

Influencia que en la acción anestésica de las alcaminas esterificadas tiene el radical ácido

por

José Marín Cano

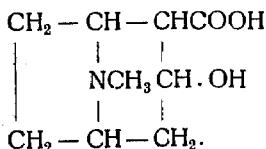
El presente trabajo ha sido realizado en el Laboratorio de Análisis Químico de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central. Es para mí un grato deber el consignar mi profundo agradecimiento a su director, mi querido maestro don José Casares Gil, por haberme facilitado cuantos medios he necesitado en el transcurso de mi trabajo, y por la ayuda que durante su realización me ha prestado. También he de expresar mi reconocimiento a los señores González y Madinaveitia, y a mi amigo el doctor don José Ranedo, a cuya iniciativa se debe el tema de que me ocupo. Guiado por él, he llevado a cabo este trabajo, debiendo a su dirección y estímulo constante el haber sorteado las dificultades que se han presentado.

PRIMERA PARTE

El primer anestésico local conocido, y aun hoy uno de los más usados, es la cocaína, cuya introducción en la Medicina como tal se debe a Koller.

Antes del empleo como anestésico, y aun antes de aislarse el alcaloide por Neumann (1), se utilizaban, por los indios del Perú y Bolivia, las propiedades excitantes dinamóforas de las hojas de coca, que masticaban para evitar el cansancio y la falta de alimentos.

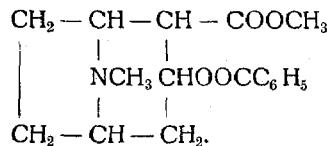
Por hidrólisis de la cocaína, se obtiene ácido benzoico, alcohol metílico y otro alcaloide llamado ecgonina, cuya constitución ha sido esclarecida por Willstätter (2) y es la siguiente:



(1) An. 140, pág. 21, año 1860.

(2) B. 31-2.655.

Por benzoilación y esterificación del carboxilo con alcohol metílico se obtiene de nuevo la cocaína, de modo que la constitución de esta última podrá representarse así:

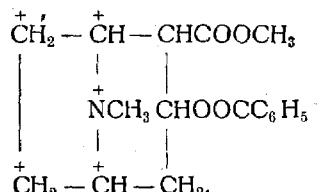


Establecida la constitución de este cuerpo, se hicieron ensayos para ver en qué grupo residían las propiedades fisiológicas y para obtener cuerpos de constitución análoga, y propiedades semejantes.

Las acciones de la cocaína sobre el organismo son muy variadas, siendo las principales las siguientes:

- 1.º Aumenta la presión sanguínea por su acción estimulante sobre los nervios del corazón.
- 2.º Sobre el cerebro y medula espinal actúa primero como excitante y después como muy deprimente.
- 3.º Aumenta la temperatura del cuerpo.
- 4.º Dilata la pupila (aunque mucho menos que la atropina, con cuya constitución química tiene bastante analogía).
- 5.º Aumenta la capacidad de trabajo de los músculos.
- 6.º Produce la degeneración de las células del hígado.
- 7.º Produce marcada acción anestésica.

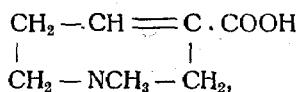
Estas distintas acciones residen en los diferentes grupos, y así vemos: que la degeneración de las células hepáticas debe atribuirse al grupo de amina terciaria, puesto que se manifiesta lo mismo en la ecgonina que en la cocaína, y desaparece en las dos cuando se destruye esta función por la adición de ioduro de metilo; el aumento en la presión sanguínea puede atribuirse al núcleo de la pirrolidina existente en la cocaína (átomos señalados):



La acción anestésica, que es la que nos interesa, depende, en gran parte, de la presencia de los grupos metilo y benzoilo, que esterifican la función ácida y alcohol de la ecgonina.

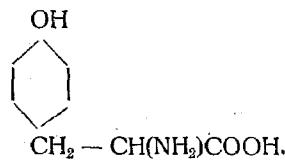
Benzoilando ésta y dejando libre el grupo ácido, se obtiene la benzoil-ecgonina, menos tóxica que la cocaína, pero sin propiedades anestésicas.

La razón de este resultado debe atribuirse a la presencia del grupo carboxilo libre, que actúa en este caso del mismo modo que en la arecaidina.



cuero inactivo, que por esterificación del carboxilo da lugar a la arecolina, fisiológicamente activa.

Se conocen asimismo otros casos en los que la esterificación del carboxilo exalta la actividad de las substancias. Así la tirosina:



que no es venenosa, se hace muy tóxica por esterificación con el alcohol etílico.

El alcohol empleado en la esterificación no tiene una importancia decisiva. En la cocaína se ha sustituido el grupo metilo por el etilo, isopropiilo, isobutilo (1), obteniendo siempre cuerpos de análogas propiedades anestésicas.

Si se efectúa la esterificación de la ecgonina con alcohol metílico, pero no se benzoila, se obtiene un éter sin acción anestésica.

La presencia del grupo benzoilo parece tener importancia, no habiéndose obtenido hasta ahora cuerpos suficientemente activos y no venenosos cuando se sustituye por otros radicales. Así, Liebreich (2), que ensayó la ixatropilcocaína encontró que no era anestésica, y que además es muy tóxica; P. Ehrlich (3) ensayó este cuerpo y los iodhidratos de valeril-cocaína, fenilacetilecgonina, encontrando sólo en este último ligeras propiedades anestésicas. El bromhidrato de talildiegonina tampoco es activo.

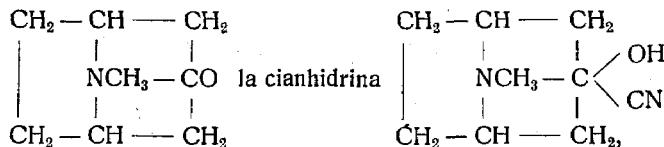
(1) Merck. Ber. 18, 1885, 2.954; 21, 1888, 48; *Novy Amer. chemie Journ.*, 10-1888, pág. 147.

(2) B. 21-1888.

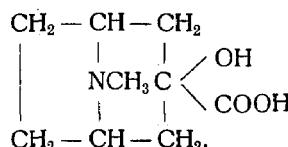
(3) *Deutsche med. Wochenschr.*, 1891, núm. 32, pág. 717.

La posición del oxidriilo y el carboxilo es en la ecgonina fundamento para que por esterificación se obtengan productos activos.

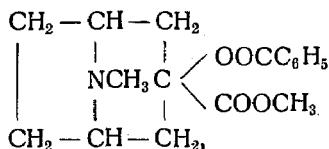
Willstätter obtuvo por la acción del cianhídrico sobre la tropinona (1):



que hidrolizada produce un cuerpo al que llamó α -ecgonina, que sólo se diferencia de la ecgonina en que el oxidriilo y el carboxilo están unidos al mismo átomo de carbono:



Por metilación y benzoilación de este cuerpo se obtiene la α -cocaina, isómero de la cocaína.



que a pesar de la semejanza química con ella está desprovista de acción anestésica.

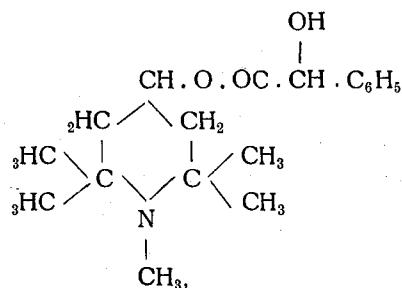
La sustitución del grupo benzoilo por otros en la cocaína, como hemos visto, no se ha hecho de una manera sistemática. En la bibliografía que nosotros hemos podido consultar, encontramos que han sido ensayados los radicales acetilo, propionilo, valerilo, fenilacetilo y talilo, habiéndose encontrado propiedades anestésicas sólo en el caso del fenilacetilo.

Antes de sacar ninguna consecuencia y de señalar qué suposición nos ha guiado en nuestro trabajo, hemos de tratar de otros anestésicos sintéticos afines a la cocaína, y muy especialmente de los derivados de los aminoalcoholes que se han obtenido esterificando con ácidos diferentes del benzoico.

Sucedáneos cílicos de la cocaína son los llamados eucaínas. La sín-

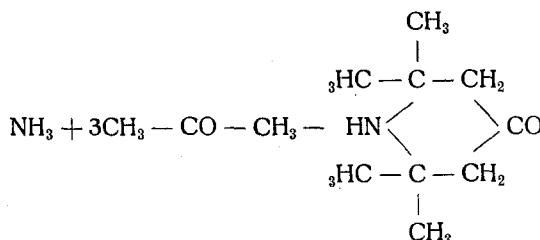
(1) B. 29-1896, 1575, 2215.

tesis de estos cuerpos se hizo fundándose en que por esterificación del hidróxilo de la metil triacetonalcamina con el ácido mandélico se obtiene un cuerpo (preparado por Fischer):

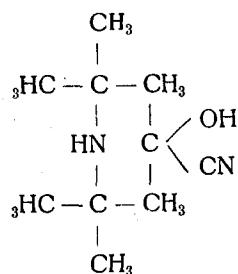


que tiene de común con la ecgonina el anillo piperidínico y que actúa, como ella, dilatando la pupila. Si se añadía al grupo hidróxilo otro carbonilo esterificado, se podía esperar un cuerpo de propiedades análogas a la cocaína.

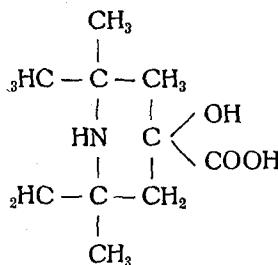
La síntesis de este cuerpo fué hecha por Merling (1) partiendo de la triacetonammina por adición de cianhídrico, hidrólisis, benzoilación y metilación. Las reacciones completas se pueden expresar así:



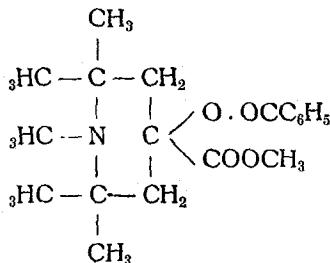
éste, con CNH, da



por hidrolisis,



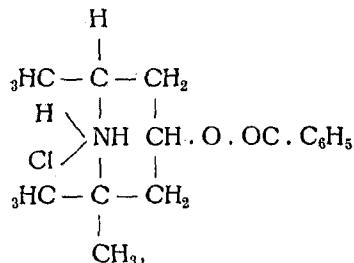
que por metilación, benzoilación y esterificación



α eucaína.

Esta α eucaína tiene propiedades anestésicas, teniendo ventajas sobre la cocaína en la economía de su obtención, en su menor toxicidad y su mayor estabilidad al calor, propiedad que permite la esterilización de sus disoluciones por ebullición. En cambio, es irritante y no posee las propiedades vaso-constrictoras de la cocaína, lo que la hace menos útil en las operaciones.

Para obviar tales inconvenientes se ha preconizado la eucaína β , que es el clorhidrato de la benzoil-vinil-diaceton-alcamina:



que es menos tóxica que las anteriores, pero que tampoco está exenta de inconvenientes.

Es de notar que en la α eucaína el poder anestésico se manifiesta (con-

trariamente a lo que sucede a la α cocaína) a pesar de estar unidos al mismo átomo de carbono los grupos oxidrilo y carboxilo.

Son para nosotros particularmente interesantes las modificaciones que en la actividad de la α eucaína ejercen los cambios de los radicales ácidos que esterifican el oxidrilo. Gaetano Vinci (1) ha estudiado estos cambios sustituyendo el grupo benzoilo por acetilo, cinamilo, fenilacetilo, amigdalilo y feniluretano.

El compuesto acetilado resultó lo mismo que el correspondiente derivado de la cocaína, sin acción anestésica; pero en todos aquellos casos en que el benzoilo fué sustituido por radicales ácidos de la serie aromática resultaron cuerpos activos, con la sola excepción del ácido amigdalico, que da lugar a un éster sin ninguna acción anestésica.

El clorhidrato de este éster, llamado euftalamina, difiere de la β eucaína, a más de que el radical ácido es el amigdalico, en tener el hidrógeno de la función amínica sustituido por un metilo. Aunque la propiedad anestésica no se manifiesta, no sucede igual con la propiedad de dilatar la pupila que posee este cuerpo, lo que, unido a su solubilidad y a no poseer acciones secundarias, ha hecho de esta substancia un sucedáneo de la atropina.

En los derivados de la eucaína la esterificación del grupo carboxilo, que es indispensable para que ejerza la acción anestésica en la cocaína, no tiene apenas importancia, y el grupo carboxilo puede no esterificarse, sin que por esto desaparezca en absoluto la acción anestésica.

El número de anestésicos análogos a las eucaínas es muy considerable, y en los últimos años se han obtenido en Alemania muchas patentes para la preparación de cuerpos semejantes, que hasta ahora no han tenido gran aceptación y que no estudiaremos por no ser interesantes para el objeto que nos proponemos en este trabajo.

Las alcaminas grasas acidiladas pueden dar también origen a anestésicos locales, siendo los más conocidos de este grupo la estovaina, alipina y novocaina.

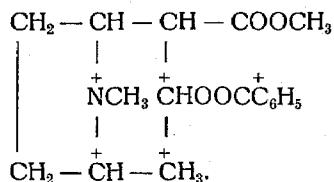
Fourneau (2) supone que la acción anestésica de la cocaína es debida a la presencia de un grupo amínico secundario o terciario y un alcohol terciario esterificado, sin que sea precisamente de la serie aromática, puesto que ya en el derivado del ácido valeriánico y en algún otro (derivado ca-

(1) *Virch. Arch.*, 145, 78, 149, 217, 154, 549.

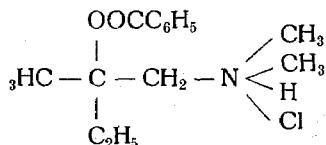
(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 de julio, 1 de agosto, 16 de octubre y 1 de noviembre de 1910.

proilado) se manifiesta, aunque no se haya medido cuantitativamente, la acción anestésica.

Considerando la fórmula de la cocaína

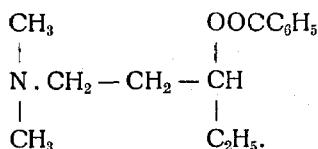


(pueden tomarse como grupos fundamentales los señalados con asteriscos y la de la estovaina



se ve que tienen los mismos grupos, con la única diferencia de estar más próximas en la última las funciones éster y amino.

En trabajo muy reciente (1) han sido preparados cuerpos con la función amínica y éster separadas por otro átomo más de carbono que provienen de la acción del magnesiano del bromuro de etilo sobre el aldehido cloropropiónico y tratamiento posterior con una amina secundaria y cloruro de benzoilo.



La estovaina obtenida por Fourneau, a partir de la cloracetona y el bromuro de etil magnesio y tratamiento de la clorhidrina resultante con más de dos moléculas de dimetil-amina a 120° y benzoilación subsiguiente, es menos tóxica que la cocaína, teniendo además la ventaja de ser esterilizable por ebullición.

Riedel (2) obtiene las bases correspondientes a anestésicos de este tipo por la acción de los magnesianos sobre las aminocetonas, o sobre los éste-

(1) E. Fourneau y P. Ramart-Lucas, *Journ Pharm. et Chimie*, 1919 (25), 593.

(2) D. R. P., 169, 746.

res de aminoácidos, consiguiendo así no pasar por el intermedio de las clorhidrinas.

Los derivados acidilados de estas bases los obtiene por acción de los correspondientes cloruros de ácidos, sobre las bases en presencia de pironina, o sobre las bases en solución etérea o benzénica (método también de Fourneau), o reemplazando el cloruro de ácido por el anhídrido en solución asimismo benzénica.

De este modo han sido obtenidos y descritos en distintas patentes los derivados:

Dimetil-amino-trimetil-benzoil-carbinol-dimetil-amino-trimetil-fenil-benzoil-carbinol, dimetil-amino-dimetil-etil-benzoil-carbinol (base libre de la estovaina) dimetil-amino-dimetil-propil-benzoil-carbinol, dimetil-amino-dimetil-isoamil-benzoil-carbinol, dimetil-amino-metil-dietil-benzoil-carbinol-dimetil-amino-dimetil-benzil-benzoil-carbinol, dimetil-amino-trimetil-cinamil-carbinol, *dimetil-amino-trimetil-isovaleril-carbinol*, *dimetil-amino-dimetil-etil-cinamil-carbinol*, *dimetil-amino-dimetil-isobutil-cinamil-carbinol*, *dimetil-amino-dimetil-isoamil-cinamil-carbinol*, *dimetil-amino-dimetil-bencil-cinamil-carbinol*, *dimetil-amino-dimetil-fenil-isovaleril-carbinol*.

Como se ve, entre estos cuerpos únicamente se ha empleado otro ácido que el benzoico para la esterificación en los subrayados, que corresponden al ácido cinámico e isoálico, y solamente el primero con la base de la estovaina.

Fourneau (1) ha preparado los siguientes derivados del dimetil-amino-dimetil-etil-carbinol: clorhidratos de los ésteres de los ácidos, valeriánico, bromo-valeriánico, dietil-acético (bromuro), bromo-dietil-acético, caproico, bromo-caproico, bromo-cnántico y bromo-láurico. De éstos, cita el autor como anestésicos (sobre la lengua) los ésteres del valeriánico, bromo-valeriánico y bromo-enántico.

De bases homólogas a la de la estovaina también preparó los derivados del ácido cinámico.

Esto es todo lo hecho en los anestésicos del tipo que nos interesa para nuestro trabajo. Derivados acidilados en el nitrógeno han sido preparados bastantes por distintos autores. De otros anestésicos de tipo análogo o de otros grupos químicos distintos no podemos ocuparnos porque alargaríamos demasiado esta introducción, saliéndonos fuera de lo que verdaderamente está relacionado con los resultados experimentales obtenidos.

(1) Trabajo citado.

Estando fuera de toda duda que en los amino-alcoholes grasos esterificados no es indispensable que el ácido sea el benzoico, nos hemos propuesto el preparar el mayor número posible de ésteres del amino-alcohol, que es la base de la estovalána, tanto de la serie grasa como de distintos derivados cíclicos, y comparar las acciones fisiológicas de los cuerpos obtenidos.

Suponíamos, y la experimentación ha estado de acuerdo con la hipótesis, que la acción anestésica, más que del carácter químico de los distintos núcleos, aparte también de razones de solubilidad, es función del peso molecular de los compuestos.

Los ensayos fisiológicos que por ahora se reducen al estudio de las variaciones en la conductibilidad de los nervios, y que pensamos completar con los referentes a dosis tóxica, acción sobre la excitabilidad y sobre las terminaciones nerviosas sensitivas, han sido llevados a cabo en el laboratorio de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios.

Han sido algunos obtenidos por primera vez y analizados los clorhidratos y cloro-auratos de los ésteres del dimetil-amino-dimetil-etil-carbinol con los ácidos propiónico, butírico, enantílico, undecilénico, palmitico, hexahidrobenzoico, piromúcico (1), tálico, fenil-acético y naftoico. Además han sido probados fisiológicamente los clorhidratos de los ésteres, ya descriptos, de los ácidos acético, valeriánico y dietilacético. La prueba de todos ellos se ha efectuado tomando como término de comparación la estovalána.

La cantidad enorme de ranas que se hubieran necesitado, así como la escasez de tiempo y de algunos de los productos, que sólo se obtuvieron en pequeñas cantidades, han sido causas de que las pruebas de los anestésicos se hayan realizado únicamente sobre la conductibilidad del nervio ciático de la rana, que era excitado eléctricamente en la forma que se describirá en la parte experimental de esta Memoria.

De cada cuerpo se ha obtenido un número suficiente de gráficas para tener una mayoría concordante, y entre éstas están elegidas las fotografías que más adelante damos.

Estos resultados concordantes se han obtenido con facilidad en la mayoría de los casos; pero en algunos, como en el del éster del ácido dietilacético, el tiempo necesario para la anestesia total oscila entre veintitrés minutos y dos horas, produciéndose en la mitad de los experimentos,

(1) Este derivado y el anterior habían sido obtenidos, aunque no publicada la descripción, respectivamente, por A. González y A. Madinaveitia.

aproximadamente, una anestesia bastante rápida, que no se manifiesta en la otra mitad.

Cuando ha sido posible, se han obtenido gráficas, con los dos gemelos de una misma rana, del producto a ensayar y de la estovaina, logrando así una mayor seguridad en los resultados.

Si en las fotografías que damos en la última parte de esta Memoria contamos el número de minutos a que empieza a observarse el comienzo de la anestesia y el necesario para que la anestesia sea total, se obtienen los siguientes datos:

| | Se inicia claramente la anestesia | Anestesia total | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Derivado de ácido acético.... | 23' | 42' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| » del ácido propiónico. | 24' | 57' | |
| » » butírico.... | | 1 h. 47' | |
| » » isovaleriá-nico.... | 10' | 30' | |
| » » enántico.. | 7' | 22' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| Estovaina | 7' | 23' | |
| Derivado del ácido undecilénico..... | 4' | 11' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| Idem fd. palmitico..... | 15' | 48' | |
| Derivado del ácido dietilacético..... | 16' | 23' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| » » » | 15' | 52' | |
| » » » | 41' | 1 h. 43' | |
| » » exahidro-benzoico. | 10' | 25' | |
| » » piromúlico. | 24' | 44' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| » » fenilacético | 3' | 7' | |
| Estovaina | 13' | 20' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| Derivado del ácido naftoico... | 6' | 15' | |
| Estovaina | 9' | 27' | Los 2 gemelos de una misma rana. |
| Derivado del ácido tálico..... | 8' | 16' | |

Que la acción anestésica no depende del carácter del radical ácido, sino del peso molecular de este radical, se ve manifiestamente comparando la manera de comportarse los derivados de los ácidos benzoico (estovaina), enántico y hexahidrobenzoico. Estos radicales no pueden ser más desemejantes. El primero pertenece a la serie aromática; el segundo, a la serie grasa, y el tercero es un cuerpo cíclico, pero químicamente distinto por completo del ácido benzoico.

No obstante estas diferencias, los ésteres obtenidos poseen exactamente, dentro del límite de la experimentación, el mismo poder anestésico, tanto en el ensayo sobre la lengua (que, naturalmente, no puede hacerse cuantitativo) como respecto al tiempo necesario para insensibilizar el nervio ciático de la rana.

Si el peso molecular del ácido se aumenta, vemos también que crecen las propiedades anestésicas, y así en la serie grasa el derivado correspondiente al ácido de 11 átomos de carbono (undecilénico) se muestra más activo. El homólogo superior del ácido benzoico tiene una actividad (es muy posible que también la toxicidad aumente) muy superior a él. Derivados de otros núcleos, como el de la naftalina, de mayor peso molecular, son más activos, siendo, en cambio, de actividad menor los derivados de núcleos con menor peso molecular, como se ve en el derivado del ácido piromúcico, que resulta activo, pero menos que el del ácido benzoico.

Si el peso molecular se acrecienta considerablemente, las propiedades anestésicas disminuyen de nuevo, y esto se ha observado en el derivado del ácido palmítico, que ya prácticamente no resulta anestésico. Es de lamentar que apremios de tiempo y dificultades para la adquisición de productos no nos haya permitido preparar y ensayar los derivados de los ácidos intermedios (de 9, 10, 12, 14 átomos de carbono) para haber fijado cuál era aquel en el que comienza a notarse la disminución del poder anestésico.

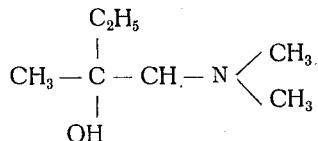
En las condiciones que operamos, y según los datos obtenidos, puede decirse que son anestésicos aquellos ésteres que en disolución 1/10 N. insensibilizan el nervio ciático de la rana en unos 35 minutos como máximo. Los que insensibilizan en este tiempo o en menos son los que permiten percibir sus propiedades anestésicas sobre la lengua.

Según esto, empiezan estos compuestos a ser activos con el éster de un ácido pentacarbónico, el valeriánico, y va aumentando su actividad en relación con el número de átomos de carbono hasta un cierto límite, que en la serie grasa llega a once, y quizá lo rebase, para disminuir cuando la magnitud molecular del ácido graso correspondiente se acrecienta considerablemente, como sucede con el éster del ácido palmítico.

Es digno de notar que en los tres primeros derivados grasos, el acético, el propiónico y el butírico, sus propiedades anestésicas, por cierto bastante débiles, están en relación inversa con el número de átomos de carbono del ácido, pues, según se ve en las gráficas obtenidas, el orden con que producen la interrupción de la conductibilidad es el siguiente: primero, el acético—que en la gráfica que reproducimos anestesia ya a los 42 minutos—; luego el propiónico, y por fin el butírico. Este último ha necesitado siempre más de una hora para producir la anestesia, y en algunos casos, dos.

SEGUNDA PARTE

Obtención de la base de la estovaína:



Bromuro de etilo, $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$.—En un matraz de fondo redondo se coloca una mezcla fría de 220 c. c. de ácido sulfúrico y 220 de alcohol de 95° —conviene tener esta mezcla en reposo 24 horas para obtener mayor rendimiento—; se le agrega después 150 gramos de hielo y 200 de bromuro potásico. Se une el matraz a un refrigerante y se calienta a baño de aire. El bromuro de etilo formado pasa en forma de gotas oleosas, que se recogen en un frasco conteniendo agua y hielo.

Cuando no destila más, se separa el bromuro de etilo en una ampolla de decantación; se lava con una disolución de sosa, luego varias veces con agua; se deseca con cloruro cálcico y rectifica, teniendo cuidado que el aparato esté seco y el recipiente enfriado con hielo.

El bromuro de etilo pasa entre 38° y 40°.

Se obtuvieron 135 gramos.

Cloracetona.— $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 \text{Cl}$.

200 gramos de quetona.

133 — de mármol en granos finos.

133 c. c. de agua.

En un matraz (1) de fondo redondo, al que se adapta un tapón con dos tubuladuras, se coloca la acetona y el mármol. Por una de las tubuladuras pasa un refrigerante de reflujo y por la otra un codillo, que llega hasta el fondo y sirve para hacer pasar una corriente de cloro.

El cloro se produce por la acción de bicromato y el ácido clorhídrico, y su llegada se regula de modo que la corriente sea bastante rápida, evitando al mismo tiempo que la reacción se haga tumultuosa.

Durante la operación se va añadiendo poco a poco, por el refrigerante, el agua indicada en la fórmula, para que el mármol pueda disolverse.

(1) Prácticas Fourneau, año 1917.

Conviene tener el matraz a una temperatura de 50° ó 60°, para lo cual se aplica una cápsula con agua a esa temperatura.

Es necesario, sobre todo al principio de la reacción, calentar la acetona, pues de otra manera se disuelve sin reaccionar grandes cantidades de cloro, que actúan de pronto, de una manera violenta, produciendo el desbordamiento del líquido.

Cuando ha desaparecido todo el mármol, se separa la cloracetona en un embudo de llave, se lava varias veces con agua para quitarle el ácido clorhídrico, se deseca con cloruro cálcico y rectifica.

Pasa entre 118°-120°.

Se obtuvieron 140 gramos.

Clorhidrato de dimetilamina.— $(\text{CH}_3)_2 - \text{NH} \cdot \text{Cl H}$. En operaciones preliminares se obtuvo este cuerpo descomponiendo la *p*-nitroso-dimetilanilina, reacción indicada por primera vez por Baeyer y Caro (1). Faltándonos después la dimetilamina, adoptamos como procedimiento de obtención el de metilar el amoniaco por el formaldehido, que ha sido descripto recientemente por E. Alphonse Werner (2), y que describimos a continuación:

400 gramos de formol al 40 por 100.
200 — de cloruro amónico.

En un matraz de cuello largo se calienta, sobre baño de aire, poco a poco, la mezcla de formol y cloruro amónico.

Debe calentarse muy lentamente, cuidando de que no se eleve la temperatura mientras que a una temperatura dada exista reacción, la cual empieza a 50° y se eleva gradualmente hasta 104°, manteniendo esta temperatura hasta que deje de reaccionar (seis horas).

El cloruro amónico, al final de la reacción, desaparece. Éste debe ser puro para obtener buen rendimiento.

Calentada la masa hasta 104°, se deja enfriar. Por enfriamiento cristalizan 65 gramos de cloruro amónico, que se separan por filtración.

Al líquido filtrado se agregan 300 gramos de formol y se vuelve a calentar lentamente, y con las mismas precauciones que anteriormente, hasta que a 115° no haya reacción (cinco horas).

Después se concentra a 100° hasta que aparezcan espumas en la superficie. Por enfriamiento cristalizan 34 gramos, que están constituidos por una mezcla de cloruro amónico y clorhidrato de metilamina. Se filtra, y el

(1) B. 7, 963 (1877), Vgl. A. Baeyer y H. Caro, B. 7, 809, 1874.

(2) *Journal of the chemical Society*, 1917, pág. 844.

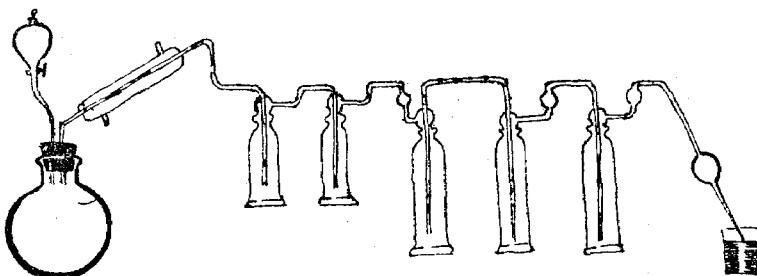
Líquido filtrado se concentra a 120° hasta que una porción tomada con una varilla, al enfriarse, quede sólida. Llegado este momento, se deja enfriar la masa en un desecador de vacío con ácido sulfúrico.

Esta masa sólida, que debe estar seca, se digiere con cloroformo, que separa el clorhidrato de dimetilamina soluble del clorhidrato de trimentilamina insoluble. De esta última se obtienen 15 gramos por filtración.

A la disolución clorofórmica del clorhidrato de dimetilamina, separada por filtración, se le elimina el cloroformo por destilación. El residuo se deja enfriar en un desecador de vacío, donde se cuaja en masa.

Se obtuvieron 122 gramos de clorhidrato de dimetilamina puro.

Disolución bencénica valorada de dimetilamina.—Para la obtención de esta disolución sin que haya pérdidas, que, a más de disminuir el rendimiento, hacen penosa la estancia en el laboratorio, conviene montar



muy cuidadosamente el aparato y no emplear en las uniones más que tapones de caucho y gomas nuevas.

Como la descripción del aparato sería confusa, damos un esquema de la disposición que adoptamos como definitiva tras de repetidas operaciones.

En el matraz se coloca potasa sólida en barras en cantidad no sólo suficiente para descomponer el clorhidrato de la amina—que se vierte lentamente por la ampolla *a*—, sino que sobre para absorber la cantidad de agua en que se disuelve (1).

Los dos frascos siguientes al refrigerante contienen también potasa sólida (pueden sustituirse por tubos en U) para secar por completo la amina. El frasco siguiente, vacío e invertido, tiene por objeto evitar, en caso de absorción, que se produce con mucha facilidad, sobre todo al final de la reacción, que pase al matraz el benzol contenido, en los dos siguientes frascos. De éstos, el primero contiene las dos terceras partes del benzol

(1) Como el clorhidrato de la amina es muy soluble en agua, se puede hacer esta disolución con muy pequeña cantidad, añadiendo sólo la necesaria para obtenerlo líquido.

necesario para disolver la cantidad teórica de la amina que debe producir el clorhidrato empleado, suponiendo que el benzol pueda disolver 33 por 100. En el segundo se coloca la otra tercera parte del benzol. Éste debe estar seco.

Por último, en el vaso del final se pone agua acidulada con ácido clorhídrico, que absorbe la amina que no se disuelve en el benzol. Por evaporación del líquido se recupera el clorhidrato, que puede utilizarse de nuevo.

Terminada la adición de todo el clorhidrato por la ampolla *a*, y cuando ya apenas se percibe reacción, se calienta suavemente el matraz para eliminar toda la dimetilamina posible. Esto no se consigue nunca por completo, y, por lo tanto, la solución bencénica no contiene la cantidad de dimetilamina calculada, por quedar algo de esta substancia en el matraz.

Los frascos que contienen el benzol se deben enfriar con hielo exteriormente.

Montado el aparato en la forma indicada, se puede hacer la operación fuera de la vitrina sin que se note el olor de la amina.

Ha de tenerse mucha precaución al final de la operación (cuando se calienta) para evitar la absorción, siempre molesta, aunque se ponga el frasco *b* de seguridad. Tan pronto se note el menor indicio, se abre la llave *c* que restablece el equilibrio en la presión.

Suele obtenerse de este modo una concentración de amina de 24 a 28 por 100 en el primer frasco con benzol, y de 15 por 100 en el segundo.

La valoración se efectúa tomando por medio de una pipeta (generalmente de 1 c. c.) un cierto volumen de la disolución y valorando, después de la adición de un poco de agua y tintura de tornasol, con disolución N. ó 1/10 N. de ácido clorhídrico.

La absorción con la pipeta debe hacerse por intermedio de un frasquito con agua, pues de otro modo los vapores de la amina actúan sobre la mucosa bucal produciendo quemaduras.

Bromuro de etilmagnesio.

| | | |
|-------------------------|------|---------|
| Bromuro de etilo..... | 120 | gramos. |
| Magnesio en cintas..... | 23,6 | — |
| Éter anhidro..... | 120 | c. c. |

El aparato está compuesto de un matraz de fondo redondo, al que ajusta un tapón de goma con dos tabuladuras: por una va un refrigerante de reflujo, que lleva en su parte superior un tubo de cloruro cálcico; por la otra va una ampolla de llave.

Todas las partes de este aparato deben estar muy secas.

En el matraz se coloca el magnesio en cintas—que se habrá limpiado antes con tela esmeril—, y se agrega éter anhidro hasta cubrirlo. Por la ampolla de llave se deja caer, poco a poco, el bromuro de etilo disuelto en el éter. Para iniciar la reacción se coloca en el matraz un trocito de iodo.

Como la reacción es muy violenta, conviene enfriar el matraz aplicándole una cápsula con agua fría.

Terminada la adición del bromuro de etilo, se deja en reposo diez o doce horas, y después se calienta una o dos horas a baño de María, para terminar la reacción. Si quedara magnesio sin reaccionar, se le agrega un poco de bromuro de etilo para disolverlo.

Condensación del bromuro de etil-magnesio con la cloracetona (1).—Al matraz contenido el bromuro de etil-magnesio, enfriado con hielo, se le agrega por la ampolla de bromo, poco a poco, 94 gramos de cloracetona, disuelta en su volumen de éter anhidro.

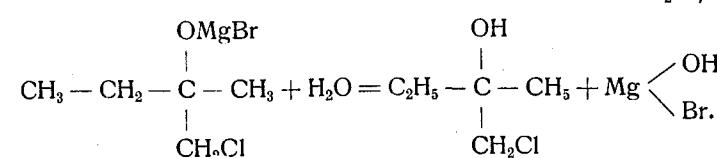
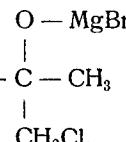
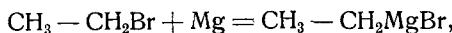
Terminada la adición, se deja en reposo varias horas; finalmente, se calienta en baño de María para terminar la reacción.

El compuesto órgano-magnésico formado se descompone con agua y hielo; se agrega ácido clorhídrico para disolver la sal básica. Se pasa la masa a una ampolla de decantación; se separa el éter y se tratan las aguas varias veces por éter hasta que salga incoloro. Los líquidos etéreos reunidos se desecan con sulfato sódico. Se elimina el éter, y el residuo se destila en el vacío con refrigerante.

La clorhidrina pasa entre 43° y 44° a 14 mm.

Se obtuvieron 62 gramos.

Reacciones



(1) Fourneau, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, núms. de julio, agosto, octubre y noviembre 1910.

Aminación de la clorhidrina.—Como las cantidades que se prepararon eran relativamente grandes para hacer la condensación en tubos, a no ser empleando muchos, se efectuó fácilmente en un proyectil de Artillería de 75 mm. de diámetro, al que se le había quitado el casquete de cobre y el aro superior, llevando, donde estaba éste, una pieza de acero que ajusta a tuerca. Este proyectil, así modificado, nos fué proporcionado amablemente por el capitán de Sanidad Sr. González, que lo usa en su laboratorio para fines análogos.

Se introducen en el proyectil

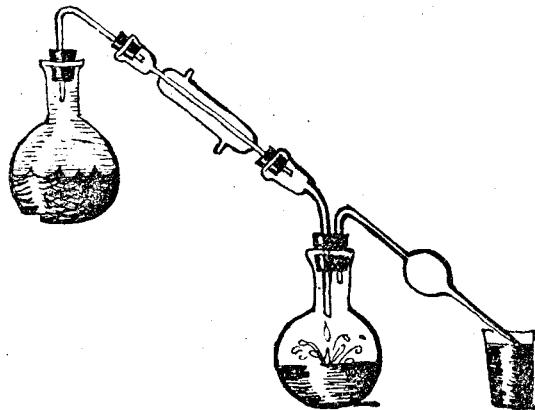
62 gramos de la clorhidrina y

228 c. c. de disolución bencénica de dimetilamina al 21 %.

Se calienta, durante seis horas, en un baño de aceite a 120°-126°.

Después de frío, se abre, y la masa se filtra a la trompa para separar los cristales del clorhidrato de dimetil-amina, lavando éstos con benzol, así como también el interior del aparato, y uniéndolos al líquido filtrado.

Esta disolución bencénica, se concentra hasta que destile una tercera parte de su volumen, empleando esta disposición.



A la disolución bencénica concentrada y colocada en una ampolla, se le agrega agua y ácido clorhídrico hasta reacción ácida, para formar el clorhidrato de la base muy soluble en agua.

Se separa la capa bencénica, y la disolución acuosa se lava con éter, para quitarle por completo el benzol y las impurezas, solubles en aquél.

La disolución acuosa se alcaliniza con disolución, muy concentrada, de sosa, y se trata con éter, repetidas veces, para disolver toda la amina.

El líquido etéreo se deseca con carbonato potásico; se elimina el éter, por destilación, al baño de María, y el residuo se rectifica en el vacío.

La amina pasa entre 55° y 57° a 15 mm.

Se obtuvieron 15 gramos.

Alcoholisis de la estovaína.—No teniendo suficiente cantidad de base con la obtenida sintéticamente, hicimos la alcoholisis de la estovaína comercial, con objeto de obtener mayor cantidad. Con este objeto se operó de la manera siguiente:

Diez gramos de estovaína se mezclan con 50 c. c. de alcohol (cantidad que no es suficiente para disolverla por completo) y se le hace pasar una corriente de ácido clorhídrico hasta saturación. Se calienta después a reflujo en baño de María durante seis horas; se separa el alcohol, por destilación, en baño de María, y el benzoato de etilo, por destilación, a presión reducida.

En el matraz queda una masa sólida, que se disuelve en la menor cantidad de agua.

Esta disolución acuosa se trata con éter, para separar el benzoato de etilo que no haya pasado al destilar. Separado el éter, se agrega disolución concentrada de sosa, hasta reacción alcalina, y luego éter para disolver la base libre. El agua se lava varias veces con éter.

Los líquidos etéreos se desecan con sulfato sódico: se separa el éter, y el residuo se rectifica en el vacío, recogiendo lo que pasa entre 55 y 57° a 15 mm.

El rendimiento de esta alcoholisis es muy pequeño. De 50 gramos de estovaína obtenía 5 gramos de base en cada alcoholisis. Si por este método se quiere obtener toda la base, como nosotros lo hicimos, hay que repetir el tratamiento con el residuo que está constituido por la base benzoilada de la estovaína que destila a más alta temperatura.

En unas seis veces se agotó prácticamente el rendimiento.

Como se ve, la alcoholisis de la estovaína por este método (de Haller), da rendimientos muy escasos, y para hacerla más rápidamente es posible que conviniera hacerla a presión.

Obtención de los cloruros de ácidos

Cloruro de acetilo.—No empleamos el cloruro para esterificar, sino el bromuro, que teníamos de la casa Kahlbaum.

Cloruro de propionilo.

| | |
|-------------------------|-----------|
| Ácido propiónico..... | 5 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 10 — |

Al ácido propionico, colocado en un matracito, se le va agregando,

poco a poco, el cloruro de tionilo. La reacción empieza por sí sola, y no hace falta calentar para iniciarla. Cuando no se nota reacción, se calienta el matraz para terminar ésta, y para desalojar el cloruro de tionilo excedente. Despues se rectifica.

El cloruro de propionilo pasa a 75°.

En todos los cloruros de ácidos que hemos preparado se ha seguido el procedimiento que hemos descrito en la preparación del cloruro de propionilo. En todos la reacción ha marchado muy bien.

En algunos ha habido necesidad de iniciar la reacción calentando; en otros, no. Los rendimientos son en todos casi cuantitativos.

Cloruro de butirilo y cloruro de isovalerilo.—Utilizamos unos de la casa Kahlbaum.

Cloruro de enantilo.—Para la preparación de este cloruro, hemos obtenido primero el aldehido enántico, y por oxidación, el ácido correspondiente. A continuación describimos estas operaciones.

Aldehido enántico (1).—300 gramos de aceite de ricino se destilan en el vacío, hasta que no destilen más, a 200°, recogiendo en un matraz, enfriado con hielo, los líquidos que pasan, que contienen el enantol. Este líquido se redestila a la presión ordinaria, recogiendo lo que pasa a 155°, punto de ebullición del enantol.

Se obtuvieron 40 gramos de aldehido enántico.

Oxidación del aldehido enántico.—Se calienta al baño de María una mezcla de 40 gramos de bicromato potásico, 53,50 de ácido sulfúrico y 120 de agua, y se le agrega poco a poco 40 gramos de aldehido enántico. Conviene operar con refrigerante de refugio. Terminada la adición del enantol se sigue calentando la masa al baño de María para que la reacción termine.

Se pasa la masa a una ampolla de decantación; la capa inferior da por destilación ácido enántico. A la superior se le pasa corriente de vapor de agua sobrecalentado. De los líquidos que pasan se separa la capa superior, que se disuelve en éter y se desecca con cloruro cálcico. Se elimina el éter, y el residuo, ácido enántico impuro; se rectifica en el vacío.

Pasa a 18 mm. a 116°.

Se obtuvieron 15 gramos.

Cloruro de enantilo.

| | |
|-------------------------|-----------|
| Ácido enántico..... | 8 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 25 — |

P/e. 166°.

(1) F. Krafft. A. 10, 1877, p. 2034.

Cloruro de undecenilo.

Ácido undecilénico (1).—Del producto obtenido de la destilación del aceite de ricino en el vacío, y del que se ha separado el enantol, recogiendo lo que pasa a 115° a la presión ordinaria, se obtiene el ácido undecilénico volviéndole a someter a la destilación en el vacío y recogiendo lo que pasa a 165° a 15 mm. de presión. Al enfriarse se solidifica el ácido undecilénico, que sale muy fujo. P/f. 24,5°.

Se obtuvieron 25 gramos.

Cloruro de undecenilo.

| | |
|-------------------------|-----------|
| Ácido undecilénico..... | 5 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 10 — |

P/e. a 14 mm. 128°

Cloruro de palmitilo.

| | |
|-------------------------|-----------|
| Ácido palmitico | 5 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 10 — |

P/e. a 15 mm. 192,5.

Cloruro de dietil-acético.

Ácido dietil-acético.—Cinco gramos de ácido dietil-malónico Kahlbaum p/f 121, p/e 190, se calientan a 170°-180° hasta que deje de desprenderse anhídrido carbónico y la masa quede líquida por enfriamiento. Este producto que queda es el ácido dietil-acético.

Se obtuvieron 4 gramos.

Cloruro de dietil-acetilo.

| | |
|---------------------------|-----------|
| Ácido dietil-acético..... | 4 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 8 — |

P/e. 134°-136°.

Cloruro de piromucilo.

Obtención del furfurol (1).—Se mezcla en un matraz 200 gramos de salvado, 200 de ácido sulfúrico y 600 de agua. Se destilan hasta que pasen 600 c. c. de líquido, que se neutralizan con carbonato sódico: se le agrega 150 gramos de sal común y se destila de nuevo. Se recogen los 200 primeros c. c., que se saturan de sal común, y se le trata con éter. Por destilación de éste queda el furfurol, que se purifica por destilación.

Se obtuvieron 5 gramos.

Esta operación tiene el inconveniente que el matraz con mucha fre-

(1) B. 10, 3035; 11, 1419; 19, 2224, 2228; 27, 3123; 29, 2232.

(2) Emil Fischer: *Guide de préparations organiques*.

cuencia se rompe y en él queda una masa sólida, por lo cual cuesta gran trabajo el limpiarlo; a causa de esto, en el laboratorio, donde eran necesarias mayores cantidades para otras operaciones, adoptaron el siguiente procedimiento: En vez de calentar el matraz directamente, se hace pasar a través de la mezcla vapor de agua sobrecalentado. Operando así, y aumentando en un tercio la cantidad de ácido sulfúrico, conseguimos aumentar considerablemente los rendimientos, eliminando además por completo el riesgo de rotura del matraz. Empleando las mismas cantidades de salvado que por el procedimiento de Fischer, obtuvimos un aumento de más de un tercio. Además, aun empleando mayor cantidad de ácido sulfúrico, no se produce carbonización ni desprendimiento de ácido sulfuroso.

Oxidación del furfurol (1).—En 800 c. c. de agua se disuelven 20 gramos de furfurol y 60 gramos de potasa. Sobre esta disolución, agitando continuamente, se vierte poco a poco 900 gramos de una disolución de permanganato potásico al 3 por 100. Como a la temperatura a que debe operarse no debe ser superior a 10°, al mismo tiempo que se va agregando la disolución de permanganato, se añaden trozos de hielo.

Cuando la oxidación ha terminado se filtra para separar el hidrato man-ganoso, y las aguas filtradas se evaporan en una cápsula, primero a fuego directo, y después a baño de María hasta sequedad. Se cristaliza en alcohol.

Cloruro de piromucilo.

| | |
|-------------------------|-----------|
| Acido piromúcico..... | 3 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 9 — |

P/e. 173°.

Cloruro de exahidro-benzoilo.

| | |
|------------------------------|-----------|
| Acido exahidro-benzoico..... | 2 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 5 — |

P/e. 179°.

Cloruro de fenil-acetilo.

Acido fenil-acético (2).—En un matraz con refrigerante de reflujo se colocan 60 gramos de cianuro potásico disuelto en 55 gramos de agua. Por el refrigerante se agrega poco a poco una mezcla de 100 gramos de cloruro de bencilo y 100 de alcohol. Se calienta tres horas a baño de María. La disolución alcohólica se separa y se destila, recogiendo lo que pasa

(1) Volhard, A. 261. Chavanne. C. r. 133, 167. C. r. 134, 1439. Freumdlér. Bl. 317, 609. Astor. Soc. 79, 516.

(2) B. 14, 1645.

hasta 236°. Esta porción se coloca en un matraz con refrigerante de reflujo con 45 gramos de potasa disueltos en 25 gramos de agua, y se calienta a baño de arena hasta que no se desprenda amoniaco (seis horas). Se destila el alcohol eliminando las últimas porciones en una cápsula a baño de María.

El residuo de la separación del alcohol se disuelve en agua, se filtra, y en el líquido filtrado se precipita el ácido fenil-acético con ácido clorhídrico.

Cloruro de fenil-acetilo.

| | |
|--------------------------|-----------|
| Ácido fenil-acético..... | 5 gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 10 — |

P/e. a 12 mm. 96°.

Cloruro de naftoilo.

| | |
|---|---|
| <i>Naftilamina</i> .—Nitro-naftalina..... | 17 gramos. |
| Hierro..... | 14 — |
| Ácido acético a 30 %..... | 20 — |
| Alcohol..... | Cantidad suficiente para humedecer la masa. |
| Agua..... | |

En un matraz de 500 c. c. se coloca la nitro-naftalina, el hierro, el agua y el alcohol. Después se agrega por pequeñas porciones el ácido acético, no añadiendo nueva cantidad hasta que disminuya la reacción, que empieza por sí sola y es muy violenta. Terminada la adición del ácido acético, y cuando la reacción es muy poca, se calienta el matraz a baño de María hasta que la mezcla tome un color rojizo del óxido férrico. Llegado este momento se añade 50 o 60 c. c. de potasa al 50 por 100, y se arrasta por vapor de agua sobre calentado. La naftilamina cristaliza por enfriamiento del líquido destilado y se separa por filtración.

Nafto-nitrilo.—Preparación del diazoico de la naftalina:

Dos moléculas de ácido clorhídrico.

Una molécula de naftilamina.

Una molécula de nitrito sódico.

Cincuenta gramos de naftilamina se colocan en un vaso con 200 c. c. de agua; se agregan 110 gramos de ácido clorhídrico concentrado (38 gramos de ClH). Se rodea el vaso por una mezcla frigorífica formada por hielo y sal, y se agita continuamente con auxilio de la turbina. En estas condiciones se agrega 32 gramos de nitrito sódico disuelto en la menor cantidad de agua; se va echando poco a poco, cuidando de que no se desprenda ácido nítrico y que no se eleve la temperatura.

Queda un líquido amarillo-oscuro y transparente.

El diazoico así formado y frío, se agrega a la disolución siguiente calentada a baño de María:

| | | |
|-----------------------|-----|---------|
| Sulfato de cobre..... | 66 | gramos. |
| Agua..... | 410 | — |
| Cianuro potásico..... | 75 | — |

Se produce gran reacción con abundante desprendimiento de gases; terminada la adición del diazoico, y cuando cesa el desprendimiento de nitrógeno, se calienta varias horas a baño de María.

El nitrilo se separa arrastrándolo por vapor de agua sobre calentado. El arrastre es muy lento, y la operación requiere varias horas.

Por enfriamiento de los líquidos destilados, cristaliza el nitrilo que se separa por filtración. De este modo se obtiene ya bastante puro (funde a 39°) y puede emplearse directamente para la obtención del ácido. (P/f. 37°.)

Se obtuvieron 12 gramos.

Saponificación del nitrilo con sosa (1).

| | | |
|----------------------------|-----|---------|
| Nafto-nitrilo..... | 12 | gramos. |
| Hidrato sódico..... | 7,5 | — |
| Alcohol de 90 por 100..... | 55 | c. c. |

Esta fórmula se hizo en dos tubos, que se cerraron y calentaron en el horno Gattermann cuatro horas a 160°.

Después de frío se abrió el tubo y se echó agua para disolver la sal sódica del ácido naftoico. De esta disolución, después de filtrada, se precipitó el ácido naftoico por adición de ácido clorhídrico. De los líquidos filtrados extrae aún el éter una pequeña cantidad de ácido que queda como residuo por evaporación del disolvente.

Se obtuvieron 11 gramos.

Cloruro de naftoilo.

| | | |
|-------------------------|----|---------|
| Ácido naftoico..... | 5 | gramos. |
| Cloruro de tionilo..... | 10 | — |

Punto ebullición a 15 mm. 155°-156°.

(1) B. 20, 242; 21, R. 834. Eng. Bamberg y M. Philips.

Preparación y análisis de los distintos ésteres obtenidos a partir de la dimetil-amino-dimetil-ethyl-carbinol y los cloruros de ácido descritos anteriormente.

Derivado del ácido acético.—El bromhidrato se obtiene bien cristalizado al hacer reaccionar el bromuro de acetilo sobre la base de la estovaina disueltos en benzol, agregando después éter anhidro. Hemos preparado también el clorhidrato, que es más higroscópico que el bromhidrato. Es muy soluble en agua y alcohol.

Derivado del ácido propiónico.—Cristaliza fácilmente. Es higroscópico. Muy soluble en agua y alcohol.

Determinación del cloro (Volhard).—0,1274 grs. de subs. gastan 5,765 dis. c. c. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{10} H_{22} O_2 NCl$ | 15,868 |
| Encontrado..... | 15,838 |

No cristaliza el cloroaurato.

Derivado del ácido butírico.—El clorhidrato cristaliza fácilmente en laminillas, muy solubles en agua y alcohol.

Determinación del cloro.—0,2030 grs. de subs. gastan 8,654 c. c. dis. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{11} H_{24} O_2 NCl$ | 14,947 |
| Encontrado..... | 14,926 |

Cloroaurato.—Lo da fácilmente y se obtiene muy bien cristalizado en agua. P/f. 61°-62°.

Determinación del oro.

| | |
|---|-------------------------------------|
| Peso a analizar..... | 0,1842 |
| Pérdida de peso..... | 0,0006 (3 horas a la estufa vapor.) |
| Peso del oro..... | 0,0678 |
| Oro calc. por 100 para el compuesto normal..... | 37,13 |
| Encontrado | 36,92 |

Derivado del ácido isovaleriánico.—El clorhidrato cristaliza en el benzol en unas laminillas, muy solubles en agua y alcohol. Es muy higroscópico.

Cloroaurato.—Cristaliza en agua y alcohol en unas agujas que funden a 77°-78°.

Determinación del oro.

| | |
|---|--------|
| Peso a analizar..... | 0,1882 |
| Pérdida de peso..... | 0,0006 |
| Peso del oro..... | 0,0673 |
| Oro calc. por 100 para el compuesto normal. | 36,18 |
| Encontrado | 35,86 |

Derivado del ácido enántico.—Cristaliza en el benzol en unas agujitas que se apelmazan al filtrarlas, formando una masa dura. Es tan higroscópico, que cualquier indicio de agua le impide cristalizar. Para que cristalice, a pesar de usar benzol muy seco, hay que agregar varias veces éter anhidro. Es soluble en agua, dando una solución que produce espuma al agitarse. Soluble en alcohol.

Cristaliza disolviéndolo en benzol caliente y agregando éter anhidro.

Determinación del cloro.—0,1312 de subs. gastan 4,6378 c. c. de dis. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| C ₁₄ H ₃₀ O ₂ NCI..... | 12,643 |
| Encontrado..... | 12,652 |

No hemos conseguido obtener cristalizado el cloroaurato ni el cloroplatinato.

Derivado del ácido undecilénico.—Cristaliza en láminas de aspecto y consistencia de cera. Es muy higroscópico, poco soluble en agua, dando una solución que produce espuma al agitarse, que tarda algún tiempo en desaparecer.

Determinación del cloro.—El análisis del cloro no puede determinarse por el procedimiento de Volhard, pues después de agregar el nitrato de plata, la solución va tomando un color violáceo que impide ver el límite, por lo que se hizo por gravimetría.

0,2454 grs. de subs. dan 0,1038 de cloruro argéntico.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| C ₁₈ H ₃₆ O ₂ NCI..... | 10,638 |
| Encontrado..... | 10,431 |

No se ha conseguido obtener cristalizado el cloroaurato ni el cloroplatinato.

Derivado del ácido palmitico.—Como el anterior, cristaliza en láminas con aspecto y consistencia de cera, que se apelmazan al filtrarse,

hasta tal punto, que impide pasar el éter a través de su masa, por lo que hay que recogerlo sobre plato. De este modo se obtiene formando un polvo blanco muy suelto. No es apenas higroscópico. Es muy poco soluble en agua, y sus soluciones tienen aspecto jabonoso. P/f. 61°-62°.

Determinación del cloro.—0,1634 grs. de subs. gastan 3,9 c. c. dis. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|-------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{23} H_{48} O_2 NCl$ | 8,754 |
| Encontrado | 8,460 |

Cloroaurato.—P/f. 58°-59°.

Determinación del oro.

| | |
|---|--------|
| Peso a analizar | 0,1882 |
| Pérdida de peso | 0,0006 |
| Peso del oro | 0,0521 |
| Oro calculado por 100 para el compuesto | |
| normal | 28,20 |
| Encontrado | 27,80 |

Derivado del ácido dietil-acético.—Se obtiene cristalizado en el benzol. Es soluble en agua y alcohol. Es higroscópico.

Cloroaurato.—P/f. 100°-101°.

Determinación del oro.

| | |
|---|--------|
| Peso a analizar | 0,1618 |
| Pérdida de peso | 0,0020 |
| Peso del oro | 0,0567 |
| Oro calculado por 100 para el compuesto | |
| normal | 35,27 |
| Encontrado | 35,04 |

Derivado del ácido exahidro-benzoico.—Es muy higroscópico. Sus cristales tardan mucho tiempo en endurecerse. Es soluble en agua y alcohol.

Determinación del cloro.—0,1230 grs. de subs. gastan 4,514 c. c. dis. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{14} H_{28} O_2 NCl$ | 12,792 |
| Encontrado | 12,845 |

Cloroaurato.—P/f. 87°-88°.

Determinación del oro.

| | |
|---|----------------|
| Peso a analizar..... | 0,1656 |
| Pérdida de peso..... | Se descompuso. |
| Peso del oro..... | 0,0571 |
| Oro calculado por 100 para el compuesto normal..... | 34,53 |
| Encontrado..... | 34,44 |

Derivado del ácido fenil-acético.—Se obtiene cristalizado en el benzol. Es higroscópico. Soluble en agua y alcohol.

Determinación del cloro.—Se hizo por gravimetría, desecando la substancia en el vacío a 50°.

0,1295 grs. de subs. dan 0,0659 grs. de cloruro argéntico.

| | |
|---|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{15} H_{24} O_2 NCl$ | 12,434 |
| Encontrado..... | 12,432 |

No cristaliza el cloroaurato ni el cloroplatinato.

Derivado del ácido piromúcico.—El clorhidrato se cristalizó de agua. Es soluble en unas 24 partes de agua fría y en 4 de agua caliente. P/f. 188°.

Determinación del cloro.—0,1625 grs. de subs. gastan 6,288 c. c. de dis. 1/10 N. de nitrato de plata.

| | |
|---|--------|
| Cloruro calculado por 100 para la fórmula | |
| $C_{12} H_{20} O_3 NCl$ | 13,523 |
| Cloro encontrado | 13,736 |

Cloroaurato.—P/f. 101°-102°.

Determinación del oro.

| | |
|---|--------|
| Peso a analizar..... | 0,1628 |
| Pérdida de peso..... | 0,0002 |
| Peso del oro..... | 0,0557 |
| Oro calculado por 100 para el compuesto normal..... | 34,62 |
| Encontrado..... | 34,25 |

Derivado del ácido naftoico.—Cristaliza disolviendo en benzol caliente y agregando después gasolina. Es poco higroscópico. Soluble en agua y alcohol. P/f. 175°-176° (no muy claro).

Determinación del cloro.—0,1995 grs. de subs. dan 0,0913 de cloruro argéntico.

| | |
|--|--------|
| Cloro calculado por 100 para la fórmula | |
| C ₁₈ H ₂₄ O ₂ NCl | 11,041 |
| Encontrado | 11,458 |

Cloroaurato.—P/f. 109°-110°.

Derivado del ácido tálico.—Los cristales son blandos y no se consigue separar por filtración. Para separar el éster, nosotros lo hemos separado del benzol por decantación, lavando varias veces con éter y disolviéndole en agua. Por evaporación de ésta, queda un residuo siruposo, con el que se hicieron los ensayos fisiológicos.

Cloroaurato.—P/f. 154°-155°. Hay que disolver el éster en agua y alcohol, acidular con ácido clorhídrico, calentar y después añadir el cloruro de oro para obtenerlo bien cristalizado. Se ha cristalizado en agua y alcohol y secado a la estufa de vacío a 50°, no perdiendo de peso. A pesar de haber operado en estas condiciones, los varios análisis que se han hecho no han sido buenos, ni concuerdan con ninguno de los cálculos que se han hecho, como se ve a continuación:

| | |
|---|-------|
| Oro calculado para 2 mol. de cloruro de oro.... | 36,78 |
| — — 1 — — | 25,26 |
| — — 2 — — con | |
| pérdida de 2 de ácido clorhídrico..... | 39,51 |
| Oro calculado para 1 mol. de cloruro de oro con | |
| pérdida de 1 mol. de ácido clorhídrico..... | 26,91 |
| Oro encontrado..... | 32,75 |
| Oro encontrado..... | 32,45 |

Estas diferencias no pueden atribuirse ni a agua ni a alcohol de cristalización, pues no perdió de peso ni a 100°, ni a la estufa de vacío a 70°.

Estudio farmacológico del poder anestésico.—Estudio acerca de las propiedades anestésicas de los cuerpos obtenidos

Un estudio completo acerca del poder anestésico de un producto nuevo con miras a su aplicación práctica exige, en primer término, una determinación y análisis de sus propiedades tóxicas; mas como el objeto de nuestro trabajo era el averiguar la influencia que los radicales ácidos pudieran ejercer sobre el poder anestésico de la base de la estovafna, hemos prescindido expresamente de averiguar el poder tóxico de cada uno de los

compuestos por nosotros obtenidos, reservándonos el ocuparnos en otra ocasión de este particular. En cuanto al examen de las propiedades específicamente anestésicas puede comprender diversas particularidades, a saber: determinación de la acción anestesiante sobre las terminaciones nerviosas sensibles, sobre la excitabilidad nerviosa y sobre la conductibilidad del nervio.

La determinación del poder anestesiante sobre las terminaciones nerviosas sensibles puede hacerse en muy diversas formas. Primeramente se puede pincelar una mucosa o un epitelio, que por sus condiciones permita la fácil penetración de la substancia a examinar, y observar, en primer término, si el producto tiene efectivamente alguna acción anestésica, y luego, si la hay, qué relación existe entre la concentración y el tiempo que tarda en mostrar sus efectos, comparándola con los de una substancia de poder anestésico conocido. Otro procedimiento utilizable, propuesto por Scleich, consiste en inyectar debajo de la epidermis unas gotas del cuerpo a examinar disuelto en una solución fisiológica de cloruro sódico; esperar a que se produzca la anestesia, relacionándolo, como anteriormente, con el comportamiento de otro cuerpo conocido.

Ambos procedimientos son susceptibles de mayor afinamiento si en vez de limitarse a determinar el momento de absoluta insensibilidad se va observando, por medio de un estesiómetro, qué curva sigue la marcha de la anestesia. De todas maneras, estos procedimientos tienen un vicio de origen, consistente en que el sujeto de experimentación es el hombre y los resultados van envueltos de una falta de objetividad, a la que se acumulan los errores procedentes de acostumbramiento, sugestibilidad, variaciones individuales, sólo combatibles haciendo tal cantidad de experimentos y con tantos sujetos diferentes que los resultados adquirieran un valor estadístico, lo cual, en la mayoría de los casos, es de difícil, si no imposible, realización.

Hay, sin embargo, manera de averiguar cuantitativamente, y con una exactitud completa, el grado de acción anestesiante de un cuerpo dado sobre las terminaciones nerviosas sensibles. Es ésta la de determinar las variaciones que sufre el antró de excitación de un reflejo y el momento en que la excitabilidad desaparece bajo la acción de un anestésico. Sabido es que si se pincha, mejor aún, se excita eléctricamente, la piel de las extremidades de una rana, ésta reacciona contrayéndola. Si se suprime la acción inhibidora y en cierto grado modificativa del cerebro, decapitando el animal, se obtiene un preparado de una gran sensibilidad y que además reacciona cuantitativamente, en forma tal que para una intensidad determinada de la excitación el antró de reacción es constante. Pues bien: si

con un preparado semejante se estudian las variaciones que el antro de excitación sufre y el tiempo necesario para la abolición total de los reflejos, tendremos la posibilidad de efectuar con precisión las medidas antes mencionadas (1).

Este método permite, por lo tanto, medir con exactitud la acción anestésica de un cuerpo sobre las terminaciones nerviosas sensibles; pero, a pesar de ello, no es éste el procedimiento más adecuado para valorar comparativamente un anestésico por las siguientes razones: La terminación nerviosa, tanto la motora como la sensible, pero principalmente esta última, es de una gran susceptibilidad, y no tolera fácilmente sin vulnerarse la acción prolongada y repetida de substancias rara vez totalmente inócuas; además se fatiga rápidamente, introduciéndose así un nuevo factor que altera los resultados y hace más difícil una interpretación irreprochable. Conviene, por lo tanto, emplear un método exento de estos inconvenientes, y para ello tenemos que recurrir al estudio de la acción anestésica sobre la irritabilidad o la conductibilidad del nervio. Conviene advertir que estas dos propiedades del nervio no son identificables, pues puede desaparecer la una independiente de la otra. Es este un hecho conocido ya hace mucho tiempo, y sobre el cual insistimos por la importancia que su conocimiento tiene para la selección del procedimiento más adecuado a nuestros fines. Duchenne de Boulogne demostró en ciertos casos de intoxicación con el plomo que se puede observar, en ocasiones, inexcitabilidad de un nervio, sin que por ello deje de transmitir los impulsos del sistema nervioso central. Un fenómeno similar se observa en los nervios comprimidos, según puso de manifiesto Shiff, demostrando que mientras la excitación por encima de la zona lesionada sigue produciendo los efectos normales, no sucede lo mismo si se excita por debajo de dicha zona. A la inversa puede, en condiciones determinadas, desaparecer la conductibilidad sin que esté disminuida la excitabilidad. Por ejemplo, el alcohol y el éter, al actuar sobre el nervio, convierten la zona sobre que obran en inexcitable, no obstante lo cual sigue conduciendo los impulsos que parten de otra región estimulada, y que no ha estado sometida a la acción de alguna de estas substancias. En cambio, el anhídrido carbónico suprime la conductibilidad y deja intacta la excitabilidad.

Para valorar los efectos anestésicos de un producto es más convenien-

(1) Claro que lo mismo que con una rana puede hacerse el experimento con un conejo o cualquier otro mamífero; pero se complicaría enormemente la técnica sin que (se sabe experimentalmente) se obtuviera alguna ventaja práctica.

te examinar, en primer término, qué efectos tiene éste sobre la conductibilidad por las siguientes razones: primero, en sus aplicaciones prácticas se atiende principalmente a la intensidad con que sobre dicha propiedad del nervio obra un anestésico; sencillamente, porque una vez abolida la conductibilidad no importa la acción excitante que se provoque en situación distal del nervio anestesiado; es decir, hacia la periferia; y segundo, porque el probar los efectos que un anestésico ejerce sobre la excitabilidad supone el empleo de un excitante mecánico difícilmente regulable y, por lo tanto, impropio, de no exponerse a las complicaciones que el empleo de la corriente eléctrica, actuando sobre la zona que está en contacto con el cuerpo en estudio, acarrea.

Por todas estas razones, hemos juzgado de mayor interés y valor el atender al comportamiento de la conductibilidad nerviosa bajo la acción

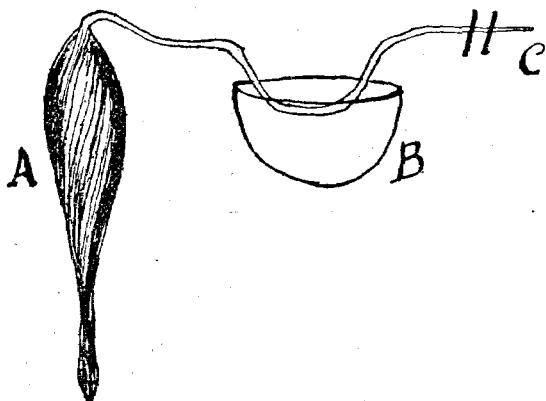


Fig. 1.

de nuestros presuntos anestésicos, tanto más cuanto que disponemos de un método de gran precisión y de una relativa sencillez técnica, cual es el que pasamos a describir. Previamente haremos una salvedad para prevenir cualquier objeción posible. Es verdad que, según veremos, hemos utilizado en nuestras valoraciones la medida del poder anestésico sobre la conductibilidad de un nervio motor, siendo así que en la práctica se buscan efectos anestésicos sobre nervios sensitivos; pero es de advertir que no existe diferencia en el comportamiento de los nervios sensitivos y motores con respecto a los anestésicos más que en el orden cuantitativo, y siempre en forma tal que es más fácil producir la insensibilidad y trastorno de conducción en un nervio sensitivo que en un motor, de modo

que por este hecho los resultados tienen aún un valor más efectivo y seguro.

Consiste el método por nosotros empleado en inmergir un trozo de nervio de un preparado neuromuscular en un pequeño dedalito y excitar el nervio, proximal de la zona inmersa, por medio de una corriente eléctrica, observando en qué momento se aprecia una disminución en la respuesta a la excitación, y cuándo desaparece por completo la reacción. El adjunto esquema de la figura núm. 1 indica la forma en que se efectúa la inmersión y la excitación. A es el músculo; B es el depósito que contiene la solución cuyos efectos se desea conocer, y C es la parte del nervio que se excita. A fin de apreciar con mayor exactitud en qué momento empieza a producirse una acción sobre el nervio, hemos registrado gráficamente las contracciones del músculo. Como excitante hemos utilizado los choques de un aparato de inducción de Kronecker, empleando siempre

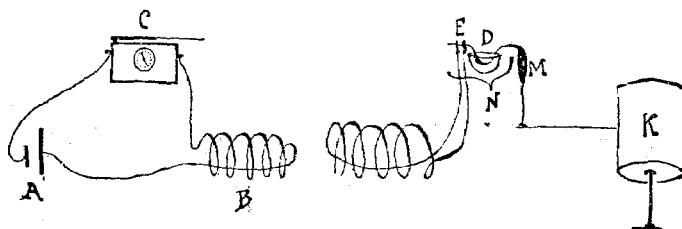


Fig. 2

una distancia tal del carrete, que se producían contracciones máximas de apertura, pero sin que la intensidad fuera suficiente para obtener contracciones de cierre.

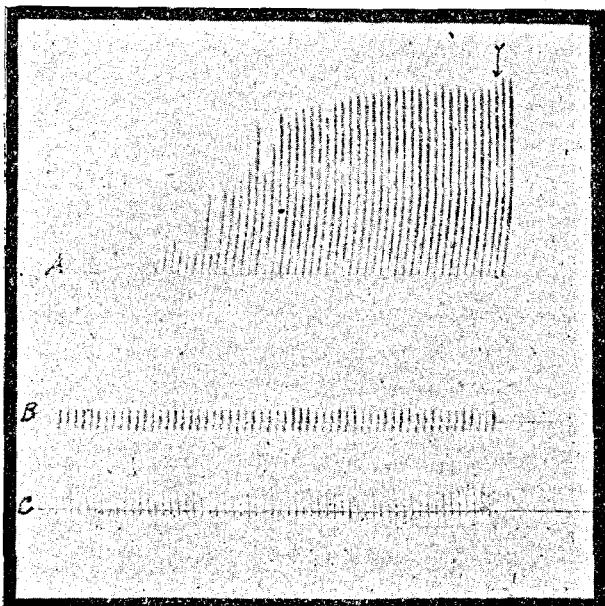
Al principio excitábamos abriendo y cerrando el circuito a mano, con lo cual la sucesión de las excitaciones no era perfectamente regular; más pronto buscamos el medio de hacer que los cierres se produjeran automáticamente y con regularidad, valiéndonos de un cronógrafo que cada minuto cerraba el circuito correspondiente. Los músculos fueron colocados en todos los experimentos en una cámara húmeda, a fin de evitar la desecación y mantener los preparados en las mejores condiciones de vitalidad. Al comienzo empleamos electrodos corrientes, más adelante hemos usado electrodos impolarizables, aunque la experiencia nos ha mostrado que los primeros son igualmente utilizables, sin duda porque la duración de los choques de inducción es tan corta, que no se llegan a producir fenómenos de polarización.

El esquema de la figura 2, simplificado, pues no se incluye el montaje

de la señal del tiempo ni de las excitaciones, da una idea del artificio por nosotros empleado. A son los acumuladores, B el aparato de inducción, C el cronógrafo encargado de cerrar cada minuto el circuito, D el depósito que contiene la substancia en examen, E los electrodos, M el músculo gemelo de la rana sujeto a una palanca miográfica para inscribir sus contracciones, N el nervio, K el cilindro registrador.

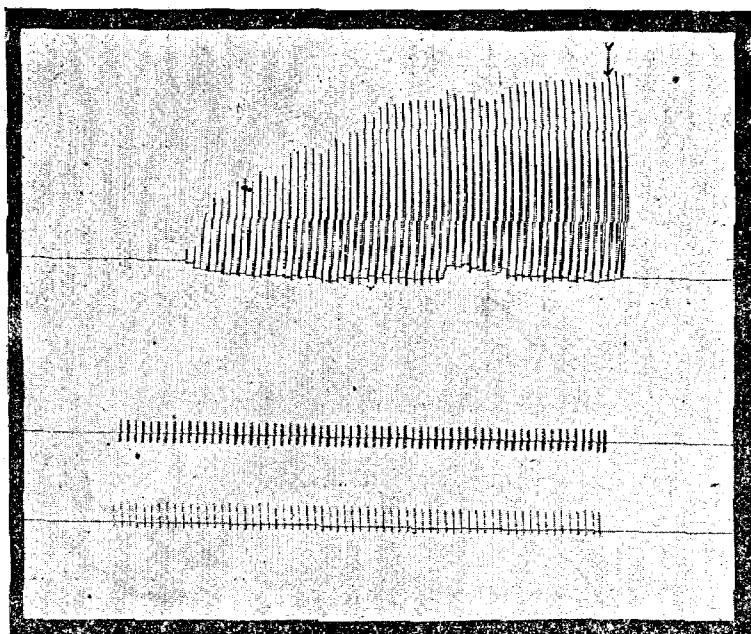
En cuanto al preparado, nos hemos valido del gemelo de la rana con su correspondiente nervio. Su preparación se resume a las siguientes operaciones: Decapitación de la rana; destrucción de la medula; devisceración; despellejamiento del animal; limpieza de la cavidad abdominal; ligadura y sección de los plexos lumbo-sacros; disecación hasta el muslo; preparación del ciático hasta la región poplítea; sección en masa de la musculatura del muslo; corte del fémur; incisión en el tendón de Aquiles por debajo del hueso sesamoide correspondiente; preparación del gemelo hasta la articulación de la rodilla; corte a través de dicha articulación, con o cual se ha obtenido el preparado.

Las soluciones empleadas en todos los casos son $1/10$ N. Las reproducciones de las gráficas hechas con papel fotográfico, están invertidas, y, por lo tanto, hay que leerlas de derecha a izquierda.



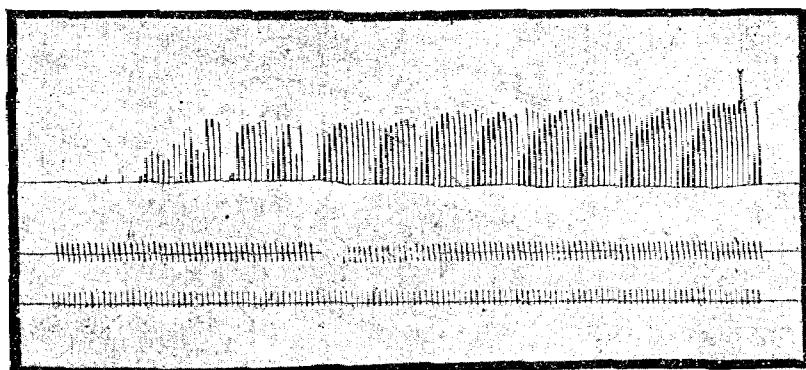
DERIVADO DEL ÁCIDO
ACÉTICO

- A, contracción muscular.
B, señal eléctrica.
C, cronógrafo: tiempo en minutos.
↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 23°.
Anestesia total a los 42'.



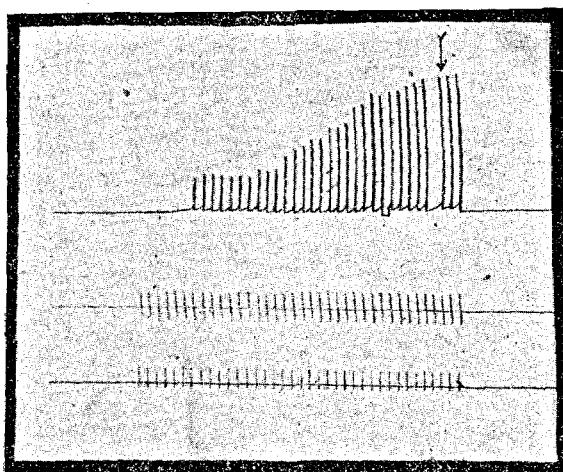
DERIVADO DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

- ↓ Se coloca la substancia.
- Se inicia claramente la anestesia a los 24'.
- Anestesia total a los 57'.
- Cronógrafo: tiempo en minutos.



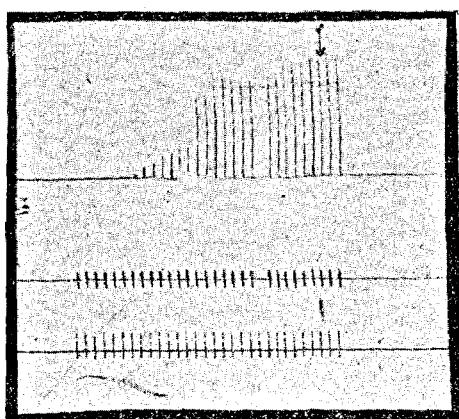
DERIVADO DEL ÁCIDO BUTÍRICO

- ↓ Se coloca la substancia.
- Anestesia total a la hora 47'.
- Cronógrafo: tiempo en minutos.



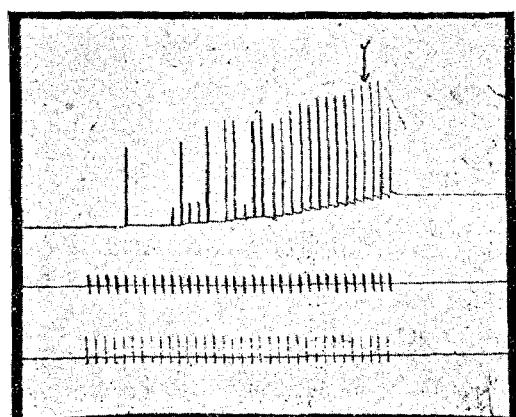
DERIVADO DEL ÁCIDO
ISOVALERIÁNICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 10'.
Anestesia total a los 30'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.



DERIVADO DEL ÁCIDO
ENANTÍLICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 6'.
Anestesia total a los 23'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.



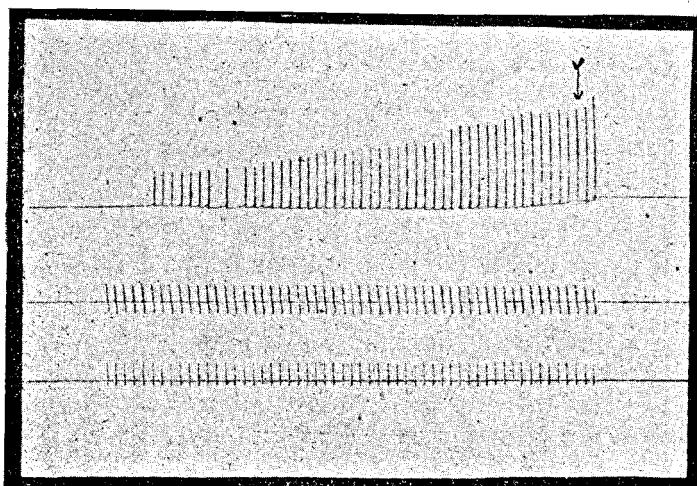
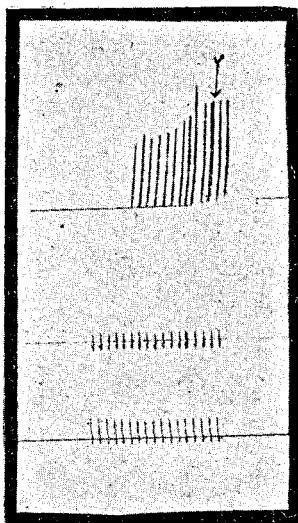
LOS DOS GEMELOS DE UNA MISMA RANA

ESTOVAÍNA

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 7'.
Anestesia total a los 22'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.

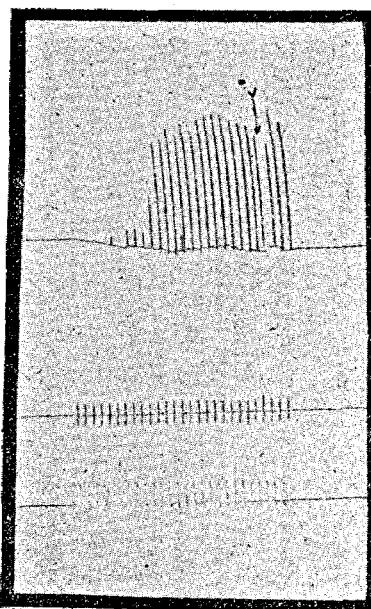
DERIVADO DEL ÁCIDO UNDECILÉNICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 4'.
Anestesia total a los 11'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.



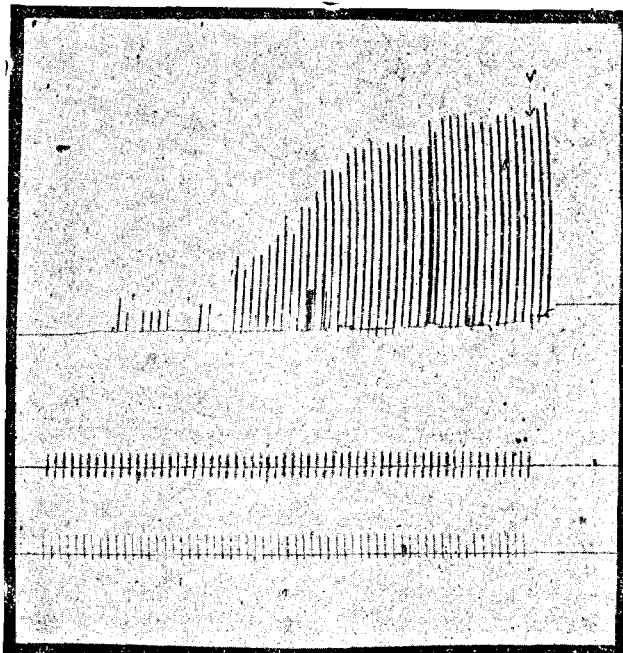
DERIVADO DEL ÁCIDO PALMÍTICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 15'.
Anestesia total a los 50'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.



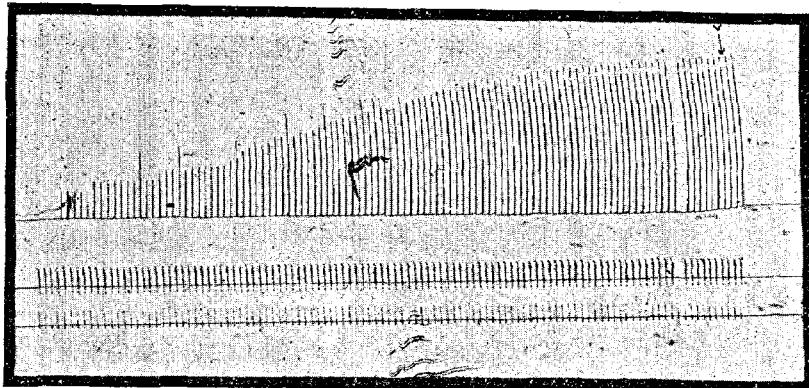
DERIVADO DEL ÁCIDO DIETIL-ACÉTICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 16'.
Anestesia total a los 23'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.



DERIVADO DEL ÁCI-
DO DIETIL-ACÉTICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 15'.
Anestesia total a los 52'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.

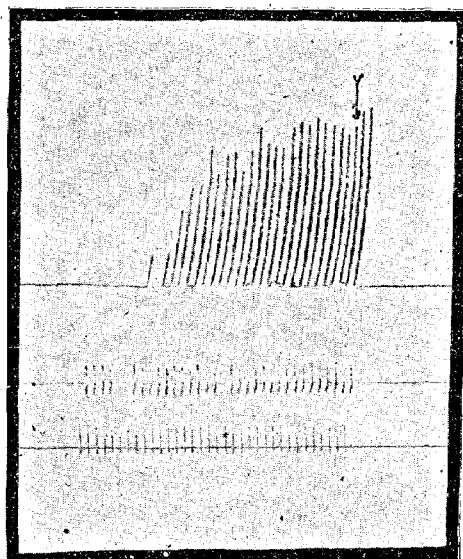


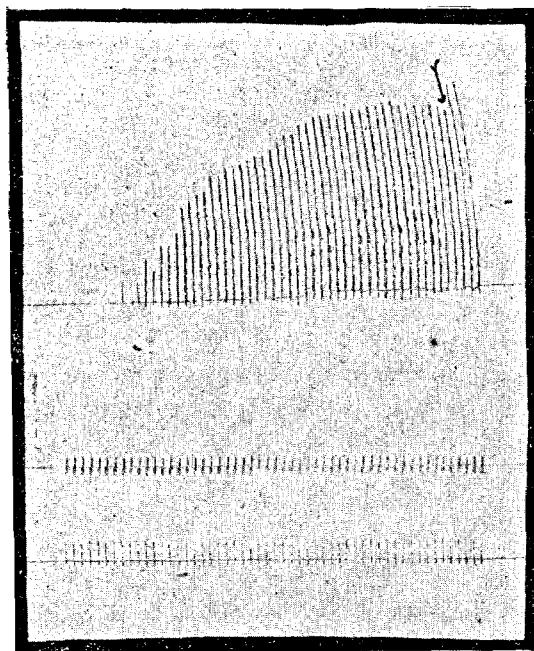
DERIVADO DEL ÁCIDO DIETIL-ACÉTICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 41'.
Anestesia total a la hora y 43'.

DERIVADO DEL ÁCIDO EXAHIDRO-
BENZOICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a los 10'.
Anestesia total a los 25'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.





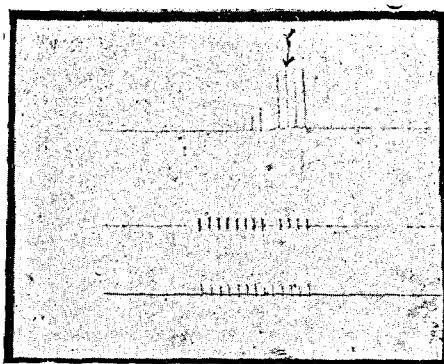
DERIVADO DEL ÁCIDO PIROMÚCICO

- ↓ Se coloca la substancia.
- Se inicia claramente la anestesia a los 15'.
- Anestesia total a los 48'.
- Cronógrafo: tiempo en minutos.

LOS DOS GRAMOS DE UNA MISMA RANA

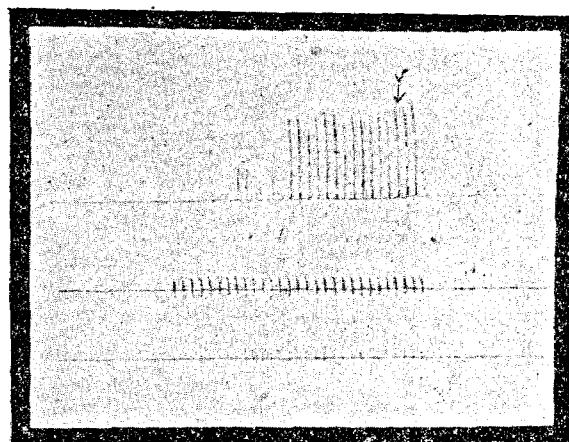
DERIVADO DEL ÁCIDO
FENIL-ACÉTICO

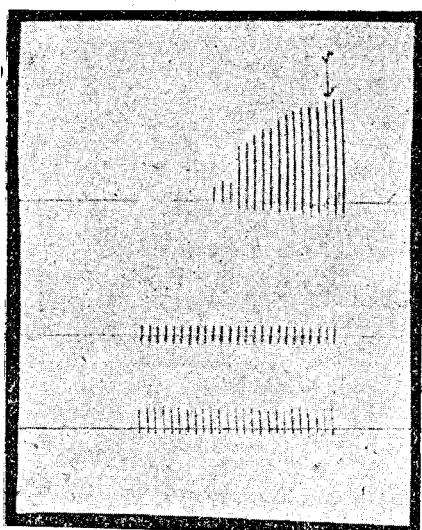
- ↓ Se coloca la substancia.
- Se inicia claramente la anestesia a los 3'.
- Anestesia total a los 7'.
- Cronógrafo: tiempo en minutos.



ESTOVAÍNA

- ↓ Se coloca la substancia.
- Se inicia claramente la anestesia a los 13'.
- Anestesia total a los 20'.
- Cronógrafo: tiempo en minutos.





DERIVADO DEL ÁCIDO TÁLICO

↓ Se coloca la substancia.
Se inicia claramente la anestesia a
los 8'.
Anestesia total a los 16'.
Cronógrafo: tiempo en minutos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.º Se han introducido algunas modificaciones, que mejoran el rendimiento en la obtención del furfurol.
- 2.º Se ha descrito minuciosamente y se han hecho pequeñas modificaciones de técnica en los preparados de algunas substancias que no están detalladas en la bibliografía (disolución bencénica de dimetil-amina, diazoico de la naftilamina, obtención del nitrilo, etc.).
- 3.º Se han obtenido y analizado los siguientes cuerpos, no descritos hasta ahora: los clorhidratos de los ésteres del dimetil-amina-dimetil-etil-carbinol, con los ácidos propiónico, butírico, enántico, undecilénico, palmitíco, exahidro-benzoico, piromúcico, fenil-acético, naftoico y tálico.
- 4.º Se han preparado y analizado los clorauratos de los ésteres, que van indicados en la parte experimental.
- 5.º Se ha ensayado la acción anestésica sobre la conductibilidad del nervio ciático de la rana, de los clorhidratos de los ésteres indicados en la conclusión núm. 3, y la de los ya descritos de los ácidos acético, valeriánico y dietil-acético.
- 6.º Se ha comprobado experimentalmente nuestra hipótesis que atribuye el poder anestésico, más que al carácter químico del radical ácido, al peso molecular.