

33



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

ZET

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL) FENOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

DANIEL MENDEZ ITURBIDE



MEXICO, D. F.

1995.

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

JURADO ASIGNADO



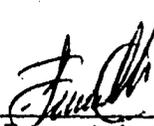
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

Presidente	PROF. ROCIO POZAS HORCASITAS.
Vocal	PROF. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET.
Secretario	PROF. FERNANDO LEON CEDEÑO.
1er. Suplente	PROF. ALEJANDRINA ACOSTA HUERTA
2do. Suplente	PROF. BLAS FLORES PEREZ

LUGAR DONDE SE DESARROLA EL TEMA.

Dpto. Química Orgánica. Lab. 203. División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química- U.N.A.M

Asesor:


Q. Fernando León Cedeño.

Sustentante:


Daniel Méndez Iturbide.

DEDICATORIAS

A mis Padres por su apoyo incondicional y por sus grandes consejos llenos de comprensión y amistad en momentos críticos de mi vida. A Don Daniel y Doña Esperanza con mucho cariño.

A Dios por darme todo lo que tengo y por permitirme seguirlo conservando.

A mis hermanos que siempre me han escuchado:

Hugo, Elsa, Guillermo, Hilda, Orlando y Cuca.

A todos mis sobrinos; espero mucho de ustedes:

Karina, Nydia, Naxhielly, Joshua, Miguel, Sofia y Carlos.

**A mis amigos de manos duras
A mi gente del campo Tlaxcalteca.**

Con amor para Gaby, por un mejor mañana.

AGRADECIMIENTOS

Al Q. Fernando León C. por sus consejos y gran apoyo en la realización de esta tesis y siempre. Gracias
Maestro.

A Quimigras por brindarme la oportunidad de ser parte del equipo.

A mis amigos del Laboratorio 203 por el apoyo brindado.

Al H. jurado por sus correcciones y opiniones para enriquecer esta tesis.

Agradezco el apoyo brindado para la realización de este trabajo a:

Q. Alejandra Acosta, por la elaboración de los espectros de RMN¹H.

Q. Marisela Gutiérrez y Q.F.B. Graciela Chavez por la elaboración de los espectros de IR.

**A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM por el apoyo económico,
proyecto IN307391.**

SINTESIS DEL 4-(2-METOXIETIL)FENOL

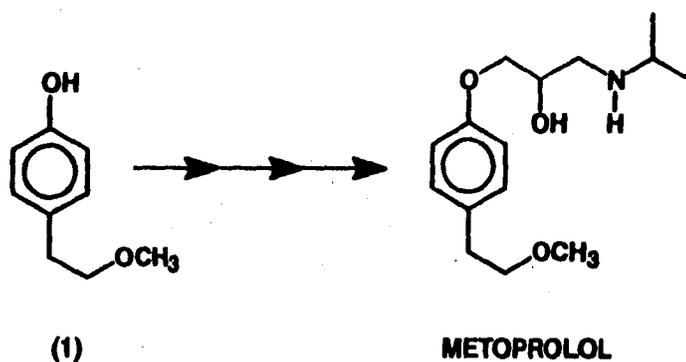
CONTENIDO

	Página
1.- INTRODUCCION.	1
2.- ANTECEDENTES.	6
3.- RESULTADOS Y DISCUSION.	37
4.- PARTE EXPERIMENTAL.	53
5.- CONCLUSIONES.	62
6.- BIBLIOGRAFIA.	63
7.- ESPECTROS.	67

1. INTRODUCCION

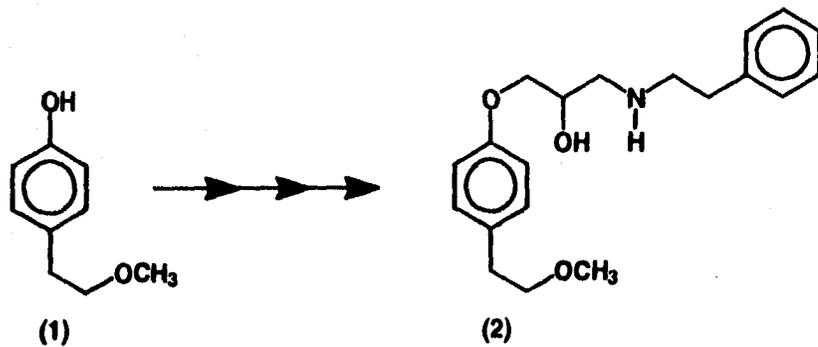
En la actualidad es común el uso de compuestos β -adrenérgicos ya que por el gran estrés que a diario se vive en las grandes ciudades, la contaminación y otros factores, provocan alteraciones en el sistema cardiovascular.

En este trabajo se propuso como objetivo llevar a cabo el estudio de la síntesis del 4-(2-metoxietil)fenol, el cual es utilizado en la síntesis del Metoprolol. El Metoprolol es un bloqueador β -adrenérgico de gran uso en nuestro país y en todo el mundo. El 4-(2-metoxietil)fenol (compuesto (1)), no se produce en el país y es necesario importarlo, para producir el Metoprolol.



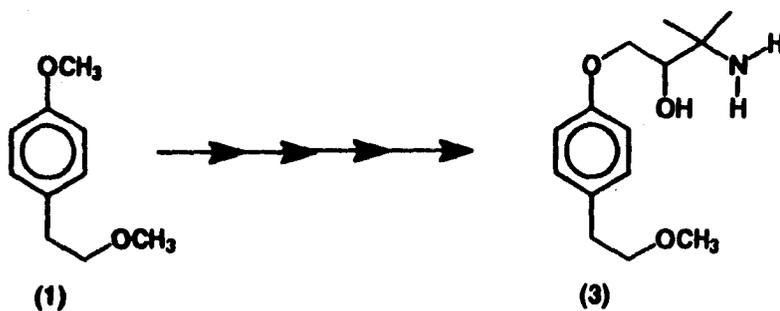
Así mismo el compuesto (1) es un intermediario importante en la síntesis de sustancias con actividad farmacológica, como por ejemplo:

a) Anestésicos locales y antirrítmicos.



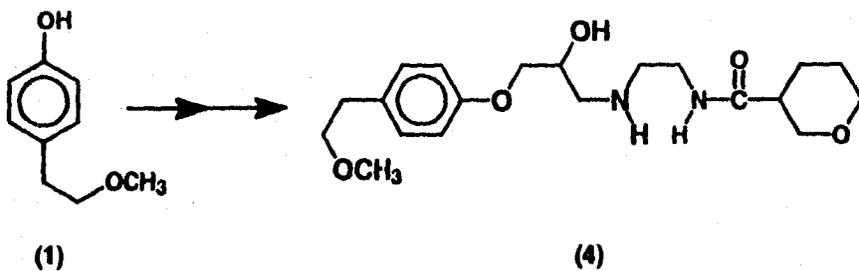
1-(2-feniletilamina)-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-
2-propanol

b) Para tratamientos de glaucoma.



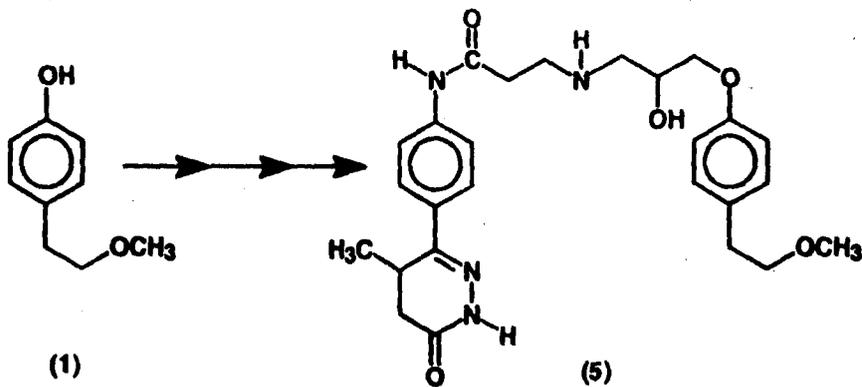
1-amino-1-metil-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-
2-butanol.

c) Agente con actividad simpatolítica y cardiotónica.



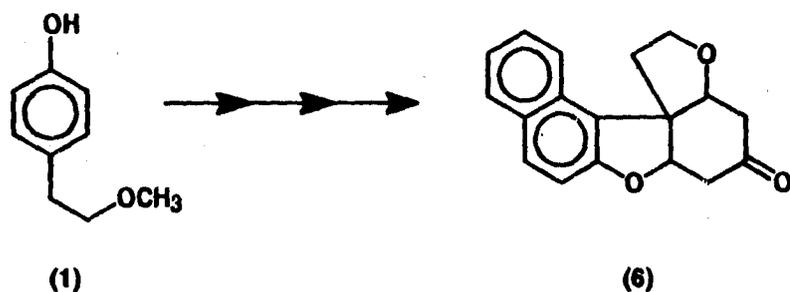
1-[N-(2-aminoetil)tetrahidropirano-3-carboxiamida]-
3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propanol.

d) Vasodilatador β -adrenorreceptor y antihipertensivo.



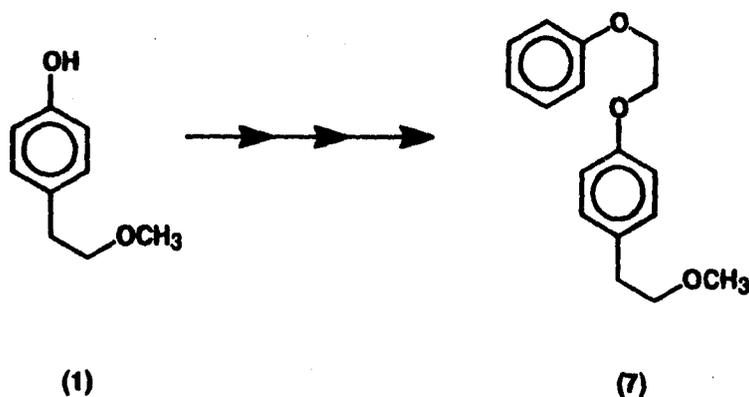
Derivado de la 6-arylpiridazinona

e) También es usado en la síntesis de derivados de benzonaftofuranona que es utilizada como analgésico.



Derivado de benzonaftofuranonas

f) En sustancias de marcaje por calentamiento sobre papel.



2-(fenoxi)-1-[4-(2-metoxietil)-fenoxi] etano.

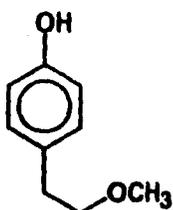
Como se puede observar el intermediario en cuestión tiene un gran uso en la síntesis de diferentes compuestos químicos, por lo que es de gran importancia obtenerlo en nuestro país a través de una ruta sintética novedosa, la cual puede dar lugar a una tecnología Mexicana, ya que la gran mayoría de las rutas sintéticas del compuesto (1) son patentes y algunas de dichas rutas implican reacciones muy difíciles de manipular.

La ruta sintética aquí propuesta no se encuentra reportada en la literatura (por lo que puede ser patentada), los reactivos utilizados son fácilmente accesibles, y las reacciones involucradas son fáciles de realizar.

La ruta sintética aquí propuesta presenta una gran viabilidad para desarrollarse, y en base a estudios técnicos-económicos se podrá decidir si se pasa a producir a escala industrial y así evitar la importación del compuesto (1).

2. ANTECEDENTES

El compuesto (1) es un derivado del fenol con una cadena alifática lineal y en esta cadena se encuentra un grupo funcional éter. (Esquema 1).



4-(2-metoxietil)fenol. (1).

Esquema 1.

El compuesto (1) tiene su registro el CAS [56718-71-9]. $C_9H_{12}O_2$; P.M.=152.19. UMA: C% 71.0276, O%21.0248, H % 7.9474.

El compuesto (1) es usado para la síntesis de:

- A) Compuestos con actividad farmacológica.
- B) Otros compuestos.

2.1 Metoprolol

El Metoprolol es un bloqueador cardiselectivo de los receptores adrenérgicos β -1. Inhibe de modo selectivo y reversible la transmisión de los estímulos a los receptores cardíacos β 1.

2.1.1. MECANISMO DE ACCION²

El Metoprolol provoca una disminución de la fuerza de contracción ventricular disminuyendo la presión arterial y el consumo de oxígeno del miocardio. El Metoprolol proporciona un efecto contra las cargas adrenérgicas excesivas motivadas por la sobreactividad simpática debido al estrés físico o emocional, disminuyendo el riesgo de un infarto al miocardio. Así mismo disminuye el automatismo normal o anormal del corazón. La selectividad del Metoprolol hace improbable que se ocasione incrementos en la presión arterial lo que daría lugar a broncoespasmos (efectos no deseados), por lo que es también un broncoprotector y vasoprotector.

El Metoprolol es un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos- β -1, por lo que afecta en una proporción mucho menor el tono vascular periférico y el de la musculatura bronquial. El Metoprolol tiene un efecto cardioprotector al defender al miocardio de las descargas adrenérgicas durante el ejercicio y el estrés, disminuyendo las demandas metabólicas del miocardio y previniendo así el desarrollo de isquemia. El Metoprolol controla de manera selectiva los estímulos adrenérgicos, protegiendo eficazmente al corazón sin inhibir la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos ni de los bronquios. Las pruebas clínicas realizadas en pacientes con diversos grados de hipertensión, han confirmado que el Metoprolol reduce eficazmente la presión arterial alta en todos los grados, ya sea en posición erecta o supina, sin ocasionar impotencia sexual, efecto de rebote, acostumbamiento o desequilibrios hidroelectrolíticos.

2.1.2 EFECTOS METABOLICOS^{3,4}.

- Metabolismo de las grasas: disminuye los niveles sanguíneos de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol.

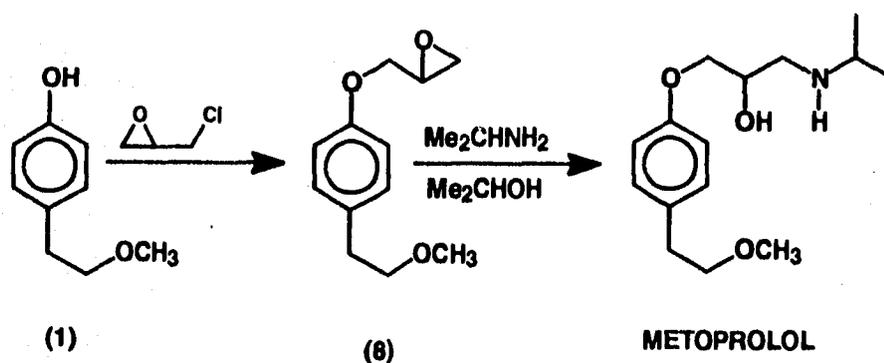
-Metabolismo de los carbohidratos: disminuye la glucemia, probablemente por bloqueo de la acción adrenérgica a nivel hepático.

2.1.3 USOS²⁻⁵.

- a) Cardiopatía isquémica:** insuficiencia coronaria aguda; insuficiencia coronaria crónica; angina de pecho; infarto del miocardio.
- b) Arritmias cardíacas:** taquicardia sinusal extrasistólica; taquicardia paroxística supraventricular, fibrilación auricular parosística.
- c) Pre y posinfarto del miocardio.**
- d) Transtornos cardíacos funcionales.**
- e) Hipertensión arterial:** reduce la presión arterial eficazmente en diversos grados de la hipertensión arterial.
- f) Medicación suplementaria en el hipertiroidismo.**
- g) Tratamiento profiláctico de la migraña.**

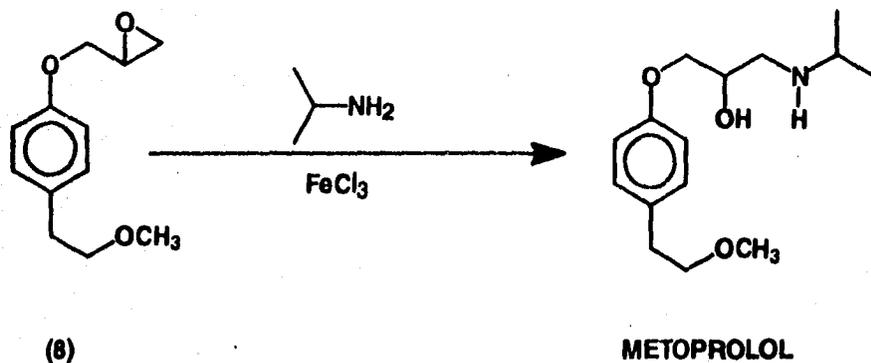
2.1.4. DIFERENTES SINTESIS DESCRITAS DEL METOPROLOL UTILIZANDO EL COMPUESTO (1).

2.1.4.1 En el Esquema 2 se muestra la obtención del Metoprolol a partir del compuesto (1) haciéndolo reaccionar con epiclorhidrina⁶⁻⁹ en una reacción de O-alquilación del compuesto fenólico, para obtenerse el 1,2-epoxi-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi] propano compuesto (8). A través de una aminación del epoxido con isopropilamina en isopropanol se obtiene el Metoprolol.



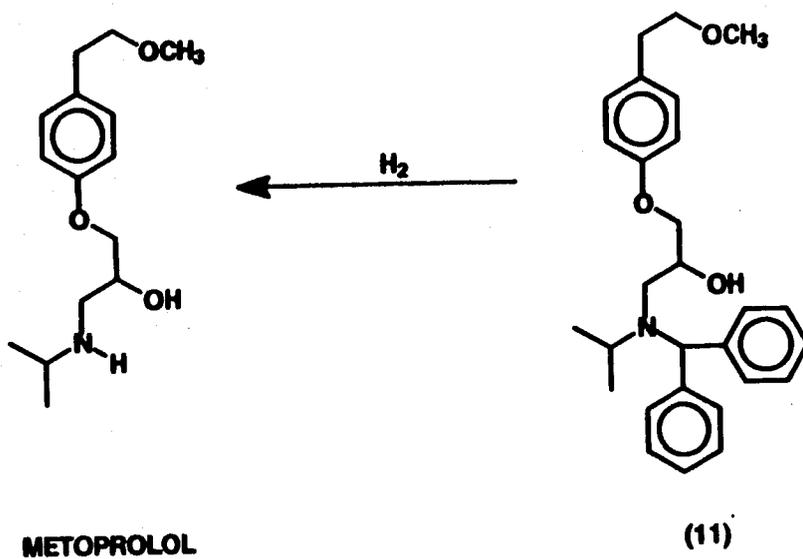
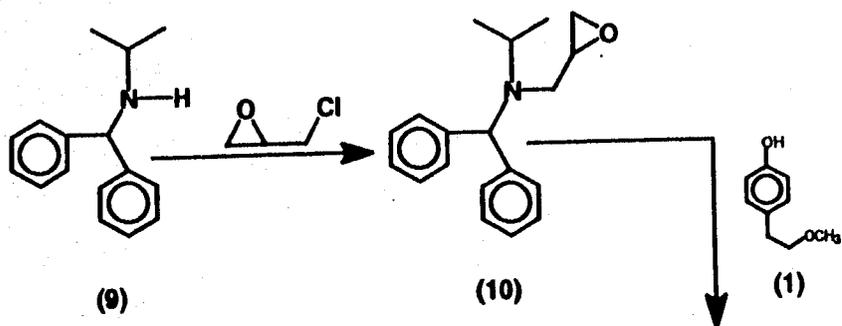
ESQUEMA 2.

2.1.4.2 Para obtener el Metoprolol, con respecto a la última reacción del Esquema 2, se ha descrito una ruta en la que se hace reaccionar el 1,2-epoxi-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-propano, compuesto **(8)**, con isopropilamina en presencia de un ácido de Lewis¹⁰, para obtener el Metoprolol, (Esquema 3).



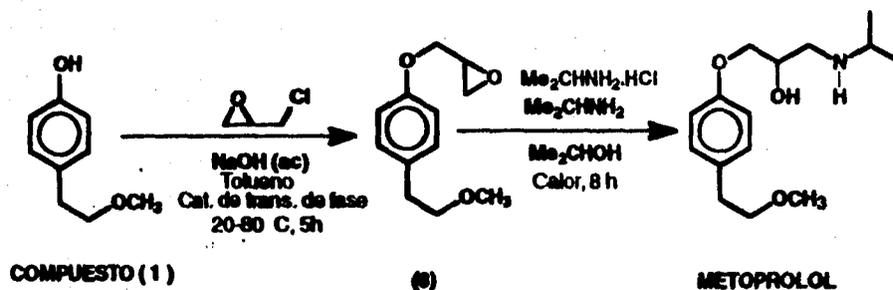
ESQUEMA 3.

2.1.4.3 El Metoprolol también se puede sintetizar a partir de la isopropil-difenilmetil amina¹¹ compuesto **(9)**; este se hace reaccionar con epíclorhidrina para dar la isopropil-(difenil)-metil-2,3-epoxiproplamina compuesto **(10)**; el compuesto **(10)** se hace reaccionar con el 4-(2-metoxietil)fenol **(1)** para dar el N-isopropil-N-(difenilmetil)-1-amino-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propanol compuesto **(11)** en una reacción de apertura nucleofílica del epóxido. Como último paso la hidrogenólisis de la amina con la eliminación del difenilmetano para dar lugar al Metoprolol (Esquema 4).



ESQUEMA 4

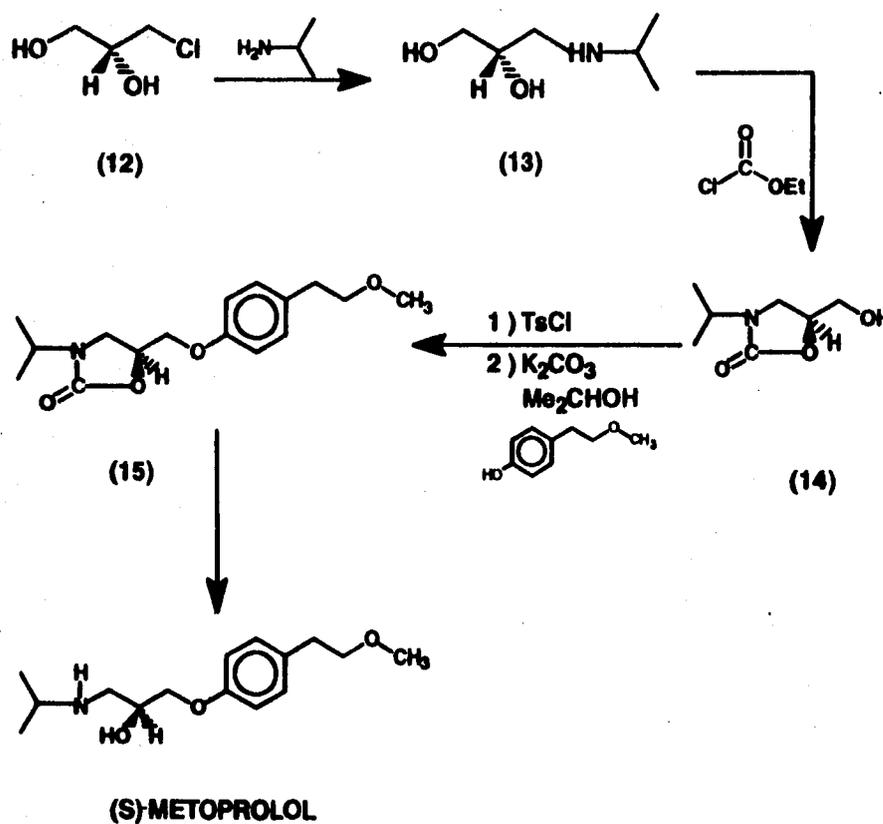
2.1.4.4 Se ha descrito otra ruta sintética para obtener el Metoprolol, en el cual el compuesto (1) se hace reaccionar con la epiclorhidrina en una reacción de apertura nucleofílica del anillo utilizando sosa, tolueno y un catalizador de transferencia de fase para dar 1,2-epoxi-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]propano compuesto (8); el compuesto (8) se hace reaccionar con el clorhidrato de la isopropilamina para obtenerse así el Metoprolol¹² (Esquema 5).



ESQUEMA 5.

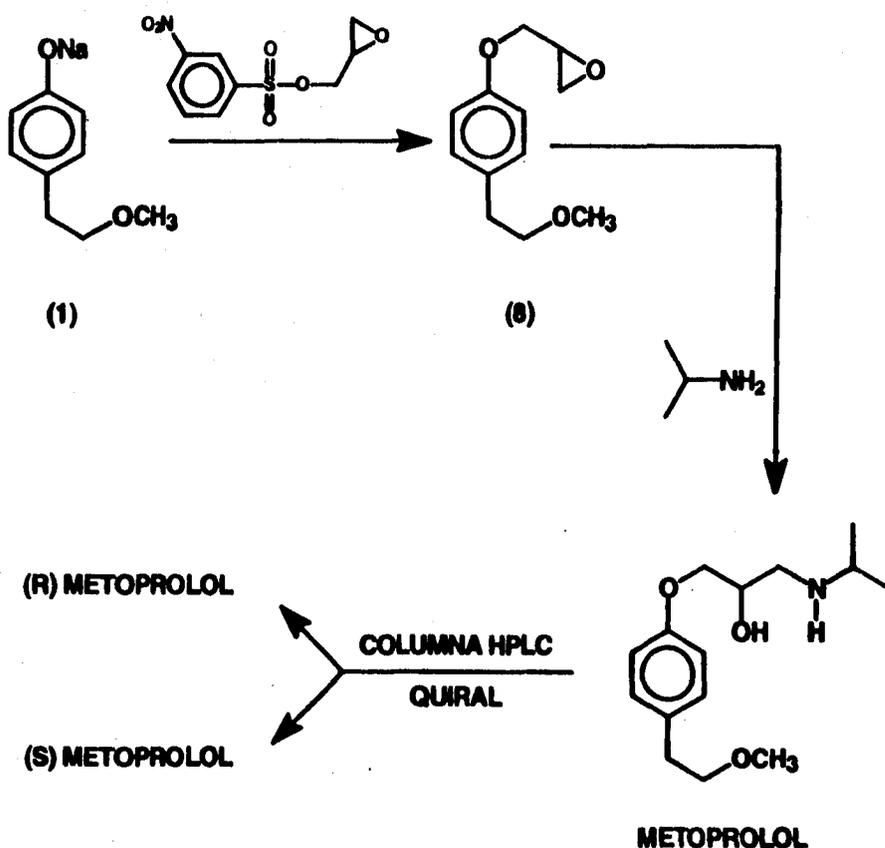
2.1.4.5 En la actualidad solo es permitido el uso de sustancias ópticamente puras para fármacos. En el Esquema 6 se presenta una síntesis estereoselectiva del Metoprolol¹³. Se utiliza como materia prima el (R)-3-cloro-1,2-propanodiol compuesto (12) el cual es tratado con la isopropilamina para

obtener el (S)-3-isopropilamina-1,2-propanodiol compuesto (13); este producto (13) es ciclocondensado con cloroformiato de etilo para obtener la (S)-5-hidroximetil-3-isopropil-2-oxazolidinona (14). El compuesto (14) se toсила y se hace una O-alkilación del compuesto fenolico (1) para obtener el compuesto (15), el cual a través de una hidrolisis alcalina da lugar al (S)-Metoprolol (Esquema 6).



ESQUEMA 6.

2.1.4.6 La sal de sodio del compuesto (1) se hace reaccionar con 3-nitrobenzensulfonato de 2-glicidilo para dar el 1,2 epoxi-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi] propano compuesto (8), el cual se hace reaccionar con isopropilamina en una reacción de apertura nucleofílica del epoxido para obtener finalmente el Metoprolol¹⁴ en una mezcla racémica; esta mezcla racémica se separa por columna HPLC, obteniéndose el Metoprolol tanto en su forma (R) como en su forma (S) (Esquema 7).



ESQUEMA 7.

2.2 USOS DEL COMPUESTO (1) EN LA SÍNTESIS DE OTROS FARMACOS

2.2.1 1-(2-feniletilamina)-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propanol¹⁵ (2).

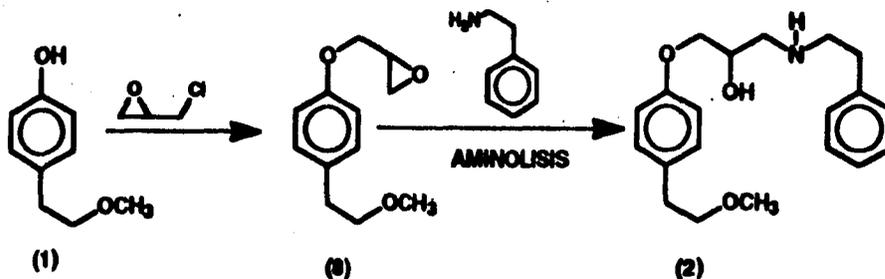
2.2.1.1 USOS

Es un β -bloqueador con una DE_{50} de 4.8 mg/kg. Además funciona como β 2-bloqueador con una DE_{50} de $\gg 10$ mg/kg i.v. en gatos. También presenta actividad anestésica local en cobayos.

Funciona como antirritmico, ya que el efecto antirritmico total es mayor que el presentado por la actividad β -simpatolítica.

2.2.1.2 SÍNTESIS

Se utiliza como materia prima el compuesto (1), al cual se le hace reaccionar con epiclorhidrina, para que en una reacción de O-alkilación de la parte fenólica se obtenga el compuesto (8). Posteriormente se lleva a cabo una apertura nucleofílica al anillo epoxi con una amina primaria (aminólisis) para finalmente obtener el 1-(2-feniletilamina)-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propanol (2) (Esquema 8).



ESQUEMA 8.

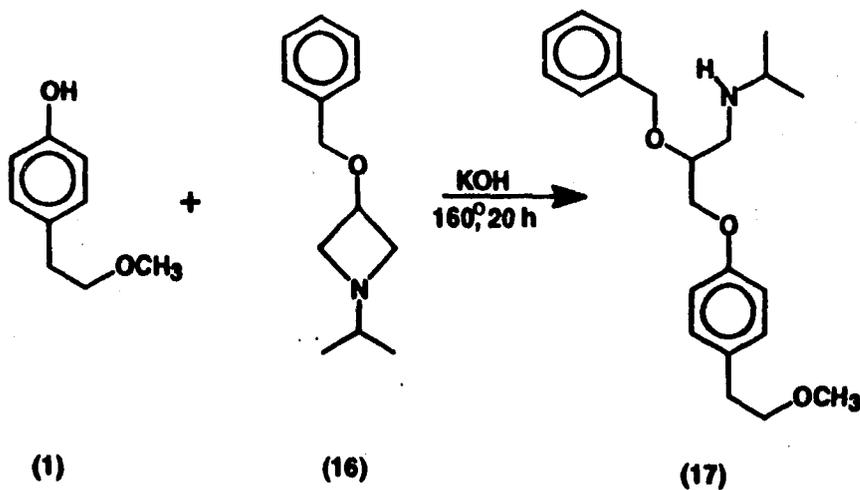
2.2.2. 1-isopropilamina-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propoxibencilo¹⁶(17).

2.2.2.1 USOS

Es utilizado como un efectivo β -bloqueador en gatos con una DE_{50} de 0.05-6 mg/kg.

2.2.2.2 SINTESIS

Se parte del compuesto (1) el cual se hace reaccionar con un derivado de la azetidina (3-metoxifenil,N-isopropil azetidina) (16), en una reacción de O-alquilación al compuesto fenolico para obtener el β -bloqueador ya mencionado, (Esquema 9).



ESQUEMA 9.

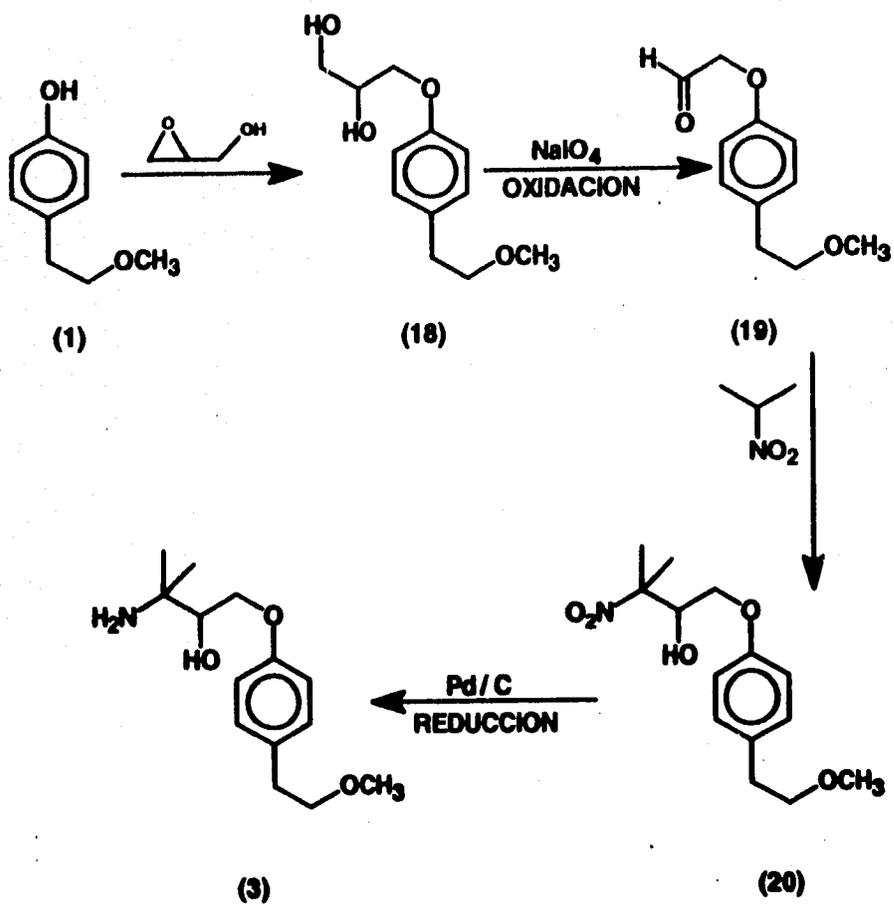
2.2.3 1-amino-1-metil-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-2-butanol¹⁷(3).

2.2.3.1 USOS

Es utilizado como simpático y en el tratamiento de glaucoma.

2.2.3.2 SINTESIS

En una síntesis reportada para el compuesto (3), se utiliza como materia prima el compuesto (1), el cual se condensa con 2,3-epoxi-1-propanol, para dar el diol 1,2 diol-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi] propano,(18); el compuesto (18) se oxida con peróxido de sodio para así obtenerse el aldehído 2-[4-(2-metoxietil)fenoxi] etanal, (19) y este sufre un ataque nucleofílico de nitrito de isopropilo para formar el 1-nitro,1-metil-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]propano, compuesto (20); como último paso se lleva a cabo la reducción del grupo nitro a la correspondiente amina, para obtener finalmente el compuesto (3) con la configuración (E) (Esquema 10).



ESQUEMA 10.

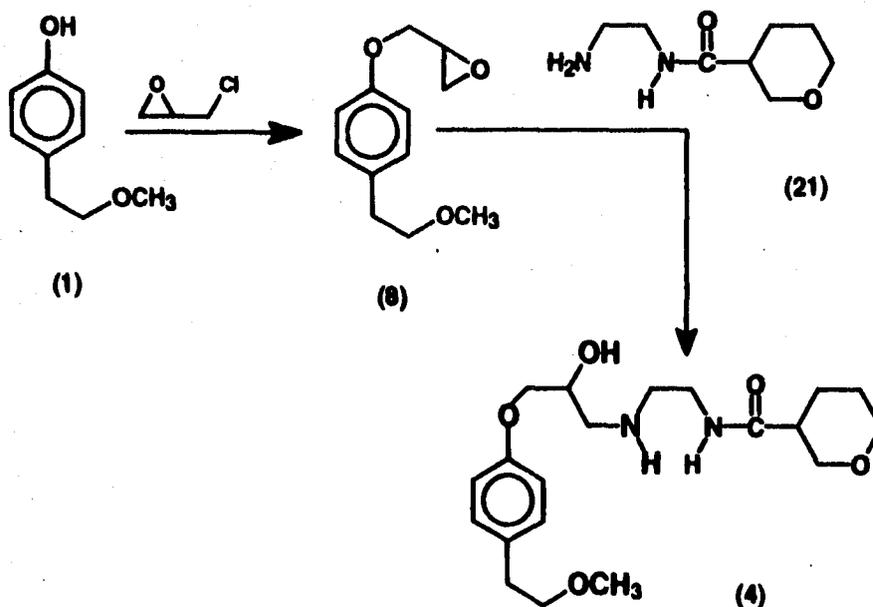
2.2.4. 1-[N-(2-aminoetil) tetrahidropirano-3-carboxiamida]-3-[4-(2-metoxietil) fenoxi]-2-propanol¹⁶(4).

2.2.4.1 USOS

Tiene actividad cardiotónica y simpatolítica.

2.2.4.2 SINTESIS

Se parte del compuesto (1), el cual se hace reaccionar con epiclorhidrina para obtener el respectivo epóxido, el 1,2-epoxi-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi] propano (8); este compuesto se hace reaccionar con N-(2-aminoetil) tetrahidropirano-3-carboxiamida en una reacción de aminólisis para obtenerse el compuesto arriba mencionado, compuesto (4) (Esquema 11).



ESQUEMA 11.

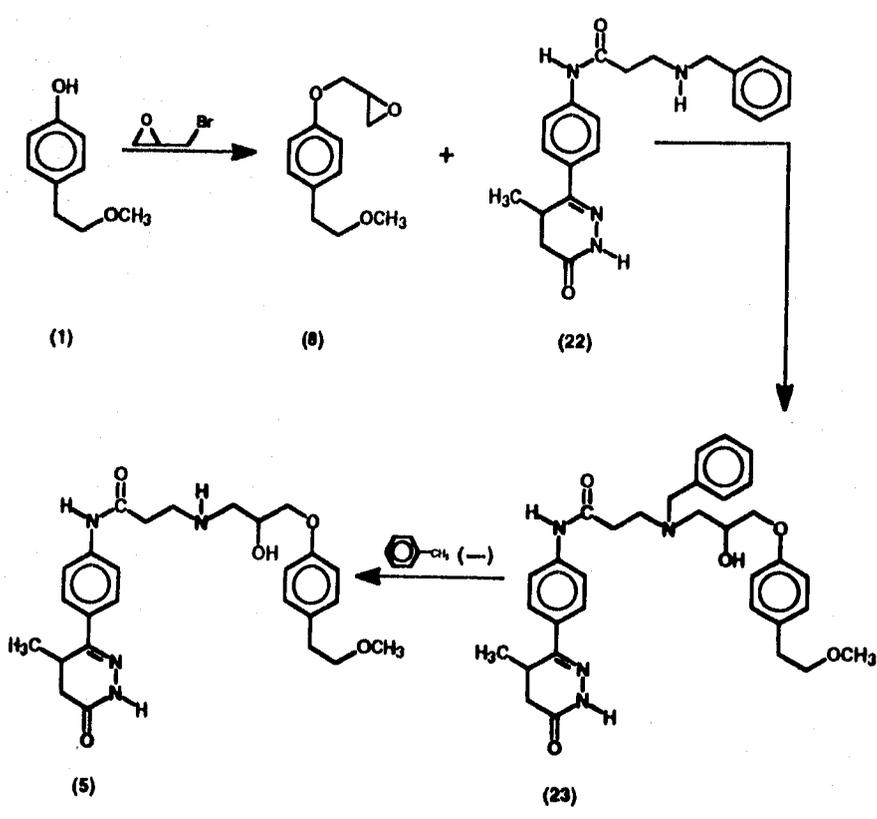
2.2.5 Derivado de la 6-arilpiridazinona¹⁹(5).

2.2.5.1 USOS.

Es un moderado bloqueador de los β -adrenoreceptores, tiene actividad mínima simpaticolítica. El compuesto causa una baja en la presión sanguínea por un tiempo prolongado ($\gg 120$ min).

2.2.5.2 SINTESIS.

Se parte del compuesto **(1)**, el cual se hace reaccionar con 3-bromo-1,2-epoxi-propano para obtener el 1-(2,3,epoxipropoxi)-4-(2-metoxietil) benceno compuesto **(8)**. El compuesto **(8)** se hace reaccionar con la 6-arilpiridazinona, compuesto **(22)**, para obtenerse el compuesto **(23)** y finalmente se desprotege la amina para obtener el derivado de la 6-arilpiridazinona, compuesto **(5)** (Esquema 12).



ESQUEMA 12.

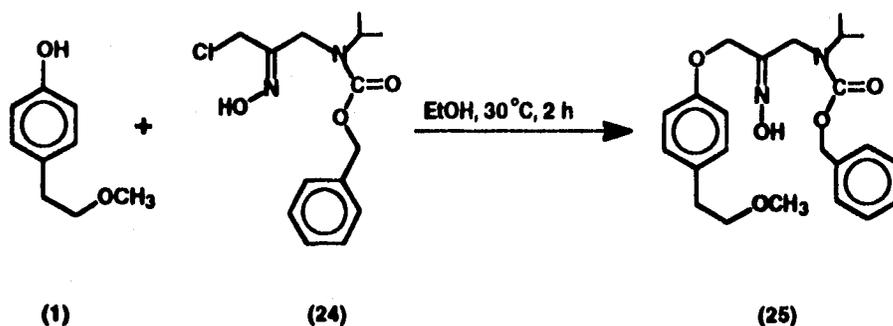
2.2.6 N-[3-(4-(2-metoxietil)fenoxi))-2-oximino-1-propil]-N-(isopropil)-O-bencilo²⁰.

2.2.6.1 USOS.

Es utilizado como intermediario en la síntesis de β -adrenergicos.

2.2.6.2 SINTESIS.

Se parte del compuesto (1) y este se le hace reaccionar a través del oxígeno fenolico en una reaccion de O-alkilación con carbamato de N-(3-cloro-2-oximino-1-propil)-N-(isopropil)-bencilo, compuesto (24), para obtenerse el carbamato de N-[3-(4-(2-metoxietil)fenoxi))-2-oximino-1-propil]-N-(isopropil)-O-bencilo (25) (Esquema 13).



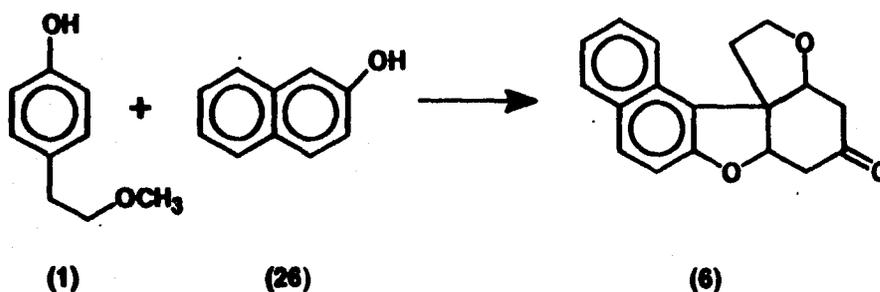
ESQUEMA 13.

2.3 SINTESIS DE OTROS COMPUESTOS UTILIZANDO EL COMPUESTO (1).

2.3.1 Síntesis de derivados de la benzonaftofuranona²¹(6).

2.3.1.1 SINTESIS.

El compuesto (1) se hace reaccionar con 2-naftol, compuesto (26), por una reacción de condensación oxidativa para obtenerse un compuesto del tipo benzonaftofuranona, compuesto (6) (Esquema 14).



ESQUEMA 14.

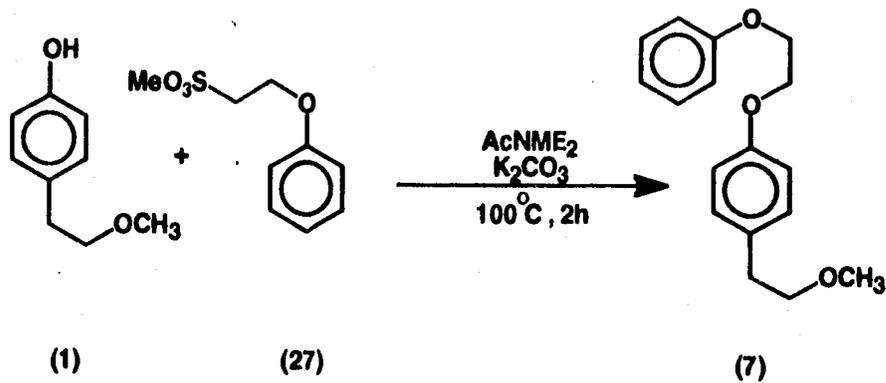
2.3.2 2-(fenoxi)-1-[4-(2-metoxietil)-fenoxi] etano²²(7).

2.3.2.1 USOS.

Es utilizado en la impresión termica sobre papel.

2.3.2.2 SINTESIS.

Una mezcla del compuesto (1) y el 2-(fenoxi)-etil sulfonato de metilo (27) da lugar al 2-(fenoxi)-1-[4-(2-metoxietil)fenoxi]etano (7), por una reacción de O-alquilación con el compuesto fenólico. (Esquema 15).

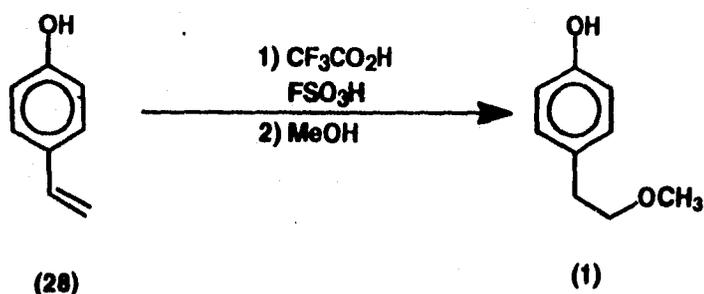


ESQUEMA 15.

2.4 SINTESIS DESCRITAS PARA EL COMPUESTO (1).

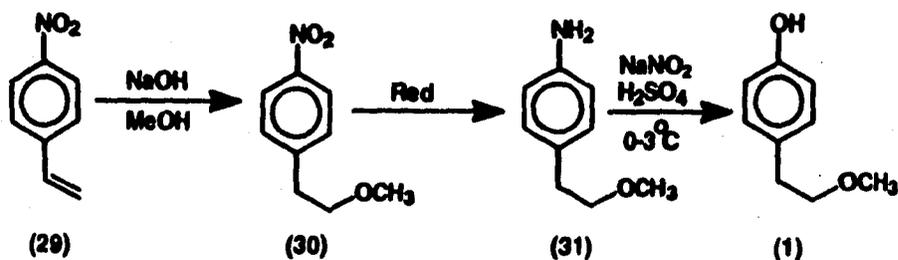
2.4.1 UTILIZANDO DERIVADOS DEL ESTIRENO.

2.4.1.a. Se parte de p-hidroestireno²³, compuesto (28), el cual sufre una reacción de adición al doble enlace en un medio super ácido (ácido trifluoroacético y ácido fluorosulfónico) seguido de metanol (Esquema 16).



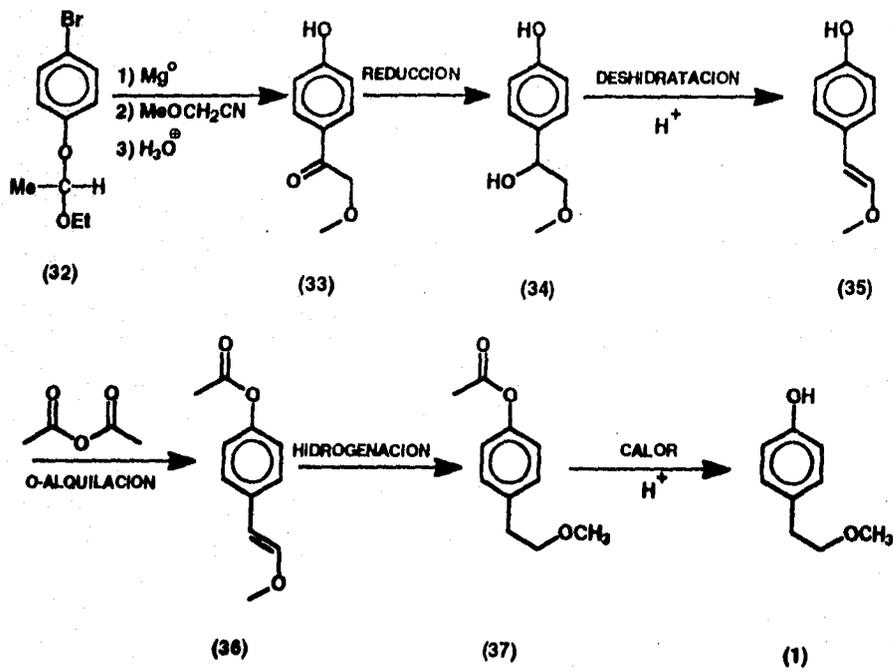
ESQUEMA 16.

2.4.1.b Se parte de 4-nitroestireno²⁹, compuesto (29), el cual sufre una reacción de adición al alqueno para generar el 4-(2-metoxietil)nitrobenceno, compuesto (30), posteriormente se reduce el grupo nitro para generar una anilina, compuesto (31), la cual se somete a una diazoación para obtener finalmente el compuesto (1) (Esquema 17).



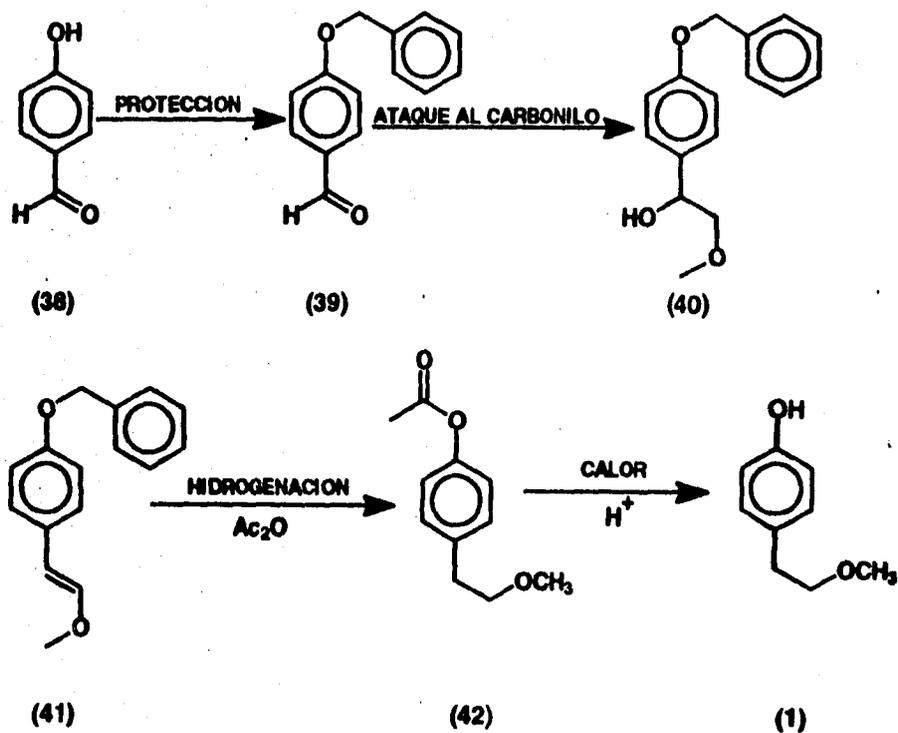
ESQUEMA 17.

2.4.2 En esta ruta sintética se utiliza como materia prima el 1-etoxi-1-(4-bromofenoxi)etano ²⁴, compuesto **(32)** y este es tratado con Mg⁰ para generar el reactivo de Grignard correspondiente, "*in situ*", al cual se adiciona cianometil-metil eter y una vez que se lleva a cabo la adición del carbanión al nitrilo y después de la hidrólisis del grupo imino se obtiene la (4-hidroxi)-1-metoxiacetofenona **(33)** y este es reducido en el grupo cetona a un alcohol secundario, compuesto **(34)**. El siguiente paso es la deshidratación del alcohol para generar una doble ligadura por una reacción del tipo E₂ dando el 2-(4-hidroxi-fenil)-1-metoxieteno, compuesto **(35)**. La siguiente reacción es la protección del fenol por una reacción de O-alkilación con anhídrido acetico dá el 2-(4-acetoxifenil)-1-metoxieteno, compuesto **(36)**, el siguiente paso es una hidrogenación para generar el 2-(4-acetoxifenil)-4-metoxietano, compuesto **(37)** y como paso final se lleva a cabo la hidrólisis del ester con ácido diluido para obtener el compuesto **(1)**; (4-(2-metoxietil) fenol). La ruta sintética se muestra en el Esquema 18.



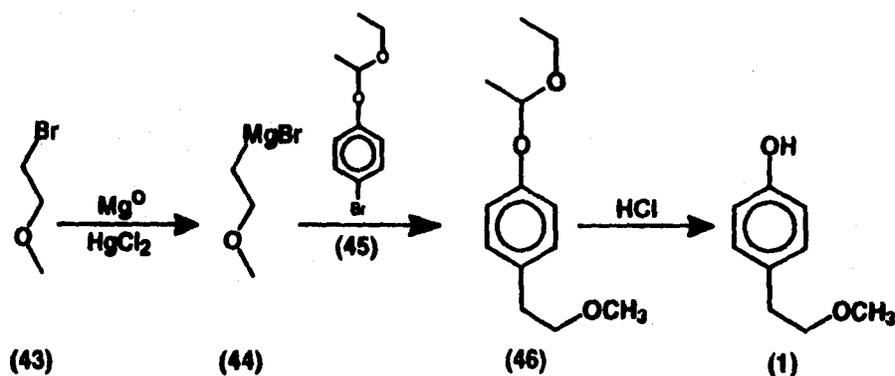
ESQUEMA 18.

2.4.3 En esta ruta sintética se utiliza como materia prima el 4-(hidroxil)-benzaldehido²⁵ (38), el cual se protege con el grupo bencilo, a través de una reacción de O-alquilación, para dar el 4-(oxibencil)benzaldehido (39); la siguiente reacción es un ataque nucleofílico al carbonilo para obtenerse así el 1-(4-benciloxi)-2-metoxietanol (40) posteriormente se lleva a cabo una reacción de deshidratación, para generar una doble ligadura (compuesto (41)) y posteriormente se lleva a cabo la desprotección del éter bencilico. Se vuelve a proteger el OH del fenol como un ester para finalmente proceder a hidrogenar el compuesto (42); como último paso se hidrolisa el ester para regenerar el grupo fenólico y obtener así el compuesto (1) (Esquema 19).



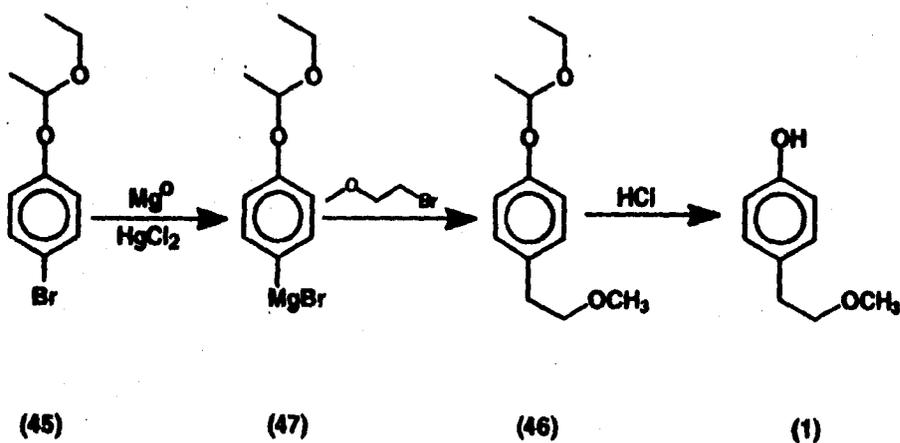
ESQUEMA 19.

2.4.4 En esta ruta sintética se lleva a cabo una reacción de Grignard²⁶. Se parte de bromuro de 2-metoxietano, compuesto (43), el cual se hace reaccionar con magnesio metálico y cloruro de mercurio (en condiciones anhidras) para generar el respectivo compuesto organomagnesiano. El bromuro de 2-metoxietil magnesio, compuesto (44), se hace reaccionar "in situ" con 1-(4-bromofenoxi)-1-etoxietano, compuesto (45), para generar el 1-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1-etoxietano, compuesto (46), por una reacción típica de Grignard y como último paso se lleva a cabo la hidrólisis del acetal para liberar el OH del compuesto fenólico para obtener así finalmente el compuesto (1) (Esquema 20).



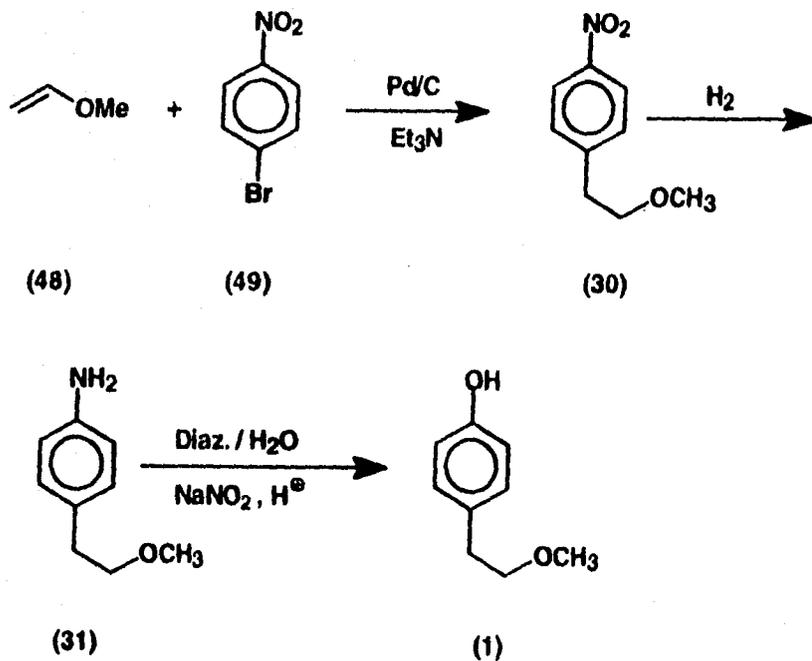
ESQUEMA 20.

2.4.5 Esta síntesis es muy parecida a la anterior ya que se hace uso de la reacción de Grignard. Se parte del 1-(4-bromofenoxi)-1-etoxietano²⁷, compuesto (45), el cual se hace reaccionar con magnesio metálico para generar el correspondiente organomagnesiano el bromuro de 4-[1'-(etoxi)-1-fenoxietil]-fenil magnesio, compuesto (47) y este se hace reaccionar con el bromuro de 2-metoxietano para así generar el 1-etoxi-1-(4-metoxietil)fenoxietano, compuesto (46), a través de una reacción típica de Grignard. Como paso final se lleva a cabo la hidrólisis del acetal para regenerar el OH del fenol (Esquema 21).



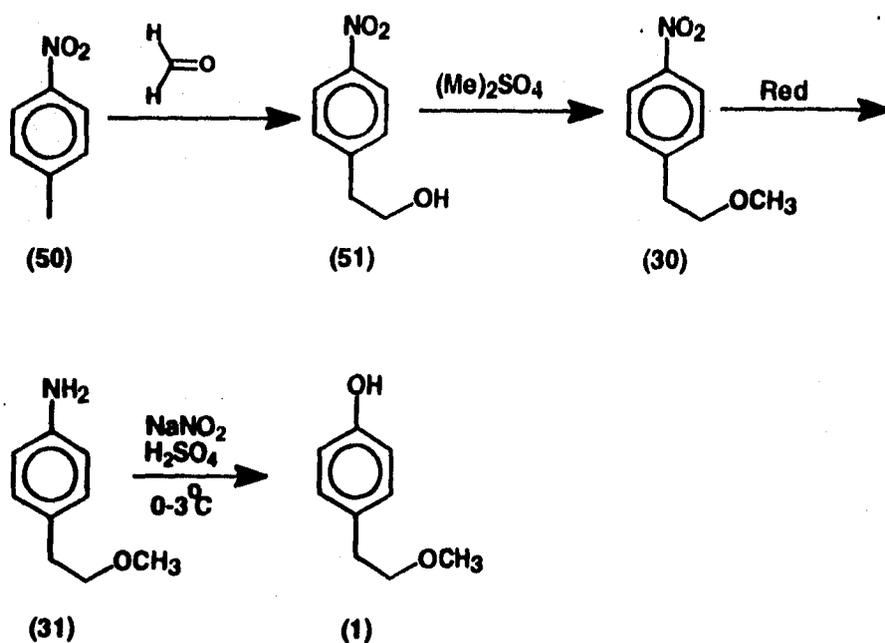
ESQUEMA 21.

2.4.6 En esta síntesis se utiliza un catalizador de paladio²⁸, el cual arila al vinilmetil éter, compuesto (48), con 4-bromonitrobencono, compuesto (49), para dar 4-(2-metoxietil)nitrobencono, compuesto (30). A través de una hidrogenación catalítica se obtiene 4-(2-metoxietil)anilina, compuesto (31); por último se hace una diazoación para obtener el compuesto (1) (Esquema 22).



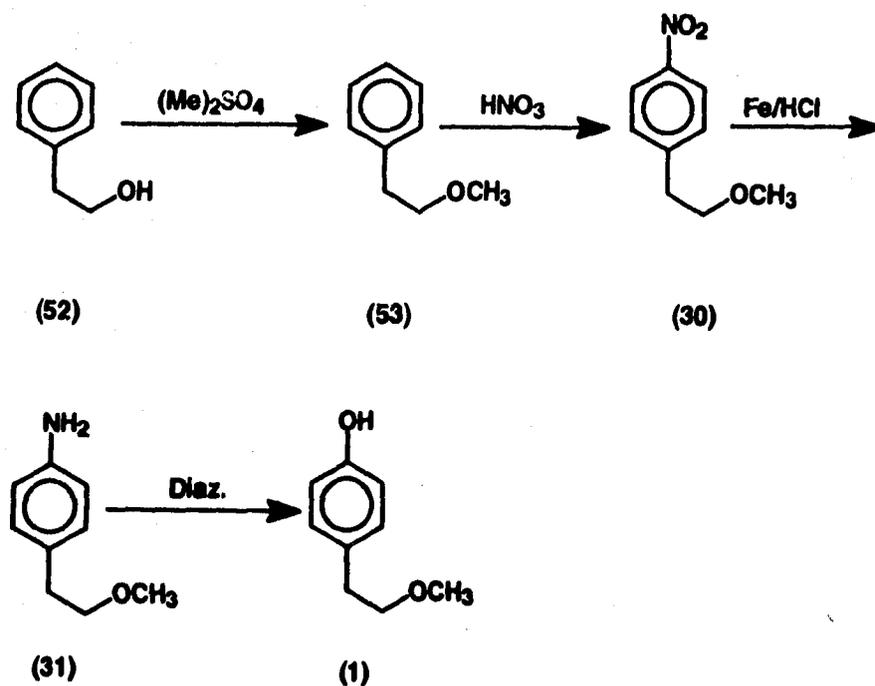
ESQUEMA 22.

2.4.7 En otra síntesis del compuesto (1), se utiliza como materia prima el p-nitrotolueno³⁰, compuesto (50), el cual se hace reaccionar con formaldehído para obtener el 2-(4-nitrofenil)etanol, compuesto (51), por una reacción de condensación el siguiente paso es la metilación del alcohol con sulfato de dimetilo para obtener 4-(2-metoxietil)nitrobenceno, compuesto (30). Posteriormente se lleva a cabo una reducción del grupo nitro a la amina correspondiente, para obtener así el 4-(2-metoxietil)anilina, compuesto (31). Como paso final se lleva a cabo la diazotación e hidrólisis de la anilina para obtener el compuesto (1) (Esquema 23).



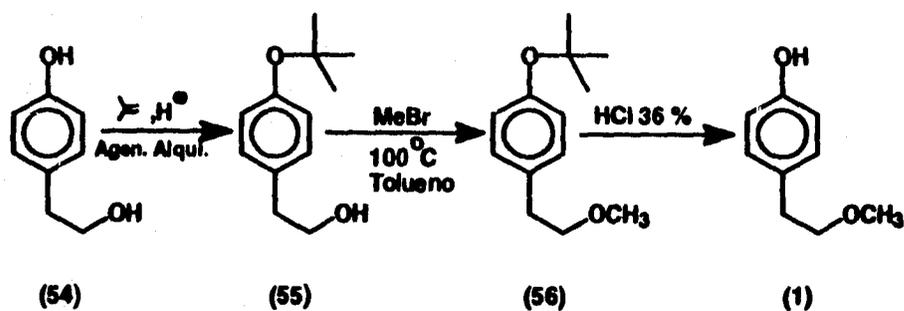
ESQUEMA 23.

2.4.8 En esta síntesis se parte del 2-feniletanol³¹, compuesto **(52)**, se metila con sulfato de dimetilo para así obtener el (2-metoxietil)beniceno, compuesto **(53)**. El siguiente paso es una nitración del anillo aromático en posición para, compuesto **(30)**; ya nitrado el anillo bencénico se reduce con hierro y ácido clorhídrico para obtener la correspondiente anilina, compuesto **(31)**. El último paso es la diazoación e hidrólisis para obtener el respectivo derivado fenólico (Esquema 24).



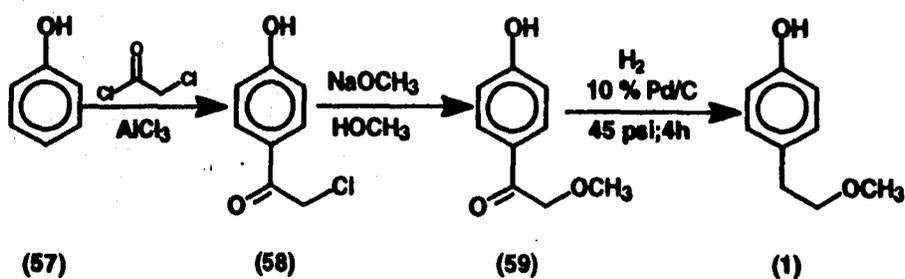
ESQUEMA 24.

2.4.9 En esta ruta sntetica se utiliza como materia prima el 2-(4'-hidroxifenil)etanol³², compuesto (54), el cual es alquilado en el OH del fenol para obtener el 2-(4'-terbutoxifenil)etanol, compuesto (55) y este es metilado en el OH del alcohol por una reaccin del tipo S_N2, compuesto (56). Como ltimo paso se lleva a cabo la desproteccin del fenol para obtener el compuesto (1) (Esquema 25).



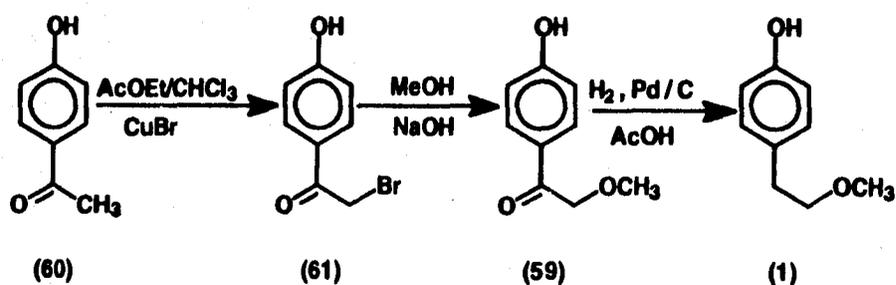
ESQUEMA 25.

2.4.10 Esta síntesis utiliza como materia prima el fenol³³, compuesto **(57)**, el cual se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo en una reacción de acilación de Friedel-Crafts, para obtener 4'-(hidroxifenil)-2-(cloro)etanona, compuesto **(58)**. Posteriormente a través de una reacción S_N2 este es metoxilado con metóxido de sodio en metanol para obtenerse la 2-metoxi-1-(4-hidroxifenil)etanona, compuesto **(59)**. Finalmente se reduce el carbonilo de la cetona hasta el correspondiente metileno a través de una hidrogenación con paladio (Esquema 26).



ESQUEMA 26.

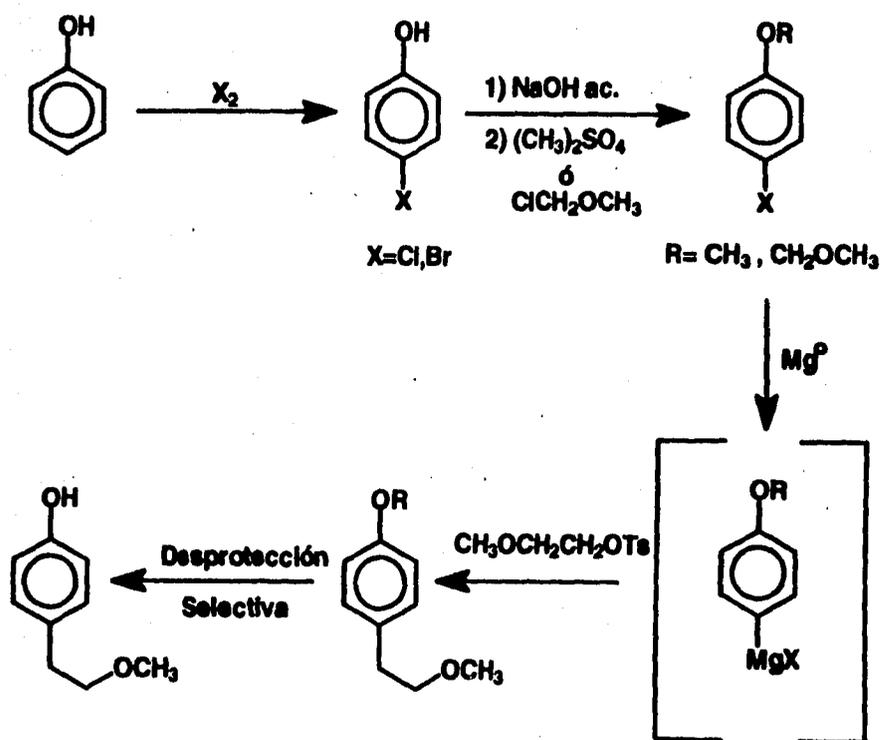
2.4.11 En otra ruta sintética se utiliza como materia prima la 4-hidroxiacetofenona³⁴, compuesto (60), la cual es halogenada para obtener la α -bromo-p-hidroxiacetofenona, compuesto (61); posteriormente el compuesto (61) es metoxilado para obtener la p-hidroxi- α -metoxiacetofenona, compuesto (59). Finalmente el grupo carbonilo es reducido al correspondiente hidrocarburo (Esquema 27).



ESQUEMA 27.

3.- RESULTADOS Y DISCUSION.

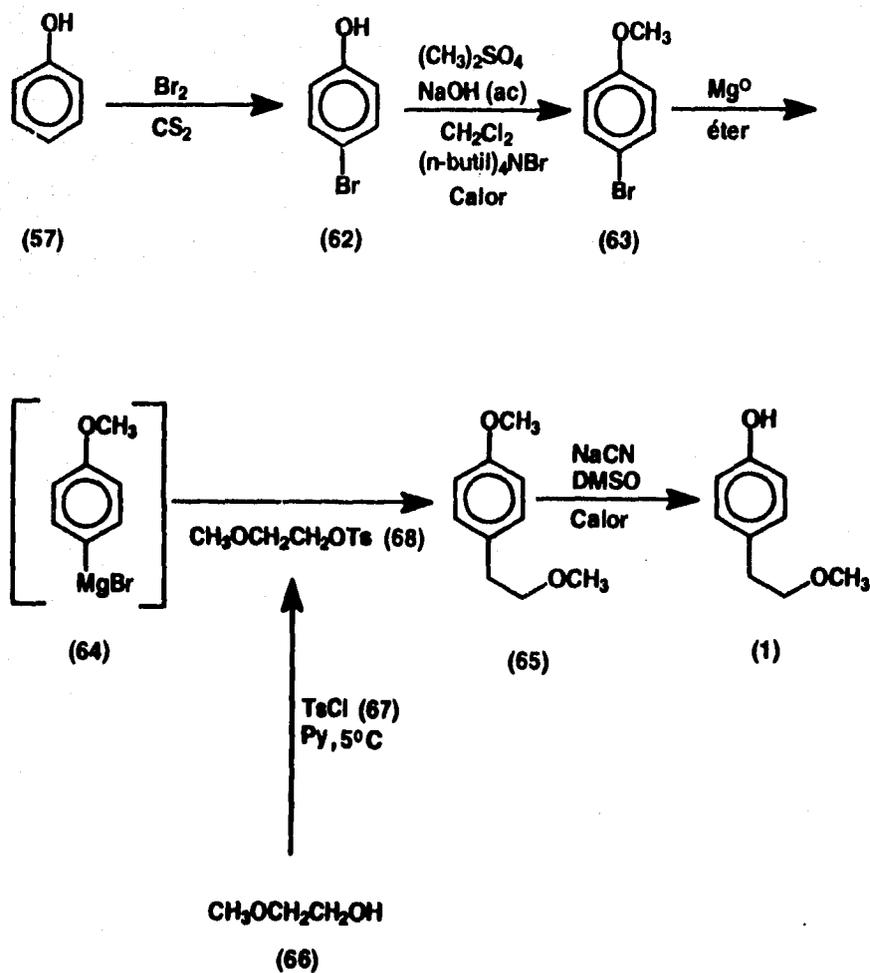
La secuencia sintética planteada en este trabajo es la mostrada en el Esquema 28. El cual tiene una similitud con el Esquema 21 (pág. 30), en donde el grupo protector del fenol es un acetal mixto el cual tiene la ventaja (sobre el grupo utilizado en esta ruta sintética) de ser fácilmente hidrolizado en medio ácido. Se intento formar el acetal ya mencionado usando paraldehido, etanol y HCl (gas)^{35,36,37}, para formar el α -cloroetil etil éter y este a su vez hacerlo reaccionar con el *p*-bromofenol (62). En esta reacción no se obtuvieron resultados satisfactorios por lo que se ópto por la ruta mostrada en el Esquema 28.



ESQUEMA 28.

3.1 Descripción del método.

La primera parte de este proyecto se trabajó con $X=Br$ y $R=CH_3$. El esquema sintético se muestra a continuación:

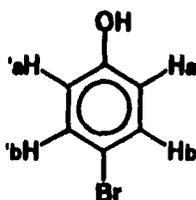


ESQUEMA 29.

3.1.1 OBTENCIÓN DEL 4-BROMOFENOL (62)³⁸.

El 4-Bromofenol compuesto (62), es obtenido a partir del fenol (57) y bromo en disulfuro de carbono, por una reacción típica de sustitución electrofílica aromática (S_EA) efectuada por el bromo sobre el fenol. Para mejorar los rendimientos se dejó 5 horas con agitación mecánica, se purificó por cromatografía en columna usando como soporte sílica gel (malla molecular de 0.2-0.6 mm) pero en esta operación se perdía una cantidad considerable de producto, por lo que se optó por purificar por destilación a presión reducida obteniéndose un rendimiento del 81 % de compuesto crudo y al purificarlo por destilación se obtiene un 76 % del 4-bromofenol puro. Este compuesto se caracterizó por técnicas espectroscópicas (IR y RMN-¹H).

Señales de IR en (cm⁻¹, ref. aire) y pastilla de CsBr (Espectro espectro # 1).



Enlace O-H 3324, enlace C-H *sp*² 3045, enlace C-C *sp*² 1600, 1440, , enlace C-O 1230, enlace C-Br 1072, 600.

En RMN-¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)). (Espectro # 2), se observaron las siguientes señales:

Sistema aromático AA'BB'

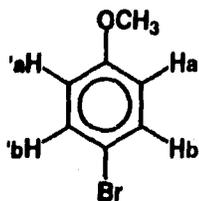
4.9 (singulete, 1H, D₂O), 6.65 (doblete, 2H_a aromáticos, J_{orto} = 8Hz, J_{meta} = 3Hz, J_{para} = 1Hz), 7.3 (doblete, 2H_b aromáticos, J_{orto} = 6 Hz, J_{meta} = 2Hz. J_{para} = 1Hz).

3.1.2 OBTENCION DEL 4-BROMOFENIL-METIL ÉTER (63).

Este paso es necesario para la protección del OH fénolico ya que posteriormente se llevará a cabo una reacción de Grignard y al existir un OH fénolico libre este reaccionaría con el Grignard ya formado en una reacción ácido-base.

Para llevar a cabo esta protección se parte del 4-Bromofenol (62), el cual se hizo reaccionar con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido de sodio, para que en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) se obtenga el 4-bromofenil-metil éter (63). En esta parte de la síntesis se tuvieron que hacer varios cambios para aumentar los rendimientos; inicialmente solo se usaba agua como disolvente pero los rendimientos eran muy bajos (15 %) por lo que se optó por hacer la reacción en dos fases³⁹, al utilizar diclorometano, bromuro de tetra-n-butil amonio como catalizador de transferencia de fase, agua y sosa, bajo una agitación mecánica. Los rendimientos mejoraron, de un 15 % inicial a un 70 %. Los rendimientos se mejoran un poco calentando el medio de reacción y purificando por destilación a presión reducida (ya que por cromatografía en columna se perdía mas producto que por destilación) obteniéndose 82 % de producto crudo y 76.3 % de producto puro. El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas (I.R. y R.M.N¹H).

En IR (cm^{-1} , ref. aire), en película (espectro # 3), se observaron las siguientes señales:



Enlace C-H sp^2 3004; enlace C-H sp^3 2956,2836; enlace C-C sp^2 1582; enlace C-O-C 1248,1032 y enlace C-Br 1072,600.

En RMN-¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)). (Espectro # 4), se observaron las siguientes señales:

Sistema aromático **AA'BB'**

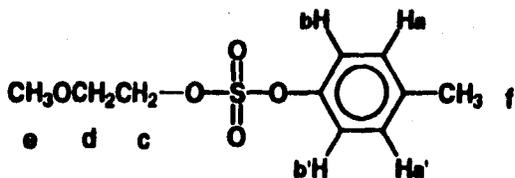
3.7 (singulete, 3H de metoxi); 6.65 (doblete, 2H_a aromáticos, $J_{orto} = 9\text{Hz}$, $J_{para} = 2\text{Hz}$); 7.25 (doblete, 2H_b aromático, $J_{orto} = 9\text{ Hz}$, $J_{para} = 2\text{Hz}$).

3.1.3 SINTESIS DEL 2-METOXI-1-*p*-TOLUENSULFONATO DE ETILO (66).

El tosilato del 2-(metoxi) etilo es generado a partir del 2-(metoxi)etanol (66) y del cloruro de *p*-toluensulfonilo (67) en piridina⁴⁰ seca, a 5°C por 48 hrs. Esta reacción no presentó grandes problemas, ya que se obtienen muy buenos rendimientos y con una buena pureza ya que con lavados de ácido sulfurico al 10 % y con extracciones con éter se obtiene el compuesto (66) con un rendimiento del 80 %.

El producto se caracterizo en base a sus propiedades espectroscópicas (I.R. y R.M.N.⁻¹H).

En IR (cm⁻¹, ref. aire) y película (Espectro # 5), se observaron las siguientes señales:



Enlace C-H sp^2 3010, C-H sp^3 2954, C-C sp^2 1598, C-O-C sp^3 1096, C-S 600, S(=O)₂ 1360, 1178., S-O-C 992-766.

En RMN⁻¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)). (Espectro # 6), se observaron las siguientes señales:

Sistema aromático AA'BB'

2.4 (singulete, 3H_f, de metilo); 3.2 (singulete, 3H_e, de metoxi); 3.5 (triplete, 2H_d, de metileno); 4.1 (triplete, 2H_c, de metileno); 7.2 (doblete, 2H_a, $J_{orto} = 8$ Hz); 7.75 (doblete, 2H_b, $J_{orto} = 7$ Hz).

3.1.4 OBTENCION DE 2-(4-METOXIFENIL)ETIL-METIL ÉTER (65).

Se parte del 4-bromofenil-metil éter (63) para generar el respectivo organometalico con Mg° (reactivo de Grignard⁴¹). El compuesto (62) se hace reaccionar con Mg° en presencia de 1,2-dibromoetano como activador y éter como disolvente, todo bajo condiciones anhidras; una vez que ya se ha generado "in situ" el bromuro de (4-metoxi)-fenil magnesio, compuesto (64), se adiciona el tosilato del 2-metoxietilo (68), para que a través de una reacción S_N2 se obtenga el 2-(metoxifenil)etil-metil éter (65).

Esta parte de la síntesis fué la mas problematica, ya que la obtención del compuesto (65) es por medio de una reacción de Grignard y esto implica tener todos los reactivos y material extremadamente secos. Se utiliza como materia prima el 4-bromofenil-metil éter, el cual se destila a presión reducida para purificarlo y se pone en contacto con malla molecular en polvo previamente activada (3 hrs., a $300^{\circ}C$) por lo menos 48 hrs., totalmente sellado para secarlo. El alcohol tosilado (68) también se coloca sobre malla molecular en polvo. Los primeros intentos por realizar el Grignard fueron un fracaso, ya que el éter usado estaba un poco humedo; después de superar éste contratiempo la reacción procedió aunque con bajos rendimientos (10%). Otro aspecto importante en la reacción de Grignard es el Magnesio, el cual es necesario activarlo. Para esto se lavó con HCl al 10% y despues se lavó con éter. Una vez seco en la estufa, ya se puede utilizar.

En vista de los problemas enfrentados se procedio a ensayar varias veces la reacción con la finalidad de observar su reproducibilidad y a su vez poder encontrar las condiciones óptimas de la reacción. Se modificó la relación molar entre el 4-Bromofenil-metil éter, el tosilato y el Mg° , así como cantidad de

disolvente utilizado y tiempo de reacción. La adición de reactivos se llevó a cabo en el orden siguiente: se pone en el matraz el Mg° y éter, 1,2-dibromoetano como iniciador, (usando 3 gotas) y se calienta la mezcla hasta observar el burbujeo en el matraz de reacción. Se suspende el calentamiento y se adiciona a temperatura ambiente el 4-Bromo-fenil-metil éter disuelto en éter, lentamente, hasta no observarse mas reacción y en este punto se adiciona el tosilato del 2-metoxietilo disuelto en éter. Todo estas operaciones son bajo una agitación magnética vigorosa y atmosfera de nitrógeno.

Los resultados son presentados en la tabla # 1:

TABLA # 1.

Exp	REACTIVOS.					
	Mg°	(63)	A(hr.)	ROTs	A(hr.)	%
1	10.6 mmol 9 ml. éter	10.69 mmol, 5 ml éter, 5 minutos*	3	21 mmol, 10ml éter, 5 minutos*	2	10
2	16.4 mmol 10 ml. éter	10.69 mmol, 5ml éter, 20 minutos*.	2	25 mmol, 10ml éter, 30 minutos*	4	20
3	21.5 mmol 8 ml. éter	10.69 mmol, 6ml éter, 1 hora*.	3	21 mmol, 10ml éter, 1 hora*.	8	30
4	21.5 mmol 10 ml. éter	10.69 mmol, 10ml éter, 1 hora*.	3	21 mmol, 10ml éter, 1 hora*.	3	34
5	64 mmol 20 ml.éter	32 mmol, 10ml éter, 1 hora*.	3	61 mmol, 20ml éter, 1 hora*.	4	43
6	21.5 mmol 10 ml THF	10.69 mmol, 5 ml THF, 1 hora*.	3	21 mmol, 10ml THF, 1 hora*.	4	10

(63): equivale al compuesto 4-bromofenil-metil éter.

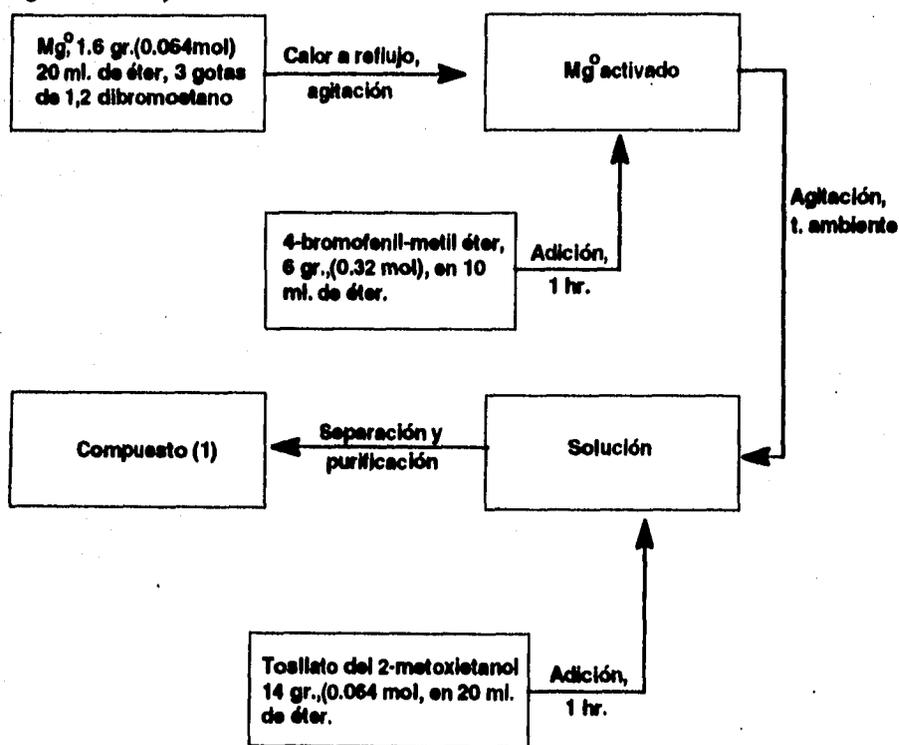
* se refiere al tiempo de adición de la solución al matraz de reacción.

ROTs: equivale al tosilato del 2-metoxietanol **(68)** .

A(hr.): se refiere al tiempo de agitación del matraz de reacción a temperatura ambiente (25°C).

% : rendimiento obtenido del 2-(4-metoxifenil)etil-metil éter **(65)**.

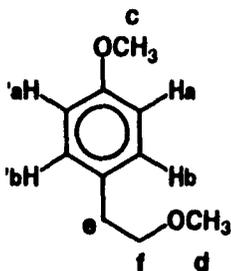
Las condiciones óptimas de reacción son presentadas en el siguiente diagrama de flujo:



De la mezcla de reacción se obtienen 5.2382 gr. y los cuales son purificados por cromatografía en columna usando como soporte sílica gel, para obtenerse 2.3093 gr. correspondiente al 43 % de rendimiento.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas (I.R. y R.M.N.⁻¹).

En I.R. (cm⁻¹, ref. aire) y película (Espectro # 7) se observaron las siguientes señales:



C-H sp^2 2930; C-H sp^3 2866,2834., C-C sp^2 1612,1521., C-O-C sp^3 1116; C-O-C sp^2 1246, 1036

En RMN⁻¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)) (Espectro # 8), se observaron las siguientes señales:

Sistema aromático **AA'BB'**

2.75 (triplete, 2H_e, de metileno); 3.25 (singulete, 3H_d, de metoxilo); 3.5 (triplete, 2H_f, de metileno); 3.7 (singulete, 3H_c, de metoxilo); 6.8 (doblete, 2H_b, $J_{orto}=9\text{Hz}$, $J_{meta}=3\text{Hz}$, $J_{para}=1\text{Hz}$); 7.1 (doblete, 2H_a, $J_{orto}=9\text{Hz}$, $J_{meta}=3\text{Hz}$, $J_{para}=1\text{Hz}$).

3.1.5 SINTESIS DE 4-(2-METOXIETIL)FENOL (1).

Como paso final para llegar al objetivo planteado, es llevar a cabo la desprotección selectiva del éter metilarílico con respecto al éter metilalquílico; es una demetilación selectiva ya que en el compuesto (65) existen dos éteres; uno es aromático y otro alifático. En la literatura se reporta la demetilación aromática⁴² con NaCN como nucleófilo y DMSO como disolvente. Al llevar a cabo la demetilación bajo estas condiciones, se observó que esta procedía, pero no de manera satisfactoria, ya que la reacción fué monitoreada por cromatografía en capa fina y se observó una serie de subproductos. El compuesto (65) se pone en DMSO y se calentó, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando sílica como soporte y obteniéndose con un rendimiento del 4%. En vista del resultado anterior se ópto por demetilar con el ion tioetoxido de sodio⁴³, generado con hidruro de sodio y etanotiol en DMF como disolvente, en condiciones anhidras. Esta reacción no procedió, ya que no se observó en las cromatoplasas el compuesto (1) y si muchos subproductos.

En base a estos resultados, se ópto por experimentar con NaCN como nucleófilo y HMPA anhidro como disolvente. Esta reacción es del tipo S_N2 y se usa un disolvente dipolar aprotico con la finalidad de favorecer las condiciones de la sustitución nucleofílica bimolecular.

Al principio la reacción se dejó solo con agitación magnetica y a temperatura ambiente por 12 hrs. y no se observo algún cambio, por lo que se tuvo que calentar a reflujo (200°C) por 4 hrs, para obtener el producto crudo en un rendimiento de 70%. Posteriormente se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo con un rendimiento del 58% del compuesto (1). Esta técnica de demetilación no esta reportada en la literatura por lo que este trabajo hace una

aportación novedosa en la area de la demetilación de un aril metil éter con NaCN y HMPA.

Los resultados son resumidos en la tabla # 2.

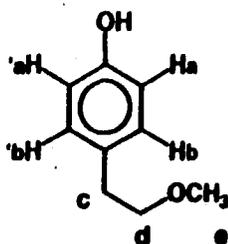
Tabla # 2.

	DMSO NaCN	DMF NaSEt	HMPA NaCN
Tiempo de reacc.	72 hrs.	1 hr.	4 hrs.
Temperatura	Reflujo	Reflujo	200°C
Rendimiento de producto puro (1)	4%	-	58%

Como se puede observar en la tabla anterior, el producto se obtiene con un resultado aceptable usando HMPA y NaCN; además presenta la ventaja sobre el DMSO de que son menores los tiempos de reacción y temperatura, siendo mayor el rendimiento. Con respecto al experimento usando DMF y EtS⁻, no puede competir con el experimento usando HMPA y NaCN.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas (IR y RMN-¹H).

En IR en (cm⁻¹, ref. aire) y pastilla de CsBr (Espectro # 9), se observaron las siguientes señales



Enlace O-H 3200, C-H *sp*² 2980, C-H *sp*³ 2900, O-CH₃ 2830, C-C *sp*² 1600, 1500, C-O-C 1090.

En RMN-¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)) (Espectro # 10), se observaron las siguientes señales:

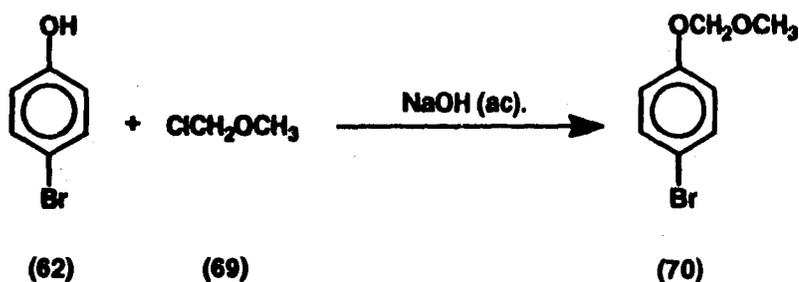
Sistema aromático **AA'BB'**.

2.8 (triplete, 2H_c, de metileno); 3.3 (singulete, 3H_e, de metoxilo); 3.55 (triplete, 2H_d, de metileno); 5.7 (singulete, 1H D₂O); 6.6 (doblete, 2H_b, *J*_{orto} = 9Hz, *J*_{meta} = 3Hz, *J*_{para} = 1Hz); 7.0 (doblete, 2H_a, *J*_{orto} = 9Hz, *J*_{meta} = 3Hz).

3.2 OPTIMIZACION DE ALGUNAS REACCIONES.

En esta sección se analizará las modificaciones que se realizaron sobre la ruta sintética con la finalidad de mejorar los rendimientos.

a) En vista de los problemas para la demetilación selectiva que se presentaron en el último paso de la síntesis, se decidió proteger el compuesto fenólico (62) con clorometilmetil éter y sosa, a través de una reacción del tipo S_N2 mostrada en el Esquema (32).



ESQUEMA 32.

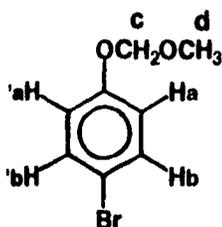
El compuesto (70) el cual posee un grupo acetal es muy fácil de desproteger con ácido diluido y calor para regenerar el compuesto fenólico⁴⁴.

La reacción es fácil de realizar, ya que se disuelve el 4-bromofenol en sosa diluida, se adiciona diclorometano y un catalizador de transferencia de fase, y lentamente se adiciona el clorometilmetil éter con agitación mecánica y calentamiento a reflujo suave por 24 hrs. El avance de la reacción se sigue por

cromatografía en capa fina, y al finalizar ésta, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 22.53% de rendimiento. Se trató de mejorar este rendimiento pero por razones de tiempo no se logró optimizar la reacción.

El compuesto (70) se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas (IR y RMN-¹H).

En IR (cm⁻¹, ref. aire) y película (Espectro #11), se observaron las siguientes señales:



Enlace C-H *sp*² 2954, C-H *sp*³ 2902, C-C *sp*² 1590,1488, O-C-O-C- 4 bandas 1080-1234, C-Br 594.

En RMN-¹H ((δ) ppm, CDCl₃, TMS (referencia interna)) (Espectro #12), se observaron las siguientes señales:

Sistema aromático **AA'BB'**.

3.1 (singulete, 3H_d, de metoxilo); 5.1 (singulete, 2H_c, de metileno); 6.85 (doblete 2H_a, *J*_{orto} =9Hz, *J*_{meta} =3Hz, *J*_{para} =1Hz); 7.3 (doblete, 2H_b, *J*_{orto} =9Hz, *J*_{meta} =3Hz, *J*_{para} =1Hz).

El siguiente paso fué tratar de llevar a cabo la reacción de Grignard, lo cual no se logró por lo que se optó por dejar concluída esta parte del trabajo.

b) Se trato de óptimizar la reacción de Grignard, cambiando el halogeno en el 4-haloanisol, sustituyendo el cloro por bromo, utilizando el 4-clorofenil-metil éter (comercial).

La reacción de Grignard se llevó a cabo como en el caso anterior (3.2.3) solo que ahora se cambia el halogeno. Los resultados fueron muy desalentadores, ya que al agregar el compuesto clorado al magnesio, este se le forma una capa oscura en la superficie, probablemente oxido de magnesio. Se cambio el disolvente, usando ahora THF anhidro en vez de éter, y si embargo los resultados fueron poco satisfactorios.

4.- PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (R.M.N. ^1H) e Infrarrojo (I.R.).

Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 559-B de rejilla. Las determinaciones se hicieron en pastilla con CsBr (para compuestos sólidos) y en otros casos se hicieron en película (para compuestos líquidos). Las unidades son expresadas en cm^{-1} .

La caracterización de los espectros de RMN- ^1H se realizaron en un espectrometro Varian EM-390. Se utilizó como disolvente CD_3Cl y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos de los núcleos de hidrogeno se expresan en $\delta(\text{ppm})$ y estan referidos al TMS como referencia interna.

4.1 Síntesis de 4-Bromofenol (62).

El fenol utilizado fué reactivo analítico (R.A.). El CS_2 es purificado por destilación y recibido sobre malla molecular granulada previamente activada (300°C , 2h) para mantenerlo seco. El Br_2 se adquiere comercialmente con pureza R.A..

En un matraz de tres bocas esmeriladas 14/20 de 150 ml. se adapta en una boca un refrigerante, en la otra boca se pone una varilla de agitación mecánica y en la restante un embudo de adición de presión compensada. En la parte superior del refrigerante se le adapta una trampa con CaCl_2 conectada a un tubo el cual debe estar sumergido en un vaso con agua con la finalidad de absorber el ácido bromhídrico desprendido en el curso de la reacción.

En el matraz se adicionan 14.687 gr. (0.1562 mol) de fenol disueltos en 20 ml. de CS_2 seco, bajo una agitación mecánica y enfriamiento a 4°C . Cuando la temperatura del sistema esta a 5°C ó menos, se adicionaron al matraz (lentamente durante 40 minutos) a través del embudo de adición, una solución de 25 gr. (0.1562 mol) de Br_2^* en 15 ml de CS_2 . Se deja agitar por 5 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se destila a presión normal el CS_2 , acto seguido se trasvasa la solución residual a un matraz de una boca 14/20 de 100 ml., para purificar el producto a través de una destilación fraccionada. La reacción se monitorea por c.c.f. El producto se purifica al destilarlo a 10 mm de Hg $^\circ$ y 80°C . Al enfriarse solidifican cristales incoloros. El rendimiento del producto obtenido es del 76.1% (20.55 gr), con p.f de $61-63^\circ\text{C}$.

Este intermediario se caracteriza por RMN¹H e IR y las señales se dan a continuación:

IR (Cm⁻¹, ref. aire, pastilla): 3324, 3045, 1600, 1230, 600.

RMN¹H ((δ)ppm, CDCl₃, TMS): 4.9 (1H, s), 6.65 (2H, d), 7.3 (2H, d).

Nota: El material utilizado se lavó con tiosulfato de sodio para neutralizar el Br₂ que no reaccionó.

* El Br₂ es un líquido volátil muy tóxico, su presentación comercial es en ampollas de vidrio totalmente selladas, para hacer dicha solución se enfrió la ampolla a 0 °C.

4.2 Protección del compuesto (62) para obtener el 4-Bromofenil-metil éter (63).

A un matraz de 1000 ml con 3 juntas esmeriladas 24/40, en una boca se pone un refrigerante, en otra la varilla de agitación y en la restante un embudo de adición de presión compensada. En este matraz se coloca una mezcla de 21.8363 gr., (0.126 mol) p-bromofenol (62) y 12 gr. (0.3 mol) NaOH en 300 ml de H₂O, se agita mecánicamente por espacio de 20; minutos después de este tiempo de agitación se agregan 150 ml de CH₂Cl₂ (previamente destilado) y el catalizador de transferencia de fase (4gr. (0.0127 mol) bromuro de tetrabutilamonio). Como último paso se adiciona al matraz de reacción (a través del embudo de adición) 63 gr. (0.5 mol) de sulfato de dimetilo. Se continua la agitación y se calienta a reflujo por 5 horas. La reacción es monitoreada por c.c.f. usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano en una relación de 3:5. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se separan las dos fases, la orgánica y la acuosa. La fase acuosa es extraída con dos porciones de 20 ml. de CH₂Cl₂ las cuales se adicionan a la fase orgánica original. La fase orgánica es lavada dos veces con una solución NH₄OH (2N) para eliminar el sulfato de dimetilo que no reaccionó; después esta fase es lavada con una solución de NaOH 2N para eliminar p-bromofenol que no reaccionó, y como último paso se lava esta fase con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora. Finalmente el producto se purifica por destilación fraccionada a presión reducida, obteniéndose 18 gr. (76.25 %) de 4-bromofenil-metil éter (63) destilando a 25 mm de Hg° y a 77°C. Es un líquido incoloro aceitoso de olor característico. Este compuesto se caracterizó por IR y RMN¹H. Las señales son presentadas a continuación:

IR (Cm⁻¹, rel. aire, película): 3004, 2956, 1582, 1248, 600.

RMN¹H ((δ)ppm, CDCl₃, TMS): 3.7 (3H, s); 6.65 (2H, d); 7.25 (2H, d).

4.3 Síntesis del tosilato (68) del metoxietanol.

El metoxietanol se purificó por destilación fraccionada a presión normal (118-120°C). La piridina se purificó y se secó con potasa calentandola a reflujo por 1 noche y posteriormente sedestiló recibéndola sobre malla molécula granulada previamente activada (300°C, 2h). El cloruro de p-toluensulfonilo se purificó disolviendolo en la mínima cantidad de CHCl_3 y esta solución es diluida con n-hexano hasta obtener 5 veces el volumen inicial con agitación magnética. Se deja reposar y precipitan las impurezas, se filtra y es clarificado con carbon activado, la solución resultante se filtra nuevamente y es evaporada a sequedad obteniéndose el TsCl puro con p.f. 66-68°C.

En un matraz de 250 ml. de 1 boca se ponen 7.6 gr (0.1 mol) del 2-metoxietanol y 50 ml. de piridina seca, se enfria a 5°C y se adicionan lentamente 25 gr (0.1315 mol) de TsCl con agitación vigorosa por 5 horas a 5°C. Se guarda el matraz (tapado) en un refrigerador por una noche. Después de este tiempo aparecen cristales de color pardo, este precipitado se vierte sobre hielo-agua (300 gr.) con agitación magnetica separándose en dos fases, la fase acuosa se extrae 4 veces con éter etílico frio y es adicionado a la fase orgánica la cual es lavada con HCl diluído (1ml. de HCl en 1.5 ml. de H_2O) frio 4 veces para eliminar la piridina. Como paso final se evapora y se obtiene un líquido aceitoso amarillo en una cantidad de 18.8786 gr. con un rendimiento del 79.9 %. Se caracterizo este compuesto por IR y RMN¹H.

Las señales son las siguientes:

IR (Cm^{-1} , ref. aire, película): 3010, 2954, 1598, 1360, 1096, 992-766, 600. RMN¹H ((δ)ppm, CDCl_3 , TMS): 2.4 (3H, s); 3.2 (3H, s); 3.5 (2H, t); 4.1 (2H, t); 7.2 (2H, d); 7.75 (2H, d).

4.4 Síntesis del 2-(4-metoxifenil)etil-metil éter (65).

El material utilizado debe ser flameado con mechero y guardado en la estufa por una noche. Los reactivos deben ser secados con malla molecular en polvo previamente activada (400°C, 2 hrs) por lo menos 72 horas. Todo el trasvasado es por medio de jeringas secas. El éter usado es secado con sodio metálico.

En un matraz de dos bocas 14/20 de 100 ml. (equipado con un refrigerante) se pone 1 barra magnética y 1.6 gr (0.064 mol) de Mg⁰, la otra boca es cerrada con un tapón septum. El sistema es purgado con nitrógeno seco, se adicionan 2 gotas de 1,2 dibromoetano para activar el Mg⁰, una vez que se observa burbujeo en la superficie del Mg⁰ se adiciona gota a gota una solución de 6 gr (0.032 mol) p-bromoanisol en 10 ml de éter, se continúa la agitación y se calienta el sistema hasta que se observa que ya no hay reacción, se deja enfriar el sistema a temperatura ambiente para adicionar gota a gota una solución de 2 gr. (0.0608 mol) alcohol tosilado en 20 ml de éter. La solución se va tornando blanca, se deja bajo agitación por 2 horas y como último paso se neutraliza la reacción con HCl al 10 %. Se adiciona más éter para separar las dos fases, la fase etérea se lava con agua y es secada con Na₂SO₄ para posteriormente ser evaporada y obtener 5.2382 gr del producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna usando 130 gr, de sílica y como eluyente acetato de etilo-hexano en una proporción de 1:49 para obtener así 2.3 gr. del compuesto (65), con un rendimiento de 43.0 %. La estructura de este compuesto se determinó por IR y RMN¹H.

IR (Cm⁻¹, ref. aire, película): 2930, 2866, 1612, 1246, 1116.

RMN¹H ((δ)ppm, CDCl₃, TMS): 2.75 (2H, t); 3.25 (3H, s); 3.5 (2H, t); 3.7 (3H, s); 6.8 (2H, d); 7.1 (2H, d).

4.5 Síntesis del 4-(2-metoxietil)fenol. Compuesto (1).

Técnica (1):

En un matraz de 1 boca de 50 ml con junta esmerilada 14/20 al cual se adapta un refrigerante, se adicionan 0.5 gr (3.02 mmol) del 2-(4-metoxifenil)etil-metil éter (65) y 0.5 gr. de NaCN (9.036 mmol) en 20 ml. de DMSO seco, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 72 horas, la reacción es monitoreada por c.c.f. Esta solución se vierte en 50 gr. de hielo-agua, el producto crudo se extrae con éter. La fase eterea se lava 4 veces con agua, se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna y utilizando como eluyente acetato-hexano en una proporción 1:9. Se obtienen 20 mg. del compuesto (1) y corresponde al 4% de rendimiento.

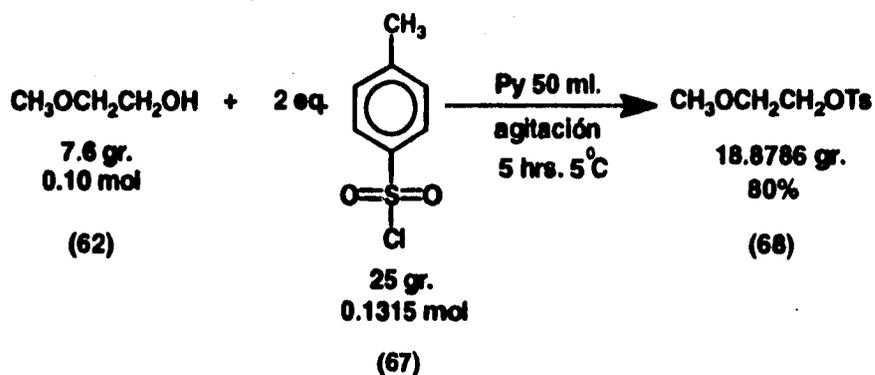
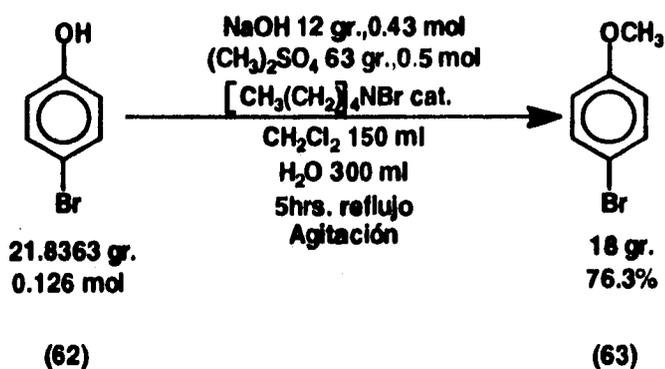
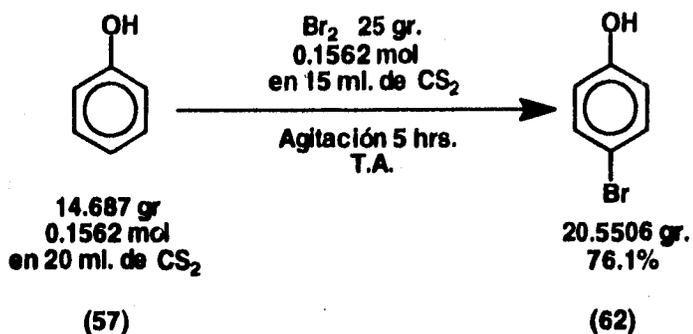
Técnica (2):

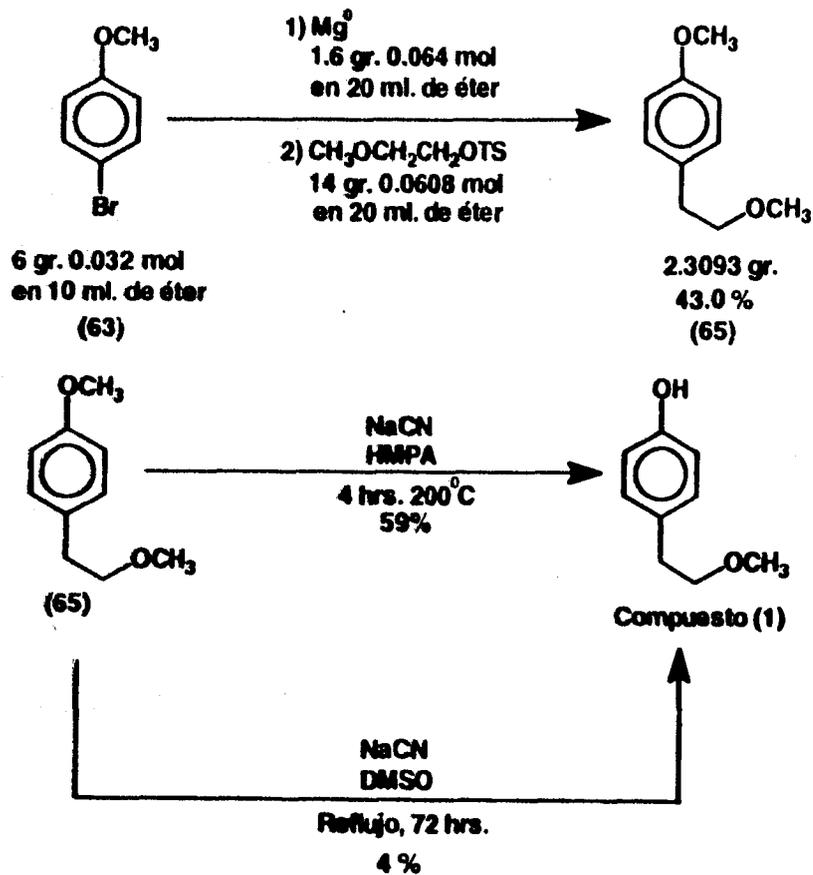
En un matraz de 1 boca de 50 ml con junta esmerilada 14/20, al cual se adapta un refrigerante, se adicionan 1.1512 gr. de 2-(4- metoxifenil)etil-metil éter (65) 6.95 mmol y 0.5 gr. de NaCN (9.036 mmol) en 30 ml de HMPA seco, la mezcla de reacción se calienta a 200°C durante 4 horas. Se vertió en 75 gr. de hielo-agua y el producto crudo se extrae con éter, se lava con H₂O la fase eterea, se evapora y el producto se purifica por cromatografía en columna de silica eluyendo con acetato de etilo-hexano en una relación 1:9, obteniéndose 0.6104 gr. (58.00%) del compuesto (1). La estructura de este compuesto se determinó por IR y RMN¹H.

IR (Cm⁻¹, ref. aire, película): 3200, 2980, 2900, 1600, 1220, 1090.

RMN¹H ((δ)ppm, CDCl₃, TMS): 2.8 (2H, t); 3.3 (3H, s); 3.55 (2H,t); 5.7 (1H, s); 6.6 (2H,); 7.0 (2H, d).

Finalmente se presenta un esquema general de las condiciones de reacción y rendimientos:





5.- CONCLUSIONES.

- 1. - Se sintetizó el 4-(2-metoxietil)fenol, (compuesto(1)) por una ruta sintética no reportada en la literatura.**
- 2. - Las reacciones aquí utilizadas son fáciles de manipular y las materias primas son comerciales.**
- 3. - En varias reacciones de la ruta sintética se logró establecer las mejores condiciones de reacción con la finalidad de mejorar rendimientos.**
- 4. - En la última reacción de este trabajo se logró proponer un método novedoso para la demetilación selectiva ya que en la literatura no se encuentra reportada dicha reacción.**
- 5. - El rendimiento total de la ruta sintética es de 15%.**

6.- BIBLIOGRAFIA.

1. -Werko,L.; Aurell, M.; Johnsson, G; Sannersted, R; Svedmyr, N. *Adv. Clin. Pharmacol.* **1976**, 11, 19-25.- C.A: 1977. 86, 65739t.
2. **Diccionario de especialidades farmaceuticas**,32a edición mexicana, 1986.
3. - Newman, R., J. *Br Med. J.* **1976**, 2 (6033),447-449. -C.A; 1976 85, 137537e.
4. -Von, B; Crister, C; Frisk; M; Haglund, K; Jorfelt, L; Orme, M.,*Clin. Pharmacol. Ther.*, **1976**,20(2). 130-137. -C.A., 1976, 85, 104177j.
5. -Singh, B; Whitlock, R; Comber, R; Willians, F; Harris E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1976**,19, 493-501. -C.A. , 1976, 85, 28751z.
6. -Brandstrom, A; Carlsson, P; Carlsson, S; Corrodi, H; Ek, L; Ablad, B.. **United State Patent; 3, 928, 601 (1975)**.C.A. ,1976, 85, 5355j.
7. -(Los autores son los mismos que la ref. anterior). **Swed Patent; 368,004 (1974)**.- C.A; 1976, 83, 113916k.
8. -Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu. **Korea of North Patent ; 85,102,262 (1985)**.-C.A; 1987, 1o7, 115352m.
9. -Oranias, G; Campon, J; Ribalta, M., **Span Patent; ES 2,011, 584 (1990)**.- C.A; 1990, 113, 190900r.
10. -Malguzzi, R; Giordano, C., **Eur. Pat. Appl ; EP 50,885 (1982)**.-C.A; 1982, 97, 72058a. .
11. -Orion & Yhtyma, **Netherlander Appl Patent ; NL 8304, 392 (1984)**.-C.A; 1985, 102, 24269v.
12. -Zjawiony, J; Fibiger, A; Zydzik, S; Grosman, Z; Zawadzki S., **Poland Patent; PL 144,036 (1988)**.-C.A; 1990, 112, 197820c.
13. -Keding, B; Lindquist, B; Samuelsson, B., **Eur. Pat. Appl; EP 339,006 (1989)**.-C.A; 1990, 112, 197822e.

14. -Murthy,S; Nelson, W; *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 1990, 28(12), 1410-16.-C.A; 1991, 114, 184891t.
15. -Byrnes, E; Samuelsson, G; Aberg, A., **Eur. Pat. Appl; 7,294 (1980)** .-C.A; 1980, 93, 26095e.
16. -**Jpn. Kokai Tokkyo Koho; 79,157,532 (1979)** .-C.A; 1980, 92, 198098d.
17. -Cohnen, E., **Eur. Pat. Appl. Ep 82,461 (1983)** .-C.A., 1983, 99, 121999K.
18. -Berthold, R; Stoll, A; Louis, W., E., **Eur Pat. Appl; EP 105,838 (1984)** .-C.A; 1984, 101, 90763g.
19. -Slater, R.A; Howson, W; Swayne, T.G; Taylor, E.M; Reauill, D.R. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 345-351.
20. -Otsubo, K; Saito, T., **Jpn. Kokai Tokkyo Koho** -C.A., 1991, 115, 27724u.
21. -Ajao, J; Bird, C; Chauhan, Y., *Tetrahedron*, 1985, 41(7), 1367-72.
22. -Nigorikawa, K., **Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Jp o2,134,338 (1990)** .-C.A., 1990, 113, 181542y.
23. -Lundmark, H; Knott, D; Sjoeber. K; Akermark, B., **Belg. Patent, 885,030 (1980)** .-C.A., 1981, 95, 115027t.
24. -Baron, M; Chignac, M; Grain, C; Pigerol, C., **Fr. Demande Patent. Fr 2,487,338 (1982)** .-C.A., 1982, 97, 23451q.
25. -Baron, M; Chignac, M; Grain, C; Pigerol, C., **Fr. Demande Patente, Fr 2,487,337 (1982)** .-C.A., 1982, 97, 23452r.
26. -Baron, M; Chignac, M; Grain, C; Pigerol, C., **Fr. Demande Patent. FR 2,487,336 (1982)** .-C.A., 1982, 97, 5973g.
27. -Mismos autores de la ref. anterior. **Fr. Demande FR 2,487,339 (1982)** .-C.A., 1982, 97, 5974h.
28. -Hallberg, A; Westfelt, L; Anderson, C., *Synthesis Commun.* 1985, 15(13), 1131-1136.
29. -Tokar, G; Krasznai, I., **Hung. Teljes Patent. Hu 35,233 (1985)** .-C.A., 1986, 104, 168108f.
30. -Ji, Y; Huang, Z; Chen, H; Guo, Y; Zhang, G; Liu, Z; Mao, D., **Faming Zhuanli Shenqing Gongkal Shuomingshu Patent . CN 85,102,267 (1985)** .-C.A., 1986, 107, 115352m.
31. -Rutkowska-Olma, E; Sazala, W; Kulawinek, J., *Biul. Inf. Barwniki Srodki Pomocnicze*, 1988, 32 (2), 55-61.-C.A., 1989, 111, 57149v.
32. -Katayama, T; Takita, S; Umeno, M., **Jpn. Koka Tokkyo Koho. JP 02,256,637 (1990)** .-C.A., 1991, 114, 184986c.

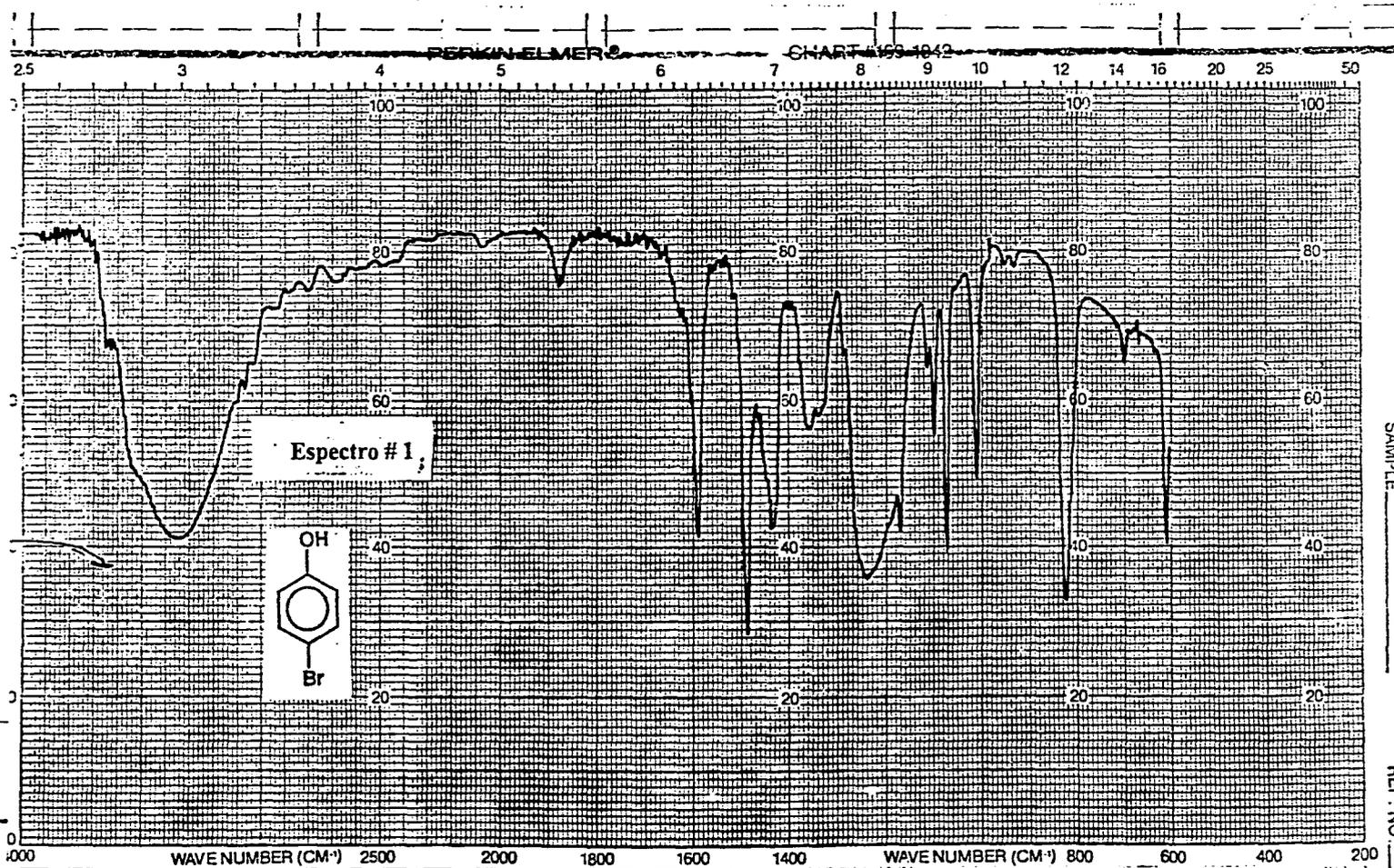
33. -Gurjar, M; Joshi, S; Sastry, B; Rao, A., *Synth. Commun.*, 1990, 20(22), 3489-3496.
34. -Smith, Brad; Mueller, W; Strutz, H., *Eur. Pat. Appl. EP 449,602 (1990)*. -C. A., 1991, 115, 255804a.
35. -*Organic Synthesis*, Coll. Vol., 4, 1943, pp. 748-752.
36. -Meskens, F.A.J., *Synthesis*, 1981, pp. 501-522.
37. -Iqbal, J; Rajeev, R.S; Kiran, B.G; Khan, A., *Synthetic Communications*, 1989, 19, 901-906..
38. --Vogel's, **TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY**, 4a Edition, Ed. Longman; USA (1978), pp. 748-749.
39. --Mckillop, A; Fiaud, J.C; Hug, R.P., *Tetrahedron*, 1974, 30, 1379-1382.
40. -Fieser and Fieser, " **REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS** ", vol 1, pp. 1180-1181. John Wiley and Sons, N.Y. 1967.
41. --*Organic Synthesis*, Coll. Vol.,2, 1943, pp. 47.
42. -Greene, T.W., " **PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS** ", 2nd. Ed., John Wiley & Sons, New York 1991, pp. 1931.
43. --Feutrill, G.I; Mirrington, R.N., *Tetrahedron Letters*, 1970, 16, 1327-1328.
- 44.- Fieser and Fieser, " **REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS** ", VOL. 1, PP. 132-1133.

7.- ESPECTROS.

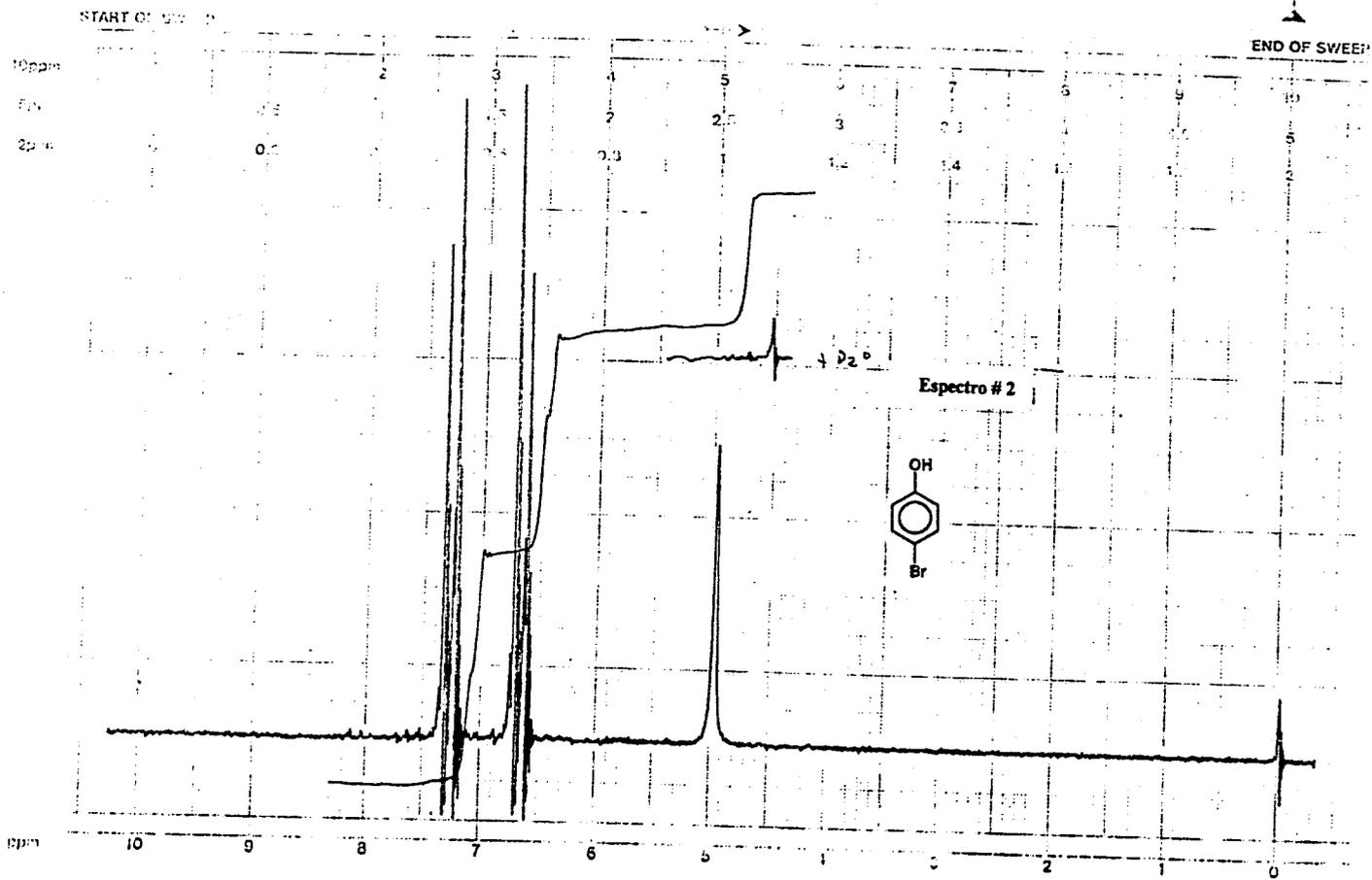
TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

FALLA DE IDENTIFICAZIONE



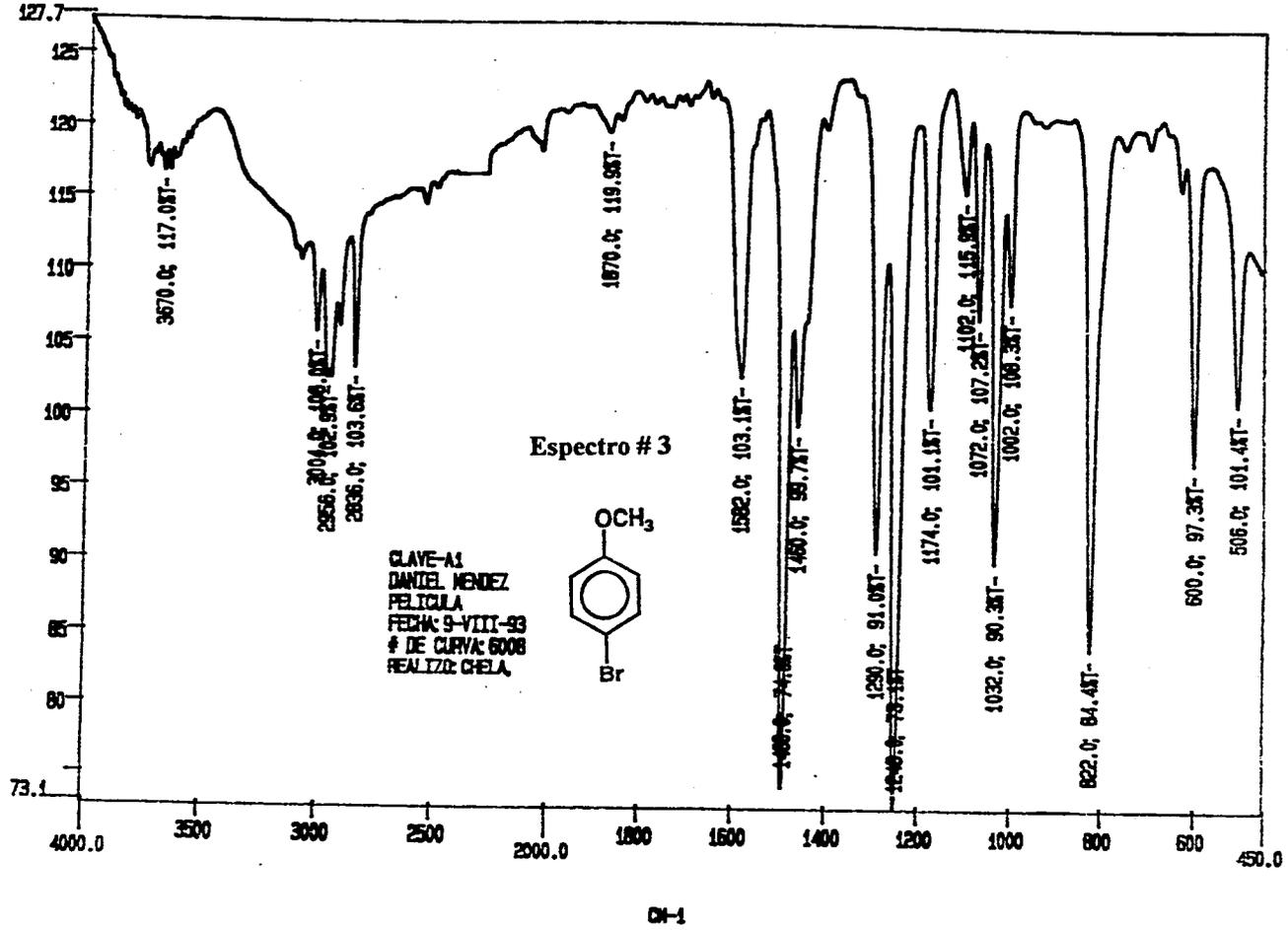
FALLA DE ORIGEN



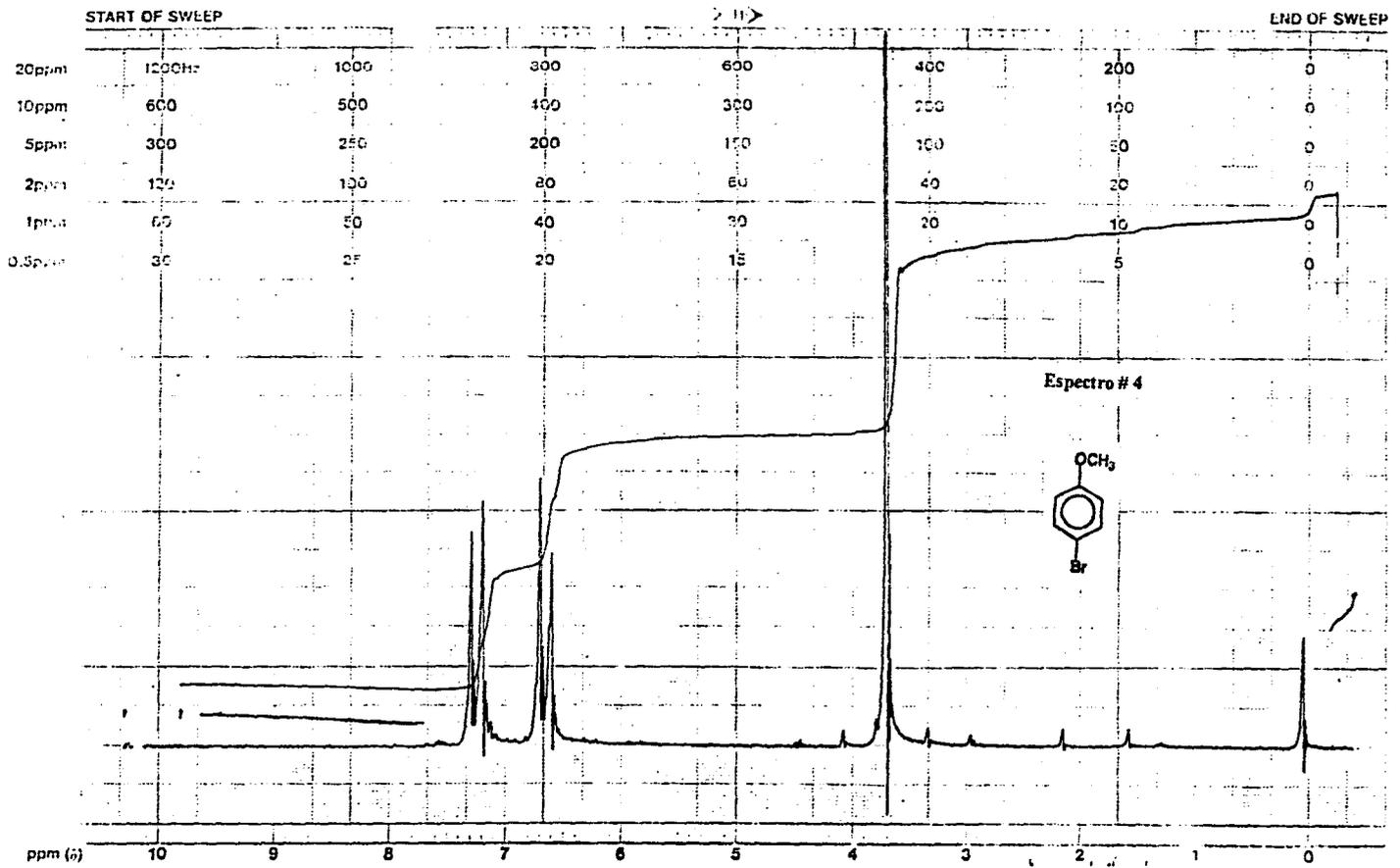
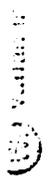
EM360/990 NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN

27

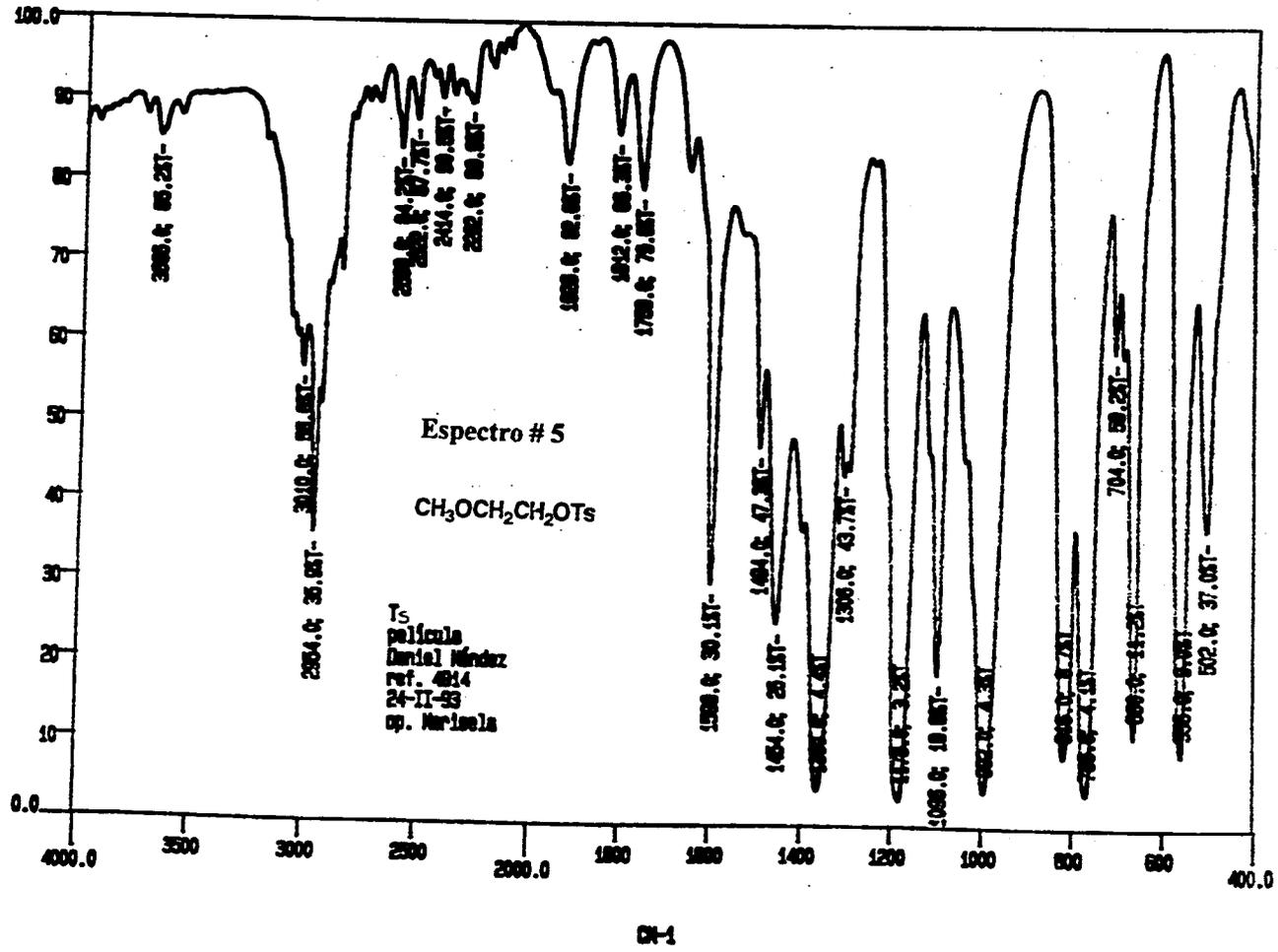


FALLA DE ORIGEN

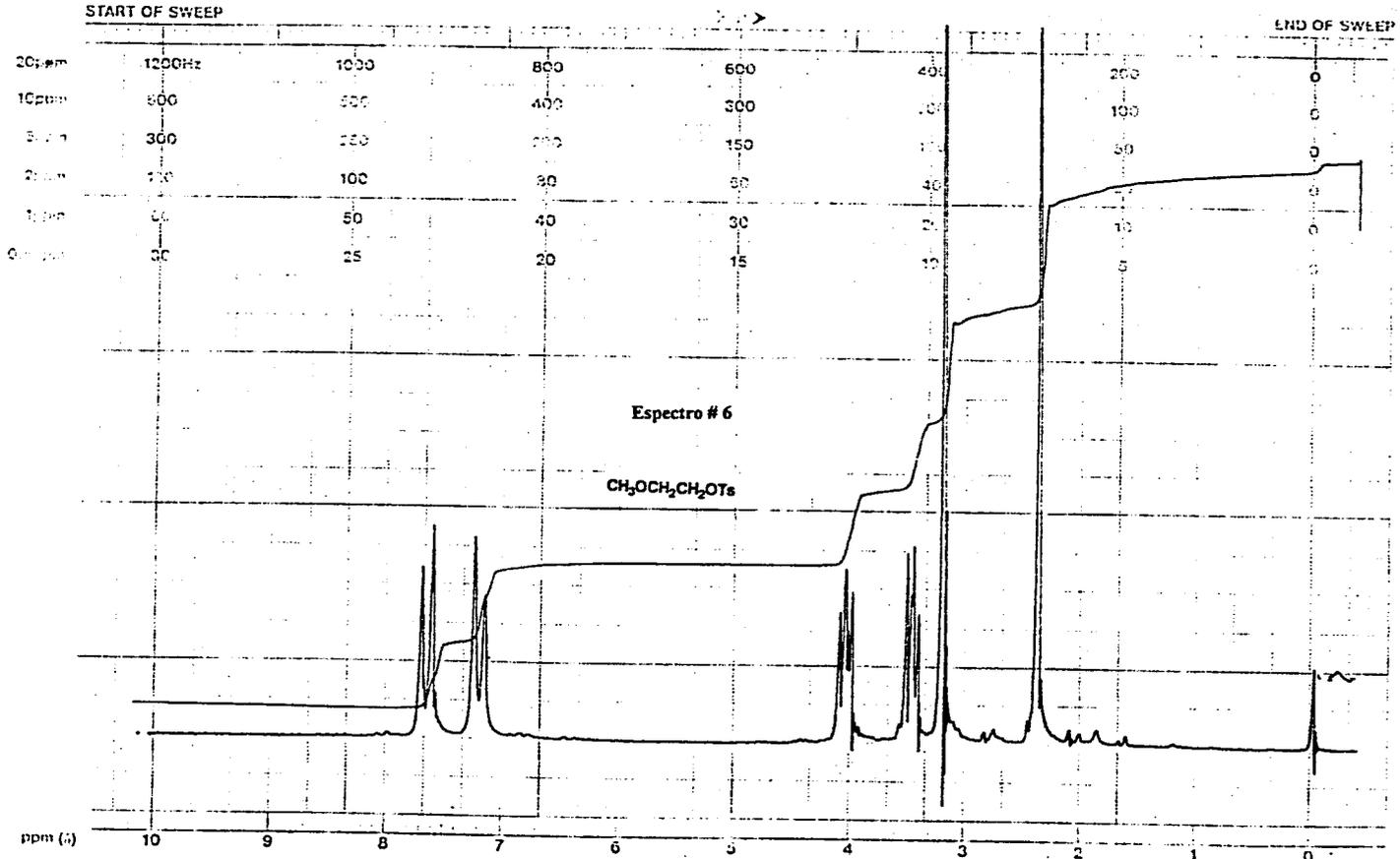


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN



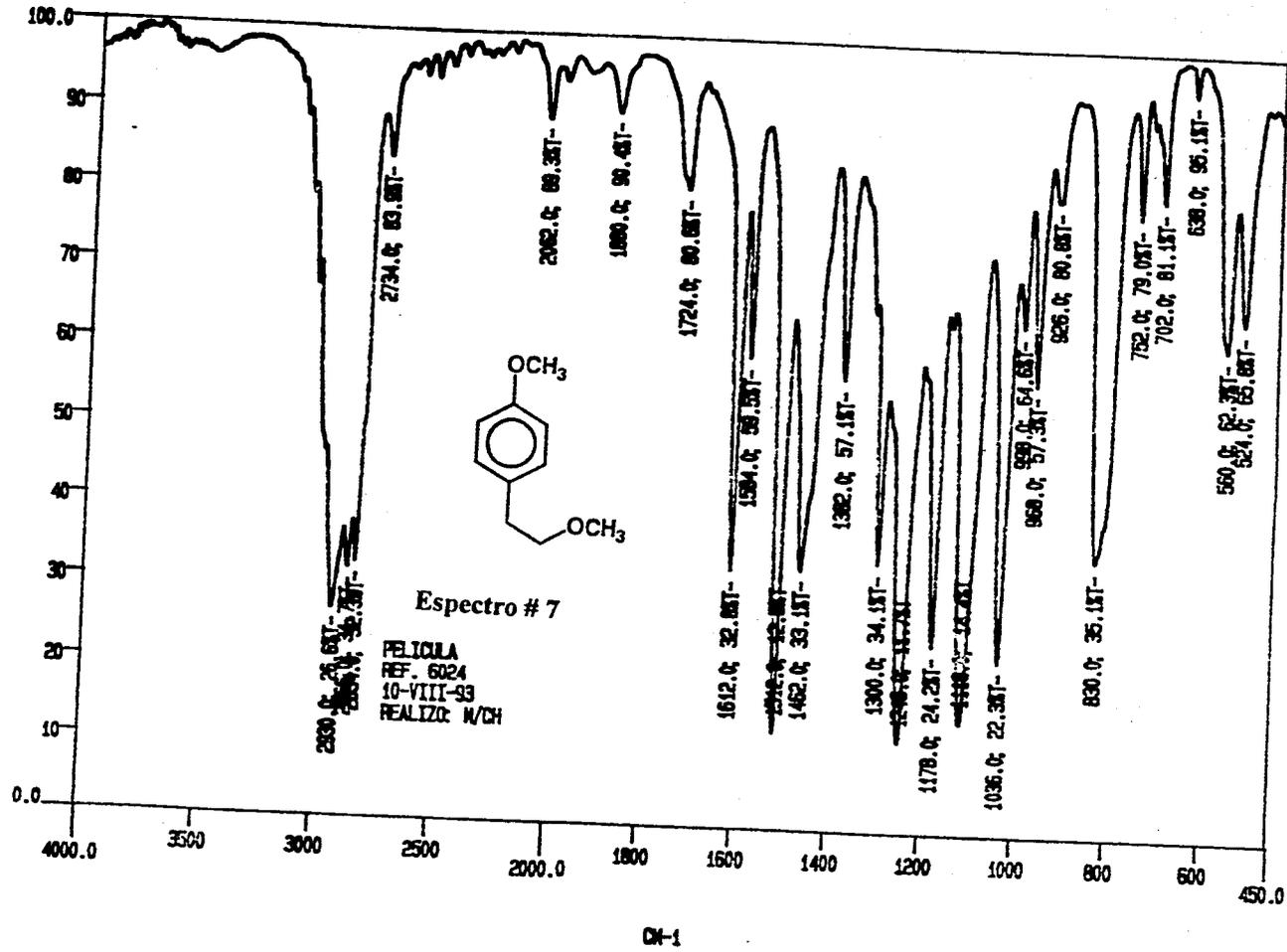
FALLA DE ORIGEN



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN

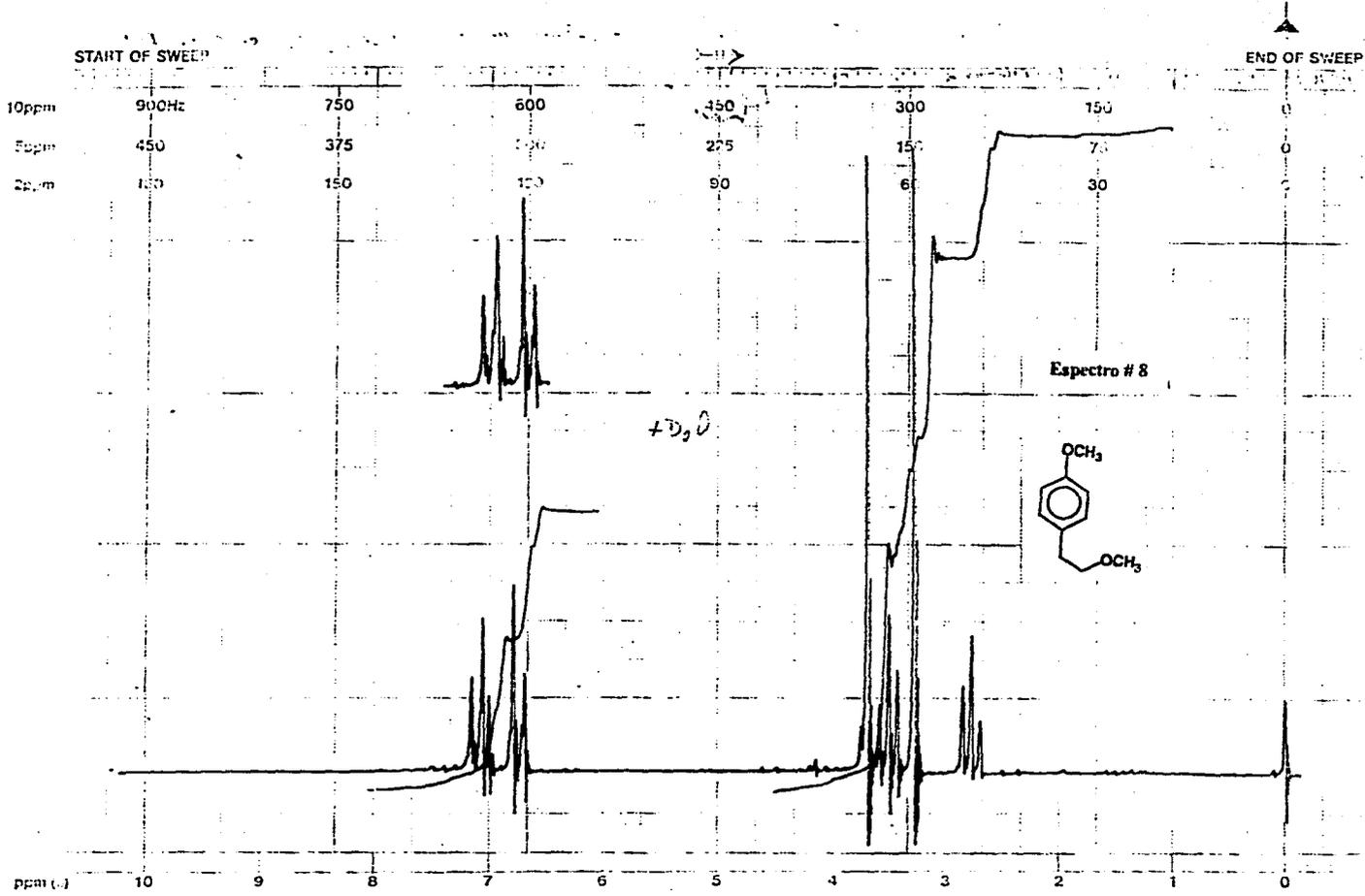
2



CF-1

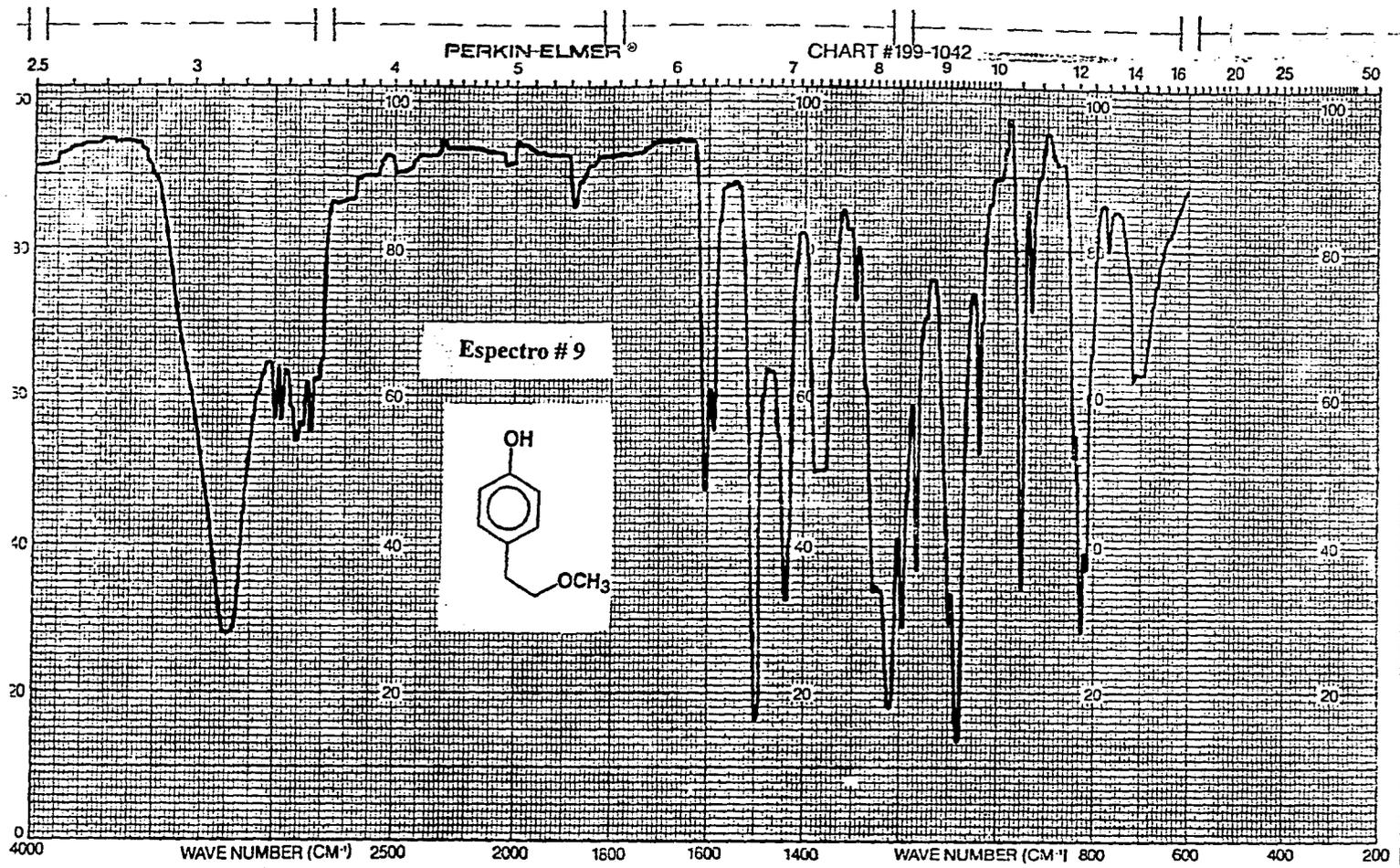
FALLA DE ORIGEN

LABORATORIO DE QUÍMICA ANALÍTICA

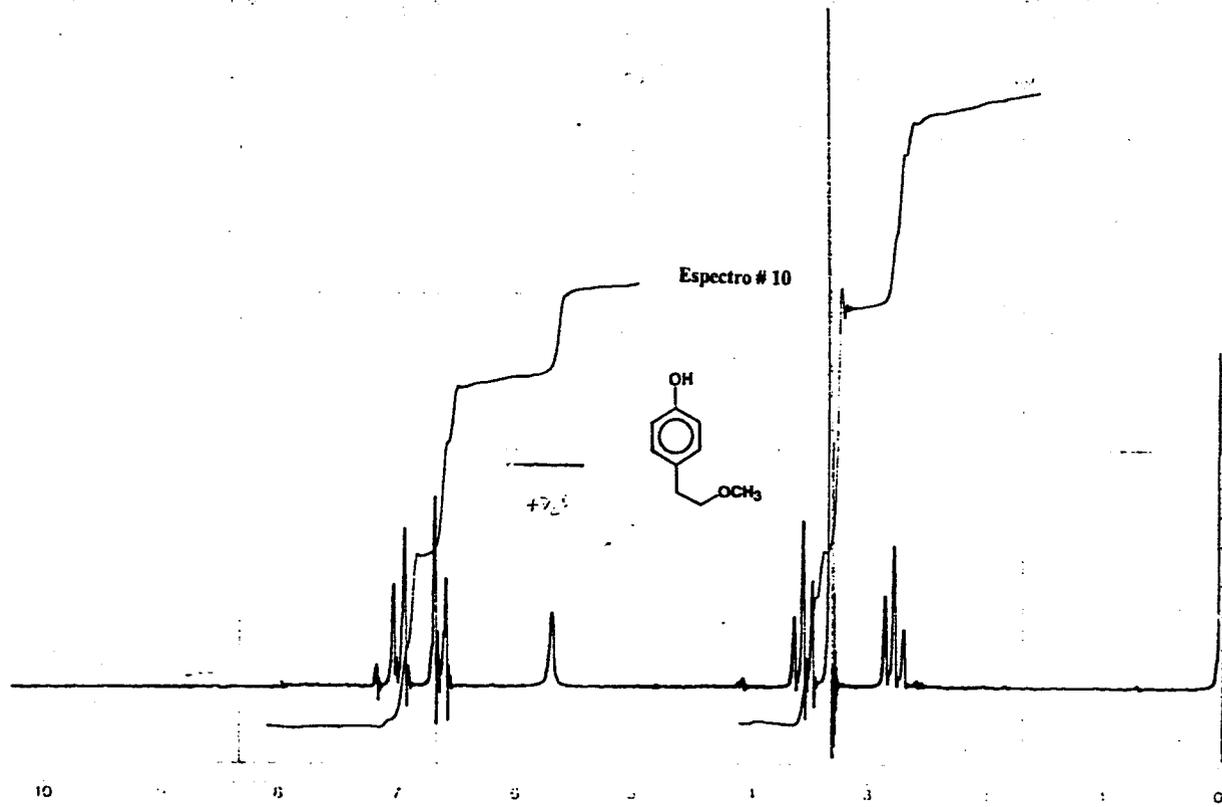


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

FALLA DE ORIGEN



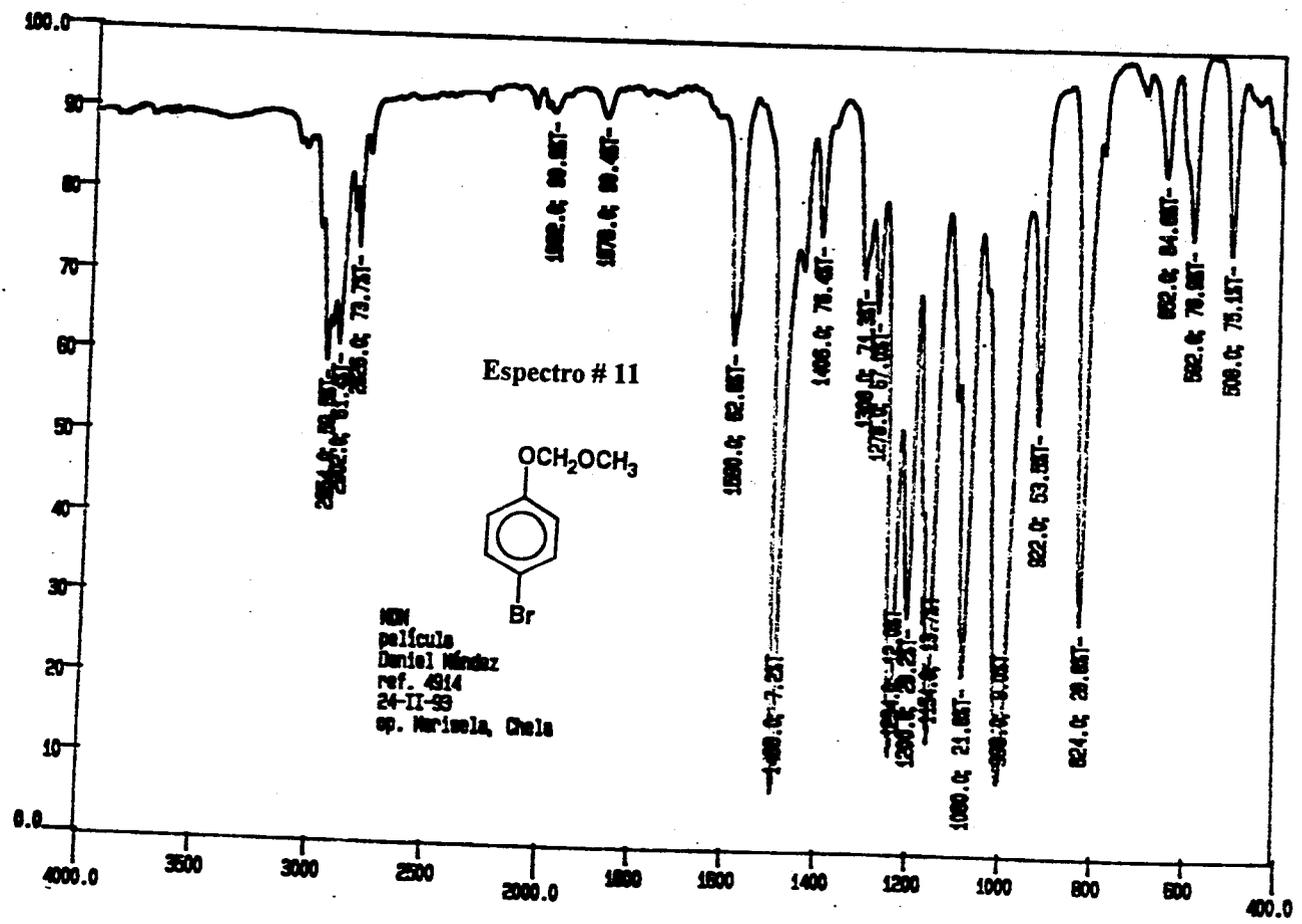
FALLA DE ORIGEN



EMI-080 SO NITE 11 03 5000000000000000

FALLA DE ORIGEN

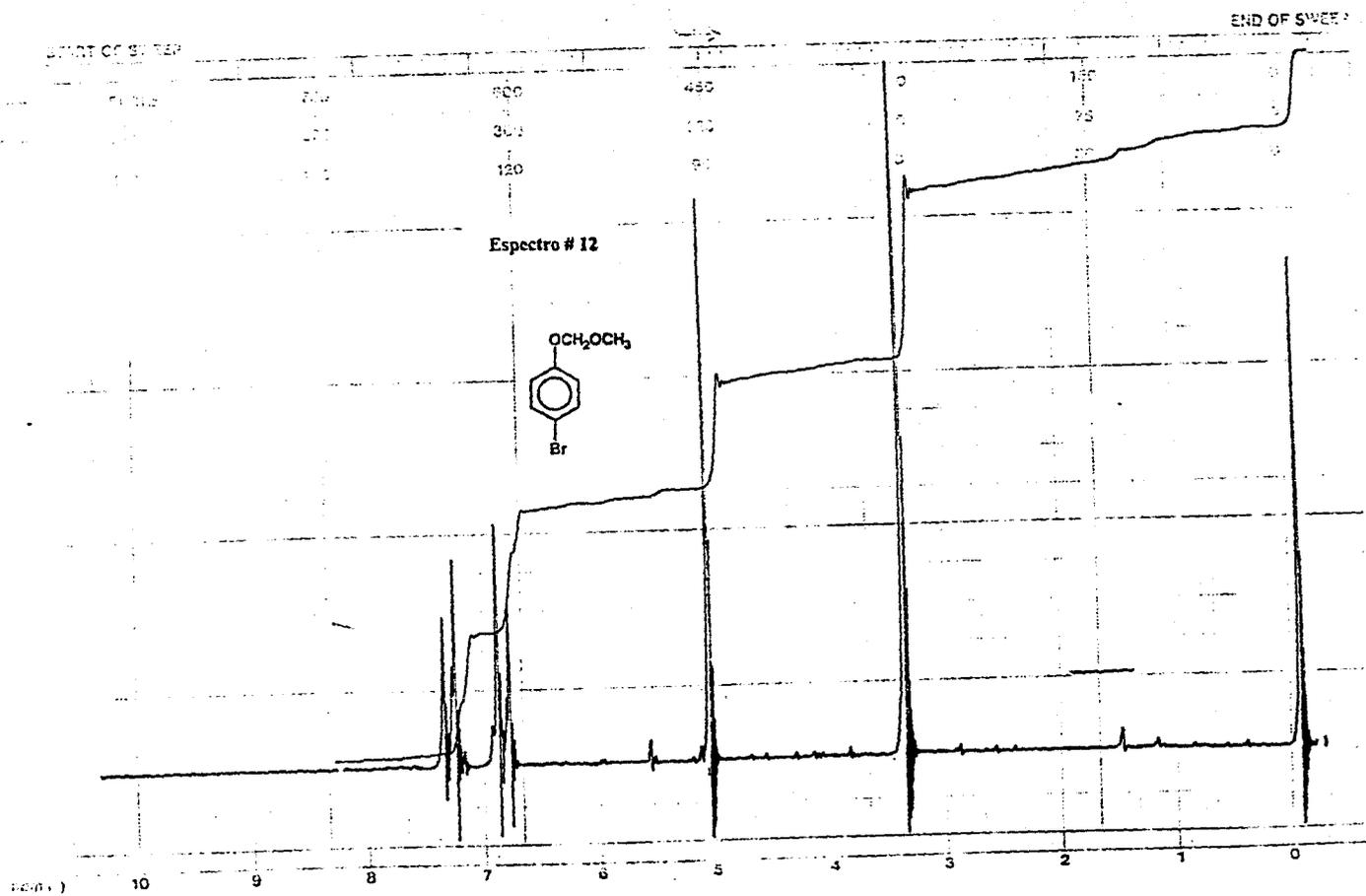
11



CF-1

FALLA DE ORIGEN

WVARTAR INC. (W)



EM-550 50 MHz NMR SPECTROMETER