

## Tesis de Posgrado

# Deshalogenaciones por hidrogenólisis con níquel-raney

Henzelmann, Edith

1960

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas 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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Henzelmann, Edith. (1960). Deshalogenaciones por hidrogenólisis con níquel-raney. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1069\\_Henzelmann.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1069_Henzelmann.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Henzelmann, Edith. "Deshalogenaciones por hidrogenólisis con níquel-raney". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1960.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1069\\_Henzelmann.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1069_Henzelmann.pdf)

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Deshalogenaciones por hidrogenólisis con  
Níquel-Raney

Edith Henzelmann

Resumen presentado para optar al Título de Doctor  
en Química (Orientación Química Orgánica)

Año 1960.

*Res de Tesis: 1069*

En este trabajo se ha realizado un estudio sobre la hidrogenólisis, mediante el empleo de la aleación Raney en medio alcalino, para la eliminación de átomos de halógenos de ácidos aromáticos, entre los cuales se encuentran:

- a) los ácidos benzoicos halogenados resultantes de la variación en la posición y en la clase del halógeno sustituyente (a excepción del flúor);
- b) algunos ácidos ftálicos halogenados;
- c) algunos ácidos benzoicos con grupos fenólicos y que llevan como sustituyente halogenado a dos átomos de cloro.

Se pudo comprobar, en el caso de los ácidos benzoicos simples y de los ácidos ftálicos, que la eliminación del halógeno mediante la aleación Raney en medio alcalino, se realiza con relativa facilidad, obteniéndose los ácidos deshalogenados con buenos rendimientos.

Para estudiar la deshalogenación con aleación Raney en medio alcalino de derivados clorados del ácido para-orselínico, se tuvo que estudiar la preparación de los mismos.

Entre éstos, se sintetizó por primera vez, simultáneamente con Harrall y Mc Morris, al ácido dicloro-para-orselínico, el cual sometido al proceso de hidrogenólisis con aleación Raney, se pudo deshalogenar con buen rendimiento.

Se hizo también un estudio de la preparación y deshalogenación

# FEYNBA.

de los derivados clorados del ácido mono-metil-para-orselínico y del dimetil-para-orselínico, constatándose que la velocidad de deshalogenación por hidrogenólisis con aleación Raney en medio alcalino, disminuye en el caso del mono-éster y con el di-éster es tan lenta que se recupera casi toda la materia prima.

Se estudió además la preparación y deshalogenación de los derivados clorados de los mono-ésteres del ácido orto-orselínico: ácidos evernínico e iso-evernínico. Uno de ellos, que se sintetizó por primera vez, es el ácido dicloro-evernínico, el cual es un producto obtenido de la degradación de sustancias cloradas naturales y del que sólo se conocía su éster metílico.

La deshalogenación por hidrogenólisis de este ácido se efectuó con buen rendimiento empleando la aleación Raney en medio alcalino.

Se realizó además la deshalogenación del ácido dicloro-iso-evernínico con la aleación Raney, comprobándose que bajo estas condiciones la eliminación del halógeno transcurre muy lentamente, pero que en cambio se realiza fácilmente utilizando Níquel-Raney e hidrógeno a presión.

Esta transformación del ácido dicloro-iso-evernínico en ácido iso-evernínico con Níquel-Raney e hidrógeno a presión, permitió aclarar la estructura de un ácido aromático obtenido por hidrólisis de un producto natural: curamicina.

La acción de la aleación Raney en medio alcalino es pues muy

# FOYBA

rápida para la deshalogenación de los ácidos benzoicos y ácidos ftálicos halogenados y para algunos derivados clorados del ácido para-orselínico, y ocurre con igual facilidad que usando Níquel-Raney e hidrógeno a presión.

Se encontró, que en el caso de las series del ácido orto y para-orselínico, cuando los átomos de cloro se encuentran bloqueados por grupos metoxilos en posición orto, la reacción con la aleación Raney transcurre muy lentamente, recuperándose la materia prima, pero que la acción del Níquel-Raney e hidrógeno a presión produce una eliminación casi cuantitativa de los átomos de cloro.

Como la deshalogenación por hidrogenólisis, en medio alcalino con aleación Raney, se produce fácilmente en el caso del ácido dicloro-evernínico, con menor velocidad con el ácido dicloro-mono-metil-para-orselínico y muy lentamente con el ácido dicloro-iso-evernínico, y siendo los tres ácidos isómeros, se supone que entran en juego factores estéricos.

*E. Lautmann*

*M. López*

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Deshalogenaciones por hidrogenólisis con  
Níquel-Raney

Edith Henzelmann

Tesis presentada para optar al Título de  
Doctor en Química (Orientación Química Orgánica)

Año 1960

TESIS: 1009

Tesis 1069

Agradecimientos

Deseo expresar mi profundo agradecimiento al Dr. Venancio Deulofeu, director de éste trabajo, por su interés y dedicación en el desarrollo del mismo.

Al Dr. Galmarini agradezco por haberme facilitado algunas de las sustancias empleadas en este trabajo.

Asimismo mi sincero reconocimiento al personal de la cátedra de Química Orgánica por su desinteresada colaboración.

PA PA PA

A mi padre



## Introducción

Existe una literatura relativamente extensa sobre la deshalogenación por hidrogenólisis utilizando diversos catalizadores.

Originalmente se empleó para estas reacciones el paladio coloidal en presencia de hidrógeno gaseoso, como fué descrito por Borsche y Heimbürger (1915), quienes observaron que simultáneamente con la deshalogenación había reducción de dobles enlaces alifáticos. Poco después, Rosenmund y Zetsche (1918) observaron que en los compuestos aromáticos la hidrogenación realizada con paladio soportado sobre sulfato de bario e hidrógeno gaseoso podía deshalogenar, saturar dobles ligaduras de cadenas laterales y reducir nitro grupos.

El número de experiencias de hidrogenólisis para deshalogenar, que se han publicado, es considerable y hemos de referirnos sólo a los casos particulares de autores que han empleado níquel de catalizador de estas reacciones y en particular el Níquel-Raney, previamente preparado, o directamente la aleación.

Las primeras experiencias utilizando níquel como catalizador de hidrogenólisis de deshalogenaciones, parecen haber sido efectuadas por Kelber, quien en 1916 había estudiado las propiedades catalizadoras para la reducción de dobles y triples ligaduras, en presencia de hidrógeno gaseoso, del

níquel obtenido por tratamiento térmico a 3100-4500 del carbonato básico de níquel. En 1917, Kelber extiende el uso de dicho catalizador a la deshalogenación de compuestos aromáticos. Dichas deshalogenaciones se realizan con hidrógeno gaseoso, en etanol y en medio alcalino, pues encontró que los álcalis aceleraban la hidrogenólisis. Kelber trabajó con presión normal de hidrógeno y a temperatura ambiente y no aislaba las sustancias reducidas, sino que daba los rendimientos de deshalogenación en base al halógeno separado.

Entre las sustancias deshalogenadas, estaba el ácido metabromo-benzoico que mencionamos, porque fué posteriormente usado por nosotros, y el ácido di-iodo-salicílico. Los demás eran bencenos y fenoles halogenados. La determinación del halógeno aromático que pasaba a solución, se hacía por los métodos analíticos corrientes, e indicaba que la hidrogenólisis era cuantitativa, pero las sustancias de reducción no se aislaban, y la experiencia demostró que aún con halógeno separado cuantitativamente, la aislación del compuesto aromático dá rendimientos menores del 100%.

En 1921 continuó sus estudios sobre deshalogenaciones por hidrogenólisis de compuestos aromáticos y alifáticos, utilizaba el mismo catalizador, pero trabajaba a 0°. Kelber llega a una serie de interesantes conclusiones:

a) las deshalogenaciones se realizan más rápidamente en compuestos aromáticos que en los alifáticos,

- b) la velocidad de eliminación del halógeno aumenta con el incremento del peso atómico del halógeno:  $I > Br > Cl$
- c) en compuestos aromáticos donde además del halógeno hay otro sustituyente, el halógeno en posición orto se elimina con mayor dificultad que el en posición meta o para, siendo el halógeno en posición para el que más fácilmente se puede reemplazar por hidrógeno.

### Empleo del Níquel-Raney

Paty, en 1938, utilizó por primera vez níquel proveniente del tratamiento alcalino de la aleación de Raney. Las hidrogenólisis se realizaron con hidrógeno gaseoso, en medio alcohólico y en presencia de un exceso de álcali. El autor señala que bajo estas condiciones sólo se producen deshalogenaciones, es decir no se constató la hidrogenólisis de grupos metoxilos, carboxilos, etc. Los compuestos empleados por Paty, eran en general bencenos polisustituídos. Entre los compuestos ácidos, que puedan tener relación con las experiencias realizadas por nosotros, figura el ácido bromo-5-metoxi-benzoico y el ácido bromo-5-metoxi-fenil-acético, el primero fué deshalogenado con un rendimiento del 88% y el segundo con un 87%. Los rendimientos están dados sobre los productos deshalogenados aislados.

En 1939 aparece un interesante trabajo de Winans, quien uti-

liza el Níquel-Raney e hidrógeno gaseoso, sobre compuestos aromáticos halogenados, que poseían un grupo nitro, acina, cetónico, nitrilo, oxima, etc. En esas experiencias todos los grupos nitrogenados, mencionados, se reducían a un amino grupo, sin apreciable deshalogenación.

En la misma época, Whitmore y Revukas (1940), efectuaron hidrogenólisis de azo-compuestos que en algunos casos poseían halógenos como sustituyentes, con Níquel-Raney e hidrógeno, a temperatura ambiente y presión normal de hidrógeno.

En medios orgánicos neutros, se producía la hidrogenación con ruptura del doble enlace N=N, pero no se eliminaban los halógenos. En cambio con varios de esos derivados, cuando la hidrogenólisis se efectuaba en medio alcalino (presión 1 a 3 atmósferas), se producía simultáneamente con la deshalogenación la ruptura del doble enlace N=N, obteniéndose el clorhidrato de la amina deshalogenada.

Los primeros autores que emplearon la aleación Raney directamente para hacer hidrogenaciones, fueron Whitman, Wintersteiner y Schwenk (1937), quienes utilizaron dicha aleación en medio alcalino para reducir grupos cetónicos a grupos alcohólicos. El empleo de un medio alcalino para la reducción, era aquí una necesidad, pues es la condición indispensable para la producción de hidrógeno, resultado de la reacción del aluminio de la aleación con el álcali de la solución.

En 1943 publicaron Schwenk, Papa y Ginsberg una extensión

del uso de la aleación Raney en medio alcalino como agente de deshalogenación por hidrogenólisis de compuestos aromáticos halogenados. Es tan cuantitativa la deshalogenación que se produce, que Schwenk la propuso como método analítico para solubilizar el halógeno aromático, el cual pasa a solución.

En el caso del ácido meta-bromo-benzoico el rendimiento llegó a ser del 100%. Esta fácil deshalogenación fué confirmada por nosotros.

En 1944 Schwenk, Papa, Whitman y Ginsberg dieron a conocer otro trabajo sobre la deshalogenación por hidrogenólisis en medio alcalino con aleación Raney, pero informando allí los rendimientos en base al compuesto deshalogenado, que aíslan.

Ultimamente Kaemmerer, Horner y Beck (1958) han revisado los trabajos anteriores de deshalogenación por hidrogenólisis por el empleo del níquel catalítico, y realizaron experiencias con una serie muy variada de sustancias.

Dichos autores recomiendan trabajar en medio alcohólico, a temperatura ambiente y presión normal de hidrógeno, realizándose la experiencia en presencia de una cantidad equivalente de base. Además llaman la atención sobre el hecho que en compuestos dihalogenados, la eliminación de los átomos de halógeno depende de la cantidad de base presente (con un mol de base, se separa un sólo átomo de halógeno).

Aplican, estos autores, el método a una variedad grande de compuestos aromáticos, entre ellos: bencenos, naftalenos, fenantrenos y piridinas; a fenoles, naftoles y anisoles; a ani-

linas y anilinas sustituidas en el nitrógeno, y a ácidos benzoicos clorados. Obtuvieron en todos los casos la hidrogenólisis de los átomos de halógeno sin modificación de los otros grupos sustituyentes, y con rendimientos de aislación de la sustancia deshalogenada, bastante altos.

Entre las sustancias de carácter ácido que ellos emplearon, figuran las que pueden verse en la tabla Nº 1, donde a la derecha se indican los rendimientos del ácido deshalogenado, obtenido después de ser sometido a la hidrogenólisis:

Tabla Nº 1

	%
orto-cloro-benzoico	91
meta-cloro-benzoico	64
para-cloro-benzoico	82

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos en los cuales es utilizado el Níquel-Raney como catalizador de hidrogenólisis.

Lutz, Ashburn y Rowlett (1946), deshalogenaron selectivamente con Níquel-Raney en medio alcalino e hidrógeno gaseoso, una dicloro quinolina a una monocloro-quinolina, sin que en dicha reacción ocurriera reducción de dobles enlaces o hidrogenólisis del grupo hidroxilo también presente en la misma molécula.

## Experiencias personales

En este trabajo se han hecho estudios sobre las deshalogenaciones por hidrogenólisis de ácidos benzoicos, ftálicos y ácidos benzoicos sustituidos por restos oxigenados, empleando directamente la aleación Raney en medio alcalino.

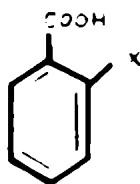
Se constató que en todos los casos, las deshalogenaciones se efectuaban con rendimientos de aislamiento del 80%, a pesar de la presencia, en la molécula, de un grupo desactivante como es el carboxilo.

En nuestras experiencias hemos empleado, en todos los casos, una cantidad de aleación Raney que representa tres veces la necesaria para hacer la hidrogenólisis. El volumen usado de solución de hidróxido de sodio acuoso al 25%, correspondía al necesario para disolver el ácido halógeno-benzoico, neutralizar el ácido halogenado formado y liberar el níquel de la aleación. Se utilizó una concentración de álcali del 25%, salvo en los casos en que precipitaba la sal de sodio del ácido orgánico, en los cuales se empleó una mayor dilución.

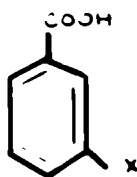
Se trabajó siempre en medio acuoso, que en nuestro caso no fué un inconveniente, por tratarse de sustancias con grupos carboxilo, que se disolvían fácilmente en ese medio.

En primer lugar se efectuó la hidrogenólisis de los tres ácidos halógeno-benzoicos isómeros, donde el halógeno era

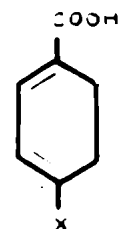
cloro, bromo o iodo.



X: Cl (84.7)  
X: Br (83)  
X: I (82)



X: Cl (85)  
X: Br (80)  
X: I (84)



X: Cl (87.7)  
X: Br (77)  
X: I (80)

En todos los casos hemos obtenido rendimientos bastante altos, que se indican debajo de las fórmulas entre paréntesis. Varían entre el 77% (caso excepcional mínimo para el ácido para-bromo-benzoico) y 87,7% (ácido para-cloro-benzoico).

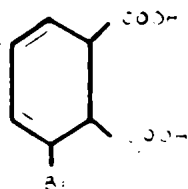
Como puede verse, la mayor parte de los mismos, son rendimientos superiores al 80%. Estos se comparan favorablemente con los obtenidos por Kaemmerer, Horner y Beck (1958) y que están indicados en la tabla Nº 1. Puede observarse que en nuestro caso, el rendimiento del meta-cloro-benzoico es aún superior al indicado por esos autores.

Debemos señalar que el ácido para-cloro-benzoico dió el menor rendimiento preparativo en la hidrogenólisis. Esto parece deberse, por lo menos en parte, a que en la etapa inicial se

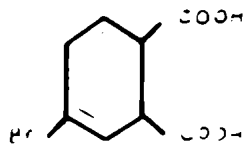


obtuvo un producto más impuro que necesitó una mayor elaboración para llegar a un ácido benzoico puro. La repetición de esta experiencia dió siempre un resultado similar y es de difícil interpretación.

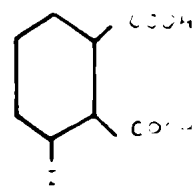
Otro grupo, más reducido, de ácidos halogenados que fueron sometidos a la hidrogenólisis, es el de los derivados del ácido ftálico: 3-bromo, 4-bromo y 3-iodo-ftálico.



(80%)



(94%)



(80%)

No hubo inconvenientes el obtener el ácido 4-bromo-ftálico, por variantes de los métodos dados en la literatura,

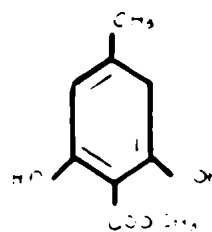
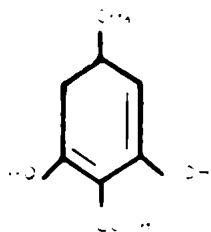
La preparación de los ácidos ftálicos sustituidos en la posición 3, se realizó por diazotación y aplicación de la reacción de Sandmeyer al ácido 3-amino-ftálico. Este se prepara por reducción del ácido 3-nitro-ftálico, y si bien no hubo dificultades en la obtención del nitro-ácido, las encontramos en la reducción del nitro grupo al amino grupo. Este ácido ha sido descrito en la literatura como muy inestable, al parecer

por la formación de productos de polimerización. Estos productos, si bien son cristalinos, no eran lógicamente diazotables. No sorprende por eso que el número de métodos para reducir el ácido 3-nitro-ftálico al ácido 3-amino-ftálico, sea numeroso, y algunos de los mismos se detallan en la parte experimental porque fueron ensayados por nosotros. De los varios métodos, no obtuvimos resultados favorables con ninguno de los catalíticos que emplean Níquel-Raney (Gisvold, 1942; Eliel, Rivard y Haefele, 1955). Tampoco dió resultado la reducción con ácido acético y cinc en polvo (Kenner y Mathews, 1914). Fué solamente empleando solución de cloruro estannoso en ácido clorhídrico (Lawrance, 1920), cuando tuvimos éxito en obtener el ácido 3-amino-ftálico, cuyas constantes físicas coincidían con las de la literatura y que era diazotable y transformable en el ácido 3-bromo y 3-iodo-ftálico. Aparentemente el aislamiento del ácido 3-amino-ftálico como clorhidrato, que se realiza por el empleo del medio clorhídrico de concentración elevada, impide una fácil polimerización.

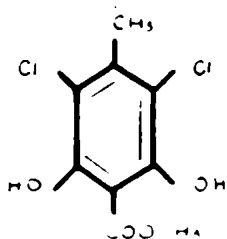
La hidrogenólisis de los ácidos ftálicos, antes mencionados, no presentó mayores dificultades, y a pesar que se trabajó con cantidades pequeñas, se obtuvieron rendimientos superiores al 80%, comparables con los de los ácidos benzoicos.

En la tercer etapa de este trabajo, se efectuaron experiencias de deshalogenación por hidrogenólisis empleando la aleación

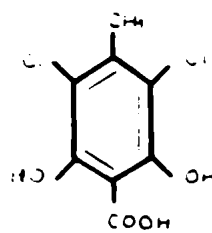
ción Raney con ácidos aromáticos sustituidos con grupos hidroxilos, metoxilos y metilos. Los mismos se refieren a la serie de los ácidos derivados de la orcina y son el ácido orto y el para-orselínico.



II



III



IV

El ácido para-orselínico (I), que se empleó en las experiencias fué obtenido con ligeras variantes por el método de Asahina e Ihara (1929), y no presentó dificultades en su preparación.

Para obtener el ácido dicloro-para-orselínico (IV), fué necesario hacerlo a través de su ester metílico, pues tratándose de un ácido con dos grupos hidroxilos vecinos, su carboxilo es relativamente lábil y según la literatura y de nuestra experiencia, vimos que hay muchas dificultades en halogenar el ácido libre.

De los métodos empleados para preparar el éster del ácido para-orselínico (II), el tratamiento con diazometano, según Herzig y Wenzel (1903), fué el que dió mejores resultados.

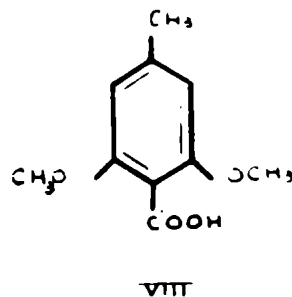
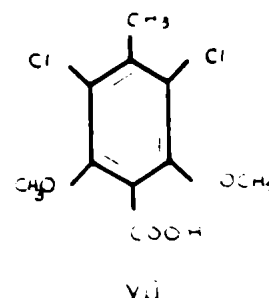
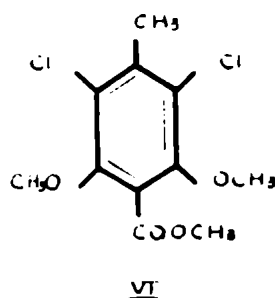
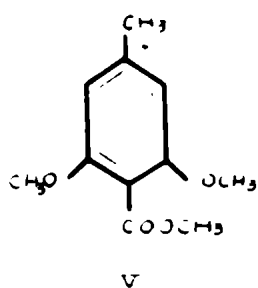
La cloración de este éster para obtener el dicloro-para-orselinato de metilo (III), fué ya realizada por Keane, Murphy y Nolan (1943), con cloro en tetracloruro de carbono. Nosotros hemos preferido usar el método del cloruro de sulfurilo (Fujikawa, Hitosa, Inone; 1954), cuyas propiedades halogenantes son bien conocidas y el éster se obtuvo con buen rendimiento y de acuerdo con las constantes de la literatura.

A pesar del número de años que se conocía el éster y de la relación que tenía con productos naturales, el ácido dicloro-para-orselínico (IV) no estaba preparado, y nos fué fácil llevarlo a cabo mediante una hidrólisis alcalina en etanol, lo cual permitió aislar el ácido. Simultáneamente con este trabajo, Harrall y Mc Morris (1959) prepararon este ácido en forma similar.

La deshalogenación por hidrogenólisis con Níquel-Raney del ácido dicloro-para-orselínico (IV) se producía con relativa facilidad, aunque la cromatografía en papel revela pequeñas cantidades del ácido clorado que no se deshalogenó, pero son mínimas, porque los rendimientos de aislación del ácido para-orselínico (I) son del 98%.

Del éster metílico del ácido para-orselínico (II), obtuvimos el éter dimetílico (V) por tratamiento en medio alcalino con

sulfato de dimetilo siguiendo el método de Wagenhofer (1925). Por hidrólisis de este ester se obtuvo el ácido dimetil-para-orselínico (VIII).

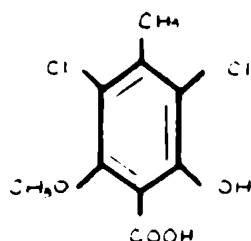


El ester metílico del ácido dimetil-para-orselínico (V), se cloró fácilmente por el método del cloruro de sulfúrico, obteniéndose el ester metílico del dicloro-dimetil-para-orselínico (VI), el cual por hidrólisis permitió aislar el ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII), ya preparado por Calam y Oxford (1939).

Curiosamente este ácido, tratado con Níquel-Raney en medio alcalino, aún en condiciones, más intensas que las anteriores, no pudo ser deshalogenado, recuperándose en todos los casos la materia prima. Aparentemente al sustituir los hidroxilos por metoxilos, se produce una desactivación del núcleo ben-

cénico que hace más lenta su hidrogenólisis en estas condiciones. Es evidente que también pueden entrar en juego factores estéricos.

Partiendo del éster metílico del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VI) se obtuvo el ácido dicloro-monometil-para-orselínico (IX), por el método descrito por Calam y Oxford (1939).



LX

Este ácido dicloro-monometil-para-orselínico (IX), tampoco pudo ser deshalogenado en forma total por el empleo de la aleación Raney, pero la recuperación del producto original era mucho menor que en el caso anterior, indicando que hubo algo de hidrogenólisis. Evidentemente, este ácido posee una activación media entre el ácido dicloro-para-orselínico (IV) y el dicloro-dimetil-para-orselínico (VII).

Merece un comentario la esterificación del ácido para-orselínico (I) y del dimetil-para-orselínico (VIII) y de sus respectivos derivados diclorados (IV) y (VII).

Los mejores resultados, para el ácido para-orselínico (I), se obtuvieron empleando diazometano tal como lo describieran Herzig y Wenzel (1903). Hemos encontrado dicho método superior al de Saraiya y Shah (1950), quienes emplearon sulfato de dimetilo en medio alcalino. El método, de estos mismos autores, con ioduro de metilo dió rendimientos muy bajos, y no pueden tenerse en cuenta.

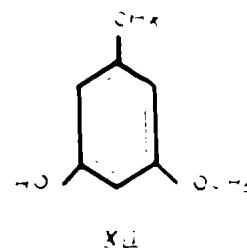
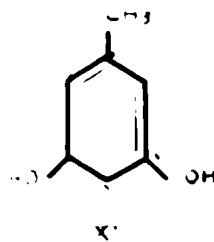
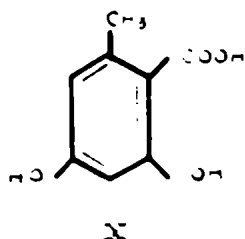
- La técnica de Herzig y Wenzel (1903) también dió el mejor resultado con el ácido dimetil-para-orselínico (VIII). En este caso el método del sulfato de dimetilo no dió resultado positivo.

Los mismos resultados pueden extenderse a los ácidos diclorados derivados de los ácidos orselínicos mencionados anteriormente. Para el ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII) el método del sulfato de dimetilo dió resultado negativo y para el ácido dicloro-para-orselínico (IV) si bien el método del sulfato de dimetilo dió resultado, el del diazometano se caracteriza por dar un mejor rendimiento y además productos de mayor pureza.

En la serie del ácido orto-orselínico (X) se trabajó con el ácido dicloro-evernínico (XIX) y con el ácido dicloro-iso-evernínico (XX).

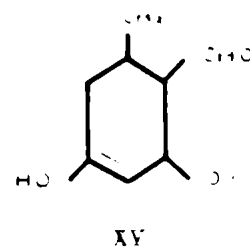
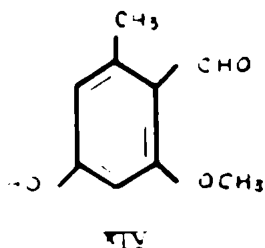
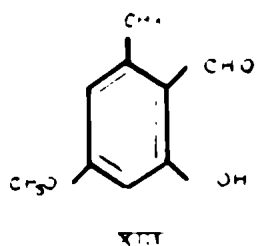
La preparación del ácido evernínico (XVI) requiere en todos los casos partir del everninaldehido (XIII), pues la introduc-

ción del grupo carbonilo en la orcina (XI) o en su metil eter (XII), dá la posición correcta del mismo.



Es conocido, como hemos mencionado en páginas anteriores, que si se quiere introducir el grupo carboxilo directamente, dicho grupo entra en posición para con respecto al metilo, y no en orto.

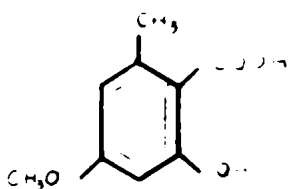
Fueron dos los métodos de preparación del everninaldehido (XIII). Uno de los indicados en la literatura, que se ensayó luego se abandonó por los inconvenientes que se indicarán, consiste en metilar la orcina (XI) con sulfato de dimetilo para obtener el mono-metil eter de la orcina (XII) y luego introducir el grupo carbonilo mediante una reacción de Gattermann. Esta última reacción fué descrita por St. Pfau (1928), y produce simultáneamente los dos aldehidos isómeros, según que el carbonilo entre en posición orto al fenol (XIII) o al metoxilo (XIV).



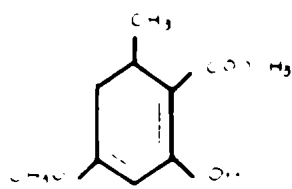


Esto obliga a la separación de ambos aldehidos, lo cual se realizó, basándose en la mayor volatilidad en corriente de vapor de agua que poseía el everninaldehido (XIII) (unión hidrógeno). En nuestra experiencia, el everninaldehido así obtenido requiere una mayor purificación para poder ser empleado en las etapas posteriores de la síntesis. En vista de estos resultados, se prefirió preparar primero el orcilaldehido (XV) mediante una reacción de Gattermann sobre la orcina (XI) y metilar luego parcialmente con ioduro de metilo.

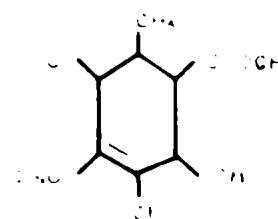
La preparación del orcilaldehido (XV) se realizó sin dificultades según la simplificación de la síntesis de Gattermann hecha por Adams y Levine (1923). El orcilaldehido (XV), convenientemente purificado, se trató con ioduro de metilo en presencia de carbonato de potasio, según el método de Robertson y Stephenson (1932) y el everninaldehido (XIII), recristalizado una sola vez, fué acetilado, oxidado y desacetilado según el trabajo de estos mismos autores.



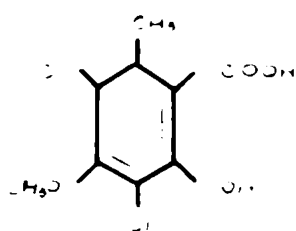
XVI



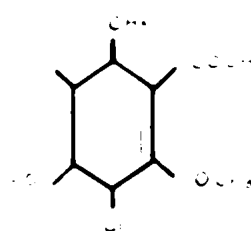
XVII



XVIII



XIX



XX

Obtenido el ácido evernínico (XVI), que ha sido descrito por numerosos autores, pues interesó porque es parte integrante de la molécula de varios productos naturales, fué igual que en el caso del ácido para-orselínico (I), transformado en su éster y éste luego clorado. No encontramos datos sobre la esterificación del ácido evernínico (XVI) con diazometano; sino sólo la descripción del tratamiento de dicho ácido con sulfato de dimetilo en medio alcalino, hecho por St. Pfau (1924), y la obtención del éster metílico del ácido evernínico (XVII) a partir de ácido orselínico (X) con exceso de diazometano, como lo han descrito Herzig y Wenzel (1903) y Spaeth y Jeschki (1924).

La esterificación que realizamos, se efectuó con cantidades equimoleculares de ácido evernínico (XVI) y de diazometano.

Dicho éster (XVII) fué clorado por el método del cloruro de sulfurilo, en lugar del método de Nolan y Murphy (1940) con cloro en tetracloruro de carbono. Empleando el cloruro de sulfurilo se forma también el producto intermedio cetocloruro, que mencionan Nolan y Murphy (1940). Efectivamente, obtuvimos un compuesto de fácil purificación, cuyo punto de fusión era igual al de estos autores.

El éster metílico del ácido dicloro-evernínico (XVIII) coincide en sus constantes físicas con las de otros autores, que lo obtuvieron de productos naturales como Algar, Nolan, McCann, Manahan y Nolan (1948) y Dean, Roberts y Robertson (1954)

y Nolan y Murphy (1940) quienes lo sintetizaron.

Sin embargo ninguno de estos autores realizó la saponificación del éster (XVIII) para tener el ácido libre (XIX). Esto lo realizamos en etanol con solución de hidróxido de potasio, aislándose el ácido dicloro-evernínico (XIX) con buen rendimiento. Para verificar la identidad del mismo, fué sometido a una esterificación con diazometano, obteniéndose nuevamente el éster metílico original (XVIII), que coincidía en Rf, en punto de fusión y en punto de fusión mezcla con el producto obtenido por cloración del éster metílico del ácido evernínico (XVII).

La deshalogenación con aleación Raney en medio alcalino se efectuó sin dificultades, con un rendimiento del 98%.

Es interesante señalar que aunque el número de sustituyentes sobre el núcleo bencénico del ácido dicloro-evernínico (XIX) sea el mismo, y son además del mismo tipo de los que se encuentran sobre el ácido dicloro-monometil-para-orselínico (IX), no fué posible realizar la deshalogenación completa de este último ácido empleando el método de la aleación Raney en medio alcalino; lo cual indica que pequeñas influencias, que sólo pueden ser de naturaleza estérica, modifican considerablemente los resultados de la reacción.

El ácido dicloro-iso-evernínico (XX) empleado por nosotros, fué obtenido de un producto natural del tipo de los antibióticos, producido por un *Streptomyces* y denominado curamicina, (Galmarini y Deulofeu, 1960). Por tratamiento con aleación Ra-

ney en medio alcalino, no dió el ácido deshalogenado correspondiente, sino que se recuperó la materia prima con buen rendimiento. Se realizó entonces una deshalogenación por hidrogenólisis catalítica con Níquel-Raney e hidrógeno gaseoso, en cuyo caso se consiguió la hidrogenólisis con eliminación total del halógeno.

## Parte experimental

### I) Acidos benzeicos halogenados:

#### a) Preparación:

1) Acido orto-iodo-benzeico: Se preparó de acuerdo con la técnica de Wachter (1893), por diazotación del ácido antra-nílico y posterior tratamiento de la sal de diazonio con solución de yoduro de potasio. El ácido orto-iodo-benzeico se recristalizó de agua y un poco de carbón y luego de etanol 50%. Como el producto obtenido estaba coloreado, se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una columna de alúmina Merck (3 g de ácido para 10 g de alúmina). La solución fue llevada a sequedad y el residuo recristalizado de etanol 50%, obteniéndose cristales incolores de P.f.: 160g-161g. Wachter (1893) da un P.f.: 162g.

2) Acido para-iodo-benzeico: Se preparó por una reacción de Sandmeyer de acuerdo con la técnica de Meyer (1901). El producto crudo se recristalizó de metanol diluido (1:4), y como no presentaba buen punto de fusión, se filtró a través de una columna de alúmina. Recristalizado de metanol diluido (1:4) dió cristales incolores de P.f.: 265g-267g. Meyer (1901) dió un P.f.: 265g, y Beran (1885) un P.f.: 265g-266g.

3) Acide meta-iodo-benzeico: Fué preparade según el método de Varma y Panicker (1930), por ioduración directa del ácido benzeico. El ácido meta-iodo-benzeico obtenido se recristalizó de ácido acético diluído (1:4) y un poco de carbón. Se obtuvieron cristales incolores de P.f.: 170g-174g. Se recristalizó de etanol diluído (1:4), obteniéndose cristales de P.f.: 182g-184g. Varma y Panicker (1930) dan un P.f.: 186g.

4) Acide orto-cloro-benzeico: Se utilizó un producto comercial de P.f.: 137g-139g. Se recristalizó de agua, dando un P.f.: 138g-140g.

5) Acide para-cloro-benzeico: Se empleó un producto comercial de P.f.: 238g.

6) Acide meta-cloro-benzeico: Se utilizó un producto comercial de P.f.: 154g-156g.

7) Acide orto-bromo-benzeico: Se obtuvo según la técnica de Graebe (1893), a partir del ácido antranílico. El ácido orto-bromo-benzeico se recristalizó de agua y un poco de carbón, obteniéndose cristales incolores de P.f.: 146g-148g. Graebe (1893) no dió punto de fusión del producto que sintetizó. La literatura dá un P.f.: 147g-150g.

8) Acido para-bromo-benzoico: Se empleó un producto comercial de P.f.: 247g-251g, que se recristalizó de metanol diluido y un poco de carbón, dando un P.f.: 250g-252g.

9) Acido meta-bromo-benzoico: Se usó un producto comercial de P.f.: 154g-155g.

b) Deshalogenaciones por hidrogenólisis con Níquel-Raney:

1) Acido orto-iodo-benzoico: 1,24 g (0,005 moles) de ácido orto-iodo-benzoico se disolvieron en 4,1 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Como precipitó la sal de sodio del ácido orgánico, se agregó 5 ml de agua. A esta solución se agregó lentamente y con buena agitación 0,843 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Finalizada la adición, se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, con agitación ocasional. Luego la suspensión fué calentada a baño-maría durante 15 minutos para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró el níquel y se lavó con 15 ml de agua, el filtrado se volcó sobre 34 ml de una solución de ácido clorhídrico diluido (1:1). Se separó un precipitado voluminoso, que se disolvió en la misma solución por calentamiento a ebullición de la misma. Se dejó enfriar lentamente y después de 24 horas de colocado en la heladera se filtró y lavó con

10 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,5 g de ácido benzoico cristalino de P.f.: 120<sup>o</sup>-122<sup>o</sup>. Rendimiento: 82%. Una muestra de este ácido, mezclada con ácido benzoico puro, no produce depresión en su punto de fusión.

2) Acido para-iodo-benzoico: 1,24 g (0,005 moles) de ácido para-iodo-benzoico se disolvieron en 4,1 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Precipitó la sal de sodio del ácido orgánico, que se solubilizó por adición de 5 ml de agua. Se agregaron, con buena agitación y lentamente, 0,843 g de Níquel-Raney ( cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Luego de media hora de dejarlo a temperatura ambiente, con ocasional agitación, se calentó a baño maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Después se filtró el níquel reducido y se lavó con 10 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente sobre 27 ml de ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado que se separó, fué disuelto en la misma solución clorhídrica por calentamiento a ebullición de la misma. Por enfriamiento lento se separaron placas grandes de ácido benzoico, que luego de 12 horas de colocados en la heladera fueron filtrados. El precipitado fué lavado con 15 ml de agua fría, y una vez seco dió un P.f.: 120<sup>o</sup>-121<sup>o</sup>, ablandando un poco por los 118<sup>o</sup>. Se obtuvieron 0,48 g (80%) de ácido benzoico que mezclado con ácido benzoico original no produce depresión en el punto de fusión.



3) Acido meta-iodo-benzoico: 0,615 g (0,0025 moles) de ácido meta-iodo-benzoico se disolvieron en 2,5 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Para solubilizar la sal de sodio del ácido orgánico, que había precipitado, se agregaron 5 ml de agua. Luego se adicionaron, con buena agitación, 0,41 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Se dejó la suspensión durante media hora a temperatura ambiente y luego se calentó a baño-maria para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró el níquel reducido y se lavó con 10 ml de agua. El filtrado se volcó sobre 35 ml de una solución de ácido clorhídrico diluído (1:6). Se separó inmediatamente un precipitado voluminoso que se disolvió en la misma solución por calentamiento hasta ebullición. Luego se dejó enfriar lentamente y se dejó 12 horas en la heladera antes de filtrarlo. El ácido benzoico fué lavado con 15 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,27 g (84%) de ácido benzoico de P.f.: 119g-121g. Una muestra del mismo, mezclada con ácido benzoico puro, no produce depresión en el punto de fusión.

4) Acido orto-cloro-benzoico: 15 g (0,096 moles) de ácido orto-cloro-benzoico se disolvieron en 92 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Luego se agregaron lentamente, en el transcurso de 80 minutos, con buena agitación, 7,8 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesari-

ria de hidrógeno). Finalizada la adición de la aleación se agregaron 25 ml de agua pues la masa de reacción se había vuelto muy espesa. Se calentó la suspensión a baño-maría durante 15 minutos para eliminar el exceso de hidrógeno. El níquel reducido se filtró y lavó con 25 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente en 300 ml de ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado que se formó inmediatamente, se disolvió en la solución por calentamiento hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente y luego se colocó 12 horas en la heladera. Se filtró el ácido benzoico y se lavó con 150 ml de agua fría. Se obtuvieron 10,175 g (84,5%) de ácido benzoico de P.f.: 119<sup>o</sup>-121<sup>o</sup>. La mezcla de este ácido con ácido benzoico original no produce depresión en el punto de fusión.

5) Acido para-cloro-benzoico: Se disolvieron 7,81 g (0,05 moles) de ácido para-cloro-benzoico en 48 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Se agregaron, lentamente y con buena agitación, 4,05 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). La adición de la aleación duró 50 minutos, la temperatura de la mezcla de reacción subió hasta los 70<sup>o</sup>. Se agregaron luego 10 ml de agua, pues el medio de reacción se había vuelto muy espeso. Se calentó a baño-maría durante 15 minutos para eliminar el exceso de hidrógeno. El níquel reducido se filtró y lavó con 20 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente y con agitación sobre 200 ml de ácido clorhídrico diluído (1:1). Se separó

un precipitado que se disolvió por calentamiento de la misma solución hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente y luego de 12 horas de colocado en la heladera, se filtró. El precipitado, cristalino, se lavó con 50 ml de agua fría. Se obtuvieron 5,3 g (87,7%) de ácido benzoico de P.f.: 119g-122g. Una muestra de este ácido mezclada con ácido benzoico puro no produce depresión en el punto de fusión.

6) Acido meta-cloro-benzoico: 7,81 g (0,05 moles) de ácido meta-cloro-benzoico se disolvieron en 50 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Como precipitaba la sal de sodio del ácido orgánico, se agregaron 10 ml de agua. Luego se agregaron bajo fuerte agitación durante 45 minutos, 4,05 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Después se calentó 15 minutos en un baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró el níquel reducido y se lo lavó con 20 ml de agua. El filtrado se volcó sobre 215 ml de ácido clorhídrico diluído (1:1). Se formó un precipitado que se disolvió en la misma solución por calentamiento de la misma hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente y luego se colocó 12 horas en la heladera. Se obtuvieron 5,195 g (85%) de ácido benzoico de P.f.: 121g-122g. Una muestra del mismo al ser mezclada con ácido benzoico puro, no produce depresión en el punto de fusión.

7) Acido orto-bromo-benzoico: 2 g (0,01 mol) de ácido orto-bromo-benzoico se disolvieron en 18,2 ml de solución de hidróxido de sodio al 12,5%. Luego se agregó lentamente y con buena agitación, 1,7 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Finalizada la adición de la aleación, se calentó a baño-maría durante 15 minutos para eliminar el exceso de hidrógeno. El níquel reducido fué filtrado y lavado con 10 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente sobre 56 ml de una solución de ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado que se formó, se disolvió en la misma solución clorhídrica por calentamiento de la misma hasta ebullición. Por enfriamiento lento se separaron placas grandes de ácido benzoico, que se filtraron después de 12 horas de estar colocadas en la heladera. Se lavó con 30 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,98 g (83%) de ácido benzoico de P.f.: 120g-121g. Una mezcla realizada entre este ácido y ácido benzoico puro, no produce depresión en el punto de fusión.

8) Acido para-bromo-benzoico: 1 g (0,005 moles) de ácido para-bromo-benzoico se disolvió en 10 ml de solución de hidróxido de sodio al 12,5%. Se agregaron luego, lentamente y con buena agitación, 0,85 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno); finalizada la adición se calentó la suspensión durante 15 minutos a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró y el ní-

quel reducido se lavó con 10 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente sobre 27 ml de una solución de ácido clorhídrico diluído (1:1). Se separó un precipitado gelatinoso, que al calentar la solución hasta ebullición no se disolvió. Se dejó digerir la suspensión durante 3 horas a 50º y luego se calentó hasta ebullición. Se filtró en caliente a través de una capa de filter-cell y luego se dejó enfriar la solución límpida lentamente. Después de colocado 12 horas en la heladera fué filtrado. Se lavó el precipitado con 10 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,470 g (77%) de ácido benzoico de P.f.: 120º-121º. Una muestra del mismo, mezclada con ácido benzoico puro, no produce depresión en el punto de fusión.

9) Acido meta-bromo-benzoico: 1 g (0,005 moles) de ácido meta-bromo-benzoico se disolvieron en 9,1 ml de solución de hidróxido de sodio al 12,5%. Luego se agregó, con buena agitación y lentamente, 0,85 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). La suspensión fué luego calentada durante 15 minutos para eliminar el exceso de hidrógeno. El níquel reducido se filtró y lavó con 10 ml de agua. El filtrado se volcó lentamente sobre 26 ml de ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado formado se disolvió en la misma solución, calentando ésta hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente y después de 12 horas de colocado en la heladera, se filtró y lavó con 10 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,486 g (80%) de ácido benzoico de P.f.: 121º-122º. U-

na muestra del mismo mezclada con ácido benzoico puro no produce depresión en el punto de fusión.

## II) Ácidos ftálicos halogenados:

### a) Preparación:

#### 1) Ácido 4-bromo-ftálico:

1) 1,6 di-bromo- $\beta$ -naftol: Fué preparado a partir del  $\beta$ -naftol por bromuración directa, según el método descrito por Armstrong y Rossiter (1891).

12,5 g de  $\beta$ -naftol (0,08 moles) fueron disueltos en 75 ml de ácido acético glacial. Se agregaron lentamente, bajo agitación, 9,5 ml (0,36 moles) de bromo disuelto en 17,5 ml de ácido acético glacial. Se obtuvo una solución marrón que se calentó a baño-maría durante 20 minutos para eliminar el ácido bromhídrico formado, cuidando que no llegara a ebullición. Se enfrió y volcó, agitando, sobre 500 ml de agua helada. Apareció inmediatamente un precipitado que se filtró y secó. El producto crudo fundía a los 83 $^{\circ}$ -85 $^{\circ}$ , ablandando desde los 80 $^{\circ}$ . Armstrong y Rossiter (1891) dan como P.f.: 84 $^{\circ}$  para el compuesto que cristaliza con una molécula de ácido acético y 106 $^{\circ}$  para el 1,6 di-bromo- $\beta$ -naftol. Se recrystalizó de éter de petróleo (fracción 60 $^{\circ}$ -70 $^{\circ}$ ) y un poco de carbón, obteniéndose 15 g (60%) de agujas incoloras de P.f.: 103 $^{\circ}$ -105 $^{\circ}$ .

ii) Acido 4-bromo-ftálico: Se obtuvo por oxidación del 1,6 di-bromo- $\beta$ -naftol mediante la técnica de Guareschi (1883), para oxidar el 1-nitro-5-bromo-naftaleno a 3-bromo-ftálico.

15 g de 1,6 di-bromo- $\beta$ -naftol se calentaron a reflujo durante 4 horas suspendidos en un litro de agua y agregando 30 g de permananato de potasio (hasta débil coloración violeta que persistió). Terminado el calentamiento, se enfrió y se adicionaron unos mililitros de etanol para decolorar la solución. Luego se filtró el bióxido de manganeso a través de una capa de filter-cell, quedando una solución incolora y de reacción alcalina. Se evaporó hasta la mitad de su volumen inicial y el líquido concentrado se enfrió y acidificó con ácido sulfúrico hasta pH 1. Se observó que si la acidez no era llevada a ese pH, la posterior extracción con éter era deficiente. Se hicieron tres extracciones con 40 ml de éter cada una, se lavaron los extractos etéreos con agua y luego se secaron sobre sulfato de sodioanhidro. Por evaporación del éter quedó un residuo que recristalizado de cloroformo dió 2,5 g (20%) de ácido 4-bromo-ftálico de P.f.: 165 $\mu$ -167 $\mu$ .

Baker (1928), quien lo obtuvo por la serie de reacciones habituales a partir del di-etil ester del ácido 4-nitro-ftálico, dá un P.f.: 173 $\mu$ -175 $\mu$  (en capilar cerrado).

## 2) Acido 3-bromo-ftálico:

1) Acido 3-nitro-ftálico: Se realizó su preparación según la técnica de Littman (1925).

En un balón de un litro se colocaron 63 g de anhídrido ftálico bien pulverizado, de P.f.: 128g-132g, y 60 ml de ácido nítrico de densidad 1,4. Se hizo gotear lentamente, bajo agitación mecánica, 60 ml de ácido sulfúrico de densidad 1,84. Una vez adicionado el ácido sulfúrico se calentó a baño-maría durante 3 horas, continuando la agitación mecánica. Finalizado el calentamiento, se enfrió y el contenido del balón se volcó, agitando, sobre 160 ml de agua helada. Se separó un precipitado voluminoso, que se filtró y lavó con agua fría varias veces por decantación. Se secó y recristalizó de agua, obteniéndose 32 g (60%) de ácido 3-nitro-ftálico de punto de descomposición: 206g. Littman dá como temperatura de descomposición: 206g.

ii) Acido 3-amino-ftálico: Se han probado varios métodos de reducción del ácido 3-nitro-ftálico, pudiéndose confirmar la inestabilidad del ácido 3-amino-ftálico, que según Twiss y Heinzelmann (1950) se polimeriza con gran facilidad. Esto parece ser la explicación porque el pasaje del ácido 3-nitro-ftálico al 3-amino-ftálico, que fuera descrito por varios autores como Givold (1942); Eliel, Rivard y Haefele (1955); Kenner y Mathews (1941) y Lawrence (1920), nos dió como resultado productos a veces cristalinos con puntos de fusión netos, pero que no eran posibles de someter al proceso de diazotación.

I) Condujo a ese resultado anómalo la hidrogenación del ácido 3-Nitro-ftálico según la técnica de Givold (1942). 10 g de ácido 3-nitro-ftálico disueltos en 100 ml de etanol absoluto se



hidrogenaron durante 12 horas a temperatura ambiente y 38 libras de presión, empleando 3 ml de una suspensión de Níquel de Raney, preparada según el método dado por Vogel (1956). Se obtuvo una solución coloidal que se digirió a 50º durante 3 horas, al cabo de las cuales se filtró, se lavó el níquel con etanol y el filtrado se llevó a sequedad. Se obtuvo un residuo blanco, que no pudo ser recristalizado de acetona o acetato de etilo, solventes indicados por Gisvold, debido a su gran solubilidad en ellos. De acetona diluída se obtuvieron cristales de P.f.: 180º-183º. Gisvold dá un P.f.: 194º-195º.

II) Otra reducción empleando Níquel-Raney se intentó siguiendo el método descrito por Eliel, Rivard y Haefele (1955). 5 g de ácido 3-nitro-ftálico se disolvieron en 52 ml de acetona anhidra y se agregaron 2,6 g de sulfato de magnesio anhidro y 2 ml de suspensión de Níquel-Raney. Se hidrogenó a temperatura ambiente y a 35 libras de presión durante 3 horas. Luego se calentó durante 15 minutos a baño-maría a 50º y después se filtró a través de una capa de filter-cell. La acetona del filtrado se evaporó a temperatura ambiente y con vacío; el residuo, blanco, fué recristalizado de acetato de etilo, obteniéndose 2,3 g (54%) de cristales de P.f.: 182º-184º. Bernthsen y Semper (1886) dan para el ácido 3-amino-ftálico un P.f.: 184º-186º; Eliel, Rivard y Haefele (1955) dan un P.f.: 194º-195º y Gisvold (1942): 194º-195º.

El compuesto obtenido sin embargo, tratado en las condiciones habituales de diazotación no reaccionaba con la solución

de nitrito de sodio.

III) Se ensayó el método de Kenner y Mathews (1914) que tampoco condujo a una sustancia satisfactoria. 10 g de ácido 3-nitro-ftálico se disolvieron en 120 ml de ácido acético al 20% y se agregaron bajo buena agitación, 6 g de cinc en polvo; la temperatura se mantuvo debajo de los 30°. Se observó que la solución primero se volvió lechosa, luego transparente y finalmente se formó un precipitado amarillo. Se dejó, con agitación, a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se filtró y el precipitado se disolvió en ácido sulfúrico al 20% y se filtraron las impurezas insolubles. Se agregó luego un exceso de acetato de sodio (60 g), con lo cual precipitó una masa voluminosa de la sal doble de cinc y acético del ácido 3-amino-ftálico, tal como lo describieron los autores nombrados. Se dejó unas horas en la heladera y luego se filtró. Kenner y Mathews usan directamente esta sal doble para formar la sal de diazonio. Al intentar hacerlo se encontró que su reacción con el ácido nitroso era extremadamente lenta por lo cual se abandonó.

IV) El método que condujo a un resultado favorable fué el indicado por Lawrance (1920).

Se agregaron con buena agitación mecánica 10 g de ácido 3-nitro-ftálico, bien pulverizado, a una solución formada por 50 g de cloruro estannoso, 62,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 12,5 ml de agua. La temperatura de la solución reductora se

mantuvo alrededor de los 22° y la adición del ácido 3-nitro-ftálico duró 3 horas. Se separó un precipitado voluminoso, amarillo, que después de unas horas de colocado en la heladera, se filtró. Se recristalizó de ácido clorhídrico concentrado, y por enfriamiento se separó primero un compuesto que se filtró. El mismo no reaccionaba con el ácido nitroso. De las aguas madres, después de unas horas, se separó una masa voluminosa de P.f.: 194g-196g. Gisvold (1942) dá un P.f.: 194g-195g. Esta sustancia fué filtrada y pudo ser diazotada y transformada en el ácido 3-bromo-ftálico sin dificultad.

iii) Acido 3-bromo-ftálico: Se preparó según una variante del método dado por Stephens (1921).

El clorhidrato del ácido 3-amino-ftálico, obtenido a partir de 10 g de ácido 3-nitro-ftálico según el método de Lawrance (1920), fué disuelto en 80 ml de ácido clorhídrico al 18%. Se diazotó muy lentamente añadiendo la solución acuosa de nitrito de sodio y controlando la reacción con papel de ioduro-almidón. La sal de diazonio se separó como una masa voluminosa, amarillenta, que se filtró y suspendió en 20 ml de ácido clorhídrico al 18%, e inmediatamente se volcó sobre la solución de bromuro cuproso, previamente preparada. Esta se obtuvo calentando a reflujo tres horas una suspensión formada por: 2,4 g de bromuro de sodio, 0,8 g de sulfato de cobre, 0,3 g de virutas de cobre, 0,3 ml de ácido sulfúrico concen-

trado y 15 ml de agua. Hacia el final del calentamiento se agregó una punta de espátula de bisulfito de sodio para completar la reducción del cobre. Al volcar sobre esta suspensión incolora, la suspensión de la sal de diazonio, hubo mucho desprendimiento gaseoso, y una vez finalizado, se calentó a baño-maría para eliminar totalmente los gases. Al dejar enfriar se separó un precipitado que se filtró y secó. Se recristalizó de éter de petróleo (fracción 60g-70g), con un poco de carbón; P.f.: 174g-176g. Recristalizado de agua funde con descomposición a los 176g-178g. Stephens da como P.f.: 177g-178g. Se obtuvieron 0,9 g de ácido 3-bromo-ftálico recristalizado.

### 3) Acido 3-iodo-ftálico:

Se siguió una variante del método de Kenner y Mathews (1914). Se preparó el clorhidrato del ácido 3-amino-ftálico por reducción de 25 g de ácido 3-nitro-ftálico, según la técnica de Lawrence (1920). El mismo fué disuelto en caliente en 50 ml de ácido sulfúrico al 10% en peso. Se enfrió la solución a 0g y se diazotó. Finalizada la diazotación se añadieron 5 ml de una solución acuosa que contenía 5 g de ioduro de potasio. Hubo un fuerte desprendimiento gaseoso y se separó un precipitado marrón oscuro. Se calentó a baño-maría para eliminar totalmente los gases, con lo cual se aclaró mucho la solución. Se agregó una punta de espátula de bisulfito de sodio, obteniéndose una solución incolora y un precipitado amarillo claro. Se enfrió y filtró el precipitado. Recristalizado de agua se obtuvieron

0,3 g de cristales incoloros de P.f.: 194g-195g. Kenner y Mathews dan en capilar cerrado un P.f.: 205g.

b) Deshalogenaciones por hidrogenólisis con Níquel-Raney:

1) Acido 4-bromo-ftálico: Se disolvieron 1,225 g (0,005 moles) de ácido 4-bromo-ftálico en 3,2 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Se agregaron 5 ml de agua y luego, en pequeñas porciones, 0,429 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno), manteniéndolo con agitación continua durante 15 minutos más. Después se calentó un tiempo igual sobre baño-maría para eliminar el hidrógeno en exceso. El níquel reducido se filtró y lavó con 10 ml de agua. El filtrado se volcó sobre 30 ml de solución diluída (5:1) de ácido clorhídrico. Se formó un precipitado que se disolvió en la misma solución por calentamiento de la misma hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente en la heladera durante 12 horas, obteniéndose una cristalización en forma de placas incoloras, que se filtraron, lavaron con 20 ml de agua fría y secaron. Se obtuvieron 0,695 g (84%) de ácido ftálico de P.f.: 199g-200g, en capilar cerrado. Una mezcla de este ácido con ácido ftálico puro, no modifica el punto de fusión.

2) Acido 3-bromo-ftálico: Se disolvieron 0,612 g (0,0025 moles) de ácido 3-bromo-ftálico en 1,6 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. Debido a la insolubilidad de la sal de

ácido orgánico en ese medio, se agregaron 3,5 ml de agua. A esta solución se adicionaron en pequeñas porciones, y con buena agitación, 0,215 g de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). La agitación, a temperatura ambiente, se mantuvo 15 minutos más después de finalizada la adición de la aleación. Luego se calentó a baño-maría durante un tiempo igual para eliminar el hidrógeno en exceso. El níquel reducido se filtró y lavó con 4 ml de agua. El filtrado se volcó sobre 10 ml de ácido clorhídrico diluido (1:1). Se formó un precipitado, que se disolvió en la misma solución por calentamiento hasta ebullición. Se dejó durante 12 horas en la heladera, obteniéndose placas incoloras, que se filtraron y lavaron con 10 ml de agua fría. Se obtuvieron 0,35 g (86%) de ácido ftálico de P.f.: 205<sup>g</sup>-206<sup>g</sup>, en capilar cerrado, y que mezclado con ácido ftálico puro no modifica el punto de fusión de éste.

3) Acido 3-iodo-ftálico: 100 mg (0,00035 moles) de ácido 3-iodo-ftálico fueron disueltos en 0,3 ml de solución de hidróxido de sodio al 25% y luego se agregó, con buena agitación, 20 mg de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Terminada la adición de la aleación se continúa la agitación durante 30 minutos más, luego se calienta a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró a través de una capa de filter-cell y se lavó el níquel reducido con 4 ml de agua fría. El filtrado se enfrió y acidifi-

ficó con ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta pH 2. Se separó un precipitado que fué disuelto en la misma solución por calentamiento hasta ebullición. Se dejó enfriar lentamente y luego se colocó 12 horas en la heladera. Se separaron placas incoloras, que fueron filtradas y lavadas con 6 ml de agua fría. Se obtuvieron 45 mg (80%) de ácido ftálico de P.f.: 204<sup>g</sup>-206<sup>g</sup>, en capilar cerrado. Una muestra de este ácido, mezclada con ácido ftálico puro, no produce depresión en el punto de fusión.

### III) Acido para-orselínico y derivados

#### a) Preparación:

1) Acido para-orselínico (I): Se preparó con ligeras variantes según el método de Asahina e Ihara (1929).

5 g de orcina, cristalizada con un mol de agua (P.f.: 58<sup>g</sup>-60<sup>g</sup>), se pulverizaron finamente y se mezclaron bien con 20 g de bicarbonato de potasio, se colocaron en un tubo abierto y se calentaron durante 5 horas en un baño de aceite mantenido a 130<sup>g</sup>. La mezcla adquirió un color marrón oscuro y una vez fría, se pulverizó bien y se trató con ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta pH 2. El ácido para-orselínico precipitó y se filtró. El precipitado se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio, se filtraron las impurezas insolubles y se reprecipitó el ácido para-orselínico con áci-

do clorhídrico diluído (1:1). El precipitado, filtrado y secado, se recristalizó de etanol 50%, añadiendo carbón. Se obtuvieron prismas grandes, de color paja, y de P.f.: 170g-171g (d). Rendimiento: 4,4 g o sea el 74%.

Recristalizado de benceno se obtuvieron prismas incoloros de P.f.: 171g-172g (d). Asahina e Ihara (1929) dan un P.f.: 171g-172g (d).

El ácido para-orselínico (I) en el sistema cromatográfico N<sup>o</sup> 1 dá, a temperatura ambiente un R<sub>f</sub> de 0,73.

Con solución alcohólica de cloruro férrico dá intenso color azul.

2) Ester metílico del ácido para-orselínico (II): Encontramos que el mejor método para prepararlo consiste en tratarlo con diazometano según el trabajo de Herzig y Wenzel (1903).

La variante usada por nosotros es la siguiente: 100 mg de ácido para-orselínico (I), disueltos en éter, se trataron con 28 ml de solución etérea de diazometano, proveniente de 0,28 g de nitrosometil-urea. La relación era de 3 moles de diazometano por mol de ácido. La solución se decoloró después de estar una noche en la heladera. Se aseguró la destrucción de un posible exceso de diazometano, por adición de ácido acético, y luego se evaporó el éter. El residuo fué lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. Se obtiene un éster crudo que funde entre los 94g-98g, ablandando por los 90g, y que recristalizado de éter de petróleo (fracción 60g-



70g) funde entre 97g-99g. El rendimiento era casi cuantitativo. Herzig y Wenzel (1903) dan un P.f.: 98g-99g.

Una muestra disuelta en etanol dá con solución alcohólica de cloruro férrico un color azul grisáceo.

La cromatografía del éster en el sistema N<sup>o</sup> 2 dió, a temperatura ambiente, una mancha de color anaranjado de Rf: 0,77.

3) Ester metílico del ácido dicloro-para-orselínico (III): La cloración se efectuó empleando cloruro de sulfurilo que fué utilizado por Fujikawa, Hitosa e Inone (1954) para introducir dos átomos de cloro en el ácido orto-orselínico (I).

2,015 g (0,01 moles) del éster metílico del ácido para-orselínico (II) se disolvieron en 40 ml de éter secado sobre sodio, se enfrió a 0g. Sobre esta solución se hizo gotear lentamente, bajo agitación, 2,1 ml (0,028 moles) de cloruro de sulfurilo. Se separó un precipitado cristalino, que una vez secado, fundía entre los 160g-166g. Se recristalizó de etanol, con un poco de carbón, obteniéndose agujas largas, incoloras, de P.f.: 167g-170g. Murphy, Keane y Nolan (1943) dan como P.f.: 167g-169g. El rendimiento del producto recristalizado era 1,8 g (65%).

En solución alcohólica, dá con cloruro férrico alcohólico un color azul intenso.

La cromatografía en el sistema N<sup>o</sup> 1 dió una mancha anaranjada de Rf: 0,92.

4) Acido dicloro-para-orselínico (IV): El éster metílico (III) fué hidrolizado de acuerdo con la técnica empleada por Calam y Oxford (1939) para ésteres de ácidos aromáticos.

1,79 g del éster metílico del ácido dicloro-para-orselínico (III), disuelto en 13 ml de etanol con 26 ml de solución de hidróxido de sodio 0,5 N, se calentaron 3 horas a baño-maría. Transcurrido ese tiempo, se evaporó a vacío el etanol, la solución remanente se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1) hasta pH 2. El precipitado, amorfo, se filtró, se lavó con agua fría y se secó. Recristalizado de etanol diluído con un poco de carbón dió pequeñas agujas incoloras de P.f.: 210<sup>o</sup>-212<sup>o</sup> (d); el punto de fusión fué tomado con calentamiento rápido del capilar. Harrall y Mc Morris (1959) dan un P.f.: 217<sup>o</sup> (d) del ácido recristalizado de ácido acético. Al recristalizar el ácido dicloro-para-orselínico de ácido acético se observó que el punto de descomposición disminuía considerablemente. El ácido es poco soluble en benceno y cloroformo y muy soluble en etanol.

La reacción con cloruro férrico alcohólico dió una intensa coloración azul.

La cromatografía se realizó en el sistema N<sup>o</sup> 1 y se obtuvo una mancha rojiza de R<sub>f</sub>: 0,85.

b) Deshalogenación por hidrogenólisis con aleación Raney:

1) 200 mg (0,00085 moles) de ácido dicloro-para-orselínico

(IV) fueron disueltos en 1,9 ml de solución de hidróxido de sodio al 12% y luego se agregaron, en varias porciones, y con buena agitación, 90 mg de Níquel-Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Se dejó en reposo durante 30 minutos y luego se calentó a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró a través de una capa de filter-cell y el níquel reducido se lavó con 3 ml de agua fría. El filtrado se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1) hasta pH 2. El precipitado fué filtrado y lavado con agua fría. Se obtuvieron 125 mg (89%) de sustancia de P.f.: 166g-168g. Este ácido mezclado con ácido para-orselínico (I) no dió depresión en el punto de fusión.

A pesar de la no depresión del punto de fusión mezcla, la cromatografía en el sistema Nº 1 reveló dos manchas, una correspondiente al ácido orselínico (I) y otra al dicloro-para-orselínico (IV)

2) Una nueva deshalogenación fué realizada empleando 200 mg de ácido dicloro-para-orselínico (IV) y una cantidad de aleación Raney equivalente a seis veces la necesaria de hidrógeno y procediendo en forma idéntica como se ha indicado anteriormente. En este caso, se obtuvieron 137 mg (98%) de ácido para-orselínico (I) de P.f.: 168g-170g (d), y no daba depresión mezclado con una muestra de ácido para-orselínico (I) original.

La cromatografía en el sistema Nº 1 reveló, sin embargo, que hay presente una pequeña cantidad de ácido dicloro-para-orse-

línico, aún elevando la cantidad de aleación Raney.

#### IV) Acido dimetil-para-orselínico y derivados:

##### a) Preparación:

1) Ester metílico del ácido dimetil-para-orselínico (V): se hizo según una variante del método empleado por Wagenhofer (1925).

2,3 g (0,0126 moles) del éster metílico del ácido para-orselínico (II) se disolvieron en el menor volumen de solución de hidróxido de potasio al 40% (10 ml), y luego se hizo gotear lentamente sulfato de dimetilo hasta reacción ácida al tornasol. Se alcalinizó con solución de hidróxido de potasio al 40% y se continuó agregando sulfato de dimetilo y álcali alternadamente. La cantidad total de sulfato de dimetilo empleado fué de 8 ml (0,08 moles). Finalizadas las adiciones y estando la solución alcalina, se calentó durante 10 minutos a baño-maría; luego se enfrió y se filtró.

El éster seco se recristalizó de etanol diluído con un poco de carbón, dando 2,11 g (81%) de prismas cortos, incoloros, de P.f.: 82<sup>o</sup>-84<sup>o</sup>. El punto de fusión dado por Wagenhofer (1925) es 87<sup>o</sup>.

El éster dá una reacción negativa con cloruro férrico alcohólico.

2) Acido dimetil-para-orselínico (VIII): Se realizó la hidrólisis del éster metílico del ácido dimetil-para-orselínico (V), calentando a reflujo durante 3 horas 1,21 g de éster con 5 ml de solución de hidróxido de sodio al 25% y 2,5 ml de etanol. El aceite, inicialmente presente, había desaparecido después de ese lapso de tiempo. Se evaporó a vacío el etanol, luego se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1) hasta pH 2. Se separaron plaquitas incoloras, brillantes, que se filtraron, lavaron y secaron. P.f.: 175g-180g (d). Dió 1 g (91%) de producto crudo, que se recristalizó de etanol 50% y un poco de carbón; P.f.: 178g-182g (d); eran pequeñas agujas incoloras. Robertson y Robinson (1927) dan un P.f.: 180g-182g (d).

Dió una reacción negativa con el cloruro férrico alcohólico.

3) Esterificación del ácido dimetil-para-orselínico: Se disolvieron 0,1 g (0,0005 moles) de ácido dimetil-para-orselínico (VIII) en 5 ml de éter anhidro y se le añadió una solución éterea de diazometano preparada a partir de 0,8 g de nitrosometil-urea (se usó una relación de ácido a diazometano de 1:10); se dejó una noche colocado en la heladera, observándose decoloración de la solución. Se destruyó un posible exceso de diazometano con ácido acético y luego se evaporó el éter. Quedó un residuo cristalino que fué lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y después con agua. El insoluble se filtró y secó. Se obtuvieron 0,09 g de producto crudo de P.f.: 74g-84g.

Se recrystalizó de etanol diluído con adición de un poco de carbón, obteniéndose 0,06 g (56%) de éster (V) de P.f.: 83º-84º. Es idéntico al obtenido por metilación del éster metílico del ácido para-orselínico (II), no dando depresión con éste en su punto de fusión, y teniendo el mismo Rf en cromatografía en papel.

Se hizo otro ensayo, aplicando el método de Saraiya y Shah (1950).

0,2 g (0,001 moles) de ácido dimetil-para-orselínico (VIII) se calentaron a reflujo durante 10 horas en presencia de 0,126 g (0,00125 moles) de bicarbonato de potasio y 0,15 ml de sulfato de dimetilo (0,00125 moles), en 2 ml de acetona secada sobre carbonato de potasio. Transcurrido ese tiempo, el líquido se había oscurecido mucho, se filtró entonces, se lavó el insoluble inorgánico con acetona caliente y se llevó a sequedad el filtrado. Quedó un residuo oleoso, oscuro, que no solidificó. Fue disuelto en etanol, tratado con carbón, y precipitado con agua. Se separó un aceite, que se decantó. El líquido decantado se diluyó con agua y se enfrió bien; precipitó un sólido de P.f.: 178º-180º (d) y que fue identificado con la materia prima por punto de fusión mezcla y cromatografía.

#### 4) Ester metílico del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VI)

Se obtuvo utilizando la técnica de Fujikawa, Hitosa e Inone (1954), quienes la emplearon para clorar el éster metílico del

ácido orto-orselínico (X).

Se disolvieron 0,8 g (0,004 moles) del éster metílico del ácido dimetil-para-orselínico (V) en 18 ml de éter secado sobre sodio, se enfrió a 0º y se hizo gotear lentamente, mientras se agitaba, 0,9 ml (0,012 moles) de cloruro de sulfurilo. En este caso no hubo precipitación del éster clorado, por lo cual la solución etérea fué lavada con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. La capa etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el éter. Quedó un residuo cristalino, que se recristalizó de etanol 50% y un poco de carbón, obteniéndose 0,63 g (60%) de prismas cortos, incoloros, de P.f.: 82º-84º. Calam y Oxford (1939) dan un P.f.: 81º-83º.

El punto de fusión de la mezcla entre éste ester y el no clorado de P.f.: 82º-84º, deprime en 20º.

Dió una reacción negativa con el cloruro férrico alcohólico.

5) Acido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII). Se hidrolizó según la técnica dada por Calam y Oxford (1939).

1 g del éster metílico del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VI) se calentó a reflujo con 6 ml de etanol y 12 ml de solución de hidróxido de sodio 0,5 N durante 90 minutos.

Finalizado el calentamiento, se evaporó al vacío el etanol, se enfrió la solución y se la acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1) hasta pH 2. El precipitado formado, se filtró, se secó y recristalizó de agua con un poco de carbón, obte-

niéndose pequeñas agujas incoloras de P.f.: 116g-118g. Calam y Oxford (1939) dan como P.f.: 118g-119g.

Se recristalizó una muestra de acetona y se aisló un compuesto de P.f.: 234g-236g. Calam y Oxford encontraron que al recristalizar el ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII) de acetato de etilo-éter de petróleo, se obtiene un compuesto de P.f.: 235g-237g y que ellos suponen que es el dímero.

Dió una reacción negativa con cloruro férrico alcohólico.

#### 6) Esterificación del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico.

Se probó primero de aplicar a este compuesto la técnica de Saraiya y Shah (1954).

0,5 g (0,0019 moles) de ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII) se calentaron a reflujo durante 10 horas con 0,27 g (0,0027 moles) de bicarbonato de potasio y 0,3 ml (0,0027 moles) de sulfato de dimetilo en 5 ml de acetona, previamente secada sobre carbonato de potasio. La solución se filtró y el sólido inorgánico se lavó cuidadosamente con acetona caliente.

El filtrado se llevó a sequedad, quedando un residuo oleoso, que no solidificaba. Se recristalizó de éter de petróleo (fracción 60g-70g) y un poco de carbón, obteniéndose agujas largas, incoloras, de P.f.: 117g-118g,

El producto recristalizado es evidentemente el ácido original, por ser completamente soluble en solución saturada de bicarbonato de sodio y no deprimir el punto de fusión cuando se lo mezcla con el ácido dicloro-dimetil-para-orselínico empleado.



Se realizó entonces una esterificación con diazometano: 0,1 g (0,0004 moles) de ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII) fueron disueltos en 1 ml de éter anhidro y tratados con una solución etérea de diazometano obtenida a partir de 0,7 g de nitrosometil-urea (relación de ácido a diazometano: 1:10). Se observó una decoloración instantánea de la solución de diazometano. Se dejó durante 12 horas en la heladera y luego se evaporó el éter. Quedaron prismas grandes, incoloros, de P.f.: 78<sup>o</sup>-82<sup>o</sup>. Eran insolubles en solución saturada de bicarbonato de sodio, dando un rendimiento cuantitativo del éster. Se recristalizó de etanol diluído y un poco de carbón dando prismas que funden 82<sup>o</sup>-83<sup>o</sup> y que no deprimen el punto de fusión al ser mezclados con el éster obtenido por cloración del éster metílico del ácido dimetil-para-orselínico (V).

b) Deshalogenación por hidrogenólisis con aleación Raney.

1) 0,133 g (0,0005 moles) de ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII) se disolvieron en 0,6 ml de solución de hidróxido de sodio al 25% y se agregó lentamente, y con buena agitación, 0,054 g de aleación Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Finalizada la adición de la aleación se dejó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró empleando una capa de filter-cell y el níquel reducido se lavó cuidadosamente con 1 ml de agua. El filtrado se enfrió y

y acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó. Se obtuvo una sustancia que fundía en varios grados por lo cual se recristalizó de etanol diluído y un poco de carbón, obteniéndose 80 mg (80%) de cristales de P.f.: 116<sup>o</sup>-118<sup>o</sup> y que no se deprimen cuando se los mezcla con el ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VII)

2) Se repitió la experiencia con una cantidad de aleación Raney equivalente a seis veces la necesaria de hidrógeno y nuevamente se recuperó 95 mg (95%) de la materia prima.

3) Un tercer ensayo realizado con una cantidad de aleación Raney equivalente a 12 veces la necesaria de hidrógeno dió 90 mg (90%) de la materia prima.

#### V) Acido dicloro-mono-metil-para-orselínico; (IX).

##### a) Preparación:

Se obtuvo por la técnica de Calam y Oxford (1939).

0,6 g del éster metílico del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VI) fueron calentados muy lentamente (en el transcurso de aproximadamente 1 hora) hasta los 125<sup>o</sup>, con una mezcla de 7,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3,6 ml de agua. Terminado el calentamiento se enfrió inmediatamente con hielo y se extrajo con éter. De la capa etérea se extrajo el ácido dicloro-mono-metil-para-orselínico (IX) mediante una solución de

hidróxido de sodio al 25%. La solución alcalina se calentó a baño-maría para eliminar el éter, y después se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta pH 2. El precipitado se filtró y lavó con agua fría. Se obtuvieron 0,27 g (50%) de producto crudo. De las aguas madres de la acidificación se obtuvieron por extracción etérea 10 mg más de ácido.

El ácido dicloro-mono-metil-para-orselínico se recristalizó de etanol diluido y un poco de carbón, permitiendo la aislación de pequeñas agujas incoloras de P.f.: 193<sup>o</sup>-195<sup>o</sup>, que no aumenta por ulteriores recristalizaciones. Calam y Oxford obtienen un ácido que funde 202<sup>o</sup>-203<sup>o</sup>.

Con cloruro férrico alcohólico el ácido dió una coloración gris azulada.

#### b) Deshalogenación por hidrogenólisis con aleación Raney

100 mg (0,0004 moles) de ácido dicloro-mono-metil-para-orselínico (IX) fueron disueltos en 2,5 ml de solución de hidróxido de sodio al 7% (se tuvo que usar una solución de hidróxido de sodio más diluida pues de lo contrario precipitaba la sal de sodio del ácido orgánico) y se agregaron lentamente, con buena agitación, 45 mg de aleación Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Se dejó una hora a temperatura ambiente y luego se calentó a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno. Se filtró la suspensión a través de una

capa de filter-cell y el níquel reducido se lavó con agua. El filtrado se enfrió y acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluído (1:1). El precipitado se filtró y lavó con agua fría, obteniéndose 85 mg de producto que fundía 170<sup>o</sup>-173<sup>o</sup>. Se recristalizó de etanol y un poco de carbón, dando 37 mg (37%) de sustancia de P.f.: 193<sup>o</sup>-194<sup>o</sup>, la cual no deprime al ser mezclada con ácido dicloro-mono-metil-para-orselínico (IX). Además dá el ensayo de halógenos de Beilstein positivo.

## VI) Acido evermínico y derivados:

### a) Preparaciones:

1) Orto-orcilaldehído (XV). Para su síntesis se aplicó el método de Adams y Levine (1923).

El cianuro de cinc necesario para la reacción se preparó siguiendo exactamente los detalles dados por el autor, pues las variantes conducen a un orto-orcilaldehído impuro.

7,5 g (0,15 moles) de cianuro de sodio, pulverizado, fueron disueltos en 9,5 ml de agua y rápidamente se le añadió una solución de 0,6 g de cloruro de magnesio en 2 ml de agua. Inmediatamente se formó un precipitado blanco, gelatinoso, que se filtró a través de una capa de filter-cell. El filtrado se añadió de una sola vez a una solución de 19,8 g (0,15 moles) de cloruro de cinc anhidro, disuelto en el menor volumen de etanol 50%. Se separó un precipitado voluminoso, de grano fino, blanco, que se filtró y lavó primero con etanol y luego con éter.

Se obtuvieron 4,5 g de cianuro de cinc.

En un balón de tres bocas, provisto de agitador mecánico y conectado a una fuente productora de ácido clorhídrico gaseoso, seco, se suspendieron 3,2 g (0,0225 moles) de orcina cristalizada con un mol de agua, en 40 ml de éter anhidro, y se agregaron 4,5 g (0,039 moles) de cianuro de cinc. Se comenzó la agitación y se hizo pasar una fuerte corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante 90 minutos, al cabo de los cuales la corriente clorhídrica se hizo pasar más lentamente durante 30 minutos más. La suspensión se fué transformando sucesivamente en lechosa, aceitosa y finalmente se separó un sólido que se adhirió a las paredes del balón. Finalizado el pasaje de clorhídrico, se decantó el éter y se secó el insoluble en el desecador. El sólido se trasvasó a un vaso de precipitados y se descompuso el clorhidrato de la imina por calentamiento a ebullición durante 2 minutos con 25 ml de agua. Aún caliente se separó el aldehído en forma de una masa voluminosa, rosada.

Se filtró y secó. Recristalizado de agua y un poco de carbón dió un P.f.: 178<sup>o</sup>-180<sup>o</sup>. Se obtuvieron 2,57 g (76%) de orcilaldehído en forma de agujas cortas de color rosado. Con cloruro férrico alcohólico dió color rojo intenso. Su cromatografía, realizada en el sistema N<sup>o</sup> 2 dió una mancha de R<sub>f</sub>: 0,72.

2) Everninaldehído (XIII) . Se empleó la técnica de Robertson y Stephenson (1932).

1 g (0,006 moles) de orcilaldehído (XV), disuelto en 7 ml de

acetona anhidra, se calentó a reflujo durante una hora con 0,5 ml (0,008 moles) de ioduro de metilo y 1 g (0,007 moles) de carbonato de potasio. Al cabo de ese tiempo, se agregaron 0,25 ml (0,004 moles) más de ioduro de metilo y se continuó el calentamiento durante 30 minutos. Se filtró y lavó el insoluble inorgánico con acetona caliente. Luego se evaporó el solvente al vacío, quedando un residuo cristalino, de color marrón, que se recristalizó de metanol al 70% con un poco de carbón. Dió 0,83 g (83%) de agujas finas, largas e incoloras de P.f.: 63g-64g. Robertson y Stephenson (1932) dan un P.f.: 65g.

Con solución alcohólica de cloruro férrico dió un intenso color rojo.

Su cromatografía en el sistema N<sup>o</sup> 2 dió una mancha de R<sub>f</sub>: 0,92.

3) Acetil-everninaldehido: Fué preparado según una variante del método dado por Robertson y Stephenson (1932).

Se calentó durante una hora a 100g una mezcla de 0,5 g (0,003 moles) de everninaldehido (XIII) con 0,5 g (0,006 moles) de acetato de sodio anhidro pulverizado y 3,8 ml (0,04 moles) de anhídrido acético. Al cabo de ese tiempo, se enfrió la mezcla y luego se volcó lentamente, con agitación, sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio. Terminada la adición, se neutralizó la solución y el aceite, inicialmente presente, se transformó en un sólido cristalino, que luego se filtró y lavó con abundante agua fría. Una vez seco se recristalizó de éter de petróleo (fracción 60g-70g) obteniéndose 0,4 g (62%) de largas agujas, finas e incoloras de P.f.: 81g-82g. Robertson y Ste-

phenson (1932) dan un P.f.: 84 $\mu$ .

Con solución alcohólica de cloruro férrico dió reacción negativa.

4) Acido acetil-evernínico. Para la oxidación del aldehído acetil-evernínico se adaptó el método empleado por Robertson y Stephenson (1932).

En un balón provisto de burbujeador de nitrógeno y refrigerante a reflujo, se colocaron 0,5 g (0,002 moles) de acetil-everninaldehído disuelto en 5 ml de acetona purificada según Vogel (1956). Se calentó a reflujo a 50 $\mu$ , agitándose la solución mediante el burbujeo de nitrógeno; luego se hizo gotear, en el transcurso de 15 minutos, una suspensión de 0,5 g (0,004 moles) de sulfato de magnesio anhidro y 0,5 g (0,003 moles) de permanganato de potasio finamente molido, en 10 ml de agua destilada. Terminada la adición del oxidante, se continuó el calentamiento a esa temperatura durante 15 minutos más. Luego se enfrió y se pasó una rápida corriente de anhídrido sulfuroso hasta decoloración completa de la suspensión. Se evaporó al vacío la acetona, luego se enfrió y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluído (1:1), con lo cual se separa un voluminoso precipitado blanco, cristalino. Se extrajo con éter (4 extracciones con 25 ml cada una), luego se lavó con un poco de agua y se extrajo el ácido acetil-evernínico con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 extracciones con 15 ml cada vez).

El extracto alcalino fué lavado con éter y luego acidificado hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluído (1:1). La solución ácida fué extraída con éter y éste lavado con agua. El extracto etéreo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego fué llevado a sequedad. Quedó un residuo blanco, que se recristalizó de éter de petróleo (fracción 60g-70g), obteniéndose 230 mg (43%) de cristales de P.f.: 110g. Robertson y Stephenson dan un P.f.: 117g. St. Pfau (1924) dá para este compuesto un P.f.: 107g-108g.

Dió reacción negativa con solución alcohólica de cloruro férrico. Su cromatografía en el sistema N° 1 reveló una mancha de Rf: 0,73.

5) Acido evernínico (XVI). Se hidrolizó al ácido acetil-evernínico mediante una variante del método de Robertson y Stephenson (1932).

0,6 g de ácido acetil-evernínico se hidrolizó a temperatura ambiente con 7,5 ml de solución de hidróxido de potasio al 6% durante 15 minutos. Al cabo de ese tiempo, se enfrió la solución y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluído (1:1). Se separó un precipitado cristalino que fué filtrado y lavado con agua fría. Se obtuvieron 0,43 g (90%) de ácido evernínico de P.f.: 165g (d). Recristalizado de etanol diluído se obtuvieron agujas incoloras de P.f.: 168g (d), velocidad de calentamiento del baño de punto de fusión 0,5g/seg. Robertson y Stephenson (1932) dan un P.f.: 170g (d); en cambio Herzig y Wenzel (1903) dan un P.f.: 145g-146g.



Asahina e Ihara (1929) recristalizaron sucesivamente una muestra de ácido evernínico de agua y obtienen distintos puntos de fusión: 152<sup>g</sup>-153<sup>g</sup>; 163<sup>g</sup>-165<sup>g</sup>. De éter de petróleo obtienen 171<sup>g</sup>-172<sup>g</sup>.

Con solución de cloruro férrico alcohólico dió coloración violeta-rojiza. La cromatografía en el sistema N<sup>o</sup> 1 dió una mancha de R<sub>f</sub>: 0,68.

6) Ester metílico del ácido evernínico (XVII). Fué preparado por Herzig y Wenzel (1903) por acción de un exceso de diazometano sobre el éster metílico del ácido orto-orselínico, y por St. Pfau (1924) por tratamiento del ácido evernínico con sulfato de dimetilo en medio alcalino.

Nosotros hemos preparado el éster por acción del diazometano sobre el ácido evernínico (XVI). 0,43 g (0,0024 moles) de ácido evernínico fueron disueltos en 43 ml de éter anhidro y tratados con una solución etérea de diazometano obtenido a partir de 0,585 g de nitrosometil-urea. La relación molar era: un mol de diazometano por mol de ácido evernínico. Se dejó la solución durante 12 horas en la heladera y luego se evaporó el éter al vacío, quedando un residuo cristalino e incoloro, que se recristalizó de etanol diluído y un poco de carbón. Se obtuvieron 0,35 g (76%) de prismas cortos, gruesos e incoloros de P.f.: 65<sup>g</sup>-68<sup>g</sup>. St. Pfau dió un P.f.: 67<sup>g</sup>-68<sup>g</sup>, y Herzig y Wenzel 63<sup>g</sup>-65<sup>g</sup>.

Con cloruro férrico alcohólico dió una intensa coloración violeta. Su cromatografía en el sistema N<sup>o</sup> 2 dió una mancha de R<sub>f</sub>: 0,95.

7) Ester metílico del ácido dicloro-evernínico (XVIII). Fué adaptado el método empleado por Fujikawa, Hitosa e Inone (1954), para la cloración del ácido orto-orselínico.

0,35 g (0,0018 moles) del éster metílico del ácido evernínico (XVII) se disolvieron en 11 ml de éter anhidro y con buena agitación, a 0<sup>o</sup>, se hizo gotear lentamente 0,55 ml (0,0068 moles) de cloruro de sulfurilo. Se observó la separación de un precipitado cristalino, incoloro que correspondía al cetocloruro, descrito por Nolan y Murphy (1940). Terminada la adición del cloruro de sulfurilo, se calentó la suspensión a reflujo sobre baño-maría, durante 10 minutos, con lo cual se disolvió el precipitado, quedando una solución amarillenta, de la cual se evapora el éter. El residuo cristalino, amarillo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con un poco de agua. Se recristalizó de etanol diluído y un poco de carbón, obteniéndose 0,15 g (32%) de prismas cortos, finos e incoloros de P.f.: 78<sup>o</sup>.

Dean, Roberts y Robertson (1954) dan un P.f.: 82<sup>o</sup>-83<sup>o</sup>; Nolan Algar, Mc Cann, Manaban y Nolan (1948) dan como P.f.: 78<sup>o</sup>-79<sup>o</sup>. En estos dos trabajos el éster metílico del ácido dicloro-evernínico se obtuvo a partir de productos naturales. Nolan y Murphy (1940) obtienen este éster por síntesis y dan un P.f.:

79g-80g.

Con solución de cloruro férrico alcohólico dió coloración violeta.

En una experiencia se filtró el precipitado formado al agregar cloruro de sulfurilo sobre la solución etérea del éster metílico del ácido evernínico (XVII). El compuesto fué lavado con éter frío y se recrystalizó de etanol y un poco de carbón, obteniéndose prismas largos e incoloros de P.f.: 142g-143g.

Nolan y Murphy dan para la sustancia que consideran ser el octocloruro el P.f.: 144g-146g. Este compuesto no dió coloración con cloruro férrico alcohólico.

8) Acido dicloro-evernínico (XIX). Se adaptó la técnica descrita por Calam y Oxford (1939) para la saponificación del éster metílico del ácido dicloro-dimetil-para-orselínico (VI).

0,37 g del éster metílico del ácido dicloro-evernínico (XVIII) se calentaron a 100g durante 2 horas con 11 ml de etanol y 22 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N. Finalizado el calentamiento, se evaporó el etanol al vacío, y se acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1) hasta pH 2. Se separó un precipitado que fué filtrado y una vez seco se recrystalizó de etanol diluído y un poco de carbón. Se obtuvieron 0,25 g (72%) de ácido dicloro-evernínico (XIX) de P.f.: 186g-187g (d).

Con cloruro férrico alcohólico dió una intensa coloración violeta.

Análisis: Calculado para  $C_9H_8Cl_2O_4$ : C: 43,02%; H: 3,22%; Cl: 28,26%.

Encontrado: C:       %; H:       %; Cl:       %.

El ácido dicloro-evernínico (XIX) se transformó nuevamente en el éster metílico del cual provenía, por el siguiente método:

0,13 g de ácido dicloro-evernínico se disolvieron en 2 ml de éter anhidro y se trataron con una solución etérea de diazometano. La solución se dejó 12 horas en la heladera, se evaporó el éter, quedando un residuo blanco, que fué lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. Una vez seco se recristalizó de etanol y un poco de carbón. P.f.: 78g. Se obtuvieron 50 mg (37%) de producto recristalizado. No produce depresión en el punto de fusión al ser mezclado con el éster metílico del ácido dicloro-evernínico (XVIII) obtenido originalmente y cuyo P.f.: 78g.

b) Deshalogenaciones por hidrogenólisis con aleación Raney:

1) Acido dicloro-evernínico (XIX): 0,125 g (0,0005 moles) de ácido dicloro-evernínico se disolvieron en 1 ml de solución de hidróxido de sodio al 12% y se agregó lentamente, con buena agitación, 0,055 g de aleación Raney (cantidad equivalente a tres veces la necesaria de hidrógeno). Finalizada la adición de la aleación, se continuó la agitación durante 15 minutos más a temperatura ambiente. Luego se calentó a baño-maría para eliminar el exceso de hidrógeno y la suspensión se filtró a través de una capa de filter-cell. El filtrado fué enfriado y aci-

dificado con ácido clorhídrico diluido (1:1) hasta pH 2. Se separó un precipitado que se filtró, lavó y secó. P.f.: 150g (d). Se recristalizó dos veces de etanol diluido obteniéndose un P.f.: 150g-153g (d), y que mezclado con una muestra de ácido evernínico (XVI), no produce depresión en su punto de descomposición. Se obtuvieron 85 mg (93%). La cromatografía en el sistema N° 2 reveló una mancha de Rf: 0,5, idéntico al del ácido evernínico.

2) Acido dicloro-iso-evernínico (XX): 160 mg (0,0006 moles) de ácido dicloro-iso-evernínico (XX), obtenido de la curamicina, fueron disueltos en 12 ml de solución metanólica de hidróxido de potasio 1 N. Se agregaron 5 ml de suspensión de Níquel-Raney y se agitaron durante 24 horas con hidrógeno a 5 atmósferas de presión. Transcurrido ese tiempo, se filtró el catalizador, se lo lavó con etanol y luego se evaporaron los filtrados a sequedad. El residuo se disolvió en poca agua, se acidificó a pH 2 y se extrajo la solución con éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del éter quedó un residuo cristalino, que se recristalizó de agua y un poco de carbón, obteniéndose prismas de P.f.: 174g-176g. El punto de fusión de esta sustancia, mezclada con ácido iso-evernínico, no produce depresión. Ambos en el sistema cromatográfico N° 2 dan un Rf: 0,21.

La misma operación efectuada con aleación Raney en medio alcalino, permitió sólo aislar la materia prima.

Sistemas cromatográficos utilizados para investigar ácidos fenólicos.

En algunos casos se empleó la cromatografía en papel para la investigación de ácidos fenólicos derivados de la orcina.

Se usó siempre papel Whatman Nº 1 y los siguientes sistemas de solventes:

Sistema Nº 1: el papel Whatman fué tratado con un buffer de pH 9, preparado según Wachtmeister (1952), y usando como fase móvil n-butanol saturado de agua.

Sistema Nº 2: Se usó el papel Whatman directamente; la fase móvil era la capa superior de: benceno-acético-agua (2:2:1).

Como revelador se empleó bencidina bidiazotada preparada de acuerdo con el método de Koch y Krieg (1938).

Cuando no se usó papel tratado con un buffer a pH 9, el cromatograma fué secado y luego pulverizado con una solución de carbonato de sodio.

## Conclusiones

- 1) Se ha hecho un estudio de la hidrogenólisis mediante el empleo de la aleación Raney para eliminar halógenos de ácidos aromáticos y en particular
  - a) de los ácidos benzoicos halogenados que resultan de la variación de la posición y de la clase de halógeno sustituyente (a excepción del flúor).
  - b) de algunos ácidos ftálicos halogenados.
- 2) Se ha encontrado que la aleación Raney en medio alcalino produce la eliminación del halógeno con relativa facilidad, obteniéndose los ácidos deshalogenados con buenos rendimientos.
- 3) Se ha hecho un estudio de la deshalogenación mediante el empleo de la aleación Raney de los derivados clorados del ácido para-orselínico y de sus éteres.
- 4) Para ello se estudió la preparación de los mismos, y se hizo simultáneamente con Harrall y Mc Morris (1959) la síntesis del ácido dicloro-para-orselínico.
- 5) Se hizo también un estudio de la preparación y deshalogenación de los mono-éteres del ácido orto-orselínico.
- 6) En el transcurso del estudio mencionado en el punto anterior, se efectuó la síntesis del ácido dicloro-evernínico, que es un producto de degradación de sustancias cloradas naturales y de la que sólo se conocía su éster.
- 7) Mientras que la deshalogenación de los ácidos benzoicos y



ftálicos halogenados y con algunos derivados clorados del ácido orto y para-orselínico ocurre con igual facilidad con aleación Raney en medio alcalino que con Níquel-Raney e hidrógeno a presión, se ha encontrado en estas dos últimas series (la del orto y para-orselínico), que cuando los átomos de cloro se encuentran bloqueados por grupos metoxilos en posición orto, mientras la reacción con aleación Raney ocurre muy lentamente hasta el extremo de recuperar la materia prima, en todos los casos los ensayos con Níquel-Raney e hidrógeno a presión dieron resultados positivos.

8) En estas últimas operaciones con derivados del ácido orto-orselínico, fué posible transformar por hidrogenólisis utilizando Níquel-Raney y no aleación, el ácido dicloro-iso-evernínico en iso-evernínico.

9) La transformación del ácido dicloro-iso-evernínico en iso-evernínico permitió aclarar la estructura de un ácido aromático obtenido por hidrólisis de un producto natural; curamicina.

## Bibliografía

- Adams R. y Levine I.; J.A.C.S. (1923), 45, 2373.
- Armstrog H. y Rossiter H.; Berichte (1891), 24, 705
- Asahina Y. e Ihara S.; Berichte (1929), 62, 1196.
- Baker L.; J.C.S. (1928), 2829.
- Beran J.; Berichte (1885), 18, 137.
- Bernthsen A. y Semper A.; Berichte (1886), 19, 166.
- Borsche W. y Heimbürger G.; Berichte (1915), 48, 452.
- Calam C. y Oxford A.; J.c.S. (1939), 280.
- Dean F., Roberts J. y Robertson A.; J.C.S. (1954), 1432.
- Eliel E., Rivard D. y Haefele L.; J.A.C.S. (1955), 77, 5093.
- Fujikawa F., Hitosa Y. e Inone M.; J. Pharm. Soc. Japan (1954),  
74, 1122.
- Graebe C.; Annalen (1893), 276, 56.
- Gisvold O.; J. Am. Pharm. Assoc. (1942), 31, 202.
- Guareschi I.; Annalen (1883), 222, 292.
- Harrall y Mc Morris.; J.C.S. (1959), 2831.
- Herzig J. y Wenzel F.; Monatshefte (1903), 24, 881.
- Kaemmerer H., Horner L. y Beck H.; Berichte (1958), 91, 1376.
- Kelber C.; Berichte (1916), 49, 55.
- Kelber C.; Berichte (1917), 50, 305.
- Kelber C.; Berichte (1921), 54, 2255.
- Kenner J. y Mathews A.; J.C.S. (1914), 2477.
- Koch J. y Krieg W.; Chem. Ztg. (1938), 62, 140.

- Lawrance W.; J.A.C.S. (1920), 42, 1873.
- Littmann E.; J.A.C.S. (1925), 47, 1980.
- Lutz R., Ashburn G. y Rowlett R.; J.A.C.S. (1946), 68, 1322.
- Meyer H.; Monatshefte (1901), 22, 779.
- Murphy D., Keane J. y Nolan T.; Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. (1943), 23, Nº 8, 71.
- Nolan T., Algar J., Mc Cann E., Manahan W. y Nolan N.; Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. (1948), 24, Nº 28, 319.
- Nolan T, y Murphy D.; Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. (1940), 22, 315.
- Paty M.; Bull. Soc. Chim. France (1938), 5, 1600.
- Robertson A. y Robinson R.; J.C.S. (1927), 2196.
- Robertson A. y Stephenson R.; J.C.S. (1932), 1388.
- Rosenmund K. y Zetsche F.; Berichte (1918), 51, 578.
- Saraiya P. y Shah R.; Proc. Indian Acad. Sci. (1950), 31 A, 187.
- Schwenk E., Papa D. y Ginsberg H.; Ind. and Chem. Analyt- Edit. (1943), 15, 576.
- Schwenk E., Papa D., Whitman B. y Ginsberg H.; J.Org. Chem. (1944), 9, 1.
- Spaeth M. y Jeschki K.; Berichte (1924), 57, 471.
- Stephens H.; J.A.C.S. (1921), 43, 1952.
- St. Pfau A.; Berichte (1924), 57, 468.
- St. Pfau A.; Helv. Chim. Acta (1928), 11, 864
- Twiss D. y Heingelmann R.; J. Org. Chem. (1950), 15, 496.
- Wachter W.; Berichte (1893), 26, 1744.

Wachtmeister C.; Acta Chem. Scand. (1952), 6, 818.

Zagenhofer A.; Monatshefte (1925), 45, 223.

Whitman B., Winterstein O. y Schwenk E.; J. Biol. Chem. (1937),  
789.

Whitmore W. y Revukas A.; J.A.C.S. (1940), 62, 1687.

Winans C., J.A.C.S. (1939), 61, 3565.

Varma P. y Panicker P.; J. Indian Chem. Soc. (1930), 7, 503.

Vogel A.; Practical Organic Chemistry (1956), 870.

*E. G. G. G.*

*M. G. G.*