

Tesis de Posgrado

Sobre la preparación de la cetona de Michler : síntesis de su isómero la 2,4'-bis- dimetilaminobenzofenona. Aislamiento e identificación de la 4- dimetilaminobenzoilmonometilanilina

Bühler, Mauricio F.

1943

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química
de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Bühler, Mauricio F.. (1943). Sobre la preparación de la cetona de Michler : síntesis de su isómero la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona. Aislamiento e identificación de la 4-dimetilaminobenzoilmonometilanilina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0320_Buhler.pdf

Cita tipo Chicago:

Bühler, Mauricio F.. "Sobre la preparación de la cetona de Michler : síntesis de su isómero la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona. Aislamiento e identificación de la 4-dimetilaminobenzoilmonometilanilina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1943. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0320_Buhler.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

Universidad Nacional de Buenos Aires.
Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

SOBRE LA PREPARACION DE LA CETONA DE MICHLER

Síntesis de su isómero la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona.
Aislamiento e identificación de la 4-dimetilaminobenzoilmonometilanilina.

Mauricio F. Bühler

Tesis para optar al grado de Doctor en Química

320

I N D I C E

PRIMERA PARTE.

INTRODUCCION Y RESUMEN BIBLIOGRAFICO	pág.	1
--	------	---

SEGUNDA PARTE.

ENSAYOS DE PREPARACION DE LA CETONA DE MICHLER

Preparación de fosgeno y técnica experimental usada	pág.	7
Ensayo del procedimiento de Michler y Dupertuis para la obtención (?) de cetona de Michler	"	8
<u>Preparación de cetona de Michler</u>		
Etapas de calentamiento a 50 y 120°C	"	9
Relación fosgeno/dimetilanilina = 1/4; 2ª etapa a 120°C	"	12
Con dimetilanilina recuperada de operaciones anteriores	"	14
4º ensayo	"	14
5º ensayo	"	16
Reacción entre el cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico y la dimetilanilina (recuperada) a 150°C	"	16
Ensayo análogo al anterior, pero con dimetilanilina pura	"	17
Comprobación de que se forma dimetildifenilurea simétrica cuando sin llevar a término la la. parte de la operación, se calienta a 120°		17
Comprobación de que se forma dimetildifenilurea simétrica cuando la dimetilanilina se halla impurificada con monometilanilina	"	18
<u>Algunas propiedades de la cetona de Michler</u>		
Propiedades físicas	"	18
Propiedades químicas	"	19
Preparación del picrato de cetona de Michler	"	19 bis

TERCERA PARTE.

ESTUDIO DE LA SUBSTANCIA DE PF = 147-8°C.

Consideraciones generales	"	20
<u>Síntesis de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona</u>		
Preparación de la acetanilida	"	24
Preparación de la o-nitroanilina	"	26

Preparación del sulfato de o-nitrobenzenodiazonio	pág.	30
Preparación del o-yodonitrobenceno	"	31
Preparación de o-yodoanilina	"	32
Preparación de o-yododimetilanilina	"	33
Preparación del picrato de o-yododimetilanilina	"	35
Preparación de p-yododimetilanilina	"	35
Preparación del yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio	"	35
Preparación del p-dimetilaminobenzoato de metilo	"	36
Ensayo de preparación de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona por acción del yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio sobre el p-dimetilaminobenzoato de metilo	"	37
Preparación de la p-dimetilaminobenzaldoxima	"	38
Preparación del p-dimetilaminobenzonitrilo	"	38
Preparación de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona mediante la reacción de Grignard entre el yoduro de o-dimetilamino- fenilmagnesio y el p-dimetilaminobenzonitrilo	"	39
Preparación del picrato de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona	"	40
<u>Preparación de la p-dimetilaminobenzoil-monometil-anilina</u>	"	41
DISCUSION DE RESULTADOS	"	42
CONCLUSIONES ..	"	46
BIBLIOGRAFIA	"	47

Me es muy grato dejar constancia de mi agradecimiento, al Dr. Raúl Wernicke, director del Instituto de Química, por las facilidades de todo orden de que gocé en el mismo durante la ejecución de este trabajo; al Dr. Pablo Chanussot, por el honor que me dispensa al acompañar con su firma la presentación de mi tesis; al Dr. Celestino L. Ruiz, por la amplia discusión de mis resultados, por sus útiles sugerencias y por la crítica del manuscrito; y al Dr. Agustín Blanco, por su constante participación en las vicisitudes de mi trabajo, durante cuya realización su experiencia me significó una gran ayuda.

PRIMERA PARTE

INTRODUCCION Y RESUMEN BIBLIOGRAFICO

En ocasión de querer seguir el proceso de una reacción de Grignard mediante el reactivo de Gilman-Skulze (x) - una solución al 1% de cetona de Michler en benceno - intentamos preparar la 4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona siguiendo el método que Michler indica como el más conveniente para su obtención; pero el reiterado fracaso que acompañó a la ejecución de ese método, hizo que halláramos de interés dilucidar la paradójica situación de que siguiendo las indicaciones de quien por primera vez aislara esa substancia, no fuera posible obtenerla siquiera en ínfima proporción.

El aludido procedimiento de preparación descrito por Michler en colaboración con Dupertuis (B. 9, 1900 (1876)) que citamos a continuación, se halla transcrito en forma prácticamente literal en las siguientes obras que hemos consultado: Th. Weyl, "Les Methodes de la Chimie Organique", París 1914, II, p. 418; L. Vanino, "Handbuch der präparativen Chemie", 2a. ed. 1923, II, 545; Houben, "Die Methoden der organischen Chemie", 3a. ed. 1925, II, p. 809, etc.

Dice así:

" Para la preparación de tetrametildiaminobenzofenona se introduce en una cantidad pesada de dimetilanilina a temperatura ambiente y agitando a menudo, fosgeno, hasta que el aumento de peso sea el teóricamente necesario para la formación de la base. El producto de reacción se hierve con agua para eliminar la dimetilanilina aun presente, con lo que se separa la nueva base con un colorante azul adsorbido; por repetida disolución en ácido clorhídrico y precipitación con hidróxido de sodio se obtiene la base en flóculos claros. Por recristalización de alcohol y lavado de los cristales con alcohol frío se los obtiene puros de PF 179°C"

De la lectura de los trabajos anteriores de Michler referentes a la acción del fosgeno sobre la dimetilanilina resulta evidente que la formación de la cetona de Michler tiene lugar en dos etapas, una a temperatura cercana a la ambiente y la otra a temperatura más elevada. Así dice ese autor después de des-

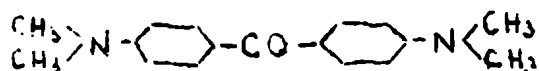
(x) J. Am. Chem. Soc., 47, 2002 (1925).

cribir la preparacion del cloruro del 'acido p-dimetilaminobenzoico (B., 9, 402 (1876)), procedimiento que es, salvo en las proporciones relativas de los reactivos análogo al citado arriba para la preparacion de la cetona, que:

" El fosgeno calentado más intensamente con exceso de dimetilanilina da substancias cetónicas, de cuya investigación me estoy ocupando."

y poco más tarde (B. 9, 716 (1876)), cuando comunica los resultados de esas investigaciones, describe así el proceso que le permitió preparar la 4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona:

" Se introdujo cloruro de carbonilo en dimetilanilina hasta que ésta acusara fuertemente el olor del gas. Se agregó entonces aproximadamente la mitad de volumen de dimetilanilina y se calentó la mezcla a ca. 120°C. Terminada la reacción forma el producto de reacción una pasta cristalina atravesada por un colorante azul que colora fuertemente la piel y la lana. Se descompone el producto de reacción con agua y se elimina por ebullición con agua el exceso de dimetilanilina presente. Se filtra el residuo insoluble en agua, se lava, y se trata con ácido clorhídrico. Sólo se disuelve una parte, mientras que la otra, insoluble, es fácilmente soluble en alcohol caliente. La solución clorhídrica obtenida se precipita con hidróxido de sodio y la base precipitada se recristalizó de alcohol, del cual se obtiene en hermosas hojuelas amarillentas. La substancia funde a ca. 179°C (sin corr.). Es fácilmente soluble en alcohol y éter y posee las propiedades de una base. Una combustión dió números que hablan en favor de la fórmula



según la cual esta combinación debe ser considerada como una diaminobenzofenona tetrametilada." ...

Estos hechos, así como el procedimiento que siguen Michler y Gradmann (B. 9; 1914 (1876)) para preparar la tetraetildiaminobenzofenona:

" Se colocó dietilanilina en un tubo y se introdujo fosgeno hasta que no se absorbiera más. Luego se agregó medio volumen de dietilanilina y se calentó en tubo cerrado a la llama algún tiempo a ca. 120°. El producto de reacción formaba una masa cristalina azul, que fué librada de la dietilanilina aun presente por ebullición con agua, quedando como residuo una masa de consistencia siruposa, que por reposo solidificó poco a poco. Al disolver con ácido clorhídrico, la mayor parte se separó en forma cristalina, mientras que otra pasó como sal clorhídrica a solución.
..... La solución clorhídrica separa la base por agregado de hidróxido de sodio, la que por repetida disolución en ácido clorhídrico y precipitación con hidróxido de sodio se libera del colorante muy energicamente fijado."

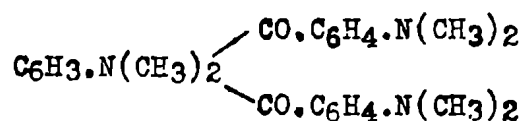
hacen aparecer como muy probable que la supresión de la segunda etapa de la reacción en la publicación que citamos en primer término, fué debida a una omisión involuntaria. Sin embargo, no nos fué posible hallar ninguna aclaración posterior que salvara esa omisión. No es de extrañar entonces que aun en publi-

caciones más modernas, los trabajos de Michler y colaboradores induzcan a afirmaciones como la siguiente (Rivier, Richard, Helv. Chim. Acta, 8, 490 (1925)):

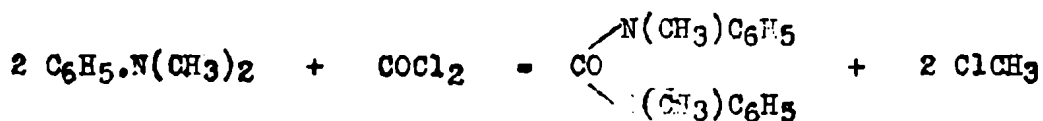
" Se la conoce (la acción del fosgeno sobre la dimetilanilina) desde hace cerca de medio siglo por los trabajos de Michler. Se sabe que se forma, según las proporciones empleadas, cetona de Michler o el cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico."

La circunstancia de iniciar el estudio de un campo hasta entonces inexplorado, con la consiguiente obtención de numerosas especies químicas nuevas, hizo que el nombre de Michler fuera bien conocido. Sin embargo, experiencias posteriores de otros investigadores, así como los resultados de este trabajo, nos permiten afirmar - sin por ello discutir la personalidad científica de Michler - que muchos de sus resultados experimentales no son reproducibles. Nuestra búsqueda bibliográfica tendiente a reunir todo lo que en publicaciones asequibles se hubiera escrito referente a la acción del fosgeno sobre la dimetilanilina, a fin de que nos fuera posible encarar nuestro problema con amplitud, nos ha permitido hallar los siguientes tres ejemplos que muestran sendos casos de inconsistencia en las conclusiones que Michler extrae de sus experiencias.

1.- Junto con la cetona que lleva su nombre este investigador aisla (B. 9, 716 (1876)) una substancia de PF 122°C a la que asigna, en base al análisis elemental, la siguiente estructura:



y que describe como muy soluble en alcohol y no básica (?), y para cuya obtención en forma fácil da detalles en otro escrito (B. 9, 1899 (1876)). Pero A. Wahl (Bull. 1934, 244) al ocuparse de la preparación de la dimetildifenilurea simétrica llega, después de modificar gradualmente las condiciones experimentales apropiadas para su formación, a obtenerla con rendimiento prácticamente cuantitativo procediendo en forma sensiblemente idéntica a la descrita por Michler y Dupertuis (B. 9, 1899 (1876)) para la preparación del supuesto hexametiltriaminodibenzoilbenceno. Observó, en efecto, que haciendo pasar fosgeno por dimetilanilina calentada hasta las proximidades de su punto de ebullición, se absorbe fácilmente desprendiendo abundante cloruro de metilo, formándose la citada urea sustituida de acuerdo a la siguiente ecuación:



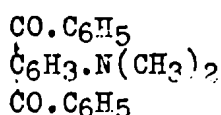
Esta equivocación de Michler se explica de acuerdo con Wahl considerando que aquél no observó el desprendimiento de cloruro de metilo en la reacción y que omitió efectuar el análisis del contenido de nitrógeno de su substancia, que le hubiera indicado su error, ya que los % de C e H casualmente son muy próximos para las dos fórmulas brutas $C_{15}H_{16}ON_2$ y $C_{26}H_{29}O_2N_3$. Asimismo resulta chocante que Michler no tuviera reparos en describir como no básica a una substancia a la que asigna una fórmula con tres grupos $-N(CH_3)_2$. Pero lo que es sumamente curioso es que Michler dejara de advertir la identidad de su substancia con la dimetildifenilurea que él mismo descubriera más tarde (en colaboración con Zimmermann, B. 12, 1165 (1879)) al tratar la monometilanilina con fosgeno. El mismo error de Michler se repite en el caso análogo de la acción del fosgeno sobre la dietilanilina (Michler, Gradmann, B. 9, 1914 (1876)), y Wahl señala que la reacción es general, formándose también la dibutildifenilurea simétrica cuando en análogas condiciones actúa el fosgeno sobre la dibutilanilina.

2.- En (B. 9, 716 (1876)) indica Michler que su cetona forma "una hermosa sal doble de composición $Base, 2ClH, Cl_4Pt$, al agregar una solución alcohólica de cloruro de platino a la solución de su clorhidrato", y refiere los siguientes datos de análisis:

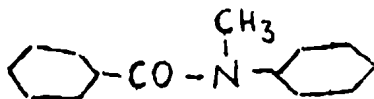
Platino Calculado: 27,40% Hallado: 27,48%

Fehrmann (B. 20, 2845 (1887)) hizo notar que el valor calculado debe ser 28,69% de Pt y que el compuesto analizado por Michler probablemente fuera impuro.

3.- De la reacción entre 1 mol de cloruro de benzoilo y 2 moles de dimetil-anilina obtiene Michler con Dupertuis (l. c.) una substancia a la que asigna la estructura de dimetilaminodibenzoilbenceno



para la que concuerdan los análisis que publica. No obstante, O. Hess (B. 18, 685 (1885)) al repetir la experiencia sólo consigue separar de la mezcla de reacción benzoilmonometilanilina



cuya estructura fija por análisis y síntesis.

Lo que acabamos de referir, demuestra no solamente que en los trabajos de Michler se han deslizado algunos errores, sino también, que la reacción entre el fosgeno y la dimetilanilina es menos simple de lo que parecen indicarlo los libros de texto.

La bibliografía referente a la preparación de la cetona de Michler y a la acción del cloruro de carbonilo sobre la dimetilanilina es bastante escasa, y salvo el siguiente resumen de un trabajo ruso (Shilov, Dementiev, C.A. 19, 490 (1925)) publicado en el *Ivestia Ivanovo Vosnessenskovo Politec. Inst. Russia* N° 3, 194-6 (1921), cuyo original hasta ahora nos fué imposible obtener (x) y que dice:

" Para producir la cetona de Michler la relación dimetilanilina a fosgeno no debe ser menor de 4:1. La primera etapa debe realizarse a temperatura baja (50°). La segunda se completa en 4 horas a 120°; a 100° es más lento. Los productos además de clorhidrato de dimetilanilina son cetona de Michler y cristal violeta. El rendimiento de cetona es alrededor del 50% sobre la base del fosgeno absorbido. Cl_3Al como catalizador parece acelerar la reacción pero no tiene influencia sobre el rendimiento de cetona."

No hallamos descrito ningún otro método para la síntesis de esa cetona en el laboratorio si exceptuamos las contradictorias indicaciones de Michler. Figuran sí algunas referencias a que se obtiene con buenos rendimientos hidrolizando con ácido clorhídrico el cristal violeta (v. Georgievics, B. 38, 884 (1905); Wichelhaus, B. 19, 109 (1886)); un intento para obtenerla a partir de dimetilanilina y tetracloruro de carbono en presencia de Cl_3Al (Rend.: 4 - 8 %) (Fierz, Koechlin, *Helv. Chim. Acta*, 1, 223 (1918)), y algunas patentes cuyos procedimientos son en general muy diferentes a los citados (cf. C.A., 29, 2177 (1935); 32, 3769 (1938); y Hammond, Harris, C.A. 35, 3266 (1941)). Es interesante una experiencia fotoquímica realizada por Keuji Iwamoto (C.A. 30, 1235 (1936)) en que exponiendo 2 gr. de oxalato de cristal violeta a los rayos del sol bajo un vidrio Vita durante 2 meses se obtuvo 1,18 gr. de cetona de Michler, es decir un rendimiento de 100%.

Nos hemos propuesto en este trabajo aclarar experimentalmente algunos puntos que una revisión crítica de la bibliografía referente a la acción del fosgeno sobre la dimetilanilina - como se acaba de ver - hace aparecer como imprecisamente establecidos.

(x) A pesar de haberlo solicitado hace más de 6 meses al Bibliofilm Service del Departamento de Agricultura de EE. UU.

En primer término correspondía comprobar que efectivamente la formación de la cetona de Michler tiene lugar en dos etapas que se desarrollan a temperaturas diferentes. Al efecto realizamos una serie de experiencias siguiendo las indicaciones que figuran en las memorias de Michler correspondientes a su cetona; otras utilizando los someros datos del abstracts del trabajo citado de Shilov y Dementiev, que establece la relación de cantidades de reactivos, así como las temperaturas 50° y 120° a que corresponde efectuar la reacción, lo que por otra parte surge - como creemos haber mostrado - de un simple análisis bibliográfico; y por fin otros ensayos en que realizamos la segunda etapa de la operación a 150°C.

Como no nos limitamos a las comprobaciones antedichas, sino que pretendimos determinar también las otras sustancias que tienen origen en esa reacción, conseguimos aislar diversos compuestos, algunos sólo incidentalmente, pero otros como productos normales de la reacción. Entre estos últimos aislamos una especie química nueva, de PF 147-8°C, la p-dimetilaminobenzoil-monometilánilina, cuyo estudio e identificación - de que nos ocupamos en la tercera parte de este trabajo - nos llevó a la síntesis de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona, isómero de posición de la cetona de Michler que tampoco se halla descrito en la bibliografía química.

Otro hecho no aclarado en las publicaciones señaladas, es la obtención por Michler, junto con su cetona, de una sustancia insoluble en ácidos, la dimetildifenilurea simétrica, que él, como ya citamos, consideró erróneamente un hexametiltriaminodibenzoilbenceno. Para esta sustancia que Michler obtiene en cantidad importante y que Shilov y Dementiev no citan entre los productos que según ellos se forman en la reacción, el mismo Michler - y en ello coincide con Wahl - describe un procedimiento que permite obtenerla con rendimiento casi cuantitativo; consiste en la absorción de fosgeno por la dimetilánilina calentada a 190°. En nuestras experiencias observamos la formación de esa sustancia solamente en dos casos (descritos en la parte experimental), y fueron esos resultados, para nosotros irregulares, los que nos indujeron a aclarar el punto.

Admitiendo el mecanismo de la formación de la dimetildifenilurea simétrica, sugerido por Wahl, que consiste en suponer que el fosgeno reacciona con la monometilánilina que se origina durante el calentamiento del clorhidrato de la base dimetilada, resulta muy poco probable que esa sustancia pueda formarse en las condiciones que rigen en la preparación de la cetona de Michler. Dos hipótesis se nos presentaron para explicar los resultados de Michler:

1.- La urea se forma como resultado de la acción del fosgeno disuelto, no

- combinado, sobre la dimetilanilina durante el calentamiento a 120°C. (Hemos comprobado que la reacción entre el fosgeno y la dimetilanilina a temperatura baja, es lenta); y
- 2.- Su formación es el resultado de la presencia de monometilanilina en la dimetilanilina usada por Michler.

De las experiencias efectuadas, se da cuenta en la siguiente parte experimental.

S E G U N D A P A R T E

ENSAYOS DE PREPARACION DE LA CETONA DE MICHLER

Preparación de fosgeno y técnica experimental usada.

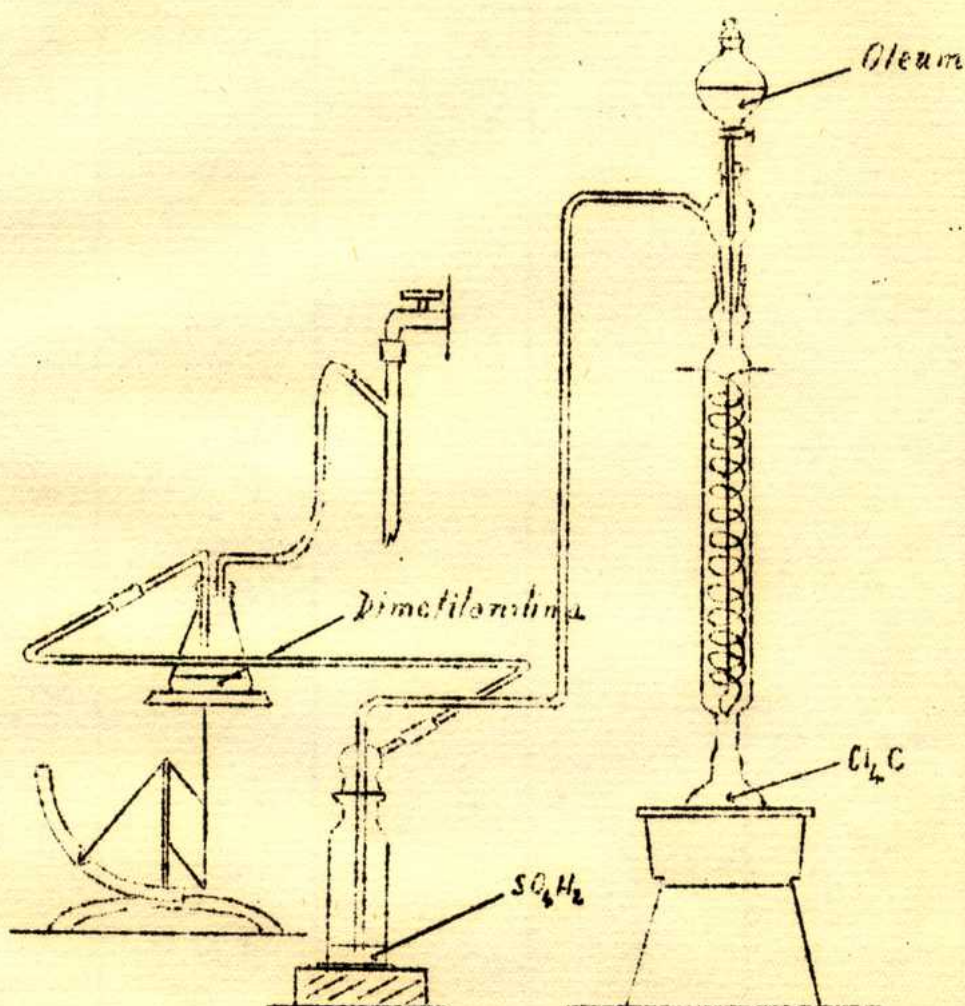
Para la preparación del fosgeno que empleamos en nuestros ensayos hemos utilizado el método de H. Erdmann (B. 26, 1993 (1893)) que consiste en la reacción del ácido sulfúrico fumante (80% de SO₃) con el tetracloruro de carbono; sus detalles son los siguientes:

" 100 cc. de tetracloruro de carbono se calientan a viva ebullición (a reflujo) en un balón de 300 cc. a baño maría hirviente, y de una ampolla de decantación con vástago estirado en punta, se agregan 120 cc. de oleum 80% (5SO₃ + SO₄H₂) gota a gota en tal forma que cada gota se ponga bien en contacto con los vapores de tetracloruro de carbono del refrigerante antes de caer al balón. El fosgeno que se desprende en una corriente regular se lava en un frasco lavador totalmente de vidrio con un poco de ácido sulfúrico concentrado (una capa alta produciría presión en el aparato e impediría la entrada del anhídrido) para retener los vapores de anhídrido sulfúrico y cloruro de piro-sulfurilo"

El fosgeno así obtenido se hizo pasar por dimetilanilina en el aparato cuyo esquema presentamos. Para vencer las presiones en el mismo y para evitar el paso de fosgeno al ambiente, hemos colocado al final una pequeña aspiración (basta un tubo en T). Asimismo nos ha resultado muy útil el empleo de una balanza tipo pesacarta, con escala hasta 250 gr., para poder seguir el aumento de peso sin necesidad de interrumpir la operación. Una palanca tal como está representada en el esquema, da al aparato la movilidad suficiente para permitir el juego de la balanza, y aunque no se puede prescindir de determinar luego el aumen-

to real de peso, es facil aproximarse al valor deseado a menos de 1 gr.

Puesto que el fosgeno ataca la goma, las uniones deben ser todas de vidrio con vidrio, y los tapones de corcho parafinado. Para evitar obstrucciones, es preciso que el tubo conductor de fosgeno no inmerja en la dimetilanilina.



Ensayo del procedimiento de Michler y Dupertuis para la obtención (?) de cetona de Michler (x).

Por 24,2 gr. (0,2 mol) de dimetilanilina se hizo pasar fosgeno y se suspendió el paso del gas cuando el aumento de peso fué de 8,0 gr. (0,1 mol = 9,9 gr.). Se dejó la mezcla bien tapada durante 24 horas, al cabo de cuyo lapso el pro-

(x) Es este el detalle de uno de los diversos ensayos - varios de ellos se realizaron en forma puramente cualitativa - tendientes a la obtención de cetona de Michler por el referido procedimiento de Michler y Dupertuis. En ningún caso obtuvimos siquiera trazas de la citada cetona, siendo invariablemente el producto principal de la reacción el ácido p-dimetilaminobenzoico, a tal punto de que esa técnica puede considerarse como método para la preparación del mismo; en realidad sólo difiere en detalles del método descrito por el mismo Michler para la preparación del ácido p-dimetilaminobenzoico.

ducto de reacción forma una masa de cristales coloreada en verde-azul muy intenso, por sobre la cual han sublimado algunas agujas blancas, y que aun huele a fosgeno. Las agujas son sumamente higroscópicas y delicuescen al aire al tratar de sacar algunas con la espátula. Se agrega agua al producto de reacción notándose elevación de temperatura, y se lo somete al arrastre con vapor de agua para eliminar el exceso de dimetilanilina. Después de frío se filtra el residuo del balón que es un precipitado cristalino coloreado en azul por el colorante adsorbido. Pesa 5 gr. y es totalmente soluble en álcalis y ácidos fuertes diluidos e insoluble en ácido acético 5N; funde a 238-9° (desc.).

La total solubilidad en álcali del producto aislado, descarta la presencia en él de cetona de Michler. Las propiedades anotadas corresponden al ácido p-dimetilaminobenzoico.

El filtrado se alcaliniza y luego se acidifica con ácido acético, con lo que se obtiene 1,2 gr. más del ácido, o sea un total de 6,2 gr. que corresponden a un rendimiento del 47% respecto del fosgeno absorbido. El filtrado se vuelve a arrastrar con vapor de agua después de alcalinizarlo fuertemente. En total se recupera unos 12 gr. de dimetilanilina y quedan como residuo trazas de la base del colorante.

Preparación de cetona de Michler.
(Etapas de calentamiento a 50° y 120°C)

Por 100 gr. de dimetilanilina ("Merck" libre de monometilanilina) se hizo pasar fosgeno (x) hasta que el aumento de peso fué de 9 gr. Durante este proceso que tiene lugar con elevación de temperatura, el producto pasa por una gama de coloraciones que van desde el verde al azul intenso, separándose cristales. Se calentó luego el producto en recipiente cerrado aproximadamente 1 hora a 50° y luego aproximadamente 3 horas a ca. 120° (envase abierto); queda un líquido siruposo muy oscuro que se somete al arrastre con vapor de agua. Cuando aparentemente no pasa más dimetilanilina (de destilado por extracción con eter se recupera aprox. 70 gr. de dimetilanilina) se alcaliniza con amoníaco y se sigue arrastrando con vapor de agua (+). Una vez frío se filtra el residuo del balón en el que durante el arrastre se ha separado un precipitado conglomerado y muy coloreado que contiene la cetona de Michler (Producto A); pesa 9 gr.

El filtrado se extrajo con benzol hasta que éste a penas se coloreara. La solución bencénica se lava con agua y luego se elimina el disolvente, obteniéndose 4,7 gr. de un producto pastoso, amarillo verdoso, que por reposo cuaja en una masa cristalina (Producto B).

La solución acuosa se alcaliniza fuertemente con hidróxido de sodio, se arrastra con vapor de agua (por que el ensayo sobre una parte alícuota demostró que aun contenía algo de dimetilanilina) y luego se extrae con eter; se obtiene 0,9 gr. (Producto C).

(x) Debido a un percance en el aparato, hubo que efectuar una fuerte aspiración con la trompa, lo que hace probable que junto con el fosgeno haya pasado a la dimetilanilina algo de Cl₄C, SO₃, etc..

(+) Por efecto de la eliminación de la dimetilanilina el producto del balón de arrastre se va acidificando continuamente, lo que se reconoce fácilmente por la coloración, debida al cristal violeta, que es violácea al comienzo de la destilación, pasa al proseguir la misma a verde. Al neutralizar la acidez destila aun una cierta porción de dimetilanilina.

Producto A. (cetona de Michler bruta).

Los 9 gr. se trituraron en un mortero con 250 a 300 cc. de benzol caliente; se filtra el disolvente a una ampolla de decantación y se lava primero varias veces con agua, luego con agua acidificada con unas pocas gotas de ClH 5N y por fin de nuevo con agua (En esta forma es fácil eliminar completamente el colorante) (x). Eliminado el disolvente quedan 6,7 gr. de un producto amarillo que cristalizado de alcohol funde a 170-1°C. Recristalizado funde a 171-2°C. Se obtiene 5 gr. de cetona de Michler pura, lo que corresponde a un rendimiento del 21% calculado sobre el fosgeno absorbido. Esta sustancia se disuelve en ácido acético glacial con coloración amarilla, y esta solución por agregado de cinc da el azul de hidrol. De las aguas madres se logró aislar una pequeña cantidad de ácido p-dimetilaminobenzoico.

Producto B.

Los 4,7 gr. se disuelven en 50 a 60 cc. de alcohol caliente y se concentra por etapas la solución, dejando enfriar cada vez, tratando de que se separe algo. Se llega hasta eliminar el disolvente sin que cristalice nada. Se ensaya lo mismo con benzol, fracasando igualmente. Por fin al tratar el producto con poco eter, éste disuelve una parte y deja insoluble otra, que filtrada y lavada con eter, pesa 1,3 gr. y funde a 146-7°C. De la solución eterea de color verde oliva se obtiene 1 gr. más del mismo producto, que cristalizado varias veces de alcohol funde constante a 147-8° (+). Su solución en ácido acético glacial es incolora, y con cinc no da coloración.

Lo separado con eter constituye un producto pastoso (Producto D); aprox. 1 gr.

Producto C.

Los 0,9 gr. se hierven varias veces con 50 cc. de agua a los que se agregó 0,2 cc. de ClH 5N, y se decantó de un producto insoluble fundido. La solución acuosa filtrada, concentrada y luego saturada con cloruro de sodio, separó aprox. 0,1 gr. de crystal violeta (Esta cantidad sumada a lo estimado colorimetricamente en lo separado al purificar la cetona de Michler bruta, indica que la proporción de crystal violeta formada en la reacción no puede ser muy superior a 0,2 gr., lo que no alcanza ni a un rendimiento del 1% calculado sobre fosgeno absorbido).

Lo insoluble se toma con eter y se lava con agua. Evaporado el solvente queda un producto que cristalizado de 0,5 cc. y luego de 0,3 cc. de alcohol (la operación la realizamos en un tubo de centrifuga, separando los cristales por centrifugación) funde a 89 - 90°. Por su punto de fusión, por la coloración

(x) Lo insoluble en benzol, tomado con agua y reunido a los primeros lavados acuosos se lleva con unas gotas de solución de hidróxido de sodio al tinte de una solución de crystal violeta. Una estimación colorimétrica por comparación con una solución tipo del colorante acusa aprox. 0,1 gr. de crystal violeta en toda la solución.

(+) Esta sustancia, que en lo sucesivo llamaremos sustancia PF 147-8°C, y que en la presente preparación obtuviéramos en una proporción de casi 50% respecto de la cetona de Michler (rendimiento que no fué alcanzado en ninguna otra de las preparaciones efectuadas, aun cuando siempre se forma), no figura haber sido aislada aun de los productos de esta reacción. De su identificación no ocupamos más adelante.

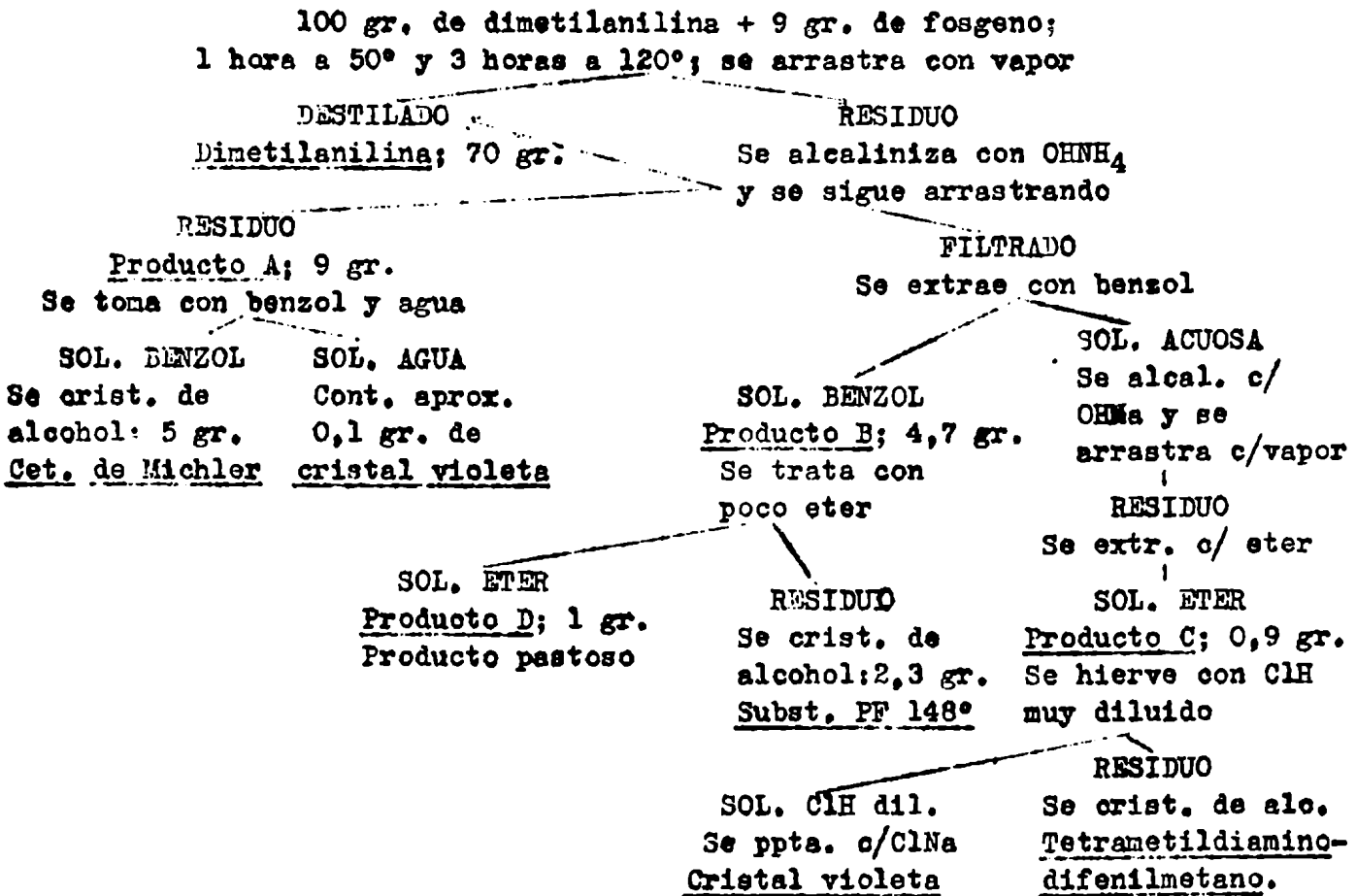
ción intensísima que su solución en ácido acético glacial da con MnO_2 y porque el punto de fusión de su mezcla con una muestra auténtica de la base de Trillat no acusa depresión, esta substancia se identifica como tetrametil-4,4'-diaminodifenilmetano (x).

Producto D.

De este producto, tratado con diversos disolventes, no fué posible separar ninguna substancia cristalina. Se obtiene substancias pastosas de color amarillo o amarillo anaranjado que se disuelven en ácido acético glacial con coloración anaranjada intensa, mientras que en ácido clorhídrico lo hacen en forma incolora. Se arrastra con vapor de agua con suma lentitud: aprox. 2 litros de destilado dieron, después de extraídos con eter menos de 0,1 gr. de un producto amarillo que no cristaliza.

En una separación con éter de petroleo y eter quedó insoluble una traza de color pardo, que se disolvió en alcohol con color rojo vino.

Resumen esquemático del ensayo.



(x) Esta substancia no hemos vuelto a aislarla en operaciones ulteriores; y no aparece claro el mecanismo de su formación. Como el tetrametildiaminodifenilmetano se forma calentando dimetilanilina con tetracloruro de carbono a 180° (Hanmann, B. 10, 1235 (1877); cf. Hanhart, B. 12, 680 (1879)) podríamos suponer que en nuestro caso se ha formado por el tetracloruro de carbono que por la fuerte aspiración que debimos efectuar durante la absorción del fosgeno (a que ya hicimos referencia) ha podido pasar a la dimetilanilina. De otra manera habría que explicar su formación por un proceso de reducción a partir de la cetona de Michler.

Preparación de cetona de Michler

(Relación fosgeno/dimetilanilina: 1/4; 2a. etapa a 120°)

Por 48,4 gr. (4 moles) de dimetilanilina se hizo pasar fosgeno tratando de que el aumento de peso fuera de 9,9 gr. (1 mol). En realidad el aumento fué de 10,5 gr. Se dejó bien tapado durante 24 horas; pero como siguiera oliendo a fosgeno, se calentó aproximadamente 1 hora a 50° y al cabo de ese lapso, no obstante que siguiera oliendo a fosgeno, se calentó aproximadamente 4 1/2 horas a 120-125°. Se observó que cuando la temperatura del baño era de 123° la de la mezcla aumentó hasta 137° en aproximadamente 15 minutos para luego volver a disminuir lentamente (x). Luego se arrastró con vapor de agua y, una vez frío, se filtró los pelotones de color azul muy intenso que quedan en el balón de arrastre (Producto A) y el filtrado se extrajo una vez con 50 cc. de eter de petroleo, lo que ocasiona la aparición de un precipitado insoluble en ambos disolventes: pesa 1,1 gr. y funde a aprox. 160°, siendo cetona de Michler impura. La eliminación del eter de petroleo deja aprox. 0,2 gr. de un producto pastoso amarillo, que se disuelve en ácido acético glacial con coloración rojo bermellón. La solución acuosa se extrae con porciones de 50 cc. de benzol, mientras siguiera extrayendo, (en total con unos 800 cc.); por destilación del disolvente se obtiene 6,7 gr. de un producto pastoso, pardo amarillento (Producto B). Luego se neutraliza parcialmente la solución acuosa con hidróxido de amonio, llevando el colorante a coloración violeta rojiza pero cuidando que el líquido siga ácido al tornasol, y se extrae varias veces con benzol, el que al ser destilado, deja como residuo 0,83 gr. de un producto pardo amarillento (Producto C). La solución se lleva a seco y se trata con benzol caliente que extrae menos de 0,1 gr. Luego se extrae con cloroformo, obteniéndose 4,5 gr. de un producto pastoso azul oscuro (Producto D). Lo insoluble se toma con agua y se lava con cloroformo; luego se alcaliniza la solución acuosa con hidróxido de sodio y se extrae con eter, el que evaporado deja 0,93 gr. de un producto que cristaliza en parte separando un producto pardo aceitoso; se lava los cristales con alcohol y se los recrystaliza del mismo disolvente. Se obtiene hojuelas brillantes de brillo pardusco, que a 172-3° funden a un líquido azul violáceo y que disueltas en ácido acético glacial, dan con PbO_2 coloración violeta intensa. Estas propiedades corresponden al hexametil-4,4',4''-triaminotrifenilmetano.

Producto A.

Se trata los 11,5 gr. con aproximadamente 350 cc. de benzol caliente y luego de seguir en la misma forma que para el producto A de la operación anterior, se obtuvo 6 gr. de cetona de Michler pura, lo que corresponde a un rendimiento de aprox. 21% respecto del fosgeno absorbido. Lo insoluble en benzol, reunido a los lavados de la solución bencénica deja, al ser llevado a seco, 0,3 gr.

Producto B.

Los 6,7 gr. de producto pastoso después de 48 horas separaron algunos cristales. Tratándolo con eter se consiguió hacer cristalizar una parte, que recrystalizada de alcohol, dió aprox. 0,4 gr. de cetona de Michler (+). Del resto, después de diversas manipulaciones, se consiguió separar una pequeña cantidad de la substancia que funde a 147-8°, siendo la mayor parte un producto pastoso.

(x) Esta reacción exotérmica solamente se ha observado en los casos en que quedaba fosgeno disuelto, sin reaccionar, en la mezcla de reacción.

(+) Se observa que la omisión en esta operación de la segunda destilación con vapor de agua después de alcalinizar con solución de hidróxido de amonio, ha complicado mucho la separación de los diversos productos de la reacción.

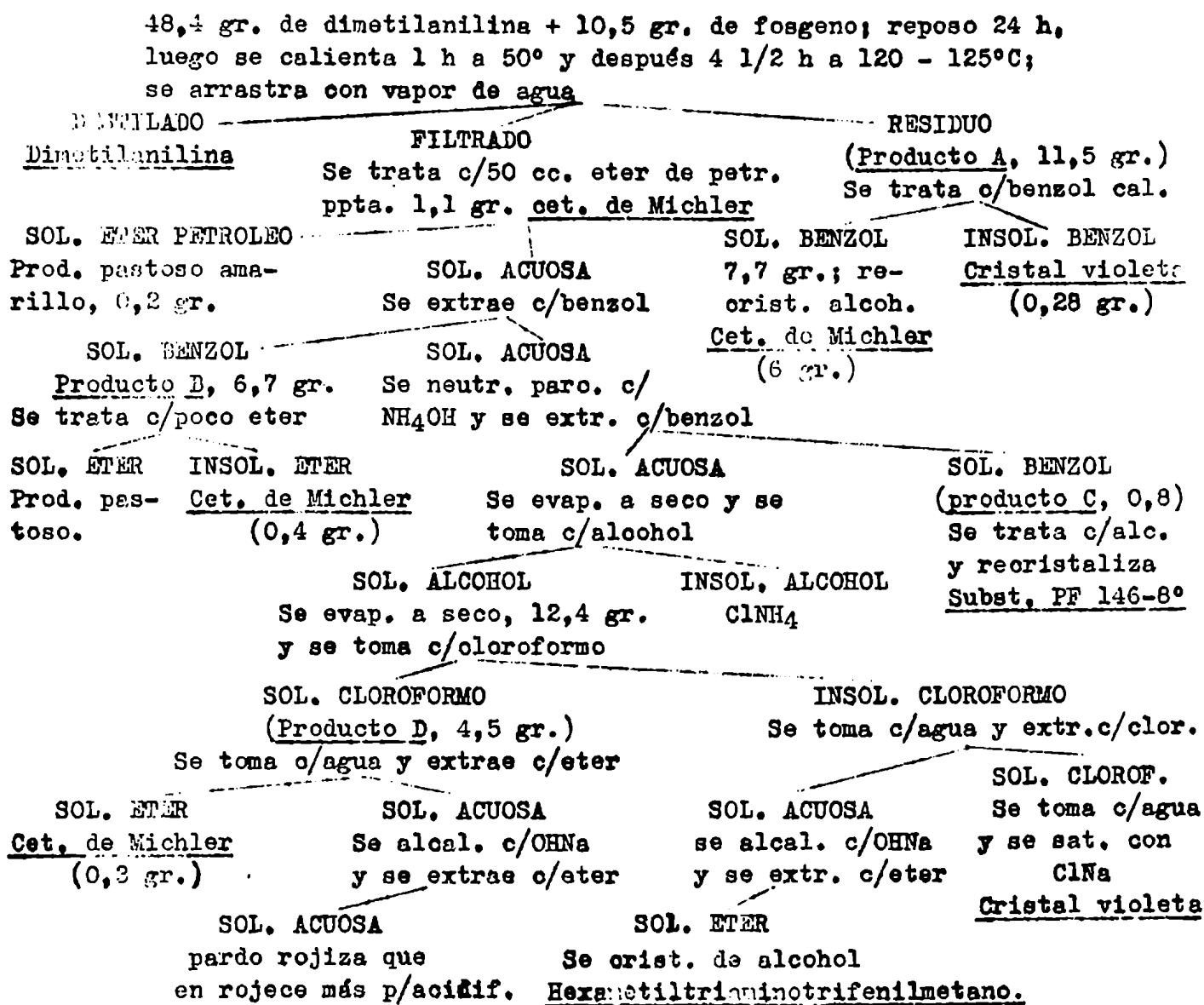
Producto C.

Este producto después de algunos días apareció con un color rojo muy intenso. Tratándolo con pequeñas cantidades de alcohol frío y centrifugando se obtiene 0,12 gr. de PF = 135° aprox., que recristalizados funden a 146-8°C.

Producto D.

Los 4,5 gr. se disuelven en agua y se extrae con eter hasta agotar. Se obtiene por evaporación del disolvente aprox. 0,3 gr. de cetona de Michler. Luego se alcaliniza la solución acuosa con hidróxido de sodio y se extrae con eter (la solución acuosa queda de color rojizo) obteniéndose aprox. 2 gr. de un líquido pardo que contiene dimetilanilina (x).

Resumen esquemático de la operación.



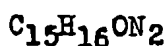
(x) En la investigación de dimetilanilina nos ha resultado muy útil la reacción de Stollé (B. 45, 2680 (nota)(1912)) que consiste en que "la dimetilanilina da con solución de cloruro de cal y agua oxigenada una hermosa coloración roja que no se produce con ninguno de los reactivos solos". La hemos hallado sumamente sensible (la coloración, que es fugaz, es perfectamente visible con 1 cc. de una solución al 0,005% de dimetilanilina en agua), aparentemente específica, y nos llama la atención no haberla visto mencionada en las obras corrientes de análisis orgánico.

Preparación de cetona de Michler.
(con dimetilanilina recuperada de otras preparaciones)

Por 36,3 gr. de dimetilanilina (recuperada de operaciones anteriores) se hace pasar fosgeno hasta que se han absorbido 7,5 gr. Se calienta 1 hora a 50° y luego se deja 24 horas, al cabo de las cuales ya no huele a fosgeno, y se calienta 4 horas a 120°. Se arrastra luego con vapor de agua; se neutraliza el líquido del balón y se sigue arrastrando. Se recupera 14,5 gr. de dimetilanilina. Se filtra el residuo del balón obteniéndose 6,4 gr. (Producto A), y del filtrado, por extracción con benzol, se obtiene 2,2 gr. de producto pastoso (Producto B).

Producto A.

Se trata este producto igual que en preparaciones anteriores obteniéndose de la solución bencénica 5,8 gr. Pero esta vez, contrariamente a las anteriores esta fracción no es totalmente soluble en ácido clorhídrico 5N. La parte insoluble en ácido (0,5 gr.) se lava hasta reacción neutra y se recristaliza de 2 cc. de alcohol. Se obtiene una substancia muy bien cristalizada que funde a 121° y que por su punto de fusión y su insolubilidad en ácido es la dimetildifenilurea simétrica (x). Análisis:



Calc. 11,67% N

Hall. 11,95% N

El filtrado ácido se alcaliniza y se filtra una vez que ha clarificado bien, obteniéndose 5,1 gr. de un producto que cristalizado de alcohol da 3,5 gr. de cetona de Michler pura, o sea un rendimiento de 18% respecto del fosgeno absorbido.

Producto B.

De los 2,2 gr. de producto pastoso, se logra hacer cristalizar una parte por agregado de un poco de eter; esta recristalizada varias veces de muy poco alcohol permite obtener 0,4 gr. de substancia de PF = 147-8°. El resto pastoso, se observa que solo es parcialmente soluble en ácido clorhídrico 5N. Se separa lo insoluble (aprox. 0,1 gr.) que funde a 117-9° y es por lo tanto dimetildifenilurea simétrica algo impura.

Preparación de cetona de Michler.
(4° ensayo) (+)

Por 48,4 gr. de dimetilanilina se hizo pasar fosgeno y se suspendió la operación cuando el aumento de peso fué de 9 gr. Se calienta aprox. 1 hora a 50°,

(x) El hecho de que esta substancia sólo se hallara en las preparaciones en que se usó dimetilanilina recuperada de operaciones anteriores, y no en las que se partiera de dimetilanilina para uso científico, nos hizo suponer que su formación se debía a la presencia de monometilanilina en la dimetilanilina usada, que de acuerdo con la urea separada, correspondería a un mínimo de 0,8%.
(+) El procedimiento para la separación de los diversos productos de la reacción que se detalla en este ensayo, fué el que nos permitió obtener los resultados más uniformes; sobre todo en lo que se refiere a la separación de la substancia PF = 147-8°C.

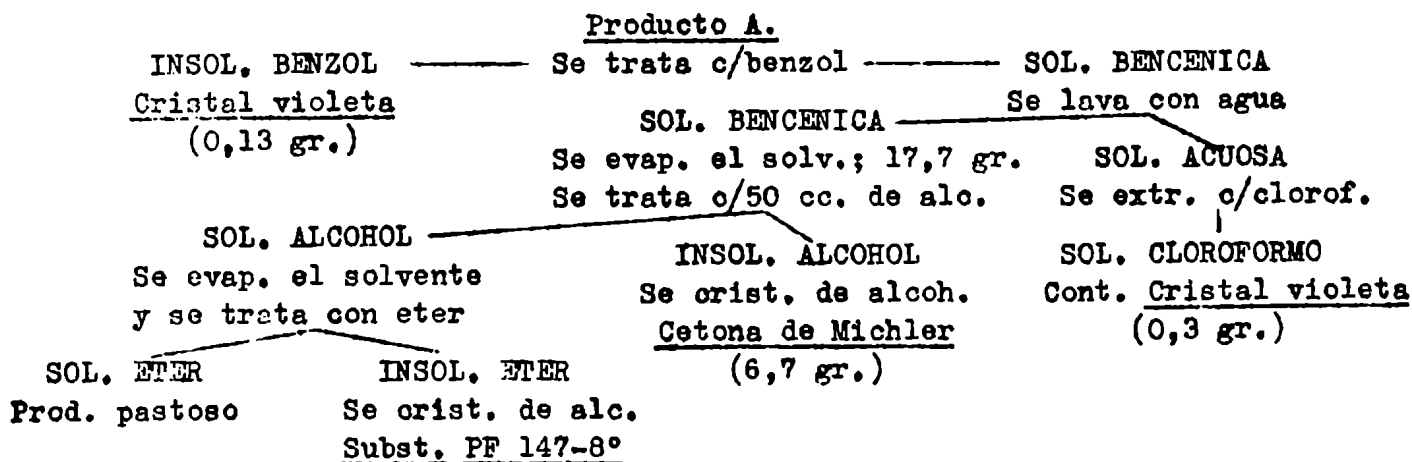
quedando luego la mezcla bien tapada abandonada a si misma durante 48 horas, al cabo de cuyo tiempo ya no huele a fosgeno. Se calienta entonces 4 horas a 120-5°. No se observa desprendimiento gaseoso en la masa. La pérdida de peso durante el calentamiento fué de 1,3 gr. Luego se arrastra con vapor de agua; cuando ha destilado aproximadamente 1 litro, se alcaliniza con amoniaco y se sigue arrastrando. De los destilados, por extracción con eter, se recupera 25 gr. de dimetilanilina (x) (De acuerdo con la absorción de fosgeno el exceso de dimetilanilina debería ser 26,2 gr.). Se filtra una vez frío el contenido del balón de arrastre obteniéndose aprox. 18 gr. de Producto A. El filtrado de color violeta rojizo se extrae con benzol y la solución bencénica se lava con agua, y después de agregar una pizca de carbón animal, se filtra y se concentra, obteniéndose solamente 0,2 gr.

Producto A.

Los aprox. 18 gr. se tratan en mortero con benzol caliente. Por filtración se obtiene 0,13 gr. de crystal violeta. La solución bencénica se lava con agua hasta eliminar la mayor parte del colorante, que a su vez se extrae con cloroformo de la solución acuosa. Eliminado el disolvente, deja aprox. 0,3 gr. de un producto que no es cristalino y que por lo tanto no es colorante puro. De cualquier manera la cantidad de crystal violeta formada en la reacción no alcanza a 0,5 gr., o sea alrededor de 1% de rendimiento respecto del fosgeno absorbido.

La solución bencénica de la que se elimina completamente el colorante lavando luego con solución muy debilmente ácida, y por fin tratándola con una pizca de carbón, abandona al desalojarse al disolvente, 17,7 gr. Este producto se trata con 50 cc. de alcohol frío y se filtra. Queda insoluble 7,7 gr. de cetona de Michler impura (PF = 167-9^a) que recristalizada de 150 cc. de alcohol da 6,7 gr. de substancia pura (PF = 171-2°), lo que equivale a un rendimiento de 28%. De la solución alcohólica que es de color rojo, se obtiene al eliminar el disolvente un producto pastoso, verde por reflexión y rojo por transparencia. Con eter se consigue dejar insoluble una fracción de 1,2 gr., que por varias cristalizaciones en alcohol, permite obtener aprox. 0,5 gr. de substancia de PF = 147-8°C.

Resumen esquemático parcial de la operación.



(x) Mezclando 5 cc. de esta dimetilanilina con 5 cc. de anhídrido acético, (estando ambas soluciones a la misma temperatura, la ambiente) se observa una elevación de 1,5 - 2° en la temperatura de la mezcla, lo que correspondería a un contenido de aprox. 1% de monometilanilina (cf. Lunge, Berl, IV, 877 (1924)).

Preparación de cetona de Michler.
(5° ensayo).

Por 36,3 gr. de dimetilanilina "Schering Kahlbaum" se hizo pasar fosgeno hasta que el aumento de peso fué de 7 gr. Se dejó 24 horas, y como aun olierá a fosgeno, se calentó 2 horas a 50° y luego aprox. 3 horas a 120°. La pérdida de peso durante el calentamiento fué de 0,9 gr. Se arrastra con vapor de agua, se alcaliniza con hidróxido de amonio y se sigue destilando. Se filtra el residuo del balón de arrastre, obteniéndose 7,8 gr. de producto insoluble. El filtrado se extrae con benzol (x), lo que permite obtener 0,3 gr. de una substancia que recristalizada de alcohol funde a 237-9°; esta substancia es insoluble en ácidos y álcalis, y no la hemos logrado identificar.

De los 7,8 gr., procediendo en la forma detallada para el producto A en la descripción de los ensayos anteriores, se obtiene aprox. 0,3 gr. de la substancia PF = 147-8° y 3 gr. de cetona de Michler pura, lo que corresponde a un rendimiento del 16%.

Reacción entre el cloruro del ácido p-dimetilamino-
benzoico y la dimetilanilina (recuperada), a 150°.

Se preparó el cloruro de p-dimetilaminobenzoílo como en los ensayos anteriores, introduciendo en 21,8 (0,18 mol) de dimetilanilina (recuperada de operaciones anteriores), 4,8 gr. de fosgeno. La mezcla se calentó aprox. 1 hora a 50-60° y luego quedó abandonada a sí misma durante 48 horas, bien tapada, al cabo de cuyo tiempo ya no huele a fosgeno. Luego se calienta 4 - 5 horas en baño de parafina, fluctuando la temperatura entre 130 y 150°. Se observa desprendimiento gaseoso en la masa, caracterizándose cloruro de metilo por el olor y su llama verde. Queda un líquido siruposo de color pardo rojizo, que se somete al arrastre con vapor de agua. Este proceso se repite después de alcalinizar con hidróxido de amonio. Por filtración se separa un precipitado pastoso y un líquido rojizo, del cual con benzol se extrae 0,3 gr.

El precipitado se toma con 50 cc. de benzol caliente y la solución bencénica se trata en la forma ya descrita anteriormente. abandona 6 gr. de un producto del que por dos cristalizaciones en alcohol se obtiene un gramo de cetona de Michler, lo que equivale a un rendimiento de aprox. 8%. De las aguas madres se obtiene 2,5 gr. de un producto pastoso, del cual, por su insolubilidad en ácido, se obtiene 0,5 gr. de dimetildifenilurea simétrica (+).

De lo soluble en ácido fué posible aislar después de diversas manipulaciones, sólo aproximadamente 0,1 gr. de la substancia PF = 147-8°C.

(x) El líquido extraído con benzol, se lleva a volumen y sobre una parte alícuota se elimina el colorante por extracción con cloroformo, y sobre la parte acuosa se determina cloruros. Expresando este dato en fosgeno, se obtiene 5,8 gr. o sea que la diferencia entre el aumento de peso en la absorción de fosgeno y esta titulación es del orden de la pérdida de peso durante el calentamiento a 120°. Se ha comprobado, efectuando la misma titulación de cloruros en la mezcla de reacción que no ha sufrido el calentamiento a 120°, que la cantidad de fosgeno que se determina en base a esa titulación corresponde muy aproximadamente al peso absorbido. Habiéndose comprobado en algunos ensayos desprendimiento de cloruro de metilo, y siendo posible explicar la formación de monometilanilina y de subst. PF 147-8°, como se verá solamente admitiendo eliminación de ese gas, es lícito atribuir al mismo en su mayor parte la pérdida de peso a 120°.

(+) Cf. la primera nota de la p. 14.

Ensayo análogo al anterior,
pero con dimetilanilina pura.

La mezcla de 30 gr. de dimetilanilina ("Merck" para fines científicos) y 5,8 gr. de fosgeno, se preparó como siempre. Después de 48 horas, se calienta 4 horas a 140-50°, comprobándose desprendimiento de cloruro de metilo. La pérdida de peso durante el calentamiento fué de 2,5 gr. Se arrastra luego con vapor de agua; por filtración (x) del residuo se obtiene 7,7 gr. de un producto oscuro, totalmente soluble en ácido clorhídrico diluido, que tratado con 100 cc. de benzol caliente en la forma ya descrita, abandona, por destilación del disolvente, 6,9 gr. Se trata éstos con 20 cc. de alcohol frío y se filtra. Lo insoluble, recristalizado de 40 cc. de alcohol, es cetona de Michler pura (PF = 171-2°, 1,6 gr.); rendimiento aprox. 10%. Lo soluble en alcohol, llevado a seco, pesa 4,1 gr. y es un producto pastoso verde por reflexión y rojo por transparencia. Agregando a este producto un poco de eter (+) se consigue separar una parte cristalina, que filtrada por placa de vidrio y lavada con eter pesa 0,6 gr. Recristalizada de alcohol forma hermosos rombos incoloros de PF = 147-8°; rendimiento aprox. 4%.

Se observa claramente que el calentamiento a 150° disminuye en forma apreciable el rendimiento de cetona de Michler; en un 50% aproximadamente.

Además, operando con dimetilanilina purísima, no ha tenido lugar la formación de dimetildifenilurea simétrica.

Comprobación de que se forma dimetildifenilurea cuando,
sin llevar a término la 1ª parte de la operación, se calienta a 120°.

Por 24,2 gr. de dimetilanilina se hizo pasar fosgeno hasta que el aumento de peso fué de 6,5 gr. Luego se tapó bien el recipiente e inmediatamente se calentó tres horas a 120° aprox. Después se arrastra con vapor de agua, se alcaliniza con solución al 20% de hidróxido de amonio y se sigue destilando. Una vez frío se filtra obteniéndose 6,3 gr., que se toman con benzol caliente y se libran del colorante en la forma ya descrita. Eliminado el disolvente, el residuo se trata con ácido clorhídrico 3N, en el que sólo se disuelve parcialmente. Alcalinizado el filtrado y tratado el precipitado con aprox. 30 cc. de alcohol frío, queda insoluble aprox. 2,3 gr. de cetona de Michler. El filtrado de los 6,3 gr. se extrae con benzol, obteniéndose 0,3 gr.; se los trata con ClH 3N. De lo soluble se obtiene aprox. 0,15 gr. de substancia PF = 147-8°. Lo insoluble, reunido con la fracción insoluble en ácido obtenida previamente, da aprox. 0,12 gr. de dimetildifenilurea, lo que corresponde a 0,8% de rendimiento. La solución acuosa extraída con benzol se lleva a volumen y sobre una parte alícuota se elimina con cloroformo el colorante y se determina cloruros; este dato equivale a 5,5 gr. de fosgeno.

(x) El filtrado verde se alcaliniza con hidróxido de amonio y se sigue destilando, pero no ppta. nada más.

(+) La separación de la substancia de PF = 147-8°C del producto pastoso, nos ha resultado casi siempre una operación dificultosa; aunque con eter generalmente se consigue su separación, ello ocurre muchas veces después de varios ensayos infructuosos.

Comprobación de que cuando la dimetilanilina se halla impurificada con monometilanilina, se forma dimetildifenilurea simétrica.

A 23 gr. de dimetilanilina se agregó 1 gr. de monometilanilina y por la mezcla se hizo pasar fosgeno hasta que el aumento de peso fué de 4,3 gr. A las 24 horas, cuando había desaparecido el olor a fosgeno, se calentó a 120° durante 3 horas. (Pérdida de peso durante el calentamiento: 1,5 gr.). Se arrastra luego con vapor de agua. Cuando el líquido se pone verde se agrega 7,5 cc. de solución al 20% de hidróxido de amonio y se sigue destilando. Del residuo tratado en la forma habitual para librarlo del colorante, se obtiene 0,41 gr. de substancia insoluble en ácidos, que funde a 118-21° (dimetildifenilurea simétrica). Del filtrado por extracción con benzol se obtiene 0,85 gr. de los que se separa 0,1 gr. de dimetildifenilurea y aprox. 0,3 gr. de substancia PF 147-8°. La solución acuosa se lleva a volumen y sobre una parte alícuota, después de eliminar el colorante por extracción con cloroformo, se determina cloruros, los que equivalen a 2,8 gr. de fosgeno (x).

Con respecto a la monometilanilina, el rendimiento de dimetildifenilurea simétrica es de aproximadamente 21%.

En esta operación se obtuvo 1,5 gr. de cetona de Michler.

Algunas propiedades de la cetona de Michler.

Propiedades físicas.

Punto de fusión.

Existen en la bibliografía datos bastante dispares referentes al punto de fusión de la cetona de Michler: desde 172-172°5 (ocorr.) que halla Fehrmann (l. c hasta 179° que indica Michler.

Graebe, (B. 20, 3262 (1887)) después de estudiar el punto, resume así sus observaciones:

" Mientras que según Michler el punto de fusión es 179° y que luego Wihelhaus y Blaither indicaran 178°, según Fehrmann funde a 172-172°5. Según mis observaciones los primeros datos son elevados. Hallé 174° (columna de mercurio totalmente sumergida en el baño) tanto para el producto obtenido por recristalización del técnico, como del derivado de la auramina o del tioderivado. Destila a temperatura superior a 360°; pero se descompone en parte importante." (+)

Y refiriéndose al color de la cetona de Michler, Graebe manifiesta lo siguiente:

" Bien purificada la cetona de Michler es casi incolora, aunque en mi opinión tiene un tinte amarillo muy debil. En estado de fusión toma siempre coloración amarilla bien neta. La solución alcohólica es amarilla aunque se agregue un álcali. Creo que debe considerársela como una substancia debilmente amarillenta. Neta e indudablemente amarillas son sus soluciones en ácidos diluídos. La precipitación de la solución clorhídrica con tartrato u oxalato de amonio da también precipitados amarillos."

(x) cf. la nota de la p. 16.

(+) Nosotros hallamos, aun para la substancia bien purificada, PF 171-2°(sin co

Solubilidad.

Los datos sobre la solubilidad de la cetona de Michler que se hallan en la bibliografía son casi exclusivamente indicaciones cualitativas y a veces contradictorias. Por ejemplo:

Solubilidad en	Van Nostrand's Chemical Annual 1934, p. 452	Michler (B. 9, 716 (1876))	Fehrmann (B. 20, 2845 (1887))
Agua	0,04% a 25°		Insoluble
Piridina	9,92% a 25°		
Alcohol	muy soluble	Facilmente soluble	Medianamente soluble
Eter		Facilmente soluble	Muy poco soluble
benzol			Facilmente soluble en caliente

Ya que un conocimiento aunque no sea más que aproximado de la solubilidad de las substancias con que se trabaja es de suma utilidad, estimamos la solubilidad de la cetona de Michler en algunos disolventes comunes.

Solubilidad en alcohol caliente:	aprox.	5%
alcohol frío	"	0,8%
eter frío	"	0,2%
benzol caliente	"	10%
benzol frío	"	2%

Propiedades químicas.

Señalamos a continuación algunas de las propiedades químicas de la cetona de Michler que extractamos de Beilstein, "Handbuch der organischen Chemie", 4a. ed., XIV, 89 (391).

- Por reducción de la cetona de Michler con amalgama de sodio en solución alcohólica (1); con sodio en alcohol etílico (2) o amílico (3); o con polvo de cinc en solución alcalina en alcohol amílico (4), se obtiene 4,4'-bis-dimetilaminobenzhidrol.
- Por reducción con torneaduras de cinc y ácido acético glacial, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, con polvo de cinc cobreado y ácido clorhídrico, o con estaño y ácido clorhídrico, a temperatura ambiente (5), se obtiene tetrakis-(4-dimetilaminofenil)-etilenglicol; con estaño y ácido clorhídrico en caliente (6): tetrakis-(4-dimetilaminofenil)-etileno.
- Con cinc amalgamado en ácido clorhídrico concentrado hirviendo (7), se obtiene 4,4'-bis-dimetilaminodifenilmetano; idem calentándola con polvo de cinc.
- Con 2 moles de bromo, en cloroformo, da 3,3'(?)-dibromo-4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona (8); con exceso de bromo, en ácido acético glacial: 3,5,3',5'-tetrabromo-4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona (9).
- Calentada con la cantidad equivalente de nitrato de sodio en ácido sulfúrico (10), se obtiene 3-nitro-4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona; con

- 2 moles de nitrato de sodio en ácido sulfúrico concentrado (11): 3,3'-di-nitro-4,4'-bis-dimetilaminobenzofenona.
- Por agregado de poco más de 1 mol de nitrito de sodio a la solución de cetona de Michler en ácido clorhídrico diluido, bien enfriada, se obtiene 4-dimetilamino-4'-metilnitrosoaminobenzofenona (12).
 - Por calentamiento con un mol de cloruro de bencilo a 170-5°, se obtiene 4-dimetilamino-4'-metilbencilaminobenzofenona; con 2 moles de cloruro de bencilo: 4,4'-bis-metilbencilaminobenzofenona (13).
 - Por calentamiento con cloruro de benzofilo a 190° (14), se obtiene 4,4'-bis-benzoilmetilaminobenzofenona.
 - Por calentamiento con cloruro de amonio en presencia de cloruro de cinc se transforma fácilmente en clorhidrato de auramina (15).
 - Con dimetilnilina en presencia de tricloruro de fósforo o de oxiclورو de fósforo, etc., da cristal violeta (16).
 - La cetona de Michler da hidrazona (17), oxima (18), etc.

Preparación del picrato de cetona de Michler.

0,229 gr. de ácido pícrico y 0,268 gr. de cetona de Michler, cantidades equivalentes, se disuelven en 28 cc. de alcohol hirviente y se deja cristalizar; se obtiene el picrato en forma de prismas anaranjados, que recristalizados, dan PF = 158-9°C. (Fehrmann (l. c.): 156-7°; A. Samtleben, B. 31, 1144 (1898): 153-154°C).

Fehrmann describe el picrato de cetona de Michler cristalizado de alcohol, como prismas de color rojo púrpura, agrupados radialmente; y Samtleben, como agujas de color rojo granate. En nuestras experiencias el picrato cristalizó de alcohol siempre de color anaranjado más o menos rojizo; sólo después de numerosos ensayos conseguimos obtenerlo de color rojo intenso, pero no hemos podido precisar las condiciones para obtenerlo así a voluntad. La muestra obtenida de color rojo funde a 155-6°, mientras que los cristales anaranjados lo hacen a 159° a un líquido rojo muy oscuro.

-
- (1) Michler, Dupertuis; B. 9, 1900 (1876); Nathanson, P. Müller, B. 22, 1879; Möhlau, Heinze, B. 35, 360; Bielecki, Koleniev, Anzeiger Akad. Wiss. Krakau, 1908, 303; C. 1908 II 807.
 - (2) Klages, Allendorff, B. 31, 1002.
 - (3) Möhlau, Klopfer, B. 32, 2148.
 - (4) Bad. Anilin- u. Sodaf., DRP 27032; Frdl. 1, 76.
 - (5) Fischl, Monatsh. 34, 343; 35, 523.
 - (6) Willstätter, Goldmann, B. 39, 3775.
 - (7) Fischl, Monatsh. 35, 531.
 - (8) Grimaux, C. r. 126, 1118.
 - (9) Nathanson, Müller, B. 22, 1883.
 - (10) Nathanson, Müller, B. 22, 1883.
 - (11) Grimaux, C. r. 126, 1117.
 - (12) Bischoff, B. 21, 2453; 22, 337; Herzberg, Polonowsky, B. 24, 3198.
 - (13) Bad. Anilin- u. Sodaf., DRP 72808; Frdl., 3, 84.
 - (14) Nathanson, Müller, B. 22, 1877.
 - (15) Fehrmann, B. 20, 2847.
 - (16) Bad. Anilin- u. Sodaf., DRP 27789; Frdl., 1, 80.
 - (17) Wieland, Roseau, A. 381, 232 (1911).
 - (18) Münchmeyer, B. 19, 1852.

T E R C E R A P A R T E

ESTUDIO DE LA SUBSTANCIA PF = 147-8°C

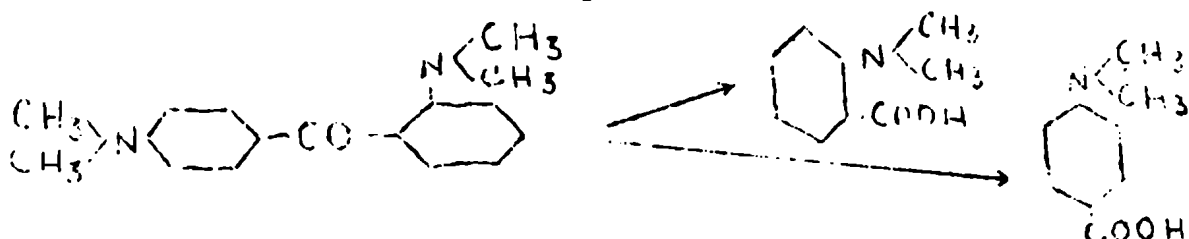
Consideraciones generales.

Esta substancia de PF = 147-8°C que siempre hemos logrado aislar en nuestras preparaciones de la cetona de Michler - aunque a veces con cierta dificultad, porque es difícil su separación de los productos pastosos que la acompañan - se caracteriza por su fácil solubilidad en alcohol caliente, por la facilidad con que cristaliza y la buena conformación de sus cristales. Bien pura es incolora, aunque en general aun después de varias recristalizaciones, sus cristales son levemente amarillentos. Sus soluciones en ácido acético glacial son incoloras, igual que en los ácidos minerales; no da el azul de hidról en las condiciones en que lo da fácilmente la cetona de Michler, o sea agregando polvo de cinc a su solución en ácido acético concentrado.

Frente al problema de su identificación, pensamos inmediatamente en la posibilidad de hallarnos en presencia de un isómero de posición de la cetona de Michler. Dada la condición de orientador de primera especie del grupo $-N(CH_3)_2$ sólo entraban en consideración los isómeros 2,2' y 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona. El primero de ellos se conoce, pues ha sido preparado por W. Bertram (J. pr. (2), 65, 340 (1902)) por metilación de la di-o-diaminobenzofenona y sintetizado por Baeyer (B. 38, 2764 (1905)) a partir del derivado de Grignard de la o-yododimetilanilina y el ester metílico del ácido o-dimetilaminobenzoico; pero sus propiedades físicas son distintas de las de nuestra substancia de PF 147-8°C. Funde a 117-8° (B.) o 122° (Bae.), es arrastrable por vapor de agua, y su solución en ácido acético glacial es de color amarillo. El segundo, la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona, no se halla registrado aun en la bibliografía química (x).

(x) Como tampoco lo está la 2,3'-bis-dimetilaminobenzofenona.

Con el objeto de confirmar nuestra presunción sometimos a nuestra sustancia de PF = 147-8°C a la destilación seca con cal sodada, método señalado por E. Bischoff (B. 22, 341 (1889)) para la obtención del ácido p-dimetilaminobenzoico a partir de la cetona de Michler, suponiendo que el clivaje de la cetona, en el supuesto caso de que nuestra sustancia fuera el isómero que sospechábamos, debía producirse en las dos formas posibles



y con la esperanza de poder identificar en el residuo de la destilación a los ácidos orto y para-dimetilaminobenzoico (+); pero solamente conseguimos aislar ácido p-dimetilaminobenzoico. Mas como en las condiciones algo drásticas de esta experiencia era posible que ocurriera la decarboxilación del ácido dimetil-antranílico eventualmente formado - Lauth (Bull. 9, 971 (1893)) (°) refiere que calentado con cal da dimetilanilina (?) - consideramos que el resultado obtenido no invalidaba nuestra hipótesis; y como la síntesis de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona, aun no conocida, se justificaba por si misma, resolvimos emprenderla. Era importante, a objeto de eliminar posibles dudas posteriores, que la síntesis llevara univocamente a la formación del compuesto deseado; y al respecto nos pareció adecuada una síntesis análoga a la que realizó Baeyer (l. c.) para obtener el isómero 2,2' o sea, en nuestro caso, la reacción entre el magnesiano de la o-yododimetilanilina con el ester metílico del ácido p-dimetilaminobenzoico. Pero en dos ensayos realizados a penas nos fué posible aislar trazas de una sustancia cristalina de PF aprox. 90°C.

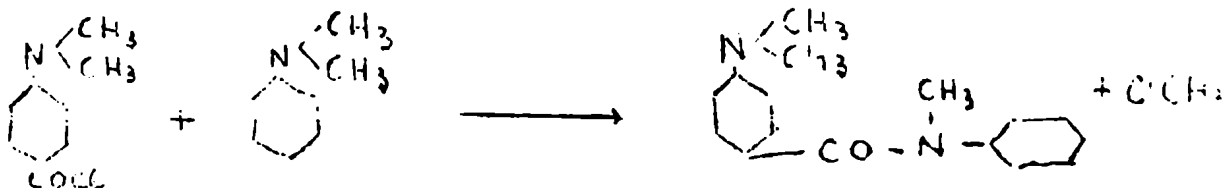
(+) 0,5 gr. de la sustancia de PF = 147-8°C bien mezclada con aprox. 1,5 gr. de cal sodada se colocó en un tubo de ensayo que luego se estiró a la llama para formar una pequeña retorta; se calentó en baño de arena a aprox. 250° y cuando ya no destilara nada más, se rompió el tubo, se hirvió su contenido dos veces con poca agua, y después de filtrar se acidificó con ácido acético; se filtró el precipitado que después de lavado con agua y secado pesa 0,15 gr. y funde a 233°C; es ácido p-dimetilaminobenzoico. Del filtrado por extracción con mucho eter se trató de aislar el ácido dimetilantranílico; pero el eter no extrajo practicamente nada.

(°) Aunque el ácido descrito por Lauth es en realidad el monometilantranílico (cf. Willstätter, Kahn, B. 37, 408 (1904)), es probable que también el derivado dimetílico se decarboxile con cierta facilidad. (La equivocación de Lauth, que acaba de citarse, es otro de los errores, que no obstante haber sido aclarados, persisten en la bibliografía química. Así por ejemplo, en dos obras cuidadas como lo son "International Critical Tables" 1926, I p. 228 y "Van Nostrand's Chemical Annual", 1934 p. 367, se consigna para el ác. o-dimetilaminobenzoico el PF que corresponde al monometilderivado.)

Pensamos entonces en sustituir en la reacción de Grignard el ester mencionado por el p-dimetilaminobenzonitrilo y con ello efectivamente fuimos algo más afortunados; conseguimos obtener la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona con rendimiento de aprox. 10%. Sin embargo sus propiedades ^{son diferentes} a las de nuestra substancia de PF = 147-8°C; a saber

	<u>2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona</u>	<u>Substancia PF = 147-8°</u>
Punto de fusión	87 - 88°	147 - 8°
Color de la solución en ác. acético conc.	amarillo	incolora

Una nueva consideración de las posibilidades de reacción de acuerdo con la información bibliográfica nos indujo entonces a suponer probable que nuestra substancia fuera la p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina, formada por acción del cloruro de p-dimetilaminobenzofilo sobre la dimetilanilina con separación de cloruro de metilo



Una reacción similar tiene lugar entre el cloruro de benzofilo y la dimetilanilina a 190° (cf. Hess, B. 18, 685 (1885)); y como ya Staudinger y Endle (B. 50, 1046 (1917)) señalaron la mayor reactividad del cloruro de p-dimetilaminobenzofilo, que por otra parte resulta evidente al considerar su rápida descomposición por el agua, era lógico suponer que la reacción anotada pudiera producirse, aunque fuera en pequeña proporción, ya a 120°C.

Por otra parte, la hidrólisis de nuestra substancia PF = 147-8° con ácido clorhídrico concentrado en tubo cerrado, a 100°, (x), permitió identificar como productos de hidrólisis, ácido p-dimetilaminobenzoico y monometilanilina, corroborando esta vez nuestra presunción en forma prácticamente concluyente. Además sintetizamos esta amida a partir del cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico y monometilanilina, quedando probada su identidad con nuestra substancia de PF 147-8° por coincidir sus propiedades y no causar depresión el punto de fusión de su mezola. Este compuesto es también una especie química aun no registrada en la bibliografía.

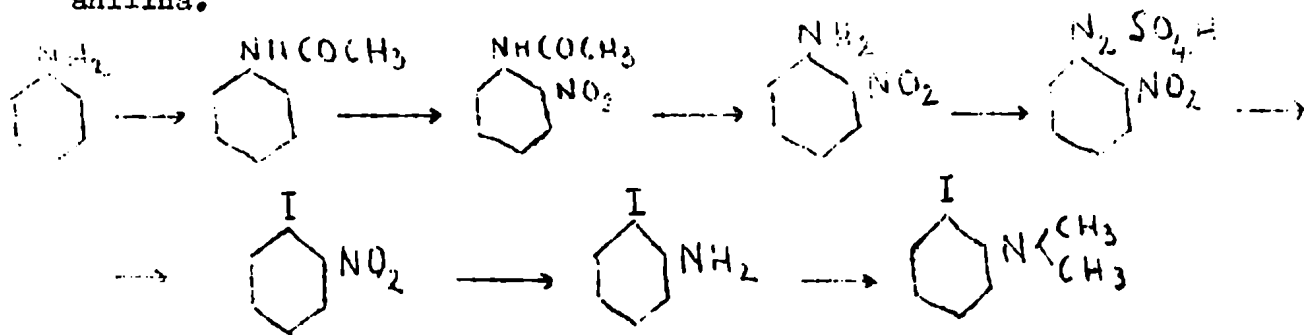
 (x) 0,2 gr. de substancia con 5 cc. de ác. clorhídrico conc. fueron calentados durante 6-7 horas en baño maría hirviente en un tubo de ensayos cerrado a la llama. Se alcalinizó luego con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con eter. Evaporado el disolvente queda 0,07 gr. de una substancia líquida que se comporta como amina secundaria (da nitrosamina). De la solución acuosa acidificada con ácido acético se obtuvo aprox. 0,1 gr. de ác. p-dimetilaminobenzoico.

Síntesis de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona.

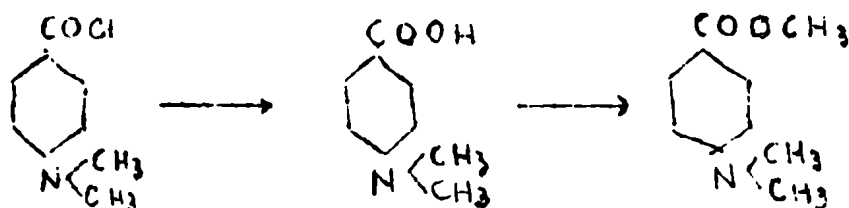
Se la ensayó por la reacción entre el reactivo de Grignard de la o-yododimetilanilina y el ester metílico del ácido p-dimetilaminobenzoico, y también por acción del mismo magnesiano sobre el p-dimetilaminobenzonitrilo.

La o-yododimetilanilina necesaria fué obtenida a través de la siguiente sucesión de reacciones:

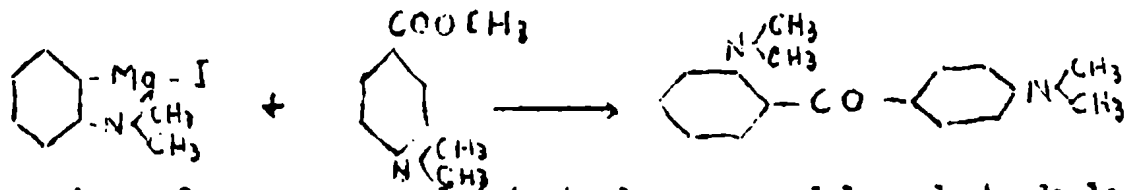
- 1.- Acetilación de la anilina (con anhídrido acético en medio acuoso);
- 2.- Nitración de la acetanilida (con ácido nítrico fumante en presencia de ácido acético y anhídrido acético), separación de la o-nitroacetanilida de su isómero para, e hidrólisis a la correspondiente nitroanilina;
- 3.- Diazotación de la o-nitroanilina y obtención del o-yodonitrobenceno;
- 4.- Reducción del o-yodonitrobenceno (con cloruro estañoso y ác. clorhídrico) a o-yodoanilina; y
- 5.- Metilación de la o-yodoanilina (con sulfato de metilo) a o-yododimetilanilina.



El p-dimetilaminobenzoato de metilo se obtuvo esterificando el ácido p-dimetilaminobenzoico - obtenido descomponiendo con agua el cloruro correspondiente - con metanol

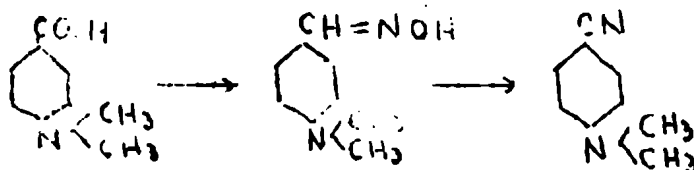


La reacción entre el magnesiano de la o-yododimetilanilina y el ester del ácido p-dimetilaminobenzoico esperábamos que en exceso de ester ocurriera de acuerdo con el siguiente esquema clásico

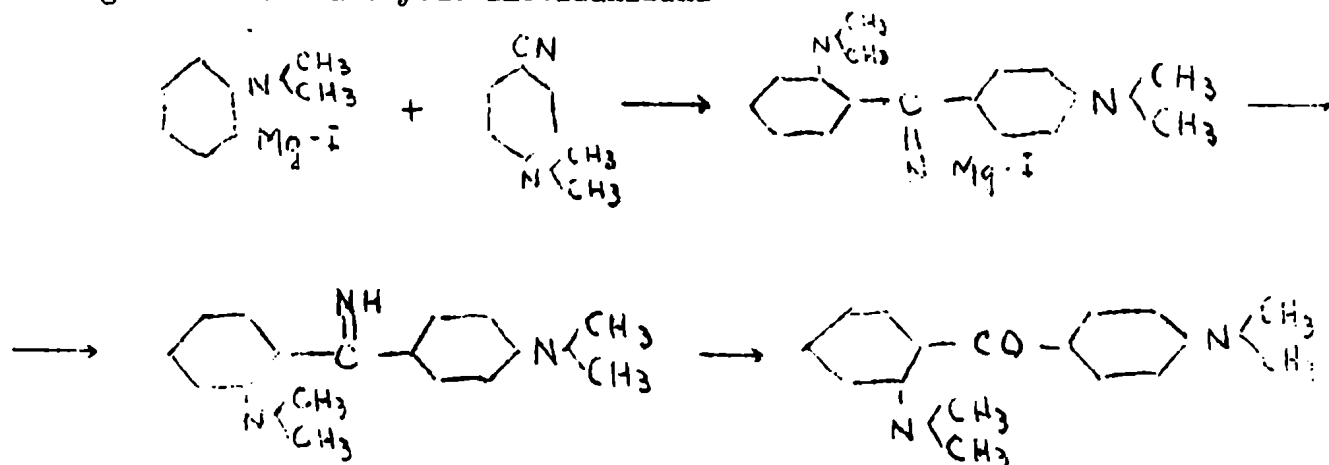


pero en dos ocasiones fracasamos en el intento de separar del producto de la reacción una substancia cristalina en cantidad apreciable.

Se ensayó entonces con mejor éxito, la reacción de Grignard entre el p-dimetilaminobenzonitrilo, preparado por deshidratación de la oxima de la p-dimetilaminobenzaldehida

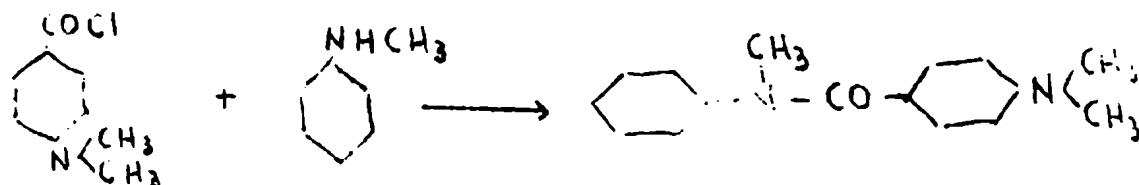


y el magnesiano de la o-yododimetilanilina



Síntesis de la p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina.

Esta fué realizada por la reacción del cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico (en realidad, del producto bruto de la reacción entre el fosgeno y la dimetilanilina a temperatura ambiente, que contiene este cloruro en presencia de un exceso de dimetilanilina, clorhidrato de dimetilanilina, etc.) sobre la monometilanilina, a temperatura ambiente.



En lo que sigue damos la descripción de las sucesivas síntesis realizadas con las observaciones que su ejecución nos suscitara.

1.- Preparación de la acetanilida.

De los reactivos empleados en la práctica de la acetilación (ácido acético, cloruro de acetilo, anhídrido acético, ceteno, etc.) el anhídrido acético es el más usado en la industria y en el laboratorio. Presenta, entre otras, la ventaja de su gran reactividad. No obstante, se ha señalado como inconvenientes inherentes a su empleo directo, es decir en ausencia de disolventes,

- el hecho de que las impurezas de la amina quedan en el producto de reacción;
- la formación con las aminas primarias de derivados biacetilados (reacción secundaria que es favorecida por la presencia, en posición orto, de sustituyentes como CH₃, Cl, Br, NO₂, etc.);
- la necesidad de emplearlo a veces en gran exceso para que simultáneamente actúe como disolvente.

El hecho de que el anhídrido acético que es apreciablemente soluble en el agua (aprox. 12%) sea hidrolizado sólo lentamente por ella (x) indujo a Lumiere y Barbier (+) a ensayar la acetilación en medio acuoso. Sus experiencias tuvie-

(x) Una solución al 10% se destruye sólo después de varias horas a 25°C.

(+) A. y L. Lumière, H. Barbier, Bull. (3), 33, 783 (1905).

ron éxito, y esos autores señalan como ventajas del método que proponen a las siguientes:

- Economía de tiempo y reactivo;
- posibilidad de acetilar las bases poco estables directamente en estado salificado; y
- aplicabilidad del método en los casos en que la presencia de grupos incompatibles no permite la ebullición con anhídrido acético.

Para preparar la acetanilida hemos seguido el siguiente procedimiento, que basado en el trabajo de Lumière y Barbier, se halla descrito en L. F. Fieser, "Experiments in Organic Chemistry", Heat y Co., 1935 p. 165: (Agregamos como notas las observaciones que nos sugirió su ejecución y reunimos en un cuadro los resultados obtenidos en varias preparaciones)

" Echese en 500 cc. de agua 16,6 cc. (0,2 mol) de ácido clorhídrico concentrado y 18,2 cc. (0,2 mol) de anilina (es instructivo emplear material algo coloreado). (NOTA 1). Disuélvase el aceite por agitación y si la solución es coloreada agítese en frío con 3 - 4 gr. de carbón animal, durante 5 minutos y fíltrese por succión (NOTA 2). Vuélvase a filtrar a través de un nuevo papel para eliminar completamente el carbón (NOTA 3). Calientese la solución incolora a 50°C, médase 23,3 cc. (0,24 mol) de anhídrido acético, y prepárese también una solución de 30 gr. (0,22 mol) de acetato de sodio cristalino en 100 cc. de agua, filtrando o clarificando la solución si fuera necesario. Agréguese el anhídrido acético a la solución de clorhidrato de anilina, agítese para disolverlo, y añádase de golpe la solución de acetato de sodio. Agítese, enfríese bien en un baño de hielo (NOTA 4) y recójase la acetanilida cristalina que se separa. El producto debe ser puro directamente y el rendimiento es de 85 - 90% de la cantidad teórica (NOTA 5)."

NOTAS.

NOTA 1.- Hemos observado un pequeño aumento en nuestros rendimientos operando con el mismo volumen de agua pero con cantidades de reactivos superiores en 25% a las indicadas.

NOTA 2.- Para decolorar nuestras soluciones de anilina "Merck puriss." empleando carbón animal "Merck p. a." nos bastó en general la cuarta parte del indicado.

NOTA 3.- La doble filtración del carbón es realmente necesaria y su omisión conduce en general a una acetanilida grisácea.

NOTA 4.- La reacción es exotérmica. Es preciso enfriar muy bien para asegurar un buen rendimiento.

NOTA 5.- La acetanilida solamente se obtiene pura (PF = 114°C) si el producto filtrado se lava bien con agua helada. De lo contrario pardea durante el secado.

Los rendimientos en producto separado directamente en la reacción, no alcanzaron en nuestras operaciones en ningún caso al mínimo señalado en el libro de Fieser. Hemos calculado nuestros rendimientos sobre substancia secada a 105°, y lo hacemos notar, porque el producto aparentemente seco al aire, puede perder peso a esa temperatura. Por concentración del filtrado se obtiene otra porción de acetanilida (algo pardusca) que eleva el rendimiento total a 92-94%. Para recrystalizar la acetanilida conviene usar 100 cc. de agua por cada 5 gr. y decolorar la solución con carbón.

Ensayo N°	1	2	3	4	5	6	7	8	Fie- ser
Anilina (en moles)	0,2	0,2	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,2
Acetanilida ppda. (en gramos)	22	22,5	45	56,5	55,5	50,5	52,5	57	
Rendimiento %	82	83,3	83,6	83,7	82,2	74,9	77,9	84,4	85-90
Acetanilida obt. por conc. de las aguas madres (en gramos)		7,5		6,5	8,5	6,5		5,3	
Rendimiento total %		92,6		93,3	94,8	84,4		92,2	

2.- Preparación de la o-nitroanilina.

La preparación de esta sustancia presenta algunas dificultades. La nitración directa de la anilina es prácticamente imposible - una mezcla de anilina y ácido nítrico sufre complicadas reacciones de sustitución, oxidación y diazotación - salvo que se realice en presencia de un gran exceso de ácido sulfúrico; pero entonces la función orientadora no es el grupo $-NH_2$ sino el $-NH_3^+$ y se obtiene m-nitroanilina en forma casi exclusiva.

Si se estabiliza el núcleo bloqueando el grupo amino, por ejemplo por acetilación, la nitración puede llevarse a cabo satisfactoriamente, sobre todo diluyendo el ácido nítrico con ácido sulfúrico; pero predomina ampliamente la formación del derivado para, a tal punto de que en determinadas condiciones puede ser prácticamente el único obtenido.

Los isómeros se forman por reacciones simultáneas que se desarrollan con velocidades en general diferentes. Como la velocidad de reacción depende del medio en el que el proceso tiene lugar, se puede, en principio, eligiendo convenientemente el disolvente, influenciar la competencia de reacciones en favor de una reacción determinada. Desgraciadamente esta elección del medio debe ser realizada en forma arbitraria.

Para el caso que nos preocupa se halló en el ácido acético el disolvente adecuado. Empleando en la nitración ácido nítrico fumante diluido con ácido acético, y anhídrido acético como agente deshidratante, Witt y Utermann (B. 39, 3903 (1906)) lograron desplazar la relación de los isómeros orto-para hasta hacerla 3:1 en favor del derivado orto. Mezclando ácido nítrico fumante con ácido acético glacial o ácido nítrico concentrado con anhídrido acético, se forma ácido diacetilortonítrico (x) que se ha supuesto sea en realidad el reactivo nitrante en el método citado. La suposición hallaría apoyo en la observación de que el nitrato de acetilo (+) y el de benzofilo (Francis, B. 39, 3798)

(x) A. Pictet y P. Genequand (B. 35, 2528 (1902)) quienes fueron los primeros en prepararlo, lo describen como un líquido incoloro, fumante al aire, de $PE_{730} = 127^{\circ}7$; $PE_{17} = 45^{\circ}$; P.esp. = $1,197$ a 15° ; P.esp. = $1,189$ a 23° ; $n_D = 1,38432$ a 23° . (cf. también G. Bacharach, W. Breckstone, B. 64, 2136 (1931)).

(+) A. Pictet y E. Khotinsky (B. 40, 1163 (1907)) lo obtuvieron por destilación a presión reducida de una mezcla en partes iguales de anhídrido nítrico y anhídrido fosfórico. Hierve a 22° a 70 mm y es un líquido incoloro, móvil, fumante al aire, de P.esp. = $1,24$ a 15° y sumamente higroscópico.

que son también agentes de nitración muy poderosos, en tetracloruro de carbono o cloroformo, parecen ejercer su acción específicamente sobre la posición orto (cf. Pictet, Khotinsky (l. c.) y Hollemann (B. 44, 717 (1911)). Sidgwick, ("The Organic Chemistry of Nitrogen", Oxford 1937, p. 249) supone que la mezcla nitrante considerada probablemente contiene algo de nitrato de acetilo. Cabe citar que Hollemann (l. c.) no obtuvo reacción al echar 5 gr. acetanilida en 50 cc. de ácido diacetilortonítrico a 0° - +1°C, recuperando al cabo de una hora 4,5 gr. de acetanilida; pero es preciso señalar que sus condiciones experimentales difieren marcadamente de las que prevalecen en el método de Witt y Utermann, sobre todo por la ausencia del anhídrido acético, al que esos autores asignan un papel primordial en la reacción (x).

El problema de la separación de los isómeros ha sido también elegantemente resuelto en el método de referencia. (La separación del derivado orto por arrastre con vapor de agua no es conveniente por ser esa sustancia poco volátil). Witt y Utermann observaron que las nitroacetanilidas son fácilmente hidrolizadas por los álcalis, pero que la velocidad del proceso es función de la temperatura, y además, que la solubilidad de ambos isómeros en las soluciones alcalinas es notablemente distinta. Hallaron así, que una solución de hidróxido de sodio al 10% a 0° no tiene efecto hidrolizante apreciable en el término de una hora sobre las acetanilidas, y mientras disuelve perfectamente al derivado orto, deja prácticamente insoluble a su isómero para. Abandonada a sí misma durante 24 horas a temperatura ambiente la solución de la o-nitroacetanilida, se hidroliza completamente separándose la o-nitroanilina.

Esta puede prepararse también en forma indirecta, bloqueando previamente la posición para con un grupo que luego sea fácil de eliminar. Es el camino que ha seguido C. Turner (B. 25, 985 (1892)): sulfona la acetanilida con ácido sulfúrico fumante (20% SO₃) y nitra en el mismo medio con la cantidad teórica de ácido nítrico concentrado diluido en ácido sulfúrico, y después de diluir a una concentración ácida conveniente (aprox. 67%) elimina por ebullición simultáneamente las funciones -SO₃H y -COCH₃.

En Syntheses Organiques (Vol. col. I-IX, Paris 1935, p. 263) se describe la preparación de o-nitroanilina a partir de 'ácido o-nitroanilin-p-sulfónico comercial.

Hemos seguido para la preparación de la o-nitroanilina el método de Witt y Utermann, teniendo presente también la descripción del método que hallamos en M. Heidelberger, "An advanced Laboratory Manual of Organic Chemistry", New York 1923, p. 13.

(x) Al efecto es interesante señalar que en la publicación original de Witt y Utermann (l. c.) se omite en la descripción del método el agregado de anhídrido acético a la mezcla de reacción, no obstante que sobre el empleo de esa sustancia como agente deshidratante basen los autores en sus consideraciones previas, la originalidad de su procedimiento. La omisión es salvada recién dos años después (Witt, Witte, B. 41, 3090, nota (1908)). Afortunadamente en el Beilstein se encuentran ambas citas. Pero ello no obsta para que por ejemplo en las obras de Th. Weyl, "Les Methodes de la Chimie Organique", Paris 1914, IV, 1090 y Lassar-Cohn, "Arbeitsmethoden für organisch-chemische Laboratorien", 5a. ed. 1923, p. 603, se halle transcripto el método incompleto.

Procedimiento.-

Una mezcla de

45 gr. de acetanilida
31,5 cc. (34 gr.) de anhídrido acético
21 cc. (22 gr.) de ácido acético glacial (x) (NOTA 1)

se calienta hasta disolución completa (60 - 70°) y luego se enfría bien en hielo; la acetanilida vuelve a separarse parcialmente en forma finamente dividida. A parte se disuelve poco a poco aprox. 1 gr. de urea (NOTA 2) en una mezcla de

15,5 cc. (23 gr.) de ácido nítrico fumante (1,52) y
22 cc. (23 gr.) de ácido acético glacial

sin enfriar; terminada la reacción se enfría la mezcla a 0° y se la agrega en pequeñas porciones a la suspensión de acetanilida, agitando continuamente con un termómetro, y manteniendo la temperatura inferior a 20°C por inmersión de la mezcla de reacción en mezcla frigorífica cada vez que se observe tendencia a la elevación de temperatura (NOTA 3). Sobre todo debe hacerse el agregado con cautela una vez que se ha redissuelto toda la acetanilida. La solución comienza poniéndose verdosa y pasando por amarillo oro es al final anaranjado oscura, pero absolutamente límpida y transparente. Finalizado el agregado de la mezcla nitrante, se deja la solución a temperatura ambiente 24 horas o más, cuidando durante la primera media hora que la temperatura no pase de la ordinaria. Generalmente a los 30 minutos aproximadamente de finalizada la operación se observa la aparición de un precipitado que aumenta algo durante el reposo. Al otro día o al siguiente se filtra y se lava ese precipitado con un poco de ácido acético y luego con agua. Se obtiene aprox. 4 gr. de p-nitroacetanilida prácticamente pura, a penas amarillenta, de PF = 207-10°C. El filtrado (sin los lavados acuosos) se echa en chorro fino y agitando sobre aproximadamente 400 cc. de agua helada; no inmediatamente, pero pronto, precipita un producto que filtrado a la trompa y lavado hasta reacción neutra con agua helada, es de color amarillo yema de huevo duro (NOTA 4) y que secado al aire o a calor suave pesa alrededor de 35 gr.

La separación de los isómeros se realiza tratando, en un mortero enfriado con hielo, la mezcla con una solución helada compuesta por

1 vol. de sol. al 50% de OHK
4 vol. de agua y
1 vol. de alcohol.

Se filtra por succión y el residuo se vuelve a tratar en la misma forma hasta que la solución prácticamente no se colorea más. (Son necesarios unos 400 a 500 cc. de solución alcalina). Luego se lava con agua helada. El filtrado de color rojo anaranjado intenso, abandonado a sí mismo durante 24 horas, aparece atravesado por agujas de o-nitroanilina, que filtradas y lavadas con agua helada hasta reacción neutra al tornasol son, cuando la reacción se ha llevado bien, de color anaranjado claro y prácticamente puras (PF = 70-1°C) (NOTA 5). Se obtiene 19 - 25 gr. calculado en

(x) El ácido acético absoluto se preparó a partir del de 96% por el método de K. J. P. Orton y A. E. Bradfield, (J. Chem. Soc., 1927, 983) hirviéndolo con la cantidad teóricamente necesaria de anhídrido acético en presencia de anhídrido crómico. Criterio de pureza: punto de congelación.

o-nitroacetanilida. Lo insoluble en la solución alcalina helada (4 - 11 g es de color ocre claro, y recristalizando de agua (decolorando con un poco de carbón) se obtiene aprox. 2 gr. de p-nitroacetanilida practicamente pura (PF = 210-13°C). El resto es acetanilida sin nitrar. El rendimiento de p-nitroacetanilida es en total de aprox. 6 gr.

El siguiente cuadro ilustra sobre los resultados de una serie de operaciones.

Ensayo N°	1	2	3	4	5	6	7	8	W. U. Heidelb.	
o-Nitroanilina (en nitroacetanilida) gr.	11,4	20	13	16,9	12,2	24,5	22,1	19,0	32,8	19,6-26
Rendimiento de ortoderiv. %	19,0	33,3	21,7	28,3	20,3	40,8	36,7	31,7	54,7	32,7-43,3
p-Nitroacetanilida (en gr.)	4		4	5,5		6,9	5,8	6,6	10,8	10
Rendimiento total de nitroderivados %	25,7		28,3	37,5		51,7	46,3	42,7	72,7	50-60
Relación orto/para	2,9		3,3	3,1		3,5	3,8	2,9	3,0	2 - 2,6

Aclaraciones: En los ensayos 1, 2, 4 y 5 se usó ácido acético concentrado comercial; en los restantes, ácido acético absoluto. En el 5, de acuerdo con Heidelberger, se omitió la urea. En el 2 se efectuó la nitración con una mezcla de ácido nítrico concentrado y anhídrido acético. La nitración se efectuó en los ensayos 2, 3, 5 y 6 a 20°, mientras que en el 7 y 8, a 10°C. En los ensayos 1 y 4, sobre todo en el 1°, se produjo una elevación de temperatura incontrolable. Las dos últimas columnas de la tabla resumen los resultados de Witt y Utermann y de Heidelberger, respectivamente.

NOTAS.

NOTA 1.- El empleo de ácido acético concentrado (aprox. 96%) en lugar de ácido acético absoluto, disminuye el rendimiento.

NOTA 2.- La supresión de la urea tiene por resultado la obtención de un producto menos puro (más coloreado).

NOTA 3.- No es conveniente mantener la mezcla de reacción continuamente en la mezcla enfriante, porque entonces es generalmente imposible dominar la reacción exotérmica cuando se inicia; y la temperatura puede elevarse en aproximadamente 100° dejando como saldo una solución de color rojo pardo intenso (hidrólisis y oxidación). Parece que los productos obtenidos son tanto más puros, cuanto más cerca a los 0° se mantenga la temperatura de la reacción; como límite superior tolerable puede señalarse la ambiente (20 - 25°), a la que sin embargo ya existe peligro de hidrólisis. Pero es también probable que manteniendo la temperatura muy baja, se disminuye el rendimiento.

NOTA 4.- Cuando la reacción no ha sido bien llevada, el color de este producto no es homogéneo y presenta conglomerados pardos. Es preciso agitar bien hasta el final de la precipitación porque sino se forman conglomerados que luego dificultan la operación de separación de los isómeros.

NOTA 5.- Por repetidas cristalizaciones en agua (1 litro para 9 gr. de sustancia) hemos logrado elevar el punto de fusión a 73°C. Se observa que es perjudicial el agregado de carbón a la solución; y asimismo se ha notado que a la luz la o-nitroanilina adquiere coloración más rojiza.

3. Preparación del sulfato de o-nitrobenzenodiazonio.

En esta operación debe ser tenida presente una serie de detalles a fin de lograr una buena diazotación

La velocidad de la reacción depende de la temperatura, de los sustituyentes presentes en el núcleo y del ácido empleado. Es, en general, 3 - 4 veces mayor a 10° que a 0°, y aunque aproximadamente igual para la anilina y sus homólogos, los sustituyentes "negativos", sobre todo en posición orto, la aumentan en el orden $\text{Cl} > -\text{COOH} > -\text{SO}_3\text{H} > -\text{NO}_2$; con BrH es mucho mayor que con ClH , siendo más lenta con NO_3H , SO_4H_2 y naftaleno-1,5-disulfónico. Con un mismo ácido crece con la concentración hasta hacerse independiente de la misma una vez alcanzada la suficiente para la salificación total de la amina. La reacción es bimolecular e involucra una molécula de catión amínico y una molécula de ácido nítrico no disociado.

Existiendo base libre (por hidrólisis) ésta puede reaccionar con el diazoico formado dando diazoaminas. La posibilidad de esta reacción secundaria crece a medida que disminuye la basicidad de la amina. A menudo no es posible elevar la concentración del ácido hasta el límite necesario, y se hace preciso efectuar la diazotación con la mayor celeridad posible, debiéndose a veces recurrir a métodos especiales de diazotación.

Por otra parte los sustituyentes "negativos" estabilizan al diazoico, con lo que en algunos casos es posible, y hasta conveniente, efectuar la diazotación a temperatura ambiente.

Inversamente, sustituyentes como el grupo $-\text{NH}_2$, solo o sustituido con radicales alquilo o arilo, tienen sobre el grupo diazo el efecto opuesto a los sustituyentes "negativos" haciendo que sea lento en la reacción e inestable.

Para la diazotación de la o-nitroanilina procedimos según las indicaciones de Baeyer (B. 38, 2760 (1905)), que son las siguientes:

" A 100 gr. de o-nitroanilina (NOTA 1) se agregan 1000 cc. de agua y poco a poco 600 gr. de ácido sulfúrico concentrado (NOTA 2). Se enfría a +5° y se diazota (la temperatura no debe pasar de 10°)." (NOTA 3).

NOTAS.

NOTA 1.- Efectuamos las operaciones con cantidades 5 a 10 veces inferiores a las indicadas (0,07 a 0,15 mol).

NOTA 2.- La elevación de temperatura que se produce al agregar lentamente el ácido, facilita la disolución de la amina; y la cantidad de ácido indicada parece ser la suficiente para mantenerla disuelta a la temperatura de diazotación.

NOTA 3.- El diazoico es perfectamente estable, y cuando pareció conveniente lo filtramos directamente por algodón de vidrio.

La diazotación a temperatura cercana a la ambiente a que induciría la estabilidad del diazoico, no parece apropiada porque la poca solubilidad del ácido nitroso obligaría a añadir la solución de nitrito muy lentamente; así por lo menos parece indicarlo un ensayo realizado.

Preparación del o-yodonitrobenceno.

Los yododerivados aromáticos se preparan fácilmente a partir de los diazoicos adecuados, mezclando la solución de cloruro o de sulfato de diazonio con una solución de yoduro de potasio; se desprende inmediatamente nitrógeno y se separa el compuesto yodado. Los yoduros de diazonio no se conocen.

Para obtener el o-yodonitrobenceno, después de la preparación del sulfato de ó-nitrobencenodiazonio por el procedimiento que se acaba de transcribir, Baeyer indica seguir en la siguiente forma:

" Terminada la diazotación, lo que se reconoce con acetato de sodio, se echa la solución en pequeñas porciones en una solución de 200 gr. de IK y 200 gr. de I (NOTA 1) en 200 gr. de agua. Cuando cesó el desprendimiento gaseoso, se calienta algún tiempo a baño maría (NOTA 2), se elimina el yodo con bisulfito de sodio y se filtra después del enfriamiento el yodonitrobenzol separado en cristales. El mismo es puro enseguida y el rendimiento es cuantitativo."

NOTAS.

NOTA 1.- No alcanzamos a comprender qué rol debe corresponder al yodo en la solución destinada a descomponer el diazoico; de acuerdo con nuestras experiencias resultaría no solamente que su presencia es innecesaria, sino también que su eliminación es molesta (x).

NOTA 2.- Hemos hallado más conveniente evitar la fusión del yodonitroderivado que se separa. La pequeña cantidad de yodo presente al final de la reacción se elimina con solución de bisulfito de sodio. Es preciso agitar muy bien para asegurar una buena mezcla del diazoico con la solución de yoduro de potasio. El producto separado, amorfo, amarillo, secado al aire y luego en secador sobre ácido sulfúrico, funde a 48-50°C.

La gran solubilidad del o-yodonitrobenceno en los disolventes orgánicos comunes hace difícil recristalizarlo sin grandes pérdidas. Hemos hallado como lo más apropiado, disolverlo en alcohol (1,5 cc. por gramo) a aprox. 45° y luego enfriar la solución con hielo; se separa aprox. 75%.

A continuación reproducimos en un cuadro los rendimientos obtenidos en varias operaciones:

(x) Por otra parte F. Ullmann (B. 29, 1880)), al dar un método de preparación del o-yodonitrobenceno que difiere del que comentamos por efectuarse la diazotación en presencia de hielo y con una cantidad mucho menor de ácido sulfúrico, descompone el diazoico con una solución al 24% en peso de yoduro de potasio. Obtiene un rendimiento del 96%.

o-nitroanilina (en gramos)	9	9,7	9,7	20,7	9,7
o-yodonitrobenceno (en gramos)	5,2	16,7	15,8	30,6	15,0
Rendimiento %	96	96	92	82	86

4.- Preparación de o-yodoanilina.

La reducción con cloruro estañoso y ácido clorhídrico es muy usada en operaciones en pequeña escala porque la solubilidad de esa sal en agua, alcohol, eter, ácido acético, etc. y sus propiedades reductoras ya intensas a temperatura ambiente permiten su empleo en las condiciones más variadas.

En realidad la acción reductora es debida al ión Cl_3Sn^- pues se ha podido demostrar que la velocidad de reacción es casi directamente proporcional a la concentración de ácido clorhídrico, y practicamente no es afectada al sustituir a este por cloruro de sodio. Análogos resultados se obtienen con ácido bromhídrico y bromuro estañoso, excepto que la velocidad de reacción es aproximadamente 8 veces mayor.

La reducción del o-yodonitrobenceno no ofrece en sí mayor dificultad; los inconvenientes derivan de la labilidad del yodo en el medio reductor ácido empleado, ya que un halógeno situado en posición orto o para respecto de un grupo $-\text{NH}_2$, es labil (cf. J. Chem. Soc., 121, 1116 (1922)).

El procedimiento de Baeyer (l. c.) para la obtención de la o-yodoanilina es el siguiente:

" A una solución enfriada de 900 gr. de alcohol, 900 gr. de ácido clorhídrico concentrado y 760 gr. de cloruro estañoso se agrega los 180 gr. de yodonitrobenzol secado (NOTA 1), en pequeñas porciones, cuidando que la temperatura no pase de 35°C (NOTA 2). Se deja una noche para que se separe completamente la sal doble con estaño, se filtra a la trompa, se agrega lejía de sodio, se filtra y se destila con vapor de agua. Rendimiento 130 gr. PF = $60-1^\circ\text{C}$ (Körner y Wender $56^\circ 5$). " (NOTA 3).

NOTAS.

NOTA 1.- Hemos realizado operaciones con cantidades muy inferiores (0,05 mol) y nos ha resultado más conveniente disolver el nitroderivado en alcohol y agregar esa solución lentamente a la solución de cloruro estañoso en ácido clorhídrico. Agregándolo en polvo la reacción es muy lenta.

NOTA 2.- La no observancia de esta limitación en la temperatura baja notablemente el rendimiento. Una operación realizada agregando el o-yodonitrobenceno en polvo a la solución reductora calentada a $50 - 55^\circ$, temperatura a la que el nitroderivado fundido reacciona rapidamente, dió un rendimiento de sólo 27%; se comprobó la formación de anilina, lo que prueba la labilidad del halógeno.

NOTA 3.- Nuestros rendimientos que en general no alcanzaron 70%, no llegaron en ningún caso al señalado por Baeyer (82%).

En el cuadro siguiente se resumen algunas de las operaciones realizadas.

o-yodonitrobenceno (en gramos)	3,2	3,0	12,5	12,5	12	12,5	25,0	12,5
Ac. Clorhídrico (en cc.)	18	18	50	50	50	42	120	50
Cl ₂ Sn, 2H ₂ O (gr.)	15	15	50,7	50,7	50,7	42	100	50,7
Temp. de reacción	35°	37°	35°	35°	35°	45°	55°	35°
o-yodoanilina (en gramos)	2,1	1,7	7,2	7,2	7,0	5,7	6	6,9
Rendimiento %	75	62	66	66	73	55	27	63

La o-yodoanilina no da la reacción de Runge característica de la anilina y tampoco la reacción con solución de furfural en ácido acético (agregando esta solución directamente sobre la sustancia sólida). La circunstancia de que esta última reacción sea positiva con la p-yodoanilina, sugiere la posibilidad de que sea negativa con las anilinas ortosustituídas y pueda servir como reacción diferencial.

Una operación de reducción realizada según la siguiente técnica debida a Hollemann (Rec. Trav. Chim., 25, 186 (1906)):

" 60 gr. de o-yodonitrobenzol se introducen en 3 litros de agua; se agrega un exceso de polvo de cinc y se agita mecánicamente; de tiempo en tiempo se agrega al líquido un poco de ácido sulfúrico concentrado (en total 30 gr.). El matraz se lleva luego a baño maría a 40°; se calienta solo durante la operación que termina alrededor de las dos horas. La reducción es total cuando una porción extraída con eter y evaporado éste es completamente soluble en ácido clorhídrico diluido. Se agrega entonces una cantidad de hidróxido de sodio equivalente al ácido agregado y por tratamiento con vapor de agua se obtiene la o-yodoanilina. 60 gr. de o-yodonitrobenzol dieron 48 gr. de o-yodoanilina."

nos dió, operando sobre 6 gr. de o-yodonitrobenceno, 3,5 gr. de la anilina correspondiente, o sea un rendimiento de aprox. 67%.

5.- Preparación de o-yododimetilanilina.

Desde que Ullmann (B. 33, 246⁷⁶) demostró que el sulfato dimetílico podía reemplazar al yoduro de metilo en un gran número de metilaciones, su empleo se generalizó cada vez más; por su facilidad de reacción, su bajo costo, y porque su elevado punto de ebullición permite el trabajo en recipientes abiertos. La metilación de los fenoles es particularmente fácil con este reactivo. En las condiciones en que generalmente se opera, o sea a temperatura ambiente, reacciona solamente uno de los -CH₃ del sulfato, pero Ullmann mostró que a temperatura más elevada lo hace también el otro.

Las indicaciones de Baeyer (l. o.) para la metilación de la o-yodoanilina

son las siguientes:

" 60 gr. de o-yodoanilina (NOTA 1) se abandonan con igual peso de agua y un mol de sulfato dimetílico, enfriando con agua y agitando de tanto en tanto; luego se neutraliza y se vuelve a agregar un mol de dimetilsulfato. Cuando todo se ha disuelto, se neutralizó de nuevo y se agregó un tercer mol para asegurarse de una metilación total, mientras que la formación de derivados cuaternarios sólo tiene lugar en infima proporción. Después de la tercera desaparición del aceite, se echa la solución ácida en una solución caliente de 150 gr. de ferrocianuro de potasio y 90 gr. de ácido sulfúrico concentrado en un litro de agua (NOTA 2) agitando, y se filtra el precipitado formado. Se separa del mismo la o-yododimetilanilina con hidróxido de sodio, se toma con agua y se destila al vacío (NOTA 3). Rendimiento 56 gr. Aceite incoloro; PE = 116° a 11 mm."

NOTAS.

NOTA 1.- Realizamos operaciones empleando en general cantidades equivalentes a 1/30 mol, con cuyas cantidades el enfriamiento resulta innecesario. La homogenización de la mezcla, es decir la desaparición de las dos fases líquidas que al poco tiempo se separan, es lenta, tardando un mínimo de 4 horas cada vez. Para neutralizar usamos solución de hidróxido de sodio al 20%.

NOTA 2.- Este método para la separación de aminas es debido a E. Fischer (A. 190, 184 (1877)), quien halló que el ácido ferrocianhídrico precipita a la dimetilanilina en soluciones muy diluidas, mientras que a la anilina sólo en soluciones muy concentradas, siendo el comportamiento de la monometilanilina, intermedio. El compuesto que se forma con la dimetilanilina tiene la siguiente composición: $(C_6H_5N(CH_3)_2)_2.H_4Fe(CN)_6$. Al preparar la solución de ácido ferrocianhídrico debe evitarse su descomposición que se produce por ejemplo si se agrega el ácido sulfúrico concentrado a la solución del ferrocianuro caliente.

NOTA 3.- El precipitado del ferrocianuro de la base suspendido en agua, lo descomponíamos con solución al 20% de hidróxido de sodio, extrayendo luego con eter. Después de secar la solución etérea con hidróxido de potasio, obteníamos por eliminación del disolvente a la o-yododimetilanilina en forma de un líquido móvil, más o menos pardusco. Fraccionado a presión reducida el producto reunido de varias operaciones, observamos los siguientes PE de esa substancia: 70° a 1 mm; 75° a 3 mm; 93° a 6 mm.

El siguiente cuadro resume las operaciones efectuadas:

o-yodoanilina (gr.)	3,5	6,7	7,2	7,0	7,3	7,25
Sulfato dimetílico (en cc.)	3x1,5	3x3	3x3	3x3	3x3	3x3,5
o-yododimetilanilina (en gr.)	3	6,3	6,3	6,8	5,5	7,2
Rendimiento %	75	85	78	86	67	87,7

Preparación del picrato de la o-yododimetilanilina.

A una solución de o-yododimetilanilina en poco alcohol se agregó solución saturada de ácido pícrico en alcohol, lo que provocó abundante precipitación; se agregó suficiente alcohol para redissolver el precipitado a la temperatura del baño maría; por enfriamiento cristaliza el picrato en hermosos cristales de color amarillo intenso, de PF = 147° (desc).

Con el objeto de eludir la serie de reacciones necesarias para la síntesis de la o-yododimetilanilina que se acaba de describir, hicimos previamente algunos ensayos de yoduración directa de la dimetilanilina; pero sólo nos fué posible obtener el derivado para-sustituido. Como saldo de esos ensayos quedó el siguiente procedimiento que permite obtener la p-yododimetilanilina fácilmente con rendimiento del 75%.

Se pulveriza en un mortero 10,2 gr. (4 moles) de yodo con 4 - 5 gr. de bicarbonato de sodio y se echa la mezcla sobre 4,84 gr. (4 moles) de dimetilanilina en 20 cc. de alcohol y se deja media hora, agitando a menudo. Luego se calienta algunos minutos a baño maría; se diluye a aprox. 300 cc. se agrega tiosulfato de sodio para eliminar un poco de yodo, y se extrae con eter. Insoluble en ambos líquidos queda aprox. 1,2 gr. de un colorante violeta (violeta de metilo). La capa etérea decantada y filtrada se lava con agua y finalmente se trata con un poco de carbón animal. Por evaporación del eter se obtiene 7,5 gr. de p-yododimetilanilina, que recristalizada de alcohol funde a 79-81°C.

Preparación del yoduro de o-dimetilaminofenil-magnesio.

De acuerdo con las referencias bibliográficas, los halógenos en los derivados halogenados de la dimetilanilina presentan diversa reactividad frente al magnesio en las condiciones corrientes para la preparación de magnesianos. Así por ejemplo, la p-bromodimetilanilina da el reactivo de Grignard con suma dificultad y bajo rendimiento, mientras que la o-yodo- y la o-bromodimetilanilina lo dan fácilmente si se ayuda el comienzo de la reacción con un poco de yodo. (S. A. Harris. Iowa St. Coll. Sci., 6, 428 (1931)). Baeyer (l. c.) por otra parte, empleó para preparar el magnesiano de la o-yododimetilanilina, magnesio activado con yodo, que agregaba en pequeñas porciones sobre la solución de la amina halogenada en eter, mencionando que tiene lugar una reacción bastante violenta.

En nuestras experiencias hemos conseguido siempre la formación del compuesto organomagnesiano catalizando la iniciación con un cristal de yodo; aunque generalmente la reacción tarda casi 40 minutos en iniciarse. El rendimiento, en un caso en que fué determinado por pesada del magnesio que quedara sin reaccionar, fué de 80%. (Harris (l. c.), operando con cantidades del orden de 0,05 mol, o sea 5 veces superiores a las que nosotros empleamos, señala rendimientos de 90% en magnesiano).

Procedimiento.

A 0,24 gr. de torneaduras de magnesio se agrega 2,5 gr. de o-yododimetilanilina disuelta en 6 - 10 cc. de eter secado sobre sodio y se añade un cristal de yodo (NOTA 1). Cuando la reacción se inicia - generalmente entre los 20 y los 40 minutos - se agita frecuentemente; cuando amengua,

se calienta a reflujo aproximadamente 15 minutos, para llevarla a término.

NOTAS.

NOTA 1.- En ningún caso la reacción se inició espontáneamente. También conseguimos iniciarla agregando un poco de magnesio activado según Gilman y Kirby (Rec. Trav. Chim., 54, 577 (1935)), pero el yodo nos ha resultado más conveniente.

Preparación de p-dimetilaminobenzoato de metilo.

En la serie aromática, igual que en la alifática, la esterificación de los ácidos aminados es a veces dificultosa; sobre todo cuando la función amino, libre o sustituida, se halla en posición orto. Así por ejemplo, Willstätter y Kahn (B. 37, 410 (1904)), al aplicar un mismo procedimiento de esterificación (x) a los ácidos orto y para-dimetilaminobenzoico, obtuvieron respectivamente un rendimiento de 17,6 y 87% de éster metílico. Este último resultado, así como los dos que inmediatamente citamos, indican que el ácido p-dimetilaminobenzoico da su éster metílico sin mayores trabas. Bischoff (B. 22, 343 (1889)) refiere haber obtenido fácilmente el éster calentando 6 - 7 horas a 100° el ácido con poco más de la cantidad teórica de metanol, en presencia de ácido sulfúrico; pero no indica el rendimiento. Johnson (s/Beilstein XIV, 427), preparó el p-dimetilaminobenzoato de metilo saturando con cloruro de hidrógeno la solución del ácido en metanol, y calentando a reflujo. Hemos ensayado ambos métodos, y aunque las condiciones en que operamos no son comparables, nuestra preferencia se inclina hacia el empleo de cloruro de hidrógeno como catalizador.

Procedimiento.

a) A 3,7 gr. de ácido p-dimetilaminobenzoico disuelto en 50 cc. de metanol se agregó 1 cc. de ácido sulfúrico concentrado y se hirvió a reflujo durante 3 horas. Se evapora parcialmente el alcohol, se diluye con mucha agua, se extrae con éter, y la solución etérea se lava con solución de hidróxido de sodio al 5%. Se obtiene 1,3 gr. de éster (PF = 100°C), lo que equivale a un rendimiento de 33%.

b) Por 80 cc. de metanol se hizo pasar ácido clorhídrico seco. Cuando se suspendió el paso del gas, se había absorbido aprox. 36%. En esa solución se disolvió 5,2 gr. de ácido p-dimetilaminobenzoico y se dejó bien tapado 48 horas; luego se hirvió a reflujo 4 horas. Una vez frío se alcalinizó con solución al 20% de hidróxido de sodio y se diluyó a aproximadamente 300 cc.; se filtró y se lavó hasta reacción neutra al tornasol. Se obtuvo 4,9 gr. (86,5%) de éster de PF = 99-100°C. Recristalizado de 20 cc. de metanol acusa PF = 102°C.

En otra experiencia sobre 2,5 gr. de ácido en 50 cc. de metanol con aprox. 20% de cloruro de hidrógeno, en la que se hirvió a reflujo 6 horas sin previo reposo, se obtuvo 2,4 gr. de éster, o sea un rendimiento de 90%.

(x) La solución del ácido en metanol absoluto se satura con cloruro de hidrógeno a la temperatura del baño maría y se hierve dos horas a reflujo; se satura de nuevo con cloruro de hidrógeno, enfriando con agua, y se deja 12 horas.

Ensayo de preparación de la 2,4'-bis-dimetilamino-
benzofenona por acción del yoduro de o-dimetilamino-
fenilmagnesio sobre el p-dimetilaminobenzoato de metilo.

La reacción entre un ester y un compuesto organomagnesiano puede dar lugar a la formación de cetonas o de alcoholes terciarios (aldehidas o alcoholes secundarios en el caso del ester fórmico) según sean las condiciones experimentales y la naturaleza particular de las sustancias reaccionantes. En realidad la obtención de una o de otra sustancia, que son etapas de una misma reacción, depende de la velocidad con que la cetona formada en la primera fase, adicione al magnesiano. En el caso del ester fórmico, que ha sido el más estudiado, se ha logrado detener la reacción en su primera fase operando a -50° ; en otros casos el proceso se detiene espontáneamente en la formación de la cetona, como sucede por ejemplo con el magnesiano del bromoalcanfor, para el cual, sin recurrir a precauciones especiales, el límite de la reacción frente a los ésteres está constituido por β -dicetonas (x).

En una operación análoga a la que pasamos a describir, Baeyer (l. c.), obtuvo del producto de interacción entre el yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio y el o-dimetilaminobenzoato de metilo, la 2,2'-bis-dimetilaminobenzofenona; pero no consigna datos respecto de cantidades de las sustancias empleadas, ni el rendimiento obtenido. Nosotros, en dos ensayos realizados empleando el mismo derivado organomagnesiano, pero sustituyendo el ester mencionado por un isómero para, ya que nos interesaba la obtención del derivado de la benzofenona sustituido en 2 y 4', sólo logramos separar trazas del mismo.

Procedimiento.

2 gr. del ester metílico del ácido p-dimetilaminobenzoico (PF 99-100°) se disuelven en aprox. 30 cc. de eter. A parte se filtra por algodón el magnesiano de la o-yododimetilanilina (preparado como se indica en otro lugar), lavando el recipiente con aprox. 10 cc. de eter seco. Se añade luego de golpe la solución del magnesiano sobre la del ester con lo que inmediatamente se separa un precipitado de color amarillo intenso. Después de un rato se lo descompone lentamente con aprox. 30 cc. de agua, se disuelve el hidróxido de magnesio con 3 cc. de ácido clorhídrico 5N y luego se alcaliniza con solución de hidróxido de amonio (1:1) hasta que no se observe más la separación de una sustancia que por agitación inmediatamente se disuelve en el eter. Luego se arrastra con vapor de agua, pasando el ester lentamente. En el balón de arrastre queda un aceite pegado a las paredes y una solución de color amarillo anaranjado. Se pasa el contenido del balón a una ampolla de decantación, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con eter. Se obtiene aprox. 1 gr. de un producto pastoso de color pardo rojizo, que sin resultado se trató de hacer cristalizar de diversos disolventes. Su solución en ácido clorhídrico 5N es de color muy oscuro. Se alcaliniza y se extrae con benzol; se obtiene también pastoso. Se disolvió en eter de petróleo caliente y, a medida que por enfriamiento se fuera separando algo, se decantaba el líquido sobrenadante a otro vaso. Recién en el último vaso, o sea el cuarto, después de algún tiempo se separaron algunas rosetas cristalinas, que liberadas de su líquido madre mediante papel de filtro, funden a aprox. 90°C .

(x) V. Grignard, "Traité de Chimie Organique", Masson & Cie., Paris 1937, tomo V, p. 306.

Preparación del p-dimetilaminobenzonitrilo.

La preparación de esta sustancia fué intentada por diversos procedimientos. F. Ahrens (B. 20, 2952 (1887)) que trató de obtenerlo mediante la reacción de Sandmeyer a partir de la p-dimetilaminoanilina no pudo aislarlo y sólo consiguió testimoniar su formación transformándolo, en la mezcla de reacción obtenida, en ácido p-dimetilaminobenzoico.

Folin (Am. Chem. J., 19, 333; s/Sachs y Steinert, B. 37, 1733 (1904)), después de infructuosos ensayos de obtenerlo por la acción del bromuro de cianógeno sobre la dimetilaminoanilina (solamente obtuvo bromodimetilaminoanilina), repitió con un poco más de fortuna la experiencia de Ahrens; consiguió aislar el nitrilo en cantidad a penas suficiente para poder determinarle algunas constantes físicas (x).

F. Sachs y P. Steinert (l. c.) refieren haberlo obtenido con excelente rendimiento por deshidratación de la oxima de la p-dimetilaminobenzaldehida con anhídrido acético. Y por fin K. Matsumura (J. Am. Chem. Soc., 57, 955 (1935)) lo obtiene con 92,5% de rendimiento al hacer sufrir a la oxima de la β -p-dimetilaminobenzoina ($(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHOHC}(\text{NOH})\text{C}_6\text{H}_5$) suspendida en cloroformo, la transformación de Beckmann mediante el empleo de cloruro de tionilo.

Nosotros, para la preparación del referido nitrilo, hemos seguido el método indicado por Sachs y Steinert, que es el siguiente:

" Se disolvió 3,5 gr. (1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina (NOTA 1) y 4 gr. de acetato de sodio (NOTA 2) en agua y se dejó 2 horas a 60° con 7,5 gr. (1 mol) de dimetilaminobenzaldehida en alcohol (NOTA 3). Después del enfriamiento, se precipitó la oxima con mucha agua (NOTA 4); PF = 144°. Esta oxima, sin ulterior purificación, fué hervida a reflujo durante 3-4 horas, con 10 veces su peso de anhídrido acético (NOTA 5). La solución enfriada se echó en mucha agua y se neutralizó el exceso de ácido con amoníaco (NOTA 6). Después de 12 horas se han separado abundantes cristales (NOTA 7). Estos fueron tratados en solución alcohólica con carbón animal y luego se los precipitó con agua en forma de flóculos cristalinos blancos (NOTA 8). Funden, como la p-dimetilaminobenzaldehida, a 76°"

NOTAS.

NOTA 1.- Hemos realizado operaciones con 0,1 mol de las sustancias, o sea con cantidades dobles a las indicadas.

NOTA 2.- Debe entenderse acetato de sodio anhidro. No ensayamos preparar la oxima liberando la hidroxilamina con hidróxido de sodio.

NOTA 3.- Usamos 50 cc. de alcohol para 14,9 gr. de p-dimetilaminobenzaldehida.

NOTA 4.- Hemos obtenido mejores rendimientos si además de diluir con aproximadamente 4 volúmenes de agua neutralizamos la acidez agregando 1 mol de hidróxido de sodio. Durante la reacción se separa ya una parte de la oxima; hasta un 50%.

El siguiente cuadro resume dos preparaciones de la oxima:

(x) La razón de la dificultad que se halla en la preparación de este nitrilo por el procedimiento Sandmeyer, reside en la inestabilidad del diazoico, que solamente puede obtenerse en buenas condiciones por el método de Knoevenagel (cf. R. Stollé, B. 45, 2686 (1912)).

p-dimetilaminobenzaldehida (gr.)	14,9	14,9
p-dimetilaminobenzaldoxima (gr.)	14,8	15,1
Rendimiento %	90	92

NOTA 5.- En nuestros resultados, la reducción a la mitad de la cantidad de anhídrido acético indicado, aparentemente no tuvo influencia sobre el rendimiento. La oxima se disuelve en el anhídrido acético con coloración amarilla, pero al calentar pasa muy pronto a un rojo pardo muy intenso.

NOTA 6.- Para 50 cc. de anhídrido acético, bastan aprox. 100 cc. de solución concentrada de hidróxido de amonio.

NOTA 7.- El rendimiento en producto bruto, pardo oscuro, es de aprox. 90%.

NOTA 8.- Con la purificación señalada no conseguimos obtener el producto blanco, sino después de varias repeticiones del procedimiento. El carbón aparentemente es de muy poca utilidad. Lo que colorea el producto es una sustancia alquitranosa, relativamente poco soluble en éter. Tratando el producto bruto con este disolvente, se lo puede librar en parte del alquitrán. Lo soluble en éter (aprox. 90% del producto bruto) disuelto en alcohol y precipitado con agua, da aproximadamente 55% de nitrilo relativamente poco coloreado (PF = 76-7°C). Queda una solución lechosa de la que con el tiempo se separan contra las paredes del recipiente gotículas alquitranosas. Por arrastre con vapor de agua se obtiene el producto bien blanco.

El cuadro siguiente reproduce los resultados de tres experiencias.

p-dimetilaminobenzaldoxima (gr.)	5,37	7,85	9,44
Anhídrido acético (cc.)	50	40	50
p-dimetilaminobenzonitrilo (gr.)	2,35	3,7	4,5
Rendimiento %	50	53	53,5

Preparación de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona mediante la reacción de Grignard entre el yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio y el p-dimetilaminobenzonitrilo.

La reacción entre un reactivo de Grignard y un nitrilo es un método general para la síntesis de cetonas; salvo cuando se trata de nitrilos alifáticos de bajo peso molecular, que polimerizan por acción del magnesiano, o de nitrilos con hidrógeno ácido, que lo descomponen. Se señala que los mejores rendimientos se los obtiene con nitrilos aromáticos. Pero en el caso particular del p-dimetilaminobenzonitrilo existe el antecedente de que F. Sachs y L. Sachs (B. 37, 3089 (1904)) fracasaron en el intento de conseguir su condensación con los magnesianos del bromobenceno y del yodoetano, ya que aunque al reunir las soluciones etéreas de los componentes observaron la aparición de un precipitado, al descomponerlo volvieron a recuperar el nitrilo. Al investigar las razones de

su fracaso, los citados autores llegan a la siguiente conclusión: "Ha resultado que las aminas terciarias se condensan a las combinaciones organomagnesianas dando substancias casi siempre insolubles en eter, cuya formación inhibe la aparición de otra reacción." Sin embargo, Gilman y Lichtenwalter (Rec. Trav. Chim., 55, 662 (1936)) pudieron demostrar en el caso de la reacción entre el bromuro de fenilmagnesio y el p-dimetilaminobenzonitrilo que los resultados de Sachs y Sachs son debidos no a la imposibilidad de reacción entre el nitrilo y el magnesiano, sino a una inercia reactiva anormalmente grande que presenta el nitrilo mencionado. (A idénticas conclusiones llegan respecto del p-metoxibenzonitrilo, con el cual A. Angeli (C. A. 20, 2844 (1926)) tuvo análogos resultados que Sachs y Sachs con el p-dimetilaminobenzonitrilo). En efecto, comprobaron que la reacción entre fracciones de 0,05 mol de las correspondientes substancias llega a su término después de una ebullición de aproximadamente 5 horas de la solución etérea, y obtienen un rendimiento de 60% de p-dimetilaminobenzofenona. En nuestras experiencias, al mezclar las soluciones de yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio y de p-dimetilaminobenzonitrilo, se ha formado siempre un precipitado análogo al que describen Sachs y Sachs y que no mencionan Gilman y Lichtenwalter. Este producto es insoluble en eter y en benzol, y la ebullición en cualquiera de los dos disolventes no parece alterarlo. Es lógico que tales condiciones no sean las más adecuadas para la obtención de buenos rendimientos. En efecto, no hemos pasado de 10% calculado sobre producto bruto.

Procedimiento.

Preparada la solución de Grignard con 0,24 gr. de magnesio y 2,5 gr. de o-yododimetilanilina en la forma descrita a parte, se la filtra sobre una solución de 1,46 gr. de p-dimetilaminobenzonitrilo en 10 cc. de eter y se lava el recipiente con 5 cc. del mismo disolvente. Se forma inmediatamente un precipitado de color anaranjado y de aspecto resinoso contra las paredes del balón (x). Se hirvió a reflujo aproximadamente 1 1/2 hora (reacción de Gilman-Schulze negativa). Se agrega entonces 20 cc. de solución al 10% de cloruro de amonio y con una varilla se lo pone en contacto con la masa pegada a las paredes, con lo que se disuelve totalmente con coloración rojo anaranjada. Esta solución tiñe fuertemente la piel. Decantado el eter y evaporado, deja 3 gr. de un producto rojo anaranjado. Se lo disuelve en 20 cc. de solución al 10% de ácido clorhídrico y se calienta aproximadamente 1 hora a baño maría; se alcaliniza con solución de hidróxido de amonio y se arrastra con vapor de agua. El paso del exceso de nitrilo es lento. Queda una solución roja con una pocas gotas oleosas oscuras. Una vez frío se extrae con eter. El residuo que deja este último al evaporarse constituye un líquido oleoso, pardo, del cual al cabo de unos días se separan algunas rosetas cristalinas, que aisladas y lavadas con un poco de eter pesan 0,25 gr. y funden a 85-7° (cristales amarillentos). Recristalizados de 1 cc. de alcohol, decolorando con un poco de carbón, presentan $PF = 87-8^{\circ}C$, que no varía por recristalización. Análisis:

$C_{17}H_{20}ON_2$	Calc.: 10,45% N	Hall.: 10,63% N
--------------------	-----------------	-----------------

Preparación del picrato de 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona.

Se disolvió cantidades equimoleculares de cetona y de ácido pícrico (0,059 y 0,051 gr. respectivamente) en 10 cc. de alcohol hirviente y se dejó cristalizar. Se separan prismas anaranjados (0,095 gr.), que funden a 179-80°, y que recristalizados de 10 cc. de alcohol funden a 180-1°C. El picrato de cetona de Michler (cf. pág. 19 bis) funde a 159°C.

(x) Este precipitado se produce también operando con benzol, y la ebullición en presencia de ese disolvente no mejora el rendimiento.

A continuación presentamos algunas de las propiedades de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona comparándolas con las de la cetona de Michler.

	2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona	Cetona de Michler
PF	87-8°	171-2°
Solubilidad en alcohol caliente	más de 25%	aprox. 5%
Color de la solución en ác. acético glacial	amarillo intenso	amarillo
Por agregado de polvo de cinc a la solución anterior	se decolora	de azul
A las 24 horas	es rojo violácea clara	se decolora
PF del picrato	180-1°	159°

Preparación de p-dimetilaminobenzoil-monometilánilina.

Por 24,2 gr. de dimetilánilina ("Merok" para fines científicos) se hizo pasar fosgeno, suspendiendo la operación cuando el aumento de peso fué de 4,2 gr. Se calentó aproximadamente 1 hora a 50° y luego quedó la mezcla abandonada a sí misma hasta el otro día, cuando ya no huele a fosgeno. Se agrega entonces 9,2 cc. de monometilánilina ("Kahlbaum" para fines científicos). Se observa elevación de temperatura y total solubilización de los cristales de cloruro de p-dimetilaminobenzoil. Para llevar a término la reacción se calienta luego 1 hora a 50°; queda un líquido siruposo de color verde azulado intenso. Se arrastra con vapor de agua; al enfriar queda en el balón de arrastre un conglomerado cristalino de color violeta intenso, que una vez seco, pesa 3,6 gr. Al filtrado se agrega 7 cc. de solución de hidróxido de amonio al 20% (aprox. la cantidad necesaria para neutralizar el ácido clorhídrico proveniente de la reacción del fosgeno) y se vuelve a tratar con vapor de agua; precipitan 0,6 gr. más; y por extracción con benzol se obtiene del filtrado otros 0,6 gr. En total 4,8 gr. lo que constituye un rendimiento de producto bruto de 45% respecto del fosgeno absorbido. Las dos primeras fracciones reunidas se toman con 50 cc. de benzol, se lava éste con agua que contiene 1 gota de ácido clorhídrico 5N, luego con agua y por fin se trata con un poco de carbón. La solución queda de color amarillo, y el residuo obtenido por evaporación del benzol se cristaliza de 10 cc. de alcohol, obteniéndose 2,4 gr. de una substancia que funde a 147-8°, y cuyo punto de fusión no acusa depresión cuando se la mezcla con la substancia de PF = 147-8° obtenida en las preparaciones de cetona de Michler.

Recristalizadas ambas substancias varias veces de alcohol, de alcohol-agua, y por fin de benzol, su PF no acusa variación.

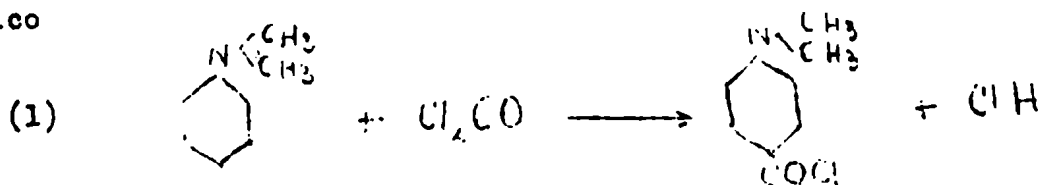
Análisis (x): N calculado para $C_{16}H_{18}ON_2$ = 11,02%.

Subst. sintetizada: hall., 11,35% N Subst. aislada en la () hall. N%
 prep. de cet. de Michler) 11,27; 11,31

(x) Me complazco en agradecer a la Dra. A. Muruzábal (Laboratorio de Microanálisis de la Cátedra de Química Orgánica (Ing. Ind.) F.C.E.F.N.) las determinaciones de nitrógeno por el método micro-Dumas según Pregl.

DISCUSION DE RESULTADOS.

Como resulta de la revisión crítica de la bibliografía - y nuestra experiencia lo corrobora definitivamente - a temperatura ambiente o a 50° la reacción entre el fosgeno y la dimetilanilina no produce cetona de Michler, sino que se detiene en la formación del cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico



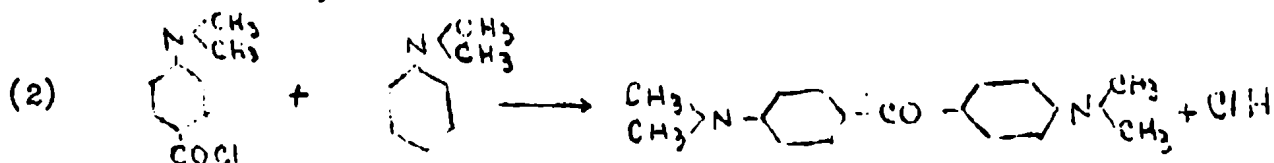
Asimismo se ha comprobado que esa reacción cuando se absorbe fosgeno en exceso de dimetilanilina (x), necesita, a temperatura ambiente, de un lapso de aproximadamente 48 horas para llegar a término, o sea para que desaparezca el olor a fosgeno. Michler no parece haber observado este hecho; al menos no lo menciona, y de la descripción de sus técnicas de operación no surge que lo haya tenido presente. Pero Rivier y Richard en su preparación del cloruro de p-dimetilaminobenzofilo, abandonaron a si misma la mezcla de dimetilanilina y fosgeno, durante varios días. A 50°C la reacción es más rápida y finaliza en algunas horas. El rendimiento de la reacción - los autores citados no refieren el que obtuvieron en su trabajo - alcanzó en nuestros ensayos como máximo 50% del teórico (Calculado respecto del fosgeno absorbido y en base al ácido p-dimetilaminobenzoico obtenido después de descomponer con agua la mezcla que contiene el cloruro correspondiente). Hemos tratado sin éxito de caracterizar ácido o-dimetilaminobenzoico entre los productos de la reacción; junto con el colorante, probablemente cristal violeta, hemos separado solamente un producto pastoso.

Parecería entonces que, contrariamente a la anilina, en la que se observa una reactividad análoga de las posiciones orto y para, en la dimetilanilina,

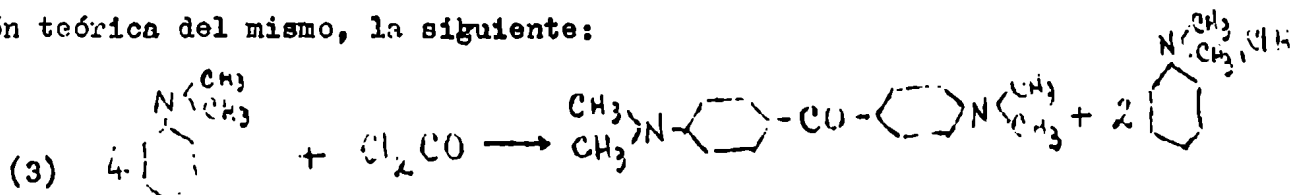
(x) Haciendo pasar por dimetilanilina un gran exceso de fosgeno hemos notado después de dejar la mezcla tapada durante 24 horas, un olor sumamente irritante, probablemente de isocianato de fenilo, pero no nos fué posible caracterizarlo mediante su transformación en difenilurea, lo que nos hace presumir que sólo se formaron trazas. Wahl fué quien señaló la formación de pequeñas cantidades de esta substancia en la reacción del fosgeno sobre la dimetilanilina.

reaccionara primordial o casi exclusivamente la posición para. Lo hemos observado en esta reacción, en la yoduración y en la sulfonación; siendo ya muy conocido en la nitrosación.

El cloruro del ácido p-dimetilaminobenzoico, principal producto de la reacción entre el fosgeno y la dimetil-anilina a temperatura ambiente, calentado a 120°C durante aproximadamente 3 horas da, al reaccionar sobre un exceso de dimetil-anilina, cetona de Michler



Este calentamiento posterior a la absorción del fosgeno permitió a Michler el descubrimiento de su cetona; Shilov y Dementiev lo consideran necesario para la preparación de la misma, resultado, que nuestra experiencia confirma plenamente, así como la conveniencia de emplear una relación fosgeno:dimetil-anilina no mayor de 1:4. Reuniendo en una sola expresión ambas fases del proceso que lleva a la formación de la cetona de Michler, se tendría como ecuación teórica del mismo, la siguiente:



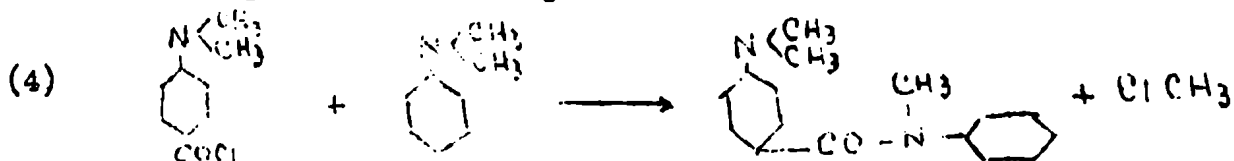
El rendimiento de cetona de Michler fué en nuestras experiencias de 20-30% calculado sobre el fosgeno absorbido o sea de 40-60% si se calcula en 50% el rendimiento de la primera parte de la reacción (x). Juzgamos que una mejora del rendimiento en cetona de Michler debe basarse sobre todo en hallar las mejores condiciones para la formación del cloruro de p-dimetilaminobenzoilo. Nuestros ensayos confirman, como ya señalamos, las condiciones experimentales convenientes para la preparación de la cetona que establecieron Shilov y Dementiev, aun cuando no hemos alcanzado el rendimiento que obtuvieron esos autores.

Cuando se realiza la segunda fase de la preparación a 150° se observa desprendimiento de cloruro de metilo y el rendimiento de cetona de Michler se reduce en aproximadamente 50%.

(x) El rendimiento de la segunda parte de la reacción aparece como muy bueno, ya que sólo en una ocasión aislamos trazas de ácido p-dimetilaminobenzoico, que señalaba una reacción incompleta.

El rendimiento relativamente bajo en cetona de Michler, nos llevó a tratar de caracterizar los demás productos de la reacción. En diversas operaciones, y sólo incidentalmente, nos fué posible aislar pequeñas cantidades de las siguientes sustancias: ácido p-dimetilaminobenzoico (índice de que en ese ensayo no fué llevada a término la segunda fase de la reacción), hexametiltria-mino-trifenilmetano (leucobase del cristal violeta), tetrametildiamino-dife-nilmetano, (no vemos claro el mecanismo de la producción de estas dos 'ulti-más sustancias, por lo que desistimos de explicar su formación), y una subs-tancia de PF 237-9° que aun no hemos podido identificar.

De un producto pastoso que siempre se forma junto con la cetona de Michler conseguimos aislar - como producto habitual de la reacción - una sustancia de PF = 147-8° cuyo estudio permitió identificarla como p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina, sustancia aun no registrada en la bibliografía. Su forma-ción puede interpretarse en la siguiente forma:

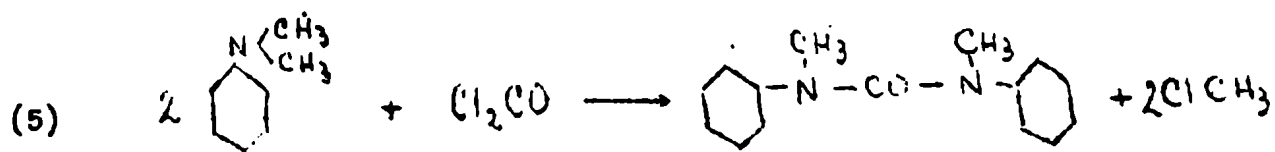


lo que vendría a demostrar que los cloruros de ácidos aromáticos pueden reac-cionar de dos maneras sobre la dimetil-anilina. En nuestro caso la primera y m'as importante sería la que da lugar a la formación de cetona de Michler (Ecuación (2)), y la segunda, la que da origen a la amida recién mencionada (Ecuación (4)). Al respecto es interesante hacer notar que mientras de mues-tras experiencias surge que con el cloruro de p-dimetilaminobenzofilo, operan-do a 120°, la relación amida/cetona es aproximadamente 1/10 (a 150° parece desplazarse en favor de la amida; en un ensayo la relación fué de 1/2), con el cloruro de benzofilo se forma de acuerdo con Hess, a 180-190°, casi exclu-sivamente la amida correspondiente y solamente trazas de la cetona, no obser-vándose reacción si se opera a 100 o 150°C.

Aunque para ser estrictamente comparables las experiencias de Hess con las nuestras, deberíamos haber operado con cloruro de p-dimetilaminobenzofilo puro, creemos poder concluir que el grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ no solamente hace más reactivo al cloruro de ácido, sino que favorece definitivamente su reacción con el hi-drógeno en posición para de la dimetil-anilina.

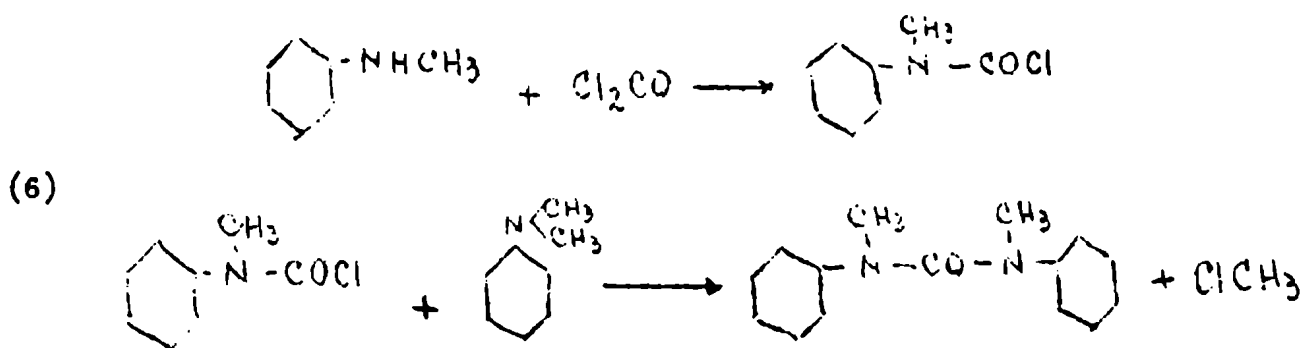
Las dos hipótesis que formuláramos para explicar la formación de dimetil-difenilurea simétrica, sustancia que solamente habíamos aislado en dos pre-paraciones de cetona de Michler en que usamos dimetil-anilina recuperada de

operaciones anteriores, fueron confirmadas por la experiencia. La primera, que se fundaba en realidad en el método de preparación de esa substancia, o sea la acción del fosgeno sobre la dimetilaniлина a temperatura elevada (190°)



suponia que esa reacción podría producirse parcialmente también a 120°C. En efecto, un ensayo realizado con el objeto de verificarlo, acusó un rendimiento de aprox. 0,8% (respecto del fosgeno absorbido) de la citada urea. A fin de evitar esta reacción secundaria es pues necesario quidar que llegue a su término la primera etapa de la reacción en la preparación de cetona de Michler, antes de someter la mezcla al calentamiento a 120°C.

La segunda hipótesis suponía que la formación de la urea era debida a la presencia de monometilaniлина en la dimetilaniлина utilizada en la reacción.



Realizado un ensayo con dimetilaniлина que contenía aproximadamente 5% de monometilaniлина se obtuvo un rendimiento de aprox. 21% respecto de la monometilaniлина y 8% respecto del fosgeno absorbido, de dimetildifenilurea, lo que simultaneamente confirmaba el origen de la misma, y la formación de monometilaniлина durante el proceso de preparación de la cetona de Michler. Esta segunda hipótesis era la única que podía explicar la formación de la urea en nuestras preparaciones (ya que siempre hemos cuidado de llevar a término la primera etapa de la reacción), pero ambas pueden contribuir a explicar por qué Michler obtuvo simultaneamente con su cetona esta dimetildifenilurea.

Nuestras observaciones referentes a las sucesivas etapas de la síntesis de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona - síntesis que emprendimos a fin de verificar nuestra errónea suposición inicial de que la substancia que luego identificamos como la p-dimetilaminobenzoil-monometilaniлина fuera ese isómero de la cetona de Michler - se hallan consignadas en las notas que acompañan a cada preparación. Pero corresponde mencionar aquí el hecho de que no pudiéramos

mos obtener la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona por la reacción de Grignard entre el éster metílico del ácido p-dimetilaminobenzoico y el yoduro de o-dimetilaminofenilmagnesio. La síntesis se logró posteriormente por acción del mismo magnesiano sobre el p-dimetilaminobenzonitrilo, aunque con mal rendimiento.

CONCLUSIONES

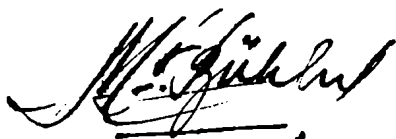
- 1.- El método de Michler y Dupertuis no conduce a la obtención de la cetona de Michler. Confirmando una indicación de la bibliografía posterior, se da una técnica para la preparación de esa sustancia.
- 2.- Como productos secundarios en la preparación de la cetona de Michler, se ha aislado en todos los ensayos, p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina, cristal violeta, monometilanilina y productos no cristalizados; se menciona además las condiciones en que fueron aisladas también, hexametil-4,4',4''-triaminotrifenilmetano, tetrametil-4,4'-diaminodifenilmetano, dimetildifenilurea simétrica, y una sustancia que funde a 237-9°C.
- 3.- Se interpreta las condiciones que rigen la formación de la p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina y de la dimetildifenilurea simétrica en la reacción.
- 4.- Se presenta las síntesis de la p-dimetilaminobenzoil-monometilanilina y de la 2,4'-bis-dimetilaminobenzofenona, especies químicas nuevas en la bibliografía.

BIBLIOGRAFIA

- AHRENS, F.: Ber., 20, 2952 (1887).
ANGELI, A.: C.A., 20, 2844 (1926).
BACHARACH, G., BRECKSTONE, W.: Ber., 64, 2136 (1931).
BAEYER, A. v.: Ber., 38, 2764 (1905).
BEILSTEIN, "Handbuch der organischen Chemie", 4a. ed., XIV, 89 (391).
BERTRAM, W.: J. pr., (2) 65, 340 (1902).
BISCHOFF, G.: Ber., 22, 341 (1889).
ERDMANN, H.: Ber., 26, 1993 (1893).
FEHRMANN, W.: Ber., 20, 2845 (1887).
FIERZ, H. E., KOEHLIN, H.: Helv. Chim. Acta, 1, 223 (1918).
FIESER, L. F., "Experiments in Organic Chemistry", Heat & Co. 1935, p. 165.
FISCHLER, E.: Ann., 190, 184 (1877).
FRANCIS: Ber., 39, 3798 (1906).
GEORGEVICS, G. v.: Ber., 38, 884 (1905).
GILMAN, H., KIRBY, R. H.: Rec. Trav. Chim., 54, 577 (1935).
GILMAN, H., LICHTENWALTER, M.: Rec. Trav. Chim., 55, 662 (1936).
GILMAN, H., SCHULZE, F.: J. Am. Chem. Soc., 47, 2002 (1925).
GRAEBE, C.: Ber., 20, 3262 (1887).
GRIGNARD, V., "Traité de Chimie Organique", Masson & Cie., Paris 1937, V, p. 306.
HAMMOND, P. O., HARRIS, R. N.: C.A., 35, 3266 (1941).
HANLART: Ber., 12, 680 (1879).
HANIMANN: Ber., 10, 1235 (1877).
HARRIS, S. A.: Iowa St. Coll. Sci., 6, 428 (1931).
HEIDELBERGER, M., "An Advanced Laboratory Manual of Organic Chemistry", New York, 1923, p. 13.
HESS, O.: Ber., 18, 685 (1885).
HOLLEMAN, A. F.: Rec. Trav. Chim., 25, 186 (1906).
HOLLEMAN, A. F.: Ber., 44, 717 (1911).
HOUBEN, "Die Methoden der organischen Chemie", 3a. ed. 1925, II, p. 809.
JOHNSON: Beilstein, XIV, 427.
KEUJI IWAMOTO: C.A., 30, 1235 (1936).
LASSAR, COEN, "Arbeitsmethoden für organisch-chemische Laboratorien", 5a. ed., 1923, p. 603.
LAUTH: Bull., 9, 971 (1893).
LUMIERE, A. y L., BARBIER, H.: Bull., (3) 33, 783 (1905).
LUNGE, G., BERL, E., "Chemisch-technische Untersuchungsmethoden", 1924, IV, 877.
MACBETH, A. K.: J. Chem. Soc., 121, 1119 (1922).
MATSUMURA, K.: J. Am. Chem. Soc., 57, 955 (1935).
MICHLER, W.: Ber., 9, 402 (1876).
MICHLER, W.: Ber., 9, 716 (1876).
MICHLER, W., DUPERTUIS, Ch.: Ber., 9, 1900 (1876).
MICHLER, W., GRADMANN, A.: Ber., 9, 1914 (1876).
MICHLER, W., ZIMMERMANN, R.: Ber., 12, 1165 (1879).
ORTON, K. J. P., BRADFIELD, A. E.: J. Chem. Soc., 1927, 983.

- PICTET, A., GENEQUAND, P.: Ber., 35, 2528 (1902).
PICTET, A., KHOTINSKY: Ber., 40, 1163 (1907).
RIVIER, H., RICHARD, P.: Helv. Chim. Acta, 8, 490 (1925).
SACHS, F., SACHS, I.: Ber., 37, 3089 (1904).
SACHS, F., STEINERT, P.: Ber., 1733 (1904).
SAMTLEREN, A.: Ber., 31, 1144 (1898).
SHILOV, B. A., DEMENTIEV, A. N.: C.A., 19, 490 (1925).
SIDGWICK, N. V., "The Organic Chemistry of Nitrogen", Oxford 1937, p. 249.
STAUDINGER, H., ENDLE, R.: Ber., 50, 1046 (1917).
STOLLÉ, R.: Ber., 45, 2680 (nota), 2686 (1912).
SYNTHÈSES ORGANIQUES, vol. col. I-IX, Paris 1935, p. 363.
TURNER, C.: Ber., 25, 985 (1892).
ULLMANN, F.: Ber., 29, 1880 (1896).
ULLMANN, F.: Ber., 33, 2476 (1900).
VANNINO, L., "Handbuch der präparativen Chemie", 2a. ed. 1923, II, p. 545.
VAN DER BORLAND'S CHEMICAL ANNUAL, J. C. Olsen, New York 1934.
WAHL, A.: Bull., 1934, 244.
WAYL, Th., "Les Methodes de la Chimie Organique", Paris 1914, II, p. 418.
MICHELBAUS, H.: Ber., 19, 109 (1886).
WILLSTETTER, R., KAHN, W.: Ber., 37, 408 (1904).
WITT, O. N., UTERMANN, A.: Ber., 39, 3903 (1906).
WITT, O. N., WITTE: Ber., 41, 3090 (nota)(1908).

Trabajo realizado en el
INSTITUTO DE QUIMICA DEL
DEPARTAMENTO NACIONAL DE HIGIENE



Buenos Aires, marzo de 1943.-