

44
2el.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"Síntesis del Acido 2-(6-metoxi
2-naftil) Propanoico: Naproxén,
por Métodos de Catálisis
Homogénea"

T E S I S
Que para obtener el título de
INGENIERO QUIMICO
p r e s e n t a
MAURICIO DIAZ GUERRERO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

1997



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:

Presidente Prof. Cabrera Ortiz Armando

Vocal Prof. Díaz Torres Eduardo

Secretario Prof. Rosas Espinosa Noé

1er Suplente Prof. Alvarez Toledano Cecilio

2do Suplente Prof. Torrens Miquel Hugo

Laboratorio 1-5 del Instituto de Química

Asesor: Rosas Espinosa Noé

Sustentante: Díaz Guerrero Mauricio



A Dios

A mi papá y mamá

A Lalo y Luis

A todos los demás

**SÍNTESIS DEL ÁCIDO 2-(6-METOXI 2-NAFTIL)
PROPANÓICO: *NAPROXÉN*, POR MÉTODOS DE
CATÁLISIS HOMOGÉNEA**

Índice

1. Introducción	1
1.1 Parte Teórica	3
1.2 Aplicación de la Catálisis Homogénea en Procesos Industriales	8
1.3 Antecedentes en la Síntesis del Naproxén	10
2. Parte Experimental	12
2.1 Síntesis de 2-metoxi 6-bromonaftaleno	12
2.2 Síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno	14
2.3 Carbonilación catalítica del 2-etinil 6-metoxinaftaleno	17
2.4 Hidrogenación Catalítica del ácido 2-(6-metoxi 2-naftil) isopropenóico	21
3. Conclusiones	23
4. Apéndice	24
5. Referencias	25

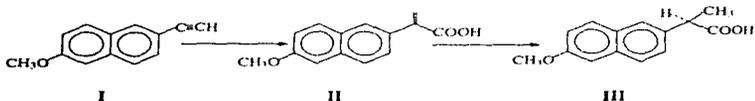
Introducción

En los últimos diez años, un gran número de nuevos procesos catalíticos han sido implementados a la ingeniería química con la finalidad de producir nuevos productos de interés farmacológico¹ o bien de petroquímico secundario². La innovación de estos nuevos procesos tecnológicos son necesarios y se deben de aplicar sin dañar el ecosistema actual, ya que por un lado, la obtención de compuestos con cierta actividad farmacológica, se realiza por la extracción de diversos tipos de instalaciones industriales existentes y como es bien conocido estas han disminuido por el consabido desgaste ecológico que ha sufrido el planeta tierra, lo que obliga a reflexionar que en pocos años la obtención de estos productos se vera disminuida o tal vez nulficada. Por otro lado en la producción de petroquímicos secundarios (muy importantes en el consumo de la sociedad actual) se realiza en plantas químicas en donde la emisión de gases tóxicos y el consumo de diversos tipos de energéticos producen una gran contaminación.

Por lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo de investigación se propone la síntesis de naproxén, el cual es un compuesto muy utilizado a nivel mundial como un potente agente antiinflamatorio no esterooidal, utilizando técnicas de catálisis homogénea. Los procesos catalíticos aquí propuestos se llevan a cabo en condiciones suaves de presión y temperatura, por lo que no habría un consumo grande de energía ni producción de contaminantes.

Las reacciones se llevan a cabo vía carbonilación catalítica del 2-etinil-6-metoxinaftaleno **I** con octacarbonilo de dicobalto, para obtener el ácido 2-(6-metoxi 2-naftil) isopropenóico **II**. Posteriormente por hidrogenación catalítica estereoselectiva de **II** usando complejos de rodio se obtiene el ácido 2-(6-metoxi 2-naftil) propanóico **III** (Naproxén). Las reacciones de carbonilación e hidrogenación se describen en el esquema A.

Esquema A



A pesar que de que el objetivo de este trabajo de investigación, esta enfocada a las reacciones de carbonilación e hidrogenación catalítica, se describe también la síntesis del compuesto **I** (2-etinil-6-metoxi naftaleno), ya que es un intermediario importante en la preparación de diversos compuestos de posible actividad farmacológica³. La síntesis de **I** se efectuó por etinilización catalítica del 2-metoxi 6-bromo-naftaleno con complejos de paladio como se describe en la parte experimental.

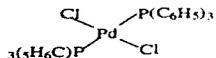
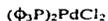
PARTE TEORICA

Conceptos Básicos de Catálisis Homogénea⁴

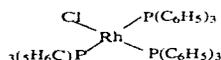
La catálisis homogénea conocida también como catálisis por coordinación, es un proceso que está siendo aplicado ampliamente en la industria, el catalizador utilizado es casi siempre un compuesto organometálico o de coordinación. Ahora bien, para comprender los diversos tipos de procesos catalíticos que se llevan a cabo en la industria es necesario conocer el papel que juega la entidad catalítica.

Naturaleza del Catalizador

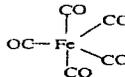
Un compuesto organometálico o de coordinación, está formado por un metal de transición y unidos a él, por coordinación moléculas orgánicas pequeñas (CO, H₂O, PΦ₃, H₂, N₂, etc.) los cuales son conocidos como ligantes. El número de ligantes unidos al metal se conoce como número de coordinación. El número de coordinación en los metales de transición más utilizados en catalisis varía de 4 a 6. A continuación se describen algunos ejemplos de compuestos organometálicos.



Diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II)



Clorotris(trifenilfosfina) de rodio (I)



Pentacarbonilo de hierro (0)

Mecanismos de reacción en Catálisis Homógena⁵

Con la finalidad de conocer, de una forma detallada los mecanismos de reacción que ocurren en las reacciones catalíticas, es necesario mencionar algunas propiedades importantes de los compuestos organometálicos utilizados como catalizadores:

- a.- Número de electrones de valencia (NEV) e instauración coordinativa
- b.- Asociación e intercambio de ligantes
- c.- Adiciones oxidativas
- d.- Reacciones de inserción

Numero de electrones de valencia (NEV) e insaturación coordinativa⁶

Se define como número de electrones de valencia (NEV) del complejo como la suma de electrones del metal (d^n) en un estado de oxidación particular, mas los apartados por los ligantes. Estos formalismos, que no siempre corresponden a la realidad física son de mucha utilidad en la clasificación y sistematización en los compuestos organometálicos de los metales de transición y sus reacciones en catálisis. Asimismo, se ha encontrado que los complejos diamagnéticos presentes en catálisis, pueden existir en concentraciones detectables a temperaturas moderadas, solamente si en la capa de valencia del metal contiene 16 ó 18 electrones. Esto quiere decir que en las reacciones químicas, en donde participan compuestos organometálicos, existen reacciones catalíticas que proceden en etapas que a través de intermediarios que incluyen especies químicas intermediarias en donde el compuesto de coordinación contiene 16 ó 18 electrones en su esfera de

coordinación. Estos postulados fueron dados a conocer por C.A.Tolman y conocidos como **regla de los 16 y 18 electrones** y su aplicación en catálisis homogénea es en la actualidad de **mucha utilidad.**

En un complejo de 18 electrones, todos los sitios de coordinación del metal están ocupados. Se dice en este caso que el complejo esta coordinativamente saturado. Ahora bien, como condición indispensable para la activación catalítica de un sustrato, este debe encontrarse ligado al metal de transición por medio de enlaces covalentes o covalentes coordinados. De aquí se deduce una de las propiedades más importantes de los compuestos organometálicos que actúan como catalizadores. Esta propiedad es la que define que el complejo debe tener *sitios* vacantes en su esfera de coordinación para acomodar el o los sustratos en esos *sitios* al momento de que el sustrato es activado. A esta propiedad que tienen los complejos de procurar *sitios* vacantes en la esfera de coordinación a partir de una especie catalítica *coordinativamente saturada* se le conoce como *instauración coordinativa*, (complejo de 16 electrones). Lo anterior puede lograrse mediante una disociación que puede ser térmica o causada por el disolvente usado en la reacción catalítica de uno o mas ligantes de la especie coodinativamente instaurada.

Asociación e intercambio de ligantes ⁷

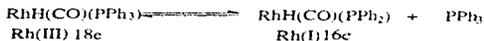
En la asociación o intercambio de ligantes, pueden existir dos mecanismos fundamentales de coordinación de un sustrato a un complejo, dependiendo del grado de insaturación coordinativa del metal.

i) Asociación directa del sustrato⁸

El primer mecanismo está relacionado con la asociación directa del sustrato al catalizador, lo cual puede ocurrir solo en los casos en que el metal en el complejo sea coordinativamente insaturado (NEV=16).

ii) Disociación de un ligante⁹

El segundo mecanismo implica una disociación de un ligante en un complejo de 18 electrones para formar una especie coordinativamente insaturada, capaz de interactuar con el sustrato. Para resaltar la importancia de esta reacción de disociación, se analizará el caso del complejo hidruro carbonil-trisfenilfosfina de rodio (I) $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$. Este complejo es capaz de hidrogenar sustratos insaturados a temperatura ambiente. Aunque el complejo de rodio es coordinativamente saturado, se ha observado experimentalmente que a 25°C en solución de benceno se disocia un ligante de trifenil fosfina para dar un intermediario activo de 16 electrones



iii) Adición Oxidativa¹⁰

En una reacción catalítica, se define como adición oxidativa a la reacción en la cual el aumento en el número de coordinación del metal va acompañado por el aumento en el estado de oxidación del mismo.



La formación de 2 nuevos enlaces σ -covalentes resulta a la vez en un aumento en 2 del número de electrones de valencia; este proceso es de gran importancia en la activación del hidrógeno molecular, proceso que se lleva a cabo tanto en las reacciones de hidrogenación de olefinas como en las reacciones de hidroformilación.



iv) Reacciones de Inserción¹⁰

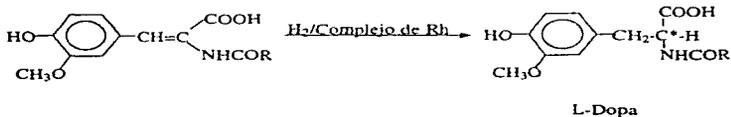
En estas reacciones, el grupo entrante se inserta entre el enlace metal-ligante existente.



Aunque existen varios tipos de inserción en catálisis, tal vez la más importante sea la inserción de monóxido de carbono como se muestra a continuación.



La importancia de estos procesos catalíticos anteriormente mencionados, se hacen evidentes en la reacción de hidrogenación catalítica estereoespecífica de un aminoácido para producir L-Dopa, compuesto de gran importancia en la industria farmacéutica.



Aplicación de la Catálisis Homogénea en Procesos Industriales¹¹

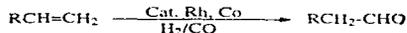
La implementación de los procesos catalíticos en la industria se ha incrementado en las últimas dos décadas y esto ha sido posible gracias al desarrollo y perfeccionamiento tecnológico del proceso y a los grandes avances de la química organometálica y de coordinación.

El análisis acerca del incremento en la capacidad mundial de productos elaborados utilizando estos procesos demuestra que de 800,000 toneladas por año producidas en 1965 hasta 6'200,000 toneladas por año en 1980 alcanzando una capacidad de 256'600,000 tons. por año en 1996 avala lo anteriormente expuesto. A continuación se hace una exposición de los procesos catalíticos homogéneos industriales más significativos.

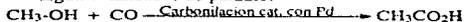
Proceso Wacker¹²: Producción de acetaldehído por oxidación de etileno con PdCl₂/CuCl₂



Proceso "OXO"¹³: Producción de Aldehídos a partir de olefinas y gas de síntesis (CO/H₂) con catalizadores a base de rodio o de cobalto.

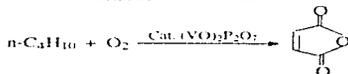


Proceso Monsanto¹⁴: Producción de Ácido Acético por carbonilación de metanol con algún catalizador de paladio.

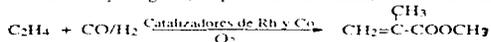


Proceso "LCA"¹⁵: (Leading Concept in Amonia.) Producción de Amoniacó a partir de gas natural y aire.

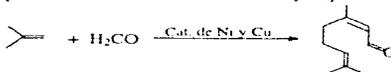
Proceso "ALMA"¹⁶: Producción de Anhídrido Maléico a partir de O₂ y n-Butano utilizando catalizadores de vanadio.



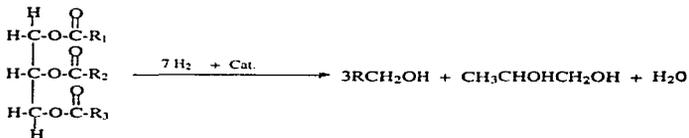
Proceso "MMA"¹⁷: Producción de Metacrilato de Metilo a partir de etileno y gas de síntesis y oxígeno, en presencia de catalizadores de rodio y cobalto.



Proceso "BASF"¹⁸: Producción de Citral, a partir de isobuteno y formaldehído en presencia de catalizadores de cobre y níquel.



Proceso "Henkel"¹⁹: Obtención de Alcoholes C₁₅ y C₁₇ y 1,-propandiol, a partir de grasas y aceites con cromito de cobre.



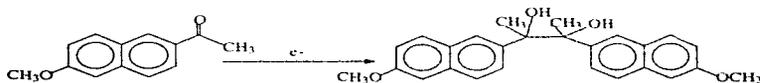
Antecedentes en la Síntesis de Naproxén²⁰

Existen diversas rutas en la síntesis del naproxén, que incluyen métodos tradicionales de síntesis.

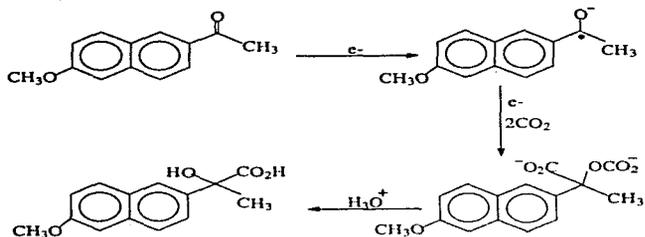
En esta ocasión se mencionaran los que incluyen procesos catalíticos y electroquímicos de importancia industrial como son:

Naproxén, Proceso Monsanto²¹:

El proceso Monsanto incluye dos pasos fundamentales de reacción que son: una reacción de electrocarboxilación seguida de una reacción de hidrogenación asimétrica. El proceso fue dado a conocer por John Wagenknecht²² que consiste en la electrocarboxilación del 2-acetil-6-metoxinaftaleno, en los inicios de esta investigación se observó que se obtenía casi en un 100% un dímero tipo pinacol.



Posteriormente se observó que el % del dímero disminuye en presencia de agentes próticos, y en N,N-dimetilformamida, con elevadas concentraciones de dióxido de carbono produce el hidroxinaproxén, que por tecnología Monsanto se llegan a obtener el naproxén con rendimientos elevados, la reacción se ilustra en el esquema siguiente.



Síntesis Asimétrica de Naproxén, método Wan-Davis²¹

El método involucra una nueva reacción de hidrogenación catalítica conocida como proceso SPA (Supported aqueous phase)* que consiste en la inmovilización de un catalizador homogéneo soluble en agua [Ru(BINAP-4SO₃Na)(benceno)Cl]Cl* y que interacciona con un soporte de una manera covalente. La mecánica de interacción permite aprovechar las ventajas que ofrecen los catalizadores heterogéneos con los homogéneos.

La obtención del naproxén se realiza por hidrogenación asimétrica del ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) acrílico, el rendimiento del proceso es del 96% de exceso enantiomérico.



PARTE EXPERIMENTAL

En la síntesis del naproxén se proponen cuatro etapas sintéticas de reacciones a saber:

- 1.- Síntesis 2-metoxi 6-bromo-naftaleno
- 2.- Síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno
- 3.- Carbonilación 2-etinil 6-metoxinaftaleno
- 4.- Hidrogenación catalítica de ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) isopropanoico

1.- Síntesis de 2-metoxi 6-bromo-naftaleno

A pesar de que este producto se puede adquirir comercialmente, en este trabajo de investigación se decidió obtenerlo partir de β -naftol, por métodos de síntesis tradicional como se describen continuación.

Purificación de β -naftol

La purificación del β naftol esta basada en las propiedades particulares de dicho compuesto como es la gran solubilidad en etanol combinada con la poca solubilidad en agua, la purificación de β naftol también puede llevarse al cabo por sublimación.

- Preparación de β -naftóxido de sodio

Manteniendo agitación constante se adicionan 10 gramos de β -Naftol a una solución equimolecular de metanol y metanoato de sodio (3.8 gramos), la reacción se lleva cabo a

temperatura ambiente. El metóxido de sodio siendo una base fuerte sustituye fácilmente al hidrogeno del alcohol para producir la sal sódica del β -naftol (A). El producto puro se obtiene en un 100% de rendimiento después de eliminar el disolvente utilizado en la reacción.

Preparación de β -metoxinaftaleno

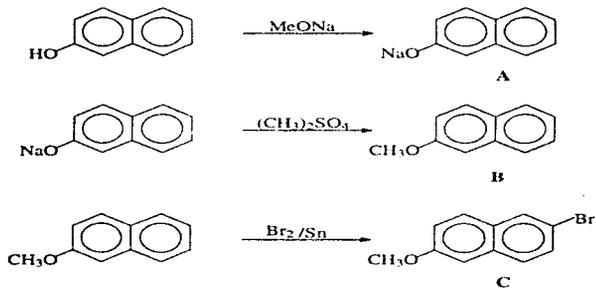
Se coloca naftóxido de sodio, (8.3 gramos), en solución metanólica y se le adiciona lentamente una solución de sulfato de dimetilo (7.10 gramos). La mezcla es calentada a reflujo en metanol durante 6 horas. Después de enfriar la solución se elimina el exceso de disolvente, el β -metoxinaftaleno (B) se extrae con éter y el producto se recrystaliza de etanol obteniéndose puro con un rendimiento del 80%.

Síntesis de 2-metoxi 6-bromo naftaleno

En un matraz de dos bocas, equipado con un embudo de adición y un refrigerante de agua para reflujo, se colocan β -metoxinaftaleno (15.8 gramos) en 50 ml de ácido acético glacial con agitación constante, por el embudo de adición se introduce bromo (16.2 gramos) disueltos en ácido acético (20 ml). La adición de bromo se hace lentamente (gota a gota) hasta que la adición es completa, la mezcla de reacción es enfriada y se adiciona 50 ml de agua, se quita el embudo de adición, y se agrega estaño (10 gramos), se calienta a ebullición del agua hasta que el estaño es disuelto. La mezcla de reacción se calienta por 3 horas, después de ese lapso, la mezcla de reacción se enfría a 20°C, se filtra para eliminar el exceso de estaño, al filtrado es mezclado con 50 ml de agua fría y agitado vigorosamente

durante 30 minutos. El 2-metoxi 6-bromo naftaleno (C) es obtenido por precipitación en el medio acuoso, después de filtrar y lavar con agua fría el producto crudo es secado a 110°C, con un rendimiento del 86%.

Esquema de la Síntesis de 2-metoxi 6-bromo naftaleno



2.- Síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno

La síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno, va vía la preparación del 4(6 metoxi 2 -naftil) 2-metil 3-butin 2-ol, que a su vez se obtiene por etinilización de 2-metoxi 6-bromo naftaleno catalizada por el complejo de paladio del tipo diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) $\text{PdCl}_2(\text{TFF})_2$. Básicamente es una reacción de sustitución del bromo por el 2-metil 3-butin 2-ol, las reacciones se describen a continuación

Preparación de 4(6-metoxi 2 -naftil) 2-metil 3-butin 2-ol

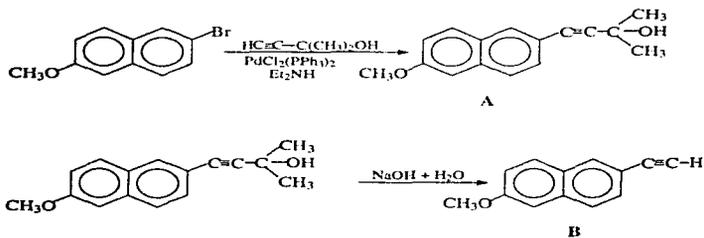
En un matraz de 100 ml, se colocan 2-metoxi 6-bromo naftaleno (7.2 gramos), cloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (0.20 gramos) y (0.058 gramos) de ioduro de cobre(I). En atmósfera de nitrógeno se adiciona 2-metil 3-butin 2-ol (4.5 gramos) junto con 60 ml de dietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas, después de ese lapso, se filtra en atmósfera de nitrógeno, el residuo se redissuelve en éter anhidro, posteriormente la solución etérea, se lava varias veces con una solución saturada de cloruro de sodio, después 3 veces con una solución al 10% de ácido cítrico y finalmente con agua, la parte etérea se separa y se seca con sulfato de magnesio. Se elimina el éter y la parte sólida se recrystaliza de acetato de etilo/hexano. Se obtiene el 4(6 metoxi 2 -naftil) 2-metil 3-butin 2-ol (A), con un rendimiento del 75%.

Síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno

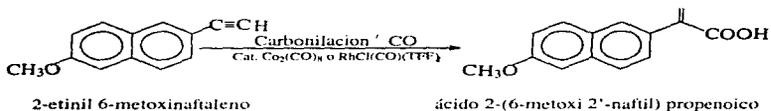
Una mezcla 4(6-metoxi 2 -naftil) 2-metil 3-butin 2-ol (2.5 gramos), hidróxido de sodio (0.7 gramos), se calientan a reflujo en tolueno (125 ml) durante 15 horas, después de ese lapso, la mezcla de reacción se diluye con éter, y es lavada posteriormente con una solución saturada de cloruro de sodio (125 ml), y después con una solución al 10% de ácido cítrico, se elimina un poco de disolvente, el residuo restante se purifica por recrystalización de acetato de etilo/hexano, obteniéndose el 2-etinil 6-metoxinaftaleno (B), con un rendimiento del 80%. El análisis del producto se hizo por espectroscopia en el infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). Los desplazamientos químicos están dados en

(δ) ppm 3.07(s,1H), 3.89(s,3H), 7.07(s,1H), 7.10-7.78(m,4H), 7.91(s,1H). Los espectros en el IR fueron determinados en pastilla de bromuro de potasio 3280, 2110, 1627, 1600, 1500, 1485, 1390, 1270, 1230, 1170, 1030, 903, 857, 818, 480 cm^{-1} . Espectrometría de masas: m/z 183 ($M^+ + 1, 15$), 182 ($M^+, 100$), 167 (14), 140 (10), 139 (79).

Esquema de la Síntesis de 2-etinil 6-metoxinaftaleno



3.- Carbonilación catalítica del 2-etinil 6-metoxinaftaleno



La reacción de carbonilación catalítica de sustratos insaturados es un método muy utilizado a nivel de laboratorio e industrial para la producción de aldehídos, alcoholes y ácidos, que se obtienen por adición de monóxido de carbono (CO) a dobles y triples ligaduras C-C, en presencia de un compuesto organometálico que actúa como catalizador.

A pesar de que los catalizadores preferidos en plantas industriales han sido los basados en carbonilos de cobalto, en este trabajo de investigación se describe la carbonilación del 2-etinil 6-metoxinaftaleno utilizando diversos tipos de catalizadores como son el clorocarbonilbis-(difenilfosfina)de rodio(I) $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TFF})_2$ y el octacarbonilo de dicobalto $(\text{Co})_2(\text{CO})_8$. La técnica catalítica utilizada en esta reacción fue la misma para los 2 catalizadores. A continuación se describe de manera general la forma de preparar el catalizador y posteriormente se describe la reacción de carbonilación, para esto se toma como modelo el octacarbonilo de dicobalto $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Para llevar a cabo la carbonilación es necesario hacer una previa preparación del catalizador.

Preparación del Sistema Catalítico

La preparación del catalizador implica varios pasos que son:

a.- Purificación del disolvente Tetrahidrofurano (THF)

El disolvente se hace pasar dos veces por una columna de sílice, posteriormente se pone a reflujo con NaOH o KOH durante tres días, se destila y se coloca a reflujo con sodio metálico, después de 72 horas se adiciona benzofenona y cuando el THF esta completamente libre de agua, la solución adquiere un color azul intenso.

b.- Desgasificación del agua

Se coloca en un tubo de Schlenk la cantidad de agua a utilizar, en ambiente de nitrógeno y con agitación continua se mantiene al alto vacío durante una hora. Esto se hace con el objeto de eliminar el oxígeno disuelto en agua.

c.-Transferencia de la Solución de Catalisis

En un tubo de Schlenk previamente pesado y en atmósfera inerte se introduce el catalizador junto con el agua y el disolvente evitando el contacto con el aire.

A continuación se describe un experimento típico de la reacción de carbonilación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$: El catalizador, octacarbonilo de dicobalto (55 mg) se introduce junto con 30 ml de THF y 2 ml de agua desgasificada por medio de una jeringa especialmente diseñada para evitar el contacto con el aire, todo esto se lleva a cabo en una línea de vacío en un tubo de Schlenk en atmósfera de nitrógeno durante una hora (ver figura 1).

El catalizador se introduce junto con el 2-etinil 6-metoxinaftaleno disuelto en disolvente (THF), por medio de una jeringa, a un reactor Parr de alta presión con una capacidad de 300 ml (ver figura 2), equipado con agitación mecánica y controlador automático de temperatura. Después de purgar 2 o 3 veces con CO, el reactor se lleva a una presión de 300 psi (libras por pulgada cuadrada, 20.4 atmosferas de presión) con monóxido de carbono a temperatura ambiente primero y después se aumenta la temperatura a 70°C, posteriormente a 90, 140 y finalmente a 160°C.

Las mezclas de reacción fueron analizadas en un cromatografo de gases Hewlett Packard 5890 equipado con detector de ionización y columna HP 225(10m X 0.530mm) usando N₂ como gas acarreador a una velocidad de flujo de 2ml/min. El análisis del producto se hizo por espectroscopia en el infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). Los desplazamientos químicos estan dados en (δ) ppm 3.91(s,3H), 6.01(d,J=1.3Hz,1H), 6.41(d, J=1.3Hz, 1H), 7.05-7.86 (m,6H). Los espectros en el IR fueron determinados en pastilla de bromuro de potasio 3200-2200 (br), 1710, 1682, 1601, 1422, 1288, 1260, 1232, 1200, 1162, 1028, 901, 854, 814 cm⁻¹. Espectrometria de masas: m/z 229 (M⁺+1,32), 288 (M⁺,100), 185(33), 184(16), 183(64), 168(14), 152(11), 140(28), 139(41), 129(10), 115(10), 114(10), 63(13). Los resultados de la carbonilación estan dados en la tabla I y II.

Tabla I

Carbonilación de 2-etinil-6-metoxi naftaleno utilizando como catalizador el $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TFF})$

Temperatura °C	Rendimiento % en un tiempo de Reaccion 1 y 2 h respectivamente
25	17/26
70	21/32
90	33/40
140	29/31
160	23/22

Tabla II

Carbonilación de 2-etinil-6-metoxi naftaleno utilizando como catalizador el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

Temperatura °C	Rendimiento % en un tiempo de Reaccion 1 y 2 h respectivamente
25	19/36
70	28/41
90	39/58
140	23/32
160	10/16

4.- Hidrogenación Catalítica del ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) isopropenoico



La hidrogenación catalítica es una reacción entre sustratos insaturados (alquenos y alquinos), para producir alcanos. Los pasos a seguir en la reacción de hidrogenación por catálisis homogénea son:

- 1.- Formación de una especie coordinativamente insaturada por disociación de uno de los ligantes
- 2.- Adición oxidativa del hidrogeno molecular a un complejo de Rh(I) para formar un di-hidruro complejo de rodio(III).
- 3.- Coordinación de la olefina
- 4.- Transferencia de hidrogeno para formar intermediarios del tipo metal-alquilo
- 5.- Eliminación reductiva del producto hidrogenado, lo cual regenera el catalizador.

A continuación se describe un experimento de la reacción de hidrogenación utilizando el clorotris(trifenilfosfina) de rodio (I), $RhCl(TPF)_3$:

El catalizador, (9.5 mg) disuelto en 50 ml de benceno se introduce junto ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) isopropenoico en 50 ml de benceno a un reactor Parr de alta presión (ver

figura 2) equipado con agitación mecánica y controlador automático de temperatura, después de cerrarlo herméticamente fue purgado 3 veces con H₂, el reactor se lleva a una presión de 200 psi (libras por pulgada cuadrada). Los estudios de hidrogenación se llevaron a cabo a presiones de 200 a 400 psi, los análisis del producto de hidrogenación se realizaron por cromatografía de gases y la identificación del naproxén obtenido se hizo por espectroscopía IR, RMN y Espectrometría de Masas. Los espectros del producto final están dados en el apéndice I y los resultados están dados en la tabla III.

Tabla III

Hidrogenación del ácido 2-(6-metoxi 2-naftil) isopropenoico a 200 y 400 psi.

Temperatura	Presión de H ₂	Rendimiento Naproxén en %
25	200	15
25	400	18
50	200	17
50	400	20
75	200	23
75	400	22
90	200	25
90	400	28

CONCLUSIONES

Se da a conocer una nueva ruta sintética para obtener el 2-etil 6-metoxinaftaleno.

Se propone la síntesis de Naproxén con catalizadores organometalicos menos sofisticados que los propuestos en la literatura quimica.

A pesar del rendimiento final en la hidrogenacion catalitica del ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) isopropenoico no es satisfactoria, el trabajo presentado en esta tesis, será punto de partida para investigaciones posteriores, con probable aplicación industrial.

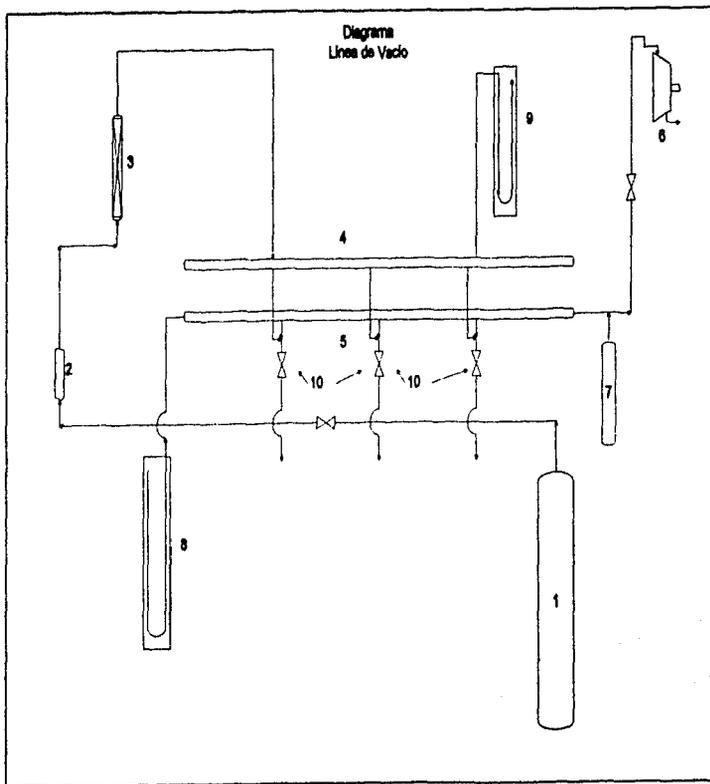
- En la reaccion de hidrogenación del ácido 2-(6-metoxi 2'-naftil) isopropenoico, se obtiene una mezcla R/S y no el exceso enantiomérico S-Naproxen, debido a que se utilizó como catalizador el clorotris(trifenilfosfina) de rodio (I): $\text{RhCl}(\text{TFF})_3$ que no es un complejo quiral. En investigaciones posteriores se pretende (ademas de optimizar el proceso variando algunos parametros de la reacción), utilizar catalizadores quirales con el fin de obtener el S-Naproxen.

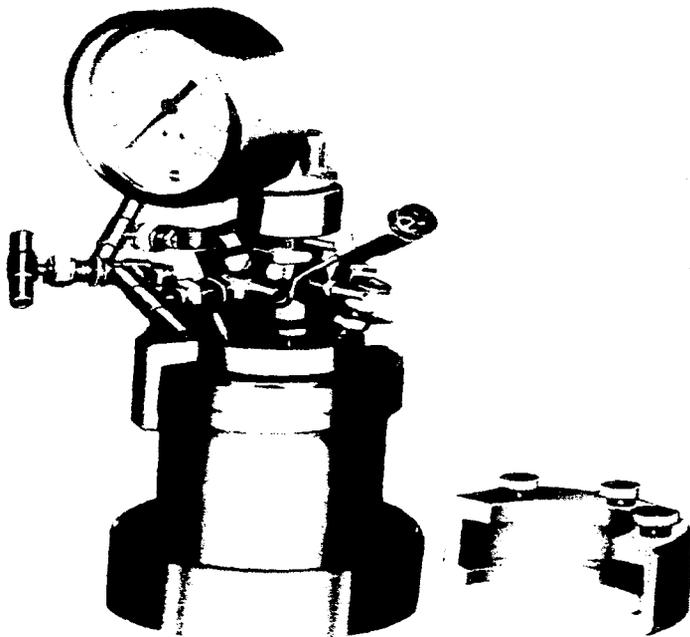
APÉNDICE

Descripción de la línea de vacío.

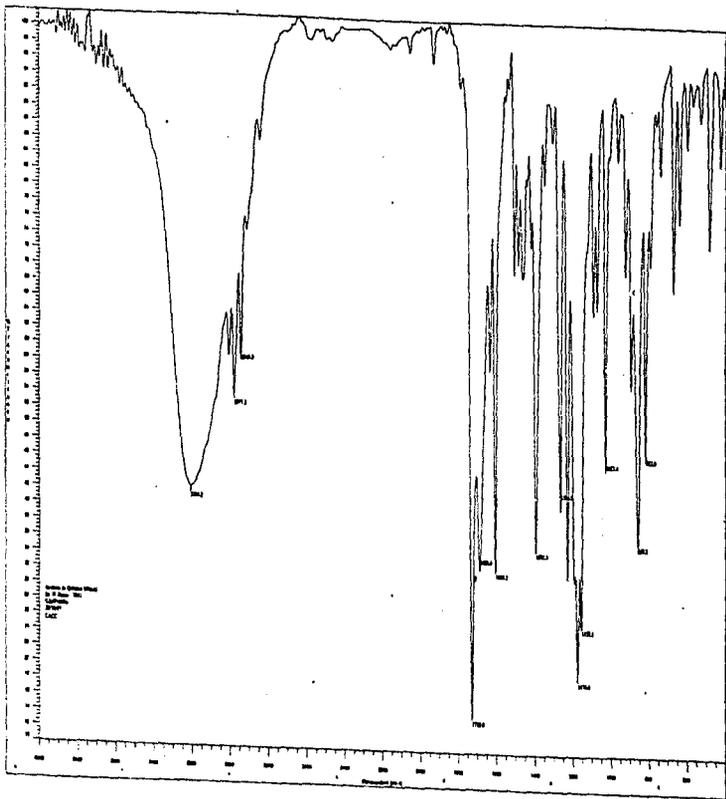
1. Tanque de Nitrógeno.
2. Burbujeador.
3. Desecador.
4. Línea de Nitrógeno.
5. Línea de Vacío.
6. Compresor.
7. Trampa de Humedad.
8. Manómetro de vacío.
9. Manómetro del Nitrógeno.
10. Válvulas de doble paso.

Diagrama
Línea de Vacío





***300 ml Bomb
with Split-Ring Partially Removed***



(Mass Spectrum)

Data : Rosas-MC58

Date : 29-Sep-97 16:36

Sample: TM1

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

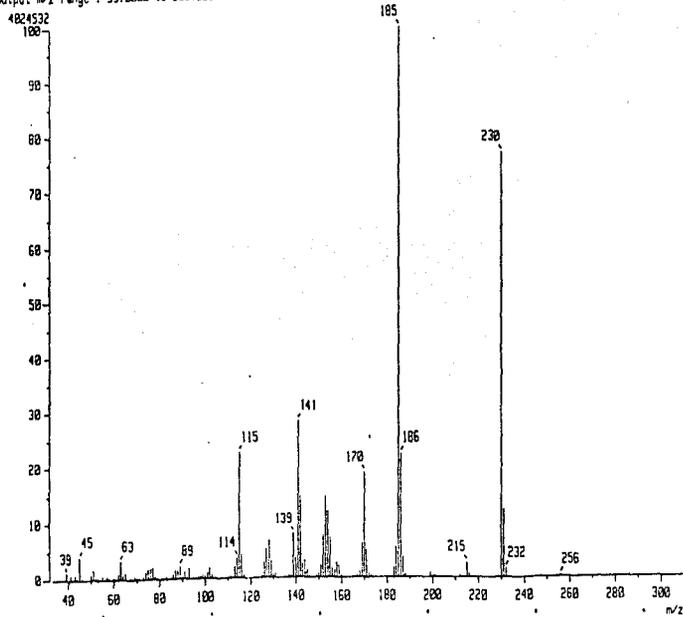
RT : 0.60 min Scan# : (27,48)

Temp : 67.7 deg.C

BP : m/z 185.0000 Int. : 303.61

Output m/z range : 33.0000 to 305.5297

Cut Level : 0.00 %



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Referencias

1. A. Goodman Gilman y Joel G. Harman... *The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, 9th Edition.*, (1996).
2. A. Chauvel, B. Delmon y W. F. Hölderich. *App. Catalys A: General.* **115**, (1994), 173.
3. T. Himaya, N. Wakasa, T. Ueda y T. Kusumoto., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, (1990), 640.
4. R. A. Sánchez Delgado. *Acta Cient. Venezolana.* **30**, (1979), 517.
5. C. Master., *Homogeneous Transition Metal Catalysis.*, Chapman and Hall De. London (1981).
6. J. P. Collman. *Acc. Chem. Research.* **1**, (1968), 136.
7. McQuillin F., *Homogeneous Hydrogenation in Organic Chemistry voll.*, D. Reidel Publishing Company (1976).
8. G. Henrici-Olivé. y S. Olive -*Coordination and Catalys.* Verlag Chemie-Weinheim-New York. (1977).
9. a) L. Vaska. *Acc. Chem. Research.* **1**, (1968), 335.
- b) J. P. Collman y W. R. Roper. *Adv. Organometal. Chem.* **7**, (1968), 53.
- c) J. Halpern. *Acc. Chem. Reserch* **3**, (1970) 386.
- d) J. A. Osborn. Plenum Press, *Organotransition-Metal Chemistry*, (1975), 65.
10. a) R. F. Heck, Mechanism of Inorganic Reactions. *Advances in Chemistry Series American. Chem. Soc.*, (1967).
- b) M. F. Lappert y B. Prokai: *Adv. Organometal. Chem.*, **5**, (1967), 225.

11. A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Holderich., *App. Catalys A.*, **115**, (1994).
12. J. Smith, et al. *Angew. Chem.*, **74**, (1962), 93.
13. a) L. Slaugh y R. Mullineaux. *J. Organometal. Chem.*, **13**, (1968), 469.
- b) R. F. Heck y D. Breslow. *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, (1961), 1097.
14. a) J. F Roth. *Platinum Met. Reviews.* **19**, (1975), 12.
- b) F. E Paulik y J. F Roth. *Chem. Comm.*, (1968), 1578.
- c) J. F Roth et al. *Chem. Tech.*, (1971), 600.
15. a) K. I. Arkley et al., *The fertilizer Assoc. of India, seminar Growth and Modernization of Fertilizer Industry New Delhi*, India, 15-17 (1986).
16. a) S. C. Arnold et al, *Hydr. Processing.*, **47**, (1985).
- b) G. Stefani, F. Bundi, C. Fumagalli y G. D Suci, New Developments in selective oxidations. *Studies in surface science and catalysis.*, **55**, (1990), 537.
- c) G. Centi, F. Trifirò, J. R Ebner y V. M. Franchetti, *Chem. Rev.*, **88**, (1988), 55.
17. Chem. Systems, *Proces Evaluation Research Planning Petrochemical.*, Reports, **90-10** (1991).
18. W. F. Hoelderich., *Studies in surface science and catalysis*, **58**, (1993), 127.
19. a) W. Norman. *Angew. Chem.*, **44**, (1981), 714.
- b) W. A Lazier, US Patent 2 109 844 (1 marzo 1938) a DuPont de Nemours.
- c) F. J. Carduck, L. Jeronim, G. Göbel, W. Jahannisbauer, T. Fleckestein y G. Fieg, European Patent 346 718 (20 Diciembre 1989) a Henkel KGaA.

- d) F. J. Carduck,, J. Falbe, T. Fleckestein y J. Pohl, US Patent 4 982 020 (2 Enero 1991) a Henkel KGaA.
20. a) I. T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis y J. H. Fried, *J. Med. Chem.*, **13**, (1970), 203.
- b) K. Arai, Y. Ohara, T. Iizumi y Y. Takakuma, *Tet. Letters*, **24**, (1983) ,1531.
- c) T. Hiyama, K. Saito, K. Sato, N. Wakasa y M. Inove, *Chem. Letters*, (1986), 1471.
- d) Q. Gu, C. Chen y C. J. Sih, *Tet. Letters*, **16**, (1986), 1763.
- e) O. Piccolo, F. Spreafico y G. Visentin, *J. Org. Chem.*, **52**, (1987), 10.
- f) G. castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano y F. Uggeri, *J. Org. Chem.*, **52**, (1987), 3018.
- g) G. castaldi, C. Giordano y F. Uggeri, *Angew. Chem.*, **46**, (1984), 413.
- h) G. castaldi, C. Giordano y F. Uggeri, *Synthesis*, (1985), 505.
- i) G. castaldi, C. Giordano y F. Uggeri, *Angew. Chem.*, **48**, (1986), 273.
21. A. S. Chan, *CHEMTECH*, **46**, (1993).
22. J. H. Wagenknecht, US Patent 4 601 797 (1986).
23. K. T. Wan y M. E. Davis, *J. Catal.*, **148**, (1994), 1.