

24
207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL) FENOL.
INTERMEDIARIO EN LA SINTESIS DEL METOPROLOL
(BLOQUEADOR BÉTA 1-ADRENERGICO)".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA
P R E S E N T A :
MARTHA MENES ARZATE



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1994



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**"Síntesis de 4-(2-metoxietil)fenol.
Intermediario en la síntesis del metoprolol
(bloqueador β_1 -adrenérgico)"**

Tesis que para obtener el título de:

QUIMICA

Presenta:

Martha Menes Arzate

México, D. F.

1994



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. José Manuel Mendez Stivalet.
Vocal: Prof. Alejandrina Acosta Huerta.
Secretario: Prof. Fernando León Cedeño.
1er. suplente: Prof. Elba Rojas Escudero.
2do. suplente: Prof. Blas Flores Pérez

Sitio donde se desarrollo el tema:
LAB. 203, DEPg., Facultad de Química

Asesor del tema:



Q. Fernando León Cedeño.

Sustentante:



Martha Menes Arzate.

***Vivir no es comer ni beber,
sino pensar y amar.***

Dedicatorias

A mis padres:
Roberto Menes Mundo
y
Bertha Arzate de Menes.

Con agradecimiento, por el apoyo, cariño y comprensión
que me han brindado durante toda mi vida.

A mis hermanos:

Roberto
Julio Cesar
Marcela Catalina
Miguel Angel
José Alejandro
Bety.

Por el cariño que nos
ha unido siempre

A mis sobrinos:

Jacqueline
Héctor Isaias
Luis Alberto
Mayra Itzel
Keyra Quetzal
y al pequeño que
esta por llegar.

A Sergio
Por que de alguna
manera siempre
has estado presente.

Con cariño a mis
amigas del octeto.

A mis amigos de la generación 87.

A mis amigos del Lab. 203.

A todas las personas que de alguna manera
contribuyeron en la realización de éste trabajo.

Agradecimientos

Al Q. Fernando León Cedeño
a quien le agradezco su valiosa asesoría, su confianza y continuo interés
en la realización del presente trabajo.

Al H. Jurado

Este trabajo se realizó con la colaboración de las siguientes personas:

Q. Alejandrina Acosta Huerta por la elaboración de los espectros de RMN ¹H.

Q. Marisela Gutiérrez Franco Y Q. F. B. Graciela Chávez por la determinación de los espectros de IR.

A María Esther Enríquez por su constante colaboración.

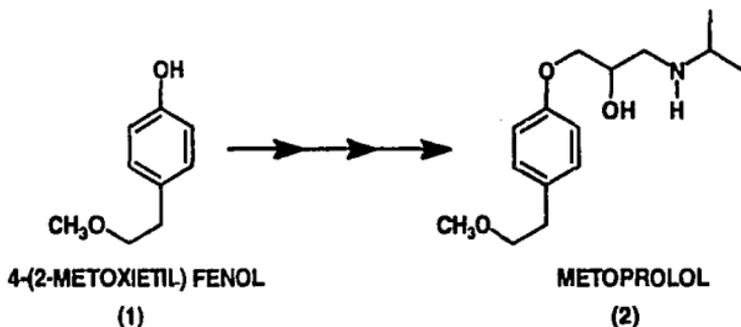
Esta tesis se realizó gracias al apoyo económico de
La Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la U.N.A.M.
proyecto IN 307391

INDICE

| | Pag. |
|-------------------------|------|
| INTRODUCCION | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| DISCUSION Y RESULTADOS | 32 |
| DESARROLLO EXPERIMENTAL | 52 |
| CONCLUSIONES | 62 |
| BIBLIOGRAFIA | 63 |
| ESPECTROS | 68 |

INTRODUCCION

El 4-(2-metoxietil)fenol (1), es un fenol sustituido con un grupo paraalcoxielilo, el cual es un intermediario clave en la obtención del Metoprolol (2) (Esquema 1).



ESQUEMA 1

En México se produce el Metoprolol y los laboratorios que fabrican los medicamentos que lo contienen son: Ciba-Geigy Mexicana, S. A. de C. V. (División farmacéutica) y Astra Chemicals, S. A. (División Astra Farmacéutica).

El Metoprolol es un fármaco de gran importancia, ya que funciona como bloqueador selectivo β_1 -adrenérgico y se utiliza para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El intermediario (1) se importa, por lo que es importante establecer una ruta sintética que permita obtenerlo a nivel industrial a partir de materias primas nacionales y éste es el objetivo principal del presente trabajo, en el cual proponemos una alternativa sintética para obtenerlo y si el estudio económico es favorable, se llevará a cabo su síntesis a nivel planta piloto y posteriormente a nivel industrial.

ANTECEDENTES

En esta sección se tratarán tres aspectos que se consideran importantes:

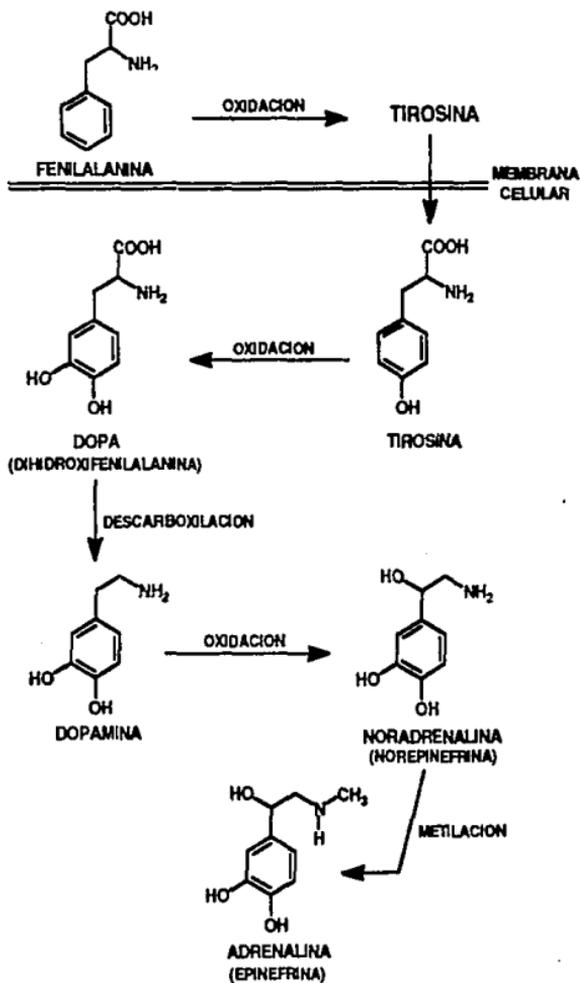
- Actividad biológica del Metoprolol.
- Métodos de síntesis del Metoprolol a partir del 4-(2-metoxietil)fenol.
- Métodos de síntesis del 4-(2-metoxietil)fenol.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE METOPROLOL

A principios de siglo se sugirió que las neuronas simpáticas funcionaban liberando epinefrina (adrenalina). Esta hipótesis se basaba en similitudes obvias entre los efectos de la estimulación simpática y la acción de la epinefrina, la cual es un compuesto conocido de la médula adrenal. W. B. Cannon y su grupo de investigación establecieron la validez de este concepto, aunque llamaron al transmisor simpático en vez de adrenalina. Estas primeras investigaciones fueron entorpecidas en gran manera por el hecho de que tejidos como el músculo liso, fueran excitados algunas veces por la adrenalina, mientras que otras veces eran inhibidos por ella; consecuentemente la idea de dos simpáticos con actividades opuestas se fue consolidando ampliamente durante muchos años. Von Euler en 1946, demostró que era la norepinefrina (noradrenalina), el principal transmisor de las neuronas simpáticas. Ahlquist en 1948, resolvió la otra parte del problema, demostrando que en muchas situaciones hay dos tipos de receptores adrenérgicos distintos, denominados alfa y beta, en vez de dos transmisores distintos.

Actualmente sabemos que se sintetizan a partir de la tirosina, tres aminas bioquímicamente afines que sirven como neurotransmisores tanto en el sistema nervioso autónomo como en el central. Estas tres aminas dopamina, noradrenalina y adrenalina (Esquema 2), se conocen conjuntamente con el nombre de catecolaminas por la presencia de catecol, que es un fenol 1,2-dihidroxilado. La dopamina se encuentra en grandes concentraciones en el

cerebro y se presume que sirve como transmisor. La epinefrina es la hormona de la médula adrenal, mientras que la norepinefrina predomina en las neuronas simpáticas.⁴



ESQUEMA 2

En los tejidos se distinguen dos tipos de receptores para las catecolaminas, llamados α y β . Los α se subdividen en α_1 , que regulan las acciones periféricas de las catecolaminas y α_2 que están relacionados con la liberación neuronal de catecolaminas, de manera que un aumento de las catecolaminas frena en el sistema nervioso la liberación de la noradrenalina por retroalimentación. Los receptores β se subdividen en β_1 y β_2 ; estos receptores están acoplados a la adenilciclasa y cuando se unen a un agonista, producen AMP cíclico, que actúa como segundo mensajero de las catecolaminas.⁶

En la tabla 1 se muestra la clasificación de los receptores adrenérgicos en algunos tejidos.^{6,7}

TABLA 1

| TEJIDO | RESPUESTA A LAS CATECOLAMINAS | TIPO DE RECEPTOR |
|-------------------------|---|--|
| Brónquios. | Dilatación. | β_1 |
| Hígado. | Glucogenólisis. Gluconeogénesis. | β β |
| Corazón. | Mayor contractilidad, mayor velocidad de conducción, aumento de la frecuencia cardíaca. | β_1 |
| Músculo esquelético. | Contracción muscular. Aumento de la transmisión neuromuscular. | β α |
| Tejido adiposo. | Lipólisis. | β |
| Bazo. | Contracción. Relajación. | α β |
| Tracto gastrointestinal | Menor movilidad (relajación). Contracción de esfínteres. | α y β α y β |
| Utero. | Relajación. Contracción. | β α |
| Iris. | Contracción del músculo radial. | α |
| Vasos sanguíneos. | Dilatación arterial. Contracción arterial. Venoconstricción. | β_2 α α |
| Piel. | Piloerección. | α |
| Páncreas exócrino. | Disminución de la secreción de los ácinos. | α |
| Páncreas endocrino. | Reducción de la secreción de insulina. Aumento de la secreción de insulina. | α_1 β |
| Glándulas salivales. | Secreción acuosa y de potasio. Secreción de amilasa. | α β |

El compuesto 3',5'-adenosinmonofosfato (conocido usualmente como AMP cíclico) constituye un eslabón crucial en el mecanismo de acción de varias hormonas; representa también una parte de la fisiología de los transmisores del grupo de las catecolaminas. El AMP cíclico se forma a partir del ATP por disociación del pirofosfato. La enzima adenil-ciclase cataliza la reacción; la fosfodiesterasa destruye el AMP cíclico (Figura 1). La adenil-ciclase está ampliamente distribuida en los tejidos animales pero es particularmente importante en las membranas plasmáticas de ciertas células efectoras. Sabemos que es liberado por acción de varias hormonas diferentes y por catecolaminas; el AMP cíclico intracelular así generado provoca las respuestas fisiológicas características de una determinada célula receptora. Esta hipótesis conocida como "Hipótesis del segundo mensajero" ha proporcionado un cuadro unificado de varias áreas de la actividad hormonal, y es importante en este caso por la liberación de AMP cíclico, ya que está relacionada con la estimulación ó inhibición que se produce en los receptores β -adrenérgicos.* Actualmente éste es un campo de acción muy activo y es muy importante en los estudios de este campo de la neuroquímica.*

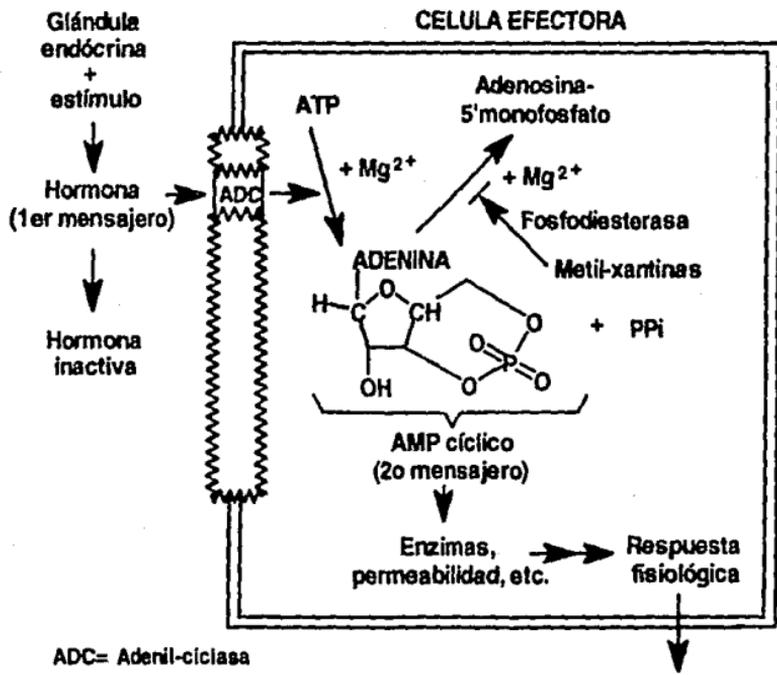
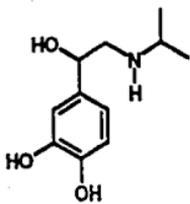
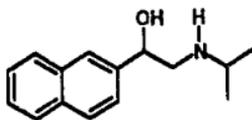


FIGURA 1

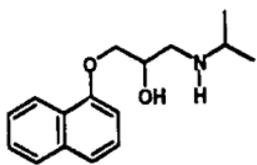
La hipótesis de Ahlquist de que los efectos de las catecolaminas estaban regulados por la activación de distintos receptores α -adrenérgicos y β -adrenérgicos dió lugar a la síntesis y la evaluación farmacológica de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos. El primero de estos agentes selectivos fue el isoproterenol (I) (Powell y Slater, 1958); sin embargo este compuesto es un bloqueador parcial y se creía que esta propiedad impedía su uso clínico seguro. Sir James Black y colaboradores iniciaron un programa a fines de la década de 1950 para desarrollar agentes adicionales de este tipo, aunque la utilidad de su primer antagonista, el pronetolol (II), fue limitada por la producción de tumores en ratas. Pronto siguió el propranolol (III) (Black y Stephenson, 1962; Black y Prichard, 1973). El propranolol tiene una afinidad igual por los receptores β_1 y β_2 , por ello es un antagonista β -adrenérgico no selectivo. Los agentes como el metoprolol (IV), el atenolol (V), estímol (VI) y acetobutolol (VII) (Esquema 3) tienen una afinidad mayor por los receptores β_1 ; estos son ejemplos de los antagonistas β_1 selectivos.¹



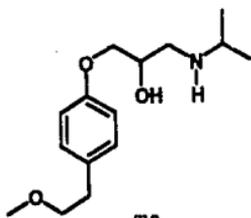
(I)



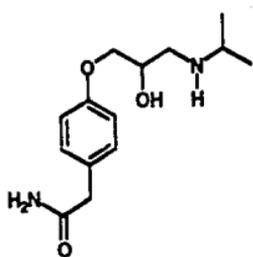
(II)



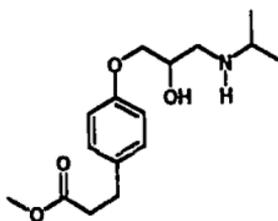
(III)



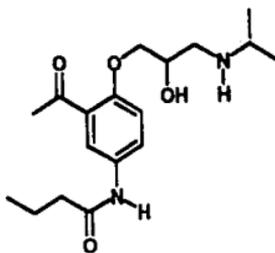
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

ESQUEMA 3

Los agentes bloqueadores β -adrenérgicos son inhibidores competitivos de los efectos de las catecolaminas en sitios receptores β -adrenérgicos. Las catecolaminas es un grupo de hormonas al que pertenece la adrenalina o epinefrina, noradrenalina o norepinefrina y la dopamina, por lo que también son conocidos como agentes bloqueadores β -adrenoreceptores.

Los efectos terapéuticos importantes de los antagonistas β -adrenérgicos se producen sobre el corazón. El principal efecto de ellos es que se reduce la frecuencia cardíaca, disminuyendo o previniendo la estimulación β -adrenérgica, al reducir la proporción y fuerza de la contracción del miocardio, disminuye la conducción de impulsos a través del sistema nervioso, lo cual implica que la tensión y sobreexcitación sean reducidos. Cuando la estimulación de los receptores β es baja, este efecto también es moderado. Sin embargo, cuando el sistema nervioso simpático está activado, como durante el ejercicio y el estrés, los antagonistas β -adrenérgicos atenúan la elevación esperada en la frecuencia cardíaca. Estas propiedades son usadas en el tratamiento de angina de pecho, arritmias cardíacas y cardiopatía isquémica.

Los antagonistas β -adrenérgicos tienen efectos importantes sobre el ritmo y el automatismo cardíaco; disminuyen la conducción en las aurículas y en el nódulo aurículo-ventricular y aumenta el período retractorio funcional del mismo nódulo. El bloqueo de los receptores β también puede atenuar la activación del metabolismo de la glucosa y la lipólisis inducida por las catecolaminas.⁹

El flujo arterial coronario aumenta durante el ejercicio o el estrés para cubrir las demandas metabólicas del corazón. Al aumentar la frecuencia cardíaca, la contractibilidad y la presión, las catecolaminas aumentan la demanda de oxígeno del miocardio. Sin embargo en pacientes con

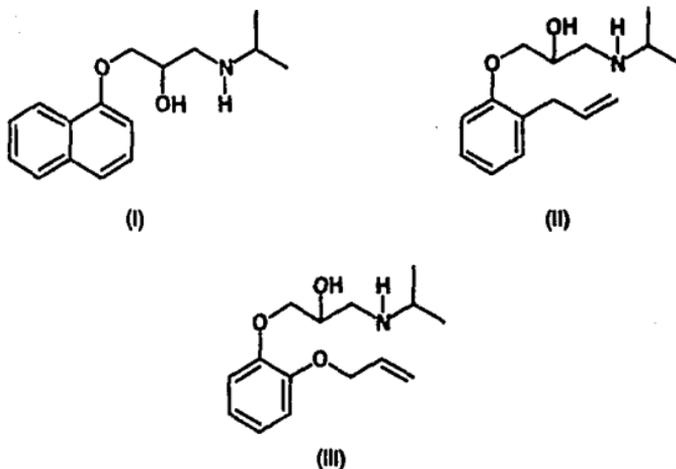
enfermedades coronarias, el estrechamiento fijo de estos vasos atenúa el aumento esperado en el flujo, conduciendo a una isquemia miocárdica. Los antagonistas β -adrenérgicos disminuyen los efectos de las catecolaminas sobre los determinantes del consumo de oxígeno sobre el corazón. En general, el efecto neto es mejorar la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno cardiaco.¹

Los antagonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos son benéficos en el tratamiento de hipertensión a plazo largo, ya que disminuyen la presión arterial.²

Este tipo de medicamentos se han usado en siquiatría para los trastornos simpáticos por hiperfuncionamiento de esta parte del sistema nervioso autónomo, por lo que tienen utilidad en el tratamiento del estrés y de la ansiedad sintomática o patológica. También se han usado en casos de manía y parkinsonismo con resultados muy dudosos.³

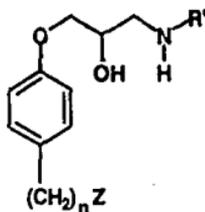
En investigaciones realizadas en 1975 por Brandstrom,¹¹ se encontró que los agentes β -bloqueadores tales como: el propranolol (I), el alprenolol (II) y el oxprenolol (III) (Esquema 4), poseían buenos efectos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades del corazón y enfermedades vasculares, tales como angina de pecho, hipertensión y ciertas formas de arritmias, pero su uso terapéutico presentaba ciertas desventajas, ya que estos no solo bloqueaban los β -receptores del corazón, sino también los β -receptores en venas, arterias y bronquios, por lo que esta actividad bloqueante también se presentaba en sitios indeseables. En tales casos el bloqueo de los sitios receptores en los bronquios puede llevar al espasmo-bronquial y provocar asma. El efecto bloqueador de estos compuestos en venas y arterias da lugar a la producción de adrenalina, la cual es liberada de las glándulas suprarrenales teniendo un efecto opresor puro

en lugar del efecto balanceado opresor-depresor, el cual normalmente se mantiene por efecto de la adrenalina que se encuentra en el flujo sanguíneo.



ESQUEMA 4

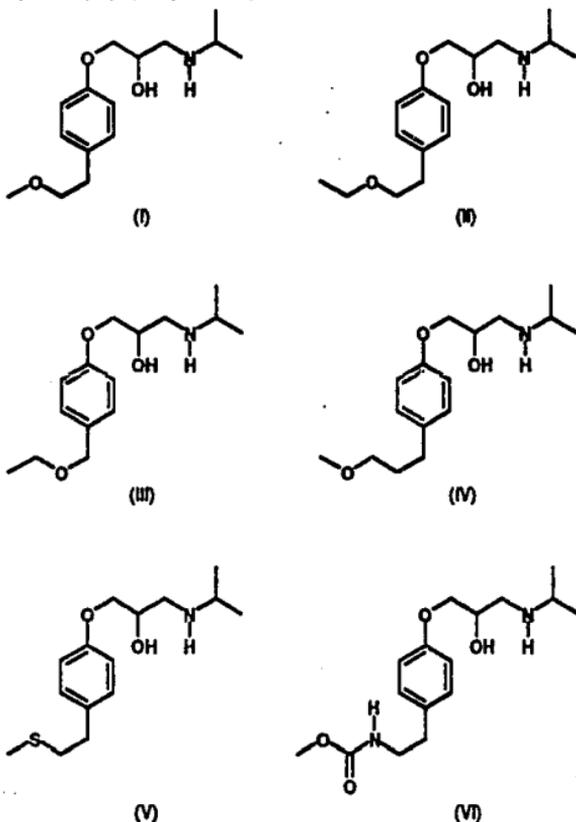
Esto dio lugar a un estudio profundo sobre compuestos nuevos, los cuales tienen un efecto terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardíacas, sin complicaciones inducidas debido a bloqueo β en bronquios, arterias y venas. De esta manera se encontraron un grupo de compuestos de nombre general fenoxi-hidroxipropilamina para-sustituidos (Esquema 5), los cuales contienen un átomo de carbono asimétrico, por consiguiente existen como isómeros ópticamente activos.



R' = isopropil o tert-butil
 Z = -OR'', -SR'' y -NHCOOR'';
 R'' = -CH₃ ó -CH₂-CH₃
 n = 1, 2 ó 3.

ESQUEMA 5

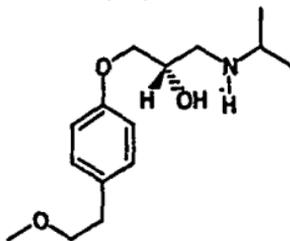
Algunos de los compuestos encontrados de acuerdo a estas investigaciones son: 1-isopropilamino-3-[p-(β-metoxietil)-fenoxi]-2-propanol (METOPROLOL) (I) ; 1-isopropilamino-3-[p-(β-etoxietil)-fenoxi]-2-propanol (II) ; 1-isopropilamino-3-[p-(etoximetil)-fenoxi]-2-propanol (III) ; 1-isopropilamino-3-[p-(γ-metoxipropil)-fenoxi]-2-propanol (IV) ; 1-isopropilamino-3-[p-(β-metilmercapto-etil)-fenoxi]-2-propanol (V) y 1-isopropilamino-3-[p-(β-metoxicarbonil)-amidoetil-fenoxi]-2-propanol (VI). (Esquema 6).



ESQUEMA 6

Estos compuestos son farmacéuticamente aceptables, no tóxicos como sales de ácidos, por ejemplo: clorhidrato, lactato, acetato ó sulfamato.

Es por esto que el METOPROLOL ha adquirido gran importancia en el tratamiento de enfermedades cardiacas, particularmente por su selectividad en bloquear solo los β_1 -receptores del corazón. El isómero biológicamente activo del metoprolol es el enantiómero S (Esquema 7).



ENANTIOMERO "S"

ESQUEMA 7

En particular el metoprolol provoca una disminución de la fuerza de contracción ventricular en respuesta a la cual se disminuye la resistencia periférica. Proporciona un efecto contra las descargas adrenérgicas excesivas motivadas por la sobreactividad simpática debido al estrés físico o emocional. De esta forma, la posibilidad de insuficiencia coronaria es menor y como consecuencia, disminuye el riesgo de complicaciones como el infarto del miocardio.

En casos de cardiopatía isquémica el metoprolol reduce el consumo de oxígeno, disminuyendo la mortalidad en pacientes con infarto del corazón. Este efecto puede originarse debido a que disminuye la frecuencia de arritmias ventriculares graves ya que limita la extensión del infarto. Permite el control de

la taquicardia sinusal y la arritmia extrasistólica, también se utiliza para el tratamiento profiláctico de la migraña.

El metoprolol reduce eficazmente la presión arterial leve y moderada, también es aplicado en el tratamiento de angina de pecho.

El metoprolol se encuentra en los siguientes medicamentos :

- LOPERSOR 100 (comprimidos); fórmula: cada comprimido contiene tartrato de metoprolol 100 mg. Este medicamento es producido en México por Ciba-Geigy Mexicana, S. A. de C. V. (División Farmacéutica).

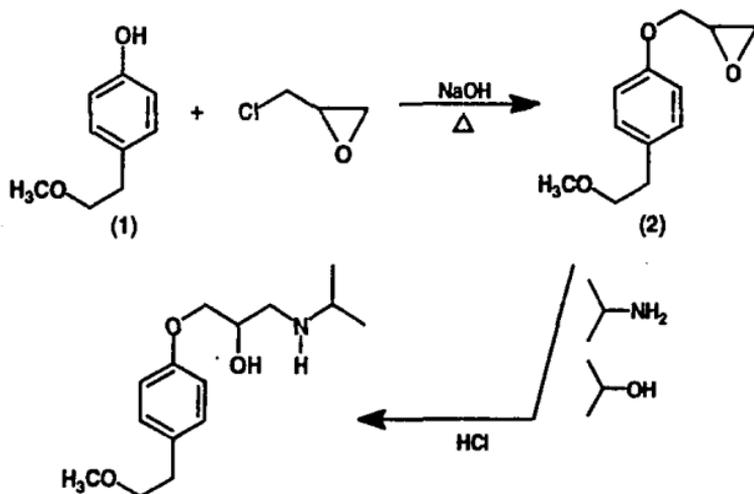
- SELOKEN (tabletas); fórmula: cada tableta contiene tartrato de metoprolol 0.1 g. Este medicamento en México es producido por los laboratorios Astra Chemicals, S. A. (División Astra Farmacéutica).

- SELOPRES (tabletas); fórmula: cada tableta contiene tartrato de metoprolol 100 mg. e hidroclorotiacida 12.5 mg. En México éste medicamento es producido por los laboratorios Astra Chemicals, S. A. (División Astra Farmacéutica).¹⁰

MÉTODOS DE SÍNTESIS DEL METOPROLOL A PARTIR DEL 4-(2-METOXIETIL)FENOL

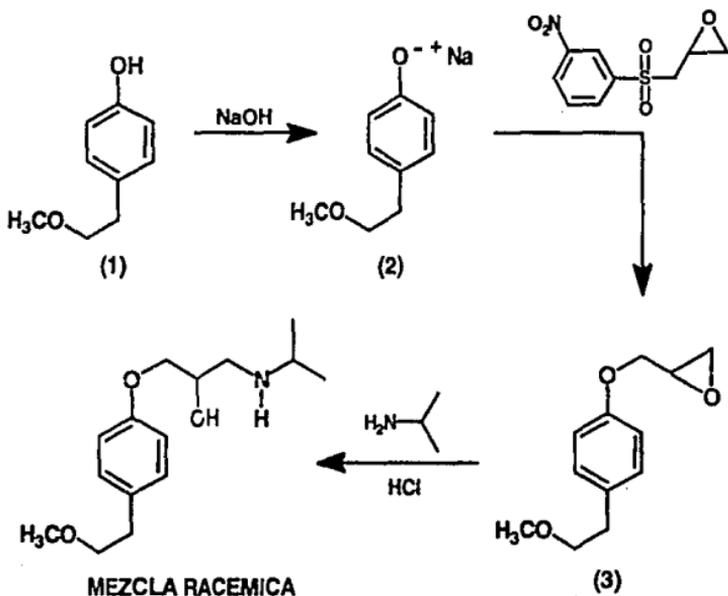
Algunos de los métodos sintéticos de metoprolol a partir de 4-(2-metoxietil)fenol reportados en la literatura se describen a continuación.

2.1. Por tratamiento de 4-(2-metoxietil)fenol (1) con epiclorohidrina, en una solución de hidróxido de sodio y calentamiento, se obtiene el glicidil éter correspondiente (2), el cual se hace reaccionar con un exceso de isopropilamina en isopropanol usando como catalizador ácido clorhídrico y por apertura del epóxido se obtiene metoprolol, el que puede ser tratado con ácido clorhídrico o ácido tartárico, lo que da lugar a la sal correspondiente del metoprolol.^{12,13,14,15} (Esquema 8).



ESQUEMA 8

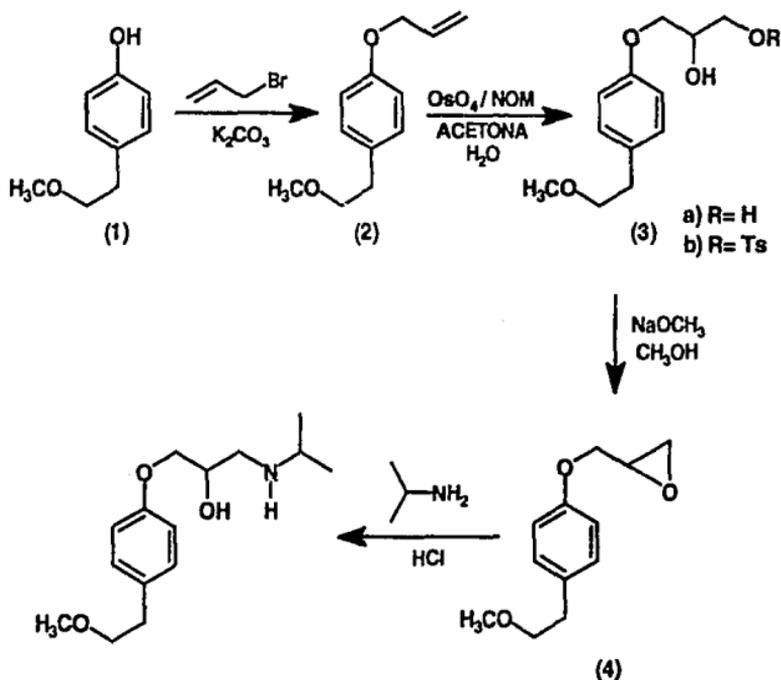
2.2. Por tratamiento de 4-(2-metoxietil)fenol con sosa, se obtiene la sal correspondiente, la cual se hace reaccionar con (2-R) y (2-S)-glicidil3-nitrobenzensulfonato. Los epóxidos (3), se tratan con isopropilamina y por apertura de estos se obtienen los enantiómeros (2-R) y (2-S) del metoprolol, los que se resuelven mediante una columna quiral de HPLC.¹⁸ (Esquema 9).



ESQUEMA 9

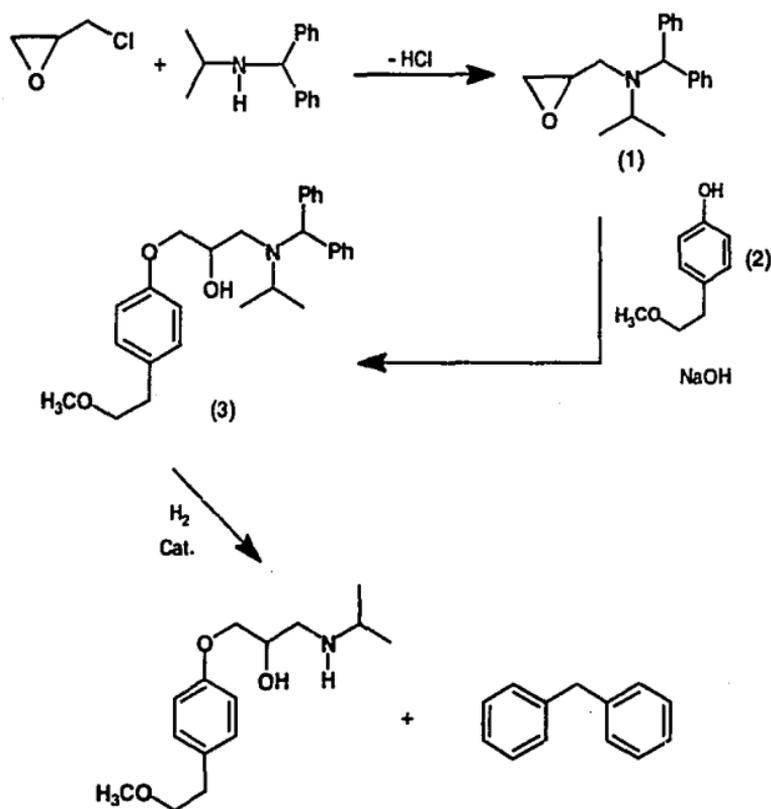
2.3. Por tratamiento de 4-(2-metoxietil)fenol con bromuro de alilo en presencia de carbonato de potasio y acetona a reflujo, se obtiene el correspondiente éter alílico (2), el cual mediante una reacción de dihidroxilación

con tetraóxido de osmio y N-óxido de la morfolina (OsO_4 -NOM) en presencia de una mezcla 2:1 agua-acetona a temperatura ambiente, se genera el diol correspondiente (3a), siendo este monotosilado en el hidroxilo terminal (3b); a partir del compuesto (3b) se genera el epóxido correspondiente (4) en presencia de metóxido de sodio y metanol. Finalmente por apertura del compuesto (4) con isopropilamina se obtiene el metoprolol.¹⁷ (Esquema 10).



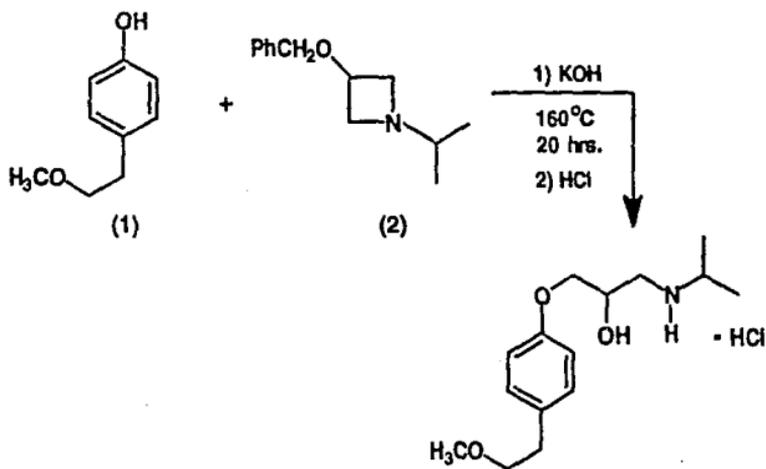
ESQUEMA 10

2.4. Al reaccionar la epichlorohidrina con N-isopropil-N-difenilmetilamina, por dehidrocloración se produce el epóxido correspondiente (1), que al ser tratado con la sal de sodio del 4-(2-metoxietil)fenol (2) y seguido por una hidrogenólisis se genera el metoprolol.¹⁸ (Esquema 11).



ESQUEMA 11

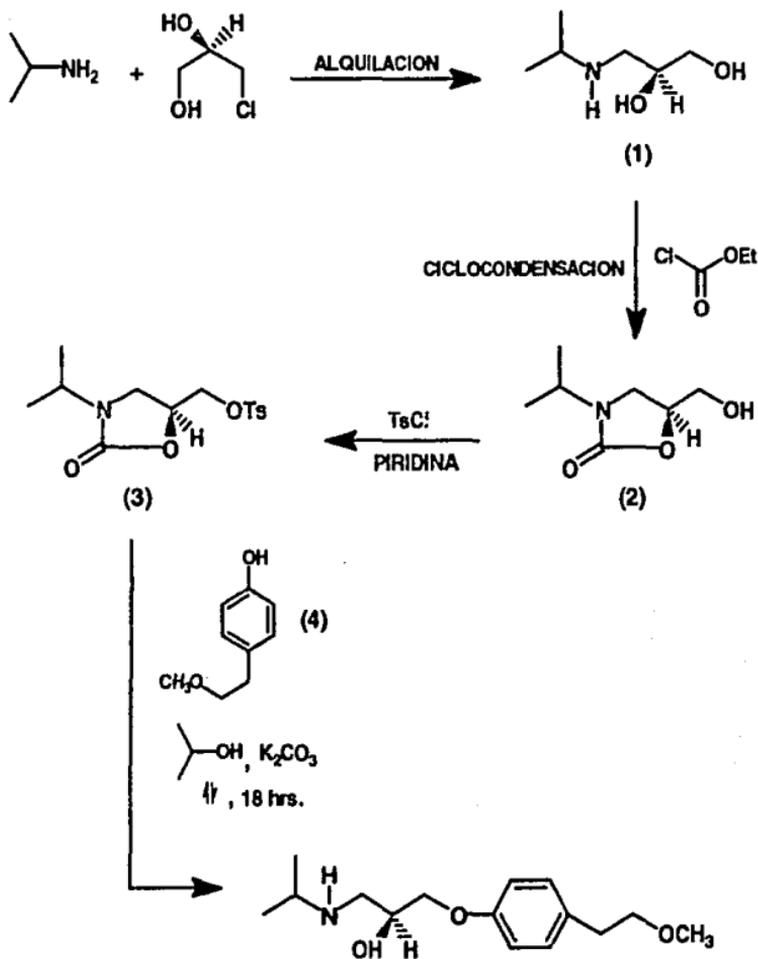
2.5. Por reacción de 4-(2-metoxietil)fenol (1) con la azetidina (2), en presencia de hidróxido de potasio y calentamiento durante 20 hrs. a 160 °C se genera el metoprolol, que al ser tratado con ácido clorhídrico, da lugar a la sal correspondiente.¹⁹ (Esquema 12).



ESQUEMA 12

2.6. Por alquilación de la isopropil amina con el (R)-3-cloro-1,2-propanodiol, se obtiene la N-(isopropil)-1,2-propan-3-amina (1). La ciclocondensación del compuesto (1) con clorocarbonato de etilo, da lugar a la correspondiente oxazolidina (2), la cual fue tosificada (3). Posteriormente se realiza una eterificación con 4-(2-metoxietil)fenol y K₂CO₃ en isopropanol, con reflujo durante 18 hrs., estas condiciones de reacción permiten que el anillo de la oxazolidinona se abra por hidrólisis alcalina para generar el metoprolol, el cual fue tratado para obtener su sal de sorbato.²⁰ (Esquema 13).

Este método permite sintetizar el metoprolol, con pureza óptica, obteniendo solo el enantiómero S, el cual es el que tiene actividad biológica.



ESQUEMA 13

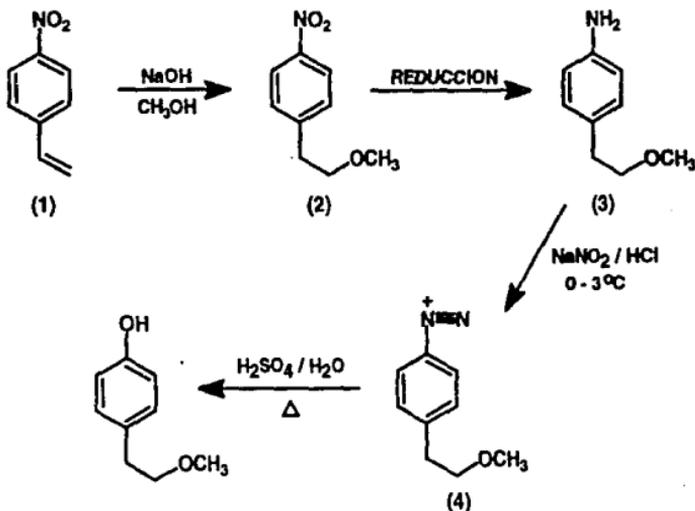
MÉTODOS DE SÍNTESIS DEL 4-(2-METOXIETIL) FENOL

Los métodos sintéticos reportados en la literatura para obtener el 4-(2-metoxietil)fenol, utilizan como materias primas diversos compuestos aromáticos tales como, estireno, nitroderivados del estireno, fenoles, etc.

A continuación se describen algunos de estos métodos.

3.1. A PARTIR DE 4-NITROESTIRENO.

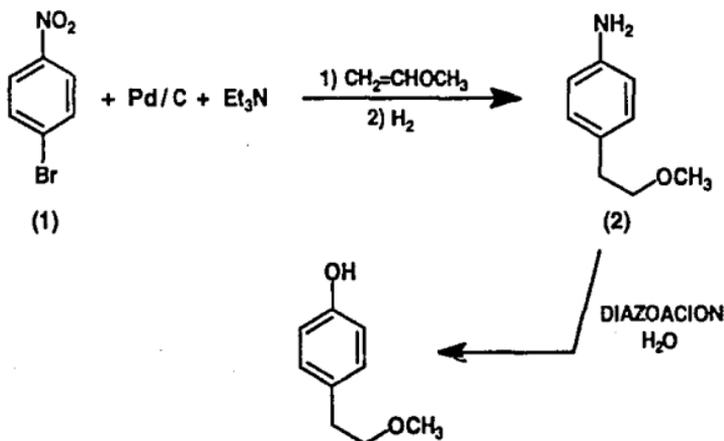
Al tratar el 4-nitroestireno (1) con sosa y metanol, se obtuvo el 2-(4-nitrofenil)etil-metiléter (2). El éter (2) fue reducido para obtener 2-(4-aminofenil)etil-metiléter (3), del cual se obtiene la correspondiente sal de diazonio (4) por tratamiento con NaNO_2 de 0 - 3 °C. Esta sal de diazonio se descompone con H_2SO_4 diluido para obtener finalmente el 4-(2-metoxietil)fenol.²¹ (Esquema 14).



ESQUEMA 14

3.2. A PARTIR DE 4-BROMONITROBENCENO.

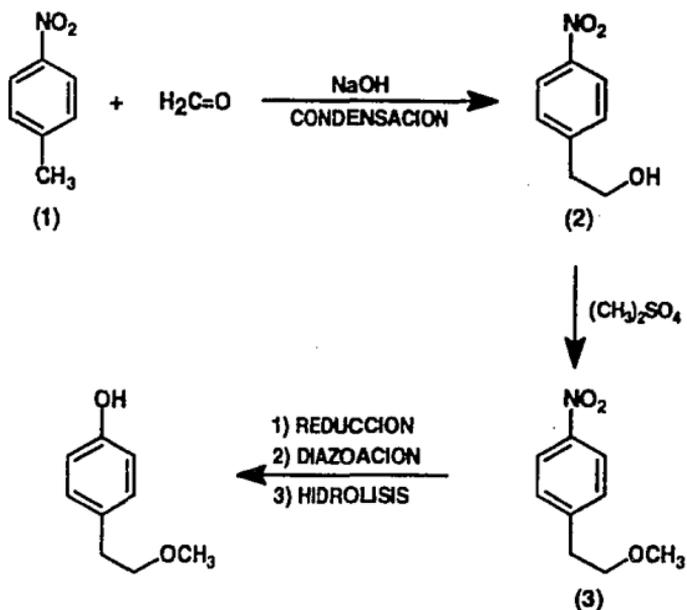
Al tratar el 4-bromonitrobenzono (1) con metilviniléter, utilizando Pd/C como catalizador, seguido de una hidrogenación catalítica, se obtiene la 4-(2-metoxietil)anilina (2). La reacción de diazoación de esta amina, seguida de la hidrólisis de la sal de diazonio, da lugar al 4-(2-metoxietil)fenol.²² (Esquema 15).



ESQUEMA 15

3.3. A PARTIR DE 4-METILNITROBENCENO.

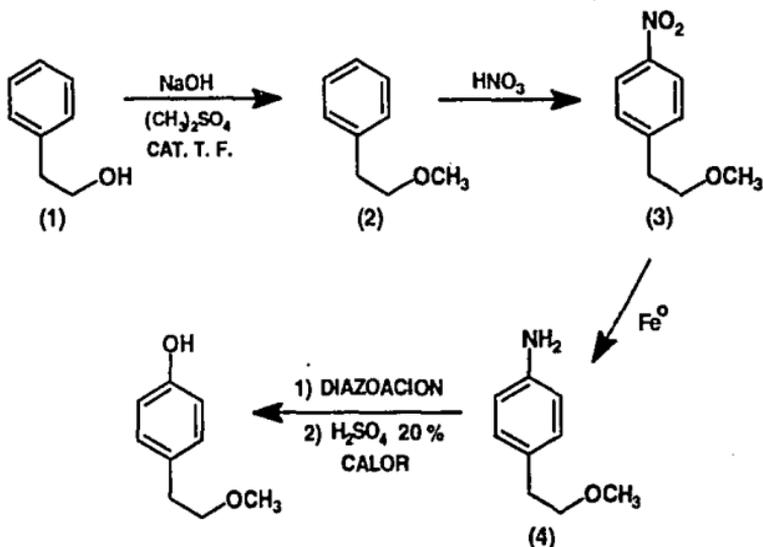
Por condensación de 4-metilnitrobenzono (1) con formaldehído en presencia de base se obtiene el 4-(2-hidroxietil)nitrobenzono (2), el cual es tratado con sulfato de dimetilo para generar el éter correspondiente (3) y por una subsecuente diazoación e hidrólisis se obtiene el 4-(2-metoxietil)fenol.²² (Esquema 16).



ESQUEMA 16

3.4. A PARTIR DE 2-FENILETANOL.

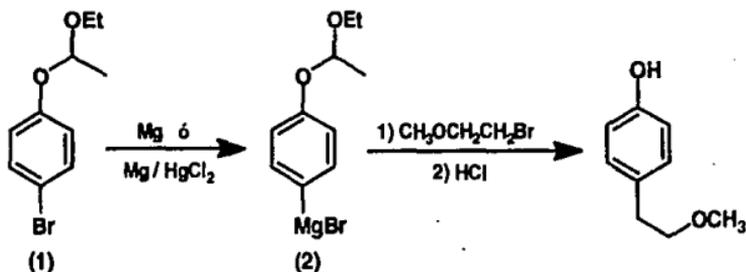
Por metilación de 2-feniletanol (1) con sulfato de dimetilo en presencia de base, utilizando un catalizador de transferencia de fase, se obtiene el éter correspondiente (2), el cual se trata con ácido nítrico para generar el 4-(2-metoxietil)nitrobenzoceno (3). La reducción de este compuesto con fierro da la 4-(2-metoxietil)anilina (4), que bajo condiciones de diazoación y tratamiento con ácido sulfúrico al 20 %, da lugar al 4-(2-metoxietil)fenol.²³ (Esquema 17).



ESQUEMA 17

3.5.a. A PARTIR DEL ACETAL MIXTO DEL ACETALDEHIDO.

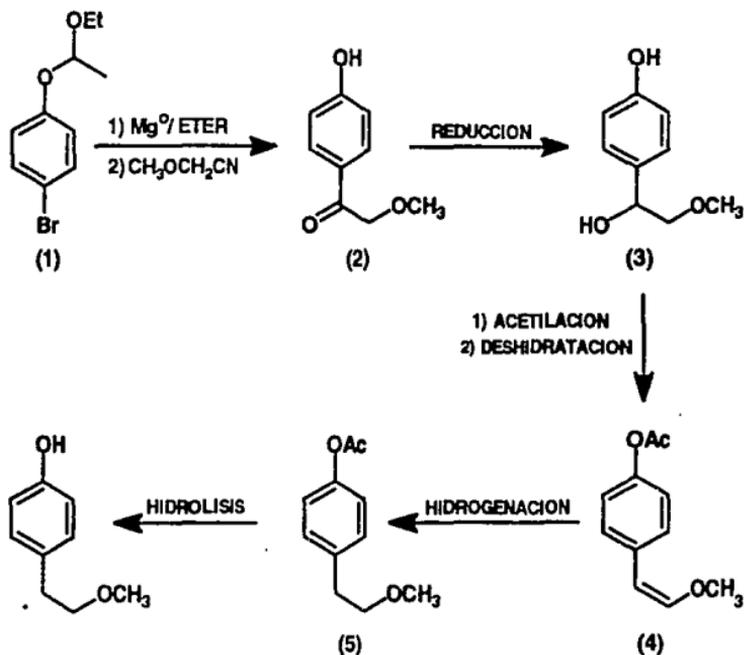
A partir de etil-(4-bromofenil)acetal mixto del acetaldehido (1) por tratamiento con magnesio metálico, se obtiene el reactivo de Grignard correspondiente (2), el cual se hace reaccionar con 1-metoxi-2-bromoetano y ácido clorhídrico para obtener el 4-(2-metoxietil)fenol.^{24, 25} (Esquema 18).



ESQUEMA 18

3.5.b. A PARTIR DE ETIL-(4-BROMOFENIL)ACETAL MIXTO DEL ACETALDEHIDO.

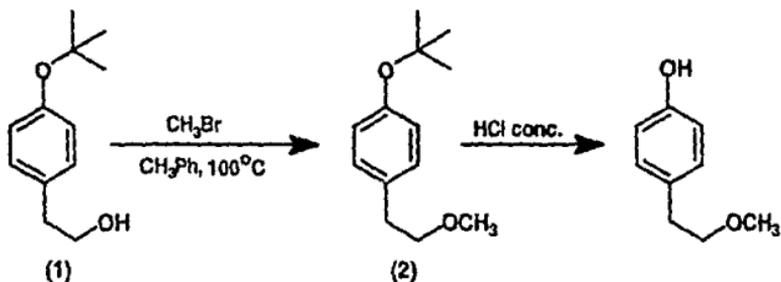
Al hacer reaccionar el etil-(4-bromofenil)acetal mixto del acetaldehído (1) con magnesio metálico, se genera el reactivo de Grignard correspondiente el cual al adicionarle el α -cianometil-metiléter, da lugar a la p-hidroxi- α -metoxiacetofenona (2). La reducción de (2) genera el alcohol correspondiente (3), el 1-(4-hidroxifenil)-2-metoxietanol. La acetilación y deshidratación, da lugar al 1-(4-acetoxifenil)-2-metoxieteno (4). La hidrogenación del compuesto (4), permite obtener el 1-(4-acetoxifenil)-2-metoxietano (5). Con la hidrólisis del compuesto (5), se obtiene el 4-(2-metoxietil)fenol.* (Esquema 19).



ESQUEMA 19

3.6. A PARTIR DE 2-(4-TERBUTOXIFENIL)ETANOL.

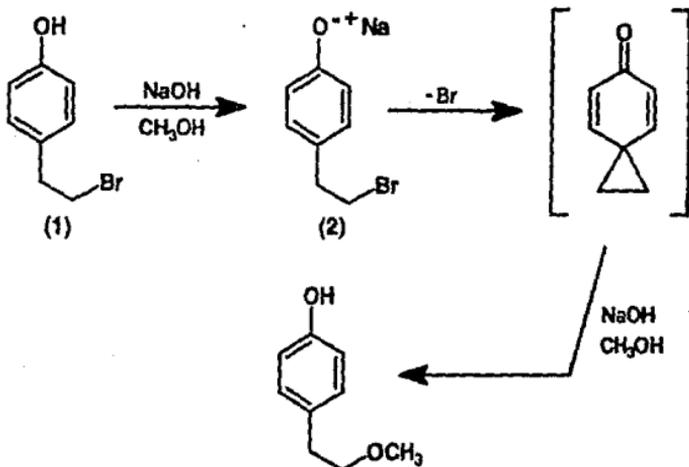
Por tratamiento de 2-(4-terbutoxifenil)etanol (1) con bromuro de metilo a aprox. 100 °C., usando como disolvente tolueno, se obtiene el 2-(4-terbutoxifenil)etil-metiléter (2), el cual por adición de gotas de ácido clorhídrico concentrado y agitación durante 1 hr. a temperatura ambiente y posterior reposo durante 3 hrs., permite obtener el 4-(2-metoxietil)fenol.^{27, 28} (Esquema 20).



ESQUEMA 20

3.7. A PARTIR DE 4-(2-BROMOETIL)FENOL.

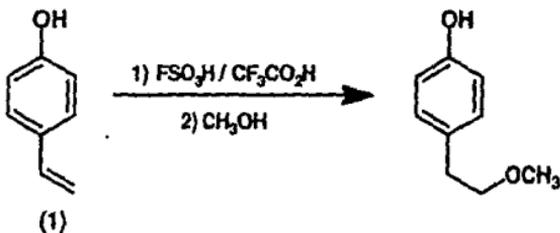
A partir de 4-(2-bromoetil)fenol (1), en una solución de metóxido de sodio, se genera el ion fenóxido del 4-(2-bromoetil)fenol (2), el cual mediante una reacción de solvólisis con pérdida de bromuro (a través de una reacción $\text{S}_{\text{N}}1$) da lugar a la dienona correspondiente, la cual es tratada con hidróxido de sodio en metanol para obtener el 4-(2-metoxietil)fenol.²⁹ (Esquema 21).



ESQUEMA 21

3.8. A PARTIR DE 4-HIDROXIESTIRENO.

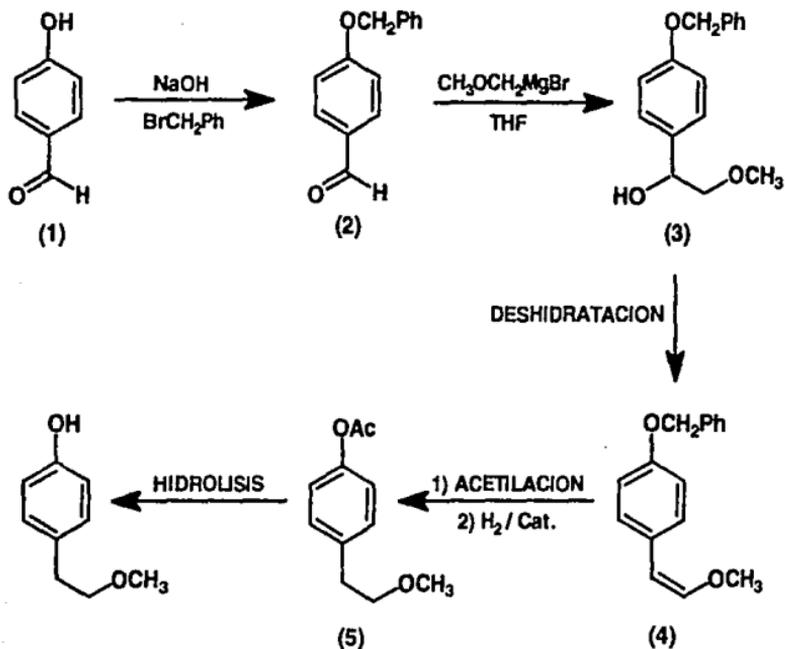
Por tratamiento del 4-hidroxiestireno (1) con ácido trifluoroacético y ácido fluorosulfónico y posteriormente con metanol, se obtiene el 4-(2-metoxietil)fenol.³⁰ (Esquema 22).



ESQUEMA 22

3.9. A PARTIR DE 4-HIDROXIBENZALDEHIDO.

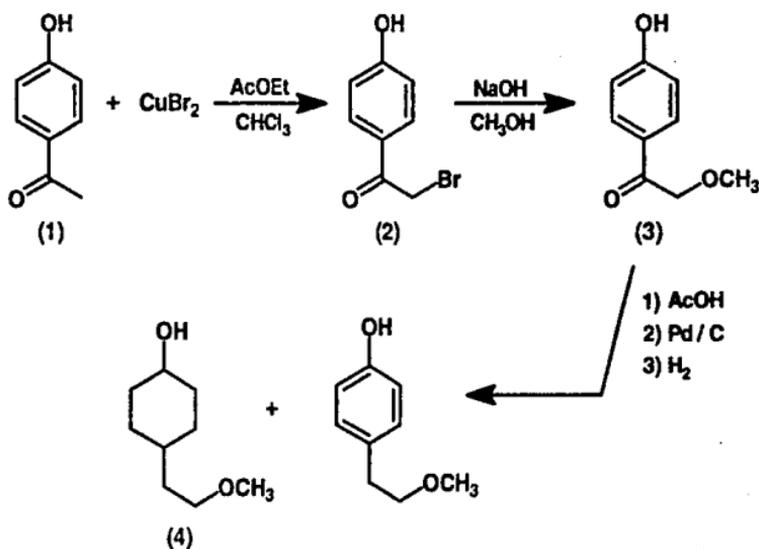
Al utilizar como materia prima el 4-hidroxibenzaldehído (1), el cual al ser tratado con NaOH y bromuro de bencilo, permite obtener el 4-benciloxibenzaldehído (2). Al tratar el compuesto (2) con el bromuro de metoximetilmagnesio y una posterior hidrólisis, da lugar al 1-(4-benciloxifenil)-2-metoxietanol (3). La acetilación y deshidratación del compuesto (3), da lugar al 1-(4-benciloxifenil)-2-metoxieteno (4). La hidrogenación catalítica en presencia de anhídrido acético del compuesto (4) da lugar al derivado acetilado del 4-(2-metoxietil)fenol (5). La hidrólisis del compuesto (5) genera el 4-(2-metoxietil)fenol.³¹ (Esquema 23).



ESQUEMA 23

3.10. A PARTIR DE 4-HIDROXIACETOFENONA.

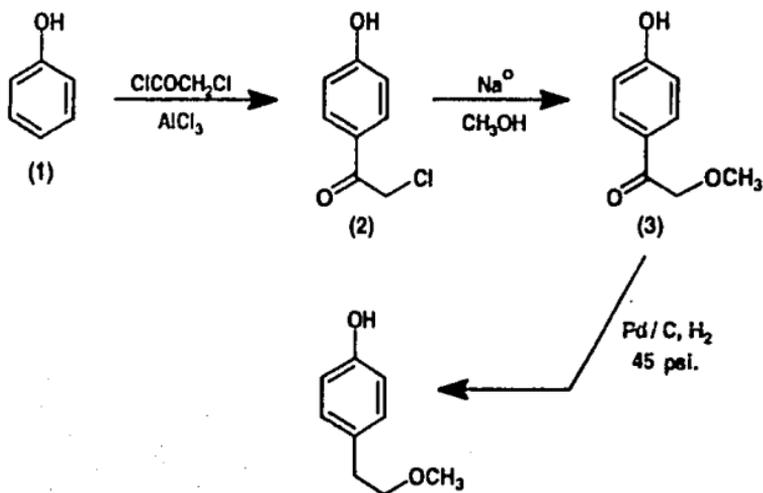
A partir de la 4-hidroxiacetofenona (1) en presencia de bromuro de cobre (II), se obtiene la α -bromo-p-hidroxiacetofenona (2), la cual al ser tratada con sosa y metanol permite obtener la 4-hidroxi-p-metoxiacetofenona (3). Al tratar el compuesto (3) con ácido acético, paladio sobre carbono e hidrógeno, da lugar a 4-(2-metoxietil)fenol mezclado con 4-(2-metoxietil)-1-ciclohexanol (4).³² (Esquema 24).



ESQUEMA 24

3.11. A PARTIR DE FENOL.

Por medio de una acilación de Friedel-Crafts modificada de fenol (1) con el cloruro del ácido α -cloroacético, se obtiene la α -cloro-4-hidroxiacetofenona (2). El tratamiento del compuesto (2) con sodio metálico y metanol a temperatura ambiente, da lugar a la 4-hidroxi- α -metoxiacetofenona (3), la cual por reducción con paladio sobre carbono al 10 %, a un presión de 45 psi. durante 4 hrs. da lugar al 4-(2-metoxietil)fenol.¹⁷ (Esquema 25).

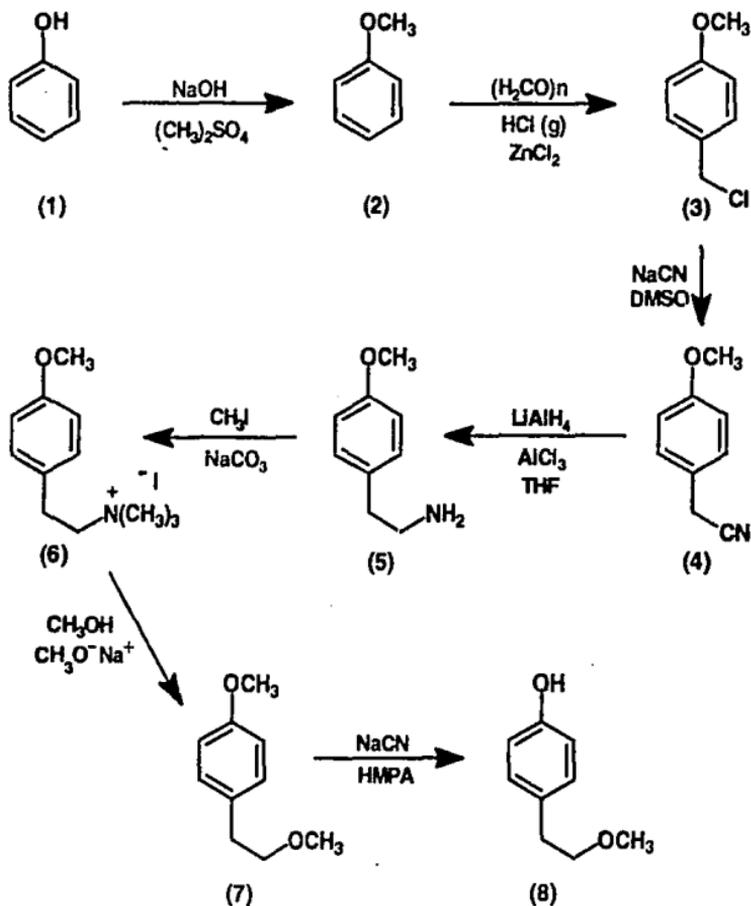


ESQUEMA 25

DISCUSION Y RESULTADOS

Como se puede ver en los antecedentes, en la mayoría de los métodos reportados en la literatura para obtener el 4-(2-metoxietil)fenol, las materias primas de las cuales se parte ya tienen la unión formada entre el carbono de la cadena lateral y el carbono del anillo bencénico. En el presente trabajo se propone una síntesis para este intermediario a partir de fenol.

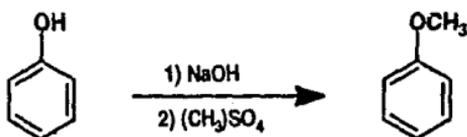
La ruta de la síntesis propuesta se muestra en el esquema 26.



ESQUEMA 26

La síntesis propuesta inicialmente utiliza como materia prima al fenol (1), el cual es tratado con sulfato de dimetilo e hidróxido de sodio, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), para generar anisol (2). Mediante una sustitución electrofílica Aromática (S_EA), se lleva a cabo la reacción de clorometilación de Blanc, en la que el anisol se hace reaccionar con paraformaldehído, en la presencia de ácido clorhídrico gaseoso y cloruro de zinc como catalizador, para formar el 4-clorometil anisol (3). El compuesto (3) se transforma en el 1-(4-metoxifenil)acetonitrilo (4) a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), con cianuro de sodio utilizando como disolvente dimetilsulfóxido. La reducción del compuesto (4) con hidruro doble de litio y aluminio en THF genera la 2-(4-metoxifenil)etilamina (5). La metilación exhaustiva del compuesto (5) con yoduro de metilo, forma la sal cuaternaria de amonio, el yoduro de N-(4-metoxifeniletíl)-N,N,N-trimetilamonio (6). Con la metanólisis de esta sal se espera que se obtenga el 4-(2-metoxietil)anisol (7), el cual mediante una ruptura selectiva del grupo éter aromático con cianuro de sodio en HMPA, generará el 4-(2-metoxietil)fenol (8).

I. SINTESIS DE ANISOL (2).



ESQUEMA 27

En base al esquema general propuesto anteriormente, el primer paso de nuestra síntesis consiste en proteger el grupo hidroxilo del fenol, mediante la formación de un éter mixto para obtener el anisol.

En la literatura se encontraron varios métodos reportados para obtener éteres a partir de fenoles, uno de ellos es la metilación de fenoles y alcoholes con hidruro de sodio y yoduro de metilo en tetrahidrofurano³³ obteniéndose para el fenol rendimientos del 22 al 80 %. Otro método se basa en el principio de catálisis de transferencia de fases, utilizando una sal cuaternaria de amonio como catalizador y haluro de alquilo o sulfatos de dialquilo como agentes alquilantes en un sistema de dos fases, cloruro de metileno-agua.³⁴ Otros métodos utilizan como agente metilante yoduro de metilo en presencia de hidróxido de potasio y dimetilsulfóxido.^{35, 36}

La reacción en la que nos basamos para proteger el grupo hidroxilo, fue el método más comunmente usado para obtener éteres mixtos, en el que la alquilación procede sobre el ion fenóxido generado por el tratamiento de fenol con una solución de sosa, utilizando como agente alquilante sulfato de dimetilo.³⁷

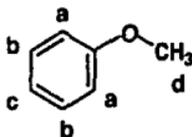
Esta reacción se llevo a cabo con sulfato de dimetilo, y el anisol se obtuvo con un rendimiento del producto puro del 79 %.

Dado el rendimiento obtenido para esta reacción, (que no es suficientemente alto), está podría realizarse por alguno de los métodos de metilación de fenoles, mencionados anteriormente. De esta manera se podrían obtener rendimientos mayores del 80%.

El anisol se caracterizó por espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética protónica (RMN ¹H) y los espectros se compararon con los ya reportados en la literatura.

ESPECTRO 1.

IR (Película) cm^{-1} 3100-3000, 2000-1650 (sobretonos), 1600, 1500, 750, 690 (Ar-monosustituido; Ar-H); 2815, 1040 (-O-CH₃); 2850 (Ar-O-CH₃).



ESPECTRO 2.

RMN ¹H (CDCl₃).

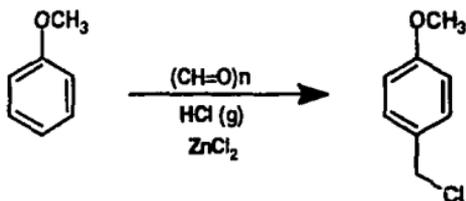
Ha 6.78 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hc 6.82 δ ppm. (J= 6Hz, 1H).

Hb 7.19 δ ppm. (J= 6Hz, 2H).

Hd 3.70 δ ppm. (s, 3H).

II. SINTESIS DE 4-CLOROMETIL ANISOL (3).

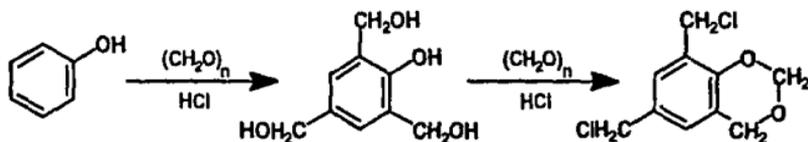


ESQUEMA 28

En esta reacción se observa la importancia de la protección del grupo hidroxilo, ya que hay dos factores que favorecen dicha protección:

a) La orientación en la que se llevará a cabo la S_EA , ya que el grupo hidroxilo es un sustituyente activante fuerte, director orto, para y en nuestro caso nos interesa el producto sustituido en para, por lo que teniendo como sustituyente el grupo metoxilo, se preferirá dicha sustitución, debido a que la posición orto estará más impedida estéricamente.

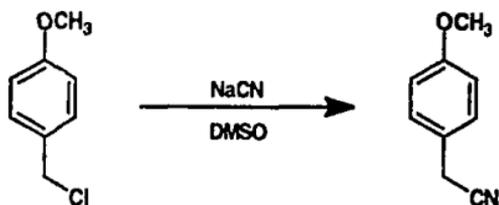
b) Considerando la reactividad del fenol libre con el paraformaldehído, la reacción es tan rápida que es difícil obtener el producto monoclorometilado a partir del anillo aromático, teniendo el grupo hidroxilo libre, en éste caso la clorometilación procede vía la formación del intermediario tri(hidroximetil) que genera al 6,8-(diclorometil)-benzo-[e]-1,3-dioxinano.^{36,39} (Esquema 29).



ESQUEMA 29

La reacción al principio presentó algunos problemas, los rendimientos obtenidos fueron bastante bajos (7.60 %), por lo que se procedió a la purificación de todos los reactivos empleados, de esta manera se logró un aumento del rendimiento hasta en un 69.0 % del producto crudo, pero no se logró purificar por cromatografía en columna, ni por destilación al alto vacío. Se observó también que el producto se descomponía al transcurrir el tiempo, así que se continuó con la siguiente reacción utilizando el intermediario impuro y en un lapso de tiempo corto, para evitar la descomposición del mismo.

III. SINTESIS DE 1-(4-METOXIFENIL)ACETONITRILLO (4).

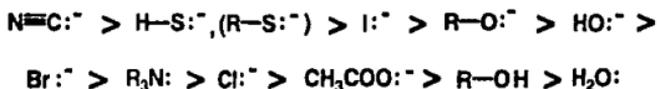


ESQUEMA 30

Esta reacción consistió en una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) en la que el grupo saliente o nucleófilo es el ion cloruro ($-Cl$) y el nucleófilo es el ion cianuro ($-CN$).

Cabe mencionar que los nucleófilos se caracterizan por ser bases. Podemos encontrar una correlación aproximada entre grado de basicidad por una parte y poder nucleofílico o capacidad de salida por otra: entre dos bases la de mayor poder nucleofílico es, a menudo, la más fuerte, mientras que el mejor grupo saliente es una base más débil.

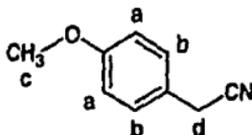
A continuación se muestra una serie de nucleófilos en orden decreciente de nucleofilia:



La reacción es muy sencilla de realizar, pero es importante controlar la temperatura y tener el disolvente (en este caso DMSO), destilado y seco. El rendimiento obtenido fue del 56.0 % del producto purificado por cromatografía en columna, el cual fue caracterizado por IR y RMN 1H .

ESPECTRO 3.

IR (Película); cm^{-1} 3100-3000, 2000-1650 (sobretonos), 1600, 1500, 750, (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2815, 1245, 1040, 1019 (-O-CH₃) ; 2837 (Ar-O-CH₃) ; 2238 (Nitrilo, -CN).



ESPECTRO 4.

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB':

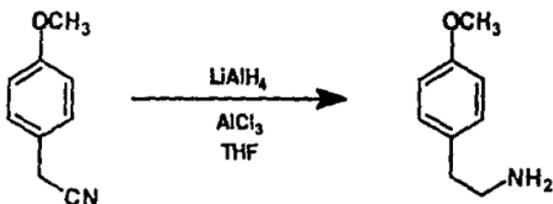
Ha 6.75 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hc 3.70 δ ppm. (s, 3H).

Hb 7.07 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hd 3.80 δ ppm. (s, 2H).

IV. SINTESIS DE 2-(4-METOXIFENIL)METILAMINA (5).



ESQUEMA 31

El siguiente paso de la ruta sintética implica la reducción del grupo funcional nitrilo, para generar la amina correspondiente. La reacción se llevó a cabo empleando hidruro doble de litio y aluminio en presencia de tricloruro de aluminio, usando THF como disolvente.^{40,41} Este tipo de reacciones también se

pueden realizar, empleando hidruro de aluminio "alano" (AlH_3), el cual se genera a partir de hidruro doble de litio y aluminio en presencia de ácido sulfúrico, usando THF como disolvente.⁴² Otro método es empleando borohidruro de sodio con halogenuros de cobalto (II), níquel (II), cobre (II) o rodio (III), utilizando éter como disolvente, con estas condiciones de reacción se han obtenido rendimientos del 75% al 88% de rendimiento a partir de diversos nitrilos generándose las correspondientes aminas.⁴³

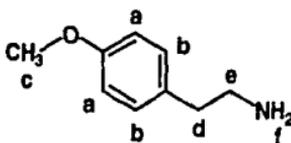
Lawrence, Amundsen y Nelson⁴⁴ hacen un estudio sobre el uso hidruro de litio y aluminio como un agente reductor de nitrilos para generar aminas primarias, en el que analizan: materias primas, relación de reactivos, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, así como condiciones de hidrólisis.

Cuando las condiciones de la reacción no fueron totalmente anhidras, la reacción presentó complicaciones. Pero asegurándonos de que el THF estuviera anhidro y empleando malla molecular en polvo previamente activada, para eliminar los residuos de agua del nitrilo, se logró que la reacción se llevara a cabo perfectamente.

El producto de reducción obtenido, se purificó formando el clorhidrato de la amina, la cual se regeneró empleando una solución de sosa, de esa manera se logró obtener un rendimiento del 89.40 % del producto puro.

ESPECTRO 5.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3000-2806 (-CH₂- alifático) ; 3100-3000, 2000-1650 (sobretonos), 1582, 1514, 754, (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2864, 1250, 1035, 1032 (Ar-O-CH₃) ; 3330, 3252 y 1582, (Amina primaria, R-NH₂).

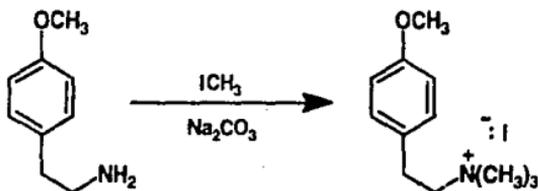


ESPECTRO 6.

RMN ¹H (CDCl₃).

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Sistema AA'BB': | Hc 3.70 δppm. (s, 3H). |
| Ha 6.75 δ ppm. (J=9Hz, 2H). | Hd 2.86 δppm. (t, J=6Hz, 2H). |
| Hb 7.07 δ ppm. (J=9Hz, 2H). | He 2.62 δ ppm. (t, J=6Hz, 2H). |
| | Hf 1.33 δ ppm. (s, 2H). |
| | (Desaparece con D ₂ O) |

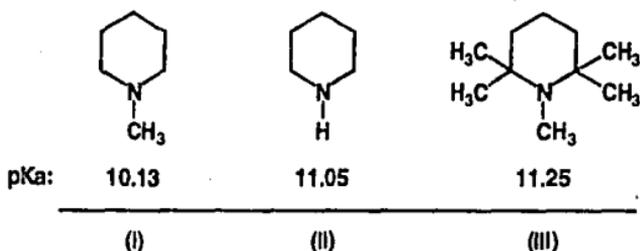
V. SINTESIS DE YODURO DE N-(4-METOXIFENILETIL)-N, N, N-TRIMETIL AMONIO (6).



ESQUEMA 32

Inicialmente se realizó la reacción para obtener la sal de amonio correspondiente, empleando una base orgánica impedida estéricamente con un valor de pKa grande con respecto a la amina a metilar, la cual en esta reacción funciona como aceptor de protones y es un nucleófilo relativamente pobre. Estos requisitos los cumplen las siguientes piperidinas: N-metil piperidina (1),

piperidina (II) y la 1,2,2,6,6 pentametil piperidina (PPM) (III), las cuales se muestran en orden creciente de valor de pKa. (Esquema 33)



ESQUEMA 33

Utilizando estas bases orgánicas se logra que la reacción se realice en condiciones homogéneas.

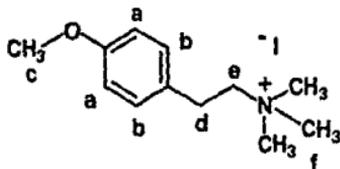
Al llevar a cabo la reacción empleando piperidina como base orgánica, ésta no procedió. Posteriormente se realizó la síntesis de la 1,2,2,6,6 pentametil piperidina (PMP) a partir de la 2,2,6,6 tetrametilpiperidina y yoduro de metilo, empleando metanol como disolvente. Una vez que se obtuvo la PMP, se hizo nuevamente la reacción empleando ahora la PMP como base orgánica, ya que Sommer H. Z. y Jackson L. L.^{45,46} reportan que ésta es la mejor base orgánica que se puede emplear en este tipo de reacciones. Pero tampoco se obtuvo el producto esperado, se hicieron dos intentos más y no dieron resultados positivos. Por esta razón procedimos a realizar la reacción de metilación exhaustiva para obtener la sal de amonio correspondiente, por otro procedimiento experimental.

Se llevó a cabo la metilación exhaustiva, mediante el procedimiento general para la alquilación directa de aminas primarias o secundarias⁴⁷, en el que se hace reaccionar la amina con un exceso del halogenuro de alquilo (CH₃I) en presencia de carbonato de sodio o de hidróxido de sodio (bases inorgánicas

que funcionan como aceptores de protones), empleando agua o alcohol como disolvente, implicando con esto condiciones de reacción heterogéneas. De esta manera se obtuvo la sal cuaternaria de amonio, la cual se purificó por recristalización con metanol obteniéndose un rendimiento del 82.0% de producto puro con p.f. = 210-211 °C y se caracterizó por IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 7.

IR (Pastilla); cm⁻¹ 3000-2806 (-CH₂- alifático) ; 2000-1650 (sobretonos), 1610, 1514, (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2840, 1246, 1030 (Ar-O-CH₃) ; 3006 y 2950 (Sal de amonio , +N(CH₃)₃).

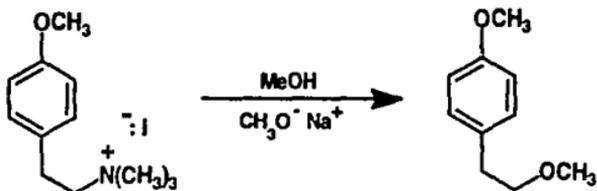


ESPECTRO 8.

RMN ¹H (DMSO).

| | |
|------------------------------|----------------------------|
| Sistema AA'BB': | Hc 3.69 δ ppm. (s, 3H). |
| Ha 6.88 δ ppm. (J= 9Hz, 2H). | Hd 2.8-3.1 δ ppm. (m, 2H). |
| Hb 7.25 δ ppm. (J= 9Hz, 2H). | He 3.4-3.7 δ ppm. (m, 2H). |
| | Hf 3.15 δ ppm. (s, 9H). |

VI. SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL)ANISOL (7).

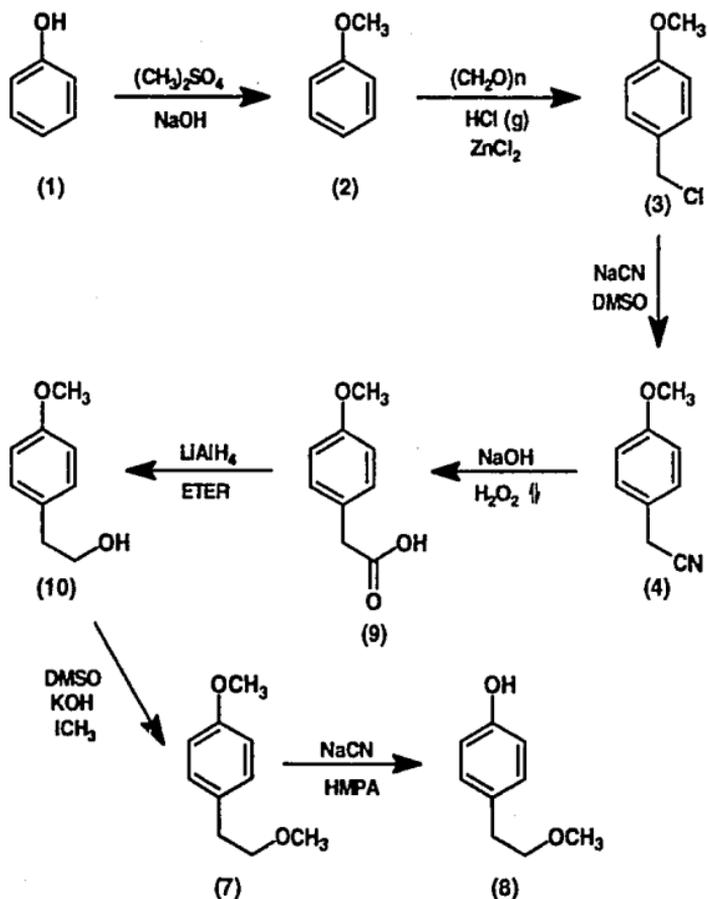


ESQUEMA 34

La sustitución del grupo $+N(CH_3)_3$ por $-OCH_3$, se pretendía llevar a cabo por una reacción de metanólisis, que mediante la participación del grupo vecino (electrones π del anillo aromático), desplazaría a la sal de amonio que es un buen grupo saliente y sería sustituida por el nucleófilo metoxilo, para generar el éter correspondiente.

En el primer intento la reacción se llevó a cabo calentando a reflujo la sal de amonio en metanol, pero no se observó cambio alguno en la materia prima. Posteriormente se le agregó una sal, cloruro de amonio, para generar iones y se pudiera dar la reacción, pero los resultados fueron los mismos. Después se generó el ion metoxilo a partir de metanol anhidro y sodio metálico y se calentó a reflujo con la sal de amonio, pero tampoco reaccionó.

Después de varios intentos, sin obtener resultados, tomamos la decisión de modificar la ruta sintética inicialmente propuesta, quedando de la siguiente manera (Esquema 35).

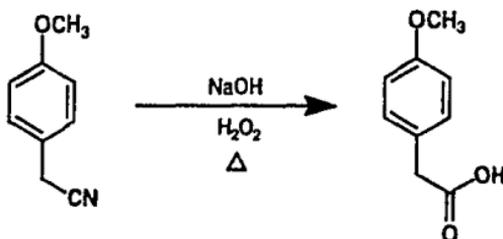


ESQUEMA 35

La modificación se efectuó a partir del compuesto (4), el 1-(4-metoxifenil) acetónitrilo, a partir del cual se obtuvo el ácido 2-(4-metoxifenil)acético (9), mediante una hidrólisis básica. La reducción del compuesto (9) con hidruro doble de litio y aluminio en éter, generó el alcohol 2-(4-metoxifenil)etilico (10),

una vez obtenido éste, se procedió a formar el éter correspondiente, utilizando hidróxido de potasio y yoduro de metilo en DMSO, para obtener así el 4-(2-metoxietil)anisol (7). Finalmente se realizó la desprotección selectiva, del grupo éter unido al anillo aromático, utilizando NaCN y HMPA como disolvente para generar el 4-(2-metoxietil)fenol (8). La reacción de (7) a (8) no se modificó.

VII. SINTESIS DEL ACIDO 2-(4-METOXIFENIL)ACETICO (9).



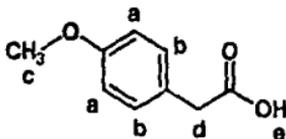
ESQUEMA 36

Para llevar a cabo la hidrólisis de un nitrilo a su ácido carboxílico correspondiente, se reportan diferentes condiciones de reacción, las cuales implican tanto catálisis ácidas⁴⁸ como catálisis básicas.⁴⁹ En nuestro caso particular, los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se llevó a cabo la hidrólisis con catálisis básica (NaOH 6 N) y utilizando agua oxigenada como catalizador.⁵⁰

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, ésta no presentó problemas, obteniéndose así, el ácido carboxílico correspondiente con un rendimiento del 67.02 %, el cual fue caracterizado por IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 9.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3100-3000, 1582, 1514, 738, (Ar-disustituido; Ar-H); 2864, 1272, 1250, 1035 (Ar-O-CH₃); 1702 (Carbonilo de ácido, -COOH).



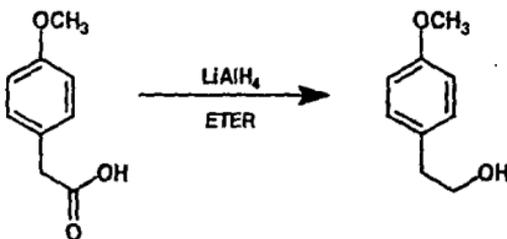
ESPECTRO 10.

RMN ¹H (DMSO).

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Sistema AA'BB': | Hc 3.66 δ ppm. (s, 3H). |
| Ha 6.80 δ ppm. (J= 9Hz, 2H). | Hd 3.42 δ ppm. (s, 2H). |
| Hb 7.10 δ ppm. (J= 9Hz, 2H). | He 3.62-2.90 δ ppm. (br, 1H). |

(Desaparece con D₂O)

VIII. SINTESIS DEL ALCOHOL 2-(4-METOXIFENIL)ETILICO (10).



ESQUEMA 37

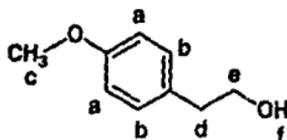
La reducción del ácido carboxílico para obtener el alcohol correspondiente se efectuó con hidruro doble de litio y aluminio^{5f}, utilizando éter anhidro como disolvente. La reacción no presentó problemas.

En este tipo de reacciones es importante controlar las condiciones para que éstas sean totalmente anhidras, si esto se consigue, la reducción procede sin complicaciones.

El alcohol se obtuvo puro con un rendimiento del 79.20 % y se caracterizó por espectroscopia de IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 11.

IR (Película); cm⁻¹ 3000-2806 (-CH₂- alifático) ; 2000-1650 (sobretonos), 1612, 1512, 754 (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2836, 1242, 1026 (Ar-O-CH₃) ; 3358, 1178, 1038 (Alcohol primario, R-OH).



ESPECTRO 12.

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB':

Ha 6.82 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hb 7.10 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hc 3.72 δ ppm. (s, 3H).

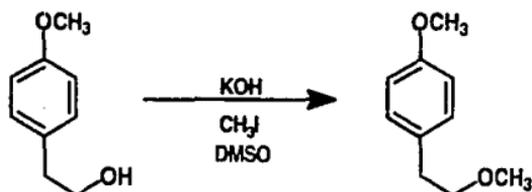
Hd 3.72 δ ppm. (t, J= 3Hz, 2H).

He 2.75 δ ppm. (t, J= 6Hz, 2H).

Hf 1.95 δ ppm. (br, 1H).

(Desaparece con D₂O)

IX. SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL)ANISOL (7).



ESQUEMA 38

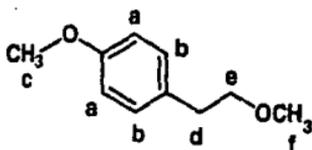
En la literatura se encontraron una gran variedad de condiciones de reacción para llevar a cabo la formación de éteres a partir de alcoholes, las cuales van desde la síntesis de éteres mixtos mediante el método clásico de Williamson⁵², usando sodio metálico para generar el alcoholóxido, el cual es posteriormente alquilado, hasta técnicas en las que se emplean catalizadores de transferencia de fases^{53,54} ó catalizadores de complejos metálicos como bis[acetilacetonato] de níquel.⁵⁵

El método que empleamos para llevar a cabo dicha reacción, fué uno sencillo y rápido que no presentó problemas de ninguna especie, en el que se empleó yoduro de metilo como agente alquilante, en presencia de hidróxido de potasio y como disolvente DMSO.

El producto (7) puro se obtuvo con un rendimiento del 67.00 % y fué caracterizado por espectroscopía de IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 13.

IR (Película) ; cm^{-1} 3000-2806 (-CH₂- alifático) ; 2000-1650 (sobretonos), 1612, 1512, 752 (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2834, 1116 (C-O-CH₃) ; 2866, 1246 y 1036 (Ar-O-CH₃).



ESPECTRO 14.

RMN ^1H (CDCl_3).

Sistema AA'BB':

H_a 6.77 δ ppm. ($J=9\text{Hz}$, 2H).

H_b 7.06 δ ppm. ($J=9\text{Hz}$, 2H).

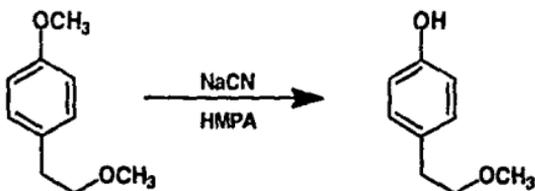
H_c 3.75 δ ppm. (s, 3H).

H_d 3.49 δ ppm. (t, $J=6\text{Hz}$, 2H).

H_f 3.30 δ ppm. (s, 3H).

H_e 2.75 δ ppm. (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H).

X. SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL)FENOL (8).



ESQUEMA 39

Finalmente para realizar la reacción de demetilación selectiva del éter mixto alquilarílico, se empleó cianuro de sodio en HMPA.

Zoltewicz y Sale⁵⁶ demostraron que metóxido de sodio en una mezcla metanol-DMSO, como disolvente, era un agente efectivo dealquilante para metoxipiridinas y anisol. Posteriormente apareció otra publicación en la que también emplean DMSO como disolvente y NaCN a temperaturas de 125 - 180 °C y tiempos de reflujo de 5 a 48 hrs. obteniéndose rendimientos del 65 - 90 %

del producto demetilado^{67,68} reportando que este método era apropiado para sistemas aromáticos. Basándonos en esto, realizamos la reacción de desprotección selectiva del grupo metoxilo aromático, bajo las condiciones de reacción descritas en este artículo, pero este procedimiento.

Considerando que los dos métodos mencionados anteriormente son efectivos para la demetilación de éteres aromáticos y que en estos métodos utilizaron dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente, procedimos a realizar la reacción usando hexametilfosforotriamida (HMPA) como disolvente, ya que era probable que la reacción se llevara a cabo, debido a que tanto el DMSO como el HMPA son disolventes polares apróticos.

Inicialmente la reacción procedió, pero los rendimientos del producto demetilado obtenido fueron bajos, por lo que realizamos varias reacciones en las que se modificó el tiempo de reacción y la cantidad de NaCN agregada, encontrando que los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se emplearon 0.444 g. de cianuro de sodio, 10 ml. de HMPA y en un tiempo de reacción de 4 hrs.

Esta reacción es importante desde el punto de vista de la demetilación selectiva de sólo uno de los metoxilos presentes, ya que se tiene uno alifático y otro aromático, en la literatura se reportan métodos de hidrólisis de éteres, en los que emplean generalmente ácido yodhídrico ó bromhídrico⁶⁹, pero se obtienen mezclas de los alcoholes y halogenuros de alquilo posibles y no garantiza ser una reacción selectiva. Otro método utiliza tribromuro de boro^{40,61,62} pero la reacción tampoco es selectiva. Algunas otras hidrólisis utilizan metóxido de sodio⁶⁶ pero la reacción presenta el mismo problema.

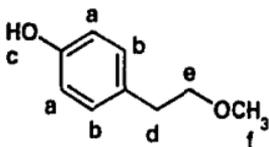
Se encontró reportado además que el hidruro doble de litio y aluminio en benceno o heptano es un reactivo efectivo para la demetilación selectiva de

metil fenil éteres, teniendo un grupo funcional éter adicional. Pero para el tipo de compuestos como (8), la demetilación no se logra tras 48 horas de reacción.⁶⁹

Mediante la reacción que efectuamos (NaCN y HMPA como disolvente), se logró la demetilación selectiva deseada, con un rendimiento del producto puro de 58 %, el cual fué caracterizado por espectroscopía de IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 15.

IR (Pastilla) ; cm^{-1} 3000-2806 (-CH₂- alifático) ; 2000-1650 (sobretonos), 1616, 1514 (Ar-disustituido; Ar-H) ; 2894, 1094, 1044 (C-O-CH₃) ; 1044, 3228 (-OH alcohol) , 1204 (Ar-OH; alcohol fenólico).



ESPECTRO 16.

RMN ¹H (CDCl₃).

Sistema AA'BB':

Ha 6.74 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

Hd 3.56 δ ppm. (t, J= 6Hz, 2H).

Hb 7.08 δ ppm. (J= 9Hz, 2H).

He 2.80 δ ppm. (t, J= 6Hz, 2H).

Hc 6.07 δ ppm. (s, 1H).

Hf 3.36 δ ppm. (s, 3H).

(Desaperece con D₂O)

**DESARROLLO
EXPERIMENTAL**

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos:

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato FISHER JOHNS a una velocidad de calentamiento de 40 y 50, y no están corregidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN-¹H) fueron determinados en un espectrómetro VARIAN EM-390, empleando deuterocloroformo y en algunos casos dimetilsulfóxido deuterado como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en δ (ppm) y se utilizaron las siguientes abreviaturas: s= singulete; d= doblete; t= triplete; m= multiplete; br= banda ancha.

Los espectros de Infrarrojo (IR) fueron determinados empleando un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 559-B de rejilla. Las determinaciones se hicieron en película ó en pastilla de bromuro de potasio.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando SILICA-GEL 60 MERCK (malla 0.2-0.5 mm.).

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina, con placas de SILICA-GEL 60 MERCK GF 254 y se empleo yodo como revelador.

Los reactivos y disolventes empleados fueron previamente secados y purificados por destilación.

ANISOL (2)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml. con tres bocas esmeriladas 24/40, provisto con un embudo de adición de presión compensada, un refrigerante en posición de reflujo y un agitador mecánico, se colocaron 47 g. (0.5 mol) de fenol (1) puro y 200 ml. de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10.5 %, con agitación vigorosa la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta una temperatura de 10 °C. Entonces se le agregó, gota a gota, a través del embudo de adición 47 ml. (0.5 mol) de sulfato de dimetilo durante un lapso de 1 hr. Una vez que se terminó la adición, se calentó a reflujo durante 2 hrs. con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se transfirió a un embudo de separación, se separaron la fase orgánica y la fase acuosa ésta se extrajo con éter (tres porciones de 50 ml.), la fase orgánica se lavó una vez con agua, después con ácido sulfúrico diluido y nuevamente con agua hasta neutralidad. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al alto vacío, finalmente el producto se purificó por destilación fraccionada a presión reducida.

Se obtuvieron 42.47 g. (79.0 %) de un líquido incoloro aceitoso de p. e. = 91 °C / 32 mmHg. El producto obtenido se caracterizó por IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 1.

IR (Película) cm⁻¹ 3100-3000, 2850, 2815, 2000-1650, 1600, 1040, 1500, 750, 690.

ESPECTRO 2.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm. 7.19 (J= 6Hz, 2H) ; 6.82 (J= 6Hz, 3H) ; 6.78 (J= 9Hz, 2H) ; 3.70 (s, 3H).

4-CLOROMETILANISOL (3)

En un matraz de 100 ml. de fondo redondo, con tres bocas esmeriladas 14/20, con agitación magnética, termómetro, tubo de gas interno y una trampa de cloruro de calcio, se colocaron 10 g. (92.5 mmol) de anisol (2), 55.6 ml. de cloroformo y 1 g. (9.92 mmol) de cloruro de zinc. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso hasta llegar a una temperatura de 5-10 °C, entonces se adicionaron 3.61 g. (120.23 mmol) de paraformaldehído, después de 1 hr. la reacción se dio por terminada. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica, se lavó con una mezcla hielo-agua, después con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % enfriada previamente en hielo y finalmente con agua destilada fría a neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al alto vacío.

Se obtuvieron 9.98 g. (68.92 %) de un líquido amarillo claro (producto impuro).

1-(4-METOXIFENIL)ACETONITRILLO (4)

En un matraz de 100 ml. de fondo redondo, con tres bocas esmeriladas 14/20, se le adaptan un embudo de adición, un refrigerante recto de agua en posición de reflujo con una trampa de cloruro de calcio y agitación magnética se colocaron 53.0 ml. de DMSO seco y 5.311 g. (108.35 mmol) de cianuro de sodio, la mezcla se calentó con agitación vigorosa hasta llegar a una temperatura de 90 °C, entonces se adicionaron 9.98 g. (63.73 mmol) de 4-clorometilanisól (3) (crudo), goteando lentamente durante 10 min. (la temperatura no debe exceder de 150 °C). La mezcla de reacción se agitó

vigorosamente, disminuyendo la temperatura hasta llegar a 50 °C y permaneciendo en ella hasta completar 1.5 hrs. La mezcla se dejó enfriar y se transfirió a un embudo de separación, se lavó con dos porciones de 10 ml. cada una de solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con cinco porciones de 15 ml. de éter. La fase eterea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al alto vacío.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 5.21 g., 55.60 % de rendimiento, de un líquido amarillo tenue.

ESPECTRO 3.

IR (Película); cm^{-1} 3100-3000, 2837, 2815, 2238, 2000-1650, 1600, 1500, 1245, 1040, 1019, 750.

ESPECTRO 4.

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.07 (J= 9Hz, 2H) ; 6.75 (J= 9Hz, 2H) ; 3.80 (s, 2H) 3.70 (s, 3H).

2-(4-METOXIFENIL)ETILAMINA (5)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con dos bocas esmeriladas 14/20, equipado con un refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se colocaron 0.7 g. (18.45 mmol) de hidruro doble de litio y aluminio, se selló con un tapón de borde reversible y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 10 ml. de THF anhidro, una solución de 1.82 g. (13.65 mmol) de tricloruro de aluminio anhidro en 15 ml. de THF mediante una jeringa, 5 min. después de la adición del haluro se agregaron con agitación vigorosa 2.0 g.

(13.60 mmol) de 1-(4-metoxifenil)acetonitrilo (4) disueltos en 20 ml. de THF gota a gota mediante una jeringa de manera que se produjo un ligero reflujo, 1hr. después de la última adición se agregaron 14 ml. de ácido sulfúrico 6N y 10 ml. de agua, lentamente, con enfriamiento de la mezcla de reacción. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con cinco porciones de 15 ml. de éter, la fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente al alto vacío.

El producto sólido obtenido se purificó formando el clorhidrato de la amina, para lo cual el producto crudo se disolvió en cloroformo, se le burbujó HCl (g) y precipitó el clorhidrato, el cual se aisló por filtración al vacío y se lavó cinco veces con cloroformo para eliminar las impurezas. Una vez seco el clorhidrato, éste se disolvió en una solución de sosa al 10 % regenerando la amina, la cual se extrajo con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente al alto vacío.

Se obtuvieron 1.84 g. (89.4 %) de un sólido blanco de p.f.= 90-92 °C. (velocidad de calentamiento 40). Los espectros que caracterizan el producto obtenido se describen a continuación.

ESPECTRO 5.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3330, 3252, 3100-3000, 3000-2806, 2864, 2000-1650, 1582, 1514, 1250, 1035, 1032, 754.

ESPECTRO 6.

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.07 (J= 9Hz, 2H) ; 6.75 (J= 9Hz, 2H) ; 3.70 (s, 3H) ; 2.86 (J= 6Hz, 2H) ; 2.62 (J= 6Hz, 2H) ; 1.33 (s, 2H).

YODURO DE N-(4-METOXIFENILETIL)-N,N,N-TRIMETIL AMONIO (6)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml. con una junta esmerilada 14/20, se colocaron 1 g. (6.62 mmol) de 2-(4-Metoxifenil)etilamina (5), 3.5 ml. (56.36 mmol) de yoduro de metilo y 1.72 g. (16.23 mmol) de carbonato de sodio en 12 ml. de agua, la mezcla se calentó a reflujo durante 8 hrs. Una vez fría la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con dos porciones de 10 ml. de cloroformo; a la fase acuosa se le agregó metanol anhidro y se calentó. Posteriormente se filtró a vacío para eliminar el carbonato de sodio, el metanol se evaporó a la mitad de su volumen y de esta manera cristalizó la sal de amonio, la cual se filtró al vacío y se lavó con cloroformo.

Se obtuvieron 1.78 g. lo cual corresponde a un 82.0 % de rendimiento de un sólido amarillo muy tenue con p.f. = 210- 211 °C. (velocidad de calentamiento 40). El producto se caracterizó por espectroscopia de IR y RMN ¹H.

ESPECTRO 7.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3006, 3000-2806, 2950, 2840, 2000-1650, 1610, 1514, 1246, 1030.

ESPECTRO 8.

RMN ¹H (DMSO); δ ppm. 7.25 (J= 9Hz, 2H) ; 6.88 (J= 9Hz, 2H) ; 3.69 (s, 3H) ; 3.4-3.7 (m, 2H) ; 2.8-3.1 (m, 2H) ; 3.15 (s, 9H).

4-(2-METOXIETIL) ANISOL (7)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas esmeriladas 14/20 de 100 ml., provisto de un refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación

magnética, se colocaron 0.072 g. (3.13 mmol) de sodio metálico, el matraz se selló con un tapón de borde reversible y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 215 ml. de metanol. Una vez que el sodio metálico se disolvió, se agregó 1 g. (3.11 mmol) de la sal de amonio (6) disuelta en 10 ml. de metanol, la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 7 hrs., pero la materia prima no reaccionó, después se calentó suavemente y se dejó toda la noche a reflujo. Pero no se observó cambio alguno en la materia prima .

Después de varios intentos, sin obtener resultados, se modificó la ruta sintética.

ACIDO 2-(4-METOXIFENIL)ACETICO (9)

En un matraz esférico de fondo redondo de 100 ml., con junta esmerilada 14/20, se colocaron 5 g. (33.97 mmol) de 1-(4-metoxifenil)acetonitrilo (4), 50 ml. de sosa 6 N y 5 ml. de agua oxigenada, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y con agitación magnética se incremento la temperatura gradualmente hasta alcanzar el reflujo, manteniendose durante 4 hrs. Una vez fría la mezcla de reacción se lavó tres veces con éter, la fase acuosa se neutralizó con ácido clorohídrico al 50 %, precipitando el ácido, el cual se filtró a vacío y se recristalizó con agua y carbón activado.

Se obtuvieron 3,78 g. (67.02 %) de un sólido blanco en forma de agujas con p.f.=204-206 °C (velocidad de calentamiento 50). Las señales características de los espectros obtenidos, son las siguientes.

ESPECTRO 9.

IR (Pastilla); cm^{-1} 3100-3000, 2864, 1702, 1582, 1514, 1272, 1250, 1035, 738.

ESPECTRO 10.

RMN ^1H (DMSO); δ ppm. 7.10 (J= 9Hz, 2H) ; 6.80 (J= 9Hz, 2H) ; 3.66 (3H, s) ; 3.62-2.90 (br, 1H) ; 3.42 (s, 2H).

ALCOHOL 2-(4-METOXIFENIL)ETILICO (10)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con junta esmerilada 14/20, equipado con un refrigerante de agua en posición de reflujo y agitación magnética, se colocaron 0.6 g. (15.81 mmol) de hidruro doble de litio y aluminio, se selló con un tapón de borde reversible y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 10 ml. de éter anhidro y lentamente y con enfriamiento se agregaron 2 g. (12.04 mmol) de ácido 2-(4-metoxifenil)acético (9) disuelto en 50 ml. de éter mediante una jeringa, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 hrs., 5 ml. de metanol en 20 ml. de éter se agregaron lentamente para descomponer el exceso de hidruro, la mezcla entonces se trató con ácido sulfúrico al 5 %, hasta que las dos fases fueron incoloras. El alcohol se aisló por extracción continua líquido-líquido, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano - acetato de etilo 80:20. Se obtuvieron 1.5 g. con un rendimiento del 79.20 % de un líquido amarillo claro. Los espectros correspondientes a este compuesto presentan las siguientes señales:

ESPECTRO 11.

IR (Película); cm^{-1} 3358, 3000-2806, 2836, 2000-1650, 1612, 1512, 1242, 1178, 1038, 1026, 754.

ESPECTRO 12.

RMN ^1H (CDCl_3); δ ppm. 7.10 (J= 9Hz, 2H) ; 6.82 (J= 9Hz, 2H) ; 3.72 (s, 3H) 3.72 (t, J= 3Hz, 2H) ; 2.75 (t, J= 6Hz, 2H) ; 1.95 (br, 1H).

4-(2- METOXIETIL)ANISOL. (7)

En un matraz de fondo redondo con junta esmerilada 14/20, de 100 ml., se colocaron 25 ml. de DMSO, 1.28 g. (22.81 mmol) de hidróxido de potasio y 5 min. después se agregaron 2 g. (13.14 mmol) del alcohol 2-(4-metoxifenil)etílico (10) y 1 ml. (16.06 mmol) de yoduro de metilo, la mezcla se agitó durante 5 hrs. a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron 20 ml. de agua y se extrajo con 5 porciones de 10 ml. de cloroformo, los extractos orgánicos fueron lavados con 5 porciones de 10 ml. de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío.

El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo 95:5 , se obtuvo un producto líquido de color amarillo que pesó 1.46 g. y corresponde a un rendimiento del 67.0 %. Que se caracterizó por IR y RMN ^1H .

ESPECTRO 13.

IR (Película) ; cm^{-1} 3000-2806, 2866, 2834, 2000-1650, 1612, 1512, 1246, 1116, 1036, 752.

CONCLUSIONES

ESPECTRO 14.

RMN ¹H (CDCl₃); δ ppm. 7.06 (J= 9Hz, 2H) ; 6.77 (J= 9Hz, 2H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.49 (t, J= 6Hz, 2H) ; 3.30 (s, 3H) ; 2.75 (t, J= 7.5Hz, 2H).

4-(2-METOXIETIL)FENOL (8)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas 14/20, provisto con un termómetro y con agitación magnética, se colocaron 0.444 g. (9.06 mmol) de cianuro de sodio, 10 ml. de HMPA y 0.2878 g. (1.73 mmol) de 4-(2-metoxietil)anisol (11), la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 hrs. a 200 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se extrajo con 5 porciones de 5 ml. de éter, la fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente al alto vacío.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniéndose 0.153 g. de un sólido cristalino puro, correspondiente a un 58.0 % de rendimiento de p.f. = 36 - 37 °C. con una velocidad de calentamiento de 40.

El producto final puro de la ruta sintética propuesta, se caracterizó por espectroscopia de Infrarojo y Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

ESPECTRO 15.

IR (Pastilla) ; cm⁻¹ 3228, 3000-2806, 2894, 2000-1650, 1616, 1514, 1204, 1094, 1044.

ESPECTRO 16.

RMN ¹H (CDCl₃); δ ppm. 7.08 (J= 9Hz, 2H) ; 6.74 (J= 9Hz, 2H) ; 6.07 (s, 1H) ; 3.56 (t, J= 6Hz, 2H) ; 3.36 (s, 3H) ; 2.80 (t, J= 6Hz, 2H).

1. Se logró implementar una nueva ruta sintética, no reportada en la literatura, para la obtención del 4-(2-metoxietil) fenol, intermediario en la síntesis del metoprolol, el cual es un bloqueador β_1 -adrenérgico, selectivo.
2. La ruta sintética propuesta para obtener el 4-(2-metoxietil)fenol, utiliza reacciones muy sencillas y se inicia con fenol, el cual es una materia prima de fácil adquisición.
3. Para el último paso de nuestra síntesis, se logró la reacción de demetilación selectiva del grupo metoxilo unido al anillo aromático, utilizando NaCN y HMPA, reacción que no está reportada en la literatura.
4. Se aislaron y caracterizaron por espectroscopia de Infrarojo y Resonancia Magnética Nuclear Protónica, todos y cada uno de los intermediarios, así como el producto final, excepto el intermediario clorometilado, producto de la reacción de Le Blanc.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman, G.; Rall, W.; Nies, S.; ***Las bases Farmacológicas de laTerapeútica*** Ed. Médica Panamericana S. A. 8a. Ed. México 1991. 228
2. Martindale.; ***The Extra Pharmacopea***. 27a. Ed. The Pharmaceutical Press. London 1977. 1321.
3. Uriarte V.; ***Neurosis Farmacológica***. 2a. Ed. México 1983. 64.
4. Hoar, W.; ***Fisiología General y Comparada***, Ediciones Omega, S. A. España 1978. 33.
5. Houssay, B.; ***Fisiología Humana***, Tomo 3, Ed. Librería el Ateneo. 6a Ed. Argentina 1989. VII-203.
6. Williams, R.; ***Textbook of Endocrinology***. W.B. Saunders. Philadelphia, 1981. 1714.
7. ***Handbook of Physiology***, Secc. 7; Endocrinology. Vol VI, Adrenal Gland, Am Physiol. Soc. Washington, 1975. 545.
8. Frieden.; Lipner.; ***Biochemical Endocrinology of the Vertebrates***; Prentice-Hall, Englewood Cliffs. 1563.
9. Litter, M.; ***Compendio de Farmacología***. Ed. "El ateneo" S. A. 1a Ed. España 1980. 152 y 170.
10. ***Diccionario de Especialidades Farmacéuticas***, Ediciones P. L. M. S. A. de C. V. 32a Ed. México D. F. 1986. 524, 765.
11. Brandstrom et al. ***U.S.P. 3,873,600***. 1975. *Chem. Abst.* 83:113916s.
12. Yanchun, G.; Guangming, Z.; Zhenzhong, L.; Duobin, M.; ***Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN, 85,102,267***. 1985. *Chem. Abst.* 107:115352m.
13. Brandstrom, A.; Per, C.; Sting, A.; Corrodi, H.; Lars, E.; Abland, B.; ***U.S. 3,928,601***. 1975. *Chem. Abst.* 85:5355j.

14. Oranias O.; Campon, P.; Ribalta, B.; *Span. ES. 2,011,584. 1990. Chem. Abst. 113:190900r.*
15. Zjawiony J.; Fibiger, A.; Zydzik, S.; Grosmanz, Z.; Zawadzk, S.; *Pol. PL. 144,036. 1988. Chem. Abst. 112:197820c.*
16. Satya, M.; Wendel, N.; *J. Labelled Compd. Radiopharm. 1990, 28(12), 1410. Chem. Abst. 114:184891t.*
17. Gurjar, M.; Shreerang, V.; Sastry, B.; RamaRao, A.; *Synth. Commun. 1990, 20(22), 3489.*
18. Orion-Yhtyma, C.; *Neth, Appl. NL. 83 04,392. 1984. Chem. Abst. 102:24269v.*
19. Aktiebolag, H.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho. 79,157,532. 1978. Chem. Abst. 92:198098d.*
20. Keding, B.; Lindquist, B.; Samuelson, B.; *Eur. Pat. Appl. EP 339,006. 1989. Chem. Abst. 112:197822e.*
21. Tokar, G.; Krasznai, I.; *Hung. Teljes HU 35,233. 1985. Chem. Abst. 104:168108f.*
22. Hallberg, A.; Westfelt, L.; Andersson, M.; *Synth. Commun. 1985. 15(13), 1131.*
23. Ewa, R.; Wieslaw, S.; Kulawinek, M.; *Biul. Inf. Barwniki Srodki Pomocnicze. 1988, 32(3), 55. Chem. Abst. 111:57149v.*
24. Baron, M.; Chignac, M.; Grain, C.; Pigerol, C.; *Fr. Demande FR. 2,487,336. 1982. Chem. Abst. 97:5973g.*
25. Baron, M.; Chignac, M.; Grain, C.; Pigerol, C.; *Fr. Demande FR. 2,487,339. 1982. Chem. Abst. 97:5974h.*
26. Baron, M.; Chignac, M.; Grain, C.; Pigerol, C.; *Fr. Demande FR. 2,487,338. 1982. Chem. Abst. 97:23451q.*

27. Katayama, T.; Takita, S.; Umeno, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP. 02,256,636 [90,256,636]. 1990. Chem. Abst. 114:184986c.*
28. Katayama, T.; Takita, S.; Umeno, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP. 02,256,637 [90,256,637]. 1990. Chem. Abst. 114:184987d.*
29. Baird, R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 567.
30. Lundmark, H.; Knott, D.; Sjoeborg, K.; Akermark, B.; *Belg. 885,030. 1980. Chem. Abst. 95:115027t.*
31. Baron, M.; Chignac, M.; Grain, C.; Pigerol, C.; *Fr. Demande FR. 2,487,337. 1982. Chem. Abst. 97:23452r.*
32. Brad, S.; Werner, M.; Heinz, S.; *Eur. Pat. Appl. EP. 449,602. 1991. Chem. Abst. 115:255804a.*
33. Stoochnoff, B.; Benoiton, N.; *Tet. Lett.* **1973**, *1*, 21.
34. Mckillop, A.; Fiaud, J.; *R. P. Hug. Tetr.* **1974**, *30*, 1379.
35. Johnstone, R.; Rose, M.; *Tetr.* **1979**, *35*, 2169.
36. Benedict, D.; Bianchi, T.; Cate, L.; *Syn. Commun.* **1979**, 428.
37. Hiers, G.; Hager, F.; Wringt, G.; *Org. Syn. Coll. Vol. 1*, **1941**, 58.
38. *Organic Reactions; 1942*, *1*, 63.
39. Olah, G.; Tolgyesi, S.; *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. II, Interscience, N. Y., **1963**, 659.
40. Nystron, F.; Brown, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738.
41. Nystron, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *77*, 2544.
42. Yoon, N.; Brown, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.
43. Heinzman, W.; Ganem, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801.
44. Amundsen, H.; Nelson, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 242.
45. Sommer, H.; Jackson, L.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1558.
46. Sommer, H.; Jackson, L.; Lipp, I.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 824.

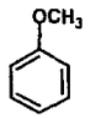
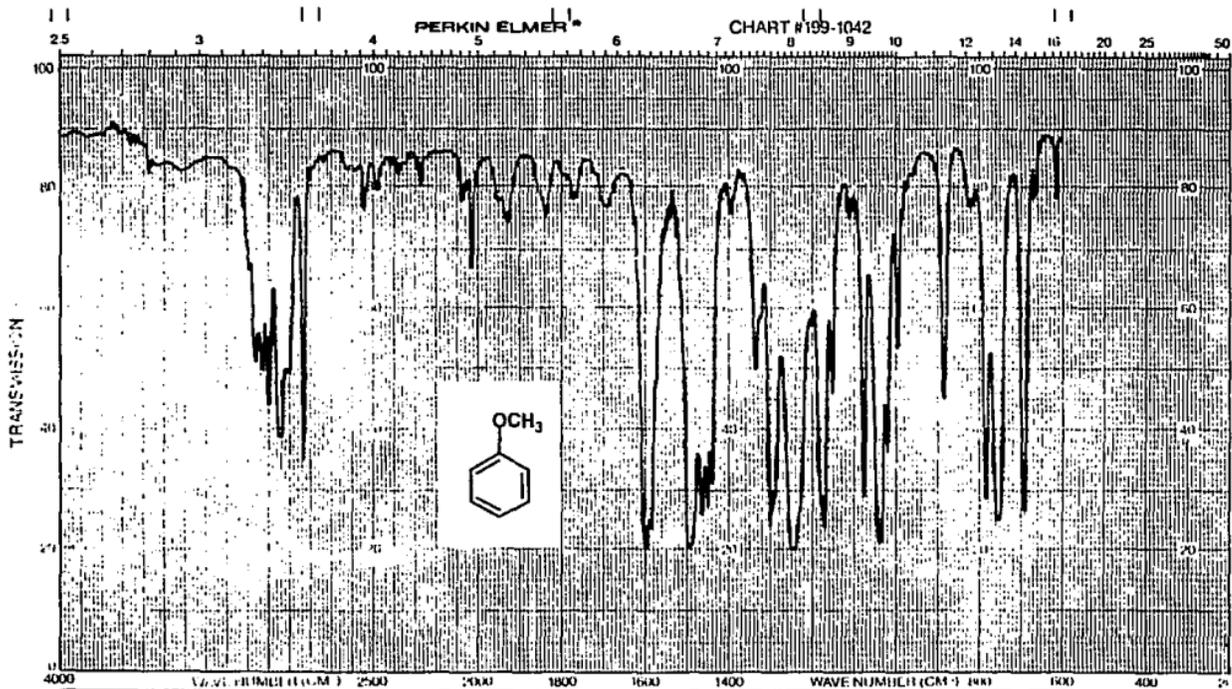
47. Goerdeler, J.; *Methoden Der Organischen Chemie*, Stickstoffverbindungen Ed. Eugen Muller, Vol. XI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1958, 587.
48. Reynold, C.; Rabjohn, N.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 3, 1955, 557.; Corson, B.; Doglge, A.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 1, 1941, 336.; Ross, R.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 1 1955, 406.; Adams, R.; Thal, I.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 1, 1941, 436.
49. Ruhoff, R.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 2, 1943, 292.; Weiner, N.; *Org. Syn. Coll.* Vol. 2, 1943, 376.
50. Villalva, S. N. P.; *Síntesis del ácido D-aminofenilacético y optimización de la síntesis por diseño de experimentos*, tesis, División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, U.N.A.M., México 1993, D. F.
51. *Org. Reactions*, 1951, 6, 469; *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 610; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4138; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7816; *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5019.
52. Williamson, C.; *J. Chem. Soc.*, 1851, 106, 229.
53. Mckillop, A. et al.; *Tetrahedron*, 1974, 30, 1379.
54. Freedman, H. et al.; *Tetrahedron Lett.*, 1975, 38, 3251.
55. Yamashita, M.; Takegami, Y.; *Syntesis*, 1971, 268.
56. Zoltewicz, A.; Sale, A.; *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3462.
57. Greene, T.; Wuts, P.; *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2ª Ed. John Wiley & Sons, INC. U. S. A. 1991.
58. McCarthy, J.; Moore, J.; *Tetrahedron Lett.* 1978, 5183.
59. Burwell, R.; Fuller, M.; *Chem. Ind.*, 1957, 80, 2332.
60. Vogel's; *Practical Organic Chemistry*, 4ª Ed. Longman. London, 1979.
61. McOmie, W.; Watts, M.; West, D.; *Tetrahedron*, 1968, 24, 2289.
62. Benton, F.; Dillon, T.; *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1128.

63. Carroll, F.; Kulkowit, S.; Mckervey, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1980, 11, 507.

ESPECTROS

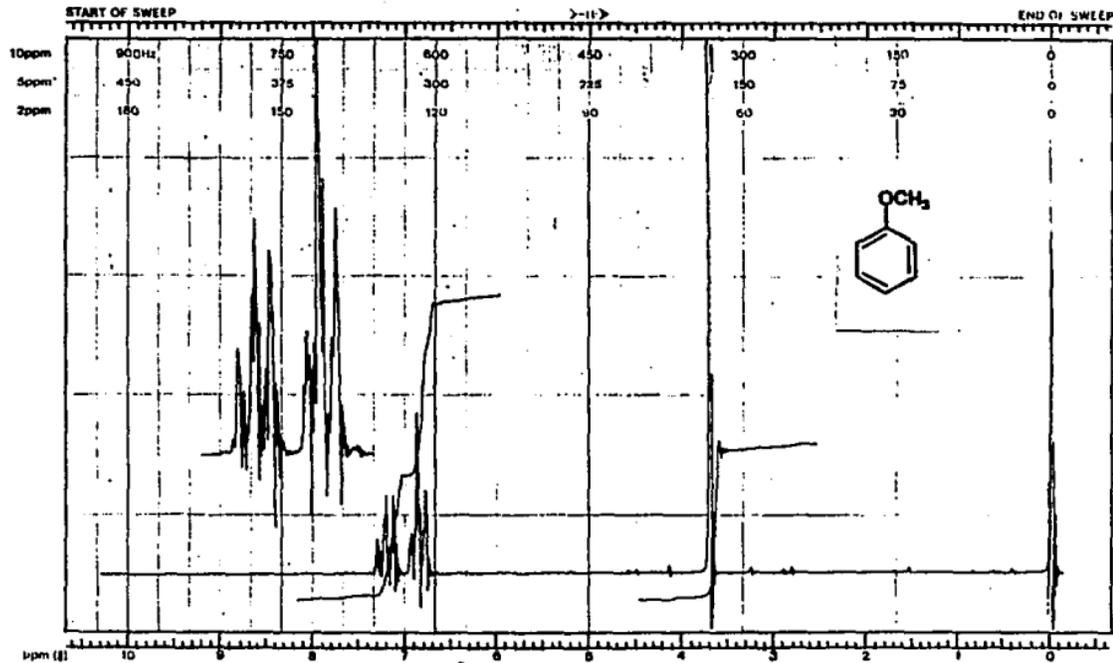
PERKIN ELMER

CHART #199-1042



| | | | | | | |
|---------------|------------------------|-----------|------|---------------|-----------|-------------|
| ABSCISSA | | ORDINATE | | SCAN TIME | REP. SCAN | SINGLE BEAM |
| EXPANSION | | EXPANSION | | MULTIPLIER | TIME DIV. | |
| MAGNIFICATION | $\times 100$ | ST. | AUS. | SPLIT PROGRAM | OPERATOR | DATE: 1/7 |
| SAMPLE | | REMARKS | | SOLVENT | | CELL PATH |
| ORIGIN | <i>1.5 cm x 1.5 cm</i> | | | CONCENTRATION | | REFERENCE |

ESPECTRO 1



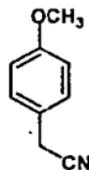
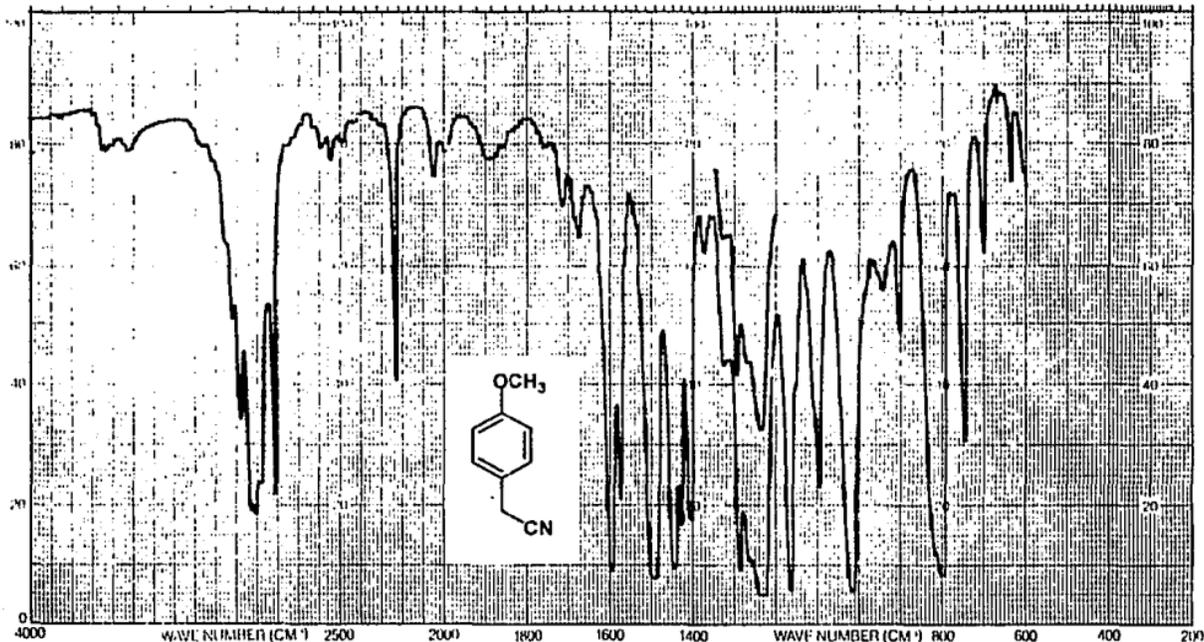
EM-290 50 MHz NMR SPECTROMETER

| | | | | | | | | | |
|--------------|-----|---------------|-------------------|--------------|------|--------------|-------|------------|-----------|
| LOCK POS | ppm | SPECTRUM AMPL | 1.5×10^4 | SWEEP TIME | 5 | NUCLEUS | 1H | DATE | 2/2/58 |
| LOCK POWER | mW | FILTER | 0.06 | SEC | 10/5 | REPRODUCTION | 1/15 | OPERATOR | W. J. ... |
| DECUPLE POS. | ppm | IN | 0.06 | END OF SWEEP | 0.3 | PROB | 1 | INSTRUMENT | EM-290 |

ESPECTRO 2

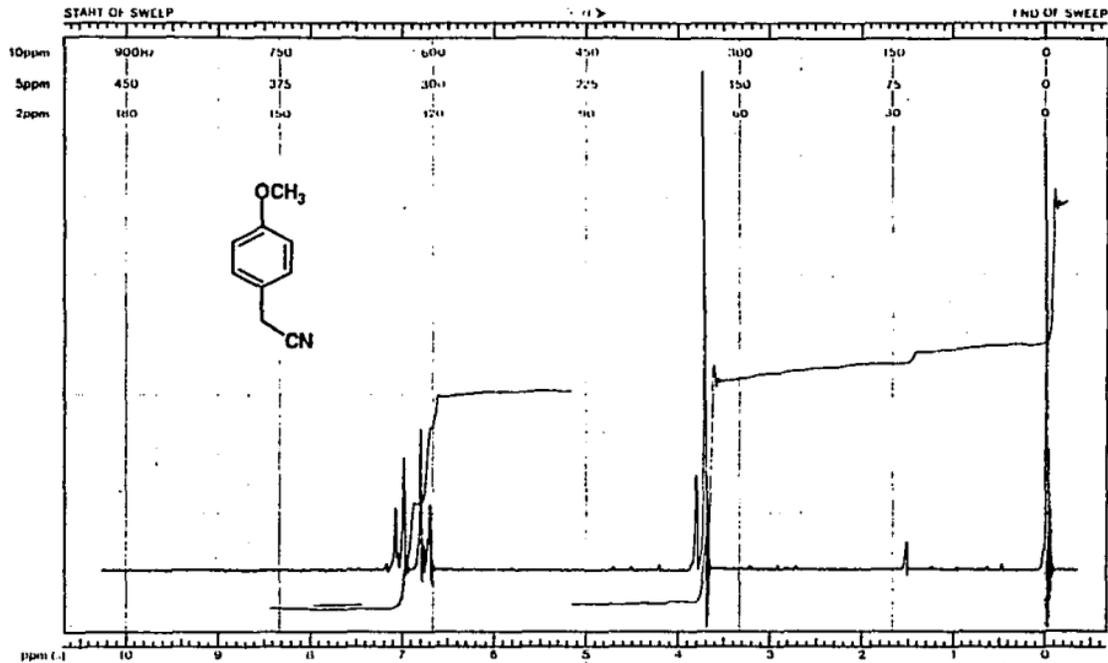
PURKIN ELMER

CHART 7000 1000



| | | | | | | |
|---|----------------------------|------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| ABSCISSA | | ORDINATE | | SCAN TIME <u>12x4</u> | REP. SCAN _____ | SINGLE BEAM _____ |
| EXPANSION _____ | EXPANSION _____ | EXP. _____ | ATT. AIRS _____ | MULTIPLIER <u>4</u> | TIME DRIVE _____ | DATE <u>8-VI-92</u> |
| SUPPRESSION <u>off</u> | REMARKS <u>Película</u> | | SOLVENT _____ | SLIT PROGRAM <u>1</u> | OPERATOR <u>Atala</u> | DATE _____ |
| SAMPLE <u>601</u> | ORIGIN <u>Heather Home</u> | | CONCENTRATION _____ | CELL PATH _____ | REFERENCE <u>ref.</u> | |
| diluición en la banda de 1200-1300 cm⁻¹ | | | | | | |

ESPECTRO 3

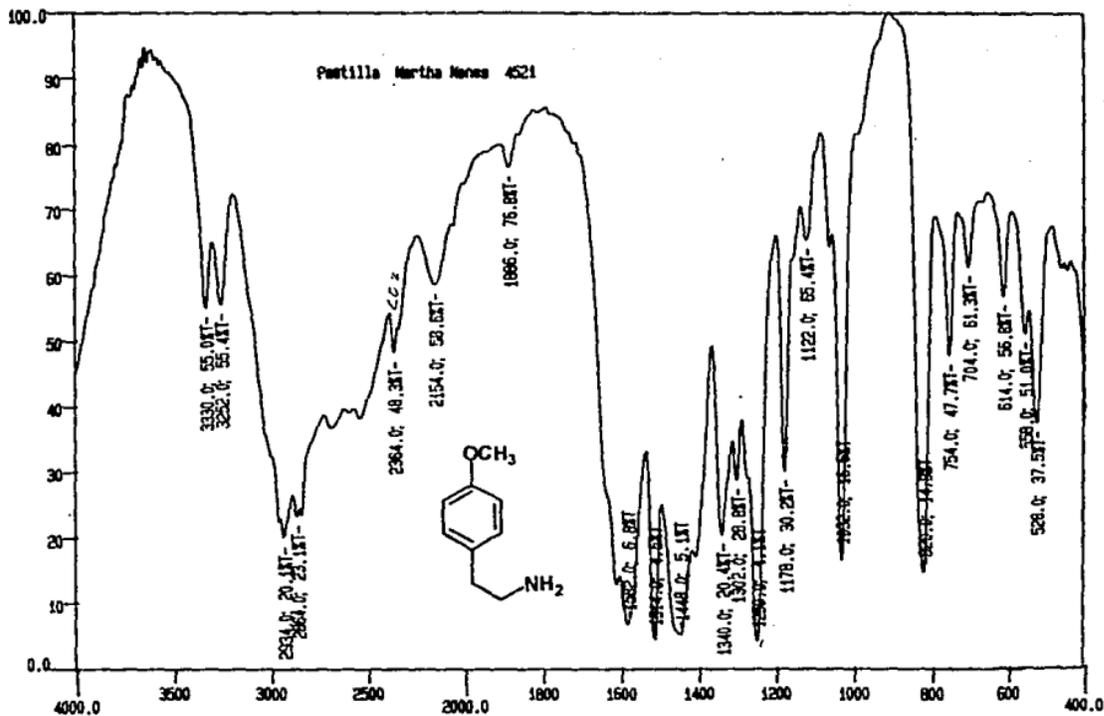


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|--------------|-----|------------|--------------|-----|-------|-------------|--------|-----------------------|----------|--------------|-------|
| LOCK IN IS | ppm | SPECTRUM AMP | 7.5 | SWEEP TIME | 5 | min | NOISE | 10 | SAMPLE | 4-methoxybenzonitrile | OPERATOR | U. J. ... | |
| LOCK POWER | mG | FILTER | 0.6 | SEC | SWEEP WIDTH | 10 | ppm | ZERO REF | 100 | | DATE | 10 11 73 | |
| DECOUPLE PPG | ppm | | | | | | | | | | | | |
| DECOUPLE POWER | mG | RF POWER | 5.0 | mG | END OF SWEEP | | ppm | SAMPLE TEMP | 25 | SOLVENT | CDCl3 | SPECTRUM NO. | 17600 |

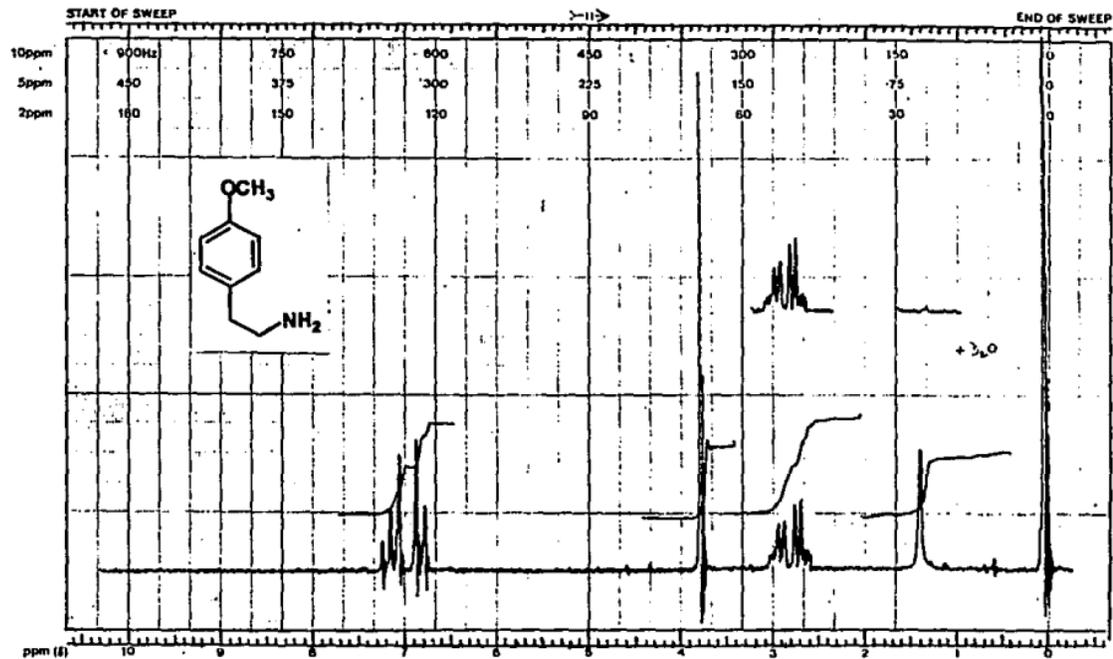
ESPECTRO 4

ST



DN-1

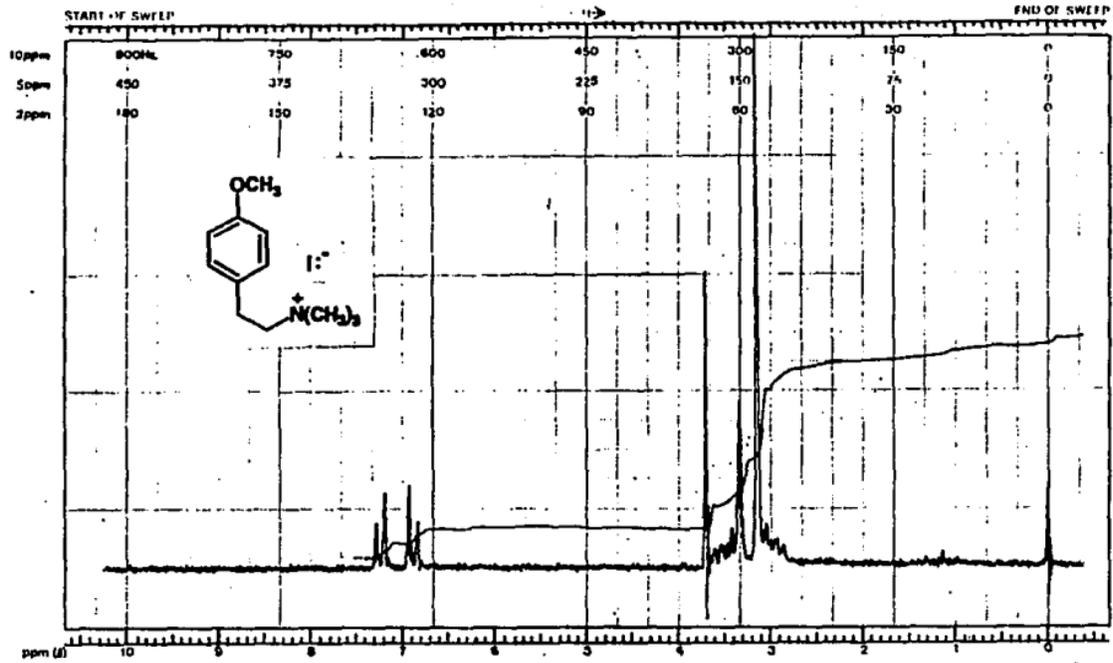
ESPECTRO 5



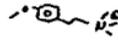
100 MHz 90° PULSED NMR SPECTROMETER

| | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|----------------|--------|------------|--------------|-----|--------|----------------|-------------------|----------------------------|
| LOCK POS. | ppm | SPECTRUM AMPL. | 1200 | SWEEP TIME | 5 | min | NUCLUS | ¹ H | SAMPLE: 7.2 ml 2% | OPERATOR: <i>dy...</i> |
| LOCK POWER | mG | FILTER | c. 1.6 | sec | SWEEP WIDTH | 10 | ppm | ZERO REF. | TMS | DATE: 11 93 |
| DECOUPLI PWS | ppm | RF POWER | 0.05 | mG | END OF SWEEP | 0 | ppm | SAMPLE TEMP | A | SOLVENT: CDCl ₃ |
| DECOUPLING POWER | mG | | | | | | | | | INSTRUM NO: 11 004 |

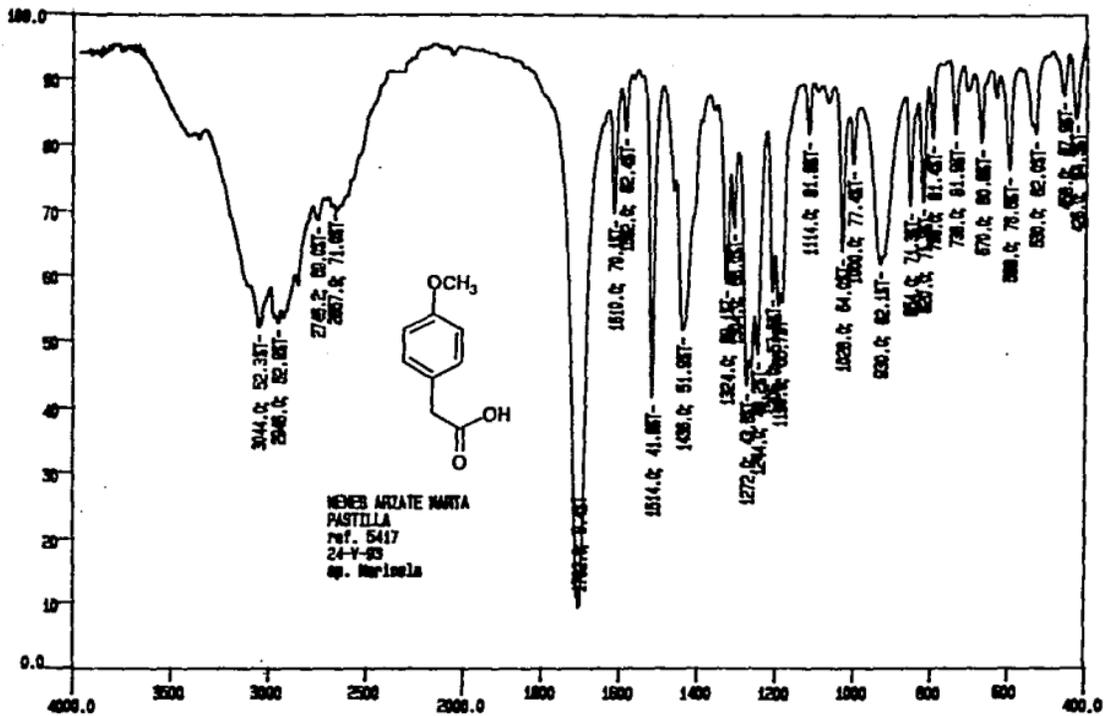
ESPECTRO 6



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

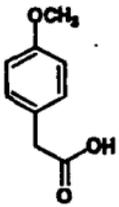
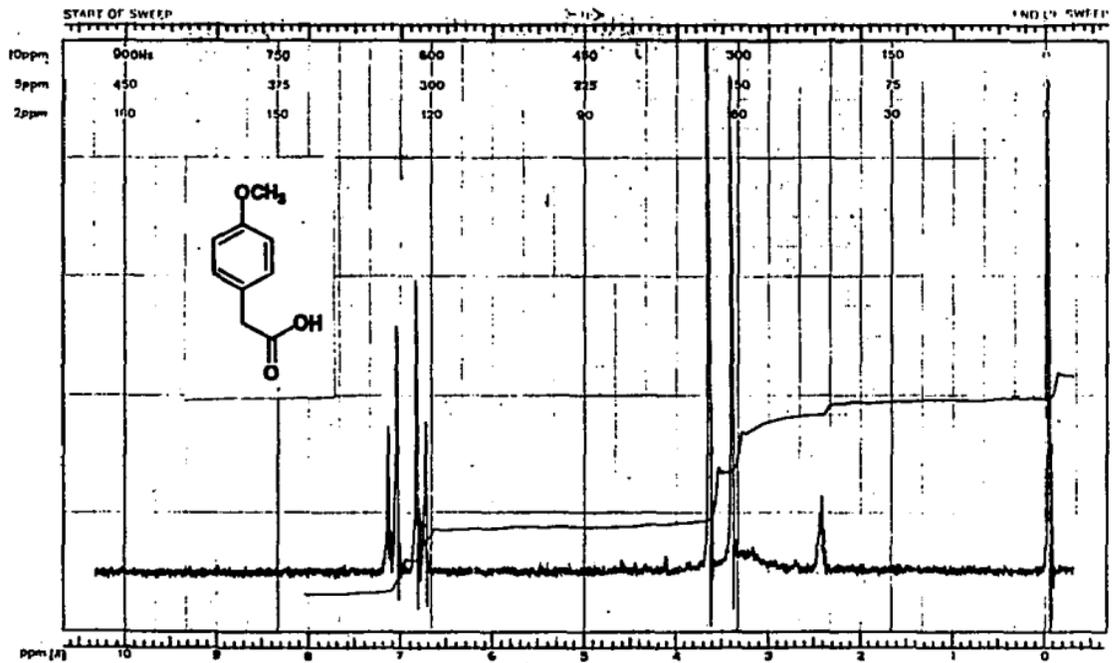
| | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|---------------|------|------------------|--------------|----|-----|--------------|----------------|---|---------------------------|
| LOCK POS. | ppm | SPECTRUM AMPL | 2.3 | 210 ⁴ | SWEEP TIME | 5 | min | NUCLEUS | ¹ H | SAMPLE: <i>Meth H</i> | OPERATOR: <i>Aljendim</i> |
| LOCK POWER | mG | FILTER | 0.85 | sec | SWEEP WIDTH | 10 | ppm | ZERO REF. | <i>TMS</i> |  | DATE: <i>17-11-55</i> |
| DECOUPLE POS. | ppm | RF POWER | 0.15 | mG | END OF SWEEP | 0 | ppm | SAMPLE TEMP. | 0 | °C | SOLVENT: <i>DMSO</i> |
| DECOUPLING POWER | mG | | | | | | | | | | SPECTRUM NO. <i>17113</i> |

ESPECTRO 8



CS-1

ESPECTRO 9



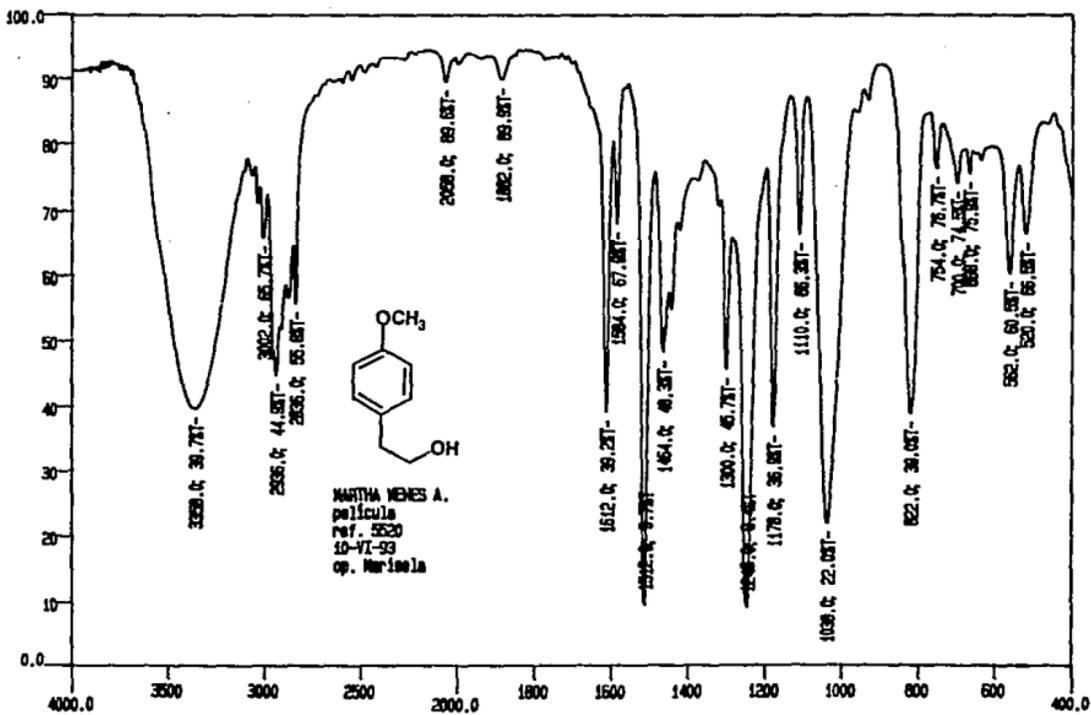
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

| | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|----------------|-------|--------------|-------|--------------|----------------|---------|---------|--------------|----------|
| LOCK FOS | ppm | SPECTRUM AMPL. | 4.000 | SWEEP TIME | 5 min | NUCLEUS | ¹ H | SAMPLE | p-metho | OPERATOR | Agustin |
| LOCK POWII | mG | FILTER | P.P.C | SWEEP WIDTH | 10 | ZERO REF. | TMS | SA | 100 | DATE | 11 II 73 |
| DECOUPLE FOS | ppm | RF POWER | 0.05 | END OF SWEEP | 0 | SAMPLE TEMP. | A | P-C-843 | | | |
| DECOUPLING POWER | mG | | | | | | | SOLVENT | DMSD | SPECTRUM NO. | 17510 |

7/20/73 11/11/73

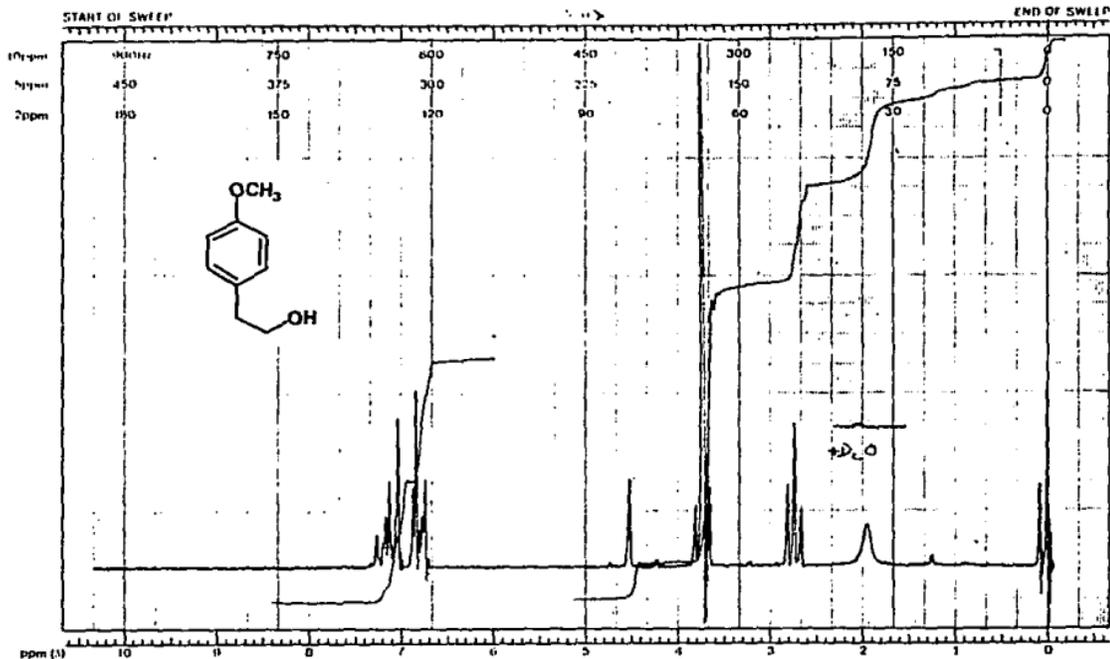
ESPECTRO 10

11



01-1

ESPECTRO 11



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.

10 ppm

SPECTRUM AMPL. 2×10^5

SWEEP TIME

5

min

NUCLEUS

¹H

SAMPLE: 2-meth. 200

OPERATOR *Alf. L...*

LOCK POWER

mG

FILTER 0.1

sec

SWEEP WIDTH

10

ppm

ZERO REF.

TMS

2-06-011

DATE 17-*...* 99

DECOUPLE POS.

ppm

RF POWER 0.1

mG

END OF SWEEP

0

ppm

SAMPLE TEMP. 25

°C

SOLVENT: CDCl₃

SPECTRUM NO. 17-568

DECOUPLING POWER

mG

RF POWER 0.1

mG

END OF SWEEP

0

ppm

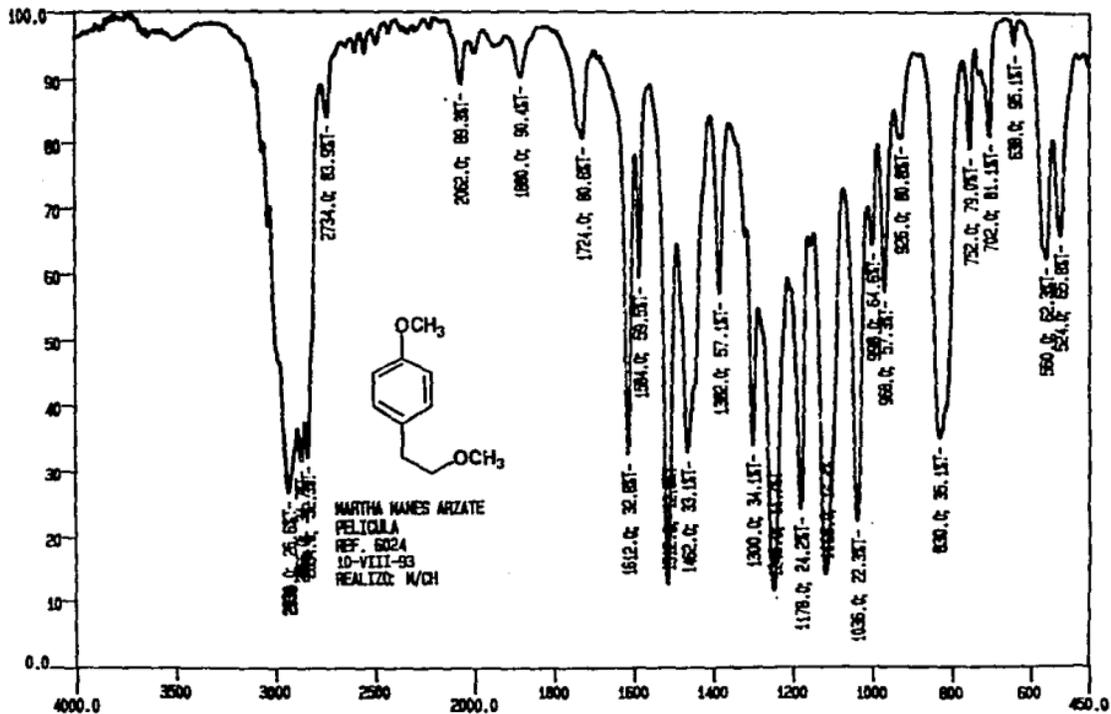
SAMPLE TEMP. 25

°C

SOLVENT: CDCl₃

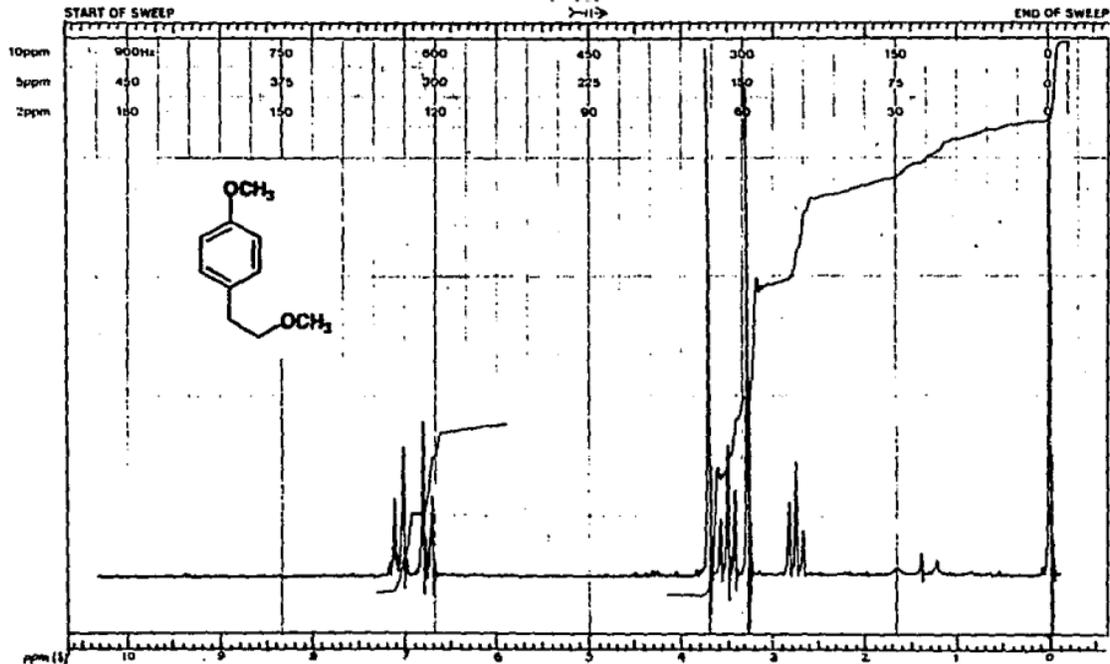
SPECTRUM NO. 17-568

ESPECTRO 12



CH-1

ESPECTRO 13



NAME: 4-METHOXYBENZYL METHYL ETHER SWEEP TIME: 1.000 SEC. SCALED: 1.000
 DATE: 11/11/73 NO. OF SWEEP WIDTH: 10.000 PPM. 21.000 Hz 7.45
 NO. OF POINTS: 1024 NO. OF SWEEP: 1.000 SEC. SCALED: 1.000
 NAME: 4-METHOXYBENZYL METHYL ETHER 11/11/73

ESPECTRO 14

