



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



ESCUELA PROFESIONALES DE QUIMICA

APLICACIONES DE LA REACCION DE HOUBEN-HOESCH Y SU APLICACION EN SINTESIS DE INTERMEDIARIOS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS

T E S I S

M A N C O M U N A D A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

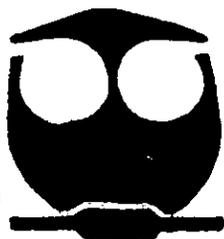
VAZQUEZ LOPEZ | EDUARDO ARTURO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO

P R E S E N T A :

MARTINEZ MENDOZA JUAN MANUEL

2000





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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

APLICACIONES DE LA REACCION DE HOUBEN-HOESCH Y SU
APLICACION EN SINTESIS DE INTERMEDIARIOS PARA PRODUCTOS
FARMACEUTICOS

TESIS

MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO

PRESENTA

VAZQUEZ LOPEZ EDUARDO ARTURO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
PRESENTA
MARTINEZ MENDOZA, JUAN MANUEL

MEXICO, D.F.

2000

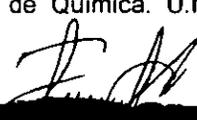
JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. SANTOS SANTOS ELVIRA
Vocal	Prof. GARCÍA MANRIQUE CONSUELO
Secretario	Prof. LEÓN CEDEÑO FERNANDO
1er. Suplente	Prof. CERVERA FLORES ERNESTINA
2do. Suplente	Prof. SÁNCHEZ MENDOZA ANA ADELA

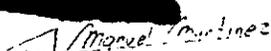
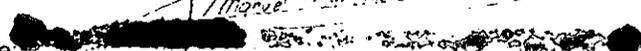
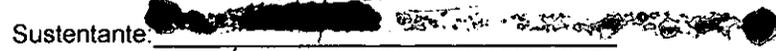
LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

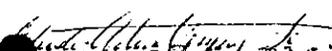
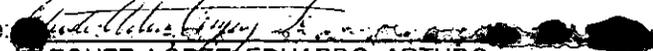
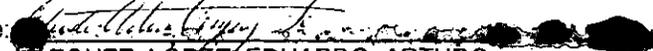
Dpto. de Química Orgánica. Lab. 203. División de Estudios de Posgrado

Facultad de Química. U.N.A.M.



Q. FERNANDO LEÓN CEDENO



Sustentante: 
MARTÍNEZ MENDOZA JUAN MANUEL

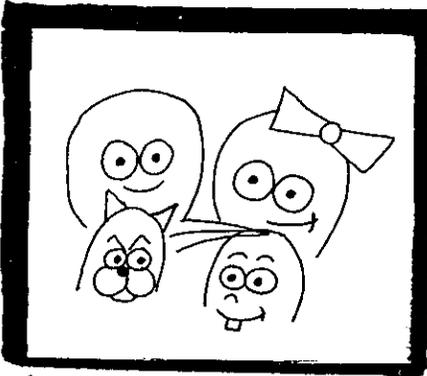


Sustentante: 
VÁZQUEZ LÓPEZ EDUARDO ARTURO

INDICE

OBJETIVO	1
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	4
La reacción de Houben-Hoesch	4
La transposición de Fries	16
Selección de las condiciones experimentales	25
Rutas sintéticas para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol descritas en la literatura	26
DISCUSION Y RESULTADOS	33
Hipótesis	33
Rutas sintéticas propuestas	34
Estudio de la transposición de Fries del cloroacetato de fenilo	38
DESARROLLO EXPERIMENTAL	58
BALANCE ECONOMICO	79
CONCLUSIONES	84
REFERENCIAS	85
ESPECTROS	86

AGRADECIMIENTOS[™]

by Dr. Edward[™]



A mi Papá y Mamá por darme los libros, el apoyo y cariño para ser lo que soy.



Gracias al Dr. Gabriel Cuevas por el asilo político que nos dió en su laboratorio durante la huelga.



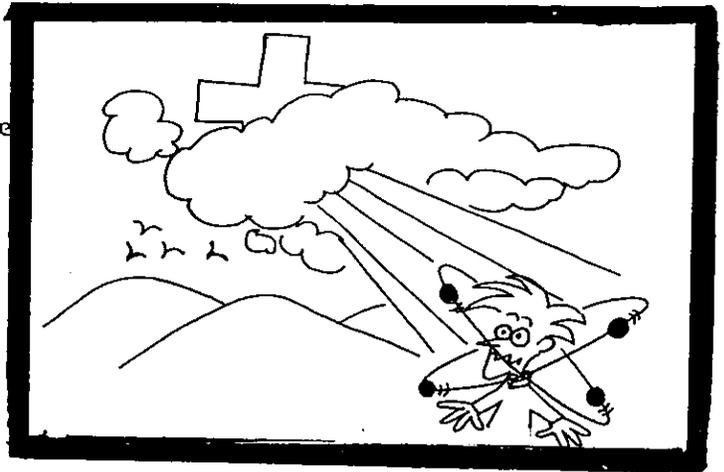
Muchas gracias al maestro Fernando León. Disfrutamos mucho los prerrequisitos de Maestría que nos dió y sobre todo, la confianza para dejarnos trabajar solas en el laboratorio, con lo que nos vemos obligadas a valernos por nosotras mismas y desarrollar iniciativa. Ha sido muy agradable trabajar en su laboratorio estos cuatro años, pero no ha sido en balde, pues hemos acumulado experiencia valiosa.



Deseo agradecer al Maestro Blá Flowers Pérez y a la Maestra Margarita Romero (MAGO) por los reactivos que amablemente nos prestaron.

Al maestrizo José Manuel Méndez: por ser un gran amigo y buena gente. Perdón por no poner su rastro aquí: no me salí como hubiese deseado.

Gracias a DIOS por iluminarme siempre y guiarme cuidarme, darme lo que necesito y lo que no también, por estar siempre conmigo, protegerme etc. etc.
 Perdón por no corresponder al 100% pero lo intentaré y así graduarme en el cielo también



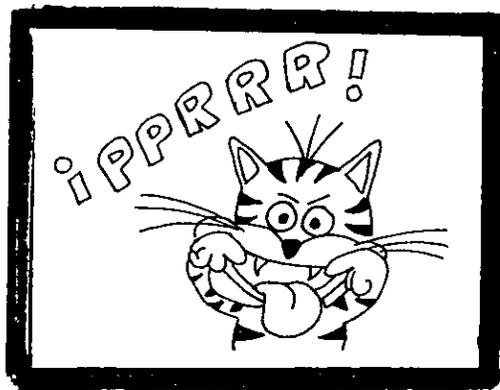
A Manuel por ser un fiel compañero de armas y un gran amigo-te. Que sea un gran Doctor y se le cumplan sus deseos de tener poder y dinero sin trabajar.



A Beatriz, por su cariño amistad y compañía. ¡Gracias por la BECA!



Deseo agradecer a mi Abuelito, a mi Abuelita, a mi tía Lupe y a mi tía Irma, por cuidarme cuando era niño, por las carrias, juguetes y comida. A mis compañeros de maestría, cuyas nostras no puse aquí porque están muy feos (no es cierto).



Finalmente, a todos los que me caen mal, ¡tomen esto!



“Dedicatorias Manuel”

Gracias a **DIOS** por estar en este tiempo y en este lugar con la maravillosa familia que me ha dado, rodeado de gente excepcional y ayudarme a realizar todos mis sueños.

A quien le debo todo lo que soy “Mamá Lupita”.

Guadalupe Tovar Reséndiz †

A mis padres por su apoyo, cariño y los valores que me enseñaron.

Mi madre Ofelia Mendoza, mamá Carmen Mendoza y a mi padre Alberto Rivera

A mis hermanos que siempre creyeron en mí.

Ma. del Carmen, Ana María y Miguel Alberto Rivera

A mis sobrinos por esas ganas de vivir y que cumplan sus metas.

Ingrid, José Jorge y Alejandro

A quienes también son parte de mi vida.

Liliana Mata y Jorge García

Agradecimientos

Al MAESTRO Fernando León Cedeño por todo lo que he aprendido de él, por su apoyo y por creer en nosotros.

A Eduardo por permitirme compartir este trabajo y tantas experiencias, así como el cariño por la química.

A mis amigos de la Facultad y en especial a Sonia, Patricia, Elizabeth, Leticia, Concepción, Domingo, Alain, Mónica, Edith, Israel, Miriam, Leticia Laura.

A todos mis amigos del laboratorio 203.

A Beatriz López y a Elsa Ruiz por su amistad y su ayuda en todo momento.

Al Dr. Gabriel Cuevas por aceptarnos y apoyarnos para terminar esta Tesis.

Al M en C. José Manuel Méndez Stivalet por sus consejos, su apoyo y su buen humor.

Al H. Jurado por su gran ayuda.

A quienes nos ayudaron en la realización de este trabajo:

Q. Alejandrina Acosta por los espectros de RMN ^1H y por su paciencia.

Q. Marisela Gutiérrez por los espectros de IR.

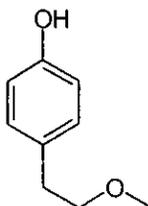
A mis maestros.

“Porque estuve sobre los hombros de gigantes”
Isaac Newton

Fernando León Cedeño.
José Manuel Méndez.
Yolanda Lozada.
Manuel Vásquez Islas.
José Ma. Saenz.
Pilar Montagut.
Ingrid Escobedo.
Enrique Alonso.
Jesús Valdez Félix.
Susana Flores.
María Fexas.
Ma. Guadalupe Albarrán.
Reynaldo Saldoval.
Pablo Barroeta.
Ricardo Pérez.
Simón Hernández.
Mauricio Castro.
Pablo Sandoval.
Ana Isabel Carranco.
Ma. Antonia Dosal.
Caritino Moreno.
Celestino Montiel.
Martha Imelda Moreno.
León Coronado.
Alma Rosa Zetina.
Luis Gallo Sánchez.
Fdo. de Jesús Rodríguez.
Raúl Cetina. †
Adolfo García Osuna.
Georgina Duarte.
José Antonio Ortiz.
Sergio Trejo.

OBJETIVO

El objetivo del trabajo es el de sintetizar el compuesto **4-(2'-metoxietil)fenol (1)** a partir de nitrilos o de ésteres fenólicos como materias primas, los cuáles a través de rutas sintéticas que tienen como parte fundamental la reacción de Houben-Hoesch o bien la transposición de Fries, sean transformados en la molécula objetivo **(1)**

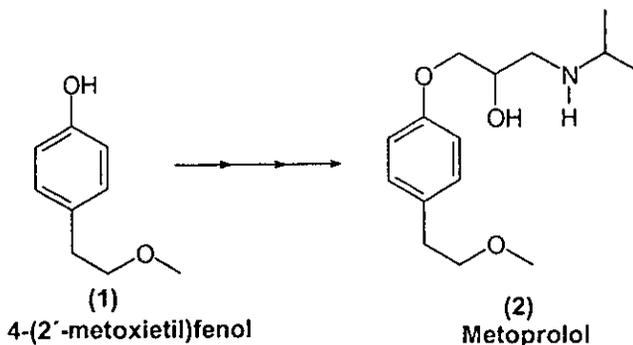


(1)

4-(2'-metoxietil)fenol

INTRODUCCION

El interés en obtener el **4-(2'-metoxietil)fenol (1)** radica en que este es un intermediario clave en la síntesis del **METOPROLOL (2)**, el cual posee actividad farmacológica, como un bloqueador β -adrenérgico empleado en las terapias cardiovasculares.



Las partes de las que este trabajo consta, son las siguientes:

En el capítulo **"ANTECEDENTES"**, se da un amplio panorama sobre la reacción de Houben-Hoesch y la transposición de Fries. Las rutas sintéticas que se proponen, así como los resultados de los experimentos efectuados se discuten en el capítulo **"DISCUSION Y RESULTADOS"**.

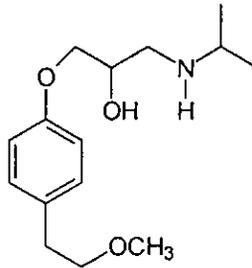
En la **"PARTE EXPERIMENTAL"**, se dan a conocer con detalle los procedimientos seguidos en todas las reacciones efectuadas.

Con base en los resultados obtenidos, en el capítulo **"BALANCE ECONOMICO"** se efectúa un análisis de costos, tomando como referencia a la mejor ruta sintética, para determinar su viabilidad económica.

Las consideraciones finales tomando en cuenta los resultados obtenidos de todo el estudio, se dan en el capítulo **"CONCLUSIONES"**.

Metoprolol

El **Metoprolol**¹ (2) es un bloqueador β -adrenérgico del corazón. Su función es básicamente inhibir selectiva y temporalmente la transmisión de los estímulos a los receptores cardíacos β , lo que provoca una disminución en la fuerza de contracción ventricular y por consiguiente disminuye la presión arterial y el consumo de oxígeno del músculo cardíaco.



(2)

El **Metoprolol** (2) protege al miocardio de las descargas de adrenalina durante el ejercicio y el estrés, controlando de manera selectiva dichos estímulos adrenérgicos sin inhibir la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos ni los bronquios.

Se utiliza en el tratamiento de los siguientes padecimientos²:

- Arritmias cardíacas.
- Cardiopatía isquémica: insuficiencia coronaria aguda, insuficiencia coronaria crónica, angina de pecho.
- Pre y post-infarto del miocardio.
- Hipertensión arterial: la reduce en diferentes grados.

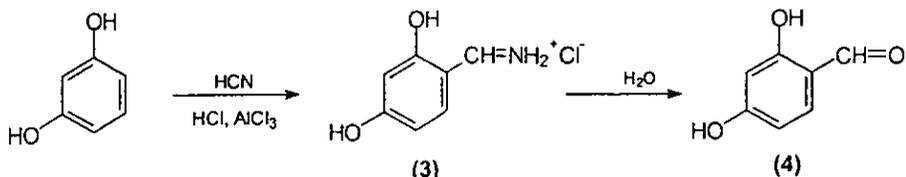
ANTECEDENTES

En este capítulo se discuten la reacción de Houben-Hoesch y la transposición de Fries, ya que el presente estudio se basa principalmente en estas dos reacciones.

LA REACCIÓN DE HOUBEN-HOESCH.

En 1915 Hoesch³ hizo la primera publicación concerniente a esta reacción, a través de la cuál se sintetizan cetonas aril-alquílicas a partir de fenoles y nitrilos. En este artículo Hoesch explica las dificultades que se presentaron al tratar de obtener este tipo de compuestos por rutas como la acilación de Friedel-Crafts con polioles y cloruros de ácido, ya que a menudo se obtenían productos con más de un grupo acilo unido al anillo aromático.

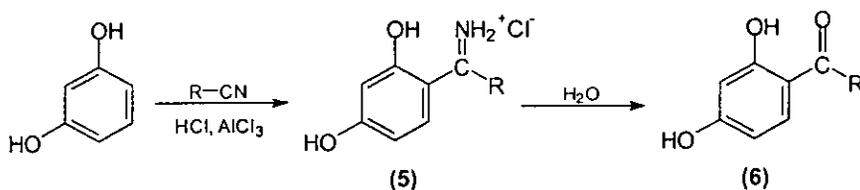
Varios años antes, en una serie de publicaciones que aparecieron en 1898, Gattermann⁴ da a conocer la síntesis de aldehidos aromáticos (4), los cuales se preparan fácilmente a partir de compuestos aromáticos, los cuales al hacerlos reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de ácido clorhídrico y cloruro de aluminio, forman una sal de aldimina (3). La hidrólisis de la sal (3) permite obtener los aldehidos aromáticos correspondientes. Tal síntesis se conoce hoy en día como la “reacción de Gattermann”(Esquema 1).



ESQUEMA 1

Hoesch modificó el procedimiento anterior, sustituyendo el ácido cianhídrico por nitrilos y en vez de cloruro de aluminio empleó cloruro de zinc. A principios de 1926, Houben⁵ realizó un extenso estudio de las ventajas y limitaciones de esta reacción, la cual a partir de entonces se ha usado principalmente para formar aldehídos de polihidroxibencenos (o bien de sus respectivos éteres).

La reacción procede de manera análoga a la reacción de Gattermann, ya que se forma primero un clorhidrato de cetimina (5), el cual al ser hidrolizado forma la cetona correspondiente (6) (Esquema 2).

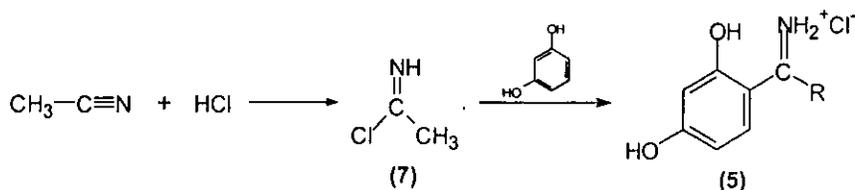


ESQUEMA 2

Esta transformación es llamada “**reacción de Hoesch**”, pero debido a que los estudios más profundos de la reacción (así como, la determinación de la naturaleza de los productos resultantes y de los posibles intermediarios) fueron efectuados por Houben, se le conoce también como la “**reacción de Houben-Hoesch**”.

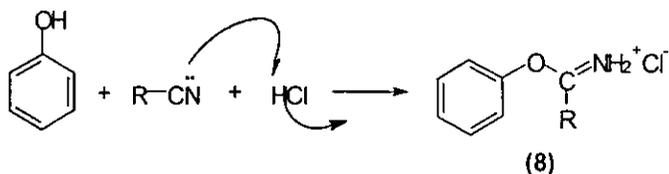
Mecanismo de reacción

Para explicar la formación del producto, Hoesch supuso que el nitrilo es transformado en un cloruro de imino (7) por la acción del ácido clorhídrico y una vez que este se forma, ocurre una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EA) en el anillo aromático. La reacción es catalizada por el cloruro de zinc, liberándose cloruro de hidrógeno en el proceso y siendo este último retenido por el grupo imino, dando lugar al clorhidrato de iminio (5) (Esquema 3).



ESQUEMA 3

La reacción solo se efectúa con fenoles sustituidos⁵, procediendo bajo condiciones de reacción suaves con fenoles polivalentes, los cuales deben tener sus grupos hidroxilo en posición meta uno con respecto al otro, como en el resorcinol ó el fluoroglucinol. En el caso del fenol mismo, solo se forman los cloruros de imino fenil ésteres (8), con ó sin cloruro de zinc (Esquema 4).

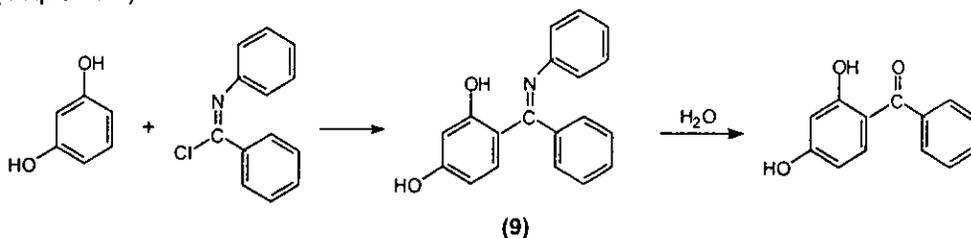


ESQUEMA 4

Debido a que los dos tipos de sales que se forman (los cloruros de cetiminas para los polioles y los cloruros de imino ésteres para el fenol), cabe pensar en que si los últimos intermediarios son los mismos con respecto al primer caso una vez que éstos se forman, los cuales se podrían transponer para dar lugar a los cloruros de cetimina.

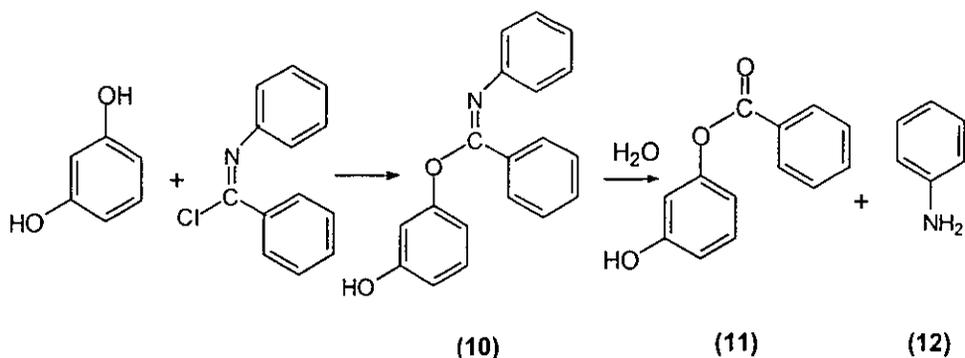
Para comprobar lo anterior, se realizaron diversos intentos de transposición⁵, a través del calentamiento de varios imino ésteres empleando como catalizadores el cloruro de aluminio ó el cloruro de zinc. Sin embargo, estos intentos fueron infructuosos ya que no se pudieron obtener las cetiminas correspondientes. Este comportamiento fue similar no solo para el fenol, sino también para su éter, por lo que es más probable que ambos tipos de sales se formen de manera independiente, siendo para las cetiminas a través de una acilación por medio de una S_EA^6 .

Aún más, empleando el cloruro de imino derivado de la benzanilida⁷, se logró preparar la cetimina (9), la cuál después de hidrolizarla da lugar a la cetona aromática correspondiente (Esquema 5).



ESQUEMA 5

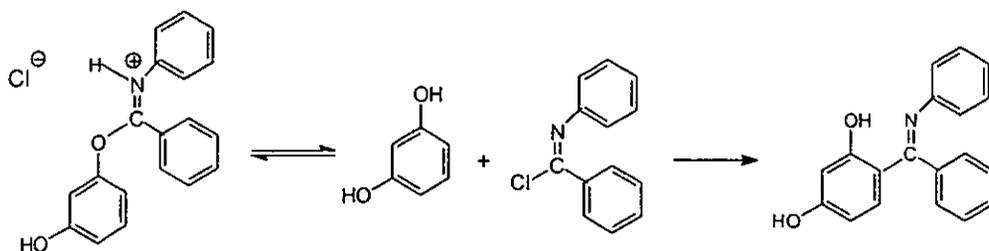
Con las mismas materias primas, se preparó también el imino éster (10)⁸ en presencia de etóxido de sodio. La hidrólisis del compuesto (10) condujo a la formación de un éster, el benzoato de m-hidroxifenilo (11) y a la anilina (12) (Esquema 6).



ESQUEMA 6

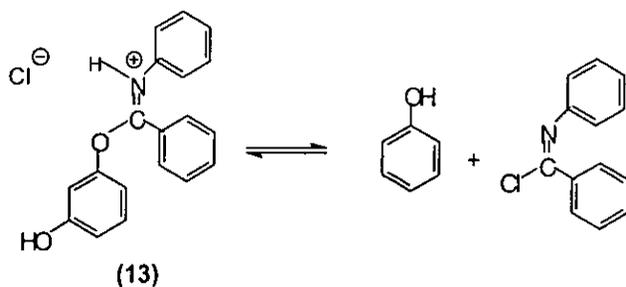
Cuando se realizaron diversos experimentos para tratar de realizar la transposición del compuesto (10) para formar el compuesto (9) en un intervalo de temperaturas entre 155 a 195 °C, no se obtuvieron los resultados deseados. Sin embargo, el cloruro de imino éster de (10) presentó un comportamiento diferente. A temperaturas de 150-160 °C y 165-175 °C se encontró que se obtenía (9) en un 4.5% y en un 20% respectivamente.

Tal resultado se explica si se considera que el cloruro de imino éster de (10) se disocia en las materias primas para que después se forme (9) (Esquema 7), lo cual no confirma la hipótesis propuesta originalmente de que se trata de una transposición.



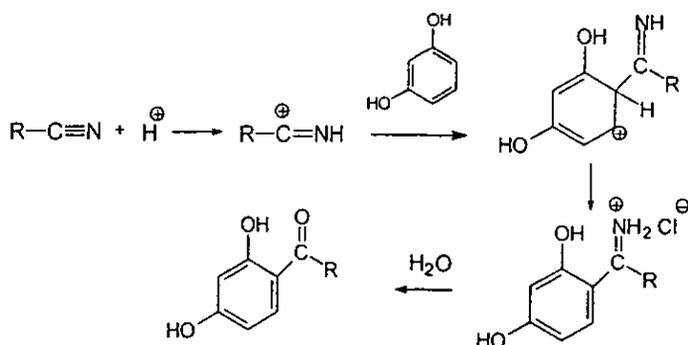
ESQUEMA 7

Cuando el experimento anterior se realizó con el fenol para formar su cloruro de imino éster (13) no se llevó a cabo la formación de la cetimina correspondiente, y solo se detectó su disociación en las materias primas⁹, con lo cual se demostró la falta de reactividad del anillo bencénico activado por un solo grupo hidroxilo⁵ (Esquema 8).



ESQUEMA 8

El mecanismo a través del cual se explica la formación del producto, consiste en una sustitución electrofílica aromática, lo que implica la formación de un carbocatión en el nitrilo, cuando este acepta un protón. Una vez que se forma éste electrófilo, ocurre la sustitución sobre el anillo aromático con la eliminación de cloruro de hidrógeno. Cuando se trata de anillos bencénicos con varios grupos hidroxilos (o sus éteres), se obtienen cetonas cuando se hidrolizan los derivados de las sales (9). Cuando el sustrato es el fenol (o su respectivo éter) se obtienen los correspondientes ésteres, ya que al estar menos activado el anillo se prefiere el ataque del hidroxilo sobre el carbocatión (Esquema 9).



ESQUEMA 9

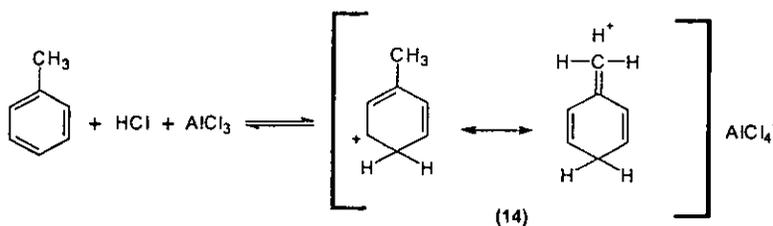
Influencia de los reactivos en la reacción de Houben-Hoesch

- **El compuesto aromático.**

En la reacción de acilación de Friedel y Crafts¹⁰, se ha comprobado que el cloruro de ácido que se substituirá en el anillo bencénico se transforma primero en un carbocatión (ion acilio) por acción del cloruro de aluminio. Esta transformación es el paso lento, determinante de la rapidez de la reacción y una vez que se forma el carbocatión, este es atacado por el anillo aromático.

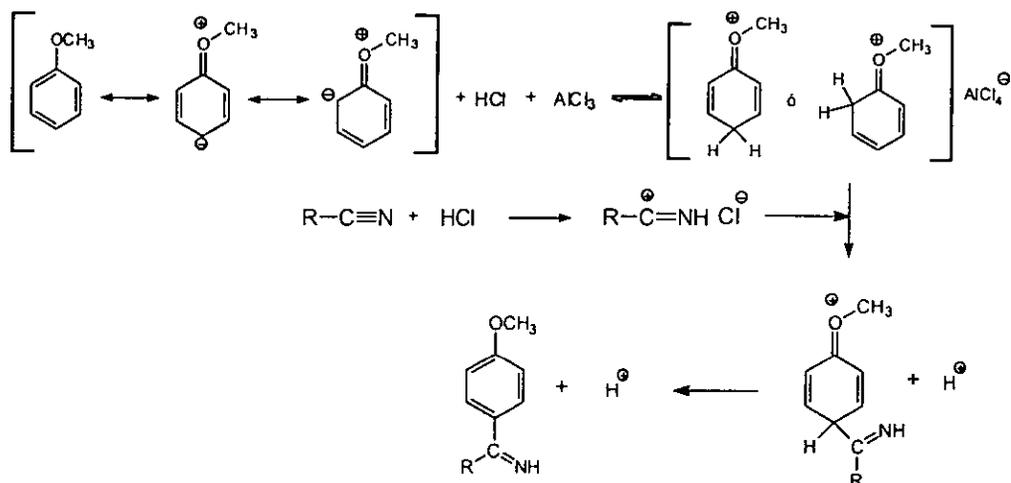
Es lógico suponer que el disolvente en donde se este llevando a cabo la reacción, participe en la formación del ion acilio, ya que este ion se puede estabilizar si el medio es lo suficientemente polar y si esto no se cumple entonces disminuye su reactividad. Este es el mismo caso en la reacción de Houben-Hoesch, en donde los carbocationes derivados de nitrilos se forman en un medio polar, el cuál estabiliza a dichos intermediarios reactivos.

En presencia de cloruro de hidrógeno, el cloruro de aluminio se disuelve fácilmente a -80 °C formando una solución de color verde. Este fenómeno se debe a la formación del complejo (14)¹⁰. Estos complejos coloridos pueden disolver aún más cloruro de aluminio, formando aniones tales como: $Al_2Cl_7^-$, $Al_3Cl_{10}^-$, etc. Estas especies poseen una alta conductividad y pueden por lo tanto aportar el medio polar necesario para que se lleve a cabo la formación de los carbocationes derivados de nitrilos. La existencia de complejos similares ha sido demostrada por varios investigadores¹¹ (Esquema 10).



ESQUEMA 10

El compuesto aromático reacciona con el cloruro de hidrógeno y el cloruro de aluminio para formar un complejo estabilizado por formación de una sal. Sobre este complejo ocurre una reacción de sustitución electrofílica aromática con el carbocatión generado a partir del nitrilo. Como en toda reacción de S_EA , la rapidez de la reacción está determinada por la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo bencénico (Esquema 11).

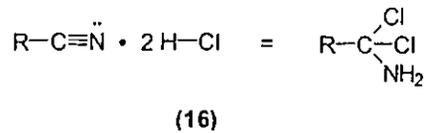
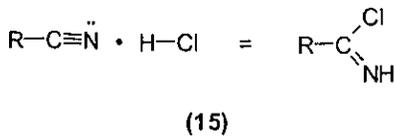


ESQUEMA 11

En otras palabras, el cloruro de aluminio aumenta la acidez del cloruro de hidrógeno, lo cual se traduce en la formación de un medio polar más favorable para la generación del electrófilo, el cual se forma a partir del nitrilo.

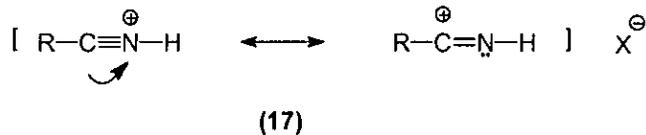
• El nitrilo

La estructura y composición de los aductos formados entre el nitrilo y el cloruro de hidrógeno en una reacción de Houben-Hoesch han sido estudiadas desde 1885, y entre las estructuras más importantes se encuentran la (15) y (16)¹² (Esquema 12).



ESQUEMA 12

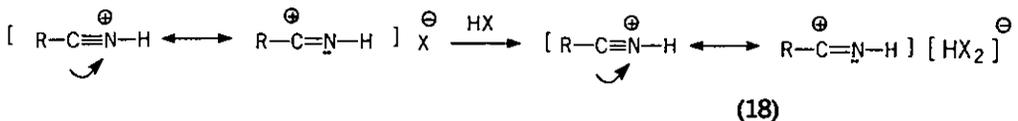
Se ha determinado que los aductos del tipo (15) no tienen la estructura propuesta originalmente por Hoesch [véase la estructura (7)], ya que tales especies no forman la amida correspondiente después ser hidrolizados, recuperándose el nitrilo. Por esta razón se han propuesto las siguientes estructuras (17)¹³ (Esquema 13).



ESQUEMA 13

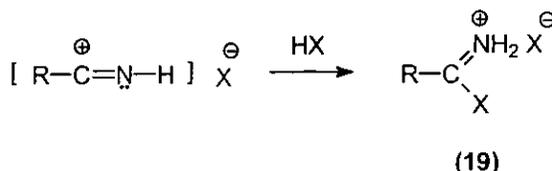
Con los compuestos del tipo $[\text{RCN} \cdot 2\text{HX}]$ (16), la estabilidad cambia de la siguiente manera: $\text{X} = \text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.

En el caso del flúor y del cloro, se forma primero un aducto del tipo (15) cuyo anión es estabilizado por otra molécula de HX, formándose la especie (18) (Esquema 14).



ESQUEMA 14

Con respecto al bromo y al yodo tales estructuras son muy inestables, por lo que deben de formar otro tipo de intermediarios. A través de estudios de espectroscopia infrarroja se ha encontrado que se puede formar el intermediario (15) al cual, posteriormente se le adiciona una segunda molécula de HX para formar un ion de tipo amonio (19) (Esquema 15).



ESQUEMA 15

En investigaciones posteriores se determinó que aún los aductos $[\text{RCN} \bullet \text{HX}]$ del tipo (15) son inestables y se desproporcionan al tipo $[\text{RCN} \bullet 2\text{HX}]$ (16)¹².

Efecto de los sustituyentes en el anillo aromático sobre la reacción de Houben-Hoesch.

A continuación se presentan los resultados que se han obtenido al efectuar la reacción de Houben-Hoesch con una gran variedad de substratos aromáticos, para que de esta manera se tenga un panorama más completo del efecto que ejercen los grupos hidroxilo en un anillo bencénico para esta reacción.

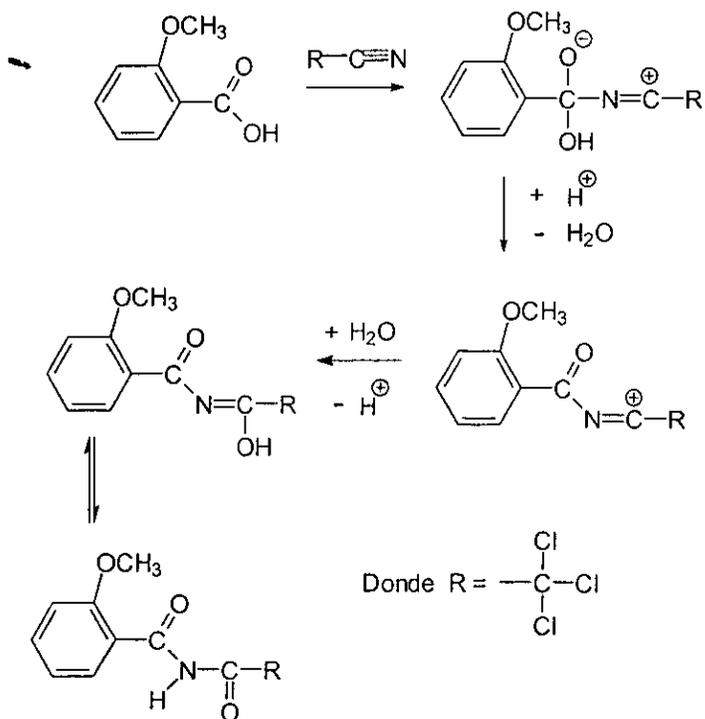
• Grupos desactivantes.

Un halógeno¹⁴ en posición orto a un hidroxilo reduce la reactividad y por lo tanto también el rendimiento de la cetona a obtener. Así, el anisol y el tricloroacetnitrilo reaccionan para dar la 4-metoxitricloroacetofenona con un rendimiento del 70%, pero con el orto-bromo anisol y el mismo nitrilo se obtiene la 3-bromoacetofenona con un rendimiento del 5%.

Los grupos nitro en posición orto inhiben la reacción por completo, de ahí que por ejemplo el nitrobenzono sea usado como disolvente en estas reacciones, así como en acilaciones de Friedel y Crafts. Los grupos acetimido también inhiben la reacción cuando se encuentran en posición orto con respecto al grupo electrodonador.

Una reacción colateral importante se da entre un grupo carboxilo en posición orto al grupo electrodonador, cuando se hace reaccionar con nitrilos para formar las amidas correspondientes.

Por ejemplo, cuando se hace reaccionar al ácido o-metoxibenzóico con el tricloroacetnitrilo se obtiene la N-tricloroacetil o-metoxibenzamida (Esquema 16)¹⁵.

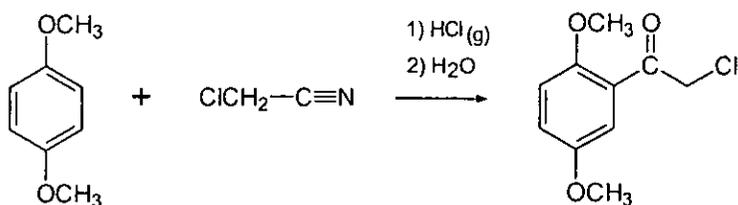


ESQUEMA 16

- **Grupos activantes.**

Con grupos electrodonadores, tales como los hidroxilos (o sus éteres) la reacción se ve facilitada, incrementándose la rapidez de reacción. Este efecto es muy pronunciado si estos grupos se encuentran en posición meta uno con respecto al otro, activando ambos grupos a la misma posición en el anillo aromático. Cuando se hace reaccionar el dimetil éter de la hidroquinona con el cloroacetnitrilo, la reacción procede dando como producto el cloroacetato de p-metoxifenilo (Esquema 17)¹⁵.

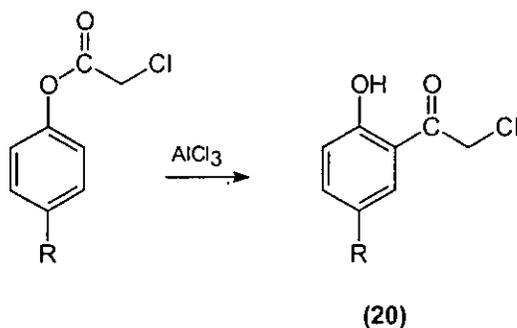
El efecto de los grupos alquilo¹⁶ es similar al de los hidroxilos, y cuando los dos grupos alquilos se encuentran en posición meta, el efecto que tienen ambos grupos se refuerza. Si un alquilo se encuentran en posición orto a un hidroxilo, el alquilo no interfiere con la iminoacilación, y si está en posición para, su influencia no es tan fuerte como la del hidroxilo, de manera que es éste grupo el que dirige la iminoacilación.



ESQUEMA 17

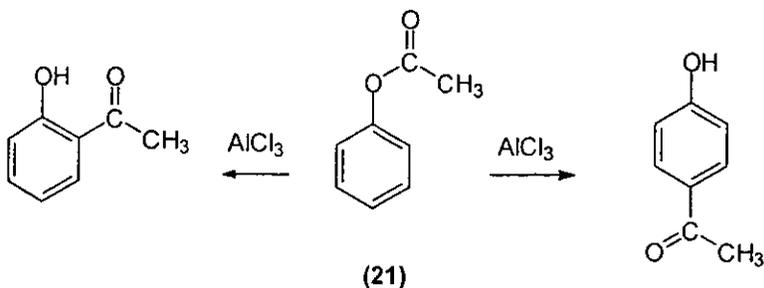
LA TRANSPOSICIÓN DE FRIES.

A principios de siglo, Fries trataba de establecer un método alternativo para la reacción de acilación de Friedel y Crafts con el objeto de preparar o-cloroacetilfenoles. Cuando éste investigador hizo reaccionar los ésteres fenólicos del ácido cloroacético con cloruro de aluminio, obtuvo los o-cloroacetilfenoles correspondientes **(20)**¹⁷ con buenos rendimientos (Esquema 18).



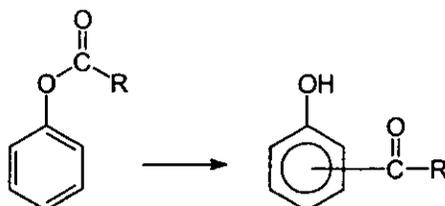
ESQUEMA 18

El mismo Fries observó una transposición similar para el acetato de fenilo **(21)**¹⁷ (Esquema 19).



ESQUEMA 19

Con base en estos resultados, la transposición de Fries se puede generalizar por medio de la siguiente reacción (Esquema 20).



ESQUEMA 20

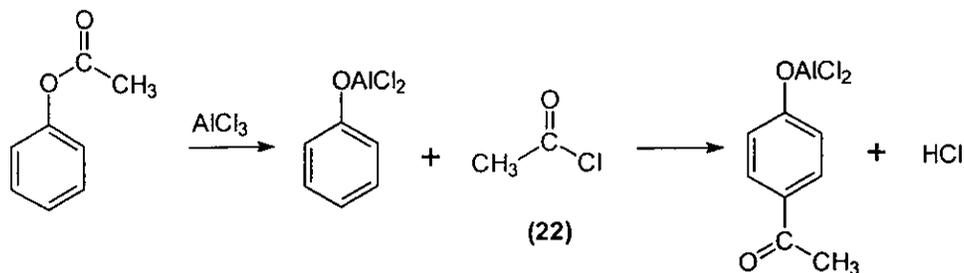
En general, esta reacción consiste en la transformación de un éster fenólico a una *o*- ó *p*-hidroxicetona (o bien en una mezcla de ambos isómeros) en presencia de cloruro de aluminio, con la posibilidad de tener presentes otros grupos tanto en la parte fenólica como en la parte correspondiente al ácido carboxílico.

Aún cuando existen reportes previos sobre el mismo tipo de transformaciones, Fries fue el que primero estableció este método de síntesis el cuál tiene una gran cantidad de aplicaciones y que complementa al desarrollado por Friedel y Crafts.

• Mecanismo.

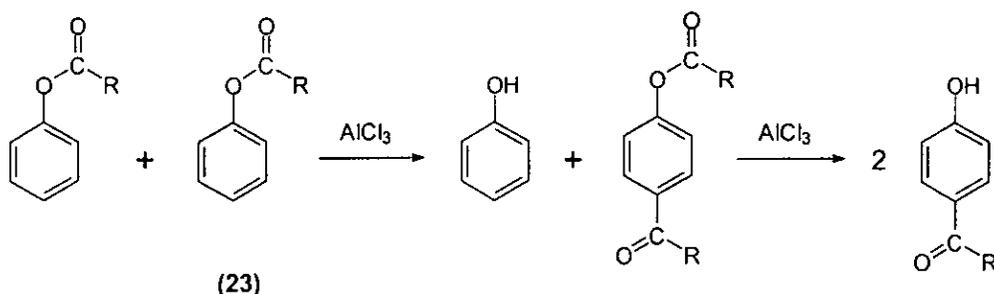
Una vez que la transposición de Fries fue reconocida por su gran aplicabilidad y versatilidad, la atención se centró rápidamente en determinar el mecanismo de reacción de la misma. El punto central fue el de establecer si tal reacción procedía de manera intermolecular ó bien intramolecular.

Si esta reacción ocurre a través de un proceso intermolecular, se puede proponer que a partir del éster fenólico se forme un ion acilio como intermediario (22)¹⁸, para que al final la reacción ocurra a través del mecanismo de la acilación de Friedel–Crafts (Esquema 21).



ESQUEMA 21

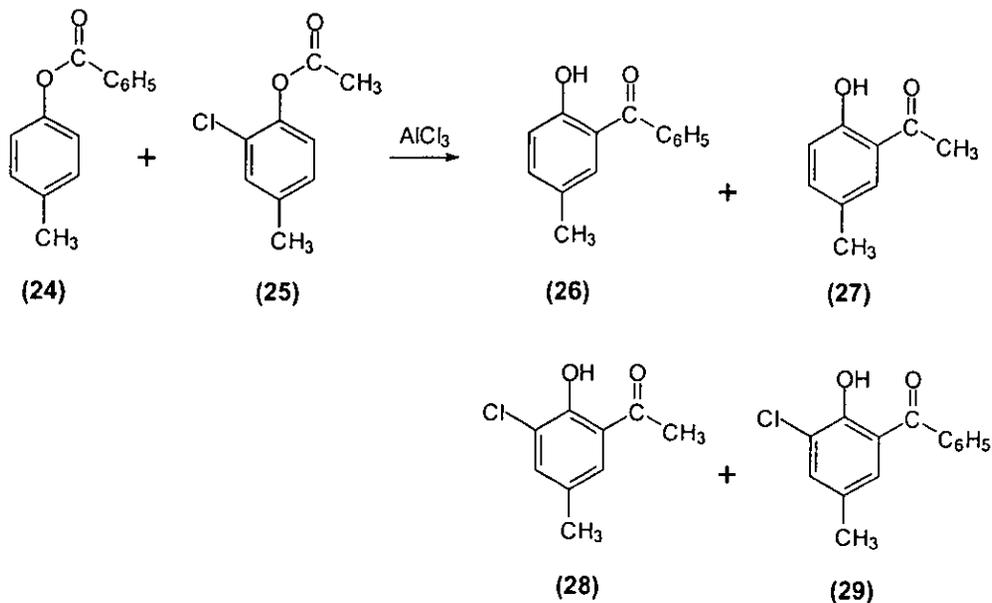
También existe la posibilidad de que una molécula de éster sea acilada por una segunda molécula del carboxilato de fenilo (23)¹⁹ (Esquema 22).



ESQUEMA 22

Para verificar éstas y otras hipótesis, se han llevado a cabo experimentos cruzados empleando dos ésteres fenólicos distintos. En este caso entre el benzoato de (4'-metil)fenilo (24) y el benzoato de (2'-cloro-4'-metil)fenilo (25), los cuales se hacen reaccionar con cloruro de aluminio produciendo los respectivos compuestos normales como son la (2'-hidroxi-5'-metil)benzofenona (26) (a partir del compuesto (24)) y la (2'-hidroxi-3'-cloro-5'-metil)acetofenona (28) (a partir del compuesto (25)). Así mismo se observan como productos cruzados la (2'-hidroxi-5'-metil)acetofenona (27) y la (2'-hidroxi-3'-cloro-5'-metil)benzofenona (29) (Esquema 23).

Estos resultados confirman que la reacción procede a través de un mecanismo intermolecular.

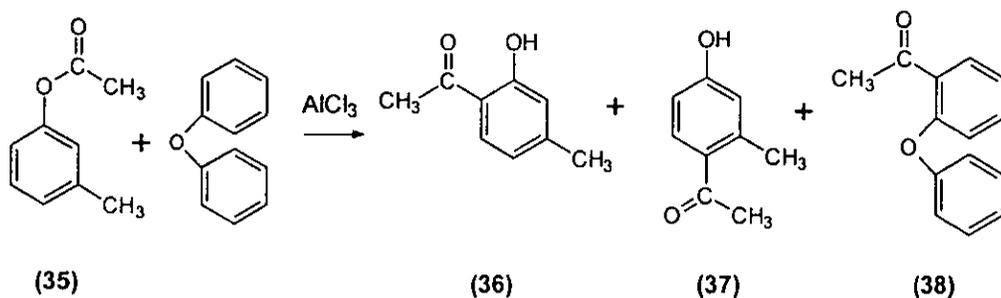


ESQUEMA 23

• Transposición en "orto" y en "para"

Con base en la evidencia experimental, la transposición de un éster fenólico a la p-hidroxicetona correspondiente parece proceder por un mecanismo **intermolecular**, mientras que la formación de la o-hidroxicetona parece seguir un camino predominantemente **intramolecular**. Lo anterior es corroborado por experimentos cruzados, en donde se ha realizado la transposición en presencia de compuestos que no contienen grupos aciloxi, pero que están activados y pueden actuar como aceptores de grupos acilo, tales como tolueno, m-xileno, metilfenil éter, difenil éter, etc. En tales casos, además de los productos esperados, también se da la acilación de los otros compuestos aceptores adicionados¹⁹.

Un experimento decisivo de este tipo²⁰ consistió en utilizar el acetato de *m*-cresilo (35) y el difenil éter. Los cuáles se hicieron reaccionar en presencia de cloruro de aluminio, empleando como disolvente nitrobenceno (Esquema 24). Se realizaron dos experimentos, ambos en las mismas relaciones estequiométricas, siendo la única diferencia la cantidad de nitrobenceno empleada en uno y otro experimento.



ESQUEMA 24

La relación del nitrobenceno para ambas reacciones fue de 1:5 con respecto a los sustratos aromáticos. Los rendimientos con los que se obtienen los productos 2-hidroxicetona (36), 4-hidroxicetona (37) y del difenil éter acilado (38) se muestran en la **tabla 1**.

TABLA 1

Experimento	2-Hidroxicetona	4-Hidroxicetona	Difenil éter acilado	Relación de nitrobenceno
1	46%	27%	20%	1: 4.5
2	51%	6.5%	2-5%	1: 5

Como se puede ver en la **tabla 1**, la dilución de la mezcla de reacción a la quinta parte (experimento 2), disminuye el rendimiento de la 4-hidroxiketona y de la acilación del difenil éter, por lo que la formación de ambos debe de estar relacionada a un mismo proceso. Esto es un indicio de una reacción intermolecular. Así mismo, como puede observarse en el experimento 1, la reacción procede de tal manera que al reaccionar una molécula del éster con el cloruro de aluminio se genera un ión acilio, el cual ataca a una segunda molécula del éster ya sea en la posición orto ó en para. Si consideramos que el proceso es intermolecular, parte de los iones acilio también reaccionan con el difenil éter, produciendo los tres productos con sus respectivos rendimientos.

Ahora bien, cuando la cantidad del disolvente es cinco veces mayor (experimento 2), el rendimiento decrece, ya que se disminuye la concentración al incrementarse la cantidad de disolvente. Esto trae como consecuencia que las moléculas de los reactivos se encuentren más alejadas entre sí, por lo que un ión acilio generado a partir de una molécula de éster encontrará a su paso miles de moléculas de disolvente antes de que pueda encontrar a una segunda molécula de éster que pueda ser acilada. Esto confirma que el mecanismo sea **intermolecular**.

En los resultados de la tabla 1 también se pone de manifiesto que la transposición en orto sigue un mecanismo **intramolecular**, porque aunque la mezcla de reacción sigue diluída, los iones acilio que se generaron, reaccionan más fácilmente en la posición orto de la misma molécula a partir de la cual se generaron (posiblemente sea estabilizado por un puente de hidrógeno), ya que para que se acile en la posición para por un ion acilio, éste debe viajar a través del disolvente en busca de una segunda molécula del éster para que ocurra la acilación en esta posición.

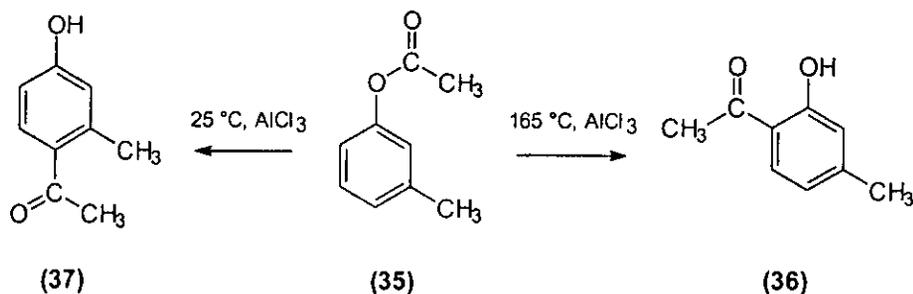
• Alcance y Limitaciones.

Cuando la reacción se efectúa con un éster en particular, es posible obtener una o-hidroxiketona o una p-hidroxiketona como productos principales o bien una mezcla de ambos.

La naturaleza del producto no solo está influenciada por la estructura del éster, sino también por la temperatura, el disolvente y la cantidad de cloruro de aluminio empleada, siendo estas las principales variables independientes de la reacción. Cuando se controla estos tres últimos parámetros, es posible dirigir la síntesis hacia un producto en particular, pero generalmente se obtienen ambos isómeros y en la mayoría de los casos éstos son fáciles de separar.

a) Temperatura.

El efecto de la temperatura sobre esta reacción es uno de los factores que más ampliamente se ha estudiado de la misma. Por ejemplo, cuando el acetato de m-cresilo (35) se hace reaccionar con tricloruro de aluminio a 25 °C, se obtiene solo la p-hidroxicetona (37) con un rendimiento del 80%. Cuando la misma reacción se efectúa a 165 °C solo se obtiene la o-hidroxicetona (36) con un rendimiento del 95%¹⁹ (Esquema 25).



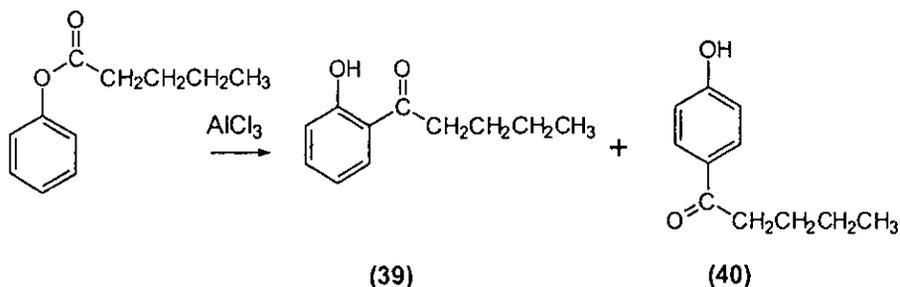
ESQUEMA 25

De igual manera, cuando el benzoato de m-cresilo se hace reaccionar con el tricloruro de aluminio, por debajo de los 100 °C se obtiene el isómero para que es la (2-metil-4-hidroxibenzofenona) con un rendimiento del 60%. Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo a 165 °C se obtiene el isómero orto (2-hidroxi-4-metilbenzofenona) con un rendimiento del 95%.

Sin embargo, se ha reportado que con ciertos tipos de ésteres se obtiene el isómero *para* a temperaturas altas²³, mientras que a bajas temperaturas²¹ se obtiene el isómero *orto*. En general, se puede establecer que se obtendrá una *p*-hidroxicetona cuando la temperatura de reacción es baja (60 °C o menos), y si se desea obtener la *o*-hidroxicetona, se debe llevar a cabo la reacción a temperaturas más elevadas (de 80 a 180 °C)¹⁹, aunque esto se debe de comprobar experimentalmente, ya que se pueden obtener ambos isómeros a temperaturas de reacción inversas a las indicadas.

b) Disolvente.

Entre los disolventes más empleados se encuentran el propio nitrobeneno, el dicloroetano, tetracloroetano, clorobenceno y el disulfuro de carbono²⁴. Existe poca información con respecto al efecto que tendrán los distintos disolventes sobre la relación en la cual se obtienen los productos *orto* y *para*. Sin embargo, en lo poco que hay descrito al respecto se ha podido establecer que la polaridad del disolvente a emplearse se debe de tomar en cuenta, ya que una *p*-hidroxicetona se verá favorecida si la polaridad del medio es alta, mientras que si es baja se obtendrá principalmente una *o*-hidroxicetona. Tal efecto se puede ver en la transposición del caprilato de fenilo a 70 °C (Esquema 26), en donde la proporción de producto *para* (40) es mayor que la del *orto* (39). Si la reacción se lleva a cabo en nitrobeneno (disolvente más polar) se obtiene con un rendimiento del 71%, contra un 63% cuando se utiliza como disolvente el tetracloroetano (menos polar)²⁵ ver la **tabla 2**.



ESQUEMA 26

Tabla 2

Disolvente	Rendimiento de isómero para
Nitrobenceno	71 %
Tetracloroetano	63 %

c) El catalizador.

A pesar de que el cloruro de aluminio (AlCl_3) fue empleado en las investigaciones iniciales, existe una gran variedad de ácidos de Lewis que también se pueden utilizar como catalizadores. Entre los principales se encuentran: aparte del propio cloruro de aluminio (AlCl_3), el bromuro de aluminio (AlBr_3), el cloruro mercuríco (HgCl_2), el tetracloruro de estaño (SnCl_4), el cloruro estanoso (SnCl_2), el cloruro férrico (FeCl_3), el cloruro ferroso (FeCl_2), el tricloruro de cromo (CrCl_3), el tricloruro de lantano (LaCl_3) y el tetracloruro de titanio (TiCl_4). De ellos el LaCl_3 , el SnCl_2 y el FeCl_2 son los que presentan una menor reactividad. Por otro lado, los catalizadores más activos son el AlCl_3 , el SnCl_4 , y el TiCl_4 presentando estos tres ácidos la misma reactividad.

Tomando como catalizador de referencia el cloruro de aluminio, en general la cantidad del mismo y la del éster a transponerse, se encuentran en una relación casi equimolar. Se ha determinado que la relación con la que se obtienen la p-hidroxicetona y la o-hidroxicetona esta en función de la cantidad de cloruro de aluminio empleada. Con dos moles de cloruro de aluminio, la relación p-hidroxicetona / o-hidroxicetona (p/o) no cambia, mientras que si se emplean 1.1 moles de cloruro de aluminio (ó menos), la relación (p/o) se incrementa ²⁶.

d) Estructura del éster.

La transposición de Fries se ha efectuado con una amplia variedad de ésteres, los cuales presentan distintas estructuras en su parte fenólica y en la porción que corresponde al ácido carboxílico. Dentro de los ésteres fenólicos que se han estudiado se encuentran los siguientes: el núcleo del fenol, los fenoles alquil-sustituídos, los fenoles halogenados, los nitrofenoles, los acetamidofenoles, algunos difenoles sustituidos, trifenoles, hidroxibifenilos, naftoles e hidroxicumarinas.

Con respecto a la parte ácida, los grupos estudiados han sido los derivados de los siguientes ácidos: ácidos carboxílicos saturados e insaturados, ácidos benzoicos, ácidos hidroxibenzoicos, ácidos benzoicos alquil-sustituídos, ácidos nitrobenzoicos, ácidos naftóicos y ácidos dicarboxílicos saturados e insaturados.

• Selección de las condiciones experimentales.

Una de las principales variables independientes a establecer es la temperatura a la que se llevará a cabo la reacción, la cual depende del tipo de hidroxicetona que se quiera obtener. Si las condiciones a emplearse son suaves, se debe de añadir un disolvente, generalmente nitrobencono. Si las condiciones son drásticas, es mejor no emplear disolvente alguno.

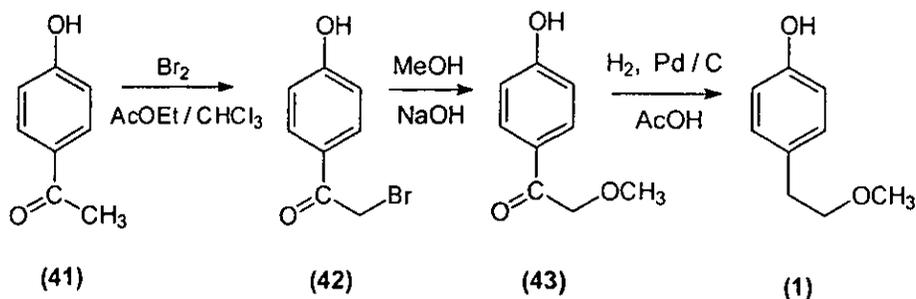
En lo descrito con respecto a la preparación de una p-hidroxicetona, se mezcla una mol del éster con el equivalente a cinco veces su peso en nitrobencono anhidro y con 1.2 a 1.4 moles de cloruro de aluminio en pequeñas cantidades.

La mezcla de reacción se mantiene durante veinticuatro horas a temperatura ambiente ó bien se calienta a 60 °C durante una hora. Si se requiere preparar una o-hidroxiketona, se mezcla una mol del éster con 1.2 a 1.4 moles de cloruro de aluminio en un matraz de fondo redondo. La mezcla se coloca en un baño de aceite, calentando lentamente hasta 120 °C durante 20 minutos.

Después de enfriar la mezcla, se vierte en ácido clorhídrico diluído. La mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido (generalmente con éter) y la fase etérea se extrae a su vez con una solución de hidróxido de sodio diluído, para posteriormente separar los 2 isómeros.

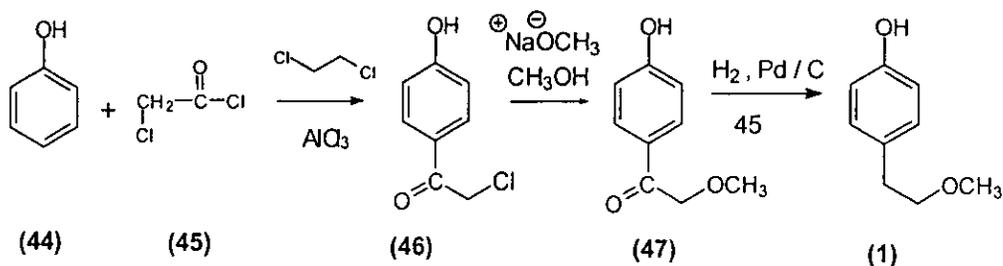
Rutas sintéticas para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol descritas en la literatura

A continuación solo se describen las rutas sintéticas más recientes reportadas en la literatura para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**) y las tesis realizadas por nuestro grupo de investigación para llevar a cabo la síntesis de dicho compuesto. En una de estas rutas sintéticas²⁷, se utiliza como materia prima la 4-hidroxiacetofenona (**41**), la cual es halogenada para formar la α -bromo-p-hidroxiacetofenona (**42**). Después este compuesto (**42**) es metoxilado para generar la p-hidrox-i- α -metoxiacetofenona (**43**). Finalmente se reduce el grupo carbonilo del compuesto (**43**) para obtener el compuesto deseado (**1**) (Esquema 27).



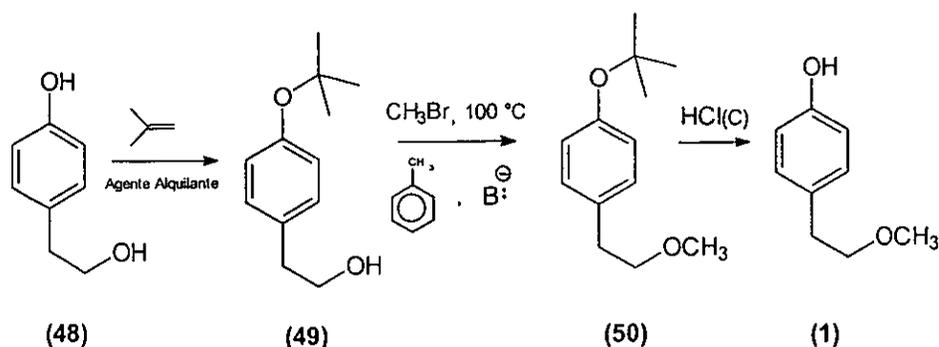
ESQUEMA 27

En otra síntesis²⁸, se emplea como materia prima el fenol (**44**), el cual se hace reaccionar con el cloruro de cloroacetilo (**45**) en diclorometano como disolvente, para que a través de una reacción de acilación de Friedel-Crafts, se obtenga la (4'-hidroxi)-2-cloroacetofenona (**46**). Posteriormente a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) la cetona (**46**) se hace reaccionar con metóxido de sodio en metanol para formar la 1-(4'-hidroxi)-2-metoxiacetofenona (**47**), la cual mediante una hidrogenación catalítica produce finalmente el compuesto (**1**) (Esquema 28).



ESQUEMA 28

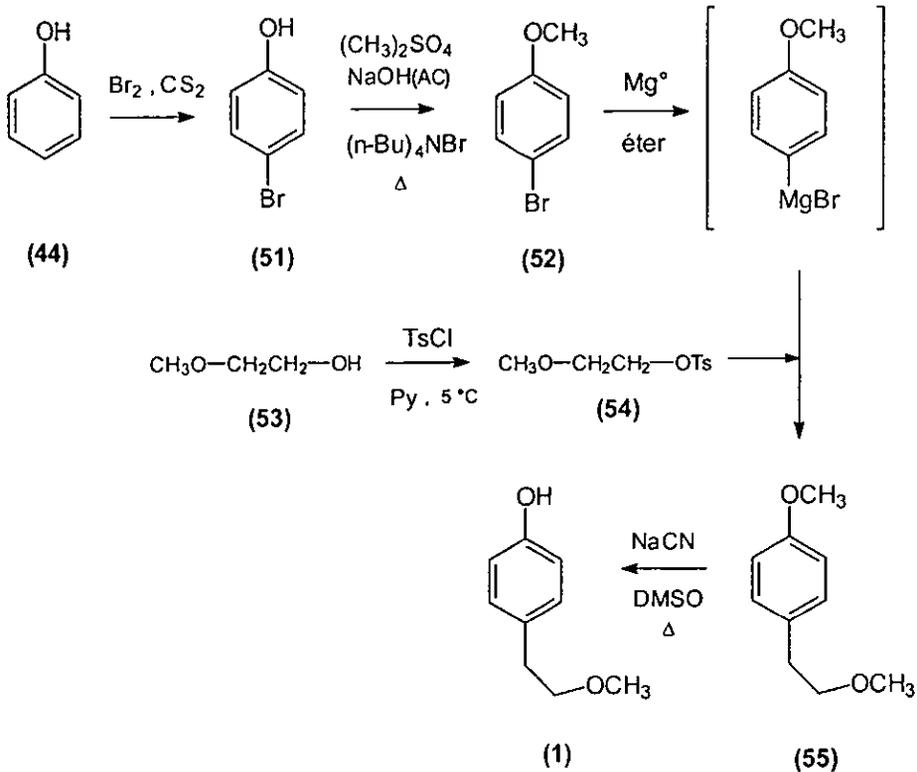
En otra aproximación sintética diferente a las anteriores²⁹ se parte del 2-(4'-hidroxifenil)etanol (**48**), sobre el cual se realiza una protección del grupo hidroxilo unido al anillo aromático, para formar el 2-(4'-terbutoxifenil)etanol (**49**), el cual se hace reaccionar con el bromuro de metilo a una temperatura de 100 °C, empleando tolueno como disolvente para generar el compuesto (**50**). Finalmente se realiza la desprotección del grupo OH del terbutilfeniléter haciendo reaccionar el compuesto (**50**) con ácido clorhídrico concentrado, para obtener así el producto deseado (**1**) (Esquema 29).



ESQUEMA 29

En otra ruta sintética desarrollada por nuestro grupo de investigación²⁵, se utiliza como materia prima al fenol (**44**), el cual a través de una reacción de sustitución electrofílica aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{A}$) con bromo en disulfuro de carbono, se produce el p-bromofenol (**51**). Se procede a proteger el grupo hidroxilo para formar el metilariéter empleando sulfato de dimetilo, en una solución acuosa de hidróxido de sodio, diclorometano y bromuro de tetra-N-butilamonio (como agente de transferencia de fase) para obtener el p-bromoanisol (**52**).

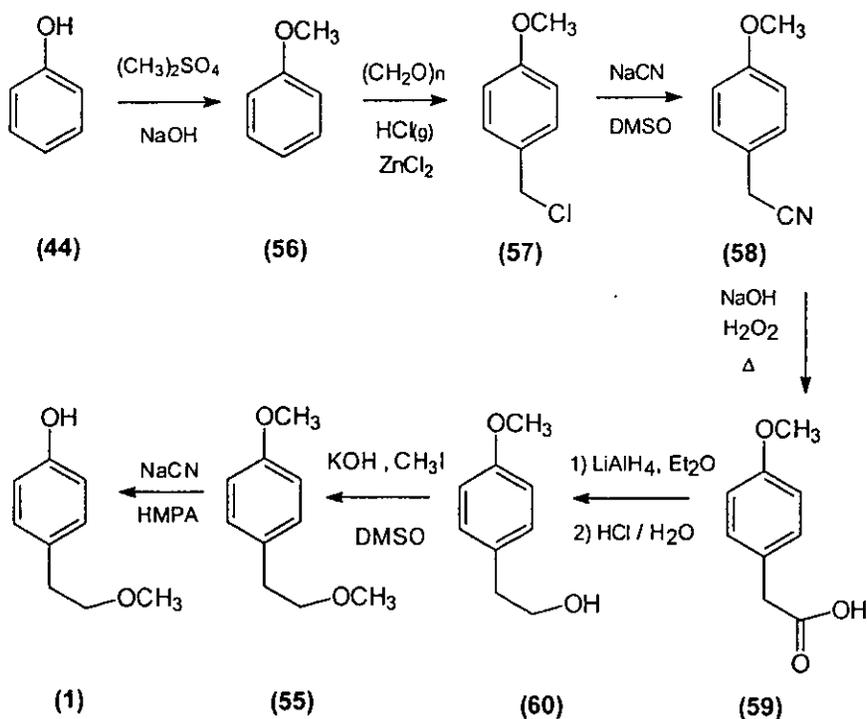
Cuando dicho éter se hace reaccionar con magnesio se forma el reactivo de Grignard correspondiente. A este reactivo se le adiciona el tosilato del 2-(metoxi)etilo (**54**) [el cual se forma por la reacción del cloruro de p-toluensulfonilo en piridina anhidra sobre el 2-(metoxi)etanol (**53**)], para formar el p-(2-metoxietil)anisol (**55**). Por último se realiza una desmetilación selectiva para obtener el compuesto (**1**) (Esquema 30).



ESQUEMA 30

Otra aproximación sintética también desarrollada por nuestro grupo de investigación²⁶ también utiliza al fenol (44) como materia prima inicial, el cual se hace reaccionar con el sulfato de dimetilo y el hidróxido de sodio para formar el anisol (56). Sobre el compuesto (56) se lleva a cabo una clorometilación de Blanc, para lo cual se hace reaccionar con paraformaldehído en presencia de cloruro de hidrógeno y cloruro de zinc para formar el 4-clorometilanisol (57). El compuesto (57) se transforma en el 1-(4-metoxifenil)acetonitrilo (58) cuando se hace reaccionar con el cianuro de sodio y empleando el dimetilsulfóxido como disolvente. Posteriormente se realiza una hidrólisis básica sobre el compuesto (58) para obtener el ácido 2-(4-metoxifenil)acético (59).

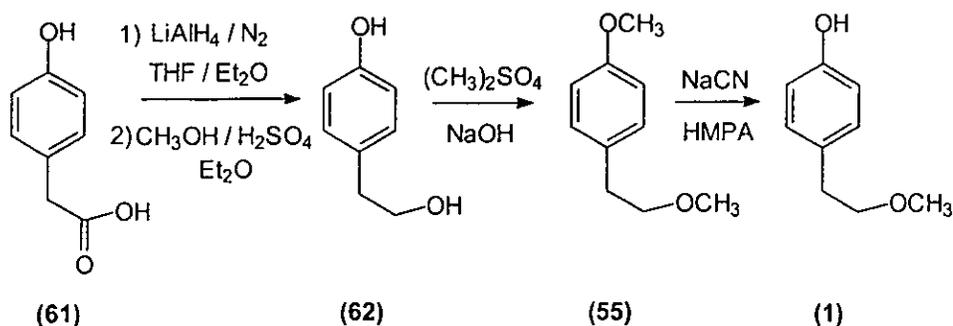
La reducción del compuesto **(59)** con hidruro doble de litio y aluminio genera el alcohol 2-(4-metoxifenil)etílico **(60)**, y una vez que se obtiene el alcohol **(60)** se forma el éter correspondiente, utilizando hidróxido de potasio y yoduro de metilo empleando dimetilsulfóxido como disolvente, para formar así el 4-(2-metoxietil)anisol **(55)**. Finalmente se realizó una desprotección selectiva del grupo éter unido al anillo aromático, utilizando cianuro de sodio y la hexametilfosforamida como disolvente para formar el 4-(2-metoxietil)fenol **(1)** (Esquema 31).



ESQUEMA 31

Así mismo, en otra ruta sintética desarrollada por nuestro grupo de trabajo²⁷ se utiliza como materia prima al ácido 4-hidroxifenilacético (**61**), el cual es reducido con el hidruro doble de litio y aluminio para obtener el p-(hidroxietil)fenol (**62**).

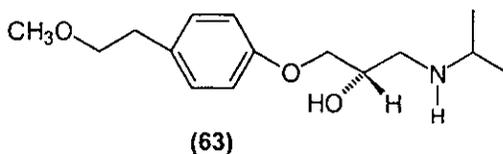
A continuación se realiza la metilación de los dos grupos hidroxilo, obteniendo el p-(2-metoxietil)anisol (**55**). Como paso final se lleva a cabo una desmetilación selectiva con cianuro de sodio y hexametilfosforamida, para dar el producto (**1**) (Esquema 32).



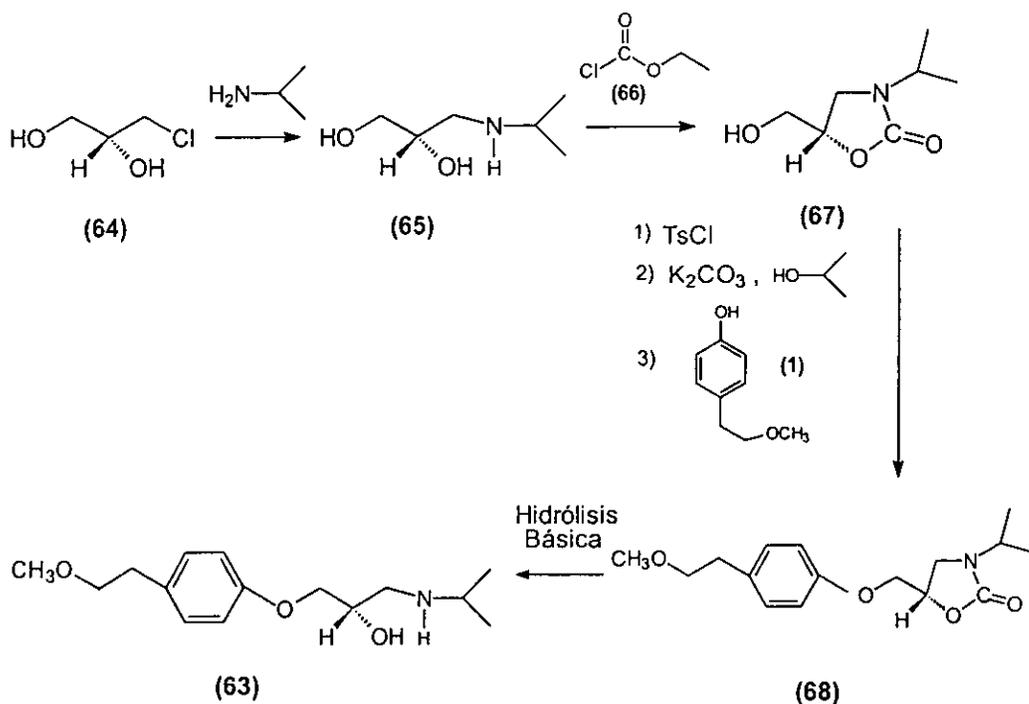
ESQUEMA 32

Síntesis del (S)-metoprolol

De los enantiómeros de (**2**), el que presenta la actividad farmacológica es el (S)-metoprolol (**63**).



A continuación se presenta una síntesis estereoespecífica a través de la cual se obtiene directamente el (S)-metoprolol³⁰. Se parte del (R)-3-cloro-1,2-propanodiol (**64**), el cual se hace reaccionar con isopropilamina para formar el (S)-3-isopropilamina-1,2-propanodiol (**65**), sobre el cual se realiza una reacción de ciclocondensación con cloroformiato de etilo (**66**) para obtener la (S)-5-hidroximetil-3-isopropil-2-oxazolidinona (**67**). Se lleva a cabo una O-alkilación con el compuesto (**1**) para obtener el compuesto (**68**), el cual mediante una hidrólisis en medio básico da lugar al compuesto (**63**) (Esquema 33).



ESQUEMA 33

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Rutas sintéticas propuestas.

En este trabajo, las rutas sintéticas desarrolladas se basan principalmente en las reacciones de Houben-Hoesch y en la transposición de Fries.

Se contemplan cinco esquemas sintéticos, los cuales se denominaron como **Ruta 1a y Ruta 1b, Ruta 2, Ruta 3 y Ruta 4.**

HIPÓTESIS

Para las rutas sintéticas, se espera comprobar la viabilidad de cada una de ellas con base en sus características más sobresalientes.

En la **Ruta 1a** se espera obtener el cloroacetato de fenilo (**69**) a través de la reacción de Houben-Hoesch y que este pueda someterse a una transposición de Fries para producir la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**) (Esquema 34).

Para la **Ruta 1b**, se desean obtener los mismos intermediarios antes mencionados, pero además comprobar experimentalmente, si para el cloroacetato de fenilo (**69**) existen ventajas o desventajas si se le obtiene a través del cloruro de ácido (cloruro de cloroacetilo (**45**)) ó con el anhídrido de ácido (anhídrido dicloroacético (**70**)) en lugar de utilizar la reacción de Houben-Hoesch (Esquema 35).

La **Ruta 2** plantea la obtención de la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**) mediante la reacción de Friedel-Crafts para la determinar si el rendimiento es mejor por este camino que empleando las dos rutas anteriores (Esquema 36).

Si en la **Ruta 1a**, se emplea un nitrilo como material de partida; se espera extender este procedimiento en la **Ruta 3**, partiendo del metoxiacetonitrilo (**71**) y preparar el metoxiacetato de fenilo (**72**), para después someterlo a una reacción de Fries y obtener la

2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**47**), la cual es el intermediario inmediato para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**) (Esquema 37).

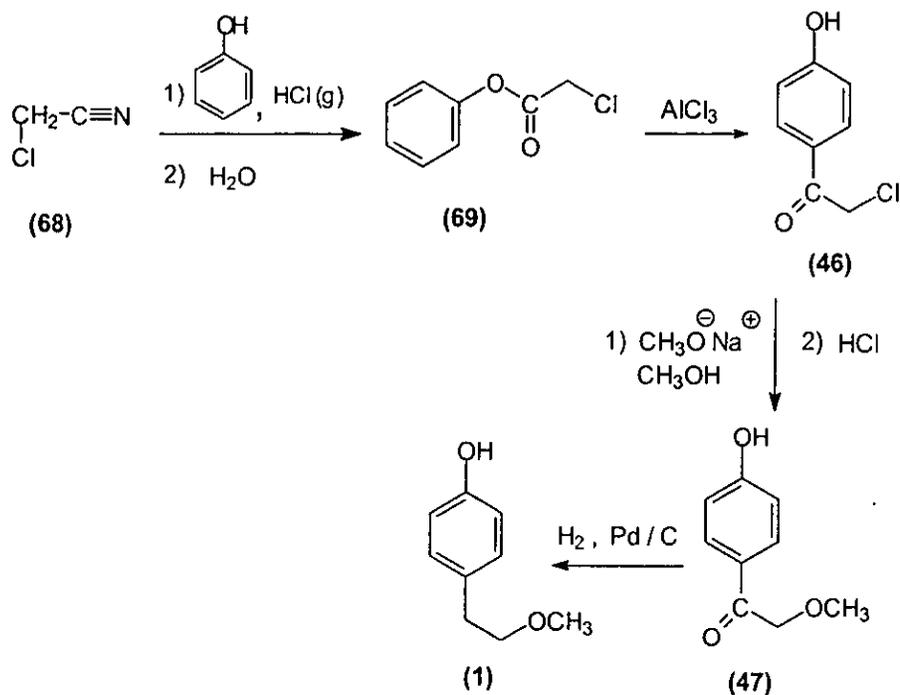
Finalmente, en la **Ruta 2** se espera que mediante la reacción de Friedel-Crafts entre el fenol y el cloruro de metoxiacetilo (**74**), se logre obtener la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**47**), que es el mismo intermediario que en la **Ruta 3**, pero obteniéndose en un solo paso (Esquema 38).

A continuación se plantean cada una de las rutas propuestas, así como la descripción detallada de cada una de ellas.

RUTAS SINTÉTICAS PROPUESTAS

RUTA 1a

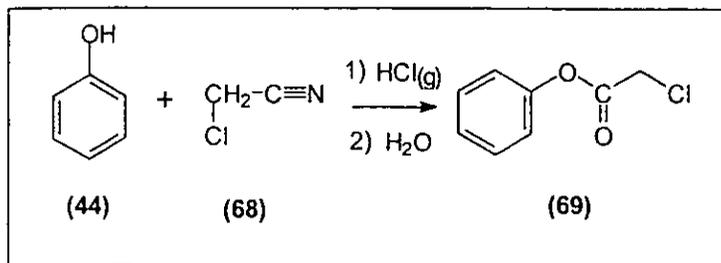
En el esquema 34 se presenta la primera ruta desarrollada, en la cual se emplea el cloroacetnitrilo (**68**) como materia prima. A través de una reacción de Houben-Hoesch en presencia fenol y ácido clorhídrico gas, se obtiene el cloroacetato de fenilo (**69**). El compuesto (**69**) se somete a una transposición de Fries para producir la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**). Sobre esta última se lleva a cabo la sustitución del átomo de cloro por medio de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), con metóxido de sodio en metanol para producir la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**47**). Finalmente a través de la hidrogenación catalítica sobre el compuesto (**47**), se obtiene el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**).



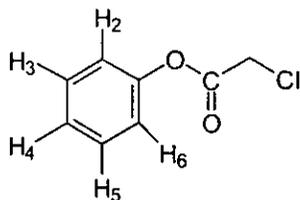
ESQUEMA 34

RESULTADOS.

Obtención del cloroacetato de fenilo (69) a partir de cloroacetoniitrilo (68).



Cuando se llevó a cabo la reacción de Houben-Hoesch entre el cloroacetnitrilo (**68**) y el fenol en medio ácido, se obtuvo sin mayor problema el cloroacetato de fenilo (**69**), con un rendimiento del 73%. El producto se identificó con base en sus propiedades espectroscópicas

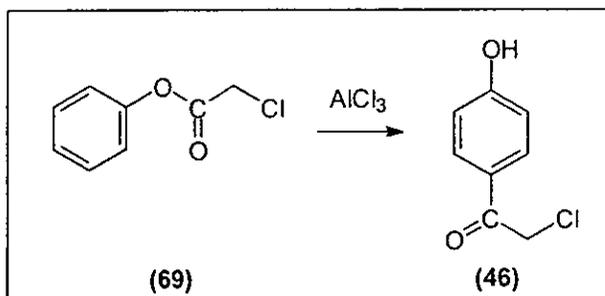


(69)

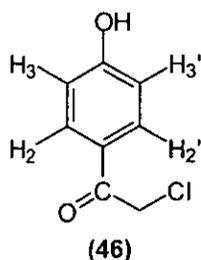
I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2958.37 (C-H), 1761.2 (CO-O), 1594.5 y 1495.4 (anillo aromático monosustituido). Espectro 1a.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.35 (s, 2H, metileno del C-2), 7.18 (multiplete, 2H, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, $J_{3,6} = 0.41$ Hz, hidrógeno meta), 7.31 (tt, 1H, $J_{4,2} = 1.5$ Hz, $J_{4,3} = 7.5$ Hz, hidrógeno para), 7.45 (multiplete, 2H, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, $J_{2,4} = 1.5$ Hz, $J_{2,5} = 0.41$ Hz, hidrógeno orto). Espectro 1b.

Obtención de la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**) a partir del cloroacetato de fenilo (**69**)



Una vez que se obtuvo el cloroacetato de fenilo (**69**), éste se sometió a una transposición de Fries, lográndose obtener la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**), con un rendimiento del 16.4%. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:



I.R. (pastilla), cm^{-1} : 3244.34 (-OH fenólico), 1665 (C=O), 1600, 1573.55 (anillo aromático disustituído). Espectro 2a.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 9.40 (s, 1H, hidroxilo de fenol); 4.64 (s, 2H, metileno del C-2); 6.86 (d, 2H, $J_{2,3} = 8.7$ Hz, protón del C-2'); 7.85 (d, 2H, $J_{3,2} = 8.7$ Hz, protones del C-3'). Espectro 2b.

Como el interés de este estudio se centra en la reacción de Houben-Hoesch y en la transposición de Fries, los **pasos 3 y 4** de la presente ruta no se realizaron experimentalmente. Sin embargo, con los resultados obtenidos hasta este punto se desarrolló una síntesis total formal del **4-(2'-metoxietil)fenol (1)**. En la literatura correspondiente se puede encontrar la información requerida a los **pasos 3 y 4**²⁸.

A través de la presente ruta sintética se puede obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**), con un rendimiento global de un 10.34%.

ESTUDIO DE LA TRANSPOSICION DE FRIES SOBRE EL CLOROACETATO DE FENILO (69).

Como la transposición de Fries del cloroacetato de fenilo (69) es la reacción de interés de la presente ruta, se modificaron variables tales como la temperatura, el catalizador (AlCl_3) y el disolvente, para tener así un estudio más detallado.

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3**. Se determinó experimentalmente que las temperaturas altas (manteniendo los demás parámetros constantes) favorecen la reacción, ya que cuando la temperatura disminuye, el rendimiento del producto 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (46) también decrece. Es entonces notorio que la hidroxiketona, en este caso "para", se obtiene a temperaturas altas, las cuales en general corresponden a condiciones para una hidroxiketona "orto".

En los experimentos de la **Tabla 4**, se reportan los resultados que se obtuvieron al modificar también la cantidad de catalizador (AlCl_3).

A una temperatura de 120 °C, solo se obtienen trazas de producto junto con materia prima, lo cual es una consecuencia de que parte del cloruro de aluminio se coordine con el átomo de cloro del cloroacetato de fenilo (69) y por esta razón no sea suficiente la cantidad del catalizador que se utilizó para reaccionar con el grupo acilo en el éster (69).

A una temperatura menor (60 °C), el efecto del catalizador y temperatura es aún más marcado ya que no se obtiene producto alguno.

Como se determinó experimentalmente que las mejores condiciones son el empleo de temperatura alta y una relación molar (éster: AlCl_3) de (1:2), se efectuaron dos pruebas más (tercer y cuarto experimentos, **Tabla 4**) empleando nitrobenceno como disolvente y dos relaciones molares (éster:catalizador) diferentes, para determinar el efecto que tendrían estas modificaciones en esta reacción. En ninguno de los dos casos se obtuvo producto alguno.

Se concluye que las condiciones adecuadas para la presente transposición de Fries, son el empleo de una temperatura alta (120 °C) y una relación de éster: AlCl_3 de 1:2, sin el empleo de ningún disolvente.

TABLA 3 ^a

Temperatura	Relación molar Cloroacetato de fenilo (69): AlCl_3	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%) 2-cloro-1-(4'- hidroxi)acetofenona (46)
120 °C	1:2	Sin disolvente	7 horas	16.4 %
100 °C	1:2	Sin disolvente	7 horas	8.98 %
80 °C	1:2	Sin disolvente	7 horas	2.08 %
60 °C	1:2	Sin disolvente	7 horas	0 %

^a Todas las reacciones se efectuaron bajo atmósfera de nitrógeno

TABLA 4 ^b

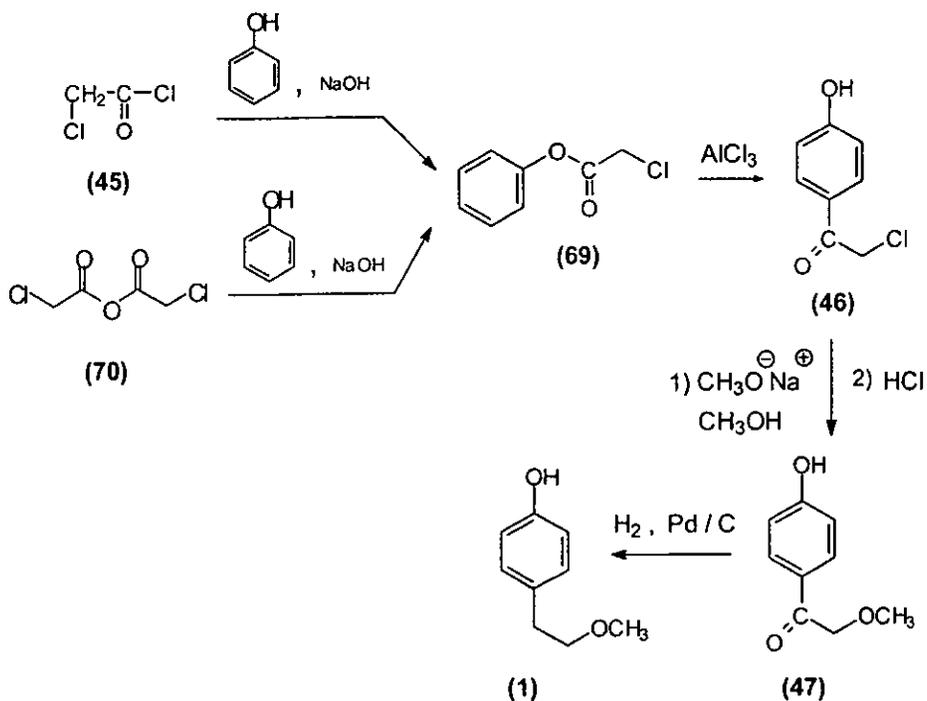
Temperatura	Relación molar cloroacetato de fenilo (69): AlCl_3	Disolvente	Tiempo	Resultados
120 °C	1:1	Sin disolvente	7 horas	Trazas de producto y materia prima
60 °C	1:1	Sin disolvente	7 horas	Materia prima
60 °C	1:1	Nitrobenceno	7 horas	Materia prima
60 °C	1:2	Nitrobenceno	7 horas	Materia prima

^b Todas las reacciones se efectuaron bajo atmósfera de nitrógeno.

RUTA 1b

La **Ruta 1b** en principio es la misma que la **Ruta 1a**, solamente que en la **Ruta 1a** se emplea un nitrilo como materia prima, y se obtiene el cloroacetato de fenilo (**69**) empleando dos substratos diferentes, ya que se acetila el fenol tanto con cloruro de cloroacetilo (**45**) ó bien con el anhídrido dicloroacético (**70**), para obtener en ambos casos el cloroacetato de fenilo (**69**).

Los resultados que se obtengan en esta **Ruta 1b** se compararán con los que se obtuvieron con la **Ruta 1a** y de esta manera se podrá determinar experimentalmente las ventajas y desventajas entre la reacción de Houben-Hoesch y los métodos convencionales para la obtención de ésteres fenólicos (Esquema 35).

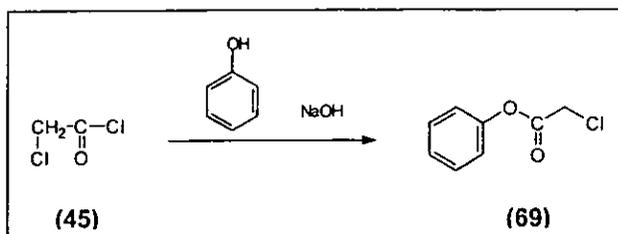


ESQUEMA 35

RESULTADOS.

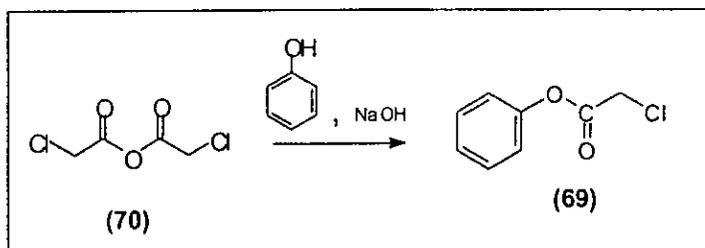
Obtención del cloroacetato de fenilo (69) a partir del fenol.

a) Empleando el cloruro de cloroacetilo (45).

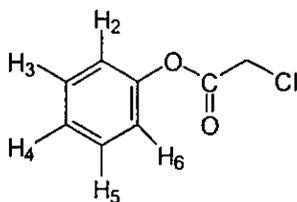


Se realizó primero la acilación del fenol con cloruro de cloroacetilo (45), en presencia de hidróxido de sodio (Reacción 1a) para obtener el cloroacetato de fenilo (69) con un rendimiento del 43%.

b) Empleando el anhídrido dicloroacético (70).



De manera análoga, la acetilación se llevó a cabo empleando anhídrido dicloroacético (70), (Reacción 1b) obteniéndose también el cloroacetato de fenilo (69) con un rendimiento del 67.6%. El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas.



(69)

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2958.37 (C-H), 1761.2 (CO-O), 1594.5 y 1495.4 (anillo aromático monosustituído). Espectro 1a.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.35 (s, 2H, metileno del C-2), 7.18 (multiplete, 2H, $J_{2,3}=7.5$ Hz, $J_{3,5}=1.5$ Hz, $J_{3,6}=0.41$ Hz, hidrógeno meta), 7.31 (tt, 1H, $J_{4,2}=1.5$ Hz, $J_{4,3}=7.5$ Hz, hidrógeno para), 7.45 (multiplete, 2H, $J_{2,3}=7.5$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, $J_{2,5}=0.41$ Hz, hidrógeno orto). Espectro 1b.

La **Reacción 2** es la misma que la planteada en la **Ruta 1a**. Las **Reacciones 3 y 4** se pueden consultar en la literatura ²⁸.

Tomando como base los resultados de la reacción de Fries reportados en la **Ruta 1a**, si se emplea como agente acilante el cloruro de cloroacetilo (**45**), se obtiene el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**) con un rendimiento global del 6.09 %.

Por otro lado, si se acetila con anhídrido dicloroacético (**70**), el rendimiento global es de 9.57 %.

Ya sea que se emplee cualquiera de los dos agentes para acetilar, el rendimiento global en ambos casos es muy bajo.

Si se considera únicamente la obtención del cloroacetato de fenilo (**69**), es claro que es mejor prepararlo a partir de la reacción de Houben-Hoesch que por la acilación del fenol empleando anhídridos ó bien los halogenuros de ácido carboxílico (**Tabla 5**).

TABLA 5

Agente acetilante	Sustrato	Tiempo	Rendimiento (%)
Cloruro de cloroacetilo (45)	Fenol	15 min	45 %
Anhídrido dicloroacético (45)	Fenol	5 min	67.6%
Cloroacetónitrilo (68)	Fenol	1 hora	73%

Se debe observar que el rendimiento del cloroacetato de fenilo (69), fue mayor cuando se emplea un anhídrido que cuando se emplea un halogenuro de ácido, lo cual no es de esperarse, ya que estos últimos presentan una reactividad mayor y por ende dan mayores rendimientos.

Lo anterior debe de ser una consecuencia de que el medio de reacción, cuando se emplea cloruro de cloroacetilo (45), involucra el uso de una solución de hidróxido de sodio acuoso, y el cloruro de ácido, que es muy reactivo, se hidroliza en parte antes de efectuar la reacción de acetilación.

Como resultado experimental adicional, el cloruro de cloroacetilo (45), se puede obtener a partir del ácido cloroacético con los métodos tradicionales, que emplean cloruro de tionilo ó tricloruro de fósforo.

El empleo de los mismos para ciertos ácidos alifáticos (como el presente), requiere de tiempos de reacción largos, y a menudo solo se obtienen rendimientos no mayores del 50 %.

En la siguiente tabla se muestra que el uso de cloruro de benzoilo permite llevar a cabo la reacción en un tiempo no mayor a una hora, y se obtienen mayores rendimientos (del orden del 70 % al 90 %) ²⁹.

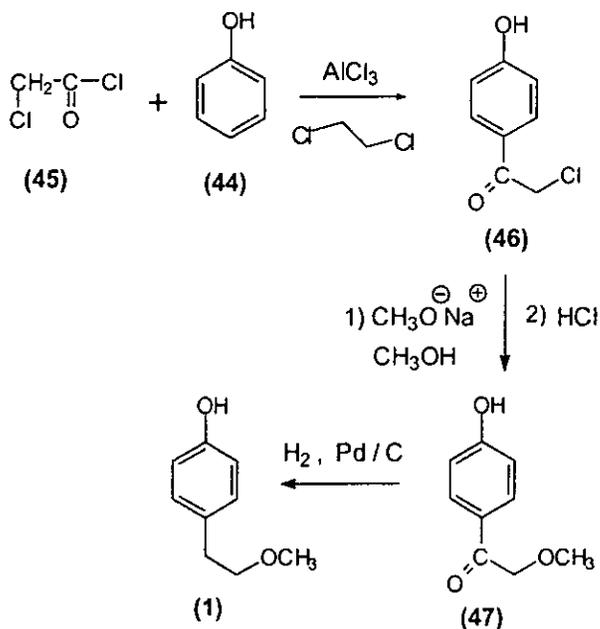
Preparación del cloruro de cloroacetilo (45)

Ácido carboxílico	Reactivo	Relación molar		Tiempo	Rendimiento
		Ácido cloroacético: agente halogenante			
Ácido cloroacético	Cloruro de tionilo	2:3		4 horas	45 %
Acido cloroacético	cloruro de benzoilo	1:2		1 hora	76 %

RUTA 2

En esta ruta sintética, se hizo reaccionar al cloruro de cloroacetilo (45) con el fenol (44) a través de una reacción de Friedel y Crafts para producir directamente la 2-cloro-(4'-hidroxi)acetofenona (46). El resto de la secuencia es la misma que para las Rutas 1a y 1b (Esquema 36).

No obstante que esta ruta ya se encuentra descrita en la literatura²⁸, se repitió experimentalmente para familiarizarse con ella y determinar las particularidades de la misma, ya que precisamente la reacción de Friedel y Crafts será empleada en la Ruta 4 con las modificaciones apropiadas.

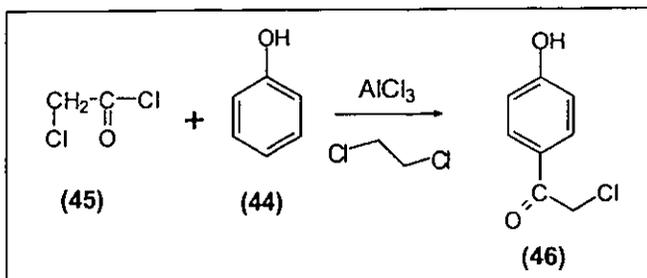


ESQUEMA 36

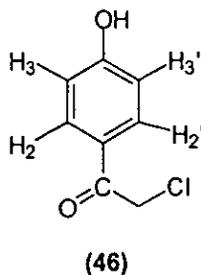
RESULTADOS.

Reacción de Friedel-Crafts entre el cloruro de cloroacetilo (45) y el fenol (44).

Obtención de la 2-cloro-(4'-hidroxi)acetofenona (46)



Al llevar a cabo la reacción de Friedel y Crafts se pudo obtener la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (46) con un rendimiento del 50%. El producto (46) se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.



I.R. (pastilla), cm^{-1} : 3244.34 (-OH fenólico), 1665 (C=O), 1600, 1573.55 (anillo aromático).

Espectro 2a.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 9.40 (s, 1H, hidroxilo de fenol); 4.64 (s, 2H, metileno del C-2); 6.86 (d, 2H, $J_{2,3'} = 8.7$ Hz, protón del C-2'); 7.85 (d, 2H, $J_{3,2'} = 8.7$ Hz, protones del C-3'). Espectro 2b.

A través de esta ruta también es factible sintetizar el 4-(2'-metoxietil)fenol (1). El rendimiento global es de 43.2%, que aunque no es muy alto, este es hasta ahora el mejor comparado con los de las rutas anteriores.

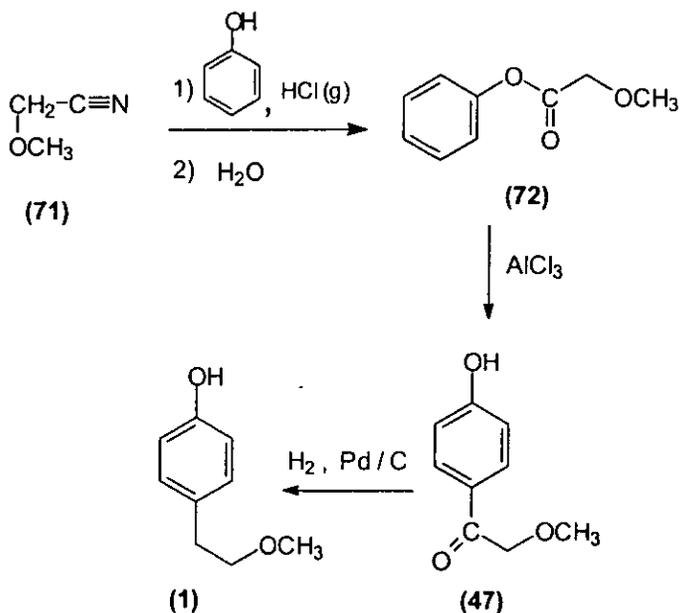
En la **Tabla 6** se presentan las condiciones bajo las cuales se efectuó la reacción de Friedel y Crafts. El experimento 1 fue el que presentó un rendimiento mayor, mientras que en el segundo experimento se varió la temperatura obteniéndose una disminución en el rendimiento del producto. En el tercer experimento se varió la cantidad del catalizador. Se determinó que es necesario que la relación de cloruro de cloroacetilo (45): AlCl_3 debe de ser mayor a 1, porque parte del AlCl_3 se compleja con el cloro del grupo acilo y con el cloro presente en el carbono 2. Si no hay suficiente AlCl_3 , el rendimiento baja. Por último, se varió el tiempo, obteniéndose a las 3.5 horas un rendimiento menor porque la reacción es incompleta en este lapso de tiempo.

Tabla 6

Temperatura	Relación molar cloruro de cloroacetilo (45): AlCl_3	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%)
70 °C	1:2	1,2-dicloroetano	5 horas	50 %
50 °C	1:2	1,2-dicloroetano	5 horas	15 %
70 °C	1:1	1,2-dicloroetano	5 horas	12 %
70 °C	1:1	1,2-dicloroetano	3.5 horas	8 %

RUTA 3

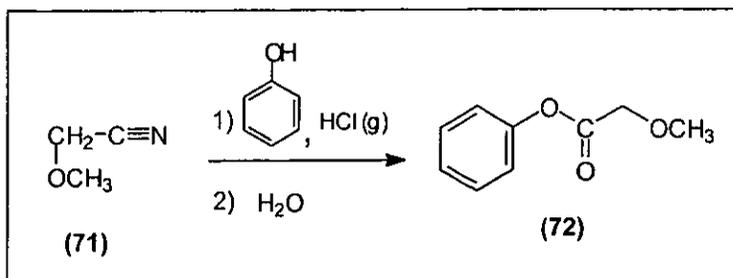
En ésta ruta se emplea otro nitrilo como substrato de partida, el metoxiacetonitrilo (71), el cual mediante la reacción de Houben-Hoesch produce el metoxiacetato de fenilo (72). A través de la reacción de Fries, el éster (72) se transpone para dar el intermediario (47) y finalmente el compuesto (72) se reduce para obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (1) (Esquema 37).



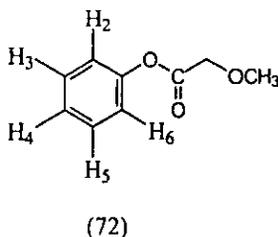
ESQUEMA 37

RESULTADOS.

Obtención del metoxiacetato de fenilo (72) a partir del metoxiacetonitrilo (71) y fenol.



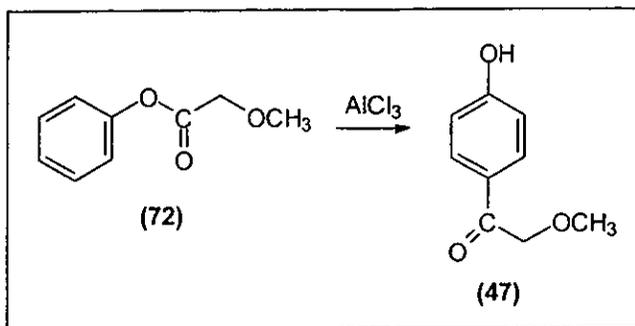
A través de la reacción de Houben-Hoesch, se preparó el metoxiacetato de fenilo (72), partiendo del metoxiacetonitrilo (71) y el fenol como materias primas. El rendimiento con el que se obtuvo el éster (72) fue del 61.5 %. El éster se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.



I.R. (película), cm^{-1} : 1775.27 (C=O de éster), 1592 y 1493.3 (anillo aromático), 2830.2 (-OCH₃), 1120.6 (O-C-O). Espectro 5a.

R.M.N. ¹H (δ (ppm), disolvente CDCl₃, referencia TMS): 3.53 (s, 3H, metilo de metoxilo); 4.28 (s, 2H, metilo de éster); 7.12 (multiplete, 2H, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, $J_{3,5} = 1.35$ Hz, $J_{3,6} = 0.4$ Hz, hidrógenos meta), 7.24 (tt, 1H, $J_{2,4} = 1.35$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, hidrógeno para), 7.35 (multiplete, 2H, $J_{2,3} = 7.5$ Hz, $J_{2,4} = 1.35$ Hz, $J_{2,5} = 0.4$ Hz, hidrógenos orto). Espectro 5b.

Transposición del metoxiacetato de fenilo (72). Obtención de la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (47)



Continuando con la síntesis, se llevaron a cabo varios intentos para trasponer el metoxiacetato de fenilo (72) para formar la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (47), pero todos fueron negativos.

El paso clave en esta ruta es la transposición de Fries del metoxiacetato de fenilo (47), por lo que, de acuerdo a lo descrito en la literatura, si se desea preparar una hidroxiketona aromática "orto" a partir de un éster, se deben de emplear temperaturas altas (80 a 180 °C) y no usar disolvente. Por otro lado, si lo que se quiere obtener es la hidroxiketona aromática "para", las temperaturas serán de 60 °C ó menores y se utilizará un disolvente.

Tomando en cuenta todo esto, se probaron condiciones para obtener cetonas aromáticas tipo "orto" y "para", para tratar de obtener la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (47) a partir del metoxiacetato de fenilo (72). Tales condiciones se denominaron como **Procedimiento 1** (que no emplea disolvente y se efectúa a 120 °C), otro fue el **Procedimiento 2** (se usa nitrobenceno como disolvente y una temperatura de 60 °C) y por último el **Procedimiento 3** (el cual también usa el nitrobenceno pero la reacción se efectúa a temperatura ambiente). Véase la **Tabla 7**.

TABLA 7

Procedimiento	Temperatura	Disolvente	Relación molar metoxiacetato de fenilo (72): $AlCl_3$	Tiempo	Resultados
Procedimiento 1	120 °C	Sin disolvente	1:2	6 horas	Materia prima y cloroacetato de fenilo
Procedimiento 2	60 °C	Nitrobenceno	1:2	6 horas	Materia prima
Procedimiento 3	Temperatura ambiente	Nitrobenceno	1:2	24 horas	Materia prima

Al llevar a cabo los **Procedimientos 2 y 3**, no se obtuvo el compuesto deseado. En cuanto al **Procedimiento 1**, se determinó que el grupo metoxilo presente en el metoxiacetato de fenilo (**72**), se pierde bajo estas condiciones, lo cual está descrito, ya que los ácidos de Lewis son capaces de romper metil éteres en las condiciones adecuadas. Además se recuperó materia prima sin reaccionar.

Por otro lado, al variar la relación del éster (**72**) y el cloruro de aluminio, se determinó que es necesario que la relación de ambos sea mayor de 1:1, pues parte del catalizador se acompleja con el metoxilo que porta el éster (**72**) y si no hay suficiente cantidad de este ácido de Lewis, la reacción no procede. Esto se ve claramente en la **Tabla 8**, donde se recupera la materia prima en todos los casos y para una temperatura de 120 °C, se obtiene además, el cloroacetato de fenilo (trazas).

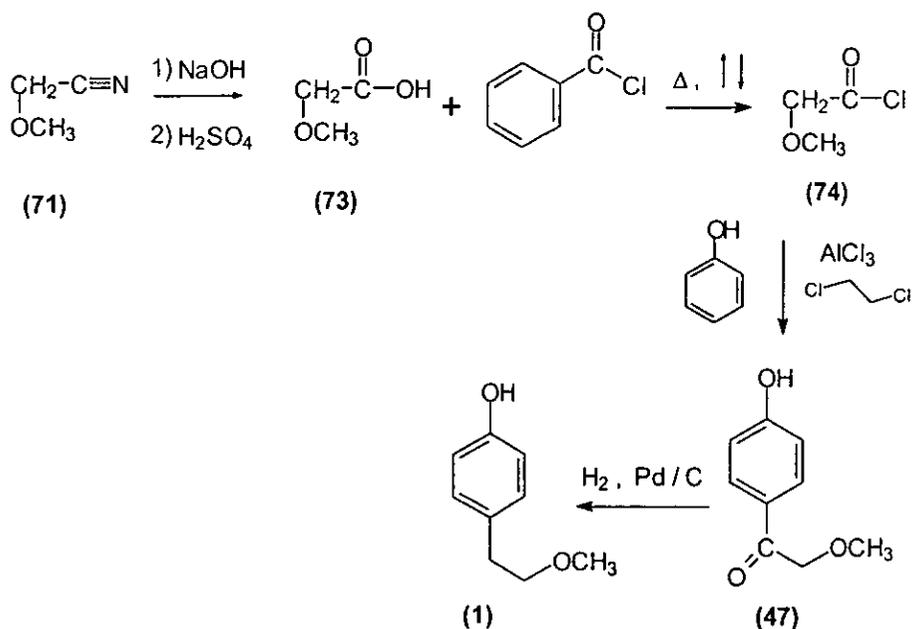
TABLA 8

Temperatura	Disolvente	Relación molar metoxiacetato de fenilo (72): AlCl_3	Tiempo	Resultados
60 °C	Nitrobenceno	1:1	1 hora	Materia prima
60 °C	Nitrobenceno	1:1	6 horas	Materia prima
120 °C	Sin disolvente	1:1	6 horas	Materia prima y trazas de cloroacetato de fenilo

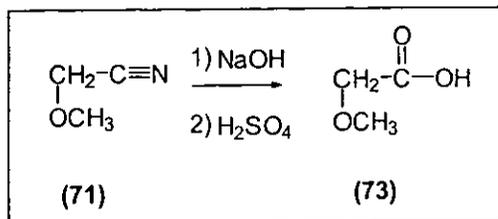
Por esta ruta, aunque parecía factible, no es posible obtener el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**).

RUTA 4

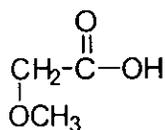
Empleando nuevamente como materia prima el metoxiacetonitrilo (71), éste se somete a una hidrólisis básica para obtener el ácido metoxiacético (73), el cual a su vez se convierte en el cloruro de metoxiacetilo (74) al hacerlo reaccionar con cloruro de benzoilo. Aquí es donde se usa la modificación a la reacción de Friedel y Crafts mencionada en la Ruta 2, pero con la diferencia de que el cloruro de ácido a emplearse ya porta el grupo metoxilo en vez de un átomo de cloro, y de este modo se ahorra el paso de la sustitución del mismo con metóxido de sodio en metanol. A través de esta reacción se va a formar la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (47), la cual al ser reducida finalmente se obtendrá el 4-(2'-metoxietil)fenol (1) (Esquema 38).



ESQUEMA 38

RESULTADOS.**Obtención del ácido metoxiacético (73) a partir del metoxiacetonitrilo (71)**

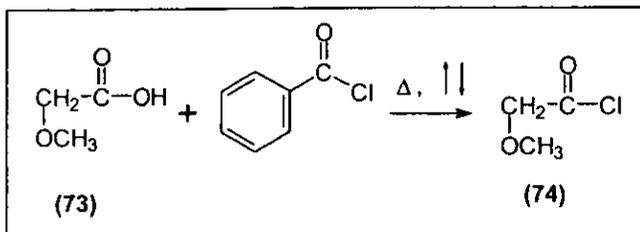
Con el metoxiacetonitrilo (71) se llevó a cabo una hidrólisis básica (empleando una solución de hidróxido de sodio al 26 %), para obtener el ácido metoxiacético (73) con un rendimiento del 65.5%. El producto se identificó con base a sus propiedades espectroscópicas.

**(73)**

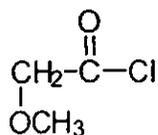
I.R. (película), cm^{-1} : 3500-2500 (-OH); 2833 (-OCH₃ alifático); 1732 (-C=O).

Espectro 6a.

R.M.N. ¹H (δ (ppm), disolvente CDCl₃, referencia TMS): 3.40 (s, 3H, metilo de metoxilo); 4.11 (s, 2H, metileno); 10.25 (s, 1H, -OH de carboxilo). Espectro 6b

Obtención del cloruro de metoxiacetilo (74) a partir del ácido metoxiacético (73).

El ácido metoxiacético (73) recién preparado, se hizo reaccionar con el cloruro de benzoilo para obtener el cloruro de metoxiacetilo (74). El rendimiento con el que se obtuvo el cloruro de ácido (74) fue del 78%. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

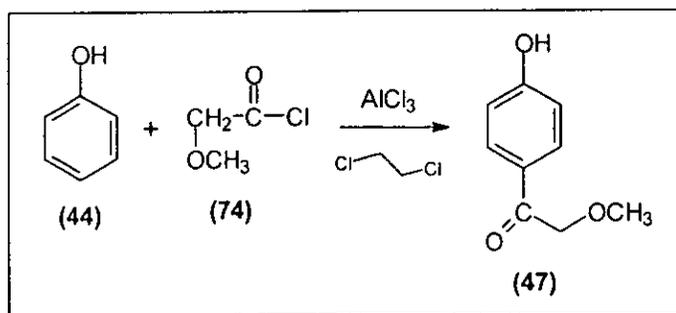


(74)

I.R. (película), cm^{-1} : 1737.2 (C=O); 1121.3 (C-O-C). Espectro 7a.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 3.49 (s, 3H, metilo del grupo metoxilo); 4.09 (s, 2H, metileno). Espectro 7b.

Reacción de Friedel y Crafts con el cloruro de metoxiacetilo (74) y fenol (44).
Obtención de la 2-metoxi-(4'-hidroxi)acetofenona (47)



Procediendo con la aproximación sintética planteada, se efectuó la reacción de Friedel y Crafts entre el cloruro de metoxiacetilo (74) y el fenol (44). La reacción no se logró llevarse a cabo y no fue posible obtener el 2-metoxi- 1-(4'-hidroxi)acetofenona (47).

Se intentó llevar a cabo la síntesis de la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**47**), mediante los **Procedimientos 1** y **2**. En el **Procedimiento 1** se disuelven tanto el fenol como el cloruro de aluminio en el disolvente, y una vez que se alcanza la temperatura requerida, se adiciona el cloruro de metoxiacetilo (**74**). En el momento de la adición, se formaron unos sólidos de color rojo oscuro y conforme se agregaba más halogenuro de ácido, más sólidos se formaban. Estos no eran solubles en el disolvente empleado por lo que no se llevó a cabo la reacción de Friedel y Crafts. Véase la **Tabla 9**.

TABLA 9

Procedimiento	Fenol	AlCl ₃	Relación molar fenol:AlCl ₃	Disolvente	Cloruro de metoxiacetilo (74)	Temperatura	Tiempo
1	4.19 mmol	9.647 mmol	1:2	1 ml	4.60 mmol	70 °C	5 horas
2	4.19 mmol ^a	9.647 mmol ^a	1:2	6 ml	4.60 mmol ^b	70 °C	5 horas
2	4.19 mmol ^a	9.647 mmol ^a	1:2	1 ml	4.60 mmol ^b	55 °C	5 horas

^a Ambos disueltos en los 6 ml de disolvente. ^b Disuelto en 0.5 ml de disolvente

En vista del resultado anterior, se probó el **Procedimiento 2**. Este consistió esencialmente en lo mismo que el **Procedimiento 1**, con la diferencia en que el fenol y el cloruro de aluminio están disueltos en una cantidad de disolvente seis veces mayor a la empleada inicialmente, además de que el cloruro de ácido está disuelto en una cantidad de disolvente igual a su volumen para facilitar la superficie de contacto entre los reactivos.

Tal diferencia permitió que en un principio no existiera ninguna formación de sólidos, pero conforme la adición continuaba, estos comenzaron a formarse como en el caso anterior.

El **Procedimiento 2** se intentó una vez más con una temperatura más baja (55 °C) en el momento de la adición del cloruro de metoxiacetilo (**74**), y al concluir esta, elevarla a 70 °C.

En un principio, la variación de temperatura funcionó y se tenía una solución homogénea, pero al faltar muy poco volumen del cloruro de ácido para finalizar la adición, los sólidos insolubles comenzaron a formarse rápidamente **Tabla 9**.

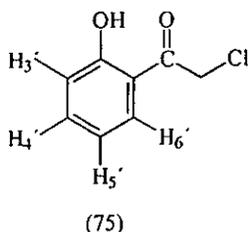
Por último, se intentó la reacción de acilación efectuando ahora un cambio en el disolvente, empleando nitrobenceno anhidro. En esto consistieron el **Procedimiento 3** (a una temperatura de 70 °C en el momento de la adición del cloruro de ácido) y el **Procedimiento 4** (adición a 55 °C del cloruro de ácido para luego elevarla a 70 °C y empleando 6 veces más disolvente que en el procedimiento anterior) **Tabla 10**.

TABLA 10

Procedimiento	Fenol	AlCl ₃	Relación molar fenol:AlCl ₃	Disolvente	Cloruro de metoxiacetilo (74)	Temperatura	Tiempo
3	4.19 mmol	9.647 mmol	1:2	1 ml de nitrobenceno	4.60 mmol	70 °C	5 horas
4	4.19 mmol ^a	9.647 mmol ^a	1:2	6 ml de nitrobenceno	4.60 mmol ^b	55 °C	5 horas

^a Ambos disueltos en los 6 ml de disolvente. ^b Disuelto en 0.5 ml de disolvente

La mezcla de reacción se separó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvieron 4.2 mg del compuesto (**75**), correspondientes a un rendimiento de 1.06%. El producto se identificó en base a sus propiedades espectroscópicas:



R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 3.95 (s, 2H, metileno del C-2); 6.814 (multiplete, 1H, $J_{3,4} = 7.8$ Hz, $J_{3,5} = 1.8$ Hz, hidrógeno del C-3'); 6.885 (multiplete, 1H, $J_{4,3} = 7.8$ Hz, $J_{4,6} = 1.8$ Hz, hidrógeno de C-4'); 7.101 (multiplete, 1H, $J_{5,4} = 7.8$ Hz, $J_{5,3} = 1.8$ Hz, hidrógeno del C-5'); 7.259 (multiplete, 1H, $J_{6,5} = 7.8$ Hz, $J_{6,4} = 1.8$ Hz, hidrógeno del C-6'). Espectro 8b.

No se logró obtener la 2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**47**), pero en su lugar se obtuvo la 2-cloro-1-(2'-hidroxi)acetofenona (**75**), la cual se formó por acilación del fenol en la posición 2 y luego sufrió una desmetoxilación.

Adicionalmente se recuperó materia prima que no reaccionó (fenol)

Por medio de la presente ruta tampoco es posible preparar el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**).

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Para la identificación de los diferentes compuestos, se empleó la espectroscopia de Infrarrojo y de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN- ^1H). Los equipos utilizados tienen las siguientes características:

I.R.

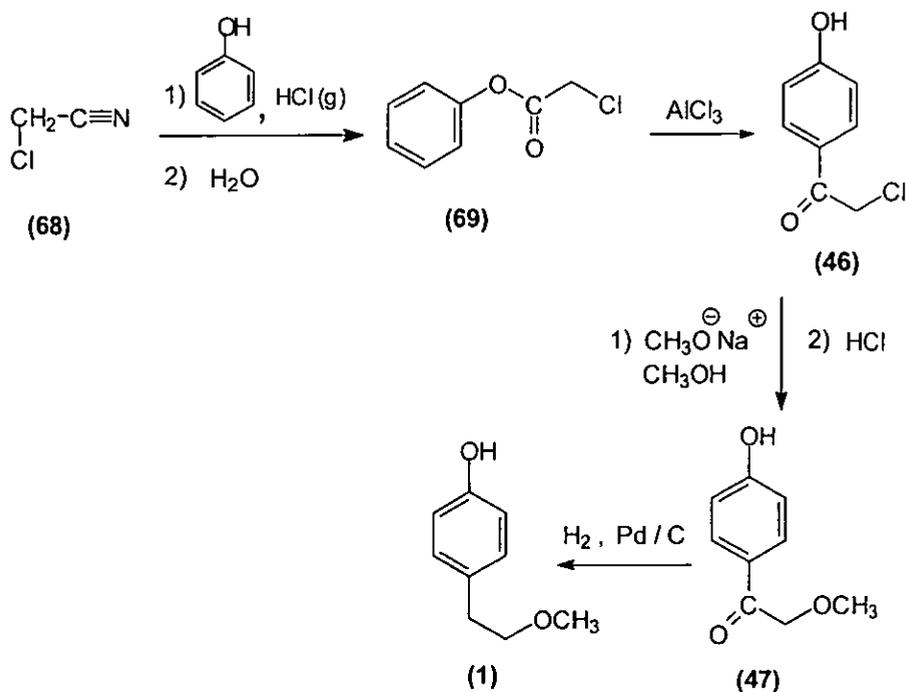
Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un Espectrofotómetro FTIR- 1605 de la compañía Perkin-Elmer.

R.M.N. ^1H

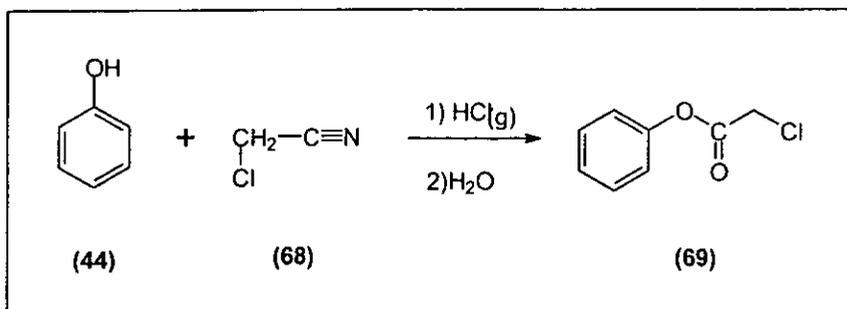
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron determinados por medio de un espectrómetro marca VARIAN, modelo UNITY INOVA, y a una frecuencia de 300 Mhz. Se empleó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

Se presentan primero los diagramas de cada ruta y a continuación de cada uno de ellos se describe paso a paso la obtención de los diferentes compuestos intermedarios.

RUTA 1a



Reacción 1. Reacción de Houben-Hoesch entre el fenol (44) y el cloroacetnitrilo (68).
Preparación del cloroacetato de fenilo (69).



ESQUEMA 39

En un matraz de dos bocas (juntas esmeriladas 14/23) de 50 ml y con fondo redondo se colocan 4.7 g de fenol (0.05 mol) (**44**) y 3.6 g de cloroacetónitrilo (0.047 mol) (**68**), después el matraz se coloca dentro de un baño de hielo. A la mezcla anterior se le burbujea una corriente de ácido clorhídrico gas durante una hora. Finalizado el tiempo, se cierra perfectamente el matraz y se le permite reposar durante 12 horas a una temperatura de 4 °C.

Se obtiene una mezcla aceitosa que desprende vapores de ácido clorhídrico, la cual se vierte en un recipiente que contiene 8 ml de agua. La reacción de hidrólisis que tiene lugar desprende una gran cantidad de calor (reacción exotérmica) por lo que el recipiente que contiene el agua debe estar en un baño de hielo y la mezcla se debe agitar.

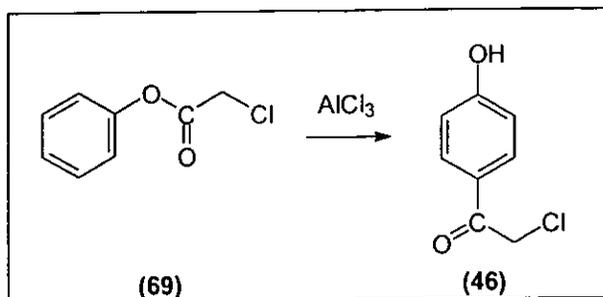
Se forman dos fases, las cuales se separan con facilidad agregando 2 ml de tetracloruro de carbono. La fase orgánica se lava varias veces con porciones de 5 ml de una solución de hidróxido de sodio (0.5 M), para extraer el fenol que no reaccionó. La solución de hidróxido de sodio debe de estar fría y la agitación de los lavados se debe de efectuar cuidadosamente, de lo contrario el producto se hidroliza.

La fase orgánica se seca con cloruro de calcio y se destila a presión reducida. Se obtienen 7.4 g (0.043 mol) de cloroacetato de fenilo (**69**), en forma de agujas blancas cristalinas con un rendimiento del 73%, p.f. de 40 °C, p.e. de 58 °C a 10 mm de Hg. Este compuesto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 39).

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2958.37, 1761.2, 1594.5 y 1495.4.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.35 (2H), 7.18, 7.31, 7.45 (5H, $J_{\text{orto}} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{para}} = 0.41 \text{ Hz}$).

Reacción 2. Transposición de Fries del cloroacetato de fenilo (**69**) y obtención de la (4'-hidroxi)-2-cloroacetofenona (**46**).



ESQUEMA 40

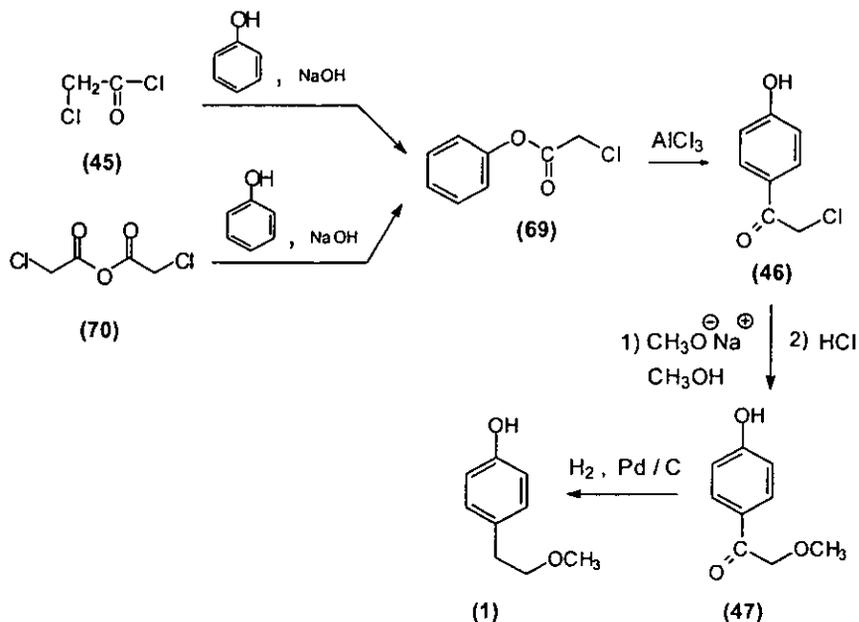
En un matraz de fondo redondo con una boca (junta esmerilada 14/23) de 50 ml, provisto de un agitador magnético, se colocan 0.5 g (0.0029 mol) de cloroacetato de fenilo (**69**) y 1 g (0.0075 mol) de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se coloca bajo atmósfera de nitrógeno, y se calienta a una temperatura de 120 °C durante 7 horas. Cuando se alcanza una temperatura de 70-80 °C, comienza a desprender vapores blancos y al alcanzar los 120 °C los dos sólidos se funden para formar una solución café-naranja de la cual se observa el desprendimiento de gas. Conforme el tiempo transcurre, la solución se solidifica. Se permite que el matraz se enfríe y se sumerge en baño de hielo, agregando a la mezcla 1 ml de ácido clorhídrico (1M). Se trituran los sólidos formados, que son de color verde. Los sólidos y la solución se calientan y se adiciona carbón activado, filtrándose por gravedad. A la solución incolora se elimina agua por evaporación y se induce la cristalización. El sólido obtenido se aísla por filtración y se seca a vacío.

Se obtienen 0.0821 g (0.00048 mol) de un sólido blanco cristalino con p.f. de 151 °C, con un rendimiento del 16.4%. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 40).

I.R. (pastilla), cm⁻¹: 3244.34, 1665, 1600, 1573.55.

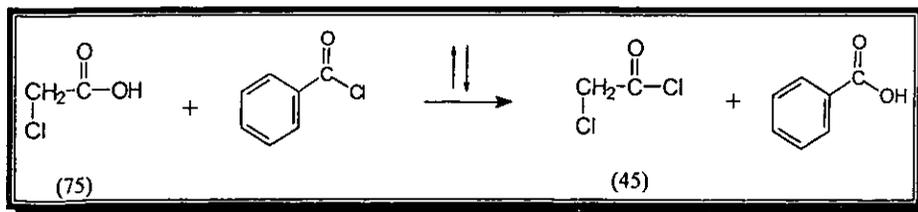
R.M.N. ¹H (δ(ppm), disolvente CDCl₃, referencia TMS): 4.64 (1H), 6.86, 7.85 (4H, J_{orto} = 8.7Hz), 9.40 (1H).

RUTA 1b



Aún cuando el cloruro de cloroacetilo (45) y el anhídrido dicloroacético (70) son materias primas comerciales, se describe la preparación de ambos a nivel laboratorio con la finalidad de proporcionar un método para obtenerlos, como en el caso nuestro, en el que no disponíamos de ellos. Es por eso que se describe en primer lugar la preparación de estos dos reactivos y después se procede a la descripción de las reacciones que componen la Ruta 1b.

Preparación del cloruro de cloroacetilo (45).



ESQUEMA 41

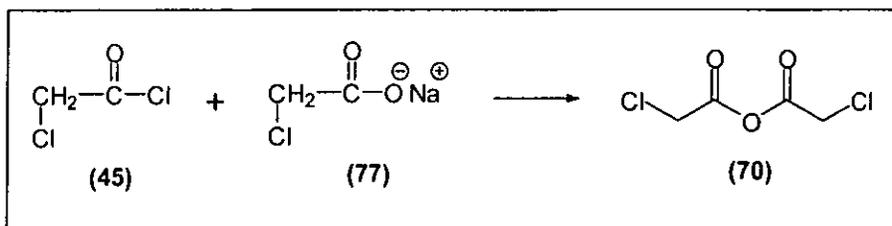
En un matraz de fondo redondo de una boca (junta esmerilada 14/23) y 100 ml de capacidad, se colocan 20 g (0.211 mol) de ácido cloroacético (**75**) y 59.5 g (49.27 ml; 0.4236 mol) de cloruro de benzoilo. En la boca del matraz se adapta un aparato de destilación y la mezcla se calienta durante una hora. Durante este tiempo tiene lugar la formación del cloruro de cloroacetilo (**45**), el cual se va aislando conforme se va formando por medio de la destilación, quedando en el matraz el ácido benzoico (**76**). Al término del tiempo de reacción, se procede a redestilar el producto a presión atmosférica.

Se obtienen 12.79 ml (18.16 g; 0.16 mol) de cloruro de cloroacetilo (**45**), p.e. de 93 °C a 585 mm de Hg y rendimiento del 76 %, el cual se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas:

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2950; 1810

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia interna TMS): 4.53 (2H).

Preparación del anhídrido dicloroacético (**70**).



ESQUEMA 42

En un matraz de dos bocas (juntas esmeriladas 14/23), con fondo redondo de 25 ml, se colocan 5.8 g (0.0497 mol) de cloroacetato de sodio (**77**). En una de las bocas se adapta un refrigerante que en su extremo superior tenga una trampa para humedad, provista con cloruro de calcio anhidro mientras que la otra boca tiene conectado un embudo de adición conteniendo 5.11 g (3.6 ml; 0.0452 mol) de cloruro de cloroacetilo (**45**).

El cloruro de cloroacetilo (**45**) se adiciona lentamente, observándose el desprendimiento de calor. Después de que la adición ha terminado, se destila el producto a presión reducida, teniendo cuidado de que este no se solidifique en el refrigerante.

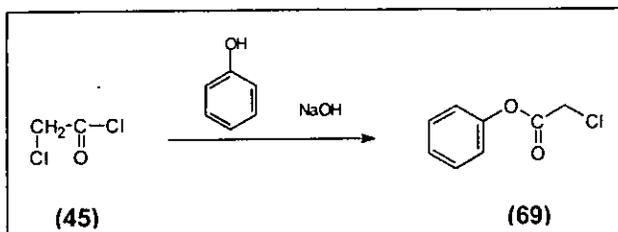
Se obtienen 4.9 g (0.0286 mol) de anhídrido dicloroacético (**70**), con un rendimiento del 63.4% con p.f. de 46 °C y p.e de 110 °C a 10 mm de Hg. El producto se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas (Esquema 42).

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2920; 2840; 1835; 1760.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia interna TMS): 4.25 (2H).

Reacción 1a. Acetilación del fenol con el cloruro de cloroacetilo (45).

Preparación del cloroacetato de fenilo (69).



ESQUEMA 43

En un matraz de fondo redondo de 50 ml con dos bocas (juntas esmeriladas 14/23), se disuelven 3.53 g (0.0375 mol) de fenol en 30.5 ml de una solución de hidróxido de sodio (10%). En una de las bocas se coloca un refrigerante en posición de reflujo y en su extremo superior se coloca un embudo de adición que contiene 5.68 g (4 ml; 0.0503 mol) de cloruro de cloroacetilo (**45**), en la otra boca se pone un septum con una aguja para liberar la presión que pueda generarse.

El cloruro de cloroacetilo (**45**) se adiciona lentamente por espacio de 7 minutos, bajo una agitación vigorosa (la reacción es exotérmica, por lo que se debe sumergir el matraz de reacción en agua a temperatura ambiente, la cual no debe de estar fría ya que de lo contrario el producto solidifica).

Después de la adición, la mezcla se agita por 15 minutos más. Al finalizar este tiempo, se deja que el matraz llegue a temperatura ambiente y se adicionan 2 ml de tetracloruro de carbono para facilitar la separación de fases.

La fase orgánica se lava con una solución de hidróxido de sodio (0.5 M) (la solución de hidróxido de sodio debe de estar fría y los lavados deben de hacerse con extremo cuidado, ya que de lo contrario el éster formado se hidroliza), se seca con cloruro de calcio y finalmente el producto se destila a presión reducida, teniendo cuidado de que el producto no se solidifique en el refrigerante.

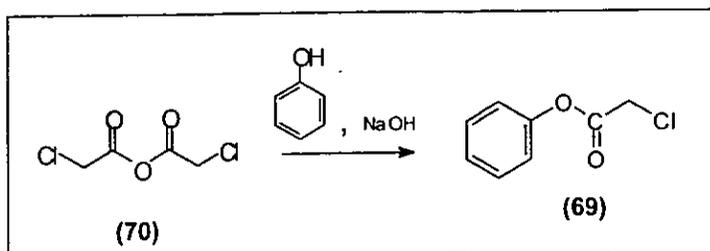
Se obtienen 3.41 g (0.02 mol) de un sólido blanco (cloroacetato de fenilo (**69**)), rendimiento del 53.3%, p.f. de 40 °C y p.e. de 58 °C a 10 mm de Hg. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 43).

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2958.37, 1761.2, 1594.5 y 1495.4.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.35 (2H), 7.18, 7.31, 7.45 (5H, $J_{\text{orto}} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{para}} = 0.41 \text{ Hz}$)

Reacción 1b. Acetilación del fenol con anhídrido dicloroacético (70).

Obtención del cloroacetato de fenilo (69).



ESQUEMA 44

En un matraz de fondo redondo de 25 ml de una boca (junta esmerilada 14/23), se disuelve 1 g (0.0106 mol) de fenol en 6.9 ml de una solución de hidróxido de sodio (10%). Se agregan 2.26 g (0.0132 mol) de anhídrido dicloroacético (**70**) y esta mezcla se agita vigorosamente durante 5 minutos (la reacción desprende una cantidad moderada de calor) y se vierte en un embudo de separación.

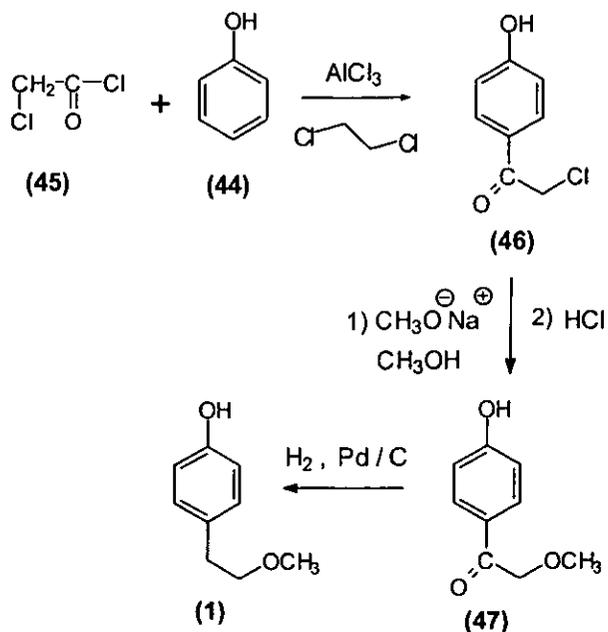
A la mezcla se le adicionan 1.5 ml de tetracloruro de carbono para separar las fases. La fase orgánica se lava con una solución de hidróxido de sodio (0.5 M), se seca con sulfato de sodio y finalmente se destila a presión reducida, teniendo cuidado de que no se solidifique en el refrigerante.

Se obtienen 1.21 g (0.00709 mol) de cloroacetato de fenilo (**69**), rendimiento del 67.6%, p.f. de 40 °C y p.e. de 58 °C a 10 mm de Hg. El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas (Esquema 44).

I.R. (pastilla), cm^{-1} : 2958.37, 1761.2, 1594.5 y 1495.4.

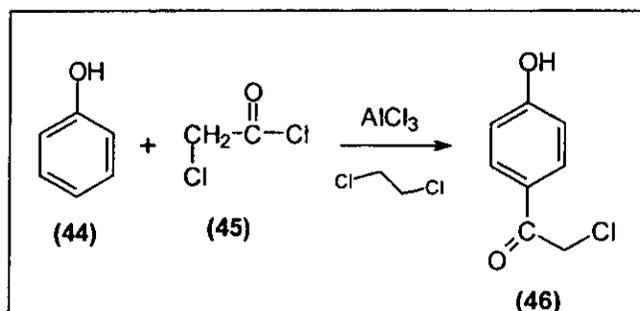
R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.35 (2H), 7.18, 7.31, 7.45 (5H, $J_{\text{orto}} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{para}} = 0.41 \text{ Hz}$)

RUTA 2



Reacción 1. Acilación del fenol (44) con el cloruro de cloroacetilo (45).

Preparación de la 2-cloro-1-(4'-hidroxifenil)acetofenona (46).



ESQUEMA 45

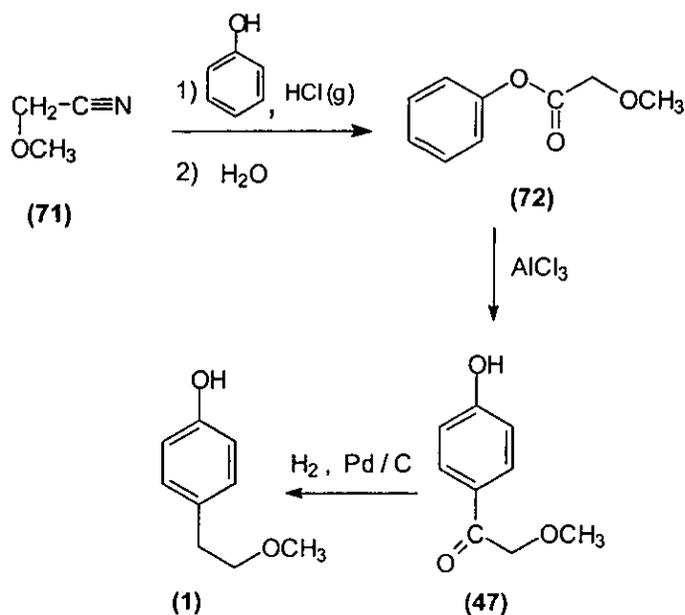
En un matraz de fondo redondo con capacidad de 50 ml con dos bocas (juntas esmeriladas 14/23), se coloca una solución formada por 9.4 g (0.01 mol) de fenol (**44**) en 25 ml (31.425 g; 0.3175 mol) de 1,2-dicloroetano previamente enfriada y a la cual se le adicionan lentamente 26.7 g (0.2 mol) de cloruro de aluminio en un período de 10-15 minutos. Al término de la adición, se permite a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y luego se calienta a 70 °C con ayuda de un baño de aceite precalentado. Una vez que se alcanza esta temperatura, se adicionan (gota a gota) 12.4 g (0.109 mol) de cloruro de cloroacetilo (**45**) durante una hora. La mezcla se agita durante 5 horas a 70 °C y después durante 12 horas a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla, se le adiciona ácido clorhídrico diluido, se separa el producto y se aísla por filtración. El producto crudo finalmente se recristaliza de metanol.

Se obtienen 8.52 g (0.05 mol) de la 2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona (**46**), rendimiento de 50%, p.f. de 151 °C. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 45).

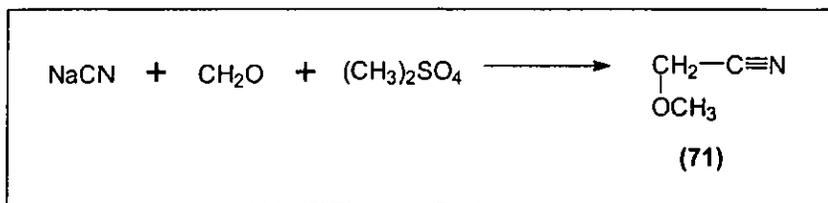
I.R. (pastilla), cm^{-1} : 3244.34, 1665, 1600, 1573.55.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 4.64 (2H), 6.86, 7.85 (4H, $J_{\text{orto}} = 8.7$ Hz), 9.40 (1H).

ruta 3



Preparación del Metoxiacetonitrilo (71).



ESQUEMA 46

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad, con 3 bocas (juntas esmeriladas 14/23), provisto de un agitador magnético y un termómetro en una de las bocas, se mezclan 19.6 g (0.4 mol) de cianuro de sodio y 40 ml (2.22 mol) de agua.

Se inicia la agitación y se añaden 12 g (0.4 mol) de paraformaldehído, en pequeñas cantidades, hasta que la temperatura se sitúe entre 20-25 °C y el cianuro de sodio se haya disuelto. El matraz se coloca dentro de un baño de hielo-agua y se mantiene por debajo de los 25 °C durante la adición del paraformaldehído restante.

Se colocan 40 ml (53.32 g, 0.4226 mol) de sulfato de dimetilo en un embudo de adición y cuando la temperatura en el interior del matraz ha descendido a 13 °C, se adicionan 5 ml (0.052 mol) de sulfato de dimetilo.

Con la adición anterior se inicia una reacción exotérmica, en el momento en que la temperatura comienza a descender, el resto del sulfato de dimetilo se adiciona de tal manera que la temperatura se mantenga entre 12-15 °C (esto toma aproximadamente 20 minutos). Cuando la adición ha finalizado, la mezcla se agita por 40 minutos más; manteniendo la temperatura en 5 °C. Terminado este lapso de tiempo, la agitación se detiene y la fase superior oleosa se separa inmediatamente. La fase inferior acuosa se regresa al matraz de reacción y se adicionan 40 ml (52.32 g, 0.4226 mol) de sulfato de dimetilo como en la primera ocasión.

La fase superior oleosa se seca con 2 g (0.014 mol) de sulfato de sodio anhidro y se destila a presión reducida. La porción que destila por debajo de los 70 °C a 15 mm de Hg es principalmente el metoxiacetonitrilo (de 12 a 14 g). La fase superior de la segunda metilación se trata de manera similar; el destilado pesa de 11 a 12 g. El residuo en el matraz de destilación es sulfato de dimetilo el cual se vuelve a utilizar.

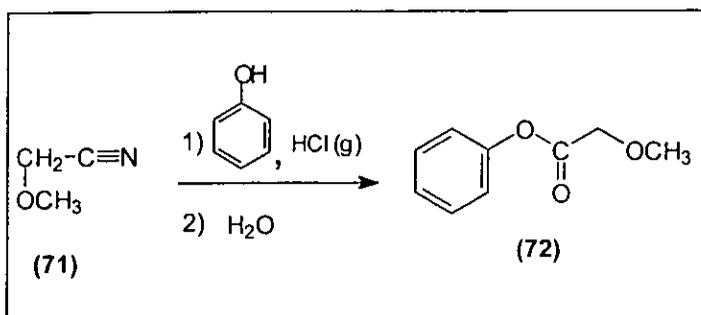
Las fracciones crudas se combinan y se destilan a presión atmosférica normal empleando una columna de destilación; alrededor del 95% destila entre 108-122 °C a 585 mm de Hg como un líquido incoloro.

El metoxiacetonitrilo (71), preparado de la manera anterior, pesa de 20 a 22 g (0.2814 a 0.3095 mol) con un rendimiento del 70-77% del teórico, p.e de 108-112 °C a 585 mm de Hg. El producto se caracterizó por métodos espectroscópicos (Esquema 46).

I.R. (película), cm^{-1} : 2942 y 2834; 2252

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS). 3.49 (s, 3H), 4.21 (s, 2H).

**Reacción 1. Reacción de Houben-Hoesch del metoxiacetonitrilo (71) con el fenol
Obtención del metoxiacetato de fenilo (72)**



ESQUEMA 47

En un matraz de 25 ml con-dos bocas (juntas esmeriladas 14/23), se mezclan 4.7 g (0.05 mol) de fenol y 3.46 g (3.64 ml; 0.049 mol) de metoxiacetonitrilo (71). Se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico gas, manteniendo el matraz dentro de un baño de hielo. Después de una hora se suspende la corriente de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se tapa y se guarda durante 24 horas a 4 °C.

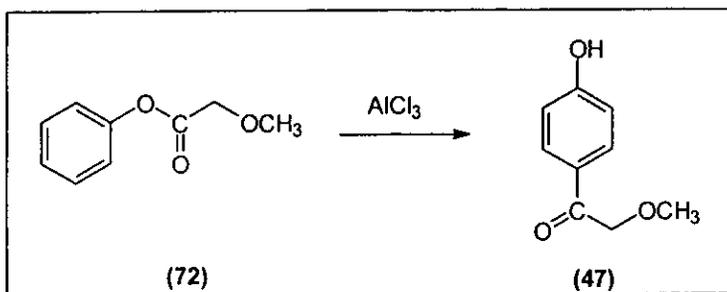
La mezcla de reacción se vierte en 8 ml (0.44 mol) de agua y se agregan 2 ml de tetracloruro de carbono para facilitar la separación de las fases. La fase orgánica se lava con una solución de hidróxido de sodio (0.5 M), se seca con sulfato de sodio anhidro y finalmente el producto se aísla por medio de una destilación a presión reducida. De esta manera se obtienen 4.98 g (0.03 mol) del metoxiacetato de fenilo (47), con un rendimiento del 61.5% y un p.e. de 95 a 100 °C a 5 mm de Hg. El producto se identificó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 49).

I.R. (película), cm^{-1} : 1775.27, 1592 y 1493.3, 2830.2, 1120.6.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 3.53 (3H); 4.28 (2H); 7.12, 7.24, 7.35 (5H, $J_{\text{orto}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{meta}} = 1.35$ Hz, $J_{\text{para}} = 0.4$ Hz)

Reacción 2. Transposición de Fries del metoxiacetato de fenilo (72).

Preparación de la (4'-hidroxi)-2-metoxiacetofenona (47).



ESQUEMA 48

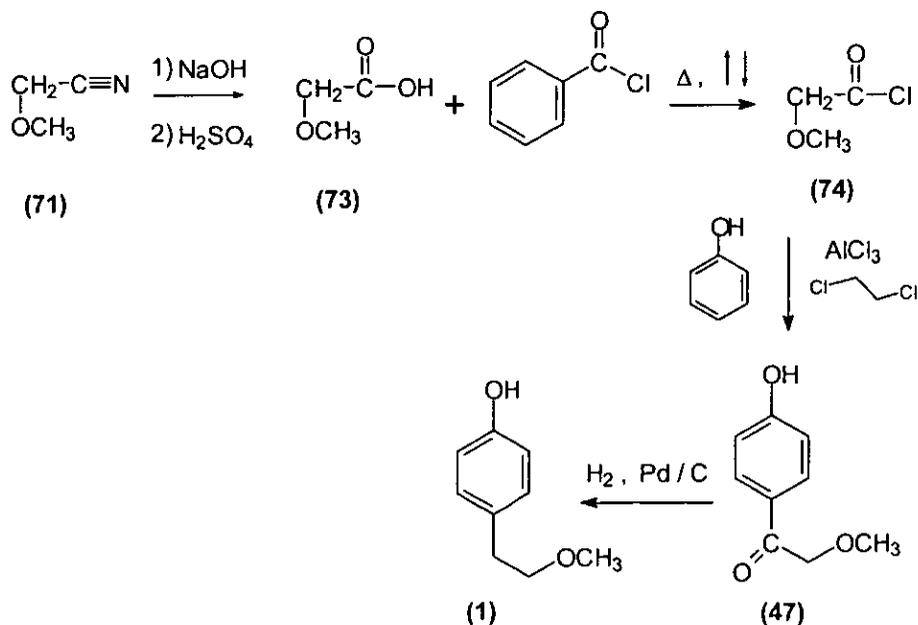
Procedimiento 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml (junta esmerilada 14/23) y provisto de un agitador magnético, se colocan 0.3 g (1.8 mmol) de metoxiacetato de fenilo (72) anhidro y 0.47g (3.59 mmol) de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se coloca bajo una atmósfera de nitrógeno y se calienta a 120 °C durante 6 horas. La mezcla se deja enfriar y se adicionan 0.5 ml de ácido clorhídrico (0.5 M). La mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, el cual se seca con sulfato de sodio.

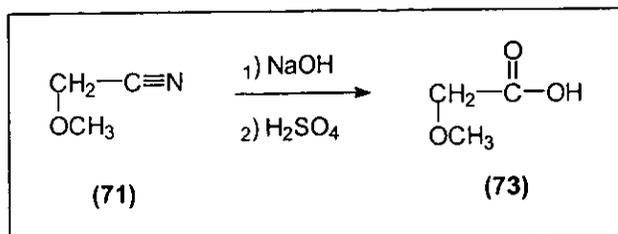
El disolvente se elimina por destilación al alto vacío. La mezcla de reacción se separa por medio de una cromatografía en columna, empleando como adsorbente sílica gel y como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en relación 80:20, y las fracciones se tratan de manera usual.

Procedimiento 2. Con las mismas cantidades de metoxiacetato de fenilo (72) y cloruro de aluminio que en el Procedimiento 1, se disuelven ambos en 1.2 ml de nitrobenzeno anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 60 °C durante 6 horas. Terminado el tiempo, se adiciona 1ml de ácido clorhídrico 0.5 M. Se separan las dos fases, y la fase orgánica se extrae con una solución de hidróxido de sodio 0.8 M. La fase acuosa básica se acidula y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se elimina por destilación al alto vacío. El producto se aísla y purifica por medio de una cromatografía en columna de la misma manera que en el **Procedimiento 1**.

Procedimiento 3. El metoxiacetato de fenilo (72), el cloruro de aluminio y el nitrobenzeno se mezclan en las mismas proporciones que en el **Procedimiento 2**, también bajo una atmósfera de nitrógeno, pero ahora el tiempo de reacción es de 24 horas a temperatura ambiente. Concluido el tiempo, la separación fue la misma que en la del **Procedimiento 2**.

RUTA 4



Reacción 1. Hidrólisis del metoxiacetonitrilo (71).**Obtención del ácido metoxiacético (73).**

ESQUEMA 49

En un matraz de fondo redondo de 50 ml con una boca, (junta esmerilada 14/23) se agregan 5 g (5.23 ml, 0.0703 mol) del metoxiacetonitrilo (71) en 20 ml de una solución de hidróxido de sodio (26 %). La mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas hasta que la capa superior correspondiente al nitrilo desaparece y cese el desprendimiento de amoníaco.

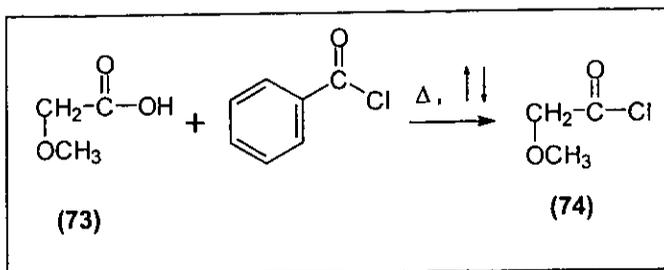
La mezcla se enfría y se adicionan 5.8 ml de agua, seguidos de 5 ml de ácido sulfúrico al 50% (v/v). Se observa la precipitación de sales inorgánicas, las cuales se eliminan por medio de una filtración al vacío. La mezcla de reacción se satura con cloruro de sodio y se realiza una extracción líquido-líquido con cloroformo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila a presión atmosférica para eliminar el disolvente. El residuo es el ácido metoxiacético. Este último se purifica a través de una destilación al vacío.

Se obtienen 4.14 g (0.046 mol) del ácido metoxiacético (73), rendimiento del 65.53% el cual tiene un p.e. de 96.5 °C a 13 mm de Hg. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 49).

I.R. (película), cm^{-1} : 3500-2500; 2833; 1732.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS): 3.40 (s, 3H); 4.11 (s, 5H); 10.25 (s, 1H).

Reacción 2. Preparación del cloruro de metoxiacetilo (74)



ESQUEMA 50

En un matraz de fondo redondo de 50 ml con 1 boca, (junta esmerilada 14/23) se colocan 11 g (9.3 ml, 0.1222 mol) de ácido metoxiacético (73) y 34.32 g (28.4 ml; 0.244 mol) de cloruro de benzoilo. Se adapta un equipo integral de destilación y la mezcla se calienta por aproximadamente una hora. El cloruro de metoxiacetilo (74) destila conforme se va formando. Al término del tiempo indicado, se enfría la mezcla y se procede a rectificar el destilado.

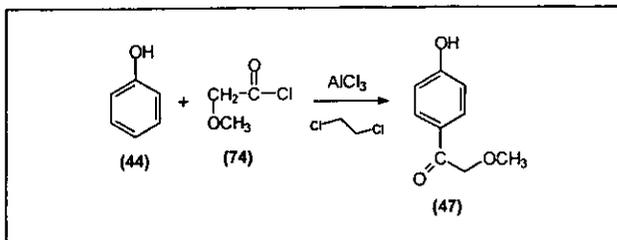
Se obtienen 10.33 g (0.0952 mol) del cloruro de metoxiacetilo (74), con un rendimiento de 78%. El producto presentó un p.e. de 100 - 103 °C a 585 mm de Hg. El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas (Esquema 50).

I.R. (película), cm^{-1} : 1737.2; 1121.3.

R.M.N. ^1H (δ (ppm), disolvente CDCl_3 , referencia TMS), 3.49 (s, 3H); 4.09 (s, 2H).

Reacción 3. Acilación del fenol (44) con el cloruro de metoxiacetilo (74).

Obtención de la 2-metoxi-1-(4-hidroxi)acetofenona (47).



ESQUEMA 51

Procedimiento 1. En matraz de fondo redondo de 25 ml (junta esmerilada 14/23), se mezclan 0.394 g (4.19 mmol) de fenol (44) en 1 ml de 1,2-dicloroetano anhidro y se adicionan lentamente 1.286 g (9.647 mmol) de cloruro de aluminio durante 10 minutos. Terminada la adición, se calienta la mezcla a 70 °C mediante un baño de aceite precalentado (antes de iniciar el calentamiento, todo el sistema se ha colocado bajo atmósfera de nitrógeno) y se adicionan lentamente 0.421 ml (4.60 mmol) de cloruro de metoxiacetilo (74) anhidro durante 20 minutos. Se continua agitando la mezcla durante 5 horas a 70 °C y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente se deja enfriar la mezcla, se adiciona hielo picado y ácido clorhídrico diluido. La 2-metoxi-1-(4'-hidroxifenil)acetofenona (47) se purifica por medio de una recristalización con metanol.

Procedimiento 2. Se sigue el mismo procedimiento y con las cantidades ya descritas en el **Procedimiento 1**, excepto que ahora el fenol (44) y el cloruro de aluminio se disuelven en 6 ml de 1,2-dicloroetano anhidro y el cloruro de metoxiacetilo (74) se disuelve en 0.5 ml de 1,2-dicloroetano antes de adicionarse.

Procedimiento 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml (junta esmerilada 14/23), se mezclan 0.394 g (4.19 mmol) de fenol (**44**) en 1 ml de nitrobenceno anhidro y se adicionan lentamente 1.286 g (9.647 mmol) de cloruro de aluminio durante 10 minutos. Terminada la adición, se calienta la mezcla a 70 °C mediante un baño de aceite precalentado (antes de iniciar el calentamiento, todo el sistema se ha colocado bajo atmósfera de nitrógeno) y se adicionan lentamente 0.421 ml (4.60 mmol) de cloruro de metoxiacetilo (**74**) anhidro durante 20 minutos. Se continua agitando la mezcla durante 5 horas a 70 °C y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente se deja enfriar la mezcla, se adiciona hielo picado y el nitrobenceno se elimina por arrastre de vapor. Los sólidos se extraen con acetato de etilo y esta solución se separa por cromatografía en columna.

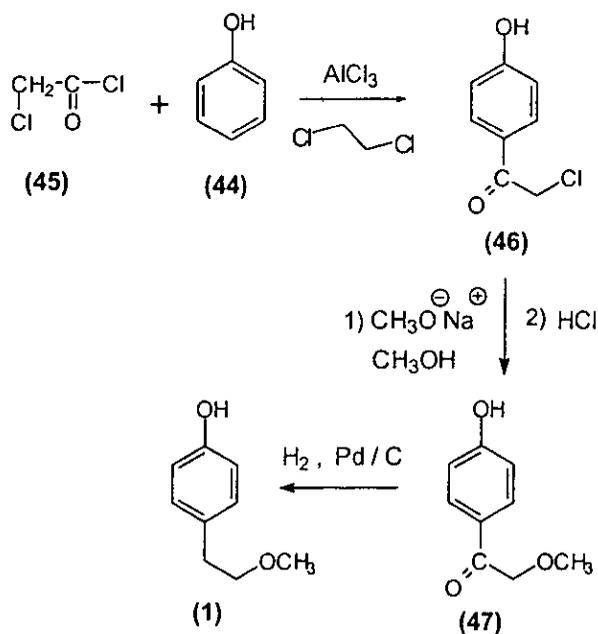
Procedimiento 4. Se sigue el mismo procedimiento y con las cantidades ya descritas en el **Procedimiento 3**, excepto que ahora el fenol (**44**) y el cloruro de aluminio se disuelven en 6 ml de nitrobenceno anhidro y el cloruro de metoxiacetilo (**74**) se disuelve en 0.5 ml de nitrobenceno antes de adicionarse.

BALANCE ECONÓMICO

En el presente capítulo se hace una evaluación económica sobre la obtención del 4-(2'-metoxietil)fenol (1) con base a los resultados experimentales obtenidos, para saber si su preparación es rentable a una escala mayor.

De las cinco rutas sintéticas propuestas, la **Ruta 2** fue la de mayor rendimiento, y es la que se tomará como base para hacer la evaluación económica.

A continuación se muestra el esquema de síntesis de esta ruta:



Los precios de los reactivos necesarios deben de ser solicitados a proveedores de reactivos químicos, ya sea a nivel nacional ó internacional, pero como los precios son confidenciales y no se proporcionan a menos que sea con fines comerciales ó solo a clientes ya conocidos.

Es por esto que faltan datos para poder escalar el proceso a un nivel mayor (tipo planta piloto ó escala industrial), el balance se ha elaborado con base en los precios de los reactivos que aparecen en los catalogos de uso en el laboratorio.

En la **Tabla I** aparecen los reactivos necesarios y las cantidades requeridas para preparar 1 kg de producto (4-(2'-metoxietil)fenol (**1**))

Tabla I

Reactivos	Cantidad para preparar 1 Kg de producto
Fenol	1.43 kg
Cloruro de cloroacetilo	1.88 kg
Cloruro de aluminio	4.06 kg
1,2-dicloroetano	4.11 L
2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona	1.29 kg
Sodio	0.388 kg
Metanol	7.60 L
2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona	1.13 kg
Paladio sobre carbono	0.058 kg
Etanol	27 L
4-(2'-metoxietil)fenol	1 kg

El catálogo de laboratorio empleado es el **Catálogo de Reactivos Aldrich de 1998/1999**. En la **Tabla II**, aparece el costo total así como el costo de cada uno de los reactivos para preparar un kilogramo del producto.

Tabla II

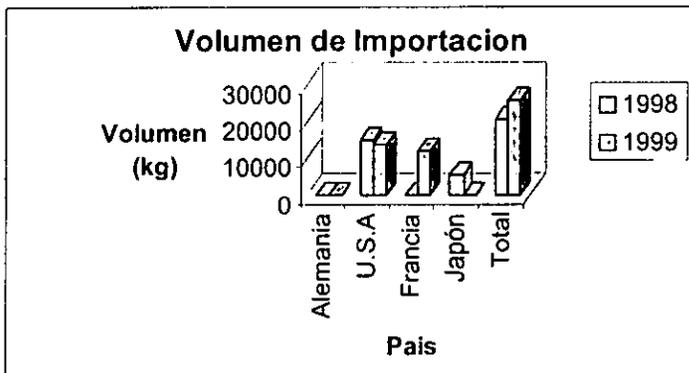
Reactivos	Costo de reactivos según Aldrich (en dólares)	Precio de 1 kg de reactivo en pesos (1 dólar = \$9.35)	Costo de las cantidades para preparar 1 Kg de producto
Fenol	3000 g = \$87.6 USD	1 kg = \$273.02	\$ 390.4
Cloruro de cloroacetilo	500 g = \$26.1 USD	1 kg = \$488.0	\$ 917.4
Cloruro de aluminio	3000 g = \$195 USD	1kg = \$607.7	\$ 2467.2
1,2-dicloroetano	18 L = \$174.5 USD	1 L = \$90.6	\$ 372.36
2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona	—	—	—
Sodio	500 g = \$52.8 USD	1 kg = \$987.4	\$ 383.11
Metanol	18 L = \$97.10 USD	1 kg = \$50.43	\$ 383.2
2-metoxi-1-(4'-hidroxi)acetofenona	—	—	—
Paladio sobre carbono	50 g = \$217.5 USD	1 kg = \$40672.5	\$ 2359.0
Etanol	18 L = \$113.2 UDS	1 kg = \$58.80	\$ 1587.6
4-(2'-metoxietil)fenol			\$ 8860.2
			\$ 1772.04 *

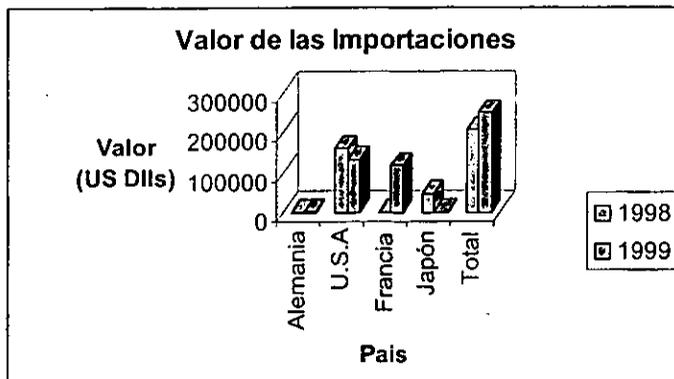
* El costo real es aproximadamente la quinta parte del valor calculado.

En la **tabla III** se da a conocer el volumen (en kilogramos) y la cantidad en dólares (USD) de las importaciones del 4-(2'-metoxietil)fenol (1) por parte de cuatro países para los años 1998 y 1999. También se muestra el costo de 1 kg del producto.

Tabla III

País	1998		1999	
	Valor	Volumen	Valor	Volumen
República Federal de Alemania			\$157 USD	4 kg
Estados Unidos de América	\$160,757 USD	14 897 kg	\$132,913 USD	13,732 kg
Francia			\$119,060 USD	12,000 kg
Japón	\$46,760 US USD	5,600 kg		
Total	\$207,517 USD	20,497 Kg	\$252,130 USD	25,736 kg
Total en pesos (1 dólar = \$9.35)	\$ 1,940,283		\$ 2,357,415	
Costo de 1 kg de producto	\$ 95.08		\$ 91.59	





Comparando el costo por kilogramo de producto en la **Tabla III** (\$ 95.08 ó \$ 91.5) con el calculado en la **Tabla II** para la **Ruta 2** (\$ 1772.04), es claro que el valor de esta última es demasiado elevado.

Si se trata de optimizar costos, en la **Tabla II** se ve que los reactivos más caros son el cloruro de aluminio, el paladio sobre carbono y el etanol. Únicamente con fines de comparación considérese que se pudiese emplear otro catalizador en lugar del cloruro de aluminio, y que en la reducción también fuera posible emplear otro agente reductor más barato, además de que el etanol puede ser reciclado. Sin tomar en cuenta los costos de estos tres reactivos mencionados, el costo por kilogramo de 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**) se reduce a un valor de \$ 489.31. Aún cuando este es un precio más accesible, sigue siendo más alto que aquel que resulta de la importación del producto (casi 5 veces mayor).

Esta es una seria desventaja en la obtención del producto con respecto al mercado.

CONCLUSIONES

1) Con base en los resultados obtenidos en las **Rutas 1a y 1b**, es posible preparar el 4-(2'-metoxietil)fenol (**1**). También es evidente que la reacción de Houben-Hoesch es superior para la preparación de ésteres fenólicos (por lo menos para el presente caso) a partir de nitrilos, que los métodos convencionales que emplean anhídridos y halogenuros de ácido. Desafortunadamente, se tiene el inconveniente de que en ambas rutas el rendimiento global es bajo y no se pueden considerar como vías sintéticas aceptables.

2) La **Ruta 3** que es la más atractiva por pretender el ahorro de un paso sintético (en la cual el éster ya tiene el grupo metoxilo incluido en la molécula), debe descartarse como ruta viable, ya que tal grupo sufre una ruptura en las condiciones de reacción, mientras que parte de la materia prima no reacciona. Por esta razón, la opción viable es la de utilizar el sustrato que lleva el átomo de cloro y posteriormente se debe de sustituir por un grupo metoxilo, aunque esto implique un paso más.

3) La **Ruta 4** tampoco es una vía sintética aceptable, ya que la reacción de Friedel y Crafts no produce la cetona aromática deseada sino su isómero en la posición *orto* la cual además sufre una desmetoxilación y no es posible incorporar el grupo metoxilo en la cetona aromática de interés.

4) Aún cuando la **Ruta 2** es la que presenta un mayor rendimiento, el costo del producto en relación al del mercado, es mucho más elevado, por lo que esta desventaja económica no permite considerarla como una vía de síntesis rentable.

5) Se concluye que aunque las rutas propuestas parten de materias primas baratas, los resultados obtenidos demuestran que no es posible considerarlas como adecuadas, ya sea por bajo rendimiento ó por no ser económicamente viables.

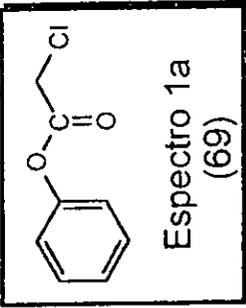
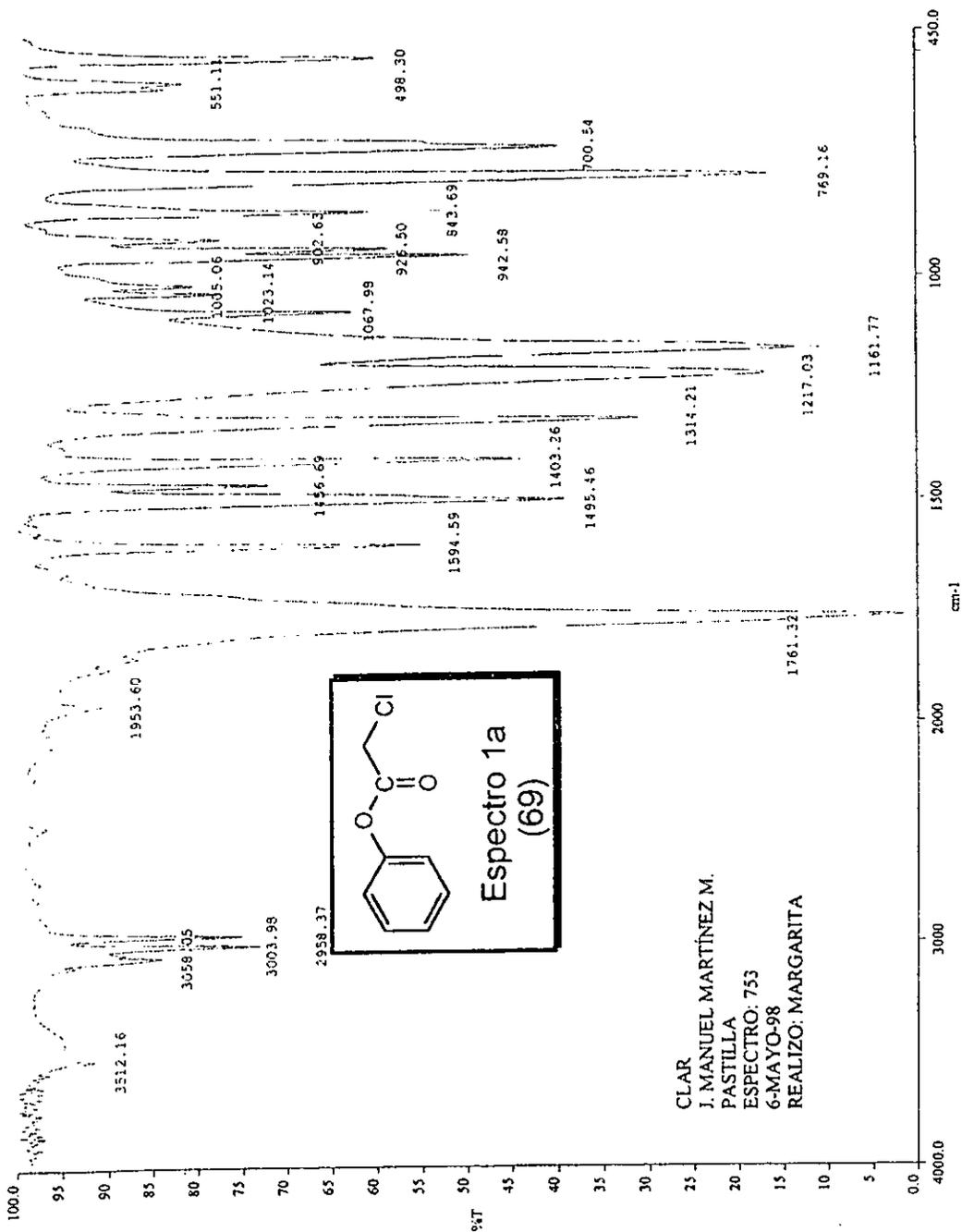
REFERENCIAS

1. Hoesch K., *Ber.*, **1915**, 48, 1122.
2. Gattermann, L., *Ann.*, **1906**, 347, 347.
3. Houben, J., *Ber.*, **1926**, 59, 2878.
4. Shinoda, J., *J. Pharm. Soc. Japan*, **1927**, 48, 111, 834
5. Stephen, H., *Chem. Soc.*, **1920**, 117, 1529.
6. Chapman, A. W., *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 1676.
7. Chapman, A. W., *J. Chem. Soc.*, **1923**, 123, 1150.
8. Brown, H. C., and H. W. Pearsall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4681.
9. Norris, J. F., and J. E. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1428.
10. Michael, A., and J. F. Wing, *Am. Chem. J.*, **1985**, 7, 71.
11. Hnatzsch, A., *Ber.*, **1931**, 64, 667.
12. Houben, H. and W. Fischer, *Ber.* **1927**, 60, 1759.
13. Ebine, S., *Rept. Saitama Univ.*, **1956**, 2A, 105.
14. Bresson, E. and J. B. Culbertson, *Proc. Iowa Acad. Sci.*, **1929**, 36, 266.
15. Fries, K., and W. Pfaffendorf, *Ber.*, **1910**, 43, 212.
16. Cox, E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 352.
17. Rosenmund, K. W., and D. Schnurr, *Ann.*, **1928**, 460, 56.
18. von Auwers, K., and W. Mauss, *Ann.*, **1928**, 464, 293.
19. Awad, W. I., F. G. Baddar, and A. F. Marcy, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4538.
20. Baltzy, R., W. S. Ide, and A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2522.
21. Baltzy and Bass, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 4292.
22. Barch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 2330.
23. Ralston, McCorkie, and Bauer, *J. Org. Chem.*, **1940**, 5, 645.
24. Ralston A.W, M.R. McCorkie, & E. W. Segebrecht, *J. Org. Chem.*, **1941**, 6, 750.
25. Méndez, I. D, **1995**, Síntesis de 4-(2-metoxietilfenol). UNAM. México, D.F.
26. Menes, A. M, **1994**, Síntesis de 4-(2-metoxietilfenol) intermediario en la síntesis del Metoprolol. UNAM. México, D.F.

27. Barajas, G. J, **1995**, Estudios sobre alternativas de síntesis del 4-(2-metoxietilfenol).
UNAM. México, D.F.
28. Gurjar, M. K., et. all., *Synthetic Communications*, **1990**, (22), 3489-3496.
29. Brown, H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**,60, 1325.
30. Keding, B; Lindquist, B; Samuelsson, B., **Eur. Pat. Appl; EP 339,006, (1989)**
C.A; **1990**, 112, 197822e

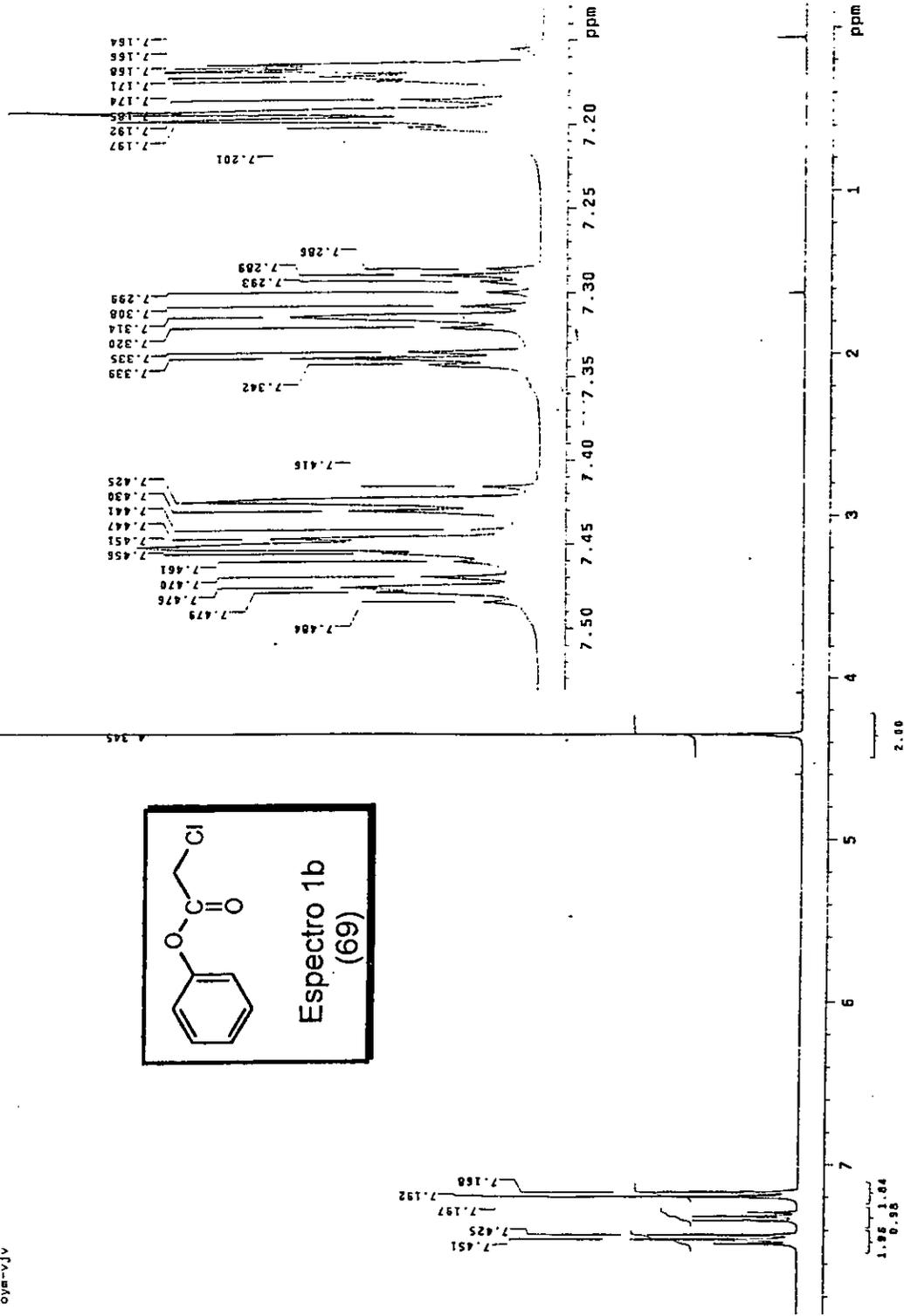
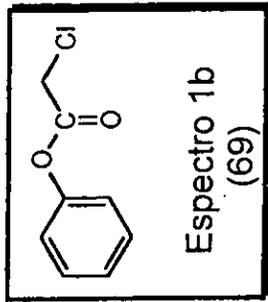
ESPECTROS

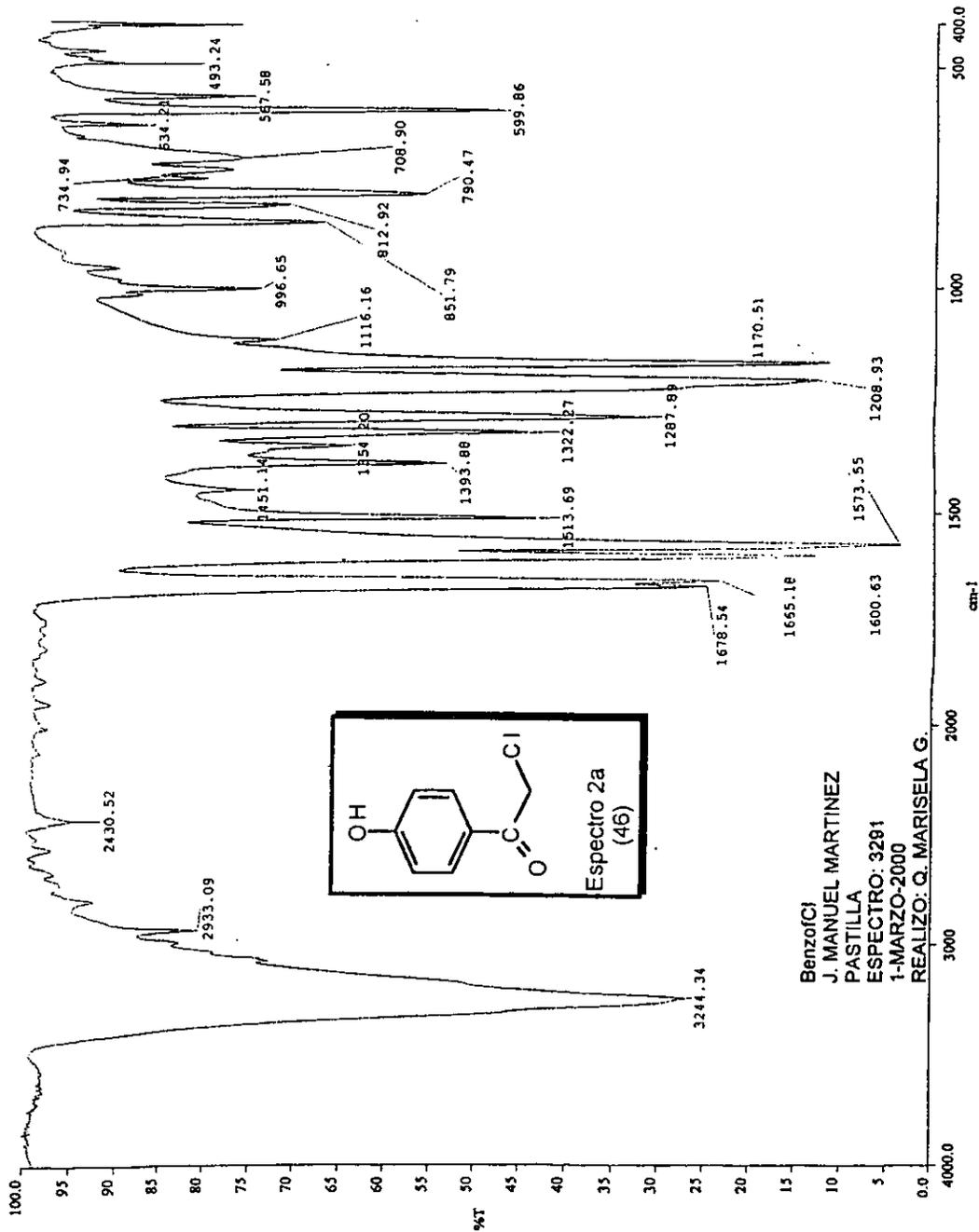
Espectro	Compuesto	N° de referencia
2a (I.R.); 2b (R.M.N. ¹ H)	2-cloro-1-(4'-hidroxi)acetofenona	(46)
3a (I.R.); 3b (R.M.N. ¹ H)	Cloruro de cloroacetilo	(45)
4a (I.R.); 4b (R.M.N. ¹ H)	Metoxiacetonitrilo	(71)
5a (I.R.); 5b (R.M.N. ¹ H)	Metoxiacetato de fenilo	(72)
6a (I.R.); 6b (R.M.N. ¹ H)	Acido metoxiacético	(73)
7a (I.R.); 7b (R.M.N. ¹ H)	Cloruro de metoxiacetilo	(74)
8b (R.M.N. ¹ H)	2-cloro-1-(2'hidroxi)acetofenona	(75)



CLAR
 J. MANUEL MARTÍNEZ M.
 PASTILLA
 ESPECTRO: 753
 6-MAYO-98
 REALIZO: MARGARITA

USAI
Fernando Leon/Juan Manuel Martinez
CLAF/ COC13
289.698 MHz (1H)
8-mayo-98
Oym-VV





Benzofci
 J. MANUEL MARTINEZ
 PASTILLA
 ESPECTRO: 3281
 1-MARZO-2000
 REALIZO: Q. MARISELA G.

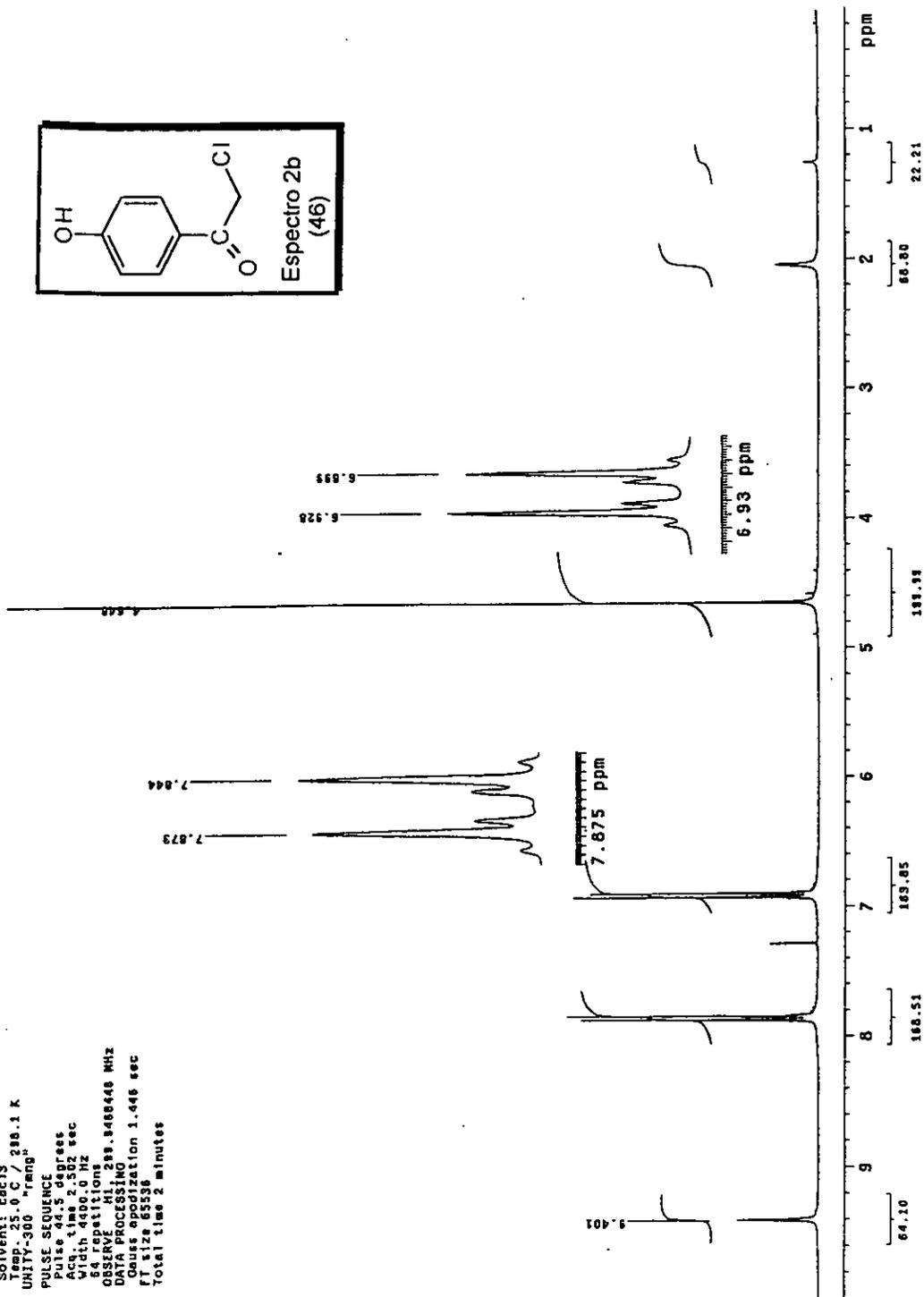
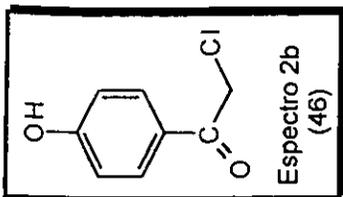
p-phenol-R
F. Leon-Manuel
17-V-06
AAH

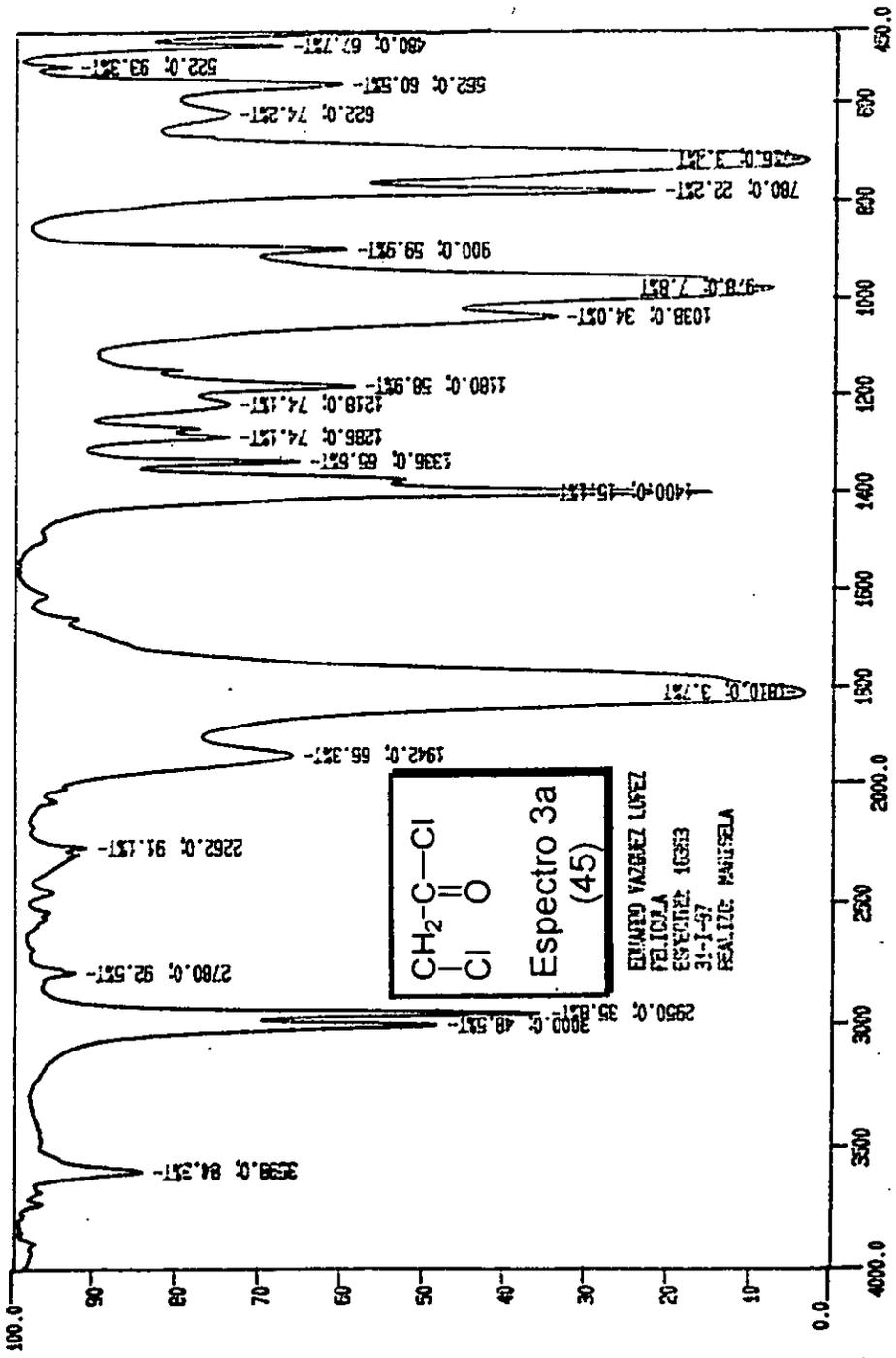
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 288.1 K
UNITY-300 "rmag"

PULSE SEQUENCE

Pulse 44.5 degrees
Acq. time 2.502 sec
Width 4000.0 Hz

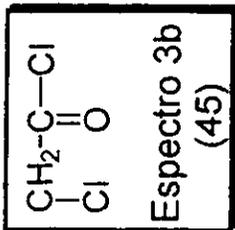
Observer: M. J. S. 288.8488448 MHz
DATA PROCESSING
Gauss appodization 1.448 sec
FT size 85538
Total time 2 minutes





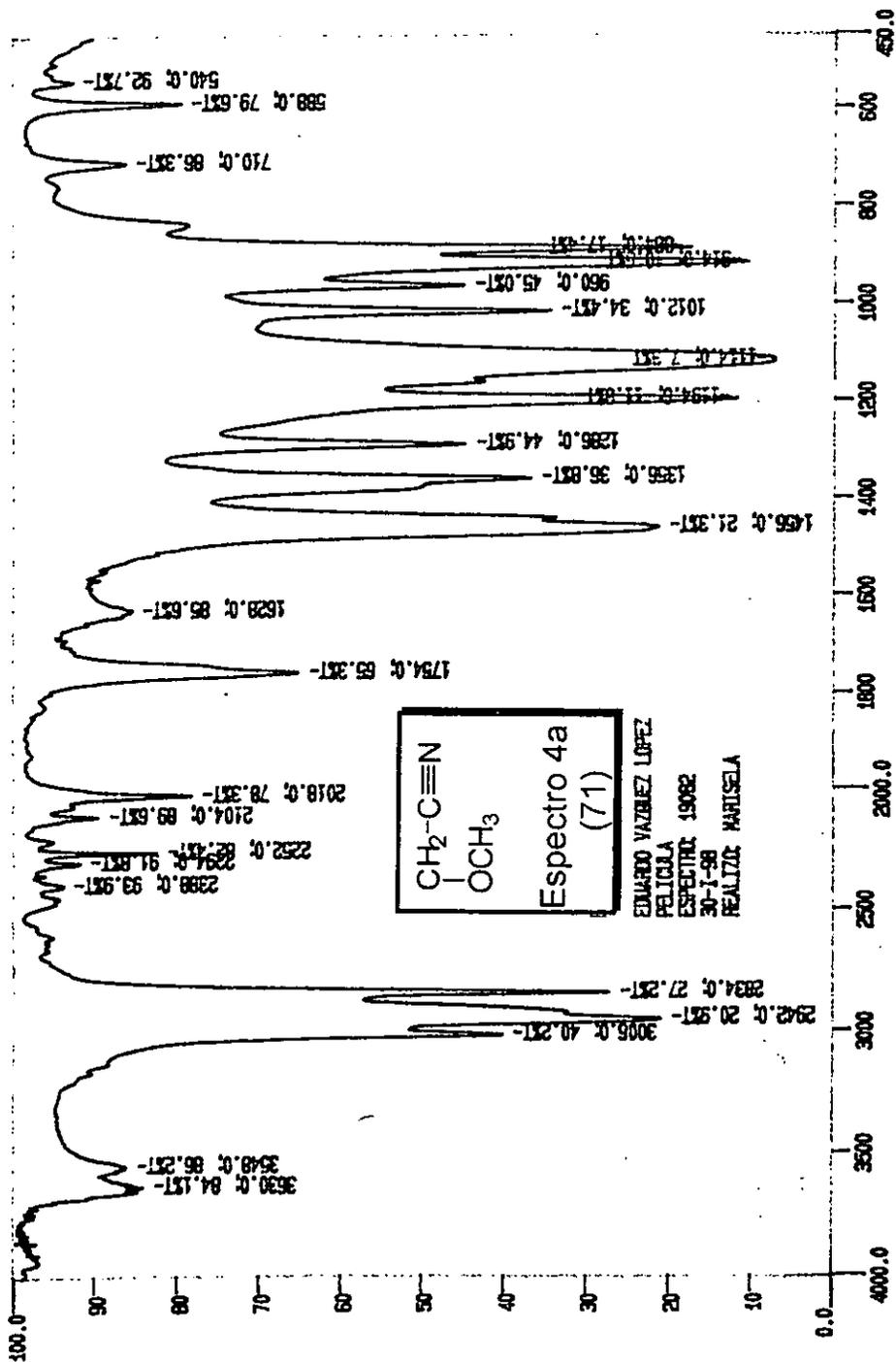
1-40

USAI
30 Abril 11, 1998
Dr. Fernando Leon / Eduardo Vazquez
CLAT / CDC13
H1 300.2 MHz
Ref TMS 0 ppm
300-1
09m



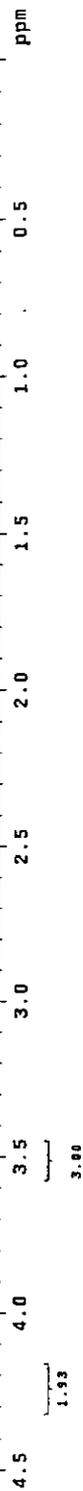
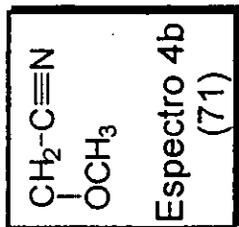
4.533



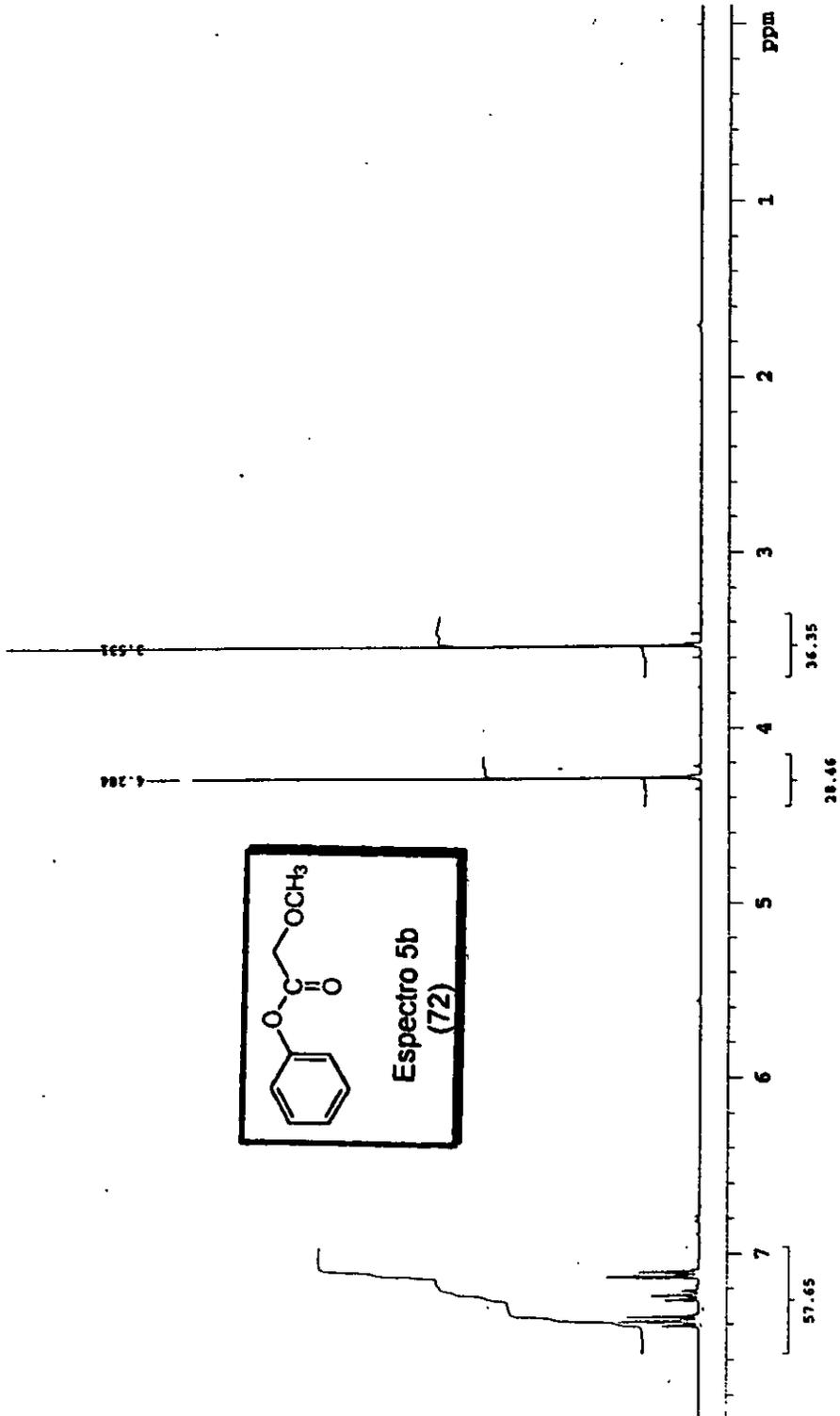
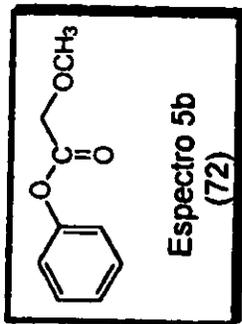


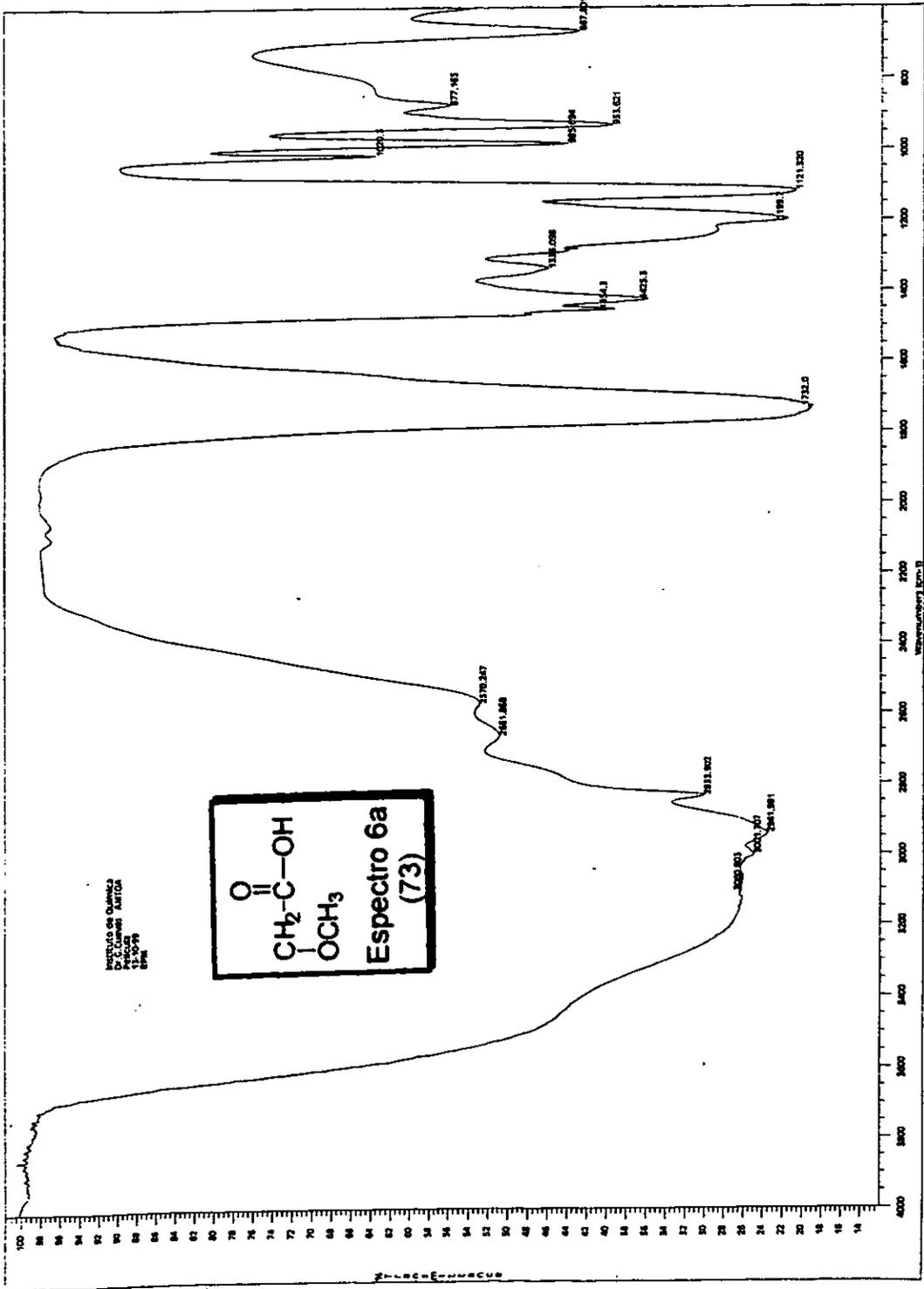
1-42

2 Febrero 1988
Dr. Fernando Leon C./Eduardo Vazquez L.
1H/300.2
1H/300.2 MHz
Ref. TMS 0 ppm
300-1
rcm

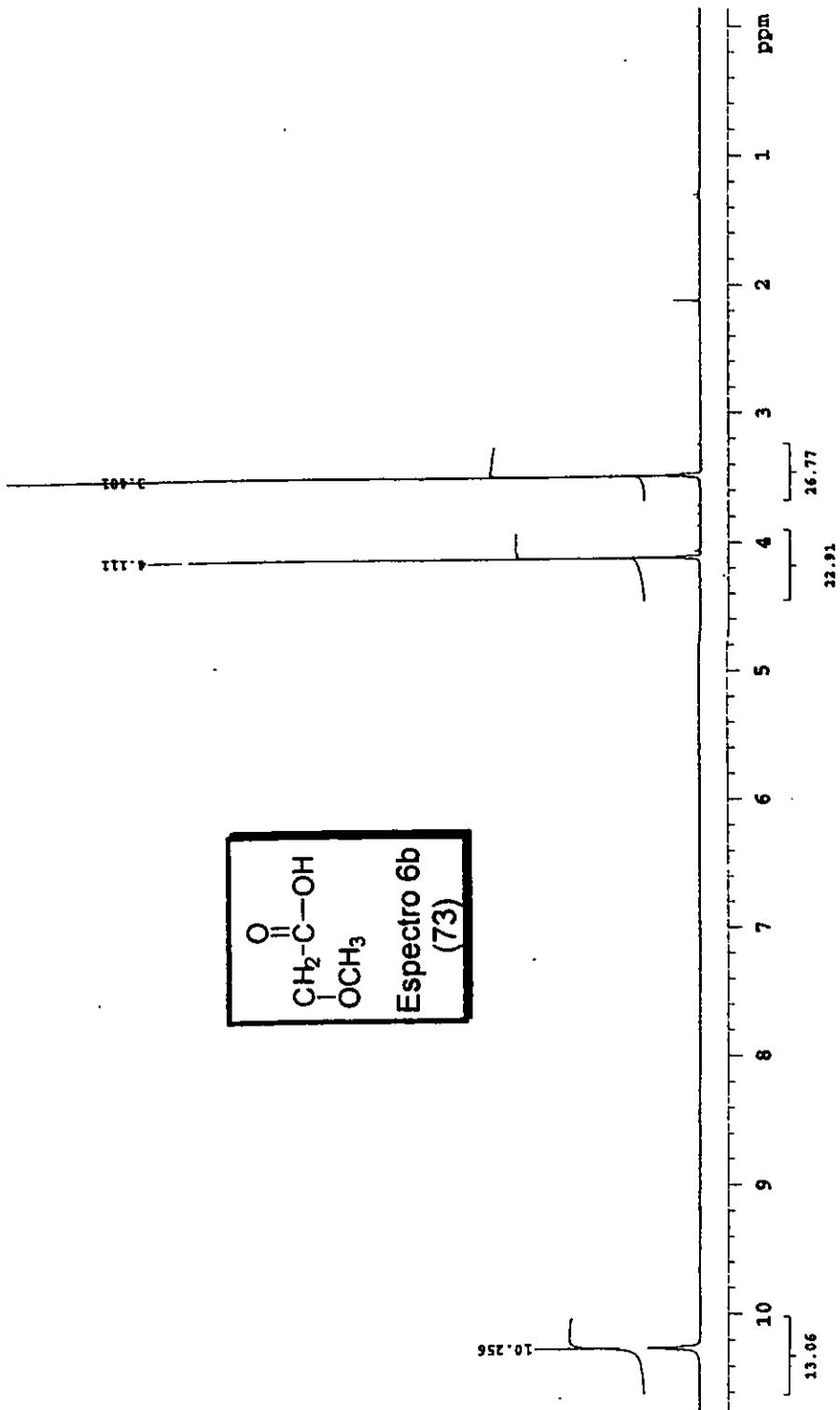
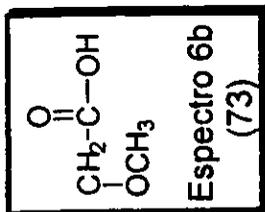


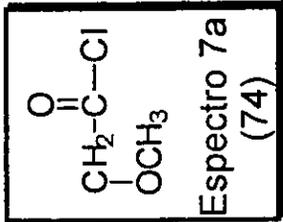
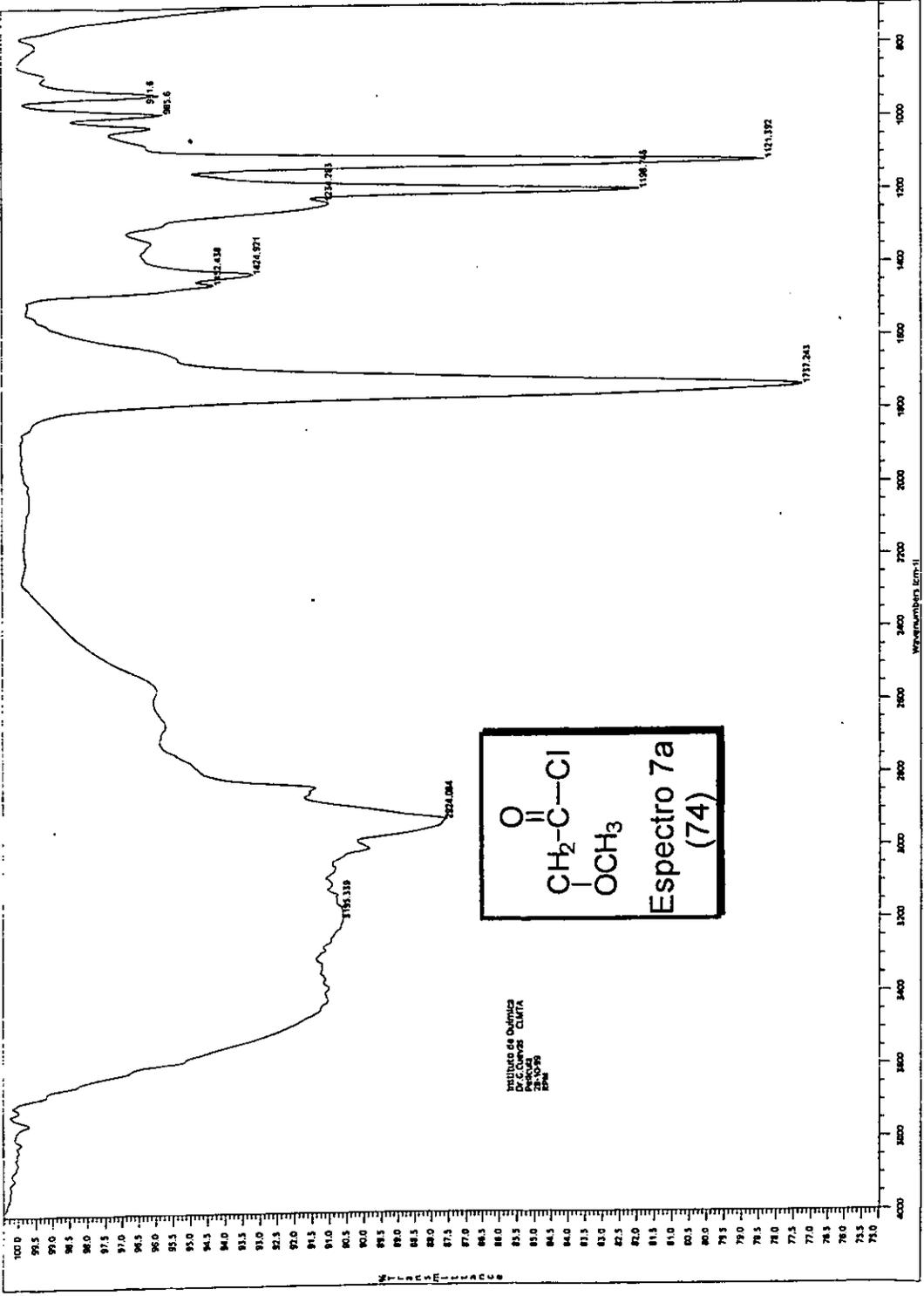
G-Cuevas METAP hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE H1
FREQUENCY 299.078 MHz





Dr-G-Cuevas AMTA hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE H1
FREQUENCY 299.877 MHz





Instituto de Química
 P.O. Caixa 247
 25.000-000
 BPA

WAVENUMBERS (cm⁻¹)

100.0
 99.5
 99.0
 98.5
 98.0
 97.5
 97.0
 96.5
 96.0
 95.5
 95.0
 94.5
 94.0
 93.5
 93.0
 92.5
 92.0
 91.5
 91.0
 90.5
 90.0
 89.5
 89.0
 88.5
 88.0
 87.5
 87.0
 86.5
 86.0
 85.5
 85.0
 84.5
 84.0
 83.5
 83.0
 82.5
 82.0
 81.5
 81.0
 80.5
 80.0
 79.5
 79.0
 78.5
 78.0
 77.5
 77.0
 76.5
 76.0
 75.5
 75.0

W T R S C P C C

E-1
 2.6 mg
 F. Leon-Eduardo
 27-VI-00
 AMH

Solvent: cdcl3
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 UNITY-300 "rang"

PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. 14.5 degrees
 Width 4771.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE H1 239.8480511 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 65536
 FI size 6 minutes
 Total time 6 minutes

