



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

112

**Estudio de los Métodos de Síntesis de Metocarbamol**

137

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**PRESENTAN:**

**EMILIO FELIX ESLAVA PLASCENCIA  
PEDRO FLORES TOLEDANO**

**Ciudad Universitaria México, D. F. 1976.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Tesis

1976 136

M-T

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE.  
VOCAL Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.  
SECRETARIO Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.  
1er. SUPLENTE Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT.  
2o. SUPLENTE Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS RUDFSA.

SUSTENTANTES: EMILIO FELIX ESIAVA PLASCENCIA.  
PEDRO FLORES TOLEDANO.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.

SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE.



CUANDO YA TE DES POR VENCIDO  
Y CREAS QUE TODO ESTA PERDIDO  
HAZ UN ESFUERZO, INTENTA DE NUEVO,  
QUIZA AHI EMPIECE EL PRINCIPIO DEL EXITO.

A MIS PADRES

SUSANA PLASCENCIA DE ESLAVA.

FELIX ESLAVA LOPEZ.

CON EL CARÍÑO Y PROFUNDA ADMIRACION, QUE SIEMPRE LES  
PROFESARE, YA QUE CON SU ESPUERZO, CARÍÑO Y COMPRENSION  
ME HAN AYUDADO A SUPERAR CADA UNO DE LOS OBSTACULOS EN LA  
CUESTA A SUBIR.

A MIS HERMANAS

GUADALUPE ESLAVA PLASCENCIA.

LOURDES ESLAVA PLASCENCIA.

CON CARÍÑO Y AGRADECIMIENTO POR SU INNEGABLE AYUDA.

A MIS SOBRINAS

MARTHA BEATRIZ GALICIA ESLAVA.

AIDA EUNICE MARQUEZ ESLAVA.

A EL SEÑOR EDUARDO GALICIA.

A MA. MAGDALENA CLOTILDE LOBATO GARCIA.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS.

A MIS MAESTROS.

CON AFECTO Y RECONOCIMIENTO AL PROF. Q.F.B.  
RAMON ULACIA ESTEVE, POR SU VALIOSA AYUDA PARA LA ELABO  
RACION DE EL PRESENTE TRABAJO.



AL PROF. Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR, POR SU  
DESINTERESADA E INMENSURABLE COLABORACION.

## C O N T E N I D O .

INTRODUCCION .

GENERALIDADES.

METODOLOGIA.

FARMACOLOGIA.

OBTENCION DEL ETER GLICERICO DE GUAYACOL.

a) DESHIDRATACION CATALITICA.

b) OBTENCION DE LA MONOCLORHIDRINA.

c) OBTENCION DEL ETER GLICERICO DE GUAYACOL  
A PARTIR DE ALFA MONOCLORHIDRINA Y GUAYA  
CCLATO DE SODIO.

OBTENCION DEL METOCARBAMOL.

BIBLIOGRAFIA.

## I N T R O D U C C I O N .

El desarrollo e investigación en el campo de las ciencias - Químico Farmacéuticas ha dado como resultado productos de aplicación práctica en el tratamiento de enfermedades.- Uno de estos es el Metocarbamol el cual es un relajante muscular.

Lo anterior, así como la necesidad de creación de nuevas y variadas fuentes de trabajo.- Demanda la creación de técnicas de fabricación Nacional de todos y cada uno de los productos que la industria Químico Farmacéutica lanza al mercado; de tal forma que satisfagan tanto la demanda de productos, así como los grados de pureza y calidad requeridos.

Esto motivó la realización de el presente trabajo de tesis.

Este trabajo consiste en el estudio de un método práctico de síntesis de Metocarbamol, a partir de materias primas que cumplen con el grado de pureza y especificaciones que marca la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

El estudio comprende los siguientes pasos:

I.- Formación de alfa monoclorhidrina, separación y purificación de la misma.

II.- Formación del Eter Glicérico de Guayacol, separación y purificación del mismo.

III.- Formación del Metocarbamol, su separación y purificación.

## GENERALIDADES .

Para nuestra finalidad que es el estudio de los métodos de obtención de el Metocarbamol se ha propuesto lo siguiente:

Los productos de partida deben ser asequibles en el mercado; de este modo pueden ser compuestos simples hasta compuestos con varios grupos funcionales tal es el caso de la glicerina y el guaiacol que son los productos de partida de este estudio.

Asimismo para la realización de este estudio se siguen una serie de pasos los cuales se describen a continuación.

## Condiciones de Reacción.

Las condiciones de reacción son determinantes para todas las reacciones de síntesis orgánica, ya sea para la formación del producto o para un alto rendimiento del mismo.- Dentro de las condiciones de reacción que se consideraron están: la temperatura, tiempo de reacción y concentración de los reactivos, considerando asimismo el tipo de disolvente, el catalizador y la agitación - afectan el curso de la reacción.

## Aislamiento.

Este es uno de los pasos técnicamente más difíciles de una síntesis orgánica, ya que en algunos casos los bajos rendimientos y las pérdidas durante el proceso de aislamiento son los principales problemas a los que se debe enfrentar la persona que se dedica a este tipo de estudio.- Es por ende necesario una serie de ensayos de laboratorio con el fin de encontrar el método de aislamiento más adecuado , ya que también con el producto principal -- puede llevar grandes restos de reactivos de los que se partió, -- así como otros derivados o subproductos, y por las características de estos se hace necesario un estudio de aislamiento del producto principal para evitar pérdidas.

### Purificación.

El proceso de purificación es muy importante ya que siempre es deseable obtener el producto con un elevado grado de pureza, - sin interesarnos cual sea el uso para el cual se le destine; los métodos comunes para purificación son; La cristalización, la destilación, la sublimación, la extracción y la cromatografía.

### Identificación.

En el proceso de identificación se aprovechan las reacciones características de los grupos funcionales que tiene el compuesto, así como la determinación de las constantes fisicoquímicas esperadas por su estructura química.

## M E T O D O L O G I A .

La metodología en la realización del estudio, objeto de este trabajo, consistió en dividirlo en dos etapas.

La primera de las etapas consiste en estudiar todos los métodos posibles reportados para la obtención del éter glicérico de guayacol así como hacer todas las técnicas de separación, identificación y purificación más adecuadas y efectivas.

La segunda etapa del trabajo consiste en hacer un estudio de los métodos posibles de síntesis del carbamato del éter glicérico de guayacol; así como realizar la separación e identificación de una forma efectiva.

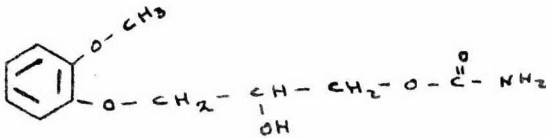
El desarrollo de cada una de las etapas descritas, implica la realización práctica de cada uno de los métodos reportados para la síntesis de los productos motivo de este trabajo, así como los resultados y conclusiones que se obtienen.

## FARMACOLOGÍA.

Metocarbamol sinónimos.- Neuraxin, Robaxin, Tresortil y --  
2-hidroxi-3-o-metoxifenoxi-propilcarbamato.

Este producto guarda una relación química con la Mefenezina.

Fórmula desarrollada:



Acciones farmacológicas.

El metocarbamol es altamente semejante en sus acciones a la Mefenezina.- Así primordialmente bloquea los reflejos polisinápticos espinales y su espectro de protección contra efectos de convulsión inducida por electroshock, estricnina o pentil n-tetrazol.

El metocarbamol produce una pequeña sedación a dosis que -- causa relajación muscular.

Absorción, Destino y Excreción.

El metocarbamol es absorbido por las vías oral y parenteral, se distribuye en el cuerpo y pasa al fluido cerebro espinal así como a la placenta y tejidos suaves llegando en ellos a concentraciones mayores que las que alcanza en plasma, el metocarbamol no se acumula preferentemente en el tejido adiposo (1).

Varios reportes han sido publicados en cuanto a la absorción, distribución, metabolismo y excreción del carbamato de mefenezina en humanos y animales de laboratorio (1) (2) .

Según estos trabajos el fármaco se absorbe rápidamente de el

intestino pudiéndose identificar en todos los fluidos y tejidos de el cuerpo.- La velocidad de absorción puede relacionarse li -  
nealmente a la dosis.

El hígado y el riñón presentan la mayor cantidad de metocarbamol, así también se encuentra en el fluido cerebro espinal y en la saliva, se encuentra presente en el corazón y músculo esquelético a niveles muy bajos.

En los tejidos grasos no se encuentra o si acaso se llega a encontrar es en niveles mucho más bajos.- Así como también se ha observado que pasa la placenta.

#### Rutas de excreción.

Se encontró mayor concentración de producto de eliminación en la orina y en la vesícula biliar.

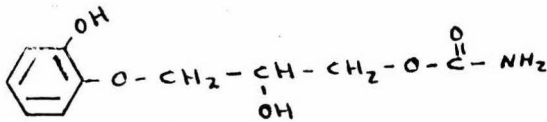
Los metabolitos del metocarbamol encontrados en ratas, perros y humanos, son productos de dealquilación, hidroxilación y conjugación con glucoronidos y sulfatos.- Dos metabolitos han sido aislados e identificados de la orina de las tres especies mencionadas anteriormente.

Los niveles sanguíneos y de excreción urinaria también han sido descritos en (2).

Los metabolitos aislados e identificados en estos fluidos -- son los siguientes de acuerdo a (1) (2) y son:

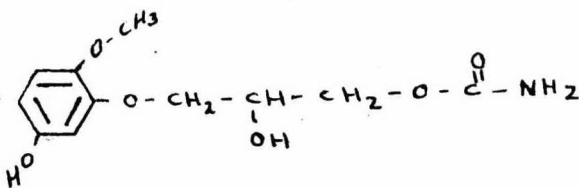
#### Metabolito I.

3-(2-hidroxifenoxi-) 1,2-propanodiol-1-carbamato.



#### Metabolito II.

3-(4-hidroxi-2-metoxifenoxi-)-1,2-propanodiol-1-carbamato.

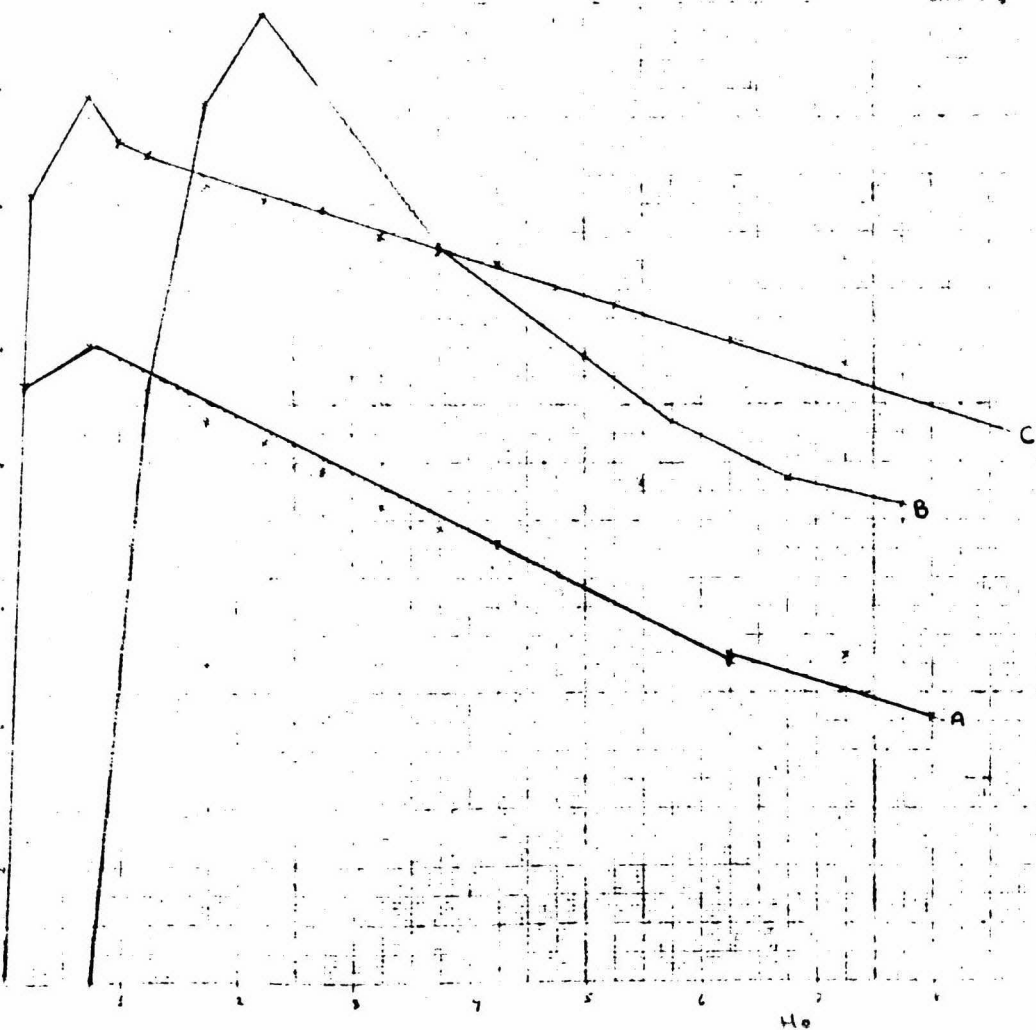




Los resultados de los niveles sanguíneos estudiados en el -  
perro y en el humano se muestran como una curva logarítmica, tal-  
como se muestra en la curva siguiente.

Niveles Sanguineos de metocarbamol -  $^{14}C$   
En humanos y perros.

- A Humanos - 3.6 mg / Kg
- B Perro - 57 mg / Kg
- C Humano 57 mg / Kg



## OBTENCION DE EL ETER GLICERICO DE GUAYACOL.

Eter glicérico de guayacol sinónimos.- Guayacol gliceril -- éter, 2-(o-metoxifenoxi)-1,2-propanodiol, glicerol mono-(2-metoxifenil éter), glicerol- -(2-metoxifenil)-éter, 1,2-dihidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propano, guayafenezin, miocaina, oresol y respenil.

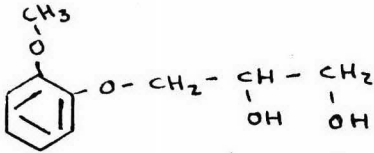
Fórmula condensada:  $C_{10}H_{14}O_4$ .

Peso molecular: 198.21

Composición en porciento: C 60.59%, H 7.12%, O 32.9%.

Guayacol 62.23%, Glicerina 46.46%.

Fórmula desarrollada:



Propiedades fisicoquímicas:

Cristales rómbicos blancos o prismáticos.

Punto de fusión a 760 mm Hg: 78.5-79.0°C.

Sabor amargo o ligeramente amargo.

Solubilidad: 1 g se disuelve en 20 ml de agua, es más soluble en agua caliente, totalmente soluble en etanol, soluble en cloroformo, glicerina, propilen glicol, dimetil formamida, moderadamente soluble en benceno, prácticamente insoluble en éter de petróleo (7).

Obtención.

La obtención del éter glicérico de guayacol se hizo siguiendo

do los informes de los estudios de (3), (4), (5) y (5).

El primer ensayo se basó en los estudios (4) y (5), el cual consiste en la obtención del éter glicérico de guayacol por deshidratación directa de alcoholes por acción de un agente deshidratante usado como catalizador y temperatura.

El desarrollo de este estudio consistió en probar dos agentes deshidratantes en diferentes condiciones de reacción como son la concentración, temperatura y tiempo de reacción.

Los agentes deshidratantes usados fueron la silica gel y la alumina, los cuales se activaron como se indica a continuación.

Silica gel.

Se activa durante un tiempo de 12 y 24 horas a una temperatura de 105°C.

La alumina se activa (5), preparándose de la siguiente forma:

I.- Alumina activada por 24 horas y posterior activación con piridina (20 ml).

II.- Alumina activada por 12 horas y posterior activación con piridina (10 ml).

III.- Alumina activada por 48 horas y posterior activación con piridina (30ml).

La temperatura de activación fué de 400°C, la adición de catalizadores básicos se hace durante la reacción.

Los ensayos por deshidratación directa se hicieron en base a los siguientes cuadros:

1.- Tratamiento del guayacol y glicerina por acción de temperatura, sin presencia de ningun agente deshidratante.

Guayacol mol I , Glicerina mol II.

|                    |                     |                     |
|--------------------|---------------------|---------------------|
| Tiempo 3 horas.    | Tiempo 3 y 6 horas. | Tiempo 3 y 6 horas. |
| Temperatura 150°C. | Temperatura 200°C.  | Temperatura 300°C.  |
| a.-mol I = mol II  | mol I = mol II      | mol I = mol II      |
| b.-mol I > mol II  | mol I > mol II      | mol I > mol II      |
| c.-mol I < mol II  | mol I < mol II      | mol I < mol II      |

2.- Tratamiento de guayacol y glicerina por acción de temperatura en presencia del catalizador alumina activada y modificada con piridina.

Guayacol mol I, glicerina mol II, alumina modificada (Cx).

|                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

Tratamiento con alúmina modificada a mayor concentración Cx.

|                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

Tratamiento con alúmina modificada a menor concentración Cx.

|                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

3.- Tratamiento de guayacol y glicerina por temperatura y alúmina activada a 200 y 400° por 48 horas y modificada con dimetilamina.

Guayacol mol I, glicerina mol II, alúmina modificada concen. Cx

|                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

Tratamiento con alúmina modificada a mayor concentración Cx.

|                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

## II

Tratamiento con alúmina modificada a menor concentración (x).

| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

4.- Tratamiento de guayacol y glicerina con temperatura y sílica gel activada por espacio de 12 y 24 horas a una temperatura de 105°C.

| Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas | Tiempo 3 y 6 horas |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Temperatura 200°C  | Temperatura 250°C  | Temperatura 300°C  |
| a.- mol I = mol II | mol I = mol II     | mol I = mol II     |
| b.- mol I > mol II | mol I > mol II     | mol I > mol II     |
| c.- mol I < mol II | mol I < mol II     | mol I < mol II     |

De los ensayos antes mencionados se procede a hacer la identificación de el éter glicérico de guayacol, para lo que se preparan placas para cromatografía en capa fina, utilizando como soporte sílica gel G, como fase móvil benceno, dioxano, ácido acético en la siguiente relación 1:2:3.

Para la aplicación de las muestras se toma una pequeña porción de la mezcla de reacción (aproximadamente 1 ml), se diluye con alcohol y con un tubo capilar se aplica la muestra sobre la placa, dejando que seque la aplicación antes de meterlas a la cámara de cromatografía.

Con las muestras de los medios de reacción que se tomaron a diferentes tiempos, se aplican también muestras de guayacol, glicerina y éter glicérico de guayacol, para poder comprobar si en las muestras tomadas se encontraba cualquier de los componentes antes mencionados, para lo que al final del corrimiento, se dejan secar las placas y se revelan con bencidina tetraazotizada, o se observan bajo luz ultravioleta dando como resultado lo siguiente:

$R_f$  = Distancia recorrida por la muestra/ frente del disolvente.

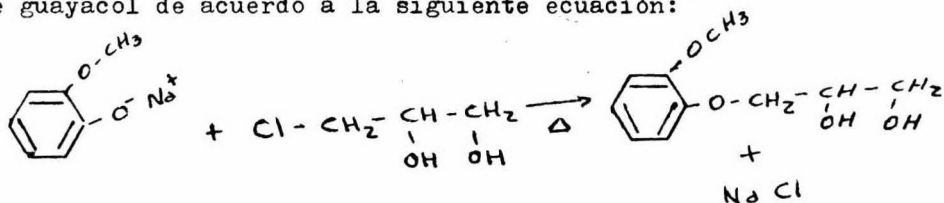
| Nombre del compuesto.            | $R_f$  |
|----------------------------------|--|
| Eter glicérico de guayacol - - - | 0.85   |
| Guayacol - - -                   | 0.79   |
| Glicerina - - -                  | 0.00 no hubo movimiento, permanece en el lugar de -- aplicación. |

Los resultados de las placas en donde se corrió las muestras problemas de cada uno de los medios de reacción a diferentes tiempos de extracción de la muestra del medio de reacción, se observó que en las placas solamente se observaron las manchas producidas por el guayacol y glicerina en ninguno de los casos se observó la mancha por el éter glicérico de guayacol, de donde se concluye que por este método la reacción para la obtención del éter glicérico de guayacol no se efectúa, en cambio se lleva a cabo otro tipo de reacción como se ha reportado en (5), (8) y (9).

## SEGUNDO METODO.

El segundo ensayo se basó en los informes (3) y (6) .- En los cuales se hace uso de la alfa monoclorhidrina de glicerol para hacer una reacción de eliminación sustitución concertada.

En este estudio se trata el guayacol con hidróxido de sodio o de potasio para formar el alcóxido correspondiente y posterior-reacción con alfa monoclorhidrina para formar el éter glicérico de guayacol de acuerdo a la siguiente ecuación:



En este ensayo se procedió primero a obtener la alfa mono -- clorhidrina que cumpliera con las especificaciones (7).



## OBTENCION DE ALFA MONOCLORHIDRINA.

Sinónimos: 3, cloro-1-2-propanodiol, alfa monoclorhidrina, -- gamma, beta-dihidroxipropil-cloruro, glicerol, 3, cloro-propilenglicol.

Fórmula condensada;  $C_3 H_7 Cl O_2$

Peso molecular: 110.54.

Composición en por ciento: C 32,59; H 6.38; Cl 32.08; O 28.95.

Preparación: a partir de ácido clorhídrico gaseoso y glicerina (10); también se puede preparar a partir de ácido clorhídrico acuoso y glicerina usando como catalizador ácido acético (11).

Propiedades fisicoquímicas: Líquido de sabor dulce agrio, incoloro o de débil color amarillo que tiende a tornarse más intenso.

Densidad: D 1.3218

Índice de refracción: 1.4831

Punto de ebullición a 760 mm Hg: 213°C., a 14 mm Hg 114-120°C., a 11 mm Hg 115-117°C.

Solubilidad: soluble en agua, alcohol y éter.

Usos: se emplea para bajar el punto de congelación de la dinamita y en la elaboración de productos intermedarios.

En el ensayo de obtención de monoclorhidrina se observarán los efectos de variación de las condiciones de reacción tales como: temperatura, concentración de reactivos y tiempos de reacción realizando los ensayos siguientes:

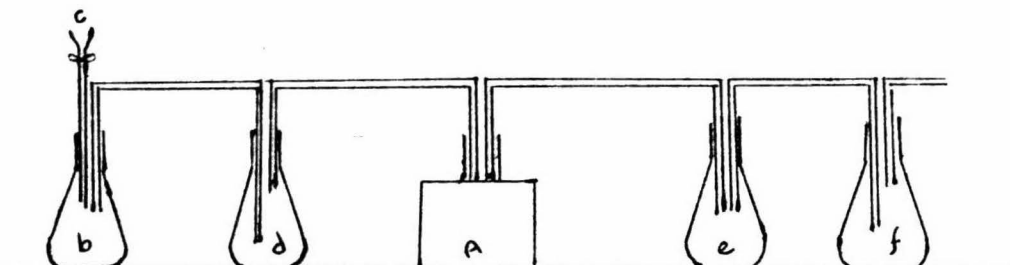
Obtención de monoclorhidrina a partir de ácido clorhídrico gaseoso y glicerina.

Material:

5 matraces erlenmeyer de 300 ml.

1 termómetro.

1 embudo de separación.



Reactivos:

Glicerina.

Acido acético.

Acido clorhídrico.

Acido sulfúrico.

Procedimiento:

Se soloca en el matraz (a) 92.06 gramos (1 mol ) de glicerina y 0.92 gramos (0.015 mol) de ácido acético como catalizador, este matraz se encuentra en baño maría, en el matraz (b) 724 gramos ( 8 moles ) de ácido sulfúrico, sobre el cual se gotea ácido-clorhídrico concentrado 38 gramos ( 1 mol ) que se encuentra en el embudo (c).- En el matraz (d) 200 ml de ácido sulfúrico concentrado el cual actuará como desecador de la corriente de ácido clorhídrico gaseoso generado, el matraz (e) es una trampa y el matraz (f) contiene agua para retener el ácido clorhídrico gaseoso que no reacciona, una vez listo el sistema y confirmando que todas -

Las uniones están perfectamente selladas para evitar que escapen los gases de ácido clorhídrico, se calienta la mezcla de reacción a una temperatura entre 110-115°C., se gotea el ácido clorhídrico sobre el ácido sulfúrico de tal forma que se obtenga un burbujeo en el matraz de reacción (a) que sea uniforme y moderado de tal forma que dure aproximadamente 2 horas.- Cuando el matraz (a) gana un peso de 35 gramos, se suspende la generación de la corriente gaseosa de ácido clorhídrico, ya que esto indica que la reacción terminó, se deja enfriar y se procede a efectuar una destilación a presión reducida para separar el producto de los reactivos, catalizadores y subproductos.

#### Separación.

La separación de los productos y subproductos se hace por medio de una destilación a presión reducida de 115 mm Hg., obteniéndose dos fracciones y el residuo.

El primer destilado se obtiene entre 60-90°C., que se encuentra compuesto por ácido acético, ácido clorhídrico y agua.

El segundo destilado se efectúa entre 140-160°C., dependiendo de la presión interna, dando como producto un líquido incoloro y siruposo.

El residuo es un líquido siruposo de color café rojizo obscuro.

#### Identificación.

En el proceso de identificación se determinarán las siguientes constantes fisicoquímicas:

Aspecto.- Líquido incoloro de sabor agridulce y siruposo.

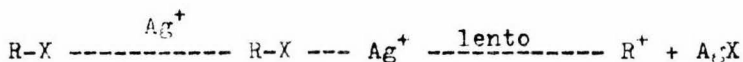
Índice de refracción 1.4537

Densidad a 27°C. 1.1132

Ensayo con nitrato de plata.

Añadir una gota ( o varias de una solución en etanol) del compuesto halogenado a 2 ml de nitrato de plata etanólico al 2 %; si después de 5 minutos no se observa reacción, calentar la solución durante varios minutos hasta que hierva; observando el color del precipitado formado; añadir dos gotas de ácido nítrico al 5 %.- Algunos ácidos orgánicos dan sales de plata insolubles, -

mientras que los haluros de plata son insolubles en ácido nítrico diluido, pero por lo general las sales de plata de los ácidos orgánicos son solubles.



Ensayo con Ioduro sódico en acetona.

Ponemos de 1 a 2 ml del reactivo en un pequeño tubo de ensayo, y le añadimos dos gotas ( o 0.1g en un pequeño volumen de acetona) del compuesto, mezclar y dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante 3 o 4 minutos. Observar si se ha formado un precipitado y también si la solución se pone café rojiza (debido a la liberación de yodo libre). Si no ocurre ningún cambio a temperatura ambiente, coloque el tubo de ensayo dentro de un vaso de precipitados, con agua, a 50°C. Al término de 6 minutos déjelo enfriar a temperatura ambiente y observar si ha habido reacción.



Rendimiento.

El rendimiento de la monoclorhidrina se calcula a partir de una mole de ácido clorhídrico y una mole de glicerina que debe de dar una mole de monoclorhidrina (110 gramos).

Los gramos que se obtienen una vez destilado el producto son 77.5 gramos los que equivalen según la siguiente ecuación a un 70% de rendimiento con las constantes fisicoquímicas y químicas anotadas arriba.

$$\begin{array}{r} 110 \text{ ----- } 100\% \\ 77.5 \text{ ----- } X \end{array}$$

$$X = 77.5 \times 100 / 110 = 70.4\%$$

Obtención de monoclorhidrina a partir de ácido clorhídrico acuoso y glicerina.

El siguiente método de obtención de la monoclorhidrina (11), se hace uso de ácido clorhídrico acuoso y ácido acético procediendo de la siguiente forma:

La glicerina se mezcla con tres cuartas parte de su peso de ácido clorhídrico concentrado al 36.5 % y una décima parte de su peso con ácido acético glacial; la mezcla es calentada a baño maría por 10 horas, después de las cuales se destila a presión reducida.

La separación de los productos y subproductos se hace por destilación a presión reducida de 115 mm Hg., obteniéndose:

La primera fracción entre 60-90°C., según la presión interna, que se encuentra compuesto por ácido acético, ácido clorhídrico que no haya reaccionado y agua.

El segundo destilado se efectúa entre 140-160°C., dependiendo de la presión interna, dando como producto un líquido incoloro y aspecto siruposo.

El residuo es un líquido siruposo de color café rojizo obscuro.

#### Identificación.

El proceso de identificación se lleva a cabo por medio de las constantes fisicoquímicas y químicas que se mencionaron en el anterior ensayo.

#### Rendimiento.

El rendimiento se calcula a partir de una mol de ácido clorhídrico y una mol de glicerina que debe de dar una mol de monoclorhidrina (110 gramos).

Los gramos que se obtienen una vez destilado el producto son

90.5 gramos lo que equivale en la ecuación siguiente a un 82.27% de rendimiento con las constantes anotadas anteriormente.

$$\begin{array}{r} 110 \text{ ----- } 100\% \\ 90.5 \text{ ----- } X \end{array}$$

$$X = 90.5 \times 100 / 110 = 82.27\%$$

## C O N C L U S I O N E S .

De los métodos ensayados en este estudio, se encuentra una - diferencia tanto en los rendimientos como en la comodidad de manejo de los reactivos.

De los dos métodos de este ensayo se puede considerar a los - dos como métodos efectivos para la obtención de la monoclorhidrina, teniendo entre si diferencias, primero, el método en el cual - se utiliza ácido clorhídrico gaseoso se encuentra como inconveniente el uso del mismo ácido gaseoso así como se generación, en el - siguiente método se ve que tiene primacía, ya que hay gran facilidad de manejo de los reactivos.

Los rendimientos se considerar buenos, ya que cuidando las - condiciones de reacción, se obtienen buenos rendimientos en ambos casos, además de que los residuos se pueden volver a tratar en la misma forma como se tratan los reactivos originales, para aumentar el rendimiento en el proceso industrial.

## PREPARACION DEL ESTER GLICERICO DE GUAYACOL.

### Procedimiento:

En un matraz de fondo plano de 2 litros de capacidad, al cual se le ajusta un refrigerante, se colocan 500 ml de alcohol anhidro, se adicionan 80 gramos de hidróxido de sodio, este se adiciona lentamente y con agitación constante para que se disuelva, cuando todo el hidróxido de sodio ha sido adicionado, se calienta el medio de reacción para disolver el hidróxido de sodio remanente, enseguida se agrega 248 gramos (2 moles) de guayacol, fundido previamente, su adición se realiza lentamente y en pequeñas porciones por la boca del refrigerante, una vez que se ha agregado todo el guayacol se lleva el medio de reacción a temperatura de 90-100°C. Agregar la monoclorhidrina de la misma forma como se realizó la del guayacol, ya que toda la monoclorhidrina ha sido adicionada se deja la reacción por espacio de 2 horas a la temperatura indicada anteriormente.- Para determinar el final de la reacción se procede a tomar una muestra del medio de reacción el cual se filtra en caliente para separar el cloruro de sodio, después se procede a calentar a temperatura de reacción, si no hay trazas de formación de precipitado, se concluye que la reacción se ha efectuado en su totalidad, se filtra el medio de reacción aun caliente para separar el cloruro de sodio, ya filtrado el medio de reacción se procesa como se indica a continuación.

### Proceso de separación:

El aislamiento o separación se realiza por destilación a presión reducida, con lo que se obtienen los siguientes resultados:

Una primera fracción que destila a temperatura de 50-70°C a presión de 56 mm de Hg., esta fracción esta compuesta por alcohol y algo de guayacol.



Una segunda fracción que destila a temperatura de 90-100° C. a presión de 56 mm de Hg., ésta fracción está compuesta por guayacol.

Una tercera fracción residual la cual se compone en su gran mayoría por éter glicérico de guayacol con restos de glicerina. - El éter glicérico de guayacol cristaliza al enfriarse.

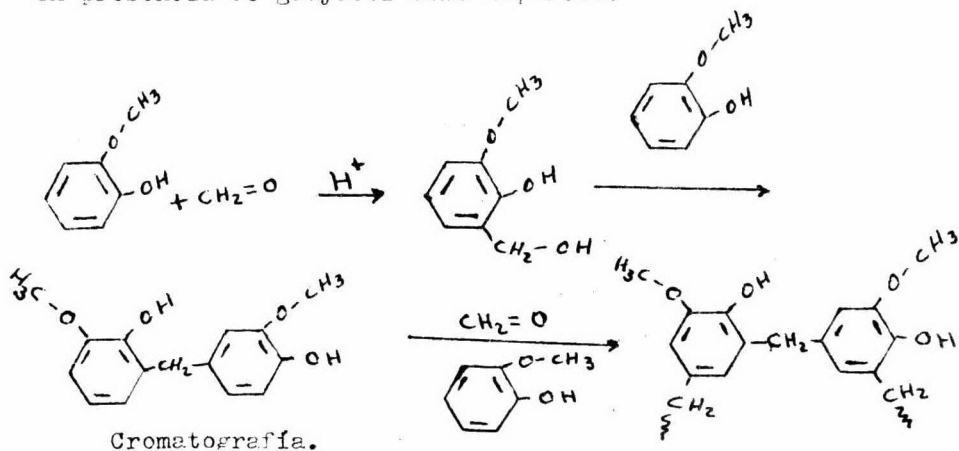
Proceso de purificación.

El proceso de purificación se realizó por cristalización o -recristalización de un disolvente adecuado, en éste caso se realizó de alcohol-éter de petróleo también de benceno, se acelera el proceso raspando las paredes y el fondo del matraz, el cual se tiene en un baño de hielo.

Proceso de identificación.

El proceso de identificación se basó en los reportes y técnicas (12), la cual consistió en pruebas de desarrollo de color, -realización de cromatografías y espectroscopía ultravioleta e infrarroja, así como la determinación de sus propiedades fisicoquímicas y organolépticas.

Las pruebas de desarrollo de color fueron para grupos OH fenólicos con ácido sulfúrico formaldehído para desarrollar color -en presencia de guayacol como impureza.



La cromatografía se realizó en el sistema de capa fina, usando sílica gel G, la cual se preparó por suspensión de la sílica gel en agua y acetona para su aplicación en las placas de vidrio -para cromatografía, se activan por 2 horas a 37°C.

Aplicación de la muestra.- Para la aplicación se toma muestra de la extracción o cristalización final y se disuelve en alcohol para tener una concentración de 1%.

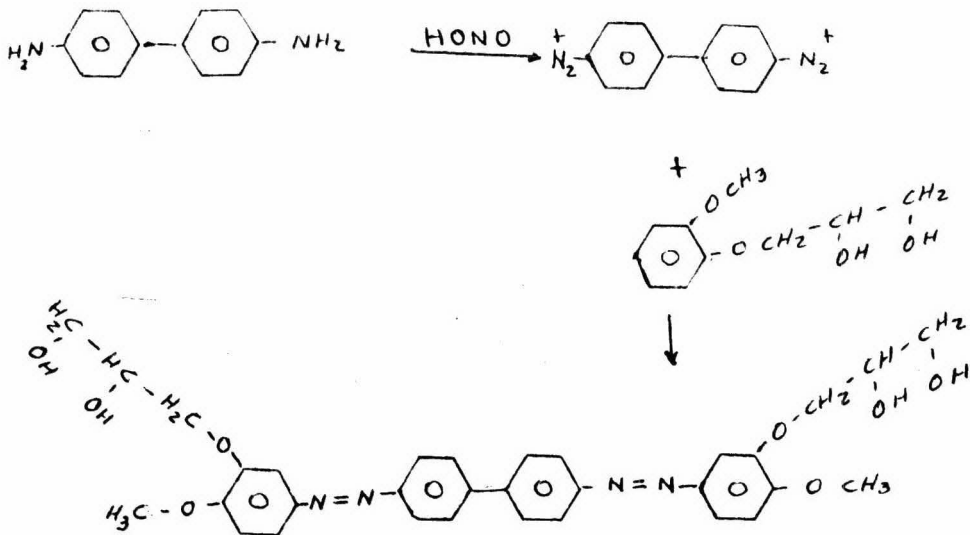
La fase móvil formada por: Benceno, dioxano, ácido acético - en la siguiente relación (1:2:3).

Revelado:

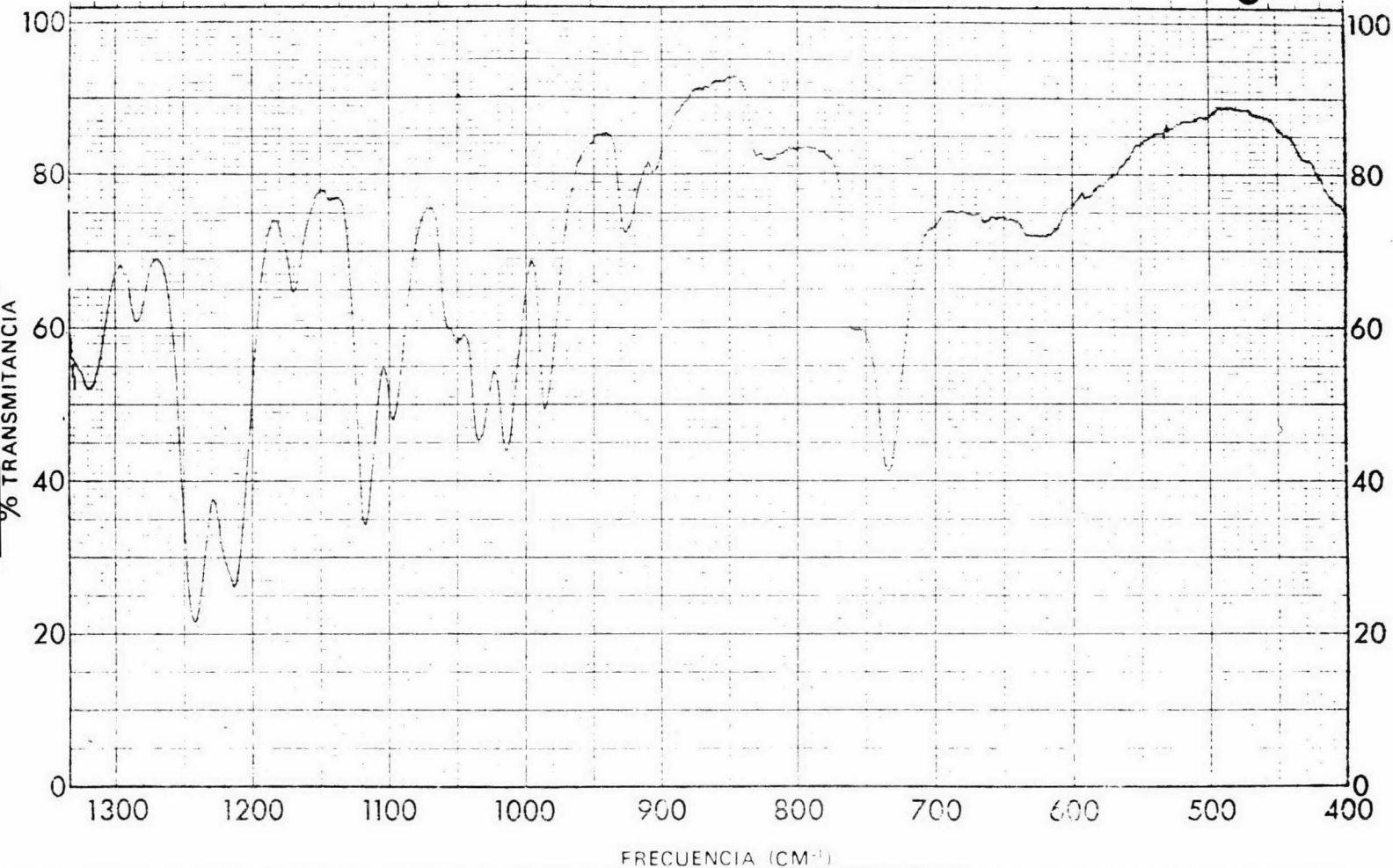
El revelado se hace al observar a la luz ultravioleta a 240-nm las diferentes manchas que absorben.

O bien por el uso de bencidina tetraazotizada como revelador aplicada en forma de aerosol y posterior activación por temperatura.

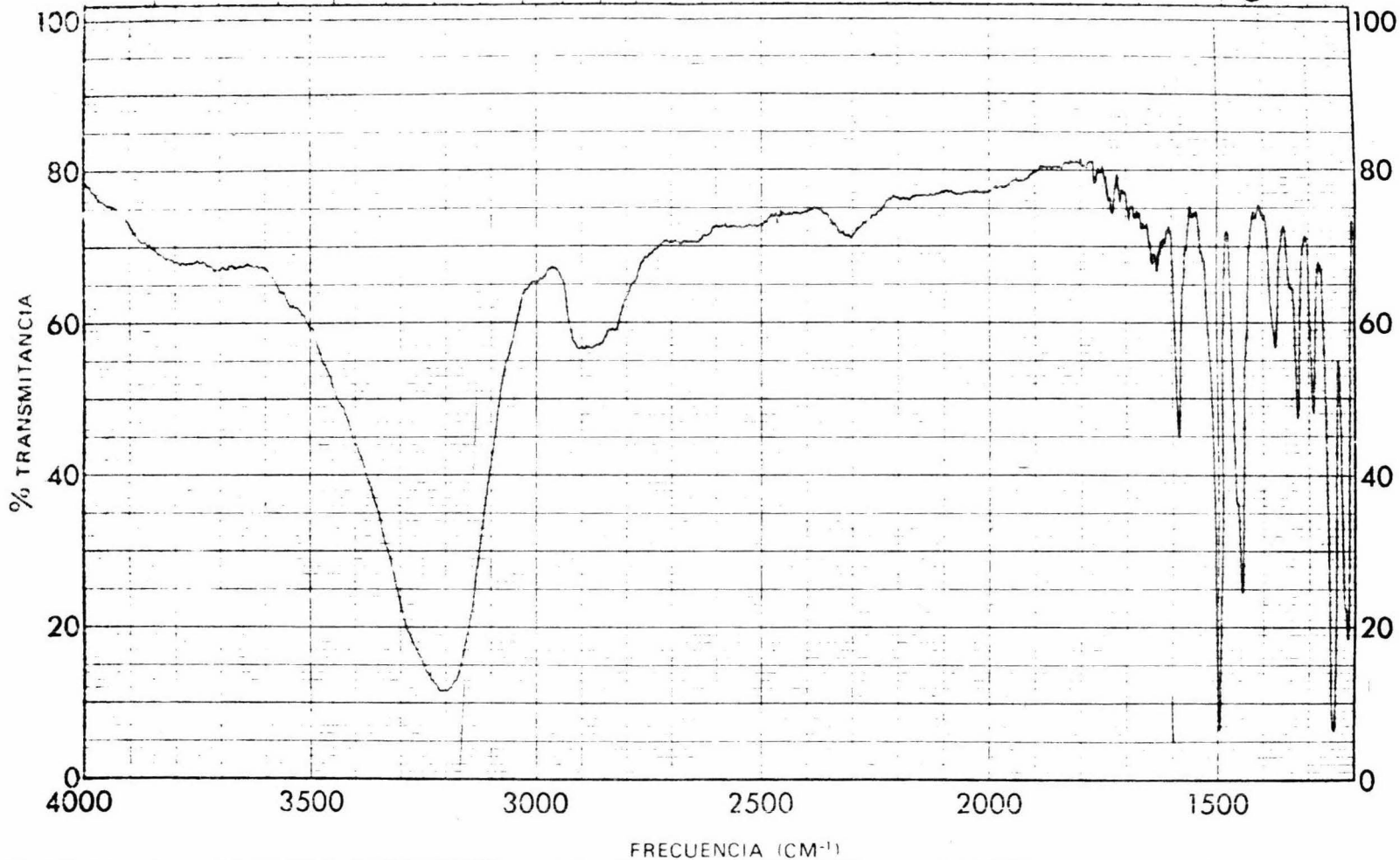
Reacción:



Determinación de espectros ultravioleta e infrarojo con los siguientes resultados.



|                                 |                           |                            |                         |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| MUESTRA <u>1</u>                | CURVA Nº <u>1</u>         | VEL DE BARRIDO <u>R</u>    | OPERADOR <u>Ch-Gove</u> |
| ORIGEN <u>No Terecubi negro</u> | CONC. <u>-</u>            | RENDIJA <u>1</u>           | FECHA <u>2/11/76</u>    |
| SOLVENTE <u>-</u>               | ESPESOR DE CELDA <u>-</u> | COMENTARIOS <u>partido</u> |                         |
| REFERENCIA <u>-</u>             |                           |                            |                         |



|                                   |                           |                             |                            |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| MUESTRA <u>I</u>                  | CURVA NO. <u>21224</u>    | VEL DE BARRIDO <u>L</u>     | OPERADOR <u>Ch. - cine</u> |
| ORIGEN <u>Dr. E. Torres Reyes</u> | CONC. <u>-</u>            | RENDIJA <u>U</u>            | FECHA <u>2/1/1976</u>      |
| SOLVENTE <u>-</u>                 | ESPESOR DE CELDA <u>-</u> | COMENTARIOS <u>inst. de</u> |                            |
|                                   | REFERENCIA <u>-</u>       |                             |                            |

## REACTIVOS.

## GLICERINA.

Fórmula condensada:  $C_3 H_8 O_3$

Peso molecular: 92.06

Propiedades: líquido siruposo, transparente y dulce.

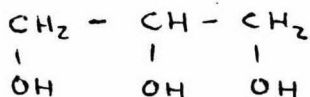
Solubilidad: miscible con agua, alcohol, mezcla alcohol-agua en todas proporciones; insoluble en éter, cloroformo o aceites -- grasos. No altera el papel tornasol.

D= 1.221-1.231.

La glicerina oficial debe contener 84-87 % de glicerina anhidra.

Punto de ebullición a 760 mm de Hg 290.0°C. (descomposición).

Fórmula desarrollada:



## REACTIVOS.

## GUAYACOL

Fórmula condensada:  $C_7H_8O_2$

Peso molecular: 124.14

Líquido que contiene principalmente o-metoxifenol.

Descripción: líquido incoloro o ligeramente amarillo, o sólido, formado por cristales incoloros o de color ligeramente amarillentos. Se oscurece con la luz. El guayacol líquido, obtenido por fusión del guayacol sólido, no cristaliza con facilidad. A  $25^{\circ}$  es soluble en agua (1 en cerca de 65), soluble en glicerina (1:1); es miscible con alcohol, cloroformo, éter y ácido acético.

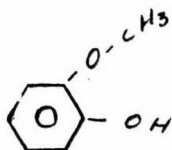
Densidad del guayacol líquido a  $25^{\circ}$ : no menor de 1.112, la del guayacol fundido es cerca de 1.132 a  $25^{\circ}C$ .

El guayacol sólido destila entre  $204$  y  $206^{\circ}C$ .

Punto de fusión del guayacol sólido cerca de  $28^{\circ}C$ .

Ensayos de identidad: Agréguese 1 gota de S.R. de cloruro férrico a 10 ml de una solución de guayacol (1:100); aparece inmediatamente coloración azul que cambia al verde esmeralda y que finalmente vira a color amarillento.

Fórmula desarrollada:



OBTEIICION DEL CARBAMATO DEL ÉTER GLICÉRICO DE GUAYACOL.  
METOCARBAMOL.

Para la obtención del metocarbamol se requirió de un estudio de los métodos posibles para la obtención de la función carbamato en el éter glicérico de guayacol, de manera que se contó con la información de: (10), (13), (14), (15), (16) y (17).

Metocarbamol.

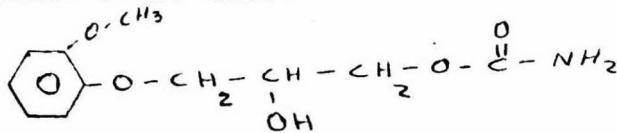
Sinónimos: neurexin, robaxin, tresortil, 2-hidroxi-3-o-metoxifenoxi,-pronil carbamato; O-metoxifenoxi-2-hidroxipronil carbamato; guayacolgliceril éter carbamato; miolaxene; lumirelax; entroflex; relestrid.

Fórmula condensada:  $C_{11}H_{15}N_1O_5$ .

Peso molecular: 241.24.

Composición en por ciento: C 54.76, H 6.76, N 3.81, O 33.16.

Fórmula desarrollada:



Propiedades fisicoquímicas.- Cristales o polvo blanco amorfo de aspecto sedoso, con sabor ligeramente amargo.

Solubilidad: soluble en agua a 20°C., en proporción 2.5g/100 ml, más soluble en agua caliente, es muy soluble en alcohol, ligeramente en propileno glicol, glicerina, escasamente soluble en benceno, insoluble en éter de petróleo, se cristaliza de benceno o de alcohol-éter de petróleo.

## OBTENCION DEL METOCARBAMOL.

En la literatura se han reportado métodos generales para la obtención de carbamatos, en estas obtenciones se hace mención del uso de gas fosgeno, en algunos de ellos la obtención de este gas se hace por oxidación enérgica del cloroformo con mezcla crónica, así como también el uso de urea como fuente de ácido ciánico. -- El uso de gas fosgeno como el de ácido ciánico, involucran cierta problemática en su manejo, por lo que para la obtención del Metocarbamol se prefirió la utilización de cianato de sodio por la facilidad en la manipulación del mismo.



## MÉTODO DE OBTENCIÓN DE METOCARBAMOL A PARTIR DE CIANATO DE SODIO.

En un matraz al cual se le adaptó un refrigerante para reflujo, se adicionaron 39.6 g (0.2 moles) de éter glicérico de guayacol, 20 g (0.4 moles) de cianato de sodio y 63.6 g (0.42 moles) de ácido tricloroacético en 200 ml de benceno anhidro.- La mezcla se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas, al término de las cuales se filtra la sal inorgánica de tricloroacetato de sodio, la filtración se hace en caliente y se cristalizó la fase orgánica enfriando, obteniéndose un producto crudo (52.28%) de rendimiento y con punto de fusión entre 72-81°C.- El producto crudo se recrystalizó de acetato de etilo en proporción 3:1, adicionando el 5% en peso de carbón activo neutro, se calentó por media hora a temperatura de ebullición y se filtró el carbón, cristalizándose por enfriamiento, obteniéndose un sólido blanco y cristalino que se lava con acetato de etilo, obteniéndose un producto en (25.93%) de rendimiento y con punto de fusión (92-93°C).

A los productos obtenidos se les corrió una cromatoplaaca comparativa como método cualitativo, dando los siguientes resultados:

## Placa No. I.

Metocarbamol

$$R_F = 4.8 / 6.5 = 0.738$$

Producto crudo

$$R_F = 4.85 / 6.5 = 0.746$$

## Placa No. II.

Metocarbamol

$$R_F = 5 / 6.45 = 0.775$$

Muestra recrystalizada.

$$R_F = 5.1 / 6.45 = 0.79$$

Con los resultados de estas cromatografías y el infrarrojo que se hizo con la muestra recristalizada se comprobó que el producto obtenido es el Metocarbamol.

Para determinar la pureza del metocarbamol obtenido se hizo una solución con concentración final de 0.1 mg/ml en metanol, y se leyó en el ultravioleta a 274 nm, para esto se contó con un estándar de metocarbamol y se preparó una solución de igual concentración final a la del metocarbamol obtenido.

Obteniéndose los siguientes resultados:

|          |             |      |
|----------|-------------|------|
| Estándar | Absorbancia | 0.94 |
| Problema | Absorbancia | 0.95 |

La pureza del metocarbamol obtenido a partir de las absorbancias anteriores: 99.81%.

## PROCESO DE IDENTIFICACION.

El proceso de identificación se basa en los métodos informados en (12), los cuales consisten en desarrollo de pruebas coloridas, cromatografía y espectroscopia UV e IR.

Reactivo de Liebermans el mismo fué originalmente desarrollado para dar una coloración con fenol.

Reacción con molibdato. (Prueba de Fröhde).

Una microgota de solución al 0.5% de molibdato acuoso, se adiciona a una microgota de la solución a prueba y el residuo después de evaporación se humedece con ácido sulfúrico, desarrollándose un color azul-verde.

Desarrollo de cromatografías.

Cromatografía en papel.

Papel Whatman I, una lámina de 30 x 15 cm., la cual es previamente humedecida con una solución al 5% de citrato de sodio y secada a 25°C., por una hora.

Preparación de la muestra.- Se prepara una solución al 1% en ácido acético 2N, si es posible.

Disolvente: se colocan 4.8 g de ácido cítrico los cuales se mezclan con 130 ml de agua y 80 ml de n-butanol.

Revelado: examinando las placas a la luz UV a una longitud - 254 nm.- Por uso de vapores de yodo sobre el papel de cromatografía.

Segundo sistema.

Papel Whatman I.

Preparación de la muestra: el residuo de la extracción es disuelto en una pequeña cantidad de alcohol generalmente en etanol.

Disolvente: (fase móvil) solución de amoníaco y en n-pentanol en relación 1:9.

Revelado: el revelado se realiza bajo luz UV a 254 nm o revelador en aerosol de ácido clorhídrico furfural el cual produce una coloración azul intensa así como manchas de color verde pálido o gris obscuro.

Valor del  $R_f$  0.83.

Desarrollo de espectros en IR con los resultados de las gráficas correspondientes.

Cromatografía en capa fina.

Placas: placas de vidrio de 20 x 20 cm, preparadas con sílica gel G ( 30 g de sílica gel G en 60 ml de agua ), espesor de 100  $\mu$ m y secadas a 110°C por una hora.

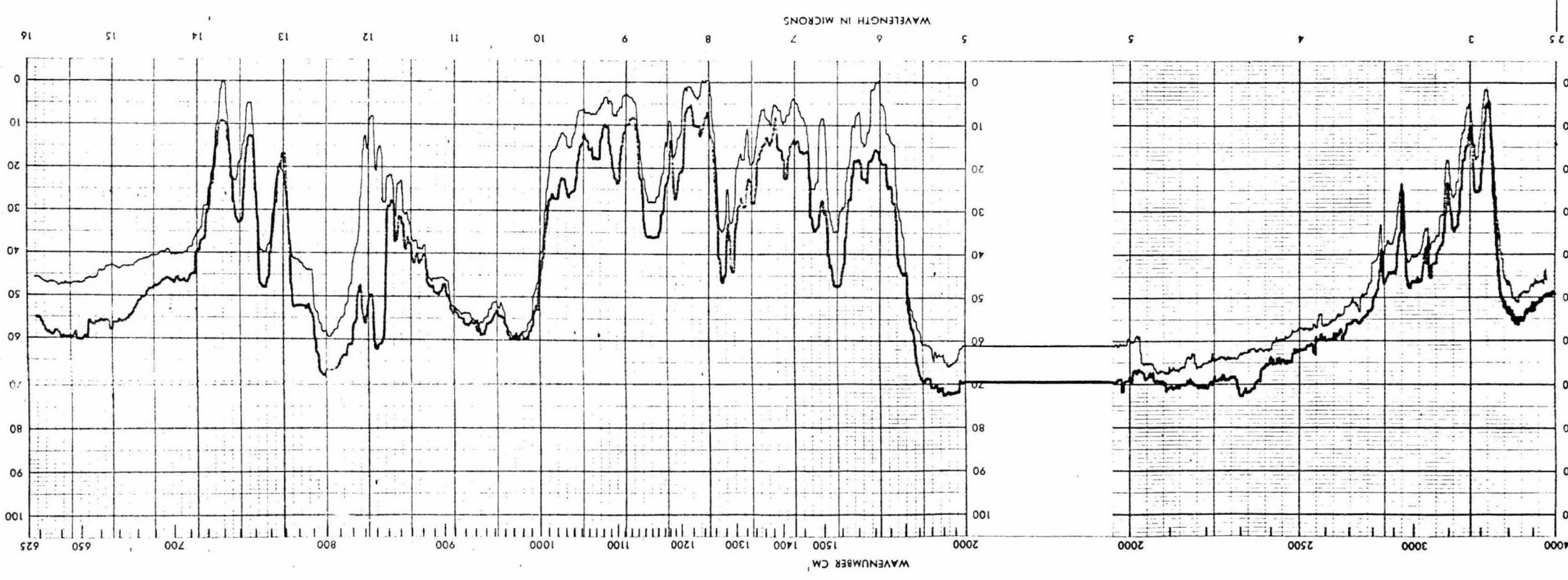
Muestra: un microlitro de una solución al 1% en ácido acético 2 N.

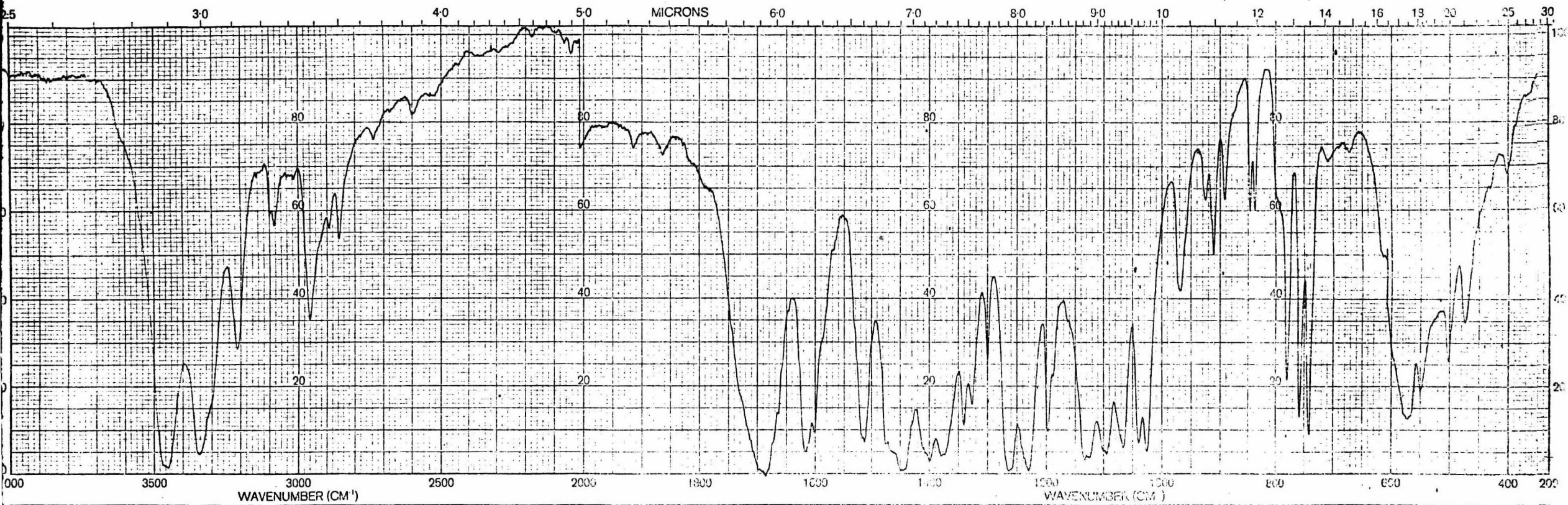
Disolvente: fase móvil, solución de amoníaco: metanol (1.5: - 100).

Tiempo de corrimiento: 30 minutos.

Revelado: bajo luz UV a 254 nm.

SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 SOURCE \_\_\_\_\_  
 STRUCTURE \_\_\_\_\_  
 PATH \_\_\_\_\_ mm  
 SOLVENT \_\_\_\_\_  
 CONCENTRATION \_\_\_\_\_  
 PHASE \_\_\_\_\_  
 COMMENTS  
 Yards Standard  
 Refe Problems  
 ANALYST \_\_\_\_\_  
**Beckman**  
 INFRARED SPECTROPHOTOMETER





|                            |                     |               |                    |                |
|----------------------------|---------------------|---------------|--------------------|----------------|
| SAMPLE <i>Hexane</i>       | SOLVENT _____       | REMARKS _____ | SCW CODE _____     | OPERATOR _____ |
| ORIGIN <i>Perkin Elmer</i> | CONCENTRATION _____ |               | SLIT _____         | DATE _____     |
|                            | CELL PATH _____     |               | PERKIN ELMER       | REF No. _____  |
|                            | REFERENCE _____     |               | PART No. 5100 4367 |                |

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Distribution and Metabolism of Methocarbamol.  
Addison D. Campbell, Frances K. Coles, Leah L. Subank and Ernest G. Huf.  
Journal Science 131: 8451, 1960
- 2.- Metabolism of Methocarbamol in the Rat, Dog, and Human.  
Robert B. Bruce, Lennox B. Turnbull, and Jack H. Newman.  
Journal of Pharmaceutical Sciences 60: 104, 1971.
- 3.- The Aryl Ethers of Glycide, Glycerol and Glycerol- - mono -- chlorohydrin.  
Ernest Robert Marle.  
J. Chem. Soc. 101: 305, 1912.
- 4.- Deshidratación Catalítica del cis y trans 1,4-ciclohexandiol.  
M.T. Rincón, R.M. Pérez Gutiérrez, C. Pérez Gutiérrez.  
Rev. Soc. Quim. Méx. 19: 130, 1975.
- 5.- Alumina: Catalyst and Support. X. Modification of Alumina by-bases. Mechanism of Dehydration of Menthol and Neomenthol.  
Herman Pines and C.N. Pillai.  
J. Am. Chem. Soc., 83: 3270, 1961.
- 6.- Muscle-relaxin Compounds Similar to 3-(o-Toloxi)-1,2-propanediol. I. Aromatic Ethers of Polyhydroxy Alcohols and Related-Compounds.  
Harry L. Yale, Edward J. Pribyl, William Braker, Frank H. - Bergelm and W.A. Lott.  
J. Am. Chem. Soc., 72:3710, 1950.
- 7.- Index Merck.
- 8.- Reagents for Organic Synthesis.  
Fieser and Fieser.  
Reinold Publishing Corporation.  
New York. 1960.

- 9.- F.G. Schappell and H. Pines.  
J. Org., 31: 1735, 1966.
- 10.- Preparación de Productos Químicos y Químicos Farmacéuticos.  
Prof. Francisco Giral. Prof. C.A. Rojahn.  
Ed. Atlante, S.A., México D.F., 1942.
- 11.- Estudios del Glicidol. Preparación a partir de Monoclorhi --  
drina Glicerol.  
T.H. Rider and A.J. Hill.  
J. Am. Chem. Soc., 52: 1521, 1930.
- 12.- Isolation and Identification of Drugs.  
Martin Clark.  
Londres-Pharmaceuticals. Press.  
Londres 1966.
- 13.- Reagents for Organic Synthesis.  
Fieser and Fieser.  
Reinold Publishing Corporation.  
New York. 1960.
- 14.- Synthetic Organic Chemistry.  
Romeo R. Wagner, Harry D. Zook.  
N.Y. Jhon Wiley and Sons Inc.  
London. Chapman and Hall, Limited.
- 15.- o-Methoxiphenoxi-2-hydroxy-propyl carbamates.  
Robert S. Murphey, Richmond, Va., assignor to A.H. Robins --  
Company, Inc., Richmond, Va.  
United States Patent Office. 2,770,649.
- 16.- May's Chemistry of Synthetic Drugs.  
G. Malcolm.  
Dyson and Percey May.  
Longmans 1959.
- 17.- An improved synthesis of carbamates.  
Bernard Loev. Minerva F. Kormendy.  
Journal Organic Chemistry 28: 3421. 1963.