiempo como de la temperatura de reacción<sup>(7)</sup> y la omisión de la base.

En 1953, Yoshiyuki Yanemoto<sup>(8)</sup> publica una ruta sintética diferente para el bromhidrato de difenhidramina. El autor y sus colaboradores parten de óxido de etileno y bromuro de benzhidrilo para obtener el éter 2-bromo etil benzhidrílico, compuesto que una vez aislado hacen reaccionar con dimetil amina para obtener el bromhidrato de difenhidramina. La ruta sintética seguida por ellos queda de la siguiente forma:



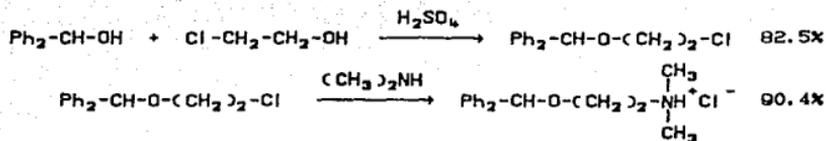
Una vez que se ha mencionado, y debido a la importancia que tiene, haremos una breve revisión de las rutas sintéticas del éter 2-cloro etil benzhidrílico; ya que éste compuesto es un intermediario cuya síntesis también se estudió en este trabajo.

Además de la reacción antes mencionada, Protiva<sup>(9)</sup> y sus colaboradores informaron en 1951 la síntesis del éter 2-cloro etil benzhidrílico. La vía sintética que ellos informaron es la siguiente:



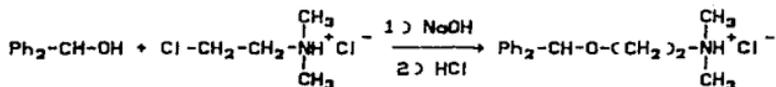
con un rendimiento del 84%. A esta técnica se le hicieron posteriores modificaciones como las que informan en 1955 Hideo

Kubo y sus colaboradores<sup>(10)(11)</sup>, según la siguiente vía sintética:



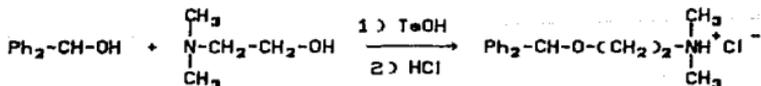
en la cual se sustituyó el bromuro de benzhidrido por difenilcarbinol y se utilizó ácido sulfúrico concentrado como catalizador de la reacción. Posterior adición al producto aislado de dimetil amina nos produce el clorhidrato de difenhidramina.

En 1953 G.D. Searle<sup>(12)</sup> informa en una patente otra alternativa para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina. Esta vía sintética es la siguiente:



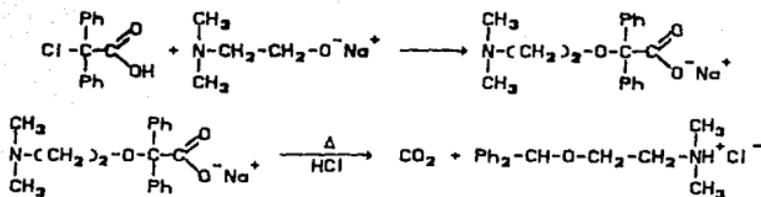
Algunas modificaciones a esta técnica original fueron informadas posteriormente; estas fueron la omisión del hidróxido de sodio<sup>(13)</sup> y el cambio del medio básico a uno ácido usando tricloruro de aluminio.<sup>(14)</sup>

Zopf<sup>(15)</sup> informa en 1952 la siguiente vía sintética para el antihistamínico:



y que podemos considerar como una variante de la anterior.

Josef Klosa y sus colaboradores<sup>(16)</sup> informan en 1955 la siguiente síntesis:



### 2.3. Descripción de las rutas sintéticas estudiadas.

El esquema completo de las reacciones estudiadas durante la síntesis del clorhidrato de difenhidramina es el que se ilustra al término de este capítulo.

El primer paso, consiste en la reducción de la benzofenona a difenilcarbinol, para lo cual se usaron agentes tales como el etilenglicol en sosa, el borhidruro de sodio en diferentes proporciones y el formaldehído/NaOH. para el segundo paso, se compararon los efectos de diferentes agentes halogenantes tales como: ácido clorhídrico concentrado y cloruro de tionilo. Partiendo del cloruro de benzhidrilo, se obtuvo la difenhidramina haciendo reaccionar al cloruro con dimetiletanolamina; en esta reacción se estudiaron las condiciones de reacción. También se obtuvo la difenhidramina de la reacción del éter  $\beta$ -cloro etilbenzohidrílico con dimetilamina.

Se estudiaron las diferentes condiciones de reacción, las mezclas reaccionantes para comparar en todos los casos en cual se tiene el más alto rendimiento de reacción. Con este trabajo, se pretende concluir sobre una ruta sintética para la difenhidramina en la cual se tengan los mejores rendimientos. Esta ruta sintética óptima se presenta dentro de las conclusiones.

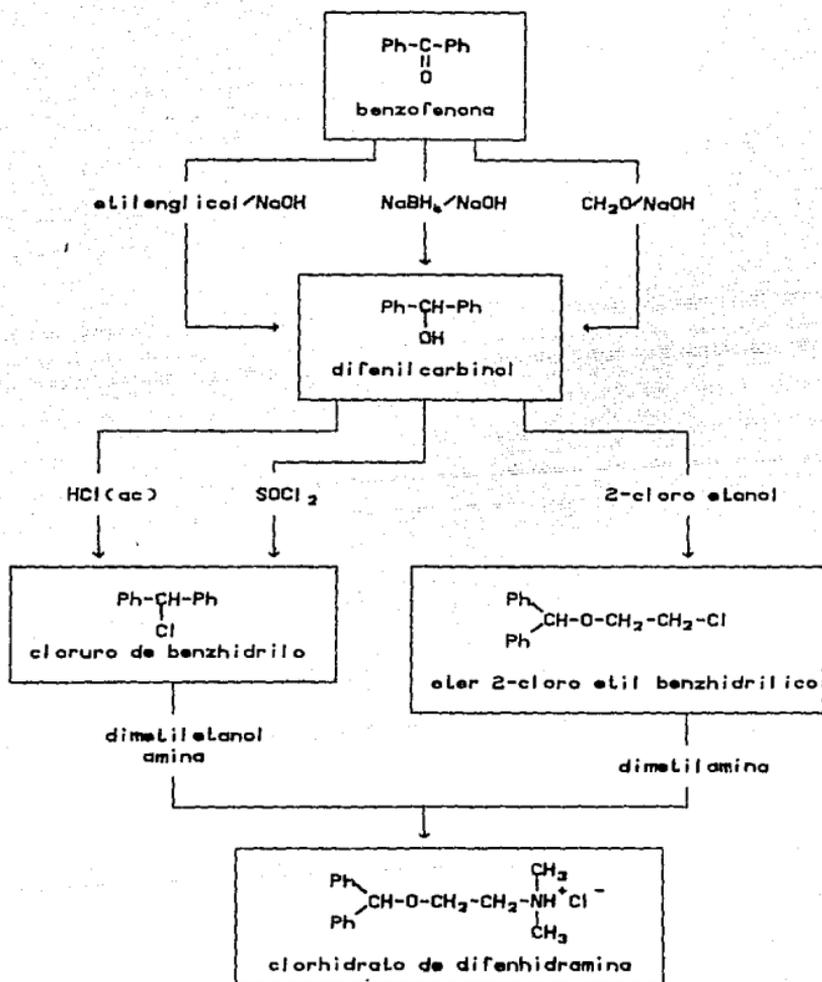


Diagrama completo de trabajo para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina.

cantidades variables de benzofenona y de una disolución de borohidruro de sodio en sosa al 10% (vease la tabla 3), en la boca central se colocó un refrigerante de agua en posición vertical en otra boca se adaptó un termómetro y en la boca restante un tapón de vidrio. Se inició la agitación y se elevó la temperatura dentro del matraz hasta 90°C, dejándose a reflujo durante tres horas. Al término de estas se tomó una muestra para hacer cromatoplaque de las mezclas de reacción y así medir cualitativamente el avance de la reacción. Las cromatoplaques demostraron que las cantidades de materia prima presente eran variables. Teniéndose una mayor cantidad de materia prima en aquellas en las que la proporción de borohidruro de sodio era menor; en cambio, en aquellas en las que se tuvo una mayor proporción disminuyó notablemente. Se apagó el calentamiento y cuando la temperatura dentro del matraz hubo bajado hasta 30°C se le adicionó ácido clorhídrico concentrado. Cuando se hace la adición del ácido clorhídrico se nota desprendimiento de gas de la mezcla de reacción. La cantidad de gas desprendido fue mucho mayor para las reacciones en las que se usó una mayor proporción de borohidruro, siendo casi imperceptible para aquellas en las que se tenía una menor proporción de borohidruro/benzofenona. Después de acidular la mezcla de reacción se vació sobre hielo picado con lo que precipita un sólido blanco; después de filtrarlo se recrystalizó de heptano. Al recrystalizado se le hicieron cromatoplaques usando como eluyente heptano y revelando la placa con lámpara de luz ultravioleta. Las cromatoplaques que se les hicieron a los productos finales indicaban todavía presencia de materia prima; debido a esto necesitamos cuantificar las cantidades de cada uno de los productos, esto se hizo mediante la formación de un derivado insoluble de la benzofenona: la 2-4 dinitrofenil hidrazona. Haciendo la precipitación de la hidrazona para un patrón de benzofenona y procediendo similarmente para cada uno de los productos. Se determinó la cantidad de benzofenona remanente y simultáneamente el rendimiento de cada una de las reacciones. Como una variante más a la técnica experimental, se compararon los rendimientos de la reacción cuando el disolvente es agua y cuando

identificación formal del producto se hizo mediante espectroscopía en el infrarrojo; los espectros se anexan en el capítulo 7 y las bandas características para la benzofenona son la señal en  $1690\text{cm}^{-1}$  correspondiente a grupo carbonilo y la señal en  $3050\text{cm}^{-1}$  correspondiente al anillo aromático (figuras 1 y 2).

### 3.2 Cloración del difenilcarbinol

#### 3.2.1 Cloración con ácido clorhídrico

A un matraz bola de 250ml con tres bocas, provisto de calentamiento y de agitación magnética, se le adaptó en la boca central un refrigerante de agua en posición vertical, en otra de las bocas un termómetro y en la boca restante un tapón de vidrio. A este matraz se le introdujeron cantidades variables de difenilcarbinol y de ácido clorhídrico al 37% (vease la tabla 5). Se inició la agitación y el calentamiento del matraz elevándose la temperatura hasta  $80^{\circ}\text{C}$ . Al término del tiempo de reacción se apagó el calentamiento y cuando la temperatura hubo descendido hasta  $20^{\circ}\text{C}$  se extrajo el producto orgánico de la mezcla de reacción con diclorometano. Después de la evaporación del disolvente el residuo se destiló a presión reducida p.e  $172-174^{\circ}\text{C}/15\text{mm}$  (informado  $140^{\circ}\text{C}/3\text{mm}$ ).<sup>(19)</sup> De la comparación de las propiedades físicas se concluyó que el producto obtenido era cloruro de benzhidrilo. Los datos de rendimiento aparecen en la misma tabla 5. En el fondo del matraz después de la destilación queda un residuo color café oscuro muy viscoso cuando está caliente y que solidifica al enfriarse, se supone que este sólido es el éter benzhidrílico, aunque no se hizo una identificación formal del mismo.

#### 3.2.2. Cloración con cloruro de tionilo

A un matraz bola de 250ml con tres bocas, provisto de agitación magnética y sumergido en un baño de agua a temperatura ambiente se le adaptó en la boca central una trampa para ácido clorhídrico, en una boca lateral un termómetro y en la boca restante un embudo de adición con compensador de presión. En el matraz se introdujeron cantidades variables de difenilcarbinol o de las mezclas

usando como eluyente acetato de etilo y revelando la placa con lámpara de luz ultravioleta. De las cromatoplasas se concluye que hubo una transformación del cloruro de benzhidrido aunque esta no fué completa. El producto amórfico se recrystalizó de etanol/éter etílico obteniéndose un sólido blanco, cristalino de punto de fusión de 129°C (reportado 129-131°C).<sup>(7)</sup> La caracterización formal del producto se hizo mediante Resonancia Magnética Nuclear H<sup>1</sup>; el espectro se anexa en el capítulo 7 y las señales características son: una señal múltiple en 7.4 ppm correspondiente a dos fenilos, un singulete en 6.5 ppm correspondiente a un metino substituido con dos fenilos y un nitrógeno cuaternario, un singulete en 3.2 ppm correspondiente a metilos unidos a un nitrógeno cuaternario, un singulete en 3.5 ppm que desaparece con agua deuterada y que corresponde a un alcohol primario (ver figura 3). Los rendimientos se enlistan en la tabla 7.

### 3.3.1.2. Síntesis del clorhidrato de difenhidramina con aislamiento de la sal cuaternaria de amonio

En un matraz bola de una boca provisto de agitación magnética y de una canastilla de calentamiento, se introdujeron cantidades variables de la sal cuaternaria de amonio y o-dicloro benceno como disolvente (para ver las cantidades exactas consultese la tabla 8) Se adaptó en la boca del matraz un refrigerante de aire en posición vertical para posteriormente iniciar el calentamiento y la agitación de la mezcla. Se dejó la mezcla a reflujo durante cuatro horas al término de las cuales se suspendió el calentamiento. Una vez que la temperatura hubo descendido a aproximadamente 20°C se sumergió el matraz bola en un baño de hielo/agua, dejándose en este durante 12 horas. De esta manera se obtuvo un sólido, el cual se filtró al vacío para eliminar el disolvente. El sólido obtenido se disolvió en NaOH al 10% m/m para posteriormente extraer con éter etílico; se separa la fase orgánica, se elimina el disolvente y posteriormente se destila el líquido remanente (pe 160-5°C/5mm, informado 150-5°C/2mm).<sup>(20)</sup> El destilado se disuelve en éter etílico para luego burbujearle HCl

gaseoso. De esta manera precipita un sólido blanco con punto de fusión de 188-9°C (informado 166-70°C).<sup>(20)</sup> Los rendimientos de las reacciones se enlistan en la tabla 8.

### 3.3.1.3 Síntesis del clorhidrato de difenhidramina sin aislamiento de la sal cuaternaria de amonio.

En un matraz bola de una boca provisto de agitación magnética y de una parrilla de calentamiento se introdujeron cantidades variables de cloruro de benzhidróilo, de dimetiletanol amina y o-dicloro benceno como disolvente (para conocer las cantidades exactas, consúltese la tabla 8). En la boca del matraz se adaptó un refrigerante de aire en posición vertical y posteriormente se inició el calentamiento y la agitación de la mezcla. Se dejó la mezcla a reflujo durante cuatro horas al término de las cuales se apagó el calentamiento. Cuando la temperatura dentro del matraz hubo descendido a aproximadamente 20°C, se sumergió este en un baño de hielo/agua donde permaneció durante 12 horas, al término de las cuales se filtró al vacío el sólido obtenido para así eliminar todo el disolvente. El procedimiento de purificación y caracterización del producto fueron similares a los descritos en el inciso anterior. Los rendimientos se encuentran enlistados en la tabla 8.

### 3.3.2.1 Obtención del éter 2-cloro etil benzhidrílico <sup>(21)(22)</sup>

En un matraz bola de 250ml con dos bocas, provisto de agitación magnética y sumergido en un baño de agua, se introdujeron cantidades variables de difenilcarbinol y de 2-cloro etanol (para las cantidades exactas consúltese la tabla 9). En la boca central se adaptó un refrigerante de agua en posición vertical mientras que en la boca restante se adaptó un embudo de adición que contenía ácido sulfúrico concentrado. Se inició la agitación magnética de la mezcla y simultáneamente el calentamiento del baño de agua mientras que se adiciona el ácido sulfúrico mediante un goteo lento a una velocidad de 0.5ml/<sup>seg</sup>. A las dos horas de

reflujo, se apaga el calentamiento del baño y la mezcla de reacción se vacía sobre de agua fría. Se extrae la fase orgánica con éter etílico, se seca ésta con cloruro de calcio y después de eliminar el disolvente, se destila a presión reducida el producto obtenido p.e.  $192-3^{\circ}\text{C}/15\text{mm}$  (informado  $144-148^{\circ}\text{C}/1\text{mm}$ ).<sup>(21)</sup> La caracterización del producto obtenido se hizo mediante R.M.N.  $\text{H}^+$ ; el espectro se anexa en el capítulo 7 y las señales características son un multiplete en 7.4 ppm correspondiente a dos fenilos, un singulete en 5.4 ppm correspondiente a un metino substituido con dos fenilos y un -O-alkilo, un triplete en 3.5 ppm correspondiente a un metileno substituido con un alkilo y un -O-alkilo (ver figura 4). Los rendimientos se enlistan en la misma tabla 9.

### 3.3.2.2 Obtención del clorhidrato de difenhidramina a partir del éter 2-cloro etil benzhidrilico.

En un tubo de ensayo lo suficientemente grueso se introducen cantidades variables del éter 2-cloro etil benzhidrilico y de una disolución al 25% de dimetilamina en etanol (para conocer las cantidades exactas consultese la tabla 9). El tubo se sella y se sumerge en un baño de aceite a  $160^{\circ}\text{C}$  durante siete horas. Al termino de estas se saca el tubo del baño y una vez que se hubo enfriado se le practica un orificio mediante el cual se vacia la mezcla de reacción. Luego de eliminar el disolvente se le adiciona a la mezcla ácido acético diluido para luego eliminar insolubles con éter etílico. Se vuelve a alcalinizar el medio, se hace otra extracción con éter etílico, la fase organica se seca con cloruro de calcio y la base libre se destila a presión reducida (p.e.  $5\text{mm}$   $161-2^{\circ}\text{C}$ ). El destilado se redisuelve en éter etílico para luego burbujearle ácido clorhídrico gaseoso, precipitando así el clorhidrato de difenhidramina.

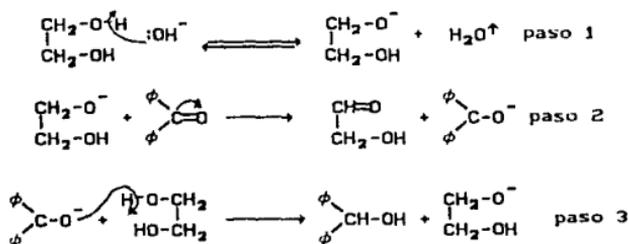
#### 4. DISCUSION DE RESULTADOS

##### 4.1 REDUCCION DE LA BENZOFENONA, OBTENCION DEL DIFENILCARBINOL.

Del esquema completo de trabajo que aparece al final de las generalidades se aprecia que el difenilcarbinol es un intermediario de las dos rutas sintéticas de la difenhidramina. En este paso se compararon las acciones de tres diferentes agentes reductores: etilenglicol/NaOH, borhidruro de sodio/NaOH y formaldehído/NaOH.

##### 4.1.1 Reducción con etilenglicol/NaOH

Kleinfelter<sup>(22)</sup> informa una serie de reducciones usando como agente reductor la mezcla etilenglicol/KOH, en este trabajo se substituyó la potasa por otra base fuerte como es la sosa; debido principalmente al menor costo que tiene esta última. El mismo autor nos sugiere el siguiente mecanismo de reacción:



Mecanismo de reducción de la benzofenona con etilenglicol/NaOH

El equilibrio representado en el paso 1 es desplazado hacia reactivos ya que a la temperatura de trabajo (ver procedimiento experimental) el agua formada se evapora del medio. Tenemos además la formación de subproductos como son los diferentes polimeros que forma el etilenglicol después de haber reaccionado con la benzofenona.

Se concluye que la sustitución del hidróxido de potasio por hidróxido de sodio no afecta mayormente el rendimiento de la reacción. Así mismo, la variación en la proporción benzofenona/etilenglicol tampoco afecta el rendimiento de la reacción (ver tabla 2) aunque el manejo y la purificación del difenilcarbinol se facilitan mientras mayor sea la proporción de etilenglicol presente en la mezcla de reacción. Esto se debe a que el etilenglicol además de servir como agente reductor también es el disolvente del medio; cuando se tiene una mayor cantidad del glicol disuelve al mismo tiempo el polímero que se va formando como subproducto. Se encuentra pues que la proporción óptima de benzofenona/etilenglicol es 1/8 m/m ya que con un rendimiento promedio del 91.05% se tiene una fácil purificación del difenilcarbinol obtenido.

#### 4.1.2 Reducción con Borhidruro de sodio.

En la literatura se nos recomiendan como agentes reductores dos hidruros en particular: el hidruro de litio-aluminio y el borohidruro de sodio<sup>(24)</sup>. La razón de que sean recomendados con tanto énfasis es la capacidad de ceder hasta cuatro iones hidruro por cada molécula, lo que teóricamente significaría que por cada mol del hidruro se podrían reducir hasta cuatro moles de benzofenona. También influye el bajo peso molecular del borohidruro de sodio; en una pequeña cantidad del borohidruro se tiene una gran cantidad en moles. Sin embargo, en esa misma literatura no se nos advierte de la posibilidad de que el borohidruro no ceda esos cuatro iones hidruro, y que esta depende en mucho del tamaño de la molécula que se quiere reducir. Esto, debido a que durante la reducción se forman una serie de complejos unidos al borohidruro y si la molécula es muy grande no habrá reducción o esta tendrá muy bajo rendimiento. Esto se aprecia con mayor claridad en el mecanismo de reacción siguiente<sup>(25)</sup>:

P.	Benzofenona		NaBH <sub>4</sub>		Disolvente	Producto	
	gramos	moles	gramos	moles		gramos	%
1/1	19.6973	0.1062	4.1980	0.1109	agua	0.0000	0.0
1/1	17.3526	0.0953	3.6061	0.0954	agua	0.0000	0.0
1/1	11.6670	0.0641	2.3420	0.0672	etanol	10.9924	98.19
1/1	15.3832	0.0845	3.1903	0.0844	etanol	14.4705	98.07
2/1	18.8480	0.0733	1.9856	0.0866	etanol	10.0519	74.51
2/1	17.2189	0.0946	1.7081	0.0478	etanol	12.9294	74.28
3/1	15.2765	0.0839	1.0588	0.0280	etanol	3.2439	21.0
3/1	16.4887	0.0905	1.1415	0.0301	etanol	3.3807	20.2
4/1	15.1740	0.0833	0.7900	0.0208	etanol	2.0556	18.4
4/1	16.2875	0.0894	0.8456	0.0223	etanol	2.1056	12.8

P. : proporción benzofenona/borohidruro de sodio mol/mol  
 Producto: Difencilcarbinol.

Tabla 3

Cantidades de reactivos usados, con su rendimiento en la reducción de benzofenona con borhidruro de sodio

Del mecanismo decimos que es una adición nucleofílica en dos etapas; en la primera etapa se adiciona un ión hidróxido a una molécula de formaldehído para formar así el primer intermediario (estructura I). En la segunda etapa ocurre la adición de un ión hidruro, del intermediario anterior, a una segunda molécula del aldehído. Esta adición se facilita por la presencia de una carga negativa del primer intermediario. La ventaja que presenta la reacción de "Cannizaro Cruzada" sobre otras reducciones en medio básico es que en esta, la entidad atacante es el ión que resulta de la adición del oxhidrilo sobre del formaldehído en lugar de la adición sobre del aldehído aromático. Esto reduce los costos de reactivos. A similitud de lo hecho durante la reducción con el borohidruro de sodio, se estudió la reducción en dos tipos de disoluciones, acuosa y alcohólica. En la tabla 4 se tabulan las cantidades de reactivos y los rendimientos para las diferentes reacciones efectuadas.

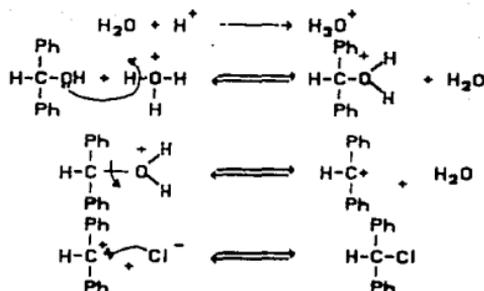
Disolución	Benzofenona		Formaldehído		%
	gramos	moles	gramos	moles	
acuosa	9.8551	0.0541	58.7	1.9560	0.0
acuosa	10.7428	0.0568	61.6	2.0540	0.0
alcohólica	11.2680	0.0618	67.3	2.91	0.0
alcohólica	9.3797	0.0515	72.7	2.4234	0.0

R. % : rendimiento

Tabla 4

Cantidades de reactivos y tipo de disolución usados en la reacción de Cannizaro Cruzado para la Benzofenona.

La reducción de la benzofenona mediante la reacción de Cannizaro cruzada en ninguna de las dos modalidades experimentadas (disolución acuosa o disolución alcohólica) produjo difenilcarbinol. El análisis de los espectros de absorción en el infrarrojo demuestra que el producto aislado es benzofenona.



Mecanismo de halogenación del difenilcarbinol con HCl(c)

Como ya se dijo en la introducción a este capítulo, para el caso del ácido clorhídrico, estudiamos las variaciones en el rendimiento a diferentes tiempos de reacción: tres, dos y una horas. A excepción hecha del tiempo de reacción, en todos los casos el procedimiento experimental fue el mismo. En la tabla 5 se tabulan las cantidades de reactivos y los rendimientos para las diferentes reacciones efectuadas.

Tiempo	Difenilcarbinol		HCl(c)		Producto	
	gramos	moles	gramos	moles	gramos	R %
3hrs	9.4520	0.0513	15.2026	0.1541	8.8443	85.0
2hrs	10.2128	0.0555	16.4262	0.1665	9.6418	85.7
2hrs	11.6182	0.0621	18.6867	0.1894	10.9890	85.9
2hrs	10.9427	0.0594	17.6002	0.1784	10.8171	85.6
1hrs	8.1010	0.0440	13.0296	0.1320	7.6330	85.6
1hrs	9.3963	0.0510	15.1130	0.1532	8.8715	85.7

Producto: Cloruro de Benzhidrilo

R % : Rendimiento en por ciento

Tabla 5

Cantidades de reactivos utilizados en la halogenación del difenilcarbinol usando ácido clorhídrico concentrado.

clorhídrico gaseoso. Es recomendable pues, trabajar la reacción en una campana de seguridad provista de un extractor de aire.

Se estudiaron dos variaciones al medio de reacción. En la primera, se utilizó cloruro de tionilo solo; por lo que él mismo servía como disolvente y como reactivo. En la segunda se agregó al medio de reacción heptano, que servía como disolvente del difenilcarbinol, para luego gotear dentro del matraz de reacción el cloruro de tionilo. A continuación se tabulan los rendimientos y la cantidad de reactivos utilizados en cada una de las reacciones efectuadas.

Difenilcarbinol		SOCl <sub>2</sub>		Disolvente	Benzhidrido	
gramos	moles	gramos	moles		gramos	%
10.7640	0.0585	19.9991	0.1680	Cl-tionilo	9.741	82.23
9.8431	0.0534	18.2881	0.1536	Cl-tionilo	8.893	82.09
11.4422	0.0621	7.4000	0.0621	heptano	10.869	86.31
10.8339	0.0588	7.0067	0.0588	heptano	10.288	86.29

% Rendimiento en tanto por ciento

Tabla 6

Cantidades de reactivos utilizados y rendimiento de la halogenación de difenilcarbinol usando cloruro de tionilo.

De las dos mezclas de reacción estudiadas para la halogenación del difenilcarbinol usando cloruro de tionilo, se encontró que la que da un mejor resultado es la mezcla cloruro de tionilo/heptano. En esta mezcla de reacción el heptano sirve como disolvente de los dos reactivos, con esto facilita la reacción (que por otro lado es muy violenta) a comparación de la reacción que se hacía solo con cloruro de tionilo en la que la temperatura se elevaba muy rápidamente con un profuso desprendimiento de ácido clorhídrico. El rendimiento promedio de la reacción es del 86.3%.

### 4.3 Obtención del Clorhidrato de difenhidramina.

Ya una vez estudiadas diferentes opciones para la síntesis de los intermediarios previos al antihistamínico, toca en este apartado hacer el estudio de la síntesis objetivo principal de este trabajo. Se estudiaron dos rutas para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina. En la primera se partió de cloruro de benzhidrilo; el cual se hizo reaccionar con dimetil etanolamina, para así formar una sal cuaternaria de amonio la cual por calentamiento forma el clorhidrato de difenhidramina. La otra ruta sintética consistió primero en la formación del éter  $\beta$ -cloro etilbenzhdrílico, mediante la reacción de difenilcarbinol con cloroetanol, para luego hacer reaccionar este derivado halogenado con dimetilamina y así obtener el clorhidrato de difenhidramina.

#### 4.3.1 A partir de cloruro de benzhidrilo y dimetilamino etanol.

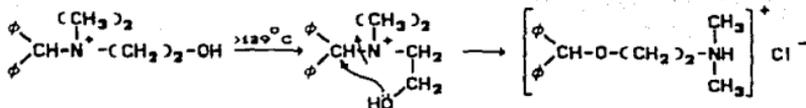
En esta ruta la obtención del clorhidrato de difenhidramina está integrada por dos partes. En la primera el dimetilamino etanol y el cloruro de benzhidrilo reaccionan entre sí mediante una adición, al carbono que soporta el cloro, del par electrónico libre del átomo de nitrógeno de la amina para formar el cloruro de N-benzhidril-N,N-dimetil-2-hidroxi-etil-amonio según el mecanismo de reacción descrito.



Mecanismo de obtención del cloruro de N-benzhidril-N,N-dimetil-2-hidroxi-etil amonio

Al calentar la sal cuaternaria de amonio antes descrita por arriba de su punto de fusión ( $139^\circ\text{C}$ ), sufre un rearrreglo intermolecular que conduce al clorhidrato de difenhidramina.

Este rearrreglo se ejemplifica en el siguiente mecanismo de reacción:



Se ha encontrado que estos rearrreglos ocurren en compuestos de tipo bencil y benzhidril amonio; sobre todo en presencia de compuestos atradores de protones <sup>(28)(29)</sup>.

En este trabajo se sintetizó y se aisló la sal cuaternaria de amonio, para su posterior identificación mediante métodos espectroscópicos (ver capítulo 7 y el procedimiento experimental), esta sal luego se calentó para obtener el clorhidrato de difenhidramina.

Se compararon los rendimientos cuando se sintetiza el clorhidrato de difenhidramina con y sin aislamiento de la sal cuaternaria de amonio.

En las tablas 7 y 8 se enlistan las cantidades de reactivos con el rendimiento para las síntesis de la sal cuaternaria de amonio y del clorhidrato de difenhidramina con y sin aislamiento de la sal cuaternaria de amonio.

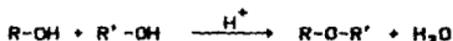
cloruro de benzhidrilo		dimetil etanol amina		Producto	
gramos	moles	gramos	moles	gramos	% R
3.1665	0.0156	1.2916	0.0156	2.6615	58.2910
6.4810	0.0320	2.8484	0.0320	5.4500	58.4266

% R : Rendimiento en tanto por ciento

Tabla 7

Cantidades de reactivos utilizados y rendimientos de la síntesis del cloruro de N-N-dimetil-N-benzhidril-2-hidroxi-etil-amonio

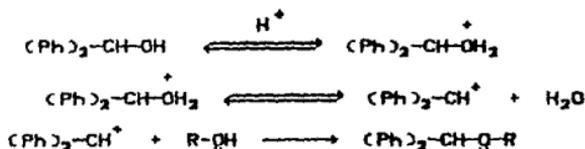
el difenil carbinol y el 2-cloro etanol, reacción de eterificación característica de los alcoholes. La reacción general de eterificación es la siguiente:



Esta reacción, aunque tiene un alto rendimiento, presenta el inconveniente de ser poco practica para la formación de éteres asimétricos; ya que siempre se tendran como subproductos (no necesariamente minoritarios) los éteres simétricos correspondientes a cada alcohol. Así pues, la reacción general queda mejor expresada de la siguiente manera:

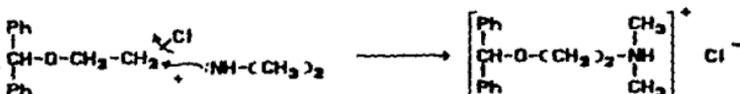


En el caso de la formación del éter 2-cloro etil benzhidrónico nos enfrentamos a la formación de un éter asimétrico. El mecanismo de la reacción para nuestro caso queda de la siguiente manera:



Una vez obtenido el éter 2-cloro etil benzhidrónico, se hace reaccionar este con dimetil amina para así obtener el clorhidrato de difenhidramina. Debido a que la dimetil amina es un gas, y para evitar pérdidas, la reacción se hace disolviendo la dimetil amina en alcohol y dentro de un tubo sellado

El mecanismo de reacción del paso anteriormente descrito es el siguiente:



En la tabla 9 se enlistan las cantidades de reactivos y el rendimiento para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina.

Ph <sub>2</sub> -CH-OH		2-cloro etanol		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		φ <sub>2</sub> VO <sub>2</sub> -Cl		NH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		P
gramos	moles	gramos	moles	ml	moles	grams	R %	grams	moles	R %
5.750	.0812	12.640	.1495	.98	.029	6.29	82.1	4.66	6.8	89.7
12.909	.0701	20.470	.2810	3.5	.047	14.29	82.7	10.48	15.8	90.4

R % : rendimiento en tanto por ciento

P : producto, clorhidrato de difenhidramina

Tabla 9

Cantidades de reactivos utilizados y rendimiento en la obtención del clorhidrato de difenhidramina partiendo del éter 2-cloro etil benzhidrílico

Aunque en este apartado no se hicieron mayores variaciones a las diferentes técnicas reportadas, hay que hacer notar algunas dificultades encontradas durante el proceso de síntesis.

En la síntesis del éter 2-cloroetil benzhidrílico, se tiene que el 2-cloro etanol es un reactivo altamente higroscópico y que esa humedad afecta el progreso de la reacción. Como otro inconveniente, que ya se mencionó, se tiene la formación de subproductos de la reacción como lo son los diferentes éteres simétricos; el control de la temperatura de la reacción así como la de velocidad de adición del ácido sulfúrico concentrado son determinantes para minimizar la formación de los diferentes éteres simétricos. El rendimiento promedio de la reacción fué del 82.9% .

La síntesis del clorhidrato de difenhidramina mediante esta vía sintética involucra una reacción a presión por lo que se debe tomar todas las precauciones pertinentes. El rendimiento promedio de la reacción es del 90.1% .

5. Análisis económico preliminar.

Como parte de este trabajo se hizo un análisis del costo de las materias primas necesarias así como de los intermediarios requeridos para producir un kilogramo de clorhidrato de difenhidramina. De las diferentes rutas sintéticas estudiadas, únicamente se evaluó el costo de las dos que se estimaron como más viables. Así pues, en el caso de la reducción de la benzofenona, se evaluó el costo en los casos de etilenglicol/NaOH 1/3 y de borohidruro de sodio/NaOH 2/1. Los costos y las cantidades de reactivos calculados para la producción de 1kg de difenil carbinol se encuentran enlistados en la tabla 10

Reactivo	cantidad	costo	cantidad	costo
Ph-C-Ph    O	1085.4g	\$5.79	1227.5g	\$7.0
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>   OH OH	1847.6g	\$1.15	-----	---
NaOH	85.09g	\$0.06	18.5g	\$0.01
NaBH <sub>4</sub>	-----	---	135.0g	\$6.50
Costo total		\$7.0		\$13.6

1 U.S. dollar = 2967.8 pesos mexicanos

Tabla 10

Cantidad y costo de reactivos para la obtención de 1kg de difenilcarbinol<sup>(30)</sup>

Para el costo de 1kg de cloruro de benzhidrido se consideraron únicamente las síntesis con ácido clorhídrico concentrado 1/3 y con la mezcla cloruro de tionilo/heptano 1/1. El costo del difenilcarbinol requerido en los dos casos se calculó del costo de producción mediante la reducción de la benzofenona con la mezcla etilenglicol/NaOH. Los costos y las cantidades de reactivos necesarios se encuentran enlistados en la tabla 11.

Reactivo	cantidad	costo	cantidad	costo
Ph-CH-Ph   OH	1061.68g	\$7.43	1052.9g	\$7.26
HCl	1707.59g	\$0.09	---	---
SOCl <sub>2</sub>	---	---	681g	\$0.82
heptano	---	---	681g	\$0.18
Costo total		\$7.52		\$8.26

1 U.S. dollar = 2,067.8 pesos mexicanos

Tabla 11

Cantidad y costo de reactivos para la producción de 1 Kg de cloruro de benzhidrido<sup>(30)</sup>

Para la evaluación del costo de 1kg de clorhidrato de difenhidramina únicamente se consideró la obtención del antihistamínico a partir de cloruro de benzhidrido y dimetil amino etanol. A similitud de lo hecho en el párrafo anterior, el costo del cloruro de benzhidrido se calculó con los resultados obtenidos en la cloración del difenilcarbinol con ácido clorhídrico concentrado. Los datos de cantidad y costos de reactivos se encuentran enlistados en la tabla 12.

Reactivo	cantidad	costo
Ph-CH-Ph   Cl	391.0g	\$6.7
dimetil amino etanol	391.6g	\$1.16
O-dicloro benceno	391.6g	\$0.52
Costo total		\$8.4

1 U.S. dollar = 2,067.8 pesos mexicanos

Tabla 12

Cantidad y costo de reactivos para la producción de 1kg de clorhidrato de difenhidramina.<sup>(30)</sup>

En la tabla 13 se resumen la cantidad y costo de las materias primas necesarias para la producción de 1kg de clorhidrato de difenhidramina. Para esta tabla se consideró únicamente la ruta que resulta optima economicamente.

Reactivo	cantidad	costo
$\begin{array}{c} \text{Ph-C-Ph} \\    \\ \text{O} \end{array}$	1,026.48g	\$5.47
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\   \quad   \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	1,748.4g	\$1.09
NaOH	48.31g	\$0.03
HCl	1,521.16g	\$0.08
dimetil amino etanol	391.6g	\$1.16
o-dicloro benceno	391.6g	\$0.52
Costo Total		\$8.4

1 U.S. dollar = 2,967.8 pesos mexicanos

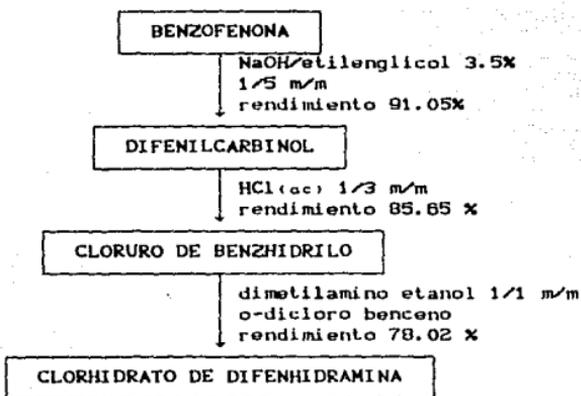
Tabla 13

Cantidad y costo de materias primas necesarias para la producción de 1Kg de clorhidrato de difenhidramina.<sup>130</sup>

## 6. Conclusiones.

Uno de los objetivos primordiales de este trabajo de tesis es el encontrar una ruta óptima para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina. Ruta que eventualmente se pudiera adaptar a las condiciones actuales de la industria químico-farmacéutica. Sin embargo, el discriminar entre todos los procesos sintéticos y entre las diferentes condiciones de reacción para encontrar la "ruta sintética óptima" no es tan obvio. No basta solo con fijarnos en los rendimientos más altos; también se deben de considerar las condiciones que el proceso nos exigiria y adicionalmente a esto los desechos que la síntesis nos produce.

Tomando todo lo anterior en consideración y basandonos en la información antes presentada, se concluye que la ruta optima para la síntesis del clorhidrato de difenhidramina, partiendo de benzofenona, es la siguiente:



Ruta óptima para la síntesis  
del clorhidrato de difenhidramina

Haciendo uso de la información que se desprende del análisis económico preliminar presentado en el capítulo 5 se concluye que el costo para producir un kilogramo de clorhidrato de difenhidramina, solo en cuanto a costo de reactivos se refiere, es de \$8.20 u.s. dollars, aproximadamente 24,535.96 pesos mexicanos al tipo de cambio actual. El costo reportado para un kilogramo de clorhidrato de difenhidramina es de \$14.0 dolares norteamericanos.

## 7. Espectroscopía

En las siguientes páginas se anexan los espectros de absorción en el infrarrojo o de Resonancia Magnética Nuclear  $H^+$  de varios productos obtenidos durante la realización de este trabajo. El análisis de los espectros se incluye como parte del procedimiento experimental correspondiente.

Los espectros anexados son los siguientes:

Figura 1. Espectro de IR para el producto de la reacción de "Cannizaro cruzada" en disolución acuosa.

Figura 2. Espectro de IR para el producto de la reacción de "Cannizaro cruzada" en disolución alcohólica.

Figura 3. Espectro de RMN  $H^+$  del cloruro de N,N-dimetil-N-benzhidril-2-hidroxi-etil amonio.

Figura 4. Espectro de RMN  $H^+$  del éter 2-cloro-etil benzhidrilico.

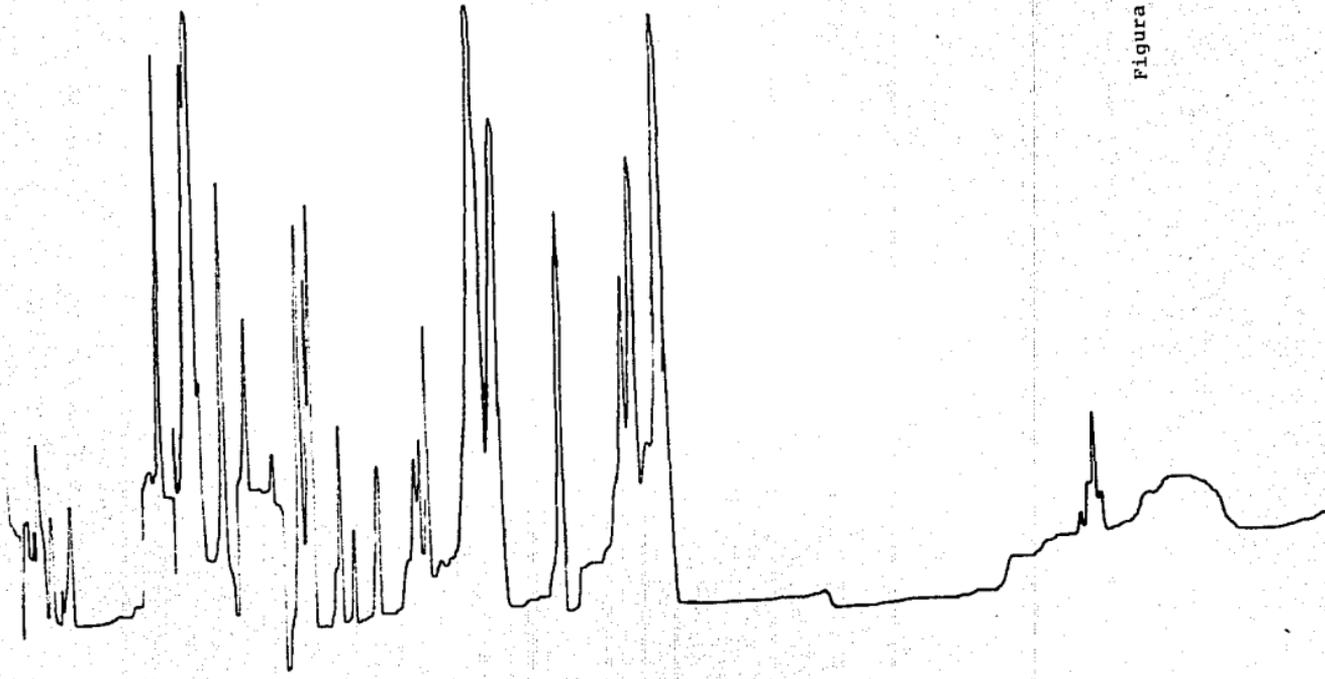


Figura 1

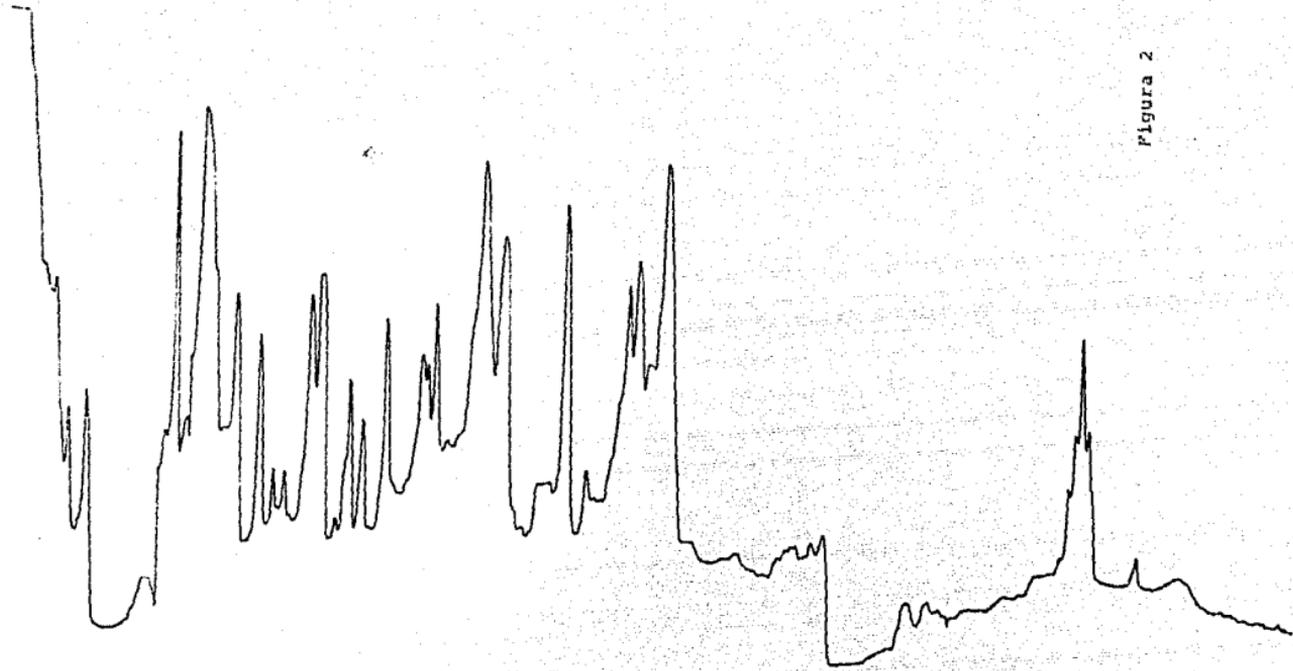


Figura 2

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Figura 3



UNIVERSITY OF MICHIGAN

PHYSICS DEPARTMENT

PRINTED IN U.S.A.

SAVING PAPER, BY

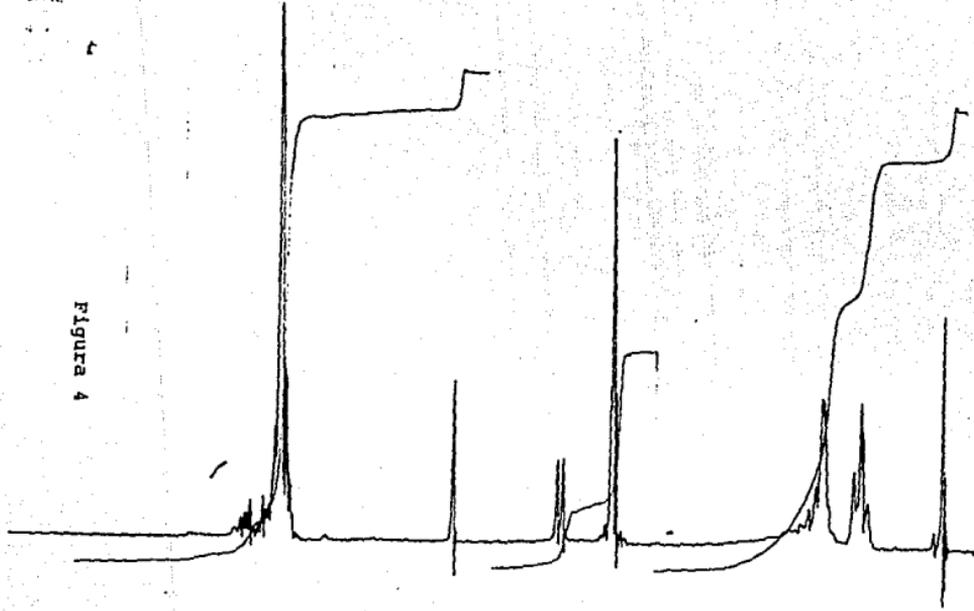


varian instrument division

palo alto, california

10 divisions  
20 divisions  
30 divisions

FIGURA 4



REPRODUCTION OF ORIGINAL RECORD

## Bibliografía

- <sup>1</sup> Cuadro básico de Medicamentos del Sector Salud México, 1991.
- <sup>2</sup> C.A. 39 (1945) 2571<sup>2</sup> Synthetic benzhydryl alkamine ethers effective in preventing fatal experimental asthma in guinea pigs exposed to atomized histamine. Loew, E.R., Kaiser, M.E. and Moore, V.; *J. Pharmacol.* 83, 1209 (1945).
- <sup>3</sup> C.A. 40 (1946) 7396<sup>6</sup> Histamine antagonists. III. The effect of oral and local use of 2-dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride on the whealing due to histamine, antigen-antibody reactions, and other whealing mechanisms. Therapeutic results in allergic manifestations. Friedlander, S., and Feinberg, S.M.; *J. Allergy* 17, 129-41 (1946).
- <sup>4</sup> C.A. 40 (1946) 7397<sup>1</sup>  $\beta$ -Dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride (benadryl). Levin, S.J. *J. Allergy* 17, 145-50 (1946).
- <sup>5</sup> C.A. 41 (1947) 5550h Dialkylaminoalkyl benzhydryl ethers. Rieveschl, G.J. (to Parke, Davis and Co.) U.S. 2,421,714. Junio 3, 1947.
- <sup>6</sup> C.A. 40 (1955) 14808b Pharmacologically active tertiary amino ethers and quaternary amino alcohols. N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken voorheen Brocades-Stheeman and Pharmacia. Dutch 74,951 Junio 15 1954.
- <sup>7</sup> The effects of alkyl substitution in drugs- I. Substituted Dimethylaminoethyl Benzhydryl ethers. Harms, A.F., Nauta, Th. *J. Med. Pharm. Chem.* 2, 57-77 (1960).

- 9 C.A. 47 (1953) 4915h Dialkylaminoethyl benzhydryl ether. Yoshiyuki Yonemoto (to Maurichi Drug Manufg. Co.) Japan. 1711('51), Marzo 30.
- 9 C.A. 45 (1951) 9010e Some additional basic benzhydryl ethers. Protiva, M., Sustr, M. and Borovička. *Chem. Listy* 45, 43-4 (1951).
- 10 C.A. 49 (1955) 218a Synthesis of antihistaminic agents. Hidéo Kubo, Naohiko Suzuki and Shigetoshi Kondo. *Research Rept. Nagoya Ind. Sci. Research Inst. No. 4*, 87-9 (1951).
- 11 Sugasawa and Fujiwawa *J. Pharm. Soc. Japan* 71, 365 (1951).
- 12 C.A. 47 (1953) 5448e Benzhydryl aminoalkyl ethers. G. D. Searle and Co. Brit. 652,748, Mayo 2 1951.
- 13 C.A. 48 (1954) 729d 2-Dimethylaminoethyl diphenyl methyl ether. N.V. Amsterdamsche Chininefabriek. Brit. 679,803, Septiembre 24 1952.
- 14 C.A. 49 (1955) 4721j  $\beta$ -Dialkylaminoethyl benzhydryl ether. Shotaro Nakajima (to Taisho Drug. Manufg. Co.). Japan. 5678('53), Noviembre 2.
- 15 C.A. 51 (1957) 14814g Mixed ethers. Zopf, H.W. Ger. 8333,190, Marzo 8 1952.
- 16 C.A. 50 (1956) 4081a Syntheses of spasmolytic substances. XII. Reactivity of the halogen in  $\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -haloacetic acids and their esters. Klosa, J. *Arch. Pharm.* 288, 246-52 (1955).

- <sup>17</sup> The Merck Index  
Tenth Edition  
Merck and Co. Inc.  
pag 155
- <sup>18</sup> Shriner, R.L., Fuson, R.C. y Curtin, D.Y.  
Identificación sistemática de compuestos químicos orgánicos.  
Editorial Limusa  
México, 1988  
pags 275-6
- <sup>19</sup> Aldrich Catalog Handbook of fine chemicals. 1990-1991  
Aldrich Chemical Co.  
pag 291
- <sup>20</sup> The Merck Index  
Tenth Edition  
Merck and Co. Inc.  
pag 284
- <sup>21</sup> Sugasawa y Fujiwava. *J. Pharm. Soc. Japan.* 71, 365 (1951).
- <sup>22</sup> Organic Synthesis Coll Vol. IV pags. 72-73.
- <sup>23</sup> Reductions in potassium Hydroxide-Ethylene glycol solution.  
Kleinfelter, D.C. *J. Am. Chem. Soc.* 32, 840-2 (1967).
- <sup>24</sup> Morrison, R.T. y Boyd, R.T.  
Química Orgánica, Segunda edición.  
Fondo Educativo Interamericano  
México, 1982.

- <sup>25</sup> House, H.O.  
Modern Synthetic Reactions. Second Edition.  
W. A. Benjamin Inc.  
Reading, Mass. USA, 1972  
pp. 49
- <sup>26</sup> The rates of reaction of sodium borohydride with some representative ketones. Brown, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* 84,373 (1962).
- <sup>27</sup> Morrison, R.T. y Boyd, R.T.  
Química Orgánica, Segunda edición.  
Fondo Educativo Interamericano  
México, 1982.
- <sup>28</sup> An unexpected rearrangement of a benzhydrylammonium compound.  
Harms, A.F. y Nauta, W. Th. *Rec. trav. Chim. Pays. Bass. et Bel.* 71, 431 (1952).
- <sup>29</sup> Wittig, G. *Ann.* 560, 116 (1948).
- <sup>30</sup> Chemical Marketing Reporter, April 1 1991.